

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.024

## ApoE 基因多态性及血脂水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血的相关性

吴富涛, 崔 鲂, 白 垚<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨 ApoE 基因多态性及血脂水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)的关系。**方法** 对 2018 年 5 月至 2020 年 4 月该院诊治的 85 例 aSAH 患者(病例组)和 86 例非 aSAH 患者(对照组)进行病例对照分析,采用 PCR 荧光探针法测定载脂蛋白 E(ApoE)基因型,采用比色法和免疫比浊法测定血脂水平,使用 GraphPad Prism 7 统计分析 ApoE 基因多态性及血脂水平与 aSAH 的关系。**结果** ApoE 基因型和等位基因频率在两组中差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );病例组血清三酰甘油水平低于对照组 [(1.246±0.070) mmol/L vs. (1.849±0.131) mmol/L,  $P < 0.05$ ];病例组中  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型患者血清低密度脂蛋白胆固醇水平高于对照组中  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型患者 [(2.851±0.212) mmol/L vs. (2.145±0.242) mmol/L,  $P < 0.05$ ];病例组中  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型患者血清三酰甘油水平低于对照组中  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型患者 [(1.216±0.080) mmol/L vs. (1.689±0.138) mmol/L,  $P < 0.05$ ].**结论** ApoE 基因多态性可能与 aSAH 存在关联,ApoE 基因多态性可能通过血脂水平影响 aSAH。

**[关键词]** 载脂蛋白 E;基因多态性;血脂;动脉瘤性蛛网膜下腔出血**[中图分类号]** R743.35**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1905-04

## Correlation of ApoE gene polymorphism and serum lipids levels with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

WU Futao, CUI Fang, BAI Yao<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association of ApoE gene polymorphism and serum lipids levels with aneurysmal subarachnoid hemorrhage(aSAH). **Methods** The case-control analysis was performed on 85 cases of aSAH (case group) and 86 cases of non-aSAH (control group). The genotypes of ApoE were determined by PCR fluorescence probe, and the levels of blood lipids were determined by colorimetry and immunoturbidimetry. The statistical analysis was performed by using GraphPad Prim 7 and the relationship between ApoE gene polymorphism and blood lipids with aSAH was statistically analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in ApoE genotype and allele frequency between the two groups ( $P > 0.05$ ); the serum triglyceride (TG) level in the case group was lower than that in the control group [(1.246±0.070) mmol/L vs. (1.849±0.131) mmol/L,  $P < 0.05$ ]; the serum LDL-C level of the patients with  $\epsilon 2/\epsilon 3$  genotype in the case group was higher than that of the patients with  $\epsilon 2/\epsilon 3$  genotype in the control group [(2.851±0.212) mmol/L vs. (2.145±0.242) mmol/L,  $P < 0.05$ ]; the serum TG level of the patients with  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotype in the case group was lower than that of the patients with  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotype in the control group [(1.216±0.080) mmol/L vs. (1.689±0.138) mmol/L,  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** ApoE gene polymorphism may be associated with aSAH, and ApoE gene polymorphisms may affect aSAH by blood lipid levels.

**[Key words]** apolipoprotein E; gene polymorphism; serum lipids; aneurysmal subarachnoid hemorrhage

蛛网膜下腔出血(SAH)是指脑部血管破裂后,血液流入蛛网膜下腔的一种疾病,临床上分为自发性和

外伤性,自发性蛛网膜下腔出血以动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)最为常见,大约 85%的 SAH 由颅内动脉瘤导致<sup>[1]</sup>。载脂蛋白 E(ApoE)基因位于 19 号染色体,有 3 种等位基因( $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ ),构成 6 种基因型( $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$  和  $\epsilon 4/\epsilon 4$ )<sup>[2]</sup>。ApoE 基因多态性影响血脂代谢和胆固醇平衡<sup>[3]</sup>,并且在神经血管领域的研究广泛,它与 aSAH 的相关性目前尚未定论。本研究通过研究 aSAH 患者和对照组 ApoE 基因型及血脂水平,为揭示其发病机制及预防和治疗提供一定的理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 5 月至 2020 年 4 月就诊于重庆医科大学附属第一医院的 85 例 aSAH 患者作为病例组,其中男 37 例,女 48 例。均为发病后 3 d 内入院,且为首次诊断。SAH 经头颅 CT 或腰椎穿刺确定,动脉瘤经数字减影血管造影、CT 血管造影确定。另选择同期住院患者中排除可疑外伤史、脑出血性疾病、脑动脉瘤、烟雾病共 86 例作为对照组,其中男 37 例,女 49 例。两组均排除慢性肝肾疾病、阿尔茨海默病、肿瘤、近期感染等患者。本研究符合人体试验伦理学标准,经过重庆医科大学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

通过临床病历系统收集患者性别、年龄、高血压病史、烟酒史、Hunt-Hess 分级、CT 的 Fisher 分级等信息,同时查询患者住院期间检测的 ApoE 基因型别和血脂水平,其中血脂指标包括血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)。患者 ApoE 基因型别通过 PCR 荧光探针法测定,血脂水平通过比色法和免疫比浊法测定。

### 1.3 统计学处理

使用 GraphPad Prism 7 进行统计分析,两组基因型频率和等位基因频率通过频率计算法计算,遗传平衡检验采用 Hardy-Weinberg 平衡定律;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及血脂水平比较

两组性别、年龄、烟酒史、高血压占比,以及血清 TC、LDL-C、HDL-C、ApoA1、ApoB 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。但两组 TG 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),病例组 TG 水平低于对照

组,见表 1。

表 1 两组一般资料及血脂水平比较

项目	病例组( $n=85$ )	对照组( $n=86$ )	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	58.69 ± 1.01	60.42 ± 1.01	0.228
性别(男/女, $n/n$ )	37/48	37/49	0.947
吸烟(是/否, $n/n$ )	28/57	32/54	0.559
饮酒(是/否, $n/n$ )	27/58	22/64	0.371
高血压(是/否, $n/n$ )	57/28	58/28	0.957
Hunt-Hess 分级( $n$ )			
1~2 级	64	—	
3~5 级	21	—	
CT-Fisher 分级			
1~2 级	44	—	
3~4 级	41	—	
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.531 ± 0.105	4.720 ± 0.155	0.619 0
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.246 ± 0.070	1.849 ± 0.131	0.000 1
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.277 ± 0.038	1.196 ± 0.037	0.133 1
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.895 ± 0.093	3.053 ± 0.140	0.602 1
ApoA1( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	1.349 ± 0.031	1.335 ± 0.031	0.754 8
ApoB( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	0.963 ± 0.031	1.010 ± 0.040	0.537 7

—:无数据。

### 2.2 两组血脂水平比较

将病例组和对照组分别按 ApoE 基因型分组,对组内不同基因型血脂水平进行比较,因  $\epsilon 2/\epsilon 4$  型例数过少(2 例),不纳入分析。对照组  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型的 TC、HDL-C 及 ApoB 水平与  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余不同基因型组内血脂水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。病例组不同基因型组内血脂水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组相同基因型组间比较,病例组  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型的 LDL-C 水平高于对照组  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型,病例组  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型的 TG 水平低于对照组  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型( $P < 0.05$ ),其余血脂水平组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 ApoE 基因型及等位基因分布

两组共测出 5 种基因型( $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ ), $\epsilon 2/\epsilon 2$  基因型未测出。其中, $\epsilon 3/\epsilon 3$  基因型在病例组(67.06%)和对照组(65.12%)中所占比例最大。分析结果显示,两组的 5 种基因型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。病例组  $\epsilon 3/\epsilon 4$  基因型占比较对照组低,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组的 ApoE 等位基因频率计算结果显示,病例组  $\epsilon 3$  等位基因所占比例最大(80.59%),对照组中  $\epsilon 3$  等位基因占比也最大(79.65%),但两组的 3 种等位基因频率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	TC(mmol/L)			TG(mmol/L)			HDL-C(mmol/L)		
	病例组	对照组	P	病例组	对照组	P	病例组	对照组	P
ε2/ε3	4.437±0.232	3.946±0.289	0.192 1	1.272±0.129	1.750±0.272	0.108 6	1.291±0.058	1.226±0.108	0.584 0
ε3/ε3	4.605±0.138	4.755±0.174*	0.771 2	1.216±0.080 <sup>#</sup>	1.689±0.138	0.001 9	1.259±0.050	1.212±0.049*	0.502 4
ε3/ε4	4.171±0.286	5.433±0.534	0.082 5	1.528±0.337	2.171±0.331	0.202 2	1.253±0.137	1.128±0.079	0.406 7
ε4/ε4	5.033±0.424	5.083±0.759	0.956 9	1.083±0.081	3.737±2.006	0.256 8	1.447±0.295	1.170±0.195	0.477 5

  

基因型	LDL-C(mmol/L)			ApoA1(g/L)			ApoB(g/L)		
	病例组	对照组	P	病例组	对照组	P	病例组	对照组	P
ε2/ε3	2.851±0.212 <sup>△</sup>	2.145±0.242	0.037 1	1.382±0.063	1.310±0.076	0.468 1	0.913±0.063	0.785±0.073	0.194 8
ε3/ε3	2.974±0.127	3.115±0.156	0.666 9	1.358±0.040	1.342±0.041	0.777 3	1.002±0.043	1.017±0.046*	0.813 5
ε3/ε4	2.492±0.168	3.693±0.480	0.110 2	1.283±0.102	1.321±0.062	0.743 3	0.880±0.065	1.194±0.134	0.149 1
ε4/ε4	3.240±0.251	3.227±0.699	0.986 5	1.313±0.261	1.383±0.226	0.849 0	1.073±0.035	1.120±0.169	0.799 9

\*:  $P < 0.05$ , 与同组 ε2/ε3 基因型比较; #:  $P < 0.05$ , 与对照组 ε3/ε3 基因型比较; △:  $P < 0.05$ , 与对照组 ε2/ε3 基因型比较。

表 3 ApoE 基因型及等位基因分布[n(%)]

组别	n	基因型					等位基因		
		ε2/ε3	ε2/ε4	ε3/ε3	ε3/ε4	ε4/ε4	ε2	ε3	ε4
病例组	85	14(16.47)	2(2.35)	57(67.06)	9(10.59)	3(3.53)	16(9.41)	137(80.59)	17(10.00)
对照组	86	12(13.95)	2(2.33)	56(65.12)	13(15.12)	3(3.49)	14(8.14)	137(79.65)	21(9.30)
P		0.646 7	0.990 6	0.788 5	0.376 6	0.988 4	0.677 5	0.828 1	0.515 7

### 3 讨 论

aSAH 是一种危急的临床疾病,病情危急,致残率高,女性是患病的独立危险因素<sup>[4]</sup>。本研究中,aSAH 发病患者中女性人群是男性人群的 1.3 倍。aSAH 的遗传易感性相关研究对于提高其诊治水平及医学决策具有重要意义。近年来有学者对 ApoE 基因多态性与 aSAH 之间的相关性进行了研究,本研究中 ApoE 各基因型频率和等位基因频率与在其他人中观察到的结果类似<sup>[5]</sup>。有研究认为,ApoE 基因多态性在 aSAH 的发病率和预后中起着关键作用,ε4 等位基因与 aSAH 的预后不良相关<sup>[6]</sup>,也有结果表明,ε2 等位基因是 aSAH 的危险因素<sup>[5]</sup>,然而这些研究中的结论并不明确。此外,大部分证据来自白种人,中国汉族人群的直接证据相对较少。本研究结果显示,病例组与对照组在 ApoE 基因各个型别之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),此结论与近期的一篇 meta 分析结论一致<sup>[7]</sup>。

ApoE 基因型可以影响血脂水平<sup>[8]</sup>,有研究表明,血脂水平可能影响 aSAH 的预后<sup>[9]</sup>。本研究对比了病例组和对照组的血脂水平,提示两组的 TG 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),病例组低于对照组。有研究认为,血清高 TG 水平可能与 SAH 的发生呈负相关<sup>[10]</sup>,这与本文结果相一致。有学者认为 SAH 患

者血清低水平 TG 可能是代谢应激反应引起的能量消耗<sup>[11]</sup>。本研究进一步分析了两组不同基因型的血脂差异,结果显示,ε3/ε3 型中,病例组 TG 水平低于对照组( $P < 0.05$ ),ε3/ε4 型中,病例组 TG 水平与对照组相比虽无差异( $P > 0.05$ ),但下降趋势明显。有研究表明 ε3/ε4 基因型可能与 TG 升高有关<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,ε3/ε3 型中,病例组 TG 水平低于对照组,但尚少见相关研究提示 SAH 患者血清低 TG 水平与 ε3/ε3 基因型相关的报道。因此,SAH 患者血清 TG 水平与 ApoE 基因多态性之间的关系还需要更多研究证实。

有研究认为,ε2 等位基因携带者相比 ε3 等位基因携带者更能降低血清 TC、LDL-C 及 ApoB 水平<sup>[13]</sup>,本研究结果在病例组和对照组中都与此一致,且对照组中差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,本研究结果显示,ε2/ε3 型中,病例组的 LDL-C 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),提示在 ε2/ε3 型受试者中,病例组比对照组 LDL-C 水平降低幅度小。这可能是因为对照组相比病例组更多地使用了他汀类药物,有研究表明他汀类药物对 ε2 等位基因携带者 LDL-C 水平的降低作用更加明显<sup>[14]</sup>,因此,本研究中病例组比对照组 LDL-C 水平高的一个可能原因是他汀类降脂药物。而是否有其他原因导致 ε2/ε3 型 aSAH 患者

LDL-C 血清水平高于对照组,则需要后续进行更多的研究。

综上所述,ApoE 基因多态性可能与 aSAH 之间存在关联,aSAH 患者中, $\epsilon 3/\epsilon 3$  型患者的血清 TG 水平和  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型患者血清 LDL-C 水平可能发生变化。aSAH 是一种多因素影响的疾病,ApoE 基因多态性可能通过影响血脂水平而在 aSAH 患者中产生作用。后期需加大样本量和多因素综合分析来进一步探索 ApoE 基因多态性及血脂水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血的相关性。

## 参考文献

- [1] MACDONALD R L, SCHWEIZER T A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069): 655-666.
- [2] LAHIRI D K, SAMBAMURTI K, BENNETT D A, et al. Apolipoprotein gene and its interaction with the environmentally driven risk factors: molecular, genetic and epidemiological studies of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(5): 651-660.
- [3] SHATWAN I M, WINTHER K H, ELLAHI B, et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphisms with blood lipids and their interaction with dietary factors[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 98.
- [4] SEHBA F A, HOU J, PLUTA R M, et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 97(1): 14-37.
- [5] LIU X, ZHAN W, WU Q, WANG F, et al. Polymorphism and plasma levels of apolipoprotein E and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a Chinese population: a case-control study[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 115.
- [6] HU X, XIE Z, ZAN X, et al. Role of Apolipoprotein E genotypes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: susceptibility, complications and prognosis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 118: e666-676.
- [7] ZHAO D, ZHANG Z, WU G B, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of case-control studies[J]. *Acta Neurochir*, 2016, 158(8): 1-8.
- [8] MARTINEZMAGANA J J, GENISMENDOZA A D, TOVILLAZARATE C A, et al. Association between APOE polymorphisms and lipid profile in Mexican Amerindian population[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(11): e958.
- [9] LI B, MCINTYRE M, GANDHI C, et al. Low total cholesterol and high density lipoprotein are independent predictors of poor outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 197: 106062.
- [10] DHANDAPANI S, AGGARWAL A, SRINIVASAN A, et al. Serum lipid profile spectrum and delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage: is there a relation? [J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6(22): S543-548.
- [11] DHANDAPANI S, GOUDIHALLI S, MUKHERJEE K K, et al. Prospective study of the correlation between admission plasma homocysteine levels and neurological outcome following subarachnoid hemorrhage: a case for the reverse epidemiology paradox? [J]. *Acta Neurochir*, 2015, 157(3): 399-407.
- [12] NIU Z L, ZHANG P A, LI D, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms with white matter lesions and brain atrophy[J]. *Psychiatry Investig*, 2020, 17(2): 96-105.
- [13] HAN S Y, XU Y H, GAO M H, et al. Serum apolipoprotein E concentration and polymorphism influence serum lipid levels in Chinese Shandong Han population[J]. *Medicine*, 2016, 95(50): e5639.
- [14] ZHANG L, HE S, LI Z, et al. Apolipoprotein E polymorphisms contribute to statin response in Chinese ASCVD patients with dyslipidemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 1.