

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.1671-8348.2017.36.032

单核细胞趋化蛋白-1-2518G/A 位点基因多态性与糖尿病肾病易感性的 Meta 分析

张雄燕¹, 黄一鑫², 程 鹏¹

(1. 浙江省台州市肿瘤医院内分泌科 317500; 2. 浙江省台州市中心医院内分泌科 317700)

[摘要] 目的 评估单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)-2518G/A 基因多态性与糖尿病肾病(DN)发病风险的关系。方法 系统检索 PubMed、Web of Science、EMbase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方和维普数据库中截至 2016 年 10 月收录的所有有关 MCP-1-2518G/A 基因多态性与 DN 发病风险的文献。提取相关数据,应用 STATA11.0 统计软件计算合成数据的比值比(OR)和 95%可信区间(CI),同时评估研究的异质性、发表偏倚。结果 共纳入的 9 项研究涉及 2 767 例独立样本,其中病例组为 1 096 例,对照组为 1 671 例。对于总体人群,在 4 个基因模型中均未发现 MCP-1-2518G/A 多态性与 DN 发病风险有关(显性模型:OR=1.01,95%CI:0.67~1.54;隐性模型:OR=0.93,95%CI:0.60~1.44;纯合子模型:OR=0.93,95%CI:0.70~1.23;杂合子模型:OR=0.89,95%CI:0.61~1.31)。亚组分析结果显示,在印度人群中,MCP-1-2518G/A 基因多态性会显著增加 DN 的发病风险(显性模型:OR=1.56,95%CI:1.19~2.06),但在中国人、土耳其人及韩国人中均未发现 MCP-1-2518G/A 基因多态性与 DN 的发病风险有关。结论 总体人群中,MCP-1-2518G/A 位点基因多态性与 DN 发病风险无关,但 MCP-1-2518G/A 位点多态性会增加印度人群 DN 发病风险,而不增加中国人、韩国人、土耳其人群中 DN 的发病风险。

[关键词] 单核细胞趋化蛋白-1;MCP-1-2518G/A;基因;多态现象,遗传;糖尿病肾病;Meta 分析

[中图分类号] R587.2;R692.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)36-5137-04

Meta analysis on MCP-1-2518G/A gene polymorphism and susceptibility of diabetic nephropathy

Zhang Xiongyan¹, Huang Yixin², Cheng Peng¹

(1. Department of endocrinology, Taizhou Municipal Tumor Hospital, Taizhou, Zhejiang 317500, China;

2. Department of Endocrinology, Taizhou Municipal Central Hospital, Taizhou, Zhejiang 317700, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the relation between MCP-1-2518G/A gene polymorphism and the onset risk of diabetic nephropathy(DN) by the data of collected and published case control studies and using the meta analysis method. **Methods** All literatures on monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)-2518G/A gene polymorphism and the onset risk of DN included in the databases of PubMed, Web of Science, EMbase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and VIP until October 2016 were systematically retrieved. Then the related data were extracted. The Stata11.0 statistical software was used to calculate the odds ratio(OR) of synthetic data and 95% confidence interval (CI), meanwhile the heterogeneity and publication bias of the studies were evaluated. **Results** A total of 9 studies were included involving 2767 independent samples, the number of cases was 1096, the control number was 1671. For the general population, the relationship between MCP-1 gene -2518G/A polymorphism and the onset risk of DN was not found in 4 gene models (dominant model:OR=1.01,95%CI:0.67-1.54;recessive model:OR=0.93,95%CI:0.60-1.44;homozygous model:OR=0.93,95%CI:0.70-1.23;heterozygous model:OR=0.89,95%CI:0.61-1.31). The subgroup analysis results showed that in India population,MCP-1-2518G/A gene polymorphism might significantly increase the onset risk of DN (dominant model:OR=1.56,95%CI:1.19-2.06),but in Chinese,Turks or South Koreans,the MCP-1-2518G/A gene polymorphism had no relation with the onset risk of DN. **Conclusion** In the general population,MCP-1-2518G/A gene polymorphism has no relation with the onset risk of DN. But the MCP-1 gene -2518G/A polymorphism can increase the onset risk of DN in India population, while does not increase the onset risk of DN in Chinese population,Korean population and Turkey population.

[Key words] monocyte chemotaxis protein-1;MCP-1-2518G/A;gene;polymorphism,genetic;diabetic nephropathy;Meta analysis

糖尿病是目前我国主要的非感染性疾病之一,据统计,21 世纪前 10 年我国成年人糖尿病患病率约为 6.19%,仅次于心血管疾病和肿瘤,居于第 3 位^[1]。微血管病变是糖尿病较为特异的病变之一,病理学上主要表现在视网膜、肾、心肌、神经组织及足趾的损害。其中糖尿病患者合并肾病的概率约为 39.7%,糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)也被认为是造成慢性肾衰竭的常见原因之一^[2]。目前认为 DN 与糖代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激、免疫异常、炎症反应激活及基因遗传等多种因素有关,其中炎症反应是 DN 发病过程中的一

个重要环节^[3]。

单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)是趋化因子家族的重要成员之一,它可以激活单核细胞和巨噬细胞,并促使单核细胞或巨噬细胞向损伤的组织聚集,从而参与调节炎症反应的过程^[4]。最近研究证实,DN 患者外周血中 MCP-1 水平明显升高,提示 MCP-1 是 DN 发病的重要因素之一^[5]。MCP-1-2518G/A 基因多态性位点位于该基因 5'端调控区,研究证实这一位点突变可以增加炎症反应刺激后 MCP-1 的表达水平。因此有学者推测 MCP-1-2518G/A

基因多态性有可能会增加 DN 发病风险^[6]。

然而,目前关于 MCP-1-2518G/A 基因多态性与 DN 发病风险的研究结论不一,存在较大的争议。本研究拟通过收集已发表的病例对照研究数据,通过 Meta 分析的方法评估 MCP-1-2518G/A 因多态性与 DN 发病风险。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、EMbase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方和维普数据库中截至 2016 年 10 月所收录的所有文献。检索的英文关键词包括:“diabetic nephropathy”“genetic polymorphism”“genetic variants”“monocyte chemotactic protein 1”“MCP-1”“monocyte chemotactic and activating factor”。检索的中文关键词包括:“MCP1-2518A>G”“单核细胞趋化蛋白-1”“单核细胞趋化和激活因子”“糖尿病肾病”“基因多态性”“基因突变”。同时辅助以手工检索。两个研究者通过阅读题目、摘要,必要时阅读文献全文后,严格依据所规定的文献纳入和排除标准对文献进行独立的评价,如两人意见不一致时,所有研究者共同参与评估是否纳入该篇文献。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)是评估 MCP-1 基因多态性与 DN 发病风险之间关系的研究;(2)病例对照或队列研究;(3)提供有病例组和对照组基因型的分布频数或从文献中可以计算出基因型的分布频数。排除标准:(1)重复报道的研究;(2)细胞和动物的研究;(3)缺少对照组的的研究;(4)文献类型为综述、病例报告及 Meta 分析的研究。

1.3 资料提取

两个研究人员通过阅读文献全文后将每一篇文献的作者信息、出版年、研究人群的种族、国家,以及病例组和对照组的样本数、基因型数目依次填写到提前制订好的标准表格中。如两人意见不一致时,第 3 名研究者参与确定所提取资料的准确性。

1.4 纳入文献质量评价

所纳入研究的文献依据文献质量评价量表(NOS)标准进行评分,NOS 评分大于等于 7 分认定为高质量的研究。具体评分标准参考文献^[7]。

1.5 统计学处理

所有统计学分析均采用 STATA11.0 软件,采用 χ^2 拟合优度检验检查每个研究对照组基因型的分布情况是否符合哈迪-温伯格遗传平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。应用比值比(OR)及 95%CI 来评估在显性模型(GG+AG vs. AA)、隐性模型(GG vs. AA+AG)、纯合子模型(GG vs. AA)和杂合子模型(GG vs. AG)等 4 个不同基因遗传模型中 MCP1-2518A>G 多态性与 DN 发病风险关系。应 Cochran's Q 检验评估各研究之间的异质性,当 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$ 时认为具有异质性,应用随机效应模型计算 OR 及 95%CI;反之则采取固定效应模型计算 OR 及 95%CI。应用敏感

性分析的方法评估所合成结果的稳定性。应用 Begg's 检验所纳入的文献是否存在有发表偏倚,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及最终纳入研究的基本情况

如图 1 所示,通过系统检索共获得 76 篇文献,通过阅读题目和摘要排除 51 篇文献(包括 30 篇非 DN 研究,11 篇重复检索文献,7 篇综述类文章,3 篇 Meta 分析),所剩余 25 篇文章通过进一步阅读全文后再次排除不相关文献 16 篇(10 篇实验动物,细胞研究和 6 篇非 MCP-1-2518G/A 位点的研究),最终纳入密切相关的 9 篇文献。其中包括 7 篇亚洲人群的研究(2 篇韩国^[8-9],3 篇中国^[10-12],2 篇印度^[13-14])及 2 篇欧洲人群的研究(均为土耳其)^[15-16]。纳入的 9 项研究共涉及 2 767 例独立样本,其中病例组为 1 096 例,对照组为 1 671 例。所有对照组人群均符合 H-W 遗传平衡,所有纳入研究的文献 NOS 评分均大于等于 7 分,见表 1。

2.2 Meta 分析结果

总体人群数据汇总后,在 4 个基因模型中均未发现 MCP-1-2518G/A 多态性与 DN 发病风险有关(显性模型:OR = 1.01,95%CI:0.67~1.54;隐性模型:OR = 0.93,95%CI:0.60~1.44;纯合子模型:OR = 0.93,95%CI:0.70~1.23;杂合子模型:OR = 0.89,95%CI:0.61~1.31)。同时,汇总的数据结果呈现出较大的异质性。本研究进一步应用亚组分析的方法来探索异质性的来源。如图 2 所示,亚组分析结果发现,当按国家进行亚组分析后,各个不同亚组的异质性显著下降,在印度人的显性模型研究中,MCP-1-2518G/A 多态性会显著增加 DN 的发病风险(显性模型:OR = 1.56,95%CI:1.19~2.06),但在中国人、土耳其人及韩国人的研究中均未发现 MCP-1-2518G/A 多态性与 DN 的发病风险有关,见表 2。

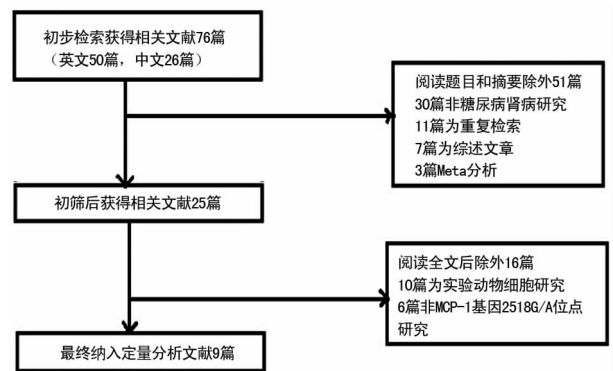


图 1 文献筛选过程

表 1 纳入研究的特征和基本信息

纳入文献	发表年限	种族	国家	病例组(n)			对照组(n)			H-W 平衡	NOS 评分(分)
				AA	AG	GG	AA	AG	GG		
Joo 等 ^[8]	2007	亚洲人	韩国	26	73	65	23	78	68	是	7
Jeon 等 ^[9]	2013	亚洲人	韩国	28	163*		50	349*		是	8
王芸等 ^[10]	2013	亚洲人	中国	10	31	21	55	58	35	是	7
唐焕文等 ^[11]	2009	亚洲人	中国	42	39	18	7	40	23	是	7
程洁等 ^[12]	2007	亚洲人	中国	24	44	26	55	87	46	是	7
Raina 等 ^[13]	2015	亚洲人	印度	59	72	14	113	84	8	是	7
Ahluwalia 等 ^[14]	2009	亚洲人	印度	94	130	16	122	97	36	是	8
Karadeniz 等 ^[15]	2010	欧洲人	土耳其	24	19	0	26	17	0	是	8
Bagci 等 ^[16]	2015	欧洲人	土耳其	26	29	3	67	110	17	是	8

* :AG+GG 的总数目

表 2 各种遗传模型的 Meta 分析结果

研究	研究数 (n)	病例数/对照数(n)	GG+AG vs. AA			GG vs. AA+AG			GG vs. AA			GG vs. AG		
			OR(95%CI)	P(Q)	I ² (%)	OR(95%CI)	P(Q)	I ² (%)	OR(95%CI)	P(Q)	I ² (%)	OR(95%CI)	P(Q)	I ² (%)
总体	9	1 096/1 671	1.01(0.67~1.54)	<0.01	79.4	0.93(0.60~1.44)	0.007	63.6	0.93(0.70~1.23)	<0.01	79.7	0.89(0.61~1.31)	0.057	48.8
种族														
亚洲人	7	995/1 434	1.05(0.64~1.72)	<0.01	82.9	0.97(0.59~1.58)	0.002	73.2	0.96(0.72~1.29)	<0.01	84.9	0.91(0.59~1.42)	0.019	62.9
欧洲人	2	101/237	0.82(0.46~1.47)	0.242	27.0	0.63(0.20~1.98)	0.718	0	0.52(0.16~1.68)	0.584	0	0.70(0.22~2.29)	0.856	0
国家														
中国	3	255/406	0.84(0.18~3.88)	<0.01	92.6	0.98(0.48~1.98)	0.026	72.7	0.84(0.16~4.48)	<0.01	91.5	1.03(0.69~1.51)	0.762	0
土耳其	2	101/237	0.82(0.46~1.47)	0.242	27.0	0.63(0.20~1.98)	0.718	0	0.53(0.16~1.74)	0.584	0	0.70(0.22~2.29)	0.856	0
印度	2	385/460	1.56(1.19~2.06)	0.424	0	1.04(0.18~6.05)	0.010	90.5	1.35(0.24~7.54)	0.002	89.3	0.80(0.13~4.73)	0.002	90
韩国	2	355/568	0.84(0.57~1.23)	0.995	0	0.98(0.63~1.51)	—	—	0.85(0.44~1.63)	—	—	1.02(0.64~1.63)	—	—

—: 此项无数据

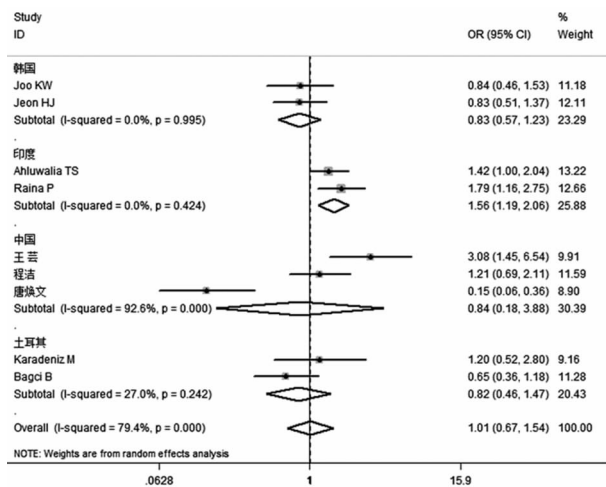
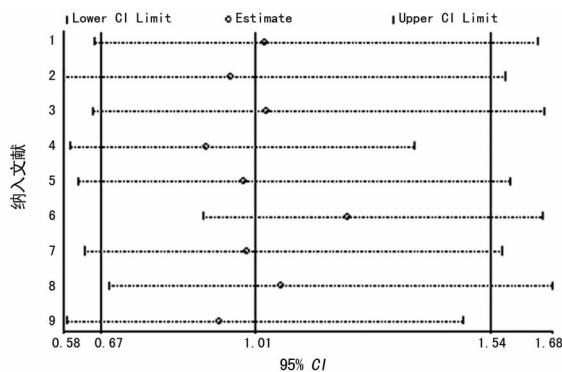


图 2 MCP-1-2518G/A 多态性与 DN 的发病风险在 GG+AG vs. AA 遗传模型中的森林图



纵坐标 1~9 分别代表纳入的文献 8~16

图 3 敏感分析图

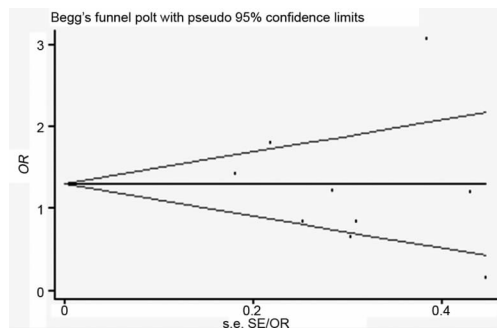


图 4 Begg's 检验发表偏倚漏斗图

导致显著的改变,表明该 Meta 分析的结果是稳定的。如图 4 所示,Begg's 检验未发现本研究存在有发表偏倚(Begg's test: $P=0.675$)。

3 讨论

尽管 DN 的发病机制是多因素的,但是炎症反应一直被认为是 DN 发病的重要环节。目前认为糖尿病导致的糖代谢紊乱可以导致肾脏局部炎症反应的发生,而这些炎症反应最终将导致肾脏的纤维化和结构重塑^[17]。近来的动物研究发现早期炎症阶段的标志因子 MCP-1 参与了 DN 的发病过程^[18], MCP-1 也被认为是预测 DN 发病的重要生物学标志^[19]。-2518G/A 位点是 MCP-1 基因研究得最为深入的一个突变位点,该位点突变可以增加 MCP-1 基因产物的表达量。目前发现 MCP-1-2518G/A 位点多态性与糖尿病^[20]、恶性肿瘤^[21]、冠心病^[22] 的发生密切相关。

最近关于 MCP-1-2518G/A 位点多态性与 DN 的研究屡有报道,但是结果不一致,存在较大的争议。本次 Meta 分析的结果显示,无论是对于总体人群而言,MCP-1-2518G/A 位点多态性与 DN 发病风险并无关系。但是,本研究这一汇总结果存在有明显的异质性。通过进一步的亚组分析发现异质性可能来自于不同国家、种族,这可能是由于 MCP-1 基因型的分布频率在不同人群分布差异较大导致的^[12]。本文对于不同国家人群的 Meta 结果发现,在印度人群中,MCP-1-2518G/A 位点多态性增加 DN 发病风险,这与之前 2 篇印度人的研究^[13-14] 是一致的。对于中国人群,本文并未发现 MCP-1-2518G/A 位点多态性会增加 DN 发病风险,这与程洁等^[12] 的研究一致。对于韩国人群和土耳其人群 Meta 的结果跟中国人群相似,也未发现该基因多态性与 DN 发病存在联系。

本研究也存在一些不足之处:(1)本研究总共只纳入了 2 767 例样本,总体样本量相对较小,研究结论论证的强度不够强,尚需要多中心、大样本的病例对照研究来验证。(2)本文分析所纳入的研究大部分是在亚洲人群中进行的,在欧洲人群的研究较少并且缺少非洲人群的研究,因此本结论尚需在更多的欧洲人群和非洲人群中验证。(3)影响 DN 发展的因素还包括年龄、高血压等因素,本研究所计算的 OR 值没有经过年龄、高血压等因素的调整,所以结论的可靠性要进一步论证。

综上所述,在总体人群中,MCP-1-2518G/A 位点多态性与 DN 发病风险无关,但 MCP-1-2518G/A 位点多态性会增加印度人群 DN 发病风险,而在中国人群、韩国人群、土耳其人群中并未发现其会增加 DN 的发病风险,本研究的结论有待多中心、大样本的病例对照研究来验证。

参考文献

[1] 张冬慧,唐智柳,李岚,等. 我国 21 世纪初糖尿病患病率

2.3 敏感性分析及发表偏倚结果 如图 3 所示,将 9 项研究逐一排除后对于其他剩余的 8 项研究的数据 Meta 结果并没有

- 系统综述[J]. 上海预防医学, 2012, 24(9): 492-495.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 8(3): 26-89.
- [3] 廖钰, 夏宁. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(22): 3453-3455.
- [4] Qidwai T. Chemokine genetic polymorphism in human health and disease[J]. Immunol Lett, 2016(176): 128-138.
- [5] Verhave JC, Bouchard J, Goupil R, et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(3): 333-340.
- [6] Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259(2): 344-348.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] Joo KW, Hwang YH, Kim JH, et al. MCP-1 and RANTES polymorphisms in Korean diabetic end-stage renal disease[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(4): 611-615.
- [9] Jeon HJ, Choi HJ, Park BH, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(3): 621-625.
- [10] 王芸, 陈军宁, 蒋萍萍, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 基因-2518G/A 多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 363-366.
- [11] 唐焕文, 胡大林, 刘铁军, 等. 壮族人群 MCP-1 基因多态性与 2 型糖尿病及糖尿病肾病相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6): 430-436.
- [12] 程洁, 刘瑞洪. 单核细胞趋化蛋白 1 基因 A2518G 多态性与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(2): 87-88.
- [13] Raina P, Matharoo K, Bhanwer AJ. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) g. -2518A>G polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes (T2D) and end stage renal disease (ESRD) in the North-West Indian population of Punjab[J]. Ann Hum Biol, 2015, 42(3): 276-282.
- [14] Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, et al. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians[J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5168.
- [15] Karadeniz M, Erdogan M, Cetinkalp S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518G/A gene polymorphism in Turkish type 2 diabetes patients with nephropathy[J]. Endocrine, 2010, 37(3): 513-517.
- [16] Bagci B, Bagci G, Candan F, et al. The protective effect of MCP-1 -2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(3): 551-556.
- [17] Zheng Z, Zheng F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016(3): 1841690.
- [18] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. Kidney Int, 2004, 65(1): 116-128.
- [19] Titan SM, Vieira JM JR, Dominguez WV, et al. Urinary MCP-1 and RBP: Independent predictors of renal outcome in macroalbuminuric diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(6): 546-553.
- [20] Zhang Y, Zhang J, Tian C, et al. The -2518A/G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene and diabetes risk: a meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): 89-92.
- [21] Da LS, Zhang Y, Zhang S, et al. Association between MCP-1-2518A/G polymorphism and cancer risk: evidence from 19 case-control studies[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82855.
- [22] Bai XY, Li S, Wang M, Qu X, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)-2518A > G polymorphism with susceptibility to coronary artery disease: a Meta-Analysis[J]. Ann Hum Genet, 2015, 79(3): 173-187.

(收稿日期: 2017-07-26 修回日期: 2017-09-04)

(上接第 5136 页)

- [11] 郭静霞, 徐军, 陈霖, 等. 两种不同方法检测 HIV 抗体结果的比较[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(6): 492-493.
- [12] 石向东, 甘永霞, 王晓辉, 等. 化学发光法与酶联免疫吸附法筛查 HIV 抗体的效果比较[J]. 中国热带医学, 2010, 10(5): 532-533.
- [13] Sun XD, Yang XL. A novel multi-channel chemiluminescence immunoassay to detect HIV antibodies as a more specific supplemental test [J]. Luminescence, 2006, 21(5): 297.
- [14] 孙显光, 里天初, 李志坚, 等. 化学发光酶免疫试剂与 ELISA 试剂检测 HIV 抗体的对比分析[J]. 贵州医药, 2009, 33(2): 161-162.
- [15] Cohen MS, Shaw GM, Memichael AJ, et al. Acute HIV-1 infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364(20): 1943-1954.
- [16] Andersson S, Asjö B, Jenum PA, et al. Relevance of a combined HIV antigen/antibody assay to detect early HIV infections in a low prevalence population: case reports[J]. Clin Lab, 2004, 50(7/8): 409-413.

(收稿日期: 2017-08-12 修回日期: 2017-09-26)