

· 临床研究 ·

苏中苏南地区高脂血症人群 *ApoE* 基因多态性分析

尤佳^{1,2}, 张清洋^{3,4}, 刘佳^{1,5}, 俞丽娟⁶, 朱业^{1,3*}

(¹ 扬州大学临床医学院内科学系, 江苏 扬州 225001; ² 扬州市妇幼保健院内科, 江苏 扬州 225001; 江苏省苏北人民医院: ³ 心血管内科, ⁵ 药学部, 江苏 扬州 225001; ⁴ 大连医科大学内科学系, 辽宁 大连 116044; ⁶ 苏州大学附属第一医院全科医学科, 江苏 苏州 215006)

【摘要】目的 探讨江苏省苏中苏南地区汉族人群高脂血症患者中载脂蛋白 E (*ApoE*) 不同基因型的分布差异, 从而对他汀类药物在高脂血症患者中的使用提供数据支持, 为临床用药提供参考。**方法** 回顾性分析 2019 年 8 月至 2022 年 1 月于江苏省苏北人民医院或苏州大学附属第一医院诊断为高脂血症的 676 例患者的临床资料, 对患者的 *ApoE* 388T>C (*rs429358*)、526C>T (*rs7412*) 相关基因位点的多态性进行了检测, 并根据基因分型将患者分为 *ApoE2*、*ApoE3* 和 *ApoE4* 组。分析各组患者总体及不同性别 *ApoE* 基因多态性和基因型分布情况。采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用方差分析或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 3 组患者共检出 6 种 *ApoE* 基因表型, 由多到少分别为 E3/E3 458 例 (67.75%), E3/E4 109 例 (16.12%), E2/E3 86 例 (12.72%), E4/E4 11 例 (1.63%), E2/E4 10 例 (1.48%), E2/E2 2 例 (0.30%)。*ApoE* 基因突变符合 Hardy-weinberg 遗传平衡 ($P>0.05$), 所有纳入患者来源于同一个孟德尔遗传。*ApoE* 基因型分布在不同性别之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 苏中苏南地区高脂血症人群 *ApoE* 的基因多态性分布不均匀, 在不同性别中无显著差异, *ApoE* 基因多态性分布特点对临床精准调脂治疗具有一定的参考价值。

【关键词】 高脂血症; *ApoE* 基因; 基因多态性

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.06.087

Analysis of *ApoE* gene polymorphism in hyperlipidemia population in central and southern Jiangsu province

You Jia^{1,2}, Zhang Qingyang^{3,4}, Liu Jia^{1,5}, Yu Lijuan⁶, Zhu Ye^{1,3,*}

(¹ Faculty of Internal Medicine, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; ² Department of Internal Medicine, Yangzhou Maternal and Child Health Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; ³ Department of Cardiology, ⁵ Department of Pharmacy, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; ⁴ Faculty of Internal Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; ⁶ Department of General Practice Medicine, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China)

【Abstract】Objective To investigate the distribution of different apolipoprotein E (*ApoE*) genotypes in hyperlipidemia patients living in central and southern Jiangsu province so as to provide evidence and reference for clinical use of statins in these patients. **Methods** A retrospective study was conducted on 676 hyperlipidemia patients admitted in Northern Jiangsu People's Hospital and the First Affiliated Hospital of Soochow University from August 2019 to January 2022. Polymorphisms of *ApoE* 388T>C (*rs429358*) and 526C>T (*rs7412*) were detected, and the patients were divided into three groups according to genotyping: *ApoE2*, *ApoE3* and *ApoE4* groups. The relevant medical records of the patients were collected and retrospectively analyzed, and the distribution of *ApoE* polymorphisms and genotypes were also analyzed in the whole population and between different genders. SPSS statistics 26.0 was used for data analysis. Analysis of variance or *Chi-square* test was employed for intergroup comparison depending on data type. **Results** For the three groups of hyperlipidemia patients, there were six *ApoE* gene phenotypes detected in this study, sequentially as E3/E3 (458 cases, 67.75%), E3/E4 (109 cases, 16.12%), E2/E3 (86 cases, 12.72%), E4/E4 (11 cases, 1.63%), E2/E4 (10 cases, 1.48%) and E2/E2 (2 cases, 0.30%). The observed value of *ApoE* gene mutation was consistent with Hardy-Weinberg genetic equilibrium ($P>0.05$), and all the participants were from the same Mendelian inheritance. No significant difference was found in the distribution of *ApoE* genotypes between males and females ($P>0.05$). **Conclusion** The distribution of *ApoE* gene in central and

收稿日期: 2022-10-28; 接受日期: 2023-01-03

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81800250); 中国博士后科学基金面上资助项目(2022M711417); 江苏省研究型医院学会精益化用药-药药专项科研基金(JY202121)

通信作者: 朱业, E-mail: 13773531101@yzu.edu.cn

southern Jiangsu province is not uniform, and there is no difference between genders. The characteristics of *ApoE* gene polymorphisms have reference value for precise lipid-lowering therapy in clinical practice.

【Key words】 hyperlipidemia; *ApoE* gene; genetic polymorphism

This work was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81800250), the General Program of China Postdoctoral Science Foundation (2022M711417) and the Lean Medicine-Stone Medicine Special Research Fund of Jiangsu Province Research-Oriented Hospital Society (JY202121).

Corresponding author: Zhu Ye, E-mail: 13773531101@yzu.edu.cn

高脂血症通常是指一种由于体内脂质在新陈代谢或体外转运过程中存在功能异常或功能障碍,而引起血浆中一种或多种脂质浓度含量超出其正常范围的一类由遗传和环境因子共同作用的多基因遗传疾病^[1]。近年来,高脂血症已成为严重危害我国各族人民群众健康生活和命运的高发性疾病。他汀类药物的疗效与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *ApoE*) 基因的单核苷酸多态性有关^[2]。研究表明,*ApoE* 三种异构体两两之间仅有一个氨基酸的微小区分,这一微小区别使 *ApoE* 在功能上发生了改变^[3]。*ApoE* 及其三种异构体是影响人体在许多重大疾病初期及发展的主要决定性因素,有研究认为 *ApoE* 基因多态性主要是因为影响血脂水平而成为心血管疾病的一个危险因素^[4]。为了解苏中苏南地区人群 *ApoE* 基因多态性的分布情况,本研究对苏中苏南地区高脂血症患者的 *ApoE* 多态性进行分析,为临床合理用药及临床个体化诊疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 8 月至 2022 年 1 月于苏北人民医院或苏州大学附属第一医院就诊的 676 例高脂血症患者的临床资料。入选标准:(1)经临床诊断确切满足高脂血症标准;(2)肝、肾功能正常;(3)在接受他汀类药物治疗前 2 周内未使用其他降脂药物、肝药酶抑制剂或诱导剂。高脂血症诊断标准^[5]:(1)总胆固醇 (total cholesterol, TC) ≥ 6.2 mmol/L;(2)甘油三酯 (triglyceride, TG) ≥ 2.3 mmol/L;(3)低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ≥ 4.1 mmol/L;以上 3 项中满足一项即可。排除标准:(1)肝功能、肾功能异常;(2)严重感染或患有恶性肿瘤、甲状腺或其他血液系统病变;(3)研究者认为其他各种原因不适合入组者。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 基因型检测

根据说明书将所提取的 DNA 进行位点检测,使用人类 *ApoE* 基因检测试剂盒按照说明书进行 *ApoE* 388T>C (*rs429358*)、*ApoE* 526C>T (*rs7412*) 基因型检

测^[6]。使用焦磷酸测序仪对 *ApoE* 相关基因位点进行测序和结果判定。*ApoE* 各种基因型的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点和蛋白表型差异详见表 1。

表 1 载脂蛋白 E (*ApoE*) 基因分型

Table 1 <i>ApoE</i> genotyping				
<i>ApoE</i> genotype	Genotype	<i>rs429358/rs7412</i>	Amino acid 112	Amino acid 158
<i>ApoE2</i>	E2/E2	TT/TT	Cys	Cys
	E2/E3	TT/TC		
<i>ApoE3</i>	E3/E3	TT/CC	Cys	Arg
	E2/E4	TC/TC		
<i>ApoE4</i>	E3/E4	TC/CC	Arg	Arg
	E4/E4	CC/CC		

ApoE: apolipoprotein E.

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用方差分析。计数资料以例数 (百分率) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,并采用 χ^2 检验分析 *ApoE* 基因突变是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究将 *ApoE* 基因型分为 3 组:*ApoE2* 组 (包含 E2/E2 基因型、E2/E3 基因型),*ApoE3* 组 (包含 E2/E3 基因型、E3/E3 基因型),*ApoE4* 组 (包含 E3/E4、E4/E4 基因型),3 组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$;表 2)。

2.2 *ApoE* 基因型和等位基因频率分布

676 例患者中,*ApoE* 526C>T (*rs7412*) 基因型分别为纯合野生型 (CC) 577 例 (85.36%),突变型 (CT) 97 例 (14.35%),突变型 (TT) 2 例 (0.29%)。*ApoE* 388T>C (*rs429358*) 基因型频率分别为纯合野生型 (TT) 546 例 (80.77%),杂合突变型 (TC) 119 例 (17.60%),纯合突变型 (CC) 11 例 (1.63%)。经 χ^2 检验,*ApoE* 基因多态位点突变基因观察值符合 Hardy-weinberg 遗传平衡 ($P>0.05$),说明所有纳入患者来源于同一个孟德尔遗传 (表 3)。

表 2 3 组患者基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data among three groups

Item	ApoE2 group(<i>n</i> = 90)	ApoE3 group(<i>n</i> = 332)	ApoE4 group(<i>n</i> = 254)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i> value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	49. 97±16. 24	51. 83±15. 98	53. 37±15. 95	0. 41	0. 66
Male[<i>n</i> (%)]	67(74. 44)	229(69. 36)	208(81. 89)	0. 81	0. 45
Alcohol drinking[<i>n</i> (%)]	51(56. 67)	123(71. 10)	221(87. 01)	1. 40	0. 25
Smoking[<i>n</i> (%)]	32(35. 56)	92(27. 71)	91(35. 83)	0. 68	0. 51
Hypertension[<i>n</i> (%)]	24(26. 67)	126(37. 95)	109(42. 91)	3. 04	0. 05
Diabetes mellitus[<i>n</i> (%)]	24(26. 67)	119(35. 84)	86(33. 86)	0. 67	0. 52
Stroke[<i>n</i> (%)]	11(12. 22)	56(16. 87)	61(24. 02)	0. 19	0. 88
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	22. 38±15. 03	37. 62±13. 38	27. 50±16. 08	0. 38	0. 68
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$)	23. 08±8. 20	42. 27±15. 78	31. 75±16. 46	0. 41	0. 66
Creatinine(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	75. 77±16. 44	78. 16±20. 61	73. 92±23. 94	0. 26	0. 77
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6. 43±3. 38	5. 74±4. 16	4. 96±4. 12	0. 87	0. 42
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9. 70±8. 40	10. 22±7. 41	11. 93±8. 95	0. 18	0. 84
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1. 67±1. 31	2. 07±1. 29	1. 76±1. 47	0. 23	0. 79

ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

表 3 *ApoE* 等位基因型频率和等位基因频率分布及 Hardy-Weinberg 平衡检验

Table 3 Genotype and allele gene frequency distribution and Hardy-Weinberg equilibrium test (<i>n</i> = 676)					
Gene	Genotype	Allele frequency [<i>n</i> (%)]	Allele gene	χ^2	<i>P</i> value
526C> <i>T</i>	CC	577(85. 36)	C	0. 97	0. 32
	CT	97(14. 35)	T		
	TT	2(0. 29)			
388T> <i>C</i>	TT	546(80. 77)	T	2. 26	0. 13
	TC	119(17. 60)	C		
	CC	11(1. 63)			

2.3 *ApoE* 基因型分布结果及不同性别之间差异

本研究 676 例患者 *ApoE* 基因型分布由多到少分别为 E3/E3、E3/E4、E2/E3、E4/E4、E2/E4 和 E2/E2。其中男性患者 479 例,由多到少分别为 E3/E3、E3/E4、E2/E3、E4/E4、E2/E4 和 E2/E2。女性患者 197 例,由多到少分别为 E3/E3、E3/E4、E2/E3、E2/E4 和 E4/E4。*ApoE* 基因型在不同性别之间差异无统计学意义(*P* = 0. 62; 表 4)。性别之间 ApoE 基因多态性位点 388T>*C*、526C>*T* 分布差异无统计学意义(*P* > 0. 05; 表 5)。

表 4 不同性别患者 *ApoE* 基因表型分布

Table 4 Phenotypic distribution of ApoE gene in patients with different gender [*n*(%)]

Gender	<i>n</i>	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4
Male	479	2(0. 42)	60(12. 53)	7(1. 46)	326(68. 06)	74(15. 45)	10(2. 08)
Female	197	0(0. 00)	26(13. 20)	3(1. 52)	132(67. 01)	35(17. 77)	1(0. 50)
Total	676	2(0. 30)	86(12. 72)	10(1. 48)	458(67. 75)	109(16. 12)	11(1. 63)

Compared with different genders, χ^2 = 3. 51, *P* = 0. 62.

表 5 不同性别患者 *ApoE* 基因多态性频率分布的比较

Table 5 Frequency distribution of ApoE genotypes in patients with different gender [*n*(%)]

Gender	<i>n</i>	388T> <i>C</i>					526C> <i>T</i>				
		TT	TC	CC	χ^2	<i>P</i> value	CC	CT	TT	χ^2	<i>P</i> value
Male	479	388(81. 00)	81(16. 91)	10(2. 09)	2. 60	0. 27	409(85. 39)	68(14. 20)	2(0. 41)	0. 85	0. 65
Female	197	158(80. 20)	38(19. 29)	1(0. 51)			168(85. 28)	29(14. 72)	0(0. 00)		

3 讨论

高脂血症的发生发展受到了外在环境因素和内在遗传因素及二者之间相互作用的影响^[7]。由于 *ApoE* 三种异构体两两之间仅一个氨基酸的微小差异使 *ApoE* 在功能上发生改变,这正是 *ApoE* 各亚型受体亲和力不同及对机体的血脂代谢能力强弱存在差异的原因^[8]。

本研究发现不同性别间 *ApoE* 基因单核苷酸多态性位点 388T>C、526C>T 分布及表型分布在苏中苏南地区无统计学差异。*ApoE2* 基因表型中男性明显高于女性,以往的文献报道中河北地区、安徽地区及北京地区汉族人群不同性别心脑血管疾病患者 *ApoE* 基因多态性的分布差异均无统计学意义^[9],提示 *ApoE* 基因多态性与性别无关。

本研究结果显示,苏中苏南地区高脂血症患者中,*ApoE* 基因型中分布最高的基因型为 E3/E3 (67.75%),其次分别为 E3/E4、E2/E3、E4/E4、E2/E4 及 E2/E2。而华中地区分析发现 E3 型为 70.48%,E2 型为 13.17%,E4 型为 16.34%^[10],基因型分布比例高度近似,说明我国 *ApoE* 基因型分布在不同地域间无显著差别。*ApoE* 基因型以 E3 基因型为主,显示大部分高脂血症患者可考虑使用常规的阿托伐他汀治疗方案。既往文献表明,*ApoE2* 可降低胆固醇水平;而 *ApoE4* 可导致高 LDL-C 和高胆固醇血症^[11];E2/E2 基因型、E2/E3 基因型为 *ApoE* 保护类基因型。*ApoE2* 基因型患者使用阿托伐他汀时疗效较好,可以考虑使用,是他汀类降脂药的最佳受益人群。*ApoE4* 基因型他汀类治疗疗效欠佳。*ApoE4* 基因型携带者发生心脑血管疾病的年龄早于其他基因型携带者^[12],E3/E4、E4/E4 基因型为 *ApoE* 风险类基因型。本研究结果显示 E3/E4、E4/E4 型比例达 17.75%,使用阿托伐他汀时,疗效会有所下降,因此,需要对此类人群给予重点关注,及早防治,可适当调整用药剂量或治疗方案。

综上所述,苏中苏南地区高脂血症人群 *ApoE* 的基因多态性分布不均匀,在不同性别中无显著差异,*ApoE* 基因多态性分布特点对临床精准调脂治疗具有一定的参考价值。

【参考文献】

[1] Begcevic Brkovic I, Zöhrer B, Scholz M, *et al.* Simultaneous mass spectrometry-based apolipoprotein profiling and apolipoprotein E phenotyping in patients with ASCVD and mild cognitive impairment[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2474. DOI: 10.3390/nu14122474.

[2] El Shamieh S, Costanian C, Kassir R, *et al.* APOE genotypes in

Lebanon: distribution and association with hypercholesterolemia and Alzheimer's disease[J]. *Per Med*, 2019, 16(1): 15-23. DOI: 10.2217/pme-2018-0067.

[3] Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, *et al.* Loss of down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100697. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100697.

[4] Chyu KY, Zhao X, Zhou J, *et al.* Immunization using ApoB-100 peptide-linked nanoparticles reduces atherosclerosis [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(11): e149741. DOI: 10.1172/jci.insight.149741.

[5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2017, 11(1): 7-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2017.01.003.

Joint Committee for the Revision of Guidelines for the Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Chinese Adults. 2016 Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults[J]. *Chin J Health Manage*, 2017, 11(1): 7-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2017.01.003.

[6] Mahoney-Sanchez L, Belaidi AA, Bush AI, *et al.* The complex role of apolipoprotein E in Alzheimers disease: an overview and update[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 60(3): 325-335. DOI: 10.1007/s12031-016-0839-z.

[7] Deng X, Hou J, Deng Q, *et al.* Association between the APOE gene polymorphism and lipid profile and the risk of atrial fibrillation[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 123. DOI: 10.1186/s12944-021-01551-4.

[8] Zhao XN, Sun Q, Cao YQ, *et al.* Association between apolipoprotein gene polymorphisms and hyperlipidemia: a meta-analysis[J]. *BMC Genom Data*, 2021, 22(1): 14. DOI: 10.1186/s12863-021-00968-1.

[9] 王京伟, 李艳, 乔斌, 等. 华中地区汉族人群 SLC01B1 与 APOE 基因多态性分析及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(18): 3041-3046. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.18.013.

Wang JW, Li Y, Qiao B, *et al.* An analysis on the polymorphisms of SLC01B1 and APOE in central China and its clinical significance[J]. *J Pract Med*, 2018, 34(18): 3041-3046. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.18.013.

[10] 杨添尹, 雷婷, 张曼. 498 例北京地区汉族人群脑梗死患者 SLC01B1 和 ApoE 基因多态性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(10): 1698-1702. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.10.015.

Yang TY, Lei T, Zhang M. An analysis of SLC01B1 and ApoE gene polymorphism in 498 patients with cerebral infarction in Beijing Han population[J]. *Labeled Immunoassays Clin Med*, 2021, 28(10): 1698-1702. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.10.015.

[11] Huebbe P, Rimbach G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: gene structure, protein function and interaction with dietary factors[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 37: 146-161. DOI: 10.1016/j.arr.2017.06.002.

[12] 王高举, 焦红军, 周建华. ApoE 基因多态性对瑞舒伐他汀治疗高脂血症疗效的影响及其机制的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(19): 2023-2028, 2035. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.19.04.

Wang GJ, Jiao HJ, Zhou JH. Effect of ApoE gene polymorphism on the efficacy of rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia and its mechanism[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(19): 2023-2028, 2035. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.19.04.