

中国人群载脂蛋白 E 基因多态性与冠心病易感性关系的 Meta 分析

张汉文¹, 张永军², 汤圣兴², 黄月娥¹

(1. 皖南医学院公共卫生学院, 安徽 芜湖 241001;

2. 皖南医学院弋矶山医院, 安徽 芜湖 241001)

摘要:目的 探讨中国人群载脂蛋白 E(ApoE)基因多态性与冠心病(CAD)的关联性。方法 通过 PubMed、Embase、CNKI、万方数据库、重庆维普 VIP、中国生物医学文献数据库(CBM)检索相关文献。运用 Stata 12.0 软件对纳入研究进行统计分析, ApoE 基因多态性与 CAD 之间的关联性用 OR 值和 95% CI 来评估, 亚组分析用来探究研究间异质性。结果 共纳入 19 项研究, 累计病例 1658 例, 健康对照组 1648 例。等位基因 $\epsilon 4$ 携带者患冠心病的风险是 $\epsilon 3/3$ 基因型的 2.05 倍 (OR : 2.05, 95% CI : 1.46~2.86, $P < 0.001$); $\epsilon 2$ 基因型携带者与患冠心病风险无显著性关联 (OR : 0.99, 95% CI : 0.81~1.22, $P = 0.94$)。结论 ApoE 等位基因 $\epsilon 4$ 可能是中国人群冠心病的危险因素。

关键词: 载脂蛋白 E 类; 基因; 多态性; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; Meta 分析

中图分类号: R341 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)05-0477-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.05.021

冠心病 (coronary artery disease, CAD) 是导致全球人类死亡和残疾的原因之一^[1]。CAD 是最常见的心血管疾病, 其发病率在发展中国家日益增加。目前确定饮食不当、高龄、吸烟、高血压、糖尿病、高尿酸血症和血脂异常与 CAD 的风险增加有关。最近, 许多分子流行病学研究都集中在载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 基因多态性与 CAD 风险之间的关联上^[2-4]。ApoE 主要由肝脏合成, 它是肝细胞中乳糜微粒 (chylomicron, CM) 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 受体的配体蛋白, ApoE 影响着脂蛋白的合成与代谢^[5]。ApoE 基因有三种等位基因 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$), 6 种基因型 ($\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 2/3$ 、 $\epsilon 2/4$ 、 $\epsilon 3/3$ 、 $\epsilon 3/4$ 、 $\epsilon 4/4$)^[6]。Abd El-Aziz 等^[7]的研究显示, 埃及人群中 ApoE 等位基因 $\epsilon 4$ 增加了冠心病患病风险。然而, Larifla 等^[8]的研究显示, APOE 基因多态性与冠心病发病风险无关联。因此研究中国人群 ApoE 基因多态性具有重要的价值和意义。本研究收集了研究中国人群的相关文献进行综合定量分析, 通过 Meta 分析来探讨 ApoE 基因与 CAD 发病的关系。

1 材料与方法

1.1 文献检索 通过 PubMed、Embase、CNKI、万方数据库、重庆维普 VIP、中国生物医学文献数据库 (CBM) 检索相关文献, 检索日期为 2008 年 1 月 1 日—

2018 年 3 月 11 日。中文检索关键词: 载脂蛋白 E 基因、基因多态性、冠心病、心肌梗死等, 英文检索关键词: ApoE、Apolipoprotein E、coronary artery disease 等。

1.2 纳入和排除标准 ①纳入关于 ApoE 基因多态性与 CAD 之间关系的研究; ②纳入使用以医院为基础的人群设计的病例对照研究; ③纳入各研究病例组为冠心病患者, 对照组为健康人群, 观察指标为基因型频数的比值比 (odds ratio, OR) 的文献; ④对于报道提供信息不全, 重复发表, 病例组包含冠心病合并糖尿病患者的文献予以去除。

1.3 纳入文献质量评价 由 2 名研究者分别独立地根据预定的纳入和排除标准筛选文献, 如有不同意见可讨论或经第三方解决分歧。采用 Newcastle-Ottawa scale (NOS) 量表评估纳入文献的质量, 该量表使用“星级”评分来判断观察性研究的质量, NOS 得分介于 0~9 颗星之间。评分大于或等于 7 分被认为是高质量文献, 评价的内容包括病例组和对照组的选择 (4 分)、可比性 (2 分)、暴露 (3 分) 三大项目。

1.4 统计学方法 应用 Stata 12.0 分析软件对数据库进行统计分析。ApoE 基因多态性与 CAD 之间的关联性用 OR 值和 95% CI 来评估。异质性通过 Q 检验和 I^2 检验进行评估, 研究间异质性较小选用固定效

基金项目: 安徽省自然科学基金 (1608085MH220); 安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目 (gxyqZD2016180); 活性生物大分子研究安徽省重点实验室项目 (LAB201406); 皖南医学院弋矶山医院博士基金 (YR201408)

作者简介: 张汉文 (1994—), 男, 硕士, 研究方向: 慢性病流行病学, E-mail: 15755359592@163.com

通信作者简介: 张永军 (1975—), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 心电诊断和临床研究, E-mail: zyj200888@yeah.net

应模型,否则选用随机效应模型。使用漏斗图或 Egger's 检验评估发表偏倚。如果研究间异质性较大,亚组分析来探究研究间异质性。 $\epsilon 3/3$ 基因型在本研究中作为参照组, $\epsilon 2$ 基因携带者包括 $\epsilon 2/2$ 或 $\epsilon 2/3$, $\epsilon 4$ 基因携带者包括 $\epsilon 4/4$ 或 $\epsilon 3/4$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据纳入标准,最终 19 篇文章纳入了研究(见图 1)。累计病例组 1658 例,健康对照组 1648 例,本研究纳入文献的 NOS 平均得分为 7.68,表明纳入研究方法学质量总体较好(见表 1)。

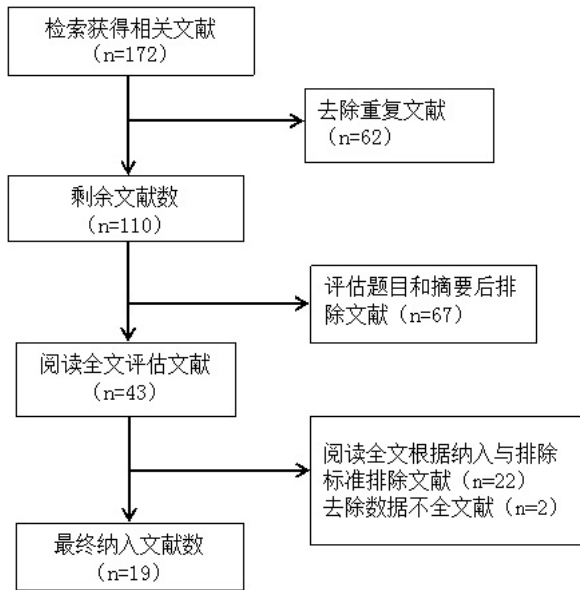


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份	样本量 (病例组/ 对照组)	地区	等位基因分布 (病例组/对照组)			NOS 得分
				$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	
杨丽霞 ^[9]	2008	80/60	四川	15/10	120/101	25/9	9
孙赞 ^[10]	2008	50/156	辽宁	9/24	78/271	13/17	7
丁福祥 ^[11]	2008	52/110	吉林	9/16	88/172	7/32	8
胡迎富 ^[12]	2009	165/115	湖北	20/16	262/204	48/14	7
冯学泉 ^[13]	2009	107/53	山东	19/11	154/84	41/11	8
郭进京 ^[14]	2009	75/40	陕西	9/7	107/65	34/8	8
方祝元 ^[15]	2011	78/100	江苏	14/8	116/185	26/7	8
马娟 ^[16]	2011	89/78	云南	22/34	121/107	35/15	7
张鸿青 ^[17]	2011	30/30	云南	7/9	34/32	19/19	8
吕泽峰 ^[18]	2012	68/156	广东	20/32	83/262	33/18	7
张凡凡 ^[19]	2012	60/50	青海	20/14	66/69	34/21	8
王莎莎 ^[20]	2012	99/78	新疆	16/18	146/119	36/19	7
王永卿 ^[21]	2012	50/50	海南	9/9	77/76	14/15	7
吕俊 ^[22]	2013	90/45	江苏	12/12	122/54	46/5	8
王恒 ^[23]	2013	38/30	江苏	3/2	63/55	10/3	8
倪玉华 ^[24]	2015	278/297	上海	91/54	727/498	130/42	8
陶社学 ^[25]	2015	104/100	新疆	10/2	171/34	27/4	8
邱志辉 ^[26]	2017	85/80	广东	8/19	126/131	36/10	7
董静璇 ^[27]	2017	60/20	山西	1/2	90/34	29/4	8

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 冠心病遗传模型的森林图分析 等位基因 $\epsilon 2$ 携带者冠心病遗传模型与 $\epsilon 3/3$ 携带者遗传模型比较结果显示未见异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.67$), 选用固定效应模型, 合并 OR 值为 0.99 (95% CI : 0.81~1.22, $P=0.94$), 结果提示 $\epsilon 2$ 携带者与冠心病风险无显著性关联, 见图 2。等位基因 $\epsilon 4$ 携带者冠心病遗传模型 $\epsilon 3/3$ 携带者遗传模型比较结果显示存在异质性 ($I^2=64.7\%$, $P<0.001$), 选用随机效应模型, 合并 OR 值为 2.05 (95% CI : 1.46~2.86, $P<0.001$), 结果提示等位基因 $\epsilon 4$ 携带者患冠心病的风险是 $\epsilon 3/3$ 基因型的 2.05 倍, 见图 3。

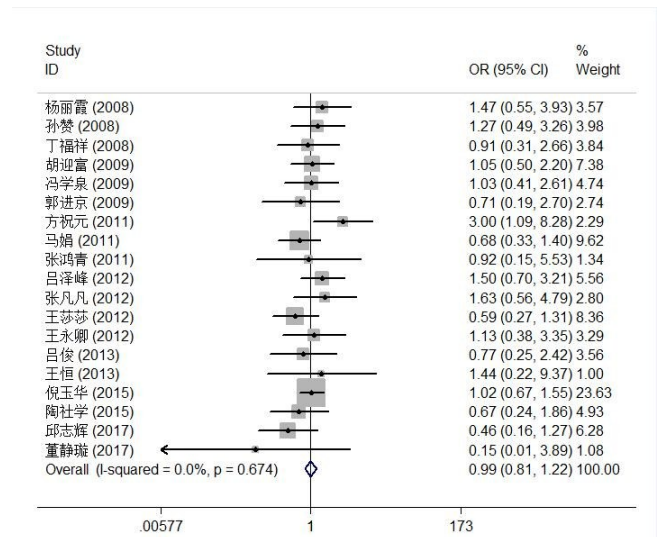


图 2 $\epsilon 2$ 携带者冠心病遗传模型与 $\epsilon 3/3$ 携带者对比的森林图

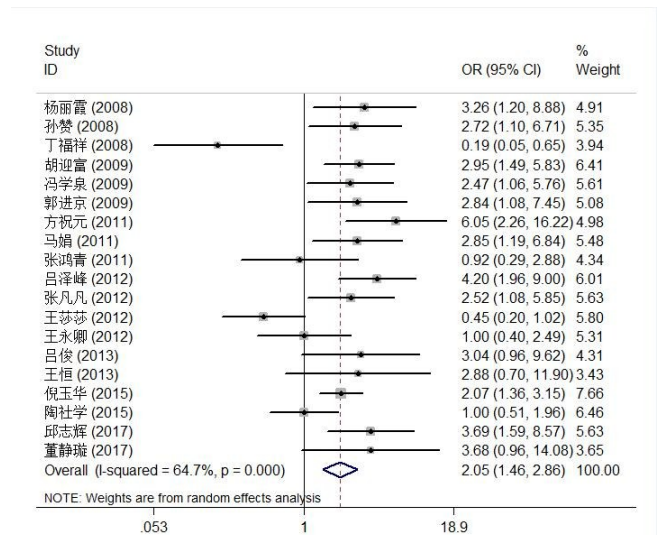


图 3 $\epsilon 4$ 携带者冠心病遗传模型与 $\epsilon 3/3$ 携带者比较的森林图

2.2.2 $\epsilon 4$ 携带者患冠心病风险与 $\epsilon 3/3$ 携带者比较的亚组分析 $\epsilon 4$ 携带者与 $3/3$ 携带者遗传模型比较存在

异质性,本文根据纳入研究样本量进行亚组分析,根据样本量分为三组:≤100、100~200、≥200。在样本量≤100 亚组中,等位基因 ε4 携带者与患冠心病无关联性(OR :1.55,95% CI :0.89~2.7, P =0.12),见表 2。

表 2 ε4 携带者患冠心病风险与 ε3/3 携带者对比的亚组分析结果

样本量	I ² (%)	异质性 检验 P 值	OR (95% CI)	P
≤100	25.40	0.26	1.55(0.89~2.70)	0.12
100~200	75.60	<0.001	2.04(1.11~3.71)	0.02
≥200	55.60	0.06	2.17(1.65~2.86)	<0.001

2.3 发表偏倚 将 ε2 携带者对比 ε3/3 携带者、ε4 携带者对比 ε3/3 携带者的遗传模型绘制漏斗图,漏斗图基本对称,Egger's 检验结果分别为: P =0.68、P =0.93,提示纳入文献发表偏倚较小,见图 4 和图 5。

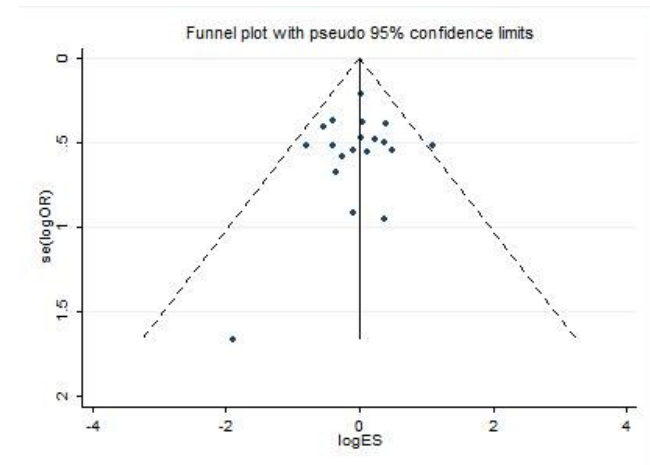


图 4 ε2 携带者与 ε3/3 携带者的遗传模型对比漏斗图

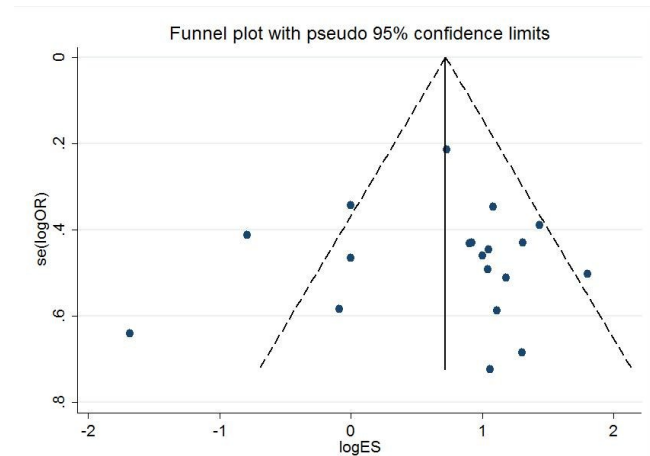


图 5 ε4 携带者与 ε3/3 携带者的遗传模型对比漏斗图

3 讨论

冠心病是一种多因素多基因疾病,被认为是基因和环境相互作用的结果。ApoE 基因多态性与冠心病危险性之间的关系已被广泛研究,但结果仍然不确定。除心血管疾病外,ApoE 基因多态性与许多疾病有关,包括阿尔茨海默病、糖尿病、帕金森病、肾病和中风^[28]。

本研究纳入的文献主要从 ε4 携带者和 ε2 携带者与 ε3/3 基因型携带者的比较来探讨 ApoE 基因多态性与冠心病的关联。本研究结果显示,等位基因 ε4 携带者患冠心病的风险是 ε3/3 基因型携带者的 2.05 倍,与之前 Zhang M D 等^[29]的 Meta 分析结果基本一致,ApoE 等位基因 ε4 是 CAD 发展的危险因素。近年来一些研究报道了 ApoE 与脂质代谢,尤其是与 LDL 胆固醇水平、患 CAD 风险的关联性,并讨论了其作用机制。Eichner 等^[2]的研究表明 ApoE 多态性占健康白种人血清或血浆胆固醇水平总变异的 2%~11%。ε4 携带者相对于 ε3/3 个体血浆总胆固醇和 LDL 胆固醇水平更高,等位基因 ε4 的功能是增加肝脏中胆固醇的产生,等位基因 ε4 倾向于降低 HDL 的水平并增加高脂肪摄入人群中 LDL 胆固醇的水平^[30]。

Gustavsson 等^[31]的研究显示等位基因 ε2 是冠心病的保护因素,与本 Meta 分析结果不同,可能是因为该研究讨论的是吸烟、ApoE 基因与冠心病的交互作用,环境因素对结果产生了影响。在本研究的 ApoE 等位基因 ε4 携带者亚组分析结果显示,样本量≤100 亚组的等位基因 ε4 携带者与冠心病无相关性,可能是由于小样本量的研究中基因型 ε4/4 频率较低所致。

本研究仍存在一定的局限性:根据样本量进行亚组分析后,仍不能消除异质性;由于部分文章中并没有具体说明患者 CAD 的分型,对于不同分型的 CAD 没有进行亚组分析;有几篇纳入的研究样本量较少。

参考文献:

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2013, 127(1): e6-e245.
- [2] Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review [J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(6): 487-495.
- [3] Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis[J]. J Lipid Res, 1992, 33(4): 447-454.
- [4] 谢文超,李平.尿酸与冠心病的相关性研究进展[J].右江民族医学院学报, 2014, 36(1): 85-86.

- [5] Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man[J]. *Nature*, 1997, 269(5629): 604-607.
- [6] 王春芳. 载脂蛋白 E 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. *右江民族医学院学报*, 2009, 31(2): 271-272.
- [7] Abd El-Aziz TA, Mohamed RH. LDLR, ApoB, and ApoE, genes polymorphisms and classical risk factors in premature coronary artery disease [J]. *Gene*, 2016, 590(2): 263-269.
- [8] 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.
- [9] 杨丽霞, 李松森, 齐峰, 等. 冠心病患者载脂蛋白 E 基因多态性及其与血脂的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(3): 364-366, 369.
- [10] 孙赞, 李玲, 马庆宏. 载脂蛋白 E 基因多态性与血脂和冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性的研究[J]. *辽宁医学杂志*, 2008, 22(1): 7-11.
- [11] 丁福祥, 刘华欣, 刘同库. 载脂蛋白 E 基因多态性与早发冠心病遗传关系研究[J]. *中国热带医学*, 2008, 8(1): 41-42.
- [12] 胡迎富, 江洪, 杨波, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与冠心病的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(9): 765-767.
- [13] 冯学泉, 戚厚兴, 张作记, 等. 冠心病患者状态-特质焦虑与 APOE 基因多态性的关联研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18(12): 1085-1088.
- [14] 郭进京, 居军, 徐向红, 等. 胱抑素 C 基因多态性、载脂蛋白 E 基因多态性与冠心病的相关性探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2009, 24(1): 40-43.
- [15] 方祝元, 蒋卫民, 朱长乐. 冠心病痰瘀证患者载脂蛋白 E 基因测序检测分布[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(9): 1201-1204.
- [16] 马娟, 张鸿青, 王玮, 等. 载脂蛋白 B、载脂蛋白 E 及血管紧张素原基因多态性与冠心病的关系[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(19): 4-6.
- [17] 张鸿青, 马娟, 田青, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性及超敏 C-反应蛋白与冠心病相关性分析[J]. *云南医药*, 2011, 32(3): 276-277.
- [18] 吕泽峰, 庞国防, 胡才友, 等. 老年人冠心病与缺血性脑卒中载脂蛋白 E 基因多态性对比研究[J]. *广西医学*, 2012, 34(12): 1610-1612.
- [19] 张凡凡, 樊明强, 柳茵, 等. 青海地区冠心病患者载脂蛋白 E 基因多态性与血脂的研究[J]. *海南医学院学报*, 2012, 18(9): 1256-1258, 1262.
- [20] 王莎莎, 雷玉艳, 谢丽, 等. 新疆维、汉族人群载脂蛋白 E 基因多态性与冠心病的关联性研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2012, 35(12): 1643-1645, 1650.
- [21] 王永卿, 吴婵娟, 姚敏, 等. 黎族心脑血管疾病患者 apo E 基因多态性分析[J]. *检验医学*, 2012, 27(4): 308-310, 315.
- [22] 吕俊. 冠心病患者焦虑情绪与载脂蛋白 E 基因多态性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(1): 6-7.
- [23] 王恒. 冠心病患者中载脂蛋白 E 基因多态性与血脂的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [24] 倪玉华. DNA 酶 I、载脂蛋白 E 基因多态性与血脂水平和冠心病的关系研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2008.
- [25] 陶社学. 新疆哈萨克族载脂蛋白 E 基因型及启动子区多态性分布与冠心病的相关性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [26] 邱志辉, 陆冬晓, 伍颖欣, 等. 冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者载脂蛋白 E 水平及其基因型研究[J]. *广东医学*, 2017, 38(14): 2151-2153.
- [27] 董静璇. 载脂蛋白 E 基因与冠心病患者的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [28] Mi X, Eskridge KM, George V, et al. Structural equation modeling of gene-environment interactions in coronary heart disease [J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75(2): 255-265.
- [29] Zhang M D, Gu W, Qiao S B, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk for coronary heart disease in the Chinese population: a meta-analysis of 61 studies including 6634 cases and 6393 controls [J]. *Plos One*, 2014, 9(4): e95463.
- [30] Yamada N, Shimano H, Yazaki Y (1995) Role of apolipoprotein E in lipoprotein metabolism and in the process of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb 2 Suppl 1*: S29-33.
- [31] Gustavsson J, Mehlig K, Leander K, et al. Interaction of apolipoprotein E genotype with smoking and physical inactivity on coronary heart disease risk in men and women [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 486-492.

收稿日期: 2018-06-07; 修回日期: 2018-09-29