

- carbon receptor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(13):5943-5948.
- [12] Shaw MH, Kamada N, Kim YG, et al. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state Th17 cells in the intestine[J]. J Exp Med, 2012, 209(2):251-258.
- [13] Monteleone G. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses[J]. Trends Immunol, 2008, 29(6):290-294.
- [14] Raza A, Yousaf W, Giannella R, et al. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immuno pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(2):161-168.
- [15] Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer[J]. J Immunother, 2012, 35(2):169-178.
- [16] O'Shea JJ. Signal transduction and Th17 cell differentiation[J]. Microbes Infect, 2009, 11(5):599-611.
- [17] Cowan J, Pandey S, Filion LG. Comparison of interferon- γ , interleukin (IL)-17- and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167(2):317-329.
- [18] Wang X, Zhang Y, Yang XO, et al. Transcription of il-17 and il-17f is controlled by conserved noncoding sequence[J]. Immunity, 2012, 36(1):23-31.
- [19] Wang T, Qian Q, Nie YZ, et al. Increased frequencies of T helper type 17 cells in tuberculous pleural effusion[J]. Tuberculosis(Edinb), 2011, 91(3):231-237.
- [20] Ye ZJ, Zhou Q, Shi HZ, et al. Generation and differentiation of IL-17-Producing CD4⁺ T cells in malignant pleural[J]. Immunol, 2010, 185(10):6348-6354.
- [21] Ye ZJ, Zhou Q, Shi HZ, et al. CD39⁺ regulatory T cells suppress generation and differentiation of Th17 cells in human malignant pleural effusion via a LAP-dependent mechanism[J]. Respir Res, 2011, 12(77):1-10.
- [22] 黄小琪, 陈松林, 林英辉, 等. Th17 细胞在结核性胸膜炎患者外周血及胸水中的表达以及诊断意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6):1013-1014.
- [23] Ye ZJ, Zhou Q, Shi HZ, et al. Imbalance of Th17 cells and regulatory T cells in tuberculous pleural effusion[J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2011, 18(10):1608-1615.
- [24] Liu GN. Epithelial neutrophil-activating peptide-78 recruits neutrophils into pleural effusion[J]. Eur Respir, 2009, 34(1):184-190.
- [25] Konermann A, Beyer M, Deschner J, et al. Human periodontal ligament cells facilitate leukocyte recruitment and are influenced in their immunomodulatory function by Th17 cytokine release [J]. Cell Immunol, 2012, 272(2):137-143.
- [26] Martin-Orozco NP, Muranski Y, Chung XO, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J]. Immunity, 2009, 31(5):787-798.

(收稿日期:2012-10-09 修回日期:2012-11-06)

· 综 述 ·

载脂蛋白 E 及其基因多态性在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的作用*

曾 春^{1,2}综述, 孙晓川²△ 审校

(1. 四川省遂宁市中心医院神经外科 629000; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

关键词:载脂蛋白 E 类; 血管痉挛, 颅内; 基因多态性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)36-3892-03

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是中枢神经系统中最主要的载脂蛋白之一, 主要由星形胶质细胞合成分泌。越来越多的研究表明, ApoE 蛋白在神经系统的生长发育及损伤后的修复过程中发挥了重要作用。随着研究的逐渐深入, 人们发现 ApoE 基因多态性与神经系统变性疾病, 如阿尔兹海默病、血管性痴呆、脑血管疾病、水肿性损伤等多种疾病相关^[1-3]。本文就 ApoE 基因多态性在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 中的作用作一综述。

1 ApoE 基因多态性及 ApoE 蛋白的结构、功能

编码人类 ApoE 的基因位于 19 号染色体, 含有 4 个外显

子和 3 个内含子, 且具有 3 个等位基因, 这种基因多态性导致了人群中存在 3 种不同的 ApoE 蛋白异构体, 分别是 ApoE2、ApoE3、ApoE4。这 3 种蛋白异构体的区别在于 ApoE 蛋白一级结构的第 112 位和 158 位氨基酸残基的不同: ApoE2 在这两个位置均为 Cys, ApoE 均为 Arg, ApoE3 分别为 Cys 和 Arg。目前研究认为, 正是由于这两个氨基酸残基位点的不同, 导致了蛋白质结构域之间相互作用的差异, 从而导致其具有不同的生物学活性。

人源性 ApoE 由 299 个氨基酸构成, 其四级结构有两个结构域: 包含有 ApoE 受体结合区 (135~150 位氨基酸) 的 N 端

结构域(1~191 位氨基酸);包含有脂质结合区(241~272 位氨基酸)的 C 端结构域(222~299 位氨基酸);这两个结构域通过一个铰链区(192~221 氨基酸)相连接^[4]。与 ApoE2、ApoE3 相比,ApoE4 的结构稳定性降低,使得 ApoE4 结合脂质的能力减弱,并且更容易被分解。

ApoE 是极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、乳糜微粒(CM)和部分高密度脂蛋白(HDL)的结构蛋白,作为配体与 LDL 受体和 ApoE 受体结合,主要参与胆固醇的转运及血浆脂蛋白的代谢,同时还具有神经元修复、树突生长、维持突触可塑性及参与调节机体炎症应答反应等作用。

2 ApoE 基因多态性与脑血管痉挛

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)主要继发于囊状动脉瘤的破裂,约 70% 的 SAH 患者会发生 CVS^[5-6]。CVS 是 SAH 患者症状加重及预后差的主要原因之一。SAH 后 CVS 的发生机制以及如何治疗是目前研究的热点问题。随着研究的深入,越来越多的学者开始关注遗传背景在此过程中的作用,其中以 ApoE 基因多态性研究比较深入^[7]。

2.1 ApoE 基因多态性与 SAH 预后 近年来许多研究发现,ApoE 多态性与 SAH 预后有着密切关系^[8-10]。动物实验显示^[11],携带 $\epsilon 4$ 等位基因的小鼠发生 SAH 后神经功能障碍、脑血管痉挛的发生率以及死亡率都要高于未携带 $\epsilon 4$ 等位基因的小鼠。Lantema 等^[12]发现 SAH 非昏迷患者中,ApoE4 对认知功能障碍和迟发性缺血神经功能障碍的恢复起负面作用,并且还能增加迟发性缺血神经功能障碍的危险性。Alfieri^[13]研究发现非动脉瘤性蛛网膜下腔出血的患者在没有出现明显的神经功能损害的时候,ApoE4 基因携带者的社会心理及认知功能要比其他两型的患者差。以上研究说明,ApoE4 是 SAH 不良预后的危险因素,但其具体作用机制目前尚不清楚。尽管如此,也有研究认为 ApoE 多态性与 SAH 预后没有相关性^[14],笔者认为这可能与研究对象的年龄、种族和样本量的差异等有关。

2.2 ApoE 基因多态性与 CVS 的发生 SAH 后 CVS 通常会导致严重的后果,它是影响 SAH 预后的重要因素之一。Guo 等^[7]研究认为在蛛网膜下腔出血的患者中,ApoE4 基因携带者与预后较差及脑血管痉挛发生有很大的联系。本课题组的前期研究也发现^[15],在汉族人群中,ApoE 基因多态性和脑血管痉挛的发生有关联,ApoE4 基因携带者的脑血管痉挛程度更重,且预后较非 ApoE4 基因携带者差,这与国外研究结果相一致^[16-17]。尽管如此,关于 ApoE 基因多态性在 SAH 后 CVS 中的作用机制,目前仍不甚明了。

2.3 ApoE 多态性与 CVS 的发生可能机制 血管内皮素(ET-1)被认为是强有力的血管收缩剂,SAH 动物模型显示在血管收缩过程中,ApoE 与 ET-1 相互促进^[18],能够引起明显的 CVS,且 ApoE4 的这种作用明显强于其他两种亚型。Leung 等^[19]认为 SAH 患者中, $\epsilon 4$ 等位基因携带者由于 ApoE4 与血管内皮素的这种相互促进,从而导致了更广泛、更持久的 CVS。Alexander 等^[20]的一项研究显示,SAH 患者脑脊液中钙离子水平与 ApoE 基因多态性相关,但是这种相关性似乎没有影响脑血管痉挛的发生及程度。

一氧化氮(NO)是强效的血管扩张剂,其主要效应是使血管平滑肌细胞松弛,并且能降低血管内 ET-1 的生成^[21]。NO

的生成与血液中低密度脂蛋白(LDL)的含量呈负相关^[22-23]。Souza 等^[24]研究发现,携带 $\epsilon 4$ 等位基因者的血浆 LDL 浓度高于不携带 $\epsilon 4$ 等位基因携带者。因此笔者推测 ApoE 多态性影响 SAH 后 CVS 的发生,可能是通过影响 LDL 代谢,进而影响 NO 的合成而导致 SAH 后 CVS 程度的差异。

3 基于 ApoE 为靶点的 SAH 后 CVS 的治疗及展望

ApoE 短肽是一种人工重组的包含 ApoE 受体结合区的一个 ApoE 残基片段。目前的研究发现^[25],ApoE 短肽能够通过血脑屏障,有减轻 CNS 炎性反应的作用;进一步研究发现,ApoE 短肽可通过减少组胺的释放,从而减轻脑损伤后过度的炎症反应,从而发挥神经保护作用。Gao 等^[26]在小鼠 SAH 模型中,通过静脉途径给予拟 ApoE 短肽,能够减轻 CVS 程度,改善 SAH 的预后,并且认为拟 ApoE 短肽有可能将成为治疗 SAH 后 CVS 的一种新颖的方法。ApoE 短肽对 SAH 后 CVS 的改善作用可能与其抗炎症作用有关。虽然在动物实验中 ApoE 短肽治疗 SAH 后 CVS 的效果显著,但是其临床应用及效果的判定仍需要深入研究。

总之,ApoE 是一种与神经系统关系密切的载脂蛋白,它在细胞水平与分子水平上与 CVS 的许多病理生理过程有着广泛的联系。目前研究结果的差异,可能与人群选择、疾病所处的不同阶段等因素有关。笔者相信随着分子生物学技术的不断提高,以及进一步明确 ApoE 与 CVS 在分子机制上的联系,将会极大地推动 SAH 的基因治疗,改善 SAH 的预后。

参考文献:

- [1] Igbavboa U, Hamihon J, Kin HK, et al. A new role for apolipoprotein E modulating transport of polyunsaturated phospholipid molecular species in synaptic plasma membranes[J]. *J Neurochem*, 2002, 80(2):255-261.
- [2] Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, et al. Protective effect of apolipoprotein E against ischemic neuronal injury is mediated through antioxidant action[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 68(2):226-232.
- [3] Horsburgh K, McCarrom MO, White F, et al. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models[J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(2):245-255.
- [4] Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, Xu Q, et al. C-terminal-truncated apolipoprotein (apo) E4 inefficiently clears amyloid- β (A β) and acts in concert with A β to elicit neuronal and behavioral deficits in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(10):4236-4241.
- [5] Lanterna LA, Biroli F. Significance of apolipoprotein E in subarachnoid hemorrhage: injury, repair, and therapeutic perspectives-a review[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(2):116-123.
- [6] Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA Stroke study[J]. *Stroke*, 2000, 31(5):1054-1061.
- [7] Guo ZD, Sun XC, Zhang JH, et al. The role of apolipoprotein

- tein e in the pathological events following subarachnoid hemorrhage; a review[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110 (Pt 2):5-7.
- [8] Lin B. Association of APOE polymorphism with the change of the brain function in the early stage of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(Pt 1):39-42.
- [9] 林斌, 孙晓川, 张晓冬, 等. APOE 基因多态性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后早期脑功能改变的相关性[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(7):700-703.
- [10] Tang J, Zhao J, Zhai Y, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of unfavorable outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Surg Neural*, 2003, 60(5):391-396.
- [11] Gao J, Wang H, Sheng H, et al. A novel apoE-derived therapeutic reduces vasospasm and improves outcome in a murine model of subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2006, 4(1):25-31.
- [12] Lantema LA, Rigoldi M, Tredici G, et al. APOE influences vasospasm and cognition of noncomatose patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurology*, 2005, 64(7):1238-1244.
- [13] Alfieri A. Psychosocial and neurocognitive performance after spontaneous non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage related to the APOE-epsilon4 genotype: a prospective 5-year follow-up study[J]. *Neurosurg*, 2008, 109(6):1019-1026.
- [14] Juvela S, Siironen J, Lappalainen J. Apolipoprotein E genotype and outcome after aneurysmal subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurosurg*, 2009, 110(5):1042.
- [15] Wu HT, Zhang XD, Su H, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms with cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(Pt 1):141-144.
- [16] Lad SP, Hegen H, Gupta G, et al. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(1):30-41.
- [17] Gallek MJ, Conley YP, Sherwood PR, et al. APOE genotype and functional outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Biol Res Nurs*, 2009, 10(3):205-212.
- [18] Paris D, Town T, Parker TA, et al. Isoform-specific vasoconstriction induced by apolipoprotein E and modulation of this effect by Alzheimer's beta-amyloid peptide[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 256(2):73-76.
- [19] Leung CH, Poon WS, Yu LM, et al. Apolipoprotein e genotype and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2002, 33(2):548-552.
- [20] Alexander SA, Kerr ME, Balzer J, et al. Cerebrospinal fluid apolipoprotein E, calcium and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Biol Res Nurs*, 2008, 10(2):102-112.
- [21] Kelly LK. Nitric oxide decreases endothelin-1 secretion through the activation of soluble guanylate cyclase[J]. *Physiol*, 2004, 286(5):L984-991.
- [22] Stepp DW, Ou J, Ackerman AW, et al. Native LDL and minimally oxidized LDL differentially regulate superoxide anion in vascular endothelium in situ [J]. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283:H750-H759.
- [23] Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment[J]. *Pharmacol Therapeut*, 2005, 105(1):23-56.
- [24] Souza DR, Nakachima I, Biagioni RB, et al. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2007, 40(2):189-197.
- [25] 刘江, 秦川, 高俊玲, 等. 载脂蛋白 E 拟肽在脑血管痉挛中的保护机制[J]. *解剖学杂志*, 2010, 33(6):720-724.
- [26] Gao J, Wang H, Sheng H, et al. A novel apoE-derived therapeutic reduces vasospasm and improves outcome in a murine model of subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2006, 4(1):25-31.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-02-22)

· 综 述 ·

卒中后疲劳相关因素的研究进展

唐川综述, 李志伟[△]审校

(重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆永川 402160)

关键词: 发病率; 卒中后疲劳; 相关因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)36-3894-04

卒中后疲劳(post-stroke fatigue, PoSF)是脑卒中后的常见症状。自上世纪七八十年代就有学者注意到它的存在。

1999年, Ingles等^[1]对PoSF进行了第1次系统的研究, 将它从卒中后心理情感后遗症中区分出来, 对其进行了单独评价。

[△] 通讯作者, Tel:13983353201; E-mail:lzw023@126.com.cn.