

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.030

ACE I/D 基因多态性与偏头痛易感性的 Meta 分析*

关欣颖¹, 李 慧¹, 吴梦平², 张 浩³

(1. 徐州医科大学附属连云港医院神经内科, 江苏连云港 222000; 2. 徐州大学附属连云港医院信息部, 江苏连云港 222000; 3. 江苏省连云港市东方医院康复科 222000)

[摘要] **目的** 探讨血管紧张素转换酶基因(ACE)I/D 位点基因多态性与偏头痛易感性之间的关系。**方法** 通过检索 PubMed 和 EMBASE 数据库收集已发表的有关 ACE I/D 基因多态性与偏头痛易感性关系的病例对照研究, 通过固定效应模型或随机效应模型合并效应量 OR 和 95%CI 以评价 ACE I/D 多态性与偏头痛易感性的关联性, 同时进行种族及偏头痛类型亚组分析。**结果** Meta 分析中纯合子模型(DD vs. II; OR=1.21, 95%CI: 1.02~1.44, P=0.03; I²=47%) 和显性模型(DD+DI vs. II; OR=1.16, 95%CI: 1.01~1.33, P=0.04; I²=50%) 均提示 ACE I/D 多态性与所有偏头痛的易感性呈正相关。杂合子模型和显性模型提示 ACE I/D 多态性显著增加有先兆偏头痛的易感性。**结论** ACE 基因 I/D 位点多态性与偏头痛易感性相关, 其 D 等位基因是偏头痛的危险因素, 特别是显著增加有先兆偏头痛的易感性。

[关键词] 偏头痛; 基因; 多态现象, 遗传; 肽基二肽酶 A; ACE I/D; Meta 分析**[中图分类号]** R747.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5130-04

Meta analysis on ACE I/D gene polymorphism and migraine*

Guan Xinying¹, Li Hui¹, Wu Mengping², Zhang Jie³

(1. Department of Neurology, Affiliated Lianyungang Hospital, Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222000, China; 2. Department of Information Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222000, China; 3. Department of Rehabilitation, Lianyungang Oriental Hospital, Lianyungang Jiangsu 222000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between the angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D locus polymorphism and migraine susceptibility. **Methods** The case control studies on the relation between ACE I/D gene polymorphism and migraine susceptibility published in the databases of PubMed and EMBASE were retrieved. The relationship between ACE I/D polymorphism and migraine was evaluated through the effect size(OR) and 95% confidence interval(CI) by fixed-effects model or random-effect models. Meanwhile the subgroup analysis of ethnicity and migraine types was performed. **Results** In meta analysis, the homozygote model(DD vs. II; OR= 1.21, 95%CI: 1.02-1.44, P=0.03; I²=47%) and dominant model all indicated that the ACE I/D polymorphism was positively correlated with the susceptibility of all migraine. The heterozygote model (DI vs. II; OR=1.35, 95%CI: 1.06-1.72, P=0.02; I²=10%) and dominant model (DD+DI vs. II; OR=1.37, 95%CI: 1.09-1.73, P=0.00; I²=40%) indicated that ACE I/D polymorphism significantly increased the susceptibility of migraine with aura. **Conclusion** The ACE I/D locus polymorphism is correlated with migraine susceptibility, its D allele is a risk factor of migraine, which especially increases the susceptibility of migraine with aura.

[Key words] migraine; gene; polymorphism, genetic; peptidyl-dipeptidase A; ACE I/D; Meta analysis

偏头痛是以头痛反复发作, 伴有恶心、呕吐, 对声、光或气味敏感为特征的神经内科常见的慢性发作性疾病^[1]。发达国家人群患病率约 15%, 男女比例为 1:3^[2]。偏头痛分为有先兆的偏头痛和无先兆的偏头痛两种类型。有先兆偏头痛以发作前出现视觉、感觉和/或言语功能障碍等可逆的局灶性神经系统症状为特征^[3]。

偏头痛确切的发病机制尚不明确, 但是三叉神经血管学说被广泛认可, 其中血管机制起着重要的作用^[4-5]。血管紧张素转换酶(ACE)在血管内皮细胞表达, 作用于血管的氧化应激反应^[6], 而氧化应激所介导的内皮功能障碍则部分解释了偏头痛发作时的血管机制问题^[6], 且血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物在偏头痛的预防治疗中起着重要的作用^[7]。由此可见, ACE 参与了偏头痛的病理生理过程。ACE I/D 位于内含子 16 的 287 bp, 存在 3 种基因型: D/D、I/D 和 I/I, ACE I/D 基因多态性影响血清 ACE 水平^[8]。因此 ACE I/D 基因多态性可能与偏头痛易感性相关, 但是目前众多研究结论不一,

为了更好地全面评估, 现通过 Meta 分析进一步探讨 ACE I/D 基因多态性与偏头痛的关联性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“血管紧张素转化酶”“ACE I/D”“基因”“多态性”“遗传变异”“头痛”“偏头痛”不同组合作为关键词, 全面检索 Pubmed 和 Embase 中所有研究 ACE I/D 基因多态性和偏头痛相关性的文章, 检索截至 2016 年 10 月, 只筛选质量较高的英文文献。

1.2 纳入标准 符合下列标准的文献被纳入 Meta 分析: (1) 探讨 ACE I/D 基因多态性与偏头痛的关系, 基于人群或医院的病例对照研究或队列研究。(2) 偏头痛的诊断标准采取国际 HIS 标准。(3) 病例组和对照组都详细描述了基因型和等位基因的分布频率或可以推算得到。(4) 符合哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg, H-W) 遗传平衡定律。若有重复发表出现相同数据或叠加数据, 只纳入最近期或最完整的研究。若文献中数据不全, 尽可能地与通信作者联系获得。

* 基金项目: 连云港市“海燕计划”(连人社规[2015]5 号)。 作者简介: 关欣颖(1984—), 主治医师, 在读博士, 主要从事偏头痛方面的研究。

1.3 数据提取 对合格的研究提取以下信息：第一作者、发表年代，研究对象的国家 and 种族，对照人群来源(基于人群或基于医院)，研究设计类型，样本量，偏头痛分类(所有偏头痛患者、有先兆偏头痛、无先兆偏头痛)，等位基因及基因型分布频率。种族亚组被分为白人和亚洲人。当原始文献未直接提供基因型频率，设法计算出。所有数据均由 2 名研究人员据纳入标准独立提取，意见不一致时通过协商达成统一。

1.4 文献质量评价 根据 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 文献质量评价量表 (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)对纳入的病例对照研究进行质量评价，NOS 文献质量评价量表主要从研究人群的选择(selection)、可比性(comparability)、暴露(exposure)3 个方面分别进行评价，星级得分在 0~9 分之间，≥7 分定义为高质量文献。由 2 名研究人员分别对纳入文献进行质量评价，意见不一致时通过协商达成统一。

1.5 统计学处理 采用 Review Manager 5.0 软件和 Stata11.0 软件进行数据整理和分析。采用 χ^2 检验对每项研究中对照组的基因型分布进行 H-W 遗传平衡检验。本研究探讨 ACE I/D 基因多态性和偏头痛的相关性主要基于以下遗传模型：(1)等位基因比较；(2)显性模型；(3)隐性模型；(4)共显性模型(纯合子模型和杂合子模型)，同时对不同种族和偏头痛类型进行分层分析。异质性检验采用 q 检验，并给出 I^2 值。 $I^2 \leq 50\%$ 说明异质性较小，采用固定效应模型^[9]进行统计合并； $I^2 > 50\%$ 提示异质性明显，则采用随机效应模型^[10]进行统计合并。采用 Begg's 漏斗图和 Egger's 检验评估发表偏倚，并采用敏感性分析评价结果的稳定性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献纳入和基本特征及质量评价 共检索出文献 79 篇，

根据纳入标准，最终共纳入 11 篇文献^[11-21]，其中 7 项研究人群来自白种人，4 项研究人群来自亚洲人，有 8 项关于有先兆偏头痛患者的研究，8 项关于无先兆偏头痛患者的研究，其中病例组 2 551 例，对照组 2 369 例。各文献的质量评价均大于或等于 7 分(其中 5 篇为 9 分)，为高质量文献。纳入研究的基本特征及质量评价详见表 1。

2.2 ACE I/D 多态性和偏头痛的关系

2.2.1 ACE I/D 多态性与所有偏头痛的关系 纯合子模型(DD vs. II; OR=1.21, 95%CI: 1.02~1.44, P=0.03)。及显性模型(DD+DI vs. II; OR=1.16, 95%CI: 1.01~1.33, P=0.04)分析均表明在总体人群中 ACE I/D 与所有偏头痛易感性有关。种族亚组分析提示，在白种人群中，与 II 基因型相比，DD 基因型与所有偏头痛易感性有关(OR=1.25, 95%CI: 1.02~1.54, P=0.03)，见表 2、图 1。

2.2.2 ACE I/D 多态性与有先兆偏头痛的关系 杂合子模型(DI vs. II; OR=1.35, 95%CI: 1.06~1.72, P=0.02)及显性模型(DD+DI vs. II; OR=1.37, 95%CI: 1.09~1.73, P=0.00)。结果提示 ACE I/D 多态性可能增加有先兆偏头痛的发病风险。白种人群中 ACE I/D 多态性与有先兆偏头痛(MA)呈显著正相关(DI vs. II; OR=1.37, 95%CI: 1.02~1.85, P=0.04; DD+DI vs. II; OR=1.35, 95%CI: 1.01~1.79, P=0.04)，见表 2、图 2。

2.2.3 ACE I/D 多态性与无先兆偏头痛的关系 总体人群中 ACE I/D 与无先兆偏头痛未见明显相关性。白种人群的纯合子模型(DD vs. II; OR=1.35, 95%CI: 1.03~1.76, P=0.03)、杂合子模型(DI vs. II; OR=1.30, 95%CI: 1.01~1.66, P=0.04)及显性模型(DD+DI vs. II; OR=1.35, 95%CI: 1.01~1.79, P=0.04)提示 ACE I/D 多态性与无先兆偏头痛易感性呈显著正相关，见表 2。

表 1 纳入研究的疾病特征

作者	表年限	研究国家	种族	研究设计	性别	样本量(n)		H-W 平衡 检验 P 值	NOS 评分 (分)
						对照组	病例组		
Paterna 等 ^[11]	2000	意大利	白人	病例对照研究(未述)	男女混合	201	MO;302	0.312	9
Cakmak 等 ^[12]	2003	土耳其	白人	病例对照研究(未述)	男/女分组	231	200	0.093	7
Lin 等 ^[13]	2005	台湾	亚洲人	病例对照研究(医院)	男/女分组	200	240	0.156	9
Kowa 等 ^[14]	2005	日本	亚洲人	病例对照研究(未述)	男女混合	248	176;MA;54;MO;122	0.950	9
Lea 等 ^[15]	2005	澳大利亚	白人	病例对照研究(未述)	男女混合	244	250;MA;151;MO;99	0.811	9
Kara 等 ^[16]	2007	土耳其	白人	病例对照研究(未述)	男女混合	210	180;MA;59;MO;109	0.121	7
Tronvik 等 ^[17]	2008	挪威	白人	病例对照研究(医院)	男女混合	403	347;MA;155;MO;187	0.782	7
Joshi 等 ^[18]	2009	印度	亚洲人	病例对照研究(医院)	男/女分组	150	150;MA;67;MO;83	0.052	9
Horasanli 等 ^[19]	2012	土耳其	白人	病例对照研究(医院)	男女混合	22	53;MA;53	0.869	8
An 等 ^[20]	2013	中国	亚洲人	病例对照研究(医院)	男女混合	137	151;MA;21;MO;130	0.063	8
Palmirotta 等 ^[21]	2014	意大利	白人	病例对照研究(医院)	男女混合	323	502;MA;108;MO;256	0.564	8

MA:有先兆偏头痛;MO:无先兆偏头痛

表 2 ACE I/D 基因多态不同遗传模型合并分析的 OR 值和异质性

遗传比较模型	头痛类型	研究数目 (n)	固定效应模型 OR(95%CI);P	随机效应模型 OR(95%CI);P	异质性 (P; I ²)	发表偏倚	
						Begg	Egger
等位基因比较							
D vs. I	All	11	—	1.34(0.97~1.86);0.07	0.00;93%	0.436	0.957
	MA	8	—	1.54(0.97~2.45);0.07	0.00;91%	0.902	0.935
	MO	8	—	1.34(0.89~2.02);0.16	0.00;94%	0.536	0.816
纯合子模型							
DD vs. II	All	11	1.21(1.02~1.44);0.03	—	0.04;47%	0.474	0.120
	MA	8	—	1.49(0.95~2.32);0.08	0.02;59%	1	0.619

续表 2 ACE I/D 基因多态不同遗传模型合并分析的 OR 值和异质性

遗传比较模型	头痛类型	研究数目 (n)	固定效应模型 OR(95%CI); P	随机效应模型 OR(95%CI); P	异质性 (P; I ²)	发表偏倚	
						Begg	Egger
	MO	8	1.25(0.99~1.56); 0.06	—	0.32; 14%	0.266	0.124
杂合子模型							
DI vs. II	All	11	1.15(0.99~1.33); 0.06	—	0.07; 42%	0.371	0.436
	MA	8	1.35(1.06~1.72); 0.02	—	0.35; 10%	1.00	0.505
	MO	8	1.18(0.98~1.43); 0.08	—	0.28; 19%	0.174	0.247
显性模型							
DD+DI vs. II	All	11	1.16(1.01~1.33); 0.04	—	0.03; 50%	0.474	0.642
	MA	8	1.37(1.09~1.73); 0.00	—	0.12; 40%	0.548	0.650
	MO	8	1.19(0.99~1.42); 0.06	—	0.23; 25%	0.536	0.505
隐性模型							
DD vs. DI+II	All	11	1.10(0.97~1.25); 0.15	—	0.19; 26%	0.043	0.057
	MA	8	1.15(0.93~1.41); 0.19	—	0.08; 46%	0.174	0.265
	MO	8	1.10(0.93~1.29); 0.27	—	0.51; 0%	0.009	0.004

All: 所有偏头痛; MA: 有先兆偏头痛; MO: 无先兆偏头痛; —: 此项无数据

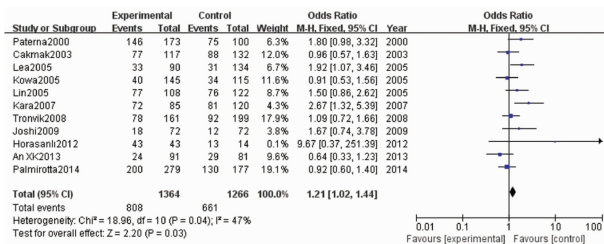


图 1 ACE I/D 基因多态与偏头痛相关性的森林图 (所有偏头痛纯合子模型)

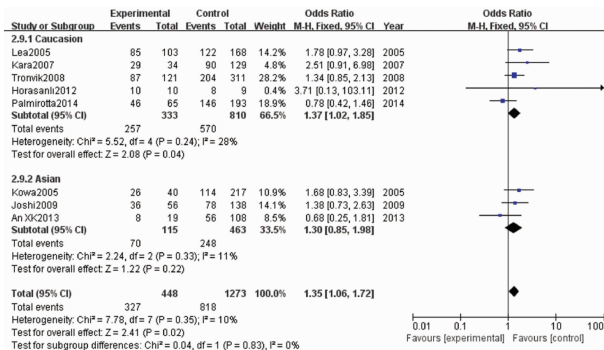


图 2 ACE I/D 基因多态性与偏头痛相关性的森林图 (有先兆偏头痛杂合子模型; 种族分组: 白人、亚洲人)

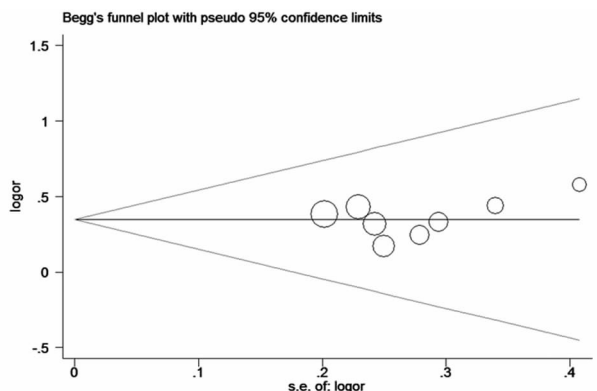


图 3 ACE I/D 基因多态性与偏头痛相关性发表偏倚漏斗图 (无先兆偏头痛显性遗传模型, P=0.536)

2.3 发表偏倚和敏感性分析 Begg's 秩相关检验提示在隐性

模型中 ACE I/D 多态性与所有偏头痛 (P=0.043) 及 MO (P=0.009) 易感性的相关性研究可能存在发表偏倚, 但 Egger's 线性回归分析提示隐性模型中所有偏头痛易感性研究 (P=0.004) 可能存在发表偏倚, 未提示所有偏头痛易感性研究 (P=0.057) 存在发表偏倚。其他遗传模型中 ACE I/D 多态性与偏头痛及其亚型的相关性研究均未提示存在发表偏倚, 见表 2、图 3。敏感性分析提示在所有遗传模型中, ACE I/D 多态性和所有偏头痛、有先兆偏头痛、无先兆偏头痛相关性的分析结果均为见明显改变, 提示 Meta 分析结果是稳定的。

3 讨论

本研究关于 ACE I/D 多态性与偏头痛相关性的 Meta 分析共纳入 11 项研究, 其中病例组 2 551 例, 对照组 2 369 例。Meta 分析结果显示, 与 II 基因型相比, DD+DI 基因型和 DD 基因型与所有偏头痛易感性呈显著正相关, 而 DD+DI 基因型及 DI 基因型与有先兆偏头痛易感性呈显著正相关。

ACE I/D 多态性影响偏头痛发作的机制尚不清楚, 有研究推测 I/D 多态性导致的 ACE 血清水平和生物活性的不同最终导致不同的血管氧化应激功能改变及内皮功能紊乱^[5-6]。功能学研究提示有先兆偏头痛和无先兆偏头痛患者血清中 ACE 的生物活性显著高于健康人群^[22], 且 DD 基因型的血管性血友病因子高于 DI 和 II 基因型, 血管性血友病因子是内皮功能紊乱标记物。另外, DD 基因型携带者的血清 ACE 水平高于 II 基因型携带者, 而 DI 基因型携带者居中^[14, 16]。这些研究部分解释了此 Meta 分析显性模型 (DD+DI vs. II) 中 II 基因型是所有偏头痛特别是有先兆偏头痛易感性的保护因素, 纯合子模型 (DD vs. II) DD 基因型增加了所有偏头痛的易感性及杂合子模型 (DI vs. II) DI 基因型增加了有先兆偏头痛的易感性。但有关纯合子模型中 DD 基因型与有先兆偏头痛的关联性有待进一步的研究。

Schurks 等^[23] 的 Meta 分析 [包含 H-W 遗传平均定律 (HWE) < 0.05 的研究] 结果提示在隐性模型 (II vs. DI+DD) 中, II 基因型降低有先兆偏头痛和无先兆偏头痛的发病风险; 与 DD 相比, II 降低有先兆偏头痛和 MO 的发病风险; 并且这些相关性仅出现在非白人种群中。本研究纳入了更多高质量的文献, 进一步支持了 II 基因型 (DD+DI vs. II) 是所有偏头痛特别是有先兆偏头痛易感性的保护因素, 并且本研究首次提出 DD 基因型 (DD vs. II) 与所有偏头痛的易感性呈正相关, DI 基因型 (DI vs. II) 增加有先兆偏头痛易感性, 且证实 ACE I/D 多态性与偏头痛的关联性存在白种人群中, 而非如 Schurks

等^[23]指出的仅存在非白种人群中。本研究得出的不同结论可能有益于更多高质量研究的更新纳入,且要求研究符合 $HWE > 0.05$ 。

不足之处:(1)本研究共纳入 11 项研究,包含 2 551 例病例和 2 369 例对照,样本量相对较小。(2)偏头痛属于多基因疾病,本研究仅分析了 ACE 基因上一个多态位点对偏头痛易感性的影响,今后还应纳入其他多态位点,分析其与偏头痛易感性的关联。(3)本研究只纳入英文文献,所以可能存在一定的选择偏倚。

综上所述,偏头痛是复杂的多基因功能紊乱性疾病,其易感基因研究面临巨大挑战,本研究结果提示 ACE I/D 多态性与所有偏头痛易感性在显性模型和杂合子模型呈显著正相关,ACE I/D 多态性与有先兆偏头痛易感性在显性模型和纯合子模型呈显著正相关。本研究结论有待后续行大样本量,标准化,含种族、性别和偏头痛类型亚组的队列研究加以验证。

参考文献

- [1] Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(2):148-157.
- [2] Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, et al. Migraine: a complex genetic disorder [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(6):521-532.
- [3] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition [J]. *Cephalalgia*, 2004, 24 Suppl 1(12):9-160.
- [4] Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain [J]. *Ann Neurol*, 1984, 16:157-168.
- [5] Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5):386-398.
- [6] Tietjen EG. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications [J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(8):981-987.
- [7] Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled crossover study [J]. *BMJ*, 2001, 322 (7277): 19-22.
- [8] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the antiotension-converting enzyme gene accounts for half the variance of serum enzyme levels [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(4):1343-1346.
- [9] Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1959, 22(4):719-748.
- [10] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3):177-188.
- [11] Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura [J]. *Eur Neurol*, 2000, 43(3):133-136.
- [12] Cakmak EA, Cataloluk O, Yoldas T, et al. Migraine and angiotensin-converting enzyme association in Turkish patients [J]. *Pain Clinic*, 2003, 15(4):473-477.
- [13] Lin JJ, Wang PJ, Chen CH, et al. Homozygous deletion genotype of angiotensin converting enzyme confers protection against migraine in man [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2005, 14(3):120-125.
- [14] Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 374(2):129-131.
- [15] Lea RA, Ovcacic M, Sundholm J, et al. Genetic variants of angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase may act in combination to increase migraine susceptibility [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 136(1/2):112-117.
- [16] Kara I, Ozkok E, Aydin M, et al. Combined effects of ACE and MMP-3 polymorphisms on migraine development [J]. *Cephalalgia*, 2007(3), 27:235-243.
- [17] Tronvik E, Stovner LJ, Bovim G, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in migraine patients [J]. *BMC Neurol*, 2008, 8(1):1-5.
- [18] Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 277(1/2):133-137.
- [19] Horasanli B, Atac FB, Coven I, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene (I/D) polymorphism in patients with migraine [J]. *Headache*, 2013, 53(1):161-164.
- [20] An XK, Lu CX, Ma QL, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 549(33):78-81.
- [21] Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIMstudy [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(2):147-155.
- [22] Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, et al. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods [J]. *Pain* 2007, 128(3):209-214.
- [23] Schurks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C > T and ACE D/I Polymorphisms in Migraine: a Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Headache*, 2010, 50(4):588-599.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-09-26)