神经退行性疾病与载脂蛋白E基因及多种心脑血管因素的相互影响分析

薛飞肖[1],王海峰[1],李琼阁[2a],郭桂萍[3],张璐璐[2b],关 月[3]

(1.西安市第三医院检验科,西安 710018;2.西安市第四医院 a.药剂科;b. 神经内科,西安 710004;
3.空军军医大学西京医院药剂科,西安 710032)

摘 要:目的 分析神经退行性疾病(neurodegenerative diseases,ND)与载脂蛋白E(apolipoprotein E,ApoE)基因及多种心脑血管因素的相互影响。**方法** 回顾性收集2017年8月~2019年7月住院的阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease,AD)、血管性痴呆(Vascular Dementia,VD)、帕金森病(Parkinson's Disease,PD)、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment,MCI)及其他痴呆患者的ApoE基因型、心脑血管因素、血脂水平等指标,并对其与ND疾病相互影响进行统计分析。**结果** 患者年龄、是否患有高血压及脑梗死史对ND不同病种存在影响,差异具有统计学意义(χ^2=88.691,F=45.429,46.691,均P<0.05),其中AD年龄最高,其次是VD;同时高血压史可能与AD(61.90%)及VD(85.71%)增加相关,脑梗死史可能与MCI(96.43%)及VD(63.53%)增加相关。ND患者ApoE基因型均以ε3/ε3基因型为主,其中AD中携带ε4基因患者(47.62%)高于VD(21.43%),PD(25.00%),MCI(20.00%)及其他痴呆(28.00%)患者,差异具有统计学意义(χ^2=11.687,P<0.05),而携带ε2基因的患者比例相当,差异无统计学意义(χ^2=0.531,P>0.05)。不同ApoE基因型之间总胆固醇(TC)水平比较,差异具有统计学意义(F=4.932,P<0.05),同时亚组分析指出携带ε2基因患者TC水平<ε3/ε3患者<携带ε4基因患者。**结论** ND可能是年龄、ApoE基因、高血压、脑梗死等多种因素作用的结果,这对ND的早期诊断具有一定参考价值。

关键词:载脂蛋白E;神经退行性疾病;血脂;心脑血管疾病
中图分类号:R749.16;R446.11 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-7414(2020)01-009-04
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2020.01.003

Study on the Interaction between Neurodegenerative Diseases and Apolipoprotein E Gene and Various Cardiovascular and Cerebrovascular Factors

XUE Fei-xiao[1], WANG Hai-feng[1], LI Qiong-ge[2a], GUO Gui-ping[3], ZHANG Lu-lu[2b], GUAN Yue[3]

(1. *Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Xi'an, Xi'an* 710018, *China*;
2a. *Department of Pharmacy*; 2b. *Department of Neurology, the Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an* 710004, *China*;
3. *Department of Pharmacy, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an* 710032, *China*)

Abstract: Objective To analyze on the interaction between neurodegenerative diseases(ND) and apolipoprotein E(Apo E) gene and various cardiovascular and cerebrovascular factors. **Methods** Retrospective collection of hospitalized patients with Alzheimer's Disease (AD), Vascular Dementia,(VD), Parkinson's Disease (PD), Mild Cognitive Impairment (MCI) and other indicators of dementia patients' ApoE genotype, cardiovascular and cerebrovascular factors, blood lipid level and other indicators were analyzed statistically. **Results** The age of the patients, the history of hypertension and cerebral infarction had statistical significance (χ^2=88.691, F=45.429,46.691, all P<0.05), among which the age of AD was the highest, followed by VD. Meanwhile, the history of hypertension could be associated with increased AD(61.90%), VD(85.71%), and the history of cerebral infarction could be associated with increased MCI(96.43%) and VD(63.53%). The ApoE genotypes of ND patients were dominated by epsilon 3/epsilon 3 genotypes, among which patients with epsilon 4 gene in AD group (47.62%) were higher than VD(21.43%), PD(25.00%), MCI(20.00%) and other dementia patients (28.00%), and the difference was statistically significant (χ^2=11.687, P<0.05), but patients with epsilon 2 gene were the same, and the difference was not statistically significant(χ^2=0.531, P>0.05). The difference in TC level between different ApoE geno-

基金项目:陕西省重点研发计划项目(项目编号:2018SF-090),西安市第四医院院内孵化基金项目(项目编号:FZ-31)。
作者简介:薛飞肖(1990-),女,硕士,主管检验技师,研究方向:神经系统疾病研究,E-mail:xuefx0225@sina.com。
通讯作者:关月,女,博士,副主任药师,研究方向:神经系统疾病发病机理研究,E-mail:23395691@qq.com。

types was statistically significant ($F=4.932$, $P<0.05$), simultaneous subcomponet the TC level of patients was with epsilon 2 gene < epsilon 3/epsilon 3 < epsilon 4. **Conclusion** The development of ND may be the result of a combination of age, ApoE gene, hypertension, cerebral infarction and other factors, this has certain reference value for the early diagnosis of ND.

Keywords: apolipoprotein E; neurodegenerative diseases; lipid; cardiovascular and cerebrovascular diseases

神经退行性疾病(neurodegenerative, ND)患者人数不断增长,能早期诊治的患者比例不到30%,而ND的发病原因目前尚不明确[1-2]。有研究指出心脑血管因素,如高血压及脑梗死,可通过减少脑血流(CBF),破坏血脑屏障影响ND的发生[3]。另有研究指出ApoE是各种心血管和ND发展的重要决定因素,载脂蛋白E(ApolipoproteinE, ApoE)表现为遗传多态性,其中ε3/ε3表型在种群中分布最广,为"野生型"[4-5]。然而不同种族、地区、心脑血管因素及ApoE基因发生频率存在差异。为此,本研究ND与ApoE基因及多种心脑血管因素的相互影响,以期为临床诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2017年8月~2019年7月某三甲医院住院的阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)及其他痴呆(CD)(包括路易体痴呆、额颞叶痴呆、混合型痴呆)等ND患者。所有患者进行CT/MRI检查,专科检查(记忆力、计算力及理解力等),神经心理学检查[简易精神状态量表(MMSE),蒙特利尔认知评估量表(MOCA),长谷川痴呆量表(HDS),日常生活功能量表(ADL)]等方法[6],所有患者必须进行ApoE基因检测。

排除非ND及未进行ApoE基因检测患者;其他患者,如继发性帕金森综合征患者、肿瘤、死亡、先天性痴呆或精神发育迟缓、一氧化碳中毒、酒精依赖及精神药物滥用,重型精神病患者亦被排除。

1.2 数据资料的收集整理 数据包括性别、年龄、诊断、ApoE基因型、心脑血管因素(高血压、糖尿病、冠心病及脑梗死)、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]等。

1.3 统计学分析 数据资料采用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)或百分比(%)描述。患者高血压史、糖尿病史、冠心病史、脑梗死史、ApoE基因型频数与ND组间关系采用卡方(χ^2)检验,ApoE基因型或ND病种对年龄、血脂水平的影响采用单因素方差(F)分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的基本特征 见表1。最终纳入232例患者,男性占66.81%(155/232),年龄36~98岁。年龄、冠心病史、高血压病史、糖尿病史、脑梗死与疾病进行组间比较,结果差异均具有统计学意义(均$P<0.05$);而性别、高血脂、是否焦虑抑郁组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 纳入患者年龄及心脑血管因素与ND的关系($n=232$)

	项 目	AD($n=42$)	VD($n=28$)	CD($n=25$)	MCI($n=85$)	PD($n=52$)	χ^2/F	P
男性	[n(%)]	27(64.29)	25(89.29)	17(68.00)	52(61.18)	34(65.38)	7.780	0.100
年龄	[$\bar{x}\pm s$(岁)]	82.62±9.93	71.11±12.19	66.84±10.92	64.31±11.90	64.17±9.83	22.692	0.000
年龄段	<65岁	3(7.14)	7(25.00)	13(52.00)	40(47.06)	29(55.77)		
[n(%)]	65~75岁	5(11.90)	12(42.86)	6(24.00)	25(29.41)	14(26.92)	88.691	0.000
	75~85岁	13(30.95)	5(17.86)	4(16.00)	18(21.18)	9(17.31)		
	>85岁	21(50.00)	4(14.29)	2(8.00)	2(2.35)	0(0.00)		
高血脂	[n(%)]	4(9.52)	2(7.14)	2(8.00)	12(14.12)	4(7.69)	2.187	0.701
焦虑抑郁	[n(%)]	5(11.90)	2(7.14)	4(16.00)	14(16.47)	11(21.15)	3.240	0.519
冠心病	[n(%)]	19(45.24)	8(28.57)	5(20.00)	9(10.59)	6(11.54)	24.790	0.000
高血压	[n(%)]	26(61.90)	24(85.71)	12(48.00)	47(55.29)	7(13.46)	45.429	0.000
糖尿病	[n(%)]	12(28.57)	12(42.86)	4(16.00)	24(28.24)	5(9.62)	13.297	0.010
脑梗死	[n(%)]	21(50.00)	27(96.43)	15(60.00)	54(63.53)	11(21.15)	46.691	0.000
血脂四项	TC	4.07±1.04	3.89±1.19	3.78±1.28	3.79±0.93	4.06±0.88	0.922	0.452
($\bar{x}\pm s$	TG	1.28±0.59	1.46±1.13	1.14±0.75	1.35±0.82	1.19±0.62	0.825	0.510
mmol/L)	LDL-C	3.16±4.95	2.26±0.97	2.12±1.02	2.23±0.76	2.42±0.71	2.014	0.094
	HDL-C	1.16±0.31	1.07±0.26	1.23±0.35	1.11±0.33	1.23±0.31	1.423	0.227

2.2 ApoE基因型对ND发病的影响 见表2。患者ApoE基因型以ε3/ε3基因型为主,6种基因型与疾病间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。亚型分析中,对各疾病组患者是否未携带ε4基因进行比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),其中AD患者频率最高,且高于野生型(ε3/ε3)(47.62% vs 45.24%);各组间患者是否携带ε2基因型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 ApoE基因型对血脂水平的影响 见表3,图1。不同ApoE基因型之间TC水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);而TG,HDL-C和LDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。亚组分析中,携带ε4基因患者TC水平最高,而携带ε2基因TC水平最低,总趋势为携带ε2基因 < ε3/ε3 < 携带ε4基因,该趋势在AD中更加明显。

表2 ApoE基因型与ND病种的关系[n(%)]

项 目		AD(n=42)	VD(n=28)	CD(n=25)	MCI(n=85)	PD(n=52)	χ^2	P
ApoE基因	ε2/ε2	0(0.00)	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.92)	23.075	0.285
	ε2/ε3	3(7.14)	5(17.86)	3(12.00)	14(16.47)	6(11.54)		
	ε3/ε3	19(45.24)	16(57.14)	15(60.00)	54(63.53)	32(61.54)		
	ε2/ε4	4(9.52)	0(0.00)	1(4.00)	3(3.53)	2(3.85)		
	ε3/ε4	15(35.71)	6(21.43)	6(24.00)	11(12.94)	11(21.15)		
	ε4/ε4	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	3(3.53)	0(0.00)		
ε4	不含ε4	22(52.38)	22(78.57)	18(72.00)	68(80.00)	39(75.00)	11.687	0.020
	含ε4	20(47.62)	6(21.43)	7(28.00)	17(20.00)	13(25.00)		
ε2	不含ε2	35(83.33)	22(78.57)	21(84.00)	68(80.00)	43(82.69)	0.531	0.970
	含ε2	7(16.67)	6(21.43)	4(16.00)	17(20.00)	9(17.31)		

表3 ApoE基因型与血脂的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	ε2/ε2(n=1)	ε2/ε3(n=30)	ε3/ε3(n=132)	ε2/ε4(n=9)	ε3/ε4(n=48)	ε4/ε4(n=4)	F	P
TC (mmol/L)	4.70±0.00	3.31±0.80	3.95±0.95	3.53±0.96	4.12±1.06	5.32±1.70	4.932	0.000
TG(mmol/L)	1.98±0.00	1.17±0.58	1.35±0.92	1.23±0.32	1.21±0.51	1.31±0.36	0.560	0.730
HDL-C(mmol/L)	1.03±0.00	1.09±0.29	1.16±0.34	1.10±0.28	1.18±0.29	1.23±0.30	0.421	0.834
LDL-C(mmol/L)	3.38±0.00	1.76±0.66	2.56±2.81	1.94±0.86	2.47±0.92	3.75±1.37	1.015	0.410

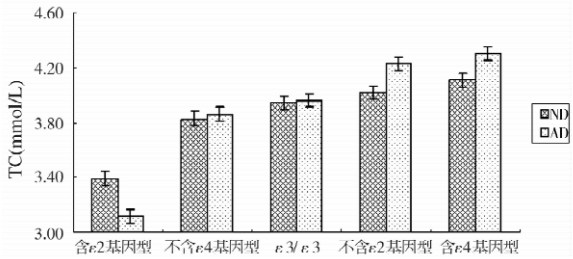

图1 ApoEε2,ε4基因型与患者血清TC水平比较

3 讨论

ND为老年患者常见病,严重影响患者的生活质量,目前ND的诊治仍存在巨大挑战。本研究通过对心脑血管因素,ApoE基因型与ND的关系进行分析,发现年龄、心脑血管因素(如高血压史、脑梗死史)及ApoE ε4的携带可能是ND发生的主要因素,特别是对于AD患者。患者年龄越高,越容易发生ND,其中AD患者年龄最高,为82.62±9.93岁,且50%的患者在85岁以上,但MCI,PD,CD患者主要在65岁以下,其中MCI为正常衰老与痴呆的过度阶段[7-8]。

同时年龄对于ND的影响与心脑血管危险存在交互作用,患有心血管疾病的老年人,年龄的增加会引发CBF的显著降低,从而增加ND的发病风险[9]。所纳入的ND患者中,AD,VD和MCI中高血压及脑梗死比例占50%以上,高血压对AD或痴呆的影响可能是由脑梗死介导的,脑梗死后痴呆可能是年龄、血管因素、脑梗复发共同作用的结果,该途径为ApoE基因相独立的危险因素[3,8]。

ApoE在神经组织中合成和分泌,并且在发育期间或损伤后涉及神经系统的生长和修复,ApoE表现为遗传多态性。研究发现,ND患者的ApoE基因型主要为ε3/ε3型,AD患者中携带ε4基因比例高于野生型(ε3/ε3)(47.62% vs 45.24%),且高于其它ND患者($P<0.05$),而携带ε2基因型的患者比例相当($P>0.05$),ApoE ε4等位基因可能是AD或痴呆主要风险因素[10-11]。研究发现,患者的TC水平,携带ApoE ε4等位基因 > ε3/ε3 > 携带ε2基因患者(图1),而该趋势在AD患者中更加明显,其中携带ε2基因可显著降低TC水平,不能排除ApoE ε2等位基因可能对ND及AD的发生具有保护作用。

然而,本研究亦存在一定不足及局限性:①本研究为回顾性研究,研究设计存在一定不足;②患者选择偏差,样本量略少;③地理区域差异等不足之处等,这些限制使我们在得出结论时要谨慎。综上所

述,ND的可能是年龄、ApoE基因、高血压和脑梗死等多种因素共同作用的结果,携带ε4基因可能是患AD的主要原因,ε2基因的携带可降低患者血脂水平,对于ND的发病可能具有保护作用。

参考文献:

[1] XUE Jiang, LI Jiarui, LIANG Jiaming, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in China: a systematic review[J]. Aging and Disease, 2018, 9(4): 706-715.

[2] CITRON M. Alzheimer's Disease: strategies for disease modification[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(5): 387-398.

[3] TOSTO G, BIRD T D, BENNETT D A, et al. The role of cardiovascular risk factors and stroke in familial Alzheimer Disease [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(10): 1231-1237.

[4] SIEST G, PILLOT T, RÉGIS-BAILLY A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine[J]. Clinical Chemistry, 1995, 41(8 Pt 1): 1068-1086.

[5] MAHLEY R W, RALL S C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein.[J] Annu Rev Genomics Hum Genet,2000,1:507-537.

[6] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志,2018,98(17):1294-1301.
Writing Goup of the Dementia and Cognitive Society of Neurology Committee of China, Professional Committee on Cognitive Disorders of Chinese Medical Doctor Association Neurology Physicians Branch. Guidelines for dementia and cognitive impairment in China (V): the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment[J]. National Medical Journal of China,2018,98(17): 1294-1301.

[7] 张慧,张韶伟,于德华, 等. 轻度认知功能障碍的药物治疗研究进展[J]. 中华全科医学,2019,17(9): 1571-1574,1591.
ZHANG Hui, ZHANG Shaowei, YU Dehua, et al. Research progress on drug therapy of mild cognitive impairment[J]. Chinese Journal of General Practice, 2019,17(9): 1571-1574,1591.

[8] 陈乐,周华东. 血管性痴呆的研究进展[J]. 西南军医,2019,21(5):437-440.
CHEN Le, ZHOU Huadong. Research progress on vascular dementia[J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China,2019,21(5): 437-440.

[9] BANGEN K J,NATION D A, CLARK L R, et al. Interactive effects of vascular risk burden and advanced age on cerebral blood flow[J]. Front Aging Neurosci, 2014,6:159.

[10] LIU C C, KANEKIYO T, XU Huaxi, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy[J]. Nature Reviews Neurology, 2013, 9(2): 106-118.

[11] 季烨龙,邱珍,冷燕,等. 载脂蛋白E与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 医学综述,2019,25(18):3541-3546.
JI Yelong, QIU Zhen, LENG Yan, et al. Research progress of relationship between apolipoprotein E and Alzheimer's Disease [J]. Medical Recapitulate, 2019,25(18): 3541-3546.

收稿日期:2019-10-15
修回日期:2019-11-18

(上接4页)

[6] JACOB J, COULOMBE P, KWAN R, et al. Types I and II keratin intermediate filaments[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(4): a018275.

[7] HOBBS R P, JACOB J T, COULOMBE P A. Keratins are going nuclear[J]. Dev Cell,2016,38(3):227-233.

[8] YANG Luting, ZHANG Shaolong, WANG Gang. Keratin 17 in disease pathogenesis: from cancer to dermatoses [J]. The Journal of Pathology, 2019, 247(2): 158-165.

[9] NIENHUIS R L F, MANDEMA E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1964,23(4): 302 - 305.

[10] HOET R M, VAN VENROOIJ W J. The antiperinuclear factor (APF) and antikeratin antibodies (AKA) in rheumatoid arthritis [M]//SMOLEN J S, KALDEN J R, MAINI R N. Rheumatoid Arthritis: Recent Research Advances,1992:299-318.

[11] HOET R M, BOERBOOMS A M, ARENDS M, et al. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1991, 50(9): 611-618.

[12] FITZGERALD J, HOLDEN P, HANSEN U. The expanded collagen VI family: new chains and new questions[J]. Connective Tissue Research, 2013, 54(6):345-350.

[13] CESCON M, GATTAZZO F, CHEN Peiwen, et al. Collagen VI at a glance[J]. Journal of Cell Science, 2015,128(19):3525-3531.

[14] LAMANDE S R, BATEMAN J F. Collagen VI disorders: Insights on form and function in the extracellular matrix and beyond[J]. Matrix Biology, 2018 (71/72): 348-367.

收稿日期:2019-10-20
修回日期:2019-11-19