

急性冠脉综合征患者ApoE基因多态性临床分布特征及与血脂水平的相关性研究

郭锦煜, 杨琴琴*

空军军医大学第二附属医院急诊科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年8月23日; 录用日期: 2024年9月17日; 发布日期: 2024年9月26日

摘要

目的: 分析急性冠脉综合征(ACS)患者ApoE基因多态性的临床分布特征及与血脂的关系。方式: 入选2023年4月~2024年3月在空军军医大学唐都医院住院的ACS患者共134例, 采用PCR-芯片杂交法进行ApoE基因多态性检测, 同时检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)水平。结果: 所有纳入的ACS患者其ApoE基因型在不同性别组间的分布差异无统计学意义($X^2 = 5.0$, $P = 0.42$); 所有纳入的ACS患者其ApoE表现型在不同性别组间的分布差异无统计学意义($X^2 = 1.46$, $P = 0.48$)。ACS患者其ApoE基因多态性在各年龄组间的分布差异无统计学意义($X^2 = 15.68$, $P = 0.11$; $X^2 = 8.06$, $P = 0.09$)。不同ApoE基因型的ACS患者在总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL)浓度水平上的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: ACS患者ApoE基因呈多态性分布, 其多态性分布与性别、年龄无关。ACS患者ApoE基因型和表现型与个体血脂水平存在差异性, 临床上可据此制定个体化降脂方案, 选择合适的降脂药物。

关键词

急性冠脉综合征, 载脂蛋白E基因, 血脂

A Clinical Distribution Feature and Correlation Study of ApoE Gene Polymorphism in Patients with Acute Coronary Syndrome and Its Relationship with Lipid Levels

Jinyu Guo, Qinqin Yang*

Department of Emergency, The Second Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 郭锦煜, 杨琴琴. 急性冠脉综合征患者 ApoE 基因多态性临床分布特征及与血脂水平的相关性研究[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 1190-1195. DOI: 10.12677/jcpm.2024.33168

Abstract

Objective: analyze the clinical distribution characteristics of ApoE gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome (ACS) and its relationship with blood lipid. **Methods:** A total of 134 patients with ACS who were hospitalized in Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University from April 2023 to March 2024 were selected and ApoE gene polymorphism was detected by PCR-chip hybridization. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL) were also measured. **Results:** There was no statistically significant difference in the distribution of ApoE genotypes in all the included ACS patients between different sex groups ($X^2 = 5.0$, $P = 0.42$). There was no statistically significant difference in the distribution of ApoE phenotypes among all the included ACS patients between different sex groups ($X^2 = 1.46$, $P = 0.48$). There was no significant difference in the distribution of ApoE gene polymorphism in ACS patients among different age groups ($X^2 = 15.68$, $P = 0.11$; $X^2 = 8.06$, $P = 0.09$). The concentration levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL) in ACS patients with different ApoE genotypes were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** ApoE gene shows polymorphic distribution in ACS patients, and its polymorphic distribution is not related to gender and age. There are differences in ApoE genotypes and phenotypes and individual blood lipid levels in ACS patients. Clinically, individualized lipid-lowering regimens and appropriate lipid-lowering drugs can be formulated accordingly.

Keywords

Acute Coronary Syndrome, Apolipoprotein E Gene, Blood Lipid

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性冠脉综合征(ACS)是由于冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞性血栓所致的心脏急性缺血综合征,包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定型心绞痛(UA),其中 NSTEMI 与 UA 合称为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS) [1]。

随着社会经济的发展,国民生活方式的变化,尤其是人口老龄化及城镇化进程的加速,居民不健康的生活方式日益突出,心血管疾病危险因素对居民健康的影响越加显著,心血管病的发病率仍持续增高。

《中国心血管健康与疾病报告 2023 概要》显示,中国心血管病患病率处于持续上升阶段,推算心血管病现患人数 3.3 亿,其中冠心病 1139 万;在我国城乡居民疾病死亡构成比中,心血管病占首位,2021 年分别占农村、城市死因的 48.98% 和 47.35%,每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管病 [2]。

ApoE 基因位于第 19 号染色体,有 E2、3、4 三个等位基因,共构成 E2/E2、E2/E3、E3/E3、E2/E4、E3/E4、E4/E4 六种基因型,因而有显著的遗传多态性 [3]。为进一步明确 ApoE 基因与 ACS 的相关性,本研究通过收集空军军医大学唐都医院 134 例 ACS 患者,采用 PCR-芯片杂交法检测 ApoE 基因,旨在探讨 ACS 患者 ApoE 基因多态性临床分布特征及与血脂水平的相关性研究,为早期预防、发现和治疗急

性冠脉综合征提供依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

本次研究共收集 2023 年 4 月~2024 年 3 月空军军医大学唐都医院就诊并初次确诊为 ACS 的患者, 收集所有患者的静脉血, 进行 ApoE 基因多态性检测, 采用 PCR-芯片杂交法对 ApoE 基因多态性点位进行分析。患者年龄在 38 岁~88 岁, 男性 71 例(68.3%), 女性 33 例(31.7%)。根据年龄大小将 ACS 患者分为 3 组: 青年组(<45 岁)共 8 例、中年组(45~59 岁)共 49 例、老年组(≥ 60 岁)共 77 例。入组标准: 符合 ACS 诊断标准, 所有患者均未服用降脂类药物治疗。排除标准: 既往曾确诊为 ACS 患者; 此次入院合并多脏器功能不全或生命体征不平稳患者。

2.2. 仪器与试剂

ApoE 基因检测试剂盒购自珠海赛乐奇, 血脂水平的检测均由本院检验科完成。

2.3. 方法

1) ApoE 基因多态性检测方法采用 PCR-芯片杂交法。

2) 临床资料收集及血生化指标检测病人入院后首先进行病史采集, 包括一般情况、现病史、既往史、家族史及体格检查(包括身高、体重等), 晨起空腹抽取静脉血, 检测肝肾功能、血脂等。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计学软件进行统计分析。计数资料以例数及百分数[n(%)]表示, 多个样本均数间的比较采用单因素方差分析, 样本量较大时采用卡方检验 X^2 , 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 满足正态分布采用 t 检验, 不满足正态分布采用 Kruskal-Wails 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. ACS 患者 ApoE 基因多态性在 2 组性别中的分布情况

见表 1。对符合入排标准的 ACS 患者按性别不同进行分组。所有纳入的 ACS 患者其 ApoE 基因型在不同性别组间的分布差异无统计学意义($X^2 = 5.0$, $P = 0.42$)。所有纳入的 ACS 患者其 ApoE 表现型在不同性别组间的分布差异无统计学意义($X^2 = 1.46$, $P = 0.48$)。故此, ACS 患者其 ApoE 基因多态性的分布可能与性别无相关性。

Table 1. Distribution of ApoE genotype and phenotype in the two groups of sex in ACS patients [n(%)]

表 1. ACS 患者 ApoE 基因型、表现型在 2 组性别中的分布[n(%)]

类别		男性(n = 87)	女性(n = 47)	X ²	P
基因型	E2/E2	2	0	5.0	0.42
	E3/E2	15	7		
	E4/E2	1	0		
	E3/E3	60	32		
	E4/E3	7	8		
	E4/E4	2	0		

续表

表现型	E2	17	7	1.46	0.48
	E3	61	32		
	E4	9	8		

3.2. ACS 患者 ApoE 基因多态性在各年龄段的分布情况

见表 2。根据年龄大小将符合入排标准的 ACS 患者分为 3 组, 分别为: 青年组(<45 岁)、中年组(45~59 岁)和老年组(≥60 岁), 对比各年龄段 ACS 患者的 ApoE 基因多态性分布情况。故此, ACS 患者其 ApoE 基因多态性在各年龄组间的分布差异无统计学意义($X^2 = 15.68$, $P = 0.11$; $X^2 = 8.06$, $P = 0.09$)。

Table 2. Distribution of ApoE genotype and phenotype in patients with ACS in 3 age groups [n(%)]

表 2. ACS 患者 ApoE 基因型、表现型在 3 组年龄中的分布[n(%)]

类别		青年组(n = 8)	中年组(n = 49)	老年组(n = 77)	X^2	P
基因型	E2/E2	0	0	2	15.68	0.11
	E3/E2	1	12	9		
	E4/E2	0	0	1		
	E3/E3	4	34	54		
	E4/E3	2	3	10		
	E4/E4	1	0	1		
表现型	E2	1	12	11	8.06	0.09
	E3	4	34	55		
	E4	3	3	11		

3.3. ACS 患者 6 种不同的 ApoE 基因型血脂水平分布情况

见表 3。比较 ACS 患者 6 种不同的 ApoE 基因型在总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL)浓度水平上的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。且 E4/E4 基因型的 ACS 患者其 TC、LDL 浓度水平高于其他基因型 ACS 患者。故此, E4/E4 基因型可能参与血脂的调控, 该基因可能与血脂浓度有关。

Table 3. Comparison of blood lipid levels in ACS patients with different ApoE genotypes (mmol/L)

表 3. 不同 ApoE 基因型 ACS 患者血脂水平的比较(mmol/L)

项目	基因型						P
	E2/E2	E3/E2	E3/E3	E4/E2	E4/E4	E4/E3	
TC	3.26 ± 1.00	3.52 ± 0.95	3.76 ± 0.96	3.59	3.49 ± 0.83	4.09 ± 0.94	0.009
TG	1.83 ± 0.91	2.12 ± 1.26	1.51 ± 0.93	1.69	2.14 ± 0.23	1.38 ± 0.61	<0.001
LDL	0.96 ± 0.32	1.77 ± 0.66	2.02 ± 0.76	1.89	1.69 ± 0.37	2.28 ± 0.74	<0.001
HDL	1.08 ± 0.13	0.93 ± 0.22	0.98 ± 0.19	0.86	0.8 ± 0.01	1.07 ± 0.29	0.002

3.4. ACS 患者 3 种不同的 ApoE 表现型血脂水平分布情况

见表 4。3 种不同 ApoE 表现型的 ACS 患者在 TC、TG、LDL 浓度水平上的差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而 HDL 浓度水平差异无统计学意义($P = 0.093$)。E4 表现型的 ACS 患者, 其 TC、LDL 浓度水平均高于其他表现型的 ACS 患者。E2 表现型的 ACS 患者, 其 LDL 明显低于其他表现型的 ACS 患者。

Table 4. Comparison of blood lipid levels in ACS patients with different ApoE phenotypes (mmol/L)

表 4. 不同 ApoE 表现型 ACS 患者血脂水平的比较(mmol/L)

项目	表现型			P
	E2	E3	E4	
TC	3.51 ± 0.93	3.76 ± 0.94	4.05 ± 0.92	0.002
TG	2.08 ± 1.23	1.51 ± 0.92	1.5 ± 0.65	0.002
LDL	1.7 ± 0.67	2.01 ± 0.76	2.24 ± 0.72	<0.01
HDL	0.93 ± 0.21	0.98 ± 0.19	1.04 ± 0.28	0.093

4. 讨论

本研究主要以 ACS 患者为研究对象,通过检测其血清中 ApoE 基因型及表现型分布,分析其与性别、年龄、血脂的关系,用以指导 ACS 患者选择合适的降脂药物,为临床 ACS 的诊断、治疗及预后预测提供更好的理论指导依据。

ApoE 是由 299 个氨基酸组成的糖蛋白,是血浆中重要的载脂蛋白,编码 ApoE 的基因位于 19 号染色体的长臂(19q13.2)。ApoE 基因有三个常见同种型(E2, E3 和 E4),以 6 种不同的表型存在:3 种纯合子(E2/E2、E3/E3、E4/E4)和 3 种杂合子(E2/E3、E3/E4、E2/E4),其中以 E3/E3 表型在健康人群中的分布最广,含 E3 的杂合子(E3/E4、E2/E3)居中,E2/E2、E4/E4、E2/E4 表型分布最低[3]。本研究结果显示,ACS 患者中 E3/E3 基因型比例明显高于其他基因型,与该研究结果相符。冠脉粥样硬化的始动因素 LDL-C 由 ApoE 参与合成,ApoE 由肝脏产生,分布在乳糜微粒、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和 HDL-C,参与脂质运输、载脂蛋白清除,调节血脂水平[4]。2017 年 4 月,欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)发布了第一个讨论 LDL 和动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)关系的共识声明,该共识通过对现有遗传学研究、前瞻性流行病学队列研究、孟德尔随机化研究以及降低胆固醇治疗随机化临床研究的总结分析,明确 LDL 是 ASCVD 的关键致病因素,血浆 LDL 水平与 ASCVD 风险呈对数线性关系,当血液中 LDL 水平升高时,产生过量氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),诱导产生各种细胞因子、炎性介质、生物酶等,最终促使大量泡沫细胞形成;泡沫细胞死亡形成脂池,并最终发展为动脉粥样斑块,降低 LDL 水平可以显著降低心血管事件风险[5]。所以,尽早将 LDL 控制在理想范围,有助于早期控制冠状动脉粥样硬化的发展,直接影响缺血性心脏病的预后。有一项荟萃分析结果显示,ACS 患者启动降脂治疗时间与 30 d 主要心脑血管不良事件(MACCE)风险呈线性相关,相较于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后才启动他汀治疗,在 PCI 术前越早给药,LDL-C 越早降低,获益越大[6]。本研究结果显示 ACS 患者 6 种不同的 ApoE 基因型血脂水平差异均具有统计学意义,ACS 患者 3 种不同 ApoE 表现型的 ACS 患者在 TC、TG、LDL 浓度水平上的差异均具有统计学意义。与该研究结果一致,ApoE 基因多态性参与血脂的调控。

近几十年来,中国人群的血脂水平、血脂异常患病率明显增加,动脉粥样硬化性心血管疾病超(极)高

危人群的降脂治疗率和达标率较低, 亟需改善。流行病学调查结果显示中国 ≥ 18 岁人群血脂异常[定义为存在任一类型的血脂异常, 包括总胆固醇(TC) ≥ 6.22 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.14 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L, 三酰甘油(TG) ≥ 2.26 mmol/L]的总体患病率大幅上升, 由 2002 年的 18.6% 上升至 2012 年的 40.4% [7]。一项近期发表的覆盖全球 200 个国家的研究报告显示[8], 1980 年, 中国成人 TC 和非 HDL-C 的平均水平处于全球较低的分级之列, 明显低于西方国家; 而 2018 年, 中国成人的 TC 和非 HDL-C 的平均水平则达到或超过了一些西方国家的平均水平。本研究入选 ACS 患者为研究对象, 急性冠脉综合征患者 ApoE 基因多态性的分布可能与性别无关。急性冠脉综合征患者 ApoE 基因型及表现型在 3 个年龄组间的分布差异无统计学意义。E3/E3 基因型在 6 种基因型中占比最大, 这与以往的研究结果相符。不同 ApoE 基因型急性冠脉综合征患者在 TC、TG、HDL、LDL 浓度水平上的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。E4/4 基因型的急性冠脉综合征患者其 TC、LDL 浓度水平高于其他基因型 ACS 患者。故 E4/4 基因型可能与血脂浓度有关。为避免盲目选择降脂药物, SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性检测与他汀类药物临床应用专家共识提出, 用药前检测 SLCO1B1 及 ApoE 基因多态性, 将有助于实现他汀类药物的精准用药, 提高调脂疗效, 减少或避免药物不良反应的发生[9]。

本研究由于纳入样本量较少, 现实世界中, 不除外各种混杂因素的影响, 比如饮食、运动等, 均为不可控因素, 故该研究有一定的局限性。未来可能有更多的研究针对 ApoE 基因型对血脂的影响, 期待更精准地治疗指导临床个体化用药, 受益于广大心脑血管病人。

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 397-404.
- [2] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [3] Mahley, R.W. (1988) Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology. *Science*, **240**, 622-630. <https://doi.org/10.1126/science.3283935>
- [4] 刘文韬, 米蕊, 杨荣礼. 老年冠心病患者载脂蛋白 E 基因多态性与尿酸及血脂的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(6): 709-711.
- [5] Szummer, K., Jernberg, T. and Wallentin, L. (2019) From Early Pharmacology to Recent Pharmacology Interventions in Acute Coronary Syndromes: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 1618-1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.531>
- [6] Navarese, E.P., Kowalewski, M., Andreotti, F., van Wely, M., Camaro, C., Kolodziejczak, M., Gorny, B., Wiriant, J., Kubica, J., Kelm, M., de Boer, M.J. and Suryapranata, H. (2014) Meta-Analysis of Time-Related Benefits of Statin Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*, **113**, 1753-1764. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.034>
- [7] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2020) Repositioning of the Global Epicentre of Non-Optimal Cholesterol. *Nature*, **582**, 73-77.
- [9] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会, 浙江省免疫学会临床免疫诊断专业委员会, 浙江省药理学学会治疗药物监测研究专业委员会. SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性检测与他汀类药物临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(7): 672-680.