

TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点多态性与东亚人群类风湿性关节炎关联性的 Meta 分析

惠宇坚,吴东迎,范卫民,胡 军*

(南京医科大学第一附属医院骨科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨肿瘤坏死因子受体相关因子1-补体 C5(TRAF1-C5)基因 rs3761847 位点多态性与东亚人群类风湿性关节炎(RA)的关联性。方法:双人同时检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献服务系统数据库、中国知网及万方数据库,筛选出有关 TRAF1-C5 基因与东亚人群 RA 的病例对照研究,使用 STATA 软件进行数据分析,计算等位基因 A 与 G、纯合子(AA 与 GG)、杂合子(GA 与 GG)、显性模型(GA + AA 与 GG)、隐性模型(AA 与 GA + GG)与东亚人群 RA 关联性的 OR 值,同时进行异质性分析及亚组分析。结果:纳入符合入选标准的文献 5 篇,共包括病例组 7 438 例及对照组 5 593 例。Meta 分析结果表明 rs3761847 位点多态性与东亚人群 RA 无明显关联性,但 $I^2 > 50\%$,存在异质性,故使用亚组分析,发现中国及日本人群的 RA 与 rs3761847 位点多态性具有关联性,但未在韩国人群发现这种关联性。结论:TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点多态性与中国及日本人群的 RA 存在关联性,但整体东亚人群是否与之关联仍需多中心、大样本、同质性的病例对照研究。

[关键词] TRAF1-C5;关节炎;基因;东亚人群;Meta 分析

[中图分类号] R684.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)09-1318-05

doi:10.7655/NYDXBNS20130935

The association between TRAF1-C5 gene rs3761847 polymorphism and rheumatoid arthritis in East Asian populations: a meta-analysis

Hui Yujian, Wu Dongying, Fan Weimin, Hu Jun*

(Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the association of tumor necrosis factor receptor associated factor 1-complement 5 (TRAF1-C5) rs3761847 polymorphism with rheumatoid arthritis (RA) susceptibility in East Asian. **Methods:** We searched all the publications about the association between TRAF1-C5 polymorphism and RA in East Asian population from PubMed, EMBASE, SinoMed, CNKI and Wanfang. Meta-analysis was performed for A allele versus G allele, genotypes AA versus GG, GA versus GG, AA versus GG + GA and GA + AA versus GG using the Stata 10.0 software. OR with the association was obtained from the meta-analysis. Then heterogeneity and stratified analysis were conducted in the study. **Results:** A total of five eligible studies with 7 438 cases and 5 593 controls were included in this meta-analysis. No significant association was found between TRAF1-C5 polymorphism and RA in East Asian population. However, there is heterogeneity ($I^2 > 50\%$), then stratified analysis is used. When analyses were limited to country homogeneous population, significant association was found in Chinese and Japanese population, but not found in South Korea population. **Conclusion:** This meta-analysis demonstrates significant association between TRAF1-C5 polymorphism and RA in Chinese and Japanese population. More multi-center, large sample, homogeneity case-control studies are still needed to explore the association of TRAF1-C5 polymorphism with RA susceptibility in East Asian.

[Key words] TRAF1-C5; arthritis; gene; East Asian population; Meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(9): 1318-1322]

[基金项目] 国家自然科学基金资助(30901800)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: junhu89@vip.sina.com

类风湿性关节炎(RA)是一种累及滑膜关节的慢性炎症性疾病,病因主要包括环境因素和遗传因素^[1]。全基因组疾病关联性分析(GWAS)发现,肿瘤坏死因子受体相关因子1-补体 C5 (TRAF1-C5)基

因 rs3761847 位点多态性与抗环瓜氨酸肽 (CCP) 阳性的 RA 易感性关联^[2]。随后又有针对不同人群的病例对照研究^[3-7], 研究发现 rs3761847 位点多态性与 RA 关联性在不同研究人群中结果不一, 因而, Patsopoulos 等^[8]应用 Meta 分析对 TRAF1-C5 基因与 RA 关联性进行研究, 结果提示 rs3761847 位点多态性与 RA 易感性关联 (OR = 1.21, 95% CI: 1.07 ~ 1.36), 但各研究间异质性较大, 研究人群也主要为欧洲人群。目前已有一些针对东亚人群的研究, 结果并不一致^[8-12]。本文旨在通过使用 Meta 分析的方法探讨 TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点多态性与东亚人群 RA 的关联性。

1 资料和方法

1.1 资料

检索 PubMed、EMBASE、中国生物医学文献服务系统数据库 (Sinomed)、中国知网 (CNKI) 和万方数据库。英文检索使用“TRAF1-C5、RA、rheumatoid arthritis、polymorphism”等关键词; 中文检索使用“类风湿关节炎、肿瘤坏死因子受体相关因子、TRAF、多态性”等关键词, 并对相关参考文献进行手工检索, 末次检索时间为 2012 年 10 月 12 日。

入选标准: ①关于 TRAF1-C5 基因多态性与东亚人群类风湿性关节炎关联性的病例对照研究; ②病例组为符合美国风湿病学会 (ARA) 1987 年 RA 诊断标准患者, 对照组为无血缘关系的健康人群; ③文献为已公开发表的中文或英文文献, 文献中包含等位基因或基因型数据; ④对源于同一人群重复发表文献, 选择样本量最大的一篇作为纳入文献。排除标准: ①文献中不包括目标基因位点或研究对象不是东亚人群; ②综述、会议摘要、病例报道和评论文章; ③重复报道、数据描述不清的研究。

1.2 方法

1.2.1 研究的选择

由 2 位评价员独立选择实验、提取资料并交叉核对, 确保文献提取和质量分析的结果具有一致性。

1.2.2 文献质量评价

参考英国牛津循证医学中心文献严格评价项目 (Oxford critical appraisal skill program, Oxford CASP, 2004) 评价纳入病例对照研究的质量: ①样本量是否充分; ②诊断标准交待是否清楚; ③分组匹配情况; ④数据是否充分等, 对上述项目进行严格的质量评价。并对各研究对照组的基因型进行 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡检验。

1.2.3 资料分析

本文使用了 5 种遗传模型对比: 等位基因比较 (A 与 G)、纯合子比较 (AA 与 GG)、杂合子比较 (GA 与 GG)、显性模型 (GA + AA 与 GG) 和隐性模型 (AA 与 GA+GG), 并按照不同国家人群进行了亚组分析。统计分析采用 Stata10.0 软件, 效应量指标采用比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。检验纳入文献间的异质性, 当研究间无统计学异质性时 ($P > 0.1, I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 当研究间存在统计学异质性时 ($P < 0.1, I^2 > 50%$), 尽可能找出异质性的来源, 如仍无法消除异质性, 若具有临床一致性, 用随机效应模型进行分析, 否则采用描述性分析。

2 结果

2.1 入选研究特征

共检索出 73 篇文献, 通过阅读文献标题和摘要排除与研究目的不相关文献 41 篇, 余 32 篇文献进一步阅读全文根据纳入与排除标准排除 27 篇, 最终有 5 篇文献入选此研究, 4 篇英文文献^[9-12], 1 篇中文文献^[13]。文献检索流程见图 1, 其中 Nishimoto 等^[9]发表文献中包括有 4 个中心的研究数据, 在本文中作为 4 项研究数据进行 Meta 分析, 纳入研究特征见表 1。其中东亚人群总体 8 项研究, 日本人群 4 项研究, 中国和韩国人群各 2 项研究, 总计有病例组 7 438 例, 对照组 5 593 例。

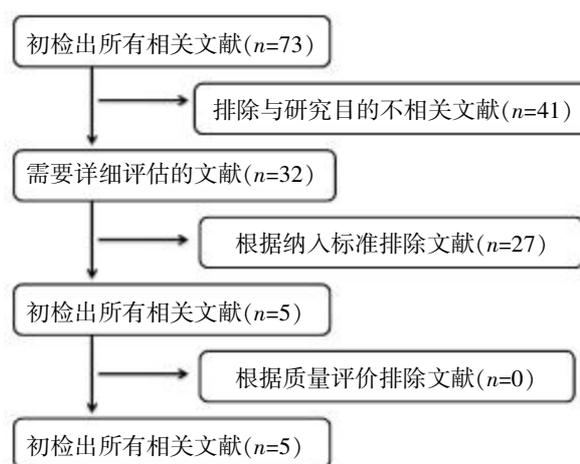


图 1 文献检索流程图

Figure 1 Selection process for the meta-analysis of trials

2.2 纳入研究方法质量学评价

文献质量评价结果显示: 各研究 RA 诊断标准均交代清楚, 基因检测方法合理, 数据完整。5 篇文

表1 入选研究特征
Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

第一作者	年份	人群	研究类型	rs3761847								对照组 H-W 平衡
				病例组				对照组				
				例数	GG	GA	AA	例数	GG	GA	AA	
朱婷婷	2011	中国上海	病例-对照研究	100	28	45	27	100	34	37	29	0.01
Zhu J	2011	中国四川	病例-对照研究	576	102	282	192	689	149	369	171	0.06
Nishimoto-1	2010	日本	病例-对照研究	1 465	387	747	331	741	191	388	162	0.18
Nishimoto-2	2010	日本	病例-对照研究	830	211	418	201	652	193	322	137	0.90
Nishimoto-3	2010	日本	病例-对照研究	1 110	289	573	248	939	266	475	198	0.60
Nishimoto-4	2010	日本	病例-对照研究	943	274	442	227	501	152	264	85	0.10
Han TU	2009	韩国	病例-对照研究	1 301	341	657	303	996	249	509	238	0.48
Lee HS	2009	韩国	病例-对照研究	1 113	282	575	256	975	234	508	233	0.19

H-W 平衡;Hardy-Weinberg 平衡。

献对病例组及对照组的年龄、性别等基础信息进行匹配,组间可比性良好。各研究样本量均过百,样本量充足。故整体看各研究质量良好。对各个研究的对照组进行 Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验,其中4项研究对照组处于 H-W 平衡状态,1个研究对照组不处于 H-W 平衡状态,总体研究的对照组不处于 H-W 平衡状态($P = 0.03$)。

2.3 Meta 分析结果

TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点与 RA 的关联

性 Meta 分析结果见表 2。对东亚人群总体研究进行异质性分析发现,等位基因 A 与 G、基因型 AA 与 GG、基因型 AA 与 GA + GG 存在异质性(P 值依次为 0.032、0.024、0.016),采用随机效应模型分析,基因型 GA 与 GG 和基因型 GA + AA 与 GG 未发现明显异质性采用固定效应模型分析。Meta 分析发现等位基因 A 与 G 和各基因型的比较差异均无统计学意义(A 与 G;OR = 1.07,95%CI:0.99~1.16;AA 与 GG;OR = 1.12,95%CI:0.92~1.36;GA 与 GG;OR =

表2 TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点与东亚人群 RA 相关性 meta 分析
Table 2 Meta analyses of rs3761847 polymorphism on RA risk in east Asian

多态性	人群分类	研究数量	相关性检验		异质性检验	
			OR 值(95%CI)	P 值	I ² (%)	P 值
A 与 G	东亚人群	8	1.07(0.99~1.16) ^a	0.069	54.3	0.032
	中国人群	2	1.26(1.09~1.45)	0.002	0.0	0.482
	韩国人群	2	0.96(0.88~1.05)	0.348	0.0	0.923
	日本人群	4	1.09(1.02~1.17)	0.012	17.1	0.306
AA 与 GG	东亚人群	8	1.12(0.92~1.36) ^a	0.269	64.3	0.024
	中国人群	2	1.54(1.15~2.07)	0.004	0.0	0.358
	韩国人群	2	0.92(0.78~1.09)	0.346	0.0	0.911
	日本人群	4	1.20(1.05~1.38)	0.008	27.2	0.249
GA 与 GG	东亚人群	8	1.02(0.94~1.11)	0.700	0.0	0.584
	中国人群	2	1.17(0.89~1.53)	0.256	0.0	0.450
	韩国人群	2	0.94(0.81~1.09)	0.411	0.0	0.981
	日本人群	4	1.04(0.93~1.16)	0.502	0.2	0.391
GA+AA 与 GG(显性)	东亚人群	8	1.05(0.97~1.14)	0.237	28.9	0.229
	中国人群	2	1.29(1.00~1.66)	0.050	0.0	0.923
	韩国人群	2	0.94(0.82~1.07)	0.335	0.0	0.952
	日本人群	4	1.09(0.98~1.21)	0.127	0.0	0.459
AA 与 GA+GG(隐性)	东亚人群	8	1.14(0.99~1.30) ^a	0.064	59.2	0.016
	中国人群	2	1.27(0.79~2.05) ^a	0.327	56.6	0.129
	韩国人群	2	0.96(0.83~1.10)	0.563	0.0	0.909
	日本人群	4	2.31(1.67~3.20) ^a	0.000	87.8	0.000

^a:随机效应模型。

1.02, 95% CI: 0.94 ~ 1.11; GA + AA 与 GG: OR = 1.05, 95% CI: 0.97 ~ 1.14; AA 与 GA + GG: OR = 1.14, 95% CI: 0.99 ~ 1.30)。进一步将各研究按照国家分组进行亚组分析, 发现中国和日本人群在基因型 AA 与 GA + GG 存在异质性, 采用随机效应模型分析, 等位基因 A 与 G 和其余基因型无明显异质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析发现中国人群 rs3761847 位点等位基因 A 与 G 和基因型 AA 与 GG 的差异有统计学意义 (A 与 G: OR = 1.26, 95% CI:

1.09 ~ 1.45; AA 与 GG: OR = 1.54, 95% CI: 1.15 ~ 2.07), 日本人群 rs3761847 位点等位基因 A 与 G、基因型 AA 与 GG 和 AA 与 GA + GG 差异有统计学意义 (A 与 G: OR = 1.09, 95% CI: 1.02 ~ 1.17; AA 与 GG: OR = 1.20, 95% CI: 1.05 ~ 1.38; AA 与 GA + GG: OR = 2.31, 95% CI: 1.67 ~ 3.20)。而在韩国人群中等位基因 A 与 G 和各基因型差异均无统计学意义 (图 2)。Egger 分析未发现总的发表偏倚 ($P > 0.1$)。

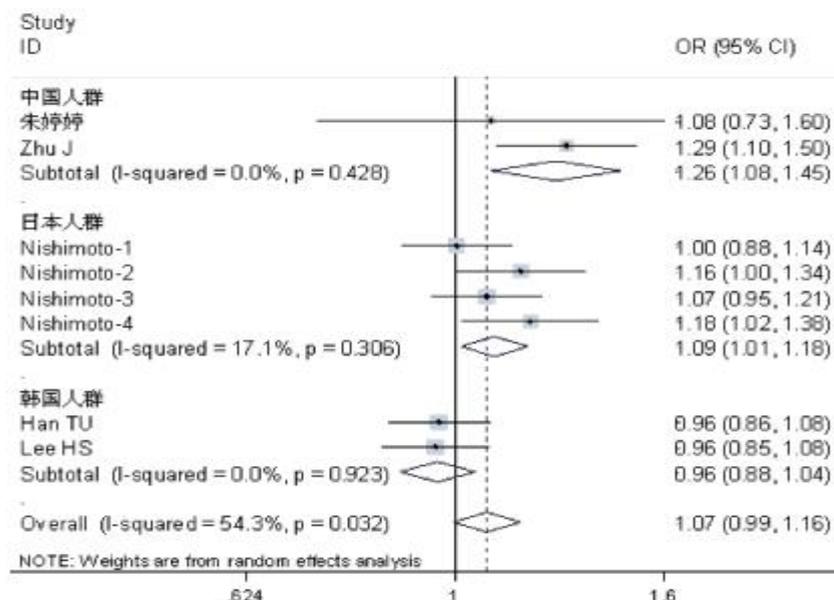


图 2 东亚人群 RA 和 TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点等位基因 Meta 分析森林图(A 与 G)

Figure 2 Forest plot of RA risk associated with the TRAF1-C5 gene rs3761847 polymorphism(A versus G)

3 讨论

TRAF 家族是一类可与细胞表面受体的胞内区域直接结合的质膜接头蛋白。TRAF1 基因和补体 C5 基因包含于 TRAF1-C5 基因座控制区, 都是与炎症的发生发展有关的免疫相关基因^[2]。有研究报道, TRAF1-C5 与自身免疫系统疾病及血液系统等疾病相关^[14-15]。Panoulas 等^[16]在一项前瞻性队列研究中发现 rs3761847 GG 纯合子与 RA 患者病死率增高相关。TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点多态性已被证实与欧洲人群 RA 易感性相关^[3,5,8]。而近期有多篇文献针对东亚人群的报道, 此位点的多态性与 RA 的关联性, 结果不一致。Lee 等^[10]通过一项针对韩国人群的研究发现 rs3761847 位点多态性与 RA 易感性不关联, 而 Nishimoto 等^[9]报道在日本人群中具有相关性。

Meta 分析是一种能够将不同研究的不一致的

结果进行综合分析的方法, 主要优势是能够增大样本量, 降低随机误差所引起的假阳性或假阴性结果。本文通过对有关 TRAF1-C5 基因 rs3761847 位点多态性与东亚人群 RA 病例对照研究的 Meta 分析, 结果表明 5 种遗传模型对比均没有统计学意义, 提示 rs3761847 位点多态性与总体东亚人群 RA 无明显关联性。但由于存在异质性, 我们按照国家进行亚组分析, 发现 rs3761847 位点多态性与中国和日本人群 RA 具有关联性, 而在韩国人群中却未发现这种关联性。

本研究的局限性: ①纳入文献数量较少, 未评估发表偏倚, 因而可能存在发表偏倚对 Meta 结果产生影响; ②总体研究的对照组不处于 H-W 平衡状态, 可能影响分析结果; ③文献限制为中文及英文文献, 因此可能存在语言偏倚; ④各研究间存在异质性较大, 可能影响 Meta 分析结果。因而为了得到更为确切的结论, 还需要进行多中心、大样本、同质性的病

例对照研究。

[参考文献]

- [1] Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis [J]. *Nature*, 2003, 423(6937): 356-361
- [2] Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(12): 1199-1209
- [3] Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(9): e278
- [4] Chang M, Rowland CM, Garcia VE, et al. A large-scale rheumatoid arthritis genetic study identifies association at chromosome 9q33.2 [J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(6): e1000107
- [5] Zervou MI, Sidiropoulos P, Petraki E, et al. Association of a TRAF1 and a STAT4 gene polymorphism with increased risk for rheumatoid arthritis in a genetically homogeneous population [J]. *Hum Immunol*, 2008, 69(9): 567-571
- [6] Morgan AW, Robinson JI, Conaghan PG, et al. Evaluation of the rheumatoid arthritis susceptibility loci HLA-DRB1, PTPN22, OLIG3/TNFAIP3, STAT4 and TRAF1/C5 in an inception cohort [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R57
- [7] El-Gabalawy HS, Robinson DB, Daha NA, et al. Non-HLA genes modulate the risk of rheumatoid arthritis associated with HLA-DRB1 in a susceptible North American Native population [J]. *Genes Immun*, 2011, 12(7): 568-574
- [8] Patsopoulos NA, Ioannidis JP. Susceptibility variants for rheumatoid arthritis in the TRAF1-C5 and 6q23 loci: a meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 561-566
- [9] Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, et al. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 368-373
- [10] Lee HS, Korman BD, Le JM, et al. Genetic risk factors for rheumatoid arthritis differ in Caucasian and Korean populations [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 364-371
- [11] Zhu J, Zhang D, Wu F, et al. Single nucleotide polymorphisms at the TRAF1/C5 locus are associated with rheumatoid arthritis in a Han Chinese population [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12(1): 53
- [12] Han TU, Bang SY, Kang C, et al. TRAF1 polymorphisms associated with rheumatoid arthritis susceptibility in Asians and in Caucasians [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9): 2577-2584
- [13] 朱婷婷, 赵东宝. 肿瘤坏死因子受体相关因子1基因多态性与上海市汉族人群类风湿关节炎患者疾病易感相关性的研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(1): 22-25
- [14] Kurreeman FA, Goulielmos GN, Alizadeh BZ, et al. The TRAF1-C5 region on chromosome 9q33 is associated with multiple autoimmune diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(4): 696-699
- [15] Lee YH, Song GG. Associations between TNFSF4 and TRAF1-C5 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(10): 1050-1054
- [16] Panoulas VF, Smith JP, Nightingale P, et al. Association of the TRAF1/C5 locus with increased mortality, particularly from malignancy or sepsis, in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(1): 39-46

[收稿日期] 2013-03-27