

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.009

载脂蛋白 E 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关系^{*}

朱嫦琳, 陈斌鸿, 李启欣, 李炜煊[△]

广东省佛山市第一人民医院检验科, 广东佛山 528000

摘 要:目的 分析载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与妊娠期高血压疾病(HDP)的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在广东省佛山市第一人民医院就诊及分娩的 327 例产妇为研究对象,其中 162 例 HDP 患者为病例组,165 例健康妊娠妇女为对照组,采用基因芯片法检测 ApoE 基因多态性,分析两组对象间 ApoE 基因型及基因频率差异,并比较不同 ApoE 基因型人群的血脂水平差异。结果 两组临床特征比较,除了高密度脂蛋白胆固醇在对照组较高外,病例组的血压、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)水平及蛋白尿、水肿、胎儿生长受限、羊水过少的发生率均高于对照组($P<0.05$)。两组的 ApoE 基因型均以 $\epsilon 3/3$ 基因型为主,病例组的 $\epsilon 2/3$ 、 $\epsilon 3/3$ 基因型频率均显著低于对照组(4.94% vs. 13.94%, $P<0.05$; 59.88% vs. 71.52%, $P<0.05$), $\epsilon 3/4$ 、 $\epsilon 4/4$ 基因型频率均显著高于对照组(22.22% vs. 6.67%, $P<0.05$; 8.02% vs. 1.82%, $P<0.05$)。 $\epsilon 3$ 等位基因是主要等位基因, $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 等位基因在病例组的频率低于对照组($P<0.05$),但 $\epsilon 4$ 等位基因高于对照组(20.68% vs. 6.36%, $P<0.05$)。 E4 表型人群的 TC、TG 及 LDL-c 水平均显著高于 E2 和 E3 表型人群($P<0.05$)。结论 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因与妊娠期血脂代谢异常及 HDP 的发生有关,而携带 $\epsilon 2$ 等位基因的人群患 HDP 的概率较低。

关键词:妊娠期高血压疾病; 载脂蛋白 E; 基因多态性; 血脂异常

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)12-1617-04

Relationship between ApoE gene polymorphism and hypertensive of disorders pregnancy^{*}

ZHU Changlin, CHEN Binhong, LI Qixin, LI Weixuan[△]

Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism and hypertensive of disorders pregnancy (HDP). **Methods** The clinical datas of 327 parturients who attended and gave birth in the First People's Hospital of Foshan from January 2016 to December 2020 were collected for a case-control study. 162 patients with HDP were divided into the case group, and 165 healthy pregnant women were divided into the control group. The gene chip method was used to detect ApoE gene polymorphism of the subjects. The ApoE genotype and gene frequency difference between the two groups were analyzed. The serum lipid levels of different ApoE genotypes were also compared. **Results** The comparison results of the clinical characteristics of the two groups showed that in addition to the higher high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) valued in the control group, other indicators in the case group [blood pressure, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and the incidence of proteinuria, edema, fetal growth restriction, oligohydramnios] were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). $\epsilon 3/3$ was the main genotype in the two groups. The $\epsilon 2/3$ and $\epsilon 3/3$ genotype frequencies in the case group were significantly lower than those in the control group (4.94% vs. 13.94%, $P<0.05$; 59.88% vs. 71.52%, $P<0.05$), but the genotype frequencies of $\epsilon 3/4$ and $\epsilon 4/4$ were significantly higher than those in the control group (22.22% vs. 6.67%, $P<0.05$; 8.02% vs. 1.82%, $P<0.05$). The $\epsilon 3$ allele was the main allele. The frequency of the $\epsilon 3$ allele in the case group was lower than that in the control group ($P<0.05$), but the $\epsilon 4$ allele was higher than that in the control group (20.68% vs. 6.36%, $P<0.05$). The levels of TC, TG and LDL-c of the E4 population were significantly higher than those of the E2 and E3 population ($P<0.05$). **Conclusion** ApoE $\epsilon 4$ is closely related to dyslipidemia and HDP, the population with ApoE $\epsilon 2$

^{*} 基金项目:佛山市医学科研立项课题(20190063)。

作者简介:朱嫦琳,女,副主任技师,主要从事免疫学及分子生物学相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:lwxxuan@fsyyy.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220531.1016.002.html\(2022-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220531.1016.002.html(2022-05-31))

may have a lower probability of HDP.

Key words: hypertensive of disorders pregnancy; apolipoprotein E; gene polymorphism; dyslipidemia

妊娠期高血压疾病(HDP)是常见的妊娠期疾病,可导致孕产妇及围产儿预后不良,危害极大。HDP主要包括5类:子痫前期、子痫、妊娠合并慢性高血压、慢性高血压并发子痫前期、妊娠期高血压^[1]。有研究认为,HDP患者存在一定程度的血脂代谢异常,因此推测HDP的发生、发展可能与血脂代谢异常相关^[2-3]。而载脂蛋白E(ApoE)作为关键的血脂调节蛋白,其在胆固醇和脂蛋白代谢中发挥了重要作用,已有研究证实ApoE基因多态性与高脂血症的发生密切相关^[4-5]。目前有关ApoE基因多态性与HDP的关系尚未完全明确,本文将通过比较HDP患者及健康妊娠妇女ApoE的基因型,探讨两者之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病例对照研究,病例组162例为HDP患者,对照组165例为健康妊娠妇女,均为2016年1月至2020年12月在广东省佛山市第一人民医院就诊及分娩的产妇。HDP诊断依据《妇产科学(第7版)》^[6],同时排除原发性高血压、糖尿病、肾脏疾病、恶性肿瘤等其他疾病或并发症患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 检测方法 采集患者的静脉血进行ApoE基因型检测。ApoE基因型检测试剂盒(基因芯片法)购自珠海赛乐奇生物科技有限公司,检测仪器为Roche公司COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan 48,共检测6个型别(表1),最低检出限为 5.0×10^3 copies/mL,位点大于最低检出限判定为阳性。血脂相关指标包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c),上述项目采用西门子ADVIA2400全自动生化分析仪及配套试剂进行检测。

表1 ApoE表型与基因型

ApoE表型	基因型	112位点	158位点
E2	ε2/2	Cys	Cys
	ε2/3		
E3	ε3/3	Cys	Arg
	ε2/4		
E4	ε3/4	Arg	Arg
	ε4/4		

注:Cys为半胱氨酸,Arg为精氨酸。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0软件进行统计学分析。等位基因频率计算采用基因频率计数法,Hardy-Weinberg(H-W)平衡采用拟合优度 χ^2 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;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征比较 两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。除了HDL-c水平在对照组较高外,病例组的血压、TC、TG、LDL-c水平及蛋白尿、水肿、胎儿生长受限、羊水过少的发生率均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),蛋白尿和胎儿生长受限仅在病例组中出现,发生率分别为22.22%及8.64%。见表2。

表2 病例组与对照组的临床特征比较
[$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]

项目	病例组 (n=162)	对照组 (n=165)	t/χ^2	P
年龄(岁)	30.93±4.28	30.03±4.99	1.75	0.08
收缩压(mm Hg)	156(141,168)	114(95,119)	4.29	<0.01
舒张压(mm Hg)	105(85,110)	71(63,81)	4.38	<0.01
蛋白尿	36(22.22)	0(0.00)	41.20	<0.01
水肿	68(41.98)	7(4.24)	65.85	<0.01
胎儿生长受限	14(8.64)	0(0.00)	14.90	<0.01
羊水过少	42(25.93)	11(6.67)	22.33	<0.01
血脂4项(mmol/L)				
TC	6.09±2.55	4.77±1.93	5.28	<0.01
TG	2.49±1.33	1.21±1.03	9.74	<0.01
HDL-c	1.17±0.65	1.39±0.55	3.31	<0.01
LDL-c	2.91±1.16	2.52±0.85	3.47	<0.01

2.2 两组ApoE基因型及基因频率比较分析 病例组与对照组ApoE基因型检测结果分析见表3。经H-W平衡检验,病例组及对照组研究对象ApoE基因型分布符合遗传平衡法则($P = 0.25, 0.24$),表明所选择样本具有代表性。两组最常见的ApoE基因型均为ε3/3,其中病例组的ε2/3、ε3/3基因型频率均显著低于对照组(4.94% vs. 13.94%, $P < 0.05$; 59.88% vs. 71.52%, $P < 0.05$);病例组的ε3/4、ε4/4基因型频率均显著高于对照组(22.22% vs. 6.67%, $P < 0.05$; 8.02% vs. 1.82%, $P < 0.05$);ε3等位基因是两组主要的等位基因,病例组和对照组频率分别为73.46%和81.82%,两组差异均有统计学意义($P < 0.05$);病例组ε4等位基因频率高于对照组(20.68%

vs. 6.36%, $P < 0.05$), $\epsilon 2$ 等位基因频率低于对照组 (5.86% vs. 11.82%, $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 病例组与对照组 ApoE 基因型及基因频率比较分析[n(%)]

组别	ApoE 基因型频率						ApoE 等位基因频率		
	$\epsilon 2/2$	$\epsilon 2/3$	$\epsilon 2/4$	$\epsilon 3/3$	$\epsilon 3/4$	$\epsilon 4/4$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
病例组($n=162$)									
实际频数	3(1.85)	8(4.94)	5(3.09)	97(59.88)	36(22.22)	13(8.02)	19(5.86)	238(73.46)	67(20.68)
理论频数	1(0.34)	13(8.62)	4(2.43)	87(53.96)	49(30.38)	7(4.28)			
对照组($n=165$)									
实际频数	6(3.64)	23(13.94)	4(2.42)	118(71.52)	11(6.67)	3(1.82)	39(11.82)	270(81.82)	21(6.36)
理论频数	2(1.40)	32(19.34)	2(1.50)	110(66.94)	17(10.41)	1(0.40)			
χ^2	0.97	7.72	0.13	4.92	16.07	6.77	7.17	6.59	28.77
P	0.32	<0.01	0.71	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01

2.3 不同 ApoE 表型人群血脂水平比较 不同 ApoE 表型人群的 TC、TG 及 LDL-c 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),E4 表型人群的上述血脂指标水平均显著高于 E2 和 E3 表型人群($P < 0.05$)。HDL-c 水平在不同 ApoE 表型人群间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同 ApoE 表型人群血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

表型	n	TC	TG	HDL-c	LDL-c
E2	28	5.07 $\pm$ 2.03*	1.55 $\pm$ 1.13*	1.38 $\pm$ 0.57	2.47 $\pm$ 1.33*
E3	248	5.26 $\pm$ 2.25*	1.74 $\pm$ 1.16*	1.28 $\pm$ 0.55	2.68 $\pm$ 1.09*
E4	51	6.33 $\pm$ 2.17	2.51 $\pm$ 1.42	1.23 $\pm$ 0.63	2.99 $\pm$ 0.83
F		10.96	18.38	1.88	6.19
P		<0.01	<0.01	0.15	<0.01

注:与 E4 表型人群比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

HDP 在全世界的发病率为 3%~8%,而国内报道的 HDP 发病率约为 9.4%^[7]。世界卫生组织统计数据表明,在全球范围内,每年死于 HDP 的患者为 50 000~60 000 例,在孕妇所有死亡原因中所占比例约为 7.4%^[8]。HDP 可导致孕产妇及围产儿死亡,可极大提高孕产妇未来发生心血管疾病的风险^[9]。目前,HDP 的病因及发病机制尚未完全阐明,流行病学调查结果显示,部分 HDP 患者呈家族性发病的倾向,推断 HDP 是一种由环境因素及多个基因共同作用的多基因疾病^[7]。HDP 患者的主要症状包括高血压、蛋白尿、水肿、胎儿生长受限、羊水过少等,这与本研究的结果一致,病例组上述症状发生率显著高于对照组。

正常妊娠期间,妇女体内血脂代谢较非妊娠期更活跃,是利于胎儿生长发育的生理机制。妊娠妇女体内 HDL-c 水平增高,有助于阻止自由胆固醇在动脉壁沉积而引起心血管疾病。在发生 HDP 时,血脂代谢开始紊乱,主要表现为 TC、TG 和 LDL-c 水平明显

升高,而 HDL-c 水平明显下降,导致 HDL-c 对血管壁的保护作用急剧下降,过量的 LDL-c 则在血管壁或组织中沉积,诱发高血压或子痫前期^[10]。因此,血脂代谢异常可能是 HDP 的病因之一。本研究结果显示,病例组的 TC、TG 及 LDL-c 水平均显著高于对照组,而 HDL-c 水平显著低于对照组($P < 0.05$),与既往文献报道一致^[11-12],提示 HDP 患者存在血脂代谢异常。

ApoE 作为脂代谢的关键因子,直接参与受体介导肝脏对脂质的转运、储存、利用及排泄,可通过与 LDL-c 受体及肝脏 ApoE 受体结合,促进血液中多种脂蛋白的降解,从而起到调节脂类代谢的作用。ApoE 基因多态性受同一基因位点的 3 个等位基因 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、和 $\epsilon 4$ 控制,根据不同组合方式形成 6 种基因型,并编码 3 种异构体,分别为 E2、E3、E4。文献指出,不同异构体与脂蛋白受体亲和力不同,其中 E4 具有升胆固醇的作用,而 E2 则作用相反,其基因多态性与多种心脑血管疾病密切相关^[13-14]。有研究指出,ApoE 等位基因 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 频率在部分子痫前期患者中显著升高^[15],国内一项针对江西省人群的研究则认为 E3 和 E4 基因表型是 HDP 的危险因素, $\epsilon 4$ 等位基因是 HDP 的遗传易感因子^[16]。也有研究认为,ApoE 基因多态性与 HDP 的发生不存在相关性,仅与孕妇妊娠晚期的血脂水平相关^[17]。为明确 ApoE 基因多态性与 HDP 的关系,本研究对 HDP 患者与健康妊娠妇女 ApoE 基因型及基因频率分布情况进行比较,发现两组间基因频率分布存在显著差异,其中病例组 $\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 3/3$ 基因型频率显著低于对照组,而 $\epsilon 3/4$ 、 $\epsilon 4/4$ 基因型频率则显著高于对照组,病例组 $\epsilon 4$ 等位基因频率显著高于对照组, $\epsilon 4$ 等位基因与 HDP 存在关联,可能提高 HDP 的发病率,而携带 $\epsilon 2$ 等位基因的人群患 HDP 的概率较低。本研究结果与针对江西省人群的研究结果基本一致^[16]。

综上所述,ApoE $\epsilon 4$ 等位基因与 HDP 的发生密切相关,而 $\epsilon 2$ 等位基因则可能是 HDP 的保护因子。

临床上可在孕前或孕早期检测 ApoE 等位基因,根据结果对高危孕妇进行针对性的血脂监测,从而降低 HDP 的发病率,为 HDP 的早期预防提供重要的实验室依据。

参考文献

- [1] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. *Hypertension*, 2018, 72(1): 24-43.
- [2] ADANK M C, BENSCHOP L, PETERBROERS K R, et al. Is maternal lipid profile in early pregnancy associated with pregnancy complications and blood pressure in pregnancy and long term postpartum? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(2): 150. e1-150. e13.
- [3] STUART J J, TANZ L J, MISSMER S A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(4): 224-232.
- [4] ALMIGBAL T H, BATAIS M A, HASANATO R M, et al. Role of apolipoprotein E gene polymorphism in the risk of familial hypercholesterolemia: a case-control study [J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(3): 415-420.
- [5] YAN H Q, YUAN Y, ZHANG P, et al. Association of the ApoE gene polymorphism and dietary factors with cerebral infarction and circulating lipid concentrations [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 665-70.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92-99.
- [7] CLAUSEN T D, BERGHOLT T. Chronic hypertension during pregnancy[J]. *BMJ*, 2014, 348(14): g2655.
- [8] MCDERMOTT M, MILLER E C, RUNDEK T, et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 524-530.
- [9] BENSCHOP L, DUVEKOT J J, ROETERS VAN LEN-NEP J E. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy[J]. *Heart*, 2019, 105(16): 1273-1278.
- [10] ZOET G A, BENSCHOP L, BOERSMA E, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45- to 55-year-old women with a history of preeclampsia[J]. *Circulation*, 2018, 137(8): 877-879.
- [11] SERRANO-BERRONES M Á, BARRAGÁN-PADILLA S B. Study on the association of hypertriglyceridemia with hypertensive states of pregnancy [J]. *Gac Med Mex*, 2019, 155(Suppl 1): S17-S21.
- [12] SHEN H, LIU X, CHEN Y, et al. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(12): e013509.
- [13] SHI J, LIU Y, LIU Y, et al. Association between ApoE polymorphism and hypertension: a meta-analysis of 28 studies including 5 898 cases and 7 518 controls [J]. *Gene*, 2018, 675: 197-207.
- [14] 王娟, 杨柳, 权乾坤, 等. 老年人载脂蛋白 E 基因多态性和血脂代谢与心脑血管病的相关性研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(8): 883-886.
- [15] ZHOU L, HUI X, YUAN H, et al. Combination of genetic markers and age effectively facilitates the identification of people with high risk of preeclampsia in the Han Chinese population[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4808046.
- [16] 温如玉, 傅芬. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 ApoE、LPL ser447stop 基因多态性检测及意义[J]. *山东医药*, 2012, 58(18): 23-26.
- [17] FRANCOUAL J, AUDIBERT F, TRIOCHE P, et al. Is a polymorphism of the apolipoprotein E gene associated with preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2002, 21(2): 127-133.
- [18] TSAKRIS A, POULOU A, THEMELI-DIGLAKI K, et al. Use of boronic acid disk tests to detect extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of KPC carbapenemase-possessing enterobacteriaceae[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(11): 3420-3426.
- [19] 王珊珊, 吴忠伟, 赵建平. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染、耐药性及治疗的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(5): 428-432.
- [20] 郭威希, 何文, 陈莹, 等. 我院住院患者耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的回顾性分析[J]. *中国药师*, 2021, 24(2): 217-221.
- [21] al. Predictive performance of quick sepsis-related organ failure assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(9): 1788-1793.
- [22] 季亚玲, 王一, 吴苏春, 等. ICU 住院患者多药耐药菌感染病原菌耐药性与免疫功能分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(12): 1779-1782.
- [23] 蒋钟吉, 吴劲松, 刘雪燕. 深圳市某医院 2018—2020 年 ICU 住院患者病原菌分布及其耐药性[J]. *中国热带医学*, 2021, 8(21): 737-747.
- [24] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2): 175-179.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-02-08)

(收稿日期: 2021-10-22 修回日期: 2022-01-26)