

# 中国汉族人群 ATP 结合盒转运子 A1 基因 R219K 多态性与冠心病关联研究的荟萃分析

张步春, 刘伟静, 李海玲, 李伟明, 徐亚伟

(同济大学附属第十人民医院心内科, 上海市 200072)

[关键词] ATP 结合盒转运子 1; 基因多态性; 冠心病; Meta 分析

[摘要] **目的** 综合评价 ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1) 基因 R219K 多态性在中国汉族人群冠心病发病中的作用。**方法** 通过文献检索收集 2012 年 5 月以前完成或发表的中国汉族人群 ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病相关性的病例对照研究, 剔除不符合要求的文献, Egger's 检验定量评价入选文献的偏倚, 并根据各入选文献结果的同质性检验结果进行数据合并, 计算总 OR 值, Meta 分析采用 Stata11.0 统计软件。**结果** 共 12 篇文献符合条件纳入研究, 包括 2257 例患者和 2356 例对照人群, 入选文献无明显偏倚。Meta 分析结果显示 ABCA1 基因 R219K 位点(KK + RK)/RR 基因型频率的合并 OR 值为 0.66(95% CI 为 0.55 ~ 0.80,  $P < 0.0001$ ); KK/(RK + RR) 基因型频率的合并 OR 值为 0.63(95% CI 为 0.53 ~ 0.75,  $P < 0.0001$ )。**结论** ABCA1 基因 R219K 多态性与中国汉族人群冠心病易感性相关, K 等位基因减低了冠心病发病风险。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

## Meta-Analysis of ATP-Binding Cassette Transporter A1 Gene R219K Polymorphism with Coronary Heart Disease in Chinese Han Population

ZHANG Bu-Chun, LIU Wei-Jing, LI Hai-Ling, LI Wei-Ming, and XU Ya-Wei

(Department of Cardiology, Shanghai Tenth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200072, China)

[KEY WORDS] ATP-Binding Cassette Transporter A1; Polymorphism; Coronary Heart Disease; Meta-Analysis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the association of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene R219K polymorphism with coronary heart disease (CHD) in Chinese Han population. **Methods** Case-control studies published before 31 May 2012 about the association of ABCA1 gene R219K polymorphism and CHD in Chinese Han population were searched. All the literatures were evaluated and abstracted based on the defined selection criteria by two independent investigators. Publication bias was tested by Egger's test and the odd ratios of all studies were combined dependent on the result of heterogeneity test among the individual studies. The software Stata (version 11.0) were used for Meta-analysis. **Results** A total of twelve case-control studies were collected, 2257 cases and 2356 controls were involved in the Meta-analysis. The results indicated that the K219 was significantly associated with CHD (OR = 0.66, 95% CI 0.55 ~ 0.80,  $P < 0.0001$ ) under dominant model and (OR = 0.63, 95% CI 0.53 ~ 0.75,  $P < 0.00001$ ) under recessive model, respectively. No significant publication bias was found. **Conclusions** R219K polymorphism in ABCA1 gene is associated with susceptibility of CHD and K allele might be a protective factor for CHD in Chinese Han population.

ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1) 是 ATP 结合盒转运子超家族成员, 它以 ATP 为能源, 促进胆固醇逆转运和高密度脂蛋白(HDL) 形成。ABCA1 基因突变不但引起 Tangier 病和家族性 HDL 缺乏, 而且

ABCA1 基因的一些常见单核苷酸多态性(SNP) 也影响血脂水平、动脉粥样硬化产生和冠心病严重程度<sup>[1,2]</sup>。目前, 国内多个研究报道了 ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病的关联研究, 由于单个研究

[收稿日期] 2011-08-09

[作者简介] 张步春, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制研究, E-mail 为 zhangbc138@sina.com。刘伟静, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病基础与临床研究。通讯作者徐亚伟, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病介入治疗, E-mail 为 xuyaweicn@yahoo.com.cn。

的样本量都较小,结果不尽一致<sup>[3-14]</sup>。为了全面客观评价 ABCA1 基因 R219K 多态性在中国汉族人群冠心病发病中的作用,我们应用 Meta 分析对以往研究结果进行综合定量评价以期获得综合证据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集公开发表的有关中国汉族人群 ABCA1 基因 R219K 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,诊断参照美国心脏病学会和协会诊断标准<sup>[15]</sup>,类型包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛及心肌梗死。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 ABCA1 等位基因 R 和 K 的分布频率,以及 RR、RK 和 KK 基因型的构成比例,分析 ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病的相关性。

### 1.2 资料来源

以“ATP 结合盒转运子 A1”、“基因多态性”、“ABCA1 基因”、“冠状动脉粥样硬化性心脏病”、“冠心病”、“心绞痛”、“心肌梗死”作为关键词,联合检索中国期刊全文数据库、重庆维普数据库、万方数据库以及优秀硕士博士论文库,获得全部有关 ABCA1 基因与冠心病相关性的中文文献;同时以“ABCA1”、“R219K”、“polymorphism”、“coronary heart disease”、“stable angina pectoris”、“unstable angina”和“myocardial infarction”作为关键词联合检索 PubMed、Elsevier 西文数据库,获得发表在国内外期刊上的国内研究。检索时间为 1980 年 1 月 1 日起至 2012 年 5 月 31 日止。

### 1.3 文献纳入标准

原始资料为已公开发表及优秀硕士博士论文数据库的文献。原始文献内容为涉及 ABCA1 基因 R219K 多态性的基因型频率和(或)等位基因频率的病例对照非配比研究。原始文献类型为设计良好的病例对照研究(有严格的对照,对照组均排除具有心血管疾病,且有两组人群的基本构成,冠心病及心肌梗死诊断标准采用国际公认标准,文中报告数据完整或根据报告结果能推算分析出所需数据,统计方法恰当)。各文献研究方法相似,观察对象均为中国人,以汉族为主,没有针对少数民族进行研究者。文献包含足够的信息量用于比较病例组和对照组基因型分布差异,去除重复报告、数据撰述不清无法利用的文献。

### 1.4 数据提取与统计学处理

由 3 人分别评价文献的质量。采用 Stata11.0 统计软件包进行数据分析。利用 OR 值及其 95% 可信区间(CI)评价基因多态性与冠心病之间的关联强度。首先对各研究对照组的基因型进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验;绘制漏斗图来评估发表偏倚。但是根据漏斗图的形状来判断有无发表偏倚主观性太强,为此采用检验效能较高的 Egger's 回归分析来评价发表偏倚,以便更客观地进行发表偏倚评估;根据各个研究异质性检验结果,选用相应的数据合并方法。异质性检验采用 Q 检验,并给出  $I^2$  值。当  $P < 0.10$  且  $I^2 > 50\%$  时采用随机效应模型计算,否则采用固定效应模型进行数据合并。

## 2 结果

### 2.1 文献检索入选结果

初步检索文献为 43 篇,最终共有 12 篇关于 ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病相关性研究的文献符合纳入标准<sup>[3-14]</sup>,均为病例对照研究。入选研究的冠心病患者为冠状动脉造影结果阳性或有明确心肌梗死病史,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 2257 例,对照组 2356 例。入选研究病例组和对照组的样本量、平均年龄、基因型分布、等位基因频率等详细资料见表 1 和表 2。

### 2.2 Meta 分析结果

分别应用固定效应模型和随机效应模型进行数据合并,显性模型(KK + RK)/RR 基因型频率异质性检验显示各研究之间有异质性( $P = 0.029, I^2 = 48.8\%$ ),固定效应模型合并 OR 值为 0.67(95% CI 0.59 ~ 0.76,  $P < 0.0001$ ),随机效应模型合并 OR 值为 0.66(95% CI 0.55 ~ 0.80,  $P < 0.0001$ ;图 1)。隐性模型 KK/(RK + RR) 基因型频率异质性检验显示各研究之间无异质性( $P = 0.213, I^2 = 23.5\%$ ),固定效应模型合并 OR 值为 0.63(95% CI 0.53 ~ 0.75,  $P < 0.0001$ ;图 2),随机效应模型合并 OR 值为 0.63(95% CI 0.52 ~ 0.78,  $P < 0.0001$ )。

### 2.3 敏感性分析

12 篇文献中有 2 篇不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律<sup>[8,13]</sup>,排除这 2 篇文献,另 10 篇包括 1928 例冠心病患者和 2035 例对照者,冠心病组与对照组(KK + RK)/RR 基因型频率经 Q 检验后各

研究之间有异质性( $P=0.062, I^2=44.6\%$ ),使用随机效应模型进行数据合并,合并 OR 值为 0.63 (95% CI 0.52 ~ 0.76,  $P<0.0001$ )。冠心病组与对照组 KK/(RK+RR) 基因型频率异质性检验显示各研究之间无异质性( $P=0.228, I^2=23.4\%$ ),固定效应模型合并 OR 值为 0.61 (95% CI 0.51 ~ 0.73,  $P<0.0001$ )。

12 篇文献中有 1 篇冠心病合并糖尿病<sup>[14]</sup>,排除这 1 篇文献,另 11 篇包括 2186 例冠心病患者和

2273 例对照者,冠心病组与对照组(KK+RK)/RR 基因型频率经 Q 检验后各研究之间有异质性( $P=0.019, I^2=53.0\%$ ),使用随机效应模型进行数据合并,合并 OR 值为 0.66 (95% CI 0.54 ~ 0.80,  $P<0.0001$ )。冠心病组与对照组 KK/(RK+RR) 基因型频率异质性检验显示各研究之间无异质性( $P=0.382, I^2=6.4\%$ ),固定效应模型合并 OR 值为 0.65 (95% CI 0.55 ~ 0.77,  $P<0.0001$ )。

表 1. 纳入 Meta 分析文献的基本信息

Table 1. Characteristics of individual studies included in the Meta-analysis

作者/年	地区	研究对象	平均年龄(岁)		男性比例		病例数	
			病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组
赵水平/2004 <sup>[3]</sup>	湖南	病例/对照	-	-	-	-	236	251
王旭东/2004 <sup>[4]</sup>	北京	病例/对照	62.37 ± 10.37	62.2 ± 9.7	55.0%	50.7%	222	278
李亚/2005 <sup>[5]</sup>	四川	病例/对照	60.1 ± 8.8	59.4 ± 7.6	59.8%	59.5%	394	417
孙屏/2005 <sup>[6]</sup>	江苏	病例/对照	63.7	59.6	66.9%	55.2%	224	248
史文元/2005 <sup>[7]</sup>	湖南	病例/对照	61.72 ± 10.35	61.13 ± 11.26	-	-	132	157
张晓黎/2005 <sup>[8]</sup>	江苏	病例/对照	52.3 ± 7.21	50.66 ± 8.01	44.9%	47.9%	69	73
李君/2006 <sup>[9]</sup>	北京	病例/对照	61.56 ± 11.33	51.60 ± 16.39	68.1%	44.0%	141	109
王秀萍/2006 <sup>[10]</sup>	河北	病例/对照	64.85 ± 9.39	62.53 ± 11.52	61.1%	59.1%	234	198
刘亚洋/2006 <sup>[11]</sup>	上海	病例/对照	59.6 ± 11.84	60.31 ± 8.38	70.5%	68.5%	112	108
张雄信/2008 <sup>[12]</sup>	浙江	病例/对照	68.3 ± 10.4	63.5 ± 10.5	68.3%	63.5%	162	186
倪国贞/2008 <sup>[13]</sup>	江苏	病例/对照	63.45 ± 10.77	62.08 ± 11.51	64.6%	66.1%	260	248
刘静/2008 <sup>[14]</sup>	甘肃	病例/对照	58 ± 8	57 ± 8	56.6%	52.1%	71	83

“-”表示未提供。

表 2. 纳入 Meta 分析文献的基因分布

Table 2. The genotype distribution of individual studies included in the meta-analysis

第一作者	基因型分布:RR/RK/KK(例)		等位基因频率:R/K(例)		多态性检测方法
	病例组	对照组	病例组	对照组	
赵水平 <sup>[3]</sup>	96/111/29	80/123/48	303/169(0.642/0.358)	283/219(0.564/0.436)	PCR-RFLP
王旭东 <sup>[4]</sup>	79/94/49	76/125/77	252/192(0.568/0.432)	277/279(0.498/0.502)	PCR-RFLP
李亚 <sup>[5]</sup>	158/174/64	124/198/95	490/302(0.620/0.380)	446/388(0.540/0.470)	PCR-RFLP
孙屏 <sup>[6]</sup>	34/11/4	47/57/29	79/19(0.806/0.194)	151/115(0.568/0.432)	PCR-RFLP
史文元 <sup>[7]</sup>	49/60/23	53/66/38	158/106(0.598/0.402)	172/142(0.548/0.452)	PCR-RFLP
张晓黎 <sup>[8]</sup>	46/13/10	43/15/15	105/33(0.760/0.240)	101/45(0.690/0.310)	PCR-RFLP
李君 <sup>[9]</sup>	63/63/15	31/53/25	189/93(0.670/0.330)	115/103(0.528/0.472)	PCR-RFLP
王秀萍 <sup>[10]</sup>	108/105/21	67/101/30	321/147(0.690/0.310)	235/161(0.590/0.410)	PCR-RFLP
刘亚洋 <sup>[11]</sup>	54/48/10	54/49/5	156/68(0.696/0.304)	157/59(0.727/0.273)	PIRA-PCR
张雄信 <sup>[12]</sup>	71/65/26	49/93/44	207/117(0.639/0.361)	191/181(0.513/0.487)	PCR-RFLP
倪国贞 <sup>[13]</sup>	199/47/14	192/45/11	445/75(0.856/0.144)	429/67(0.865/0.135)	PCR-RFLP
刘静 <sup>[14]</sup>	29/39/3	29/38/16	97/45(0.683/0.317)	96/70(0.578/0.422)	PCR-RFLP

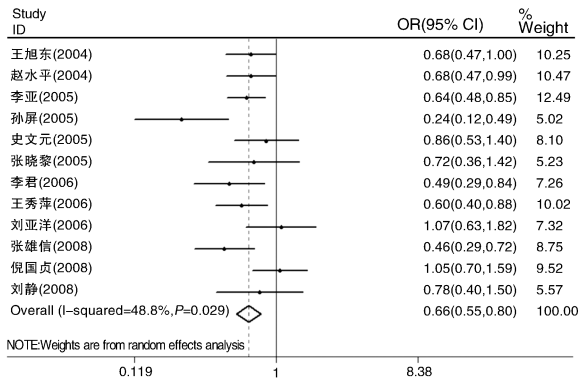


图 1. ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病关联性入选研究森林图(显性模型)

Figure 1. Meta-analysis of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism and coronary heart disease (dominant model)

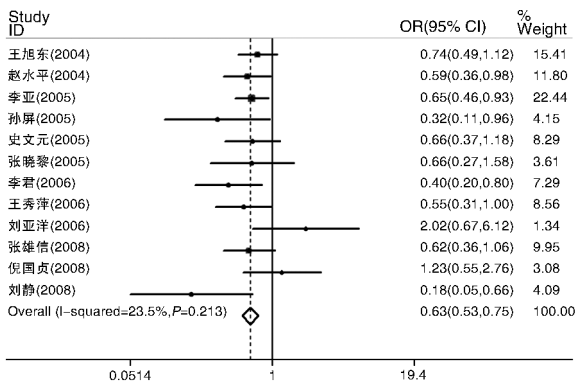


图 2. ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病关联性入选研究森林图(隐性模型)

Figure 2. Meta-analysis of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism and coronary heart disease (recessive model)

### 2.4 发表偏倚评估

使用 Stata11.0 软件对 KK + RK 基因型比 RR 基因型(显性模型)的文献数据进行漏斗图分析,了解有无发表性偏倚,可见各指标的图形对称,所有点基本集中在漏斗中部(图 3)。Egger's 检验( $P = 0.955 > 0.10$ )提示,在整个研究中没有明显的发表偏倚。

## 3 讨论

ABCA1 属于 ABC 基因家族中成员之一。人类 ABCA1 基因定位于 9q31, 基因全长 149 kb, 包括 1453 bp 启动子、50 个外显子和 49 个内含子。其主要功能是通过结合和水解 ATP, 直接或间接介导胆固醇和磷脂通过细胞膜转运到载脂蛋白 A I (ApoA

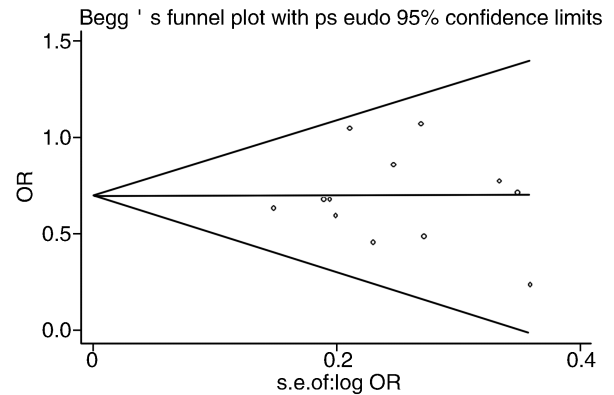


图 3. ABCA1 基因 R219K 多态性与冠心病关联性入选研究发表偏倚漏斗图

Figure 3. Funnel plot of studies about association of ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism and coronary heart disease

I), 并将外周细胞, 例如动脉壁上巨噬细胞衍生形成的泡沫细胞中的胆固醇转运至肝脏后进行处理。ABCA1 基因突变通过增高或减轻血浆 HDL 水平影响冠心病易感性<sup>[1,2,16]</sup>。

本 Meta 分析得出阳性的研究结果。对纳入的 12 项研究的病例对照研究资料进行定量综合分析显示, 固定效应模型和随机效应模型进行数据合并的 OR 值以及敏感性分析均有统计学意义。这一结果说明 ABCA1 基因 R219K 多态性可能与冠心病发病相关, K 等位基因可能是冠心病的遗传保护因素, 这与国内大多数研究结果一致。

Meta 分析在提高检验效能、改进对危险因素效应估计的同时, 也受诸多因素影响。在设计、资料收集、统计分析过程中必然存在着偏倚, 其中最突出的是发表偏倚, 即在正式刊物上发表的文献与未发表的文献间可能存在差异, 比如阳性结果的文章易于发表, 这种差异会影响 Meta 分析结果的真实性和准确性。另外, 本研究仅检索了期刊杂志中的文献, 不含学术报告、灰色文献等资料, 数据来源较局限, 这均影响了结果的全面性。

本研究对 ABCA1 基因 R219K 位点多态性与中国汉族人群冠心病的关联研究进行了第一个 Meta 分析, 结果表明 K 等位基因减低了冠心病发病风险。但本次 Meta 分析只涉及单因素研究, 未考虑到 ABCA1 基因多态性与环境因素的交互作用, 且此次所收集到符合标准的文献仅有 12 篇, 各研究的样本量偏少, 因此这一结果尚需在不同种族中进行严格设计、大样本的病例对照或前瞻性研究予以验证。

## [参考文献]

- [1] Doosti M, Najafi M, Reza JZ, et al. The role of ATP-binding-cassette-transporter-A1 (ABCA1) gene polymorphism on coronary artery disease risk[J]. *Transl Res*, 2010, 155(4): 185-190.
- [2] Porchay-Balderelli I, An F, Emery N, et al. Relationships between common polymorphisms of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in a population with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2009, 58(1): 74-79.
- [3] 赵水平, 肖志杰, 聂赛, 等. 冠心病患者 ATP 结合盒转运子 1 基因 R219K 变异的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(8): 712-716.
- [4] 王旭东, 傅研, 姜惠杰. 冠心病患者 ABCA1 基因 R219K 多态性分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2004, 20(4): 215-217.
- [5] 李亚, 张思仲, 马用信, 等. ABCA1 基因多态性与冠心病相关性研究[J]. *遗传*, 2005, 27(4): 549-552.
- [6] 孙屏, 薄小萍, 郭冬平, 等. ABCA1 基因多态性与冠心病易感性的关联研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(7): 627-630.
- [7] 史文元. 汉族人群 ABCA1 基因单核苷酸多态性分析[D]. 南华大学, 2005.
- [8] 张晓黎. 早发冠心病低密度脂蛋白受体相关蛋白与腺苷三磷酸结合盒转运体 A1 的基因多态性[D]. 东南大学, 2005.
- [9] 李君. 1. 汉族人 ABCA1 基因 R219K 多态性对血脂的影响及其与冠心病和 2 型糖尿病的关系; 2. 流感病毒的快速诊断[D]. 中国协和医科大学, 2006.
- [10] 王秀萍, 齐晓勇, 李如意, 等. ABCA1 基因多态性与冠心病的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2006, 22(9): 516-518.
- [11] 刘亚洋. ABCA1 基因全编码区 SNP 筛选及 R1587K 与血脂及冠心病的关系[D]. 南方医科大学, 2006.
- [12] 张雄信, 徐力辛, 张怀勤, 等. ABCA1 基因多态性与冠心病的相关研究[J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(5): 304-307.
- [13] 倪国贞. ABCA1 基因 R1587K 位点多态性与冠心病及血脂水平的关系[D]. 南京医科大学, 2008.
- [14] 刘静, 高清歌, 高静媛, 等. ATP 结合盒转运子 A1 R219K 基因多态性与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(2): 104-106.
- [15] Topol EJ, Califf RM. *Textbook of cardiovascular medicine* [M]. 3rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2007; 1628.
- [16] Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Genetic variation in ABCA1 predicts ischemic heart disease in the general population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 180-186.

(此文编辑 许雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 作者声明

发表在本刊 2012 年第 20 卷第 2 期第 135 ~ 139 页, 第一作者王敬祥发表的《阿托伐他汀在大鼠颈总动脉球囊损伤模型中对 NF- $\kappa$ B 及其相关炎性因子的影响》一文中, 未注明基金项目, 基金项目为中华医学会临床医学科研专项资金(07060580066)和辽宁省科学技术基金博士启动基金(20101144)资助。

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 作者声明

发表在本刊 2012 年第 20 卷第 3 期第 207 ~ 211 页, 第一作者张腾腾发表的《PI3K/Akt 在肺炎衣原体感染诱导血管平滑肌细胞迁移中的作用》一文中基金项目信息有遗漏, 补充天津医科大学科学基金(051-200018)。