

· 论著 ·

凝血因子 11 基因 rs2289252 和 rs2036914 多态性与静脉血栓栓塞症易感性关系的 Meta 分析

张建敏 马信龙 马剑雄 王涛 孙晓雷

田爱现 王颖 孙磊 王建宝 卢斌 姜宏强

(天津市天津医院骨科研究所, 天津 300211)

【摘要】目的 用 Meta 分析方法评价凝血因子 XI (F11) 基因 rs2289252 位点和 rs2036914 位点多态性与静脉血栓栓塞症 (VTE) 易感性的关系。**方法** 通过计算机检索美国国立医学图书馆 PubMed、Cochrane 临床试验数据库、荷兰医学文摘 EMBASE、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、中国知网数据库 CNKI 及谷歌学术文献检索平台上所有关于 F11 基因 rs2289252 位点和 rs2036914 位点多态性与 VTE 易感性关系的病例对照研究, 检索时间为建库至 2015 年 7 月。以研究组和对照组 rs2289252 位点和 rs2036914 位点各种基因模型的优势比 (*OR*) 及 95% 可信区间 (95%CI) 为效应指标, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 评价 rs2289252、rs2036914 基因多态性与 VTE 的关系, 并绘制漏斗图评估发表偏倚。**结果** 共纳入 9 篇文献的 14 个研究, 其中 8 篇文献的 9 个研究是关于 rs2289252 多态性与 VTE 的关系, 4 篇文献的 5 个研究是关于 rs2036914 与 VTE 的关系。Meta 分析显示: rs2289252 多态性与 VTE 易感性有关, 其中: 等位基因模型 (T 比 C): *OR*=1.32, 95%CI=1.26~1.38, *P*<0.001, 表明等位基因 T 携带者能增加 VTE 的发病风险; 显性遗传模型 (TT+CT 比 CC): *OR*=1.49, 95%CI=1.37~1.61, *P*<0.001; 隐性遗传模型 (TT 比 CC+CT): *OR*=1.51, 95%CI=1.38~1.65, *P*<0.001; 纯合子比较模型 (TT 比 CC): *OR*=1.83, 95%CI=1.65~2.03, *P*<0.001; 杂合子比较模型 (CT 比 CC): *OR*=1.37, 95%CI=1.26~1.49, *P*<0.001]。rs2036914 多态性与 VTE 易感性有关, 其中: 等位基因模型 (C 比 T): *OR*=1.28, 95%CI=1.22~1.34, *P*<0.001, 表明等位基因 C 携带者能增加 VTE 的发病风险; 显性遗传模型 (CC+CT 比 TT): *OR*=1.49, 95%CI=1.36~1.64, *P*<0.001; 隐性遗传模型 (CC 比 CT+TT): *OR*=1.41, 95%CI=1.31~1.53, *P*<0.001; 纯合子比较模型 (CC 比 TT): *OR*=1.75, 95%CI=1.57~1.94, *P*<0.001; 杂合子比较模型 (CT 比 TT): *OR*=1.35, 95%CI=1.22~1.49, *P*<0.001。漏斗图分析显示, 各研究未见明显的发表偏倚。**结论** F11 基因 rs2289252 和 rs2036914 多态性与 VTE 形成有关, rs2289252C/T 和 rs2036914T/C 可能为 VTE 的遗传危险因素。

【关键词】 凝血因子 XI; 静脉血栓栓塞症; 深静脉血栓; 基因多态性; 易感性; Meta 分析

The correlation between the polymorphism of coagulation factor XI gene rs2289252 and susceptibility of rs2036914 and venous thromboembolism: a Meta-analysis Zhang Jianmin, Ma Xinlong, Ma Jianxiong, Wang Tao, Sun Xiaolei, Tian Aixian, Wang Ying, Sun Lei, Wang Jianbao, Lu Bin, Jiang Hongqiang. Research Institute of Orthopedics, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Ma Xinlong, Email: mjax969@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the relationship between the polymorphism of coagulation factor XI gene (F11) rs2289252 and rs2036914 loci and susceptibility of venous thromboembolism (VTE) via Meta-analysis. **Methods** A computer retrieval was carried out in American National Library to collect the case-control studies related to the association between the locus polymorphism of F11 gene rs2289252 and rs2036914 and the susceptibility of VTE from PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Chinese biological and medical database (CBM), Wanfang, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Google Scholar from their data establishment to July 2015. The pooled odds ratio (*OR*) and corresponding 95% confidence interval (95%CI) of various gene models of rs2289252, rs2036914 loci in research and control groups were used as the effective indexes to assess the strength of the association, Stata12.0 soft ware was utilized for Meta analysis to evaluate the relationship between rs2289252 or rs2036914 gene polymorphism and VTE, and funnel plots were applied to assess the publication biases. **Results** A total of 14 case-control studies from 9 literatures were included. Among them 9 studies from 8 literatures were analyzed for the relationship between rs2289252 polymorphism and VTE and the other 5 studies from 4 literatures were analyzed for the relationship between rs2036914 polymorphism and VTE. The results of Meta-analysis showed that there was correlation between genetic polymorphism of rs2289252 and VTE [allele model (T vs. C): *OR*=1.32, 95%CI=1.26~1.38, *P*<0.001], which indicated that allele T carriers could increase the risk of the VTE incidence. Dominant hereditary model (TT+CT vs. CC): *OR*=1.49, 95%CI=1.37~1.61, *P*<0.001; recessive hereditary model (TT vs. CC+CT): *OR*=1.51, 95%CI=1.38~1.65, *P*<0.001; homozygous model (TT vs. CC): *OR*=1.83, 95%CI=1.65~2.03, *P*<0.001; heterozygous model (CT vs. CC): *OR*=1.37, 95%CI=1.26~1.49, *P*<0.001]. There was correlation between genetic polymorphism of rs2036914 and VTE [allele model (C vs. T): *OR*=1.28, 95%CI=1.22~1.34, *P*<0.001], which

indicated that allele C carriers could increase the risk of VTE incidence. Dominant model (CC+CT vs. TT): $OR = 1.49$, 95%CI = 1.36 – 1.64, $P < 0.001$; Recessive model (CC vs. CT+TT): $OR = 1.41$, 95%CI = 1.31 – 1.53, $P < 0.001$; Homozygous model (CC vs. TT): $OR = 1.75$, 95%CI = 1.57 – 1.94, $P < 0.001$; Heterozygous model (CT vs. TT): $OR = 1.35$, 95%CI = 1.22 – 1.49, $P < 0.001$. And funnel plots suggested that there should be a low probability of publication bias in various researches. **Conclusions** The polymorphism of F11 gene rs2289252 and rs2036914 is associated with VTE, and rs2289252C/T and rs2036914T/C might be the genetic risk factors for VTE.

【Key words】 Coagulation factor XI; Venous thromboembolism; Deep venous thrombosis; Gene polymorphism; Susceptibility; Meta-analysis

基于家系和双胞胎的研究表明,遗传因素在静脉血栓栓塞症(VTE)的发病原因中占60%以上^[1-3],遗传易感性已成为当前的研究热点。目前已明确的VTE的两个遗传危险因素有凝血因子V Leiden(FVL)R506Q 和凝血酶原G20210A 基因多态性^[4-5],而蛋白S、蛋白C、抗凝血酶缺陷是较早发现的罕见遗传因素,不存在优势突变^[6];甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)突变^[7]和纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)突变^[8]虽见报道,但尚有争议。

凝血因子XI(F11)基因位于4号染色体,编码凝血因子XI(FXI),已有研究证实其基因多态性与FXI活性密切相关^[9]。大量研究表明,FXI在血栓形成机制中起重要作用^[4, 10-12];高FXI水平人群(占10%)DVT的发生风险是低水平人群(占90%)的2.2倍,且FXI水平与DVT的发生呈正相关,说明高水平FXI是DVT发生的危险因素^[4, 13]。有关F11基因多态性与VTE易感性的关系尚未完全清楚,其中F11基因rs2289252和rs2036914单核苷酸多态性与VTE相关性的报道较多。本研究通过Meta分析对以往文献进行综合评价,以期得到F11基因单核苷酸多态性与VTE相关性的可靠依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略:计算机检索中国生物医学文献数据库(CMB)、中国知网数据库CNKI、万方数据库及美国国立医学图书馆PubMed、Cochrane临床试验数据库、荷兰医学文摘EMBASE数据库,同时在谷歌学术文献检索平台上查找。关键词为“静脉血栓栓塞症/venous thromboembolism、血栓形成/venous thrombosis、凝血因子XI / Factor XI、F11、多态性/polymorphism、突变/variant / mutation”。检索式为“静脉血栓栓塞症/venous thromboembolism / VTE / 血栓形成/venous thrombosis / 深静脉血栓/deep venous thrombosis / DVT / 肺栓塞(PE)/ pulmonary embolism / PE AND 凝血因子XI / Factor XI / F11”;“静脉血栓栓塞症/venous thromboembolism / VTE / 血栓形成/venous thrombosis / 深静脉血栓/deep venous thrombosis / DVT / 肺栓塞/pulmonary embolism /

PE AND 多态性/polymorphism / 突变/variant / mutation”;“凝血因子XI / Factor XI / F11 AND 多态性/polymorphism / 突变/variant / mutation”。同时通过文献追溯,检索相关研究的参考文献,进行全面的文献检索。检索时间均为建库始至2015年7月,由2名研究者独立检索相关文献。通过阅读题目及摘要进行筛选,当不能确定时索取全文进行阅读。

1.2 文献入选和排除标准:入选标准为F11基因rs2289252和rs2036914多态性与VTE易感性的病例对照研究;文献提供足够充分的数据可用于计算优势比(OR)及95%可信区间(95%CI);文献对照组的基因分型需符合Hardy-Weinberg平衡定律(HWE)。排除标准为数据描述不清或样本资料交代不清,统计方法不恰当;研究组与对照组基因型分布不符合HWE;家系研究;综述文献。

1.3 数据提取与质量评价:由2名研究者根据设定好的纳入标准和排除标准,并根据检索策略独立完成文章检索及资料提取,包括作者姓名、出版年份、研究国家、种族、样本大小、测序方法、基因型等位基因频率、各研究结果的 OR 值和95%CI、是否符合HWE、年龄、性别、患者来源等。文献质量的评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)质量评价标准,具体包括研究人群选择、组间可比性、暴露因素的测量三方面。NOS对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则,满分为9颗星,星级越高,发生各种偏倚的可能性越小^[14]。如在提取过程中遇到分歧则通过讨论解决或由第3位研究者协助解决。

1.4 统计学分析:计算各研究中等位基因出现的频率,采用 χ^2 检验分析各研究是否符合HWE,计算各个研究的 OR 值和95%CI,分别比较rs2289252位点及rs2036914位点的等位基因模型,显性遗传模型,隐性遗传模型,纯合子比较模型,杂合子比较模型。用Z检验分析合并 OR 效应量,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验和 I^2 定量分析异质性大小,若各研究间无异质性则采用固定效应模型($I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.05$)合并分析,反之则采用随机效应模型。敏感性分析以评价Meta分析的稳定

性。绘制漏斗图评估有无发表偏倚和偏倚的大小,所有数据用 Stata 12.0 软件进行分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 文献筛选及纳入研究的基本特征:根据纳入和排除标准初筛 1097 篇文献,排除重复文献 15 篇,阅读题目排除文献 933 篇,初步纳入文献 149 篇;排除其中的重复文献、综述、Meta 分析文献 30 篇,及无相关基因位点研究等文献 11 篇后,进一步阅读全文,最终纳入 9 篇^[15-23]文献。因 El-Galaly 等^[15]、Li 等^[16]、Bruzelius 等^[17]的研究同时分析了 rs2289252 和 rs2036914 两个位点与 VTE 的相关性;Smith 等^[18]、Austin 等^[19]的研究包括了一个位点的两组病例对照研究,因此 9 篇文章中共有 14 个研究,其中 8 篇文献^[15-18, 20-23]的 9 个研究是关于 rs2289252 基因多态性和 VTE 发病的相关性,4 篇文献^[15-17, 19]的 5 个研究是关于 rs2036914 基因多态性和 VTE 发病的相关性。有关 rs2289252 的 9 个研究中有 4 个数据提供不全,有关 rs2036914 的 5 个研究中有 1 个数据提供不全,只能获取 OR 值及 95%CI,故予以合并 OR 值及 95%CI 分析。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 rs2289252 基因多态性和 VTE 的关系(图 2;表 2):异质性检验结果显示,各研究间在 5 种基因模型中均无统计学异质性($P > 0.05$),故采用固定效应模型进行合并分析。纳入的 9 个研究中共包

应模型进行合并分析。纳入的 9 个研究中共包括研究组 6 799 例、对照组 11 639 例。等位基因模型(T 比 C)分析表明,T 携带者能增加 VTE 的发病风险;显性遗传模型(TT+CT 比 CC)、隐性遗传模型(TT 比 CC+CT)、纯合子比较模型(TT 比 CC)、杂合子比较模型(CT 比 CC)分析表明,TT 基因型、CT 基因型可能为 VTE 的危险因素,而 CC 基因型可能为其保护基因型。

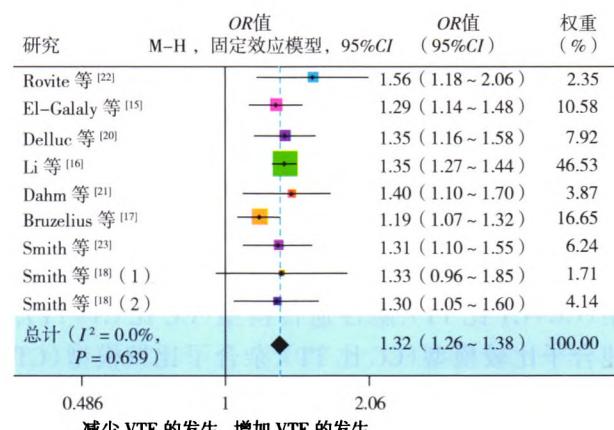


图 2 等位基因模型 T 比 C rs2289252 多态性与 VTE 的相关性分析

2.2.2 rs2036914 基因多态性和 VTE 的关系(表 2;图 3):异质性检验结果显示,各研究间在 5 种基因模型中均无统计学异质性($P > 0.05$),故采用固定效应模型进行合并分析。纳入的 4 个研究中共包

表 1 纳入文献的基本资料

文献来源	发表年份	对照组来源	种族	研究组基因型分布(例)			对照组基因型分布(例)			OR 值	95%CI	检测方法	H-W 遗传平衡	文献质量(分)
				CC	CT	TT	CC	CT	TT					
rs2289252														
Rovite 等 ^[22]	2014	PB	高加索人	48	84	45	92	106	37	NA	NA	TaqMan	0.48	6
El-Galaly 等 ^[15]	2013	PB	高加索人	166	318	120	613	875	259	NA	NA	TaqMan	0.06	7
Delluc 等 ^[20]	2010	HB	高加索人	188	332	156	236	338	103	NA	NA	PCR	0.31	8
Li 等 ^[16]	2009	PB	高加索人	817	1511	716	1785	2341	849	1.35	1.27 ~ 1.44	PCR	0.40	7
Dahm 等 ^[21]	2012	HB	高加索人	95	155	63	131	168	54	1.40	1.10 ~ 1.70	PCR	0.39	7
Bruzelius 等 ^[17]	2015	HB	高加索人	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.19	1.07 ~ 1.32	Illumina 测序	>0.05	8
Smith 等 ^[23]	2009	PB	高加索人	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.31	1.10 ~ 1.55	Illumina 测序	>0.05	5
Smith 等 ^{[18] (1)}	2007	PB	高加索人	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.33	0.96 ~ 1.85	Illumina 测序	>0.05	6
Smith 等 ^{[18] (2)}	2007	PB	高加索人	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.30	1.05 ~ 1.60	Illumina 测序	>0.05	6
rs2036914														
Li 等 ^[16]	2009	PB	高加索人	1080	1499	499	1364	2450	1159	1.34	1.26 ~ 1.43	PCR	0.36	7
Austin 等 ^{[19] (1)}	2011	HB	高加索人	177	267	100	170	335	156	NA	NA	TaqMan	0.71	6
Austin 等 ^{[19] (2)}	2011	HB	黑种人	243	217	69	224	257	91	NA	NA	TaqMan	0.23	6
El-Galaly 等 ^[15]	2013	PB	高加索人	189	294	111	430	885	418	NA	NA	TaqMan	0.37	7
Bruzelius 等 ^[17]	2015	HB	高加索人	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.15	1.04 ~ 1.28	Illumina 测序	>0.05	8

注: PB 为基于人群; HB 为基于医院; NA 为原文没有提供; TaqMan 为探针技术; PCR 为聚合酶链反应, Illumina 测序为新一代高通量测序技术

表 2 rs2289252 和 rs2036914 位点所有遗传模型比较

多态性	遗传模型	相关性检验				异质性检验			效应模型
		OR 值	95%CI	Z 值	P 值	χ^2 值	I^2 值	P 值	
rs2289252	T 比 C	1.32	1.26 ~ 1.38	11.96	<0.001	6.07	0	0.639	固定效应模型
	TT+CT 比 CC	1.49	1.37 ~ 1.61	9.68	<0.001	1.56	0	0.816	固定效应模型
	TT 比 CC+CT	1.51	1.38 ~ 1.65	9.04	<0.001	1.51	0	0.825	固定效应模型
	TT 比 CC	1.83	1.65 ~ 2.03	11.42	<0.001	1.33	0	0.855	固定效应模型
	CT 比 CC	1.37	1.26 ~ 1.49	7.36	<0.001	1.42	0	0.841	固定效应模型
rs2036914	C 比 T	1.28	1.22 ~ 1.34	10.31	<0.001	7.03	43.1%	0.134	固定效应模型
	CC+CT 比 TT	1.49	1.36 ~ 1.64	8.34	<0.001	2.44	0	0.486	固定效应模型
	CC 比 CT+TT	1.41	1.31 ~ 1.52	9.05	<0.001	0.38	0	0.944	固定效应模型
	CC 比 TT	1.75	1.57 ~ 1.94	10.36	<0.001	2.10	0	0.553	固定效应模型
	CT 比 TT	1.35	1.22 ~ 1.49	5.88	<0.001	2.41	0	0.491	固定效应模型

括研究组 4745 例, 对照组 7939 例, 有 1 个研究未提供确切样本数。等位基因模型(C 比 T)分析表明, C 携带者能增加 VTE 的发病风险。显性遗传模型(CC+CT 比 TT)、隐性遗传模型(CC 比 CT+TT)、纯合子比较模型(CC 比 TT)、杂合子比较模型(CT 比 TT)分析表明, CC 基因型、CT 基因型可能为 VTE 的危险因素, 而 TT 基因型可能为其保护基因型。其中, 等位基因模型异质性 $I^2=43.1\%$, 存在异质性, 分析后发现, 去除 Bruzelius 等^[17]的文献后, 异质性为 0, 阅读全文, Bruzelius 等^[17]研究的是女性患者, 可以解释其异质性来源(图 4)。去除 Bruzelius 等^[17]的文献, 异质性明显降低。仅纳入 1 项研究^[19]是关于黑种人的, 将其排除后对高加索人种研究进行异质性分析, 结果无明显改变, 提示其异质性不显著。

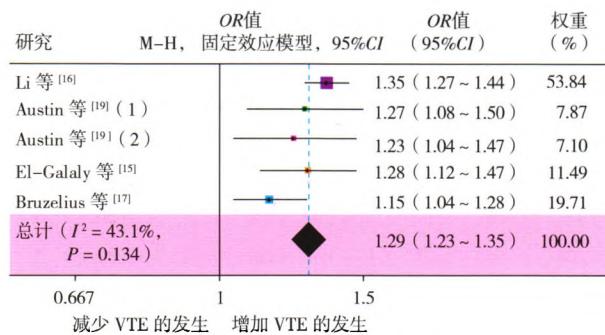


图 3 等位基因模型 C 比 T rs2036914 多态性与 VTE 的相关性分析

2.3 敏感性分析: 对有关 rs2289252 基因的 9 个研究及 rs2036914 基因的 5 个研究分别进行敏感性分析, 采用逐一剔除的方法依次轮流剔除一篇文献, 对剩余文献进行 Meta 分析, 比较各次 Meta 分析的结果, 发现各结果之间差异不大, 说明本次 Meta 分析结果稳定性较好。

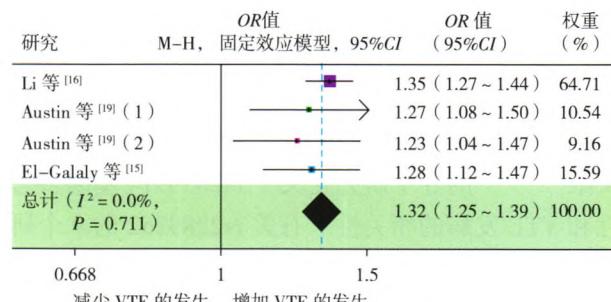


图 4 去除存在异质性文献的等位基因模型 C 比 T rs2036914 多态性与 VTE 的相关性分析

2.4 发表偏倚的评估(图 5): 漏斗图显示, 散点在对称轴两侧, 呈基本对称的漏斗状, 提示本研究受发表偏倚影响程度较小, 结论可靠。

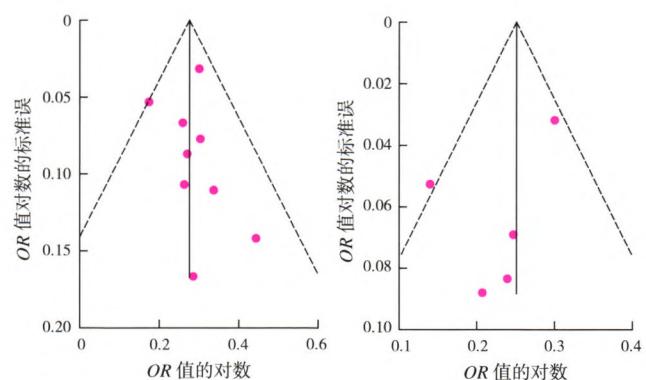


图 5 rs2289252、rs2036914 多态性与 VTE 易感性关系的 Meta 分析发表偏倚漏斗图

3 讨 论

VTE 属于多基因疾病, 遗传和环境因素共同导致其发生。研究发现多个位于染色体 4q35.2 区域的 SNP 位点与静脉血栓形成相关, 染色体 4q35.2 区域包含 3 个基因, 分别编码凝血因子 XI, 细胞色素 P450 家族成员 (CYP4V2), 前激肽释放酶^[7, 18, 24]。

本研究采用Meta分析,将多个关于F11基因rs2289252位点和rs2036914位点单核苷酸多态性与VTE相关性的同类研究结果进行综合,增大了样本量,从而提高研究的可靠性。

本研究对有关rs2289252多态性与VTE易感性关系的研究分析后发现,携带非CC基因型(TT、CT或TT+CT)的个体发生VTE的风险明显高于CC携带者,携带T等位基因的个体VTE的遗传易感性同样较C等位基因携带者明显增加。同时,本研究对纳入的有关rs2036914多态性与VTE易感性关系的研究分析后发现,携带非TT基因型(CC、CT或CC+CT)个体发生VTE的风险明显高于CC携带者,携带C等位基因的个体VTE遗传易感性同样较T等位基因携带者明显增加。表明非TT基因型及C等位基因可能为VTE的遗传危险因素,其机制可能与rs2289252T等位基因和rs2036914C等位基因增加了血浆FXI活性水平,进而促进凝血过程有关^[4, 7, 16]。另外,本研究敏感性分析说明Meta分析结论稳定;漏斗图分析未发现明显不对称性,提示研究发表偏倚较小,结果可靠性较高。

本研究的局限性:由于文献资料有限,纳入样本量不够大;同时未考虑基因与基因、基因与环境的交互作用,而仅进行了基因多态性的单因素分析;然而,其遗传因素有着显著的地域及种族差异^[25],本研究包含的多为高加索人种的多态性研究,只有一项包含黑种人。因而,采用加大样本研究分析;观察遗传多态性及对不同人种特别是亚洲人群的VTE遗传易感性,尚需更多临床研究加以分析。

综上所述,本研究结果显示,F11 rs2289252和rs2036914基因多态性与VTE显著相关。

参考文献

- [1] Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia* [J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(6): 1452-1459.
- [2] Larsen TB, Sørensen HT, Skytte A, et al. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins [J]. Epidemiology, 2003, 14(3): 328-332.
- [3] Heit JA, Phelps MA, Ward SA, et al. Familial segregation of venous thromboembolism [J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(5): 731-736.
- [4] Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis [J]. N Engl J Med, 2000, 342(10): 696-701.
- [5] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis [J]. Blood, 1996, 88(10): 3698-3703.
- [6] Zöller B1, Garcia de Frutos P, Hillarp A, et al. Thrombophilia as a multigenic disease [J]. Haematologica, 1999, 84(1): 59-70.
- [7] Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis [J]. JAMA, 2008, 299(11): 1306-1314.
- [8] Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis [J]. Thromb Haemost, 2007, 97(6): 907-913.
- [9] Lunghi B, Cini M, Legnani C, et al. The F11 rs2289252 polymorphism is associated with F XI activity levels and APTT ratio in women with thrombosis [J]. Thromb Res, 2012, 130(3): 563-564.
- [10] Doggen CJ, Rosendaal FR, Meijers JC. Levels of intrinsic coagulation factors and the risk of myocardial infarction among men: Opposite and synergistic effects of factors XI and XII [J]. Blood, 2006, 108(13): 4045-4051.
- [11] Gailani D, Smith SB. Structural and functional features of factor XI [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7 Suppl 1: 75-78.
- [12] Yang DT, Flanders MM, Kim H, et al. Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 126(3): 411-415.
- [13] Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, et al. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology [J]. Blood, 2009, 114(14): 2878-2883.
- [14] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297-299.
- [15] El-Galaly TC, Severinsen MT, Overvad K, et al. Single nucleotide polymorphisms and the risk of venous thrombosis: results from a Danish case-cohort study [J]. Br J Haematol, 2013, 160(6): 838-841.
- [16] Li Y, Bezemer ID, Rowland CM, et al. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(11): 1802-1808.
- [17] Bruzelius M, Bottai M, Sabater-Lleal M, et al. Predicting venous thrombosis in women using a combination of genetic markers and clinical risk factors [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(2): 219-227.
- [18] Smith NL, Hindorff LA, Heckbert SR, et al. Association of genetic variations with nonfatal venous thrombosis in postmenopausal women [J]. JAMA, 2007, 297(5): 489-498.
- [19] Austin H, De Staercke C, Lally C, et al. New gene variants associated with venous thrombosis: a replication study in White and Black Americans [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(3): 489-495.
- [20] Delluc A, Gourhant L, Lacut K, et al. Association of common genetic variations and idiopathic venous thromboembolism. Results from EDITH, a hospital-based case-control study [J]. Thromb Haemost, 2010, 103(6): 1161-1169.
- [21] Dahm AE, Bezemer ID, Bergrem A, et al. Candidate gene polymorphisms and the risk for pregnancy-related venous thrombosis [J]. Br J Haematol, 2012, 157(6): 753-761.
- [22] Rovite V, Maurins U, Megnis K, et al. Association of F11 polymorphism rs2289252 with deep vein thrombosis and related phenotypes in population of Latvia [J]. Thromb Res, 2014, 134(3): 659-663.
- [23] Smith NL, Wiggins KL, Reiner AP, et al. Replication of findings on the association of genetic variation in 24 hemostasis genes and risk of incident venous thrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(10): 1743-1746.
- [24] Tregouet DA, Heath S, Saut N, et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach [J]. Blood, 2009, 113(21): 5298-5303.
- [25] Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism: a narrative review [J]. Thromb Haemost, 2011, 105(2): 221-231.

(收稿日期: 2015-08-26)
(本文编辑: 邱美仙 李银平)