

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.005

血清载脂蛋白 E 水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系研究*

宋 扬¹, 范雪松¹, 王恩世², 孙 奇¹, 贺建勋¹, 张 蕾¹, 赵 松¹, 崔 颖³, 袁 慧^{1△}

1. 首都医科大学附属北京安贞医院/北京市心肺血管疾病研究所检验科, 北京 100029; 2. 中国医学科学院阜外医院成人心脏外科中心, 北京 100037; 3. 北京市第一社会福利院/北京市老年病医院检验科, 北京 100011

摘 要:目的 探讨血清载脂蛋白 E(ApoE)水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系,评价 ApoE 在颈动脉粥样硬化中的作用。方法 选择 2019 年 2—5 月首都医科大学附属北京安贞医院体检中心行颈动脉超声的体检者 300 例为研究对象,根据体检结果分为颈动脉内膜中层厚度(IMT)异常组(182 例,包括 IMT 增厚组 65 例和颈动脉粥样硬化斑块组 117 例)和双侧颈动脉正常的对照组(118 例)。所有受试者均收集基本资料,检测空腹三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ApoE 水平。结果 IMT 异常组与对照组的性别构成、体质量指数(BMI)及部分既往史(吸烟、饮酒、运动、高血压和冠心病患病率)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);IMT 异常组患者的年龄、糖尿病患病率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组的性别构成、BMI、部分既往史(吸烟、饮酒、运动、高血压和冠心病患病率)比较,3 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。颈动脉粥样硬化斑块组和 IMT 增厚组的年龄高于对照组($P<0.01$)。IMT 增厚组的糖尿病患病率高于颈动脉粥样硬化斑块组和对照组($P<0.01$),颈动脉粥样硬化斑块组与对照组糖尿病患病率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。LDL-C 水平在 IMT 异常组高于对照组[(3.13±0.77) mmol/L vs. (2.89±0.75) mmol/L, $P<0.05$],在颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。ApoE 水平在 IMT 异常组低于对照组[40.69±11.38 mg/L vs. (46.84±13.46) mg/L, $P<0.05$];ApoE 水平在颈动脉粥样硬化斑块组[(38.82±14.82) mg/L]低于 IMT 增厚组[(44.93±10.24) mg/L]和对照组($P<0.05$)。结论 ApoE 水平与颈动脉粥样硬化斑块相关,ApoE 水平不仅在 IMT 异常与健康者之间有差别,且随着斑块严重程度的发展可进一步识别出颈动脉粥样硬化斑块患者。

关键词:载脂蛋白 E; 颈动脉内膜; 颈动脉粥样硬化斑块; 脂质

中图法分类号:R446.1;R543.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2126-04

Study on the relationship between serum apolipoprotein E and carotid atherosclerotic plaque*

SONG Yang¹, FAN Xuesong¹, WANG Enshi², SUN Qi¹, HE Jianxun¹,ZHANG Lei¹, ZHAO Song¹, CUI Ying³, YUAN Hui^{1△}1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Cardiopulmonary Vascular Disease Research Institute/
Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029,
China; 2. Adult Heart Surgery Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences,
Beijing 100037, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing Geriatric Hospital/
Beijing First Social Welfare Hospital, Beijing 100011, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum apolipoprotein E (ApoE) level and carotid atherosclerotic plaque, and to evaluate the role of ApoE in atherosclerosis. **Methods** From February to May 2019, 300 carotid artery ultrasonographic examinations samples were selected from the physical examination center of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University. According to the results of physical examination, they were divided into two groups: the carotid intima (IMT) abnormal group (182 cases, including 65 cases of IMT thickening group and 117 cases of carotid atherosclerotic plaque group) and the control group who had normal bilateral carotid arteries (118 cases). All the subjects collected the basic data and the levels of fasting triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and ApoE were measured. **Results** There was no significant difference in gender composition, body mass index (BMI) and some previous history (smoking, drinking, exercise, hypertension and coronary heart disease prevalence) between IMT abnormal group and control group ($P>0.05$);

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770353);首都医科大学科研培育基金(自然类)课题(PYZ2018059)。

作者简介:宋扬,男,主管技师,主要从事临床生物化学检验研究。△ 通信作者, E-mail:18911662931@189.cn。

the age and diabetes prevalence of IMT abnormal group were higher than that of control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in gender composition, BMI and some previous history (smoking, drinking, exercise, hypertension and coronary heart disease prevalence) among the three groups ($P > 0.05$). The age of carotid atherosclerotic plaque group and IMT thickening group were higher than that of control group ($P < 0.01$). The prevalence of diabetes in IMT thickening group was higher than that in carotid atherosclerotic plaque group and control group ($P < 0.01$), there was no significant difference in the prevalence of diabetes between carotid atherosclerotic plaque group and control group ($P > 0.05$). LDL-C level in IMT abnormal group was higher than that in control group [(3.13 ± 0.77) mmol/L vs. (2.89 ± 0.75) mmol/L, $P < 0.05$], there was no significant difference between carotid atherosclerotic plaque group, IMT thickening group and control group ($P > 0.05$). The level of ApoE in IMT abnormal group was lower than that in control group [(40.69 ± 11.38) mg/L vs. (46.84 ± 13.46) mg/L, $P < 0.05$]; the level of ApoE in carotid atherosclerotic plaque group [(38.82 ± 14.82) mg/L] was lower than that in IMT thickening group [(44.93 ± 10.24) mg/L] and control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of ApoE is related to carotid atherosclerotic plaque. The level of ApoE is not only different between IMT abnormal and healthy people, but also can further identify carotid atherosclerotic plaque patients with the development of plaque severity.

Key words: apolipoprotein E; carotid intima; carotid atherosclerotic plaque; lipids

动脉粥样硬化可导致心脑血管疾病,是严重危害人类健康的病理基础。而载脂蛋白 E(ApoE) 是血液中参与机体脂质代谢及调节胆固醇平衡的主要载脂蛋白之一,其基因多态性与多种疾病相关。ApoE 在动脉粥样硬化的病理过程中具有抗动脉粥样硬化的作用, ApoE 通过促进外周细胞胆固醇的流出及清除血浆胆固醇脂蛋白,并通过减少低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白的形成,达到抑制泡沫细胞形成从而抗动脉粥样硬化^[1]。本文通过研究颈动脉粥样硬化斑块患者血清中 ApoE 水平,旨在分析脂类代谢与颈动脉粥样硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 2—5 月在首都医科大学附属北京安贞医院体检中心行颈动脉超声的体检者 300 例为研究对象。研究对象中男 177 例,女 123 例;年龄 30~86 岁,平均 (57.42 ± 13.06) 岁;男女比例为 1.44 : 1。所收集的人群中对照组 118 例,对照组的颈动脉超声结果为双侧颈动脉正常,并排除心脑血管疾病;颈动脉内膜中层厚度(IMT)异常组 182 例。所有研究对象均排除严重肝肾功能不全、脑卒中、心脏病、肺动脉高压、肿瘤、严重感染等。所有研究对象均自述未服用过任何降脂药物。本研究检查前所有研究对象签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 美国贝克曼库尔特 AU5400 全自动生化分析仪检测血脂指标。主要血脂检测指标包括三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和 ApoE,试剂购自日本积水医疗株式会社。采用国际临床化学和实验室医学联盟(IFCC)推荐的酶法检测 TG 水平。采用第 3 代均相法检测 LDL-C 水平,当标本测定值超过上限时,将标本用 9 g/L 氯化钠溶液作 1+1 稀释重新检测,结果乘以 2。采用第 3 代均相法检测 HDL-C 水平,当标本测定值超过上限时,将标本用 9 g/L 氯化钠溶液作 1+2 稀释重

新检测,结果乘以 3。采用免疫透射比浊法检测 ApoE 水平。均采用日本积水医疗株式会社提供的配套校准品及质控品,严格按照试剂说明书制订测定参数。

1.3 方法 受试者均于前一日空腹 12 h 以上,次日清晨 VACUETTE®真空采血管采集肘静脉血 5 mL,室温静置 30 min, 4°C $3\,000 \times g$ 离心 10 min 分离血清,送检验科直接检测 TG、LDL-C 和 HDL-C 水平。同时吸取 500 μL 血清于 EP 管中,冻存至 -80°C 保存,统一进行 ApoE 水平检测。颈动脉超声检查仪器为日本东芝 Aplion-500 超声诊断仪(探头频率 4~11 MHz),均为同一位超声体检医生操作,根据《血管超声检查指南》对颈动脉粥样硬化斑块进行评价,如果 IMT 异常组中有局限性回声结构突出管腔情况存在(回声结构可不均匀或伴声影),则进一步分亚组:IMT $1.0 \sim <1.5$ mm 者纳入 IMT 增厚组(65 例),IMT ≥ 1.5 mm 者纳入颈动脉粥样硬化斑块组(117 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。对数据进行正态性检验,符合正态分布及近似正态分布的数据包括年龄、体质量指数(BMI)、HDL-C、LDL-C 和 ApoE,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较,方差齐时采用 LSD- t 检验;方差不齐时采用 Welch 检验。所有数据中仅 TG 为正偏态分布的数据,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较使用 Mann-Whitney U 检验,多组间的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IMT 异常组与对照组临床资料比较 IMT 异常组与对照组的性别构成、体质量指数(BMI)和既往史(吸烟、饮酒、运动、高血压和冠心病患病率)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。IMT 异常组的年龄和糖

尿病患病率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 IMT 异常组与对照组血脂水平比较 IMT 异常组与对照组的 TG 和 HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。IMT 异常组的 LDL-C 水平高于对照组,IMT 异常组的 ApoE 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组临床资料比较 颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组的性别构成、BMI 和既往史(吸烟、饮酒、运动、高血压和冠心病患病率)比较,3 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。颈动脉粥样硬化斑块组和 IMT 增厚组的年龄高于对照组($P<0.01$),颈动脉粥样硬化斑块组

与 IMT 增厚组的年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。IMT 增厚组的糖尿病患病率高于颈动脉粥样硬化斑块组和对照组($P<0.01$),颈动脉粥样硬化斑块组与对照组糖尿病患病率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.4 颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组血脂水平比较 颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组的 TG、HDL-C 和 LDL-C 水平比较,3 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。颈动脉粥样硬化斑块组 ApoE 水平低于 IMT 增厚组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),IMT 增厚组和对照组 ApoE 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 IMT 异常组及其各亚组与对照组临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟 [<i>n</i> (%)]	饮酒 [<i>n</i> (%)]	运动 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	冠心病 [<i>n</i> (%)]
对照组	118	45.24±8.12	73(61.86)	23.72±3.75	18(15.25)	19(23.17)	54(45.76)	23(19.49)	4(3.39)	0(0.00)
IMT 异常组	182	49.45±8.26 ^a	104(57.14)	24.56±3.56	41(22.53)	49(26.92)	85(46.70)	36(19.78)	22(12.08) ^a	6(3.29)
IMT 增厚组	65	57.35±9.46 ^a	41(63.08)	23.23±3.46	16(24.61)	22(34.38)	30(46.15)	14(21.53)	14(21.53) ^a	2(3.08)
颈动脉粥样硬化斑块组	117	59.65±10.12 ^a	63(53.84)	25.13±3.67	25(21.37)	27(23.07)	65(55.55)	22(18.80)	8(6.83) ^b	4(3.41)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 IMT 增厚组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 IMT 异常组及其各亚组与对照组血脂水平比较

组别	<i>n</i>	TG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	ApoE($\bar{x}\pm s$,mg/L)
对照组	118	1.15(0.80,1.84)	1.25±0.30	2.89±0.75	46.84±13.46
IMT 异常组	182	1.27(0.95,1.89)	1.16±0.28	3.13±0.77 ^a	40.69±11.38 ^a
IMT 增厚组	65	1.24(0.92,1.93)	1.19±0.30	3.20±0.65	44.93±10.24
颈动脉粥样硬化斑块组	117	1.28(0.99,1.94)	1.16±0.27	3.06±0.80	38.82±14.82 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 IMT 增厚组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

ApoE 在多种脂蛋白颗粒中均存在,最先在健康者 VLDL-C 中发现,主要作用是参与脂类代谢、神经元的修复、再生和免疫反应,所以,ApoE 的异常往往伴随着脂代谢的异常^[2]。LDL-C 作为传统的致动脉粥样硬化危险因素,有着不可替代的临床应用价值。但在临床上许多患者尽管 LDL-C 在正常范围但仍发生急性心脑血管事件,还有许多患者尽管应用他汀类药物使 LDL-C 降到正常范围仍发病,说明非传统血脂指标提示 LDL-C 以外的危险因素及血脂残留风险有着重要的临床意义。

本研究发现,ApoE 的水平在颈动脉粥样硬化斑块组低于 IMT 增厚组和对照组,而 LDL-C 水平仅在 IMT 异常组和对照组之间有差异,在颈动脉粥样硬化斑块组、IMT 增厚组与对照组 3 组间差异无统计学意义,提示 ApoE 水平随着斑块严重程度发展可进一步识别出颈动脉粥样硬化斑块,从另一个侧面反映 ApoE 在不同的疾病分层中具有不同的水平。年龄在颈动脉粥样硬化斑块组和 IMT 增厚组高于对照组,

颈动脉粥样硬化斑块组和 IMT 增厚组的年龄差异无统计学意义。IMT 增厚组的糖尿病患病率高于颈动脉粥样硬化斑块组和对照组,而颈动脉粥样硬化斑块组与对照组的糖尿病患病率差异无统计学意义,提示在颈动脉粥样硬化斑块组中 ApoE 水平低不是由年龄和糖尿病导致的。

ApoE 参与到脂质运输及代谢过程的方式是依靠其所携带的脂质结合域,结合极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白来运输胆固醇和 TG,从而参与细胞对脂蛋白的吸收。越来越多的研究发现,ApoE 可以影响血脂水平,而脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化众多发病因素中非常重要的环节。动脉粥样硬化斑块中胆固醇主要由血浆脂蛋白构成,而 ApoE 又是构成血浆脂蛋白的重要成分,ApoE 在脂质代谢中可作为高脂血症与动脉粥样硬化发生、发展的重要分子靶标^[3-5]。此外,有研究显示,ApoE 具有非常明显的基因遗传多态性,ApoE 可通过多态性蛋白形式参与脂蛋白的转化与代谢过程,ApoE 与脂代谢紊乱、冠心病和动脉粥样硬化的发生、发展密切相关^[6-7]。ApoE 的其他作用还包

括:ApoE 能调控血浆中脂蛋白的清除与脂蛋白的氧化,从而增加外周细胞胆固醇的流出,达到维持血浆胆固醇总体内稳态的作用;ApoE 可抑制血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞的迁移、增殖活动;ApoE 可以调节血小板功能,通过激活一氧化氮合酶,促使血小板产生足够的一氧化氮达到抑制血小板聚集的作用;ApoE 亦可通过减少 T 淋巴细胞活化,达到抑制白细胞介素-2 的产生及淋巴细胞增殖的作用^[8-9]。本研究结果也进一步支持 ApoE 可参与动脉粥样硬化发生、发展过程中。

本研究的不足之处:(1)未能通过大样本数据获取资料;(2)本研究为横断面研究,无法确定 ApoE 与颈动脉粥样硬化斑块发生之间的因果关系。因此,若要进一步确定 ApoE 在颈动脉粥样硬化斑块中的临床应用价值,需要更深入的研究。

参考文献

[1] ZHANG Y B, XU R, LI X J, et al. Effects of icariin on long noncoding RNA and mRNA expression profile in the aortas of ApoE-deficient mice[J]. Biosci Rep, 2019, 39 (7):BSR20190855.

[2] HIETARANTA-LUOMA H L, TRINGHAM M, KAR-JALAINEN H, et al. A long-term follow-up study on disclosing genetic risk information (ApoE) to promote healthy lifestyles in finland[J]. Lifestyle Genom, 2018, 11 (上接第 2125 页)

injury after transapical and transaortic aortic valve im-plantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers [J]. BMC Anesthesiol, 2015, 19: 290.

[16] KIMMEL M, SHI J, WASSER C, et al. Urinary[TIMP-2] * [IGFBP7]-novel biomarkers to predict acute kidney injury [J]. Am J Nephrol, 2016, 43(5): 375-382.

[17] OEZKUR M, MAGYAR A, THOMAS P, et al. TIMP-2 * IGFBP7 (Nephrocheck(R)) measurements at intensive care unit admission after cardiac surgery are predictive for acute kidney injury within 48 hours [J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(3): 456-467.

[18] WANG Y, ZOU Z, JIN J, et al. Urinary TIMP-2 and IG-FBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 177.

[19] DI LEO L, NALESSO F, GARZOTTO F, et al. Predicting acute kidney injury in intensive care unit patients: the role of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 and insu-lin-like growth factor-binding protein-7 biomarkers[J]. Blood Purificat, 2018, 45(1/3): 270-277.

[20] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.

[21] PENCINA M J, D'AGOSTINO SR R B, STEYERBERG

(3/6): 147-154.

[3] HANH N T, NHUNG B T, DAO D T, et al. Association of apolipoprotein E poly morphism with plasma lipid dis-orders, independent of obesity-related traits in Vietnamese children[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 176.

[4] 谢宏. 颈动脉超声检查对动脉粥样硬化的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(4): 539-540.

[5] 尚守亮, 赵小云. LP-PLA2 及 LDL-C 水平与 2 型糖尿病并发血管病变的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3089-3091.

[6] 凌启节. 血清 LP(a)、ApoE 水平与大动脉粥样硬化型脑梗死的关系[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(6): 552-554.

[7] CHERNICK D, ORTIZ-VALLE S, JEONG A, et al. Pe-ripheral versus central nervous system ApoE in Alzhei-mer's disease: interplay across the blood-brain barrier [J]. Neurosci Lett, 2019, 708: 134306.

[8] 余汉忠, 李磊, 牛璐璐, 等. 糖尿病视网膜病变患者 ApoE 等位基因多态性的研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16 (3): 320-326.

[9] PLUIJMERT N J, DEN HAAN M C, VAN ZUYLEN V L, et al. Hypercholesterolemia affects cardiac function, in-farct size and inflammation in ApoE * 3-Leiden mice fol-lowing myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0217582.

(收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-04-16)

E W. Extensions of net reclassification improvement cal-culations to measure usefulness of new biomarkers[J]. Stat Med, 2011, 30(1): 11-21.

[22] VIJAYAN A, FAUBEL S, ASKENAZI D J, et al. Clinical use of the urine biomarker[TIMP-2] × [IGFBP7] for a-cute kidney injury risk assessment[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(1): 19-28.

[23] RONCO C. Acute kidney injury: from clinical to molecu-lar diagnosis[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 201.

[24] WANG Z, HOLTHOFF J H, SEELY K A, et al. Devel-opment of oxidative stress in the peritubular capillarymi-croenvironment mediates sepsis-induced renal microcircu-latory failure and acute kidney injury[J]. Am J Pathol, 2012, 180(2): 505-516.

[25] HUSI H, HUMAN C. Molecular determinants of acute kidney injury[J]. J Int Violence Res, 2015, 7(2): 75-86.

[26] YANG Q H, LIU D W, LONG Y, et al. Acute renal fail-ure during sepsis: potential role of cell cycle regulation [J]. J Infect, 2009, 58(6): 459-464.

[27] STETLER-STEVENSON W G. Tissue inhibitors of metal-loproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities[J]. Sci Signal, 2008, 1(27): 1-19.

(收稿日期: 2019-12-11 修回日期: 2020-04-06)