

# 急性缺血性卒中 *ApoEε4* 等位基因与血脂和预后相关性研究

张雅静 石志鸿 岳伟 刘淑玲 王晓丹 刘梦圆 管雅琳 纪勇

**【摘要】 目的** 探讨急性缺血性卒中患者载脂蛋白 E(*ApoE*) $\epsilon 4$  等位基因与血脂水平及预后的关系。**方法** 据 *ApoE* 基因分型和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,将 786 例急性缺血性卒中患者分为携带 *ApoEε4* 等位基因组和不携带 *ApoEε4* 等位基因组,以及预后良好组(NIHSS 评分  $\leq 10$  分)和预后不良组(NIHSS 评分  $> 10$  分),分别采用单因素和前进法多因素 Logistic 回归分析筛查影响携带 *ApoEε4* 等位基因急性缺血性卒中患者预后的不良因素。**结果** 携带 *ApoEε4* 等位基因组患者血清低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 表达水平高于不携带 *ApoEε4* 等位基因组[( $3.25 \pm 0.85$ ) mmol/L 对 ( $3.00 \pm 0.83$ ) mmol/L,  $P = 0.008$ ; ( $1.20 \pm 0.30$ ) mmol/L 对 ( $1.09 \pm 0.25$ ) mmol/L,  $P = 0.000$ ]。前进法多因素 Logistic 回归分析仅入院时 NIHSS 评分和出院时改良 Rankin 量表评分是影响急性缺血性卒中患者预后的主要危险因素(均  $P = 0.000$ ),而 *ApoEε4* 等位基因并非其影响因素( $P = 0.343$ )。**结论** 携带 *ApoEε4* 等位基因的急性缺血性卒中患者血清低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 表达水平升高,但 *ApoEε4* 等位基因并非预后不良的预测指标。

**【关键词】** 脑缺血; 载脂蛋白 E 类; 等位基因; 预后; 危险因素; 回归分析

## Association of *ApoEε4* allele with blood lipid and prognosis in acute ischemic stroke patients

ZHANG Ya-jing, SHI Zhi-hong, YUE Wei, LIU Shu-ling, WANG Xiao-dan, LIU Meng-yuan, GUAN Ya-lin, JI Yong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between apolipoprotein E  $\epsilon 4$  (*ApoEε4*) allele and blood lipid, and the relationship between *ApoEε4* allele and the prognosis of acute ischemic stroke. **Methods** The study included 786 patients with acute ischemic stroke admitted in Tianjin Huanhu Hospital from December 1, 2013 to June 30, 2014. The *ApoE* genotype was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), ApoA, ApoB levels were also measured. The relationship between *ApoEε4* allele and blood lipid was analyzed. All patients were assessed by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) on discharge, and they were divided into 2 groups according to NIHSS score: favorable prognosis group (NIHSS  $\leq 10$ ) and unfavorable prognosis group (NIHSS  $> 10$ ). The relationship between *ApoEε4* allele and the outcome was analyzed by univariate and forward multivariate Logistic regression analysis. **Results** The *ApoEε4* allele carriers had significantly higher LDL-C and ApoB levels than the non-*ApoEε4* allele carriers [( $3.25 \pm 0.85$ ) mmol/L vs ( $3.00 \pm 0.83$ ) mmol/L,  $P = 0.008$ ; ( $1.20 \pm 0.30$ ) mmol/L vs ( $1.09 \pm 0.25$ ) mmol/L,  $P = 0.000$ ]. Forward multivariate Logistic regression analysis showed NIHSS score on admission and modified Rankin Scale (mRS) on discharge were the major influencing factors for prognosis of acute ischemic stroke ( $P = 0.000$ , for all). The *ApoEε4* had no significant outstanding influence on the outcome of acute ischemic stroke ( $P = 0.343$ ). **Conclusions** The presence of *ApoEε4* allele do not predict a worse outcome of acute ischemic

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.007

基金项目:天津市科技计划重点项目(项目编号:12ZCZDSY02900);天津市自然科学基金资助项目(项目编号:13JCYBJC21300)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:纪勇(Email:jiyongusa@126.com)

stroke, but it is associated with increased LDL-C and ApoB in acute ischemic stroke.

**【Key words】** Brain ischemia; Apolipoproteins E; Alleles; Prognosis; Risk factors; Regression analysis

This study was supported by Tianjin Science and Technology Support Program (No. 12ZCZDSY02900) and Natural Science Foundation of Tianjin (No. 13JCYBJC21300).

缺血性卒中是继冠心病死亡后的第 2 位致死性疾病,亦是致残的重要原因,给低收入和中等收入国家带来较大经济负担<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病理学基础,血脂异常则是动脉粥样硬化的主要危险因素,尤其是胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)已成为控制脑血管病复发的重要治疗靶点,与缺血性卒中患者恢复和复发密切相关。血脂水平受血糖、饮食、体型和遗传等多种因素的影响,其中,7%的胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平由载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性决定。ApoE 基因在血脂转运和代谢过程中发挥重要作用,多项研究显示,ApoE 基因通过多种机制参与动脉粥样硬化的病理过程<sup>[2-3]</sup>。目前的研究显示,ApoEε4 等位基因与缺血性卒中的发生与发展密切相关<sup>[4]</sup>,但其与缺血性卒中患者预后间关系的研究较少见诸文献报道。我们对急性缺血性卒中患者 ApoE 基因多态性与血脂和载脂蛋白间的关系进行分析,拟阐明 ApoE 基因对缺血性卒中的影响,探讨 ApoE 基因多态性与患者预后相关性及其影响预后的因素。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)纳入标准:缺血性卒中的诊断符合《2010 中国急性缺血性脑卒中诊断指南》标准,并经 CT 或 MRI 检查证实存在新鲜梗死灶。(2)排除标准:经 CT 或 MRI 检查证实为脑出血、蛛网膜下隙出血或颅内肿瘤;伴明显肝肾功能障碍或心功能衰竭;伴严重感染或恶性疾病;近 4 周有潜在感染症状与体征、有手术史或外伤史;近 15 d 内曾服用抗血小板药、他汀类调脂药、激素或免疫抑制剂、抗生素等药物。

2. 一般资料 选择天津市环湖医院神经内科 2013 年 12 月 1 日-2014 年 6 月 30 日住院治疗的急性缺血性卒中患者共 786 例,均于发病 72 h 内入院,男性 531 例,女性 255 例;年龄 21~91 岁,平均(63.08±11.58)岁;病程 30 分钟至 3 天,平均(2.37±0.76) d;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 0~

24 分,平均(5.25±4.22)分。危险因素包括吸烟(415 例)、饮酒(242 例)、糖尿病(237 例)、高血压(540 例)和冠心病(203 例)。

### 二、研究方法

1. 危险因素定义 所有患者入组后均详细了解既往史、个人史和家族史,以及各项脑卒中常见危险因素(如高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史、饮酒史等)。(1)高血压:收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mm Hg,或正服用抗高血压药物。(2)糖尿病:空腹血糖≥7 mmol/L、餐后 2 h 血糖≥11.10 mmol/L。(3)吸烟史:入组前 5 年内吸烟≥10 支/d。(4)饮酒史:入组前 1 年内饮酒量>50 g/次,至少 1 次/周。

2. 实验室指标 (1)ApoEε4 等位基因检测:患者入院 24 h 内采集外周血全血样本以提取基因组 DNA。参照文献[5]方法,采用聚合酶链反应(PCR)扩增 ApoE 基因,上游引物序列为 5'-TCCAAGGAG-GTGCAGGCGGCGCA-3'、下游引物序列为 5'-ACAGAATTCGCCCGGCTGCTACTGCCA-3',由英潍捷基(上海)贸易有限公司合成。反应体系为基因组 DNA 200 ng、引物 25 pmol、体积分数为 10% 二甲基亚砜(DMSO)2.50 μl 和 TaqDNA 聚合酶 0.50 μl,最终容积为 25 μl;反应条件为 94 °C 预变性 5 min、94 °C 变性 1 min、65 °C 退火 1 min、72 °C 延伸 1 min、72 °C 延伸 10 min,共进行 40 个循环。扩增产物(20 μl)经限制性内切酶 CfoI 酶切后置 37 °C 温育 3 h;酶切产物上样于质量分数为 12% 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离 2 h,电压 200 V。电泳后的凝胶置 0.50 μg/ml 溴化乙锭染色 30 min, DNA 片段于紫外仪下成像。(2)血脂水平检测:患者入院后 24 h 内行空腹血糖检测,同时留取血清标本,采用天津泰德合众生物科技发展有限公司生产的相应试剂分别检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(ApoA)和载脂蛋白 B(ApoB)水平。正常参考值分别为:空腹血糖 3.89~6.12 mmol/L、总胆固醇 < 5.70 mmol/L、甘油三酯 <

2.25 mmol/L、低密度脂蛋白-胆固醇  $< 3.12$  mmol/L、高密度脂蛋白-胆固醇  $1.04 \sim 1.66$  mmol/L、载脂蛋白 A  $1.00 \sim 1.60$  g/L、载脂蛋白 B  $0.60 \sim 1.10$  g/L。

3. 神经功能评价 (1) 神经功能缺损程度评价: 采用 NIHSS 评分分别对患者入院时和治疗第 10~14 天时神经功能进行评价, 包括意识水平、凝视程度、视野缺损、面瘫、上肢和下肢运动功能、共济失调、感觉障碍、失语、构音障碍和忽视症共 11 项, 评分  $\leq 10$  分为预后良好、 $> 10$  分为预后不良<sup>[6]</sup>。(2) 日常生活活动能力评价: 采用改良 Rankin 量表(mRS) 对治疗第 10~14 天的日常生活活动能力进行评价, 共分为 7 级。0 分, 完全无症状; 1 分, 有临床症状但无明显功能障碍, 能够独立完成所有日常工作和生活; 2 分, 轻残, 不能完成发病前所有活动, 但无需他人帮助即能够进行日常事务; 3 分, 中残, 部分日常生活活动需他人帮助但能够独立行走; 4 分, 中至重残, 不能独立行走, 日常生活活动需他人帮助; 5 分, 重残, 卧床、大小便失禁, 日常生活活动完全依赖他人; 6 分, 死亡。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用两独立样本的  $t$  检验; 计数资料以相对数构成比(%) 或率(%) 表示, 行  $\chi^2$  检验; 缺血性卒中预后影响因素的筛查采用单因素和前进法多因素 Logistic 回归分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、ApoE 基因分型与临床特点

基因检测结果显示, 786 例急性缺血性卒中患者中 116 例携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因, 分别为 ApoE4/4 基因型 7 例、ApoE3/4 基因型 109 例; 670 例未携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因, 其中 ApoE2/3 基因型 106 例、ApoE3/3 基因型 564 例。两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史和饮酒史等项资料比较, 差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 1)。

### 二、ApoE 基因型与血脂和载脂蛋白水平的关系

血脂检测结果显示, 携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者低密度脂蛋白胆固醇( $P = 0.008$ ) 和载脂蛋白 B( $P = 0.000$ ) 表达水平均高于未携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者, 其余各项指标组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 2)。

### 三、急性缺血性卒中患者预后分析

据 NIHSS 评分结果, 预后良好(NIHSS 评分  $\leq 10$  分) 699 例、预后不良(NIHSS 评分  $> 10$  分) 87 例, 两组患者年龄( $t = -2.041, P = 0.042$ )、血清甘油三酯水平( $t = 2.889, P = 0.004$ )、空腹血糖( $t = -2.226, P = 0.026$ )、入院时 NIHSS 评分( $t = -22.924, P = 0.000$ ) 和出院时 mRS 评分( $t = -29.824, P = 0.000$ ) 差异有统计学意义。单因素 Logistic 回归分析显示, 血清甘油三酯水平、空腹血糖、入院时 NIHSS 评分和出院时 mRS 评分为急性缺血性卒中预后影响因素(均  $P < 0.05$ , 表 3)。将上述 4 项影响因素作为自变量代入多因素 Logistic 回归方程, 各项变量赋值参见表 4, 结果显示, 仅入院时 NIHSS 评分和出院时 mRS 评分为影响急性缺血性卒中患者预后的独立危险因素(均  $P = 0.000$ , 表 5)。

## 讨 论

本研究结果显示, 携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因的急性缺血性卒中患者血清低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 表达水平明显高于不携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者, 而且载脂蛋白 E 是血脂异常的独立危险因素, 但对血糖水平无明显影响。表明 ApoE 基因多态性通过调节血脂代谢而在动脉粥样硬化性缺血性卒中的发生与发展中发挥重要作用。

载脂蛋白 E 是相对分子质量为  $34 \times 10^3$  的糖蛋白, 具有 3 种异构型, 即 E2、E3 和 E4, 由 3 个等位基因( $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ ) 编码, 共有 6 种基因型(ApoE2/2 型、ApoE2/3 型、ApoE2/4 型、ApoE3/3 型、ApoE3/4 型和 ApoE4/4 型), 其中 ApoE3/3 基因型占 50%~60%, 本研究共检出 ApoE3/3 基因型 564 例占 71.76%(564/786), 为主要的 ApoE 基因型。载脂蛋白 E 是血液中的主要载脂蛋白, 在血脂代谢和胆固醇转运过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>, 全基因组相关性研究(GWAS) 已经证实, 载脂蛋白 E 为低密度脂蛋白胆固醇主要标志物<sup>[8-9]</sup>; 血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 和 E 与高密度脂蛋白胆固醇之间具有明显关联性<sup>[10]</sup>。载脂蛋白 E 氨基末端(N 末端) 主要与低密度脂蛋白胆固醇受体相结合, 而羧基末端(C 末端) 则介导与脂蛋白表面的结合。ApoE $\epsilon$ 4 等位基因第 112 位氨基酸为精氨酸, 可选择性与甘油三酯成分中的富脂蛋白如极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C) 结合, 但 ApoE $\epsilon$ 2 和 ApoE $\epsilon$ 3 等位基因则仅与高密度

**表 1** 不同 *ApoE* 基因型患者一般资料的比较 [例 (%) ]

**Table 1.** Comparison of general data between patients of different *ApoE* genotypes [case (%) ]

Item	<i>ApoEε4</i> (N = 116)	non- <i>ApoEε4</i> (N = 670)	$\chi^2$ value	P value
Sex			0.354	0.542
Male	55 (47.41)	476 (71.04)		
Female	61 (52.59)	194 (28.96)		
Hypertension	56 (48.28)	484 (72.24)	0.589	0.455
Diabetes	24 (20.69)	213 (31.79)	0.239	0.709
Coronary heart disease	28 (24.14)	175 (26.12)	2.273	0.150
Smoking	45 (38.79)	370 (55.22)	0.015	1.000
Drinking	26 (22.41)	216 (32.24)	0.008	1.000

**表 3** 急性缺血性卒中患者预后影响因素的单因素 Logistic 回归分析

**Table 3.** Univariate Logistic regression analysis on factors influencing the prognosis of acute ischemic stroke

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>OR</i> value	<i>OR</i> 95%CI	<i>P</i> value
Sex	0.103	0.240	0.186	1.109	0.693- 1.774	0.667
Age	0.279	0.228	1.495	1.321	0.845- 2.065	0.221
Smoking	-0.095	0.234	0.166	0.909	0.575- 1.438	0.683
Drinking	0.163	0.243	0.451	1.177	0.731- 1.897	0.502
Fast glucose	0.583	0.234	6.209	1.791	1.132- 2.833	0.013
TC	-0.273	0.292	0.871	0.761	0.430- 1.350	0.351
TG	-1.166	0.435	7.196	0.312	0.133- 0.781	0.007
LDL-C	0.195	0.232	0.707	1.215	0.772- 1.913	0.400
HDL-C	0.309	0.236	1.709	1.362	0.857- 2.164	0.191
ApoA	0.265	0.276	0.917	1.303	0.758- 2.240	0.338
ApoB	0.033	0.233	0.020	1.033	0.654- 1.632	0.889
Hypertension	-0.186	0.243	0.587	0.830	0.515- 1.337	0.443
Diabetes	0.184	0.243	0.574	1.203	0.746- 1.937	0.449
Coronary heart disease	0.309	0.249	1.543	1.362	0.836- 2.218	0.214
NIHSS on admission	4.901	0.354	191.811	134.394	64.710-268.896	0.000
mRS on discharge	5.357	0.619	74.919	212.093	63.053-713.419	0.000
Carrying <i>ApoEε4</i>	0.528	0.317	2.770	1.696	0.910- 3.161	0.096

TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; ApoA, apolipoprotein A, 载脂蛋白 A; ApoB, apolipoprotein B, 载脂蛋白 B; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; ApoE, apolipoprotein E, 载脂蛋白 E。The same as Table 4

**表 2** 不同 *ApoE* 基因型患者血脂和载脂蛋白水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 2.** Comparison of blood lipid and apolipoprotein level between patients of different *ApoE* genotypes ( $\bar{x} \pm s$ )

Item	<i>ApoEε4</i> (N = 116)	non- <i>ApoEε4</i> (N = 670)	<i>t</i> value	<i>P</i> value
Age (year)	62.00 ± 12.00	63.00 ± 11.00	0.727	0.467
Fast glucose (mmol/L)	6.70 ± 2.49	6.56 ± 2.36	1.274	0.213
TC (mmol/L)	5.12 ± 1.05	4.90 ± 1.02	-1.794	0.073
TG (mmol/L)	1.90 ± 1.14	1.70 ± 1.34	-1.350	0.178
LDL-C (mmol/L)	3.25 ± 0.85	3.00 ± 0.83	-2.642	0.008
HDL-C (mmol/L)	1.03 ± 0.31	1.08 ± 0.31	1.490	0.137
ApoA (g/L)	1.18 ± 0.26	1.22 ± 0.22	1.488	0.137
ApoB (g/L)	1.20 ± 0.30	1.09 ± 0.25	-3.519	0.000

TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; ApoA, apolipoprotein A, 载脂蛋白 A; ApoB, apolipoprotein B, 载脂蛋白 B

**表 4** 急性缺血性卒中患者预后影响因素的 Logistic 回归赋值表

**Table 4.** Logistic regression assignment on factors influencing the prognosis of acute ischemic stroke

Item	Assignment* (score)		
	0	1	2
Sex		Male	Female
Age (year)		< 65	≥ 65
Smoking	No	Yes	
Drinking	No	Yes	
Fast glucose		3.90-6.20	< 3.90 or > 6.20
TC		≤ 5.70	> 5.70
TG		≤ 2.25	> 2.25
LDL-C		≤ 3.12	> 3.12
HDL-C		1.04-1.66	< 1.04 or > 1.66
ApoA		1.00-1.60	< 1.00 or > 1.60
ApoB		0.60-1.10	< 0.60 or > 1.10
Hypertension	No	Yes	
Diabetes	No	Yes	
Coronary heart disease	No	Yes	
NIHSS on admission (score)		≤ 10	> 10
Carrying <i>ApoEε4</i>		Yes	No

\*assignment, 赋值

脂蛋白胆固醇结合<sup>[11]</sup>, *ApoEε4* 代谢速度较 *ApoEε3* 迅速, 这是由于含 *ApoEε4* 的脂蛋白代谢速度加快, 使 *ApoEε4* 等位基因携带者血液中更多的胆固醇经 *ApoE* 基因介导的吸收作用转移至肝脏<sup>[12]</sup>。有文献

报道, 载脂蛋白 B 是冠心病的影响因素<sup>[13]</sup>; 但也有研究显示, 载脂蛋白 B 不是冠心病的影响因素<sup>[14]</sup>, 而关于载脂蛋白 B 与缺血性卒中的报道较少。本研究结果显示, 携带 *ApoEε4* 等位基因的急性缺血性卒



**表 5** 急性缺血性卒中患者预后影响因素的前进法多因素 Logistic 回归分析**Table 5.** Forward multivariate Logistic regression analysis on factors influencing the prognosis of acute ischemic stroke

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	OR value	OR 95%CI	<i>P</i> value
TG	-0.182	0.675	1.073	0.833	0.222- 3.130	0.787
Fast glucose	0.773	0.460	2.820	2.166	0.879- 5.336	0.093
NIHSS on admission	4.844	0.475	104.001	126.954	50.043-322.066	0.000
mRS on discharge	4.929	0.774	40.577	138.290	30.346-630.206	0.000
Carrying ApoE $\epsilon$ 4	0.586	0.618	0.899	1.797	0.535- 6.038	0.343
Constant	-2.158	0.122	313.075	0.116		

TG, triglyceride, 甘油三酯; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; ApoE, apolipoprotein E, 载脂蛋白 E

中患者低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 表达水平均明显升高,与文献报道的结果相一致<sup>[15-17]</sup>。ApoE 基因与血脂水平和高胆固醇血症之间的复杂关系提示, ApoE $\epsilon$ 4 等位基因为动脉粥样硬化性血管病的遗传性危险因素。Kumar 等<sup>[18]</sup>认为, ApoE 基因多态性与动脉粥样硬化的发生机制相关,且携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因的患者大动脉和冠状动脉粥样硬化程度较不携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者更加严重; Chutinet 等<sup>[19]</sup>的病理学研究结果表明,携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因的患者颅内动脉粥样硬化程度较不携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因的患者更为严重。越来越多的证据提示: ApoE 基因通过对机体血脂水平的影响而参与动脉粥样硬化的病理过程。

一项大规模 Meta 分析结果显示, ApoE 基因与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生和低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关,支持低密度脂蛋白胆固醇为冠心病危险因素的证据<sup>[20]</sup>;但对于 ApoE 基因与急性缺血性卒中的关系是否由低密度脂蛋白胆固醇介导,尚待进一步研究加以证实。本研究结果显示,携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 表达水平均明显高于不携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者,而 ApoE $\epsilon$ 4 为急性缺血性卒中的重要危险因素,提示 ApoE 基因通过低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 机制参与缺血性卒中的病理过程。

有研究显示, ApoE $\epsilon$ 4 等位基因是阿尔茨海默病和心脑血管疾病的重要危险因素<sup>[21-23]</sup>。而 ApoE $\epsilon$ 2 等位基因是脑血管病的保护因子<sup>[24]</sup>,携带 ApoE $\epsilon$ 2

等位基因的患者血脂水平较低且可能具有抗氧化作用<sup>[25]</sup>。提示携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者更易罹患心脑血管疾病。但是关于 ApoE $\epsilon$ 4 基因与心脑血管疾病患者预后关系的研究结果尚存争议,有待进一步研究予以验证。本研究结果显示, ApoE $\epsilon$ 4 等位基因并非影响缺血性卒中患者预后的危险因素,与相关研究结果相一致<sup>[26-27]</sup>。ApoE $\epsilon$ 4 等位基因与缺血性卒中相关,但对患者预后并不起决定性作用,其原因是缺血性卒中患者预后与多种因素相关,除高胆固醇血症、高血压、糖尿病和吸烟等常见动脉粥样硬化危险因素外,尚与地域、种族或脑缺血亚型存在一定关联性。有研究显示, ApoE $\epsilon$ 4 等位基因可能是男性大动脉粥样硬化的危险因素<sup>[28]</sup>。Chowdhury 等<sup>[29]</sup>的研究显示,不同种族人群血清 ApoE 基因多态性与缺血性卒中的相关性存在一定差异,进一步为上述理论提供了证据。本研究主要纳入天津地区人群,未对民族、脑缺血亚型等因素进一步分析,尚待多中心、多地区和更大样本量的临床研究加以证实。本研究前进法多因素 Logistic 回归分析显示,入院时 NIHSS 评分和出院时 mRS 评分对急性缺血性卒中患者的神经功能恢复有一定影响,与同类研究结果相一致<sup>[30]</sup>。已知神经功能损害程度较轻的急性缺血性卒中患者,经治疗其神经功能恢复亦较轻,反之亦然,本研究仅观察急性缺血性卒中患者治疗 2 周后的神经功能恢复情况,而此时间段与发病 3 个月时,甚至更长时间的神经功能恢复情况是否平行,尚待进一步研究予以验证。鉴于急性缺血性卒中恢复期 mRS 评分与 NIHSS 评分存在一致性,笔者建议可以用 mRS 评分替代 NIHSS 评分判断急性缺血性卒中患者预后。

综上所述,血清低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 表达水平升高可能是携带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因患者易发生急性缺血性卒中的不良影响因素。多因素 Logistic 回归分析虽表明 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因与急性缺血性卒中患者预后无明显关联性,但仍待纳入地域、民族和脑缺血亚型等因素进行综合分析,以完善长期预后观察。

#### 参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*, 2003, 2:43-53.
- [2] Tangirala RK, Praticó D, FitzGerald GA, Chun S, Tsukamoto K,

- Maugeais C, Usher DC, Puré E, Rader DJ. Reduction of isoprostanes and regression of advanced atherosclerosis by apolipoprotein E. *J Biol Chem*, 2001, 276:261-266.
- [3] Tsukamoto K, Tangirala RK, Chun S, Usher D, Puré E, Rader DJ. Hepatic expression of apolipoprotein E inhibits progression of atherosclerosis without reducing cholesterol levels in LDL receptor-deficient mice. *Mol Ther*, 2000, 1:189-194.
- [4] Gu L, Su L, Chen Q, Liang B, Qin Y, Xie J, Wu G, Yan Y, Long J, Wu H, Tan J, Dou W, Chen W, Wu P, Wang J. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: new data and meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2013, 5:853-859.
- [5] Wenham PR, Price WH, Blandell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet*, 1991, 337:1158-1159.
- [6] Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, Xu T, Zhang YH. Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27:106-110.
- [7] Anoop S, Misra A, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular and coronary heart diseases. *Indian J Med Res*, 2010, 132:363-378.
- [8] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou M, Koseki M, Pirruccello JP, Ripatti S, Chasman DI, Willer CJ, Johansen CT, Fouchier SW, Isaacs A, Peloso GM, Barbalic M, Ricketts SL, Bis JC, Aulchenko YS, Thorleifsson G, Feitosa MF, Chambers J, Orho-Melander M, Melander O, Johnson T, Li X, Guo X, Li M, Shin Cho Y, Jin Go M, Jin Kim Y, Lee JY, Park T, Kim K, Sim X, Tzee-Hee Ong R, Croteau-Chonka DC, Lange LA, Smith JD, Song K, Hua Zhao J, Yuan X, Luan J, Lamina C, Ziegler A, Zhang W, Zee RY, Wright AF, Witteman JC, Wilson JF, Willemssen G, Wichmann HE, Whitfield JB, Waterworth DM, Wareham NJ, Waeber G, Vollenweider P, Voight BF, Vitart V, Uitterlinden AG, Uda M, Tuomilehto J, Thompson JR, Tanaka T, Surakka I, Stringham HM, Spector TD, Soranzo N, Smit JH, Sinisalo J, Silander K, Sijbrands EJ, Scuteri A, Scott J, Schlessinger D, Sanna S, Salomaa V, Saharinen J, Sabatti C, Ruukonen A, Rudan I, Rose LM, Roberts R, Rieder M, Psaty BM, Pramstaller PP, Pichler I, Perola M, Penninx BW, Pedersen NL, Pattaro C, Parker AN, Pare G, Oostra BA, O'Donnell CJ, Nieminen MS, Nickerson DA, Montgomery GW, Meitinger T, McPherson R, McCarthy MI, McArdle W, Masson D, Martin NG, Marroni F, Mangino M, Magnusson PK, Lucas G, Luben R, Loos RJ, Lokki ML, Lettre G, Langenberg C, Launer LJ, Lakatta EG, Laaksonen R, Kyvik KO, Kronenberg F, König IR, Khaw KT, Kaprio J, Kaplan LM, Johansson A, Jarvelin MR, Janssens AC, Ingelsson E, Igl W, Kees Hovingh G, Hottenga JJ, Hofman A, Hicks AA, Hengstenberg C, Heid IM, Hayward C, Havulinna AS, Hastie ND, Harris TB, Haritunians T, Hall AS, Gyllensten U, Guiducci C, Groop LC, Gonzalez E, Gieger C, Freimer NB, Ferrucci L, Erdmann J, Elliott P, Ejebe KG, Döring A, Dominiczak AF, Demissie S, Deloukas P, de Geus EJ, de Faire U, Crawford G, Collins FS, Chen YD, Caulfield MJ, Campbell H, Burt NP, Bonnycastle LL, Boomsma DI, Boekholdt SM, Bergman RN, Barroso I, Bandinelli S, Ballantyne CM, Assimes TL, Quertermous T, Altschuler D, Seielstad M, Wong TY, Tai ES, Feranil AB, Kuzawa CW, Adair LS, Taylor HA Jr, Borecki IB, Gabriel SB, Wilson JG, Holm H, Thorsteinsdottir U, Gudnason V, Krauss RM, Mohlke KL, Ordovas JM, Munroe PB, Kooner JS, Tall AR, Hegele RA, Kastelein JJ, Schadt EE, Rotter JI, Boerwinkle E, Strachan DP, Mooser V, Stefansson K, Reilly MP, Samani NJ, Schunkert H, Cupples LA, Sandhu MS, Ridker PM, Rader DJ, van Duijn CM, Peltonen L, Abecasis GR, Boehnke M, Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010, 466:707-713.
- [9] Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I, Boomsma D, Heid IM, Pramstaller PP, Penninx BW, Janssens AC, Wilson JF, Spector T, Martin NG, Pedersen NL, Kyvik KO, Kaprio J, Hofman A, Freimer NB, Jarvelin MR, Gyllensten U, Campbell H, Rudan I, Johansson A, Marroni F, Hayward C, Vitart V, Jonasson I, Pattaro C, Wright A, Hastie N, Pichler I, Hicks AA, Falchi M, Willemssen G, Hottenga JJ, de Geus EJ, Montgomery GW, Whitfield J, Magnusson P, Saharinen J, Perola M, Silander K, Isaacs A, Sijbrands EJ, Uitterlinden AG, Witteman JC, Oostra BA, Elliott P, Ruukonen A, Sabatti C, Gieger C, Meitinger T, Kronenberg F, Döring A, Wichmann HE, Smit JH, McCarthy MI, van Duijn CM, Peltonen L; ENGAGE Consortium. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet*, 2009, 41:47-55.
- [10] Khan TA, Shah T, Prieto D, Zhang W, Price J, Fowkes GR, Cooper J, Talmud PJ, Humphries SE, Sundstrom J, Hubacek JA, Ebrahim S, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Abdollahi MR, Slioto AJ, Szolnoki Z, Sandhu M, Wareham N, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A, Fillenbaum G, Heijmans BT, Katsuya T, Gromadzka G, Singleton A, Ferrucci L, Hardy J, Worrall B, Rich SS, Matarin M, Whittaker J, Gaunt TR, Whincup P, Morris R, Deanfield J, Donald A, Davey Smith G, Kivimaki M, Kumari M, Smeeth L, Khaw KT, Nalls M, Meschia J, Sun K, Hui R, Day I, Hingorani AD, Casas JP. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals. *Int J Epidemiol*, 2013, 42:475-492.
- [11] Siest G, Pillot T, Régis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, Visvikis S. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem*, 1995, 41(8 Pt 1):1068-1086.
- [12] Gregg RE, Brewer HB Jr. The role of apolipoprotein E and lipoprotein receptors in modulating the in vivo metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans. *Clin Chem*, 1988, 34(8B):B28-32.
- [13] Chen G, Kou L, Yang N, Qin Q, Zhao BR, Sun GY. The relationship between apolipoprotein and coronary heart disease in the patients whose lipid regulation reached standard. *Tianjin Yi Yao*, 2013, 41:923-924. [陈刚, 寇璐, 杨宁, 秦勤, 赵炳让, 孙根义. 调脂达标患者载脂蛋白与冠心病的关系. *天津医药*, 2013, 41:923-924.]
- [14] Liu Y, Liu Y, Gao J. A study on correlation between cholesteryl ester transfer protein and coronary heart disease. *Tianjin Yi Yao*, 2013, 41:572-575. [刘祎, 刘寅, 高静. 胆固醇酯转运蛋白水平与冠心病患者血脂指标的相关性. *天津医药*, 2013, 41:572-575.]
- [15] Dergunov AD. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65:597-603.
- [16] Cerda A, Genvigir FD, Willrich MA, Arazi SS, Bernik MM, Dorea EL, Bertolami MC, Faludi AA, Hirata MH, Hirata RD. Apolipoprotein E mRNA expression in mononuclear cells from normolipidemic and hypercholesterolemic individuals treated with atorvastatin. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:206.
- [17] Chaudhary R, Likidilid A, Peerapatdit T, Tresukosol D, Srisuma S, Ratanamaneechat S, Sriratanasathavorn C. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:36.
- [18] Kumar NT, Liestøl K, Løberg EM, Reims HM, Brorson SH,

- Maehlen J. The apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular diseases: an autopsy study. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21:461-469.
- [19] Chutinet A, Suwanwela NC, Snaboon T, Chaisinanunkul N, Furie KL, Phanthumchinda K. Association between genetic polymorphisms and sites of cervicocerebral artery atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21:379-385.
- [20] Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, Keavney B, Collins R, Wiman B, de Faire U, Danesh J. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*, 2007, 298:1300-1311.
- [21] Shi ZH, Wang Y, Liu S, Liu SL, Zhou YY, Wang JH, Cai L, Gao S, Ji Y. <sup>11</sup>C-PIB PET and <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:222-231. [石志鸿, 王颖, 刘帅, 刘淑玲, 周玉颖, 王金环, 蔡莉, 高硕, 纪勇. <sup>11</sup>C-PIB PET 和 <sup>18</sup>F-FDG PET 显像诊断阿尔茨海默病与遗忘型轻度认知损害的临床价值. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:222-231.]
- [22] He W, Xue SF, Jia JP. Association study on peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  2 gene polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:197-202. [何雯, 薛素芳, 贾建平. PPAR $\gamma$  2 基因多态性与散发性阿尔茨海默病相关性研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:197-202.]
- [23] Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2002, 155:487-495.
- [24] Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet*, 1996, 14:55-61.
- [25] Ewbank DC. Mortality differences by APOE genotype estimated from demographic synthesis. *Genet Epidemiol*, 2002, 22:146-155.
- [26] McCarron MO, Muir KW, Weir CJ, Dyker AG, Bone I, Nicoll JA, Lees KR. The apolipoprotein E epsilon4 allele and outcome in cerebrovascular disease. *Stroke*, 1998, 29:1882-1887.
- [27] McCarron MO, Muir KW, Nicoll JA, Stewart J, Currie Y, Brown K, Bone I. Prospective study of apolipoprotein E genotype and functional outcome following ischemic stroke. *Arch Neurol*, 2000, 57:1480-1484.
- [28] Zhang YH, Zhu L, Zheng DJ, Pan JY, Fang JZ. Relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and cerebral infarction patients with different gender and etiological typing. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 11:305-310. [张彦红, 朱磊, 郑德俊, 潘锦瑶, 方建志. 载脂蛋白 E 基因多态性与不同性别和病因分型脑梗死患者的关系. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11:305-310.]
- [29] Chowdhury AH, Yokoyama T, Kokubo Y, Zaman MM, Haque A, Tanaka H. Apolipoprotein E genetic polymorphism and stroke subtypes in a Bangladeshi hospital-based study. *J Epidemiol*, 2001, 11:131-138.
- [30] Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, 1999, 53:126-131.

(收稿日期:2014-12-30)

## 中国脑血管病大会 2015 征文通知

为进一步提高我国脑血管病诊断与治疗水平,积极推动我国脑血管病规范化预防和治理,由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,中华医学会神经病学分会脑血管病学组、江苏省医学会、江苏省医学会神经病学分会承办的“中国脑血管病大会 2015”拟定于 2015 年 4 月 9-11 日在江苏省南京市召开。届时将邀请国内外著名脑血管病专家做专题报告。会议重点内容包括:脑血管病急性期治疗、脑血管病一二级预防、脑血管病影像学诊断与评价、血管内介入治疗、出血性脑血管病诊断与治疗、少见脑血管病诊断与治疗、脑血管病基础与转化医学、神经康复、病例讨论及最新指南解读。会议将密切结合实践与指南、基础与临床,倡导跟着指南行动、兼顾普及与提高,围绕脑血管病领域最新热点和迫切需要解决的问题以专题讲座、论文发言、讨论与争鸣、视频演示等多种形式进行交流。欢迎全国同道积极参会和投稿。参会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分。

1. 征文内容 脑卒中流行病学与危险因素研究;脑卒中预防;缺血性卒中病因与发病机制;脑卒中评价与诊断;神经、血管影像学特殊少见、疑难病例及病理报告;短暂性脑缺血发作和轻型脑卒中;脑卒中急救及组织管理体系;脑卒中急性期并发症处理及护理;脑卒中后康复;缺血性卒中急性期治疗;介入、外科治疗脑出血;蛛网膜下隙出血;血管性认知损害/痴呆;静脉系统脑血管病;脑卒中基础研究与转化医学;脑血管病遗传研究;脑血管病规范化诊断与治疗(循证医学、指南、规范等)。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要 1 份,字数 800~1000 字,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系方式、Email 地址,以及通讯作者和联系方式。入选论文将刊登于会议论文集,并推荐至相关脑血管病杂志发表。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录大会网站 [www.cmacevd.org](http://www.cmacevd.org) 在线注册提交。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号中华医学学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦,陈华雷(网络投稿咨询,18600959473)。联系电话:(010)85158559,89292552 转 839。传真:(010)65123754。Email:cmacevd@cma.org.cn。详情请登录大会网站 [www.cmacevd.org](http://www.cmacevd.org)。