

清道夫受体 B1 基因 (*SCARB1*) 变异与心血管疾病发病风险关联的 Meta 分析



何盼¹, 范思宇¹, 智宏², 王莉娜¹

1. 东南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (南京 210009)

2. 东南大学附属中大医院心血管内科 (南京 210009)

【摘要】 目的 系统评价清道夫受体 B1 基因 (*SCARB1*) 变异与心血管疾病 (CVD) 发病风险的相关性。方法 计算机检索 PubMed、Web of Science、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 检索时限均从建库截至 2017 年 12 月 31 日。由两位研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 个研究, 报告了 *SCARB1* 基因 rs5888 C/T 多态性、rs4238001 G/A 多态性和 rs10846744 G/C 多态性与心血管疾病易感性的相关性。Meta 分析结果显示, rs10846744 G/C 多态性与心血管疾病发病风险相关 [G vs. C: OR=1.30, 95%CI (1.11, 1.52), $P=0.001$], 但 rs5888 C/T 多态性 [C vs. T: OR=0.97, 95%CI (0.86, 1.09), $P=0.627$] 和 rs4238001 G/A 多态性 [G vs. A: OR=0.87, 95%CI (0.64, 1.17), $P=0.344$] 与心血管疾病发病风险不相关。亚组分析结果显示: rs5888 C/T 多态性与非亚洲人群 CVD 的发病风险相关 [C vs. T: OR=0.82, 95%CI (0.68, 0.99), $P=0.040$]。结论 *SCARB1* rs10846744 G/C 多态性与 CVD 发病风险相关。但受纳入研究的数量和质量的限制, 上述结论尚待开展更多高质量研究予以验证。

【关键词】 清道夫受体 B1; *SCARB1*; 心血管疾病; 基因多态性; Meta 分析

The association between scavenger receptor class B1 (*SCARB1*) polymorphisms and susceptibilities of cardiovascular diseases: a meta-analysis

HE Pan¹, FAN Siyu¹, ZHI Hong², WANG Lina¹

1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, P.R.China

2. Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, 210009, P.R.China

Corresponding author: WANG Lina, Email: lnwang@seu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the relationships between the Scavenger Receptor Class B1 (*SCARB1*) polymorphisms and the susceptibility of cardiovascular diseases. **Methods** Databases including PubMed, Web of Science, CNKI, WanFang Data and VIP databases were searched from inception to December 31st 2017 to collect the case-control studies on the relationships between Scavenger Receptor Class B1 (*SCARB1*) polymorphisms and the susceptibility of cardiovascular diseases. After the paper screening, data extraction, and assessment of bias risk, the meta-analysis was conducted by Stata 12.0 software. **Results** Totally, 12 studies were included and related to *SCARB1* rs5888C/T, rs4238001 G/A and rs10846744 G/C polymorphisms. The results of meta-analysis showed that there was no significant association between rs5888 C/T polymorphism and the susceptibility of cardiovascular diseases (C vs. T: OR=0.97, 95%CI 0.86 to 1.09, $P=0.627$), neither of rs4238001 G/A (G vs. A: OR=0.87, 95%CI 0.64 to 1.17, $P=0.344$). But rs10846744 G/C polymorphism was significantly associated with cardiovascular diseases risk susceptibility (G vs. C: OR=1.30, 95%CI 1.11 to 1.52, $P=0.001$). Subgroups analysis showed that, for non-Asian subjects, there was a significant association between rs5888 C/T polymorphism and the susceptibility of cardiovascular diseases (C vs. T: OR=0.82, 95% CI 0.68 to 0.99, $P=0.040$). **Conclusion** *SCARB1* rs10846744 G/C variant might be associated with the risk of CVD. For the quantity and quality limitation of the included studies, the conclusion has to be verified by more large-scale high quality studies.

【Key words】 Scavenger Receptor Class B1; *SCARB1*; Cardiovascular Disease; Polymorphism; Meta-analysis

DOI: 10.7507/1672-2531.201803061

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81673259); 江苏省自然科学基金项目 (编号: BK20161435)

通信作者: 王莉娜, Email: lnwang@seu.edu.cn

近年来心血管疾病 (CVD) 的危害日益严重。2016 年全球心脑血管疾病死亡人数为 1 760 万, 与 2006 年相比增加了 14.5%^[1]。《中国心血管病报告 2017》报告显示心血管疾病位居中国城乡居民总死亡原因首位; 2017 年中国心血管疾病现患人数高达 2.9 亿, 其中高血压患者为 2.7 亿, 脑卒中患者为 1 300 万, 冠心病患者为 1 100 万^[2]。

传统认为 CVD 危险因素有吸烟、饮酒、血脂异常、血压异常、糖尿病和年龄等^[3]。随着分子生物技术快速进展, 有研究发现多种大分子物质参与了心血管疾病的发生发展, 如清道夫受体 B1 (SRB1), 其机制包括: SRB1 介导肝脏摄取和胆汁分泌高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 从而促进胆固醇逆转运, 致使脂蛋白聚集减缓^[4], 高级糖基化终产物与 SRB1 结合, 抑制 SRB1 对 HDL-C 的摄取, 导致糖尿病诱导动脉粥样硬化进程加快, 说明 SRB1 具有抗动脉粥样硬化作用^[4]; HDL-C 与 SRB1 结合活化内皮一氧化氮合酶, 增加内皮一氧化氮的生成, 抑制 CVD 的发病进程; SRB1 表达降低会使泡沫细胞增加^[5], 加速心血管疾病发生发展等。有实验证明 SCARB1 突变影响其 RNA 的二级结构, 降低了 SRB1 蛋白的表达^[6], 使脂蛋白 (a) 的水平升高, 进而影响 CVD 的发病^[7], 并且在脂蛋白受体敲除小鼠中, 发现 SRB1 缺失可导致冠状动脉粥样硬化和缺血性心脏病^[8]。

目前认为 CVD 发病是遗传因素与生活环境相互作用的结果, 其发病率在不同生活方式、种族、性别、年龄的人群中存在明显差异。CVD 易感性受个体所携带基因遗传多态性影响。但目前国内外有关 SCARB1 突变与心血管疾病易感性关联的研究结果并不一致, 如韩国人群中 rs5888 T 等位基因是冠心病的保护因素^[9], 但其在中国人人群中却与冠心病和心梗发生无^[10]。本研究将对国内外公开发表的 SCARB1 多个位点多态性与心血管病风险的关联研究进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 病例组: 经临床确诊为 CVD 的患者; 对照人群: 非 CVD 人群。

1.1.3 暴露因素 清道夫受体 B1 (SRB1) 基因 SCARB1 突变。

1.1.4 结局指标 CVD 发病风险。

1.1.5 排除标准 ① 重复发表的文献; ② 未提供

基因型分布情况和主要结局等数据。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 检索时限均从建库截至 2017 年 12 月 31 日。中文检索词包括: B 族 I 型清道夫受体、心血管疾病及基因多态性; 英文检索词包括: scavenger receptor class B type I protein、SCARB1、SRB1、cardiovascular diseases、heart disease、mutation 及 genetic。为提高文章的查全率, 英文检索词用 MeSH 给出的主题词进行替换。同时手工检索纳入文献的参考文献。文种仅限于中文和英文, 如果存在重复发表的问题则保留数据最全、随访最长的资料。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立筛选文献, 提取资料, 若遇分歧则请第 3 位研究者予以评判。提取内容包括第一作者、文献发表年份、基因位点、样本量、种族、病例组和对照组的基因型分布等。

1.4 纳入研究偏倚风险评价

由 2 位研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 独立对纳入的文献进行偏倚风险评价

1.5 统计分析

应用 Microsoft Excel 2010 软件建立数据库, 双人录入, 进行校对。Meta 分析软件采用 Stata 12.0 软件。通过计算各研究的合并 OR 值及 95%CI 来评估 SCARB1 变异与心血管疾病易感性之间的关系。对纳入文献的对照组基因型分布频率进行卡方检验, 判断其是否符合 Hardy-Weinberg 平衡 (HWE)。P 值 > 0.05 时, 符合 HWE, 说明样本具有

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 Cardiovascular diseases[MeSH]
#2 scavenger receptor class B type I protein, human
#3 CD36 AND LIMPII analogous-1 protein, human
#4 SR-BI protein, human
#5 SRB1 protein, human
#6 CLA-1 protein, human
#7 scavenger receptor class B, member 1, human
#8 SCARB1
#9 SRB1
#10 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND
#7 AND #8 AND #9 AND Humans[MeSH]
```

群体代表性。根据 Q 检验统计量及 I^2 值分析研究间的异质性来选择相应合并方法。用敏感性分析评估 Meta 分析合并结果的稳定性和可靠性。用 Egger's 检验判断纳入文献是否存在发表偏倚。采用 TSA 软件进行序贯分析, 获得 Meta 分析具有显著统计学意义所需的样本量, 以判断结果是否存在假阳性。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 628 篇文献, 经过逐层筛选, 最终纳入 12 个研究^[9-20]。由于涉及 SCARB1 基因 rs10744182、rs838893、rs2278986 位点多态性的文献仅有 1 篇, 涉及 intron 5 (C→T, at intron position 55) 位点多态性的研究仅有 2 篇, 以上位点均不适合进行 Meta 分析, 故舍弃。最终共 11 篇^[9-18, 20]文献涉及 rs5888 位点, 有 4 篇^[12, 15, 19, 20]文献涉及 rs4238001 位点, 有 2 篇^[10, 16]文献涉及 rs10846744 位点。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果见表 1, 纳入研究的病例组和对照组基因型分布频数

见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 SCARB1 基因 rs5888 C/T、rs4238001 G/A、rs10846744 G/C 位点变异与 CVD 关联分析

2.3.1.1 SCARB1 rs5888 C/T 纳入 11 个研究^[9-18, 20], 病例组 4 693 例, 对照组 6 094 例。等位基因模型 (C vs. T) [OR=0.97, 95%CI (0.86, 1.09), $P=0.627$]、纯合子模型 (CC vs. TT) [OR=1.00, 95%CI (0.77, 1.31), $P=1.000$]、杂合子模型 (CC vs. CT) [OR=1.02, 95%CI (0.93, 1.11), $P=0.702$]、隐性模型 (CC+CT vs. TT) [OR=1.00, 95%CI (0.76, 1.31), $P=0.877$]和显性模型 (CC vs. CT+TT) [OR=0.99, 95%CI (0.88, 1.11), $P=0.852$]的 Meta 分析结果显示 SCARB1 rs5888 C/T 和 CVD 发病不相关 (表 3)。

2.3.1.2 SCARB1 rs4238001 G/A 纳入 4 个研究^[12, 15, 19, 20], 病例组 1 226 例, 对照组 841 例。等位基因模型 (G vs. A) [OR=0.87, 95%CI (0.64, 1.17), $P=0.344$]、纯合子模型 (GG vs. AA) [OR=0.97, 95%CI (0.49, 1.91), $P=0.924$]、杂合子模型 (GG vs. GA) [OR=0.87, 95%CI (0.68, 1.11), $P=0.257$]、隐性模型 (GG+GA vs. AA) [OR=1.01, 95%CI (0.52, 1.96), $P=0.972$]和显性模型 (GG vs. GA+AA) [OR=0.87,

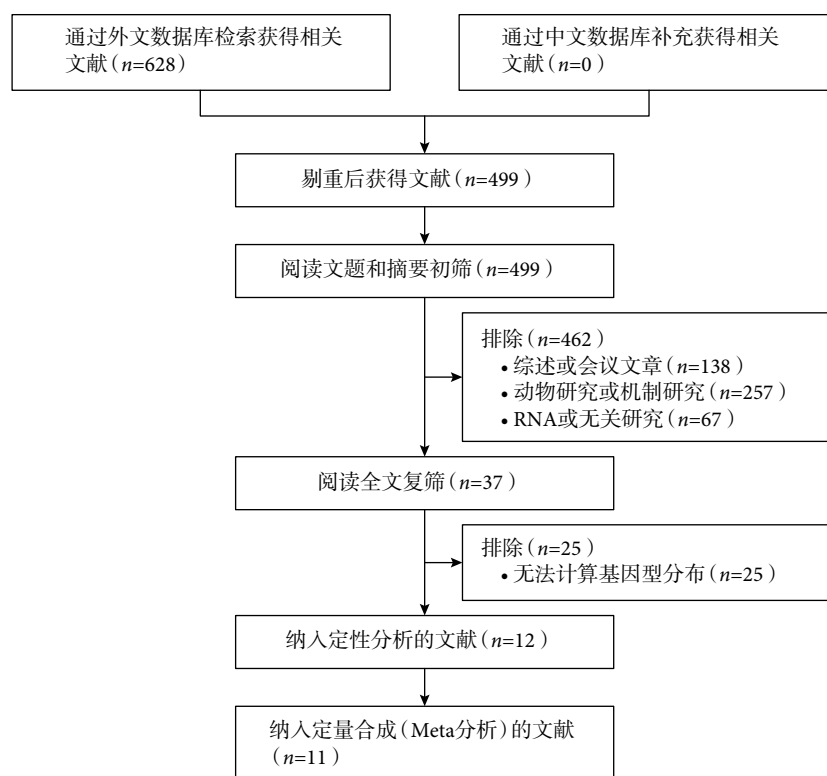


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=254$)、Web of Science ($n=374$)、CNKI ($n=107$)、WanFang Data ($n=6$)、VIP ($n=59$)

表 1 纳入文献的基本特征和偏倚风险评价结果

纳入研究	国家	疾病种类	平均年龄 (C/T, 岁)	BMI (C/T, kg/m ²)	种族	P _{HWE}	对照来源	NOS 评分 (分)
Yoon 2003 ^[9]	韩国	①	58.0±7.5/67.04±9.52	23.40±2.80/24.70±2.80	亚洲	0.001	HCC	6
Zeng 2017 ^[10]	中国	①②	67.04±9.52/66.95±11.17	NA	亚洲	0.068	PCC	7
Wu 2013 ^[11]	中国	①③	61.48±10.85/62.27±10.55	22.42±2.88/24.00±3.24	亚洲	0.210	NA	6
Ritsch 2007 ^[12]	澳大利亚	④	67.1±10.6/66.8±10.6	27.0±4.0/26.7±4.1	非亚洲	0.486	HCC	6
Goodarzynejad 2016 ^[13]	伊朗	⑤	45.6±6.1/45.6±5.9	29.7±4.9/29.7±5.4	亚洲	0.044	HCC	6
Yin 2012 ^[14]	中国	⑥	47.9±11.5/49.1±16.0	22.3±2.55/22.9±3.41	亚洲	0.040	NA	6
Rejeb 2012 ^[15]	突尼斯	⑦	59.4±11.9/60.6±10.6	NA	非亚洲	0.087	HCC	6
Ayhan 2017 ^[16]	土耳其	①	57.07±10.75/59.96±6.82	28.24±5.10/22.9±3.41	非亚洲	0.070	NA	6
ArulJothi 2017 ^[17]	印度	⑧⑨	51.6±1.7/53.1±1.2	NA	亚洲	0.011	HCC	6
Stanislovaitiene 2013 ^[18]	立陶宛	⑧	NA	NA	非亚洲	0.602	PCC	6
莫丹衡 2013 ^[19]	中国	⑩⑪	50.00±6.93/59.63±9.27	22.30±2.85/23.08±2.17	亚洲	0.999	NA	6
畅晓燕 2012 ^[20]	中国	①	55.80±7.72/60.55±8.42	24.66±2.90/25.16±9.89	亚洲	0.097	HCC	6

T: 病例组; C: 对照组; ① 冠心病; ② 脑梗死; ③ 缺血性脑卒中; ④ 外周动脉疾病; ⑤ 早发性冠心病; ⑥ 高血压; ⑦ 严重冠状动脉狭窄疾病; ⑧ 心肌梗死; ⑨ 高胆固醇血症; ⑩ 急性脑梗死; ⑪ 脑出血; P_{HWE}: Hardy-Weinberg 检验的 P 值; HCC: 以医院为对照; PCC: 以健康人群为对照; NA: 数据无法获得。

表 2 心血管疾病病例组和对照组 SCARB1 3 个突变位点各基因型频数分布

纳入研究	疾病种类	C/T (例)		
		11	12	22
rs5888C/T				
Yoon 2003 ^[9]	①	61/61	37/25	21/0
Zeng 2017 ^[10]	①	183/160	104/114	25/21
Zeng 2017 ^[10]	②	183/173	104/104	25/25
Wu 2013 ^[11]	①	324/324	228/224	30/53
Wu 2013 ^[11]	③	324/290	228/212	30/31
Ritsch 2007 ^[12]	④	101/107	170/118	83/59
Goodarzynejad 2016 ^[13]	⑤	195/162	281/259	70/84
Yin 2012 ^[14]	⑥	386/371	267/277	29/22
Rejeb 2012 ^[15]	⑦	34/105	58/96	12/11
Ayhan 2017 ^[16]	①	16/12	22/30	20/9
ArulJothi 2017 ^[17]	⑧	35/32	97/71	30/45
ArulJothi 2017 ^[17]	⑨	35/19	97/50	30/33
Stanislovaitiene 2013 ^[18]	⑧	696/163	944/233	336/67
畅晓燕 2012 ^[20]	①	86/239	54/121	3/10
rs4238001G/A				
Ritsch 2007 ^[12]	④	283/284	68/65	3/5
Rejeb 2012 ^[15]	⑦	41/85	55/108	8/19
莫丹衡 2013 ^[19]	⑩	91/127	27/22	2/0
莫丹衡 2013 ^[19]	⑪	91/116	27/24	2/1
畅晓燕 2012 ^[20]	①	142/360	1/10	0/0
rs10846744G/C				
Zeng 2017 ^[10]	①	83/60	137/116	92/119
Zeng 2017 ^[10]	②	83/74	137/111	92/117
Ayhan 2017 ^[16]	①	33/31	21/18	4/3

T: 病例组; C: 对照组; 11: 野生纯合子; 12: 杂合子; 22: 突变纯合子; ① 冠心病; ② 脑梗死; ③ 缺血性脑卒中; ④ 外周动脉疾病; ⑤ 早发性冠心病; ⑥ 高血压; ⑦ 严重冠状动脉狭窄疾病; ⑧ 心肌梗死; ⑨ 高胆固醇血症; ⑩ 急性脑梗死; ⑪ 脑出血。

95%CI (0.69, 1.11), P=0.258]的 Meta 分析结果显示 SCARB1 rs4238001 G/A 和 CVD 发病不相关(表 3)。

2.3.1.2 SCARB1 rs10846744 G/C 纳入 2 个研究^[10,16], 病例组 649 例, 对照组 682 例。等位基因模型 (G vs. C) [OR=1.30, 95%CI (1.11, 1.52), P=0.001]、纯合子模型 (GG vs. CC) [OR=1.55, 95%CI (1.16, 2.08), P=0.003]、隐性模型 (GG+GC vs. CC) [OR=1.54, 95%CI (1.22, 1.95), P=0.000]的 Meta 分析结果显示 SCARB1 rs10846744 G/C 能增加 CVD 发病风险。杂合子模型 (GG vs. GC) [OR=1.01, 95%CI (0.77, 1.33), P=0.921]和显性模型 (GG vs. GC+CC) [OR=1.21, 95%CI (0.94, 1.55), P=0.132]的 Meta 分析结果显示 SCARB1 rs10846744 G/C 与 CVD 发病不相关(表 3)。

2.3.2 敏感性分析 本文对上述 5 个位点 5 个基因模型的合并效应量进行了敏感性分析。以 rs5888 等位基因模型敏感度分析为例, 在逐一排除文献后, Meta 分析结果变化不大, 结果可信度较高(图 2)。

2.3.3 发表偏倚评价 以等位基因模型为例, 分别评价 rs5888 C/T、rs4238001 G/A、rs10846744 G/C 的发表偏倚, P 值均大于 0.05, 无明显发表偏倚, 见表 4。

2.3.4 不同人群来源的亚组分析 SCARB1 rs5888 C/T 具有 5 种基因模型, 根据研究对象来源进行亚组分析, 结果显示, 在非亚洲人中, 等位基因模型 (C vs. T) [OR=0.82, 95%CI (0.68, 0.99), P=0.040]、纯合子模型 (CC vs. TT) [OR=0.66, 95%CI (0.46, 0.95), P=0.026]、隐性模型 (CC+CT vs. TT) [OR=0.71, 95%CI (0.57, 0.88), P=0.002]与 CVD 发病风险降低有关(图 3)。

表 3 SCARB1 基因 3 位点变异与心血管病的关联分析

基因模型	纳入研究数	病例组/对照组	异质性检验		合并模型	Meta 分析结果	
			P	I ²		OR (95%CI)	P
rs5888 C/T	11	4 693/6 094					
C vs. T			0.000	69.3%	R	0.97 (0.86, 1.09)	0.627
CC vs. TT			0.001	62.6%	R	1.00 (0.77, 1.31)	1.000
CC vs. CT			0.392	5.4%	F	1.02 (0.93, 1.11)	0.702
CC+CT vs. TT			0.000	70.3%	R	1.00 (0.76, 1.31)	0.877
CC vs. CT+TT			0.072	38.2%	F	0.99 (0.88, 1.11)	0.852
rs4238001G/A	4	1 226/841					
G vs. A			0.141	42.1%	R	0.87 (0.64, 1.17)	0.344
GG vs. AA			0.438	0.0%	F	0.97 (0.49, 1.91)	0.924
GG vs. GA			0.348	10.3%	F	0.87 (0.68, 1.11)	0.257
GG+GA vs. AA			0.471	0.0%	F	1.01 (0.52, 1.96)	0.972
GG vs. GA+AA			0.231	28.6%	F	0.87 (0.69, 1.11)	0.258
rs10846744G/C	2	649/682					
G vs. C			0.372	0.0%	F	1.30 (1.11, 1.52)	0.001
GG vs. CC			0.531	0.0%	F	1.55 (1.16, 2.08)	0.003
GG vs. GC			0.664	0.0%	F	1.01 (0.77, 1.33)	0.921
GG+GC vs. CC			0.700	0.0%	F	1.54 (1.22, 1.95)	0.000
GG vs. GC+CC			0.477	0.0%	F	1.21 (0.94, 1.55)	0.132

R: 随机效应模型; F: 固定效应模型。

表 4 SCARB1 三个突变位点发表偏倚 (Egger's test)

位点	t	P
rs5888 C/T	-1.35	0.202
rs4238001 G/A	0.94	0.415
rs10846744 G/C	-1.34	0.409

2.3.5 序贯试验分析 (trial sequential analysis, TSA) 对期望信息量 (required information size, RIS) 的计算采用先验差异来校正信息量, 我们定义相对危险度减少率 (relative risk reduction, RRR) 为 30%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 来进行计算。只有 rs10846744 隐性模型穿过了 TSA 界值线且到达最大样本估计量值 (图 4)。rs4238001 等位基因模型、杂合子模型、显性模型没有穿过 TSA 界值线但达到了最大样本估计量值, 即 rs4238001 位点等位基因模型、杂合子模型、显性模型基因突变与 CVD 的易感性无统计学关联, 结果未列出; rs4238001 纯合子模型、隐性模型没有穿过 TSA 界值线且没有到达最大样本估计量值, 说明当前证据并不充分, 需要扩大样本量进行后续研究 (图 5)。

3 讨论

SCARB1 基因编码人类清道夫受体 B1 (SRB1), SRB1 促进胆固醇的逆转运, 参与脂蛋白的代谢^[21, 22], 且其蛋白质的适当表达具有抗动脉粥样硬化的作用^[23], 该基因多态性可能影响 SRB1 表达水

平, 从而间接影响血清脂质水平, 改变心血管疾病的遗传易感性。

本研究系统评价了 12 个研究中 SCARB1 基因中的三个位点 rs5888 C/T、rs4238001 G/A、rs10846744 G/C 变异与 CVD 的易感性关联研究。Meta 分析结果发现携带 rs10846744C 等位基因的个体发生心血管疾病的风险上升 30%, 但 rs5888、rs4238001 位点与心血管疾病的易感性无显著关联。对 rs5888 位点进行亚组分析, 结果发现非亚洲人携带 T 等位基因的个体发生 CVD 的风险下降了 18%。

rs5888 位于 SCARB1 基因外显子 8, 是发生在编码序列上的一种同义突变 (A350A)^[24], 且为冠状动脉疾病发生的危险因素^[25]。有研究表明 rs5888 TT 基因型携带者与超重/肥胖有交互作用且会增加收缩压 (SBP) 和脉压 (PP)^[26]。rs5888 位点突变仅增加了女性下肢血管病变的发病率^[12], 表明其与雌激素调控之间可能存在相互作用。虽然多数研究认为 rs5888 位点与 CVD 关联无统计学意义, 但仍有研究表明 rs5888 位点突变在韩国人和突尼斯人中有抗动脉粥样硬化作用^[9, 15]。出现不同结果的原因可能与不同种族人群遗传易感性不同, 基因与基因、基因与环境之间存在交互作用有关。

rs4238001 位于 SCARB1 基因的外显子 1, 是发生在编码序列上的一种错义突变 (Gly2Ser)^[27]。体质指数 (BMI) 和 rs4238001 位点是 SRB1 水平的独

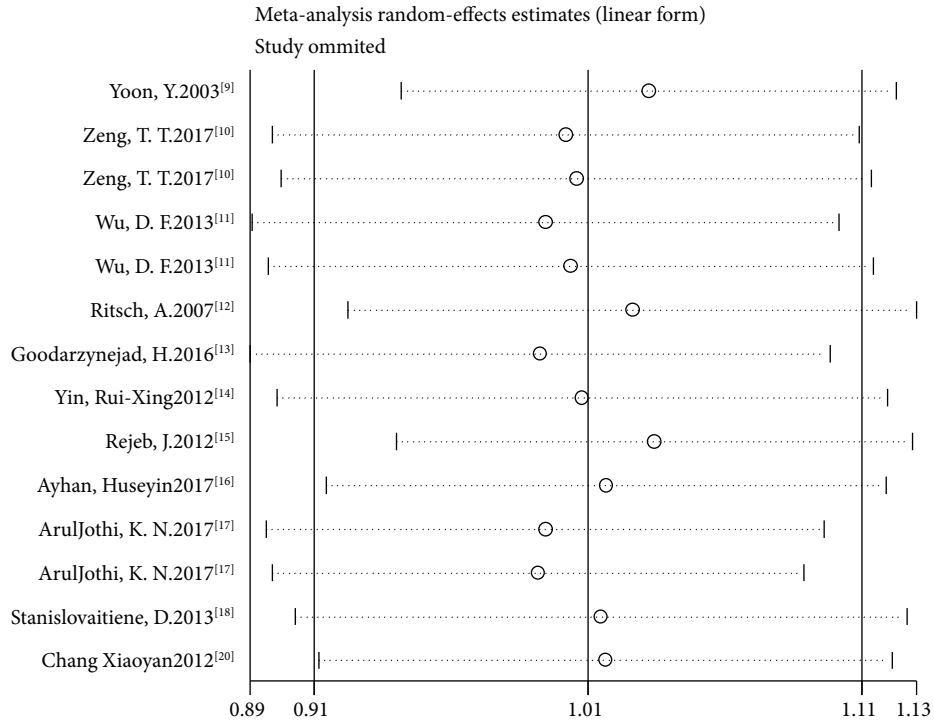


图2 SCARB1 基因 rs5888 C/T 等位基因模型敏感度分析

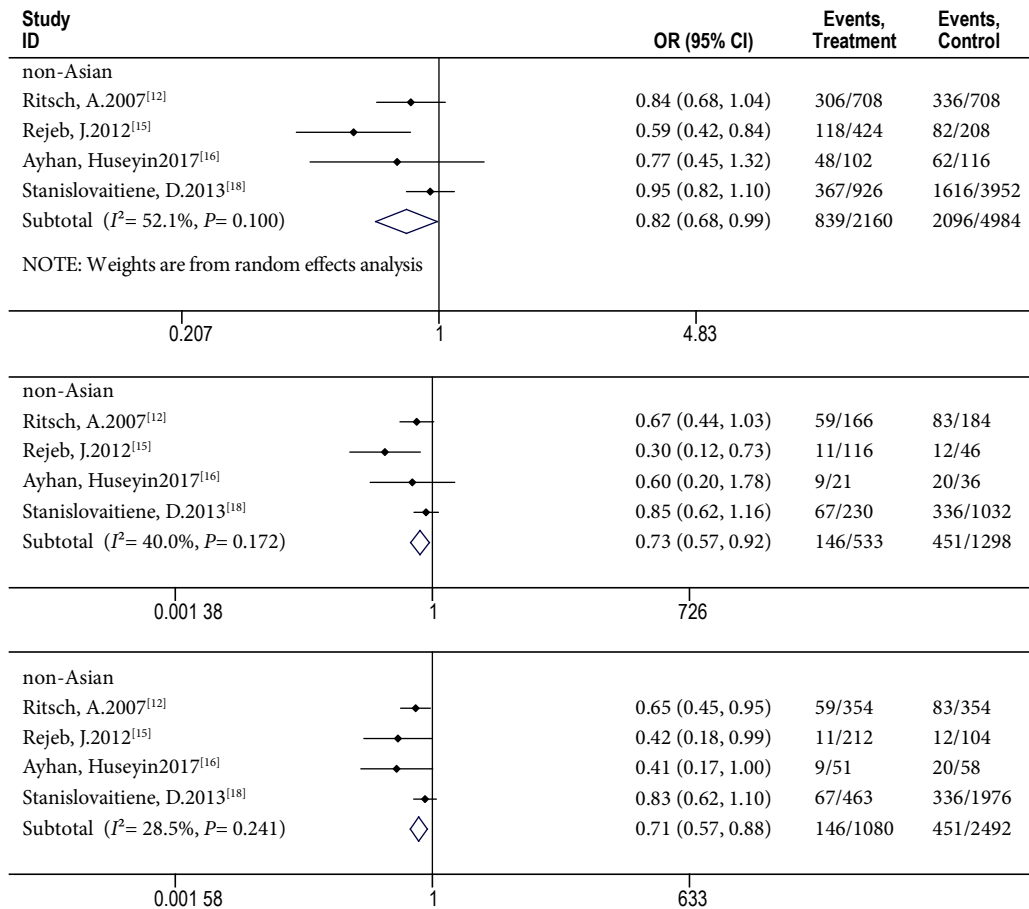


图3 rs5888 等位基因、纯合子、隐性模型亚组分析结果

立预测因子^[28]。有研究发现男性 rs4238001 A 等位基因携带者 HDL-C 水平较高和 LDL-C 水平较低，

而在女性人群中无此现象，表明雌激素对 SCARB1 的表达起调控作用^[29]。与此相反，Manichaikul 等^[30]

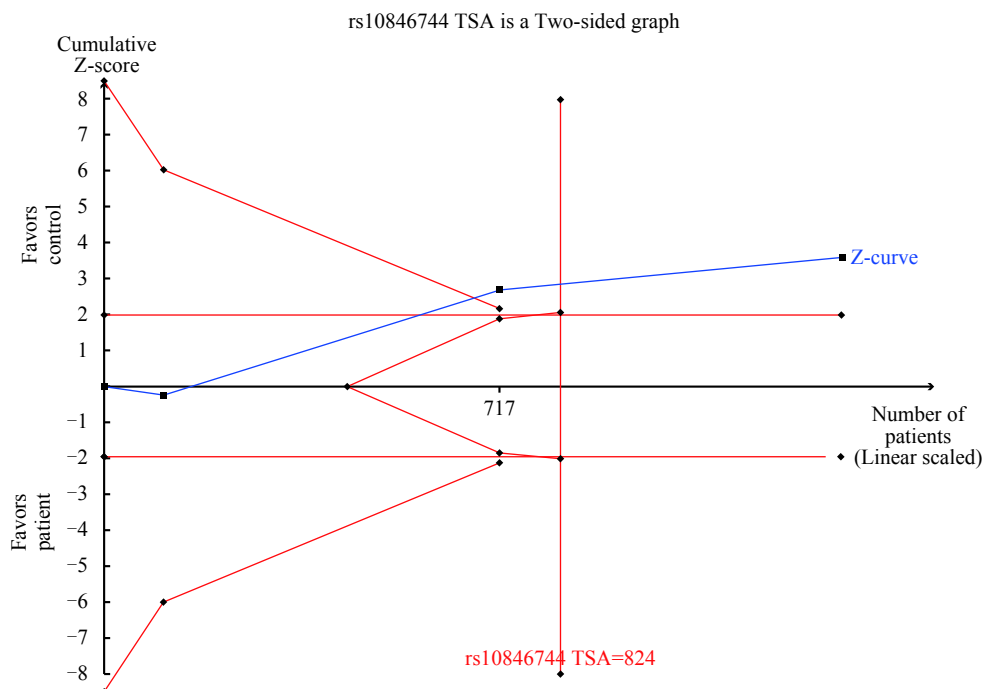


图4 rs10846744 隐性模型 TSA 分析

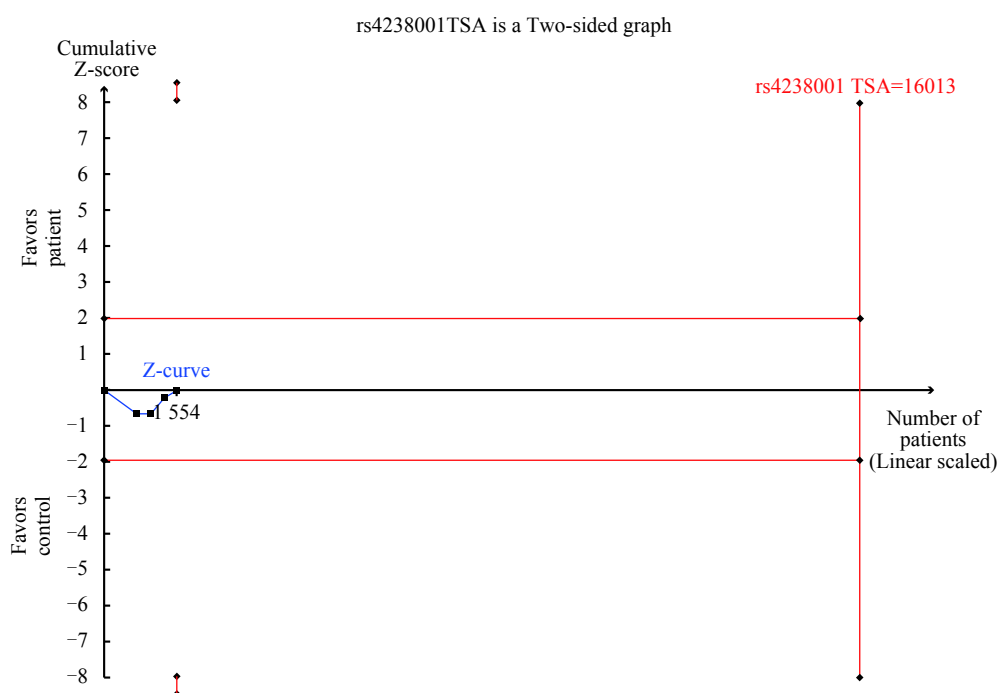


图5 rs4238001 隐性模型 TSA 分析

在多种族动脉粥样硬化研究 (MESA) 中, 未发现男性 rs4238001 A 等位基因突变对 HDL-C 水平有影响, 这可能与其它未知因素有关。此外, 体外实验发现 rs4238001 突变与 SRB1 的降解有显著的相关性^[31]。莫丹衡等^[32]在中国湖南地区汉族人群发现 rs4238001 突变与脑出血无关联。本研究亦未见 rs4238001 G/A 突变与 CVD 发病风险存在显著关联。

rs10846744 位于 SCARB1 基因内含子 1 中, 在

rs4238001 下游, 这两个位点表现出一定的连锁不平衡, 与血管特异性的炎症标志物脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 表达相关^[33]。Naj 等^[34]发现 rs10846744 C 等位基因突变不仅与不同种族/民族的颈总动脉厚度 (CCIMT) 显著相关, 也与脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 的活性相关。有研究发现 rs10846744 的最小等位基因频率在欧洲混血人群与华裔美国人群之间有显著差异^[35], 表明其突变

可能与种族有关。还有研究显示在汉族人群中,与非冠心病组相比,冠心病组 rs10846744 C 等位基因频率较高,表明 rs10846744 突变可能增加汉族人群的冠心病风险^[10],与本研究结果一致。

本研究严格遵守系统评价步骤,对原始文献进行偏倚风险评价,并对 Meta 分析结果进行了敏感度分析和序贯试验分析,充分论证了本研究结果较为可靠,但仍不能排除以下局限性:首先,对于 rs4238001 纳入的文献数量太少,需要进一步扩大样本验证;其次,对于 rs5888 位点虽进行了亚组分析,但在非亚洲亚组中仍然发现纳入文献明显的无法解释来源的异质性;第三,虽然纳入心血管疾病种类繁多,但针对单种疾病的文献数量较少,未进行亚组分析,疾病种类带来的异质性无法评估;最后,因为并非所有纳入的文献都提供了校正后的 OR 值和 95%CI,所以本次 Meta 分析未对潜在混杂因素进行调整。众所周知,还有许多其他非遗传因素可能影响 CVD 发病风险,如基因-基因或基因-环境间的相互作用。本研究无法获得其他相关数据,因此上述基因多态性对心血管疾病易感性的作用可能被掩盖或被放大。此外,尽管未见显著的发表偏倚,但仍然不能排除灰色论文以及未发表数据所带来的影响。

总之,本研究结果发现: SCARB1 rs10846744 G/C 多态性与 CVD 发病风险相关。受纳入研究的数量和质量限制,上述结论仍需要更多大样本量和基于不同种族的高质量研究来予以证实。

参考文献

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1211-1259.
- 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- Van EM, Pennings M, Hoekstra M, et al. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(3): 307-315.
- Ohgami N, Miyazaki A, Sakai M, et al. Advanced glycation end products (AGE) inhibit scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport: a new crossroad of AGE to cholesterol metabolism. *J Atheroscler Thromb*, 2003, 10(1): 1-6.
- Chen L, Zhang J, Deng X, et al. Lysophosphatidic acid directly induces macrophage-derived foam cell formation by blocking the expression of SRBI. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 587-594.
- Constantineau J, Greason E, West M, et al. A synonymous variant in scavenger receptor, class B, type I gene is associated with lower SR-BI protein expression and function. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 177-182.
- Yang XP, Sethi A, Yanek LR, et al. SCARB1 gene variants are associated with the phenotype of combined high high-density lipoprotein cholesterol and high lipoprotein (a). *Circ-Cardiovasc Gene*, 2016, 9(5): 408-418.
- Liao J, Guo X, Wang M, et al. Scavenger receptor class b type 1 deletion led to coronary atherosclerosis and ischemic heart disease in low-density lipoprotein receptor knockout mice on modified western-type diet. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(2): 133-146.
- Yoon Y, Song J, Hong SH, et al. Analysis of multiple single nucleotide polymorphisms of candidate genes related to coronary heart disease susceptibility by using support vector machines. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(4): 529-534.
- Zeng TT, Tang DJ, Ye YX, et al. Influence of SCARB1 gene SNPs on serum lipid levels and susceptibility to coronary heart disease and cerebral infarction in a Chinese population. *Gene*, 2017, 626: 319-325.
- Wu DF, Yin RX, Cao XL, et al. Scavenger receptor class B type 1 gene rs5888 single nucleotide polymorphism and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke: a case-control study. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12): 1771-1777.
- Ritsch A, Sonderegger G, Sandhofer A, et al. Scavenger receptor class B type I polymorphisms and peripheral arterial disease. *Metabolism*, 2007, 56(8): 1135-1141.
- Goodarzynejad H, Boroumand M, Behmanesh M, et al. The rs5888 single nucleotide polymorphism in scavenger receptor class B type 1(SCARB1) gene and the risk of premature coronary artery disease: a case-control study. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 7.
- Yin RX, Wu JZ, Liu WY, et al. Association of several lipid-related gene polymorphisms and blood pressure variation in the Bai Ku Yao population. *Am J Hypertens*, 2012, 25(8): 927-936.
- Rejeb J, Omezzine A, Boumaiza I, et al. Association of three polymorphisms of scavenger receptor class BI gene (exon8, exon1, intron5) with coronary stenosis in a coronary Tunisian population. *Gene*, 2012, 511(2): 383-388.
- Ayhan H, Gormus U, Isbir S, et al. SCARB1 Gene Polymorphisms and HDL Subfractions in Coronary Artery Disease. *In Vivo*, 2017, 31(5): 873-876.
- Aruljothi KN, Abinaya M, Abirami BS, et al. SCARB1 rs5888 c.1050C>T polymorphism and the risk of hypercholesterolemia and myocardial infarction in Indian Tamil population. *Pak J Zool*, 2017, 49(3): 1019-1024.
- Stanislovaitiene D, Lesauskaite V, Zaliuniene D, et al. SCARB1 single nucleotide polymorphism (rs5888) is associated with serum lipid profile and myocardial infarction in an age- and gender-dependent manner. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 24.
- 莫丹衡. SR-BI 基因 G4A 多态性与脑卒中的关联性研究. 长沙: 中南大学, 2007.
- 畅晓燕. B 族 I 型清道夫受体基因多态性与血脂代谢及冠心病关系的研究. 天津: 天津医科大学, 2012.
- Brodeur MR, Luangrath V, Bourret G, et al. Physiological importance of SR-BI in the in vivo metabolism of human HDL and LDL in male and female mice. *J Lipid Res*, 2005, 46(4): 687-696.
- Van Eck M, Hoekstra M, Out R, et al. Scavenger receptor BI facilitates the metabolism of VLDL lipoproteins in vivo. *J Lipid*

- Res, 2008, 49(1): 136-146.
- 23 Ueda Y, Gong E, Royer L, *et al.* Relationship between expression levels and atherogenesis in scavenger receptor class B, type I transgenics. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20368-20373.
- 24 Zerbib J, Seddon JM, Richard F, *et al.* rs5888 variant of *SCARB1* gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2009, 4(10): e 7341.
- 25 Rodriguez-Esparragon F, Rodriguez-Perez JC, Hernandez-Trujillo Y, *et al.* Allelic variants of the human scavenger receptor class B type I and paraoxonase 1 on coronary heart disease: genotype-phenotype correlations. *Arterioscl, Throm Vas*, 2005, 25(4): 854-860.
- 26 Yin RX, Wu DF, Aung LHH, *et al.* Several lipid-related gene polymorphisms interact with overweight/obesity to modulate blood pressure levels. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(9): 12062-12081.
- 27 Yates M, Kolmakova A, Zhao Y, *et al.* Clinical impact of scavenger receptor class B type I gene polymorphisms on human female fertility. *Hum Reprod*, 2011, 26(7): 1910-1916.
- 28 West M, Greason E, Kolmakova A, *et al.* Scavenger receptor class B type I protein as an independent predictor of high-density lipoprotein cholesterol levels in subjects with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1451-1457.
- 29 Acton SL, Kozarsky KF, Rigotti A. The HDL receptor SR-BI: a new therapeutic target for atherosclerosis? *Mol Med Today*, 1999, 5(12): 518-524.
- 30 Manichaikul A, Wang XQ, Musani SK, *et al.* Association of the lipoprotein receptor *SCARB1* common missense variant rs4238001 with incident coronary heart disease. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125497.
- 31 Velasco M, Alexander C, King J, *et al.* Association of lower plasma estradiol levels and low expression of scavenger receptor class B, type I in infertile women. *Fertil Steril*, 2006, 85(5): 1391-1397.
- 32 莫丹衡, 许宏伟, 邓景贵, 等. SR-BI 基因 G4A 多态性与脑出血的关联性研究. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(2): 227-228.
- 33 Suchindran S, Rivedal D, Guyton JR, *et al.* Genome-wide association study of Lp-PLA(2) activity and mass in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000928.
- 34 Naj AC, West M, Rich SS, *et al.* Association of scavenger receptor class B type I polymorphisms with subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(1): 47-52.
- 35 Golden D, Kolmakova A, Sura S, *et al.* Lymphocyte activation gene 3 and coronary artery disease. *JCI Insight*, 2016, 1(17): e88628.

收稿日期: 2018-03-16 修回日期: 2018-08-03

本文编辑: 张永刚