

# 载脂蛋白 E 基因与眼科疾病

郭慧丽 综述      郭希让 夏辉明<sup>①</sup> 审校

河南省眼科研究所, 郑州 450003)

主题词      载脂蛋白 E; 基因频率; 眼科疾病; 动脉粥样硬化

摘 要      载脂蛋白 E 是血浆脂蛋白的重要组成成分, 其基因结构与遗传表型有密切关系, 基因结构变异不仅影响其生理功能, 也是许多疾病病理变化的遗传基础。本文综述了载脂蛋白 E 基因变异与眼科疾病如视网膜色素变性、白点状视网膜、眼睑黄斑瘤等有关。此类患者等位基因  $\epsilon 2$  和  $\epsilon 4$  的频率明显增加。

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apoE) 是 Shore 等<sup>[1]</sup>于 1973 年首先在正常人的极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 中发现的, 它是血浆脂蛋白的一个重要组成成分, 在脂蛋白代谢中起重要作用。多年的研究表明, 载脂蛋白 E

与许多临床疾病有关, 如高脂血症、动脉硬化、冠心病、糖尿病、老年性痴呆及妇女向心性肥胖<sup>[2]</sup>等。近年来, 国外对载脂蛋白 E 与眼科疾病的关系也有报导, 尤其与载脂蛋白 E 基因变异的关系更受重视。

---

① 河南省眼科研究所客座研究员

## 1 载脂蛋白 E 的一般性质

载脂蛋白 E 是由 299 个氨基酸残基组成的单链多肽, 相对分子质量为  $34.2 \times 10^3$ , 属糖蛋白, 主要由肝脏合成, 肝外组织如脑、肾上腺、脾、卵巢、肾、肌肉及巨噬细胞也能合成载脂蛋白 E<sup>[1]</sup>。正常人血浆中载脂蛋白 E 浓度为  $37 \pm 11$  mg/L ( $22.7 \sim 51.3$  mg/L)<sup>[1]</sup>, 在脑脊液及视网膜的 Muller 细胞<sup>[5]</sup>及脱离后的网膜下液<sup>[6]</sup>中也含有载脂蛋白 E。载脂蛋白 E 的合成受营养、生长及激素水平的影响, 细胞内胆固醇含量也可调节载脂蛋白 E 的合成。

## 2 载脂蛋白 E 的基因结构与功能

载脂蛋白 E 结构基因位点存在多态性, 位于一个基因上的三个常见等位基因为  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  和  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 3$  是野生型, 其他基因是在  $\epsilon 3$  不同位点上突变的结果), 分别编码三种主要载脂蛋白 E 异构体: E2、E3 和 E4。因此有 6 种不同的遗传表型存在, 三种纯合子 ( $\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 3/3$ 、 $\epsilon 4/4$ ), 三种杂合子 ( $\epsilon 2/4$ 、 $\epsilon 2/3$ 、 $\epsilon 3/4$ )。六种表型在正常人群中分布是不均等的,  $\epsilon 3/3$  发生频率最高, 超过 50%, 含载脂蛋白 E3 的杂合子 ( $\epsilon 4/3$ 、 $\epsilon 3/2$ ) 居中, 二者之和超过 31%,  $\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 4/4$ 、 $\epsilon 2/4$  的发生频率最低, 三者总和不超过 6.2%<sup>[7]</sup>。近年来又发现了许多新的异构体, 如 E1、E2、E5、E7 可能与载脂蛋白 E 的第 4 号外显子上部分密码子不同有关<sup>[8]</sup>。随着分子生物学研究方法的应用, 对载脂蛋白 E 基因结构与功能关系的认识更加深入。Weisgraber 等<sup>[9]</sup>研究发现 E4 磷脂复合物比 E3 磷脂复合物易与受体结合, 而 E2 磷脂复合物与受体结合活性显著下降。Ehn-holm 等<sup>[10]</sup>证明, E4 有升高胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的作用, E2 则相反。此外, 载脂蛋白 E 受体结合区域的氨基酸变异对受体活性也有重要作用。Lalaza 等<sup>[11]</sup>进一步研究发现载脂蛋白 E3 与受体结合活性为 100%, 载脂蛋白 E2 由于第 158 位 Arg 为 Cys 取代, 导致其受体结合活性不到正常的 2%。载脂蛋白 E2 的这种受体结合活性下降, 无疑与遗传性脂质紊乱有密切关系 (如 III 型高脂血症)。关于载脂蛋白 E 在神经再生中的作用, 是近年来的重要进展。载脂蛋白 E 对中枢神经系统纤维及膜的损伤修复有重要作用<sup>[12]</sup>, 对外周神经的损伤愈合过程也有重要影响<sup>[13]</sup>。有趣的是最近的体外培养中发现, 在脂质源存在的情况下, 载脂蛋白 E3 对神经元突起的生长有促进作用, 而载脂蛋白 E4 则相反, 说明不同载脂蛋白 E 基因型者其突起形成的能力不同, 在神经组织损伤后其愈后也不同<sup>[14]</sup>。

## 3 载脂蛋白 E 与眼科疾病

近年来, 国外对载脂蛋白 E 与眼科疾病的关系进行了研究, 发现视网膜色素变性、白点状视网膜炎、眼睑黄斑瘤、视网膜损伤后的修复及瞳孔对托品酰胺的敏感性等均与载脂蛋白 E 有关。原发性视网膜色素变性是一种慢性遗传性视网膜病变, 系视网膜色素上皮和光感受器进行性营养不良, 伴有视网膜色素上皮增生和视网膜血管硬化。Huq 等<sup>[15]</sup>对 100 例苏格兰视网膜色素变性家族史的先证者载脂蛋白 E 基因型进行研究后发现,  $\epsilon 2/2$  的发生率是正常人的 4 倍,  $\epsilon 4/4$  是正常人的 8 倍; 且这些患者常伴有胆固醇和甘油三酯的升

高。这可能因为携带  $\epsilon 4$  基因者易患高胆固醇血症, 携带  $\epsilon 2$  基因型者, 其乳糜微粒和低密度脂蛋白不能正常代谢, 易患高甘油三酯血症。随机调查中发现, 在混合性高脂血症中等位基因  $\epsilon 2$  和  $\epsilon 4$  的频率都明显增加。而高脂血症患者其红细胞变形能力下降, 难于通过小于其自身直径的微血管而发生滞留, 使血流阻力增加或微血管阻塞, 导致血流量减少, 微循环灌注不足, 这不仅造成组织缺血缺氧, 血管结构也可能因此受累而出现损伤, 从而使视网膜、脉络膜血管硬化、闭塞。且高脂血症者也易发生动脉粥样硬化。这些都成为视网膜色素变性发病的原因。Jahn 等<sup>[16]</sup>对 139 名德国视网膜色素变性患者载脂蛋白 E 基因型进行了检测, 结果显示视网膜色素变性患者  $\epsilon 2/2$  的频率比正常对照组显著升高, 是正常对照组的 10 倍, 但  $\epsilon 4/4$  的频率与正常对照组相比, 无增高。大部分视网膜色素变性患者的胆固醇浓度增高, 而携有  $\epsilon 2/2$  表型的大部分患者胆固醇正常。产生差异的可能原因为: ①病例数较少; ②民族不同; ③血清总胆固醇不是判断动脉硬化的良好指标, 极低密度脂蛋白胆固醇加低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇之比是判断动脉硬化更有价值的参考指标。尽管如此, 我们从两组患者的检测结果可以看出, 载脂蛋白 E 的基因变异型 ( $\epsilon 2$  或  $\epsilon 4$ ) 在 RP 的发病原因中起重要作用。白点状视网膜炎也是一种遗传性眼科疾病, 有报导此病与视紫红质、外周/RDS 和 ROMI 基因变异有关。Souted 等<sup>[17]</sup>对一个患有白点状视网膜炎的家族进行了研究: 采用直接序列分析法检测以上基因, 采用多态聚合酶链反应检测载脂蛋白 E 的基因型。发现此家族所有患者的视紫红质基因 Arg 135 Trp 位点发生突变, 而外周/RDS 和 ROMI 基因未发生变异, 同时患者都携有  $\epsilon 4$  基因。由此提示: 白点状视网膜炎并不仅由视紫红质基因、外周/RDS 基因和 ROMI 基因变异引起, 与载脂蛋白 E 基因型也有关系。以往研究发现, 眼睑黄斑瘤病患者血脂高于正常人。但 Douste 等<sup>[18]</sup>对一高  $\beta$ -脂蛋白血症家族进行了检测, 发现眼睑黄斑瘤患者血脂正常, 载脂蛋白 E 的表型均为  $\epsilon 2/3$ , 其中一些患者伴有动脉粥样硬化。所以,  $\epsilon 2$  基因可能为眼睑黄斑瘤的一个致病因素。Higuchis 等<sup>[19]</sup>对 44 个正常日本人的研究发现, 瞳孔对托品酰胺反应的敏感性也和载脂蛋白 E 基因型有关。试验中发现: 正常人群中携有  $\epsilon 4$  基因的人, 其瞳孔对托品酰胺反应敏感。点药后 50 分钟, 瞳孔变化的大小依次为  $\epsilon 2/3$  (7.7%)、 $\epsilon 3/3$  (2.2%)、 $\epsilon 3/4$  (3.6%)、 $\epsilon 4/4$  (6.2%)。携有  $\epsilon 4$  基因者, 年龄越大, 瞳孔对托品酰胺的反应越敏感, 而未携有  $\epsilon 4$  基因者没有此种现象。老年性痴呆 (AD) 患者的瞳孔也对托品酰胺反应敏感性提高, 许多研究证明:  $\epsilon 4$  基因是 AD 的一种易患因素, 它对中枢神经系统的胆碱能神经功能障碍有直接影响。携有  $\epsilon 4$  基因的正常人对托品酰胺的反应增强, 说明虹膜的胆碱能神经功能和  $\epsilon 4$  基因型有关, 临床上可通过此试验筛选出 AD 的易患人群。Poirier<sup>[20]</sup>研究表明, 载脂蛋白 E 复合体与神经元 LDL 受体结合, 载脂蛋白 E-胆固醇-LDL 受体复合物被神经元摄取、除解, 胆固醇释放至神经元内, 参与膜和突起的形成。视网膜是一种富含脂类的中枢神经组织, 其 Müller 细胞含有较高浓度的载脂蛋白 E<sup>[5]</sup>。载脂蛋白 E 可

能参与了视网膜的损伤修复过程。Kuhrt 等<sup>[1]</sup>进行了视网膜中载脂蛋白 E 免疫组织化学研究: ①健康人和鼠的视网膜; ②24 小时光照后细胞完全丧失的鼠视网膜; ③老年性黄斑变性; ④伴有神经节细胞及其它神经元缺失的青光眼患者。结果显示: 在正常人的视网膜中, 载脂蛋白 E 仅存在于星形神经胶质细胞突中, 而在变性的人视网膜中, Muller 细胞中载脂蛋白 E 免疫反应增加, 但在光损害后的鼠视网膜中很少发生。也有研究显示: 在变性的椎细胞和脉络膜中也存在有载脂蛋白 E。由此可见在视网膜变性的组织再生过程中, 视网膜组织中脂代谢的转运分子载脂蛋白 E 大量增加。Schneeberger 等<sup>[2]</sup>对 8 例患者的视网膜下液中载脂蛋白 E 进行了测定 (免疫印迹电泳), 发现网膜剥离时间越长, 载脂蛋白 E 越高。我们最近直接测定视网膜下液中载脂蛋白 E (ELISA 法), 发现它与网膜剥离范围及时间呈正相关, 且载脂蛋白 E 超过 3 个月不再升高。说明载脂蛋白 E 参与了视网膜剥离后的病理变化过程。但视网膜脱离后载脂蛋白 E 的代谢过程及基因型对视网膜剥离及修复的影响如何未见报道。可见, 载脂蛋白 E 的基因结构变异与不少眼科疾病的发生、发展有关, 值得进一步深入研究。

#### 参考文献

- Shore VG, Shore B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins, Separation of species differing in protein components. *Biochemistry*, 1973, **12** (5): 502 - 507
- Vusitupa MI, Karhunen L, Rissanen A, et al. Apolipoprotein E phenotype modifies metabolic and hemodynamic abnormalities related to central in women. *Am J Clin Nutr*, 1996, **64** (2): 131 - 136
- Newman TC, Dawson PA, Rudei LL, et al. Quantitation of apolipoprotein E mRNA in the liver and peripheral tissue of nonhuman primates. *J Biol Chem*, 1985, **260** (4): 2 452 - 457
- 张东升, 夏辉明, 赵明跃, 等. 抗人载脂蛋白 E 单克隆抗体制备及免疫学特性的研究. *中国病理生理杂志*, 1992, **8** (3): 229 - 232
- Han SH, Einstein G, Weisgraber KH, et al. Apolipoprotein E is localized to the cytoplasm of human corneal neurons: a light and electron microscopic study. *J Neuropath and Exp Neural*, 1994, **53** (5): 535 - 544
- Schneeberger SA, Iwahashi CK, Hjelmeland LM, et al. Apolipoprotein E in the subretinal fluid of rhegmatogenous and exudative retinal detachments. *Retina*, 1997, **17** (1): 38 - 43
- Ghiselli G, Schaefer EJ, Zech LA, et al. Increased prevalence of apolipoprotein E4. *J Clin Invest*, 1982, **70** (2): 474 - 477
- Siest G, Pillot T, Regis Bailly A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem*, 1995, **41** (8): 1 068 - 1 086
- Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Abnormal lipoprotein receptor binding activity of the human E apoprotein due to cysteine arginine interchange at a single site. *J Biol Chem*, 1982, **257** (5): 2 518 - 521
- Ehnholm C, Lukka M, Kuusi T, et al. Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J Lipid Res*, 1986, **27** (3): 227 - 235
- Aggerbec LP, Wetterau JR, Weisgraber KH, et al. Human apolipoprotein E3 in aqueous solution. II. Properties of the amino- and carboxy I-terminal domains. *J Biol Chem*, 1998, **263** (13): 6 249 - 258
- Boyles JK, Zoellner CD, Anderson LJ, et al. A role for apolipoprotein A I, and low density lipoprotein receptors in cholesterol transport during regeneration and remyelination of the rat sciatic nerve. *Invest*, 1989, **83** (3): 1 015 - 1 031
- Boyles J, Pitas RE, Wilson SE, et al. A apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *J Clin Invest*, 1985, **76** (4): 1 501 - 513
- Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, et al. Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science*, 1994, **264** (5160): 850 - 852
- Huq L, McLachlan T, Hammer HM, et al. An increased incidence of apolipoprotein E2/E2 in retinitis pigmentosa. *Lipid*, 1993, **28** (1): 995 - 998
- Jahn CE, Oette K, Esser A, et al. Increased prevalence of apolipoprotein E2 in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res*, 1987, **19** (5): 285 - 288
- Souied E, Soubrane G, Benlian P, et al. Retinitis punctata albescens associated with the Arg135Trp mutation in the rhodopsin gene. *Am J Ophthalmol*, 1996, **121** (1): 19 - 25
- Douste BP, Marcel YL, Cohen L, et al. Increased Frequency of Apo E-ND phenotype and hyperapobroteinemia in normal lipidemic subjects with xanthelasma of the eyelids. *Ann Intern Med*, 1982, **96** (2): 164 - 169
- Higuchi S, Matsushita S, Hasegawa Y, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and pupillary response to tropicamide. *Am J Psychiatry*, 1997, **154** (5): 694 - 696
- Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 1994, **17** (12): 525 - 530
- Kuhrt H, Hartig W, Grimm, et al. Changes in CD44 and ApoE immunoreactivities due to retinal pathology of man and rat. *J Hirnforsch*, 1997, **38** (2): 223 - 229

此文 1998 - 10 - 21 收到, 1999 - 04 - 21 修回)

此文编辑 文玉珊)