

·研究进展·

东亚人群 VD 受体基因 ApaI 多态性与银屑病易感性的 Meta- 分析

刘军麟¹ 鞠梅^{2*}

摘要:目的 采用 Meta- 分析的方法对东亚人群 VDR 基因 ApaI 多态性与银屑病易感性的关系进行综合评价。方法 系统检索所有 2012 年 1 月前在 PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)上发表的 ApaI 多态性与银屑病关联分析的文献,然后按一定的标准选择合格的研究并从每个纳入研究中提取相关信息。对于 ApaI 多态位点,我们进行基于等位基因、显性遗传模式和隐性遗传模式关联研究的 Meta- 分析。通过固定或随机效应模型计算合并的优势比(Odds ratio,OR)。通过敏感性分析确定异质性并探索其来源。用漏斗图和 Egger 检验检测出版偏倚。结果 有 4 个研究符合我们的标准进入本 Meta- 分析。基于等位基因、显性及隐性遗传模式关联研究的 Meta- 分析结果显示:在东亚人群中,等位基因 A 不是银屑病发病的危险因素:异质性 $\chi^2=14.48$ $P=0.002$ $I^2=79.3\%$ OR 随机效应模型=1.110 95% CI=0.667~1.847 $z=0.40$ $P=0.689$;基因型 AA 与 aa 均与银屑病发病不相关:显性遗传模式,异质性 $\chi^2=13.76$ $P=0.003$, $I^2=78.2\%$ OR 随机效应模型=1.034 95% CI=0.547~1.955 $z=0.10$ $P=0.918$;隐性遗传模式,异质性 $\chi^2=10.61$ $P=0.014$, $I^2=71.7\%$ OR 随机效应模型=1.406 95% CI=0.514~3.848 $z=0.66$ $P=0.507$ 。敏感性分析显示来自韩国的一个研究是异质性的主要来源,当排除该研究后,同样表现了上述趋势。另外,本 Meta- 分析所纳入的文献均不存在显著的出版偏倚。结论 在东亚人群中,维生素 D 受体基因 ApaI 位点不是银屑病的易感位点。

关键词 维生素 D 受体;银屑病;Meta- 分析;关联;多态性

中图分类号 R758.63 文献标识码 B 文章编号 1009-9727(2012)4-493-04

ApaI polymorphism in vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis in East Asian populations: a meta-analysis. LIU Jun-lin, JU Mei. (1. Department of Dermatology, Hainan Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan; 2. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Nanjing 210042, China. Corresponding author: JU Mei, Email: jumeiweng@163.com)

Abstract Objective To overcome the limitations of individual studies a meta-analysis was conducted to assess the association between ApaI polymorphism and psoriasis susceptibility in East Asian populations. Methods All genetic association studies that investigated the association of the ApaI polymorphism with the development of psoriasis published before Jan 2012 were searched in PubMed and CBM. All retrieved papers were selected according to the inclusion criteria and the eligibility ones were entered into our meta-analysis. For each included study the informations such as first author, year of publication, country where the trial was conducted, sample origin, numbers of cases and controls and distributions of allele and genotype in both case and control groups were extracted. For ApaI polymorphism we explored the significance of the associations for the allele contrast as well as the dominant and recessive models. The pooled odds ratio (OR) was calculated using a fixed- or a random- effects model. Heterogeneity was identified by sensitivity analysis and publication bias was examined by funnel plot and Egger's test. Results A total of 4 studies that met our inclusion criteria were included. For the ApaI polymorphism allele A produced no significant result in psoriasis patients of East Asians (heterogeneity $\chi^2=14.48$ $P=0.002$ $I^2=79.3\%$ OR random-effect model=1.110 95% CI=0.667-1.847 $z=0.40$ $P=0.689$) and also with dominant model (heterogeneity $\chi^2=13.76$ $P=0.003$ $I^2=78.2\%$ OR random-effect model=1.034 95% CI=0.547~1.955 $z=0.10$ $P=0.918$) and recessive model (heterogeneity $\chi^2=10.61$ $P=0.014$ $I^2=71.7\%$ OR random-effect model=1.406 95% CI=0.514~3.848 $z=0.66$ $P=0.507$). To explore the heterogeneity a sensitivity analysis was performed and the result showed that a Korean study accounted for the mentioned heterogeneity. After removing this study the heterogeneity no longer existed and the result persisted. The funnel plot and Egger's test suggested the absence of publication bias in this meta-analysis. Conclusions It seems from our meta-analysis that ApaI polymorphism in VDR gene might not be a susceptibility locus of psoriasis in East Asian populations.

Key Words: Vitamin D receptor(VDR); Psoriasis; Meta-analysis; Association; polymorphism

银屑病是一种世界范围内广泛存在、以红斑、鳞屑为主要表现的慢性炎症性皮肤病。其主要特征之一是表皮角质形成细胞过度增殖及角化不全^[1,2]。已有研究证实 1,25-双羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]及其类似

物对银屑病具有治疗作用^[3]。而这种作用是通过与维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)结合而实现的。通过与维生素 D 受体结合,1,25-双羟维生素 D₃可以抑制培养的人角质形成细胞增殖和分化^[4],同时

作者单位:1.海南省农垦总医院皮肤科,海南 海口 570311; 2.中国医学科学院皮肤病研究所,江苏 南京 210042

作者简介:刘军麟(1967~),男,医学博士,副教授,副主任医师,研究方向:银屑病的发病机制。

* 通讯作者 E-mail: jumeiweng@163.com.

也可通过多种途径调节机体的免疫系统。有鉴于此,维生素 D 受体基因在银屑病中的作用受到了学者们的关注。

维生素 D 受体基因位于 12q12-14。迄今,对 VDR 基因多态性与银屑病关联的研究大部分集中在 ApaI 位点。从 1997 年芬兰学者 Kontula 等^[5]第一次对 VDR 基因多态性与银屑病的关系进行研究至今已过去 14 年了,来自不同团队的研究结果不尽一致甚至完全相反,我们希望对 14 年来关于 VDR 基因多态性与银屑病的关联研究作一综合评价,以使我们 VDR 基因在银屑病发病中的作用有个相对更全面的认识。我们采用 Meta- 分析的方法对来自东亚人群 VDR 基因 ApaI 多态性与银屑病关联的研究进行系统评价。

1 材料和方法

1.1 文献检索 系统检索所有 2012 年 1 月前在 PubMed、CBM 上发表的有关 VDR 基因多态性与银屑病关联

分析的研究。检索采用以下关键词和主题词(Medical Subject Heading, MeSH):“Vitamin D receptor”、“Vit D receptor”、“VDR”、“polymorphism”、“candidate”、“susceptibility”、“correlation”、“association”、“psoriasis”、“银屑病”、“维生素 D 受体”及“易感基因”。浏览所检索到文章的参考文献以期发现漏检的文章。纳入文献的标准如下:(1)原始的病例对照研究,除外摘要、病例报道、评论和综述;(2)关于 ApaI 多态性与银屑病的关联研究;(3)提供了足够的数据以计算优势比(Odds ratio, OR);(4)研究对象来自东亚人群。对于所纳入的文献没有语种限制。

1.2 数据提取 从每个纳入研究中提取以下信息:第一作者、出版年份、病例和对照中 ApaI 多态性的等位基因计数、基因型计数以及每个研究所纳入样本的特征。

1.3 统计分析 对于 ApaI 多态位点,我们进行基于

表 1 纳入本 Meta- 分析的合格研究的特征

Table 1 Characteristics of eligible studies considered in the meta-analysis

作者(年份)	国家	种族	病例 Case	对照 Control
Author(year)	Country	Nation		
Park(1999)	韩国	东亚	104 例寻常型银屑病患者(男/女=52/52),年龄 8~73 岁(平均年龄:37.1±15.3 岁),病程 0.1~41 年(平均 12.2±9.7 年),发病年龄 5~71 岁(平均发病年龄 24.9±14.6 岁),其中 86 例为早发型	104 例健康个体
朱(2000)	中国	东亚	112 例寻常型银屑病患者,年龄 17~67 岁(平均 41.3±10.1 岁),病程 1 个月至 50 年(平均 10.6±10.5 年)。发病年龄 2~52.5 岁(平均 30.7±11.4 岁)。84 例为早发型(40 岁前发病),其中 30 例患者具有明确的家族史。	108 例健康个体,年龄 6~80 岁(平均 48.7±23.4 岁)
Saeki(2002)	日本	东亚	115 例寻常型银屑病患者(男/女=74/41),平均年龄 51.8±16.0 岁	69 例健康个体(男/女=43/26),平均年龄 31.3±9.3 岁
Okita(2002)	日本	东亚	50 例银屑病患者(男/女=35/15,年龄 14~87 岁,平均 51.1 岁),其中 38 例寻常型、6 例脓疱型、1 例关节病型、4 例掌跖脓疱病型和 1 例肢端连续型。8~92 岁,平均 51.0 岁)	86 例健康个体(男/女=36/50,年龄 8~92 岁,平均 51.0 岁)

表 2 ApaI 位点基因型和等位基因分布

Table 2 The genotype and allele distribution of ApaI polymorphism in each study

作者(年份)	国家	种族	病例 Case					对照 Control					OR(95%CI)*	P 值 *
Author(year)	Country	Nation	N	AA	Aa	aa	A	a	N	AA	Aa	aa		
Park(1999)	韩国	东亚	104	10	46	48	66	142	104	3	29	72	35	173
朱(2000)	中国	东亚	112	22	30	60	74	150	108	8	48	52	64	152
Saeki(2002)	日本	东亚	115	9	46	60	64	166	69	10	26	33	46	92
Okita(2002)	日本	东亚	50	4	19	27	27	73	86	9	41	36	59	113

等位基因、显性遗传模式和隐性遗传模式关联研究的 Meta- 分析。异质性的评价采用 χ^2 检验。当存在异质性时($P \leq 0.1$)采用随机效应模型(DerSimonian-Laird)计算合并效应,否则采用固定效应模型(Mantel-Haenszel)。依次移除单个研究并重新计算合并 OR 值及其 95% 的可信区间(Confidence interval, CI)以评估单个研究对合并 OR 值的影响,也就是所谓的敏感性分析。采用漏斗图及 Egger 检验评估出版偏倚。

以上所有统计分析均采用统计软件包 Stata 8.0

(Stata Corporation, College Station, TX, USA)。Hardy-Weinberg 平衡采用基于 χ^2 检验的一个网络程序(<http://www.ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>)。

2 结果

2.1 确定研究 经过检索并按照前述标准筛选,我们获得了 4 篇相关文献^[6-9],其中,来自 Lee 等的研究^[6]中的样本与另外一个韩国研究^[7]重叠且前一个研究的样本量更小,因而在进行合并分析时我们没有纳入 Lee 等的研究。在这些纳入的研究中,所有的基因分

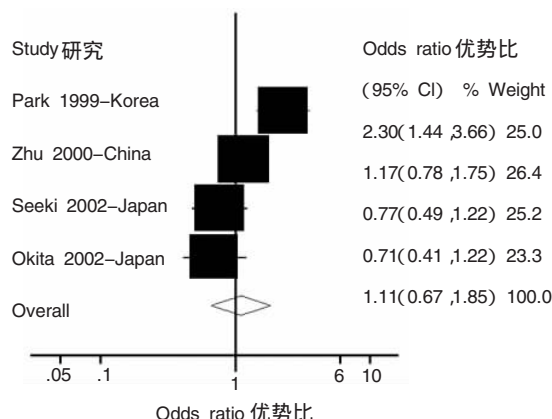
型均采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 方法。4 个研究其对照人群基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡。所纳入研究的特征列于表 1 和表 2。

2.2 Meta-分析 对于 ApaI 位点, 在基于等位基因的 Meta-分析中检出了异质性 ($\chi^2=14.48$ $P=0.002$, $I^2=79.3\%$) , 因而采用随机效应模型进行合并分析, 结果提示等位基因 A 与银屑病不存在关联 (OR 随机效应模型 =1.110 95%CI=0.667~1.847 $z=0.40$ $P=0.689$) (图 1)。

基于显性遗传模式 (AA+Aa Vs aa) 及隐性遗传模式 (AA Vs Aa+aa) 关联研究的合并分析也表现了同样的趋势: 显性遗传模式, 异质性 $\chi^2=13.76$ $P=0.003$, $I^2=78.2\%$ OR 随机效应模型 =1.034 95%CI=0.547~1.955, $z=0.10$ $P=0.918$; 隐性遗传模式, 异质性 $\chi^2=10.61$, $P=0.014$ $I^2=71.7\%$, OR 随机效应模型 =1.406 95%CI=0.514~3.848 $z=0.66$ $P=0.507$ (见图 2、3)。

值得注意的是, 在三种不同遗传模式 (A Vs a、显性和隐性遗传模式) 关联研究的 Meta-分析中均检测到异质性。为探索其来源, 我们进行了敏感性分析, 结果显示: 在基于等位基因关联研究的合并分析中, Park 等的研究^[7]是上述异质性的根源。移除该研究后, 异质性不再存在 (异质性 $\chi^2=2.83$ $P=0.243$ $I^2=29.3\%$) , 且等位基因 A 与银屑病仍不存在关联 (OR 固定效应模型 =0.891 95%CI=0.649~1.224 $z=0.71$ $P=0.477$) (见图 4)。在基于显性遗传模式及隐性遗传模式关联研究的合并分析中亦存在同样的情况 (结果略)。

2.3 出版偏倚 基于 ApaI 多态位点 Meta-分析的



漏斗图均衡对称 (图 5) 提示不存在显著的出版偏倚, 该结论同时也得到了 Egger 检验的支持 ($P_{bias}=0.709$)。

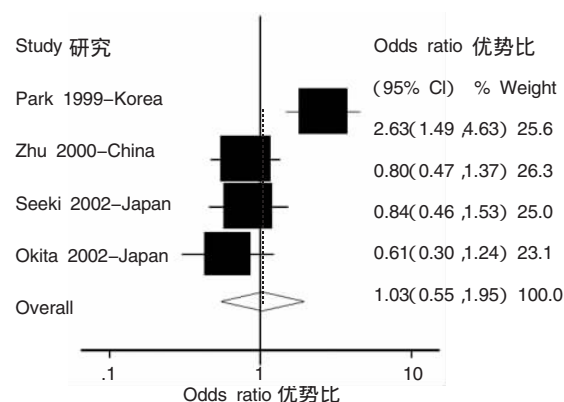
图 1 ApaI 位点基于等位基因关联研究的 Meta-分析

Figure 1 Meta-analysis based on allele mode in ApaI polymorphism

3 讨论

在复杂疾病 / 性状的分子遗传学研究中常常出现针对同一问题的相互矛盾的结果。一些研究显示在

疾病和特定的多态位点间存在关联, 而在另一些研究中则不能重复这个结果, 甚至出现截然相反的结果。导致出现这种情况的原因很多。其中一个主要原因是单个关联研究的样本量都比较小, 检验效能较低, 得出的结论有可能出现偏倚, 因而, 增大样本量就是一



个应对之策。而 Meta-分析是一种对既有信息进行有机合成的方法, 可以有效解决这一难题。

图 2 ApaI 位点显性遗传模式关联研究的 Meta-分析

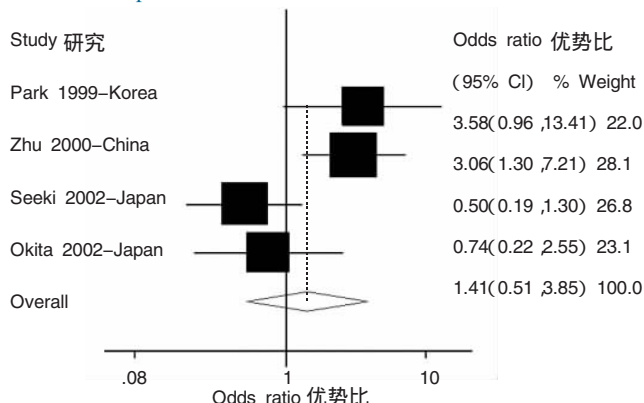
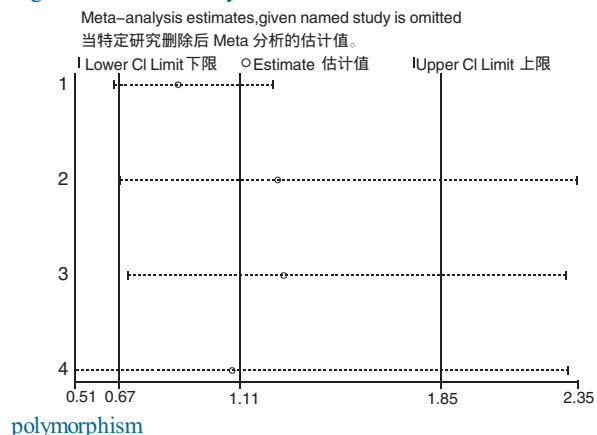


Figure 2 Meta-analysis based on dominant model in ApaI polymorphism

图 3 ApaI 位点隐性遗传模式关联研究的 Meta-分析

Figure 3 Meta-analysis based on recessive model in ApaI



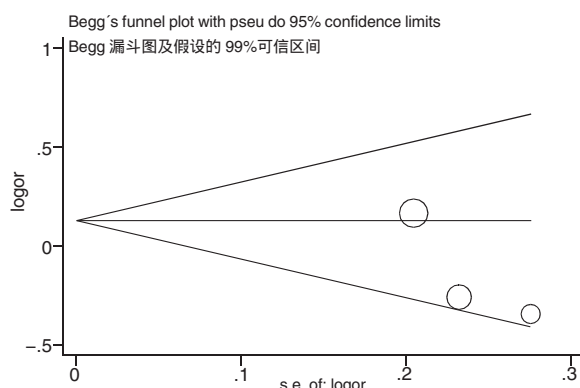
1、2、3、4 代表依次去除 Park、朱、Saeki、Okita 的研究后合并分析的结果。

1、2、3、4 indicates the pooling-analysis result after sequentially removing Park, Zhu, Saeki, Okita et al's study, respectively.

图 4 敏感性分析

Figure 4 Sensitivity analysis

迄今, 所能检索到维生素 D 受体基因 ApaI 多态与银屑病的关联研究有 9 个^[6-13], 其中 3 个来自欧洲^[10-12], 5 个来自东亚^[6-9], 另 1 个来自非洲^[13]。纳入本 Meta- 分析的亚洲 4 个研究, 其样本量都比较小(见表 1), 且其结果不尽一致, 甚至完全相反(见表 2、图



1)。因而, 在本研究中, 我们采用 Meta- 分析的方法对其进行合并分析。

图 5 ApaI 位点基于等位基因关联研究的 Meta- 分析漏斗图

本研究结果显示, 在 ApaI 位点, 基于等位基因、显性遗传模式以及隐性遗传模式关联研究的 Meta- 分析结果显示, 在东亚人群中, 该 SNP 不是银屑病的易感位点。

该结果是对来自东亚人群的 4 个研究进行合并得出的, 其病例和对照分别达到 381 例和 367 例, 较之任一单个研究的样本量都大, 因此其结果应更具可信性。

本研究中一个值得注意的是存在于不同研究中的异质性, 它是 Meta- 分析中需要重点关注的一个问题。当不同研究之间的差异不能完全用偶然性来解释时则意味着异质性的存在。在本研究中, 敏感性分析提示 Park 等的研究^[7]是异质性的主要来源。我们认为这是由于该研究和其它 3 个研究在关联分析结果方面的差异所造成的(表 2、图 1)。在 Park 等的研究中, 等位基因 A 及基因型 AA 均与银屑病存在关联, 而来自日本的 2 个研究^[8, 9]则未能重复这个结果。这可从以下 3 个研究的结果中获得一定的解释。Kaya 和 Okita 等的研究显示不同临床类型的银屑病与 ApaI 的不同基因型相关联^[8, 10], 且发病年龄不一样的病人, 其与 ApaI 关联的基因型也不同^[7]。据此, 我们推测由于 Park 等的研究与来自日本和中国的研究在银屑病临床类型的构成以及发病年龄方面存在差异(表 1)可能在一定程度上导致了它们之间关联分析结果上的不同。另外, Park 等的研究是第一个关于 ApaI 多态性与银屑病关联研究具有阳性结果的分析, 因而我们不

能排除胜利者曲线现象 (Winner's curve phenomenon) 对异质性的影响。

总之, 我们通过对来自东亚的 4 个研究进行 Meta- 分析, 得出维生素 D 受体基因 ApaI 多态不是银屑病的易感位点。我们必须谨慎对待这个结果。首先, 尽管我们是在综合 4 个单一研究、增大样本量的基础上得出这样一个结论, 具有更强的说服力, 但其样本量还是不够大; 其次, 该结论只是来自东亚人群, 我们需要在诸如南亚、欧洲、非洲以及美洲人群中进行大样本量研究以在更广泛的人群中验证; 最后, 对于维生素 D 受体基因与银屑病的关系, 需要更多的功能方面的证据。

参考文献:

- [1] Vandcott EJ, Ekel TM. Kinetics Of Hyperplasia In Psoriasis [J]. Arch Dermatol, 1963, 88: 373-381.
- [2] Fry L, McMinn RM. Observations on mitosis in psoriatic epidermis [J]. Br J Dermatol, 1970, 82(1): 19-22.
- [3] Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris [J]. Lancet, 1991, 337(8735): 193-196.
- [4] Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions [J]. J Invest Dermatol, 1986, 86(6): 709-714.
- [5] Kontula K, Valimaki S, Kainulainen K, et al. Vitamin D receptor polymorphism and treatment of psoriasis with calcipotriol [J]. Br J Dermatol, 1997, 136(6): 977-978.
- [6] Lee DY, Park BS, Choi KH, et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with clinical response to calcipotriol in Korean psoriasis patients [J]. Arch Dermatol Res, 2002, 294(1-2): 1-5.
- [7] Park BS, Park JS, Lee DY, et al. Vitamin D receptor polymorphism is associated with psoriasis [J]. J Invest Dermatol, 1999, 112(1): 113-116.
- [8] Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A, et al. Polymorphism of the vitamin D (3) receptor in patients with psoriasis [J]. Arch Dermatol Res, 2002, 294(4): 159-162.
- [9] Saeki H, Asano N, Tsunemi Y, et al. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris [J]. J Dermatol Sci, 2002, 30(2): 167-171.
- [10] Kaya TI, Erdal ME, Tursen U, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population [J]. Arch Dermatol Res, 2002, 294(6): 286-289.
- [11] Dayangac-Erden D, Karaduman A, Erdem-Yurter H. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients [J]. Arch Dermatol Res, 2007, 299(10): 487-491.
- [12] Rucevic I, Stefanic M, Tokic S, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients [J]. J Dermatol, 2011 [Epub ahead of print].
- [13] Zuel-Fakkar NM, Kamel MM, Asaad MK, et al. A study of ApaI and TaqI genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis [J]. Clin Exp Dermatol, 2011, 36(4): 355-359.

收稿日期: 2012-01-06 编辑: 崔宜庆