

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.013

IL-6 基因多态性与类风湿性关节炎易感性关系的系统评估

李 涛, 杨 立, 王志平, 付生军[△]

(兰州大学泌尿外科研究所/兰州大学第二医院泌尿外科/甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心/甘肃省泌尿系统疾病研究重点实验室, 兰州 730030)

摘要:目的 系统评估国人白细胞素-6(IL-6)基因多态性与类风湿性关节炎(RA)易感性的关系。方法 计算机检索 Pubmed、Cochrane library、Sciverse、CNKI、VIP、CBM 及万方数据库,检索时间均从建库至 2013 年 9 月。获取 IL-6 基因多态性与 RA 易感性关系的病例对照研究。由 2 名研究者独立筛选文献。Meta 分析采用 Revman 5.0 软件处理,采用 Stata 11.0 软件评估发表偏倚。结果 共纳入 3 个病例对照研究。Meta 分析显示:IL-6-174 基因多态性 G 等位基因和隐性模型(GG vs. GC + CC)与 RA 易感性存在一定的关系(均 $P < 0.01$),然而显性模型(GG + GC vs. CC)和纯合型(GG vs. CC)却不表现出此联系作用($P = 0.18, P = 0.13$)。在 IL-6-572 多态性位点中,纯合型、隐性模型、显性模型及等位基因均与 RA 易感性不相关($P = 0.64, 0.92, 0.05$)。结论 国人 IL-6-174G/C 基因多态性 G 等位基因和隐性模型与 RA 的易感性可能相关。

关键词:白细胞介素-6;类风湿性关节炎;基因多态性;Meta 分析

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4887-04

Systematic evaluation on association between interleukin-6 gene polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility

Li Tao, Yang Li, Wang Zhiping, Fu Shengjun[△]

(Department of Urology, Research Institute of Lanzhou University/Department of Urology, Second Hospital Affiliated to Lanzhou University/ Urinary System Diseases in Clinical Medical Center of Gansu Province/ Key Laboratory of urinary system diseases of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730030, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the association between interleukin-6 gene polymorphism and rheumatoid arthritis(RA) susceptibility in countrymen. **Methods** Case-control studies(CCS) on the association between interleukin-6 gene polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility in countrymen were retrieved by computer from Pubmed, Cochrane library, Sciverse, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database from their establishment to Sep, 2013. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened the CCS. The meta analysis adopted the Revman 5.0 software, the publication bias was assessed by the Stata 11.0 software. **Results** A total of three CCS were included. The meta analysis revealed that G allele and recessive model(GG vs. GC + CC) of the IL-6-174 gene polymorphism had certain relation with RA susceptibility($P < 0.01, P < 0.01$), but the dominant models(GG + GC vs. CC) and homozygote type(GG vs. CC) did not show this relation($P = 0.18, P = 0.13$). In the IL-6-572C/G polymorphism sites, the homozygote type, recessive models, dominant models and alleles had no relation with the RA susceptibility($P = 0.64, 0.92, 0.05$, respectively). **Conclusion** The G allele and recessive models of IL-6-174 G /C gene polymorphism may be associated with the RA susceptibility in countrymen.

Key words: interleukin-6; rheumatoid arthritis; polymorphisms; Meta analysis

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,以对称性多关节滑膜及其周围组织的异常增生和关节进行性破坏为主要特点,严重影响健康。其中,滑膜细胞及组织中浸润的炎性细胞产生的大量细胞因子^[1-2]、抗原、抗体^[3-4]及黏附分子^[5]等参与 RA 病理过程。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种在免疫应答、急性期反应及造血功能的调节中均具有重要作用的多功能细胞因子,能够诱导免疫细胞的增殖及调节分化。有研究表明,RA 患者血清及关节液中 IL-6 浓度升高^[6-7]。IL-6 基因启动子存在-174G/C 和-572G/C 单核苷酸多态性,与 RA 的易感性可能相关^[8]。目前,国内外关于 IL-6 基因启动子-174G/C 和-572G/C 单核苷酸多态性与 RA 关系的研究较少,且研究发现 IL-6 基因多态性与 RA 易感性在不同人群中存在差异^[8-11]。因此,有必要对国人 RA 患者中 IL-6 基因多态性的特点进行系统分析,以期对 RA 的诊断及后期的临床治疗提供循证医学的支持。

1 资料与方法

1.1 研究类型 获取关于国人 IL-6 基因-174C/G 和-572C/G

基因多态性与 RA 易感性关系的病例对照研究。

1.2 研究对象 病例组为符合美国风湿协会(ARA)1987 修订标准诊断的 RA 患者;对照组为非 RA 诊断的健康人群,且不受年龄、性别、病程、体质量的限制。

1.3 评价指标 等位基因的比较(G vs. C)、纯合型的比较(GG vs. CC)、隐性模型的比较(GG vs. GC + CC)和显性模型(GG + GC vs. CC)的比较。

1.4 排除标准 排除基因型报告不完整,无法计算的文献;排除患有其他疾病影响试验不能顺利完成的患者;排除不能获取全文及详细数据、重复发表的文献。

1.5 文献检索 计算机检索 Pubmed、Cochrane library、Sciverse、CNKI、VIP、CBM 及万方数据库。由 2 位检索者独立检索文献,检索时间均从建库至 2013 年 9 月。中文检索词为:白细胞介素、基因多态性、类风湿性关节炎、IL-6;英文检索式为:(interleukin-6 OR IL-6) AND polymorphism AND rheumatoid arthritis。

Pubmed 检索策略:

- # 1 rheumatoid arthritis
 # 2 polymorphism
 # 3 IL-6
 # 4 interleukin-6
 # 5 # 3 or # 4
 # 6 # 1 and # 2 and # 5

1.6 资料提取 由 2 名研究者按照纳入、排除标准独立进行文献筛选和资料提取,按照资料提取表格,提取内容:作者、样本量、年龄、RA 组和对照组基因型携带者的数量。最后交叉核对资料,如遇分歧通过协商讨论解决。

1.7 质量评价 采用 Newcastle-Ottawa Scale 文献质量评价表对纳入的病例对照研究进行质量评价:(1)病例的定义是否充分;(2)病例的代表性;(3)对照的选择是否合理;(4)对照的定义是否准确;(5)对照组与病例组是否具有可比性;(6)暴露的确定是否准确;(7)病例和对照的暴露是否采用了相同的确定方法;(8)无应答率情况。由 2 名研究者根据质量标准进行评估,如遇分歧通过协商解决。

1.8 资料分析 采用 Cochrane 网提供的 Revman 5.0 软件进

行 Meta 分析。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性(P 以 0.05 为基准)。若存在统计学异质性($P < 0.05$; $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行数据合并;如无统计学异质性($P > 0.05$; $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析。应用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律对研究的敏感性进行分析,剔除不符合的研究后对合并效应量重新估计。计算各研究等位基因和基因频率的 OR 值及 95%CI,绘制漏斗图,对发表偏倚进行描述。采用 Stata 11.0 软件线性回归分析模型,检验漏斗图的对称性,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索获得 99 篇文献,剔除重复后获得 89 篇,阅读文题和摘要,排除综述及非病例对照研究等文献后获得 26 篇文献,剔除 IL-6 与 RA 关联但非多态性研究的 21 篇文献,排除 2 篇重复发表的文献后,最终纳入 3 个病例对照研究,共计 700 例。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 纳入文献的基本特征见表 1,质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果 见表 3。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		样本量(n)		病例组(n)					对照组(n)				
	病例组	对照组	病例组	对照组	CC	GC	GG	G	C	CC	GC	GG	G	C
-174G/C 基因位点														
陆亚岚 2009 ^[12]	48.50±15.00	48.20±8.10	148	120	1	27	120	267	29	0	2	118	238	2
黄宪章 2007 ^[10]	48.48±14.98	45.18±8.11	120	168	1	22	97	216	24	0	3	165	333	3
李玉华 2009 ^[13]	48.50±15.00	45.30±8.10	60	84	1	11	48	54	6	0	2	82	82	2
-572C/G 基因位点														
陆亚岚 2009 ^[12]	48.50±15.00	48.20±8.10	148	120	125	18	5	28	268	75	36	9	54	186
黄宪章 2007 ^[10]	48.48±14.98	45.18±8.11	120	168	101	15	4	23	217	105	50	13	76	260
李玉华 2009 ^[13]	48.50±15.00	45.30±8.10	60	84	2	6	52	54	6	7	25	52	65	19

表 2 纳入研究的质量评价

研究	病例的定义是否充分	病例的代表性	对照的选择	对照的定义	可比性	暴露的确定	病例和对照的暴露是否采用了相同的确定方法	无应答率	得分
陆亚岚 2009 ^[12]	是	是	是	是	是	是	不清楚	无描述	7
黄宪章 2007 ^[10]	是	是	是	是	是	是	不清楚	无描述	7
李玉华 2009 ^[13]	是	是	是	是	是	是	不清楚	无描述	7

表 3 IL-6 基因-174G/C 和-572C/G 多态性位点与类风湿性关节炎的 Meta 分析结果

多态性比较模型	Meta 分析模型	相关性检测			异质性检测	
		OR	95%CI	P	I ² (%)	P
IL-6-174G/C						
G vs. C	固定效应模型	0.10	0.04~0.21	<0.01	0	0.56
GG vs. CC	固定效应模型	0.24	0.04~1.52	0.13	0	0.96
GG vs. GC+CC	固定效应模型	0.08	0.04~0.18	<0.01	0	0.96
GG+GC vs. CC	固定效应模型	0.28	0.04~1.81	0.18	0	0.96
IL-6-572C/G						
G vs. C	随机效应模型	0.63	0.25~1.60	0.33	86	0.00
GG vs. CC	随机效应模型	0.64	0.16~2.48	0.52	70	0.03
GG vs. GC+CC	随机效应模型	0.92	0.19~4.52	0.92	86	0.00
GG+GC vs. CC	随机效应模型	0.45	0.20~1.01	0.05	69	0.04

2.3.1 IL-6-174G/C 基因多态性与 RA 发病相关性的 Meta 分析 对纳入的 3 篇文献 IL-6-174 多态性位点的 G 等位基因的数据合并后,异质性检验显示: $I^2=0, P=0.56$ 。因此采用固定效应模型进行处理,结果表明等位基因 G 与国人 RA 易感性存在一定的关系($OR=0.10, 95\%CI=0.04\sim0.21, P<0.01$),见图 1。对 IL-6-174G/C 基因多态性采用隐性模型(GG

vs. GC + CC)和显性模型(GG + GC vs. CC)进行分析,结果分别为:($OR=0.08, 95\%CI=0.04\sim0.18, P<0.01$)和($OR=0.28, 95\%CI=0.04\sim1.81, P=0.18$)。表明隐性模型与国人 RA 发病的易感性相关,而显性模型不表现出此相关性(图 2)。纯合型(GG vs. CC)中: $OR=0.24, 95\%CI=0.04\sim1.52, P=0.13$),见表 3。

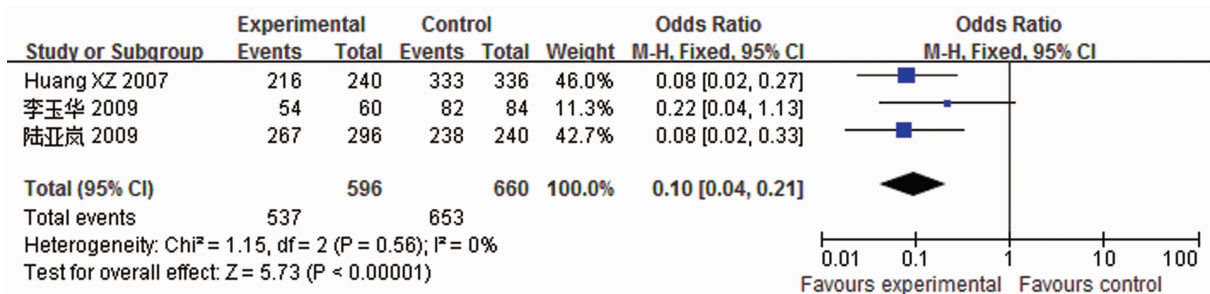


图 1 IL-6-174G/C 基因多态性 G 等位基因的 Meta 分析结果

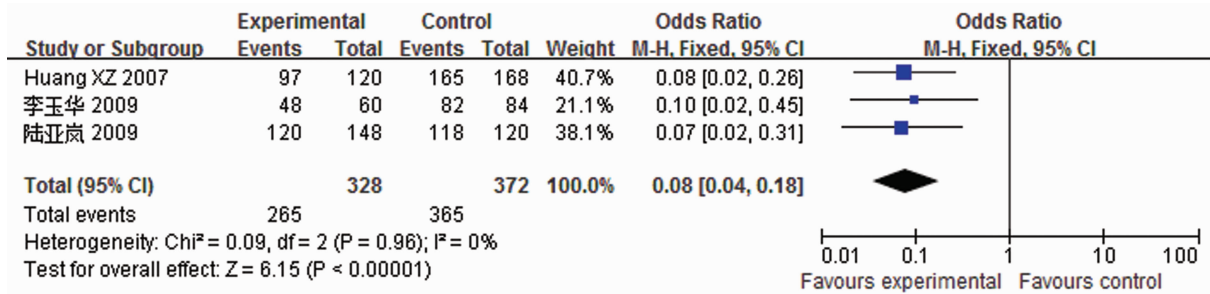
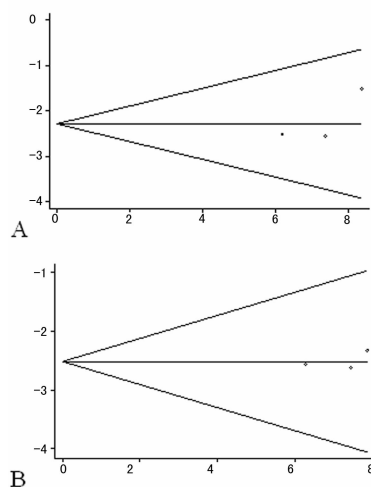


图 2 IL-6-174G/C 基因多态性隐性模型的 Meta 分析结果

2.3.2 IL-6-572C/G 基因多态性与 RA 发病相关性的 Meta 分析 对纳入研究 IL-6-572 基因多态性的 G 等位基因异质性检验显示存在较大异质性($I^2=86\%, P=0.01$),采用随机效应模型合并数据后显示等位基因 G 与 RA 发病无关联($OR=0.63, 95\%CI=0.25\sim1.60, P=0.33$)。对 IL-6-572G/C 基因多态性采用隐性模型(GG vs. GC + CC)和显性模型(GG + GC vs. CC)进行分析,异质性检验发现存在较大异质性($I^2=70\%, P=0.03; I^2=69\%, P=0.04$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。数据合并处理后表明 IL-6-572G/C 基因位点与国人 RA 发病易感性无关($OR=0.92, 95\%CI=0.19\sim4.52, P=0.92$ 和 $OR=0.45, 95\%CI=0.20\sim1.01, P=0.05$)。纯合型(GG vs. CC)模型中: $OR=0.64, 95\%CI=0.16\sim2.48, P=0.52$,见表 3。

2.3.3 不同基因型 RA 患者 IL-6 水平的分析 一篇研究^[12]对不同基因型 RA 患者与血清 IL-6 相关性进行了报道,结果显示:在 IL-6-174G/C 中,位点 GG 型和 GC+CC 型患者血清 IL-6 水平分别为(7.6 ± 2.9)ng/L 和 (6.7 ± 2.7)ng/L,二者差异无统计学意义($P>0.05$);IL-6-572C/G 位点 CC 型与 GC+GG 型比较,RA 患者血清 IL-6 水平分别为:(6.9 ± 4.5)ng/L 和 (16.6 ± 5.4)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 GC+GG 型患者 RA 的病情较 CC 型严重;由此推测,IL-6-572C/G 基因多态性与 RA 患者病情的严重程度相关。

2.4 发表偏倚检测 IL-6-174G/C 多态性位点 G 等位基因的 Begg 漏斗图显示 $P=0.296$, Egger's 法检验显示 $P=0.419$ (图 3A);隐性模型的 Begg 法检验显示 $P=1.000$,漏斗图散点分布均匀,基本对称,且都在 95%可信区间内,Egger's 法检验显示 $P=0.623$ (图 3B)。



A: IL-6-174G/C 多态性 G 等位基因; B: IL-6-174G/C 多态性隐性模型。

图 3 发表偏倚分析

3 讨 论

RA 是具有进展性和骨关节破坏性的全身性自身免疫疾病,其发病机制复杂,至今仍未明确。已有报道显示,RA 患者血清 IL-6 水平升高,并且 IL-6 水平能够反映 RA 的病情变化^[14]。IL-6 位于染色体 7p21 上,基因 5'端-174 G/C 和-572 C/G 能够在转录水平调节 IL-6 的表达^[15-16],具有促进 T、B 淋巴细胞的增殖及分泌^[17],引起急性期炎性分泌的作用,导致 RA 患者软骨及骨质的损害^[18]。Pawlik 等^[19]对波兰人群的研究表明,IL-6-174 G/C 基因多态性与 RA 易感性密切相关,可

作为 RA 病情活动的标志;然而,在 Arman 等^[15]的研究中,IL-6 基因多态性(-174、-572、-597)与土耳其人群 RA 易感性并不表现出相关性。目前,关于国人 IL-6 基因多态性与 RA 易感性的报道并不一致,尚无明确结论表明二者之间的关系,因此有必要应用循证医学方法,对已公开发表的文献进行合并,以期得出更为可靠的结论。

本 Meta 分析中纳入的 3 个试验均对 IL-6-174 和-572 基因位点进行了研究报道。系统评价中发现 IL-6-174 多态性位点等位基因 G 和隐性模型(GG vs. GC + CC)均与国人 RA 易感性相关(均 $P < 0.01$)。在对 IL-6-572 多态性位点研究中,有报道显示 IL-6-572 基因多态性位点等位基因 G 的频率显著低于正常组,显性模型(GG + GC vs. CC)则高于正常组^[10,12],但作者对纳入的数据合并后检验发现,IL-6-572 基因多态性位点与国人 RA 易感性并不存在相关性。同时,本研究表明,IL-6 基因多态性对 RA 患者病情的严重程度具有影响,但由于报道文献较少,尚需进一步研究。

Hardy-Weinberg 平衡定律是检验样本代表性情况的基本遗传定律。作者对纳入的研究进行了 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,发现 IL-6-174 和-572 基因多态性位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。同时,本研究采用 Begg 法和 Egger's 法评估了发表偏倚,发现 IL-6-174G/C 多态性位点无显著偏倚,说明结果较为可靠。

Meta 分析因受到许多未知条件的影响,存在一定的局限性^[20-21]。本系统评价的局限性是:目前关于国人 IL-6 基因多态性与 RA 发病易感性的病例对照研究较少,本文仅纳入 3 篇;本系统评价与目前报道结果尚不一致,所以使用本结论时应慎重。尚需开展更多大样本、多中心、高质量的病例对照试验,对 IL-6-174G/C 和 IL-6-572G/C 基因多态性与 RA 易感性进一步深入的研究,为阐明易感基因在 RA 发病中的作用提供依据。

参考文献:

- Miossec P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(3): 218-222.
- Pyrpasopoulou A, Balaska E, Triantafyllou A, et al. B-cell activating factor levels in rheumatoid arthritis patients in response to treatment with biologics[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(7): 338-340.
- 秦亮, 移康, 马彬, 等. 抗角蛋白抗体对类风湿性关节炎诊断价值的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(3): 265-272.
- 汪泽皓, 移康, 杨锐, 等. 抗聚丝蛋白抗体诊断类风湿性关节炎的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(9): 1076-1082.
- Kiener HP, Karonitsch T. The synovium as a privileged site in rheumatoid arthritis; cadherin-11 as a dominant player in synovial pathology[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, 25(6): 767-777.
- Nurnberg W, Haas N, Schadendorf D, et al. Interleukin-6 expression in the skin of patients with lupus erythematosus[J]. *Exp Dermatol*, 1995, 4(1): 52-57.
- Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(6): 784-788.
- Pascual M, Nieto A, Mataran L, et al. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis[J]. *Genes Immun*, 2000, 1(5): 338-340.
- Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. The association between interleukin-6 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(7): 665-671.
- 黄宪章, 庄俊华, 任燕歌, 等. IL-6 和 IL-18 基因启动子多态性与广东汉族人群类风湿性关节炎相关性研究[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(11): 1661-1664.
- López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, et al. Lack of association between IL6 single nucleotide polymorphisms and cardiovascular disease in Spanish patients with rheumatoid arthritis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 655-658.
- 陆亚岚, 余向东. 类风湿性关节炎患者血清 IL-6 水平及其基因多态性研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(8): 725-728.
- 李玉华, 孙炜, 王四清, 等. 类风湿性关节炎患者白细胞介素 6 基因启动子多态性的研究[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(19): 1715-1717.
- Gottenberg JE, Dayer JM, Lukas C, et al. Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(7): 1243-1248.
- Arman A, Coker A, Sarioz O, et al. Lack of association between IL-6 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in Turkish population[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(7): 2199-2201.
- Morse HR, Olomolaiye OO, Wood NA, et al. Induced heteroduplex genotyping of TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 and IL-10 polymorphisms associated with transcriptional regulation[J]. *Cytokine*, 1999, 11(10): 789-795.
- 潘晓夫, 黄卓春, 王兰兰, 等. 类风湿性关节炎疾病相关的特异性血清蛋白标志物[J]. *免疫学杂志*, 2009, 25(5): 563-571.
- Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2010, 2(5): 247-256.
- Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M, et al. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2005, 34(2): 109-113.
- 陈晓雯, 李玲. 中国人 CTLA-4 基因外显子 1 及启动子-318 的多态性与 Graves 病相关性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(11): 1302-1308.
- 单志桂, 杨新玲, 姚亚妮. 如何运用系统评价结果进行临床实践[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(3): 357-359.