

LIPC 基因 rs10468017 多态性与年龄相关性黄斑变性易感性关系的 Meta 分析

顾虹 徐张幸 沈肇萌 李志国

宁波市医疗中心李惠利医院 315040

沈肇萌现在宁波市眼科医院 315040

通信作者:顾虹, Email:guhong_1984@126.com

【摘要】 目的 系统评价人类肝脂肪酶(LIPC)基因 rs10468017 多态性与年龄相关性黄斑变性(AMD)易感性的关系。方法 计算机检索英文数据库(PubMed、Embase、EBSCO、Web of Knowledge、Cochrane 图书馆)及中文数据库(中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献数据库)自建库起至 2019 年 12 月 31 日关于 LIPC 基因 rs10468017 多态性位点与 AMD 研究的文献。采用 Stata 12.0 软件计算等位基因模型(T 和 C)、杂合子模型(TC 和 CC)及纯合子模型(TT 和 CC)3 种遗传模型下该多态性位点和 AMD 相关性的比值比(OR 值)及 95% 置信区间(CI),并进一步按 AMD 类型和种族进行亚组分析,分别计算 OR 值及 95% CI,进行 Meta 分析。结果 本研究共纳入 21 篇文献,包括 AMD 患者 25 649 例和正常对照人群 26 294 例。Meta 分析结果显示,rs10468017 多态性的 T 等位基因与 AMD 发生风险显著相关(T vs. C:OR=0.83,95% CI:0.80~0.87;TC vs. CC:OR=0.82,95% CI:0.75~0.90;TT vs. CC:OR=0.65,95% CI:0.56~0.76)。亚组分析结果显示,rs10468017 多态性与早期 AMD(OR=0.87,95% CI:0.78~0.96)、晚期 AMD(OR=0.83,95% CI:0.77~0.88)、地图样萎缩(OR=0.79,95% CI:0.72~0.87)及脉络膜新生血管(OR=0.83,95% CI:0.78~0.89)均相关。进一步对种族进行分层分析显示,高加索人群中 T 等位基因与 AMD 相关(早期 AMD:OR=0.77,95% CI:0.67~0.89;晚期 AMD:OR=0.80,95% CI:0.75~0.87),亚洲人群中 T 等位基因与 AMD 无显著相关性(早期 AMD:OR=0.98,95% CI:0.85~1.13;晚期 AMD:OR=0.93,95% CI:0.81~1.06)。结论 rs10468017 多态性的 T 等位基因与 AMD 显著相关,可降低 AMD 的发生风险,虽然这种相关性存在于 AMD 的各个表型中,但是存在一定的种族差异。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 人类肝脂肪酶基因; 单核苷酸多态性; Meta 分析

基金项目:宁波市自然科学基金项目(2018A610364)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191117-00498

Association between LIPC gene rs10468017 polymorphism and the susceptibility to age-related macular degeneration: a Meta-analysis

Gu Hong, Xu Zhangxing, Shen Zhaomeng, Li Zhiguo

Ningbo Medical Center Li Huili Hospital, Ningbo 315040, China

Shen Zhaomeng is working in Ningbo Eye Hospital, Ningbo 315040, China

Corresponding author: Gu Hong, Email:guhong_1984@126.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the association between the hepatic lipase (LIPC) gene rs10468017 polymorphism and susceptibility to age-related macular degeneration (AMD). **Methods** A systematic search was performed in both English databases (PubMed, Embase, EBSCO, Web of Knowledge and Cochrane library) and Chinese databases (CNKI, WanFang, VIP and CBM) from database establishment to December 31, 2019. Literature about LIPC rs10468017 polymorphism and AMD was searched. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of allele mode (T and C), heterozygous model (TC and CC) and homozygous model (TT and CC) as well as the correlation between types of AMD and races were calculated using Stata 12.0 software.

Results Twenty-one studies were included in the Meta-analysis. There were 25 649 AMD patients and 26 294 normal controls. There was a significant correlation between LIPC rs10468017 polymorphism and risk of AMD in different genetic models (T vs. C:OR=0.83,95% CI:0.80~0.87;TC vs. CC:OR=0.82,95% CI:0.75~0.90;TT vs. CC:OR=0.65,95% CI:0.56~0.76). The subgroup analysis showed that the LIPC rs10468017 polymorphism was significantly associated with the risk of early AMD (OR=0.87,95% CI:0.78~0.96), advanced AMD (OR=0.83,95% CI:0.77~0.88), geographic atrophy (OR=0.79,95% CI:0.72~0.87) and choroidal neovascularization (OR=0.83,95% CI:0.78~0.89). Stratified analysis by ethnicity showed that there was a significant association between T allele and the decreased risk of AMD in the Caucasian population (early AMD:OR=0.77,95% CI:0.67~0.89; advanced AMD:OR=0.80,95% CI:0.75~0.87), but not in the Asian population (early AMD:OR=0.98,95% CI:0.85~1.13; advanced AMD:OR=0.93,95% CI:0.81~1.06). **Conclusions** There is a significant association between T allele of LIPC rs10468017 polymorphism and the reduced risk of AMD, which exists in different subtypes of

AMD with certain racial differences.

[Key words] Age-related macular degeneration; Hepatic lipase gene; Single nucleotide polymorphism;

Meta-analysis

Fund program: Ningbo Natural Science Foundation (2018A610364)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20191117-00498

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种累及视网膜外层、视网膜色素上皮层和脉络膜并造成中心视力进行性损害的严重眼病^[1]。AMD 的患病率随年龄增长而升高,是造成西方国家老年人群不可逆盲的主要原因之一^[2]。AMD 的发病机制尚不清楚。目前的观点认为,AMD 是环境和遗传等多因素共同作用所导致的复杂性疾病^[3-4]。家系研究及流行病学调查研究表明,AMD 的遗传率可达 23%^[5-6]。2005 年以来,先后在不同人群中得到重复验证的 AMD 易感基因包括 *CFH*、*LOC387715/HTRA1* 以及 *C2/BF* 基因等^[7]。近年来,随着全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 等分子遗传学和分子生物学方法的发展和运用,又发现了一些发生频率较低的单核苷酸多态性位点与 AMD 的发病有关^[8],如人类肝脂肪酶 (hepatic lipase, *LIPC*) 基因等^[9-10]。*LIPC* 基因位于染色体 15q22, 编码肝脏甘油三酯脂酶,参与磷脂、甘油一酯、甘油、甘油三酯及乙酰辅酶 A 的水解,也是参与高密度脂蛋白代谢的关键酶。Neale 等^[9]通过一项大样本的 GWAS 研究首先发现了 *LIPC* 基因与晚期 AMD 的发生相关。此后,又有多项研究证明了这一结论,其中位于 *LIPC* 基因上游 514 个碱基的 rs10468017 多态性位点 (C→T) 是该基因研究的焦点。但是既往研究结果并不一致,有些研究认为 T 等位基因是 AMD 的保护因素^[11-13],而另一些研究结果并不支持这一结论^[14-17]。本研究拟采用 Meta 分析评价 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性与 AMD 的相关性,以助于更好地理解 *LIPC* 基因在 AMD 中的作用。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

由 2 名研究者通过英文数据库 PubMed、EBSCO、Embase、Web of Knowledge 及 Cochrane 图书馆数据库和中文数据库中国知网、万方数据、维普及中国生物医学文献数据库独立检索自建库起至 2019 年 12 月 31 日关于 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性位点与 AMD 研究的文献。英文检索词为: (“hepatic lipase”, “*LIPC*” or “rs10468017”) and (“AMD”, “macular degeneration”, “retinal degeneration”, “retinal neovascularization”, “choroidal neovascularization”, “retinal drusen” or

“geographic atrophy”); 中文检索主题词包括: “年龄相关性黄斑变性”, “老年黄斑变性”, “玻璃膜疣”, 联合 “人肝脂肪酶基因”, “*LIPC* 基因”, “rs10468017”。此外,对相关综述的参考文献进行查阅,纳入符合要求的文献。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: (1) 2019 年 12 月 31 日前在国内外公开发表的关于 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性与早期或晚期 AMD 相关的文献; (2) 研究设计为队列研究、病例对照研究或横断面研究; (3) 文献资料完整, 提供了不同遗传模型下的比值比 (odds ratio, *OR*) 和 95% 置信区间 (confidence interval, *CI*), 或者有足够的数据可以计算 *OR* 值和 95% *CI*; (4) 关于相同研究对象的多篇文献, 尽可能选择样本量大且数据详细的文献入组。排除标准: (1) 无法提取出具体数值的文献; (2) 重复数据的文献。

1.3 文献数据提取和质量评估

由 2 位研究者独立阅读并提取文献相关信息及数据, 并进行一致性分析。如果 2 位研究者对于某一数据存在争议, 则交由第三方协商决定。纳入文献提取以下信息: 第一作者姓名, 出版年份, 研究设计, 样本量, 研究人群的种族、年龄, 病例组和对照组的定义及分类标准, 基因检测方法, 病例组和对照组的基因型分布, 等位基因分布, 不同遗传模型下的 *OR* 值及 95% *CI* 和 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle Ottawa Quality Scale, NOS) 评估入选文献质量^[18], NOS 评分大于 5 分为高质量文献。

1.4 统计学方法

采用 Stata 12.0 软件进行分析, 以 *OR* 值作为效应指标, 计算 3 种遗传模型下的 *OR* 值及 95% *CI*, 包括等位基因模型 (T 和 C)、杂合子模型 (TC 和 CC) 及纯合子模型 (TT 和 CC)。同时按 AMD 的类型分为早期 AMD、晚期 AMD、地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 及脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 性 AMD, 分别进行 AMD 亚型分析。采用 Cochran 的 *Q* 检验和 *I*² 指数来评估研究间的异质性。当 *Q* 检验的 *P* 值 > 0.10、*I*² 值 < 50% 时, 认为各研究间不存在统计学异质性, 采用固定效应模型 (Mantel-Haenszel, M-H 法) 进行数据合并; 当 *Q* 检验的 *P* 值 < 0.10、*I*² 值 ≥ 50% 时, 则认为各研究间存在统计学异质性, 采用随机效应

模型 (DerSimonian-Laird, D-L 法) 进行数据合并, 并计算总体的 OR 值。对各亚型内按种族进行分层分析, 探讨研究之间异质性的潜在来源。对仍存在异质性的研究进行敏感性分析, 按照文献质量有序地逐一移除纳入研究, 寻找异质性来源, 进而评估结果的稳定性。发表偏倚采用 Begg 检验和 Egger 检验进行评估, 其中 $P > 0.05$ 提示无明显发表偏倚, $P < 0.05$ 提示存在发表偏倚。除了异质性外, $P < 0.05$ 则认为存在统计学意义, 所有数据均采用双侧性检验。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征及质量评价

通过最初的检索策略, 从上述数据库共检索到 71 篇非重复文献, 其中中文文献 1 篇, 英文文献 70 篇。通过对标题和摘要的评估, 排除了 20 篇无关文献及 6 篇会议摘要。对余下的 45 篇文献进行全文检索, 经过全文阅读后, 进一步排除了 24 篇文献 (图 1)。最终对 21 篇符合纳入标准的文献进行 Meta 分析, 其中 3 篇

为 GWAS 研究, 15 篇为病例对照研究, 3 篇为前瞻性队列研究^[9, 11-17, 19-31]。从研究人群而言, 15 篇为高加索人群^[9, 11-14, 19-24, 28-31], 6 篇为亚洲人群^[15-17, 25-27]。纳入文献的基本信息见表 1。NOS 评分均 ≥ 6 分 (表 2)。

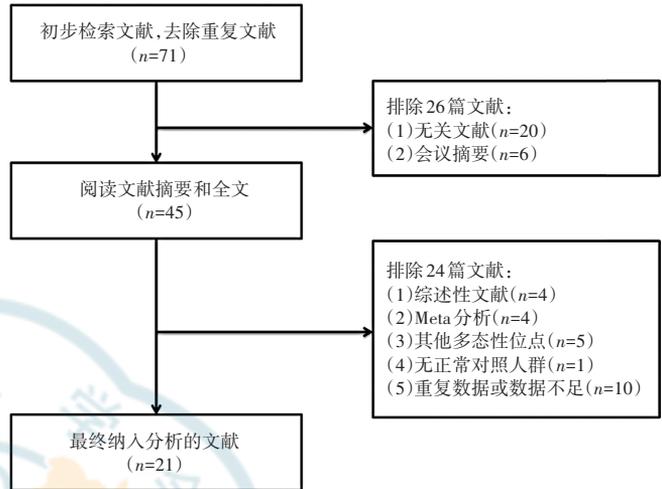


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flowchart for the study selection

表 1 纳入研究的基本信息
Table 1 Information of studies included in this Meta-analysis

纳入研究	年份	种族	研究类型	分型标准	病例组表现型	样本量 (病例组/对照组)	平均年龄 (病例组/对照组, 岁)	MAF	H-W 平衡
Neale 等 ^[9]	2010	高加索人	GWAS	CARMS	晚期 AMD	6 768/5 943	79.5/74.2	0.30	是
Reynolds 等 ^[11]	2010	高加索人	病例对照研究	CARMS	晚期 AMD	318/ 140	81.0/76.0	0.35	NR
Seddon 等 ^[12]	2010	高加索人	病例对照研究	CARMS	晚期 AMD	545/ 275	73.5/67.5	0.32	NR
Yu 等 ^[13]	2011	高加索人	病例对照研究	CARMS	早期/晚期 AMD	2 810/ 218	80.4/77.0	0.34	是
Fausser 等 ^[14]	2011	高加索人	病例对照研究	CIRCL	任何 AMD	1 201/ 562	75.9/72.7	0.30	NR
Tian 等 ^[15]	2012	亚洲人	病例对照研究	AREDS	早期/晚期 AMD	530/ 462	68.6/65.4	0.17	是
Liu 等 ^[16]	2014	亚洲人	病例对照研究	FFA/ICGA	CNV	200/ 275	75.3/74.3	0.17	是
Rajendran ^[17]	2018	亚洲人	病例对照研究	WARMGS	早期 AMD+CNV	2 372/1 176	70.8/65.3	0.18	是
Liutkeviciene 等 ^[19]	2019	高加索人	病例对照研究	AREDS	早期/晚期 AMD	652/ 829	76.0/62.0	0.24	是
Cipriani 等 ^[20]	2012	高加索人	GWAS	ICGS	晚期 AMD	893/2 199	78.6/44.5	0.27	是
Sobrin 等 ^[21]	2012	高加索人	GWAS	CARMS	GA+CNV	2 594/4 134	69.0/68.0	NR	NR
Peter 等 ^[22]	2011	高加索人	病例对照研究	WARMGS	早期/晚期 AMD	141/1 234	73.6/74.5	0.28	是
Lee 等 ^[23]	2013	高加索人	病例对照研究	ICGS	晚期 AMD	3 778/2 009	79.3/72.6	0.29	是
Merle 等 ^[24]	2013	高加索人	病例对照研究	ICGS	早期/晚期 AMD	355/1 043	80.2	0.28	是
(全部纳入人群)									
Zhang 等 ^[25]	2013	亚洲人	病例对照研究	FFA/ICGA	CNV	157/ 204	67.0/69.0	0.20	是
Meng 等 ^[26]	2015	亚洲人	病例对照研究	ICGS	CNV	230/ 332	69.3/67.2	0.18	否
Wang 等 ^[27]	2015	亚洲人	病例对照研究	FFA/ICGA	晚期 AMD	119/ 99	65.8/66.2	0.11	是
Fernández-Vega 等 ^[28]	2020	高加索人	病例对照研究	FFA/OCT	晚期 AMD	228/ 95	78.0/63.2	0.29	是
Yu 等 ^[29]	2012	高加索人	前瞻性队列研究	CARMS	晚期 AMD	578/ 949	68.0/68.0	0.29	是
Reynolds 等 ^[30]	2013	高加索人	前瞻性队列研究	CARMS	GA	403/2 128	NR	0.28	NR
Seddon 等 ^[31]	2014	高加索人	前瞻性队列研究	CARMS	晚期 AMD	777/1 988	70.2/68.2	0.28	NR

注:GWAS:全基因组关联分析;CARMS:年龄相关性黄斑变性临床分级系统;CIRCL:科隆图像阅读中心和实验室;AREDS:年龄相关性眼病研究;FFA:荧光素眼底血管造影;ICGA:吲哚菁绿血管造影;WARMGS:威斯康星年龄相关黄斑变性分级系统;ICGS:国际分型及分级系统;OCT:光相干断层扫描;AMD:年龄相关性黄斑变性;CNV:脉络膜新生血管;GA:地图样萎缩;MAF:最小等位基因频率;NR:未报道;H-W 平衡:Haraly-Weinberg 平衡

Note:GWAS:genome-wide association study;CARMS:clinical age-related maculopathy staging system;CIRCL:Cologne image reading center and laboratory;AREDS:age-related eye disease study;FFA:fluorescein fundus angiography;ICGA:indocyanine green angiography;WARMGS:Wisconsin age-related maculopathy grading system;ICGS:international classification and grading system;OCT:optical coherence tomography;AMD:age-related macular degeneration;CNV:choroidal neovascularization;GA:geographic atrophy;MAF:minor allele frequency;NR:not reported;H-W:Haraly-Weinberg

表 2 纳入文献的质量分析
Table 2 Quality analysis of included studies

作者	年份	研究对象的 选择(分)	组间可比 性(分)	结局或暴 露(分)	NOS 评 分(分)
Neale 等 ^[9]	2010	4	0	3	7
Reynolds 等 ^[11]	2010	3	2	3	8
Seddon 等 ^[12]	2010	3	2	3	8
Yu 等 ^[13]	2011	3	2	3	8
Fausser 等 ^[14]	2011	4	0	3	7
Tian 等 ^[15]	2012	3	0	3	6
Liu 等 ^[16]	2014	3	2	3	8
Rajendran ^[17]	2018	4	0	3	7
Liutkeviciene 等 ^[19]	2019	3	1	3	7
Cipriani 等 ^[20]	2012	4	0	3	7
Sobrin 等 ^[21]	2012	4	1	3	8
Peter 等 ^[22]	2011	3	0	3	6
Lee 等 ^[23]	2013	4	1	3	8
Merle 等 ^[24]	2013	4	1	3	8
Zhang 等 ^[25]	2013	3	0	3	6
Meng 等 ^[26]	2015	3	1	3	7
Wang 等 ^[27]	2015	3	2	3	8
Fernández-Vega 等 ^[28]	2020	3	0	3	6
Yu 等 ^[29]	2012	4	0	3	7
Reynolds 等 ^[30]	2013	3	2	3	8
Seddon 等 ^[31]	2014	4	1	3	8

注: NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表
Note: NOS: Newcastle Ottawa Quality Scale

2.2 LIPC 基因 rs10468017 多态性与 AMD 的相关性分析

共有 15 篇研究, 18 477 例 AMD 患者及 14 876 例正常对照人群纳入等位基因(T vs. C)遗传模型。研究结果显示, 与 C 等位基因相比, 携带 T 等位基因与 AMD 显著相关(OR=0.83, 95% CI: 0.80~0.87), 且异质性检验显示各研究结果之间无统计学异质性(I²=

11.9%, P=0.32)(图 2)。其中, 9 篇研究纳入杂合子(TC vs. CC)及纯合子(TT vs. CC)遗传模型。结果显示, 与野生型 CC 基因型相比, 杂合子 TC 基因型及纯合子 TT 基因型均与 AMD 显著相关(TC vs. CC; OR=0.82, 95% CI: 0.75~0.90; TT vs. CC; OR=0.65, 95% CI: 0.56~0.76), 且异质性检验显示各研究结果之间无显著统计学异质性(TC vs. CC; I²=0.0%, P=0.58; TT vs. CC; I²=0.0%, P=0.49)(图 3)。Begg 检验和 Egger 检验结果显示, 各个研究间不存在发表偏移(P=0.92, 0.20)。

2.3 LIPC 基因 rs10468017 多态性与早期 AMD 的相关性分析

早期 AMD 亚型共纳入 6 篇研究, 均为病例对照研

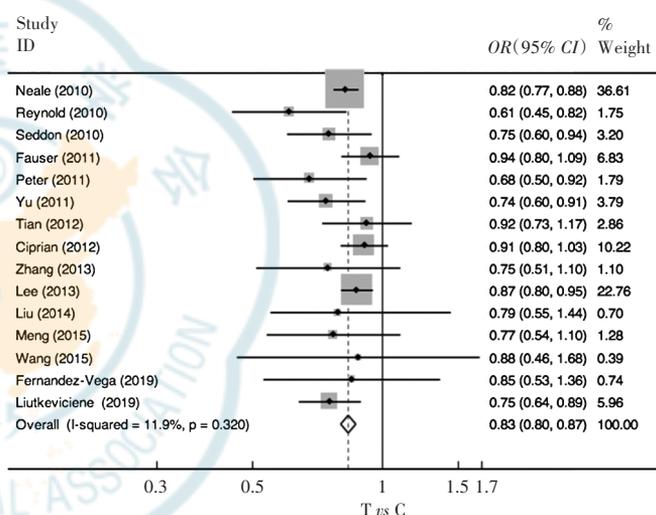


图 2 rs10468017 多态性位点与 AMD 相关性分析森林图(等位基因模型) OR: 比值比; CI: 置信区间
Figure 2 Forest plot showing the association between the LIPC rs10468017 polymorphism and AMD under an allelic model OR: odds ratio; CI: confidence interval

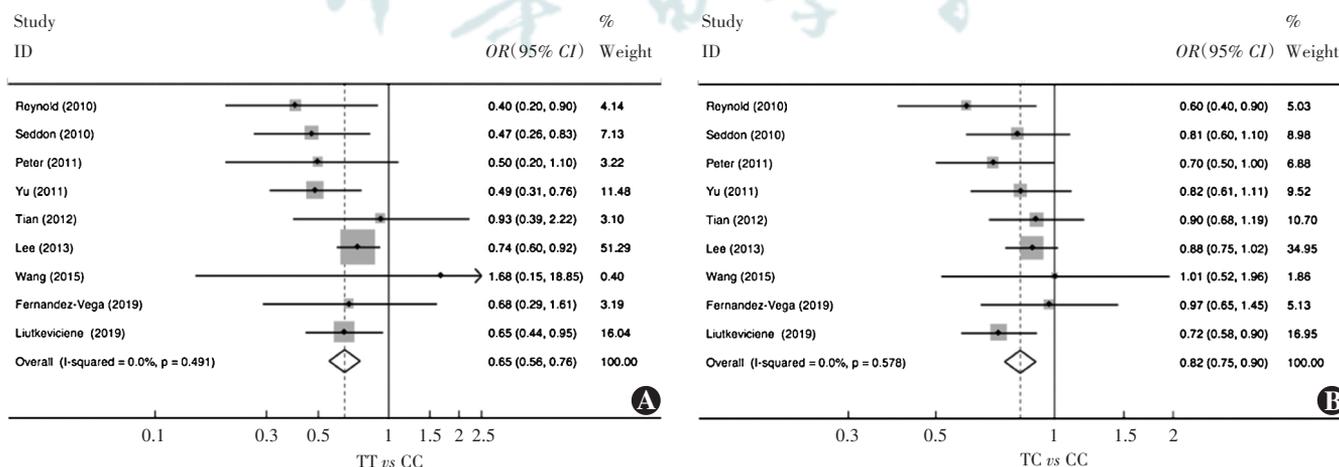


图 3 rs10468017 多态性位点与 AMD 相关性分析森林图(纯合子及杂合子基因模型) A: 纯合子基因模型(TT vs. CC) B: 杂合子基因模型(TC vs. CC) OR: 比值比; CI: 置信区间

Figure 3 Forest plot showing the association between the LIPC rs10468017 polymorphism and AMD under homozygous and heterozygous model A: Homozygous model (TT vs. CC) B: Heterozygous model (TC vs. CC) OR: odds ratio; CI: confidence interval

究,病例和对照人数分别为 4 367 例和 4 981 例。杂合子及纯合子遗传模型结果显示,与野生型 CC 基因型相比,杂合子 TC 基因型及纯合子 TT 基因型均与 AMD 显著相关(TC vs. CC: $OR=0.87, 95\% CI: 0.77 \sim 0.98$; TT vs. CC: $OR=0.71, 95\% CI: 0.55 \sim 0.91$),且异质性检验显示各研究结果之间无显著统计学异质性(TC vs. CC: $I^2=3.6\%, P=0.39$; TT vs. CC: $I^2=12.5\%, P=0.34$)。其中 5 篇文献纳入等位基因(T vs. C)模型分析结果显示,与 C 等位基因相比,携带 T 等位基因与早期 AMD 显著相关($OR=0.87, 95\% CI: 0.78 \sim 0.96$),且异质性检验显示各研究结果之间无统计学异质性($I^2=29.5\%, P=0.23$)。基于种族的分层分析结果显示,高加索人群中 T 等位基因与早期 AMD 显著相关($OR=0.77, 95\% CI: 0.67 \sim 0.89, I^2=0.0\%$),亚洲人群中该等位基因与早期 AMD 无显著相关性($OR=0.98, 95\% CI: 0.85 \sim 1.13, I^2=0.0\%$)(表 3,图 4)。Begg 检验和 Egger 检验结果显示,各个研究间不存在发表偏移($P=1.00, 0.55$)。

2.4 LIPC 基因 rs10468017 多态性与晚期 AMD 的相关性分析

晚期 AMD 亚型共纳入 15 篇研究,其中高加索人群 9 篇,亚洲人群 6 篇,总病例及对照人数分别为 15 666 例及 15 490 例。异质性检验结果显示,各研究结果之间存在轻度异质性($I^2=36.8\%, P=0.075$)。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示与 C 等位基因相比,携带 T 等位基因与晚期 AMD 显著相关($OR=0.83, 95\% CI: 0.77 \sim 0.88$)。基于种族的分层分析结果显示,高加索人群中 T 等位基因与晚期 AMD 显著相关($OR=0.80, 95\% CI: 0.75 \sim 0.87, I^2=42.8\%$),亚洲人群中该等位基因与晚期 AMD 无显著相关性($OR=0.92, 95\% CI: 0.81 \sim 1.06, I^2=6.3\%$)。Begg 检验和 Egger 检验结果显示,各个研究间不存在发表偏移($P=0.62, 0.31$)。

GA 亚型共纳入 7 篇研究,其中高加索人群 5 篇,亚洲人群 2 篇,总病例及对照人数分别为 1 736 例及 6 153 例。研究结果显示,与 C 等位基因相比,携带 T 等位基因与 GA 显著相关($OR=0.79, 95\% CI: 0.72 \sim 0.87$),且异质性检验显示各研究结果之间无统计学异质性($I^2=23.6\%, P=0.25$)。基于种族的分层分析结果显示,高加索人群中 T 等位基因与 GA 显著相关($OR=0.78, 95\% CI: 0.70 \sim 0.86, I^2=21.1\%$),亚洲人群相关文献仅 2 篇,Meta 分析结果显示亚洲人群中 T 等位基因与 GA 无显著相关性($OR=0.80, 95\% CI: 0.54 \sim 1.18, I^2=55.4\%$)。Begg 检验和 Egger 检验结果显示,各个研究间不存在发表偏移($P=0.37, 0.30$)。

表 3 rs10468017 多态性位点与早期 AMD 相关性的种族分层分析
Table 3 Ethnicity-stratified analysis of association between rs10468017 polymorphism and early AMD

基因模型	种族分层	研究篇数	样本量(病例/对照)	OR(95% CI)	异质性	
					I^2 (%)	Q 检验的 P 值
等位基因模型(T vs. C)	总体	5	4 075/3 919	0.87(0.78-0.96)	29.5	0.23
	高加索人	3	2 136/2 281	0.77(0.67-0.89)	0.0	0.97
	亚洲人	2	1 939/1 638	0.98(0.85-1.13)	0.0	0.65
杂合子基因模型(TC vs. CC)	总体	6	4 367/4 981	0.87(0.77-0.98)	3.6	0.39
	高加索人	4	2 428/3 343	0.77(0.64-0.91)	0.0	0.68
	亚洲人	2	1 939/1 638	0.96(0.82-1.13)	0.0	0.75
纯合子基因模型(TT vs. CC)	总体	6	4 367/4 981	0.71(0.55-0.91)	12.5	0.34
	高加索人	4	2 428/3 343	0.60(0.45-0.81)	0.0	0.67
	亚洲人	2	1 939/1 638	1.06(0.66-1.69)	0.0	0.69

注:AMD:年龄相关性黄斑变性;OR:比值比;CI:置信区间
Note:AMD:age-related macular degeneration;OR:odds ratio;CI:confidence interval

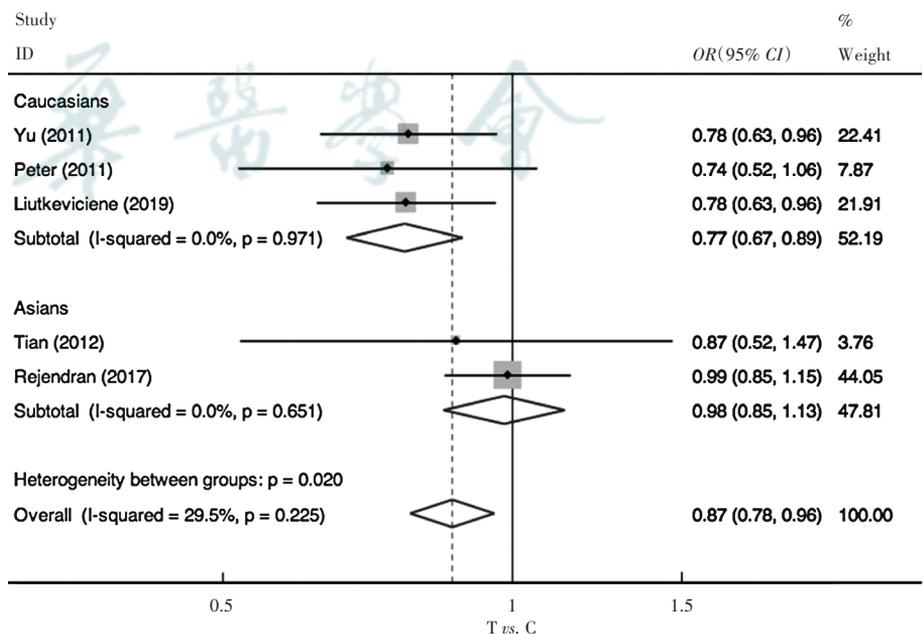


图 4 rs10468017 多态性位点与早期 AMD 相关性分析森林图(等位基因模型) OR:比值比;CI:置信区间
Figure 4 Forest plot showing the association between the LIPC rs10468017 polymorphism and early AMD under an allelic model OR:odds ratio;CI:confidence interval

CNV 亚型共纳入 11 篇研究,其中高加索人群 6 篇,亚洲人群 5 篇,总病例及对照人数分别为 5 185 例及 8 140 例。研究结果显示,与 C 等位基因相比,携带 T 等位基因与 CNV 显著相关 ($OR = 0.83, 95\% CI: 0.78 \sim 0.89$),且异质性检验显示各研究结果之间无统计学异质性 ($I^2 = 20.6\%, P = 0.25$)。基于种族的分层分析结果显示,高加索人群中 T 等位基因与 CNV 显著相关 ($OR = 0.80, 95\% CI: 0.74 \sim 0.87, I^2 = 0.0\%$),亚洲人群中该等位基因与 CNV 无显著相关性 ($OR = 0.93, 95\% CI: 0.81 \sim 1.06, I^2 = 24.8\%$)。Begg 检验和 Egger 检验结果显示,各个研究间不存在发表偏移 ($P = 0.88, 0.67$) (表 4)。

2.5 LIPC 基因 rs10468017 多态性与 AMD 进展的相关性分析

共纳入 3 篇前瞻性队列研究,总病例和对照人数分别为 1 758 例和 5 065 例,研究对象均为高加索人群。等位基因模型分析结果显示,与 C 等位基因相比,携带 T 等位基因与 AMD 进展显著相关 ($OR = 0.86, 95\% CI: 0.79 \sim 0.94$),且异质性检验显示各研究结果之间无统计学异质性 ($I^2 = 13.1\%, P = 0.32$) (图 5)。其中 2 篇文献进行了 GA 亚型分析,总病例和对照人数分别为 683 例和 4 116 例,Meta 分析显示携带 T 等位基因与进展为 GA 显著相关 ($OR = 0.79, 95\% CI: 0.68 \sim 0.90, I^2 = 0\%$)。Begg 检验和 Egger 检验结果显示,各个研究间不存在发表偏移 ($P = 0.30, 0.08$)。

2.6 敏感性分析

异质性检验结果显示,纳入晚期 AMD 的研究中存在轻度异质性 ($I^2 = 36.8\%, P = 0.08$),对其进行种族分层分析后发现异质性主要体现在高加索人群的研究中 ($I^2 = 42.8\%, P = 0.08$),故对其进行敏感性检验,以评估 Meta 分析结果的稳定性。在对这 9 篇纳入文献按文献质量顺序进行逐一排除后,发现异质性产生与 Reynolds 等^[11]研究相关,但排除该文献后,合并 OR 值并未显著改变 (表 5)。

表 4 rs10468017 多态性位点与晚期 AMD 相关性 (等位基因模型)
Table 4 Stratified analysis of association between rs10468017 polymorphism and advanced AMD under an allelic model

AMD 亚型	种族分层	研究篇数	样本量 (病例/对照)	OR (95% CI)	异质性	
					I ² (%)	Q 检验的 P 值
晚期 AMD	总体	15	15 666/15 490	0.83 (0.77-0.88) ^a	36.8	0.08
	高加索人	9	13 997/12 942	0.80 (0.75-0.87) ^a	42.8	0.08
	亚洲人	6	1 699/ 2 548	0.92 (0.81-1.06)	6.3	0.38
GA	总体	7	1 736/ 6 153	0.79 (0.72-0.87)	23.6	0.25
	高加索人	5	1 677/ 4 862	0.78 (0.70-0.86)	21.1	0.28
	亚洲人	2	59/ 1 291	0.80 (0.54-1.18) ^a	55.4	0.13
CNV	总体	11	5 185/ 8 140	0.83 (0.78-0.89)	20.6	0.25
	高加索人	6	3 642/ 5 691	0.80 (0.74-0.87)	0.0	0.59
	亚洲人	5	1 543/ 2 449	0.93 (0.81-1.06)	24.8	0.26

注:a;OR 值计算采用随机模型 AMD:年龄相关性黄斑变性;GA:地图样萎缩;CNV:脉络膜新生血管;OR:比值比;CI:置信区间

Note:a;The calculation of OR adopted the stochastic model AMD:age-related macular degeneration; GA:geographic atrophy;CNV:choroidal neovascularization;OR:odds ratio;CI:confidence interval

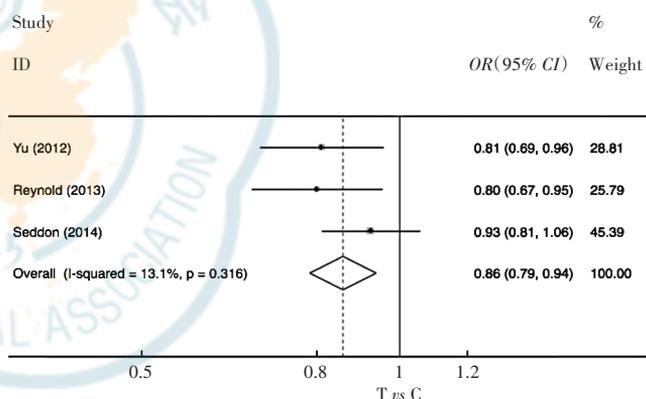


图 5 rs10468017 多态性位点与 AMD 进展相关性分析森林图 (等位基因模型) OR:比值比;CI:置信区间

Figure 5 Forest plot showing the association between the LIPC rs10468017 polymorphism and the progression of AMD under an allelic model OR:odds ratio;CI:confidence interval

表 5 敏感性分析结果 (等位基因模型)
Table 5 Sensitivity analysis (allele model)

排除研究	全部研究 (n = 15)			高加索人群 (n = 9)		
	OR (95% CI)	I ² (%)	Q 检验的 P 值	OR (95% CI)	I ² (%)	Q 检验的 P 值
Neale 等 ^[9]	0.85 (0.80-0.89)	39.9	0.06	0.83 (0.78-0.88)	49.6	0.05
Reynolds 等 ^[11]	0.84 (0.81-0.88)	27.4	0.16	0.83 (0.79-0.87)	30.2	0.19
Seddon 等 ^[12]	0.84 (0.80-0.88)	39.0	0.07	0.83 (0.79-0.87)	47.4	0.06
Yu 等 ^[13]	0.84 (0.81-0.88)	33.0	0.11	0.83 (0.79-0.87)	39.3	0.12
Liutkeviciene 等 ^[19]	0.84 (0.81-0.88)	37.1	0.08	0.83 (0.79-0.87)	45.1	0.08
Cipriani 等 ^[20]	0.83 (0.79-0.87)	35.7	0.09	0.93 (0.82-1.06)	38.6	0.12
Peter 等 ^[22]	0.84 (0.80-0.87)	35.2	0.09	0.83 (0.79-0.87)	41.7	0.10
Lee 等 ^[23]	0.82 (0.79-0.87)	37.6	0.08	0.81 (0.77-0.87)	40.2	0.11
Fernández-Vega 等 ^[28]	0.84 (0.80-0.87)	41.3	0.05	0.83 (0.79-0.86)	49.9	0.05

注:OR:比值比;CI:置信区间

Note:OR:odds ratio;CI:confidence interval

3 讨论

本研究采用 Meta 分析的方法探讨 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性与 AMD 的相关性,结果显示 rs10468017 多态性的 T 等位基因在 AMD 发病中具有保护作用,而且这种保护作用不仅体现在晚期 AMD,同样表现在早期 AMD,提示 rs10468017 多态性与玻璃膜疣的产生和 CNV 的形成均相关。

LIPC 基因编码的肝脏甘油三酯脂酶与高密度脂蛋白胆固醇代谢途径中的一种重要酶类似,可催化磷脂、甘油三酯和酰基-CoA 硫酯的水解,从而降低血脂水平^[32]。越来越多的证据表明,脂质、细胞碎片和过氧化产物在 Bruch 膜内的积聚会导致玻璃膜疣的形成,引起 Bruch 膜的增厚和弹性纤维层的断裂,而 Bruch 膜的这些改变可造成视网膜血液循环容量降低,导致组织缺氧和血管内皮生长因子的产生,最终引起 CNV 形成^[33-36]。rs10468017 多态性位于 *LIPC* 基因上游 514 个碱基,是该基因的功能性位点,可增加肝脏脂肪含量和甘油三酯脂酶的表达,降低脂质水平,使局部产生的脂质和过氧化产物在 Bruch 膜中的积累减少,进而延缓玻璃膜疣和 CNV 的形成,提示 rs10468017 多态性可能是 AMD 的保护因子。

既往 2 篇关于 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性和 AMD 的 Meta 分析显示,T 等位基因与晚期 AMD 的发生相关($OR:0.81\sim 0.82$)^[24-25],与本研究的结论相似,但是这 2 篇 Meta 分析均未纳入早期 AMD 的相关研究。早期 AMD 以玻璃膜疣的形成为主要特征,患者往往无视觉异常改变,且仅有小部分会进展至晚期 AMD,年龄相关性眼病研究(age-related eye disease study, AREDS)中队列研究显示存在大玻璃膜疣者($\geq 125\ \mu\text{m}$) 在 2~13 年的随访中仅 18.3% 进展为 CNV, 19.5% 进展为 GA^[29]。多个遗传研究也显示,早期和晚期 AMD 的易感基因并不一致^[17,22]。本研究进一步分析 rs10468017 多态性与早期 AMD 及其进展的相关性,对纳入的 6 篇文献进行 Meta 分析,结果显示 T 等位基因可以降低早期 AMD 的发生风险($OR=0.87$)。而 3 篇前瞻性队列研究的 Meta 分析结果显示,该多态性位点同样与 AMD 的进展相关,携带 T 等位基因的老年受检者进展为晚期 AMD 的风险降低($OR=0.86$, $95\% CI:0.79\sim 0.94$)。这一结果提示 *LIPC* 基因不仅可以延缓玻璃膜疣的产生,同时能延缓玻璃膜疣进一步向 CNV 及 GA 进展。

此外,本研究在对种族进行分层分析时发现 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性对 AMD 的影响存在显著的种

族差异。在高加索人群中,rs10468017 多态性和 AMD 的风险之间有很强的相关性,但该多态性与亚洲人群的早期 AMD 和晚期 AMD 均无显著相关性。这一结果与 Wang 等^[27] Meta 分析结果相悖,该研究发现 rs10468017 多态性与亚洲人群晚期 AMD 相关($OR=0.64$, $95\% CI:0.52\sim 0.75$)。但是该研究仅纳入 3 篇相关文献,总分析人群数为 823 例晚期 AMD 患者和 765 例正常对照人群,而本研究纳入了包括上述 3 篇文献在内的 6 项研究,总分析人群数为 1 939 例早期 AMD 患者、1 699 例晚期 AMD 患者及 2 548 例正常对照人群,且异质性分析显示纳入研究间不存在明显异质性,因此本研究结论更为客观。本研究认为存在种族差异的原因可能与高加索人群中 T 等位基因频率较高有关,本研究纳入高加索人群中 T 等位基因的频率波动在 0.28%~0.35%,而亚洲人群中仅为 0.11%~0.20%;从杂合模型到纯合模型,合并 OR 值从 0.82 下降到 0.65,提示增加的 T 等位基因拷贝数可能与 AMD 发生风险的降低有关,同样支持了这一假说。此外,相比于高加索人群,本研究中纳入的亚洲人群样本量较小(晚期 AMD 患者亚洲人群 1 669 例,高加索人群 13 997 例),而对于较小的等位基因频率可能需要更大样本的研究来支持。因此样本量不足可能是未在亚洲人群中检测到相关性的另一个重要原因。

本研究仍存在一定的局限性:(1) 本研究主要基于未校正的 OR 值,因为部分纳入研究的原始文献提供的信息不足,无法对混杂因素,如年龄、吸烟史等环境因素及 *CFH*、*HTRA* 基因等进行校正。(2) 本 Meta 分析中,有 4 个研究的参与者部分或全部来自 AREDS 研究^[12-13,21,23],2 个研究的参与者均包含 Tufts/MGH 队列人群^[9,21],相同的人群来源可能会影响合并的结果。(3) 本研究敏感性分析结果显示,异质性产生主要与 Reynolds 等^[11] 研究相关,对该文献进一步分析发现异质性的产生可能与该研究正常对照组的设定有关,该研究将 AMD 临床分级系统(clinical age-related maculopathy staging, CARMS) 分级 1 级(无玻璃膜疣及少量小玻璃膜疣)及 2 级(存在大量小玻璃膜疣)均定义为正常对照人群,而其他研究仅将 CARMS 分级 1 级定义为正常人群,2 级归类于早期 AMD 亚型,但是排除该文献并没有改变合并 OR 值。(4) 本研究仅纳入已公开发表文献,尚存在一些未发表文献未纳入本研究中,不能完全排除潜在的发表偏倚情况。

综上所述,本研究采用 Meta 分析的方法探讨 *LIPC* 基因 rs10468017 多态性与 AMD 的相关性,结果显示 rs10468017 多态性的 T 等位基因与 AMD 显著相

关,可降低 AMD 的发生风险,而且这种相关性存在于 AMD 的各个亚型中。但是大部分纳入的研究为针对晚期 AMD 的病例对照研究,前瞻性队列研究较少。此外,针对亚洲人群的研究样本量较小,且缺少前瞻性的队列研究。因此,在 *LIPC* 基因与 AMD 的相关性研究中,仍需要设计良好、多因素、大样本前瞻性队列研究,尤其是针对亚洲人群的研究,这将有助于更好地理解以 *LIPC* 基因为代表的脂代谢基因与 AMD 的相关性,为 AMD 进一步的干预治疗提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bird AC. The Bowman lecture. Towards an understanding of age-related macular disease [J]. *Eye (Lond)*, 2003, 17 (4) : 457-466. DOI: 10.1038/sj.eye.6700562.
- [2] Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122 (4) : 564-572. DOI: 10.1001/archophth.122.4.564.
- [3] Katta S, Kaur I, Chakrabarti S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview [J]. *J Genet*, 2009, 88 (4) : 425-449. DOI: 10.1007/s12041-009-0064-4.
- [4] Chen Y, Bedell M, Zhang K. Age-related macular degeneration: genetic and environmental factors of disease [J]. *Mol Interv*, 2010, 10 (5) : 271-281. DOI: 10.1124/mi.10.5.4.
- [5] Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy. population-based familial aggregation study [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116 (12) : 1646-1651. DOI: 10.1001/archophth.116.12.1646.
- [6] Yates JR, Moore AT. Genetic susceptibility to age related macular degeneration [J]. *J Med Genet*, 2000, 37 (2) : 83-87. DOI: 10.1136/jmg.37.2.83.
- [7] Ting AY, Lee TK, MacDonald IM. Genetics of age-related macular degeneration [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20 (5) : 369-376. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32832f8016.
- [8] Peter I, Seddon JM. Genetic epidemiology: successes and challenges of genome-wide association studies using the example of age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150 (4) : 450-452. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.06.012.
- [9] Neale BM, Fagerness J, Reynolds R, et al. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (*LIPC*) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (16) : 7395-7400. DOI: 10.1073/pnas.0912019107.
- [10] Chen W, Stambolian D, Edwards AO, et al. Genetic variants near *TIMP3* and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (16) : 7401-7406. DOI: 10.1073/pnas.0912702107.
- [11] Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117 (10) : 1989-1995. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.009.
- [12] Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the *LIPC* gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 : 2412-2424.
- [13] Yu Y, Reynolds R, Fagerness J, et al. Association of variants in the *LIPC* and *ABCA1* genes with intermediate and large drusen and advanced age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (7) : 4663-4670. DOI: 10.1167/iovs.10-7070.
- [14] Fauser S, Smailhodzic D, Caramoy A, et al. Evaluation of serum lipid concentrations and genetic variants at high-density lipoprotein metabolism loci and *TIMP3* in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (8) : 5525-5528. DOI: 10.1167/iovs.10-6827.
- [15] Tian J, Yu W, Qin X, et al. Association of genetic polymorphisms and age-related macular degeneration in Chinese population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (7) : 4262-4269. DOI: 10.1167/iovs.11-8542.
- [16] Liu K, Chen LJ, Lai TY, et al. Genes in the high-density lipoprotein metabolic pathway in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (4) : 911-916. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.042.
- [17] Rajendran A, Dhoble P, Sundaresan P, et al. Genetic risk factors for late age-related macular degeneration in India [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (9) : 1213-1217. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311384.
- [18] Millett GA, Flores SA, Marks G, et al. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300 (14) : 1674-1684. DOI: 10.1001/jama.300.14.1674.
- [19] Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, et al. *SIRT1* rs12778366, *FGFR2* rs2981582, *STAT3* rs744166, *LIPC* rs10468017, rs493258 and *LPL* rs12678919 genotypes and haplotype evaluation in patients with age-related macular degeneration [J]. *Gene*, 2019, 686 : 8-15. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.004.
- [20] Cipriani V, Leung H, Plagnol V, et al. Genome-wide association study of age-related macular degeneration identifies associated variants in the *TNXX-FKBPL-NOTCH4* region of chromosome 6p21.3 [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (18) : 4138-4150. DOI: 10.1093/hmg/dds225.
- [21] Sobrin L, Ripke S, Yu Y, et al. Heritability and genome-wide association study to assess genetic differences between advanced age-related macular degeneration subtypes [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (9) : 1874-1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.014.
- [22] Peter I, Huggins GS, Ordovas JM, et al. Evaluation of new and established age-related macular degeneration susceptibility genes in the Women's Health Initiative Sight Exam (WHI-SE) Study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152 (6) : 1005-1013. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.016.
- [23] Lee J, Zeng J, Hughes G, et al. Association of *LIPC* and advanced age-related macular degeneration [J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27 (2) : 265-270; quiz 271. DOI: 10.1038/eye.2012.276.
- [24] Merle BM, Maubaret C, Korobelnik JF, et al. Association of HDL-related loci with age-related macular degeneration and plasma lutein and zeaxanthin: the Alienor study [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (11) : e79848 [2020-11-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223199/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0079848.
- [25] Zhang X, Li M, Wen F, et al. Different impact of high-density lipoprotein-related genetic variants on polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108 : 16-22. DOI: 10.1016/j.exer.2012.12.005.
- [26] Meng Q, Huang L, Sun Y, et al. Effect of high-density lipoprotein metabolic pathway gene variations and risk factors on neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in China [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (12) : e0143924 [2020-11-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624898/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0143924.
- [27] Wang D, Zhou J, Hou X, et al. *CETP* gene may be associated with advanced age-related macular degeneration in the Chinese population [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36 (4) : 303-308. DOI: 10.3109/13816810.2014.881506.
- [28] Fernández-Vega B, García M, Olivares L, et al. The association study of lipid metabolism gene polymorphisms with AMD identifies a protective role for APOE-E2 allele in the wet form in a Northern Spanish population [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98 (3) : e282-e291 [2020-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654486/>. DOI: 10.1111/aos.14280.
- [29] Yu Y, Reynolds R, Rosner B, et al. Prospective assessment of genetic effects on progression to different stages of age-related macular degeneration using multistate Markov models [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (3) : 1548-1556. DOI: 10.1167/iovs.11-8657.
- [30] Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (5) : 1020-1028. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.020.
- [31] Seddon JM, Reynolds R, Yu Y, et al. Three new genetic loci (*R1210C* in *CFH*, variants in *COL8A1* and *RAD51B*) are independently related to progression to advanced macular degeneration [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (1) : e87047 [2020-11-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24498017/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0087047.
- [32] Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, et al. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (10) : 1750-1754. DOI: 10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d.
- [33] Nowak JZ. Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids-derived oxidation products and bisretinoids as potential inducers of CNS diseases: focus on age-related macular degeneration [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65 (2) : 288-304. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71005-3.
- [34] Krohne TU, Stratmann NK, Kopitz J, et al. Effects of lipid peroxidation products on lipofuscinogenesis and autophagy in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90 (3) : 465-471. DOI: 10.1016/j.exer.2009.12.011.
- [35] Huang JD, Curcio CA, Johnson M. Morphometric analysis of lipoprotein-like particle accumulation in aging human macular Bruch's membrane [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (6) : 2721-2727. DOI: 10.1167/iovs.07-1196.
- [36] Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, et al. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014 : 768026 [2020-11-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24707498/>. DOI: 10.1155/2014/768026.

(收稿日期: 2021-02-17 修回日期: 2021-06-01)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

