

中国人脂联素基因+276G/T 单核苷酸多态性与冠心病相关性研究的 Meta 分析

张再伟^{1,2}, 丁世芳¹, 赵亚玲², 卢青¹, 姜娜¹, 谢琳¹

(1. 南方医科大学广州军区武汉总医院, 武汉 430070; 2. 西安交通大学医学院, 西安 710061)

[摘要] 目的 探讨中国人脂联素基因+276G/T 单核苷酸多态性与冠心病的相关性。方法 通过文献检索收集 2011 年 12 月以前完成或公开发表的中国人脂联素基因+276G/T 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, 以漏斗图检验入选文献的偏倚性, 并根据各入选文献结果的同质性检验结果进行数据合并, 计算总比值比, Meta 分析采用 RevMan 4.2.2 版软件。结果 共 5 篇文献符合纳入条件, 入选文献无明显偏倚, 各文献间异质性检验显示有关+276G/T 等位基因分布情况的文献之间无显著异质性 ($\chi^2=4.05, P=0.40$)。Meta 分析显示 +276G/T 基因多态性与冠心病易感性呈相关性 (比值比=2.07, 95% 可信区间 1.47~2.92, $P<0.0001$)。结论 中国人群脂联素基因+276G/T 单核苷酸多态性与冠心病具有相关性。

[关键词] 冠心病; 基因多态性; 脂联素; Meta 分析

[中图分类号] R543.3 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.01.012

Meta Analysis on the Association between Adiponectin Gene +276G/T Single Nucleotide Polymorphisms and Coronary Atherosclerotic Heart Disease in Chinese Population

ZHANG Zai-wei^{1,2}, DING Shi-fang¹, ZHAO Ya-ling², LU Qing¹, JIANG Na¹, XIE Lin¹

(1. Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Southern Medical University, Wuhan 430070, China; 2. College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between single nucleotide polymorphisms (SNP) in adiponectin gene +276G/T and coronary atherosclerotic heart disease in Chinese population. **Methods** Searched relative case-control studies before December 2011, tested publishing bias with funnel plot and meta-analysis with RevMan 4.2.2 software. **Results** Five case-control studies about +276G/T polymorphism that were based on our inclusion criteria and available in the literature were reviewed. Meta-analysis demonstrated no significant heterogeneity among the studies about allele +276G/T distribution ($\chi^2=4.05, P=0.40$), and significant association between the +276G/T SNP and susceptibility of coronary disease in the Chinese population (OR=2.07, 95%CI 1.47~2.92, $P<0.0001$). **Conclusion** The current meta-analysis demonstrates a correlation between +276G/T SNP and coronary disease in Chinese population.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; gene polymorphism; adiponectin; meta-analysis

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 是一种由多种

遗传和环境因素相互作用所致的复杂的多基因遗传病, 其中易感基因可能对冠心病的发生起非常重要的作用。脂联素是近年来发现的一种具有抗炎、抗动脉粥样硬化的由脂肪细胞分泌的活性因子。脂联素基因位于人染色体 3q27 区域, 具有丰富的多态性。近年来研究发现+276G/T 位点单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)

[作者简介] 张再伟 (1970-), 男, 山东邹城人, 在读博士研究生, 从事心血管疾病研究。

[通讯作者] 丁世芳, Tel: 027-68878415; E-mail: dsfmd@yahoo.com.cn

与心血管疾病具有相关性。基因的多态性因种族的差异而有所不同,是否与 CAHD 普遍存在相关性尚存争议。我国汉族人群脂联素基因+276G/T 位点与冠心病相关性研究各地结果也不尽相同,为此我们进行 Meta 分析旨在为我国人群脂联素基因遗传多态性与 CAHD 的相关性提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过收集公开发表的有关中国人脂联素基因+276G/T 多态性与 CAHD 关系的病例对照研究资料,以其中的冠脉造影阳性者为 CAHD 研究病例,以阴性者或健康体检者作为对照组,通过分子生物学方法检测研究病例和对照人群中脂联素基因+276G/T 位点等位基因及基因型的分布频率,研究脂联素基因多态性与 CAHD 的相关性。

1.2 资料来源

以冠心病、脂联素、基因多态性为主题词,联合检索 2011 年 12 月以前的中国生物医学文献数据库和中国学术期刊全文数据库(<http://www.cnki.net/>) 获得全部中文文献,并检索同期 MEDLINE 在外文期刊发表的中国人资料,此外,对万方数据库博士学位和硕士学位论文进行检索,将未公开发表的硕士、博士学位论文资料同时纳入本研究范围。为避免遗漏上述电子数据库未收录和未发表的文献资料,还对国内的一些重要学术期刊以及一些大型学术会议的论文汇编进行手工检索。

1.3 纳入标准及研究质量控制

由 1 名心血管病专家和 1 名流行病学专家共同对获得的文献进行质量评价并取得一致意见:①研究对象均为中国人(包含香港、台湾地区),民族不限;②均为独立的研究,同一组资料重复报道者,取资料最完整的文献;③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;④符合 H-W 遗传平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。

1.4 数据获得

经过筛选符合要求的文献,每篇文献数据收集由两位研究者分别独立完成。数据提取过程中若有争议,参照原文讨论后取得一致。

1.5 统计学分析

①对所选择的研究基因型分布进行 H-W 遗传

平衡检验,要求符合遗传平衡规律;②应用漏斗图初步分析纳入文献是否存在明显的偏倚;③计算各研究等位基因频率、比值比(odds ratio, OR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI);④对各研究的结果进行异质性检验(使用 Q 统计量),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,若结果间存在显著异质性,则采用校正后的 Dersimonian-Laird 随机效应模型法(D-L 法)进行数据合并,计算 OR 值。采用 Meta 分析软件包 RevMan 4.2.2 版进行数据统计与分析,采用双侧检验,显著性水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 入选文献基本情况

通过中英文数据库检索共获得文献 26 篇。排除综述、研究位点非+276G/T 及数据不全,同一地区以资料和研究细节交代完整者纳入本次研究,经遗传平衡检验有 1 篇文献研究不符合 HWE 分布,最终纳入研究文献 5 篇。包含公开发表论文 4 篇,硕士学位论文 1 篇。CAHD 诊断依据按 1979 年国际心脏病学会及 WHO 的 CAHD 命名标准 2 篇,以冠脉造影单支血管狭窄和/或多支血管狭窄 $\geq 50\%$ 作为病例的文献共 5 篇;以健康体检者为对照组 4 篇,以同期入院检查冠脉造影排除 CAHD 为对照组 1 篇;CAHD 组与对照组在年龄、性别方面均具可比性。研究对象为汉族人群 3 篇,未加说明 2 篇。5 篇文献基因多态性检测方法采用 PCR-RFLP 法。5 组病例对照研究中累积 CAHD 病例 983 例、对照 508 例,见表 1。

2.2 入选文献的异质性评估与发表偏倚评估

异质性检验显示+276G/T 位点基因多态性入选研究 $\chi^2=4.05$, $P=0.40$ 。按照 $\alpha=0.05$ 水准还不能认为各研究结果之间存在异质性。漏斗图显示无明显发表偏倚,见图 1。

2.3 固定效应模型数据合并

根据异质性检验结果,采用固定效应模型进行数据合并和计算合并 OR 值。图 2 为+276 等位基因携带者+276(G/G+G/T)与+276T/T 纯合子比较的森林图,显示合并后总 OR=2.07, 95% CI 1.47~2.92, $P<0.000 1$ 。

表 1 入选文献一般情况及+276G/T 等位基因频率与基因型分布特点

研究项目	地区/民族	组别	例数	+276G/T 基因型			基因频率(%)		P 值
				GG	TG	TT	G	T	
梁允兰 ^[1] 2007	南京/未知	病例组	77	6	42	29	35.1	64.9	0.69
		对照组	82	6	28	48	24.4	75.6	0.36
马晓伟 ^[2] 2008	北京/未知	病例组	318	159	132	27	70.8	29.2	0.89
		对照组	62	20	30	12	56.5	43.5	0.73
汝颖 ^[3] 2005	安徽/汉族	病例组	281	171	97	13	78.1	21.9	0.59
		对照组	136	64	55	17	67.3	32.7	0.67
陈芳 ^[4] 2011	宁夏/汉族	病例组	102	61	35	6	77.0	23.0	0.65
		对照组	93	54	33	6	75.8	24.2	0.86
张献铃 ^[5] 2009	上海/汉族	病例组	205	103	85	17	71.0	29.0	0.48
		对照组	135	62	59	14	67.8	32.2	0.48

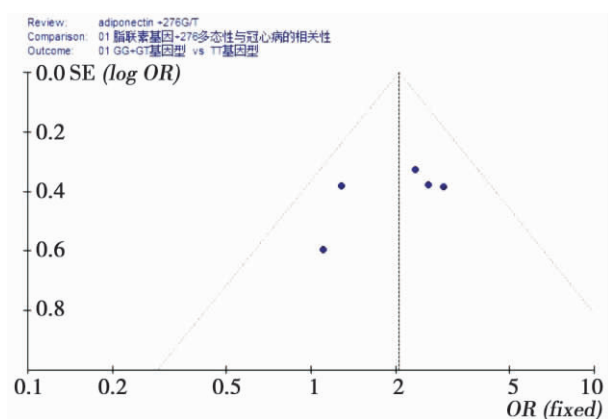


图 1 脂联素基因多态性与冠心病相关性入选研究漏斗图

3 讨论

脂联素基因位于人体染色体 3q27 区,大小为 17kb,由 3 个外显子和 2 个内含子构成,编码 244 个氨基酸。该基因在脂肪组织中高度表达。全基因组扫描显示脂联素基因相关位点为代谢综合征和冠心病的易感位点。因其与糖尿病和心血管病的潜在联系,其基因多态性近年来受到广泛关注。脂联素结构基因的两个 SNP,+45T/G 和+276G/T 的研究近几年来比较多。2004 年研究发现 SNP +276G/T 和 2 型糖尿病人群冠心病的发病密切

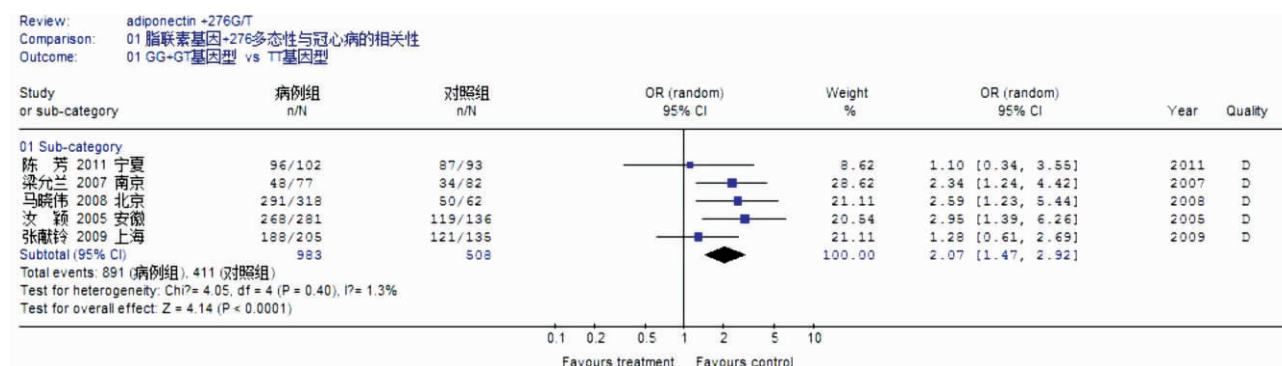


图 2 脂联素+276G/T 基因多态性与冠心病相关性研究 Meta 分析森林图

相关,与 G/G、G/T 基因型组相比,T/T 基因型组的 CAHD 的发病率较低^[6]。有人研究了韩国人无糖尿病的 CAHD 患者的脂联素基因 SNP+276G/T,发现 G/G 基因型比 T/T 基因型有更高的氧化应激状态,较高的 TG 和小而密集 (small dense) 低密度脂蛋白水平,同时低密度脂蛋白颗粒也较小。因此推测脂联素基因 SNP

276G/G 携带者患心血管病的风险可能更高^[7-8]。大量的基础研究表明脂联素除与肥胖、2 型糖尿病密切相关外,还和冠状动脉粥样硬化等疾病的发展和演变有关^[9-15]。

本研究通过 Meta 分析揭示中国人脂联素基因 SNP+276G/T 多态性和 CAHD 的发病密切相关,+276G/G 基因型很可能是 CAHD 的易感基因

型。SNP+276G/T 位于内含子,并不会影响脂联素蛋白的氨基酸序列的结构和功能,而研究证实CAHD 患者血浆脂联素水平明显下降^[16],SNP+276G/T 如何影响体内的脂联素水平,其机理目前尚不清楚。据推测,SNP+276G/T 可能和脂联素基因的外显子区 SNP 连锁,在法国人中,有研究证实 SNP276 与位于外显子上的 G90S 错义突变间存在强的连锁不平衡,或与启动子区的 SNP 连锁,影响 mRNA 的转录,或与影响 mRNA 前体剪切的单核苷酸多态性连锁,也有可能其本身就能影响 mRNA、前体 mRNA 的剪切,从而影响 mRNA 的表达和脂联素蛋白的翻译^[17-18]。

由于我国是一个多民族多地区国家,人群之间存在相对较大的遗传背景差异;部分入选文献中病例对照组之间主要特征未完全匹配等因素,从而造成各独立研究结果之间的差异。Meta 分析的目的在于通过合并同类研究以增加统计效率,从而得到更符合实际的结果,但也无可避免地引入其他混杂因素,例如阳性结果的研究报道相对容易发表而导致的发表偏倚、不同研究之间结果的不同质性等。在本研究中,有阴性结果的研究纳入分析,所有纳入研究的漏斗图显示对称形态良好,提示并不存在显著的发表偏倚。本次研究中,纳入的文献均采用了合适的方法对基因型进行分析,都采用了 PCR-RFLP 的方法,该方法所得最终产物进行序列测定结果可靠稳定,从而确保了本次研究结论的真实可靠性。

[参 考 文 献]

- [1] 梁允兰. 冠心病急性冠脉综合征中医辨证分型与脂联素基因 SNP+45、SNP+276 多态性的相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [2] 马晓伟, 林益华, 李建平, 等. 我国 2 型糖尿病患者脂联素基因多态性与冠心病的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(4): 197-200.
- [3] 汝颖, 马猛, 马腾, 等. 脂联素基因 SNP276 多态性与冠心病及胰岛素敏感性的相关性[J]. 中国循环杂志, 2005, 20(5): 332-335.
- [4] 陈芳, 武海亮, 王洁, 等. 脂联素水平及基因多态性与冠心病的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(4): 284-287.
- [5] 张献玲, 彭文辉, 陆林, 等. 脂联素基因多态性与冠心病及斑块进展的相关性研究 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2009, 29(4): 435-439.
- [6] Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, et al. The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 2015-2020.
- [7] Jang Y, Lee JH, Chae JS, et al. Association of the 276G → T polymorphism of the adiponectin gene with cardiovascular disease risk factors in nondiabetic Koreans[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(4): 760-767.
- [8] Hulthe J, Hultén LM, Fagerberg B. Low adipocyte derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: Atherosclerosis and insulin resistance study[J]. *Metabolism*, 2003, 52(12): 1612-1614.
- [9] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(40): 37487-37491.
- [10] Matsubara M, Namioka K, Katayose S, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in women with lowgrade C-reactive protein elevation [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(6): 657-662.
- [11] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue [J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 671-674.
- [12] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway [J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1296-1301.
- [13] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(40): 37487-37491.
- [14] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1723-1732.
- [15] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post receptor signal in vascular smooth muscle cell [J]. *Circulation*, 2002, 105(24): 2893-2898.
- [16] 刘叶, 于晓玲. 不同类型冠心病患者血清脂联素水平及冠心病危险因素的变化[J]. 中国心血管病研究, 2006, 4(4): 287-289.
- [17] Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [J]. *Diabetes*, 2002, 51(2): 536-540.
- [18] Tsuchida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: Molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97(2): 164-170.

[收稿日期] 2012-03-09