

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.01.004

精神分裂症患者 APOE 基因多态性 及其与糖脂代谢指标的关系*

邓顺顺¹ 吴文峰¹ 黄志强¹ 赵峰² 高永双^{1△}

(中山市第三人民医院, 中山 528400)

摘要 **目的** 分析精神分裂症患者 APOE 基因多态性及其与糖脂代谢指标的关系。**方法** 选取中山市第三人民医院 2020 年 10 月至 2021 年 6 月住院诊断为精神分裂症的 95 名患者,采用荧光 PCR 法检测所有人员的 APOE 基因型,用全自动生化分析仪检测其血糖血脂水平,根据 APOE 基因表现型将患者分为 E2、E3 和 E4 3 组。**结果** 患者 APOE 基因型分布情况为:ε2/ε2 型 0 例(0%)、ε2/ε3 型 18 例(18.95%)、ε3/ε3 型 57 例(60%)、ε2/ε4 型 4 例(4.21%)、ε3/ε4 型 15 例(15.79%)、ε4/ε4 型 1 例(1.05%);表现型 E2 型 18 例(18.95%)、E3 型 61 例(64.21%)、E4 型 16 例(16.84%)。3 组间低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 B(APOB)和脂蛋白 a(LP(a))差异有统计学意义($P < 0.05$);甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白 A1(APOA1)和血糖(GLU)差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 精神分裂症患者 APOE 基因呈多态性分布, APOE E4 型患者部分血脂水平高于 APOE E2 型患者。

关键词 精神分裂症;APOE;基因多态性;血脂

中图分类号:R749 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2022)02-016-04

ApoE gene polymorphism and its relationship with glucose and lipid metabolism in patients with schizophrenia

DENG Shunshun¹, WU Wenfeng¹, HUANG Zhiqiang¹, ZHAO Feng², GAO Yongshuang^{1△}

(Zhongshan Third People's Hospital, Zhongshan 528400, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between ApoE gene polymorphism and glucose and lipid metabolism in patients with schizophrenia. **Methods** A total of 95 patients with schizophrenia in Zhongshan Third People's Hospital from October 2020 to June 2021 were collected. The APOE genotypes of all the patients were detected by fluorescent PCR. The blood glucose and lipid levels were detected by automatic biochemical analyzer. According to the APOE genotypes, the patients were divided into E2, E3 and E4 groups. **Results** The distribution of APOE genotypes in the experimental group was as follows: ε2/ε2 0 case (0%), ε2/ε3 18 cases (18.95%), ε3/ε3 57 cases (60%), ε2/ε4 4 cases (4.21%), ε3/ε4 15 cases (15.79%), ε4/ε4 1 case (1.05%); E2 18 cases (18.95%), E3 61 cases (64.21%), E4 16 cases (16.84%). There were significant differences in LDL, apoB and LP(a) among the three groups ($P < 0.05$); There was no significant difference in triglyceride (TG), cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), apolipoprotein A1 (ApoA1) and blood glucose (Glu) among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** ApoE gene polymorphism was found in schizophrenic patients. The blood lipid level of patients with APOE E4 was higher than that of patients with APOE E2.

Keywords: Schizophrenia; APOE; Gene polymorphism; Blood fat

* [基金项目] 中山市社会公益与基础研究项目(2020B1104)

△ [通信作者] 高永双, E-mail: 409632800@qq.com

载脂蛋白 E (ApoE) 通过调节胆固醇和一些脂类物质的吸收、存储、分布, 影响神经系统的生长和修复, 所以载脂蛋白 E 基因是精神分裂症相关研究的一类重要基因^[1]。目前已有学者研究发现载脂蛋白 E 基因和精神分裂症具有相关性^[2]。ApoE 基因是目前较热门的研究对象, 参与机体脂蛋白代谢, 其多态性与高脂血症密切相关^[3]。同时也有研究发现, APOE 基因与糖脂代谢异常有关^[4], 是肥胖症^[5]、胰岛素敏感性与葡萄糖稳态的关键因子^[6-7]。本研究通过分析精神分裂症患者的 APOE 基因多态性, 探讨 APOE 基因多态性与精神分裂症患者血清脂类、血糖水平的关联性, 为精神分裂症患者糖脂类水平的控制与调节提供新的依据与建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 11 月至 2021 年 6 月在中山市第三人民医院住院诊断为精神分裂症的患者, 最终纳入 95 名作为研究对象, 其中男性 55 名, 女性 40 名, 年龄 14~71 岁。将患者根据 Apo E 基因表现型检测结果, 将患者分为携带 E2 ($\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$) 等位基因组 (E2 组)、E3 ($\epsilon 3/\epsilon 3 + \epsilon 2/\epsilon 4$) 组和 E4 ($\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$) 组。纳入标准: 1) 明确诊断为精神分裂症的患者; 2) 首次发病或者停止使用精神类药物 4 周以上; 3) 有书写能力并自愿签署知情同意书。排除标准: 1) 妊娠状态; 2) 诊断不明确或合并其他精神类疾病; 3) 合并影响血脂的疾病; 4) 服用降糖或降脂类药物。本次研究经过本院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 空腹采集静脉血 5mL 于生化管中, 另外 5mL 于 EDTA-K2 抗凝管中, 立即送至本院检验科处理。

1.2.2 生化检测 生化管 4000r/m 离心 4min 分离血清, 采用贝克曼全自动生化分析仪进行血糖 (GLU)、胆固醇 (TC)、载脂蛋白 B (APOB)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、载脂蛋白 A1 (APOA1)、高密度脂

蛋白 (HDL-C)、脂蛋白 a [LP(a)]、甘油三酯 (TG) 等生化检测。

1.2.3 标本保存 EDTA-K2 抗凝管 3300r/m 离心 10min, 提取细胞层于冻存管中, 放入 -80℃ 冰箱保存待检。

1.2.4 APOE 和 SLC01B1 基因检测 待所有标本收集完毕后, 采用荧光 PCR 法对 APOE 基因进行多态性位点检测, 对 6 种常见基因型进行检测, 并提供风险提示, 检测后出具检验报告。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计学分析, 计数资料采用 n/% 表示, 采用 χ^2 检验, $P > 0.05$ 表明研究人群具有群体代表性。正态性分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布数据采取数据转换为正态分布, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 精神分裂症患者基因分布频率

患者 APOE 基因型分布频率为: $\epsilon 2/\epsilon 2: 0, \epsilon 2/\epsilon 3: 18.95\%, \epsilon 3/\epsilon 3: 60\%, \epsilon 2/\epsilon 4: 4.21\%, \epsilon 3/\epsilon 4: 15.79\%, \epsilon 4/\epsilon 4: 1.05\%$; 表现型分布频率为: E2: 18.95%, E3: 64.21%, E4: 16.84%。详见表 1。

表 1 入组患者 APOE 基因分布频率

表现型	n	表现型 频率/%	基因型	n	基因型 频率/%
E2	18	18.95	$\epsilon 2/\epsilon 2$	0	0
			$\epsilon 2/\epsilon 3$	18	18.95
E3	61	64.21	$\epsilon 3/\epsilon 3$	57	60
			$\epsilon 2/\epsilon 4$	4	4.21
E4	16	16.84	$\epsilon 3/\epsilon 4$	15	15.79
			$\epsilon 4/\epsilon 4$	1	1.05

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

根据 APOE 基因型实际例数与预期例数, 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, 说明样本来自较大群体, 具有群体代表性。见表 2。

2.3 各组糖脂代谢水平

3 组患者间 LDL-C、APOB 和 LP(a) 差异有统计学意义。见表 3。

表 2 APOE 基因型的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	χ^2	P
实际例数	0	18	57	4	15	1		
预期频率	0.001	0.185	0.593	0.026	0.169	0.012	1.463	1.000
预期例数	1	18	57	3	16	1		

表 3 APOE 三个基因分组间血糖、血脂代谢水平(N=95)

分组	n	血糖、血脂代谢指标							
		HDL-C	TG	APOA1	APOB	LP(a)	LDL-C	TC	GLU
E2	18	1.26±0.28	0.88±0.21	0.83±0.02	0.65±0.12	1.83±0.51	0.29±0.10	0.59±0.08	1.40±0.04
E3	61	1.19±0.27	0.83±0.20	0.79±0.01	0.73±0.17	2.13±0.46	0.37±0.14	0.63±0.11	1.39±0.04
E4	16	1.10±0.31	0.96±0.25	0.79±0.02	0.81±0.11*	2.29±0.50*	0.42±0.09*	0.67±0.07	1.41±0.06
F		1.301	2.368	1.179	4.285	4.280	4.053	2.984	1.108
P		0.277	0.099	0.312	0.017	0.017	0.021	0.056	0.335

注:与 E2 组比较, * $P<0.016$ 。HDL-C 数据符合正态分布, TG、APOA1、APOB、GLU 经反正切函数(artan)转换, LP(a)、LDL-C、TC 经 Lg10 对数转换后数据均符合正态分布

3 讨论

本文结果示精神分裂症患者 APOE 基因型分布以 E3 型为主,与部分学者研究结果一致^[8]。

以 LDL-C 或 TC 升高为特点的血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)重要的危险因素,降低 LDL-C 水平,可显著减少 ASCVD 的发病及死亡危险^[9]。APOE 的氨基末端区域主要介导 APOE 与 LDL-C 受体相结合,而羧基末端区域主要介导 APOE 与脂蛋白表面相结合^[10]。APOE 通过脂质调节、炎症发生、血小板聚集等机制影响动脉粥样硬化的发生发展, APOE E4 通过调节脂质代谢从而影响动脉粥样硬化^[11]。本文携带 APOE E4 等位基因患者 LDL-C、APOB 和 LP(a) 水平均高于携带 APOE E2 等位基因患者。一般情况下,若以 E3 基因型作为参照, E4 等位基因携带者与 TC 和 LDL-C 的升高有关,而 E2 则与 TC 和 LDL-C 水平的降低有关,这一效应已在多个自然人群中得到证实^[12],而在本文精神分裂症患者人群中以 E2 为参照, E4 部分血脂水平高于 E2,而 E3 与 E2、E4 组之间血脂指标无明显差别。有可能收集的标本量比较少不足以精确的得出 E3 与 E2、E4 组之间的差别。

本文结果中 GLU 作为糖类指标,与脂类代谢异常及 APOE 基因型并无关联,而 LP(a) 浓度水平异常与患者 LDL-C、APOB 及 TC 水平异常、脂类代谢紊乱呈现一致性。可能由于 LP(a) 水合密度为 1.055~1.085g/mL,颗粒直径 26nm,在肝脏 LP(a) 通过二硫键与 LDL-C 形成的复合物,其脂质成分类似于 LDL,但其载脂蛋白部分除含有一分子 ApoB 外,还含有一分子 Apo(a)。LP(a) 是心脑血管

管疾病的独立风险因子,与血栓形成、心血管事件密切相关^[13], ApoE 通过影响脂类受体活性功能发挥作用,导致患者血清中 APOB、LDL-C 和 LP-a 水平出现异常,而血清脂类水平与心脑血管相关疾病发生有重要关系^[14]。

精神病患者作为一个特殊的群体,其表达能力、运动功能、相关药物使用与正常人存在明显差异。此类人群通过 APOE 基因型为导向,结合血脂筛查,为血清脂类水平异常发出预警。医生可以更早对患者的血脂管理进行干预,减少心脑血管不良事件的发生,提高生活质量,对患者的身心健康产生有利的变化。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 盛建华,张明岛.精神分裂症中载脂蛋白 E 及其基因的研究进展[J].国际精神病学杂志,2007,34:79.
- [2] 杨甫德,王向群.精神分裂症认知功能(上)[J].临床精神医学杂志,2001,11(2):112.
- [3] 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):1505-1507,1524. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.14.2019-766.
- [4] Chaudhary R, Likidilid A, Peerapatdit T, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11:36. DOI: 10.1186/1475-2840-11-36.
- [5] Hatziri A, Kalogeropoulou C, Xepapadaki E, et al. Site-specific effects of apolipoprotein E expression on diet-induced obesity and white adipose tissue metabolic activation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(2):471-480. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.11.007.

(下转第 24 页)

病程也会影响家庭成员参与血压管理行为。高血压作为一种需要终身治疗和管理的疾病^[10],需要家庭成员参与到患者的血压管理中来,尤其需要关注病程短、年龄低、血压等级高的患者。相比于传统的药物治疗,家庭参与高血压管理有助于患者养成良好的血压控制行为,通过自身行为习惯的改变,来达到控制血压的目的,值得作为血压控制的一项措施进行推广。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] 王鹤,翟清存. 社区老年高血压患者健康知识、自我管理现状调查及影响因素分析[J]. 中国公共卫生管理, 2021, 37(5): 682-685. DOI: 10. 19568/j. cnki. 23-1318. 2021. 05. 0031.

[2] 袁俊华. 基于家庭支持的知信行护理对糖尿病患者遵医行为的影响[J]. 当代护士(下旬刊), 2020, 27(4): 34-36. DOI: 10. 19791/j. cnki. 1006-6411. 2020. 10. 014.

[3] 马小玲,韦日春. 家庭参与式的健康教育对改善高血压患者生活质量的价值[J/CD]. 心电图杂志(电子版), 2019, 8(4): 231-233.

[4] 王阳,徐冰,周进,等. 多导睡眠监测与睡眠质量指数对脑卒中后睡眠-觉醒障碍的检测分析[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(6): 689-690. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1434. 2020. 06. 027.

[5] 刘姝,王莉莉,李毅,等. 沈阳市铁西区社区居民高血压患者知识态度与自我管理行为现状及影响因素分析[J]. 预防医学情报杂志, 2020, 36(4): 421-425, 430.

[6] 陈羲,杨平,周成超,等. 山东省高血压患者服药依从性及其影响因素分析[J]. 中国卫生事业管理, 2018, 35(1): 36-39.

[7] Gong D, Yuan H, Zhang Y, et al. Hypertension-related knowledge, attitudes, and behaviors among community-dwellers at risk for high blood pressure in Shanghai, China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(10). DOI: 10. 3390/ijerph17103683.

[8] 王颖,张仲迎,赵卓. 老年高血压患者血压控制影响因素的 logistic 回归分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(2): 152-154. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2020. 02. 011.

[9] 田爱红,田蕊,张润华,等. 北京市石景山社区居民高血压知晓率、治疗率和控制率及影响因素的相关研究[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(9): 794. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2017. 09. 007.

[10] AWC M, Chen M, Wu Z, et al. Renal effects of fetal reprogramming with pentaerythritol tetranitrate in spontaneously hypertensive rats[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 454. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 00454.

(收稿日期 2021-12-24)
(本文编辑:甘慧敏)

(上接第 18 页)

[6] 陶世武,杨诚,陈强,等. 4 种非典型抗精神病药物对精神分裂症患者血糖及血脂代谢的影响[J]. 广西医学, 2009, 31(9): 1238-1241.

[7] 王海燕. 抗精神病药物对精神病患者血糖和血脂代谢的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(16): 117.

[8] 黎旭,赵冬,刘静,等. 北京自然人群载脂蛋白 E 基因多态性频率分布及与血脂关系研究[J]. 心肺血管病杂志, 2002, 4(4): 193-197.

[9] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1267-1278. DOI: 10. 1016/S0140-6736(05)67394-1.

[10] 颜婉莉. APOE 基因多态性与糖、脂及血清尿酸代谢的关联性分析[D]. 福州:福建医科大学, 2018.

[11] 伍芹沁. 下肢动脉粥样硬化与载脂蛋白 E 基因多态性的相关性研究[D]. 南充:川北医学院, 2020.

[12] Jemaa R, Elasmı M, Naouali C, et al. Apolipoprotein E polymorphism in the Tunisian population: frequency and effect on lipid parameters[J]. Clin Biochem, 2006, 39(8): 816-820. DOI: 10. 1016/j. clinbiochem. 2006. 04. 018.

[13] Tréguët DA, König IR, Erdmann J, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease[J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 283-285. DOI: 10. 1038/ng. 314.

[14] 肖志杰,赵水平,聂赛,等. 载脂蛋白 E 基因多态性对血脂的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 533-536.

(收稿日期 2021-10-28)
(本文编辑:甘慧敏)