

载脂蛋白 E 基因多态性与脑血管疾病关系的研究进展

黄保岗 综述 朱榆红 审校

昆明医科大学第二附属医院神经内科, 云南省昆明市 650101

摘要: 载脂蛋白 E (ApoE) 是血浆主要载脂蛋白之一, 具有多种生物学活性, 与血脂代谢和动脉粥样硬化密切相关, 目前发现, 载脂蛋白 E 的 $\epsilon 4$ 等位基因可以促进动脉粥样硬化和冠心病的发生。但在脑血管疾病中的作用尚不肯定。近年来国外在这方面的研究与探讨尚无定论, 有些研究结论甚至是相反的, 故仍需进一步研究。本文就载脂蛋白 E 与脑血管疾病的关系进行简要综述。

关键词: 载脂蛋白 E; 基因多态性; 脑血管疾病; 缺血性脑血管疾病; 出血性脑血管疾病

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是 Shore 等于 1973 年首先发现的, 它主要存在于血浆的某些脂蛋白内, 是一种直接参与胆固醇代谢的糖蛋白, 通过低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low density lipoprotein receptor-related protein, LRP) 参与机体脂质代谢及调节胆固醇平衡, 影响成人血脂的浓度。ApoE 参与脑磷脂代谢, 维持了细胞间脂类的重新分布及胆固醇内环境的稳定, 并参与神经的发育及神经细胞损伤后的修复、再生时的脂质活动以及脂质免疫调节和细胞调节。

1 ApoE 的结构及功能

ApoE 基因位于第 19 对染色体长臂上, 是含有 299 个氨基酸结合磷脂的糖蛋白, 长 3.7 kb, 相对分子质量约为 34000 D, 富含精氨酸, 具有与脂质及 ApoE 受体 (包括低密度脂蛋白受体、极低密度脂蛋白受体及低密度脂蛋白受体相关蛋白) 结合的功能^[1]。ApoE 的二级结构由 α 螺旋、 β 片层、 γ 转角和不规则结构组成, 不规则结构将 ApoE 分子分为 2 个独立的结构域。ApoE 氨基端结构域第 20 ~ 180 位氨基酸由 4 段 α -螺旋组成, 具有与脂质和受体结合的功能。ApoE 的羧基端有 255 ~ 299 个氨基酸, 也具有结合脂质的功能, 即 ApoE 在血浆胆固醇、三酰甘油的运输及代谢中发挥重要作用。ApoE 主要通过与低密度脂蛋白受体、极低密度脂蛋白受体及低密度脂蛋白受体相关蛋白相互作用而发挥其功能, 是脂类代谢和心血管疾病的重要因素之一^[2]。ApoE 是从血浆中分离出的一类具有结

合和转运脂质功能的特殊蛋白, 是肝细胞和巨噬细胞合成的功能蛋白^[3]。在神经系统中, ApoE 参与胆固醇及磷脂的动员和再分布, 调节脂质代谢、维持胆固醇平衡, 同时也参与神经系统发育和损伤后的修复过程。此外其对免疫调节、抑制肿瘤细胞增殖、组织修复等的病理过程也会有影响。

2 ApoE 基因的多态性

1975 年 Utermann 等首先用等电聚焦的方法观察到 ApoE 基因位点具有多态性。ApoE 基因由 3597 个核苷酸组成, 含有多个外显子和 3 个内含子。ApoE 基因的多态性分子学基础在于氨基酸序列 112 位半胱氨酸 (cysteine, Cys) 和 158 位精氨酸 (arginine, Arg) 互换。ApoE2 在这两个位置均为 Cys, ApoE4 均为 Arg, ApoE3 分别为 Cys 和 Arg。ApoE 异构体受一个基因点上的 3 个等位基因控制, 这 3 个等位基因分别为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 及 $\epsilon 4$, 其多态性导致了人群中存在 6 种不同的遗传表型, 即 3 种杂合体 ($E2/3$ 、 $E3/4$ 、 $E2/4$, 分别占 13%、22%、2%) 和 3 种纯合体 ($E2/2$ 、 $E3/3$ 、 $E4/4$, 分别占 1%、60%、2%), 其中 $\epsilon 3$, ApoE3/3 分别是最常见的等位基因和遗传表型^[3]。现在比较一致的认识是: ApoE 等位基因频率分布具有年龄、种族和地区等差异性。E3 为野生型基因, E2 和 E4 为突变型基因, E3 对血脂的影响较小, 而后 2 种等位基因对血脂有重大影响^[4]。

3 ApoE 基因多态性与缺血性脑血管疾病

缺血性脑血管疾病 (ischemic cerebrovascular stroke) 是基因、环境和脑血管病各种危险因素相互

基金项目: 云南省卫生厅科技计划项目 (2011WS0038)

收稿日期: 2013-08-09; 修回日期: 2013-11-04

作者简介: 黄保岗 (1986-), 男, 在读研究生, 学士学位, 主要从事脑血管疾病研究。

通讯作者: 朱榆红 (1958-), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管疾病的研究。E-mail: zyh0304@msn.com。

作用的结果。动脉粥样硬化是常见的原因,陆晋等^[5]研究认为颈动脉粥样硬化是缺血性进展型卒中的危险因素。国内外对 ApoE 基因多态性与缺血性脑血管疾病的关系进行了广泛深入的研究,很多研究认为 ApoE 基因多态性与缺血性脑血管疾病关系密切,Paterson 等^[6]从病理学的角度进行研究,认为 ApoE 基因影响颈动脉中膜的厚度,导致动脉粥样硬化,引起大动脉粥样硬化性脑梗死,其中 E2 可使中膜的厚度变薄,E3 对颈动脉中膜厚度的影响不大,E4 可使颈动脉中膜的厚度增加。有学者认为不同的等位基因与不同类型的脑梗死有关,E4 与动脉粥样硬化性脑梗死有关,E2 与动脉粥样硬化性脑梗死和心源性脑梗死都有关系,并且 E4 与腔隙性脑梗死之间有密切的关系^[7]。国内刘红娟等^[8]研究认为 ApoE ϵ 4 等位基因与脑梗死密切相关,为脑梗死的易感因子,脑梗死组 ApoE ϵ 2 等位基因频率明显低于对照组,说明 ApoE ϵ 2 有可能是脑梗死的保护因子。Schilling 等^[9]研究认为 ApoE 可影响缺血性脑血管疾病的预后,研究显示,ApoE ϵ 4 可以增加缺血性脑血管疾病的负担,影响疾病的预后。不仅如此,国内有学者通过实验研究认为,ApoE 不仅是脑梗死的重要危险因素,而且在排除其他因素影响后,以 59.3 mg/L 为临界值,ApoE 对脑梗死具有较好的预示作用和辅助诊断价值^[10]。多数研究认为 ApoE 基因多态性可能是通过以下方式影响脑梗死发病的:① ApoE 基因多态性影响血脂、脂蛋白水平从而促进动脉粥样硬化的形成。② 通过影响巨噬细胞的作用和泡沫细胞的形成及作用于脂蛋白的结构蛋白的结构蛋白直接参与动脉粥样硬化的形成。③ 通过影响神经细胞损伤后神经支配功能的恢复而导致神经细胞功能障碍。④ 可能影响血糖、血压水平,并与之相互作用,引起或加剧脑梗死。然而,Tascilar 等^[11]认为 ApoE 基因多态性不是缺血性脑血管疾病的独立危险因素。台湾学者对 257 名脑梗死患者进行研究,发现腔隙性脑梗死组 ApoE ϵ 3/ ϵ 4 的频率(30.8%)明显高于健康组(16.9%),而在动脉粥样硬化性脑梗死中这种差别并不明显^[12]。Gilassakisi 等^[13]对希腊 100 名脑梗死患者进行研究发现,ApoE 基因的 3 个等位基因与脑梗死、颈部血管粥样硬化没有明确的关系。目前,ApoE 基因多态性与脑梗死的关系尚有争议,多认为是因为研究的病例数量较少,种族、民族、地域不同导致的差异。

4 ApoE 基因多态性与出血性脑血管疾病

目前国内外对 ApoE 基因多态性与出血性脑血管疾病(hemorrhagic cerebrovascular disease)的关系研究比较多,尚无定论。Kokubo 等^[14]研究认为 E2/E3 基因型个体患脑出血的危险率为 E3/E3 基因型的 4.4 倍,而 E3/E4 基因型个体患脑出血的危险率为 E3/E3 基因型的 1.8 倍, ϵ 2 和 ϵ 4 等位基因是脑出血的危险因素,且多见于脑叶出血的患者。ApoE 和淀粉样变性有很大的关系,Biffi 等^[15]报道 ApoE 的等位基因 ϵ 2 和 ϵ 4 是脑叶出血的危险因素,可能主要促进淀粉样脑血管病。淀粉样脑血管病相关性颅内出血在老年患者占 12%~34%,对脑深部出血(基底节、丘脑和脑干)几乎没有影响^[16]。对 ϵ 4 转基因小鼠进行的研究认为 ApoE ϵ 4 在加重 A β 沉积导致血管损伤和脑出血过程中的特殊作用^[17]。Tzourio 等^[18]对 5671 例脑血管病患者平均随访 3.9 年发现,脑出血患者 ApoE ϵ 2 等位基因频率较高,在 ApoE ϵ 2 或 ApoE ϵ 4 等位基因携带者中,脑出血发生率达 1.85%。后来,Biffi 等^[19]进行了大规模的遗传相关性研究,对 2819 例脑出血和 4014 例健康对照者的数据采集,最终认为 ϵ 2 和 ϵ 4 是脑叶出血的危险因素,而且后来证实 ϵ 2 对脑出血的预后有影响。2011 年,Biffi 等^[20]再次研究进一步证实了上述观点,对 55 岁以上的 2202 例患者进行研究证明 ApoE ϵ 2 携带者更容易患脑叶出血,并且血肿更大,具有更高的致死率。ApoE 基因多态性与脑出血关系的研究结论存在较大的分歧,有待进一步的研究。

5 结语与展望

ApoE 是迄今所知的一种与脑血管疾病关系密切的载脂蛋白。综上所述,在分子及细胞水平研究 ApoE 结构及作用机制,对探索脑血管疾病至关重要,也是近年研究的热点。如果可以确定脑血管疾病发病与 ApoE 基因多态性的关系及 ApoE 敏感基因型,那么为以后早期发现脑血管疾病易患人群有很重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Yu CE, Cudaback E, Foraker J, et al. Epigenetic signature and enhancer activity of the human APOE gene. *Nature*, 2013, 500(460): 45-50.
- [2] Davide S, Grazia D, Francesco P, et al. The Genetics of the Human APOE Polymorphism. *Rejuvenat Res*, 2011, 5(14): 491-500.

- [3] Lehti Maki T, Dastidar P, Jokela H, et al. Effect of long term hormone replacement therapy on atherosclerosis progression in post menopausal women relates to functional apolipoprotein E genotype. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4147-4153.
- [4] 刘金凤, 马洪胜, 李峰, 等. ApoE 基因多态性与脂类代谢的相关性. *中国老年学杂志*, 2012, 32(5): 1802-1804.
- [5] 陆晋, 湛进逾, 陈冕, 等. 缺血性进展性脑卒中相关危险因素分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(1): 34-36.
- [6] Paternoster L, Martínez González NA, Lewis S, et al. Association Between Apolipoprotein E Genotype and Carotid Intima-Media Thickness May Suggest a Specific Effect on Large Artery Atherothrombotic Stroke. *Stroke*, 2008, 39(1): 48-54.
- [7] Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, et al. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke subtypes. *J Neurol*, 2002, 249(10): 1391-1397.
- [8] 刘红娟, 汪青松, 管叶明, 等. 脑梗死患者载脂蛋白 E 基因多态性相关性研究. *东南国防医药*, 2012, 14(3): 195-198.
- [9] Schilling S, Destfano AL, Sachdev PS, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 81(3): 292-300.
- [10] 张桂, 石庆新, 许成新, 等. 血清载脂蛋白 E 与脑梗死的关系研究. *医学研究杂志*, 2013, 42(2): 172-174.
- [11] Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, et al. Relationship of apoE polymorphism with lipoprotein (a), apoA, apoB and lipid levels in atherosclerotic infarct. *J Neurolog Sci*, 2009, 277(1-2): 17-21.
- [12] Chiou LL, Ching KL, Ruey TL, et al. Association Of Apolipoprotein E Polymorphism With Ischemic Stroke Subtypes In TAIWAN. *Kaohsiung J Med Sci*, 2007, 23(10): 491-497.
- [13] Giassakisi G, Veletza S, Papanas N, et al. Apolipoprotein E and First-ever Ischaemic Stroke in Greek Hospitalized Patients. *J Int Med Res*, 2007, 35(1): 127-133.
- [14] Kokubo Y, Chowdhury AH, Date C, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with stroke subtypes in a Japanese rural population. *Stroke*, 2000, 31(9): 1299-1306.
- [15] Biffi A, Sonni A, Anderson CD, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 934-943.
- [16] Pezzini A, Padovani A. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages. *J Neurol Sci*, 2008, 29(2): 260-263.
- [17] Sullivan PM, Mace BE, Estrada JC, et al. Human apolipoprotein E4 targeted replacement mice show increased prevalence of intracerebral hemorrhage associated with vascular amyloid deposition. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(5): 303-311.
- [18] Tzourio C, Arima H, Harrap S, et al. ApoE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*, 2008, 70(16): 1322-1328.
- [19] Biffi A, Soai A, Anderson CD, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 934-943.
- [20] Biffi A, Christopher D, Anderson MD, et al. APOE Genotype Predicts Extent of Bleeding and Outcome in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 702-709.

MicroRNA 与阿尔茨海默病

朱浩 综述 赵中 审校

南京医科大学附属苏州医院神经内科 江苏省苏州市 215000

摘要: 阿尔茨海默病是一种复杂的神经退行性疾病,是老年人中最常见的一种痴呆类型。miRNA 作为一种重要的基因转录后水平负性调节因子,在阿尔茨海默病发病机制中发挥重要的调控作用。利用 miRNA 来研究阿尔茨海默病的发病机制,必将为该病的药物研发和诊治提供新的思路。

关键词: MicroRNA; MicroRNA 家族; 阿尔茨海默病; 种子区; 发病机制

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是现代社

会导致老年人智能损害和记忆障碍最常见的原因,其特点是认知、职业技能、沟通、情绪、行为和记忆的的进行性减退。AD 是以脑组织中老年斑

收稿日期: 2013-06-21; 修回日期: 2013-08-07

作者简介: 朱浩(1987-),男,硕士研究生在读,主要从事认知功能损害及脑血管病的研究。