

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.012
文章编号: 1005-8982 (2018) 18-0062-05

Ⅲ型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因 rs1800255 多态性与颅内动脉瘤发病关系的系统评价

付晓红¹, 赵敏², 余云湖¹, 周航¹, 付臣志³

(贵州省遵义市第一人民医院 1. 神经外科, 2. 药剂科, 贵州 遵义 563000;
3. 贵州省桐梓县人民医院 神经外科, 贵州 桐梓 563200)

摘要:目的 系统评价Ⅲ型胶原蛋白 $\alpha 1$ (COL3A1)基因 rs1800255 G>A 多态性与颅内动脉瘤(IA)发病关系。
方法 截止2017年7月31日,联合检索NCBI PubMed、中国引文数据库(CNKI)及万方数据库等关于rs1800255 G>A多态性与颅内动脉瘤发病相关病例-对照研究。应用Stata 12.0软件检测所纳入研究进行发表偏倚及异质性检验,以合并效应的OR及95%置信区间(95%CI)评估rs1800255 G>A多态性与颅内动脉瘤发病风险的关系。**结果** 共6个研究数据,包含3664例研究对象纳入研究。Meta合并分析结果显示,在显性遗传模型下,rs1800255 G>A多态性与颅内动脉瘤发病相关,与GG基因型比较,A等位基因携带者颅内动脉瘤的发病风险增高,整体合并效应的风险比[OR=1.68(95%CI:1.43,1.98)];隐性模型下,与GG+GA基因型比较,AA基因型可升高颅内动脉瘤的发病风险,合并效应的风险比[OR=1.62(95%CI:1.12,2.35)]。**结论** COL3A1基因rs1800255 G>A多态性可能影响个体对颅内动脉瘤的易感性。

关键词: Ⅲ型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因;多态性;颅内动脉瘤;发病风险

中图分类号: R543

文献标识码: A

Association of Type Ⅲ collagen alpha 1 rs1800255 polymorphism with intracranial aneurysm

Xiao-hong Fu¹, Min Zhao², Yun-hu Yu¹, Han Zhou¹, Chen-zhi Fu³

(1. Department of Neurosurgery, first people's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China;
2. Department of Pharmacy, the first people's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou, Zunyi 563000, China;
3. Department of Neurosurgery, Tongzi People's Hospital, Guizhou 563200, China)

Abstract: Objective To investigate the association between Type Ⅲ collagen alpha 1 rs1800255 polymorphism and intracranial aneurysm (IA) incidence. **Methods** Case-control studies between rs1800255 G > A polymorphism and IA risk were searched in NCBI PubMed, CNKI and Wanfang database. Stata 12.0 software was utilized to detect the publication bias and heterogeneity across the data. Inclusion and exclusion criteria were formulated. **Results** Until July 31st, 6 studies with 3,664 subjects were included. Meta-analysis showed that, in the dominant genetic model, rs1800255 G > A polymorphism was significantly associated with IA. Compared with the GG genotype, A allele carrier experienced significantly increased risk of IA with pooled OR equal to 1.68 and corresponding 95% CI as 1.43 to 1.98. Compared with the GG+GA genotype, in the recessive genetic model, AA genotype subjects had significantly increased risk of IA with pooled OR equal to 1.62 and corresponding 95% CI as 1.12 to 2.35. **Conclusion** COL3A1 gene rs1800255 G > A polymorphism may modify the susceptibility of person to IA.

Keywords: type Ⅲ collagen alpha 1, polymorphism, intracranial aneurysm, risk of disease

颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA) 是动脉内腔的局限性异常扩大造成的动脉壁的瘤状突出, 全球发生率约 2.7% ~ 6.5%, 是造成蛛网膜下腔出血的首位病因, 在脑血管意外中, 仅次于脑血栓和高血压脑出血, 严重威胁人们生命健康。目前认为, 颅内动脉瘤是多环境因素和多基因共同影响的疾病^[1], 但具体发病机制尚未完全揭示。研究显示, 动脉瘤形成和破裂除受到吸烟、饮酒、血液动力学以及后天退行性改变等因素影响外, 还显示具有一定的遗传倾向, 家族性研究显示, 患者一级亲属颅内动脉瘤发生破裂的风险几乎是二级亲属的 7 倍^[2-3]。目前认为颅内动脉瘤发生与 III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ (type III collagen alpha 1, COL3A1) 基因及其单核苷酸多态性 (SNP) 关系密切。研究发现, COL3A1 基因第 30 外显子 rs1800255 G>A 多态性可导致编码氨基酸的改变 (Ala→Thr), 该功能性遗传变异可能影响个体对 IA 的遗传易感性^[4]。

迄今, 有关 rs1800255 G>A 多态性与颅内动脉瘤发生关系的研究结论并不一致。考虑到单个研究样本量、研究统计学效能等的影响, 本研究应用循证医学的原理和方法, 明确该多态性与 IA 发病的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索方法

截止 2017 年 7 月 31 日, 以 Intracranial aneurysm、Type III collagen alpha 1、polymorphism、IA 或颅内动脉瘤、III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 、单核苷酸多态性等为关键词, 检索 NCBI PubMed、中国引文数据库 (CNKI) 及万方等数据库、有关 rs1800255 G>A 与 IA 发病相关病例-对照研究。另通过文献追溯手动检索合格文献。

1.2 文献资料的纳入与排除

1.2.1 纳入标准 ①正式发表的、有关 rs1800255 G>A 与 IA 发病相关病例-对照研究; ②明确诊断的 IA 病例组和对照组; ③有明确的基因分型资料。

1.2.2 排除标准 ①重复发表的文献; ②基因型或等位基因频率信息无法获取; ③数据处理过程中可能产生较大异质性, 影响整体效应; ④综述、病例报告等。

1.3 文献资料提取

对纳入的研究, 由 2 位研究成员独立进行资料提取与整理, 如遇分歧则讨论解决或由第 3 位研究者协助判定。提取的资料内容包括: 第一作者、发表时间、平均年龄 ($\bar{x} \pm s$)、基因型数据、病例 / 对照组样本量。

1.4 统计学方法

数据分析采用 Stata 12.0 统计软件。COL3A1 基因 rs1800255 G>A 多态性与 IA 的发病风险评估采用风险比 [OR 值及相应 95% 置信区间 (95%CI)] 表示。设定异质性检验结果 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50%$, 可认为研究存在异质性, 分析时采用随机效应模型; 反之, 则采用固定效应模型。纳入研究发表偏倚采用 Begg's 和 Egger's 检验, 并进行敏感性分析^[5-6]。

2 结果

2.1 纳入的文献资料

截止 2017 年 7 月 31 日, 共检索到 NCBI PubMed、中国引文数据库 (CNKI) 及万方数据库等关于 rs1800255 G>A 多态性与 IA 的发病风险相关研究 62 篇, 通过阅读题目和摘要后剩余 32 篇; 仔细阅读全文, 依据纳入与排除标准, 再排除 27 篇, 包括综述 6 篇、COL3A1 基因表达与疾病的相关研究 10 篇, 不涉及该位点病例-对照研究 11 篇, 最终纳入符合文献 5 篇^[4, 7-10]。其中 5 篇有 6 个研究数据, 共包含 3 664 例研究对象, 其中颅内动脉瘤患者 977 例, 对照组 2 687 例。本研究依据纳、入排除标准筛选合格文献, 流程见图 1, 研究资料基本情况, 见附表。

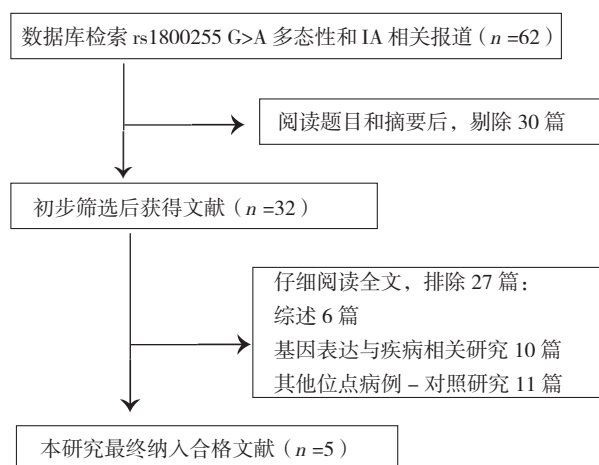


图 1 纳入文献筛选流程

2.2 Meta 分析结果

应用 Stata 12.0 软件评估 COL3A1 基因 rs1800255 G>A 位点基因型与颅内动脉瘤 (IA) 发病的关系, 显性遗传模型下, 经检验纳入研究数据间异质性, 结果显示 ($I^2=0%$, $P=0.826$), 提示所纳入各基因型数据间不存在异质性; 采用固定效应模型进行 rs1800255 G>A 多态性与颅内动脉瘤发病的合并效应分析, 发

附表 纳入文献基本资料

第一作者	发表年份	病例组 / 对照组	年龄 ($\bar{x} \pm s$)		动脉瘤组			对照组		
			动脉瘤组	对照组	GG	GA	AA	GG	GA	AA
葛明旭, 等	2008 年	98/116	53.0 ± 12.0	55.0 ± 11.0	62	30	6	84	28	4
华涛, 等	2008 年	56/57	47.0 ± 10.0	41.0 ± 8.0	30	24	2	42	14	1
彭定天, 等	2016 年	90/76	58.6 ± 12.1	63.4 ± 10.0	54	21	15	55	18	3
Chen, 等 a	2012 年	298/488	51.9 ± 12.5	59.6 ± 8.5	161	122	15	330	141	17
Chen, 等 b	2012 年	192/1690	51.9 ± 12.5	59.6 ± 8.5	103	80	9	1 060	563	67
朱玉方, 等	2009 年	243/260	51.23	55.37	142	87	14	187	62	11

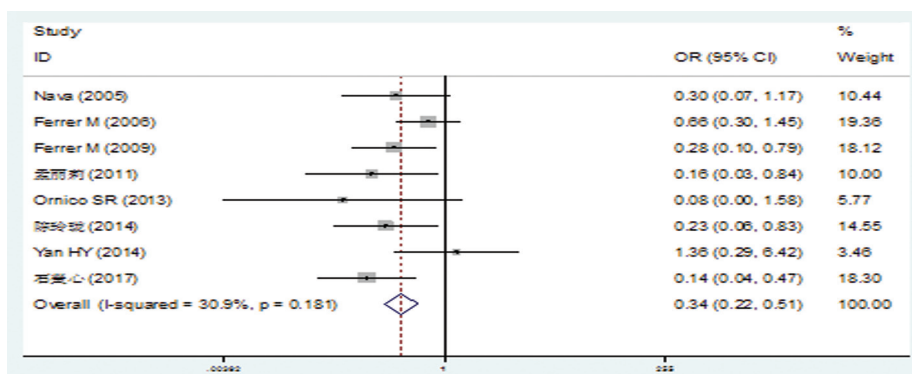


图 2 COL3A1 基因 rs12255372 多态位点与 IA 发病的关系 (显性模型)

现与 GG 基因型比较, A 等位基因携带者颅内动脉瘤的发病风险增高, 整体合并效应的风险比 [$\hat{OR}=1.68$, (95%CI: 1.43, 1.98)]。结果见图 2。而在隐性模型下, 异质性检验结果显示 ($I^2=0\%$, $P=0.572$), 同样提示研究中不存在异质性; 采用固定效应模型进行合并效应分析, 发现与 GG+GA 基因型比较, AA 基因型可升高颅内动脉瘤的发病风险, 合并效应的风险比 [$\hat{OR}=1.62$, (95%CI: 1.12, 2.35)]。结果见图 3。

2.3 文献发表偏倚评估

本 Begg's 漏斗图呈基本对称分布, 进一步的统计

学检验显示, Begg's 检验 ($P=0.452$) 和 Egger's 检验 ($t=0.97$, $P=0.385$), 未发现所纳入文献存在发表偏倚, 见图 4。

2.4 敏感性分析

采用 Leave-one-out 方法, 将本研究所纳入文献逐一剔除, 评估单个研究对总体效应的影响, 敏感性检验结果未发现总体效应的 \hat{OR} 及 95%CI 因单个研究数据而发生波动, 表明研究结果具有较好的稳健性, 见图 5。

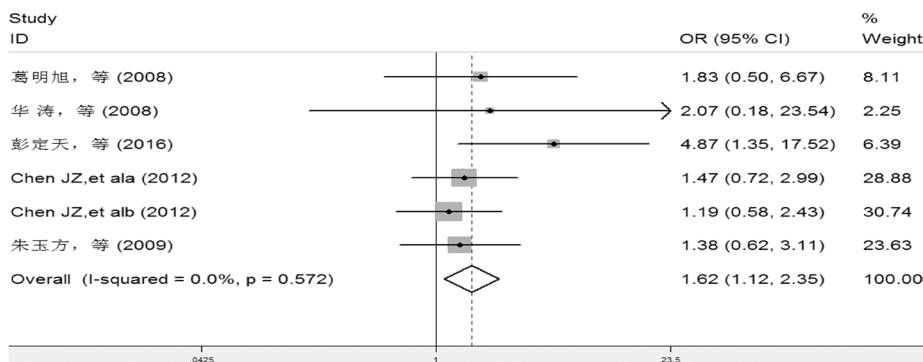


图 3 COL3A1 基因 rs12255372 多态位点与 IA 发病的关系 (隐性模型)

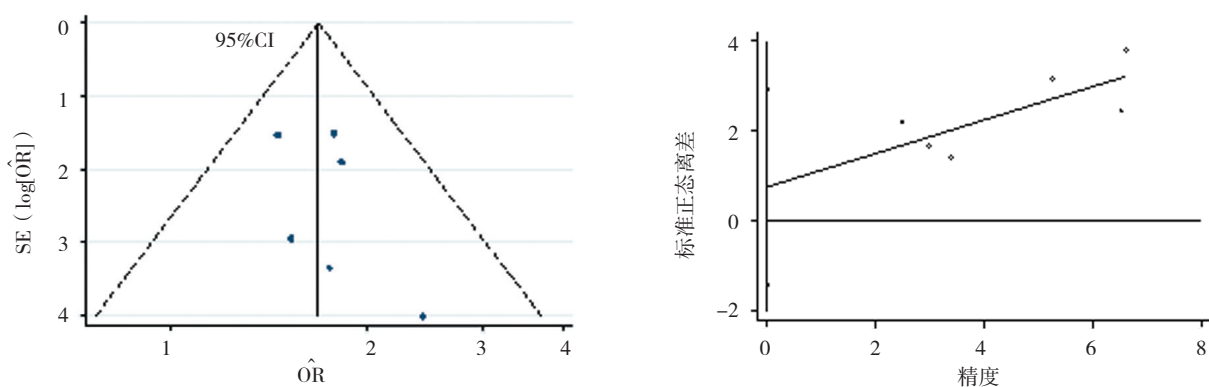


图 4 Begg's 和 Egger's 检验对纳入研究发表偏倚检验

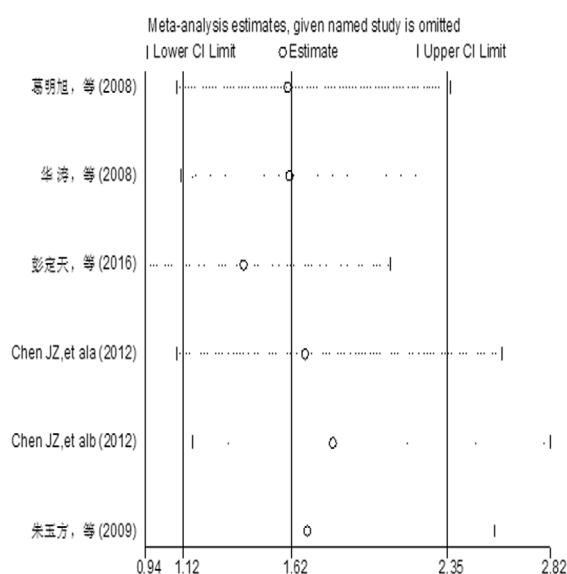


图 5 敏感性分析

3 讨论

颅内动脉瘤的病因迄今尚未完全清楚, 多认为其是在环境因素作用下, 同时受到多基因遗传因素共同作用。KATAOKA 等^[11]的研究表明, 在正常的血管壁中 III 型胶原蛋白含量较多, 而在 IA 血管壁中 III 型胶原蛋白则相对含量较低。提示动脉瘤壁可能因发生病理性改变后导致 *COL3A1* 表达水平下降, IA 的发生可能与 III 型胶原合成量不足或合成缺陷等存在关联。有研究以 IA 家系作为研究对象, 结果发现, 家系中 2 位颅内动脉瘤患者均存在 *COL3A1* 基因表达缺陷, 使得 III 型胶原蛋白含量降低, 并进一步影响蛋白翻译后修饰和胶原蛋白的代谢功能^[12]。另有研究显示, *COL3A1* 基因单核苷酸多态性可导致血管性埃勒斯综合征 (VEDS) 有亲属关系的患者具有相同的临床表现^[13]。以上研究提示, *COL3A1* 基因及其多态性可能

在 IA 等血管性疾病发生中起重要作用。

COL3A1 基因定位于人类 2 号染色体 2q31, 编码的产物为 III 型胶原蛋白是多种结缔组织和细胞外基质的重要成分^[14]。缺乏时, 生物学上将表现为增高相应结构的破裂、穿孔和剥离的发生风险。KATAOKA 等^[11]的研究表明, 动脉瘤样突出是由于细胞外基质蛋白合成与降解的动态失衡所致, 血流动力破坏动脉壁, 使得瘤壁脆弱并最终可能出现破裂。有研究显示, *COL3A1* 基因第 30 外显子功能性遗传变异 rs1800255 G>A 多态性能够导致相关密码子编码氨基酸发生改变, 由丙氨酸 (Ala) 转变为苏氨酸 (Thr), 可能响机体对颅内动脉瘤遗传易感性改变^[8, 10-11]。认为 *COL3A1* 基因多态性位点 rs1800255 与中国人汉族颅内动脉瘤之间相关, 可作为中国人人群 IA 发病的易感基因。而也有病例对照研究则未发现 rs1800255 G>A 多态性与 IA 易感性关联^[7, 9]。

鉴于目前有关 *COL3A1* 基因 rs1800255 G>A 多态性与 IA 发病关系的病例-对照研究间结论并不一致。本考虑到单个研究样本量、研究统计学效能等的影响, 拟应用循证医学的原理和方法, 明确该多态性与 IA 发病的关系, 以明确两者间的真实关联。研究发现, rs1800255 G>A 多态性与 IA 发病关系关联, 在显性遗传模型下, 与 GG 基因型比较, A 等位基因携带者颅内动脉瘤的发病风险增高, 整体合并效应的风险比 [$\hat{OR}=1.68, (95\%CI: 1.43, 1.98)$]; 而在隐性模型下, 与 GG+GA 基因型比较, AA 基因型可升高颅内动脉瘤的发病风险, 合并效应的风险比 [$\hat{OR}=1.62, (95\%CI: 1.12, 2.35)$]。

另外, 本研究仅纳入已公开发表的有关 rs1800255 G>A 多态性与 IA 发病相关研究, 考虑有统计学意义的结果更容易被发表, 本研究可能存在一定的发表偏倚。鉴于样本选择过程及代表性、病例/对照组的匹配程

度等,各纳入研究可能会存在一定的选择偏倚。以上因素可能对各研究结果以及最终合并效应产生一定影响。本研究应用 Begg's 漏斗图和 Egger's 线性回归方法,均未检测到明显的发表偏倚,敏感性分析结果未提示单个研究严重影响整体结果。表明本研究结果具有较好的稳健性,研究结论具有一定的可信度。

综上所述,本研究表明 *COL3A1* 基因 rs12255372 G>T 多态性与 GDM 的发生相关,G→A 突变可能增加个体对颅内动脉瘤的发病风险。本研究结果仍需要大样本量、涉及不同人群的病例对照研究,或具有一定样本量的家系研究来阐明 *COL3A1* 基因 rs1800255 的多态性与颅内动脉瘤的形成、破裂及其他临床特征的联系。同时该位点可能作为 IA 高危人群筛选的生物学标记,对早期发现无症状的未破裂动脉瘤提供科学依据。

参 考 文 献:

- [1] LINDGAARD L, ESKESEN V, GJERRIS F, et al. Familial aggregation of intracranial aneurysms in an inuit patient population in Kalaallit Nunaat (Greenland)[J]. *Neurosurgery*, 2003, 52(2): 357-363.
- [2] KLEINLOOG R, DE MUL N, VERWEIJ B H, et al. Risk factors for intracranial aneurysm rupture: a systematic review[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(4): 431-440.
- [3] MACKAY J, BROWN R D, MOOMAW C J, et al. Familial intracranial aneurysms[J]. *Archives of Neurology*, 2013, 36(8): 524-524.
- [4] CHEN J Z, ZHU Y F, JIANG Y H, et al. A functional variant of the collagen type III alpha1 gene modify risk of sporadic intracranial aneurysms[J]. *Human Genetics*, 2012, 131(7): 1137-1143.
- [5] PETERS J L, SUTTON A J, JONES D R, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis[J]. *JAMA*, 2006, 295(6): 676-680.
- [6] EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [7] 葛明旭,朱玉方,庞琦,等. III型胶原蛋白 COL3A1 基因多态性与颅内动脉瘤的关系[J]. *中国脑血管病杂志*, 2008, 5(12): 560-562.
- [8] 华涛,张东,赵元立,等. COL3A1 基因与颅内动脉瘤 III型胶原蛋白稳定性的关系[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(7): 445-448.
- [9] 彭定天,胡诗俊,程道宾. COL3A1 基因多态性与颅内动脉瘤的相关性研究[J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(34): 6784-6785.
- [10] 朱玉方,庞琦,栾立明,等. 颅内动脉瘤 III型胶原蛋白 1 链基因多态性检测分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2009, 25(2): 121-123.
- [11] KATAOKA H. Molecular mechanisms of the formation and progression of intracranial aneurysms[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015, 55(3): 214-229.
- [12] van den BERG J S, LIMBURG M, PALS G, et al. Type III collagen deficiency in a family with intracranial aneurysms[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11(2): 92-94.
- [13] CORTINI F, MARINELLI B, ROMI S, et al. A new COL3A1 mutation in Ehlers-Danlos syndrome vascular type with different phenotypes in the same family[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2017, 51(3): 141-145.
- [14] PARKIN J D, SAN ANTONIO J D, PERSIKOV A V, et al. The collagen III fibril has a "flexi-rod" structure of flexible sequences interspersed with rigid bioactive domains including two with hemostatic roles[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0175582.

(王荣兵 编辑)