·Meta分析·

血浆凝血因子Ⅶ基因高变区4多态性与冠心病相关性的Meta分析

汪利利　马彬　钱盾　庞军　姚亚丽

【摘要】 **目的** 系统评价不同种族(尤其亚洲人群)血浆凝血因子Ⅶ(FⅦ)基因高变区4(HVR4)多态性与冠心病的相关性。**方法** 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library等,检索时间从建库至2013年4月30日,收集所有凝血因子Ⅶ基因HVR4位点多态性与冠心病相关的病例对照研究。根据纳入排除标准选择符合的文献,评价纳入研究的质量并提取资料,采用RevMan 5.1软件与Stata 11.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入14篇文献15项研究,包括冠心病3167例,对照3168例。FⅦ基因HVR4位点基因多态性与冠心病的相关性Meta分析结果显示,H7等位基因与H6+H5等位基因对比(OR=0.86,95%CI:0.77~0.96,P=0.005)、基因型H7H7与H6H6+H7H6对比(OR=0.77,95%CI:0.67~0.89,P=0.0005),发现携带H7等位基因与H7H7基因型人群发生冠心病的风险低,差异有统计学意义;H6等位基因与H7+H5等位基因对比(OR=1.17,95%CI:1.09~1.26,P<0.0001),携带H6等位基因人群发生冠心病的风险增加,差异有统计学意义;而携带H5等位基因与H7+H6等位基因人群发生冠心病风险的差异无统计学意义(OR=1.20,95%CI:0.76~1.90,P=0.43)。**结论** Meta分析结果显示,不同种族人群中FⅦ基因HVR4位点H7等位基因与H7H7基因型很可能为冠心病的保护性因素,亚洲人群较欧洲人群相比,H7等位基因及H7H7基因型与冠心病低风险相关性更强。H6等位基因可能为冠心病的危险因素,而H5等位基因与冠心病易感性关联不大。

【关键词】 冠心病;基因多态性;凝血因子Ⅶ基因高变区4;Meta分析

Correlation between polymorphisms in the coagulation factor Ⅶ gene hypervariable region 4 site and the risk of coronary heart disease in population with different ethnic backgrounds: a Meta-analysis

WANG Li-li[1], *MA Bin*[2], *QIAN Dun*[1], *PANG Jun*[1], *YAO Ya-li*[1]. 1 *The Fist School of Clinical Medicine*, 2 *Evidence-based Medicine Center*, *Lanzhou University*, *Lanzhou* 730000, China
Corresponding author: *YAO Ya-li*, Email: yaoyaliss@yahoo.cn

【**Abstract**】 **Objective** To assess the correlation between polymorphisms in the coagulation factor Ⅶ (FⅦ) gene hypervariable region 4 (HVR4) site and risk related to coronary heart disease (CHD) in different ethnic populations, especially the Asian populations. **Methods** Publications up to April 2013, from CBM, CNKI, Wanfang Database, VIP, PubMed, Cochrane Library and Embase were searched to collect data from case-control studies related to FⅦ gene HVR4 site and CHD in populations from different ethnicities. Quality of studies was evaluated, available data extracted and both RevMan 5.1 and Stata 11.0 softwares were used for Meta-analysis. **Results** Fifteen case-control studies were included, involving 3167 cases with CHD group and 3168 cases in the control group. Results on this Meta-analysis showed that: a) polymorphism of the FⅦ gene HVR4 site H7/H6+H5 and CHD, b) H7H7/H6H6 + H7H6 and CHD were both slightly correlated between people with different ethnic backgrounds. However, the H6 allele versus H7+H5 allele and CHD showed different results—a high correlation seen in different ethnic groups. H5 allele versus H6+H7 allele and CHD did not appear significant difference(OR=1.20,95%CI:0.76-1.90,P=0.43). **Conclusion** Both FⅦ gene HVR4 polymorphisms H7 allele and the H7H7 genotype might have served as protective factors for CHD in different ethnic groups, H6 allele might serve as a risk factor for CHD, but H5 allele was likely not to be associated with CHD in different ethnic groups.

【**Key words**】 Coronary artery disease; Polymorphisms; Blood coagulation factors Ⅶ gene hypervariable region 4; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.012.022

作者单位:730000 兰州大学第一医院心内科(汪利利、钱盾、庞军、姚亚丽),循证医学中心(马彬)
通信作者:姚亚丽,Email:yaoyaliss@yahoo.cn

冠心病在全球范围内造成严重的疾病负担[1]。冠心病作为一种多基因疾病，其病因是遗传因素与环境因素共同作用的结果。近年来有研究发现血浆凝血因子Ⅶ(FⅦ)基因高变区4(HVR4)多态性与冠心病尤其与心肌梗死密切相关，且该相关性与种族有关。由于HVR4基因多态性在不同种族和地区分布存在差异，因而国内外对于HVR4多态性与冠心病关系的研究结果不一致[2-5]。为此本研究对全球范围内尤其是亚洲人群的FⅦ基因HVR4多态性与冠心病相关性的病例对照研究进行Meta分析，评价不同种族人群中FⅦ基因HVR4的基因遗传突变与冠心病易感性是否有关。

资料与方法

1. 文献检索：本研究以“凝血因子Ⅶ、基因多态性、冠心病、冠状动脉性心脏病、缺血性心肌病”等为主题词，计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库；以“blood coagulation factor Ⅶ、F Ⅶ、polymorphisms、coronary heart disease、coronary artery disease、ischemic heart disease”为主题词检索PubMed、Embase、the Cochrane Library等英文数据库的相关文献，并手工检索纳入研究的参考文献。检索时间从建库至2013年4月。

2. 文献纳入和排除标准：纳入标准包括①公开发表的FⅦ基因HVR4位点等位基因H6/H7/H5/H8与不同种族人群冠心病易感相关性的病例对照研究(文种限中/英文)；②研究对象均为冠心病患者及对照人群，民族不限；③研究方法均为聚合酶链反应-限制性片段长度(PCR-RFLP)技术；④对照组基因型分布经Hardy-Weinberg(H-W)定律检验。排除标准为统计方法不恰当，数据不全的文献。

3. 文献质量评价：参考英国牛津循证医学中心文献严格评价项目(Oxford critical appraisal skill program, Oxford CASP, 2004)[6]评价纳入病例对照研究的质量，即①样本量是否充分；②诊断标准是否清楚；③分组情况是否匹配；④对照组与病例组是否可比；⑤基因检测方法是否合理；⑥数据是否充分。由2名研究者采用统一的数据提取表，独立提取资料，而后交叉核对，必要时联系原文献作者，以确定试验的具体实施过程。在数据提取过程中如有争议，由第三位研究者一起参照原文讨论后协商解决。

4. 统计学分析：对所选择的研究基因型分布进行H-W定律检验，并应用Stata 11.0软件分析其敏感性[7]；采用RevMan 5.1软件进行Meta分析。采用χ^2检验对研究结果检验异质性：若各研究间无明显统计学异质性($I^2<40\%$)，则采用固定效应模型合并分析效应量；若结果间存在明显统计学异质性且未发现来源于临床异质性，则可采用随机效应模型进行合并分析。计算*OR*值及其95%*CI*，采用双侧检验，显著水准为$\alpha=0.05$。

结　果

1. 入选文献基本情况：初检共获得32篇文献，排除综述、系统评价、研究位点非FⅦ基因HVR4位点及重复发表和数据不全的文献，最终纳入14篇文献共15项研究[2-5,8-17]。文献质量评价结果显示该15项研究的诊断标准明确，样本量较充足，病例组与对照组的分组匹配具有可比性，采用的基因检测方法(PCR-RFLP)合理，实验结果数据明确。其中13项研究对照组基因型分布符合H-W定律，2项研究的对照组不符合[11,12](表1)。15项研究累积冠心病病例3167例、对照病例3168例，基因频率及基因型分布见表2。

表1 纳入文献的基本特征

参考文献	年份	研究地域	例数		年龄(岁)		男性构成(%)	
			冠心病	对照组	冠心病	对照组	冠心病	对照组
[3]	2003	中国	234	140	61.8	62.5	77.8	72.9
[4]	2004	中国	225	116	73.0	68.0	81.8	78.4
[5]	2009	中国	336	400	66.3	68.4	60.7	54.1
[5]	2009	中国	328	350	67.2	67.3	61.6	51.4
[8]	2004	中国	60	149	64.5	64.6	73.3	51.7
[17]	1999	日本	208	285	59.0	61.1	69.7	54.7
[9]	2002	日本	255	125	63.4	63.6	83.9	68.0
[10]	2010	印度	300	300	59.5	59.1	75.0	66.7
[2]	1998	意大利	165	225	55.0	56.0	78.2	68.4
[11]	2001	西班牙	175	200	41.0	42.0	100.0	100.0
[12]	2012	伊朗	110	110	55.4	53.8	51.8	49.1
[13]	2013	突尼斯	308	312	57.2	57.0	78.2	76.3
[14]	2000	意大利	153	216	55.0	56.0	78.4	67.0
[15]	2000	意大利	172	110	60.3	61.6	89.5	77.0
[16]	2006	德国	159	159	47.0	45.0	79.0	70.0

2. Meta分析：

(1)H7等位基因 *vs.* H6+H5等位基因与冠心病的关系：根据χ^2检验异质性结果显示，各研究间存在统计学异质性($I^2=51$, $P=0.01$)，故采用随机效应模型进行Meta分析。以H7等位基因为暴露因素，H5+H6等位基因为非暴露因素，Meta分析结果显示具有H7等位基因的人群，冠心病发病危险比具有H6+H5等位基因的人群低，H7等位基因可能为冠

表2　纳入文献的基因频率及基因型分布

参考文献	组别	例数	基因型			等位基因频率(%)					H-W定律检验(P值)
			H6H6	H6H7	H7H7	H6	H7	H5	H4	H8	
[3]	病例组	234	124	81	29	70.3	29.7	0.0	0.0	0.0	0.009
	对照组	140	49	68	23	40.7	59.3	0.0	0.0	0.0	0.942
[4]	病例组	225	34	153	38	49.1	50.7	0.0	0.0	0.0	<0.05
	对照组	116	32	57	26	52.6	47.0	0.4	0.0	0.0	0.949
[5]	病例组	336	105	171	57	57.1	42.4	0.4	0.0	0.0	0.373
	对照组	400	112	192	94	52.3	47.5	0.3	0.0	0.0	0.508
[5]	病例组	328	156	130	42	67.4	32.6	0.0	0.0	0.0	0.075
	对照组	350	142	160	48	63.4	36.6	0.0	0.0	0.0	0.784
[8]	病例组	60	9	40	10	48.3	50.8	0.0	0.0	0.0	0.006
	对照组	149	40	74	33	52.3	47.0	0.3	0.0	0.3	0.912
[17]	病例组	208	79	91	37	60.1	39.7	0.2	0.5	0.0	0.232
	对照组	285	83	136	65	53.2	46.7	0.2	0.0	0.0	0.518
[9]	病例组	255	93	113	49	58.6	41.4	0.0	0.0	0.0	0.167
	对照组	125	44	52	29	56.0	44.0	0.0	0.0	0.0	0.081
[10]	病例组	300	160	121	16	74.0	25.5	0.5	0.0	0.0	0.261
	对照组	300	145	124	25	69.5	29.5	1.0	0.0	0.0	0.835
[2]	病例组	165	84	60	12	70.6	26.7	2.7	0.0	0.0	0.778
	对照组	225	94	97	31	63.8	35.6	0.7	0.0	0.0	0.460
[11]	病例组	175	82	68	23	66.9	32.6	0.6	0.0	0.0	0.146
	对照组	200	108	66	20	72.0	26.5	1.5	0.0	0.0	0.046
[12]	病例组	110	55	31	24	64.1	35.9	0.0	0.0	0.0	<0.05
	对照组	110	52	32	26	61.8	38.2	0.0	0.0	0.0	<0.05
[13]	病例组	287	145	95	31	69.9	27.4	2.8	0.0	0.0	0.015
	对照组	283	120	111	40	64.1	33.7	1.8	0.0	0.0	0.091
[14]	病例组	153	82	60	11	74.2	27.1	1.3	0.0	0.0	0.996
	对照组	216	92	99	25	65.5	34.5	0.0	0.0	0.5	0.834
[15]	病例组	172	78	70	19	66.9	31.7	1.2	0.3	0.0	0.586
	对照组	110	45	48	15	63.6	35.9	0.9	0.0	0.0	0.702
[16]	病例组	159	69	69	21	65.1	34.9	0.0	0.0	0.0	0.570
	对照组	159	71	71	13	67.0	31.1	0.3	0.3	0.4	0.416

心病发病的保护性因素(OR=0.86, 95%CI: 0.77～0.96, P=0.005)(图1)。与欧洲人群相比较,非洲与亚洲人群H7等位基因与冠心病的关联度更强(非洲人群OR=0.73, 95%CI: 0.57～0.94, P=0.02;亚洲人群OR=0.85, 95%CI: 0.76～0.95, P=0.004;欧洲人群OR=0.90, 95%CI: 0.68～1.20, P=0.005)。

(2)H6等位基因 *vs.* H7+H5等位基因与冠心病的关系:异质性检验结果显示各研究间存在统计学异质性(I^2=41, P=0.05)。以H6基因为暴露因素,H7+H5基因为非暴露因素,Meta分析结果显示,具有H6基因的人群冠心病发病危险高于有H7+H5基因人群,说明H6基因可能为冠心病的危险因素(OR=1.17, 95%CI: 1.09～1.26, P<0.0001)。与欧洲和亚洲人群相比,非洲人群H6与冠心病的关联强度更强(OR=1.29, 95%CI: 1.01～1.65, P=0.04),见图2。

(3)H5等位基因 *vs.* H7+H6等位基因与冠心病的关系:异质性检验结果显示各研究间不存在统计学异质性(I^2=8%, P=0.37),故采用固定效应模型进行Meta分析。以H5基因为暴露因素,H7+H6基因为非暴露因素,Meta分析显示差异无统计学意义(P=0.43),表明H5基因与冠心病无相关性(OR=1.20, 95%CI: 0.76～1.90, P=0.43)。

(4)基因型H7H7 *vs.* H6H6+H7H6与冠心病的关系:异质性检验结果显示各研究间无统计学异质性(I^2=0%, P=0.68)。以H7H7基因型为暴露因素,H6H6+H7H6基因型为非暴露因素,Meta分析显示具有H7H7基因的人群冠心病发病危险低于H6H6+H7H6基因型人群,差异有统计学意义(OR=0.77, 95%CI: 0.67～0.89, P=0.0005),亚洲人群较其他种族人群更明显(OR=0.74, 95%CI: 0.63～0.88, P=0.0008),见图3。

3. 敏感性分析:结果显示包含H-W定律检验的研究时Meta合并效应值为0.90(95%CI: 0.85～0.97),而排除两项不符合H-W定律检验的研究后进行敏感性分析[11,12],合并效应值为0.89(95%CI: 0.83～0.95)。表明这两项研究对本文Meta分析结果影响不大。

讨　论

冠心病主要的病理变化是动脉粥样斑块形成导致的冠状动脉完全或不完全闭塞,而凝血功能增强和纤溶活性下降是血栓形成的两个重要因素。FⅦ是肝脏合成的一种维生素K依赖性单链糖蛋白,在血浆中的含量及活性均较低。作为外源性凝血途径的唯一始动因子,FⅦ在血栓形成过程中起关键作用。1993年Meade等[18]报道FⅦ活性(FⅦc)变化是冠心病的独立危险因素,特别是与致命性心血管事件明显相关。但其他研究未得出类似结论,可能由于血液中FⅦc水平的测定易受多种因素影响,而FⅦa水平较稳定,故认为FⅦa水平增高为冠心病的独立危险因素更准确。

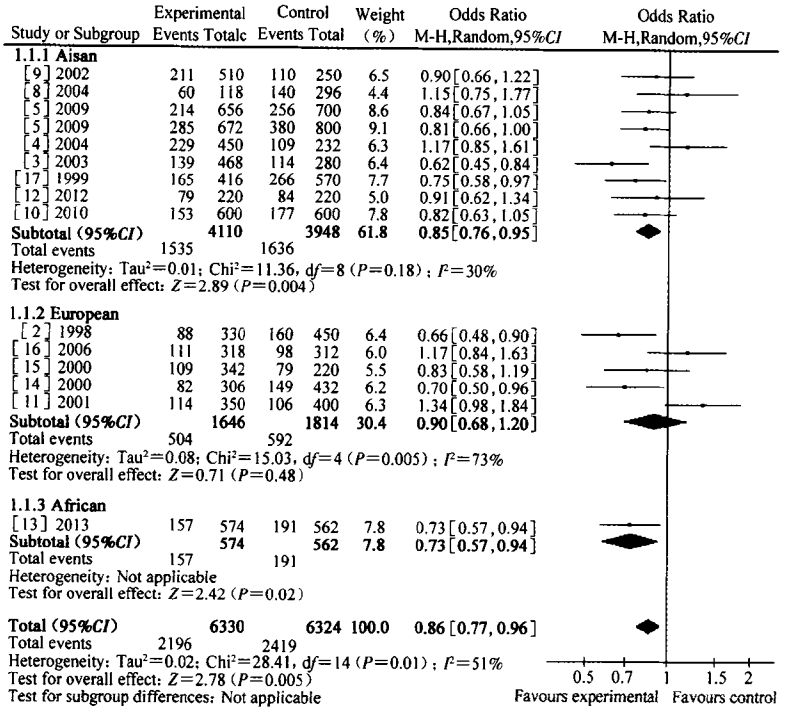

图1 H7 *vs.* H6+H5等位基因与冠心病的关系

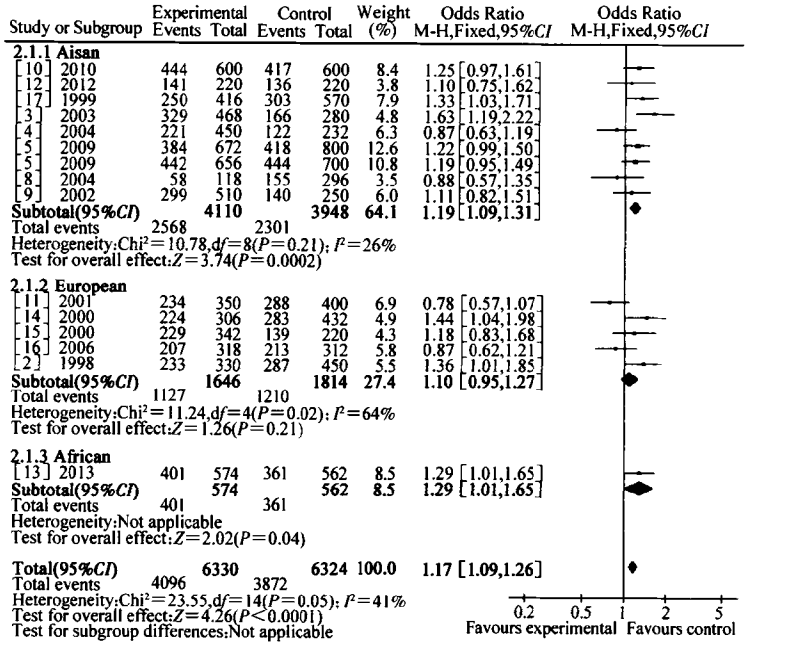

图2 H6 *vs.* H7+H5等位基因与冠心病的关系

F Ⅶ基因含9个外显子、8个内含子，全长12.8 kb，染色体定位在13q34[14]。第7号内含子第4高变区中存在重复序列多态性(37 bp)，称为高变异度4区(HVR4/IVS7)，有5个具有不同碱基数，分别称为H4、H5、H6、H7、H8的等位基因。

本研究针对纳入的15个文献资料(累计冠心病病例3167例，对照病例3168例)进行Meta分析，结果表明H7等位基因与H7H7基因型可能为冠心病发病的保护性因素，H5等位基因与冠心病相关性不大。关于F Ⅶ基因HVR4位点H6/H7基因多态性与冠心病易感相关性的研究，国内外学者得出的结论不尽相同。1998年Lacoviello等[2]研究揭示与H6H6相比，H7H7基因型与低水平F Ⅶa、F Ⅶc相关。而一些研究认为H7H7基因型与H7等位基因冠心病组携带率稍高但无统计学意义[5-7]。产生这种差异的主要原因可能与人群遗传背景的差异、样本量、研究对象入选标准、年龄和性别构成、是否具有冠心病家族史等有关。纳入的研究均采用合适的方法分析基因型，但个体研究间也存在一定差异，而采用PCR-RFLP技术的个体研究对最终产物进行序列测定也存在差异，在分析总体结果时，这种差异的混杂可能是造成异质性的原因。2010年Mo等[19]对与冠心病相关F Ⅶ基因多个位点的多态性进行Meta分析，但对HVR4位点的研究较少，仅研究了H7基因 *vs.* H6+H5基因与冠心病的关系，未分析基因型与冠心病的关系及基因在不同种族人群间的分布差异。与之相比本研究对HVR4相关的等位基因及其基因型做了全面分析。本研究存在不足，即文献检索限制为中/英文文献，可能存在语言偏倚；各研究的对照组未与病例组进行性别和年龄匹配；缺乏美洲人群的相关研究。

总之，本研究通过对不同人群F Ⅶ基因HVR4位点多态性与冠心病易感性相关进行的Meta分析发现：不同种族人群中F Ⅶ基因HVR4位点H7等位基因与H7H7基因型可能为冠心病的保护性因素，尤其是亚洲人群，这种关联性较欧洲和非洲人群更强；而H5等位基因与冠心病易感性关联不大。但由于纳入研究和例数有限，上述结果尚需在各种族人群中进行大样本同质性的病例对照或前瞻性研究加以验证，同时也应充分考虑基因与基因及基因与环境等交互作用的影响，以阐明冠心病的发病机制。

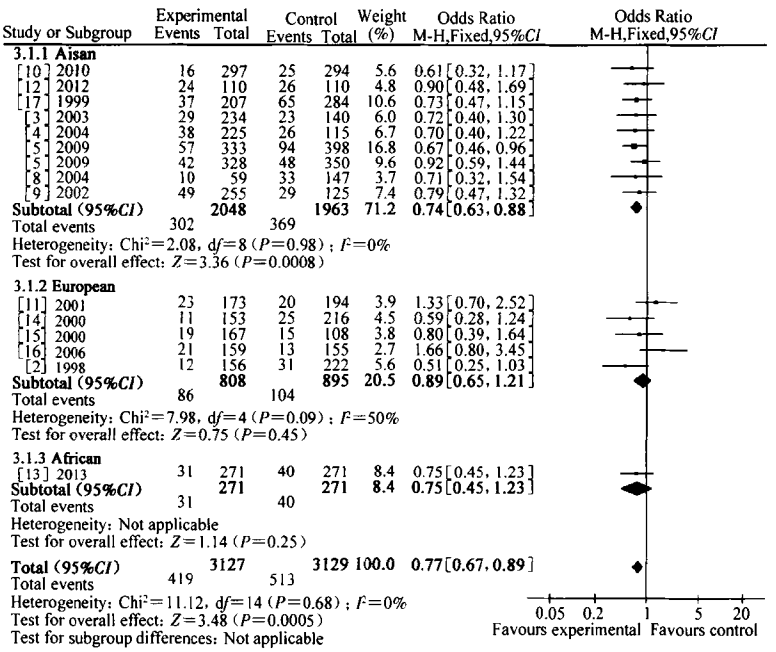

图3　H7H7 *vs.* H6H6+H7H6基因型与冠心病的关系

参 考 文 献

[1] Liu XQ. The progress studies of epidemiology and disease burden in coronary heart disease. Chin J Cardiol, 2008, 36(6): 573-576. (in Chinese)
刘小清. 冠心病流行病学研究进展及疾病负担. 中华心血管病杂志, 2008, 36(6): 573-576.

[2] Lacoviello L, Castelnuovo AD, Knijff PD, et al. Polymorphisms in the coagulation factor Ⅶ gene and the risk of myocardial infarction. New Engl J Med, 1998, 338(2): 79-85.

[3] Xu G, Jin GD, Fu GS, et al. Polymorphisms in the genes for coagulation factor Ⅱ, Ⅴ, Ⅶ in patients undergoing coronary angiography. J Zhejiang Univ Sci B, 2003, 4(3): 369-373.

[4] Zhang SF, Wang TH, Wei YM, et al. Correlation between coagulation factor Ⅶ gene polymorphism and coronary heart disease in older people. Chin J Geriatr, 2004, 23(19): 665-667. (in Chinese)
张少峰, 王廷会, 魏宇淼, 等. 老年人冠心病与凝血因子Ⅶ基因多态性的关系. 中华老年医学杂志, 2004, 23(19): 665-667.

[5] Huang H, Jia SB, Sha Y, et al. The characteristics of distribution of FⅦ gene polymorphism in Ningxia Hui and Han elderly with acute coronary syndrome. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2009, 11(8): 573-577. (in Chinese)
黄晖, 贾绍斌, 沙勇, 等. 宁夏回族和汉族老年急性冠状动脉综合征患者凝血因子Ⅶ基因多态性的分布特征. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(8): 573-577.

[6] Taylor RS, Reeves BC, Ewings PE, et al. Critical appraisal skills training for health care professionals: a randomized controlled trial [ISRCTN46272378]. BMC Med Educ, 2004, 4(1): 30.

[7] Schaid DJ, Jacobsen SJ. Biased tests of association: comparison of allele frequencies when departing from the Hardy-Weinberg proportions. Am J Epidemiol, 1999, 149: 706-711.

[8] Kang WY, Wang HL, Xiong LF, et al. Study on coagulation factor Ⅶ (FⅦ) levels and polymorphisms of FⅦ gene in patients with coronary heart disease. Chin J Hematol, 2002, 23(9): 457-459. (in Chinese)
康文英, 王鸿利, 熊立凡, 等. 冠心病患者血浆凝血因子Ⅶ水平及其基因多态性研究. 中华血液学杂志, 2002, 23(9): 457-459.

[9] Shimokata K, Kondo T, Ohno M, et al. Effects of coagulation factor Ⅶ polymorphisms on the coronary artery disease in Japanese factor Ⅶ polymorphism and coronary disease. Thromb Res, 2002, 105: 493-498.

[10] Sobti RC, Maithil N, Thakur H, et al. Association of ACE and factor Ⅶ gene variability with the risk of coronary heart disease in north Indian population. Mol Cell Biochem, 2010, 341: 87-98.

[11] Batalla A, Alvarez R, Reguero JR, et al. Lack of association between polymorphisms of the coagulation factor Ⅶ and myocardial infarction in middle-aged Spanish men. Int J Cardiol, 2001, 80: 209-212.

[12] Ramzi M, Cohan N, Yavarian M, et al. Coagulation factor Ⅶ gene polymorphisms and cardiovascular diseases in Iranian population. Journal of Indian College of Cardiology, 2012: 1-3.

[13] Khalifa SBH, Lakhal B, Mahjoub T, et al. Contribution of coagulation factor Ⅶ R353Q, 2323P0/10 and HVR4 polymorphisms to coronary artery disease in Tunisians. J Thromb Thrombolysis, 2013, 35: 243-249.

[14] Di Castelnuovo A, D'Orazio A, Amore C, et al. The decanucleotide insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the coagulation factor Ⅶ gene and the risk of familial myocardial infarction. Thromb Res, 2000, 98: 9-17.

[15] Girelli D, Russo C, Ferraresi P, et al. Polymorphisms in the factor Ⅶ gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. New Engl J Med, 2000, 343(11): 774-779.

[16] Sanchez LS, Chaves L, Cartin M, et al. Common polymorphisms and cardiovascular factors in patients with myocardial infarction of Costa Rica. Rev Biol Trop, 2006, 54(1): 1-11.

[17] Shinji T, Naoharu I, Yasuyuki N, et al. Variation of the factor Ⅶ gene and ischemic heart disease in Japanese subjects. Coron Artery Dis, 1999, 10: 601-606.

[18] Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet, 1993, 342: 1076-1079.

[19] Mo XB, Hai YC, Yang XL, et al. Association between polymorphisms in the coagulation factor Ⅶ gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analysis. BMC Med Genet, 2011, 12: 107.

(收稿日期: 2013-06-24)
(本文编辑: 张林东)