

ApoE 基因多态性与高水平 Hcy 的协同作用对妊娠高血压的影响

龚丽娜, 石海珩, 隋 霜, 黄 莺

(新疆维吾尔自治区人民医院产科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

[摘要]目的 为探究载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与同型半胱氨酸(Hcy)的协同作用对妊娠高血压发病的影响。方法 选取 2021 年 1 月至 2021 年 12 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 200 例妊娠期高血压孕妇作为研究组,同期非妊娠高血压孕妇 200 例作为对照组,检测两组孕妇 ApoE 基因多态性以及 Hcy 水平。结果 研究组蛋白尿、水肿、胎儿生长受限、羊水过少的发生率均显著高于对照组(χ^2 值介于 10.751~34.783 之间, $P<0.01$),且血中 Hcy 水平显著高于对照组($t=3.210$, $P<0.05$)。研究组 $\epsilon 2\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3\epsilon 3$ 基因型频率以及 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 等位基因频率均显著低于对照组, $\epsilon 3\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4\epsilon 4$ 基因型频率以及 $\epsilon 4$ 等位基因频率均显著高于对照组(χ^2 值介于 4.624~32.172 之间, $P<0.05$), $\epsilon 2\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2\epsilon 4$ 基因型频率略高于对照组但无显著性差异(χ^2 值分别为 1.309、0.069, $P>0.05$)。研究组 E3、E4 ApoE 表型孕妇的 Hcy 水平均显著高于对照组(t 值分别为 4.009、2.609, $P<0.05$),且研究组 E4 表型孕妇的 Hcy 水平显著高于 E2、E3(F 值为 4.118, $P<0.05$)。E4 表型中研究组孕妇的高 Hcy 比例显著高于对照组($\chi^2=4.650$, $P<0.05$),而 E2、E3 表型中两组孕妇的高 Hcy 比例均无显著性差异(χ^2 值分别为 3.678、3.432, $P>0.05$)。结论 ApoE 基因多态性和高水平 Hcy 在妊娠期高血压疾病发病中存在协同作用, ApoE 基因 $\epsilon 4$ 等位基因的存在与高 Hcy 水平之间的相互作用会增加妊娠期高血压疾病发生的风险。

[关键词]载脂蛋白 E;同型半胱氨酸;妊娠期高血压疾病;发病风险;协同作用

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.01.004

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)01-0019-05

The synergistic effect of ApoE gene polymorphism and high levels of Hcy on hypertension disorders of pregnancy

GONG Lina, SHI Haiheng, SUI Shuang, HUANG Ying

(Department of Obstetrics, The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Urumqi 830001, China)

[Abstract] Objective In order to explore the synergistic effect of apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism and homocysteine (Hcy) on hypertension disorders of pregnancy. Methods A total of 200 pregnant women with gestational hypertension admitted to the people's hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2021 to December 2021 were selected as the study group, and 200 pregnant women with non-gestational hypertension during the same period were selected as the control group, and the ApoE gene polymorphism and Hcy levels of pregnant women in both groups were detected. Results The incidence of proteinuria, edema, fetal growth restriction and oligohydramnios in the study group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=10.751-34.783$, $P<0.01$). The serum Hcy level was significantly higher than that of control group ($t=3.210$, $P<0.05$). The genotype frequencies of $\epsilon 2\epsilon 3$ and $\epsilon 3\epsilon 3$ genotype and the frequency of $\epsilon 2$ and $\epsilon 3$ allele in study group were significantly lower than those in control group, while the frequencies of $\epsilon 3\epsilon 4$ and $\epsilon 4\epsilon 4$ genotype and $\epsilon 4$ allele were significantly higher than those in control group ($\chi^2=4.624-32.172$, $P<0.05$). The genotype frequencies of $\epsilon 2\epsilon 2$ and $\epsilon 2\epsilon 4$ were slightly higher than those of the control group, but there was no significant difference ($\chi^2=1.309$ and 0.069, respectively, $P>0.05$). The Hcy levels of pregnant women with E3 and E4 ApoE phenotype in the study group were significantly higher than those of the control group ($t=4.009$ and 2.609, respectively, $P<0.05$), and the Hcy levels of pregnant women with E4 phenotype in the study group were significantly higher than those of E2 and E3 ($F=4.118$, $P<0.05$). The proportion of HHcy in pregnant women in the study group was significantly higher than that in the control group in the E4 phenotype ($\chi^2=4.650$, $P<0.05$), but there was no significant difference in the HHcy level of the E2 and E3 phenotypes between the two groups ($\chi^2=3.678$ and 3.432, respectively, $P>0.05$). Conclusion There is a synergistic effect of ApoE gene polymorphism and high levels of Hcy in the pathogenesis of hypertensive disorders of

[收稿日期]2023-07-20

[基金项目]新疆维吾尔自治区优秀青年科技人才培养项目(天山青年)(2020Q044);新疆维吾尔自治区人民医院院级项目(20210113)

[作者简介]龚丽娜(1982-),女,主治医师,主要从事围产医学研究。

[通讯作者]黄 莺,主任医师。

pregnancy,and the interaction between ApoE gene $\epsilon 4$ allele and high Hcy level will increase the risk of hypertensive disorders of pregnancy.

[Key words] apolipoprotein E;homocysteine;hypertension disorders of pregnancy;morbidity risk;synergistic effect

妊娠期高血压疾病多发生于妊娠 20 周后,常伴有蛋白尿和多器官受损^[1]。妊娠期高血压疾病的发生机制尚未完全明确,通常认为与孕期血管内皮功能异常、免疫系统异常、血管内皮细胞损伤、血管活性物质异常分泌等因素有关^[2]。妊娠期高血压疾病不仅对孕妇和胎儿的健康造成了严重威胁,还给家庭和社会带来了负担^[3]。因此,及早诊断、有效预防和科学管理对于妊娠期高血压疾病至关重要^[4]。研究表明载脂蛋白 E(apolipoprotein E,ApoE)基因多态性和同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平的异常与妊娠期高血压疾病的发病相关^[5]。ApoE 基因位于人类 19 号染色体,主要包括 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 三种等位基因,三种等位基因形成了六种基因型: $\epsilon 2\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4\epsilon 4$,每种基因型对应着不同的 ApoE 蛋白结构和功能^[6]。孕妇 $\epsilon 4$ 等位基因异常可能面临血管内皮功能异常、血压升高和炎症反应增强的风险,然而,在妊娠期高血压疾病中的具体作用机制尚不清楚^[7]。Hcy 是一种氨基酸代谢产物,正常情况下由体内酶系统转化为其他氨基酸^[8]。Hcy 在生物体内具有多种生物学功能,高水平的同型半胱氨酸与心血管疾病、阿尔茨海默病、脑卒中、妊娠期高血压疾病等多种疾病发生相关。研究表明 Hcy 升高可能对血管内皮功能造成损伤,引发炎症反应和血小板聚集,从而导致血管收缩和损伤,增加妊娠期高血压疾病发病的风险^[9],但 Hcy 在妊娠期高血压疾病中的具体机制尚不明确。因此,本研究旨在探究 ApoE 基因多态性与 Hcy 水平在妊娠期高血压疾病发病中的作用,为其早期诊断和个体化治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取新疆维吾尔自治区人民医院 2021 年 1 月至 2021 年 12 月收治的妊娠期高血压孕妇 200 例作为研究组,年龄 20~39 岁,平均(33.19±10.22)岁,并且随机纳入同时期 200 例非妊娠期高血压孕妇作为对照组,年龄 22~38 岁,平均(32.77±10.36)岁,两

组患者年龄无显著性差异($P>0.05$)。研究组纳入标准:①年龄>18 岁;②确诊为妊娠期高血压疾病(妊娠期高血压或子痫前期);③孕周 ≥ 20 周;④参与者了解研究并签署知情同意书。对照组纳入标准:①年龄、分娩孕周与病例组相匹配;②无妊娠期高血压疾病。排除标准:①合并糖尿病或其他慢性病;②人工授精者;③双胞胎或多胎妊娠;④依从性差不配合调查者;⑤意识不清、听力障碍不能完成调查者。本研究经本院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本收集

调查当天采集研究对象空腹(隔夜空腹 10 小时以上)静脉血 10mL,所有血液样本在收集后两小时内进行离心、分装,-20℃冰箱保存,24 小时内转移至-80℃冰箱保存。另取静脉血 4mL 置于肝素抗凝管中,4 小时内 2 500r/min 离心 10min,取血清用于生化指标的检测。

1.2.2 ApoE 基因多态性检测

抽取 3 mL 外周血,乙二胺四乙酸(EDTA-K2)抗凝,用 TIANGEN 血液基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA,使用 PCR-RFLP 方法检测 ApoE 基因型及基因频率情况。

表 1 ApoE 表型与基因型

Table 1 ApoE phenotypes and genotypes

AopE 表型	E2	E3	E4
基因型	$\epsilon 2\epsilon 2$	$\epsilon 2\epsilon 4$	$\epsilon 3\epsilon 4$
	$\epsilon 2\epsilon 3$	$\epsilon 3\epsilon 3$	$\epsilon 4\epsilon 4$
112 位点	Cys	Cys	Arg
158 位点	Cys	Arg	Arg

1.2.3 Hcy 水平检测

使用 Siemens Dimension 系列全自动生化免疫分析仪对所收集的患者样本中的 Hcy 浓度进行分析,根据《中国高血压防治指南》2018 版将 Hcy $\geq 15\mu\text{mol/L}$ 定为高 Hcy(high homocysteine,HHcy)。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 20.0 软件分析,计量资料采用均

数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验以及单因素方差分析。计数资料以例数(%)表示,采用卡方检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇临床特征比较

两组孕妇年龄无显著性差异($P > 0.05$)。研究组孕妇高血压、蛋白尿、水肿、胎儿生长受限、羊水过少的发生率均显著高于对照组($P < 0.01$),且血中

Hcy 水平显著高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组孕妇 AopE 基因多态性的差异性

两组孕妇中 $\epsilon 3\epsilon 3$ 基因型最常见。研究组中孕妇 $\epsilon 2\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3\epsilon 3$ 基因型频率以及 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 等位基因频率均显著低于对照组, $\epsilon 3\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4\epsilon 4$ 基因型频率以及 $\epsilon 4$ 等位基因频率均显著高于对照组($P < 0.05$), $\epsilon 2\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2\epsilon 4$ 基因型频率略高于对照组但无显著性差异($P > 0.05$),见表 3。

表 2 两组孕妇临床特征比较 [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

Table 2 Comparison of clinical features of pregnant women between the two groups [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

指标	对照组(n=200)	研究组(n=200)	t/χ^2	P
年龄(岁)	35.19±10.22	35.77±10.36	0.564	0.573
收缩压(mmHg)	115.28±5.01	146.32±5.80	57.276	<0.01
舒张压(mmHg)	85.36±4.98	94.25±5.81	16.430	<0.01
蛋白尿	0	32(16.00)	34.783	<0.01
水肿	8(4.00)	49(24.50)	34.392	<0.01
胎儿生长受限	0	12(6.00)	12.371	<0.01
羊水过少	9(4.50)	28(14.00)	10.751	<0.01
Hcy (μmol/L)	14.09±5.13	18.36±6.72	3.210	0.019

表 3 两组孕妇 AopE 基因多态性的差异性比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of AopE gene polymorphism between the two groups of pregnant women [n(%)]

组别	例数 (n)	ApoE 基因型频率						ApoE 等位基因频率		
		$\epsilon 2\epsilon 2$	$\epsilon 2\epsilon 3$	$\epsilon 2\epsilon 4$	$\epsilon 3\epsilon 3$	$\epsilon 3\epsilon 4$	$\epsilon 4\epsilon 4$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
对照组	200	2(1.00)	36(18.00)	7(3.50)	135(66.00)	12(12.50)	8(4.00)	47(11.75)	318(79.50)	35(8.75)
研究组	200	5(2.50)	12(6.00)	8(4.00)	111(55.50)	42(21.00)	22(11.00)	30(7.5)	286(69.0)	94(23.5)
χ^2		1.309	13.636	0.069	4.624	15.079	7.063	7.436	6.920	32.172
P		0.253	<0.01	0.792	0.032	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 两组孕妇 Hcy 水平比较

两组孕妇组内不同表型之间 Hcy 水平比较有显著性差异($P < 0.05$),进一步每两组间比较结果显示研究组 E3、E4 AopE 表型孕妇的 Hcy 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),且 E4 表型孕妇的 Hcy 水平显著高于 E2、E3($P < 0.05$),说明 E4 表型与 Hcy 水平之间存在一定的关联,见表 4。

2.4 AopE 基因型和 Hcy 的协同作用对妊娠期高血压疾病发病的影响

两组孕妇 Hcy 分层分布的比较发现 E4 表型中研究组孕妇的 HHcy 比例显著高于对照组($P < 0.05$),而 E2、E3 表型中两组孕妇 HHcy 比例均无

显著性差异($P > 0.05$),说明 E2、E3 表型对高 Hcy 效应不显著,进一步说明 E4 表型和 Hcy 对妊娠期高血压疾病的发病存在协同作用。

表 4 两组孕妇 Hcy 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Hcy levels of pregnant women in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

AopE 表型	对照组 (n=200)	研究组 (n=200)	t	P
E2	12.45±4.68 *	16.67±5.08 *	1.584	0.119
E3	13.08±4.28 *	17.68±5.89 *	4.009	0.014
E4	17.28±6.32	21.45±5.98	2.609	0.011
F	3.209	4.118		
P	0.025	0.017		

注:* 代表与 E4 表型人群比较, $P < 0.05$ 。

表 5 两组孕妇 Hcy 分层分布的比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of stratified distribution of Hcy between the two groups [n(%)]

ApoE 表型	例数	Hcy<15μmol/L	Hcy≥15μmol/L	χ ²	P
E2				3.678	0.055
对照组	38	24(63.16)	14(36.84)		
研究组	17	6(35.29)	11(64.71)		
E3				3.432	0.064
对照组	142	76(53.52)	66(46.48)		
研究组	119	50(42.02)	69(57.98)		
E4				4.650	0.031
对照组	20	9(45.00)	11(55.00)		
研究组	64	19(29.69)	45(70.31)		

3 讨论

WHO 统计结果显示全球每年约有 8%~10% 的孕妇患有妊娠期高血压疾病,若未及时治疗或控制,可进一步发展为子痫前期或子痫^[10],对孕妇及胎儿造成严重的不良影响^[11]。目前,研究显示妊娠期高血压疾病的发生与孕期血管内皮功能异常、免疫系统异常、血管活性物质异常分泌等因素有关^[12]。因此,及早诊断对有效预防妊娠期高血压疾病进展至关重要。

3.1 ApoE 基因多态性与妊娠高血压的关系

ApoE 是体内重要的脂质运载蛋白,在调节脂质代谢、胆固醇转运和清除、细胞修复和炎症反应等方面具有重要作用^[13]。研究发现 ApoE 基因多态性可能通过影响血脂代谢、细胞凋亡、血管内皮功能和炎症反应等途径诱发妊娠高血压疾病。ApoE ε4 等位基因突变型可增加妊娠高血压疾病的患病风险,而 ApoE ε2 等位基因突变型可降低妊娠高血压疾病的患病风险^[14]。研究组中孕妇 ε2ε3、ε3ε3 基因型频率以及 ε2、ε3 等位基因频率均显著低于对照组,ε3ε4、ε4ε4 基因型频率以及 ε4 等位基因频率均显著高于对照组,此结果说明 ε4 等位基因可能与妊娠期高血压发生有关。此前有文献指出 ApoE 的不同异构体与脂蛋白受体的亲和力不同,其中 E4 具有升胆固醇的作用,且 ApoE 等位基因 ε2 和 ε4 频率在部分子痫患者中显著升高,这与本研究得出的结果相一致。正常妊娠过程中,孕妇体内血脂代谢活跃,有利于胎儿生长发育的生理机制,但当孕妇发生妊娠期高血压疾病时,ApoE 等位基因 ε2 和 ε4 频率升高,血脂

代谢发生紊乱,主要表现为甘油三脂、胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高,而高密度脂蛋白胆固醇水平明显下降,导致高密度脂蛋白胆固醇对血管壁的保护作用急剧下降,血脂在血管壁和组织中沉积,诱发高血压或子痫^[15]。

3.2 Hcy 水平与妊娠高血压的关系

Hcy 是一种由蛋氨酸代谢产生的非蛋白质氨基酸,高水平的 Hcy 与血管内皮功能受损、血管炎症反应和血栓形成等过程密切相关^[16]。本研究结果显示,与对照组相比,研究组患者血清 Hcy 水平明显升高,这提示高水平 Hcy 与妊娠高血压疾病密切相关,另有研究显示妊娠中期血清 Hcy 水平升高者发生妊娠期高血压的风险增加 3.2 倍^[17]。在机制方面,Hcy 可能通过损害血管内皮功能、促进血小板活化和凝血功能紊乱等机制引发血管病变和器官的损伤,因此降低 Hcy 的表达有可能成为治疗妊娠期高血压疾病的一个靶点。

3.3 ApoE 基因多态性与 Hcy 水平的协同作用

本研究发现在妊娠期高血压疾病患者中,E3、E4 ApoE 表型孕妇的 Hcy 水平均显著升高,且 E4 表型孕妇的 Hcy 水平显著高于 E2、E3,这说明 E4 表型与 Hcy 水平之间存在一定的关联。此外,本研究结果还发现 E4 表型中研究组孕妇的 HHcy 水平均显著高于对照组,而 E2、E3 表型中,两组孕妇 HHcy 水平均无显著性差异,说明 E2、E3 表型对高 Hcy 效应不显著,进一步说明 E4 表型和高水平 Hcy 对妊娠期高血压疾病发病存在协同作用。

综上所述,ApoE 基因多态性和高水平 Hcy 与

妊娠期高血压疾病的发病相关。ApoE 基因 $\epsilon 4$ 等位基因的存在与高 Hcy 水平之间的相互作用会增加妊娠期高血压疾病发生的风险。本研究虽然对 ApoE 基因多态性与 Hcy 水平变化在妊娠期高血压疾病患者发病的协同作用进行了研究,但仍存在一些不足之处。本研究的样本量较小,可能限制研究结果的可靠性,此外,本研究主要关注 ApoE 基因多态性和 Hcy 的水平变化与妊娠期高血压疾病之间的关联,但未深入探究其潜在的分子机制。因此,未来的研究可以扩大样本量,同时需要进一步探索 ApoE 基因和 Hcy 对妊娠期高血压疾病发病的影响机制,从而加深对妊娠期高血压疾病发病机制的理解,为其预防和治疗提供更加有效的策略。

[参考文献]

[1]Johansen-Bibby A.Prescribing for pregnancy:chronic hypertension[J].Drug Ther Bull,2022,60(4):60-63.

[2]Khalid G T,Zahid,Mohammed J.Assessment of the risk factors of pregnancy induced hypertension among pregnant women in AL-Basra Maternity and Children Hospital[J].J Cardiovasc Dis Res,2021,21(4):159.

[3]刚香平.妊高症孕妇孕期管理及护理干预的效果分析[J].中外医疗,2020,39(12):108-110,114.

[4]杨淳玮,梁喜,刘俊,等.超声诊断妊高症与新生儿缺血缺氧性脑病的临床价值分析[J].医学影像学杂志,2020,30(11):2007-2009.

[5]Dai C,Zhao C,Xu M,et al.Serum lncRNAs in early pregnancy as potential biomarkers for the prediction of pregnancy-induced hypertension,including preeclampsia[J].Mol Ther Nucleic Acids,2021,24:416-425.

[6]刘虹宏,张冬花,程宇彤,等.ApoE 基因多态性与血清脂质水平及冠状动脉狭窄严重程度的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2021,37(5):478-484.

[7]Gal J,Katsumata Y,Zhu H,et al.Apolipoprotein E proteinopathy is a major dementia-associated pathologic biomarker in individuals with or without the APOE epsilon

4 allele[J].Am J Pathol,2022,192(3):564-578.

[8]郑秀霞,史亚楠,袁铭,等.MTHFR 基因多态性与同型半胱氨酸水平对孕妇妊娠期高血压疾病发病协同影响的研究[J].实用妇产科杂志,2022,38(5):380-383.

[9]吴贵梅,余玲玉.硝苯地平同硫酸镁在妊高症治疗中的应用及对患者血清同型半胱氨酸和 C 反应蛋白的影响评价[J].北方药学,2021,18(7):46-47.

[10]杨宁,李玉明.从指南变迁看妊娠期高血压疾病的诊治[J].中国实用内科杂志,2019,39(1):23-26.

[11]邱炳云.前瞻性护理干预对妊娠高血压轻度子痫前期血压及尿蛋白水平的影响[J].心血管病防治知识,2022,12(31):75-78.

[12]Wanriko S,Hnoohom N,Wongpatikaseree K,et al.Risk assessment of pregnancy-induced hypertension using a machine learning approach[C].2021 Joint International Conference on Digital Arts, Media and Technology with ECTI Northern Section Conference on Electrical, Electronics, Computer and Telecommunications Engineering,IEEE,Thailand,2021,233-237.

[13]周泽华,杨刚毅,李伶,等.JAZF1 基因过表达对 ApoE-/-小鼠脂代谢及动脉粥样硬化的影响[J].中国糖尿病杂志,2014,22(4):371-376.

[14]Ramanjaneya M,Butler A E,Bashir M,et al.ApoA2 correlates to gestational age with decreased apolipoproteins A2,C1,C3 and E in gestational diabetes[J].BMJ Open Diabetes Res Care,2021,9(1):e001925.

[15]朱嫦琳,陈斌鸿,李启欣,等.载脂蛋白 E 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关系[J].检验医学与临床,2022,19(12):1617-1620.

[16]吴路路,王瑞亚,张雅宁,等.孕中期血清 Hcy、HbA1c 及 TyG 指数对妊娠期糖尿病的预测价值[J].现代妇产科进展,2023,32(4):283-286,292.

[17]刘方杰.妊娠期血清 HCY 及叶酸水平与妊娠期高血压疾病的相关性分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(4):105-107.

[专业责任编辑:李春芳]

[中文编辑:张博星;英文编辑:孙兰迪]