

MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎易感性的 Meta 分析

张小玲 冀垒兵 高晓唯 肖云 章玮 张燕

【摘要】 背景 近年来研究表明,单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)基因多态性与葡萄膜炎易感性密切相关,然而目前国内外关于 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关性尚未有一致结论。目的 系统评价 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎易感性的关系。方法 按照检索策略,计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据及中国生物医学文献数据库(CBD),检索时限为建库起至 2014 年 3 月,收集关于 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关文献,按照纳入及排除标准筛选文献、提取数据资料,并对纳入研究的文献进行质量评价。采用 RevMan 5.2 及 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析,计算合并效应量优势比(OR)值及其 95% 可信区间(CI),并进行发表偏倚及敏感性分析。结果 共纳入 8 篇研究文献,累积病例 1 197 例,对照 1 570 例。MCP-1 基因-2518A/G G 和 A、GG 和 AA 及 GG 和 AG+AA 基因型与总体葡萄膜炎发病风险均无明显相关性(均 $P>0.05$),GG+AG 和 AA 基因型与总体葡萄膜炎发病风险具有显著相关性($P=0.01$, $OR=1.25$,95% CI:1.06~1.48),而敏感性分析结果显示二者无明显相关性($P=0.19$, $OR=1.16$,95% CI:0.93~1.45)。按葡萄膜炎类型进行亚组分析结果显示,携带等位基因 G、GG 基因型的个体罹患前葡萄膜炎的风险明显增高(G 和 A: $P=0.01$, $OR=1.49$,95% CI:1.16~1.90;GG 和 AA: $P=0.01$, $OR=2.09$,95% CI:1.21~3.61;GG+AG 和 AA: $P=0.01$, $OR=1.58$,95% CI:1.12~2.23;GG 和 AG+AA: $P=0.01$, $OR=1.78$,95% CI:1.12~2.83),且 GG+AG 和 AA 基因型个体罹患白塞病的风险也明显增高($P=0.04$, $OR=1.35$,95% CI:1.01~1.79),而与其他类型葡萄膜炎发病风险无明显相关($P>0.05$)。按种族进行亚组分析结果显示,在黄种人群中,携带等位基因 G、GG 基因型的个体罹患葡萄膜炎的风险明显增高(G 和 A: $P=0.04$, $OR=1.15$,95% CI:1.01~1.32;GG 和 AA: $P=0.04$, $OR=1.32$,95% CI:1.02~1.71;GG+AG 和 AA: $P=0.01$, $OR=1.36$,95% CI:1.09~1.70),而在白种人群中,等位基因 G、GG 基因型与葡萄膜炎均无明显相关(均 $P>0.05$)。结论 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与白塞病、前葡萄膜炎及黄种人群葡萄膜炎易感性有关,GG 基因型及等位基因 G 可能是白塞病、前葡萄膜炎及黄种人群葡萄膜炎易感的危险因素。

【关键词】 葡萄膜炎;单核细胞趋化蛋白 1;基因多态性;Meta 分析

Association of MCP-1 -2518A/G polymorphism with uveitis susceptibility: a Meta-analysis Zhang Xiaoling, Ji Leibing, Gao Xiaowei, Xiao Yun, Zhang Wei, Zhang Yan. The NO. 474 Hospital, Ophthalmic Center of Chinese PLA, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Gao Xiaowei, Email: xwgao474@126.com

【Abstract】 **Background** Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphisms are demonstrated to be significantly associated with the susceptibility to uveitis in recent years, while a consistent conclusion for the association of MCP-1 -2518A/G polymorphism and uveitis risk is not reached yet. **Objective** This study was to comprehensively investigate the correlation between MCP-1 -2518A/G polymorphism and uveitis susceptibility.

Methods General searches of electronic database including PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, VIP, Wanfang database and China biomedical literature database (CBD) were performed to retrieve published case-control studies regarding the association between MCP-1 -2518A/G polymorphism and uveitis risk. The data were screened according to the inclusion and exclusion criteria and extracted, and the quality of included studies was evaluated. The pooled odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. Publication bias and sensitivity analysis were also assessed. All statistical analyses were conducted with RevMan 5.2 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 8 eligible case-control studies involving 1 197 cases and 1 570 controls were included in the Meta-analysis. The results

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.015

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 解放军第四七四医院眼科中心 全军眼科中心

通信作者: 高晓唯, Email: xwgao474@126.com

showed no significant association of *MCP-1* -2518A/G polymorphism with uveitis susceptibility in the G vs. A, GG vs. AA and GG vs. AG+AA models (all at $P > 0.05$). *MCP-1* -2518A/G polymorphism was found to be significantly associated with uveitis risk in the GG+AG vs. AA model ($P = 0.01$, $OR = 1.25$, 95% CI : 1.06–1.48), while no significant association was found by the sensitive analysis (GG+AG vs. AA; $P = 0.19$, $OR = 1.16$, 95% CI : 0.93–1.45). The subgroup analysis by uveitis types revealed that the individuals carrying allele-G or GG genotype harbored a significantly increased risk for anterior uveitis (G vs. A; $P = 0.01$, $OR = 1.49$, 95% CI : 1.16–1.90; GG vs. AA; $P = 0.01$, $OR = 2.09$, 95% CI : 1.21–3.61; GG+AG vs. AA; $P = 0.01$, $OR = 1.58$, 95% CI : 1.12–2.23; GG vs. AG+AA; $P = 0.01$, $OR = 1.78$, 95% CI : 1.12–2.83). The individuals with GG+AG vs. AA genotype harbored a significantly increased risk for Behcet's disease (BD) ($P = 0.04$, $OR = 1.35$, 95% CI : 1.01–1.79) but not for other types of uveitis ($P > 0.05$). Additionally, a significantly elevated risk was found in uveitis patients with allele-G or GG genotype in Asian population in the subgroup analysis based on ethnicity (G vs. A; $P = 0.04$, $OR = 1.15$, 95% CI : 1.01–1.32; GG vs. AA; $P = 0.04$, $OR = 1.32$, 95% CI : 1.02–1.71; GG+AG vs. AA; $P = 0.01$, $OR = 1.36$, 95% CI : 1.09–1.70), but that was not found in Caucasians population (all at $P > 0.05$).

Conclusions *MCP-1* -2518A/G polymorphism is significantly associated with the risk of uveitis in Asian population, anterior uveitis and BD. The allele-G or GG genotype may increase the risk of uveitis in Asian population, anterior uveitis and BD.

[Key words] Uveitis; Monocyte chemoattractant protein-1; Polymorphism; Meta-analysis

葡萄膜炎是一组累及葡萄膜、玻璃体、视网膜及其血管的炎症性疾病,易反复发作,治疗棘手^[1]。葡萄膜炎的病因、累及部位及临床表现形式多样,临床上可将其分为多种类型,常见的类型包括前葡萄膜炎、白塞病、Vogt-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH)等。葡萄膜炎在不同种族中的发病率具有明显差异^[2-3]。葡萄膜炎发病机制复杂,其发生和发展过程与介导炎症反应的趋化因子的表达水平及活性密切相关^[4]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是一种作用于单核细胞及 T 淋巴细胞的趋化因子,研究表明 MCP-1 与葡萄膜炎的发生和发展有关^[5]。Fang 等^[6]研究发现,实验性自身免疫性葡萄膜炎模型眼房水中 MCP-1 蛋白水平明显增高。何宇等^[7]和 Zhou 等^[8]研究发现,白塞病及 VKH 患者血清中 MCP-1 的表达明显增加,且与疾病程度密切相关。这些研究均说明 MCP-1 高表达可能促进了葡萄膜炎的发生和发展。目前国内外大量研究报道 *MCP-1* 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关性,但其研究结果并不一致。本研究采用 Meta 分析的方法进行综合定量分析,系统评价 *MCP-1* 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的关联。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

全面检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据及中国生物医学文献数据库(CBD),检索时限为建库起至 2014 年 3 月。收集发表的关于 *MCP-1* 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关文献。中文检索策略:“葡

萄膜炎”AND(“单核细胞趋化蛋白 1”OR“MCP-1”OR“CC 趋化因子配体 2”OR“CCL2”)AND(“基因多态性”OR“多态性”OR“SNP”);英文检索策略:“uveitis”AND(“MCP-1”OR“monocyte chemoattractant protein-1”OR“CCL2”OR“chemokine ligand 2”)AND(“polymorphism”OR“variant”OR“genotype”OR“SNP”),语言限定为中文和英文,同时追溯纳入文献的参考文献,以保证文献检索尽量全面。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 (1)涉及 *MCP-1* 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关文献。(2)病例对照、巢式病例对照或队列研究。(3)所有病例均是经临床或/且病理确诊的葡萄膜炎患者。(4)对于重复发表的文献,选取质量最高且样本量最大或报告最详尽者。(5)文献报告数据完整或根据报告结果能推算出分析所需数据。

1.2.2 排除标准 (1)无对照组的研究。(2)家族性研究。(3)重复报告、信息量少,具体数据描述不清或无法利用的文献。(4)未明确诊断标准的研究。(5)病例报告、综述、评论、摘要及系统评价类文献。(6)中文、英文以外语种报道的文献。

1.3 文献质量评价及资料提取

依据文献[9]提供的方法对所有纳入的研究进行质量评价:(1)研究设计是否科学。(2)研究对象的纳入标准及其基本构成特征是否明确。(3)处理因素、方法是否准确。(4)统计学方法是否恰当。(5)是否对研究所存在的偏倚进行了讨论。以上 5 项,每满足 1 项记 1 分,总分 ≥ 3 分者,认为质量比较可靠。由 2 位评价者按照统一的质量标准进行评价,提取文献资料,然后交叉核对,如意见不一致可讨论解决或由第 3

位研究者协助解决。文献提取信息包括第一作者、发表年份、种族、葡萄膜炎类型、基因型检测方法、样本量、病例组及对照组各基因型数量等。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。合并效应量选用优势比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (confidence intervals, CI)。采用 Q 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间存在异质性 ($P < 0.10$),采用随机效应模型进行合并分析;若无异质性 ($P > 0.10$),则采用固定效应模型进行合并分析,用 I^2 衡量异质性大小程度^[10-11] ($I^2 < 50%$ 表示各组异质性可接受,采用固定效应模型)。应用 Stata 12.0 软件进行 Begg 和 Egger 线性回归检验评价发表偏倚。同时,根据葡萄膜炎的类型及种族进行亚组分析,采用逐一排除的方法进行敏感性分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索

根据所制定检索策略,初检到相关文献 28 篇,经

过逐层筛选后,最终纳入 8 篇病例对照研究^[12-19],均为英文报告文献(图 1);累积病例 1 197 例,对照 1 570 例,8 篇研究中有 2 篇研究^[17-18]对照组不遵循 Hardy-Weinberg 平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE),为尽量减少发表偏倚的可能,不予以剔除,考虑进行敏感性分析。纳入分析的各研究特点和基因型分布见表 1。

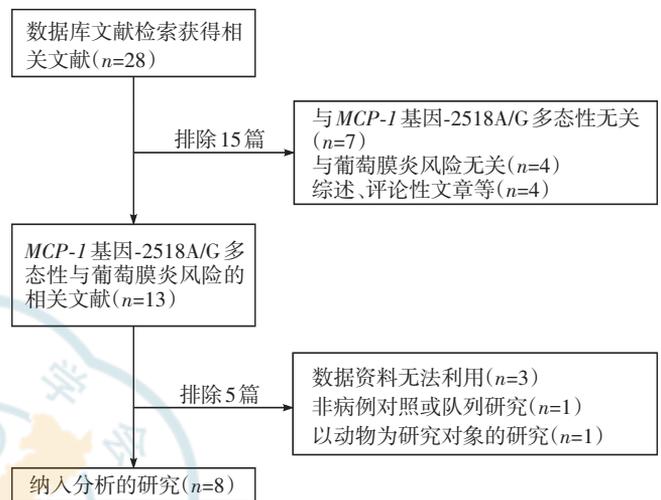


图 1 文献检索流程图 MCP:单核细胞趋化蛋白

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入研究	年份	种族	葡萄膜炎类型	基因型检测方法	组别	总例数	基因型分布			HWE P 值	质量评价
							GG	AG	AA		
Chen 等 ^[13]	2004	白种人	白塞病	PCR-SSP	病例组	68	6	30	32	0.42	4
					对照组	100	12	40	48		
Wegscheider 等 ^[12]	2005	白种人	前葡萄膜炎	PCR-SSP	病例组	114	10	46	58	0.71	5
					对照组	111	4	31	76		
Yeo 等 ^[14]	2006	白种人	前葡萄膜炎	PCR-SSP	病例组	60	4	25	31	0.97	4
					对照组	120	9	48	63		
Ahad 等 ^[15]	2007	白种人	后葡萄膜炎	PCR-SSP	病例组	141	7	52	82	0.71	5
					对照组	282	22	109	151		
Lan 等 ^[16]	2009	黄种人	前葡萄膜炎	TaqMan	病例组	79	28	36	15	0.93	5
					对照组	206	46	102	58		
Hou 等 ^[17]	2009	黄种人	VKH	PCR-RFLP	病例组	307	79	152	76	0.01	3
					对照组	319	95	135	89		
Hou 等 ^[18]	2010	黄种人	白塞病	PCR-RFLP	病例组	296	96	144	56	0.01	3
					对照组	319	95	135	89		
Kim 等 ^[19]	2012	黄种人	白塞病	Auto-seq	病例组	132	48	57	27	0.41	5
					对照组	113	39	51	23		

注:SSP:序列特异性引物;HWE:Hardy-Weinberg 平衡;VKH:Vogt-小柳-原田综合征;Auto-seq:自动测序;RFLP:限制性片段多态性

2.2 MCP-1 基因-2518A/G 不同基因型与葡萄膜炎的相关性

2.2.1 等位基因 G 和 A 与葡萄膜炎的相关性 异质性检验结果显示,各研究间存在统计学异质性 ($P_h = 0.03, I^2 = 54%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。以等位基因 G 为暴露因素,等位基因 A 为非暴露

因素,结果显示等位基因 G 和 A 与葡萄膜炎不相关 ($P = 0.16, OR = 1.14, 95% CI: 0.95 \sim 1.36$)。按葡萄膜炎类型进行亚组分析,因纳入文献未明确报道白塞病眼炎类型,为降低结果的异质性并保证结果的可靠性,将白塞病作为一种独立类型,故本研究分为白塞病、前葡萄膜炎、其他类型葡萄膜炎 3 个组进行亚组分

析,结果显示与等位基因 A 相比,有等位基因 G 的个体罹患前葡萄膜炎风险明显增高 ($P = 0.01, OR = 1.49, 95\% CI: 1.16 \sim 1.90$),而等位基因 G 和 A 与白塞病及其他类型葡萄膜炎不相关(白塞病: $P = 0.10, OR = 1.16, 95\% CI: 0.97 \sim 1.38$;其他类型葡萄膜炎: $P = 0.88, OR = 0.99, 95\% CI: 0.80 \sim 1.21$)。按种族进行亚组分析结果显示,黄种人群中 有等位基因 G 的个体罹患葡萄膜炎的风险明显增高 ($P = 0.04, OR = 1.15, 95\% CI: 1.01 \sim 1.32$),而在白种人群中 等位基因 G 和 A 与葡萄膜炎不相关 ($P = 0.64, OR = 1.09, 95\% CI: 0.75 \sim 1.59$) (表 2)。

2.2.2 GG 和 AA 与葡萄膜炎的相关性 异质性检验结果显示,各研究间无明显统计学异质性 ($P_h = 0.10, I^2 = 42\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。以基因型 GG 为暴露因素,基因型 AA 为非暴露因素,结果显示 GG 和 AA 基因型与葡萄膜炎不相关 ($P = 0.07, OR = 1.24, 95\% CI: 0.98 \sim 1.56$)。按葡萄膜炎类型进行亚组分析,结果显示基因型为 GG 的个体罹患前葡萄膜炎的风险明显增高 ($P = 0.01, OR = 2.09, 95\% CI: 1.21 \sim 3.61$),而 GG 和 AA 基因型与白塞病及其他类型葡萄膜炎不相关(白塞病: $P = 0.11, OR = 1.33, 95\% CI: 0.94 \sim 1.88$;其他类型葡萄膜炎: $P = 0.51, OR = 0.88, 95\% CI: 0.60 \sim 1.29$)。按种族进行亚组分析结果显示,黄种人群中 GG 基因型的个体罹患葡萄膜炎的风险明显增高 ($P = 0.04, OR = 1.32, 95\% CI: 1.02 \sim 1.71$),而在白种人群中 GG 和 AA 基因型与葡萄膜炎不相关 ($P = 0.89, OR = 0.97, 95\% CI: 0.58 \sim 1.61$) (表 2)。

2.2.3 GG+AG 和 AA 与葡萄膜炎的相关性 异质性检验结果显示,各研究间无明显统计学异质性 ($P_h = 0.11, I^2 = 40\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。以基因型 GG+AG 为暴露因素,结果显示 GG+AG 基因型个体罹患葡萄膜炎的风险明显增高 ($P = 0.01, OR = 1.25, 95\% CI: 1.06 \sim 1.48$)。按葡萄膜炎类型进行亚组分析,结果显示 GG+AG 基因型个体罹患前葡萄膜炎及白塞病的风险均明显增高(前葡萄膜炎: $P = 0.01, OR = 1.58, 95\% CI: 1.12 \sim 2.23$;白塞病: $P = 0.04, OR = 1.35, 95\% CI: 1.01 \sim 1.79$),而 GG+AG 和 AA 基因型与其他类型葡萄膜炎不相关 ($P = 0.94, OR = 1.01, 95\% CI: 0.77 \sim 1.32$)。按种族进行亚组分析结果显示,黄种人群中 GG+AG 基因型的个体罹患葡萄膜炎的风险明显增高 ($P = 0.01, OR = 1.36, 95\% CI: 1.09 \sim 1.70$),而在白种人群中 GG+AG 和 AA 基因型与葡萄膜炎不相关 ($P = 0.50, OR = 1.15, 95\% CI:$

$0.76 \sim 1.76$) (表 2)。

2.2.4 GG 和 AG+AA 与葡萄膜炎的相关性 异质性检验结果显示,各研究间无明显统计学异质性 ($P_h = 0.15, I^2 = 34\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。以基因型 GG 为暴露因素,结果显示 GG 和 AG+AA 基因型与葡萄膜炎不相关 ($P = 0.63, OR = 1.05, 95\% CI: 0.87 \sim 1.27$)。按葡萄膜炎类型进行亚组分析,结果显示 GG 基因型的个体罹患前葡萄膜炎的风险明显增高 ($P = 0.01, OR = 1.78, 95\% CI: 1.12 \sim 2.83$),而 GG 和 AG+AA 基因型与白塞病及其他类型葡萄膜炎不相关(白塞病: $P = 0.58, OR = 1.08, 95\% CI: 0.82 \sim 1.42$;其他类型葡萄膜炎: $P = 0.14, OR = 0.78, 95\% CI: 0.57 \sim 1.08$)。按种族进行亚组分析结果显示,黄种人群及白种人群中 GG 和 AG+AA 基因型与葡萄膜炎不相关(黄种人: $P = 0.47, OR = 1.12, 95\% CI: 0.82 \sim 1.54$;白种人: $P = 0.73, OR = 0.91, 95\% CI: 0.55 \sim 1.51$) (表 2)。

表 2 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎易感性的关系

基因型	OR (95% CI)	P	异质性检验		效应模型
			P_h	I^2	
G 和 A	1.14 (0.95-1.36)	0.16	0.03	54%	R
白塞病	1.16 (0.97-1.38)	0.10	0.44	0%	F
前葡萄膜炎	1.49 (1.16-1.90)	0.01	0.15	47%	F
其他类型葡萄膜炎	0.99 (0.80-1.21)	0.88	0.95	0%	F
黄种人	1.15 (1.01-1.32)	0.04	0.13	47%	F
白种人	1.09 (0.75-1.59)	0.64	0.03	67%	R
GG 和 AA	1.24 (0.98-1.56)	0.07	0.10	42%	F
白塞病	1.33 (0.94-1.88)	0.11	0.33	11%	F
前葡萄膜炎	2.09 (1.21-3.61)	0.01	0.31	15%	F
其他类型葡萄膜炎	0.88 (0.60-1.29)	0.51	0.31	1%	F
黄种人	1.32 (1.02-1.71)	0.04	0.14	45%	F
白种人	0.97 (0.58-1.61)	0.89	0.15	44%	F
GG+AG 和 AA	1.25 (1.06-1.48)	0.01	0.11	40%	F
白塞病	1.35 (1.01-1.79)	0.04	0.25	27%	F
前葡萄膜炎	1.58 (1.12-2.23)	0.01	0.24	30%	F
其他类型葡萄膜炎	1.01 (0.77-1.32)	0.94	0.21	37%	F
黄种人	1.36 (1.09-1.70)	0.01	0.38	2%	F
白种人	1.15 (0.76-1.76)	0.50	0.06	59%	R
GG 和 AG+AA	1.05 (0.87-1.27)	0.63	0.15	34%	F
白塞病	1.08 (0.82-1.42)	0.58	0.70	0%	F
前葡萄膜炎	1.78 (1.12-2.83)	0.01	0.43	0%	F
其他类型葡萄膜炎	0.78 (0.57-1.08)	0.14	0.56	0%	F
黄种人	1.12 (0.82-1.54)	0.47	0.09	53%	R
白种人	0.91 (0.55-1.51)	0.73	0.27	23%	F

注:MCP:单核细胞趋化蛋白;OR:优势比;CI:可信区间; P_h :异质性检验 P 值;R:随机效应模型;F:固定效应模型

2.3 发表偏倚分析

MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风

险 Meta 分析发表偏倚分析结果见图 2。以等位基因模型 G 和 A 为例,利用 Begg 检验绘制漏斗图,结果显示纳入的 8 篇文献完整地出现在图上,且以合并效应

量 OR 值为中心散开分布,呈倒置漏斗型,基本对称(图 3)。进一步 Egger 检验结果显示, $P=0.72$,以上结果均表明纳入定量分析的研究无明显的发表偏倚。

Study or Subgroup	Case		Control		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio	
Chen 2004	42	136	64	200	9.1%	0.95	[0.59, 1.52]	2004
Wegscheider2005	66	228	39	222	9.6%	1.91	[1.22, 2.99]	2005
Yeo2006	33	120	66	240	8.6%	1.00	[0.61, 1.63]	2006
Ahad2007	66	282	153	564	13.2%	0.82	[0.59, 1.14]	2007
Lan2009	92	158	194	412	11.9%	1.57	[1.08, 2.27]	2009
Hou2009	310	614	325	638	17.8%	0.98	[0.79, 1.23]	2009
Hou2010	336	592	325	638	17.6%	1.26	[1.01, 1.58]	2010
Kim2012	153	264	129	226	12.3%	1.04	[0.72, 1.48]	2012
Total(95% CI)	2394		3140		100.0%	1.14	[0.95, 1.36]	
Total events	1098		1295					
Heterogeneity: $Tau^2=0.03$; $CHI^2=15.28$, $df=7$ ($P=0.03$); $I^2=54\%$								
Test for overall effect: $Z=1.40$ ($P=0.16$)								

图 2 MCP-1 基因-2518A/G 等位基因 G 和 A 与葡萄膜炎易感性关系的森林图 CI:可信区间

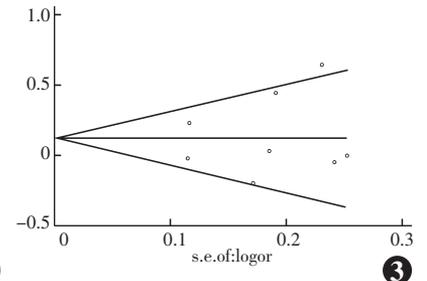


图 3 MCP-1 基因-2518A/G 等位基因 G 和 A 与葡萄膜炎易感性关系的偏倚漏斗图

2.4 敏感性分析

因 Hou 等^[17]及 Hou 等^[18]的研究对照组偏离 HWE 平衡,本研究将这 2 项研究剔除而进行敏感性分析^[20],结果显示在 G 和 A、GG 和 AA 及 GG 和 AG+AA 基因型的合并效应量均未发生明显变化,而 GG+AG 和 AA 基因型的合并效应量发生了明显变化,剔除之前合并效应量为 $P=0.01$, $OR=1.25$, $95\% CI:1.06 \sim 1.48$,剔除之后合并效应量为 $P=0.19$, $OR=1.16$, $95\% CI:0.93 \sim 1.45$ 。

3 讨论

目前的研究认为,人类葡萄膜炎多是由自身免疫反应所引起,其中单核细胞及 T 淋巴细胞发挥了重要作用^[2]。MCP-1 是首个被发现的 CC 家族趋化因子, MCP-1 基因以簇聚方式定位于人 17q11.2-q12^[5],该基因编码的蛋白是一种分泌蛋白,具有趋化炎症细胞的功能,参与机体的免疫炎症反应^[21]。动物实验及临床研究均发现葡萄膜炎 MCP-1 表达水平较正常者明显增加, MCP-1 的表达增加可促进 Th 细胞迁移、浸润至葡萄膜,增强葡萄膜的炎症反应^[4,6-7,22]。因此,机体内 MCP-1 水平与葡萄膜炎的发病风险及病程进展可能具有重要联系。

众多的表观遗传学研究发现,趋化因子基因多态性与免疫介导的葡萄膜炎有密切的联系,基因多态性可能通过影响和调节基因的表达及活性参与葡萄膜炎的发生和发展过程^[22]。国内外一些研究分析了 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关性,但其研究结果并不一致。Wegscheider 等^[12]研究发现, MCP-1 基因-2518 A>G 突变可增加葡萄膜炎患者 MCP-1 表达水平,进一步研究发现, MCP-1 基因

-2518G 等位基因频率在人类白细胞抗原-B27 (human leukocyte antigen B27, HLA-B27) 相关前葡萄膜炎患者中明显高于 HLA-B27 阳性对照组,表明 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与 HLA-B27 相关前葡萄膜炎易感性密切相关,而 Yeo 等^[14]研究结果显示 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与特发性前葡萄膜炎发病风险无明显相关性。Hou 等^[18]研究发现, MCP-1 基因-2518A/G 多态性与中国人白塞病性葡萄膜炎密切相关,而 Kim 等^[19]研究结果显示, MCP-1 基因-2518A/G 多态性与韩国人白塞病性葡萄膜炎发病风险无明显相关性。

本研究中首次对 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎发病风险的相关研究进行了 Meta 分析,结果显示 MCP-1 基因-2518A/G 多态性在 G 和 A、GG 和 AA 及 GG 和 AG + AA 模型中与总体葡萄膜炎发病风险无明显相关性。GG+AG 和 AA 基因型与葡萄膜炎发病风险有相关性,而敏感性分析显示二者无相关性。由于不同葡萄膜炎发病类型不同,本研究中按照葡萄膜炎类型进行亚组分析,结果显示携带等位基因 G、基因型为 GG 的个体罹患前葡萄膜炎和白塞病的风险均明显增高,而与其他类型葡萄膜炎发病风险无明显相关,说明 MCP-1 基因-2518G>A 突变可能是白塞病性葡萄膜炎及前葡萄膜炎发病的危险因素。由于基因多态性与种族和生活环境关系密切, MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎遗传易感性在不同种族可能不完全一致,因此本研究还根据种族进行了亚组分析,结果显示在黄种人群中,携带等位基因 G、GG 基因型的个体罹患葡萄膜炎的风险明显高于对照组,而在白种人群中,携带等位基因 G、GG 基因型的个体罹患葡萄膜炎的风险与对照组比较差异无统计学意义,提示突变等位基因 G 及 GG 基因型可能是黄种人群葡

葡萄膜炎发生的危险因素。

异质性是影响结果可靠性的主要因素,在总体人群 G 和 A、GG 和 AA 及 GG 和 AG+AA 模型中敏感性结果显示,剔除 2 项不遵循 HWE 平衡研究^[17-18]后,合并效应量均未发生明显变化,在总体人群 GG+AG 和 AA 模型中敏感性分析显示,分别剔除 2 项不遵循 HWE 平衡研究^[17-18]后,合并效应量发生了明显变化,说明这 2 项研究可能是引起异质性的原因之一,提示选择代表性较好的样本可能使研究结果更具有价值。本研究中按照葡萄膜炎类型进行亚组分析,发现亚组异质性较总体异质性均明显下降,说明针对不同葡萄膜炎类型的研究可能会导致异质性,提示选择同质性好的病例对照研究对于研究结果的可靠性和真实性具有十分重要的意义。本研究中应用漏斗图和 Egger 线性回归检验对发表偏倚进行了定性和定量评价,结果显示不存在显著的发表偏倚,表明研究结果比较可靠。

本研究虽然系统、科学地设计了研究方案,但仍存在一定的局限性:(1)统计学分析虽未发现显著的发表偏倚,但由于检索语种仅限中文和英文,且均为正式发表的文献,不排除偏倚仍然存在的可能。(2)本研究中部分纳入文献未报道葡萄膜炎的具体类型,限制了亚组分析。(3)多种葡萄膜炎均与 HLA 基因相关,由于原始资料的缺乏,无法分析其在 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎关系中的作用。(4)饮食、社会环境及工作环境是影响葡萄膜炎发生的重要因素,本组纳入的病例对照研究往往忽略上述因素,在未来的研究中应加以考虑。

Meta 分析克服了单个研究样本量小、地域局限的不足,可以得到更加符合实际的结果,本次 Meta 分析结果显示 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与总体葡萄膜炎易感性无明显相关性,但与白塞病、前葡萄膜炎及黄种人群葡萄膜炎易感性有关,突变等位基因 G 及 GG 基因型可能增加白塞病、前葡萄膜炎及黄种人群葡萄膜炎的发病风险。今后应开展更多的多中心、高质量、同质性好的病例对照研究,以期更加科学、准确地评价 MCP-1 基因-2518A/G 多态性与葡萄膜炎易感性的相关性,为葡萄膜炎的临床预防及治疗提供可靠的依据。

参考文献

- [1] 杨培增. 葡萄膜炎的诊断及相关问题[J]. 中华眼科杂志, 2002, 38 (4): 61-64.
- [2] 杨培增. 我国葡萄膜炎研究进展及存在的问题[J]. 眼科, 2008, 17 (4): 217-219.
- [3] 杨培增, 邢琳. 我国近五年葡萄膜炎临床与基础研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41 (8): 743-747.
- [4] 杨培增. 葡萄膜炎的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41 (12): 1149-1152.
- [5] 金春林, 李铁男. 白塞病的证候与单核细胞趋化蛋白-1 基因多态性位点相关性的探讨[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2008, 7 (2): 70-72.
- [6] Fang IM, Yang CH, Lin CP, et al. Expression of chemokine and receptors in Lewis rats with experimental autoimmune anterior uveitis[J]. Exp Eye Res, 2004, 78 (6): 1043-1055. doi: 10.1016/j.exer.2004.02.006.
- [7] 何宇, 石晶明, 贾松柏, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 在葡萄膜炎患者血清中的表达变化[J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31 (7): 880-883. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.07.020.
- [8] Zhou ZY, Chen SL, Shen N, et al. Cytokines and Behcet's disease[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11 (10): 699-704. doi: 10.1016/j.autrev.2011.12.005.
- [9] 吴严, 刘佳丽, 陈晶, 等. 外周血 p53 基因多态性与中国人瘢痕疙瘩相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (06): 651-654. doi: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.06.011.
- [10] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21 (11): 1539-1558. doi: 10.1002/sim.1186.
- [11] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327 (7414): 557-560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- [12] Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, et al. Role of the CCL2/MCP-1-2518A>G gene polymorphism in HLA-B27 associated uveitis[J]. Mol Vis, 2005, 11: 896-900.
- [13] Chen Y, Vaughan RW, Kondeatis E, et al. Chemokine gene polymorphisms associate with gender in patients with uveitis[J]. Tissue Antigens, 2004, 63 (1): 41-45. doi: 10.1111/j.1399-0039.2004.00150.x.
- [14] Yeo TK, Ahad MA, Kuo NW, et al. Chemokine gene polymorphisms in idiopathic anterior uveitis[J]. Cytokine, 2006, 35 (1-2): 29-35. doi: 10.1016/j.cyto.2006.07.004.
- [15] Ahad MA, Missotten T, Abdallah A, et al. Polymorphisms of chemokine and chemokine receptor genes in idiopathic immune-mediated posterior segment uveitis[J]. Mol Vis, 2007, 13: 388-396.
- [16] Lan C, Tam PO, Chiang SW, et al. Manganese superoxide dismutase and chemokine genes polymorphisms in chinese patients with anterior uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (12): 5596-5600. doi: 10.1167/iovs.09-3661.
- [17] Hou S, Yang P, Xie L, et al. Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1-2518 A/G SNP in Chinese Han patients with VKH syndrome[J]. Mol Vis, 2009, 15: 1537-1541.
- [18] Hou S, Yang P, Du L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 -2518 A/G single nucleotide polymorphism in Chinese Han patients with ocular Behcet's disease[J]. Hum Immunol, 2010, 71 (1): 79-82. doi: 10.1016/j.humimm.2009.09.354.
- [19] Kim SK, Jang WC, Ahn YC, et al. Promoter -2518 single nucleotide polymorphism of monocyte chemoattractant protein-1 is associated with clinical severity in Behcet's disease[J]. Inflamm Res, 2012, 61 (6): 541-545. doi: 10.1007/s00011-012-0471-5.
- [20] Li D, Tian T, Guo C, et al. No association of the MTHFR gene A1298C polymorphism with the risk of prostate cancer: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2012, 3 (3): 493-498. doi: 10.3892/etm.2012.445.
- [21] 燕沈, 熊思东. MCP-1 结构与功能的分子基础[J]. 生命的化学, 2002, 22 (1): 58-60.
- [22] 杜利平, 杨培增. 葡萄膜炎相关炎症因子基因多态性研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2007, 31 (1): 1-4.

(收稿日期: 2015-03-09)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)