

水平,促进血管内皮功能改善,减少 MACE 发生。

参考文献

- [1] 陈心涛,王丁仓,王彦鹤. 替格瑞洛联合阿司匹林对冠心病 PCI 术后病人凝血功能、血小板聚集率及炎症因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 196-199.
- [2] 龚鸿霞,曹晓亮,龚俊平. 替罗非班联合阿托伐他汀治疗急性冠脉综合征合并心律失常的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(6): 590-593.
- [3] 杨军,许波,冯维,等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗冠心病疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(3): 383-385.
- [4] 李建勇. 阿托伐他汀联合替罗非班对冠心病经皮冠状动脉介入治疗后炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(20): 3439-3441.
- [5] 白洁,杨帮国,韩谨阳. 替罗非班对冠心病经皮冠状动脉介入术后患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 2967-2970.
- [6] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 218-227.
- [7] 赵继先,柯昌巧. 他汀类药物联合替罗非班治疗冠心病 PCI 术后的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(5): 601-603.
- [8] 叶海标,谢帝标. 阿托伐他汀对冠心病患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(2): 166-169.
- [9] 汪念东,徐先进,农彦林,等. 阿托伐他汀对老年冠心病患者 PCI 术后造影剂肾病的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 31-34.
- [10] 雷晓敏,曹蕊. 替罗非班对冠心病 PCI 术患者血管内皮功能及 MMP-9 的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(22): 2872-2875.
- [11] 韩娟萍,张卫泽,张汉平,等. 氯吡格雷联合替罗非班用于 STEMI 患者 PCI 术后的抗血小板治疗及对血清炎症因子的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(10): 1410-1413.
- [12] 吴佳逢,孟娟,吴强. 早期应用替罗非班对冠心病 PCI 术后患者血小板功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 107-109.

(收稿日期:2021-07-31 修回日期:2021-12-27)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 07. 024

ApoE 基因多态性与两种他汀类药物降脂疗效的关系

张 强

北京市顺义区医院检验科,北京 101300

摘 要:目的 探讨使用瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片进行降脂治疗的患者载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与降脂疗效的关系。**方法** 采用 PCR-荧光探针法对服用瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片的患者进行 ApoE 基因分型检测,分析不同 ApoE 基因型别的患者治疗后血脂水平。**结果** 人群中 ApoE 基因呈多态性分布,其中 ε3 等位基因分布频率最高(84.8%);治疗后瑞舒伐他汀组组内比较:E2/E3 基因型与 E3/E3 基因型患者血清 TC、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而 E3/E3 基因型与 E3/E4 基因型,以及 E2/E3 基因型与 E3/E4 基因型患者血清 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后阿托伐他汀组组内比较:E2/E3 基因型与 E3/E3 基因型、E3/E3 基因型与 E3/E4 基因型、E2/E3 基因型与 E3/E4 基因型患者血清 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片治疗 E2/E3 基因型患者后的血清 TC 和 LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 人群中 ApoE 基因呈多态性分布,这种多态性与他汀类药物降脂疗效关系密切,瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片在 E2/E3 基因型和 E3/E3 基因型人群中降脂疗效优于 E3/E4 型患者。

关键词:载脂蛋白 E; 多态性; 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)07-0953-04

近年来,随着社会经济发展及人群饮食结构变化,我国人口的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显升高,成人血脂异常患病情况及相关疾病负担将继续加重。以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)或总胆固醇(TC)升高为特点的血脂异常是心脑血管疾病发生的重要危险因素,降低 TC 和 LDL-C 水平可明显降低动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的发病率与病死率。目前,他汀类药物作为调节血脂的首选治疗药物,在调节血脂水平上作用明显,但不同人群存在

药效差异^[1],有研究报道这种疗效差异与载脂蛋白 E(ApoE)基因的多态性相关^[2]。本研究对不同 ApoE 基因型人群的血脂水平进行研究,比较瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片的降脂疗效,为临床合理用药提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 6—12 月在本院心脏内科和神经内科使用瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片进行降脂治疗的 260 例患者作为研究对象。使

用瑞舒伐他汀钙片的患者 146 例纳入瑞舒伐他汀组,使用阿托伐他汀钙片的患者 114 例纳入阿托伐他汀组。所有入选患者均已排除患有严重肝肾功能损伤疾病,住院期间均在本院餐厅统一就餐。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏 LightCycler480 型实时荧光 PCR 仪进行 ApoE 基因分型检测,试剂为武汉友芝友医疗科技有限公司生产的人类 SLOCO1B1 和 ApoE 基因多态性检测试剂盒。采用贝克曼 5800 全自动生化分析仪进行 TC 和 LDL-C 检测,试剂由中生北控生物科技股份有限公司生产。全血基因组 DNA 提取采用天根生化科技(北京)有限公司的血液基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)。

1.3 方法 收集患者经瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片降脂治疗 4 周后的血液标本 2 份,1 份血液标本以 $1\ 500\times g$ 离心 15 min 分离血清,用于血脂水平检测;1 份血液标本采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝,用于 ApoE 基因分型检测。血清 TC 采用酶比色法检测,LDL-C 采用直接清除法检测。ApoE 基因型采用 PCR-荧光探针法检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 ApoE 基因型与等位基因频率的分布情况 在所有研究对象中 ApoE 基因中 $\epsilon 3$ 等位基因分布频率最高,基因型 E3/E3 出现频率最高。瑞舒伐他汀组和阿托伐他汀组的 ApoE 等位基因和基因型分布频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清 TC 和 LDL-C 水平的比较 治疗前两组间及组内不同基因型患者 TC 和 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后瑞舒伐他汀组组内比较:E2/E3 基因型与 E3/E3 基因型患者血清 TC、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而 E3/E3 基因型与 E3/E4 基因型,以及 E2/E3 基因型与 E3/E4 基因型患者血清 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后阿托伐他汀组组内比较:E2/E3 基因型与 E3/E3 基因型、E3/E3 基因型与 E3/E4 基因型、E2/E3 基因型与 E3/E4 基因型患者血清 TC、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组间比较:除 E2/E3 基因型外,两组间相同基因型患者间血清 TC 和 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 ApoE 基因型与等位基因频率分布情况比较

组别	n	基因型(n)			等位基因[n(%)]		
		E2/E3	E3/E3	E3/E4	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
阿托伐他汀组	114	10	79	25	10(4.4)	193(84.6)	25(11.0)
瑞舒伐他汀组	146	20	102	24	20(6.8)	248(84.9)	24(8.2)
合计	260	30	181	49	30(5.8)	441(84.8)	49(9.4)

表 2 两组患者血清 TC 和 LDL-C 水平的比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	基因型	n	TC		LDL-C	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
瑞舒伐他汀组	E2/E3	20	5.43 $\pm$ 1.12	3.95 $\pm$ 0.93	2.78 $\pm$ 1.05	1.91 $\pm$ 0.60
	E3/E3	102	5.51 $\pm$ 1.11	4.11 $\pm$ 1.06	2.89 $\pm$ 0.88	2.17 $\pm$ 0.71
	E3/E4	24	5.67 $\pm$ 1.49	4.58 $\pm$ 0.88	2.83 $\pm$ 1.06	2.52 $\pm$ 0.75
阿托伐他汀组	E2/E3	10	5.32 $\pm$ 1.22	3.64 $\pm$ 0.65	2.75 $\pm$ 0.81	1.78 $\pm$ 0.59
	E3/E3	79	5.56 $\pm$ 1.21	4.06 $\pm$ 0.93	2.86 $\pm$ 0.76	2.28 $\pm$ 0.73
	E3/E4	25	5.46 $\pm$ 1.56	4.52 $\pm$ 0.85	2.96 $\pm$ 1.22	2.70 $\pm$ 0.62

2.3 两组患者治疗后血清 TC 和 LDL-C 水平的四分位数结果 两组患者治疗后,E2/E3 与 E3/E3 基因型患者血清 TC 水平的 Q2 均低于 4.10 mmol/L(2016 版中国成人血脂异常防治指南推荐的理想水平),E3/E4 基因型患者 Q2 均超过 4.10 mmol/L。80% 的 E2/E3 与 E3/E3 基因型患者血清 LDL-C 水平低于 2.60 mmol/L(2016 版中国成人血脂异常防治指南推荐的理想水平),而低于 50% 的 E3/E4 基因型患者超过 2.60 mmol/L。见表 3~4。

表 3 两组患者治疗后血清 TC 水平的四分位数(mmol/L)

组别	基因型	n	Q1	Q2	Q3
瑞舒伐他汀组	E2/E3	20	3.50	3.70	4.51
	E3/E3	102	3.24	4.08	4.76
	E3/E4	24	3.83	4.31	4.96
阿托伐他汀组	E2/E3	10	2.90	3.86	4.20
	E3/E3	79	3.38	3.93	4.61
	E3/E4	25	3.94	4.48	5.15

表 4 两组患者治疗后血清 LDL-C 水平的四分位数 (mmol/L)

组别	基因型	n	Q1	Q2	Q3
瑞舒伐他汀组	E2/E3	20	1.59	1.86	2.33
	E3/E3	102	1.57	2.16	2.63
	E3/E4	24	2.15	2.51	2.88
阿托伐他汀组	E2/E3	10	1.28	1.76	2.16
	E3/E3	79	1.71	2.11	2.77
	E3/E4	25	2.30	2.69	3.35

3 讨 论

血脂紊乱是动脉粥样硬化和心脑血管疾病的独立危险因素。有研究指出,应用他汀类药物后血脂结果变化的差异为 10%~70%^[3]。引起这些差异的因素有很多,除性别、年龄、生活方式、用药的依从性等非遗传因素外,基因多态性已成为影响他汀类药物调脂效果的重要因素之一。

本研究结果中 ApoE 基因存在多态性,其中 ε3 等位基因出现频率最高,其出现频率为 84.8%,基因型以 E3/E3 型最常见。ε2 等位基因出现频率在本研究中显示的是最低的,仅为 5.8%,ε4 等位基因的出现频率为 9.4%。这一结果与国内外现有报道基本一致,即 ε3 的频率范围为 50%~90%,ε4 的频率范围为 5%~35%,ε2 为 1%~15%^[4]。这种频率范围的变化目前被认为与种族和地域相关,ApoE 基因多态性表现为其亚型对低密度脂蛋白(LDL)的亲合力差异,而 ε2 和 ε4 异构体则被认为与他汀类药物降脂疗效相关^[5]。

对使用瑞舒伐他汀钙片进行降脂治疗的患者治疗后进行组内比较,E2/E3 基因型与 E3/E3 基因型患者血清 TC 及 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),二者与 E3/E4 基因型患者血清 TC 及 LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。对使用阿托伐他汀钙片进行降脂治疗的患者治疗后进行组内比较,上述 3 种基因型患者血清 TC 及 LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。而组间比较显示,E2/E3 患者使用瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片进行降脂后血清 TC 水平差异有统计学意义($P<0.05$),这一结果表明 ApoE 基因多态性与他汀类药物降脂疗效可能存在相关性,且在 E2/E3 基因型患者中阿托伐他汀钙片的降脂疗效可能优于瑞舒伐他汀钙片。E3/E3 基因型患者使用瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片进行降脂治疗时,二者治疗效果并无明显差异,这一结果提示 E3/E3 基因型患者的他汀类药物降脂疗效可能与其使用的他汀类药物种类和患者血脂水平的基线值无关。而使用瑞舒伐他汀钙片治疗的患者中,E3/E4 基因型患者与 E2/E3、E3/E3 基因型患者血清 TC 和 LDL-C 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示含有 ε4 异构体的人群在使用瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片降脂治疗时获益较少,这一结果与国内一些报道结果一致,但仍存在争议^[6-11]。

本研究中患者 TC 和 LDL-C 的四分位数水平表明,在 E2/E3 和 E3/E3 基因型患者中无论使用瑞舒伐他汀还是使用阿托伐他汀,大部分患者均能达到 2016 版中国成人血脂异常防治指南中推荐的理想标准($TC<4.10$ mmol/L; $LDL-C<2.60$ mmol/L)。而在 E3/E4 基因型患者中达到标准者不足 50%,这一结果提示瑞舒伐他汀钙片和阿托伐他汀钙片在 E3/E4 基因型人群中降脂疗效较差。

目前,尽管已经发现 ApoE 基因多态性对他汀类药物降脂疗效存在影响,但其在整体他汀类药物使用者个体间疗效差异影响因子中所占比例仍存争论^[12-13],将 ApoE 基因多态性对他汀类药物降脂疗效的影响应用于评估临床治疗的获益程度尚未达成普遍共识,但继续深入研究 ApoE 基因在他汀类药物降脂疗效中所发挥的作用,将有助于我国血脂异常人群他汀类药物的精准使用。

参考文献

- [1] HOPEWELL J C, REITH C, ARMITAGE J. Pharmacogenomics of statin therapy: any new insights in efficacy or safety? [J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(6): 438-445.
- [2] HATTERS D M, PETERS-LIBEU C A, WEISGRABER K H. Apolipoprotein E structure: insights into function [J]. Trends Biochem Sci, 2006, 31(8): 445-454.
- [3] SCHMITZ G, LANGMANN T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy [J]. Vasc Pharmacol, 2006, 44(2): 75-89.
- [4] MAHLEY R W, RALL S C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2000, 1: 507-537.
- [5] DESHMUKH H A, COLHOUN H M, JOHNSON T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a) [J]. J Lipid Res, 2012, 53(5): 1000-1011.
- [6] 夏勇, 李卫宁, 徐安平, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与辛伐他汀调脂疗效及 hs-CRP 的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(4): 28-30.
- [7] 孙丹, 孙玉坤, 惠福海, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与阿托伐他汀调脂疗效的相关性 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(2): 157-161.
- [8] 尚延忠, 叶平, 丁小平. 载脂蛋白 E 基因多态性对调脂疗效的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(4): 230-232.
- [9] 张莉莉, 吕安林, 贾国良, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性对他汀类药物调脂消斑的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(11): 1029-1031.
- [10] 李卫宁, 夏勇, 徐安平. 载脂蛋白 E 基因多态性与氟伐他汀降脂疗效的关系 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(18): 2181-2182.
- [11] 黄健中, 刘文东, 陈冬萍. 载脂蛋白 E 基因多态性对阿托伐他汀调脂作用的影响 [J]. 广州医科大学学报, 2017, 45(4): 37-39.
- [12] SMIT R A, POSTMUS I, TROMPET S, et al. Rooted in

risk: genetic predisposition for low-density lipoprotein cholesterol level associates with diminished low-density lipoprotein cholesterol response to statin treatment[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(15): 1621-1628.

al. A genetic risk score is significantly associated with statin therapy response in the elderly population[J]. Clin Genet, 2017, 91(3): 379-385.

[13] CIUCULETE D M, BANDSTEIN M, BENEDICT C, et

(收稿日期: 2021-07-23 修回日期: 2021-12-22)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.025

乙型肝炎孕妇大小三阳状态对妊娠结局的影响

关丽芬¹, 邱翠青²

1. 广东省佛山市第一人民医院检验科, 广东佛山 528000; 2. 广州市花都区妇幼保健院
病案室, 广东广州 510800

摘要:目的 探讨乙型肝炎(乙肝)孕妇大三阳和小三阳状态与妊娠结局的关系。方法 选取 2016 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在广州市花都区妇幼保健院确诊的 1 082 例乙肝孕妇为研究对象, 按照乙肝标志物状态分为大三阳组和小三阳组, 并按照孕妇年龄、职业情况、新生儿性别进行 1:1 配对, 比较两组孕妇胎膜早破、新生儿高胆红素血症、胎儿窘迫及妊娠期高血压的发生率, 以及新生儿体质量、生产方式。采用多元 Logistic 回归分析乙肝大三阳、小三阳与不良妊娠结局、生产方式的关系。结果 大三阳组孕妇妊娠期高血压、胎膜早破、剖宫产的发生率分别为 3.70%、22.55%、33.83%, 均明显高于小三阳组的 1.66%、16.64%、26.25%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。乙肝大三阳为剖宫产及发生妊娠期高血压、胎膜早破的危险因素($P < 0.05$)。结论 乙肝大三阳孕妇较乙肝小三阳孕妇更易发生妊娠期高血压及胎膜早破。

关键词: 乙型肝炎; 孕妇; 妊娠结局; 妊娠期高血压; 胎膜早破

中图分类号: R714.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)07-0956-03

乙型肝炎(简称乙肝)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的一种病毒性肝炎, 主要传播方式为母婴传播和患者家庭内水平传播。我国乙肝患者总数已超过 7 200 万人^[1]。2019 年中国疾病预防控制中心发布的《2019 年全国法定传染病疫情概况》显示, 2019 年全年乙肝新发病例超过 100 万, 大约三分之一的婴幼儿经母婴传播感染 HBV^[2]。孕妇在妊娠期内血容量增加, 大量雌激素和孕激素需经肝脏灭活, 碳水化合物代谢量增加, 二者合并增加肝脏负担, 可导致乙肝病情恶化^[3]。同时, 由于乙肝孕妇的体液(乳汁和唾液)内病毒 DNA 阳性率高, 病毒复制活跃, 传染性强, 更易发生母婴传播^[4-5]。研究表明乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的孕妇出现妊娠不良结局的概率较高^[6], 但针对乙肝病毒活跃状况和妊娠结局之间的研究相对较少。本研究拟比较 HBsAg、乙肝 e 抗原(HBeAg)、

乙肝核心抗体(HBcAb)三项阳性(简称大三阳)孕妇与 HBsAg、乙肝 e 抗体(HBeAb)、HBcAb 三项阳性(简称小三阳)孕妇胎膜早破、新生儿高胆红素血症、胎儿窘迫妊娠期高血压的发生率, 以及新生儿体质量、生产方式, 为临床治疗不同类型乙肝孕妇提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在广州市花都区妇幼保健院确诊乙肝的孕妇 1 082 例为研究对象。纳入标准: 均为单胎足月活产; 根据孕妇年龄、职业、新生儿性别对乙肝大三阳孕妇和乙肝小三阳孕妇进行 1:1 个体配对, 最终入选乙肝大三阳、乙肝小三阳孕妇各 541 例, 分别纳入大三阳组与小三阳组。排除标准: 未成年孕妇; 患有遗传疾病孕妇; 入院 72 h 内出院的孕妇。两组一般资料见表 1。

表 1 两组一般资料[n(%)]

组别	n	孕妇年龄(岁)				新生儿性别		工作性质	
		<25	25~<30	30~<35	≥35	男	女	全职工作	非全职或无工作
大三阳组	541	23(4.25)	239(44.18)	173(31.98)	66(12.20)	312(57.67)	229(42.33)	271(50.09)	270(49.91)
小三阳组	541	23(4.25)	239(44.18)	173(31.98)	66(12.20)	312(57.67)	229(42.33)	271(50.09)	270(49.91)

1.2 诊断标准 所有研究对象疾病诊断分类依据《国际疾病分类编号(第十版)》进行。

1.3 统计学处理 采用 STATA16.0 软件进行数据

处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多元 Logistic 回归