

载脂蛋白 E 基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究新进展

余沛勋(综述) 张卓伯(审校)

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0335-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.027

脑卒中是一种影响生命的恶性事件,是导致神经功能障碍的首要原因^[1]。它是一种由血管、环境和遗传因素等多因素引起的复杂疾病^[2]。在众多与脑卒中相关的基因之中载脂蛋白 E(ApoE)是研究最广泛的基因之一^[3]。近年来关于 ApoE 基因多态性与缺血性脑卒中风险之间的相关性研究十分广泛,并取得了很多新的研究成果。载脂蛋白 E(ApoE)具有多种生物学功能,其在脂类代谢及动脉粥样硬化中起着关键的调节作用,从而影响缺血性脑卒中(IS)的发生及预后。近年来国内外关于 ApoE 基因多态性与 IS 之间关系的研究结果尚不统一,仍需进一步探索。此外,有研究证实了 ApoE 与脑缺血后血管神经修复的相关性。本研究就 ApoE 及其与缺血性脑卒中的相关研究进展进行综述。

1 ApoE 生物学特性及功能

载脂蛋白 E(ApoE)是一种富含精氨酸的碱性蛋白,人 ApoE 由 299 个氨基酸残基组成,分子量为 34145D,其基因具有多态性,由 3 个等位基因组成:ApoE2(Cys112 Cys158, rs7412), ApoE3(Cys112 Arg158)和 ApoE4(Arg158 Arg112 rs429358)^[4]。能够产生 6 种基因型(E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4),其中 E3 及 E3/E3 为最常见的等位基因及基因型。ApoE2 有 1 个具有 3 个结构域的独特拓扑结构,1 个氨基端结构域和羧基端结构域被一易弯曲的铰链区域联系在一起。ApoE3 的三级结构只有 1 个可能的构象配置,防止脂质通过结合的 ApoE 受体全部或部分脂化 ApoE^[5]。ApoE4 112 位点 Arg 和 ApoE2 158 位点 Cys 的替换可以引起构象的改变,这种构象改变通过影响受体和脂质结合,进而产生病理变化。

ApoE 不仅在脂类代谢中发挥重要作用,还参与调节中枢神经系统内多个信息通路,包括胆固醇/脂质稳态、突触功能、葡萄糖代谢、神经形成、线粒体功能、tau 蛋白磷酸化、神经元萎缩等。这些通路协同影响认知功能^[6]。此外, ApoE 的不同基因型也在某些疾病中发挥了作用。其中 ApoE2 被认为与偶发性帕金森病有关。ApoE4 与各种病理学事件的风险增加有关。包括多种神经系统事件例如认知功能受损、轴突发育受抑制、创伤性脑损伤后的预后不良等。有研究表明快速进展型多发性硬化、睡眠障碍等也与 ApoE4 相关^[7]。

此外, ApoE 可能参与组织损伤的修复及免疫应答。在

研究 ApoE 缺失小鼠的后肢缺血/再灌注时 ApoE^{-/-}小鼠在再灌注的慢性阶段有骨骼肌愈合延迟的现象^[8]。Chuang 等研究表明, ApoE 在免疫调节、炎症和脓毒症等方面扮演着的重要角色^[9]。最近的研究还揭示了在部分患者中载脂蛋白 E 水平增加与细菌感染的脓毒症有关^[10]。

2 载脂蛋白 E 基因多态性与脂质代谢及动脉粥样硬化

ApoE 通过影响低密度脂蛋白受体(LDL-R)与脂蛋白的亲合力,参与体内各种细胞中的胆固醇和其他脂质的代谢,最终改变血液循环内胆固醇水平。因此,有人提出 ApoE 基因是导致个体血清脂质分布和动脉粥样化脂蛋白调节紊乱,从而导致脑卒中的风险因素^[11]。国内外的研究已经证实, APOE 基因通过调节脂蛋白代谢在脑血管病(CVD)中发挥作用,而成为影响脑卒中的主要基因之一^[12]。大量研究表明 ApoE4 与血浆胆固醇代谢紊乱相关,很可能是缺血性脑卒中的危险因素,同时也是其复发的 1 个重要预测靶点^[13]。Chen 等认为 ApoE2 等位基因则与胆固醇水平降低有关^[14]。但也有研究认为, APOE2 可能导致膳食中的脂肪清除变慢,并导致患早期血管疾病和遗传性 III 型高脂蛋白血症(HLP)的风险大大增加。尽管胆固醇水平的增加与 ApoE2 有关,但它可能在动脉粥样硬化中起到保护作用,因为 ApoE2 能降低血浆中低密度脂蛋白水平^[7]。

3 ApoE 基因多态性与缺血性脑卒中

随着人口的老龄化,脑卒中已经成为紧随心脏病和癌症之后的第 3 位最常见的致死性疾病,严重危害人类的寿命和生存质量^[15]。在我国脑卒中是造成城市人群死亡的首位原因,并且其发病率呈逐年上升的趋势^[16]。脑卒中分为两种不同的亚型:缺血性脑卒中(IS)和出血性脑卒中(HS)。其中,缺血性脑卒中最为多见,约占全部脑卒中的 80%^[17]。缺血性脑卒中又称脑梗死,是指由于脑部血液供应障碍,缺血、缺氧引起的局限性脑组织缺血性坏死或脑软化^[18]。近年来 ApoE 成为缺血性脑卒中(IS)研究领域的热点问题,但迄今为止比较 ApoE 亚型在脑梗死中的作用是否具有亚型依赖性尚无定论。

一项对中国汉族人群的研究显示, E4/E4 基因型携带者与 E3/E3 基因型携带者相比发生脑梗死风险高出 2.1 倍^[19]。一项针对长期吸烟者的研究指出, E3/E4 基因型在环境因素协同影响下可能作为一种对人体不利的基因型,导致了缺血性脑卒中(IS)的发生率增高^[20]。同样,对北方汉族人的研

究表明高血压病与 E3/E4 等位基因协同增加了 IS 发生的风险^[21]。然而,对广西汉族人群研究分析表明 E3/E4 相比于 E3/E3, E4/E4 相比于 E3/E3, IS 的发生率明显升高。这也进一步说明 E4 相较于 E3 与 IS 的发生有显著关联^[22]。最近的研究未发现与 IS 相关的某种特定基因型,但是发现等位基因 E4 与 IS 之间显著相关。在血管性痴呆 (VaD) 中观察到大脑内皮细胞 (BEC) 内有有毒性 ApoE4 片段的累积,这可以导致脑血管功能障碍。这也直接支持了这个观点^[7]。E4 与 IS 之间显著相关的可能机制为 ApoE4 通过影响大脑内炎症细胞中炎症介质的释放,进而会导致脑血管损害。

同时有研究还表明了 APOE 基因型与 IS 亚型如颅内大动脉血栓形成腔隙性脑梗死和脑栓塞有显著关联。Lai 等在台灣缺血性脑血管病患者人群中发现 E3/E4 基因型与腔隙性脑梗死之间可能有关联,而与大动脉粥样硬化性 IS 无关^[23]。而 Paternoster 等人的研究结果显示 E3/E4 基因型与颈动脉内膜及中膜厚度明显相关,表明该基因型可能与大动脉粥样硬化性 IS 相关^[24]。而与此结论不同,最近发现 E4 等位基因与男性颅内段小动脉而非颈动脉粥样硬化有关^[25]。而另一项针对于日本人的研究表明, ApoE2 是动脉粥样硬化血栓形成、脑出血 (ICH) 以及脑栓塞的危险因素,而 E4 携带者有发生动脉粥样硬化血栓形成、ICH 和蛛网膜下腔出血 (SAH) 的风险^[26]。

另外,有研究提示男性中 E3/E4 基因型和女性中 E2/E3 基因型能够使血清胆固醇水平升高,从而增加了缺血性脑卒中病死率^[27]。Luthra 等人的一项研究表明 E4 等位基因、甘油三酯 (TG)、年龄和高血压病是亚洲印第安人脑卒中发展的预测因子^[28], Kang 等报道了 E4 等位基因, LDL 和 IS 之间的关系,但没有发现大动脉粥样硬化 (LAA) 和小动脉闭塞 (SAO) 之间 APOE 基因型分布以及血浆 LDL 水平存在显著性差异^[29],但 Khan 等研究证实了携带 E2 等位基因的人群血浆 LDL 水平低,且与携带 E3 和 E4 等位基因的人群相比具有显著差异,但在 E3 和 E4 之间无明显差异^[30]。此结果也可能说明了 ApoE2 对于动脉粥样硬化及 IS 的保护作用;另一方面 Satrupa 等研究揭示了 IS 人群中的极低密度脂蛋白 (VLDL) 和甘油三酯 (TG) 水平与 E2/E4 和 E3/E4 基因型具有显著相关性。有研究报道,中国人群 ApoE4 等位基因的携带者中发生 IS 的风险显著增加,而 E2 等位基因与 ICH 的发病风险增加相关。与之相反的是, Zhang 等人发表的一项 meta 分析显示, E4 等位基因的携带者发生 ICH 的风险增加,但是 E2 等位基因携带者却没有发生 ICH 的显著额外风险^[31]。这两项研究结果不一致,可能与中国少数民族众多有关,而研究种族之间中风亚型和对照来源等特征的差异导致了 ApoE 多态性对缺血性脑卒中风险影响的估计也存在很大差异。

4 ApoE 与缺血后血管神经修复

ApoE 不但与脑缺血发病率密切相关,且可能具有重要的神经损伤修复潜力。有研究报道神经损伤后损伤部位 ApoE 水平显著升高,提示 ApoE 可能与神经修复密切相关。Horsburgh 等人的研究发现脑室内注射 ApoE 可显著减轻

脑缺血模型小鼠的急性神经损伤;另一方面 ApoE 多态性已被公认为是对动脉粥样硬化有意义的因素,但 ApoE 多态性如何影响动脉壁柔韧性仍然不得而知。最近的 1 个假设提出 ApoE 和载有 ApoE 的高密度脂蛋白 (ApoE-HDL) 通过抑制细胞外基质的基因表达来保持动脉弹性^[32]。这个假设的机制可能是 ApoE 阻断了下层反应应答中 I 型胶原、纤维蛋白和赖氨酰氧化酶表达的前馈回路。有实验表明 ApoE 缺失的老鼠体内动脉硬化程度不断增加,这个事实为这个假说提供了有力的证据。赖氨酰氧化酶抑制剂、氨基胍 (BAPN) 的合理应用减少了动脉硬化的发生。BAPN 甚至在高胆固醇的存在下也能降低动脉粥样硬化水平。可以得出结论: ApoE 和载有 ApoE 的高密度脂蛋白 (ApoE-HDL) 在脑血管疾病中起到保护作用,即独自地建立了影响胆固醇代谢的 ApoE-HDL 效应^[7]。另一个对不同形式慢性脑缺血患者的动脉粥样硬化相关基因的研究也支持了此观点。该研究针对于寿命较长的老年患者与相对较年轻的患者,发现 ApoE2 等位基因在超过 90 岁的慢性脑缺血患者中表现出了相对于年轻患者更高的频率。这一发现也暗示了 E2E2, E2E3 基因型对于缺血后神经的修复作用^[33]。

5 总结与展望

综上所述,虽然诸多研究已经指出 ApoE 基因多态性对缺血性脑卒中具有重要影响。但是要明确不同 ApoE 基因型与缺血性脑卒中的相关性,仍需进行大样本的流行病学调查以及病例对照研究。明确缺血性脑卒中的敏感基因型对早期发现易患人群从而进行有效干预具有重大意义。而由于缺血性脑血管疾病致病因素的复杂性, ApoE 在缺血性脑卒中发病机制中的具体作用还有待进一步研究。明确 ApoE 的调控机制,并通过分子生物学领域进一步找到缺血性脑卒中的保护型基因,则有可能开辟出治疗动脉粥样硬化及脑梗死的新理念及方法。此外, ApoE 对于脑缺血后血管及神经的修复作用及机制仍需大量动物实验加以证实及明确,未来这也将可能成为缺血性脑卒中治疗以及改善疾病预后的另 1 个重要辅助手段。

参 考 文 献

- [1] M. D. Marc fisher, Bo norrvig. 1st global conference on healthy[J]. Lifestyles and Non communicable diseases Control. Moscow, 2011, 1: 28-29.
- [2] Della-Morte D, Guadagni F, Palmirotta RA, et al. Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(5): 595-613.
- [3] Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review[J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(6): 487-495.
- [4] Eisenberg DT, Kuzawa CW, Hayes MG. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history[J]. Am J Phys Anthropol, 2010, 143(1): 100-111.
- [5] Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer

- mer's disease to AIDS[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S183-S188.
- [6] Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and abeta in alzheimer's disease: accidental encounters or partners? [J]. *Neuron*, 2014, 81(3): 740-754.
 - [7] Tai LM, Thomas R, Marottoli FM, et al. The role of APOE in cerebrovascular dysfunction[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(5): 709-723.
 - [8] Kang J, Albadawi H, Patel VI, et al. Apolipoprotein E^{-/-} mice have delayed skeletal muscle healing after hind limb ischemia-reperfusion[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(3): 701-708.
 - [9] Chuang K, Elford EL, Tseng J, et al. An expanding role for apolipoprotein E in sepsis and inflammation[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(3): 391-397.
 - [10] Fu P, Wang AM, He LY, et al. Elevated serum ApoE levels are associated with bacterial infections in pediatric patients[J]. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2014, 47(2): 122-129.
 - [11] Das S, Kaul S, Jyothy A, et al. Association of APOE (E2, E3 and E4) gene variants and lipid levels in ischemic stroke, its subtypes and hemorrhagic stroke in a South Indian population [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 628(628): 136-141.
 - [12] Koop C, Geerlings MI, Muller M, et al. SMART study group. the relation between apolipoprotein E(APOE) genotype and peripheral artery disease in patients at high risk for cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246(5): 187-192.
 - [13] Kim JS, Han SR, Chung SW, et al. The apolipoprotein E epsilon4 haplotype is an important predictor for recurrence in ischemic cerebrovascular disease[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 206(1): 31-37.
 - [14] Chen C, Hu Z. ApoE polymorphisms and the risk of different subtypes of stroke in the Chinese population: a comprehensive Meta-Analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(3/4): 119-138.
 - [15] He Q, Wu C, Luo H, et al. Trends in in-hospital mortality among patients with stroke in China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92763.
 - [16] Yao XY, Lin Y, Geng JL, et al. Age- and gender-specific prevalence of risk factors in patients with first-ever ischemic stroke in China[J]. *Stroke Res Treat*, 2012(1): 136398.
 - [17] Bi Q, Wang T, Zhang W. Frequency and etiological diagnosis of ischemic stroke in Chinese young adults[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(4): 354-358.
 - [18] Pereira VM, Yilmaz H, Pellaton A, et al. Current status of mechanical thrombectomy for acute stroke treatment[J]. *J Neuro-radiol*, 2015, 42(1): 12-20.
 - [19] Jin ZQ, Fan YS, Ding J, et al. Association of apolipoprotein E4 polymorphism with cerebral infarction in Chinese Han population[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(3): 352-356.
 - [20] Gao X, Yang H, Zhiping T. Association studies of genetic polymorphism, environmental factors and their interaction in ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 398(3): 172-177.
 - [21] Wang B, Zhao H, Zhou L, et al. Association of genetic variation in apolipoprotein E and low density lipoprotein receptor with ischemic stroke in Northern Han Chinese[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 276(1/2): 118-122.
 - [22] Gu L, Su L, Chen Q, et al. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: New data and meta-analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3): 853-859.
 - [23] Lai CL, Liu CK, Lin RT, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with ischemic stroke subtypes in Taiwan[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2007, 23(10): 491-497.
 - [24] Chen YC, Lee-Chen GJ, Wu YR, et al. Analyses of interaction effect between apolipoprotein E polymorphism and alcohol use as well as cholesterol concentrations on spontaneous deep intracerebral hemorrhage in the Taiwan population [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 408(1/2): 128-132.
 - [25] Paternoster L, Gonz lez NM, Lewis S, et al. Association Between Apolipoprotein E genotype and carotid Intima-Media thickness May suggest a Specific effect on large artery atherothrombotic stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(2): 48-54.
 - [26] Abboud S, Viiri LE, Lütjohann D, et al. Associations of apolipoprotein E gene with ischemic stroke and intracranial atherosclerosis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(8): 955-960.
 - [27] Gromadzka G, Barańska-Gieruszczyk M, Ciesielska A, et al. APOE genotype and serum cholesterol in predicting risk for early death from ischemic stroke in men and women[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(5): 291-298.
 - [28] Luthra K, Prasad K, Kumar P, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in cerebrovascular disease: a case-control study [J]. *Clin Genet*, 2002, 62(1): 39-44.
 - [29] Kang SY, Lee WI. Apolipoprotein e polymorphism in ischemic stroke patients with different pathogenetic origins[J]. *Korean J Lab Med*, 2006, 26(3): 210-216.
 - [30] Khan TA, Shah T, Prieto D, et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and metaanalysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from upto 60,883 individuals[J]. *Environment Epidemiology*, 2013, 42(3): 475-492.
 - [31] Zhang R, Wang X, Tang Z, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of epidemiologic studies[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(8): 47.
 - [32] Atkinson KR, Blumenstein M, Black MA, et al. An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 71-80.
 - [33] Kothapalli D, Liu SL, Bae YH, et al. Cardiovascular protection by ApoE and ApoE-HDL linked to suppression of ECM gene expression and arterial stiffening [J]. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1259-1271.

(2017-10-01 收稿)