

本文引用: 林振南, 贾砚慧, 陈恕凤. 脂蛋白(a)基因多态性与冠心病相关性的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 152-160.

• 流行病学研究 •

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0152-09

脂蛋白(a)基因多态性与冠心病相关性的 Meta 分析

林振南, 贾砚慧, 陈恕凤

(北京协和医学院国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院流行病学研究部
中国医学科学院心血管流行病学重点实验室, 北京市 100037)

[关键词] 脂蛋白(a); 单核苷酸多态性; 关联研究; 冠心病

[摘要] 目的 评估脂蛋白(a)基因(LPA)多态性与冠心病风险之间的相关性。方法 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochran、中国知网和万方数据库中 LPA 基因 rs10455872 和/或 rs3798220 多态性与冠心病的关联研究,检索时限均为建库至 2021 年 6 月 10 日。由两名研究者独立筛选文献、提取信息和评价偏倚风险。使用纽卡斯尔-渥太华评分(NOS)对各研究质量进行评分。研究间的异质性根据 I^2 和 Cochran Q 检验评估,若异质性明显($I^2 \geq 50\%$ 且 $P < 0.05$)则使用随机效应模型估计比值比(OR)和 95% 可信区间(95% CI)。采用网状 Meta 分析比较不同多态性对冠心病的影响程度。采用漏斗图和 Egger 检验评价发表偏倚。所有分析应用 RevMan 5.3 和 R4.0.5 软件进行。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。结果 最终纳入分析的研究中,rs10455872 相关研究 9 项,rs3798220 相关研究 15 项。Meta 分析结果表明,rs10455872_G 与 rs3798220_C 等位基因均与冠心病显著关联(rs10455872_G: OR 1.19, 95% CI 1.10 ~ 1.30; rs3798220_C: OR 1.59, 95% CI 1.27 ~ 2.00)。显性模型结果表明,rs10455872_G 等位基因携带者患冠心病风险较 AA 纯合子增加 21% (OR 1.21, 95% CI 1.11 ~ 1.32),而 rs3798220_C 等位基因携带者患冠心病风险较 TT 纯合子增加 59% (OR 1.59, 95% CI 1.26 ~ 2.02)。网状 Meta 分析提示 rs3798220_C 携带者患冠心病风险更高。结论 LPA 基因多态性与冠心病风险显著相关,携带危险等位基因的人群更需要积极预防心血管疾病。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Meta-analysis of the association between lipoprotein(a) gene polymorphism and coronary heart disease

LIN Zhennan, JIA Yanhui, CHEN Shufeng

(Key Laboratory of Cardiovascular Epidemiology & Department of Epidemiology, Fuwai Hospital & National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] lipoprotein(a); single nucleotide polymorphism; association study; coronary heart disease

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the associations between single nucleotide polymorphisms (SNP) in lipoprotein(a) gene (LPA) and coronary heart disease (CHD). **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochran, CNKI and Wanfang database were searched to collect the studies focusing on the association of LPA gene rs10455872 and/or rs3798220 with CHD from the inception date of each database to June 10, 2021. Two researchers independently screened literatures, extracted information and assessed the risk of bias. Newcastle-Ottawa score (NOS) was used to evaluate the quality of each study. The heterogeneity among studies was assessed by I^2 and Cochran Q test. Random effect model was used to estimate odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) when the heterogeneity was significant ($I^2 \geq 50\%$ and $P < 0.05$). The network Meta-analysis was applied to compare the effects of different SNP. Publication bias was analyzed using funnel plot and Egger's test. RevMan 5.3 and R 4.0.5 were used for data analysis. $P < 0.05$ was considered as statistical significance. **Results** Of the 15 studies that were included in the analysis, 9 were analyzed for rs10455872 and 15 for rs3798220. The results of Meta-analysis demonstrated that the rs10455872_G and rs3798220_C

[收稿日期] 2021-06-10

[修回日期] 2021-09-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82070473);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-12M-1-008)

[作者简介] 林振南,博士研究生,研究方向为心血管流行病学,E-mail 为 linzhennan2019@163.com。通信作者陈恕凤,博士,研究员,硕士研究生导师,研究方向为心血管病因学和遗传流行病学,E-mail 为 chenshufeng@fuwai.cams.cn。

C alleles were significantly associated with CHD (rs10455872_G; OR 1.19, 95% CI 1.10 ~ 1.30; rs3798220_C; OR 1.59, 95% CI 1.27 ~ 2.00). In the dominant model, carriers of rs10455872_G allele had a 21% higher risk of CHD than participants with AA (OR 1.21, 95% CI 1.11 ~ 1.32), and carriers of rs3798220_C allele had a 59% higher risk of CHD than participants with CC (OR 1.59, 95% CI 1.26 ~ 2.02). Network Meta-analysis indicated that the carriers of rs3798220_C allele had higher risk of CHD.

Conclusion LPA gene SNP were associated with CHD, individuals carrying the risk allele should pay more attention to prevent cardiovascular diseases.

近年来,冠心病已经成为威胁全球居民健康最常见的慢性病之一。影响冠心病发生发展的危险因素众多,其中就包括脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)]。自 20 世纪 60 年代以来,大量研究提示 Lp(a) 浓度升高可能是冠心病的独立危险因素^[1-4]。

Lp(a) 结构类似低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), 是由载脂蛋白 (a) 和载脂蛋白 B100 通过二硫键共价结合的复合物^[5]。有近 90% 的血浆 Lp(a) 浓度受遗传因素影响^[6], 其个体质量浓度差异可从 0.001 g/L 到 1 g/L 不等^[7], 这取决于载脂蛋白 (a) 结构变异, 也就是其编码基因 LPA 变异^[8]。有多项研究证实, LPA 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) rs10455872 和 rs3798220 与冠心病显著关联^[9-10], 如 Clarke 等^[9] 研究发现, rs10455872 和 rs3798220 多态性对冠心病的比值比分别为 1.47 和 1.68。但也有部分研究得出了无关的结论^[11-12], 这可能是由于不同研究在设计、样本量、研究对象的人口学特征等方面存在异质性, 因此有必要对这些研究进行 Meta 分析以明确 rs10455872 和 rs3798220 与冠心病的关系。

1 资料和方法

1.1 检索策略

该研究从 PubMed、Web of Science、Embase、Cochran、中国知网和万方数据 6 个数据库搜集国内外关于 LPA 基因多态性与冠心病的关联研究。中文检索式为: (脂蛋白 a+LPA 基因) AND (rs10455872+rs3798220) AND (冠心病+心绞痛+心肌梗死+缺血性心脏病); 英文检索式为: (lipoprotein a OR LPA gene) AND (rs10455872 OR rs3798220) AND (coronary disease OR coronary artery disease OR heart disease OR coronary heart disease OR angina OR myocardial infarction OR ischemic heart disease)。末次检索日期是 2021 年 6 月 10 日。

该研究的纳入标准包括: ①研究结局为冠心病, 包括无症状心肌缺血、心绞痛、心肌梗死和缺血性心脏病。②冠心病患者需符合至少一条以下诊

断标准: 冠状动脉造影显示至少有一支主要冠状动脉分支狭窄程度超过 50%; 持续性胸痛或心脏标志物 (如肌钙蛋白、肌酸激酶及同工酶) 水平升高伴心电图动态改变 (如 ST 段抬高、病理性 Q 波等); 有详细的医疗保健记录或疾病登记信息。③研究检测了 LPA 基因的 rs10455872 或 rs3798220 多态, 同时报告了等位基因和基因型的频数或频率。④研究为独立的病例对照研究或队列研究, 研究对象的选择有严格的纳入排除标准。排除标准包括: ①研究结局为非冠心病或未明确诊断标准; ②未检测 rs10455872 或者 rs3798220 多态; ③等位基因或基因型信息缺失或无法计算。

1.2 质量评估和数据提取

本研究由两位研究者独立使用相同的检索策略在 6 个数据库中检索文献, 并根据一致的纳入和排除标准进行文献筛选, 以此来控制查全率、查准率、漏查率和错查率。此外, 两名研究者独立进行资料提取和风险评价。对各项研究均提取如下信息: ①第一作者姓名; ②发表年份; ③研究人群所在国家; ④SNP 信息; ⑤研究主要结局; ⑥对照人群来源; ⑦研究设计方法; ⑧样本量; ⑨病例组和对照组的等位基因和基因型分布; ⑩基因检测方法。使用纽卡斯尔-渥太华评分 (Newcastle-Ottawa score, NOS) 标准对每项研究的研究对象选择、组间可比性、暴露 (病例对照研究) 或结局 (队列研究) 测量分别评分, 每个项目的最大分值分别为 4、3、2 分, 总计最高分为 9 分^[13]。NOS 评分在 7 分及以上的研究可认为质量较高。对于不一致的结果, 经共同协商解决。

1.3 统计分析

首先, 在对照组 (或非冠心病患者) 中, 使用 χ^2 检验对每项研究进行哈迪温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 检验, 当 $P \geq 0.05$ 时提示该研究的对照人群基因型分布符合 HWE 定律。然后使用 3 种遗传模型 (等位基因模型、显性模型和隐性模型) 对 LPA 基因多态性与冠心病的关联研究进行 Meta 分析。使用 I^2 统计量和 Cochrane Q 检验对研究间的异质性进行评估。当 $I^2 \geq 50\%$ 且 $P < 0.05$ 时, 表明存在显著异质性, 在此情况下, 使用随机效

应模型估计比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI),否则使用固定效应模型。此外,本研究将研究对象分为四组,分别为rs10455872_G携带者、rs3798220_C携带者、rs10455872_AA纯合子人群和rs3798220_TT纯合子人群,并进行网状Meta分析,以比较rs10455872和rs3798220对冠心病的影响程度。

除了总体分析外,本研究还针对不同对照来源、不同地理区域、研究设计及研究人群的平均年龄开展亚组分析。此外,本研究在分别剔除不符合HWE、NOS<7分和未经同行评议的研究后进行敏感性分析,以评估研究结果的可靠性。发表偏倚使用漏斗图和Egger检验进行评价。上述统计分析采用RevMan 5.3和R4.0.5软件进行,双侧 $P<0.05$ 认为分析结果有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

从6个数据库中共检索到316篇文献,在根据纳入排除标准进行筛选后,最终纳入15篇文献^[9-10,12,14-25]。在这15篇文献中,有9项研究与rs10455872有关^[9-10,12,16-17,22,24-25],15项研究与rs3798220有关^[9-10,12,14-15,17-25],文献检索及筛选流程如图1所示。

2.2 纳入研究的特征和质量评估结果

9项rs10455872相关的研究共包含24 750例研究对象,其中病例组7 308例,对照组(非病例)17 442例;15项rs3798220相关的研究共包含28 765例研究对象,其中病例12 021例,对照(非病例)16 744例。各研究的特征及等位基因和基因型

分布如表1和表2所示。在这些研究中,有3组对照人群不符合HWE平衡^[9-10],1组对照人群因为数据不足无法进行HWE检验^[12]。15篇文献包含了9个国家的人群,覆盖亚洲和欧美地区。所研究的主要结局有冠心病和心肌梗死(myocardial infarction, MI)。各研究的偏倚风险评价结果见表3。

2.3 rs10455872与冠心病的关联

病例组的rs10455872_G等位基因频率为7.2%,对照组为6.8%。等位基因模型结果显示,G等位基因与冠心病显著相关(OR 1.19,95%CI 1.10~1.30;图2)。显性模型结果表明,G等位基因携带者患冠心病的风险比AA纯合子增加21%(OR 1.21,95%CI 1.11~1.32;表4)。隐性模型结果未见明显关联。所纳入的研究均无异质性($I^2<50%$, $P>0.05$)。

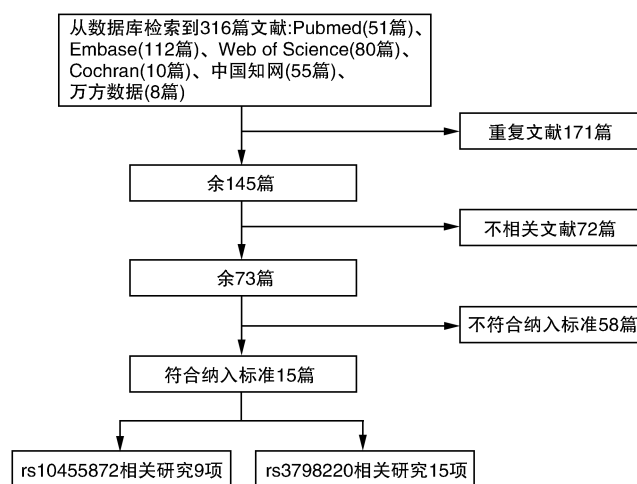


图1. 文献检索和筛选流程图

Figure 1. The flow-chart of literature search and selection

表1. 9项与rs10455872有关的研究的基本特征

Table 1. The basic characteristics of 9 studies related to rs10455872

作者及发表年份	国家	主要结局	对照来源	研究设计	样本量*	等位基因及基因型分布*					P_{HWE}	基因检测方法
						A	G	GG	AG	AA		
Clarke等(1)(2009) ^[9]	英国	CHD	社区	病例对照	484/605	868/1 115	100/95	7/5	86/85	391/515	0.475	BeadChip
Clarke等(2)(2009) ^[9]	瑞典	CHD	社区	病例对照	1 075/1 397	1 975/2 604	175/190	6/6	163/178	906/1 213	0.846	BeadChip
Donnelly等(2013) ^[16]	英国	CHD	社区	队列	855/6 378	1 568/11 822	142/934	4/40	134/854	717/5 484	0.284	TaqMan
Kamstrup等(2013) ^[17]	丹麦	CHD	社区	队列	1 683/7 037	3 126/13 092	240/982	8/39	224/904	1 451/6 094	0.384	TaqMan
Koch等(2013) ^[25]	德国	MI	医院	病例对照	2 136/1 211	3 944/2 291	328/131	13/4	302/123	1 821/1 084	0.797	TaqMan
邓秀婷(2018) ^[24]	中国	CHD	社区	病例对照	123/132	213/247	33/17	3/1	27/15	93/116	0.513	TaqMan
Kashyap等(2018) ^[22]	印度	CHD	医院	病例对照	512/272	1 010/535	14/9	0/0	14/9	498/263	0.781	PCR-RFLP
Ansari等(2019) ^[10]	巴基斯坦	CHD	医院	病例对照	340/310	661/609	19/11	2/1	15/9	323/300	0.003	TaqMan
Rouhani等(2019) ^[12]	伊朗	CHD	医院	病例对照	100/100	196/195	4/5	0/0	4/5	96/95	0.798	TaqMan

注:BeadChip:基因组分型芯片;CHD:冠心病;MI:心肌梗死;PCR-RFLP:限制性片段长度多态性PCR;TaqMan:基于TaqMan技术的实时荧光定量PCR。
“*”:病例人数/对照人数; $P_{HWE}<0.05$ 提示不符合哈迪温伯格平衡定律。

表 2. 15 项与 rs3798220 有关的研究的基本特征

Table 2. The basic characteristics of 15 studies related to rs3798220

作者及发表年份	国家	主要 结局	对照 来源	研究设计	样本量 *	等位基因及基因型分布 *					P_{HWE}	基因检测 方法
						T	C	CC	TC	TT		
Luke 等(2007) ^[14]	美国	CHD	社区	病例对照	554/373	1 078/736	30/10	1/0	28/10	525/363	0.793	PCR-ASP
Shiffman 等(2008) ^[15]	美国	MI	医院	病例对照	457/585	873/1 158	41/12	0/0	41/12	416/573	0.802	PCR-ASP
Clarke 等(1)(2009) ^[9]	英国	CHD	社区	病例对照	484/605	936/1 194	32/16	0/0	32/16	452/589	0.742	BeadChip
Clarke 等(2)(2009) ^[9]	瑞典	CHD	社区	病例对照	1 075/1 397	2 101/2 745	49/49	0/2	49/45	1 026/1 350	0.015	BeadChip
Kamstrup 等(2013) ^[17]	丹麦	CHD	社区	队列	1 683/7 037	3 317/13 922	49/152	0/0	49/152	1 634/6 885	0.360	TaqMan
Koch 等(2013) ^[25]	德国	MI	医院	病例对照	2 136/1 211	4 168/2 389	104/33	0/0	104/33	2 032/1 178	0.631	TaqMan
菅广敏等(2014) ^[19]	中国	CHD	医院	病例对照	200/200	346/381	54/19	12/1	30/17	158/182	0.391	HRM
Wang 等(2014) ^[18]	中国	MI	社区	病例对照	2 359/2 644	4 343/4 856	375/432	15/20	345/392	1 999/2 232	0.542	TaqMan
王莹等(2015) ^[20]	中国	CHD	医院	病例对照	493/367	929/688	57/46	5/3	47/40	441/324	0.166	Sequenom MassARRAY
Wang 等(2016) ^[21]	中国	CHD	社区	病例对照	1357/1361	2 474/2 488	240/234	18/7	204/220	1 135/1 134	0.291	TaqMan
党海明等(2018) ^[23]	中国	CHD	医院	病例对照	148/150	263/283	33/17	2/1	29/15	117/134	0.429	Sequenom MassARRAY
邓秀婷(2018) ^[24]	中国	CHD	社区	病例对照	123/132	190/226	56/38	1/0	54/38	68/94	0.053	TaqMan
Kashyap 等(2018) ^[22]	印度	CHD	医院	病例对照	512/272	1 018/541	6/3	0/0	6/3	506/269	0.927	PCR-RFLP
Ansari 等(2019) ^[10]	巴基斯坦	CHD	医院	病例对照	340/310	664/609	16/11	2/1	12/9	326/300	0.003	TaqMan
Rouhani 等(2019) ^[12]	伊朗	CHD	医院	病例对照	100/100	198/200	2/0	0/0	2/0	98/100	—	TaqMan

注: BeadChip: 基因组分型芯片; CHD: 冠心病; HRM: 高分辨率溶解曲线; MI: 心肌梗死。PCR-ASP: 等位基因特异性扩增法 PCR; PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性 PCR; Sequenom MassARRAY: 飞行质谱 SNP 分型技术; TaqMan: 基于 TaqMan 技术的实时荧光定量 PCR。“—”: 表示无法获取; “*”: 病例人数/对照人数; $P_{HWE} < 0.05$ 提示不符合哈迪温伯格平衡定律。

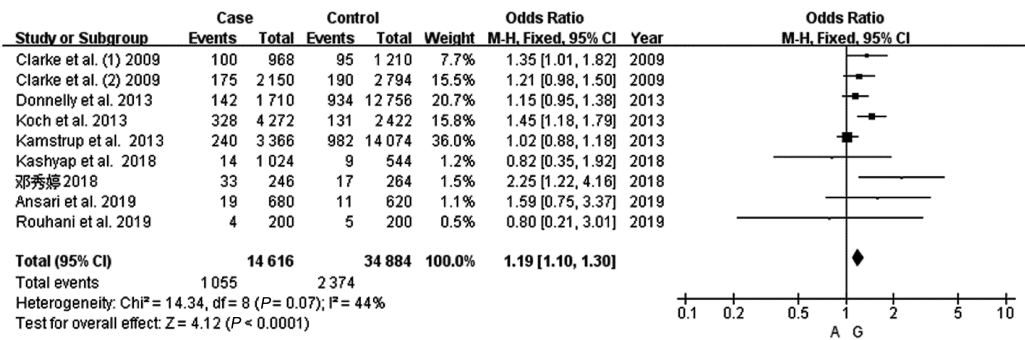


图 2. rs10455872 与冠心病关联研究的 Meta 分析森林图(等位基因模型)

Figure 2. The forest chart of allelic model for the association between rs10455872 and coronary heart disease

2.4 rs3798220 与冠心病的关联

病例组和对照组的 rs3798220_C 等位基因频率分别为 4.8% 和 3.2%。与 rs10455872 的结果相似, rs3798220_C 等位基因也与冠心病相关, 且风险更高(等位基因模型: OR 1.59, 95% CI 1.27 ~ 2.00; 图 3)。显性模型结果表明, C 等位基因携带者患冠心病的风险比 TT 纯合子高 59% (OR 1.59, 95% CI 1.26 ~ 2.02)。在隐性模型中, 与 T 等位基因携带者相比, CC 纯合子患冠心病的风险升高 62% (OR 1.62, 95% CI 1.06 ~ 2.46; 表 4)。等位基因模型和显性模型纳入的研究存在异质性 ($I^2 \geq 50\%$, $P < 0.05$), 使用随机效应模型进行分析。

2.5 网状 Meta 分析

网状 Meta 分析结果表明, 与 rs10455872_AA 纯合子相比, rs10455872_G 携带者和 rs3798220_C 携带者的冠心病风险分别增加 27% (OR 1.27, 95% CI 1.02 ~ 1.58) 和 54% (OR 1.54, 95% CI 1.23 ~ 1.97); 而与 rs3798220_TT 纯合子相比, rs10455872_G 携带者和 rs3798220_C 携带者患冠心病风险分别增加 25% (OR 1.25, 95% CI 1.01 ~ 1.59) 和 53% (OR 1.53, 95% CI 1.27 ~ 1.89)。rs10455872_AA 纯合子与 rs3798220_TT 纯合子患冠心病的风险差异无显著性。尽管未达到统计学显著性, 与 rs10455872_G 携带者相比, rs3798220_C 携带者患

冠心病的风险可能更高 (OR 1.22, 95% CI 0.95 ~ 1.59; 图 4)。此外, 排序概率图结果也表明,

rs3798220_C 携带者患冠心病风险排列第一的概率达到 80% 以上 (图 5)。

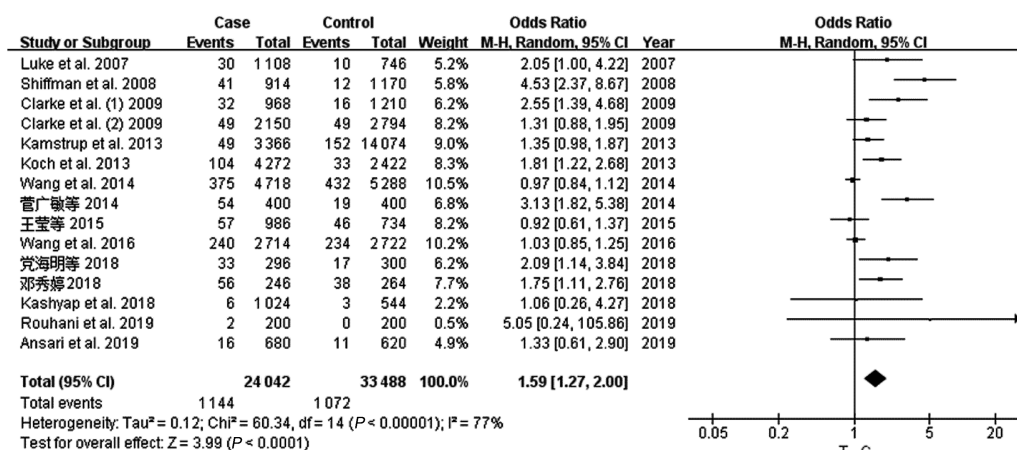


图 3. rs3798220 与冠心病关联研究的 Meta 分析森林图 (等位基因模型)

Figure 3. The forest chart of allelic model for the association between rs3798220 and coronary heart disease

表 3. 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 3. The bias risk assessment of included studies

研究 (发表年份)	研究对象选择	组间可比性	暴露或结局测量	NOS 评分
rs10455872				
Clarke 等 (1) (2009) [9]	4	2	3	9
Clarke 等 (2) (2009) [9]	4	2	3	9
Donnelly 等 (2013) [16]	3	2	3	8
Kamstrup 等 (2013) [17]	4	2	3	9
Koch 等 (2013) [25]	2	2	3	7
邓秀婷 (2018) [24]	3	1	3	7
Kashyap 等 (2018) [22]	2	1	3	6
Ansari 等 (2019) [10]	2	2	3	7
Rouhani 等 (2019) [12]	2	2	3	7
rs3798220				
Luke 等 (2007) [14]	3	1	3	7
Shiffman 等 (2008) [15]	3	1	3	7
Clarke 等 (1) (2009) [9]	4	2	3	9
Clarke 等 (2) (2009) [9]	4	2	3	9
Kamstrup 等 (2013) [17]	4	2	3	9
Koch 等 (2013) [25]	2	2	3	7
菅广敏等 (2014) [19]	2	1	3	6
Wang 等 (2014) [18]	3	2	2	7
王莹等 (2015) [20]	3	2	3	8
Wang 等 (2016) [21]	4	2	3	9
党海明等 (2018) [23]	2	1	3	6
邓秀婷 (2018) [24]	3	2	3	8
Kashyap 等 (2018) [22]	2	1	3	6
Ansari 等 (2019) [10]	2	2	3	7
Rouhani 等 (2019) [12]	2	2	3	7

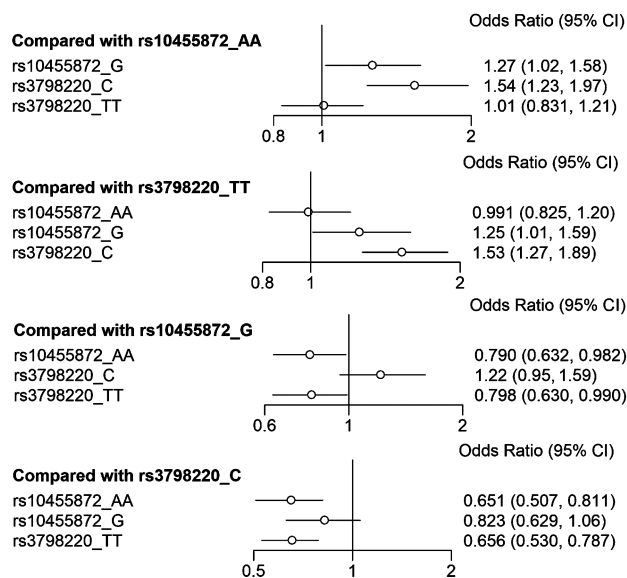


图 4. 网状 Meta 分析森林图

Figure 4. The forest plot of network Meta-analysis

2.6 亚组分析与敏感性分析

本研究还进行了亚组分析和敏感性分析。亚组分析结果表明, rs10455872 与冠心病相关性研究的异质性主要来自于对照组来源、地理区域、研究设计和研究人群的平均年龄。与对照人群来源于社区的研究相比, 对照人群来源于医院的研究 OR 值更高, 这是因为从医院选择对照人群可能具有一定的选择偏倚。而在亚洲人群中, rs10455872_G 等位基因与冠心病的相关性比欧美人群更高, 平均年龄在 60 岁以上的 rs10455872_G 携带者对冠心病更

易感。此外,研究设计方法对结果也有一定的影响,病例对照研究的 OR 值比队列研究显著(表 5)。

与 rs10455872 相似,在对 rs3798220 的亚组分析中,对照人群来源于医院的研究、病例对照研究能够获得更高的合并 OR 值。而携带 rs3798220_C 等位基因的欧美人群对冠心病的易感性比亚洲人群更高。此外,年龄在 rs3798220_C 等位基因与冠心病的关系中也起到修饰作用,具体表现为,平均年龄在 60 岁以下的 rs3798220_C 携带者对冠心病更易感(表 5)。

敏感性分析结果表明,在去除不符合 HWE 定律、NOS<7 及未经同行评议的研究后,rs10455872 与冠心病的合并 OR 值无本质变化。去除不符合 HWE 定律或者未经同行评议的研究后,rs3798220 与

冠心病的相关性也无明显改变,但去除 NOS<7 的研究后,关联程度略有降低(表 5)。

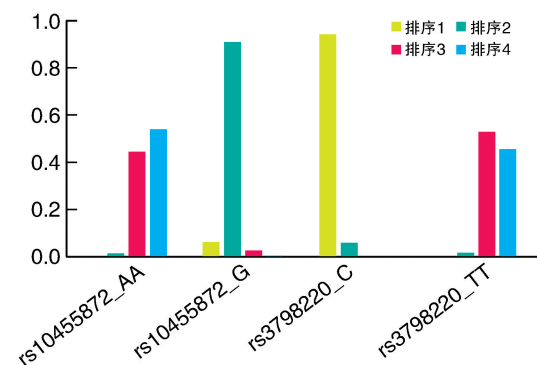


图 5. 网状 Meta 分析排序概率图

Figure 5. The rank-probability plot of network Meta-analysis

表 4. LPA 基因多态性与冠心病关联研究的 Meta 分析结果

Table 4. The results of Meta-analysis for the association between LPA gene polymorphism and coronary heart disease

遗传模型	纳入研究数量	病例组/对照组	OR(95% CI)	I ²	异质性 P 值
rs10455872					
等位基因模型(G vs A)	9	14 616/34 884	1.19(1.10 ~ 1.30)	44%	0.07
显性模型(AG+GG vs AA)	9	7 308/17 442	1.21(1.11 ~ 1.32)	39%	0.11
隐性模型(GG vs AG+AA)	7	6 696/17 070	1.19(0.79 ~ 1.79)	0%	0.75
rs3798220					
等位基因模型(C vs T)	15	24 042/33 488	1.59(1.27 ~ 2.00)	77%	<0.01
显性模型(TC+CC vs TT)	15	12 021/16 744	1.59(1.26 ~ 2.02)	76%	<0.01
隐性模型(CC vs TC+TT)	9	6 649/6 934	1.62(1.06 ~ 2.46)	23%	0.24

表 5. 亚组分析和敏感性分析结果

Table 5. Subgroup analysis and sensitivity analysis

分析类型	样本量(病例/对照)	等位基因模型 OR(95% CI)	显性模型 OR(95% CI)	隐性模型 OR(95% CI)
rs10455872				
亚组分析				
对照来源				
社区	4 220/15 549	1.20(1.03 ~ 1.39) ^a	1.16(1.05 ~ 1.28)	1.07(0.68 ~ 1.69)
医院	3 088/1 893	1.40(1.16 ~ 1.70)	1.42(1.16 ~ 1.73)	1.84(0.67 ~ 5.10)
地理区域				
亚洲	1 075/8 14	1.51(1.02 ~ 2.23)	1.48(0.98 ~ 2.24)	2.52(0.49 ~ 13.01)
欧美	6 233/16 628	1.20(1.06 ~ 1.37) ^a	1.20(1.09 ~ 1.31)	1.12(0.73 ~ 1.72)
研究设计				
病例对照	4 770/4 027	1.36(1.20 ~ 1.54)	1.37(1.20 ~ 1.56)	1.73(0.95 ~ 3.18)
队列	2 538/13 415	1.07(0.95 ~ 1.20)	1.09(0.96 ~ 1.23)	0.81(0.44 ~ 1.50)
平均年龄				
<60 岁	2 658/7 751	1.29(0.84 ~ 1.97) ^a	1.28(0.84 ~ 1.97) ^a	1.05(0.54 ~ 2.03)
≥60 岁	2 991/7 589	1.28(1.02 ~ 1.62) ^a	1.31(1.05 ~ 1.63) ^a	1.13(0.56 ~ 2.28)
敏感性分析				
符合 HWE	6 968/17 132	1.19(1.09 ~ 1.29)	1.20(1.10 ~ 1.32)	1.17(0.77 ~ 1.77)

续表

分析类型	样本量(病例/对照)	等位基因模型 OR(95% CI)	显性模型 OR(95% CI)	隐性模型 OR(95% CI)
NOS ≥ 7	6 796/17 170	1.20(1.10 ~ 1.30)	1.21(1.11 ~ 1.33)	1.19(0.79 ~ 1.79)
经同行评议	7 185/17 310	1.18(1.08 ~ 1.28)	1.19(1.09 ~ 1.31)	1.14(0.75 ~ 1.73)
rs3798220				
亚组分析				
对照来源				
社区	5 276/10 905	1.46(1.12 ~ 1.91) ^a	1.51(1.11 ~ 2.05) ^a	2.10(0.99 ~ 4.42)
医院	6 745/5 839	1.72(1.14 ~ 2.60) ^a	1.70(1.13 ~ 2.56) ^a	1.43(0.86 ~ 2.37)
地理区域				
亚洲	5 632/5 536	1.35(1.04 ~ 1.75) ^a	1.31(1.01 ~ 1.71) ^a	2.47(1.04 ~ 5.87) ^a
欧美	6 389/11 208	1.92(1.38 ~ 2.69) ^a	1.96(1.40 ~ 2.74) ^a	0.64(0.10 ~ 4.20)
研究设计				
病例对照	10 338/9 707	1.63(1.27 ~ 2.09) ^a	1.63(1.26 ~ 2.12) ^a	1.62(1.06 ~ 2.46)
队列	1 683/7 037	1.35(0.98 ~ 1.87)	1.36(0.98 ~ 1.88)	—
平均年龄				
<60 岁	3 115/8 336	1.80(1.14 ~ 2.84) ^a	1.87(1.14 ~ 3.08) ^a	2.27(0.34 ~ 15.41)
≥ 60 岁	7 247/6 306	1.43(1.07 ~ 1.90) ^a	1.37(1.04 ~ 1.82) ^a	1.68(1.08 ~ 2.61)
敏感性分析				
符合 HWE	10 506/14 937	1.64(1.26 ~ 2.12) ^a	1.64(1.25 ~ 2.14) ^a	1.70(1.10 ~ 2.63)
NOS ≥ 7	11 161/16 122	1.47(1.17 ~ 1.85) ^a	1.50(1.18 ~ 1.92) ^a	1.29(0.82 ~ 2.03)
经同行评议	11 405/16 245	1.67(1.29 ~ 2.16) ^a	1.66(1.28 ~ 2.15) ^a	1.63(1.05 ~ 2.54)

注:a: $I^2 \geq 50\%$ 且异质性 $P < 0.05$, 使用随机效应模型; “—”表示无法获取。

2.7 发表偏倚评估

Begg 漏斗图和 Egger 检验表明, rs3798220 与冠心病关联研究的等位基因模型和显性模型存在一定的发表偏倚(Egger 检验 $P = 0.002$)。使用剪补法评价发表偏倚对结果的影响, 这两个模型的结果均无明显变化, 说明该研究的结果较为稳健(表 6 和图 6)。

表 6. Begg 和 Egger 发表偏倚评估 P 值Table 6. P values of the Begg's and Egger's publication bias assessment

检验名称	等位基因模型	显性模型	隐性模型
rs10455872			
Begg 检验	1.000	1.000	0.133
Egger 检验	0.402	0.438	0.084
rs3798220			
Begg 检验	0.322	0.373	0.602
Egger 检验	0.002	0.002	0.417

3 讨论

本研究经过 Meta 分析发现 LPA 基因多态

rs10455872 和 rs3798220 与冠心病显著关联。显性模型结果表明, 与非携带者相比, rs10455872_G 或 rs3798220_C 等位基因携带者患冠心病的风险分别升高 21% 和 59%。网状 Meta 分析结果表明, rs3798220_C 携带者患冠心病风险可能高于 rs10455872_G 携带者。此外, 本研究还发现, 这两个多态与冠心病的关系存在人群分层效应: 携带 rs10455872_G 等位基因的亚洲人群患冠心病风险更高, 而携带 rs3798220_C 等位基因的欧美人群患冠心病风险更高。

LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 对冠心病的影响可能通过升高血浆 Lp(a) 浓度而发挥作用。多项研究表明, rs10455872_G 与 rs3798220_C 等位基因携带者具有更高水平的血浆 Lp(a)^[9,26]。Clarke 等^[9]的研究显示, rs10455872 的 AA、AG 和 GG 基因型人群的平均血浆 Lp(a) 质量浓度分别为 0.192 g/L、0.623 g/L 和 1.003 g/L; 而 rs3798220 的 TT、TC 和 CC 基因型人群平均血浆 Lp(a) 质量浓度分别为 0.234 g/L、0.770 g/L 和 1.486 g/L。可见随着少见等位基因个数增多, Lp(a) 水平也相应升高。Kamstrup 等^[26]研究发现, rs10455872 能够解释人群中 28% 的 Lp(a) 浓度变异, 而 rs3798220 能够解释

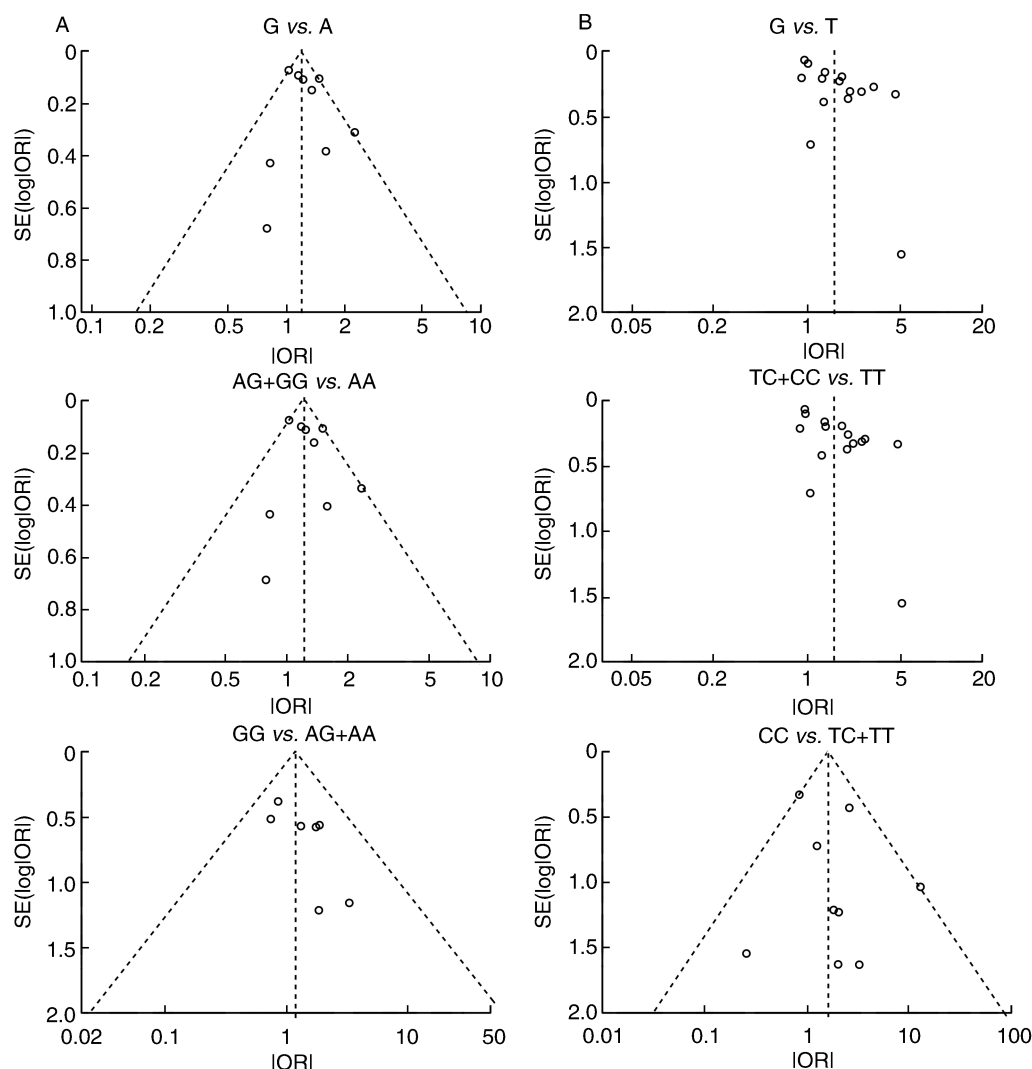


图 6. Begg 发表偏倚漏斗图

A 为 rs10455872, B 为 rs3798220。

Figure 6. The funnel plot of Begg's publication bias

5% 的变异。高水平的 Lp(a) 可能通过 LDL、载脂蛋白(a) 和氧化磷脂发挥促炎和促动脉粥样硬化作用, 具体机制包括增强内皮细胞的渗透性、使黏附分子表达水平增多、促进平滑肌细胞增殖和单核细胞迁移、促进泡沫细胞形成、诱导巨噬细胞分泌白细胞介素 8、抗纤维蛋白溶解等, 从而对冠心病的发生发展产生影响^[27-29]。

该 Meta 分析具有如下优势: 首先, 该研究全面检索数据库, 样本量大, 共纳入了 15 篇文献, 涵盖 9 个国家的人群, 具有更高的统计效能。其次, 该研究针对 SNP 与疾病关联, 使用 3 种遗传模型进行 Meta 分析及网状 Meta 分析; 同时针对不同人群、不同年龄等方面进行亚组分析, 从多个角度全面探索 rs10455872 和 rs3798220 与冠心病的关联。另外, 本研究的局限性也不容忽视。第一, 由于部分文献

样本量较少或者对照人群不符合 HWE 定律等原因, rs3798220 与冠心病的关联研究之间存在一定的异质性, 可能影响合并 OR 值的准确性。第二, 本研究未发现 rs10455872 与冠心病关联的隐性模型有统计学显著性, 这可能是由于少见等位基因纯合子人群样本量不足导致统计效能较低。第三, 该研究不可避免地存在一定的发表偏倚, 尽管剪补法的结果提示发表偏倚对结果无显著影响, 但后续也应考虑纳入更多的文献以弥补这一缺陷。第四, 本研究使用原始数据计算 OR 值, 未调整协变量, 因此可能存在假阳性。

总之, 该研究总体结果表明 LPA 基因 rs10455872 和 rs3798220 多态与冠心病患病风险升高显著相关, 并且存在一定的人群分层效应, 这为未来针对这两个多态开展更深入的研究提供了依

据,并为高危人群精准化预防冠心病的发生提供了证据。

[参考文献]

- [1] LUC G, BARD J M, ARVEILER D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME study[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2): 377-384.
- [2] BURGESS S, FERENCIC B A, STALEY J R, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(7): 619-627.
- [3] 党晶艺, 郝启萌, 蒋娜, 等. 血清脂蛋白(a)、 β_2 微球蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 702-706.
- [4] MEHTA A, VIRANI S S, AYERS C R, et al. Lipoprotein(a) and family history predict cardiovascular disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(7): 781-793.
- [5] 解婧, 郝春艳, 解倩. 脂蛋白(a)与钙化性主动脉瓣疾病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(6): 539-542.
- [6] CYBULSKA B, KŁOSIEWICZ-LATOSZEK L, PENSON P E, et al. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(3): 219-227.
- [7] 范列英, 孙立山. 脂蛋白(a)与心血管病风险评估[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(7): 505-508.
- [8] BOERWINKLE E, LEFFERT CC, LIN J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(1): 52-60.
- [9] CLARKE R, PEDEN J F, HOPEWELL J C, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26): 2518-2528.
- [10] ANSARI W M, HUMPHRIES S E, NAVEED A K, et al. Effect of coronary artery disease risk SNPs on serum cytokine levels and cytokine imbalance in premature coronary artery disease [J]. *Cytokine*, 2019, 122: 154060.
- [11] LI Z G, LI G, ZHOU Y L, et al. Lack of association between lipoprotein(a) genetic variants and subsequent cardiovascular events in Chinese Han patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention[J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 127.
- [12] ROUHANI B, GHADERIAN S, SALEHI Z. Investigation of LPA sequence variants rs6415084, rs3798220 with conventional coronary artery disease in Iranian CAD patients[J]. *Hum Antibodies*, 2019, 27(2): 99-104.
- [13] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [14] LUKE M M, KANE J P, LIU D M, et al. A polymorphism in the protease-like domain of apolipoprotein(a) is associated with severe coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(9): 2030-2036.
- [15] SHIFFMAN D, KANE J P, JZ L, et al. Analysis of 17 576 potentially functional SNPs in three case-control studies of myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2895.
- [16] DONNELLY L A, VAN Z N, ZHOU K, et al. Robust association of the LPA locus with low-density lipoprotein cholesterol lowering response to statin treatment in a Meta-analysis of 30 467 individuals from both randomized control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin treatment[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(10): 518-525.
- [17] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, NORDESTGAARD B L. Levels and improved cardiovascular risk prediction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11): 1146-1156.
- [18] WANG Y, WANG L, LIU X, et al. Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86332.
- [19] 菅广敏, 贾玫. 血清脂蛋白(a)水平及 LPA 基因 SNP rs3798220 与冠心病的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(3): 285-289, 293.
- [20] 王莹. LPA、GLU、LTF 和 PLTP 基因单核苷酸多态性与冠心病相关性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [21] WANG L, CHEN J, ZENG Y, et al. Functional variant in the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster contributes to the severity of coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1989-1996.
- [22] KASHYAP S, KUMAR S, AGARWAL V, et al. The association of polymorphic variants, rs2267788, rs1333049 and rs2383207 with coronary artery disease, its severity and presentation in North Indian population[J]. *Gene*, 2018, 648: 89-96.
- [23] 党海明, 王莹, 杨明, 等. LPA rs3798220 位点基因单核苷酸多态性与冠心病及 2 型糖尿病合并冠心病的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7): 813-815, 819.
- [24] 邓秀婷. 广西壮族人群 LPA 基因 rs3798220 和 rs10455872 多态性与冠心病相关性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [25] KOCH W, MUELLER J C, SCHREMPF M, et al. Two rare variants explain association with acute myocardial infarction in an extended genomic region including the apolipoprotein(A) gene [J]. *Ann Hum Genet*, 2013, 77(1): 47-55.
- [26] KAMSTRUP P R, TYBJÆRG-HANSEN A, NORDESTGAARD B G. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 470-477.
- [27] TSIMIKAS S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [28] 彭琴, 周琴怡, 黄柯, 等. 早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 264-270.
- [29] SAEED A, KINOUSH S, LIPOPROTEIN V S. Lipoprotein(a): recent updates on a unique lipoprotein[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(8): 41.

(此文编辑 许雪梅)