

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.027

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191225.1507.002.html>(2019-12-26)

PTPN2 基因多态性与克罗恩病相关性的 Meta 分析*

周 禾, 崔 旻, 谭 芳, 姚 萍[△]

(新疆医科大学第一附属医院消化科, 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 探讨蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 2 型(PTPN2)基因多态性对克罗恩病(CD)发病的影响。**方法** 计算机检索 PubMed、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方、维普数据库,对研究 PTPN2 基因多态性与 CD 相关性的文章进行检索,并按照纳入与排除标准筛选文献、评价质量并提取数据,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 项研究,12 155 例患者。Meta 分析结果显示 rs2542151 基因多态性与 CD 的发病存在相关性($OR=1.34, 95\%CI: 1.16\sim 1.56, I^2=52\%, P=0.000$);种族亚组分析显示在高加索人中 rs2542151 基因多态性与 CD 相关,而在亚洲人中无关。rs1893217($OR=1.40, 95\%CI: 1.19\sim 1.64, I^2=15\%, P=0.000$)与 rs7234029($OR=1.22, 95\%CI: 1.05\sim 1.42, I^2=0\%, P=0.009$)基因多态性与 CD 的发病相关。**结论** rs2542151、rs1893217 和 rs7234029 与 CD 发病风险增高具有相关性,种族群体的差异可能会影响这种关联。

[关键词] 蛋白质酪氨酸磷酸酶,非受体 2 型;多态性,单核苷酸;Crohn 病;Meta 分析

[中图法分类号] R57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)01-0125-06

Association between PTPN2 gene polymorphism and susceptibility to Crohn's disease: a Meta-analysis*

ZHOU He, CUI Min, TAN Fang, YAO Ping[△]

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) gene polymorphism on the pathogenesis of Crohn's disease (CD). **Methods** The analysis of all related literatures in PubMed, SinoMed, CNKI, WanfangData and VIP has been made. Searched articles that examined the association between PTPN2 gene polymorphism and CD, and screened the literature, evaluated the quality, and extracted data according to inclusion and exclusion criteria. All statistical tests were performed with RevMan5.3 software. **Results** A total of 10 articles with 12 155 patients were included. Meta-analysis showed that there was a correlation between rs2542151 gene polymorphism and CD ($OR=1.34, 95\%CI: 1.16-1.56, I^2=52\%, P=0.000$). Through ethnic subgroup analysis, rs2542151 polymorphism in Caucasians is associated with CD, but not in Asians. rs1893217 ($OR=1.40, 95\%CI: 1.19-1.64, I^2=15\%, P=0.000$) and rs7234029 ($OR=1.22, 95\%CI: 1.05-1.42, I^2=0\%, P=0.009$) gene polymorphism was associated with CD. **Conclusion** rs2542151, rs1893217 and rs7234029 are associated with an increased risk of developing CD, and differences in ethnic groups may affect this association.

[Key words] protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2; polymorphism, single nucleotide; Crohn disease; Meta-analysis

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种,是通过临

床表现、病理组织学、消化内镜和影像学检查等确诊的胃肠道慢性炎症性疾病^[1]。CD可发生在胃肠道的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760100)。 作者简介:周禾(1993-),在读硕士研究生,主要从事消化系统疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: pingyaozh@sina.com。

任何部位(最常见的是回肠末端或肛周区域),且通常合并狭窄、脓肿和瘘管的形成^[2]。CD 的病因尚不明确,目前认为与遗传、肠道菌群及环境因素有关^[3-4]。蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)家族在调节细胞信号传导(细胞增殖、分化和存活)中起着关键作用。作为 PTPs 的成员,蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 2 型(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)在肠上皮细胞中表达,其位于染色体 18p11.2 上,可维持屏障功能^[5],起到免疫调节作用。目前已经报道了在 PTPN2 区域内的 3 种常见基因:rs2542151、rs1893217、rs7234029。近年来,有许多研究评估了 PTPN2 基因多态性与 CD 或 IBD 发病的关联,其中以报道 CD 的研究较多,但可能与种族、样本量等因素有关,这些研究的结果存在差异。因此,笔者对以前发表的涉及 PTPN2 多态性与 CD 之间关联的研究进行了 Meta 分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed(1995-2019)、中国生物医学文献服务系统(1995-2019)、中国知网(1958-2019)、万方(1995-2019)、维普(1989-2019)数据库,收集采用关于 PTPN2 的 3 种常见基因多态性与 CD 发病风险相关性的研究。中文检索词为“克罗恩病”“炎症性肠病”“蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 2 型”“基因多态性”,英文检索词为“Crohn's disease”或“CD”“inflammatory bowel disease”或“IBD”“protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2”或“PTPN2”“genetic polymorphism”。

1.2 文献纳入与排除标准

研究类型为关于 PTPN2 的 3 种常见基因多态性与 CD 发病风险相关性的研究。纳入标准:(1)该研究至少评估了 1 种 PTPN2 基因多态性与 CD 之间的关联;(2)研究具有对照组,且对照组为健康人群或没有炎症性肠病的人群;(3)提供了足够和完整的数据来计算每个等位基因的数量。排除标准:(1)该研究没有评估 3 种基因多态性中的任何一种;(2)未提供基因频率;(3)综述;(4)无对照组;(5)数据缺失或数据重复。

1.3 质量评价

根据纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[16]评估纳入文献的质量,所纳入的研究均为病例对照研究,根据研究的质量进行星级评分(0~9 星),被授予 7 星及以上为高质量研究,被授予 4~6 星为中等质量研究,被授予 0~3 星为低质量研究^[17]。

1.4 资料提取及文献评价

记录符合纳入标准的试验的以下信息:出版年份、受试者的国家和种族、样本量、Hardy-Weinberg

(HWE)平衡。对按照检索词收集的文献,由两位研究者独立筛选文献,对结果进行交叉比较,若遇分歧,咨询第三者或讨论解决。纳入研究的质量评价采用 Cochrane Handbook 5.1.0 推荐的偏倚风险的评价工具对纳入的研究进行方法学质量评价。

1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析,与野生型纯合子相比,计算优势比(OR)和 95% 置信区间(CI)。除了总体比较之外,当有偏倚时,可进行亚组分析,分析内容包括种族、年龄、性别等差异。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验, P 值及 I^2 统计量检验估计异质性大小,当 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$ 时,表示异质性不明显,采用固定效应模型分析;当 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 时,应先分析异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

根据搜索策略,初检索文献 92 篇,通过阅读题录、摘要和全文,根据纳入及排除标准,最终纳入 10 项研究,共 12 155 例,见图 1。

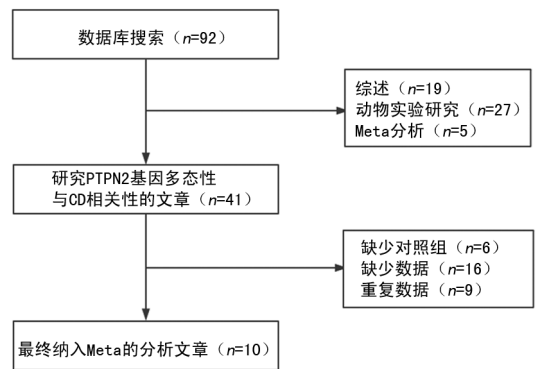


图 1 纳入研究的筛选流程图

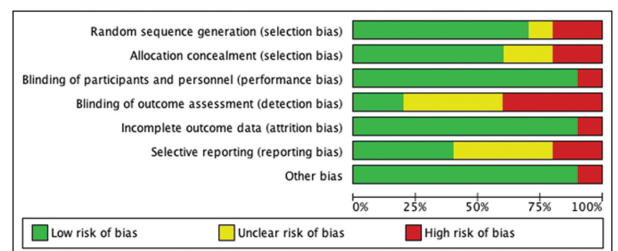


图 2 偏倚风险图

2.2 异质性检验和偏倚评价

对 rs2542151 基因多态性与 CD 相关性分析发现,亚洲人亚组分析有异质性,但敏感性分析发现,这些导致异质性的研究并未影响结果。对 10 项研究进行偏倚评价,并绘制了偏倚风险图及偏倚风险总结图,发现偏倚主要来源于结局盲法评价,部分研究未

对结局进行盲法评价,或进行了结局的盲法评价,但可能已近破盲,且结局的测量可能受盲法缺失的影响,见图 2、3。

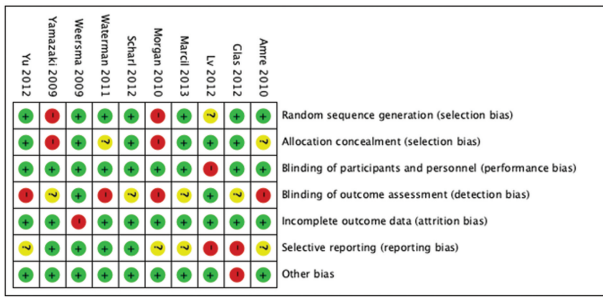


图 3 偏倚风险总结图

2.3 纳入文献的特征分析

7 项研究检测了 rs2542151 多态性与 CD 之间的关系,3 项研究检测了 rs1893217 多态性与 CD 之间的关联,2 项研究检测了 rs7234029 多态性与 CD 之间的关联,见表 1~3。

2.4 Meta 分析结果

rs2542151 基因 3 种模型的分析结果均有异质性,考虑与人种差别有关,所以对 rs2542151 基因 3 种模型进行亚组分析。rs1893217 基因与 rs7234029 基因的分析结果均无异质性,见表 4。有 7 项研究报道了 rs2542151 基因多态性,其中 CD 组有 4 683 例,对照组有 4 499 例。Meta 分析发现 rs2542151 基因多态性与 CD 的发病风险密切相关[CC vs. CT+TT: OR=1.39,95%CI(1.17,1.65),I²=68%;TT vs. CC+CT:OR=1.34,95%CI(1.16,1.56),I²=52%;CT vs. CC+TT:OR=1.16,95%CI(1.04,1.29),I²=25%],见表 4、图 4。

有 3 项研究报道了 rs1893217 基因多态性,其中 CD 组有 1 305 例,对照组有 1 668 例。Meta 分析发现 rs1893217 基因多态性与 CD 的发病风险密切相关[GG vs. GA+AA:OR=1.40,95%CI(1.19,1.64),I²=15%;AA vs. GG+GA:OR=1.46,95%CI(1.24,1.72),I²=0%;GA vs. GG+AA:OR=1.43,95%CI(1.23,1.67),I²=0%],见表 4、图 5。

表 1 纳入 rs2542151 基因多态性与 CD 相关性文献的特征

作者	年份	国家	人种	HWE 平衡	NOS	CD 组			对照组			基因型分布(CD 组/对照组, n/n)		
						n	男性(n)	年龄($\bar{x}\pm s$)	n	男性(n)	年龄($\bar{x}\pm s$)	CC	CT	TT
LV 等 ^[6]	2012	中国	亚洲人	是	7	48	32	30.4±11.9	50	—	—	19/28	29/22	0/0
WATERMAN 等 ^[7]	2011	加拿大	高加索人	是	5	1 144	603	—	1057	378	—	614/623	457/382	73/52
YU 等 ^[8]	2012	加拿大	高加索人	是	1	177	—	—	466	—	—	110/325	56/127	11/14
MORGAN 等 ^[9]	2010	新西兰	高加索人	是	2	313	99	—	465	320	—	192/311	103/146	18/8
GLAS 等 ^[10]	2012	德国	高加索人	是	1	905	442	40.9±13.3	908	569	44.2±14.8	611/637	258/271	36/10
YAMAZAKI 等 ^[11]	2009	日本	亚洲人	是	8	484	351	—	467	236	—	382/381	94/82	8/4
WEERSMA 等 ^[12]	2009	荷兰	高加索人	是	6	1 612	—	—	1086	—	—	917/752	631/311	64/25

—:无数据。

表 2 纳入 rs1893217 基因多态性与 CD 相关性的研究特征

作者	年份	国家	人种	HWE 平衡	NOS	CD 组			对照组			基因型分布(CD 组/对照组, n/n)		
						n	男性(n)	年龄($\bar{x}\pm s$)	n	男性(n)	年龄($\bar{x}\pm s$)	CC	CT	TT
AMRE 等 ^[13]	2010	加拿大	高加索人	是	7	406	234	12.3±3.2	415	—	—	267/282	143/122	28/11
MARCIL 等 ^[14]	2013	日本	亚洲人	是	7	556	327	12.3±3.3	590	—	—	327/369	240/215	17/6
SCHARL 等 ^[15]	2012	瑞士	高加索人	是	4	343	—	—	663	—	—	135/358	192/291	16/14

—:无数据。

表 3 纳入 rs7234029 基因多态性与 CD 相关性的研究特征

作者	年份	国家	人种	HWE 平衡	NOS	CD 组			对照组			基因型分布(CD 组/对照组, n/n)		
						n	男性(n)	年龄($\bar{x}\pm s$)	n	男性(n)	年龄($\bar{x}\pm s$)	CC	CT	TT
GLAS 等 ^[10]	2012	德国	高加索人	是	1	897	442	40.9±13.3	908	569	44.2±14.8	612/627	253/210	32/7
MARCIL 等 ^[14]	2013	日本	亚洲人	是	7	556	327	12.3±3.3	590	—	—	304/331	225/176	27/11

—:无数据。

表 4 PTPN2 基因多态性与 CD 关联性的汇总分析

基因位点	模型	相关性检测		异质性检测	
		OR(95%CI)	P	P	I ² (%)
rs2542151	显性模型(CC vs. CT+TT)	1.39(1.17,1.65)	0.000	0.005	68
	隐形模型(TT vs. CC+CT)	1.34(1.16,1.56)	0.000	0.050	52

续表 4 PTPN2 基因多态性与 CD 关联性的汇总分析

基因位点	模型	相关性检测		异质性检测	
		OR(95%CI)	P	P	I ² (%)
rs1893217	共显性模型(CT vs. CC+TT)	1.16(1.04,1.29)	0.009	0.230	25
	显性模型(GG vs. GA+AA)	1.40(1.19,1.64)	0.000	0.310	15
	隐形模型(AA vs. GG+GA)	1.46(1.24,1.72)	0.000	0.470	0
rs7234029	共显性模型(GA vs. GG+AA)	1.43(1.23,1.67)	0.000	0.410	0
	显性模型(CC vs. CA+AA)	1.22(1.05,1.42)	0.009	0.560	0
	隐形模型(AA vs. CC+CA)	1.36(1.17,1.60)	0.000	0.900	0
	共显性模型(CA vs. CC+AA)	1.45(1.23,1.71)	0.000	0.430	0

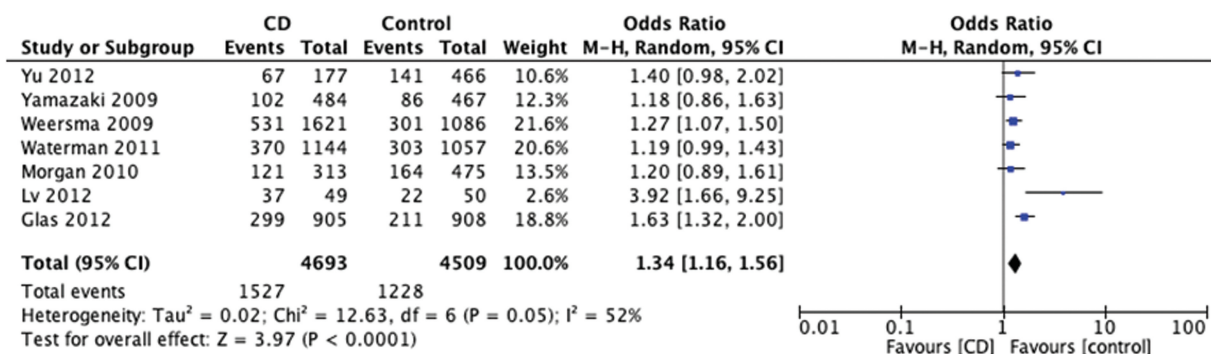


图 4 rs2542151 显性模型与 CD 相关性的 Meta 分析树状图

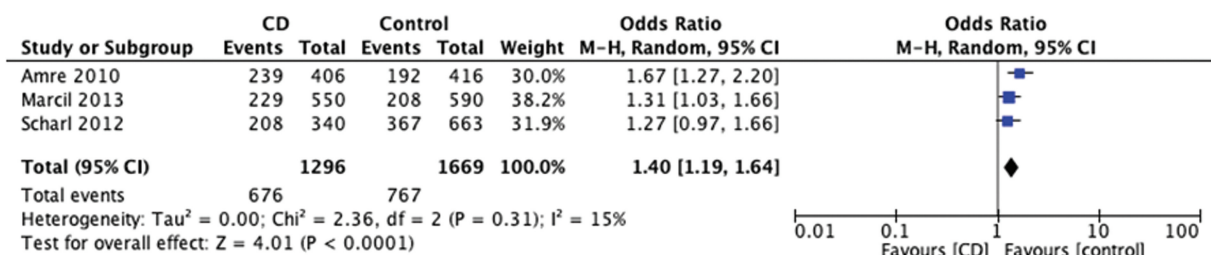


图 5 rs1893217 显性模型与 CD 相关性的 Meta 分析树状图

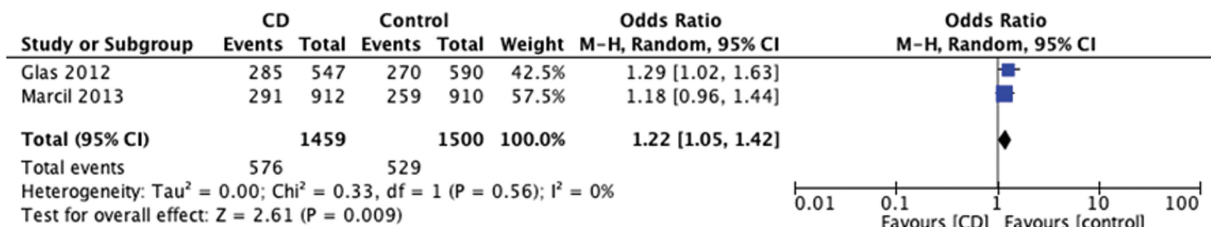


图 6 rs7234029 显性模型与 CD 相关性的 Meta 分析树状图

表 5 rs2542151 与 CD 相关性的亚组分析

基因位点	模型	亚组	相关性检测		异质性检测		亚组差异	
			OR(95%CI)	P	P	I ² (%)	P	I ² (%)
rs2542151	显性模型(CC vs. CT+TT)	亚洲人	1.26(0.93,1.72)	0.140	0.310	3	0.560	0
		高加索人	1.41(1.15,1.73)	0.000	0.002	77		
	隐形模型(TT vs. CC+CT)	亚洲人	2.01(0.63,6.47)	0.240	0.010	15	0.480	0
		高加索人	1.32(1.17,1.49)	0.000	0.200	33		
共显性模型(CT vs. CC+TT)	亚洲人	1.26(0.85,1.86)	0.260	0.270	19	0.67	0	
	高加索人	1.15(1.01,1.31)	0.030	0.150	41			

3 讨 论

迄今为止,全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)已经确定了许多遗传基因作为 CD 的易感位点^[18-20],在这些与 CD 相关的基因中,PTPN2 是目前研究的热点。在肠上皮细胞中,PTPN2 可通过调节 STAT1 和 STAT3 水平,以及使 p38 和细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 磷酸化,从而调节上皮细胞通透性、减弱 γ -干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的信号传导和促炎细胞因子的释放^[6-7]。通过小鼠动物实验发现,PTPN2 是免疫系统的多重调节因子,可影响造血功能并控制全身炎症反应^[21]。但由于样本量、统计效能、地区人种的差异,导致研究 PTPN2 基因的文章结果不一致。因此,进行 Meta 分析以评估 PTPN2 多态性与 CD 之间的关联是必要的。

rs254215 基因位于 PTPN2 上游 5.5 kb 处。研究表明 rs254215 基因可导致 CD 患者结肠固有层细胞中的自噬体形成,使肠道免疫功能失调^[5]。本研究共纳入 7 项研究(包括 4 683 例 CD 患者和 4 499 例健康受检者)^[6-12],通过 Meta 分析发现 rs254215 基因多态性与 CD 的易感性密切相关。同时,通过异质性分析,发现这种关联表现在患有 CD 的高加索人中,而在亚洲人中没有关联。但纳入亚洲人的研究只有 2 篇,所以对亚洲人的结果需大样本量、多中心分析。

rs1893217 基因表达于 PTPN2 内含子 7 中,与转录因子(HFN4- α 、PPAR- γ 和 STAT6)的结合位点密切相关。HFN4- α 在胃肠道的免疫稳态中起着重要作用,肠上皮细胞中 HFN4- α 水平下降可导致细胞氧化应激,并加重细胞炎症的活化^[22-23]。rs1893217 的基因变异可能会阻碍 HFN4- α 与靶点的结合并可能阻碍 PTPN2 基因的转录,进而引起炎症级联反应^[15]。本研究共纳入 3 项研究^[12-15](包括 1 305 例 CD 患者和 1 668 例对照者),通过 Meta 分析发现 rs1893217 基因多态性与 CD 发病密切相关。

与 rs1893217 基因的功能类似,rs7234029 的内含子变异阻碍了转录因子如 OCT-1、NFIL3、CEBP-b 和 EVI1 与靶点的结合,促进炎症级联反应。在本研究中,共纳入 2 项研究(包括 1 453 例 CD 患者和 1 498 例健康体检者)^[10,14]。通过 Meta 分析发现 rs7234029 基因多态性与 CD 的易感性密切相关。

尽管在分析过程中尽量减少了偏倚的发生,并绘制了偏倚风险图及偏倚风险总结图,但仍有一些不可避免的原因影响分析的结果:(1)因数据不全或样本量过少导致无法证明 PTPN2 与 CD 关联性,一些相关研究未纳入此 Meta 分析中;(2)研究的质量评价较低,如对分配隐藏、失访、退出等情况描述不全等,未纳入本项研究中;(3)纳入的部分研究的研究对象

主要为住院患者,而不是地区人群,这增加了选择偏倚。

综上所述,本研究分析阐述了 PTPN2 多态性与 CD 易感性之间的关联,发现 rs254215 基因与 CD 发病风险相关,尤其是在高加索人中,而在亚洲人中没有关联。同样,携带 rs1893217、rs7234029 基因的人群患 CD 的风险明显增高,但由于纳入研究较少,仍需大样本量研究来证实。

参考文献

- [1] KASER A. Inflammatory bowel disease[J]. Med Health R I,2009,92(3):72.
- [2] LEONE V,CHANG E B,DEVKOTA S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases[J]. J Gastroenterol,2013,48(3):315-321.
- [3] WOLF P A,D'AGOSTINO R B,BELANGER A J, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study[J]. Stroke,1991,22(3):312-318.
- [4] SIMMONS A. Crohn's disease: genes, viruses and microbes[J]. Nature,2010,466(7307):699-700.
- [5] SCHARL M,WOJTAL K A,BECKER H M, et al. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 regulates autophagosome formation in human intestinal cells[J]. Inflamm Bowel Dis,2012,18(7):1287-1302.
- [6] LV C,YANG X,ZHANG Y, et al. Confirmation of three inflammatory bowel disease susceptibility loci in a Chinese cohort[J]. Int J Colorectal Dis,2012,27(11):1465-1472.
- [7] WATERMAN M,XU W,STEMPAK J M, et al. Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: Correlations with pathogenesis [J]. Inflamm Bowel Dis,2011,17(9):1936-1942.
- [8] YU W,HEGARTY J P,BERG A, et al. PTPN2 is associated with Crohn's disease and its expression is regulated by NKX2-3[J]. Dis Markers,2012,32(2):83-91.
- [9] MORGAN A R,HAN D Y,HUEBNER C, et al. PTPN2 but not PTPN22 is associated with Crohn's disease in a New Zealand population [J]. Tissue Antigens,2010,76(2):119-125.
- [10] GLAS J,WAGNER J,SEIDERER J, et al. PTPN2 gene variants are associated with susceptibility to both Crohn's disease and ulcerative co-

- litis supporting a common genetic disease background[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33682.
- [11] YAMAZAKI K, TAKAHASHI A, TAKAZOE M, et al. Positive association of genetic variants in the upstream region of NKX2-3 with Crohn's disease in Japanese patients[J]. *Gut*, 2009, 58(2): 228.
- [12] WEERSMA R K, STOKKERS P C F, CLEY-NEN I, et al. Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 630-638.
- [13] AMRE D K, MACK D K, ISRAEL D, et al. Susceptibility loci reported in genome-wide association studies are associated with Crohn's disease in Canadian children[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 31(11): 1186-1191.
- [14] MARCIL V, MACK D R, KUMAR V, et al. Association between the PTPN2 gene and Crohn's disease: dissection of potential causal variants[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(6): 1149-1155.
- [15] SCHARL M, MWINYI J, FISCHBECK A, et al. Crohn's disease-associated polymorphism within the PTPN2 gene affects muramyl-dipeptide-induced cytokine secretion and autophagy[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(5): 900-912.
- [16] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[EB/OL]. [2019-03-11]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [17] YUHARA H, STEINMAUS C, COHEN S E, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(11): 1911-1921.
- [18] Welcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls[J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 661-678.
- [19] IMIELINSKI M, BALDASSANO R N, GRIF-FITHS A, et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(12): 1335-1340.
- [20] FRANKE A, MCGOVERN D P B, BARRETT J C, et al. Genome-wide Meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1118-1125.
- [21] DOODY K M, AL E. T-cell protein tyrosine phosphatase is a key regulator in immune cell signaling: lessons from the knockout mouse model and implications in human disease[J]. *Immunol Rev*, 2010, 228(1): 325-341.
- [22] MARCIL V, SEIDMAN E, SINNETT D, et al. Modification in oxidative stress, inflammation, and lipoprotein assembly in response to hepatocyte nuclear factor 4 α knockdown in intestinal epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(52): 40448-40460.
- [23] BARRETT J C, LEE J C, LEES C W, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(12): 1330-1334.

(收稿日期:2019-07-11 修回日期:2019-11-11)