

载脂蛋白 E 基因与年龄相关性黄斑变性的研究进展

刘小虎¹, 莫亚², 唐春艳¹, 谢礼丹¹, 曾庆华¹

作者单位:¹(610075)中国四川省成都市,成都中医药大学眼科教研室;²(610072)中国四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科

作者简介:刘小虎,男,在读硕士研究生,研究方向:中医药对老年性眼病的防治研究。

通讯作者:曾庆华,女,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药对老年性眼病的防治研究. zqhmyw@126.com

收稿日期:2011-11-03 修回日期:2011-12-07

Research progress in relevance to apolipoprotein E gene and age-related macular degeneration

Xiao-Hu Liu¹, Ya Mo², Chun-Yan Tang¹, Li-Dan Xie¹, Qing-Hua Zeng¹

¹Department of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Zeng, Department of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zqhmyw@126.com

Received:2011-11-03 Accepted:2011-12-07

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is the first irreversible blind eye disease in western countries. With China's population aging growing, AMD patients in China are also increasing, but its pathogenesis remains unclear. It plays an very important role in AMD prevention, diagnosis and treatment in clinical application, by exploring the internal relations between apolipoprotein E gene and AMD.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; apolipoprotein E; model

Liu XH, Mo Y, Tang CY, *et al.* Research progress in relevance to apolipoprotein E gene and age-related macular degeneration. *Gujr Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012;12(1):62-64

摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是西方国家首要的不可逆的致盲眼病,随着中国老年化的日益加剧,我国的AMD患者亦日益增加,而其发病机制尚未明确。探讨载脂蛋白E(ApoE)基因与AMD两者之间的内在联系,对AMD的预防、诊断及治疗具有重要的临床应用价值。

关键词:年龄相关性黄斑变性;载脂蛋白E;模型

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.01.19

刘小虎,莫亚,唐春艳,等.载脂蛋白E基因与年龄相关性黄斑变性的研究进展.国际眼科杂志2012;12(1):62-64

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是西方国家首要的不可逆的致盲眼病^[1-3]。世界卫生组织的研究报道表明,AMD致盲者约占全球盲人的8.7%,全球约有3000万AMD患者,每年约有50万人因AMD致盲^[4]。在我国,由于人口趋于老年化,其它致盲原因得到或加强了控制,AMD亦日益成为重要的致盲眼病。AMD发病机制尚未明确,但研究表明与多种风险基因和环境因素相关^[5],其中遗传因素之一的ApoE基因与AMD相关性研究已成为当今研究的热点。我们将从ApoE基因多态性、ApoE基因与AMD动物模型、ApoE基因多态性与AMD三个方面近年来国内外研究进展作一综述。

1 ApoE 基因多态性

1.1 结构及基因多态性 ApoE是一种分子量为34kD的糖蛋白,由299个氨基酸组成,是Shore等^[6]于1973年首次发现的。ApoE基因位于第19号染色体长臂13区2带,基因全长3.7kb,包含4个外显子和3个内含子,由单个碱基替换产生ApoE基因多态性^[7]。由于ApoE结构基因上112位半胱氨酸TGC(Cys)和158位精氨酸CGC(Arg)的突变,故导致ApoE基因存在多态性,通过等电聚焦电泳首先证实人类ApoE基因的3种等位基因形式($\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$)的存在,可产生6种不同的基因型:纯合子E2/2, E3/3和E4/4,杂合子E2/3, E2/4和E3/4^[8]。各ApoE基因型与脂蛋白受体的结合能力存在差异,其调节体内血浆脂蛋白代谢的作用也不同,将分离出的 $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ 分别与磷脂重组,并检查其与人成纤维细胞的低密度脂蛋白(low density lipid, LDL)受体的结合能力,发现 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 的磷脂复合物易与LDL受体结合,两者结合能力相同,而 $\epsilon 2$ 的磷脂复合物与受体的结合能力降低,表现出受体结合缺陷^[9]。

1.2 体内分布及功能 ApoE可以在各种组织中合成,在肝脏中合成最多,其次在脑组织中合成亦较多,肝产生的ApoE包括将近2/3血浆ApoE,包括眼在内的许多其它器官中也有分布。ApoE是脂蛋白颗粒的表面成份,包括极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和LDL,是脂蛋白的配体被肝受体(LDL受体和LDL受体相关蛋白)所携带^[10]。ApoE是乳糜微粒(chylomicrons, CM), VLDL,中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)及部分高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的结构蛋白,作为配体与LDL和ApoE受体结合,调节脂蛋白代谢。ApoE在脂蛋白的脂质转运和分配中扮演重要

的角色。不同的等位基因功能各异,例如 ApoE2,能导致甘油三酯(triglyceride, TG)和胆固醇在血浆中积聚,通过损害脂蛋白颗粒的正常转运通路,使其在外周组织中沉积^[11]。ApoE也是玻璃膜疣中(drusen)普遍存在的成分^[12],是中枢神经系统的胆固醇和脂类转运的重要调节因子,与神经退变有关。

2 ApoE 基因与 AMD 动物模型

动物模型可帮助阐明人类 ApoE 基因在形成 AMD 中的作用和帮助识别可导致 AMD 的分子和基因机制。有的应用激光诱导脉络膜新生血管的形成,即渗出性 AMD 的晚期阶段;有的以不同病理表现为基础的动物模型,如地图样萎缩,玻璃膜疣形成;有的以引起病变的不同影响因素为基础,如年龄、光线、高脂饮食等^[13]。ApoE 基因敲除小鼠在研究 AMD 的动物模型中具有其优势。

胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer proteins, CETP)介导 HDL 中的胆固醇酯与 LDL 及 VLDL 中的 TG 等量交换,在胆固醇逆向转运中起关键作用,调节各种脂蛋白颗粒大小和脂质组成。国外相关研究已经证实,与 ApoE2 携带者比较, ApoE4 携带者 TC 和 LDL2C 水平显著升高, CETPTaqIB 多态性是 HDL2C 水平的独立影响因素^[14]。李虎等^[15]经过临床研究发现, ApoE 在调节脂质代谢以及动脉粥样硬化的发生发展中起着关键作用。基础研究已经证实 ApoE 除了调节脂质代谢以外,还有调节免疫反应、抑制血小板聚集、抗氧化的作用,从而影响动脉粥样硬化的发生发展。AMD 的病因学被认为包括在细胞外的脂质沉积中,该沉积物类似于动脉粥样硬化病变中的脂质斑块^[16]。Lee 等^[17]研究发现,人类 ApoE2 转基因小鼠眼中表现典型的 AMD 样细胞外脂质沉积,脂质积累可能是由于损害 ApoE2 的结合亲和力;此外,人类 ApoE2 转基因小鼠眼中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的水平增加, VEGF 和 bFGF 在视网膜色素上皮(RPE)细胞上的表达提示 ApoE2 可能通过改变血管生成细胞激酶而导致新生血管形成,结论显示人类 ApoE2 转基因小鼠可用作 AMD 的动物模型。

3 ApoE 基因多态性与 AMD

AMD 的早期征象包括 RPE 水平的色素改变和细胞外脂质的异常积累,称为玻璃膜疣,接近 RPE 的基底面。组织学上, drusen 在 RPE 基底层和 Bruch's 膜的内胶原层之间沉积。Drusen 的大小、数量和融合的程度与形成 AMD 的风险显著相关^[18]。在视网膜上, ApoE 合成 Müller 和 RPE 细胞,且被证实在玻璃膜疣中存在^[19,20]。

对于 ApoE 基因多态性与 AMD 之间的联系至今仍然存在不一致性。Utheim 等^[21]通过对 96 例患者进行研究,没有发现 ApoE 多态性与 AMD 之间的相关性。Fritsche 等^[22]研究则发现二者存在显著相关性,功能性 ApoE 基因启动子多态性在 3 个 ApoE 亚型间接影响 AMD 病理中扮演着重要角色。对于疾病而言, ApoE3 等位基因是一种中性基因, E2 与 E4 等位基因则与危险性和保护性相关^[23,24]。一些研究表明, ApoE4 等位基因起保护效应,而 ApoE2 等位基因增加 AMD 风险^[22]。分子流行病学研究持续发现, ApoE4 等位基因对防止 AMD 的发生有中等保护作用。三个研究分析报道了 ApoE 与 AMD 之间的联系,一个降低的比值比与 E4 等位基因相关,并观察到测距修正为 0.6 ~ 0.67^[24-26]。Edward 等^[27]研究发现,受试者中

携带 E4 等位基因的患者比非携带的患者拥有更高的黄斑色素光密度, ApoE 基因型与黄斑色素光密度之间有统计学上显著性差异。从 4 个病例对照研究得出的结果得出证据显示, ApoE2 等位基因增加男性患 AMD 的风险,而不增加女性的风险(男性 OR 值为 1.54, 95% 置信区间为 0.97 ~ 2.45; 女性 OR 值为 0.74, 95% 置信区间为 0.52 ~ 1.06)^[28]。Baird 等^[29]发现,具有 E2 基因型的个体较 E4 基因型的个体增加了 4.8 倍患 AMD 的风险,较 E3 基因型的个体增加了 3 倍的风险,该结果仅仅是在 AMD 进展的女性患者中发现的,提示 E2 基因型的 AMD 患者中, AMD 的进展可能与性别相关。Bojanowski 等^[30]研究发现,在 AMD 患者中 ApoE 112R 等位基因频率为 10.9%,而在对照组则为 18.8%,具有显著差异,提示 ApoE 112R 突变可以降低 AMD 的发生。到目前为止,支持 ApoE4 等位基因起保护性效应的证据是因为一些研究没有显示 ApoE 基因与 AMD 之间全面的相关性,没有报道显示 E4 基因起保护性效应的一个无意义的趋势。Sun 等^[31]通过对 712 例受试者进行研究发现,在人群当中, ApoE 成为 AMD 的主要易感基因的可能性较小,但还应该扩大样本量继续研究。

4 结语

ApoE 是一种与神经系统密切相关的载脂蛋白,其基因多态性不仅与 AMD 关系密切,且与多种神经退行性疾病和心血管疾病也密切相关,例如阿尔茨海默病、脱髓鞘疾病、冠心病等。ApoE 基因敲除小鼠可作为 AMD 的动物模型进行动物实验研究。但目前的研究尚不能完全证明 ApoE 基因与 AMD 在中国人群中的相关性,需要更多的研究支持,以进一步为广大中国 AMD 患者提供更多的治疗手段和方法。

参考文献

- 1 Cotter SA, Varma R, Ying LM, et al. Causes of low vision and blindness in adult latinos: the los angeles latino eye study. *Ophthalmology* 2006; 113(9):1574-1582
- 2 Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114(1):92-98
- 3 Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004; 291(15):1900-1901
- 4 World health organization. Magnitude and causes of visual impairment. Geneva: World health organization, 2004 Nov. Factsheet no. 282 [online]. Available at : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/index.html
- 5 Nolan JM, Stack J, O'Donovan O, et al. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res* 2007; 84(1):61-74
- 6 Shore VG, Shore B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 1973; 12(3):502-507
- 7 刘秉文, 陈俊杰. 医学分子生物学. 第 1 版. 北京: 中国协和医科大学出版社 2000:68-69
- 8 Saito H, Dhanasekaran P, Baldwin F. Lipid binding induced conformational change in human apolipoprotein E: evidence for two lipid-bound states on spherical particles. *J Biol Chem* 2001; 276(44):40949-40954
- 9 Strittmatter WJ, Hill CB. Molecular biology of apolipoprotein E. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(2):119-123
- 10 Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res* 1997; 38:2173-2192

- 11 Lee SJ, Kadambi S, Yu KC, *et al.* Removal of chylomicron remnants in transgenic mice overexpressing normal and membrane-anchored hepatic lipase. *J Lipid Res* 2005;46(1):27-35
- 12 Rudolf M, Malek G, Messinger JD, *et al.* Sub-retinal drusenoid deposits in human retina: Organization and composition. *Exp Eye Res* 2008;87(5):402-408
- 13 Jiang W, Chiou GCY. The development of age-related macular degeneration(AMD) experimental models. *Int J Ophthalmol(Guji Yanke Zazhi)* 2007;7(3):585-589
- 14 Scuteri A, Bos AJ, Zonderman AB, *et al.* Is the apoE4 allele an independent predictor of coronary events? *Am J Med* 2001;110(1):28-32
- 15 李虎,赵水平. 载脂蛋白E及胆固醇转运蛋白基因多态性与冠心病的相关研究. *临床荟萃* 2009;24(24):2127-2130
- 16 Kopitz J, Holz FE, Kaemmerer E, *et al.* Lipids and lipid peroxidation products in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Biochimie* 2004;86(11):825-831
- 17 Lee SJ, Kim JH, Kim JH, *et al.* Human apolipoprotein E2 transgenic mice show lipid accumulation in retinal pigment epithelium and altered expression of VEGF and bFGF in the eyes. *J Microbiol Biotechnol* 2007;17(6):1024-1030
- 18 Klein R, Peto T, Bird A, *et al.* The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):486-495
- 19 Anderson DH, Ozaki S, Nealon M, *et al.* Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):767-781
- 20 Dentechev T, Milam AH, Lee VM, *et al.* Amyloid- β is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis* 2003;9:184-190
- 21 Utheim OA, Ritland JS, Utheim TP, *et al.* Apolipoprotein E genotype and risk for development of cataract and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2008;86(4):401-403
- 22 Fritsche LG, Freitag-Wolf S, Bettecken T, *et al.* Age-related macular degeneration and functional promoter and coding variants of the apolipoprotein E gene. *Hum Mutat* 2009;30(7):1048-1053
- 23 Bennet AM, Di AE, Ye Z, *et al.* Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA* 2007;298(11):1300-1311
- 24 Thakkinstian A, Bowe S, McEvoy M, *et al.* Association between apolipoprotein E polymorphisms and age-related macular degeneration; a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164(9):813-822
- 25 Schmidt S, Klaver C, Saunders A, *et al.* A pooled case-control study of the apolipoprotein E(APOE) gene in age-related maculopathy. *Ophthalmic Genet* 2002;23(4):209-223
- 26 Friedman DA, Lukiw WJ, Hill JM. Apolipoprotein E epsilon4 offers protection against age-related macular degeneration. *Med Hypotheses* 2007;68(5):1047-1055
- 27 Edward Loane, Gareth J McKay, John M Nolan, *et al.* Apolipoprotein E Genotype Is Associated with Macular Pigment Optical Density. *IOVS* 2010;51(5):2636-2643
- 28 Schmidt S, Klaver C, Saunders A, *et al.* A pooled case-control study of the apolipoprotein E(APOE) gene in age-related maculopathy. *Ophthalmic Genet* 2002;23(4):209-223
- 29 Baird PN, Richardson AJ, Robman LD, *et al.* Apolipoprotein E (APOE) gene is associated with progression of age-related macular degeneration(AMD). *Hum Mutat* 2006;27(4):337-342
- 30 Bojanowski CM, Shen D, Chew EY, *et al.* An apolipoprotein E variant may protect against age-related macular degeneration through cytokine regulation. *Environ Mol Mutagen* 2006;47(8):594-602
- 31 Sun E, Lim A, Liu X, *et al.* Apolipoprotein E gene and age-related macular degeneration in a Chinese population. *Molecular Vision* 2011;17:997-1002