

网络出版时间: 2018-5-23 14:13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180522.1500.027.html>

维持性血液透析患者载脂蛋白 E 基因多态性与心血管并发症的关系

郑昌志 王娟 齐向明 吴永贵

摘要 目的 调查载脂蛋白 E (ApoE) 基因多态性与维持性血液透析 (MHD) 患者心血管并发症之间的联系。方法 选取 189 例 MHD 的终末期肾脏病 (ESRD) 患者 (实验组) 和 165 例健康人 (对照组)。检测两组的脂联素、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 和总胆固醇 (TC)、白蛋白 (ALB)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C) 和低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平, 用 PCR-RFLP 检测 ApoE 基因多态性, 按基因型将其分为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 三组, 观察其心血管相关并发症的发生率。结果 与对照组相比, 实验组脂联素、Scr、BUN、TC、TG 和 LDL-C 水平升高, ALB 和 HDL-C 水平降低; 实验组中 $\epsilon 3/3$ 基因型和 $\epsilon 3$ 等位基因的分布频率显著下降, 而 $\epsilon 4/3$ 和 $\epsilon 4$ 显著增加。三个不同基因组中, $\epsilon 4$ 组脂联素、Scr、BUN 和 TC 等指标水平及低血压、高血压、冠心病和慢性心功能不全的发生率最高, 但 HDL-C 水平最低, $\epsilon 3$ 组则与之相反。Logistic 回归分析证实 $\epsilon 3/3$ 基因型和 $\epsilon 3$ 等位基因是 MHD 患者心血管并发症的保护性因素, 但 $\epsilon 4/3$ 基因型和 $\epsilon 4$ 等位基因是危险因素。结论 ApoE 基因多态性在一定程度上影响行 MHD 的 ESRD 患者心血管相关并发症的发生与发展, 且 $\epsilon 4/3$ 基因型和 $\epsilon 4$ 等位基因是 ESRD 行 MHD 患者心血管疾病的危险性因素。

关键词 ApoE; 基因多态性; 终末期肾病; 维持性血液透析; 心血管并发症

中图分类号 R 541.4; R 459.5; R 473.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)06-0955-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.06.027

终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 是最常见的致死性疾病之一, 血液透析 (hemodialysis, HD) 是主要的肾脏替代治疗方法。即便透析技术已有所改善, 但 HD 患者的死亡率仍旧较高。有研究^[1]表明, 与健康人群相比, 行 HD 的 ESRD 患者死亡率较高的主要原因是心血管并发症, 包括冠心病、心力衰竭和外周血管疾病。据报道^[2], 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一些心血管疾病 (如心肌

梗死和冠状动脉疾病) 的遗传风险因素。作为一种主要的人体蛋白, ApoE 的主要作用是通过与低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 受体相互作用来调节细胞内胆固醇水平和脂质摄入。 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 为 ApoE 最常见的三个多态性等位基因, 分布频率分别为 8.4%、77.9% 和 13.7%, 这三种等位基因分别代表 ApoE 的 E2、E3 和 E4 的三个同构体^[3]。ApoE 基因多态性与多种疾病相关, 如 2 型糖尿病、心血管疾病、阿尔茨海默病等, 且已有报道指出 ApoE 的 $\epsilon 4$ 等位基因与总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和 LDL-C 的高水平有一定关联^[4]。然而, ApoE 基因多态性对 ESRD 接受维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者的心血管并发症的影响却鲜有报道。该研究旨在了解 ApoE 基因多态性与 ESRD MHD 患者心血管并发症之间的关联。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2014 年 6 月~2017 年 6 月于我院行 MHD 治疗的 189 例 ESRD 患者, 所有患者使用聚膜透析器 (天津海迪尼国际贸易有限公司, 天津, 中国) 和碳酸氢盐透析液 (透析液流量: 500 ml/min, 血流量: 200~250 ml/min) 进行规律透析, 通路为中心静脉导管或动静脉内瘘, 透析频率为每周 3 次, 每次约 4 h。其中男 103 例, 女 86 例, 男女比例 1.2:1; 年龄 25~75 (46.21 \pm 9.40) 岁。入选标准如下: ① 满足 ESRD 诊断标准; ② 入组前 2 个月内无急性感染、手术和创伤史; ③ 无严重的心脏、脑、肺、肝脏疾病; ④ 无严重出血倾向或输血史; ⑤ 除肾性贫血外, 无其他血液疾病。排除标准如下: ① 本研究期间接受不规则血液透析的患者; ② 怀孕或正在育婴期的患者; ③ 合并低血压患者; ④ 肿瘤、严重心功能不全、活动性肝炎和风湿性疾病的患者。原发病组成为: 慢性肾小球肾炎 58 例, 糖尿病性肾病 47 例, 良性小动脉肾硬化 33 例, 15 例慢性间质性肾炎, 肾盂肾炎 9 例, 多囊肾 7 例, 痛风性肾病 4 例, 2 例梗阻性肾病, 14 例原因不明确。

2018-03-21 接收

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目 (编号: KJ2016A343)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院肾内科, 合肥 230022

作者简介: 郑昌志 男, 副主任医师, 硕士研究生;

吴永贵 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wuyonggui@medmail.com.cn

同期选取 165 名健康人群作为对照组,其中男 90 例,女 75 例,年龄 23 ~ 72(45.12 ± 9.09) 岁。两组间年龄、性别差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 临床观察与生化检测 抽取对照组及实验组透析前空腹静脉血,检测血脂,通过 ELISA 法检测脂联素,酶测试法测血肌酐(serum creatinine, Scr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。脂质谱分别检测 TC、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C,通过 ELISA 实验检测血清白蛋白(serum albumin, ALB)。观察实验组患者行 HD 后的心血管并发症:如低血压、高血压、冠心病及慢性心功能不全。采用 WHO 标准^[5]诊断低血压和高血压;明尼苏达州标准^[6]用于诊断冠心病;Framingham 心力衰竭诊断标准^[7]诊断慢性心功能不全。

1.2.2 PCR-RFLP 通过 PCR-RFLP 检测位于第四外显子中的 ApoE 基因;收集每位受试者外周静脉血(3 ~ 5 ml),采用 1% 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的常规酚法提取 DNA。将 DNA 浓度稀释至 10 ng/μl。通过 PCR-RFLP 检测位于第四外显子中的 ApoE 基因。由 Primer Premier 5.0 软件设计 PCR 引物;上游引物:5'-AACAACTGACCCCGGTGGCG-3';下游引物:5'-ATGGCGCTGAGGCCGCGCTC-3'。PCR 反应体系为 25 μl。PCR 扩增条件为:Stage1 预变性:95 °C 5 min;Stage2 循环反应:95 °C 30 min,65 °C 30 min,72 °C 30 min;(循环 45 次);Stage3 延伸阶段:72 °C 10 min。将 PCR 扩增产物转移至 0.5 ml 无菌管中,加入 0.5 μl HhaI 酶(10 U/μl)后充分振荡。离心一段时间后,将无菌管在 37 °C 水浴箱中放置 3 h 以上。收集总共 10 μl 的酶水解产物,以 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳(19:1),在 120 V 的条件下进行电泳 90 min。使用溴化乙锭进行染色,并在紫外灯下观察结果。

1.2.3 ApoE 基因型及等位基因分布频率 根据 ApoE 的不同基因型,将其分为 3 组:ε 2 组(ε 2/2 和 ε 4/2 基因型);ε 3 组(ε 3/3 和 ε 3/2 基因型);ε 4 组(ε 4/3 和 ε 4/4 基因型)。使用印迹杂交法检测 ApoE 基因型,比较不同基因型的基线特征及等位基因分布频率,并观察与心血管并发症的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。使用 Hardy-Weinberg 平衡来检测基因型分布。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用进行独立样本近似 *t* 检验。计数资料以百分比或比例表示,并通过 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验进行比较。等级数据用秩和检验表示。相对风险的概率比和 95% 置信区间(CI)用非条件逻辑回归分析表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组生化指标比较 实验组脂联素、Scr、BUN、TC、LDL-C 及 TG 显著高于对照组, HDL-C 和 ALB 均明显偏低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP) PCR-RFLP 检测法鉴定 ApoE 的 6 种常见基因型,基因名称及所包含片段长度如下:含两个片段的 ε 3/3 基因型(91 bp、48 bp)、ε 4/4 基因型(72 bp 和 48 bp)、ε 2/2 基因型(91 bp、83 bp);含有三个片段的 ε 4/3 基因型(91 bp、72 bp 和 48 bp)、ε 3/2 基因型(91 bp、83 bp 和 48 bp)、ε 4/2 基因型(91 bp、83 bp 和 48 bp)。各片段经 PCR 扩增及 HhaI 酶水解后进行凝胶电泳,见图 1。

2.3 实验组和对照组 ApoE 基因型和等位基因分布频率 Hardy-Weinberg 平衡表明,两组样本实际基因型和理论基因型的频率差异无统计学意义,且基因型的分布具备遗传均衡的群体代表性,其中

表 1 实验组与对照组各生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	实验组 (n = 189)	对照组 (n = 165)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
脂联素 (μg/ml)	33.79 ± 11.28	12.77 ± 2.93	23.27	<0.001
Scr (μmol/L)	768.30 ± 111.99	62.00 ± 13.10	80.52	<0.001
BUN (mmol/L)	27.01 ± 5.39	3.42 ± 1.09	55.22	<0.001
ALB (g/L)	34.80 ± 5.00	40.03 ± 1.56	12.89	<0.001
TC (mmol/L)	4.05 ± 1.73	3.64 ± 0.38	2.00	0.047
TG (mmol/L)	2.75 ± 0.76	1.47 ± 0.31	20.22	<0.001
HDL-C (mmol/L)	0.88 ± 0.24	1.53 ± 0.39	19.27	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.27 ± 0.83	2.48 ± 0.67	9.83	<0.001

表2 实验组和对照组 ApoE 基因型和等位基因频率的比较

ApoE	类别	实验组(<i>n</i> = 189)	对照组(<i>n</i> = 165)	χ^2 值	OR (95% CI)	<i>P</i> 值
基因型	ϵ 2/2	21	16	Ref		
	ϵ 3/2	6	5	0.13	0.914 (0.236 ~ 3.540)	0.897
	ϵ 3/3	58	108	2.46	0.409 (0.198 ~ 0.845)	0.014
	ϵ 4/3	63	20	2.11	2.400 (1.054 ~ 5.462)	0.035
	ϵ 4/4	11	5	0.82	1.676 (0.484 ~ 5.801)	0.413
	ϵ 4/2	30	11	1.52	2.078 (0.804 ~ 5.368)	0.128
等位基因	ϵ 2	78	48	Ref		
	ϵ 3	185	241	3.65	0.472 (0.314 ~ 0.710)	<0.001
	ϵ 4	115	41	2.12	1.726 (1.040 ~ 2.864)	0.034

表3 ApoE 基因型与 ESRD MHD 患者在 ϵ 2、 ϵ 3 和 ϵ 4 组的基线特征之间的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	ϵ 2 组(<i>n</i> = 51)	ϵ 3 组(<i>n</i> = 64)	ϵ 4 组(<i>n</i> = 74)
年龄(岁)	46.49 \pm 10.46	45.69 \pm 8.89	46.47 \pm 9.18
性别			
男	28	34	41
女	23	30	33
脂联素(μ g/ml)	32.65 \pm 9.51	28.65 \pm 8.94*	39.03 \pm 12.03*#
Scr(μ mol/L)	763.78 \pm 123.04	723.76 \pm 91.62*	809.93 \pm 105.73*#
BUN(mmol/L)	26.61 \pm 5.67	24.36 \pm 4.73*	29.58 \pm 4.53*#
ALB(g/L)	34.36 \pm 5.64	35.43 \pm 4.98	34.57 \pm 4.54
TC(mmol/L)	3.00 \pm 0.34	2.50 \pm 0.47*	6.11 \pm 0.55*#
TG(mmol/L)	2.68 \pm 0.86	2.84 \pm 0.76	2.71 \pm 0.69
HDL-C(mmol/L)	0.84 \pm 0.06	1.13 \pm 0.21*	0.69 \pm 0.11*#
LDL-C(mmol/L)	3.20 \pm 0.94	3.38 \pm 0.83	3.23 \pm 0.76

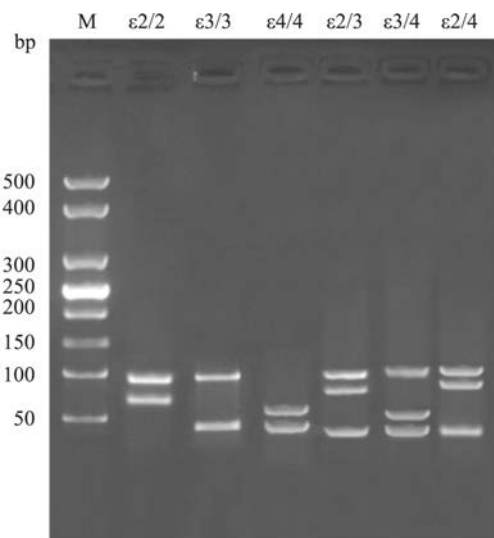
与 ϵ 2 组比较: * $P < 0.001$; 与 ϵ 3 组比较: # $P < 0.001$ 

图1 PCR-RFLP 检测 ApoE 基因型

ϵ 3/3 和 ϵ 4/3 基因型在两组中出现频率最高, 其次是 ϵ 2/2 和 ϵ 4/2, 而 ϵ 4/4 和 ϵ 3/2 为最低。与对照组相比, 实验组中 ϵ 3/3 和 ϵ 3 明显下降, 而 ϵ 4/3 和 ϵ 4 明显上升(均 $P < 0.05$), 说明 ϵ 3/3 和 ϵ 3 是 ESRD MHD 患者心血管并发症的保护性因素, 而 ϵ 4/3 和 ϵ 4 则为危险性因素。两组间其他基因型和

等位基因的分布频率差异无统计学意义。见表 2。

2.4 ApoE 基因型与 ESRD MHD 患者在 ϵ 2、 ϵ 3 和 ϵ 4 组的基线特征之间的关系 患者在年龄、性别、ALB、TG 和 LDL-C 的浓度在不同 ApoE 基因型中无明显差异(均 $P > 0.05$)。 ϵ 4 组中脂联素、Scr、BUN、TC 均高于其他组, 而 ϵ 4 组 HDL-C 低于其他组($P < 0.05$)。 ϵ 3 组与 ϵ 2 组比较, HDL-C 水平较高, 脂联素、Scr、BUN、TC 水平较低(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.5 ESRD 行 MHD 患者心血管并发症发生率及与在 ϵ 2、 ϵ 3 和 ϵ 4 组 ApoE 基因型的相关性 与其他组患者相比, ϵ 4 组的 MHD 患者更可能患有低血压、高血压、冠心病和慢性功能不全的并发症(均 $P < 0.05$)。 ϵ 3 组患者在 ϵ 2 和 ϵ 4 组患者中心血管并发症更少(均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.6 MHD 患者心血管并发症的危险因素 以心血管并发症作为独立变量行二元逻辑回归分析, 因变量中有心血管并发症赋值 1, 无心血管并发症赋值 0; 自变量: 基因型自变量, ϵ 3 组基因型赋值 0, ϵ 4 组基因型赋值 1; 脂联素、Scr、BUN、TC、HDL-C 等自变量均为数值变量。结果证实 ϵ 3 和 ϵ 4 组的

表4 ESRD MHD 患者在 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 组 ApoE 基因型心血管并发症发生率

并发症	$\epsilon 2$ 组($n=51$)	$\epsilon 3$ 组($n=64$)	$\epsilon 4$ 组($n=74$)	χ^2 值	P 值
低血压					
是	7	2*	24* [#]	21.13	<0.001
否	44	62	50		
高血压				32.51	<0.001
是	13	4*	37* [#]		
否	38	60	37		
冠心病				48.23	<0.001
是	12	6*	47* [#]		
否	39	58	27		
慢性心功能不全				37.09	<0.001
是	21	6*	44* [#]		
否	30	58	30		

与 $\epsilon 2$ 组比较: * $P < 0.05$; 与 $\epsilon 3$ 组比较: [#] $P < 0.05$

表5 Logistic 回归分析 ESRD 患者心血管并发症的危险因素

项目	B	$S. E.$	$Wald$	P 值	OR 值	$Lower$	$Upper$
$\epsilon 3$ 组	-1.636	0.803	4.148	0.042	0.195	0.04	0.94
$\epsilon 4$ 组	5.129	1.98	6.713	0.01	168.816	3.487	8 173.253
脂联素($\mu g/ml$)	0.015	0.025	0.355	0.551	1.015	0.966	1.066
Scr($\mu mol/L$)	0.001	0.005	0.009	0.924	1.001	0.99	1.011
BUN($mmol/L$)	-0.08	0.116	0.472	0.492	0.924	0.736	1.159
TC($mmol/L$)	-0.672	0.535	0.576	0.209	0.511	0.179	1.458
HDL-C($mmol/L$)	-2.466	2.064	1.428	0.232	0.085	0.001	4.852

基因型与尿毒症血透患者的心血管并发症相关, $\epsilon 3$ 及 $\epsilon 3/3$ 是其保护性因素, 而 $\epsilon 4$ 与 $\epsilon 4/3$ 则为危险性因素(均 $P < 0.05$); 而其他指标不是其危险性因素(均 $P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

3.1 ESRD MHD 患者生化指标 实验组中脂联素、Scr、BUN、TC、TG、LDL-C 明显高于对照组, 而 ALB 和 HDL-C 均低于对照组。有研究^[8]证实, 血浆脂联素水平取决于肾功能, BUN 和 Scr 升高提示肾功能损害, 肾功能损害患者脂联素水平明显增加; 高水平 LDL-C、高 TC 和 TG 可导致肾损伤, 且 LDL-C 水平升高是日本男性患慢性肾脏疾病的独立因素^[9], 故脂质代谢可通过影响肾脏功能, 进而影响脂联素、Scr 及 BUN 的水平。

3.2 ApoE 基因型和 ESRD MHD 患者在 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 组的基线特征及等位基因分布频率 本研究显示 $\epsilon 4$ 组的脂联素、Scr、BUN 和 TC 水平均高于其他组, 而 HDL-C 水平低于其他组。 $\epsilon 3$ 组与 $\epsilon 4$ 组相比则具有相反的趋势。肾小球硬化是致使 Scr 和 BUN 水平升高的基础, 而 ApoE 则与肾小球硬化的进展相关^[10]。一项有关健康人血肌酐水平与 ApoE 多态性关联性的研究表明 ApoE 携带者($\epsilon 4/3$ 和 ϵ

$4/4$) 倾向于具有最低的 Scr 水平^[11]。因 $\epsilon 4$ 基因在脂肪细胞中明显具有较高的表达率^[12], 既往研究证实 $\epsilon 4$ 可增加个体脂肪摄入中 LDL-C 水平, 降低 HDL-C 水平^[13], 含有 $\epsilon 4$ 的个体, TC 和 LDL-C 水平明显高于其他个体, 反之 HDL-C 水平则较低^[14]。另外, 本研究中实验组中 $\epsilon 3/3$ 及 $\epsilon 3$ 的分布频率明显低于对照组, 反之 $\epsilon 4/3$ 和 $\epsilon 4$ 则显著偏高。且现已均知高水平 LDL-C 可增加心血管疾病的风险, HDL-C 因可提取组织内胆固醇并转移致肝脏代谢排出则益于心血管系统和肾功能^[15]。综上所述, $\epsilon 4$ 及 $\epsilon 4/3$ 可被认为是 ESRD MHD 患者心血管并发症的危险性因素。与本研究一致的是 Dekroon et al^[16]曾报道, $\epsilon 4$ 等位基因通过改变脂质成分代谢使心血管疾病发生风险升高。

3.3 ESRD 行 MHD 患者心血管并发症发生率及与在 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 组 ApoE 基因型的相关性 通过本实验可知, $\epsilon 4$ 组患者的 ESRD MHD 患者更有可能出现低血压、冠心病和慢性心功能不全的并发症, 而 $\epsilon 3$ 组患者的并发症发生率则较低。以往研究证实血浆脂质升高是心血管疾病的主要风险, ApoE 多形性通过其他生物化学途径影响血浆中的脂质组成和心血管疾病进展; $\epsilon 4$ 等位基因增加认知衰退、中风、高血压和冠状动脉疾病的风险^[17]。此外, 本研

究回归分析表明, ε 3/3 及 ε 3 是 ESRD MHD 患者心血管并发症的保护性因素, ε 4/3 和 ε 4 是相关危险因素。尽管多项研究表明 ε 4 等位基因是心血管并发症的一项高危因素, 然而 ε 3 等位基因在某些疾病中的保护作用仍有待进一步探索。

总之, 本研究证实 ApoE 基因多态性对 ESRD MHD 患者心血管并发症发生发展具有一定的影响, 及 ε 4 基因型和其等位基因可增加此类患者发生心血管并发症的风险, 为预防和治疗 ESRD MHD 患者的心血管并发症提供了临床意义。但因本实验受样本量较小的限制, 未来则需扩大样本量进一步探索 ApoE 基因多态性对 ESRD MHD 患者心血管并发症的影响。

参考文献

- [1] Sui W, He H, Yan Q, et al. Genome-wide analysis of histone H3 lysine9 trimethylation by ChIP-seq in peripheral blood mononuclear cells of uremia patients [J]. *Hemodial Int* 2013, 17(4): 493 – 501.
- [2] Lopez M F, Krastins B, Ning M. The role of apolipoprotein E in neurodegeneration and cardiovascular disease [J]. *Expert Rev Proteomics* 2014, 11(3): 371 – 81.
- [3] Liu C C, Liu C C, Kanekiyo T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013 9(2): 106 – 18.
- [4] Eisenberg D T, Kuzawa C W, Hayes M G. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history [J]. *Am J Phys Anthropol* 2010, 14 3(1): 100 – 11.
- [5] Singh R B, Beegom R, Ghosh S, et al. Epidemiological study of hypertension and its determinants in an urban population of North India [J]. *J Hum Hypertens*, 1997, 11(10): 679 – 85.
- [6] Haywood L J. Coronary heart disease mortality/morbidity and risk in blacks. I: Clinical manifestations and diagnostic criteria: the experience with the Beta Blocker Heart Attack Trial [J]. *Am Heart J*, 1984, 108(3 Pt 2): 787 – 93.
- [7] Satizabal C L, Beiser A S, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the framingham heart study [J]. *N Engl J Med* 2016, 374(6): 523 – 32.
- [8] Heidari M, Nasri P, Nasri H. Adiponectin and chronic kidney disease: a review on recent findings [J]. *J Nephropharmacol* 2015, 4(2): 63 – 8.
- [9] Oda E, Kawai R. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is cross-sectionally associated with preclinical chronic kidney disease (CKD) in Japanese men [J]. *Intern Med*, 2010, 49(8): 713 – 9.
- [10] Zhou T B, Qin Y H, Lei F Y, et al. ApoE expression in glomerulus and correlation with glomerulosclerosis induced by adriamycin in rats [J]. *Ren Fail* 2011, 33(3): 348 – 54.
- [11] Liberopoulos E N, Miltiadous G A, Cariolou M, et al. Influence of apolipoprotein E polymorphisms on serum creatinine levels and predicted glomerular filtration rate in healthy subjects [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19(8): 2006 – 12.
- [12] Huang Z H, Gu D, Mazzone T. Role of adipocyte-derived apoE in modulating adipocyte size, lipid metabolism, and gene expression *in vivo* [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 296(5): 1110 – 9.
- [13] Zhang M D, Gu W, Qiao S B, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk for coronary heart disease in the Chinese population: a meta-analysis of 61 studies including 6 634 cases and 6 393 controls [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e95463.
- [14] Taylor A E, Guthrie P A, Smith G D, et al. IQ, educational attainment, memory and plasma lipids: associations with apolipoprotein E genotype in 5 995 children [J]. *Biol Psychiatry* 2011, 70(2): 152 – 8.
- [15] Zhang Y P, Lu M G, Duan D D, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and renal function in elderly hypertension: a cross-sectional study in Chinese population [J]. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94(14): e651.
- [16] Dekroon R, Robinette J B, Hjelmeland A B, et al. APOE4-VLDL inhibits the HDL-activated phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway *via* the phosphoinositol phosphatase SHIP2 [J]. *Circ Res*, 2006, 99(8): 829 – 36.
- [17] Midorikawa K, Soukaloun D, Akkhavong K, et al. APOE genotype in the ethnic majority and minority groups of Laos and the implications for non-communicable diseases [J]. *PLoS One* 2016, 11(5): e0155072.

Relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and cardiovascular complications in maintenance hemodialysis patients

Zheng Changzhi, Wang Juan, Qi Xiangming, et al

(Dept of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the association between apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism and cardiovascular complications in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 189 end stage renal disease (ESRD) patients with MHD (experimental group) and 165 healthy people (control group) were selected. Serum levels of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), total cholesterol (TC), albumin (ALB), triglycer-

网络出版时间: 2018-5-23 14:13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180522.1500.028.html>

肿瘤异常糖蛋白在肺癌中的诊断价值

陈秋莉¹, 王莲子¹, 吴 宪¹, 刘嘉清¹, 李 涛¹, 徐元宏¹, 周 敏², 徐胜前³

摘要 目的 探讨肿瘤异常糖蛋白(TAP)与血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CYFRA211)联合检测在肺癌诊断中的价值。方法 选取患者共612例,其中肺癌患者400例,肺部良性疾病患者212例,用电化学发光法检测患者血清CEA、NSE、CYFRA 211的浓度,用凝集反应的方法检测TAP。结果 TAP的阳性率在肺恶性肿瘤组明显比肺部良性疾病组高,且血清CEA、NSE、CYFRA 211水平明显高于肺部良性疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在肺恶性肿瘤组中,TAP检测的敏感度是83.25%,高于其他3项血清学检测指标。TAP检测的结果与肺恶性肿瘤组织学类型有关($P < 0.05$)。TAP检测联合血清CEA、NSE、CYFRA 211检测ROC曲线下面积是0.82($P < 0.01$),明显大于CEA、NSE、CYFRA 211联合检测的ROC

曲线下面积。结论 TAP是肺癌诊断的敏感指标,TAP与CEA、NSE、CYFRA 211联合检测能够提高肺癌诊断的有效性。

关键词 肿瘤异常糖蛋白; 肿瘤标志物; 肺癌

中图分类号 R 5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)06-0960-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.06.028

目前,常用的肺癌血清肿瘤标志物有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、可溶性细胞角蛋白19片段(cytokeratin fragment 19,CYFRA 211)、神经元特异性烯醇酶(neuron specific enolase,NSE)、糖类抗原125(cancer antigen 125,CA125)及鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCC)^[1-2]。由于血清肿瘤标志物的敏感性低,不能作为肺癌早期诊断的有效工具。计算机断层扫描(computed tomography,CT)作为肺癌早期筛选的工具^[3],使用低剂量CT早期筛查可有效降低肺癌患者的死亡率,CT检查的敏感性高,但是对早期肺癌诊断的特异性低,易把肺良性肿块误诊为肺癌,所以寻找一种对早期肺癌诊断有效的检测指标显得尤为重要。该文通过分析肿瘤异常糖蛋白(tumor abnor-

2018-01-25 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81201488,81571572); 卫生部应用研究项目(编号:28-1-50)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 检验科、²ICU、³风湿免疫科,合肥 230022

作者简介: 陈秋莉,女,硕士研究生;

李 涛,男,主任技师,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: limedical1974@126.com;

徐元宏,男,主任技师,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: xyhong1964@163.com

ide (TG), HDL-C and LDL-C were measured. ApoE gene polymorphism was detected by PCR-RFLP. The components were divided into $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ and $\epsilon 4$ groups by genotype. The biochemical indexes, the incidence of cardiovascular complications and the frequency of distribution were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the levels of adiponectin, Scr, BUN, TC, TG and LDL-C were increased and the levels of albumin and HDL-C were decreased in the experimental group. The frequency of $\epsilon 3/3$ genotype and $\epsilon 3$ allele were decreased significantly, while $\epsilon 4/3$ and $\epsilon 4$ were increased remarkable in the experimental group as compared with those in the control group. The levels of adiponectin, Scr, BUN and TC in the $\epsilon 4$ group were elevated, as well as incidences of hypotension, hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure, but the level of HDL-C were reduced compared with other groups. The logistic regression analysis confirmed that the $\epsilon 3/3$ genotype and the $\epsilon 3$ allele were protective factors, but the $\epsilon 4/3$ genotype and the $\epsilon 4$ allele were risk factors for cardiovascular complications in ESRD with MHD patients. **Conclusion** This study demonstrates that ApoE gene polymorphism affects the occurrence and development of cardiovascular complications in MHD patients of ESRD to a certain extent, and $\epsilon 4/3$ genotype, $\epsilon 4$ allele are risk factors for cardiovascular disease of ESRD patients on MHD. **Key words** ApoE; gene polymorphism; end stage renal disease; maintenance hemodialysis; cardiovascular complications