

# 载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病

向 伟 李毅夫<sup>①</sup> 综述 赵水平<sup>①</sup> 审校

(海南省人民医院儿科, 海口 570311)

主题词 载脂蛋白 E; 基因型; 多态性; 心血管疾病

摘 要 载脂蛋白 E 存在于多种脂蛋白中, 参与脂蛋白的转化和代谢过程。载脂蛋白 E 基因多态性不仅与血脂代谢和动脉粥样硬化密切相关, 而且还参与神经细胞的修复和免疫调节。近年来, 对载脂蛋白 E 基因与心脑血管疾病的关系有了深入研究。本文综述了载脂蛋白 E 基因在心脑血管疾病发生和发展中作用的研究进展, 阐述了载脂蛋白 E 基因的作用, 对这些疾病的防治有重要的意义。

载脂蛋白 E 发现于 1973 年, 是一种具有多态性的蛋白质, 有三种常见的异构体即 E2、E3 和 E4。它由 19 号染色体上一个基因位点的三个等位基因  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  和  $\epsilon 4$  编码, 因此人群中具有三种纯合子基因型 E2/E2、E3/E3 和 E4/E4, 三种杂合子基因型 E2/E3、E3/E4 和 E2/E4。研究发现载脂蛋白 E 基因的第 4 号外显子部分密码子不同是载脂蛋白 E 呈多态性的原因<sup>[1]</sup>。

载脂蛋白 E 的基因定位、表达及调控对其结构、功能、代谢和临床有一定意义。本文综述了有关载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病关系的研究进展。

## 1 载脂蛋白 E 基因与血脂

脂质代谢紊乱是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 首要的独立危险因素。大量研究表明载脂蛋白 E 基因多态性影响成人血脂浓度, 因此载脂蛋白 E 基因多态性检查可作为发现 CHD 高危人群的方法之一<sup>[1]</sup>。已知在正常人群中, 载脂蛋白 E 多态性对血总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平有明显的影响, 各载脂蛋白 E 基因型的 TC 水平高低依次为 E4/E4 > E4/E3 > E4/E2 > E3/E3 > E3/E2 > E2/E2。这种作用不受环境、种族、性别、年龄和其他遗传因素的干扰<sup>[2]</sup>。有人发现  $\epsilon 2$  和  $\epsilon 4$  等位基因携带者的血 TC 浓度平均较  $\epsilon 3$  等位基因携带者相差 130 ~ 300 mg/L,  $\epsilon 2$  等位基因的降 TC 作用是  $\epsilon 4$  升 TC 作用的 2 ~ 3 倍。目前尚未发现任何其他载脂蛋白的等位基因能如此显著地影响正常人群的血 TC 水平<sup>[3]</sup>。近来有人在多民族老年人中证实  $\epsilon 2$  等位基因对血 LDL 胆固醇水平有影响, 且有种族差异, 但不影响 HDL 胆固醇水平; 而  $\epsilon 4$  等位基因对血脂的作用则不明显<sup>[4]</sup>。Dallongeville 等人采用 meta 分析法, 发现载脂蛋白 E2/E2、E3/E2、E4/E3 和 E4/E2 者的血甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平明显高于 E3/E3 者, 同时还发现 E4/E4 的 HDL 胆固醇浓度明显低于 E3/E3。Zaman 等<sup>[5]</sup> 在对日本农村人群的研究中发现载脂蛋白 1—C3 基因和载脂蛋白 B 基因对 TC 和 HDL 胆固醇浓度无明显影响, 而载脂蛋白 E 基因同 TC 水平和 TC/HDL

胆固醇比值明显相关,  $\epsilon 4$  等位基因携带者 TC 水平较高, TC/HDL 胆固醇比例亦较高,  $\epsilon 2$  等位基因的作用则相反, 在年轻人群中载脂蛋白 E 基因的作用较年老的要小。亦有研究认为载脂蛋白 E 基因多态性与 TG 和 HDL 胆固醇之间无相关性<sup>[6]</sup>。研究表明载脂蛋白  $\epsilon 2$  等位基因携带者易伴有高 TG 血症,  $\epsilon 4$  则易伴有高 TC 血症。载脂蛋白 E2/E2 携带者不论其血 TC 浓度高低, 都伴有 VLDL 结构异常 (富含胆固醇酯)、血 IDL 水平升高和 LDL 浓度降低<sup>[2]</sup>。有人研究发现  $\epsilon 2$  等位基因能降载脂蛋白 B, 升载脂蛋白 A、载脂蛋白 E 以及脂蛋白 (a) 的水平,  $\epsilon 4$  等位基因的作用则相反。最近研究表明载脂蛋白 E2 携带者的体脂与 TC、载脂蛋白 B 水平联系较强<sup>[7]</sup>。又有人发现脂蛋白脂酶和载脂蛋白 E 多态性对血脂、脂蛋白水平影响有协同作用<sup>[8]</sup>。

载脂蛋白 E 基因多态性与各型高脂血症, 尤其是家族性高脂血症密切相关, 如载脂蛋白 E2/E2 与家族性异常  $\beta$  脂蛋白血症相伴随。几乎所有家族性异常  $\beta$  脂蛋白血症的病人均为载脂蛋白 E2/E2, 但仅有 5% 的患有高脂血症, 故载脂蛋白 E2/E2 被认为是其发病的必备条件, 但不是唯一的条件, 需要载脂蛋白 E2/E2 和其它有关富含 TG 脂蛋白代谢遗传异常的共同作用<sup>[9]</sup>。研究发现 V 型高脂血症载脂蛋白 E4 纯合子及杂合子出现率明显增高, 推测载脂蛋白 E 基因可能参与其发病<sup>[2]</sup>。载脂蛋白 E 等位基因引起血脂差异的机理还不十分清楚, 可能与各种载脂蛋白 E 异构体的受体结合活性及自身体内代谢速率明显差异有关。还可能存在肠道对胆固醇摄取能力的差异, 从而影响血 TC 和 LDL 水平<sup>[2]</sup>。

## 2 载脂蛋白 E 基因与冠心病

研究表明在不同载脂蛋白 E 基因型个体, 高脂血症、心肌梗死和脑卒中等疾病易感性存在明显差异,  $\epsilon 4$  等位基因被认为是 CHD 的重要遗传标记, 而  $\epsilon 2$  等位基因对 CHD 的发展有保护作用<sup>[1]</sup>。分析发现  $\epsilon 4$  等位基因频率分布可能与世界各地 CHD 发病率不同有密切的关系。如在芬兰人群中, CHD 的发病率居世界前列, 其  $\epsilon 4$  等位基因频率最高 (0.227),  $\epsilon 2$  较低 (0.041)。与此相反, 亚洲人群发病率低,  $\epsilon 4$  等位基因频率亦低<sup>[1]</sup>。近年来有研究表明在经冠状动脉造影证实

① 湖南医科大学附属第二医院心血管内科, 长沙 410011

的 CHD 患者中  $\epsilon 4$  等位基因频率明显增高,在急性心肌梗死病人中亦可见  $\epsilon 4$  等位基因频率升高, $\epsilon 2$  降低。作定量分析提示根据冠状动脉造影确诊 CHD 的严重程度与  $\epsilon 4$  呈显著正相关,而与  $\epsilon 2$  呈负相关<sup>[10]</sup>。另有研究表明  $\epsilon 4$  等位基因是 CHD 死亡的重要预报因子。有人则发现载脂蛋白 E3/3 基因型者不易患 CHD,而载脂蛋白 E4/3 有易患 CHD 的倾向<sup>[2]</sup>。Galinsky 等<sup>[11]</sup>发现与年轻人比较,老年妇女  $\epsilon 2$  等位基因的频率增高,认为依  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  和  $\epsilon 4$  等位基因的顺序早期死亡的危险性逐渐增加。Tiert 等<sup>[12]</sup>认为  $\epsilon 4$  等位基因是早发 CHD 独立危险因素,早发心肌梗塞的危险性依 E2/2、E3/2、E4/2、E4/3、E4/4 顺序而逐步增加。在日本, $\epsilon 4$  等位基因是无症状心肌缺血的独立危险因素<sup>[13]</sup>。有人发现  $\epsilon 4$  等位基因是经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的危险因子,并可能与血管紧张素转换酶的 D 等位基因有协同作用<sup>[14]</sup>。新近发现在无症状成年人中,与 E3 相比较,E4 等位基因携带者颈动脉内膜厚度明显增高,说明载脂蛋白 E 基因型对无症状的中年人颈动脉粥样硬化早期阶段有影响<sup>[15]</sup>。但亦有研究显示载脂蛋白 E 基因多态性与 CHD 无相关性<sup>[16]</sup>。

一般认为,载脂蛋白 E 基因多态性是通过影响血脂的影响而成为 CHD 的危险因素。载脂蛋白 E 在胆固醇和 TG 代谢中起关键作用,与高脂蛋白血症及 As (atherosclerosis, As) 的发生发展密切相关。载脂蛋白 E 缺乏或其等位基因突变引起 III 型高脂血症的患者在年轻时即可发生 As,利用转基因技术使小鼠体内的载脂蛋白 E 过度表达,喂饲高胆固醇饮食,小鼠不发生高胆固醇血症。提示载脂蛋白 E 缺乏可促进 As 进程<sup>[17]</sup>。最近有人发现氧化型 LDL 能刺激 As 损害部位巨噬细胞载脂蛋白 E 的分泌<sup>[18]</sup>。但有研究显示在去除血脂的影响后, $\epsilon 4$  等位基因仍与 CHD 显著相关,提示尚存在血脂以外目前还不清楚的机制。

### 3 载脂蛋白 E 基因多态性与高血压

载脂蛋白 E 基因多态性与血压的关系研究报道不多,且有争论。许多研究发现血 TC 水平与血压高低呈正相关<sup>[19]</sup>,Uusitupa 等<sup>[20]</sup>推测部分是由于载脂蛋白 E 表型的作用,研究证实, $\epsilon 4$  等位基因携带者其收缩压较高,排除体块指数及年龄因素的影响仍有统计学意义。认为血压升高系由于 LDL 胆固醇水平升高可引起内皮依赖性血管舒张的障碍所致。最近有人发现高血压患者  $\epsilon 4$  等位基因频率增高<sup>[21]</sup>。

而 Uusitupa 等<sup>[22]</sup>发现携带  $\epsilon 4$  等位基因的向心性肥胖妇女血压、胰岛素血糖比和胰岛素浓度均高。de Knijff 等<sup>[23]</sup>则发现虽然  $\epsilon 3$  等位基因携带者的收缩压较高,但无统计学意义,认为载脂蛋白 E 基因多态性对血压无明显影响。Peter 等<sup>[24]</sup>的研究亦支持载脂蛋白 E 等位基因与高血压无关。载脂蛋白 E 与血压的关系值得进一步研究。

### 4 载脂蛋白 E 基因多态性与脑血管病

脑动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化非常相似。 $\epsilon 4$  等位基因很可能是脑血管病的易患因素,但研究结果颇不一致。Pedro 等<sup>[25]</sup>发现  $\epsilon 4$  等位基因在缺血性脑卒中病人中的分布

频率显著高于正常对照组,认为载脂蛋白 E3/3 可能是脑卒中的一种保护因素。另一项研究得出同样的结论,但后者同时发现载脂蛋白  $\epsilon 2$  等位基因也可能是脑卒中的危险因素。近年有的研究却认为  $\epsilon 4$  等位基因与脑缺血无关<sup>[26]</sup>。新近, Ferrucci 等<sup>[27]</sup>发现在  $<80$  岁的人群中, $\epsilon 2$  等位基因携带者脑中风发生的危险性较低,在 70~79 岁,与  $\epsilon 2$  等位基因携带者相比较,其他等位基因携带者脑中风的危险性要高 2.6 倍;而在  $>80$  岁组这些影响则不存在。多数学者<sup>[28]</sup>认为  $\epsilon 4$  等位基因是通过促进脑动脉淀粉样血管病变增加脑出血的危险,而 Nicoll 等<sup>[29]</sup>则认为  $\epsilon 2$  等位基因能促进脑动脉淀粉样血管病变增加脑出血的危险。

综上所述,载脂蛋白 E 参与多种生理和病理过程,与心脑血管疾病密切相关。故已成为近年来研究的热点,进一步弄清载脂蛋白 E 基因在心脑血管疾病发生和发展的意义,对于疾病防治将起重要作用。

### 参考文献

- 1 Siest G, Pillot T, Bailly A, et al. Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem*, 1995, **41**: 1 068-086
- 2 赵水平. 临床血脂学. 长沙: 湖南科技出版社, 1997; 29-35
- 3 Gylling H, Kontala K, Koiisto WM, et al. Polymorphism of the genes encoding apolipoprotein A-I, B, C III and E and LDL receptor, and cholesterol and LDL metabolism during increased cholesterol intake, common alleles of the apolipoprotein E gene show the greatest migulatory impact. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 38-44
- 4 Mendez AP, Mayeux R, Ngai C, et al. Association of Apo E polymorphism with plasma lipid levels in a multiethnic elderly population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 3 534-541
- 5 Zaman MM, Lkamoto S, Yoshiike N, et al. Association of apolipoprotein genetic polymorphism with plasma cholesterol in a Japanese rural population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 3 495-504
- 6 Kao JT, Tsai LS, Chang CJ, et al. The effects of apolipoprotein E polymorphism on the distribution of lipids and lipoproteins in the Chinese population. *Atherosclerosis*, 1995, **114**: 55-59
- 7 BoerJMA, Ehnholm C, Menzel HJ, et al. Interactioions between life style-related factors and apolipoprotein, The EARS Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 1 675-681
- 8 Salah D, Bohnet K, Gneguen R, et al. Combined effects of lipoprotein lipase and apolipoprotein E polymorphisms on lipid and lipoprotein levels in the Stanislas Cohert. *J Lipid Res*, 1997, **38**: 904-912
- 9 Zhao SP, Smelt AH, leuven JA, et al. Changes of lipoprotein profile in familial dysbetalipoproteinemia with gemfibrozil. *Am J Med*, 1994, **96**: 49-56
- 10 Wang XL, Mccredie RM, Wilcken DE. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 303-304

- 11 Galinsky D, Tysoc C, Brayne CE, et al. Analysis of the Apo E/Apo CI, angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase genes as candidates affecting human longevity. *Atherosclerosis*, 1997, **129**: 177-183
- 12 Tiert L, De-knijff P, Menzel HJ, et al. Apo E polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations, The EARS study. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 1 617-624
- 13 Nakata Y, Katsuya T, Rakugi H, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes in Japanese subjects with silent myocardial ischemia. *Hypertension*, 1996, **27**: 1 205-209
- 14 Van-bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FA, et al. Angiotensin -converting enzyme and Apolipoprotein E genotypes and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1995, **92**: 2 066-071
- 15 Catlin L, Fisicso F, Tonizzo M, et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 91-94
- 16 Kuusisto J, Mykkanen L, Kervinen K, et al. Apolipoprotein E4 phenotype is not an important risk factor for coronary heart disease or stroke in elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 280-286
- 17 Shimano H, Yamada N, Katsuki M, et al. Plasma lipoprotein metabolism in transgenic mice overexpressing apolipoprotein E. *J Clin Invest*, 1992, **90**: 2 084-091
- 18 Cader AA, Steinberg FM, Mazzone T, et al. Mechanism of enhanced macrophage Apo E secretion by oxidized LDL. *J Lipid Res*, 1997, **38**: 981-991
- 19 Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet*, 1995, **345**: 362-364
- 20 Unsutupa M, Sarkkinen E, Kervinen K, et al. Apolipoprotein E phenotype and blood pressure. *Lancet*, 1994, **343**: 57
- 21 Bbri T. Mild-moderate primary hypertension and Apolipoprotein E polymorphism. *J Hypertension*, 1997, **15** (Sup 4): S151
- 22 Uusitupa M, Karhunen L, Rissanen A, et al. Apolipoprotein E phenotype modifies metabolic and hemodynamic abnormalities related to central obesity in women. *Am J Clin Nutr*, 1996, **64**: 131-136
- 23 De Knijff P, Boomsma DI, Feskens EJM, et al. Apolipoprotein E phenotype and blood pressure. *Lancet*, 1994, **343**: 1 234-235
- 24 Peter WF, Richard H, Martin G, et al. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia and coronary heart disease. *JAMA*, 1994, **272**: 1 666-671
- 25 Pedro BJ, Senti M, Nogues X, et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. *Stroke*, 1996, **27**: 1 044-049
- 26 Basun H, Corder EH, Guo Z, et al. Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population sample aged 75 years or more. *Stroke*, 1996, **27**: 1 310-315
- 27 Ferrucu L, Guralnik JM, Pahor M, et al. Apo E  $\epsilon$ 2 allele and risk of stroke in the older population. *Stroke*, 1997, **28**: 2 410-416
- 28 Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, et al. Apolipoprotein E4 is associated with the presence and early onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*, 1996, **27**: 1 333-337
- 29 Nicoll JAR, Burnett C, Love S, et al. High frequency of apolipoprotein E2 in patients with the cerebral hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 1996, **39**: 682-683

(此文1998-08-31 收到, 1999-02-10 修回)

(此文编辑 朱雯霞)