

中国人群 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与缺血性脑卒中相关性 的 Meta 分析

张煜莹¹, 邓远嘉², 张婷², 谢涛², 董明华^{3*}

¹赣南医学院心脑血管疾病防治教育部重点实验室 江西赣州

²赣南医学院 江西赣州

³赣南医学院公共卫生与健康管理学院流行病学教研室 江西赣州

【摘要】目的 探讨 5-脂氧合酶激活蛋白 (5-lipoxygenase activating protein, ALOX5AP) 基因 rs9579646 多态性与中国人群缺血性脑卒中 (Ischemic stroke, IS) 的相关性。**方法** 全面检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普、PubMed、Web of Science 的相关文献, 收集关于 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与 IS 发生相关性的病例-对照研究, 采用优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (95%CI) 评估关联强度, 应用 RevMan 5.3 软件对纳入的研究进行异质性检验以及效应值 OR 合并, 用漏斗图评估发表性偏倚。**结果** 最终纳入 6 篇文章, 研究对象均为中国人, 其中包括病例组 3457 例, 对照组 3498 例。Meta 分析结果显示, 在总人群中, ALOX5AP 基因 rs9679646 多态性与 IS 发生风险在杂合比较模型 (AG vs. AA) 中存在相关性 [OR=5.25, 95%CI (4.33-6.38), P<0.00001]。**结论** ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性可能与中国人 IS 的发生存在相关性。

【关键词】 5-脂氧合酶激活蛋白; 基因多态性; 缺血性脑卒中; Meta 分析

【基金项目】 赣南医学院心脑血管疾病防治教育部重点实验室开放课题: “基于环境与基因交互效应的脑卒中巢式病例对照研究” (编号: XN201920)

Meta-analysis of the relationship between polymorphism of ALOX5AP gene rs9579646 and ischemic stroke in Chinese population

Yuying Zhang¹, Yuanjia Deng², Ting Zhang², Tao Xie², Minghua Dong^{3*}

¹Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Prevention and Control, Ministry of Education, Gannan Medical College;

²Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi

³Department of Epidemiology, School of Public Health and Health Management, Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi

【 Abstract 】 Objective: To investigate the association of the rs9579646 polymorphism of the 5-lipoxygenase-activated protein (5-lipoxygenase activating protein, ALOX5AP) gene and the ischemic stroke (Ischemic stroke, IS) in the Chinese population. **Methods** Fully retrieved the literature on CNKI), Wanfang database, Wip and PubMed, Web of Science, collected case-control studies on correlation between ALOX5AP gene rs9579646 polymorphism and IS, evaluated association strength using advantage ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI), conducted heterogeneity test of the included studies and OR merger, and evaluate publication bias with funnel maps. **Results** 6 studies were Chinese, including 3457 cases and 3498 in the control group. The results of Meta analysis showed the correlation between ALOX5AP gene rs9679646 polymorphism and IS occurrence risk in the heterozygous comparison model (AG vs. AA) (OR=5.25, 95%CI(4.33-6.38), P<0.00001]. **Conclusion** The ALOX5AP gene rs9579646 polymorphism may be associated with the occurrence of IS in China.

作者简介: 张煜莹, 女, 赣南医学院心脑血管疾病防治教育部重点实验室 2020 级公共卫生专业硕士研究生。

*通讯作者: 董明华, 男, 教授, 主要从事慢性疾病的预防与控制、疾病发病风险模型预测、健康教育等教学与研究工作。

【Keywords】 5-lipoxygenase activated protein; gene polymorphism; ischemic stroke; Meta analysis

脑卒中(Stroke)又称脑血管病或脑中风,是由于脑部血液循环障碍而导致局部神经功能缺失的神经系统疾病,是全球发病率和死亡率的主要原因^[1]。脑卒中是严重危害我国国民健康的重大慢性非传染性疾病,是我国成人致死、致残的首位病因,具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担的特点^[2]。在临床上,脑卒中可分为两大类,即缺血性脑卒中(Ischemic stroke,IS)和出血性脑卒中(Hemorrhagic stroke,HS),其中 IS 约占脑卒中的 80%^[3]。

2004 年 deCODE 研究小组通过全基因组筛查在冰岛人群中首次发现了缺血性脑卒中的独立风险基因——5-脂氧合酶激活蛋白(5-lipoxygenase activating protein, ALOX5AP)基因^[4]。ALOX5AP 定位于 13q12-13,全长为 31Kb,包含 5 个外显子和 4 个内含子,ALOX5AP 基因编码的产物为 5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP)。FLAP 被认为是动脉粥样硬化炎症反应的关键调节因子,因此 ALOX5AP 基因可以被看作炎症反应的调节基因^[5]。有相关研究提示,ALOX5AP 基因与 IS 的关系很可能建立在基因转录调控水平上^[6-8],尤其是与启动子区域紧密相连的第一内含子区,该区域基因多态性对转录调控的作用更加明显^[9, 10]。其中第一内含子区位点 rs9579646 对 ALOX5AP 基因转录调控起重要作用^[11]。所以本研究旨在通过 Meta 分析评估 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与中国人 IS 发病风险是否存在关联。

1 资料与方法

1.1 文献检索

通过计算机对中英文数据库中国知网、万方数据、维普、PubMed、Web of Science 进行检索,中文检索词包括:脑卒中、脑梗死、中风、脑血管意外、ALOX5AP、SG13S106、rs9579646、基因多态性、基因启动子区等,英文检索词包括: Ischemic stroke、stroke、ALOX5AP、5-lipoxygenase activating protein、SG13S106、rs9579646、gene polymorphism 等。检索时间均从建库至 2021 年 7 月,同时通过阅读参考文献的方法进行追溯,使文献尽可能查全。

1.2 纳入和排除标准

文献纳入标准:①研究类型为病例-对照研究。

②研究对象的病例组为经临床诊断明确的缺血性脑卒中患者;对照组为非缺血性脑卒中者。③研究数据齐全,包括各基因型在病例组和对照组的分布频数;对照组基因型分布须符合哈迪-温伯格(H-W)平衡定律,且 $P > 0.05$ 。文献排除标准:①非中、英文文献;②重复发表的文献;③数据不完整的文献。

1.3 文献筛选、质量评价与资料提取

由 2 名评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如果有分歧则进行协商讨论或由第 3 位研究员确认。纳入的文献根据文献质量评价表(NOS)进行质量评价,评估包括 3 个方面,共 9 分,一般认为 5 分以上文献质量良好,可纳入 Meta 分析。提取的数据包括:①纳入研究的文献特征,包括文献题目、作者、地区、发表年份;②研究对象的基线特征,包括病例组对照组的性别、年龄、样本量、基因型分布、基因检测方法等。

1.4 统计学分析

采用 Review Manager 5.3 软件进行统计分析。3 种基因型包括野生纯合基因型(AA),杂合突变型(AG)和纯合突变型(GG),通过 OR 值和 95%CI 评价 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与 IS 发生风险关系的关联强度,共包括 5 种基因型模型:等位基因模型 G vs. A、纯合比较模型 GG vs. AA、杂合比较模型 AG vs. AA、显性比较模型(GG+AG) vs. AA 和隐性比较模型 GG vs. (AA+AG)。采用 χ^2 检验分析纳入文献的异质性。若各研究之间不存在异质性($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行统计分析;若各研究间存在异质性($I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行统计分析。应用漏斗图评估发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

本项研究共检索到相关文献 280 篇,其中中文 101 篇,英文 179 篇。剔除综述、系统评价、会议报告、重复文献等,最终纳入 6 项研究^[11-16],其中病例组 3457 例,对照组 3498 例(见图 1)。

2.2 文献基本特征

最终纳入的 6 项研究均为病例-对照研究,且研究对象都是中国人,文献评分均在 5 分以上,文献基本特征见表 1。

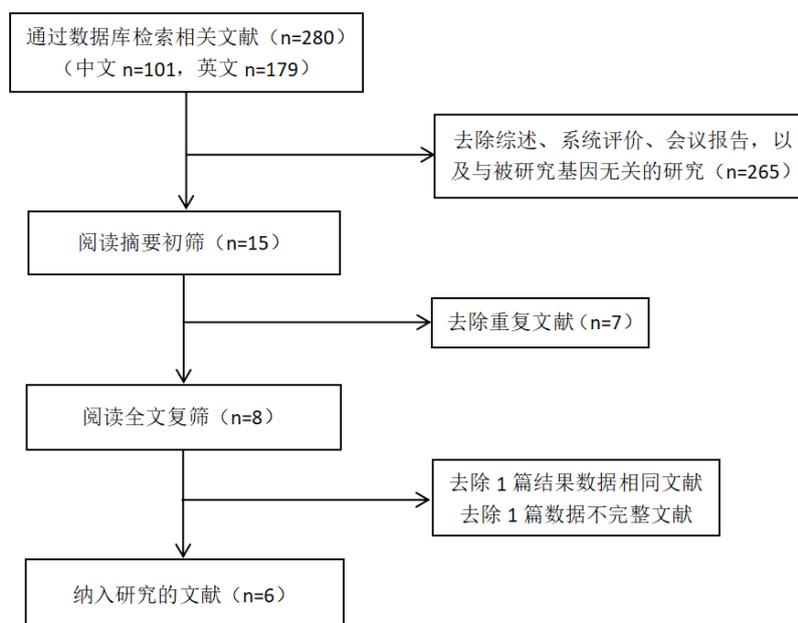


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献的基本情况

作者	发表时间	地区/人群	基因分型方法	病例/对照	ALOX5AP (rs9579646) (病例/对照)					H-W 平衡 (P)	NOS 评分 (分)
					A	G	AA	AG	GG		
孙吴[12]	2010	中国华东地区	PCR-RFLP	507/508	115/127	276/251	117/129	506/505	510/509	P>0.05	7
石聪聪[11]	2012	中国河南汉族人群	TaqMan-PCR	810/825	185/179	391/422	234/244	761/780	859/870	P=0.454	7
Wang Y[14]	2012	中国华东地区	TaqMan-PCR	658/704	171/169	325/360	161/168	667/698	647/696	P=0.37	8
Zhang SY[15]	2012	中国北方汉族人群	TaqMan-PCR	236/219	46/55	122/117	68/47	214/227	258/211	P>0.05	7
马建华[13]	2013	新疆汉族、维吾尔族人群	Multiplex SNaPshot	790/790	158/170	399/382	233/238	729/722	865/858	P>0.05	8
Qu Z[16]	2015	中国东北汉族人群	实时荧光 PCR	456/452	60/87	228/223	168/142	348/397	564/507	P=0.234	8

2.3 Meta 分析结果

对于 ALOX5AP 基因 rs9679646 的 5 种模型具体分析结果见表 2。异质性检验分析结果显示, 纳入研究的结果除杂合比较模型 (AG vs. AA) 外, 异质性较小 ($I^2 < 50\%$), 因此选用固定效应模型进行 Meta 分析, 杂合比较模型的异质性略大 ($I^2 = 54\%$), 因此选用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: rs9679646 多态性与缺血性脑卒中发生风险在杂合比较模型 (AG vs. AA) 中存在相关性 [OR=5.25, 95%CI (4.33-6.38), P<0.00001] (见图 2), 而在等位基因模型 (G vs. A)、纯合比较模型 (GG vs. AA)、显性比较模型 ((GG+AG) vs. AA) 和隐

性比较模型 (GG vs. (AA+AG)) 中不存在相关性。

2.4 亚组分析

从脑卒中分型 (TOAST 标准) 和性别两方面进行亚组分析 (见表 3), 结果显示男性分类中 rs9679646 多态性与缺血性脑卒中发生风险在纯合比较模型 [(GG vs. AA) OR=1.28, 95%CI (1.01,1.63), P=0.04] (见图 3) 以及显性比较模型 [(GG+AG) vs. AA OR=2.19, 95%CI (1.27,3.76), P=0.005] (见图 4) 中存在相关性。

2.5 发表偏倚

漏斗图中各点分布基本对称 (见图 5), 说明纳入研究的文献无明显的发表性偏倚。

表 2 ALOX5AP 基因 rs9679646 多态性与中国人群 IS 之间相关性的结果

基因模型	G vs. A	GG vs. AA	AG vs. AA*	(GG+AG) vs. AA	GG vs. (AA+AG)
OR (95%CI)	1.05 (0.98- 1.12)	1.11 (0.97-1.27)	5.25 (4.33-6.38)	1.11 (0.95-1.29)	1.06 (0.96-1.18)
P 值	0.19	0.14	<0.00001*	0.18	0.25
I ²	41%	45%	54%	40%	22%

*表示 P<0.05, 有统计学意义

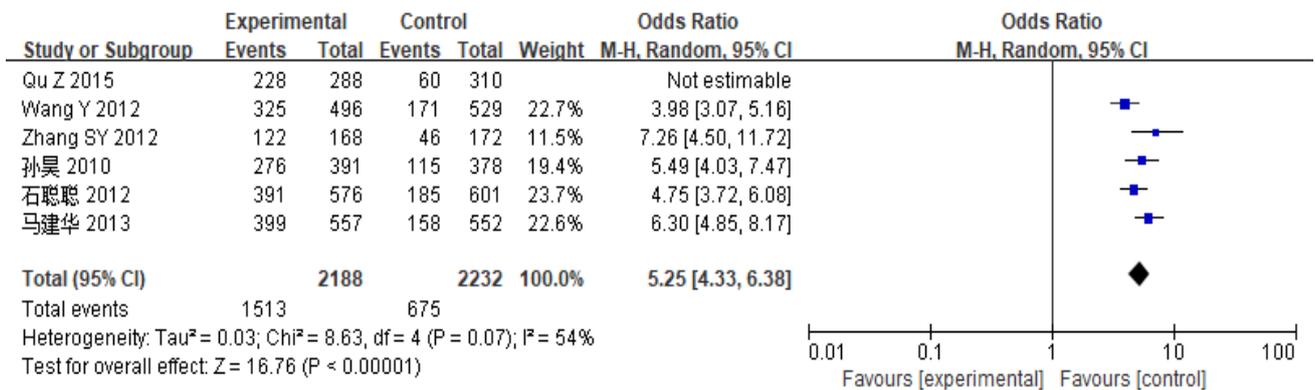


图 2 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与中国人群 IS 相关性的 Meta 分析 (AG vs. AA)

表 3 rs9579646 多态性与中国人群 IS 关系的亚组分析

亚组	纳入研究数	G vs. A		GG vs. AA		AG vs. AA		(GG+AG) vs. AA		GG vs. (AA+AG)	
		OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
脑卒中分型											
LAA 组	2[11, 13]	1.00 [0.89, 1.13]	0.96	1.01 [0.80, 1.28]	0.92	1.03 [0.70, 1.54]	0.87	1.03 [0.74, 1.43]	0.87	1.01 [0.84, 1.21]	0.94
SAA 组	2	1.16 [0.76, 1.77]	0.49	1.39 [0.57, 3.38]	0.47	1.16 [0.85, 1.60]	0.35	1.28 [0.70, 2.33]	0.42	1.15 [0.66, 2.02]	0.62
性别											
男性	3[11, 13, 16]	1.13 [1.00, 1.27]	0.05	1.28 [1.01, 1.63]	0.04*	1.18 [0.95, 1.48]	0.13	2.19 [1.27, 3.76]	0.005*	1.35 [0.88, 2.09]	0.17
女性	3	0.99 [0.87, 1.13]	0.88	0.98 [0.75, 1.27]	0.87	1.05 [0.69, 1.62]	0.81	0.86 [0.67, 1.10]	0.24	0.79 [0.53, 1.17]	0.24

脑卒中分型的 TOAST 标准: 大动脉粥样硬化性卒中 (LAA) 组、小动脉闭塞性卒中 (SAA) 组和未知原因缺血性卒中 (SUE) 组

*表示 P<0.05, 有统计学意义

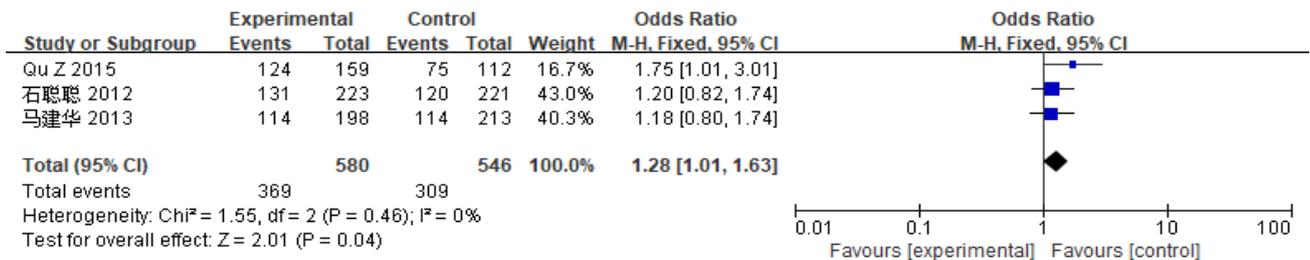


图 3 rs9579646 多态性与中国男性 IS 相关性的 Meta 分析 (GG vs. AA)

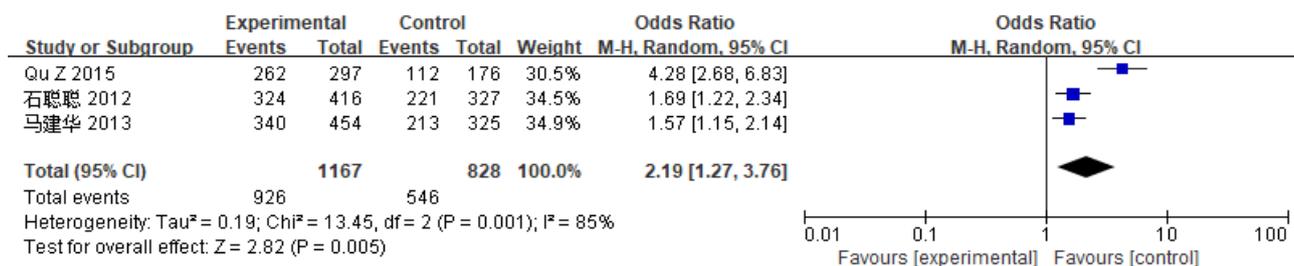


图 4 rs9579646 多态性与中国男性 IS 相关性的 Meta 分析 (GG+AG vs. AA)

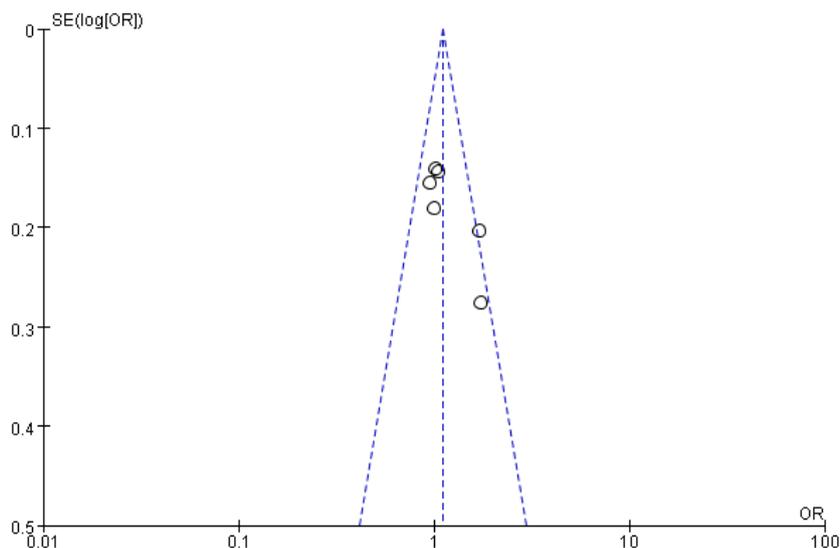


图 5 ALOX5AP 基因 rs9579646 纯合比较模型 (GG vs. AA) 与 IS 关系的漏斗图

3 结论

本研究结果证明了 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与中国人群发生缺血性卒中是相关的, 在杂合比较模型中可以看到该基因多态性与缺血性卒中存在相关性。进行亚组分析后可以得出, 纯合比较模型以及显性模型与中国男性人群发生缺血性卒中存在相关性。

4 讨论

近 15 年以来, 我国缺血性卒中死亡率略有下降, 但是发病率和患病率仍呈增长趋势, 同时我国脑卒中的发病率、患病率、死亡率和伤残调整寿命年均高于英美日等发达国家同期水平^[17]。随着人口老龄化进程的持续加深, 我国脑卒中导致的疾病负担也在日益加重, 脑卒中防治面临诸多挑战, 也在推动着研究工作者积极开展高质量研究。近些年有关 IS 的研究多集中于亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 以及载脂蛋白 E (apolipoprotein E, Apo E) 等, 2004 年冰岛科学家发现 5-脂氧合酶激活蛋

白 (ALOX5AP) 可增加人群 IS 的发生率后, ALOX5AP 基因多态性也成为临床研究热点。

Kaushal 等人的研究表明 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与白人 IS 显著相关^[18]。本研究得出的结论与此相似, ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性可能是中国人患 IS 的潜在危险因素。但马建华的实验得出了与此相反的结论, 他的研究并未发现 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与新疆地区汉族和维吾尔族 IS 有关^[13]。这两种完全相反的结论可能归因于不同的遗传背景以及生活环境的差异。

石聪聪的实验结果说明 rs9579646 的 GG 基因型和 G 等位基因是河南汉族人群的发生小血管闭塞性卒中的风险因子^[11]。且一项在中国东北汉族进行的研究发现, rs9579646 GG 基因型会使患 IS 风险的显著增加^[16]。但本研究并未发现与此相关的结论, 这些差异可能与研究对象有相关性, 具体原因仍需进一步探索。王瑶等人认为 rs9579646 的 AG 基因型能降低华东地区男性 IS 的发病风险^[14]。而本

研究通过亚组分析得出 ALOX5AP 基因 rs9579646 的纯合比较模型与中国男性人群发生 IS 存在相关性。

本研究的局限性: (1) 本研究仅检索了中英文数据库, 且检索的数据库较少, 可能存在语种偏倚及数据库偏倚。(2) 纳入的文献只有 6 篇, 样本量较小, 且在进行亚组分析时, 有关卒中分型以及性别分类的文献较少, 结果存在一定的局限性。(3) 纳入研究的人群仅包含了中国部分地区或民族的人群, 覆盖面及数据量较少, 分析结果可能存在偏倚。这些局限性同时提示未来可以对该基因进行更全面的研究。

参考文献

- [1] Feigin, V.L., Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet*, 2005. 365(9478): p. 2160-1.
- [2] 《中国卒中防治报告 2019》概要. *中国脑血管病杂志*, 2020. 17(05): 第 272-281 页.
- [3] Boehme, A.K., C. Esenwa and M.S. Elkind, Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*, 2017. 120(3): p. 472-495.
- [4] Helgadottir, A., et al., The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet*, 2004. 36(3): p. 233-9.
- [5] 徐佳亮, 何志义与李楠, 5-脂氧合酶激活蛋白基因多态性与缺血性卒中分子遗传学的研究进展. *中国卒中杂志*, 2009. 4(05): 第 429-434 页.
- [6] Jawien, J., et al., Inhibition of five lipoxygenase activating protein (FLAP) by MK-886 decreases atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *Eur J Clin Invest*, 2006. 36(3): p. 141-6.
- [7] Spanbroek, R., et al., Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(3): p. 1238-43.
- [8] Helgadottir, A., et al., The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet*, 2004. 36(3): p. 233-9.
- [9] 潘峰与王宇航, Her-2 基因启动子及第一内含子的生物信息学分析. *中国肿瘤*, 2006(04): 第 248-250 页.
- [10] 王晓斌刘国仰, 有关内含子功能研究的新进展. *中华医学遗传学杂志*, 2000(03): 第 71-72 页.
- [11] 石聪聪, ALOX5AP 基因转录调控区 SNPs 与河南汉族人群缺血性脑卒中的相关性, 2012, 郑州大学. 第 70 页.
- [12] 孙昊, ALOX5AP 基因多态性与中国华东地区卒中易感性的分子流行病学研究, 2010, 南京医科大学. 第 67 页.
- [13] 马建华, PDE4D、ALOX5AP 基因单核苷酸多态性与新疆维吾尔族、汉族脑梗死的相关性研究, 2013, 新疆医科大学. 第 134 页.
- [14] Wang, Y., et al., Association of ALOX5AP with ischemic stroke in eastern Chinese. *World J Emerg Med*, 2012. 3(2): p. 108-13.
- [15] Zhang, S.Y., et al., Association of ALOX5AP gene single nucleotide polymorphisms and cerebral infarction in the Han population of northern China. *BMC Med Genet*, 2012. 13: p. 61.
- [16] Qu, Z., et al., A tagging ALOX5AP polymorphism and risk of ischemic stroke in a northeastern Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(11): p. 21343-50.
- [17] 王亚楠, 吴思缈与刘鸣, 中国卒中 15 年变化趋势和特点. *华西医学*, 2021: 第 1-5 页.
- [18] Kaushal, R., et al., Association of ALOX5AP with ischemic stroke: a population-based case-control study. *Hum Genet*, 2007. 121(5): p. 601-7.

收稿日期: 2021 年 7 月 25 日

出刊日期: 2021 年 8 月 27 日

引用本文: 张煜莹, 邓远嘉, 张婷, 谢涛, 董明华, 中国人 ALOX5AP 基因 rs9579646 多态性与缺血性卒中相关性的 Meta 分析[J]. *国际临床研究杂志*, 2021, 5(3): 30-35.
DOI: 10.12208/j.ijcr.20210027

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS