文章编号:1000-5404(2009)20-2023-04

论著

淋巴毒素α基因多态性与心肌梗死关系的Meta分析

李 亚[1],王伦安[2],贺 勇[3] (成都医学院:[1]生物化学与分子生物学教研室,[2]科研中心,成都 610081;[3]四川大学华西医院心血管内科,成都 610041)

摘 要:目的 采用Meta分析系统评价淋巴毒素α(lymphotoxin-α,LTA)基因A252G、C804A多态性与心肌梗死(myocardial infarction,MI)的关系。**方法** 检索PubMed和CNKI数据库(2002-2008年)中所有有关上述两种多态与MI相关性的随机病例对照研究,并用Revman4.2软件进行统计分析。**结果** 共纳入9篇符合条件的文献,累计A252G多态研究例数:MI病例15 809例、对照9 566例;C804A多态研究人数:MI病例16 356例、对照9 966例。数据合并结果显示,病例与对照之间GG252/(GA252+AA252)基因型的比值比(odds ratio,OR)为1.14,95% *CI*:0.94-1.38(*P*=0.19);AA804/(AG804+GG804)基因型的*OR*=1.06,95% *CI*:0.85-1.30(*P*=0.62)。另外,按东西方人群分组后的分析结果也与上述结果一致(*P*>0.05)。**结论** LTA基因GG252和AA804基因型不是MI的风险因子。受纳入文献数量的限制,本Meta分析结果尚有待更多高质量的大样本研究予以进一步证实。

关键词: 心肌梗死;Meta分析;淋巴毒素α
中图法分类号: R195.4;R394.3;R542.22 **文献标识码:** A

Association of lymphotoxin-α polymorphisms with myocardial infarction: a Meta-analysis

LI Ya[1], WANG Lun-an[2], HE Yong[3] ([1]Department of Biochemistry and Molecular Biology, [2]Center for Scientific Research, Chengdu Medical College, Chengdu 610081; [3]Department of Cardiology, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To assess the association of A252G and C804A polymorphisms in the lymphotoxin-α (LTA) gene with myocardial infarction (MI) through Meta-analysis. **Methods** Case-control studies involved in the relationship between the 2 polymorphisms of LTA gene and MI were retrieved from PubMed and CNKI databases of 2002 to 2008. RevMan4.2 software was used for statistical analyses. **Results** Totally 9 eligible articles were selected in this study, including a total of 15 809 MI cases and 9 566 controls for the A252G polymorphism and a total of 16 356 MI subjects and 9 966 controls for the C804A polymorphism. The combined data revealed that the *OR* for MI was 1.14, 95% *CI*: 0.94-1.38 (*P*=0.19) in GG252 genotype compared with (GA252+AA252) genotypes and the *OR* for MI was 1.06, 95% *CI*: 0.85-1.30 (*P*=0.62) in AA804 genotype compared with (AG804+GG804) genotypes. Moreover, when subgroup analyses were carried out by race, these analyses were consistent with results mentioned above (*P*>0.05). **Conclusion** The present data suggest that both GG252 and AA804 genotypes of the LTA gene are not the risk factors of MI. Further evaluations in adequately powered large studies are needed to confirm these findings.

Key words: myocardial infarction; Meta-analysis; lymphotoxin-α

心肌梗死(myocardial infarction,MI)是由冠状动脉急性闭塞引起的严重持久的缺血性心肌坏死;也是冠心病主要死亡原因。近年的研究表明,炎症反应在MI发生中扮演着十分重要角色[1]。作为一种促炎细胞因子,淋巴毒素α(lymphotoxin-α,LTA)被认为是迄今已知的少数几种可能的MI易感基因之一[1]。A252G和C804A为人群中变异频率较高的LTA基因两种单核苷酸多态,目前已有一些关于上述多态与MI的关联研究报道[2-12],但这些研究却难以取得明确一致的结论。为此,我们搜集现有研究资料进行Meta分析,期望较全面地认识A252G、C804A多态性与MI风险之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

已公开发表、符合随机设计标准的LTA基因A252G和C804A多态性相关文献。纳入的文献均为实验设计严谨、方法

作者简介:李 亚,男,四川省成都市人,硕士,副教授,主要从事心血管病相关基因方面的研究,发表论文13篇。电话:(028)68289239,E-mail:liyalhj@tom.com
通信作者:王伦安,电话:(028)68289238,E-mail:wla2008@sohu.com
收稿日期:2009-02-16;修回日期:2009-03-08

可靠、研究内容涉及基因型频率的随机病例对照研究。

1.2 文献检索策略

用“lymphotoxin-α、LTA、myocardial infarction、polymorphism”等关键词检索 PubMed 和 CNKI 数据库中发表于 2002-2008 年 12 月期间的文献。同时,采用文献追溯使资料尽可能详尽。最后,根据摘要查出与本题有关的文献并获取全文。

1.3 文献的选择标准

纳入标准:①已公开发表、研究方法相似的独立病例对照研究;②研究内容涉及 LTA 基因 A252G 和 C804A 多态性的基因型频率;③原始文献类型为设计良好的病例对照研究:有 MI 及对照人群的基本构成资料,且两组人群各自基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡;MI 诊断均采用 WHO 标准[13];对照均为年龄与 MI 患者匹配的无心血管病史的健康个体;统计方法恰当,数据表达明确。剔除标准:①实验设计不严谨的文献;②未提供充足原始数据的文献;③重复发表的文献;④Meta 分析类文献;⑤综述类文献。

1.4 纳入文献的质量评价

分别由两人进行质量评价和资料提取,如遇分歧则通过讨论解决。文献的质量评价主要从以下三个方面进行:①实验设计是否科学;②研究对象的纳入标准及其基本特征是否明确;③处理因素及其方法是否准确。

1.5 统计学分析

所有统计分析均在 RevMan4.2 软件上进行。采用比值比(odds ratio,OR)及其 95% 可信区间(CI)作为效应量的表示结果。Meta 分析时,首先用 χ^2 检验对纳入研究进行同质性检验,若 $P>0.05$ 时,选择固定效应模型进行分析;反之,则使用随机效应模型。采用每次去除一个独立研究后再重新统计的方法对 Meta 分析结果进行敏感性分析。以纳入 Meta 分析的各独立研究的 OR 值为横坐标,以 SE(log OR)为纵坐标绘制漏斗图,通过观察其对称性,评价其发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 11 篇文献。其中,文献[12]因怀疑重复发表被排除;文献[11]未能提供充足原始数据,与作者联系又未取得进一步补充而被剔除。最后,共纳入 9 篇符合条件的文献,累计 A252G 多态研究样本数:病例 15 809 例、对照 9 566 例;C804A 多态研究样本数:病例 16 356 例、对照 9 966 例。纳入的资料中,文献[8、10]分别对两组人群进行了研究,作者在 Meta 分析中将其拆分为 4 个独立研究(各研究的临床特点及基因型频率分布见表 1、2)。

2.2 Meta 分析结果

首先比较 GG252 与(AA252 + AG252)基因型在病例和对照间的频率分布差异,结果显示(表 3),病例与对照间 GG252/(AA252 + AG252)的 $OR = 1.14$,95% CI:0.94 ~ 1.38($P = 0.19$)。接着比较 AA804 与(CC804 + CA804)基因型在 MI 和对照间的频率分布差异,表 3 显示,病例与对照间 AA804/(CC804 + CA804)的 $OR = 1.06$,95% CI:0.85 ~ 1.30($P = 0.62$)。最后,根据东西方人群划分亚组,分别对欧美和东亚人群以上两项观察指标作 Meta 分析,其结果也未见显著性差异($P>0.05$)(表 3)。

2.3 敏感性分析与发表偏倚评价

由于按人群分组后的独立研究数量太少,故本研究仅对以上未分组的 Meta 分析结果作敏感性分析及发表偏倚评价。当分别在上述两项观察指标的 Meta 分析中逐一剔除单个独立研究时,其剔除前后的结果并无显著性差异,说明该两项观察指标的 Meta 分析结果较为可靠。另外,通过对漏斗图(图 1、2)的观察发现,以上两项观察指标 Meta 分析的漏斗图对称性均较好,提示发表偏倚对 Meta 分析结果的影响较小。

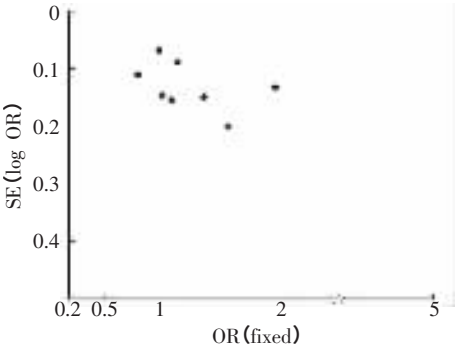


图 1 A252G 多态发表偏倚评价的漏斗图

表 1 各独立研究的临床特征

研究人群	年龄		男性比例(%)		体质量指数		吸烟率(%)		高血压比例(%)		糖尿病比例(%)	
(文献)	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照
日本(2)	62.5 ± 11.3	64.3 ± 11.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
英国(3)	61.9 ± 9.2	58.6 ± 10.7	68.0	62.0	25.9 ± 3.9	25.7 ± 3.6	40.2	17.0	31.0	16.8	8.7	2.0
日本(4)	60.6 ± 10.9	58.6 ± 11.3	—	—	23.6 ± 2.9	23.6 ± 2.7	31.5	39.0	51.4	58.7	34.5	15.5
日本(5)	56.0 ± 8.0	59.0 ± 9.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
英国(6)	54.8 ± 7.3	46.2 ± 9.6	82.3	44.6	26.1 ± 6.6	24.7 ± 4.3	56.7	19.5	21.6	11.2	5.5	1.4
德国(7)	64.0 ± 12.0	60.3 ± 11.9	75.8	50.6	—	—	—	—	61.4	48.6	20.6	5.4
德国(8)[a]	56.3 ± 7.2	51.4 ± 13.7	87.3	51.1	—	—	47.1	26.6	—	—	14.9	4.1
德国(8)[b]	58.7 ± 8.6	57.4 ± 9.7	68.8	35.3	—	—	69.4	50.3	—	—	16.3	6.0
爱尔兰(9)	61.9 ± 8.5	52.5 ± 9.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
日本(10)	59.4 ± 10.1	60.6 ± 9.1	84.2	51.9	23.5 ± 2.9	16.9 ± 3.6	71.3	47.2	61.8	43.1	26.8	13.9
韩国(10)	61.3 ± 11.9	64.1 ± 9.4	82.4	66.1	24.6 ± 2.6	—	72.6	—	42.4	—	26.5	—

a:样本来自具有家族史的 MI 病例;b:样本来自散发 MI 病例;—:未提供数据;体质量指数单位为 kg/m^2

表 2　LTA 基因两种多态基因型的频率分布

文献	CC804		CA804		AA804		AA252		AG252		GG252	
	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照
2	414	343	506	429	213	100	413	346	511	426	209	100
3	226	220	247	223	74	62	—	—	—	—	—	—
4	625	643	932	854	334	301	625	643	930	854	336	301
5	161	164	236	153	81	49	159	163	236	153	81	47
6	2 839	1 114	3 127	1 224	892	352	2 861	1 114	3 159	1 237	908	361
7	1 758	558	1 577	523	322	130	1 760	558	1 580	521	317	132
8[a]	544	490	546	463	105	120	-	-	-	-	-	-
8[b]	298	717	255	605	44	129	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	301	269	320	326	123	96
10	-	-	-	-	-	-	231	484	221	549	81	186
10	-	-	-	-	-	-	120	234	234	325	93	141
合计	6 865	4 249	7 426	4 474	2 065	1 243	6 470	3 811	7 191	4 391	2 148	1 364

a:样本来自具有家族史的 MI 病例;b:样本来自散发 MI 病例;—:未提供数据

表 3　Meta 分析结果

基因型	同质性检验 χ^2(*P* 值)			合并 OR 值(95% CI)			OR 显著性检验 Z(*P* 值)		
	全部	东亚	欧美	全部	东亚	欧美	全部	东亚	欧美
GG252/AG252 + AA252	37.22(<0.001)	17.98(0.001)	8.71(0.01)	1.14(0.94 – 1.38)	1.27(0.98 – 1.64)	0.97(0.75 – 1.24)	1.31(0.19)	1.79(0.07)	0.27(0.79)
AA804/CC804 + CA804	42.93(<0.001)	15.30(<0.001)	7.57(0.11)	1.06(0.85 – 1.30)	1.45(0.95 – 2.20)	0.88(0.76 – 1.03)	0.5(0.62)	1.72(0.09)	1.64(0.10)

因同质性检验结果提示各独立研究间存在异质性($P<0.05$),故以上分析均采用随机效应模型进行

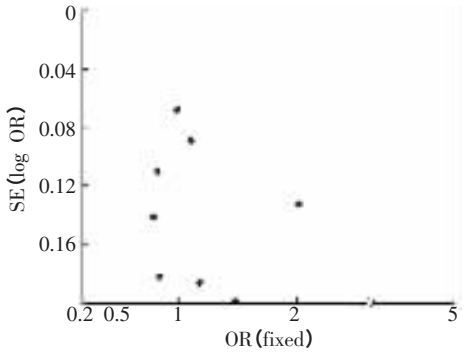


图 2　C804A 多态发表偏倚评价的漏斗图

3　讨论

LTA 亦称肿瘤坏死因子 β,被认为是迄今已知最强的致炎因子和促动脉粥样硬化因子之一。作为一级促炎细胞因子,LTA 能与白细胞、内皮细胞和平滑肌表面受体结合促进二级炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子 α、血管细胞黏附分子-1 等)的释放,在血管斑块破裂和急性 MI 触发中迅速引发炎症反应,激活血小板并引发血栓事件。A252G 和 C804A 多态分别位于 LTA 基因第一内含子及第三外显子,其中 C804A 变异导致第 26 位密码子苏氨酸→谷氨酰胺的替代。Ozaki 等[2]对日本人群的研究发现,GG252、AA804 基因型个体 MI 发病风险分别较 A252 等位基因携带者(AG252 + AA252)、C804 等位基因携带者(CC804 + CA804)显著增高,提示 G252 和 A804 等位基因可能以隐性作用方式与 MI 风险增高有关。但上述结论未能在其他研究中得到证实[4,6,8-10]。

本研究利用 Meta 分析,提供了两种多态在既往研究中与 MI 关系的综合描述。尽管纳入 Meta 分析的各独立研究均采用了 WHO 诊断标准,仍然发现各独立研究间不具同质性,故使用随机效应模型进行合并统计分析。结果发现 GG252 与(AA252 + AG252)、AA804 与(CC804 + CA804)基因型频率分布在 MI 和对照间并无显著差异,而且,随后进行的亚组分析和敏感性分析的结果均是如此,提示 GG252、AA804 基因型与 MI 风险无关。需要指出,Meta 分析是一种观察性研究,在设计、资料收集、统计分析过程中必然存在偏倚,其中发表偏倚是影响 Meta 分析结果真实性的主要因素。本研究中,通过观察漏斗图发现,两个图形的对称性虽有待改善,但发表偏倚不至对本研究结果产生显著的影响。

必须指出,目前有关 A252G、C804A 多态性与 MI 易感性研究报道还仅局限于日本及欧美等少数国家(尤其缺乏汉族人群的相关资料)。作为冠心病主要的心血管事件之一,MI 是一种受遗传和环境因素共同作用的复杂性状,不同种族的遗传和环境背景不同,基因型对其 MI 易感性的影响也应当有所不同。因此,尽管现有的证据表明 A252G、C804A 多态性与 MI 风险不具相关性,但受纳入文献数量的限制,上述结果是否成立尚需积累更多人群的相关数据方可得出可靠的结论。

参考文献:

[1] Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery dis-

ease: from promise to progress[J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(3): 163-173.
[2] Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, *et al*. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction[J]. Nat Genet, 2002, 32(4): 650-654.
[3] Tobin M D, Braund P S, Burton P R, *et al*. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study[J]. Eur Heart J, 2004, 25(6): 459-467.
[4] Yamada A, Ichihara S, Murase Y, *et al*. Lack of association of polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene with myocardial infarction in Japanese[J]. J Mol Med, 2004, 82(7): 477-483.
[5] Iwanaga Y, Ono K, Takagi S, *et al*. Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin-alpha gene and myocardial infarction in a Japanese population[J]. Atherosclerosis, 2004, 172(1): 197-198.
[6] Clarke R, Xu P, Bennett D, *et al*. Lymphotoxin-alpha gene and risk of myocardial infarction in 6, 928 cases and 2, 712 controls in the ISIS case-control study[J]. PLoS Genet, 2006, 2(7): e107.
[7] Koch W, Hoppmann P, Michou E, *et al*. Association of variants in the BAT1-NFKBIL1-LTA genomic region with protection against myocardial infarction in Europeans[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(15): 1821-1827.
[8] Sedlacek K, Neureuther K, Mueller J C, *et al*. Lymphotoxin-alpha and galectin-2 SNPs are not associated with myocardial infarction in two different German populations[J]. J Mol Med, 2007, 85(9): 997-1004.
[9] Ryan A W, O'Brien E, Shields D, *et al*. Lack of association between NFKBIL1/LTA polymorphisms and hypertension, myocardial infarct, unstable angina and stable angina in a large Irish population sample[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(1): 465-466.
[10] Kimura A, Takahashi M, Choi B Y, *et al*. Lack of association between LTA and LGALS2 polymorphisms and myocardial infarction in Japanese and Korean populations[J]. Tissue Antigens, 2007, 69(3): 265-269.
[11] Bis J C, Heckbert S R, Smith N L, *et al*. Variation in inflammation-related genes and risk of incident nonfatal myocardial infarction or ischemic stroke[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(1): 166-173.
[12] Koch W, Hoppmann P, Michou E, *et al*. TaqMan assays for genotyping of single nucleotide polymorphisms present at a disease susceptibility locus on chromosome 6[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(2): 167-172.
[13] WHO. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation, 1979, 59(3): 607-609.

(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

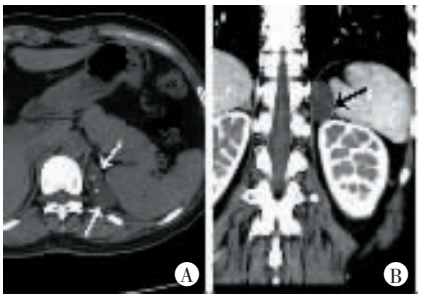
文章编号:1000-5404(2009)20-2026-01

肾上腺原发海绵状淋巴管瘤CT表现1例

石丹凤,王 毅,张伟国,熊坤林 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科,重庆 400042)

1 临床资料

患者,女性,33岁。体检偶然发现左肾上腺包块5 d,于2008年2月25日入院。查体无阳性体征。平素体质良好,腰部无明显疼痛,血压正常,无其他不适。实验室检查:香草苦杏仁酸(VMA)(53.6 μmol/24h)升高,胸部平片未见异常。彩超提示左侧肾上腺区低回声病灶,性质待定。CT表现:左侧肾上腺体部及内支见一葫芦状肿块,大小约4.7 cm×1.6 cm×1.2 cm,CT值约20 HU左右,境界清楚,边缘光整,其内有一分隔,内部可见多发点状及短条状钙化影。增强扫描囊内容物无强化,边缘及分隔可见轻度线样强化(图1)。术中所见:全麻下行后腹腔镜下左侧肾上腺肿瘤切除术,术中见左侧肾上腺内侧有一5.0 cm×1.0 cm×1.0 cm大小囊肿组织,呈灰黄色,内有透明囊液。病理所见:灰黄色组织一块,大小约5.0 cm×1.0 cm×0.5 cm,其内见数个绿豆大小囊泡,内为清凉液体。病理诊断结果为左肾上腺海绵状淋巴管瘤,伴灶性钙化(图2)。患者术后恢复良好,半年后复查CT未见肿瘤复发。



A:平扫显示左侧肾上腺葫芦状囊性肿块,白箭:点状钙化
B:增强扫描,囊内容物无强化,囊壁及分隔呈轻度线样强化(黑箭)

图1 患者左侧肾上腺原发海绵状淋巴管瘤CT表现



肿物由增生的淋巴管构成,管壁被覆扁平内皮细胞,管腔内含有粉染的淋巴液及少量淋巴细胞

图2 患者左侧肾上腺原发海绵状淋巴管瘤病理学观察 (HE×100)

作者简介:石丹凤,女,四川省南充市人,医师,主要从事腹部影像学方面的研究。E-mail:crazy_stone.2008@yahoo.com.cn
通信作者:王 毅,电话:(023)68757622,E-mail:ywhxl@yahoo.com.cn
收稿日期:2008-03-01;**修回日期**:2009-03-29

(下转2030页)