

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-003

· 综 述 ·
· REVIEW ·

APOE 基因多态性与糖脂代谢病的相关研究进展

刘学^{1,2}, 欧明林^{1,2}

(1. 桂林医学院第二附属医院中心实验室, 桂林 541199; 2. 广西慢性病代谢重塑与智能医学工程重点实验室, 桂林 541199)

摘要 糖脂代谢病 (GLMD) 是一种复杂的代谢紊乱疾病, 主要表现为糖类和脂质的代谢异常, 同时常伴随着多种靶器官的损伤。随着全球 GLMD 发病率的逐年上升, 能够对其实行早期、有效干预的需求也日益凸显。载脂蛋白 E (APOE) 在脂质代谢中起着关键作用, 与 GLMD 的发生和发展密切相关。本文旨在通过深入探讨 GLMD 的发病机制, 特别是关注 APOE 的基因多态性在其中的遗传学基础, 详细阐述 APOE 基因多态性与 GLMD 之间的内在联系及机制, 并进一步探讨如何利用这一关系来预测和诊断 GLMD, 期望能够为 GLMD 的预防、诊断和治疗提供更为全面和深入的理解。

关键词: 糖脂代谢病; 载脂蛋白 E; 基因多态性

中图分类号: R589

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)06-0018-07

Research progress on the correlation between APOE gene polymorphism and glycolipid metabolic disorders

LIU Xue^{1,2}, OU Minglin^{1,2}

(1. Central Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Metabolic Remodeling and Intelligent Medical Engineering
for Chronic Diseases, Guilin 541199, China)

Abstract Glycolipid metabolic disorders (GLMD) is a complex metabolic disorder characterized by abnormal metabolism of sugars and lipids, often accompanied by damage to multiple target organs. With the global GLMD incidence rate rising year by year, the need for early and effective intervention is also increasingly prominent. Apolipoprotein E (APOE) plays a crucial role in lipid metabolism and is closely related to the occurrence and development of GLMD. This article aims to explore the pathogenesis of GLMD in depth, with a particular focus on the genetic basis of APOE gene polymorphism. It elaborates on the intrinsic relationship and mechanism between APOE gene polymorphism and GLMD, and further explores how to use this relationship to predict and diagnose GLMD. The goal is to provide a more comprehensive and in-depth understanding for the prevention, diagnosis, and treatment of GLMD.

Keywords: glycolipid metabolic disorders; apolipoprotein E; gene polymorphism

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (S2022147)。

第一作者: 刘学, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为糖脂代谢病。

通信作者: 欧明林, minglinou@163.com。

糖脂代谢病 (glycolipid metabolic disorders, GLMD) 是一种复杂的代谢性疾病,特征为糖和脂质的代谢紊乱,受环境、遗传、饮食、精神等多重因素影响,其临床表现多样,主要包括高血糖、高血脂、高血压、超重、非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化性心血管疾病等^[1]。患者往往同时患有多种疾病或伴有其他并发症,这些疾病之间还可能相互影响,导致严重的健康后果。

1 糖脂代谢病的流行病学

随着人类生活水平的不断提高, GLMD 的发病率也随之上涨。根据目前相关数据统计,全球糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者有 3.66 亿^[2], 而仅我国 DM 患病率已达到 11.2%^[3], 成人血脂异常患病率为 35.6%^[4], 高血压患病率为 27.5%, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 现患病人数已有 3.3 亿, 其中 61% 的 CVD 是由动脉粥样硬化性 CVD 所致^[5]。我国有超过 50% 的成人和近 20% 的儿童青少年超重或肥胖, 是世界上超重和肥胖人数最多的国家^[6]。非酒精性脂肪肝的发病率在全球也有 25%^[7]。总之, GLMD 患者持续增加, 由此带来的健康问题也不断凸显。因此, 如何加强对其早期干预则成为亟待解决的问题。

2 糖脂代谢病的病理生理学

2.1 糖代谢异常的机制

葡萄糖代谢是维持人体能量平衡的关键生理功能, 涉及到糖的吸收、转化、合成、降解和利用等多个生化步骤, 其分子机制包括葡萄糖的摄取、糖酵解、三羧酸循环、糖原合成及其分解、磷酸戊糖途径等多个环节^[8]。这些步骤共同协作, 确保葡萄糖在人体内的有效转化和利用, 从而维持人体正常的生命活动。

葡萄糖作为细胞的基础能源, 在细胞内首先会经历磷酸化反应, 转化为葡萄糖-6-磷酸。随后, 葡萄糖-6-磷酸在糖酵解过程中进一步分解, 生成丙酮酸。这些丙酮酸随后进入线粒体, 启动三羧酸循环。在此过程中, 一个关键的反应是氧化磷酸化, 它产生大量的能量, 这些能量维持着细胞及整个生物体正常生命活动^[9]。

尽管线粒体氧化磷酸化对细胞至关重要, 但这一过程会伴随活性氧 (active oxygen, ROS) 的产生。当细胞内的葡萄糖浓度升高时, ROS 的产生量也会增加。当 ROS 的数量超出机体的抗氧化防御系统的处理能力时, 就会导致氧化应激反应。这种反应会破坏细胞功能, 进而对靶器官造成损害, 这也是糖代谢异常的发病机制之一^[10]。糖代谢机制基本模式如图 1 所示。

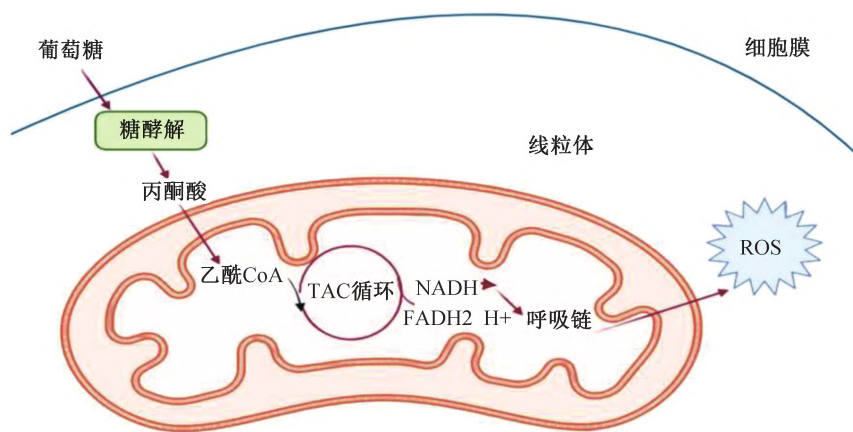


图1 糖代谢机制基本模式

2.2 脂代谢异常的机制

脂质代谢, 作为人体内部一项至关重要的生理功能, 对于维持细胞稳态和能量平衡起着至关重要的作用。这一过程涵盖脂质的合成、分解、储存和利

用等多个环节^[8], 是人体保持健康不可或缺的一部分。

人体摄取食物后, 大部分脂肪会通过分解代谢转化为甘油三酯 (triglyceride, TG)。这一过程中, 胰

脂肪酶在肠腔中将 TG 分解为游离脂肪酸和 2-单酰基甘油。接着,这些物质与胆盐结合,形成混合微胶粒,进入肠上皮细胞。在肠上皮细胞内,游离脂肪酸与 2-单酰基甘油再次结合成 TG。同时,胆固醇(cholesterol, TC)也通过特定的转运体进入肠上皮细胞,转化为胆固醇酯,并与 TG 以及载脂蛋白(apolipoprotein, APO) B48 结合,形成乳糜微粒(chylomicron, CM)。最终,这些 CM 被分泌到淋巴管中,通过胸导管进入血液循环^[11]。极低密度脂蛋白(very low-density

lipoprotein, VLDL)是肝脏合成含有 TG 的脂蛋白,与 CM 的合成过程相似^[12]。而低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)则主要通过肝脏的 LDL 受体被吸收。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)在外周组织中扮演着重要角色,它吸收 TC 并将其运回肝脏,实现 TC 的反向转运,有助于降低血脂水平。然而,当脂肪摄入超过身体处理能力时,可能会导致脂代谢异常,影响健康。脂代谢机制基本模式如图 2 所示。

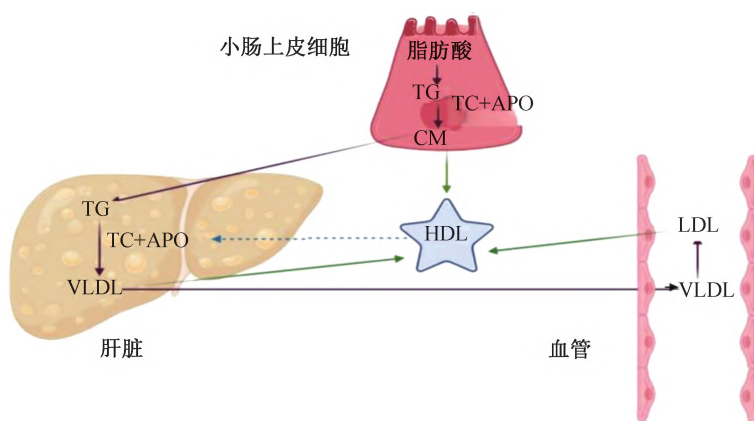


图2 脂代谢机制基本模式

2.3 糖脂代谢病的并发症和风险因素

糖代谢异常与脂代谢异常常常相互影响,而非孤立存在,因此,通常将这两种代谢异常的疾病合并称为 GLMD。

糖脂代谢对于机体的正常运作至关重要,然而,其失衡往往会引发一系列复杂的健康问题。当血糖升高时,可能会诱发周围神经病变、冠心病、视网膜病变、糖尿病肾病以及糖尿病足等严重并发症;而血脂的异常升高则常常与脂肪肝、胆石症、高血压、子痫诱发的产后出血^[13]等健康问题密切相关,尤其是心血管系统的问题,如动脉粥样硬化是最为常见的并发症之一。对于动脉粥样硬化患者而言,普遍面临着一个双重挑战,血管钙化现象显著,且往往伴随有骨质疏松症。这种复杂的病理状态给治疗和管理带来额外的难度。针对动脉粥样硬化的患者,血管钙化的严重性不容忽视。随着血管壁中钙质的不断沉积,血管的弹性和功能逐渐受损,导致血液流动受阻,增加 CVD 的风险,如心绞痛、心肌梗死和中风等。与此同时,动脉粥样硬化的患者还常常伴有骨

质疏松症。骨质疏松症是一种骨骼疾病,表现为骨密度降低和骨结构破坏,使得骨骼变得脆弱易碎。这种病症不仅增加了骨折的风险,还可能导致身高缩短、驼背等身体形态的改变,给患者带来身体和心理上的双重负担^[14]。这些并发症不仅严重影响了患者的生活质量,而且多数情况下是难以逆转的。因此,对于 GLMD 患者来说,早期的干预和治疗至关重要。

相关研究^[15]结果表明,影响 GLMD 的危险因素很多,包括但不限于性别、年龄、种族、饮食习惯、运动习惯、饮酒行为、个体差异、药物治疗、基因交互以及基因与环境交互等。GHAEMMAGHAMI 等^[16]研究表明,腰围升高、BMI 升高、在农村居住、受教育程度低、长期吸烟的人更容易患有 GLMD。相关研究^[17]结果表明,体重正常代谢肥胖表型的人往往伴有胰岛素抵抗,会使得其成为 GLMD 患者概率大大增加。近年来,随着基因治疗的发展,相关研究^[18]结果表明,载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 多态性与 GLMD 相关。WU 等^[19]通过荟萃分析认为, APOE 的 E3/E4 基因型和 E4 等位基因是 GLMD 的

危险因素。

3 APOE 多态性的遗传学基础

3.1 APOE 基因的结构与等位基因

APOE 是一种具有两亲性的蛋白质,其基因在陆地哺乳动物及海洋鱼类中均有广泛存在^[20]。APOE 是负责脂质运输的关键蛋白质,其三级结构的核心由 N 端和 C 端结构域以及它们之间的物理互动所决定,这种互动被称为结构域间的相互作用,在脂质运输过程中起着至关重要的作用^[21]。

APOE 基因含有 299 个氨基酸,位于 19 号染色体的长臂 q13.2 上。APOE 基因有 2 个单核苷酸多态性(rs 429358 和 rs7412),分别在 112 和 158 这两个位点上产生 T 与 C 的碱基突变,形成 3 个等位基因,分别是 E2、E3 和 E4,在总体人群中的频率约为 8%、77% 和 15%^[22]。在目前的调查研究^[23]中,与 E3 等位基因相比, E2 等位基因通常被认为是 GLMD 的保护基因;而 E4 等位基因则被认为是 GLMD 的危险因素。

3.2 APOE 多态性的分类和分布

APOE 基因包含 3 种等位基因,这些等位基因以不同的组合方式可以形成 6 种基因型,包括 APOE2 突变型(E2/E2 和 E2/E3)、APOE3 野生型(E2/E4 和 E3/E3)以及 APOE4 突变型(E3/E4 和 E4/E4)。这些基因型对于研究遗传性疾病和个体差异具有重要的意义^[24]。APOE2 亚型在这两个位点上均含有一个半胱氨酸残基,相比之下,APOE3 亚型仅在 112 位点上含有 1 个胱氨酸残基,而在 158 位点上则是 1 个精氨酸残基。至于 APOE4 亚型,它在两个位点上均含有 1 个精氨酸残基^[22]。单个或两个氨基酸的替换会对 APOE 的结构和电荷产生显著影响,进而改变其蛋白质功能^[25]。

APOE 多态性在亚洲和欧洲的分布有着明显的南北梯度,在偏南方地区,APOE4 的基因型相对较少(一般会小于 10%),而在北部,APOE4 的基因型的频率则不断增加(可以达到 25%)^[22]。总体而言,从南向北,APOE4 基因型的频率呈上升趋势。

4 APOE 多态性与糖脂代谢病的关系

4.1 APOE 多态性与糖尿病的关联分析

DM 是一种代谢紊乱性疾病,主要表现为高血

糖,这是由于胰岛素的分泌不足或作用受损导致的。持续的高血糖状态会对体内多个系统造成损害,从而引发一系列严重的并发症。这些并发症不仅影响患者的身体健康,还可能影响其心理健康和生活质量。因此,DM 的早期诊断、有效治疗和管理至关重要,可以减缓病情进展,降低并发症的风险。

尽管学术界普遍倾向于认为 APOE 多态性与 DM 之间缺乏明确的相关性,但仍有部分研究^[14]指出,E2 等位基因可能增加罹患 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的风险。而 KLEN 等^[25] 研究表明,携带 E4 等位基因的人群更容易受到 T2DM 的影响。这种差异性观点突显了关于 APOE 多态性与 DM 的关系仍待深入研究。关于 ApoE 多态性与 DM 并发症的关系,当前研究也尚未得出一致结论。SRIROJNOPKUN^[15] 等研究表明,E4 等位基因并不能作为预测 T2DM 患者心脏代谢性疾病的因子。相反,EL-LEBEDY 等^[14] 则认为,E4 等位基因与 T2DM 及其心血管并发症之间存在独立关联。因此,这一领域仍需进一步深入研究。

4.2 APOE 多态性与心血管疾病的关联分析

CVD 涵盖了一系列发生在心脏、动脉和静脉等血管系统中的疾病,诸如冠心病、高血压、心力衰竭、脑血管疾病、动脉硬化以及心率失常等。这些疾病对人类的健康造成严重威胁,需要采取积极的预防和治疗措施来维护心血管健康。

相关研究^[26] 结果表明,APOE 等位基因与 CVD 之间存在显著的关联性,具体而言,APOE4 等位基因被视为 CVD 的危险因素,而 APOE2 等位基因则对 CVD 患者具有保护作用。

在一项对 1 500 多名自然死亡患者进行的尸检研究^[27] 中发现,携带 APOE4 等位基因的个体面临着增加 80% 的死亡风险。这一结果进一步强调 APOE4 等位基因与心脏病幸存者死亡风险之间的紧密联系。AFROZE 等^[26] 对克什米尔族人进行研究发现,APOE4 等位基因的存在显著增加了罹患 CVD 的风险。ABYADEH 等^[28] 研究表明,携带 APOE4 等位基因的人群患有高血压的风险增加。特别值得关注的是,这一趋势在亚洲人群中尤为突出。

4.3 APOE 多态性与血脂异常的关联分析

APOE 这一关键的蛋白质,主要在肝脏中合成。它具有独特的结合能力,可以与 CM、HDL、LDL 和

VLDL 等脂蛋白紧密结合,从而有效促进脂质的转运过程。相关研究^[29]结果表明,APOE 的多态性与多种血脂水平,包括 TC、TG、HDL、LDL 和 VLDL,以及血脂异常的风险有着密切的关联。这一发现对于深入理解血脂代谢和血脂异常的发病机制具有重要的科学价值。

DAS 等^[23]研究发现,APOE4 基因携带者的 VLDL、TG 及 TC 水平更高。WU 等^[19]对 T2DM 患者的研究中发现,APOE2 基因携带者的 TC 和 LDL 水平普遍低于 APOE4 基因的携带者。经过对克什米尔地区冠心病患者的深入研究^[26]发现,那些携带 APOE4 基因的患者其体内 LDL 和 TC 的浓度普遍偏高。El-LEBEDY 等^[14]在针对西班牙 T2DM 患者的研究中发现,APOE4 基因的携带者中 LDL 水平更高,而 HDL 水平更低。

5 APOE 多态性与糖脂代谢病的机制探讨

5.1 APOE 多态性影响糖脂代谢的具体分子机制

APOE 基因在人体多个器官中广泛表达,包括肝脏、脾脏、肾脏和大脑等,这些器官在人体中发挥着至关重要的作用。作为参与脂肪代谢的载脂蛋白,APOE 存在于 CM、LDL 及 VLDL 中,对维持人体脂质平衡具有关键作用。此外,APOE 还参与神经元的生长和修复过程,对神经系统的健康维护也起着不可忽视的作用。

APOE 基因由于位点突变,形成不同的等位基因(APOE2、APOE3、APOE4)。这些等位基因在结构上有着细微的差别,使其与受体的结合活性不同,对各种蛋白的影响水平也不同。APOE4 亚型对 LDL 受体(LDLR)的特殊高亲和力,使得肝脏更容易摄取脂蛋白,进而引起肝脏内 TC 含量升高。然而,这种摄取的增加会触发肝脏的反馈调节机制,导致肝脏细胞表面的 LDL 受体表达减少,从而降低 LDL 的摄取。这种调节使得 VLDL 更容易转化为 LDL,TC 的清除率降低,最终导致 TC 和 LDL 的水平上升^[18]。APOE4 的高亲和力使得它在肝脏表面能更有效地隔离 VLDL,但这种强结合也延迟 VLDL 的内化。与此形成鲜明对比的是,APOE2 和 APOE3 对 HDL 展现出更高的结合活性。当 LDL 水平显著降低时,肝脏对 VLDL 的摄取也会相应减少。因此,具有 APOE2 亚型的人普遍具有较低的 LDL 水平^[30]。

APOE 基因多态性对 GLMD 有很大影响,APOE4 基因是 GLMD 患者的危险因素,而 APOE2 基因为 GLMD 病患者的保护因素。

5.2 APOE 多态性与炎症和氧化应激的关系

相关研究^[31]结果表明,APOE4 是最古老的基因,而由于紫外线的氧化应激,使得 APOE4 中的碱基位点突变,精氨酸替代了苏氨酸,形成更加适应人类生存的 APOE3 基因。

内皮细胞的激活是导致巨噬细胞聚集的关键因素^[31]。巨噬细胞在病变部位会分泌出 APOE,这种物质能够抑制血管黏附分子 1 的表达。而血管黏附分子 1 对一氧化氮合酶的生物活性有着显著的影响。APOE 基因通过抑制黏附分子的表达来调控内皮细胞的活化,进而对炎症相关反应产生影响。具体而言,APOE2 和 APOE3 基因与受体的结合会激活一氧化氮合酶,从而降低上皮细胞在管壁的黏附,减轻炎症反应。然而,APOE4 基因则会削弱这种效果,导致炎症加剧。

IPSEN 等^[12]针对非酒精性肝病患者的研究结果表明,脂质水平增高会通过诱导氧化应激促进细胞损伤和疾病进展。而 IACONO 等^[32]对冠心病患者的研究结果表明,APOE4 基因的携带者相较于 APOE2 及 APOE3 基因的携带者,对氧化应激的反应更为敏感,更容易遭受氧化的侵害。

5.3 APOE 多态性在糖脂代谢病中的遗传和环境交互作用

相关研究^[33]结果表明,不同地区、不同种族 APOE 的等位基因分布也不同,这些变化可能会与各种环境因素相关,比如海拔、温度、湿度、气候、生活习惯等,但这种环境交互会让胚胎更易衍生特定的基因表型。这一发现为进一步理解基因与环境相互作用的复杂性提供重要线索。

APOE 基因被认为是研究基因-环境交互作用效应的潜在模型。各种生活方式,包括饮酒、吸烟、饮食习惯和体育锻炼等,都可能使 APOE 多态性对脂质的影响产生调节作用^[33]。

CRELIA 等^[34]研究结果表明,饮酒能够调节 APOE 基因多态性对 LDL 水平产生的影响。KAZANTSEVA 等^[35]进行的一项追踪调查显示,阿尔兹海默症患者在儿童时期若居住在农村,其 APOE2 基因能够有助于改善他们的认知能力。这一发现揭

示基因与环境交互对认知能力可以产生重要影响。

6 总结与展望

APOE 多态性与 GLMD 之间的联系紧密,这种关联可能源于糖脂代谢的生理机能及其深层次的分子机制。APOE2 基因携带者在冠心病、脂肪肝等疾病的预防上具有一定优势,其发病风险相对较低,而在 DM 的易感性上却可能增加。但是相比之下,APOE4 基因的携带者面临更高的健康风险,特别是伴有肥胖、高血脂、高血压及 CVD 等相关疾病的风险上升。APOE 基因多态性并不是唯一影响糖脂代谢病的因素,而是与其他环境和生活方式因素协同作用。

人体内存在着数以万计的基因,这些基因之间常常相互影响。因此,关于 APOE 基因多态性是否与其他基因存在交互作用,也是一个值得探讨的问题。尽管当前对 APOE 基因多态性的理解尚不全面和深刻,但随着科技的持续进步和研究的不断深入,对 APOE 多态性与 GLMD 之间关系的认知必将逐步深化,从而对临床疾病的预防和治疗产生指导性的意义。

参考文献

- [1] 世界中医药学会联合会.国际中医临床实践指南糖脂代谢病(2021-10-14)[J].世界中医药,2021,16(22):3278-3284.
- [2] LIU H Y, WU Y X, ZHU H, et al. Association between napping and type 2 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024,15:1294638.
- [3] 罗兰,修子冉,李欣宇,等.糖尿病家族史与中心性肥胖对糖尿病前期的影响及其交互作用[J].中国糖尿病杂志,2023,31(12):889-893.
- [4] 王增武,刘静,李建军,等.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [5] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J].中国循环杂志,2023,38(6):583-612.
- [6] 中国营养学会肥胖防控分会,中国营养学会临床营养分会,中华预防医学会行为健康分会,等.中国居民肥胖防治专家共识[J].中国预防医学杂志,2022,23(5):321-339.
- [7] STEFAN N, HÄRING H U, CUSI K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2019,7(4):313-324.
- [8] TIAN H, ZHAO X S, ZHANG Y X, et al. Abnormalities of glucose and lipid metabolism in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 163: 114827.
- [9] ZHANG S, LACHANCE B B, MATTSON M P, et al. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases[J]. Prog Neurobiol,2021,204:102089.
- [10] NAKANO H, FAJARDO V M, NAKANO A. The role of glucose in physiological and pathological heart formation[J]. Dev Biol,2021,475:222-233.
- [11] KLOP B, ELTE J W, CABEZAS M C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets[J]. Nutrients, 2013,5(4):1218-1240.
- [12] IPSEN D H, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NYBORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2018,75(18):3313-3327.
- [13] HAUSPURG A, JEYABALAN A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol,2022,226(2S):S1211-S1221.
- [14] EL-LEBEDY D, RASLAN H M, MOHAMMED A M. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016,15:12.
- [15] SRIROJNOPKUN C, KIETRUNGWILA K, BOONSONG K, et al. Association of APOE and CETP TaqIB polymorphisms with type 2 diabetes mellitus[J]. Arch Med Res,2018,49(7):479-485.
- [16] GHAEMMAGHAMI Z, EFTEKHAR E, SHAHBAZI R, et al. Pre-diabetes, diabetes mellitus and related cardio-metabolic risk factors in the southern coastal region of Iran middle-aged and elderly population; bandare-Kong cohort study[J]. Arch Iran Med,2022,25(7):409-416.
- [17] MORALES-GURROLA G, SIMENTAL-MENDÍA L E, CASTELLANOS-JUÁREZ F X, et al. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in metabolically obese normal-weight subjects[J]. J Endocrinol Invest,2020,43(7):995-1000.
- [18] 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.

- [19] WU L, ZHANG Y, ZHAO H, et al. Dissecting the association of apolipoprotein E gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 838547.
- [20] HUEBBE P, RIMBACH G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: gene structure, protein function and interaction with dietary factors [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 37: 146–161.
- [21] ABONDIO P, SAZZINI M, GARAGNANI P, et al. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity [J]. *Genes*, 2019, 10(3): 222.
- [22] GHOLAMI A. Alzheimer's disease: The role of proteins in formation, mechanisms, and new therapeutic approaches [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 817: 137532.
- [23] DAS S, KAUL S, JYOTHY A, et al. Association of APOE (E2, E3 and E4) gene variants and lipid levels in ischemic stroke, its subtypes and hemorrhagic stroke in a South Indian population [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 628: 136–141.
- [24] LONG L, SUN Q. Analysis of APOE and SLCO1B1 gene polymorphism and correlation with dyslipidemia in China [J]. *Clin Lab*, 2022, 68(11): 220143.
- [25] KLEN J, GORIČAR K, DOLŽAN V. The associations of PON1 and APOE polymorphisms with plasma lipid levels and the risk for late complications in type 2 diabetes patients [J]. *J Med Biochem*, 2023, 42(4): 675–684.
- [26] AFROZE D, YOUSUF A, TRAMBOO N A, et al. ApoE gene polymorphism and its relationship with coronary artery disease in ethnic Kashmiri population [J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(4): 551–556.
- [27] KUMAR N T, LIESTØL K, LØBERG E M, et al. The apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular diseases: an autopsy study [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(6): 461–469.
- [28] ABYADEH M, HEYDARINEJAD F, KHAKPASH M, et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with preeclampsia: a meta-analysis [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2020, 39(2): 196–202.
- [29] LARIFLA L, ARMAND C, BANGOU J, et al. Association of APOE gene polymorphism with lipid profile and coronary artery disease in Afro-Caribbeans [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181620.
- [30] MARTÍNEZ-MARTÍNEZ A B, TORRES-PEREZ E, DEVANNEY N, et al. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 138: 104809.
- [31] KOTZE M J, VAN RENSBURG S J. Pathology supported genetic testing and treatment of cardiovascular disease in middle age for prevention of Alzheimer's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(3): 255–266.
- [32] IACONO D, FELTIS G C. Impact of Apolipoprotein E gene polymorphism during normal and pathological conditions of the brain across the lifespan [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(2): 787–816.
- [33] SCHMECHEL D E, BROWNDYKE J, GHIO A. Strategies for dissecting genetic-environmental interactions in neurodegenerative disorders [J]. *Neurotoxicology*, 2006, 27(5): 637–657.
- [34] CORELLA D, GUILLÉN M, SÁIZ C, et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population [J]. *Metabolism*, 2001, 50(8): 936–944.
- [35] KAZANTSEVA A V, ENIKEEVA R F, DAVYDOVA Y D, et al. The role of the KIBRA and APOE genes in developing spatial abilities in humans [J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*, 2021, 25(8): 839–846.

[收稿日期: 2024-07-02]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]