

中国大陆汉族人群类风湿关节炎与HLA-DRB1 * 0401基因的相关性分析

潘正论 张源潮 (山东大学山东省立医院 山东济南 250021)

【摘要】 目的 探讨中国大陆汉族人群类风湿关节炎(RA)与人类白细胞抗原(HLA)-DRB1 * 0401基因的关联情况。方法 检索已发表的有关中国大陆汉族人群RA患者和HLA-DRB1 * 0401的文献,进行Meta分析。结果 国内7项研究共578例RA患者和743例正常对照,DRB1 * 0401基因亚型是中国大陆汉族人群RA的关联基因($OR=2.66, P=0.004$)。结论 Meta分析证实DRB1 * 0401与中国大陆汉族人群RA有相关性,样本大小对基因关联分析有重要影响。

【关键词】 类风湿关节炎 HLA-DR 抗原 Meta分析 关联

【Abstract】 Objective To explore the association between rheumatoid arthritis(RA) and HLA-DRB1 * 0401 of Han people in the mainland of China. **Methods** The reported articles about RA patients of Han people in mainland of China and HLA-DRB1 * 0401 were searched and the meta-analysis was performed. **Results** 7 studies enrolled 548 RA patients and 743 controls were searched, DRB1 * 0401 was the associated genotype of RA patients of Han people in the mainland of China($OR=2.66, P=0.004$) **Conclusions** The meta-analysis conformed DRB1 * 0401 is associated with RA patients of Han people in the mainland of China, the sample size is important to the research of gene association.

【Key words】 Rheumatoid arthritis Human leukocyte antigen-DR antigen Meta-analysis Association

中图分类号:R593.22 文献标识码:A

人类白细胞抗原(HLA)-DRB1基因具有丰富的多态性,编码共同表位的DRB1 * 0401是欧美白人类类风湿关节炎(RA)的主要关联基因。迄今为止,中国大陆已有7项研究探讨了DRB1 * 0401基因与RA的关联,由于其结论不完全一致,故不能充分说明中国大陆汉族人群RA与HLA-DRB1 * 0401基因的关联情况。据报道,Meta分析可综合多个研究结果,通过增大样本量解决研究结果的不一致性^[1],提供量化的平均效果和联系。为明确中国大陆汉族人群RA与HLA-DRB1 * 0401基因的相关性,本文对已发表的有关文献进行了Meta分析。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有包含有关中国大陆人群RA与HLA-DRB1 * 0401基因研究的文献。

1.2 方法 计算机检索中国医药文献数据库,检索主题词采用类风湿关节炎和HLA、类风湿关节炎和

人类白细胞抗原;检索MEDLINE,主题词采用“rheumatoid arthritis”和“human leukocyte antigen”;检索EMBASE,主题词采用“rheumatoid arthritis”“Chinese”和“histocompatibility”,“HLA system”,“epitope”,“etiology”,或“genetics”。根据摘要查出与本题有关的文献并获取原文,没有进行语种限制,但仅查到英文和中文文献。对文献未包括的有关资料与文献的作者联系索取。

1.3 统计学方法 采集性别、年龄、基因型别、频率等数据,采用Review Manager4.2版完成数据分析和统计。纳入研究不存在异质性($P>0.05$),采用固定效应模型报告优势比(OR)、相对危险度(RR)、危险度差值(RD)、 P 值。为避免齐性检验的误差,本研究假设各项研究的方差不齐,同时采用随机效应模型。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

中文文献共检出23篇,去除研究人群重复的9

篇及未进行 HLA-DRB1 亚型分型的 7 篇,余 7 篇纳入研究。外文文献 9 篇,其中对中国大陆人群及包含中国人群的亚洲人研究各 1 篇,研究人群与中文文献重复,均去除;对新加坡华人的研究 4 篇,香港华人、台湾华人、马来西亚华人各 1 篇,均纳入参照。研究对象覆盖中国大陆 6 个省份,共 578 例 RA 患者和 743 例正常对照。7 篇中国大陆汉族人群 RA 与 HLA-DRB1 * 0401 基因关联研究的资料概况见表 1。

表 1 7 篇有关中国大陆汉族人群 RA 与 HLA-DRB1 * 0401 基因关联研究概况

时间(年)	作者	患者来源	样本数	对照数	分型方法
1994	朱乃硕等 ^[2]	上海	95	130	PCR-RFLP
1997	袁国华等 ^[3]	北京	35	100	PCR-RFLP
1997	赵岩等 ^[4]	北京	86	106	PCR-SSO PCR-SSP
2001	林玲等 ^[5]	汕头	117	100	PCR-SSO PCR-SSP
2001	刘巧红等 ^[6]	湖北	78	126	PCR-SSP
2002	刘雨婕等 ^[7]	贵州	35	51	PCR-SSP
2003	李兴福等 ^[8]	山东	132	130	PCR-SSP

本文检索的 14 项研究中,7 项研究比较了 DRB1 基因亚型 0401 在 578 例 RA 患者和 743 例正常人的分布差异,DRB1 * 0401 阳性数分别是 44、22 例,OR = 2.66 (1.55, 4.54), $P < 0.01$; RR = 2.51 (1.51, 4.18), $P < 0.01$; RD = 0.05 (0.02, 0.07), $P < 0.01$ 。采用随机效应模型和固定效应模型得出的结果一致。显示 DRB1 * 0401 基因是中国大陆汉族人群的易感基因。

3 讨论

1987 年,有学者发现与 RA 相关联的 DR 基因的 β 肽链第三高变区(HVR3)第 70~74 位氨基酸残基具有相同的序列,即 QKRAA 或 QRRAA 或 RRRAA,这几个氨基酸残基恰位于 HLA-II 类分子抗原结合槽的螺旋部位,并具有共同的抗原结合特性,可与致关节炎的抗原肽结合并递呈给 T 细胞,导致 RA 发病。还有学者发现,大肠杆菌产生的热休克蛋白 dnaJ 的第 61~65 位氨基酸序列和 DRB1 * 0401 的第 70~74 位氨基酸序列相同,第 66~71 位氨基酸序列和 DRB1 * 0401 的第 75~80 位氨基酸序列相同。推测大肠杆菌感染人体后,人体针对热休克蛋白的 T 细胞免疫反应可能与 DRB1 * 0401 的 HVR3 发生反应,从而诱发 RA,其中外源性微生物蛋白起了一种模拟作用,这就是分子模拟学说。

基因关联研究属于病例对照研究,样本大小对结果影响较大,本研究首次利用 Meta 分析,对 DRB1

* 0401 与 RA 关联的既往研究进行了定量综合评价。纳入 578 例 RA 患者和 743 例对照研究后,结果显示 DRB1 * 0401 是大陆汉族人群 RA 的关联基因,DRB1 * 0401 可能增加大陆汉族人群患 RA 的易感性。本研究与以往对香港华人^[9]、新加坡华人的研究结论不完全一致,二者皆未报道 DRB1 * 0401 与 RA 的关联。前者仅报道 DRB1 * 0404、DRB1 * 0405 基因与 RA 的关联,后者报道 DRB1 * 0405、DRB1 * 1001 与 RA 的关联,表明环境因素、样本大小对研究结论有重要影响。Griffiths 报道 DRB1 * 0401 是欧洲人群 RA 主要易感基因,55% 患者阳性,这种主要关联基因的差异可能与欧洲人群较亚洲人群骨质破坏和关节外损害发生率高有关。

Meta 分析是对以往研究结果进行系统合并以得到所研究问题综合性结论的定量分析方法,其首先估计各研究可能存在的偏倚及异质性的来源,对既往研究的效应量进行定量的综合评价;然后通过系统合并,增大总样本量,从而提高统计检验的效能。Meta 分析结果可能受发表偏倚、混杂因素等影响。这主要是因为已发表文献容易获得,阳性结果容易发表。但在基因关联分析中,阴性结果比较重要并得以发表,较少受到发表偏倚的影响。本研究的纳入结果总体是可靠的。

4 参考文献

- 张博恒. Meta 分析中的统计学方法. 循证医学与临床实践. 北京: 科学出版社, 2002, 86.
- 朱乃硕, 王亚新, 王庆福, 等. 中国人 HLA-DR4 等位基因结构及其与类风湿关节炎相关性研究. 中华医学杂志, 1994, 74: 428~430.
- 袁国华, 施桂英, 栗占国, 等. 汉族类风湿关节炎患者人类白细胞抗原 DR 抗原 β 链多态性分析. 中华医学杂志, 1998, 78: 172~174.
- 赵岩, 董怡, 唐福林, 等. HLA-DRB1 等位基因与我国北方类风湿关节炎的关系. 中华内科杂志, 1997, 36: 112~115.
- 林玲, 曾庆余, 刘升云, 等. 汕头地区人群 HLA-DRB1 等位基因与类风湿关节炎的相关性研究. 汕头大学医学院学报, 2001, 14: 22~24.
- 刘巧红, 腾云, 沈凌汛. HLA-DR 抗原 β 链的共同表位与类风湿关节炎相关性研究. 中华风湿病学杂志, 2000, 4: 153~155.
- 刘雨婕, 刘若英, 张爱宏. 贵州汉族类风湿关节炎患者 HLA-DR4 亚型多态性的研究. 中华风湿病学杂志, 2002, 6: 447~448.
- 李兴福, 张芳, 潘正论, 等. 山东地区类风湿关节炎与 HLA-DRB1 基因共同表位的关联性研究. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(9): 531~536.
- Seglias J, Li EK, Cohen MG, et al. Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DR beta allelic third hypervariable region sequences in southern Chinese persons. Arthritis Rheum, 1992, 35(2): 163~167.