

• 循证医学 •

TNFSF15 基因多态性与溃疡性结肠炎相关性的 meta 分析

曹国栋, 王伟强[△], 唐光明

(重庆市第七人民医院消化内科, 重庆 400054)

[摘要] **目的** 系统评价人类肿瘤坏死因子超家族成员 15(TNFSF15) 基因在 rs3810936 位点的 C/T 多态性与溃疡性结肠炎(UC)的相关性。**方法** 通过计算机检索 EMbase、PubMed、Ovid、Springer、中国知网、万方医学网、维普资讯中文期刊服务平台等数据库, 搜索关于 TNFSF15 基因在 rs3810936 位点 C/T 多态性与 UC 相关性的病例对照研究, 检索时限为建库至 2024 年 2 月。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取及纳入研究偏倚风险评价后使用 Review Manager 5.3、Stata 12.0 软件进行 meta 分析。**结果** 最终纳入 9 项病例对照研究, 共 2 173 例 UC 患者(病例组)和 2 744 例健康者(对照组)。TNFSF15 基因在 rs3810936 位点 C/T 多态性与 UC 发病风险具有相关性, 携带 CC+CT、CC 基因型者 UC 发病风险均高于 TT 基因型, 携带 CT+TT 基因型者 UC 发病风险低于 CC 基因型, 携带 C 等位基因者 UC 发病风险高于 T 等位基因, 差异均有统计学意义(优势比=1.25、1.41、0.82、1.17, 95% 可信区间 1.06~1.46、1.17~1.71、0.71~0.93、1.08~1.27, $P=0.006$ 、 <0.001 、 0.003 、 <0.001)。**结论** TNFSF15 基因在 rs3810936 位点 C/T 多态性与 UC 发病有关, 携带等位基因 C 会增加 UC 的发病风险。但受纳入研究数量和质量限制, 该结论仍需开展大样本、高质量的研究进行验证。

[关键词] 肿瘤坏死因子超家族成员 15; 溃疡性结肠炎; 基因多态性; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.24.028

中图法分类号:R574.62

文章编号:1009-5519(2024)24-4266-06

文献标识码:A

Association between TNFSF15 gene polymorphism and
ulcerative colitis: a meta-analysis

CAO Guodong, WANG Weiqiang[△], TANG Guangming
(Department of Gastroenterology, Chongqing Seventh People's
Hospital, Chongqing 400054, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the association between the C/T polymorphism at the rs3810936 locus of the tumor necrosis factor superfamily member 15 (TNFSF15) gene and ulcerative colitis (UC). **Methods** Databases including EMbase, PubMed, Ovid, Springer, CNKI, Wanfang Data, VIP Information (Chinese Journal Service Platform), and others were searched for case-control studies on the association between the C/T polymorphism at the rs3810936 locus of the TNFSF15 gene and UC, from inception to February 2024. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias in the included studies. Meta-analysis was conducted using Review Manager 5.3 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 9 case-control studies were included, involving 2 173 UC patients (case group) and 2 744 healthy individuals (control group). The C/T polymorphism at the rs3810936 locus of the TNFSF15 gene was associated with the risk of UC. Individuals carrying the CC+CT and CC genotypes had a higher risk of UC than those with the TT genotype. Those carrying the CT+TT genotype had a lower risk of UC than those with the CC genotype. Individuals carrying the C allele had a higher risk of UC than those with the T allele, with statistically significant differences (odds ratios = 1.25, 1.41, 0.82, 1.17; 95% confidence intervals 1.06–1.46, 1.17–1.71, 0.71–0.93, 1.08–1.27; $P=0.006$, <0.001 , 0.003 , <0.001). **Conclusion** The C/T polymorphism at the rs3810936 locus of the TNFSF15 gene is associated with the development of UC, and carrying the C allele increases the risk of UC. However, due to the limitations of the number and quality of the included studies, this conclusion still needs to be verified by large-sample, high-quality studies.

[Key words] Tumor necrosis factor superfamily member 15; Ulcerative colitis; Gene polymorphism; Meta-analysis

溃疡性结肠炎(UC)是一种肠道的慢性非特异性炎症性疾病,病变主要位于直肠和乙状结肠,也可累及整个结肠^[1],与克罗恩病共同称为炎症性肠病。近年来,随着内镜技术的提高及肠镜检查的普及,UC 发病率逐年上升^[2]。目前,UC 的病因尚不明确,相关研究表明,该病是环境、遗传、免疫等多个因素相互作用的结果^[3]。其机制可简单总结为携带有易感基因的易感者在环境及肠道菌群作用下使肠道黏膜发生异常的自身免疫反应,从而使肠道黏膜病变产生。近年来,有关遗传因素与 UC 的相关研究越来越多。人类肿瘤坏死因子超家族成员 15(TNFSF15)基因位于染色体 9q32,含 4 个外显子和 3 个内含子^[4],在免疫调节中发挥重要作用。有相关研究表明,TNFSF15 基因多态性可能与多种疾病有关,如原发性硬化性胆管炎^[5]、麻风病^[6]、葡萄膜炎^[7]、肠易激综合征^[8]等。TNFSF15 基因在人群中存在多个位点存在变异^[9],目前,有一些关于 TNFSF15 基因多态性与 UC 发病相关性的研究,但由于样本量、人种等差异,结论不一。为得出更客观、准确的结论,本研究通过 meta 分析方法,探讨了 TNFSF15 基因在 rs3810936 位点 C/T 基因多态性与 UC 的相关性,旨在为 UC 发病机制的研究提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 通过计算机检索 EMbase、PubMed、Ovid、Springer、中国知网、万方医学网、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)等数据库,搜索关于 TNFSF15 基因在 rs3810936 位点 C/T 多态性与 UC 相关性的病例对照研究作为研究对象。

1.1.2 纳入标准 (1)研究类型为病例对照研究;(2)病例组为 UC 患者,均通过内镜检查及活检确诊。对照组为健康者。(3)暴露因素为 TNFSF15 基因 rs3810936 位点 C/T 突变。(4)结局指标为 UC 的发病风险。

1.1.3 排除标准 (1)非病例对照研究;(2)重复发表的文献;(3)动物实验文献;(4)缺失重要数据或主要结局指标的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索 通过计算机检索 EMbase、PubMed、Ovid、Springer、中国知网、万方医学网、VIP 等数据库,并手工检索纳入文献及相关综述的参考文献,搜索 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性的病例对照研究,时间限定在建库至 2024 年 2 月。中文检索词为“肿瘤坏死因子超家族成员 15、基因多态性、溃疡性结肠炎”等。英文检索词为“tumor necrosis factor superfamily member 15、TNFSF15、gene polymorphism、ulcerative colitis、UC”等。PubMed 数据库的检索策略: # 1 tumor necrosis fac-

tor superfamily member 15; # 2 TNFSF15; # 3 # 1 OR # 2; # 4 gene polymorphism; # 5 ulcerative colitis; # 6 UC; # 7 # 5 OR # 6; # 8 # 3 AND # 4 AND # 7。

1.2.2 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立阅读题目与摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献后再阅读全文,确定是否完全符合纳入标准,如有分歧由第 3 名研究者解决分歧。文献提取内容包括作者名、国家、发表年限、UC 患者和对照组例数及各组的基因型分布、对照组来源、基因分型检测方法、对照组 Hardy-Weinberg(HW)平衡情况等^[10]。

1.2.3 纳入研究偏倚风险评价 由 2 名研究者独立使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[11]评价纳入研究偏倚风险,总分为 9 分,>6 分为高质量研究。最后将结果进行交叉核对,若意见不一致通过讨论解决。

1.3 统计学处理 应用 Review Manager 5.3 软件、STATA12.0 统计软件进行数据分析,采用 χ^2 检验评价纳入研究的对照组各基因型是否符合 HW 平衡。二分类变量资料将优势比(OR)和 95% 可信区间(95%CI)作为分析指标。各纳入研究异质性检验采用 Cochrane Q 检验,计算 I^2 值。若研究间无统计学异质性($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.05$),选择固定效应模型进行 meta 分析;若存在统计学异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$)则采用随机效应模型进行 meta 分析,并进行亚组分析或敏感性分析寻找异质性来源。绘制 Begg's 漏斗图评估发表偏倚。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初筛获得相关文献 125 篇,通过逐层筛选最终纳入文献 9 篇^[12-20]。文献筛选流程见图 1。

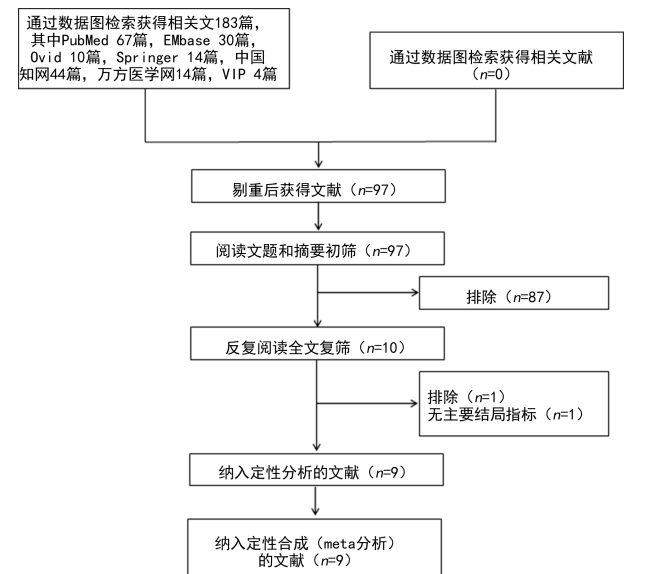


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献基本特征 9 项病例对照研究纳入 2

173 例 UC 患者(病例组)及 2 744 例健康者(对照组)。纳入研究基本特征及偏倚风险评价见表 1。纳入研究基因型分布见表 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 显性遗传模型 CC+CT 与 TT 比较 各研究

间无统计学异质性($I^2=2\%$, $P=0.412$),采用固定效应模型进行 meta 分析。与携带 TT 基因型比较,携带 CC+CT 基因型者 UC 发病风险增高,差异有统计学意义($OR=1.25,95\%CI\ 1.06\sim1.46,P=0.006$)。见图 2。

表 1 纳入文献基本特征

文献	国家	样本量(<i>n</i>)		对照组来源	基因检测方法	NOS 评分(分)
		病例组	对照组			
杨威等 ^[12] (2018 年)	中国	480	574	医院	改良多重高温连接酶检测反应技术	8
郭桂元等 ^[13] (2016 年)	中国	103	103	医院及社区	直接测序法	8
BASKARAN 等 ^[14] (2014 年)	印度	325	430	医院	MALDI/TOF-MS	8
TAHERI 等 ^[15] (2019 年)	伊朗	115	115	社区	RT-PCR	8
NAKAGOME 等 ^[16] (2017 年)	日本	164	412	医院	RT-PCR	8
YANG 等 ^[17] (2011 年)	韩国	642	599	医院	MALDI/TOF-MS	8
KAKUTA 等 ^[18] (2006 年)	日本	263	277	未报告	限制性片段长度多态性 PCR	6
NAKAGOME 等 ^[19] (2010 年)	日本	82	163	社区	直接测序法	8
吴小磊 ^[20] (2012 年)	中国	71	71	医院	MALDI/TOF-MS	8

注:MALDI/TOF-MS 为基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱;RT-PCR 为实时荧光定量聚合酶链反应。

表 2 纳入文献基因型分布

文献	基因型(<i>n</i>)						等位基因(<i>n</i>)				对照组 HW 检验	
	CC		CT		TT		C		T		χ^2	<i>P</i>
	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组		
杨威等 ^[12] (2018 年)	99	113	211	304	98	157	409	530	407	618	2.462	0.117
郭桂元等 ^[13] (2016 年)	35	37	54	56	14	10	124	130	83	76	2.894	0.089
BASKARAN 等 ^[14] (2014 年)	156	182	146	192	23	56	458	556	192	304	0.229	0.632
TAHERI 等 ^[15] (2019 年)	24	21	47	51	44	43	95	93	135	137	0.724	0.394
NAKAGOME 等 ^[16] (2017 年)	74	183	80	190	10	39	228	556	100	268	1.058	0.304
YANG 等 ^[17] (2011 年)	175	143	333	304	134	149	683	593	601	605	0.379	0.538
KAKUTA 等 ^[18] (2006 年)	—	—	—	—	—	—	335	331	192	223	—	—
NAKAGOME 等 ^[19] (2010 年)	47	63	28	80	7	20	122	206	42	120	0.493	0.482
吴小磊 ^[20] (2012 年)	22	21	31	33	18	17	75	75	67	67	0.323	0.570

注:—表示无数据。

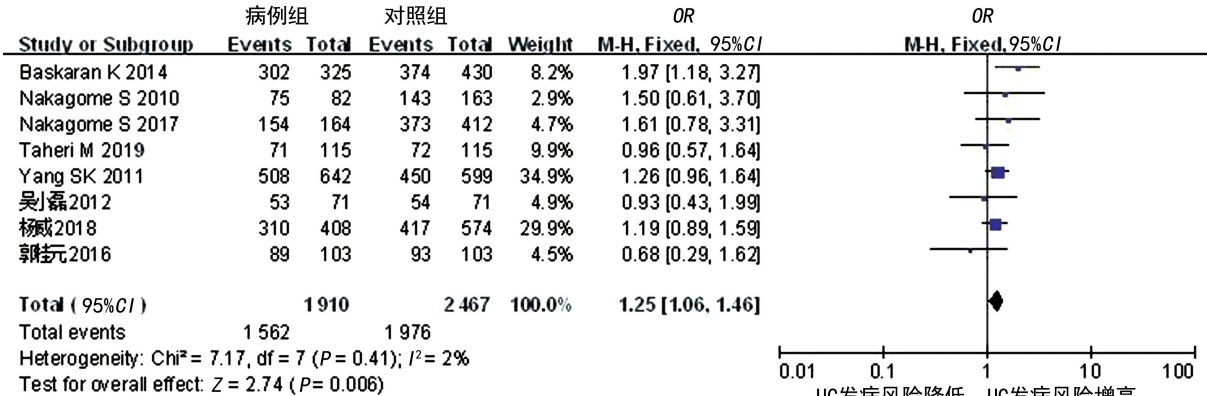


图 2 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性森林图(CC+CT 与 TT 比较)

2.3.2 共显性遗传模型 CC 与 TT 比较 各研究间

无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.498$),采用固定效应

模型进行 meta 分析。与携带 TT 基因型比较,携带 CC 基因型者 UC 发病风险增高,差异有统计学意义($OR = 1.41, 95\%CI\ 1.17 \sim 1.71, P < 0.001$),见图 3。

2.3.3 隐性遗传模型 CT+TT 与 CC 比较 各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%, P = 0.509$),采用固定效应模型进行 meta 分析。与携带 CC 基因型比较,携带 CT+TT 基因型者 UC 发病风险降低,差异有统计学

意义($OR = 0.82, 95\%CI\ 0.71 \sim 0.93, P = 0.003$)。见图 4。

2.3.4 等位基因遗传模型 C 与 T 比较 各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%, P = 0.544$),采用固定效应模型进行 meta 分析。与携带 T 等位基因比较,携带 C 等位基因者 UC 发病风险增高,差异有统计学意义($OR = 1.17, 95\%CI\ 1.08 \sim 1.27, P < 0.001$)。见图 5。

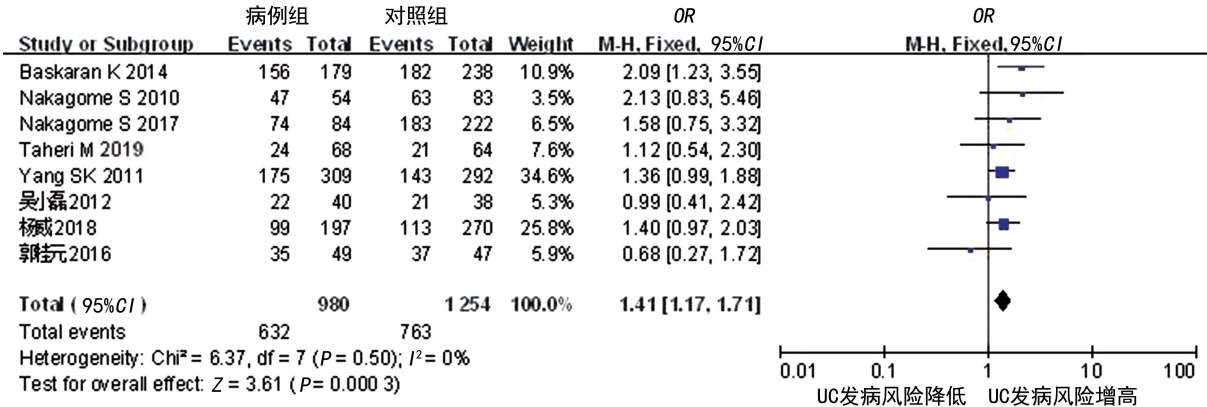


图 3 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性森林图(CC 与 TT 比较)

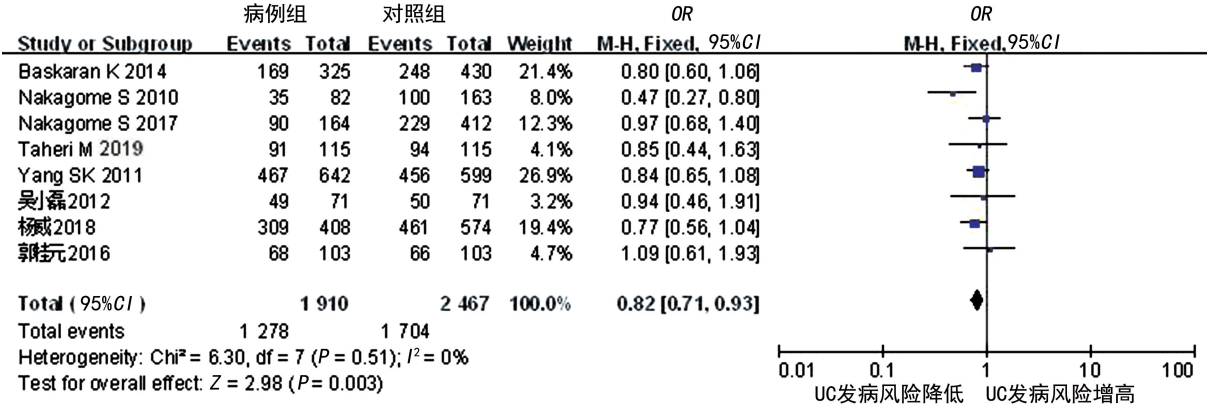


图 4 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性森林图(CT+TT 与 CC 比较)

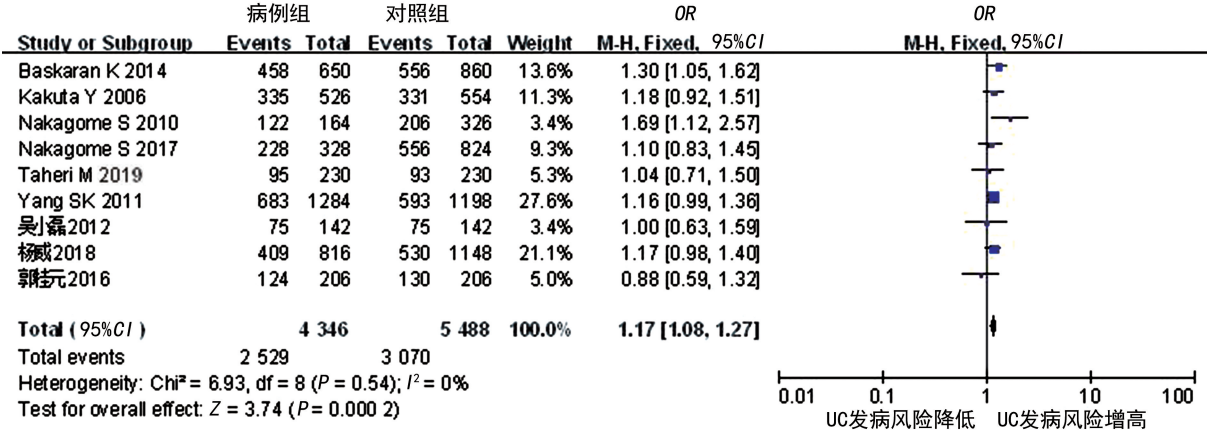


图 5 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性森林图(C 与 T 比较)

2.4 敏感性 针对共显性遗传模型 CC+CT 与 TT, 任意剔除 1 篇研究进行敏感性分析,结果未发生统计学意义的改变,提示结果稳定性较好。见图 6。

2.5 发表偏倚 针对共显性遗传模型 CC+CT 与 TT 绘制漏斗图左右对称,未见发表偏倚($P = 0.536$)。见图 7。

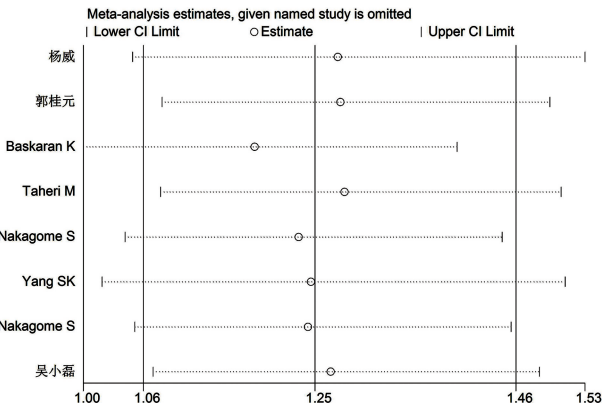


图 6 敏感性 (CC+CT 与 TT)

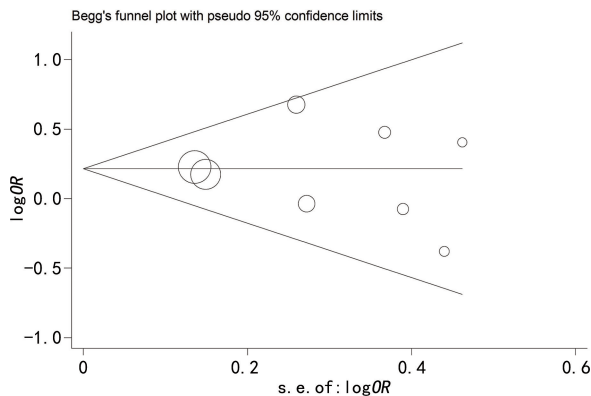


图 7 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性漏斗图 (CC+CT 与 TT)

3 讨 论

UC 是一种可累及直肠、乙状结肠,甚至全结肠的慢性非特异性炎症性疾病^[21]。目前,相关研究表明,UC 发病是遗传、环境、免疫等多个因素综合作用所致,其中免疫因素占有重要地位^[3,22]。TNFSF15 与死亡受体 3 结合使多种免疫细胞增殖、活化,影响一系列自身免疫反应^[23]。

目前,有研究表明,UC 发病具有明显的家族聚集性^[24-25],提示其发病与遗传基因有关,其中 TNFSF15 基因多态性便是近年来的研究热点之一。TNFSF15 基因位于染色体 9q32 上,其中 rs3810936 位于第 4 外显子区域^[14]。TNFSF 基因 rs3810936 位点存在 C/T 多态性,但该变异为同义变异^[14]。虽然同义变异不引起氨基酸序列发生改变,但某些同义变异可能影响 mRNA 的稳定性、分子结构及蛋白翻译速率,导致编码蛋白的活性发生改变^[26]。有研究表明,TNFSF15 基因 rs3810936 位点发生 C→T 突变后将提高 TNFSF15 基因转录效率,血清 TNFSF15 mRNA、TNFSF15 蛋白表达水平均显著提高^[27]。目前,有不少关于 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 相关性的研究,但由于样本量、种族、检测方法的差异结论并不一致。故有必要通过 meta 分析的方法明确 TNFSF15 基因 rs3810936 位点多态性与 UC 的关联。

本研究 3 个遗传模型及 1 个等位基因模型 UC 发

病风险进行合并结果显示有差异,提示 TNFSF15 基因 rs3810936 位点 C→T 突变为 UC 发病的保护因素,携带等位基因 C 会增加 UC 的发病风险。3 个遗传模型及 1 个等位基因模型进行异质性检验均为低度异质性,而且所有纳入研究的对照组基因型分布符合 HW 平衡,通过 Begg's 检验未见发表偏倚,说明结果可靠。最后进行敏感性检验,结果并无显著改变,说明结果稳定性高。

但本研究尚存在一些局限性:(1)所有研究纳入人群均为亚洲人,而未纳入 UC 发病率较高的欧洲人群,病例组患者缺乏一定代表性。(2)虽然通过漏斗图未见发表偏倚,但纳入文献均为中文或英文,未纳入其他语种的文献,仍有存在发表偏倚的可能性。(3)纳入研究均未对 UC 患者病情严重程度、部位、治疗情况进行分类,因此,无法进行 meta 亚组分析以明确 TNFSF15 基因 rs3810936 位点 C→T 突变与 UC 病情进展有关。(4)UC 是一个复杂的疾病,本研究未考虑基因与环境或基因与基因的相互作用对结果的影响。

综上所述,TNFSF15 基因在 rs3810936 位点的多态性与 UC 发病风险存在相关性,携带 C 等位基因会增加 UC 发病风险。但受纳入研究数量及质量限制,今后可开展全球多中心、大样本及长期随访的病例对照研究证实本研究结果。

参考文献

[1] SAIRENJI T, COLLINS K L, EVANS D V. An update on inflammatory bowel disease[J]. Prim Care, 2017, 44(4): 673-692.

[2] FLYNN S, EISENSTEIN S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(6): 1051-1062.

[3] KELSEN J R, SULLIVAN K E. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2017, 17(8): 57.

[4] HAN S L, LIU L, XU F Y, et al. A case-control study about the association between vascular endothelial growth inhibitor gene polymorphisms and breast cancer risk in female patients in Northeast China [J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(4): 435-443.

[5] IM C, SAPKOTA Y, MOON W, et al. Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7806.

[6] SUN Y H, LIU H, YU G Q, et al. Gene expression analysis of leprosy by using a multiplex branched DNA assay[J]. Exp Dermatol, 2011,

20(6):520-522.

[7] LI H, HOU S P, YU H S, et al. Association of genetic variations in TNFSF15 with acute anterior uveitis in Chinese Han[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(8):4605-4610.

[8] ZUCHELLI M, CAMILLERI M, ANDREASSON A N, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2011, 60(12):1671-1677.

[9] SLEBIODA T J, STANISŁAWOWSKI M, CYMAN M, et al. Distinct expression patterns of two tumor necrosis factor superfamily member 15 gene isoforms in human colon cancer[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(7):1857-1867.

[10] MEISNER J, ALBRECHTSEN A. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in structured populations using genotype or low-depth next Generation sequencing data[J]. Mol Ecol Resour, 2019, 19(5):1144-1152.

[11] STANG A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.

[12] 杨威, 杨守醒, 徐昌隆, 等. 肿瘤坏死因子超家族成员 15 基因多态性与溃疡性结肠炎的关系[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(7):476-482.

[13] 郭桂元, 黄子成, 叶源春, 等. 肿瘤坏死因子超家族成员 15 与溃疡性结肠炎相关性的研究[J]. 中外医疗, 2016, 35(33):21-23.

[14] BASKARAN K, PUGAZHENDHI S, RAMAKRISHNA B S. Protective association of tumor necrosis factor superfamily 15(TNFSF15) polymorphic haplotype with Ulcerative Colitis and Crohn's disease in an Indian population[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114665.

[15] TAHERI M, GHANDIL P, HASHEMI S J, et al. Association study between two polymorphisms of tumor necrosis factor ligand superfamily member 15(TNFSF15) gene and ulcerative colitis in south-west of Iran[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5):8784-8791.

[16] NAKAGOME S, CHINEN H, IRAHA A, et al. Confounding effects of microbiome on the susceptibility of TNFSF15 to Crohn's disease in the Ryukyu Islands[J]. Hum Genet, 2017, 136(4):387-397.

[17] YANG S K, JUNG Y, HONG M, et al. No association between TNFSF15 and IL23R with ulcerative colitis in Koreans[J]. J Hum Genet, 2011, 56(3):200-204.

[18] KAKUTA Y, KINOUCHI Y, NEGORO K, et al. Association study of TNFSF15 polymorphisms in Japanese patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2006, 55(10):1527-1528.

[19] NAKAGOME S, TAKEYAMA Y, MANO S H, et al. Population-specific susceptibility to Crohn's disease and ulcerative colitis; dominant and recessive relative risks in the Japanese population[J]. Ann Hum Genet, 2010, 74(2):126-136.

[20] 吴小磊. TNFSF15 基因单核苷酸多态性与溃疡性结肠炎的相关性研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2012.

[21] FEUERSTEIN J D, MOSS A C, FARRAYE F A. Ulcerative colitis[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7):1357-1373.

[22] TEGTMEYER D, SEIDL M, GERNER P, et al. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies: Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2017, 28(5):412-429.

[23] SIAKAVELLAS S I, SFIKAKIS P P, BAMIAS G. The TL1A/Dr3/DcR3 pathway in autoimmune rheumatic diseases[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(1):1-8.

[24] BANERJEE R, PAL P, HUTFLESS S, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in India: Prevalence, risks and impact on disease behavior[J]. Intest Res, 2019, 17(4):486-495.

[25] GUPTA A, BOPANNA S W, KEDIA S, et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in patients with ulcerative colitis[J]. Intest Res, 2017, 15(3):388-394.

[26] LIZA R, TANIMA S, TAHSIN N, et al. Effect of non-synonymous SNP on JAK1 protein structure and subsequent function[J]. Bioinformation, 2019, 15(10):723-729.

[27] DONG M, LI J X, TANG R Q, et al. Multiple genetic variants associated with primary biliary cirrhosis in a Han Chinese population[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2/3):316-321.

(收稿日期:2024-05-07 修回日期:2024-10-11)