

·综述·

Meta 分析在脑卒中基因多态性研究中的应用进展*

杨天鹏¹

脑卒中是一个复杂的多基因、多因素的疾病,为寻求脑卒中的防治措施,国内外学者对其病因、危险因素等进行了大量的人群调查和病因机制的探讨,目前对脑卒中的遗传机制还不是很明显,但随着研究技术的进步和研究的深入,认知和鉴定与脑卒中关联的基因多态性数目在不断增加,到一定数目后进行全基因组范围的关联分析,进而可以进行大量独立的重复分析,最后确定脑卒中的主要致病基因^[1]。Meta 分析作为一种定量的文献分析方法,提供了一种解决有争议和不确定问题的较客观全面的手段,可以更好地解决主要致病基因的这些问题^[2]。

1 Meta 分析方法

Meta 分析是现代科学研究中一种新的研究手段,它通过全面搜索已发表的具某一可比特性的文献,用统计合并的方法对具有相同研究目的多个独立的研究结果进行比较和综合分析^[3]。客观真实地反映已经存在的研究结果,从而获得对某一研究问题定性、定量的综合性结论。Meta 分析于 70 年代开始出现于医学健康领域;80 年代研究报告开始增多,并逐渐应用到临床医学的各个领域;90 年代开始在疾病的诊断、治疗、干预及决策等临床各领域得到应用。它通过检索 MEDLINE, EMBASE, BIDS, PUBMED 等电子数据库上所有与主题相关的有统计学上意义的阳性结果的文献,再经过一定研究条件的筛选,对其得到的独立研究的数据进行加权合并,综合估计出平均统计量,对综合估计的统计量进行统计检验和统计判断,计算出其频数的比值比(OR 值)和 95% 可信区间(95%CI),从而更加客观地判断以往关于该主题的研究结果^[4]。由于传统的文献综述仅是一种叙述性研究,研究者总是或多或少地选择引用支持其观点的文献,在解释研究结果时不可避免地有主观性^[5]。Meta 分析作为一种定量的文献分析方法,提供了一种解决有争议和不确定问题的较客观全面的手段,通过增大样本含量来提高检验效能,解决各个研究之间的矛盾问题,比较全面准确地掌握研究现状。目前,Meta 分析已成为循证药疗的重要工具,欧美有些国家已经将 Meta 分析技术应用到新药评审领域,以法规的形式要求申报新药审批资料时,提供用 Meta 分析方法合并的概述性资料。美国已有新药申报资料应用其分析支持增加适应证以及进行亚组分析^[6],欧盟则要求用几个设计较好的临床试验的 Meta 分析结果证明新药的有效性^[7], Meta 分析的证据已经被 WHO 基本药物处正式运用于 WHO 基本药物的筛选工作。

脑卒中是世界上大多数国家成人最常见死亡、致残的原因之一,与冠心病、恶性肿瘤共称世界上三大致死率最高的疾病^[8]。据统计,我国每年脑卒中新发病例约有 200 万人以上,医疗花费 100 亿以上,已成为严重的社会问题,深入研究脑卒中的发病机制具有重要意义。迄今为止,脑卒中遗传致

病基因主要是 ACE 基因、AGT 基因、ApoE 基因、MTHFR 基因、FV 基因、eNOS 基因、ANP 基因等^[9-10],虽然多数研究表明这些基因跟脑卒中中都存在有一定联系,但对脑卒中的主要致病基因的看法还不完全一致,这些基因在脑卒中的发病机制还不是很清楚,需更进一步的科学研究。

2 运用 Meta 分析方法分析脑卒中的致病基因

现代科学研究表明,缺血性脑卒中是多基因病,在多个基因的一般突变中,每一个基因突变对缺血性脑卒中中都发挥一个适度的作用。利用所有可用出版的数据来提高统计力度,Meta 分析将允许似合理的候选基因的排除,来鉴定可信的病因基因,遗传危险因素也将会被定量得更准确^[11]。同时,利用脑卒中的遗传基因的病例对照的资料进行 Meta 分析,也可以为循证医学指导临床提供有力证据^[12]。病例对照研究中,要求必须用足够的几千个样本来检测从小到适中效果的基因,少数个别的基因研究已经达到在这范围的数据,但大多数基因还没有足够的病例对照研究。目前可能由于病例对照分析资料的限制,对于脑卒中的致病基因的鉴别和联合危险因素的量化,其最终结果还不完全一致,有些分析结果还相互矛盾,相信随着资料的积累,采用 Meta 分析来分析多基因在缺血性脑卒中的相互作用会具有更重要的意义。

对缺血性脑卒中中进行 Meta 分析的相关基因主要包括以下几个方面:肾素-血管紧张素系统、凝血系统、同型半胱氨酸代谢系统、内皮一氧化氮合酶系统和脂代谢系统(表 1)。

2.1 ACE 基因

表 1 Meta 分析研究的缺血性脑血管疾病的遗传易感基因

	基因	染色体定位	染色体多态性
肾素-血管紧张素	ACE	17q23	I/D
	AGT	1q42-43	M235T
血液凝固系统	FV	1q21-25	R506N
	FVII	Xq28	R353N
	FXIII	6p24-25	Val34Leu
	prothrombin	11p11-q12	G20210A
高半胱氨酸代谢物	PAI-1	18q21-23	4G/5G
	GPIIb/IIIa	17q21-22	P1A2
	MTHFR	1p36.3	C677T
	eNOS	7q35-36	Glu298Asp
内皮一氧化氮氧化物	ApoE	19q	ApoE2/e3/e4
	ApoB	2p24-pter	Met54Leu
	LPL	8p22	A291G
	Pon1	7q21.3-22.1	Glu192Arg

* 基金项目:国家自然科学基金(3047094),安徽省教委自然科学基金(2003KJ226)

审校:李光武(安徽医科大学神经生物学研究所,合肥,230032)

1 安徽医科大学神经生物学研究所,合肥,230032

作者简介:杨天鹏,男,硕士在读

收稿日期:2005-12-26

ACE 是将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II 的关键酶, 可促进缓激肽的分解, 增加血管张力和促进血管平滑肌细胞的增殖。ACE 基因定位于人染色体 17q23, 有 26 个外显子, 第 16 内含子的 Alu 片段中存在一段插入 I/D 多态性序列。有研究表明 ACE 基因多态性与血液及 T 细胞中的 ACE 活性有关, 且 ACE 基因 DD 型可能与脑梗死有关^[13]。为了证实 ACE 的 I/D 基因多态性与脑卒中的关系, Sharma^[14]通过搜索 MEDLINE 和 BIDS 上所有脑卒中关于 ACE(I/D)多态性的研究, 找出符合条件的 7 个研究共 1196 个病例和 772 个对照进行 Meta 分析, 得出 ACE 基因型 ($\chi^2=2.92, P>0.05$) 或者 I/D 等位基因频率 ($\chi^2=3.28, P>0.05$) 在病例组和对照组没有明显区别, D 等位基因在隐性模型下作为缺血性脑卒中的独立因素的 OR 比数是 1.31 (95%CI: 1.06—1.62, $P=0.01$), 在显性模型下 OR 比数是 1.14 (95%CI: 0.91—1.44, $P=0.26$)。通过 Meta 分析得出 ACE 基因 D 等位基因在隐性状态下是缺血性脑卒中发病的独立危险因素的结论。从而能更客观的证实一直以来认为的 ACE 基因与脑卒中的相关性。

2.2 MTHFR 基因

MTHFR 基因定位于染色体 1p36.3, 其 C677T 碱基突变, 使编码的氨基酸由丙氨酸变成缬氨酸, 导致 MTHFR 缺乏或活性下降, 使 Hcy 水平升高。由同型半胱氨酸代谢异常导致的血中同型半胱氨酸水平升高是脑卒中的独立危险因素。研究表明, MTHFR VV 基因型可能通过增加血中半胱氨酸水平从而增加缺血性脑卒中的危险性, 而血浆 Hcy 水平与血浆叶酸及维生素 B₁₂ 浓度呈负相关, 提示血浆 Hcy 对脑卒中的影响是遗传-环境相互作用的结果^[15]。Kelly 等^[16]通过搜索 MEDLINE 上关于 MTHFR 基因与脑卒中的相关资料进行 Meta 分析。在 16 个研究 1487 例脑卒中病例和 2554 个对照中, Hcy 水平在脑卒中患者是 2.32 μ mol (95%CI: 1.6—3.04, $P<0.001$), 远远高于非脑卒中患者; 在 14 个研究 1769 例脑卒中病例和 7400 例非脑卒中病例中, OR 比数是 1.79 (95%CI: 1.61—2.0, $P<0.001$); 在 19 个研究 2788 例脑卒中个病例和 3962 例非脑卒中病例中, TT 基因型的 OR 比数是 1.23 (95%CI: 0.96—1.58, $P=0.1$)。分析结果显示血浆高 Hcy 与脑卒中的相关性, 且 MTHFR TT 基因型可能对缺血性脑卒中的遗传致病性产生影响。血浆高 Hcy 血症常伴随较低的血浆叶酸盐水平, 而且在低叶酸摄入人群中, TT 基因型明显增加患脑卒中的危险性。中国人有烹调时间过长的习惯, 食物中叶酸大部分被破坏, 属于低叶酸摄入人群, 高 Hcy 血症和 MTHFR 基因多态性可能与中国人脑卒中的关系较为密切。

2.3 ApoE 基因

ApoE 是脂代谢和细胞间胆固醇运输的重要因子。ApoE 基因位于第 19 染色体上, 含有 4 个外显子, 参与体内的脂质转运, 是一个常见的动脉粥样硬化相关基因。ApoE ϵ 4 等位基因与蛛网膜下腔出血有关, 它可以升高血浆胆固醇水平, 加速动脉粥样硬化形成, 使脑卒中的发病率增加^[17], 是血管性疾病如动脉粥样硬化、脑卒中、冠心病和老年痴呆的重要危险性因素。为了进一步论证 ApoE 基因多态性是否是缺血性脑卒中的一个危险因素, McCarron 等^[18]通过搜索 MEDLINE 上关于 ApoE 基因的 9 个研究的 926 例脑缺血性发作的病例和

829 例对照患者进行 Meta 分析, 结果显示 ApoE ϵ 4 等位基因频率病例组明显高于对照组, OR 比数是 1.68 (95%CI: 1.36—2.09, $P<0.001$)。其中 7 个关于 ApoE 基因型的研究中, ApoE4 基因型在病例组比对照组出现更频繁, OR 比数是 1.73 (95%CI: 1.34—2.23, $P<0.001$)。Meta 分析结果, ApoE 等位基因 ϵ 4 和它的基因异构体 ApoE4 在脑卒中的病例组比对照组出现得更频繁, ApoE 基因是缺血性脑卒中的一个危险因素。

2.4 FV 基因

FV 基因为血浆辅助因子, 位于染色体的 1q21—25, 其 Leiden 突变是指 FV 基因 1691 位的核苷酸由 A 替代了 G, 从而使 506 位的氨基酸由谷氨酰胺 Gln 替代了精氨酸 Arg。FV Leiden 突变是引起高凝状态的最常见的遗传因素, 对血栓形成有明显的促进作用, 是缺血性脑卒中的一个重要危险因素^[19]。Wu 等^[20]通过 Meta 分析发现 FV Arg506Gln 突变氏年轻人卒中的危险因素, 尤其是儿童卒中的重要危险因素, 也许因为与成年人动脉粥样硬化不同, 儿童卒中以血管内血栓形成成为关键病理机制。也有研究通过对脑卒中患者 DNA 限制性内切酶的多聚酶链式放大反应显示, 没有证据表明 FV Leiden 突变与缺血性脑卒中及大脑内出血有一定相关性^[21]。Juul 等^[22]通过对哥本哈根市缺血性脑卒中患者的 21 年的跟踪调查和 3 个前瞻性研究, 检测其 FV 基因型、主要心血管危险因素和患病率, 并对其进行 Meta 分析, 得出 OR 比数在缺血性脑卒中的危险性为 0.92 (95%CI: 0.56—1.53, $P=0.1$) 及病例对照组为 0.68 (95%CI: 0.45—1.04, $P=0.1$)。从而得出结论 FV 与缺血性脑卒中中没有密切关联性。目前对于 FV Leiden 突变, 更多的研究者认为是年轻人脑卒中的一个危险因素, 而与一般人群并没有密切关联性。

通过对脑卒中相关致病基因的 Meta 分析, 可知 ACE 基因、ApoE 基因、MTHFR 等基因与脑卒中密切相关, 而 FV 基因等与脑卒中的相关性还需要进一步的研究。Meta 分析可以用等位基因关联的研究来检测一些多基因病症中候选基因的归因危险度, 利用 Meta 分析研究脑卒中的候选基因, 从而鉴定脑卒中的主要致病基因, 提高心脑血管疾病危险因素的预见性。虽然 Meta 分析可以定量地合并多个研究结果, 提高统计效应, 但利用 Meta 分析法来研究脑卒中的致病基因在国内的应用时间还不长, 各种研究采用的研究方法及观察指标等具体操作准则还未形成统一规范, 因此其应用仍受到一定限制。随着循证医学的发展, 统计学方法的先进, Meta 分析在脑卒中基因遗传学研究中的应用会越来越广泛, 它对现代医学诊断以及机制研究也必将发挥更大作用。

参考文献

- [1] 尚蔚, 吴晓东. 基因多态性与脑卒中关联研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3(6): 371—375.
- [2] Ioannidis JP, Lau J. Pooling research results: benefits and limitations of Meta-analysis[J]. Jt Comm J Qual Improv, 1999, 25 (9): 462—469.
- [3] Hinotsu S, Akaza H. Meta-analysis and evidence based medicine[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2002, 29(10): 1705—1710.
- [4] Akobeng AK. Understanding systematic reviews and Meta-analysis[J]. Arch Dis Child, 2005, 90(8): 845—848.

- [5] 耿利, 顾明君. Meta 分析简介[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(8):791—792.
- [6] Anello C. Emerging and recurrent issues in drug development [J]. Stat Med, 1999, 18(17—18):2301—2309.
- [7] Willem K, Scholten M SC, Pharm M PA. Introducing a system for the assessment of quality, safety, and efficacy of herbal medicinal products in the Netherlands [J]. Drug Information J, 2001, 35(2):461—468.
- [8] Szolnoki Z. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke[J]. Methods Mol Med, 2005, 104:241—250.
- [9] Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, et al. Evaluation of the interactions of common genetic mutations in stroke subtypes[J]. J Neurol, 2002, 249(10): 1391—1397.
- [10] Rubattu S, Giliberti R, Russo R, et al. Analysis of the genetic basis of the endothelium—dependent impaired vasorelaxation in the stroke—prone spontaneously hypertensive rat: a candidate gene approach [J]. J Hypertens, 2000, 18(2):161—165.
- [11] Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, et al. Meta—analysis of genetic studies in ischemic stroke:thirty—two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls[J]. Arch Neurol, 2004, 61(11):1652—1661.
- [12] 宋永春. 循证医学——21 世纪的临床医学 [J]. 护理研究, 2001, 15(4):187—190.
- [13] Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, et al. Angiotensin—converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke[J]. Stroke, 1996, 27(9):1521—1523.
- [14] Sharma P. Meta—analysis of the ACE gene in ischaemic stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64(2):227—230.
- [15] Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(9): 1465—1469.
- [16] Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, et al. Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a Meta—analysis[J]. Neurology, 2002, 59(4):529—536.
- [17] Tang J, Zhao J, Zhao Y, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of unfavorable outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Surg Neurol, 2003, 60(5):391—396.
- [18] McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ, et al. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a Meta—analysis[J]. Neurology, 1999, 53(6): 1308—1311.
- [19] Lobato—Salinas Z, Cambra—Lasaosa FJ, Campistol J, et al. Factor V Leiden mutation as a cause of venous thrombosis[J]. Rev Neurol, 2004, 38(2):136—139.
- [20] Wu AH, Tsongalis GJ. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases [J]. Am J Cardiol, 2001, 87(12):1361—1366.
- [21] Buyru N, Altinisik J, Somay G, et al. Factor V Leiden mutation in cerebrovascular disease [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2005, 11(3):339—342.
- [22] Juul K, Tybjaerg—Hansen A, Steffensen R, et al. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 Meta—analyses[J]. Blood, 2002, 100(1):3—10.

· 综述 ·

我国脑卒中社区康复的探讨

张 敬¹ 刘世文¹ 李贞兰¹ 蔺 勇^{1,2}

脑卒中是指一组急性脑血管病,是由于急性脑动脉破裂或栓塞,导致局部或全脑神经功能障碍持续时间超过 24h 或者死亡,主要包括脑出血、脑梗死和蛛网膜下腔出血。其发病率、患病率、死亡率、致残率、复发率均高,在我国分别为 219/10 万,719/10 万,116/10 万及 80%,40%^[1]。随着我国经济的迅速发展,人们的生活方式发生了很大变化,膳食结构的不合理,人群中高血压患病率的不断上升,人口老龄化的问题,对脑卒中的发病影响也很大,脑卒中的发病率还有上升的趋势^[2]。本文旨在通过文献综述探讨以脑卒中为例的社区康复现状及进展,为今后普及社区脑卒中康复工作提供依据。

1 社区康复概述

1.1 社区康复与社区卫生服务的关系

1994 年,国际劳工组织联合发表的《关于残疾人社区康复的联合意见书》进一步明确了社区康复的康复目标、概念

和实施方式。指出:社区康复是在社区内促进所有残疾人康复并享受均等机会和融入社会的一项战略;社区康复的实施有赖于残疾人自己及其家属所在社区以及卫生、教育、劳动就业与社区康复等部门共同努力;社区康复可持续性发展的关键是务实、灵活、支持、协作等。吴春容等^[3]根据我国特点提出:社区康复和社区卫生服务都是社区建设的重要组成部分。社区卫生服务由民政部门牵头分管,内容包括老年人服务、残疾人服务、优抚对象服务、便民利民服务和下岗职工再就业等。社区康复是由党政领导、残联负责协调和实施、各部门分工协作,以康复机构为指导、基层康复站为基础、残疾人

1 吉林大学第一医院康复医学科,长春市新民大街,130021

2 通讯作者: 蔺勇(吉林大学第一医院康复医学科,长春市新民大街,130021)

作者简介:张敬,女,硕士

收稿日期:2005-12-20