

# 载脂蛋白 E 基因多态性与女性冠心病相关性的 Meta 分析

李晓轩<sup>1</sup>, 边云飞<sup>2</sup>, 邱龄<sup>2</sup>, 李嘉伟<sup>1</sup>, 刘真成<sup>1</sup>, 张婉丽<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学, 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030000)

[关键词] 载脂蛋白 E; 女性冠心病; 基因多态性

[摘要] **目的** 研究载脂蛋白 E 基因多态性与女性冠心病发病的关系。**方法** 以载脂蛋白 E (ApoE)、女性冠心病、基因多态性、Apolipoprotein E、women coronary heart disease、gene polymorphisms 为检索词, 检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献、SpringerLink 数据库和 PubMed 数据库, 检索时限为建库至 2018 年 9 月 30 日。然后以等位基因 E2、E4 分别与 E3 相比较, 基因型 E2/2、E2/3、E2/4、E3/4、E4/4 分别与 E3/3 相比较。应用统计学软件 Stata14.0 对所有数据进行 Meta 分析, 计数资料采用合并比值比 (OR 值) 和 95% 可信区间 (95% CI) 描述。异质性分析过程应用  $I^2$  完成, 认为  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$  时存在明显的异质性。发表偏倚用漏斗图进行分析。结果的可靠性通过敏感性分析评估。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。**结果** 初步检索文献 940 篇, 最终纳入 9 篇。其中中文 1 篇, 英文 8 篇。所选文献均使用 NOS 质量评分量表进行质量评价, 所选文献均大于 5 分, 为高质量文献。所选文献 Meta 分析结果示基因型 E2/2 [OR 4.65, 95% CI (1.02, 21.19)]、E3/4 [OR 1.68, 95% CI (1.00, 2.82)]、E4/4 [OR 4.55, 95% CI (2.16, 9.60)] 在病例组表达率要显著高于对照组, E2/3 [OR 1.10, 95% CI (0.79, 1.54)]、E2/4 [OR 1.03, 95% CI (0.51, 2.07)] 与女性冠心病的发病无统计学意义。**结论** E2/2、E3/4、E4/4 基因携带者女性冠心病的发病风险显著增加; E2/3、E2/4 携带者无明确相关性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Meta analysis of the correlation between apolipoprotein E gene polymorphism and coronary heart disease in women

LI Xiaoxuan<sup>1</sup>, BIAN Yunfei<sup>2</sup>, QIU Ling<sup>2</sup>, LI Jiawei<sup>1</sup>, LIU Zhencheng<sup>1</sup>, ZHANG Wanli<sup>1</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[KEY WORDS] apolipoprotein E; female coronary heart disease; gene polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and coronary heart disease in women. **Methods** Apolipoprotein E, female coronary heart disease, and gene polymorphism were used as the search terms, and Wanfang, CNKI, Chinese biomedical literature, SpringerLink database and PubMed database were searched from foundation September 30, 2018. Alleles E2 and E4 were compared with E3, and genotypes E2/2, E2/3, E2/4, E3/4 and E4/4 were compared with E3/3, respectively. Statistical software Stata14.0 was used for Meta analysis of all data, and combined odds ratio (OR value) and 95% confidence interval (95% CI) were used to describe the counting data. The heterogeneity analysis process was completed with  $I^2$ , and it was considered that there was significant heterogeneity when  $P < 0.1$  or  $I^2 > 50\%$ . Publication bias was analyzed using funnel plot. The reliability of the results was assessed by sensitivity analysis.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. **Results** A total of 940 related literatures were retrieved, and 9 literatures were finally included. One in Chinese and eight in English. The selected literatures were all case-control studies, and the literatures were evaluated by NOS quality score scale. The selected literatures were all higher than 5 points, which was considered as high-quality literatures. Meta analysis results of selected literature showed that genotype E2/2 (OR 4.65, 95% CI (1.02, 21.19)), E3/4 (OR 1.68, 95% CI (1.00, 2.82)), E4/4 (OR 4.55, 95% CI (2.16, 9.60)) were significantly higher in the case group than in the control group, E2/3 (OR 1.10, 95% CI (0.79, 1.54)), E2/4 (OR 1.03, 95% CI (0.51, 2.07)) had no statistical significance in the incidence of female coronary

[收稿日期] 2019-01-15

[修回日期] 2019-03-26

[作者简介] 李晓轩, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 1982530691@qq.com。通信作者邱龄, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 895223599@qq.com。

heart disease. **Conclusion** The risk of coronary heart disease increased significantly in women with the genotype E2/2, E3/4 and E4/4.

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的发病率逐年增高, 严重威胁人类健康, 为全球首要死因。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 作为一种重要的人体载脂蛋白, 主要作用是通过与低密度脂蛋白受体<sup>[1]</sup>相互作用, 参与脂质和胆固醇的运输。ApoE 基因多态性可导致多种疾病, 如心血管疾病<sup>[2]</sup>。三种常见的 ApoE 等位基因 (E2, E3, E4)<sup>[3]</sup>, 在人群中, 基因频率最大的为 E3 基因, 为野生型, E2、E4 等位基因称为变异型。不同种族中 ApoE 基因各分型分布频率差异较大<sup>[4-5]</sup>。此外, 性别和 ApoE 基因多态性之间的相互作用也存在差异<sup>[6-9]</sup>。众所周知, 女性冠心病的患病率低于男性, 平均要比男性晚 10 年<sup>[10-11]</sup>。本研究为综合分析 ApoE 基因多态性与女性冠心病的关系, 为未来女性人群冠心病的发病预测和防治提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

以载脂蛋白 E 基因多态性、女性冠心病、ApoE、gene polymorphisms、women coronary heart disease 为检索词, 在计算机上检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献、SpringerLink 数据库和 PubMed 数据库, 检索时限为建库至 2018 年 9 月 30 日。

### 1.2 数据纳入标准

各文献研究类型均使用病例对照研究; 研究对象的性别为女性; 病例组与对照组样本量明确; 病例组均明确诊断为冠心病 (经冠状动脉 CT 或冠状动脉造影等数据来证实)。

### 1.3 数据排除标准

未使用病例对照实验进行的研究; 内容相重的文章; 无法提取准确病例组及对照组的例数。

### 1.4 文献质量评价

本文纳入文献均使用 NOS 质量评分量表进行质量评价, 入选文献评分均 >5 分, 为高质量文献, 评分结果见表 1。

### 1.5 资料提取

由作者制定数据纳入及排除标准, 根据该标准进行数据提取。提取内容包括: 文章作者、发表年份、研究地区、实验方法及研究的样本量。遇到分歧时由第二位研究者再次提取资料, 必要时联系原文作者。

## 1.6 统计学处理

应用统计学软件 Stata14.0 对所提取数据进行 Meta 分析, 计数资料采用合并比值比 (OR 值) 和 95% 可信区间 (95% CI) 描述。以等位基因 E2、E4 分别与 E3 相比较, 基因型 E2/2、E2/3、E2/4、E3/4、E4/4 分别与 E3/3 相比较。异质性分析过程应用  $I^2$  完成, 认为  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50%$  时存在明显的异质性。本文中仅 E3/4 vs E3/3 模型存在中度异质性, 余模型未见明显异质性, 因本文纳入文章数量偏少, 涉及民族众多, 无法获取更多信息进行亚组分析, 故未对此模型进行异质性分析, 采用随机效应模型进行分析, 余模型  $I^2$  均小于 50%, 采用固定效应模型进行 OR 值的合并并完成后分析过程。发表偏倚用漏斗图进行分析 (因文献数少于 10 篇, 本文只能用漏斗图检测发表偏倚)。E2 等位基因 vs E3 等位基因, E4 等位基因 vs E3 等位基因模型, 因纳入文章数量仅 2 篇, 不行发表偏倚检测和敏感性分析。结果的可靠性通过敏感性分析评估。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛查特征

初次检索文献 940 篇, 通过浏览文章标题及摘要, 除去重复及不相关文献后剩余 98 篇, 然后仔细阅读全文, 再次除去重复文献及不能提取有效数据的文献后, 最终纳入 9 篇。其中中文 1 篇, 英文 8 篇 (图 1)。9 篇纳入文献的基本信息见表 1。入选文献评分均 >5 分, 为高质量文献。

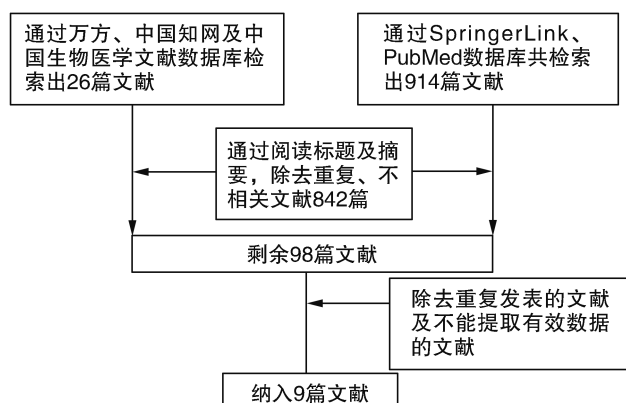


图 1. 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

表 1. Meta 分析纳入文献相关信息

Table 1. Meta analysis of included literature information

| 第一作者                    | 发表年份 | 研究地区  | 实验方法   | 样本量(病例组/对照组) | NOS 质量评分 |
|-------------------------|------|-------|--------|--------------|----------|
| Tácito <sup>[12]</sup>  | 2017 | 巴西    | 电泳     | 90/90        | 7        |
| Machal <sup>[13]</sup>  | 2012 | 捷克    | RT-PCR | 521/83       | 5        |
| Letonja <sup>[14]</sup> | 2004 | 斯洛文尼亚 | PCR    | 147/114      | 5        |
| Mozas <sup>[15]</sup>   | 2003 | 西班牙   | PCR    | 64/313       | 5        |
| Salazar <sup>[16]</sup> | 2000 | 巴西    | PCR    | 100/100      | 6        |
| Kardia <sup>[17]</sup>  | 1999 | 美国    | PCR    | 29/140       | 5        |
| Corbo <sup>[18]</sup>   | 1997 | 意大利   | PCR    | 54/119       | 6        |
| Wilson <sup>[19]</sup>  | 1994 | 美国    | PCR    | 44/872       | 6        |
| 程华 <sup>[20]</sup>      | 2013 | 中国河北  | PCR    | 96/86        | 6        |

## 2.2 综合分析

经过综合分析 9 篇纳入文献,结果提示 ApoE 基因多态性与女性冠心病患者存在相关性。各模型比较结果见表 2。

表 2. 各对比模型的 OR 值、95% CI 和异质性检验

Table 2. OR value, 95% CI and heterogeneity test of each comparison model

| 对比模型         | OR   | 95% CI        | Cochran-Q | P 值   | I <sup>2</sup> |
|--------------|------|---------------|-----------|-------|----------------|
| E2/2 vs E3/3 | 4.65 | (1.02, 21.19) | 1.46      | 0.692 | 0.0%           |
| E2/3 vs E3/3 | 1.10 | (0.79, 1.54)  | 4.47      | 0.812 | 0.0%           |
| E2/4 vs E3/3 | 1.03 | (0.51, 2.07)  | 3.21      | 0.865 | 0.0%           |
| E3/4 vs E3/3 | 1.68 | (1.00, 2.82)  | 24.14     | 0.001 | 71.0%          |
| E4/4 vs E3/3 | 4.55 | (2.16, 9.60)  | 6.97      | 0.223 | 28.3%          |
| E2 vs E3     | 1.00 | (0.51, 1.96)  | 0.01      | 0.932 | 0.0%           |
| E4 vs E3     | 2.33 | (0.40, 13.67) | 10.35     | 0.001 | 90.3%          |

注:Q 为异质性分析,P 值代表异质性检验;I<sup>2</sup> 代表异质性比重。

本文中除 E3/4 vs E3/3 模型存在中度异质性,余模型 I<sup>2</sup> 均小于 50%,采用固定效应模型进行 OR 值的合并并完成分析过程。各比较模型森林图见图 2。

E3/4 vs E3/3 模型存在中度异质性,采用随机效应模型进行分析。E3/4 vs E3/3 森林图见图 3。

## 2.3 异质性分析

本文中 7 种模型计算后仅 E4 vs E3 与 E3/4 vs E3/3 模型存在异质性,余模型均未见明显异质性。E4 vs E3 因只纳入了 2 篇研究,不进行发表偏倚检测和敏感性分析。E3/4 vs E3/3 模型因纳入文章数

量偏少,涉及民族众多,且无法获取更多信息进行亚组分析异质性,故未对此模型进行亚组分析异质性。

## 2.4 敏感性分析

为了保证统计结果的稳健性和可靠性,对每种模型行敏感性分析图进行分析,看所有的小圆圈分布的位置是不是相似,代表了逐渐去掉每一篇后的结果和置信区间,差异不大说明结果稳健。本文 5 种基因型对比模型的敏感分析图示结果稳健。

## 2.5 发表偏倚

因本 Meta 分析各个效应量纳入的文献数小于 10 篇,而在所有识别发表性偏倚的方法中,漏斗图最为简捷,所以使用漏斗图进行分析。从本文每个基因的比较结果看,都不存在严重的发表偏倚。各发表偏倚漏斗图见图 4。

## 3 讨论

研究数据显示,女性冠心病的患病率低于男性,平均要比男性晚 10 年<sup>[10-11]</sup>,但其临床表现往往出现在绝经后,且绝经后女性发病率较前明显增加,临床症状也较男性患者更为严重。当患者第一次因相关症状到医院就诊时,经冠状动脉造影等相关检查明确诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病时,我们发现有很多患者冠状动脉血管已经发生严重狭窄。如此严重的血管狭窄是女性患者临床表现比男性严重的重要原因。迄今为止,已有许多学者对 ApoE 基因多态性与女性冠心病的关系进行了研究,但结果报道并不完全统一。

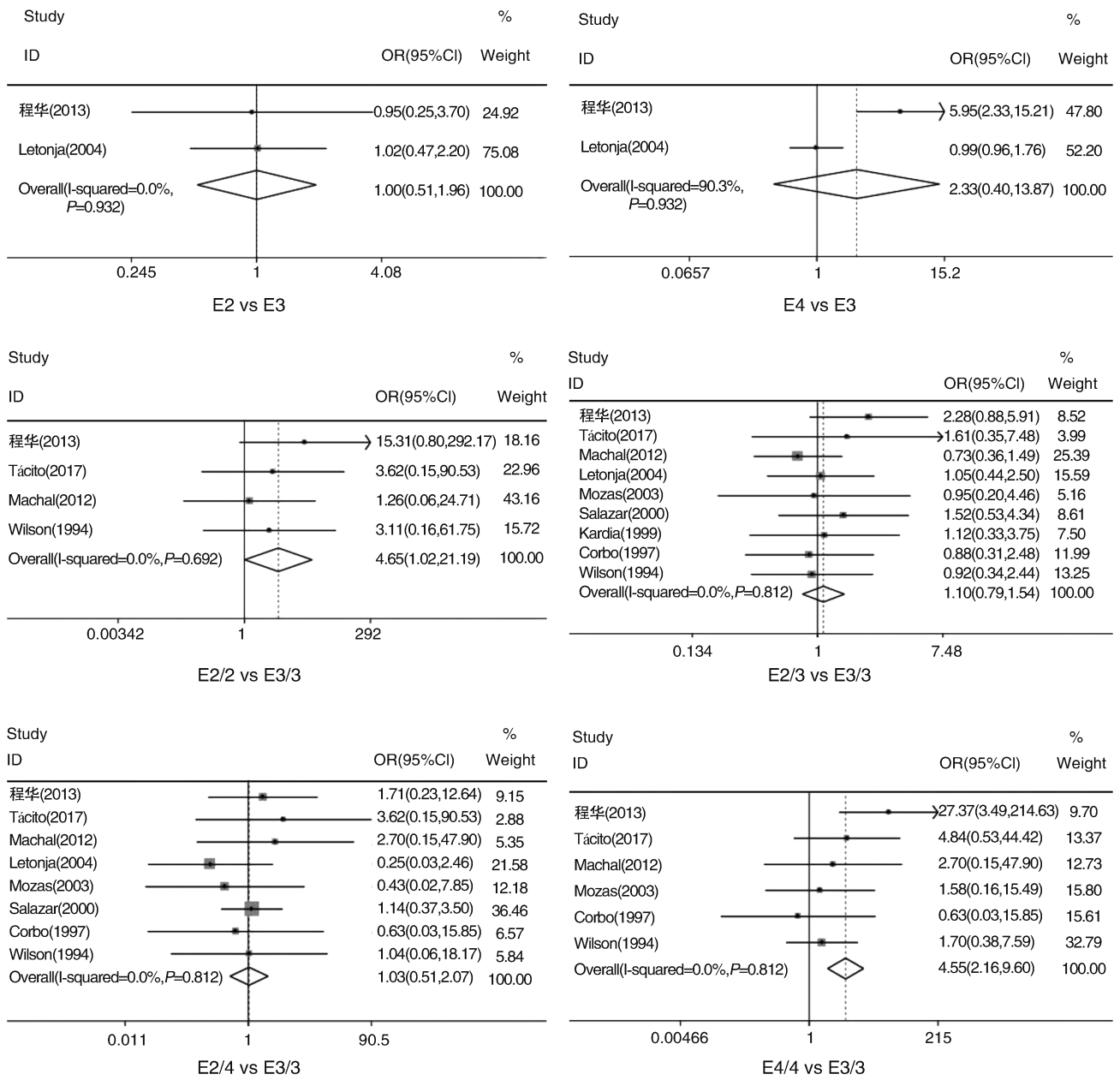


图 2. 各比较模型森林图

Figure 2. Forest plots of each comparison model

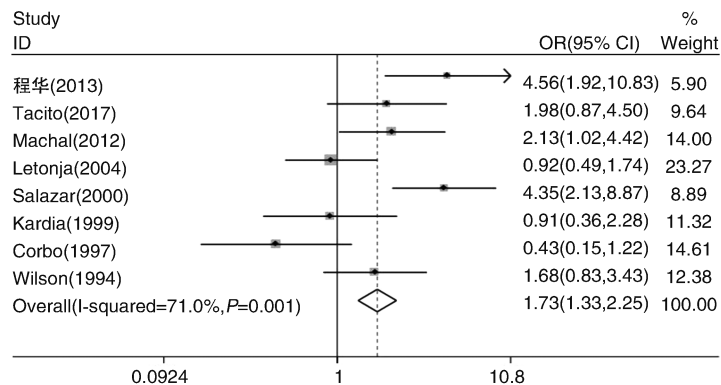


图 3. E3/4 vs E3/3 森林图

Figure 3. E3/4 vs E3/3 forest map

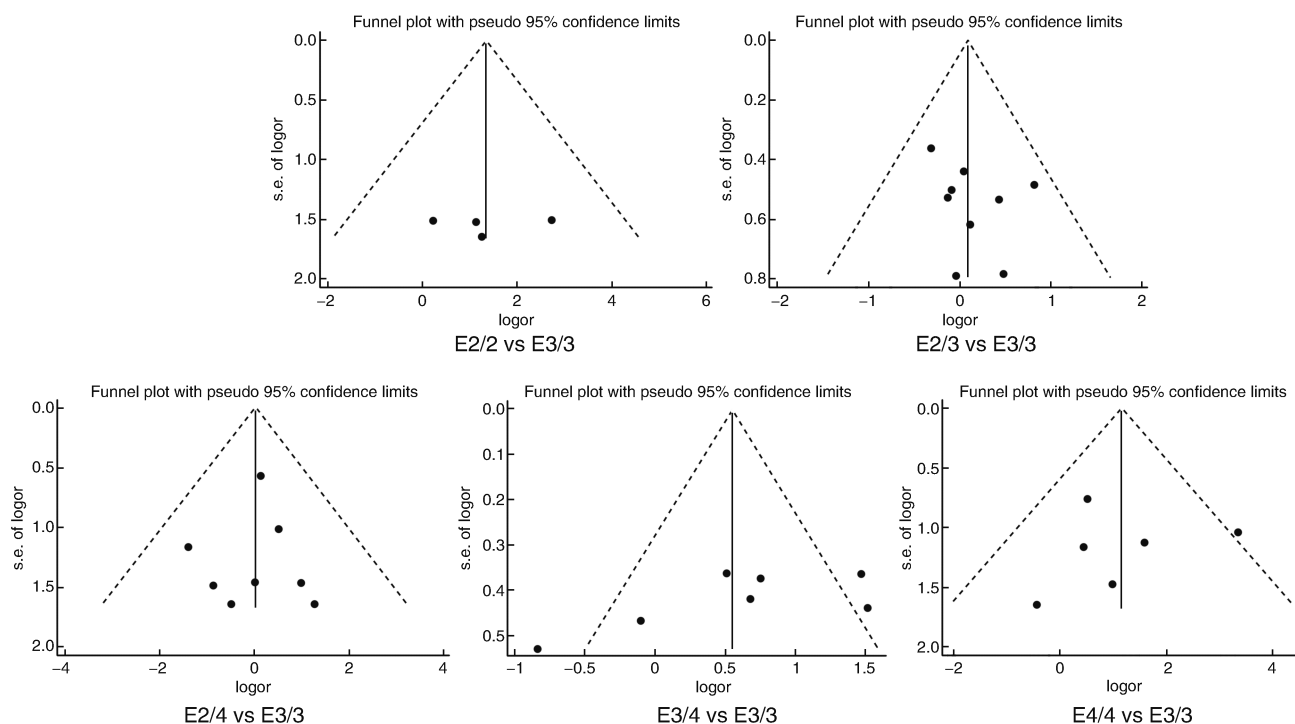


图 4. 各对比模型漏斗图

Figure 4. Funnel plot of each contrast model

ApoE 作为一种重要的人体载脂蛋白,是乳糜微粒、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 三者的重要组成部分,具有相当重要的调脂功能。ApoE 参与了中枢神经系统和血液循环中脂质和胆固醇的运输, ApoE 基因多态性导致多种疾病,如心血管疾病<sup>[2]</sup>;通过影响血清低密度脂蛋白胆固醇水平, ApoE 多态性被认为是冠状动脉疾病 (CAD) 最重要的遗传决定因素之一。

为了研究 ApoE 基因多态性与女性冠心病的关系,我们通过文献检索,对符合纳入及排除标准的 9 篇文献,共计病例组 1 145 例,对照组 1 917 例的相关数据进行 Meta 分析。所有入选文献通过 NOS 质量评分量表评分均大于 5 分,为高质量文献。各等位基因和基因型分别与等位基因 E2、E4 及基因型 E3/3 相比较。Meta 分析结果显示 E2/2 [OR 4.65, 95% CI (1.02, 21.19)]、E3/4 [OR 1.68, 95% CI (1.00, 2.82)]、E4/4 [OR 4.55, 95% CI (2.16, 9.60)] 在病例组表达率要显著高于对照组,提示基因型 E2/2、E3/4、E4/4 为女性冠心病发病的危险因素,而 E2/3 [OR 1.10, 95% CI (0.79, 1.54)]、E2/4 [OR 1.03, 95% CI (0.51, 2.07)] 与女性冠心病的发病危险无统计学相关性。E2 等位基因 vs E3 等位基因, E4 等位基因 vs E3 等位基因模型,比较结

果未见明显统计学意义,原因可能是由于只纳入了 2 篇研究,未进行发表偏倚检测和敏感性分析,但本研究结果与 Letonja 等<sup>[14]</sup>学者的研究相一致,认为在女性冠心病患者与对照组之间 ApoE 等位基因频率差异无显著性。本研究系统的说明 ApoE 与女性冠心病患者之间的关系,通过对女性人群 ApoE 基因的检测,有助于从基因层面为女性冠心病的发生提供较可靠的理论依据,并为其应用于临床工作提供依据。

本研究中, E3/4 vs E3/3 模型存在异质性,本文根据随机模型对其进行分析,同时有必要对其进行亚组分析异质性原因。但考虑到其它对比模型未见异常,仅其一种模型出现异质性,而且仔细阅读纳入文献,其结果与大多研究结果相一致,相对可靠。最后结合纳入文章数量偏少,涉及民族众多,且无法获取更多信息进行亚组分析异质性原因,故未对此模型进行亚组分析异质性。

需要注意的是,本研究仍然存在一些不足。首先,符合标准的纳入文献数量及入选病例数量相对较少,尤其是关于女性冠心病患者中等位基因 E2、E3、E4 的研究,这可能是导致 E4 等位基因异质性较大的一个原因,且同时未能说明哪种等位基因对女性冠心病的影响较大。其次,本文所纳入的文献中未对冠心病的其他危险因素(如年龄、饮酒史、血

压等)进行具体限制及单独分析,可能增加了本研究的异质性。最后,由于对文献检索不全面,只检索通过中文和英文发表的文献,存在遗漏,均可使结果存在潜在偏倚。

综上所述,在世界范围内,ApoE与女性冠心病患者之间存在明显相关性。其中携带基因型E2/2、E3/4、E4/4的女性冠心病的发病风险显著增加。E2/3、E2/4携带者无明确相关性。

#### [参考文献]

- [1] Dorey E, Chang N, Liu QY, et al. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 317-330.
- [2] Chen CH. Development of a melting curve-based allele-specific PCR of apolipoprotein E (ApoE) genotyping method for genomic DNA, Guthrie blood spot, and whole blood[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153593.
- [3] Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology[J]. *Science*, 1988, 240(4852): 622-630.
- [4] Cacciottolo M, Christensen A, Moser A, et al. The ApoE4 allele shows opposite sex bias in microbleeds and Alzheimer's disease of humans and mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 37: 47-57.
- [5] Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, et al. Particulate air pollutants, ApoE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1022.
- [6] Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis*, 1988, 8(1): 1-21.
- [7] Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, et al. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world[J]. *Genet Epidemiol*, 1992, 9(3): 155-167.
- [8] Gomez-Coronado D, Alvarez JJ, Entrala A, et al. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 147(1): 167-176.
- [9] Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, et al. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(10): 1250-1255.
- [10] Mendelson MA, Hendel RC. Myocardial infarction in women[J]. *Cardiology*, 1995, 86: 273-285.
- [11] Pagley PR, Goldberg RJ. Coronary artery disease in women: a population-based perspective[J]. *Cardiology*, 1995, 86(4): 265-269.
- [12] Táciito LHB, Yamada LN, de Souza Pinhel MA, et al. Influence of apolipoprotein E on the lipid profile and postprandial triglyceride levels in Brazilian postmenopausal women with artery disease[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2017, 11: 1179546817731110.
- [13] Machal J, Vasku A, Hlinomaz O, et al. Apolipoprotein E polymorphism is associated with both number of diseased vessels and extent of coronary artery disease in Czech patients with CAD[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2012, 156(2): 151-158.
- [14] Letonja M, Guzic-Salobir B, Peterlin B, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism effects triglycerides but not CAD risk in Caucasian women younger than 65 years [J]. *Ann Genet*, 2004, 47(2): 147-153.
- [15] Mozas P, Castillo S, Reyes G, et al. Apolipoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia [J]. *Am Heart J*, 2003, 145(6): 999-1005.
- [16] Salazar LA, Hirata MH, Giannini SD, et al. Seven DNA polymorphisms at the candidate genes of atherosclerosis in Brazilian women with angiographically documented coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 300(1-2): 139-149.
- [17] Kardina SL, Haviland MB, Ferrell RE, et al. The relationship between risk factor levels and presence of coronary artery calcification is dependent on apolipoprotein E genotype[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(2): 427-435.
- [18] Corbo RM, Vilaro T, Mantuano E, et al. Apolipoproteins B and E, and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genetic polymorphisms in Italian women with coronary artery disease (CAD) and their relationships with plasma lipid and apolipoprotein levels[J]. *Clin Genet*, 1997, 52: 77-82.
- [19] Wilson PW, Myers RH, Larson MG, et al. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study [J]. *JAMA*, 1994, 272(21): 1666-1671.
- [20] 程华, 顾莹辉, 王秀娟. 保定市绝经女性载脂蛋白E基因多态性与冠心病合并脑梗死遗传易感性的关系研究[J]. *中外健康文摘*, 2013(12): 22-23.

(此文编辑 许雪梅)