

·论著摘要·

冠心病合并高血压病、糖尿病与载脂蛋白 E 基因多态性

潘 闽 朱健华 沈丽华 潘海燕 王惠民

目的 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白和部分高密度脂蛋白的结构蛋白, 在脂质代谢中起重要作用。ApoE 基因存在多态位点, 检测 250 例不同组合患者及 90 例对照组 ApoE 基因型, 研究 ApoE 基因多态性与高血压病 (essential hypertension, EH)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 及冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的关联。

方法 对照组 90 例, 年龄 (65±9) 岁。无 CHD, EH 和 T2DM 以及无肝、肾、内分泌等全身性疾病及心、脑血管疾病。CHD 组 129 例, 年龄 (65±9) 岁, 其中心肌梗死 67 例, 心绞痛 62 例, 经冠脉造影证实有 91 例, 分为两个亚组: C₁ 亚组 81 例, 不伴 EH 或 T2DM; C₂ 亚组 48 例, 伴 EH 和 (或) T2DM。T2DM 组 87 例, 年龄 (61±10) 岁, 分为两个亚组: N₁ 亚组 63 例, 不合并 CHD; N₂ 亚组 24 例, 合并 CHD。EH 组 92 例, 年龄 (64±10) 岁, 分为两个亚组: E₁ 亚组 58 例, 不合并 CHD; E₂ 亚组 34 例, 合并 CHD。引物为: 5'-GAACAACCTGAGCCCGGTGGCGG-3'; 5'-GGAT-

GGCGTGAGGCGCGCTC-3'。95℃、10min 预变性后, 95℃、1min, 63℃、1min, 72℃、1min, 30 个循环, 72℃延伸 10min 扩增 ApoE 目的基因。cfoI 酶切后 12% PAG 凝胶电泳, 银染色分析各基因型。计数法计算基因型及等位基因频率, 统计学分析用 χ^2 检验。

结果 各组基因型及等位基因频率见表 1。E₁ 亚组与对照组以及 N₁ 亚组与对照组间 ApoE 基因型及等位基因频率均无显著差异。与 E₁ 及 N₁ 亚组不同, E₂ 及 N₂ 亚组 $\epsilon_{3/3}$ 基因型频率均显著低于对照组, 而 $\epsilon_{3/4}$ 则显著升高, 因而 E₂ 及 N₂ 亚组 ϵ_3 频率均显著低于对照组, 而 ϵ_4 频率则显著升高。C₁ 亚组 $\epsilon_{3/3}$ 基因型及 ϵ_3 等位基因频率显著低于对照组, 而 $\epsilon_{3/4}$ 及 ϵ_4 显著高于对照组; C₂ 亚组的比较也是如此。因而 CHD 组与对照组间上述基因型及等位基因频率呈同样的差异。但 C₁ 与 C₂ 亚组间无显著差异。无论 EH 或 T2DM, 合并 CHD 者 $\epsilon_{3/3}$ 频率比无 CHD 有下降的趋势, $\epsilon_{3/4}$ 频率有升高的趋势, 但统计学均无显著性差异; 但 T2DM 伴 CHD 者比不伴 CHD 者

表 1 各组 ApoE 基因型及等位基因频率

组别	例数	基因型 (例数, %)						等位基因 (染色体数, %)		
		$\epsilon_{2/2}$	$\epsilon_{2/4}$	$\epsilon_{2/3}$	$\epsilon_{3/3}$	$\epsilon_{3/4}$	$\epsilon_{4/4}$	ϵ_2	ϵ_3	ϵ_4
CHD 组	129	0 (0)	5 (3.86)	20 (15.50)	73** (56.39)	29** (22.48)	2 (1.55)	25 (9.69)	195** (75.58)	38** (14.73)
C ₁	81	0 (0)	3 (3.70)	12 (14.81)	48* (59.26)	16* (19.75)	2 (2.47)	15 (9.26)	124* (76.54)	23** (14.20)
C ₂	48	0 (0)	2 (4.07)	8 (16.67)	25** (52.08)	13** (27.08)	0 (0)	10 (10.42)	71** (73.96)	15** (15.63)
N ₁	63	1 (1.59)	2 (3.17)	7 (11.11)	45 (71.43)	8 (12.69)	0(0)	11 (8.73)	105 (83.33)	10 (7.94)
N ₂	24	0 (0)	2 (8.33)	4 (16.67)	12* (50.00)	6* (25.00)	0(0)	6 (12.50)	34** (70.43)	8** (16.67)
E ₁	58	0 (0)	2 (3.45)	8 (12.07)	40 (68.97)	7 (12.07)	1 (3.45)	10 (8.62)	95 (81.90)	11 (9.48)
E ₂	34	0 (0)	2 (5.88)	5 (14.71)	19* (55.88)	8* (23.53)	0 (0)	7 (9.46)	51* (68.92)	10* (13.51)
对照组	90	0 (0)	2 (2.22)	12 (13.33)	68 (75.56)	8 (8.89)	0 (0)	14 (7.78)	156 (86.67)	10 (5.55)

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与对照组比较, # $P < 0.01$, 与 N₁ 比较

作者单位: 226001 南通, 南通医学院附属医院

作者简介: 潘闽, 男, 医学硕士, 主治医师

ϵ_4 频率有显著升高。

讨论 ApoE 基因多态性与 CHD 关系的研究结论不尽一致。除了遗传异质性及研究方法差异外,CHD 患者中常合并存在 EH 和 T2DM 等其他易患因素,这些常在一个个体中并存的疾病既有各异,也可能有共同的遗传因素参与的病理生理基础。本研究未发现 ApoE 基因多态性与 EH 和 T2DM 有关联。但 ApoE 基因参与了 CHD 发病。表现为 EH 合并 CHD 及 T2DM 合并 CHD 者中 $\epsilon_{3/3}$ 及 ϵ_3 频率下降,而 $\epsilon_{3/4}$ 及 ϵ_4 频率升高。另一方面,无论是否合并 EH 和(或)T2DM,CHD 组的 $\epsilon_{3/3}$, $\epsilon_{3/4}$ 及 ϵ_3 , ϵ_4 频率均与对照组有显著性差异。表明 ϵ_4 等位基因是 CHD 发病的遗传易患因子。已知 ϵ_4 具有升高 TC 和 LDL-C 水平的作用。而高 TC 和 LDL-C 水平与 CHD 发病密切相关,这可能是 ApoE 基因影响 CHD 发病的机制之一。文献表明, ϵ_4 升高 TC 和 LDL-C 水平的作用在 EH 以及 T2DM 人群中同样存在,提

示 EH 和 T2DM 患者是否合并 CHD 与 ϵ_4 相关。本研究未发现合并有 CHD 与无 CHD 的 T2DM 和 EH 患者间 ApoE 基因型及等位基因频率有显著性差异。由于 CHD 涉及多种基因,单一基因可能只有微弱效应;基因-基因、基因-环境之间的相互作用使特定基因对个体 CHD 的危险难以估测;以及样本量不足可能是原因之一。

结果表明,ApoE 基因多态性与 CHD 存在关联。这种关联也见于 T2DM 及 EH 合并 CHD 患者中。在一个合并存在有 CHD, EH 和 T2DM 的个体中,ApoE 基因可能仅是 CHD 发病的遗传学基础,而与是否合并 EH 和(或)T2DM 无关。这也进一步表明,CHD 是多种遗传因素与环境因素相互作用的结果。

(收稿日期:2002-05-08)

(本文编辑 李棉生)

• 短篇报道 •

老年糖尿病诺和灵胰岛素的應用

韩其蔚

据文献报道,2 型糖尿病继发于磺酰脲类药物失效,年发病率为 5%~10%,成为治疗上的难题。本组 62 例均为 2 型糖尿病,年龄 60~82 岁,男 40 例,女 22 例。因继发磺酰脲类药物失效或合并慢性肾功能不全、肝硬化、肺结核等严重并发症而应用诺和灵胰岛素(Novdin,内含人胰岛素/低鱼精蛋白人胰岛素)治疗。

所有病例均采用中效与短效混合的两种剂型(50R)或(30R),分早、晚 2 次皮下、肌肉注射,剂量<30U/d 48 例,极少数肝硬化或肾衰,或急性应激期改用短效(R)诺和灵胰岛素,剂量为 6~24U/d。有 46 例患者联合应用其他降糖口服药物:① 双胍类,血糖波动大者;② α -糖苷酶抑制剂,有轻度肝肾疾患者;③ 血糖不稳定且降糖效果不理想者联用 α -

糖苷酶抑制剂和双胍类药物;④ 极少数病例联用磺酰脲类药物。治疗 3 个月后空腹血糖、早餐后 2h 血糖及糖化血红蛋白较前均显著下降($P<0.05$)。

讨论 继发磺酰脲类药物失效的糖尿病用诺和灵胰岛素治疗后,C 肽水平治疗前明显升高,而血糖明显下降。有可能减轻了高血糖对胰岛 β 细胞毒性作用,恢复其对胰岛素敏感性,阻止糖化终末产物形成有利于预防血管并发症;改善脂肪代谢有利于防止动脉硬化。同时应用诺和灵胰岛素,未见脑梗死和痴呆、肾功能不全损害加重,而精神体力认知能力均有改善。诺和灵胰岛素联合二甲双胍或 α -糖苷酶抑制剂的应用,可节省胰岛素用量,疗效是安全可靠的。

(收稿日期:2002-03-14)

(本文编辑 周国泰)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院老年病科

作者简介:韩其蔚,女,医学本科,主任医师