

中国人胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性与冠心病关系的 Meta 分析

陈筱潮¹, 徐明彤², 韩春丽¹, 陈维清³

(1. 中山大学附属第五医院心内科, 广东省珠海市 519000; 2. 中山大学附属第二医院内科, 广东省广州市 510120; 3. 中山大学公共卫生学院流行病学教研室, 广东省广州市 510080)

[关键词] 内科学; 动脉粥样硬化的遗传因素; 聚合酶链反应—限制片段长度多态性; 胆固醇酯转运蛋白; 基因多态性; 冠心病; Meta 分析

[摘要] 目的 对中国人胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性与冠心病关系进行 Meta 分析。方法 通过中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库和 Medline 等文献检索途径, 全面检索 2005 年 12 月 31 日以前发表的有关中国人胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性与冠心病关系的病例对照研究, 由 2 名独立的研究者根据纳入标准评价筛选合格文献, 漏斗图检验入选文献的发表偏倚, 分析各研究的异质性并采用相应的数学模型进行数据合并, 统计其总的比数比和 95% 可信区间。采用 Meta 分析专用软件 Review Manager(4.2 版) 进行统计分析。结果 7 个研究共 1 161 名冠心病患者和 1 149 名对照者被纳入 Meta 分析, 入选研究无明显发表偏倚, 研究结果之间无明显异质性($\chi^2 = 3.53$, $P = 0.74$), 按 Peto 固定模型进行数据合并, 数据合并后胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 中 B1B1 基因型与 B1B2+ B2B2 基因型的比数比为 1.34, 95% 可信区间为 1.12~1.60($P = 0.002$)。结论 胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB 酶切位点多态性与中国人冠心病易感性相关, B1 等位基因可能是冠心病的遗传危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Meta-Analysis on the Association of TaqIB Polymorphism of Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Coronary Artery Disease in Chinese Population

CHEN Xiao-Chao¹, XU Ming-Tong², HAN Chun-Li¹, and CHEN Wei-Qing³

(1. Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000; 2. Department of Medicine, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120; 3. Department of Epidemiology, the Public Health College of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080; China)

[KEY WORDS] Cholesteryl Ester Transfer Protein; Gene Polymorphism; Coronary Artery Disease; Meta Analysis; Polymerase Chain Reaction; Chinese Population

[ABSTRACT] **Aim** To study the association of TaqIB polymorphism of the cholesteryl ester transport protein (CETP) gene in Chinese population via meta analysis. **Methods** Case-control studies published before 31 Dec. 2005 about the association of CETP gene TaqIB polymorphism and coronary artery disease in Chinese population were searched in three digital databases including CBMDisc, CHKD and Medline. All the literatures were evaluated and abstracted based on the defined selection criteria by two independent investigators. Publication bias was tested by funnel plot and the odd ratios of all studies were combined dependent on the result of heterogeneity test among the individual studies. The software Review Manager (Version 4.2) was used for meta analysis. **Results** Seven studies containing 1 161 patients with coronary artery disease and 1 149 control subjects were analyzed. There was no publication bias in 7 reviewed studies, heterogeneity test of reviewed studies showed that there was no significant statistic differences ($\chi^2 = 3.53$, $P = 0.74$) among the OR of individual studies. The summarized odds ratio of coronary artery disease for B1B1 genotype versus B1B2 and B2B2 genotypes across all 7 studies was 1.34 (95% CI: 1.12~1.60, $P = 0.002$). **Conclusion** In Chinese Han nationality, the TaqIB polymorphism in CETP gene is associated with susceptibility of coronary artery disease and the allele B1 might be a genetic risk factor for coronary artery disease.

胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)是促进高密度脂蛋白中的胆固醇向极低

密度脂蛋白和低密度脂蛋白转运的载体,在胆固醇的逆向转运中起着重要的作用,CETP调节各种脂蛋白的代谢,与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。已知 CETP 基因含 16 个外显子和 15 个内含子并存在多个位点的多态性,其中位于第 1 内含子 277 号碱基的限制片段长度多态性可由 TaqI 内切酶识别,形成 B1 和 B2 等位基因,该多态性与血浆 CETP 浓度及活

[收稿日期] 2006-01-15 [修回日期] 2006-11-01

[基金项目] 广东省科技计划(2005B33701022)和广东省医学科学技术研究基金(B200038)资助

[作者简介] 陈筱潮,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病介入诊治和心血管疾病流行病学,E-mail 为 cxfcoffice@21cn.com。徐明彤,博士,副教授,研究方向为内分泌及代谢疾病。韩春丽,硕士,住院医师,研究方向为心血管疾病的临床诊治。

性、高密度脂蛋白胆固醇浓度以及低密度脂蛋白颗粒亚组分关系密切^[1,2]。有关 CETP 基因 TaqIB 多态性与冠心病关系的研究结果各家报道不一^[3,4],为此,本文拟应用 Meta 分析对已发表的有关中国人 CETP TaqIB 基因多态性与冠心病关系的研究文献进行综合评估,以期对冠心病与 CETP 基因多态性的关系研究提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集公开发表的有关中国人 CETP 基因 TaqIB 多态性与冠心病关系的研究资料,以冠心病患者为研究病例,以健康体检无冠心病证据的人群为对照组,通过分子生物学方法与技术检测研究病例和对照人群中 TaqIB 等位基因 B1 和 B2 的分布频率,以及 B1B1、B1B2 和 B2B2 基因型的构成比例,分析研究 CETP 基因 TaqIB 多态性与冠心病的相关性。

1.2 资料来源

以冠心病、CETP、基因多态性为主题词,联合检索自 1994 年 1 月 1 日起至 2005 年 12 月 31 日止的中国生物医学文献数据库和中国学术期刊全文数据库获得中文文献,并检索同期 Medline 获得在外文期刊发表的中国(包括港澳和台湾地区)资料。为避免上述电子数据库未收录和未发表的文献资料,作者还对国内一些大型学术会议的论文汇编进行了手工检索。

1.3 纳入标准及研究质量的控制

参考 Lichtenstein 等^[5]的文献标准,由内科临床医师和流行病学工作者共同对获得的文献进行质量评价并取得一致意见:研究对象均为汉人,或以汉人为主,不包括以少数民族为主体的研究,避免遗传背景差异导致的混杂;④均为独立的研究,同一组资料重复报道者,取其资料最完整的文献;④各文献研究方法、诊断标准以及对照组人群的选择标准相似。其中冠心病诊断以临床有明确心肌梗死病史、或冠状动脉造影至少有 1 支主要血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 、或综合评估临床资料符合冠心病诊断。

1.4 数据处理与统计

对各研究的基因型分布进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,要求各对照组均符合遗传平衡规律。Meta 分析采用 Review Manager (4.2 版) 软件进行数据整理和分析,计算各研究等位基因频率与比值比(odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI);以 Q 检验对各研究结果进行一致

性检验,并根据检验结果选用相应的数据合并方法,若各研究间无显著异质性,则采用 Peto Mantel-Haenszel 固定效应模型进行数据合并,计算总 OR 值;若结果间存在显著异质性,则需要对造成异质性的原因进行分析,如果原因不清则采用校正后的 DerSimonian-Laird 随机效应模型法进行数据合并。所有统计检验均为双侧,显著性水准为 0.05。

2 结果

2.1 文献检索结果及入选文献基本情况

通过上述方法共获得有关中国人 CETP 基因第一内含子 TaqIB 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性的研究文献 14 篇,均为病例对照研究。其中 3 篇由同一研究单位完成,选其样本量较大且资料较为完整的 1 篇^[6];2 篇分别以中文和英文发表,取其 SCI 收录的 1 篇^[7];3 篇以糖尿病合并冠心病患者为研究人群,不予入选;1 篇仅以摘要的形式发表,缺乏详尽的资料,也不予入选。入选的 7 篇文献^[6-12]分别来自对北京、上海、天津、湖北、湖南、四川以及台湾地区人群的研究,大陆文献绝大部分发表于中华医学会、中国病理生理学会等主办的专业杂志,来自台湾地区的文献^[12]发表于欧洲动脉硬化协会专业杂志 Atherosclerosis。入选文献中,3 个研究^[6,8,10]中冠心病的诊断依据为冠状动脉造影结果阳性,另 4 个研究^[7,9,11,12]为冠状动脉造影结果阳性或有明确心肌梗死病史。入选研究的对照组均为经冠状动脉造影排除冠心病或健康体检人群中临床以及心电图等实验室检查无冠心病证据者。累计病例组 1 161 例,对照组 1 149 例。入选研究病例组和对照组的样本量、平均年龄、性别构成、基因型分布、等位基因频率等详细资料见表 1。

2.2 入选研究的发表偏倚与同质性评估

各研究 CETP 基因 TaqIB 多态性基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。7 个入选研究的漏斗图显示无明显的发表偏倚(图 1);入选研究同质性检验结果显示 χ^2 值为 3.53 ($P=0.74$),说明各研究结果间无显著异质性,故采用 Peto Mantel-Haenszel 固定效应模型进行数据合并,计算总 OR 值。

2.3 固定效应模型计算

图 2 为 Peto 法合并数据后的森林图,各研究在 Meta 分析中所占的权重和 B1B1 基因型比 B1B2 和 B2B2 的 OR 值、95% CI 分别列于图中。合并后的总 OR 值为 1.34,95% CI 为 1.12~1.60,具有统计学意义($P=0.002$)。

表 1. 中国人胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性与冠心病病例对照研究的基本情况

作者	地区	冠心病 诊断依据	分组 (例)	年龄 (岁)	男/女 (例)	基因型 (例)			等位基因频率	
						B1B1	B1B2	B2B2	B1	B2
鄢盛恺等 ^[8]	北京	冠状动脉	冠心病 (106)	60±9	81/25	41	46	19	0.604	0.396
		造影阳性	对照组 (64)	57±11	31/33	19	34	11	0.564	0.437
张国兵等 ^[9]	上海	冠状动脉造影阳性	冠心病 (88)	65±10	—	31	40	17	0.580	0.420
		或心肌梗死病史	对照组 (94)	54±18	—	32	50	12	0.606	0.394
王 伟等 ^[10]	湖北	冠状动脉	冠心病 (128)	62.9±9.6	82/46	50	66	12	0.648	0.352
		造影阳性	对照组 (247)	59.5±8.4	142/105	72	123	52	0.540	0.460
秦 勤等 ^[6]	天津	冠状动脉	冠心病 (249)	58.8±8.9	169/80	81	131	37	0.588	0.412
		造影阳性	对照组 (167)	55.1±9.0	89/78	49	97	21	0.584	0.416
赵水平等 ^[11]	湖南	冠状动脉造影阳性	冠心病 (238)	61.3±9.2	224/217	95	105	38	0.620	0.380
		或心肌梗死病史	对照组 (203)	—	—	60	109	34	0.564	0.436
郑克勤等 ^[7]	四川	冠状动脉造影阳性	冠心病 (203)	59.3±8.7	137/66	66	114	23	0.606	0.394
		或心肌梗死病史	对照组 (100)	58.4±6.5	66/34	33	55	12	0.605	0.395
WU 等 ^[12]	台湾	冠状动脉造影阳性	冠心病 (149)	—	—	45	79	25	0.595	0.405
		或心肌梗死病史	对照组 (274)	—	—	63	159	52	0.584	0.416

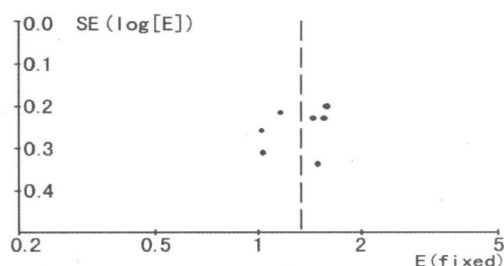


图 1. 中国人胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB 酶切位点多态性与冠心病相关性研究漏斗图

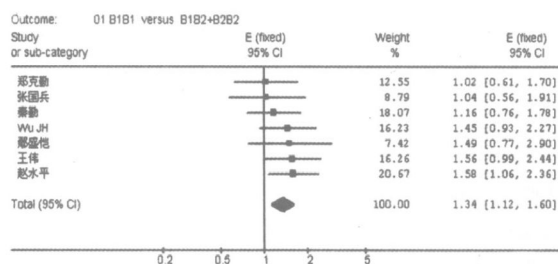


图 2. 中国人胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB 酶切位点多态性与冠心病相关性研究森林图

3 讨论

胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 基因 TaqIB 多态性是一种普遍存在的遗传学变异, 在欧美人群中, 北爱尔兰及法国人群等位基因 B2 分布频率约为 0.40~0.41, 而犹太人群约为 0.43~0.44, Framingham 研究

报道的男性与女性等位基因 B2 分布频率分别为 0.444 和 0.433^[13]。本组资料显示, 在全部受研究者中 B2 等位基因的分布频率为 0.419, 与欧美人群分布大致相同。不同人群 B2 等位基因分布频率基本相似的现象提示 CETP 基因 TaqIB 多态性是一个古老背景的遗传变异。我们通过对 7 篇有关中国人 CETP 基因 TaqIB 多态性与冠心病关系病例对照研究的 Meta 分析, 显示 CETP 基因 TaqI 酶切位点多态性与冠心病相关, B1B1 纯合子对 B2 等位基因携带者的总 OR 为 1.34, 提示 B1 等位基因可能是影响中国汉人冠心病易感性的遗传危险因素。

在 Ordovas 等^[13]的 Framingham 研究中, 男性人群中 B2 等位基因与冠心病关系显示 OR 为 0.696, 在调整了其他心血管疾病风险因素之后, OR 为 0.735, 提示 B2 等位基因对心血管疾病的保护作用, 而且部分是与高密度脂蛋白胆固醇水平相关的。欧美的其他一些报道也有相类似的结论。而在亚洲人群中, Park 等^[14]报道在韩国人群中, B1B1 纯合子是冠心病独立的风险因素 (OR= 1.97, 95% CI 为 1.08~3.57, $P=0.026$), Goto 等^[15]报道在日本人中 B2B2 是动脉粥样硬化的保护性因素。本研究有关中国汉人的分析研究结果与其他种族人群的报道大致相似。有更进一步的研究显示, CETP 基因 TaqIB 多态性不仅是冠心病独立的风险因素, 而且也是影响冠心病患者预后的一个重要因素, 研究显示在冠心病人群中, B2B2 等位基因对男性心脏终点事件有

保护作用^[16]。

有关基因多态性与疾病易感性是目前分子流行病学研究中的热点,但其研究结果中缺乏一致性甚至出现矛盾结论的现象也比较常见。Meta 分析通过对同类研究的资料荟萃而达到增大样本量,并进而增加统计效率的目的,可以得到相对准确的结果。但 Meta 分析也不可避免地带入一些混杂因素的影响,如人们更容易接受阳性结果论文的发表偏倚、入选研究之间病例选择的不一致性、病情严重程度的差异、研究方法的差异等等。在本研究中,我们对入选研究漏斗图的观察,显示研究的分布基本对称,提示无明显的发表偏倚。尽管本研究所纳入的 7 组资料所报道有关 CETP 基因 TaqIB 多态性与冠心病关系的结果不尽一致,但同质性检验显示各个研究的结果之间无明显的异质性,采用固定模式进行数据合并,总体而言结果比较可靠。但由于本研究入选文献存在一些不足之处,如总体样本仍然偏小、入选研究冠心病的严重程度不一致、大部分研究对 PCR 酶切产物未进行 DNA 序列测定检验等,对 Meta 分析结果的准确性有一定影响。

本研究所收集的 7 个研究结果荟萃分析提示,CETP 基因可能是中国人冠心病的遗传易感基因,TaqIB 多态性 B1 等位基因是增加冠心病易感性的遗传危险因素。但由于入选研究之间存在的差异和 Meta 分析方法学本身的不足,要完整准确地评价 CETP 基因多态性与冠心病易感性之间的关联,尚需更广泛的研究。

[参考文献]

- [1] 刘静,赵冬,刘飒,刘军,秦兰萍,吴兆苏. 胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB 多态性和血浆浓度的人群分布特征和相互关系[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24 (4): 300-303
- [2] 李虎,赵水平. 胆固醇酯转运蛋白限制片段多态性与冠心病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (5): 447-449
- [3] Tai ES, Ordovas JM, Corella D, Deurenberg-Yap M, Chan E, Adiconis X, et al. The TaqIB and - 629C> A polymorphisms at the cholesteryl ester transfer protein locus: associations with lipid levels in a multiethnic population. The 1998 Singapore National Health Survey[J]. *Clin Genet*, 2003, 63 (1): 19-30
- [4] Arca M, Montali A, Ombres D, Battiloro E, Campagna F, Ricci G, et al. Lack of association of the common TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with angiographically assessed coronary atherosclerosis[J]. *Clin Genet*, 2001, 60 (5): 374-380
- [5] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies[J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40: 893-903
- [6] 秦勤,赵炳让,耿婕,李颖莉,崔让庄,毛用敏,等. 脂蛋白脂酶 S447X 和胆固醇酯转运 TaqIB 基因多态性与冠心病的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32 (6): 522-525
- [7] Zheng KG, Zhang SZ, He Y, Zhang L, Zhang KL, Huang DJ, et al. Association between cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and variations in lipid levels in patients with coronary heart disease[J]. *Chinese Medical J*, 2004, 117 (9): 1 288-292
- [8] 鄢盛恺,朱燕林,程澍,宋耀虹,严晓伟,朱文玲. 汉族人胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB.Mspl 多态性与冠心病的关系研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27 (10): 671-675
- [9] 张国兵,江智文,孙宝贵,陆元善,温沁竹,庄文燕,等. 胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (1): 88-90
- [10] 王伟,周新,刘芳,胡汉宁,韩定芬. 胆固醇酯转运蛋白基因 TaqIB 多态性、D442G 突变与冠心病的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32 (11): 981-985
- [11] 赵水平,李虎,肖志杰,聂赛. 胆固醇酯转运蛋白 TaqIB 基因多态性对脂蛋白水平的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32 (9): 816-818
- [12] Wu JH, Lee YT, Hsu HC, Hsieh LL. Influence of CETP gene variation on plasma lipid levels and coronary heart disease: a survey in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159 (2): 451-458
- [13] Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein/TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (5): 1 323-329
- [14] Park KW, Choi JH, Kim HK, Oh S, Chae IH, Kim HS, et al. The association of cholesteryl ester transfer protein polymorphism with high-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease in Koreans[J]. *Clin Genet*, 2003, 63 (1): 31-38
- [15] Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, et al. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: a study based on coronary angiography[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159 (1): 153-163
- [16] Brousseau ME, O'Connor JJ Jr, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massov T, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (7): 1 148-154

(此文编辑 文玉珊)