

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.043

载脂蛋白 E 基因多态性检测对 ACS 患者降脂疗效的影响 *

伏开全^{1,3} 李群星¹ 尹德录^{1Δ} 王怡练² 邵泽波¹ 宋洁¹

(1 徐州医科大学附属连云港医院心内科 江苏 连云港 222020; 2 连云港市第二人民医院心内科 江苏 连云港 222061; 3 江苏省连云港市赣榆区人民医院 江苏 连云港 222100)

摘要 目的:探究载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性检测在急性冠脉综合征(ACS)患者降脂治疗的中应用价值。**方法:**选取 2019 年 2 月~2020 年 6 月 180 例 ACS 患者,采用随机数字表法分为 A、B、C 共 3 组各 60 例,各组患者均接受 ApoE 基因多态性检测,并根据 Sanger 法测序判断 ApoE 基因表型 (E2、E3、E4 表型),A 组予以瑞舒伐他汀口服 (10 mg/d),B 组予以瑞舒伐他汀强化治疗 (20 mg/d),C 组予以瑞舒伐他汀 (10 mg/d)+依折麦布 (10 mg/d)口服,连续治疗 1 个月,评价 3 组各基因表型血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)]改善情况、LDL-C 达标率,记录药物副作用,所有患者随访 1 个月,统计心血管不良事件(MACE)发生情况。**结果:**3 组 ApoE 基因 E2、E3、E4 表型构成比无显著差异($P>0.05$)。治疗后,各组不同 ApoE 基因表型 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前下降,且变化率比较差异有统计学意义($P<0.05$),表现为 E2 型>E3 型>E4 型;其中,3 组 E2 表型 TC、TG、LDL-C 水平变化率无显著差异($P>0.05$);B 组、C 组 E3 表型 TC、TG、LDL-C 水平变化率均显著高于 A 组($P<0.05$),但 B 组、C 组各指标变化率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);3 组 E4 表型 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较差异有统计学意义($P<0.05$),且表现为 C 组>B 组>A 组。治疗后,A 组 LDL-C 达标率为 61.67%,显著低于 B 组的 85.00%、C 组的 90.00%($P<0.05$);其中,3 组 E2 表型 LDL-C 达标率比较无显著差异($P>0.05$),A 组 E3 表型 LDL-C 达标率显著低于 B 组、C 组($P<0.05$),A 组、B 组 E4 表型 LDL-C 达标率低于 C 组($P<0.05$)。治疗期间,仅 B 组出现 1 例 ALT 超出正常上限 3 倍,停药后可恢复正常。3 组 MACE 发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$),表现为 A 组发生率 18.33%明显高于 B 组 5.00%、C 组 3.33%($P<0.05$),但 3 组 E2、E4 型 MACE 发生率均无明显差异($P>0.05$),而 A 组 E3 型 MACE 发生率高于 B 组、C 组($P<0.05$)。**结论:**ACS 患者降脂疗效与 ApoE 基因表型有关,对 E2 表型单用瑞舒伐他汀即可取得良好降脂效果,对 E3 表型强化瑞舒伐他汀或联合依折麦布治疗较单用瑞舒伐他汀均能提高降脂效果,而对 E4 表型联合依折麦布降脂效果优于单用瑞舒伐他汀或强化治疗。

关键词:急性冠脉综合征;载脂蛋白 E 基因;瑞舒伐他汀;依折麦布;降脂疗效;心血管不良事件

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)06-1191-05

Effects of Apolipoprotein E Gene Polymorphism Detection on Lipid-lowering Efficacy in Patients with ACS*

FU Kai-quan^{1,3}, LI Qun-xing¹, YIN De-lu^{1Δ}, WANG Yi-lian², SHAO Ze-bo¹, SONG Jie¹

(1 Department of Cardiology, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222020, China;

2 Department of Cardiovascular Medicine, Lianyungang Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu, 222061, China;

3 Ganyu District People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang, Jiangsu, 222100, China)

ABSTRACT Objective: To explore the application value of apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism detection in lipid-lowering therapy of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** 180 patients with ACS from February 2019 to June 2020 were selected, and they were divided into groups A, B and C by using random number table method, with 60 cases in each group. ApoE gene polymorphism was tested among all patients. According to the ApoE gene phenotypes (E2, E3, E4 phenotypes) determined by Sanger sequencing, group A was given oral administration of rosuvastatin (10 mg/d), and group B was given oral administration of rosuvastatin (20 mg/d), and group C was given oral administration of rosuvastatin (10 mg/d) + ezetimibe (10 mg/d). After 1 month of continuous treatment, the blood lipids [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] and LDL-C compliance rate were evaluated among the three groups of phenotypes, and the medication side effects were recorded. All patients were followed up for 1 month, and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) were counted. **Results:** There were no statistically significant differences in the composition ratios of E2, E3, and E4 phenotypes of ApoE gene among the three groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of TC, TG and LDL-C of different ApoE gene phenotypes in each group were decreased compared with those before treatment, and there were statistically significant differences in the change rates ($P<0.05$), manifested as E2 phenotype>E3 phenotype>E4 phenotype ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the change rates of TC, TG and LDL-C levels of E2 phenotype among the three groups ($P>0.05$). The change rates of TC, TG and LDL-C levels of E3 phenotype patients in groups B and C were significantly higher than those in group A ($P<0.05$), but there was no significant difference in the change rate of each index between group B and group

* 基金项目:江苏省六个一工程拔尖人才科研项目(LGY2017065)

作者简介:伏开全(1969-),男,在职研究生,主任医师,研究方向:冠心病基础与临床研究,电话:13961305606, E-mail: q169139@yeah.net

Δ 通讯作者:尹德录(1969-),男,博士研究生,主任医师,研究方向:冠心病基础与临床研究

(收稿日期:2020-07-16 接受日期:2020-08-10)

C($P>0.05$)。There were statistically significant differences in the change rates of TC, TG and LDL-C levels of E4 phenotype patients among the three groups ($P<0.05$), showing group C>group B>group A ($P<0.05$)。After treatment, the LDL-C compliance rate in group A was significantly lower than that in group B and group C (61.67% vs 85.00% vs 90.00%) ($P<0.05$)。There was no statistically significant difference in the LDL-C compliance rate of E2 phenotype patients among the three groups ($P>0.05$)。The LDL-C compliance rate of E3 phenotype patients in group A was significantly lower than that in groups B and C ($P<0.05$), and the LDL-C compliance rate of E4 phenotype patients in group A and group B was lower than that in group C ($P<0.05$)。During treatment, only one case in group B was with ALT exceeding 3 times of the upper limit of normal value, and the patient could return to normal after drug withdrawal。There was a statistically significant difference in the incidence rate of MACE among the three groups ($P<0.05$)。The incidence rate in group A was significantly higher than that in group B and group C (18.33% vs 5.00% vs 3.33%) ($P<0.05$), but there was no significant difference in the incidence rate of MACE between E2 phenotype patients and E4 phenotype patients in the three groups ($P>0.05$), and the incidence rate of MACE of E3 phenotype patients in group A was higher than that in groups B and C ($P<0.05$)。Conclusion: The lipid-lowering efficacy in patients with ACS is related to the ApoE gene phenotypes。Rosuvastatin alone can achieve a good lipid-lowering effect for the E2 phenotype, and rosuvastatin intensive treatment or combination of ezetimibe for E3 phenotype can better improve the lipid-lowering effect than rosuvastatin alone, and combination of ezetimibe for E4 phenotype has better lipid-lowering effect than rosuvastatin alone or intensive treatment。

Key words: Acute coronary syndrome; Apolipoprotein E gene; Rosuvastatin; Ezetimibe; Lipid-lowering efficacy; Adverse cardiovascular events

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1191-05

前言

急性冠脉综合征(ACS)指因冠脉粥样硬化斑块侵袭或破裂、闭塞性血栓形成所致的一系列临床综合征,患者以胸痛、胸闷为典型症状,严重时可并发心律失常、心衰或猝死^[1,2]。脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化重要病理机制,与 ACS 发病密切相关,因此降脂治疗在 ACS 治疗中占重要地位^[3,4]。他汀类药物是临床首选降脂药物,但因个体差异,不同患者经他汀类药物治疗后降脂疗效不同,最终影响患者 ACS 控制效果及心血管不良事件(MACE)风险等^[5,6]。载脂蛋白 E(ApoE)是血浆中具有脂类运输作用的一种脂蛋白,可参与脂质分配、脂蛋白吸收及降解等过程^[7]。既往报道显示^[8,9],ApoE 基因表型呈多态性,有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 三种共显性等位基因,其表达情况影响 ApoE 结构及功能,与患者降脂疗效存在关联。本研究通过检测 ACS 患者 ApoE 基因多态性,旨在分析其对 ACS 患者降脂治疗的指导意义,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

纳入 2019.02~2020.06 连云港市第一人民医院内科 180 例 ACS 患者,纳入标准:符合指南中 ACS 诊断^[10]、高脂血症^[11]诊断,低密度脂蛋白(LDL-C)未达标(即 ≥ 2.07 mmol/L),入组前未接受降脂治疗,意识清楚,签署知情同意,获取随访配合。排除标准:伴糖尿病、脂肪肝、甲状腺疾病、肾功能不全、血液疾病、免疫异常、恶性肿瘤等基础疾病;入组前 3 个月内脑血管病史;他汀类药物过敏史;妊娠期妇女;依从性差。180 例患者采用随机数字表法分为 3 组各 60 例,第 1 组予以瑞舒伐他汀单药治疗(A 组),第 2 组予以瑞舒伐他汀强化治疗(B 组),第 3 组予以瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗(C 组),A 组男 42 例,女 18 例,年龄(57.72 ± 8.95)岁,体重指数(BMI)(24.16 ± 2.78) kg/m²,ACS 分型:急性心肌梗死(AMI)48 例,不稳定心绞痛(UA)12 例,冠脉病变支数:单支 36 例,多支 24 例,经 PCI 治

疗 44 例;B 组男 45 例,女 15 例,年龄(58.35 ± 9.71)岁,BMI(24.41 ± 2.95)kg/m²,ACS 分型:AMI 49 例,UA 11 例,冠脉病变支数:单支 34 例,多支 26 例,经 PCI 治疗 46 例;C 组男 41 例,女 19 例,年龄(58.62 ± 9.35)岁,BMI(24.52 ± 2.67)kg/m²,ACS 分型:AMI 47 例,UA 13 例,冠脉病变支数:单支 37 例,多支 23 例,经 PCI 治疗 48 例;3 组性别、年龄、BMI、ACS 类型、冠脉病变支数、是否行 PCI 治疗等一般资料比较无显著差异($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后均有溶栓、抗血小板聚集、抗凝、硝酸酯类药物、 β 阻滞剂等药物治疗,有条件者择期行 PCI 治疗。A 组口服瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康药业,国药准字 J20170008,规格 10 mg)降脂治疗,10 mg/次,1 日 1 次;B 组强化瑞舒伐他汀钙片口服治疗,20 mg/次,1 日 1 次;C 组在 A 组基础上,采用依折麦布片(默沙东制药,国药准字 H20080132,规格 10 mg),口服,10 mg/次,1 日 1 次。两组均连续治疗 1 个月后评价降脂效果。

1.2.2 ApoE 基因表型检测 采集空腹静脉血 3 mL,根据核酸提取试剂盒(广州美基生物科技)提取全血 DNA,采用 PCR 技术对 ApoE 特定基因片段进行扩增,PCR 引物公司、扩增产物外检公司分别为武汉天一辉远生物科技、上海华大基因;采用 Sanger 测序判断 ApoE 基因分型;根据 rs429358、rs7412 碱基种类差异分为 3 类基因表型分型,rs429358、rs7412 均 T 纯合($e2/e2$ 型),rs429358 处 T 纯合、rs7412 处 T 和 C 杂合($e2/e3$ 型),均视为 E2 型;rs429358 处 T 纯合、rs7412 处 C 纯合($e3/e3$ 型),rs429358、rs7412 处均 T 和 C 杂合($e2/e4$ 型),均视为 E3 型;rs429358 处 T 和 C 杂合、rs7412 处 C 纯合($e3/e4$ 型),rs429358、rs7412 均 C 纯合($e4/e4$ 型),均视为 E4 型。

1.2.3 血脂检测 分别于治疗前、治疗后 1 个月采集患者空腹静脉血,送检验科进行血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL-C 水平检测。变化率=(治疗后水平-治疗前水平)/治疗前水平。

1.3 观察指标

(1)统计各组患者 ApoE 基因多态性检测结果。(2)比较不同治疗方案对不同 ApoE 基因表型患者血脂代谢、LDL-C 达标率影响,其中 LDL-C 水平控制在 2.07 mmol/L 以内视为达标^[2]。(3)统计各组药物副反应。(4)随访 1 个月,通过电话或门诊随访形式,了解 MACE 发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件,计数数据用[n(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组比较行方差分析,两两比较行 SNK-q 检验;检验水准 $\alpha=0.05$,多组间率两两比较,检验水准为 α /自由度。

2 结果

2.1 ApoE 基因多态性检测结果

180 例患者中,e2/e2 型有 2 例 (1.11%),e2/e3 型有 30 例 (16.67%),E2 型共 32 例,占比 17.78%;e3/e3 型有 109 例 (60.56%),e2/e4 型有 5 例 (2.78%),E3 型共 114 例,占比 63.33%,e3/e4 型有 30 例 (16.67%),e4/e4 型有 4 例 (2.22%),E4

型共 34 例,占比 18.89%;其中 A 组 ApoE 基因表型分型:E2 12 例 (20.00%),E3 型 35 例 (58.33%),E4 型 13 例 (21.67%);B 组 E2 10 例 (16.67%),E3 型 39 例 (65.00%),E4 型 11 例 (18.33%);C 组:E2 8 例 (13.33%),E3 型 42 例 (70.00%),E4 型 10 例 (16.67%),3 组 ApoE 基因表型构成比比较无显著差异 ($\chi^2=1.850, P>0.05$)。

2.2 不同治疗方案对不同 ApoE 基因表型血脂改善效果影响

治疗后 1 个月,各组、各 ApoE 基因表型 TC、TG、LDL-C 水平均明显低于治疗前 ($P<0.05$);各组分,不同 ApoE 基因表型 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),表现为 E2 型 >E3 型 >E4 型;对 ApoE 基因 E2 表型而言,治疗后,A 组、B 组、C 组患者 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较无显著差异 ($P>0.05$);对 E3 表型而言,B 组、C 组 TC、TG、LDL-C 水平变化率显著高于 A 组 ($P<0.05$),且 B 组、C 组各指标变化率比较无显著差异 ($P>0.05$);对 E4 表型而言,A 组、B 组、C 组 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),表现为 C 组 >B 组 >A 组。

表 1 不同治疗方案对不同 ApoE 基因表型血脂改善效果影响

Table 1 Effects of different treatment regimens on the improvement of blood lipids in different ApoE gene phenotypes

Groups	Pheno- types	n	TC (mmol/L)			TG (mmol/L)			LDL-C (mmol/L)		
			Before	After	Change	Before	After	Change	Before	After	Change
			treatment	treatment	rate	treatment	treatment	rate	treatment	treatment	rate
A	E2	12	5.95±0.88	3.94±0.91 ^a	-33.78±5.45	3.02±0.76	1.92±0.44 ^a	-36.41±5.48	2.91±0.75	1.84±0.48 ^a	-36.77±5.26
			6.01±0.96	4.64±1.12 ^a	-22.78±4.36 ^b	2.91±0.89	2.21±0.63 ^a	-24.05±4.41 ^b	3.18±0.89	2.35±0.62 ^a	-26.10±5.37 ^b
	E3	35	6.17±1.12	5.21±1.27 ^a	-15.56±3.32 ^{bc}	2.97±0.74	2.58±0.65 ^a	-13.13±3.46 ^{bc}	3.31±0.83	2.72±0.66 ^a	-17.82±3.54 ^{bc}
0.179			4.043	54.433	0.085	3.800	84.925	0.726	6.666	44.691	
			0.836	0.023	<0.001	0.919	0.028	<0.001	0.488	0.003	<0.001
B	E2	10	6.12±0.95	4.08±0.81 ^a	-33.33±5.28	3.05±0.68	1.85±0.37 ^a	-39.34±5.56	2.97±0.79	1.86±0.36 ^a	-37.37±5.42
			6.21±1.14	4.38±0.85 ^a	-29.47±5.43 ^{b*}	3.11±0.72	2.07±0.46 ^a	-33.44±5.41 ^{b*}	3.21±0.94	2.20±0.58 ^a	-31.46±5.05 ^{b*}
	E3	39	6.15±0.96	4.96±0.73 ^a	-19.35±3.47 ^{bc*}	2.98±5.35	2.47±0.38 ^a	-17.11±3.21 ^{bc*}	3.26±0.85	2.59±0.51 ^a	-20.55±4.41 ^{bc*}
0.034			3.249	22.686	0.014	5.753	57.993	0.336	4.849	31.869	
			0.966	0.046	<0.001	0.986	0.005	<0.001	0.716	0.011	<0.001
C	E2	8	6.08±1.12	4.02±0.57 ^a	-33.88±4.74	3.01±0.74	1.85±0.38 ^a	-38.54±6.24	2.88±0.72	1.78±0.42 ^a	-38.19±5.65
			6.24±1.35	4.26±0.48 ^a	-31.73±5.86 ^{b*}	3.07±0.96	2.08±0.42 ^a	-32.44±5.11 ^{b*}	3.28±0.95	2.24±0.65 ^a	-31.71±5.71 ^{b*}
	E3	42	6.30±1.29	4.72±0.68 ^a	-25.08±4.81 ^{bc**}	3.12±0.86	2.38±0.45 ^a	-23.72±5.02 ^{bc**}	3.34±0.78	2.54±0.51 ^a	-23.95±5.74 ^{bc**}
0.067			4.409	7.050	0.032	3.686	18.761	0.518	3.525	14.229	
			0.935	0.017	<0.001	0.969	0.031	<0.001	0.599	0.036	<0.001

Note: ^a $P<0.05$ compared with before treatment, ^b $P<0.05$ compared with E2 phenotype in the group, ^c $P<0.05$ compared with E3 phenotype, * $P<0.05$ compared with the same phenotype in group A, [#] $P<0.05$ compared with the same phenotype in group B.

2.3 不同治疗方案对不同 ApoE 基因表型 LDL-C 达标率影响

治疗 1 个月后,A 组 LDL-C 达标率为 61.67%,显著低于 B

组的 85.00%、C 组的 90.00% ($P<0.05$),且各组分均表现为 ApoE 基因 E2 型、E3 型 LDL-C 达标率优于 E4 型;对 ApoE 基

因 E2 表型而言,3 组 LDL-C 达标率比较无显著差异($P>0.05$), ($P<0.05$),对 E4 表型而言,A 组、B 组 LDL-C 达标率显著低于对 E3 表型而言,A 组 LDL-C 达标率显著低于 B 组、C 组 C 组($P<0.05$)。

表 2 不同治疗方案对不同 ApoE 基因表型 LDL-C 达标率影响[n(%)]

Table 2 Effects of different treatment regimens on LDL-C compliance rate of different ApoE gene phenotypes [n(%)]

Groups	n	E2		E3		E4		Total Compliance rate
		n1	Compliance rate	n2	Compliance rate	n3	Compliance rate	
Group A	60	12	11(91.67)	35	24(68.57)	13	2(15.38)	37(61.67)
Group B	60	10	10(100.00)	39	36(92.31)*	11	5(45.45)	51(85.00)*
Group C	60	8	8(100.00)	42	37(88.11)*	10	9(90.00)*#	54(90.00)*
χ^2		--		8.550		12.648		16.479
P		1.000		0.014		0.002		<0.001

Note: * $P<0.017$ compared with group A, # $P<0.017$ compared with group B.

2.4 各组不同 ApoE 基因表型患者随访 1 个月 MACE 发生情况比较

随访 1 个月内,A 组发生 5 例心绞痛 (E3 型 3 例、E4 型 2 例),2 例急性左心衰 (E3 型、E4 型各 1 例),3 例心肌梗死(E3 型 2 例、E4 型 1 例),1 例靶血管重建 (E3 性),MACE 合计 11 例,发生率 18.33%;B 组发生 2 例心绞痛 (E3 型、E4 型各 1

例),1 例心肌梗死(E4 型),MACE 合计 3 例,发生率 5.00%;C 组发生 1 例心肌梗死,1 例心绞痛,均为 E4 型患者,MACE 合计 2 例,发生率 3.33%;3 组 MACE 发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$),表现为 A 组发生率明显高于 B 组、C 组,但 3 组 E2、E4 型患者中 MACE 发生率均无明显差异 ($P>0.05$),而 A 组 E3 型患者 MACE 发生率高于 B 组、C 组($P<0.05$)。

表 3 各组不同 ApoE 基因表型患者随访 1 个月 MACE 发生情况比较[n(%)]

Table 3 Comparison of occurrence of MACE at 1month of follow-up in patients with different ApoE gene phenotypes in each group [n(%)]

Groups	n	E2		E3		E4		Total Incidence rate
		n ₁	Incidence rate	n ₂	Incidence rate	n ₃	Incidence rate	
Group A	60	12	0(0.00)	35	7(20.00)	13	4(30.77)	11(18.33)
Group B	60	10	0(0.00)	39	1(2.56)*	11	2(18.18)	3(5.00)*
Group C	60	8	0(0.00)	42	0(0.00)*	10	2(20.00)	2(3.33)*
χ^2		--		13.610		0.623		10.015
P		1.000		0.001		0.732		0.007

Note: * $P<0.017$ compared with group A.

3 讨论

血脂异常既是 ACS 患者动脉粥样硬化危险因素,也是 MACE 发生危险因素,因此降脂治疗是 ACS 治疗的一项核心目标,尤其是 LDL-C 达标^[13,14]。但在实际治疗中,受个体药物基因组学影响,同一降脂药物的药效及毒性具有个体差异,通过鉴别患者基因组学特征来指导降脂治疗是临床研究重点^[15,16]。他汀类药物为羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,可激活 LDL 受体(LDLr)、减少胆固醇生物合成来降低胆固醇,是当前临床首选降脂药物^[17]。不少报道显示,他汀类药物调脂过程中,有大量基因编码的蛋白质参与其过程,这些蛋白可影响血浆药物作用大小^[18,19]。

ApoE 是目前研究较多的一种影响他汀类药物降脂疗效的蛋白,研究显示^[20,21],ApoE 不仅可与肝脏中 LDLr 及极低密度脂蛋白受体结合,还可与遍及全身组织的载脂蛋白 LDLr 结合,同时还能介导脂蛋白残粒同肝内残粒受体或 ApoE 受体等结合,从而通过多种途径参与脂质调节。ApoE 基因定位于 19 号染色体,有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 三个主要等位基因,其中 $\epsilon 3$ 被认为野生型,出现频率在 50%~90%, $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 4$ 为变体,出现频率分别为 1%~15%、5%~35%,临床一般可根据 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 等位基因表达

情况,归为 E2、E3、E4 三种表型^[22,23]。本研究显示,180 例患者 ApoE 基因型 E2 型、E3 型、E4 型分别占 17.78%、63.33%、18.89%,与既往报道^[24]类似。

既往研究多证实,他汀类药物对 E2 型降脂效应最强,E3 次之,而对 E4 降脂效应较差,其原因在于,胆固醇经肝细胞膜 LDLr 进入细胞,可使 LDLr、HMG-CoA 还原酶下调,而 $\epsilon 2$ 等位基因携带者对 LDLr 结合缺陷,含 ApoE2 的脂蛋白胆固醇分解会推迟,不仅可使得 LDLr 上调,进而增加血浆 LDL 摄取,下调外周 LDL 水平,且能引起中间密度脂蛋白向 LDL 转化受限,也利于 LDL 水平下调, $\epsilon 4$ 则正好相反,ApoE4 具有强脂蛋白结合能力,代谢增加,细胞可反馈性降低 LDL 摄取,导致外周 LDL-C 水平上升^[25,26]。瑞舒伐他汀为第 3 代他汀类药物,其竞争性抑制肝脏 HMG-CoA 还原酶作用强,且具有消除半衰期长、药物相互作用少特点^[27]。既往研究认为^[28],瑞舒伐他汀调节各种血脂异常者 LDL 效果优于其他同类药物,故本研究他汀类药物选择瑞舒伐他汀。依折麦布是当前唯一的胆固醇吸收抑制剂,可通过抑制肠道胆固醇吸收,下调血浆胆固醇水平,且联合他汀类药物可发挥协同效应,利于 LDL-C 下调^[29]。本研究发现,治疗后各组患者 TC、TG、LDL-C 水平均下降,提示患者接受不同降脂方案治疗后,血脂均能得到一定程度改善;但在不

同治疗方案中,不同 ApoE 基因表型 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较差异均有统计学意义,表现为 E2 型 >E3 型 >E4 型,说明降脂疗效与 ApoE 基因表型有关,且 E2 型降脂疗效最好。进一步分析发现,治疗后,A 组、B 组、C 组 E2 表型患者 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较差异无统计学意义,LDL-C 达标率无明显差异,说明 E2 表型患者单采用瑞舒伐他汀即可取得良好降脂效果,强化瑞舒伐他汀治疗或联合依折麦布治疗并未使患者进一步受益。E3 表型 B 组、C 组 TC、TG、LDL-C 水平变化率均高于 A 组,LDL-C 达标率高于 A 组,但 B 组、C 组各指标变化率比较差异无统计学意义,说明 E3 表型患者强化瑞舒伐他汀治疗或联合依折麦布治疗均可提高患者降脂疗效,且二者改善效果相当。3 组 E4 表型患者 TC、TG、LDL-C 水平变化率比较差异有统计学意义,表现为 C 组 >B 组 >A 组,且 C 组 LDL-C 达标率优于 A 组、B 组,提示联合依折麦布治疗较瑞舒伐他汀强化治疗更利于 E4 表型患者降脂治疗。此研究结果也提示临床,可通过检测 ACS 患者 ApoE 基因表型,来指导患者进行合理降脂治疗。

对患者随访 1 个月发现,3 组 MACE 发生率比较差异有统计学意义,表现为 A 组发生率明显高于 B 组、C 组,但 3 组 E2 型患者中 MACE 发生率均为 0,可能与 E2 型患者降脂治疗效果更好有关;而 A 组 E3 型患者 MACE 发生率高于 B 组、C 组,说明强化瑞舒伐他汀或联合依折麦布治疗对降低 E3 型患者 MACE 发生有积极意义;不过不同治疗组 E4 型患者 MACE 发生率无明显差异,可能与 E4 型患者整体样本量偏小有关;此研究结果也提示临床,或可通过检测 ACS 患者 ApoE 基因表型预测患者早期 MACE 发生。夏经钢等^[10]研究也发现,ApoE 基因多态性与 ACS 患者近期预后有关,尤其是 E4 型,可能意味着更高的 MACE 发生风险。

综上所述,ApoE 基因表型与 ACS 患者降脂疗效及 MACE 发生率有关,临床或可通过检测 ApoE 基因表型以有助于指导患者进行合理降脂治疗、预测 MACE 发生风险。

参考文献(References)

- [1] 温伟谊,张舒媚,刘晓剑,等. hsCRP、apoB/apoA1、血脂表达与早发冠心病急性冠脉综合征的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 94-98
- [2] Andrew R C, Nicholas L M. A single blood test to rule out acute coronary syndrome[J]. Heart, 2018, 104(8): 632-633
- [3] 袁秀,黄铮,洪承路,等. 他汀联合依折麦布治疗急性冠脉综合征患者 PCI 术后的效果[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(10): 1708-1711
- [4] 陈亚娟,周建庆,葛世俊. 他汀类药物治疗急性冠状动脉综合征现状及血脂管理分析[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(1): 57-58
- [5] 童明宏,丁慧,蒋银婷,等. 他汀类药物代谢相关基因检测在心脑血管疾病个体化用药中的作用[J]. 检验医学, 2019, 34(6): 491-497
- [6] 姚彩霞,邢后彬,徐霖. ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与血脂水平及他汀类药物降脂效应关系的 Meta 分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 551-556
- [7] 罗凤,冯磊. 载脂蛋白 E 基因多态性与冠心病相关性研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(6): 1047-1051
- [8] 何思颖,杜鹏辉,张磊,等. 血脂异常患者 ApoE 基因型对他汀类药物降脂疗效的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1337-1341
- [9] 姚琼,郑炎焱,吴曙智,等. ApoE 基因多态性与高脂血症患者降脂疗效的相关性[J]. 浙江医学, 2019, 41(14): 1505-1507
- [10] 中国医师协会急诊医师分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南 [J]. 中华危重症医学杂志, 2016, 36(2): 207-214
- [11] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志, 2016, 16(10): 7-28
- [12] 李朝晖,田峰,刘新民. 依折麦布联合阿托伐他汀对 LDL-C 未达标急性冠脉综合征患者易损斑块的影响[J]. 中国急救医学, 2017, 37(11): 1024-1028
- [13] 何小玲,刘天尧,潘一龙,等. LDL-C 降脂治疗在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征中对 MACE 事件影响的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(5): 60-66
- [14] Zhang W, Ji F, Yu X, et al. Factors associated with unattained LDL-cholesterol goals in Chinese patients with acute coronary syndrome one year after percutaneous coronary intervention [J]. Medicine, 2017, 96(1): e5469
- [15] 张丹,崔刚,张相林. 结构及基因多态性对他汀类药物药动学的影响[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(1): 6-9
- [16] 李洋,艾丽菲热·买买提,王永涛,等. 他汀类药物抵抗及其分子机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 364-368
- [17] 李居怡,王健,王奕,等. 他汀类药物降脂治疗的 CYP2D6 基因多态性及其与高脂血症的关系 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 207-210
- [18] 高辉,王杨,陈婉婷,等. SLCO1B1 和 APOE 基因多态性与他汀类药物疗效的相关性[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(14): 2300-2303
- [19] 刘慧芳. ApoE 基因多态性与高脂血症患者血脂代谢的关系[J]. 检验医学, 2018, 33(11): 987-990
- [20] Churilin M I, Kononov S I, Luneva Y V, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms: a relationship with the risk of coronary artery disease and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin [J]. Cardiovasc Ther Prev, 2020, 19(1): 17-23
- [21] 全翔宇,王新春,郭新红,等. 香青兰总黄酮对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化病变形成的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25: 874-878
- [22] 张磊,郑芳. 载脂蛋白 E 基因分型方法学进展及其临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(12): 963-967
- [23] 黄健中,刘文东,陈冬萍,等. 载脂蛋白 E 基因多态性对阿托伐他汀调脂作用的影响[J]. 广州医科大学学报, 2017, 45(4): 37-39
- [24] 宁昕,邱龄. 载脂蛋白 E 基因多态性与他汀类药物降脂疗效的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1147-1150
- [25] Shatwan I M, Winther K H, Ellahi B, et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphisms with blood lipids and their interaction with dietary factors[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 98
- [26] 朱琳琳,李炜焯,李美珠. 载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病的相关性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2773-2776
- [27] Ran D, Nie H J, Gao Y L, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin [J]. Inter J Cardiol, 2017, 235: 49-55
- [28] 董少元,屈艳玲. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠状动脉粥样硬化及调脂作用观察[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12): 2189-2190
- [29] AM Greve, CN Bang, K Boman, et al. Effect Modifications of Lipid-Lowering Therapy on Progression of Aortic Stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study)[J]. Am J Cardiol, 2017, 121(6): 739-745
- [30] 夏经钢,许骥,郝恒剑,等. 载脂蛋白 E 基因多态性与急性冠脉综合征患者近期预后相关性[J]. 临床荟萃, 2017, 32(7): 579-582