



(OSID 码)

· 论著 ·

2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 基因多态性与脑血管并发症的关系研究

高银婷¹, 孔璐璐², 李伟^{1, 2}

【摘要】 背景 2 型糖尿病 (T2DM) 患者合并慢性并发症是其主要死因。血脂异常或脂蛋白异常可促进动脉粥样硬化, 增加微血管和大血管并发症发生率。载脂蛋白 E (ApoE) 是重要的血浆脂蛋白成分。研究表明, 体内血脂水平与 ApoE 基因多态性具有相关性。**目的** 分析 T2DM 患者 ApoE 基因多态性与脑血管并发症的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者 212 例。其中合并脑卒中 114 例 (病例组), 未合并脑卒中 98 例 (对照组)。检测两组患者 ApoE 基因型, 比较两组 ApoE 基因型、等位基因频率及血脂指标 [总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 A1 (ApoA1)、载脂蛋白 B (ApoB)]。比较病例组、对照组不同 ApoE 基因型患者血脂指标。T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。**结果** 本研究共检出 4 种常见 ApoE 基因型, 分别为 E2/E3 (42 例, 占 19.8%)、E2/E4 (5 例, 占 2.4%)、E3/E3 (107 例, 占 50.5%)、E3/E4 (58 例, 占 27.3%); 3 种等位基因, 分别为 E2 (47 个, 占 11.1%)、E3 (314 个, 占 74.1%) 和 E4 (63 个, 占 14.8%)。病例组 ApoE E2/E3 基因型频率及 ApoE E2 等位基因频率低于对照组, ApoE E3/E4 基因型频率及 ApoE E4 等位基因频率高于对照组 ($P<0.05$)。病例组 ApoE E3/E4 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4、E3/E3 基因型患者 ($P<0.05$)。对照组 ApoE E3/E3 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4 基因型患者 ($P<0.05$); 对照组 ApoE E3/E4 基因型患者 TC、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4 基因型患者, LDL-C 高于 ApoE E2/E3 基因型患者 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, ApoE 基因型 [E2/E3: $OR=0.175$, 95% CI (0.065, 0.471); E2/E4: $OR=0.054$, 95% CI (0.005, 0.581); E3/E3: $OR=0.323$, 95% CI (0.151, 0.688)] 是 T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素 ($P<0.05$)。**结论** ApoE 基因型是 T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素, 其中具有 ApoE E3/E4 基因型的 T2DM 患者发生脑血管并发症的风险增加, 其机制可能与 ApoE 基因型可影响 TC、LDL-C、ApoB 水平有关。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 载脂蛋白 E 类; 基因多态性; 血脂; 脑血管并发症

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.12.009

高银婷, 孔璐璐, 李伟. 2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 基因多态性与脑血管并发症的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (12): 46-51. [www.syxnf.net]

GAO Y T, KONG L L, LI W. Relationship between ApoE gene polymorphism and cerebrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (12): 46-51.

Relationship between ApoE Gene Polymorphism and Cerebrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus GAO Yinting¹, KONG Lulu², LI Wei^{1, 2}

1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: LI Wei, E-mail: cty9506@163.com

【Abstract】 Background Chronic complications are the main cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Dyslipidemia or lipoprotein abnormality can promote atherosclerosis and increase the incidence of microvascular and macrovascular complications. Apolipoprotein E (ApoE) is an important component of plasma lipoprotein. Studies have shown that there is a correlation between blood lipid level and ApoE gene polymorphism. **Objective** To investigate the relationship between ApoE gene polymorphism and cerebrovascular complications in patients with T2DM. **Methods** A total of 212 T2DM patients who were hospitalized in the Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2018 to January 2019 were selected. Among them, 114 cases were complicated with stroke (case group), and 98 cases were not

1. 221000 江苏省徐州市, 徐州医科大学 2. 221000 江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院内分泌科

通信作者: 李伟, E-mail: cty9506@163.com

complicated by stroke (control group). The ApoE genotypes of the two groups were detected, and the ApoE genotypes, allele frequencies and blood lipid indexes [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB)] of the two groups were compared. In the case group and the control group, the blood lipid indexes were compared in patients with different ApoE genotypes. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of cerebrovascular complications in T2DM patients. **Results** A total of 4 common ApoE genotypes were detected in this study, namely E2/E3 (42 cases, accounting for 19.8%), E2/E4 (5 cases, accounting for 2.4%), E3/E3 (107 cases, accounting for 50.5%), E3/E4 (58 cases, accounting for 27.3%); 3 alleles, namely E2 (47, accounting for 11.1%), E3 (314, accounting for 74.1%), and E4 (63, accounting for 14.8%). The frequency of ApoE E2/E3 genotype and ApoE E2 allele frequency in the case group was lower than that in the control group, and the frequency of ApoE E3/E4 genotype and ApoE E4 allele frequency was higher than that in the control group ($P<0.05$). In the case group, the TC, LDL-C and ApoB of patients with ApoE E3/E4 genotype were higher than those of patients with ApoE E2/E3, E2/E4, E3/E3 genotype ($P<0.05$). In the control group, the TC, LDL-C and ApoB of ApoE E3/E3 genotype patients were higher than those of ApoE E2/E3, E2/E4 genotype patients ($P<0.05$). In the control group, TC and ApoB of patients with ApoE E3/E4 genotype were higher than those of patients with ApoE E2/E3, E2/E4 genotype, and LDL-C was higher than that of patients with ApoE E2/E3 genotype ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ApoE genotype [E2/E3: $OR=0.175$, 95% $CI(0.065, 0.471)$; E2/E4: $OR=0.054$, 95% $CI(0.005, 0.581)$; E3/E3: $OR=0.323$, 95% $CI(0.151, 0.688)$] was the influencing factor of cerebrovascular complications in patients with T2DM ($P<0.05$). **Conclusion** ApoE genotype is the influencing factor of cerebrovascular complications in T2DM patients. T2DM patients with ApoE E3/E4 genotype have an increased risk of cerebrovascular complications. And the mechanism may be related to the influence of ApoE genotype on TC, LDL-C and ApoB levels.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Apolipoproteins E; Gene polymorphism; Blood lipid; Cerebrovascular complications

近年来,全球2型糖尿病(T2DM)的发病率迅速增加,而T2DM患者合并慢性并发症是导致其死亡的主要原因^[1]。T2DM合并的慢性血管并发症主要有微血管病变如肾脏病、视网膜病变、糖尿病周围神经病变及大血管并发症如脑血管病变、冠状动脉病变等。血脂异常或脂蛋白异常可能加重T2DM患者的微血管和大血管并发症,并促进动脉粥样硬化^[2]。载脂蛋白是构成血浆脂蛋白的重要成分,在血浆脂蛋白代谢中具有重要作用,其中载脂蛋白E(ApoE)在人体中主要参与、调节机体的血脂代谢。既往研究表明,ApoE基因多态性与体内血脂水平密切相关^[3]。基于此,本研究分析T2DM合并脑卒中患者的ApoE基因型,并探讨ApoE基因多态性与T2DM合并脑血管并发症的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月—2019年1月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的T2DM患者212例。其中男131例,女81例;年龄44~85岁,平均 (64.2 ± 6.8) 岁;合并脑卒中(出血性脑卒中59例和缺血性脑卒中55例)114例(病例组),未合并脑卒中98例(对照组)。病例组中男76例,女38例;年龄46~85岁,平均 (65.0 ± 5.6) 岁;体质指数(BMI) (23.0 ± 3.3) kg/m²;糖尿病病程 (13.1 ± 7.6) 年;基线糖化血红蛋白 (9.1 ± 2.2) %。对照组中男55例,女43例;年龄44~85岁,平均 (64.7 ± 7.3) 岁;BMI

本研究价值:

本研究分析2型糖尿病(T2DM)合并脑卒中患者的载脂蛋白E(ApoE)基因型,并探讨ApoE基因多态性与T2DM合并脑血管并发症的关系,结果显示,ApoE基因型是T2DM患者发生脑血管并发症的影响因素,其中具有ApoE E3/E4基因型的T2DM患者发生脑血管并发症的风险增加,其机制可能与ApoE基因型可影响总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)水平有关。本研究从微观基因表型水平探讨了T2DM患者合并脑血管并发症的可能机制,可为临床提供借鉴。

(22.9 ± 3.4) kg/m²;糖尿病病程 (3.4 ± 3.0) 年;基线糖化血红蛋白 (8.8 ± 2.5) %。两组性别($\chi^2=2.482$, $P=0.115$)、年龄($t=0.330$, $P=0.744$)、BMI($t=0.217$, $P=0.828$)、基线糖化血红蛋白($t=0.929$, $P=0.354$)比较,差异无统计学意义;病例组糖尿病病程长于对照组,差异有统计学意义($t=-11.835$, $P<0.001$)。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核通过,所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合1999年WHO制定的T2DM诊断标准^[4],且病情稳定;(2)合并脑卒中者符合全国第四届脑血管病会议中的脑卒中诊断标准^[5],且进行常规药物治疗,血糖可控。排除标准:(1)有糖尿病家族史者;(2)合并高血压、原发性脑

血管疾病、严重心/肝/肾脏疾病、血液病、严重感染及甲状腺功能异常等者；(3)有服用降脂药物史者；(4)吸烟者。

1.3 研究方法

1.3.1 ApoE 基因型检测 采用 EDTA-K2 抗凝管，分别采集两组患者入院第 2 天清晨空腹外周静脉血 2 ml，3 000 r/min 离心 15 min（离心半径 15 cm），分离、提取人类基因组 DNA，并储存于 -20 ℃ 以下环境中。提取 DNA，应用实时荧光定量聚合酶链式反应（PCR）检测 ApoE2 526（C>T）/ApoE4 388（T>C）位点，通过荧光曲线判读基因型。采用 ABI 7500 荧光定量 PCR 扩增仪，检测试剂盒为人 ApoE 基因检测试剂盒（武汉友芝友医疗科技股份有限公司生产）。ApoE 基因型检测由徐州医科大学附属医院感染科实验室完成。计算患者 ApoE 基因型、等位基因频率。

1.3.2 血脂指标检测 采用黄色促凝真空采血管分别采集两组患者入院第 2 天清晨空腹外周静脉血 3 ml，3 000 r/min 离心 15 min（离心半径 15 cm），分离血清，采用全自动生化分析仪（贝克曼库尔特公司生产，AU-5800）及配套试剂检测血清总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白 A1（ApoA1）、载脂蛋白 B（ApoB）。所有检测流程严格按照说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 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，组间两两比较采用 LSD- t 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素

分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ApoE 基因型检测结果 本研究共检出 4 种常见 ApoE 基因型，分别为 E2/E3（42 例，占 19.8%）、E2/E4（5 例，占 2.4%）、E3/E3（107 例，占 50.5%）、E3/E4（58 例，占 27.3%）；3 种等位基因，分别为 E2（47 个，占 11.1%）、E3（314 个，占 74.1%）和 E4（63 个，占 14.8%）。

2.2 两组 ApoE 基因型、等位基因频率比较 病例组 ApoE E2/E3 基因型频率及 ApoE E2 等位基因频率低于对照组，ApoE E3/E4 基因型频率及 ApoE E4 等位基因频率高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；两组 ApoE E2/E4、E3/E3 基因型频率及 ApoE E3 等位基因频率比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，见表 1）。

2.3 两组血脂指标比较 两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ，见表 2）。

2.4 病例组不同 ApoE 基因型患者血脂指标比较 病例组不同 ApoE 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；病例组不同 ApoE 基因型患者 TG、HDL-C、ApoA1 比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。病例组 ApoE E3/E4 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4、E3/E3 基因型患者，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表 3）。

2.5 对照组不同 ApoE 基因型患者血脂指标比较 对照组不同 ApoE 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；对照组不同 ApoE 基因型患者 TG、HDL-C、ApoA1 比较，差异无统计学意

表 1 两组 ApoE 基因型、等位基因频率比较 [n (%)]
Table 1 Comparison of APOE genotype and allele frequency between the two groups

组别	例数	基因型				等位基因		
		E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E2	E3	E4
对照组	98	27 (27.5)	4 (4.1)	52 (53.1)	15 (15.3)	31 (15.8)	146 (74.5)	19 (9.7)
病例组	114	15 (13.2)	1 (0.9)	55 (48.2)	43 (37.7)	16 (7.0)	168 (73.7)	44 (19.3)
χ^2 值		6.872	1.164	0.489	13.321	8.279	0.036	7.685
P 值		0.009	0.281	0.484	<0.001	0.004	0.850	0.006

表 2 两组血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of blood lipid indexes between the two groups

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)
对照组	98	4.80 ± 1.26	1.96 ± 1.32	1.22 ± 0.36	2.76 ± 0.97	1.03 ± 0.27	0.88 ± 0.24
病例组	114	4.83 ± 1.49	1.89 ± 1.37	1.16 ± 0.28	2.79 ± 1.13	1.02 ± 0.21	0.90 ± 0.31
t 值		0.192	-0.401	-1.395	0.260	-0.271	0.548
P 值		0.848	0.689	0.165	0.795	0.786	0.584

注：TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，ApoA1= 载脂蛋白 A1，ApoB= 载脂蛋白 B

义 ($P>0.05$)。对照组 ApoE E3/E3 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4 基因型患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 对照组 ApoE E3/E4 基因型患者 TC、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4 基因型患者, LDL-C 高于 ApoE E2/E3 基因型患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4)。

2.6 T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素分析

以 T2DM 患者是否发生脑血管并发症为因变量 (赋值: 发生=1, 未发生=0), ApoE 基因型 (赋值: E2/E3=1, E2/E4=2, E3/E3=3, E3/E4=4)、TC (赋值: 实测值)、TG (赋值: 实测值)、HDL-C (赋值: 实测值)、LDL-C (赋值: 实测值)、ApoA1 (赋值: 实测值)、ApoB (赋值: 实测值) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, ApoE 基因型 [E2/E3: $\beta=-1.741$, $SE=0.504$, Wald $\chi^2=11.942$, $P=0.001$, $OR=0.175$, 95%CI (0.065, 0.471); E2/E4: $\beta=-2.911$, $SE=1.208$, Wald $\chi^2=5.809$, $P=0.016$, $OR=0.054$, 95%CI (0.005, 0.581); E3/E3: $\beta=-1.132$, $SE=0.387$, Wald $\chi^2=8.560$, $P=0.003$, $OR=0.323$, 95%CI (0.151, 0.688)] 是 T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素。

3 讨论

T2DM 合并慢性并发症是糖尿病患者致死和致残的主要原因。大血管并发症是 T2DM 患者最为常见的慢性并发症^[6]。糖尿病大血管病变指心血管、脑血管及

外周血管病变, 其主要病因是动脉粥样硬化。血脂或脂蛋白异常可促进动脉粥样硬化及血管并发症的发生、发展, 而 ApoE 是血浆脂蛋白的重要成分。研究表明, 体内血脂水平与 ApoE 基因多态性具有相关性^[7-8]。此外, 已有研究证实, ApoE 基因型是动脉粥样硬化的影响因素^[9]。ApoE 基因型的差异与个体发病的差异有关。因此, 近年来 ApoE 基因多态性与脑血管病变关系的研究已引起更多学者的关注, 但从基因表型角度探讨 T2DM 合并脑血管并发症影响因素的研究尚不多见。本研究分析 T2DM 合并脑卒中患者的 ApoE 基因型, 并探讨 ApoE 基因多态性与 T2DM 患者脑血管并发症的关系。

ApoE 可通过多种方式调节机体的脂质代谢^[10]。ApoE 基因最常见的等位基因是 E2、E3、E4, 人群中存在 6 种不同的 ApoE 基因型: E2/E2、E2/E3、E2/E4、E3/E3、E3/E4、E4/E4, 其中 E3/E3 是最常见的基因型。ApoE 基因多态性虽符合遗传学定律, 但存在一定的种族和地域差异。研究发现, 不同 ApoE 基因型的个体, 其脑血管疾病患病率存在差异^[11]。本研究结果显示, 病例组 ApoE E3/E4 基因型频率及 ApoE E4 等位基因频率高于对照组, 提示携带 E4 等位基因的 T2DM 患者脑血管并发症的发生风险较高, 与朱嫦琳等^[11]研究结果接近, 但与王雪梅等^[12]研究结果不一致。笔者分析, 可能与本研究纳入患者的遗传异质性、种族和地域差异等因素有关。

研究发现, ApoE E4 等位基因是 T2DM 和冠心病的

表 3 病例组不同 ApoE 基因型患者血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood lipid indexes of patients with different ApoE genotypes in case group

ApoE 基因型	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)
E2/E3	15	4.51 ± 1.59	2.07 ± 0.85	1.17 ± 0.22	2.51 ± 1.22	0.97 ± 0.27	0.77 ± 0.29
E2/E4	1	2.80 ± 0.00	1.39 ± 0.00	0.84 ± 0.00	1.31 ± 0.00	0.76 ± 0.00	0.59 ± 0.00
E3/E3	55	4.25 ± 1.19	1.75 ± 1.69	1.17 ± 0.32	2.34 ± 0.98	1.01 ± 0.18	0.81 ± 0.34
E3/E4	43	5.74 ± 1.39 ^{abc}	2.00 ± 1.06	1.15 ± 0.26	3.51 ± 0.92 ^{abc}	1.05 ± 0.20	1.06 ± 0.20 ^{abc}
F 值		11.326	0.403	0.465	12.487	1.257	7.406
P 值		<0.001	0.751	0.708	<0.001	0.293	<0.001

注: 与 ApoE E2/E3 基因型比较, ^a $P<0.05$; 与 ApoE E2/E4 基因型比较, ^b $P<0.05$; 与 ApoE E3/E3 基因型比较, ^c $P<0.05$

表 4 对照组不同 ApoE 基因型患者血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood lipid indexes of patients with different ApoE genotypes in control group

ApoE 基因型	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)
E2/E3	27	4.09 ± 0.85	2.18 ± 0.78	1.23 ± 0.37	2.28 ± 0.76	0.99 ± 0.28	0.78 ± 0.23
E2/E4	4	3.41 ± 1.07	0.73 ± 0.15	1.29 ± 0.21	1.67 ± 0.74	0.96 ± 0.16	0.58 ± 0.15
E3/E3	52	5.11 ± 1.30 ^{ab}	1.94 ± 1.60	1.22 ± 0.37	2.99 ± 1.01 ^{ab}	1.03 ± 0.26	0.91 ± 0.23 ^{ab}
E3/E4	15	5.35 ± 1.02 ^{ab}	1.99 ± 1.03	1.21 ± 0.37	3.09 ± 0.72 ^a	1.10 ± 0.28	0.99 ± 0.19 ^{ab}
F 值		7.865	1.427	0.059	6.302	0.677	5.848
P 值		<0.001	0.240	0.981	0.001	0.568	0.001

注: 与 ApoE E2/E3 基因型比较, ^a $P<0.05$; 与 ApoE E2/E4 基因型比较, ^b $P<0.05$

独立危险因素^[13]。研究认为, ApoE E4 等位基因是脑梗死的遗传标志^[14]。也有研究认为, ApoE E3/E3 基因型和 ApoE E3/E4 基因型在中国男性而非女性中对脑梗死具有保护作用^[15]。但 ApoE 基因型与脑梗死的相关性仍无业内共识。目前已知 ApoE 基因可通过多种途径调节脂质代谢, 推测这一途径可能影响脑血管疾病的发生和发展。本研究结果显示, 病例组 ApoE E2/E3 基因型频率低于对照组, ApoE E3/E4 基因型频率高于对照组; 病例组 ApoE E3/E4 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4、E3/E3 基因型患者; 对照组 ApoE E3/E3 基因型患者 TC、LDL-C、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4 基因型患者; 提示 T2DM 患者发生脑血管疾病的机制可能与 ApoE 基因影响脂质代谢有关^[16-17]。对照组 ApoE E3/E4 基因型患者 TC、ApoB 高于 ApoE E2/E3、E2/E4 基因型患者, LDL-C 高于 ApoE E2/E3 基因型患者; 提示对于不同 ApoE 基因型的 T2DM 患者, 不论是否合并脑血管并发症, 其血脂指标 TC、LDL-C、ApoB 均异常。由此推测, ApoE 基因多态性与血脂指标 TC、LDL-C、ApoB 可能存在一定关联。病例组 ApoE E2 等位基因频率低于对照组, ApoE E4 等位基因频率高于对照组, 由此推测, 等位基因 E2 可能通过调节血脂代谢而降低 TC、LDL-C、ApoB, 从而起到保护脑血管的作用; 而携带 E4 等位基因的患者则容易发生脑血管并发症。动脉粥样硬化是影响脑血管疾病的重要危险因素, 而 LDL-C 是动脉粥样硬化发生和发展的关键影响因素^[18]。本研究结果显示, ApoE E2/E3 [OR=0.175, 95%CI (0.065, 0.471)]、E2/E4 [OR=0.054, 95%CI (0.005, 0.581)]、E3/E3 [OR=0.323, 95%CI (0.151, 0.688)] 基因型是 T2DM 患者发生脑血管并发症的保护因素, 推测 ApoE E3/E4 基因型可能影响 TC、LDL-C、ApoB 水平, 进而加速斑块形成和促进动脉粥样硬化的发展^[19-20]。

本研究尚存在一定局限性, 如入选患者均属于同一地区和同一种族, 样本量较小等, 在后续研究中, 可开展多地区、多种族、大样本量的研究, 并纳入更多的疾病种类进行广泛深入的研究, 从而更进一步地探讨 ApoE 基因多态性对 T2DM 患者并发脑血管并发症的影响及应采取的防治措施。

综上所述, ApoE 基因型是 T2DM 患者发生脑血管并发症的影响因素, 其中具有 ApoE E3/E4 基因型的 T2DM 患者发生脑血管并发症的风险增加, 其机制可能与 ApoE 基因型影响 TC、LDL-C、ApoB 水平有关。

作者贡献: 李伟进行文章的构思与设计, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理; 孔璐璐进行研究的实施与可行性分析; 高银婷进行数据收集与整理、统计学处理, 撰写论文; 高银婷、孔璐璐进行

结果的分析与解释、论文的修订、英文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GADI R, SAMAHA F F. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Diab Rep*, 2007, 7 (3): 228-234. DOI: 10.1007/s11892-007-0036-0.
- [2] JENKINS A J, ROWLEY K G, LYONS T J, et al. Lipoproteins and diabetic microvascular complications [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10 (27): 3395-3418. DOI: 10.2174/1381612043383188.
- [3] 王袁, 吴琪俊, 施榕. 糖尿病肾病与载脂蛋白 E 基因多态性相关性的 Meta 分析 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31 (5): 625-631. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.05.021. WANG Y, WU Q J, SHI R. Meta-analysis of association of ApoE gene polymorphisms with diabetic nephropathy [J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University: Medical Science*, 2011, 31 (5): 625-631. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.05.021.
- [4] Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications [M]. World Health Organization, 1999.
- [5] 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 60-61.
- [6] TOOPS K A, TAN L X, LAKKARAJU A. Apolipoprotein E isoforms and AMD [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854: 3-9. DOI: 10.1007/978-3-319-17121-0_1.
- [7] ELLULU M S, PATIMAH I, KHAZA' AI H, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors [J]. *Inflammopharmacology*, 2016, 24 (1): 1-10. DOI: 10.1007/s10787-015-0255-y.
- [8] MAHLEY R W, RALL S C Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000, 1: 507-537. DOI: 10.1146/annurev.genom.1.1.507.
- [9] VELEZ-PARDO C, ROJAS W, JIMENEZ-DEL-RIO M, et al. Distribution of APOE polymorphism in the "Paisa" population from northwest Colombia (Antioquia) [J]. *Ann Hum Biol*, 2015, 42 (2): 195-198. DOI: 10.3109/03014460.2014.932846.
- [10] KULMINSKI A M, ARBEEV K G, CULMINSKAYA I, et al. Trade-offs in the effects of the apolipoprotein E polymorphism on risks of diseases of the heart, cancer, and neurodegenerative disorders: insights on mechanisms from the Long Life Family Study [J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18 (2): 128-135. DOI: 10.1089/rej.2014.1616.
- [11] 朱嫦琳, 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.16.043. ZHU C L, LI W X, LI M Z. Correlation between ApoE gene polymorphism and cardio-cerebrovascular diseases [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33 (16): 2773-2776. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.16.043.
- [12] 王雪梅, 鲁庆波. 心脑血管疾病与载脂蛋白 E 基因多态性及

其血脂水平的相关性探究[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015, 3(5): 74-75. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2015.05.046.

- [13] LIU S D, LIU J, WENG R Q, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 213. DOI: 10.1186/s12872-019-1194-0.
- [14] KUMAR A, KUMAR P, PRASAD M, et al. Association between apolipoprotein E 4 gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis [J]. Ann Neurosci, 2016, 23(2): 113-121. DOI: 10.1159/000443568.
- [15] DHUNGANA H, ROLOVA T, SAVCHENKO E, et al. Western-type diet modulates inflammatory responses and impairs functional outcome following permanent middle cerebral artery occlusion in aged mice expressing the human apolipoprotein E4 allele [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 102. DOI: 10.1186/1742-2094-10-102.
- [16] ZHONG Z, WU H, YE M, et al. Association of APOE gene polymorphisms with cerebral infarction in the Chinese population [J].

Med Sci Monit, 2018, 24: 1171-1177.

- [17] WANG Q Y, WANG W J, WU L, et al. Meta-analysis of APOE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism and cerebral infarction [J]. J Neural Transm, 2013, 120(10): 1479-1489. DOI: 10.1007/s00702-013-1019-8.
- [18] WATKINS H, FARRALL M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress [J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(3): 163-173. DOI: 10.1038/nrg1805.
- [19] ZHAO L L, SU G, CHEN L X, et al. Apolipoprotein E polymorphisms are associated with ischemic stroke susceptibility in a Northwest China Han population [J]. Biosci Rep, 2017, 37(6): BSR20171088. DOI: 10.1042/BSR20171088.
- [20] SHIN M H, CHOI J S, RHEE J A, et al. APOE polymorphism and carotid atherosclerosis in Korean population: the Dong-gu Study and the Namwon Study [J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 180-185. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.027.

(收稿日期: 2020-07-28; 修回日期: 2020-10-14)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第45页)

- [19] JIANG X J, XING H Y, WU J, et al. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke—a meta analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16256. DOI: 10.1038/s41598-017-16564-2.
- [20] BUNEVICIUS A, KAZLAUSKAS H, RASKAUSKIENE N, et al. Ischemic stroke functional outcomes are independently associated with C-reactive protein concentrations and cognitive outcomes with triiodothyronine concentrations: a pilot study [J]. Endocrine, 2014, 45(2): 213-220. DOI: 10.1007/s12020-013-9958-2.
- [21] IRIMIE C A, VÂRCIU M, IRIMIE M, et al. C-reactive protein and T₃: new prognostic factors in acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(10): 2731-2737. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.047.
- [22] MDZINARISHVILI A, SUTARIYA V, TALASIA P K, et al. Engineering triiodothyronine (T₃) nanoparticle for use in ischemic brain stroke [J]. Drug Deliv Transl Res, 2013, 3(4): 309-317. DOI: 10.1007/s13346-012-0117-8.
- [23] SKVORTSOVA V I, PLATONOVA I A, SHAMALOV N A, et al. Clinical and immunobiochemical study of efficacy and stress-protective properties of thyroliberin at the acute stage of carotid ischemic stroke [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2006 (Suppl 16): 51-59.
- [24] ORNELLO R, DEGAN D, TISEO C, et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2018, 49(4): 814-819. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020031.

- [25] LIN S P, LONG Y, CHEN X H, et al. STAF score is a new simple approach for diagnosing cardioembolic stroke [J]. Int J Neurosci, 2017, 127(3): 261-266. DOI: 10.1080/00207454.2016.1185715.
- [26] LEIRA E C, ADAMS H P, ROSENTHAL G E, et al. Baseline NIH stroke scale responses estimate the probability of each particular stroke subtype [J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26(6): 573-577. DOI: 10.1159/000165109.
- [27] KOLOMINSKY-RABAS P L, WEBER M, GEFELLER O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study [J]. Stroke, 2001, 32(12): 2735-2740.

- [28] HART R G, DIENER H C, COUTTS S B, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(4): 429-438. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70310-7.
- [29] 张金枝, 杨才弟, 林燕, 等. 大动脉粥样硬化型与心源性栓塞型老年大血管闭塞脑卒中患者临床预后的比较 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(1): 61-64.
- ZHANG J Z, YANG C D, LIN Y, et al. Clinical outcomes of large-artery atherosclerosis type versus cardioembolism type in elderly patients with macrovascular occlusive stroke [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2019, 32(1): 61-64.

(收稿日期: 2020-08-15; 修回日期: 2020-11-04)

(本文编辑: 谢武英)