

本文引文格式:魏良辰,周舒,郭志远,等. IL-17F 基因 rs763780 位点的基因多态性与儿童哮喘之间的 Meta 分析[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(2): 236-239, 246.

【论著与临床报道】

IL-17F 基因 rs763780 位点的基因多态性 与儿童哮喘之间的 Meta 分析

魏良辰,周舒,郭志远,张汉文,黄月娥

(皖南医学院公共卫生学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探讨儿童哮喘的发病与 IL-17F 基因 rs763780 位点之间的相关性。方法 通过中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 等中英文数据库检索文献,运用 Stata 12.0 对纳入的文献进行 Meta 分析并计算合并的 OR 值和 95% CI,同时进行异质性检测,从而确保这项研究的可靠性。结果 最终纳入 5 篇文献,共 1215 例病例,其中病例组 648 例,对照组 567 例。IL-17F 基因 rs763780 位点基因的等位基因模型(合并的 $OR = 0.86, P = 0.64, 95\% CI : 0.46 \sim 1.60$),杂合子模型(合并的 $OR = 2.03, P = 0.51, 95\% CI : 0.70 \sim 5.88$),纯合子模型(合并的 $OR = 2.27, P = 0.08, 95\% CI : 0.90 \sim 5.73$),显性模型(合并的 $OR = 2.16, P = 0.10, 95\% CI : 0.85 \sim 5.45$),隐性模型(合并的 $OR = 0.82, P = 0.60, 95\% CI : 0.40 \sim 1.69$),5 种模型与儿童哮喘均无显著性关联。结论 IL-17F 基因 rs763780 位点基因的纯合子模型和显性模型需更高质量的文献进一步的研究,探索其与儿童哮喘的关联。

关键词: IL-17F; 基因; 儿童哮喘; Meta 分析

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)02-0236-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2021.02.018

The association between IL-17F rs763780 polymorphism and childhood asthma: a Meta-analysis

Wei Liangchen, Zhou Shu, Guo Zhiyuan, Zhang Hanwen, Huang Yue'e

(School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between childhood asthma and the rs763780 locus of gene IL-17F. **Methods** We searched relevant literature on Chinese and English databases such as CNKI, Wanfang Database, VIP Database, PubMed, Embase. Stata 12.0 was used to make a Meta-analysis of the included studies, and the combined OR value and 95% CI were calculated. Heterogeneity tests were also conducted to ensure the reliability of this study. **Results** A total of 1215 cases were included in 5 papers, with 648 cases in the case group and 567 cases in the control group. There were five models of IL-17F rs763780: the allele model (combined $OR = 0.86, P = 0.64, 95\% CI : 0.46 \sim 1.60$), the heterozygous model (combined $OR = 2.03, P = 0.51, 95\% CI : 0.70 \sim 5.88$), the homozygous model (combined $OR = 2.27, P = 0.08, 95\% CI : 0.90 \sim 5.73$), the dominant model (combined $OR = 2.16, P = 0.10, 95\% CI : 0.85 \sim 5.45$) and the recessive model (combined $OR = 0.82, P = 0.60, 95\% CI : 0.40 \sim 1.69$). They were not significantly associated with childhood asthma. **Conclusion** The homozygous model and dominant model of IL-17F rs763780 need literature of higher quality to further explore its association with childhood asthma.

Key words: IL-17F; genes; childhood asthma; Meta analysis

基金项目:安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目(gxyqZD2016180);皖南医学院博士启动资金(WYRCQD201703)

第一作者简介:魏良辰(1996-),男,在读硕士研究生,研究方向:公共卫生与预防医学,E-mail:2901367069@qq.com

通讯作者简介:黄月娥(1975-),女,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:儿少卫生与妇幼保健,E-mail:huangyewindow@163.com

支气管哮喘(bronchial asthma)是一种儿童时期常见的慢性呼吸道疾病,其主要特征是气道反应过度,气道阻塞和慢性炎症等呼吸系统疾病。家族性哮喘研究表明,哮喘具有一定的遗传倾向,并且通过基因组已经发现了 100 多个哮喘易感基因位点,具有广泛的连锁分析和遗传关联分析^[1-2]。其中白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)是一种免疫抑制因子,可参与先天性和适应性免疫,并且还参与哮喘中气道高反应性的严重程度有关^[3-4],还发现 IL-17 基因多态性和多种自身免疫性疾病相关。IL-17 家族包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E (IL-25) 和 IL-17F 6 个成员^[5]。近年来,IL-17F 基因多态性 rs763780(H161R)与儿童哮喘的关联性引起了学者的关注。赵宏霞等^[6]研究表明,IL-17F 基因多态性可能是哮喘发病的危险因素。然而,Maalmi H 等^[7]研究表明,IL-17F 基因多态性与哮喘的发病风险无关联。因此,研究 IL-17F 基因多态性与哮喘的关联具有重要的意义和价值。故而笔者进行了 Meta 分析,希望通过更大样本量的研究来更加精确评估 IL-17F 基因多态性 rs763780 位点与儿童哮喘易感性之间的关联。

1 材料与方法

1.1 文献检索 通过中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 等中英文数据库检索文献,检索日期:截止为 2020 年 8 月 31 日。中文检索关键词:儿童、哮喘、IL-17F、基因等,英文检索关键词:child、asthma、IL-17F、gene 等。

1.2 文献纳入和排除标准 ①纳入关于 IL-17F 基因 rs763780 位点与哮喘之间关系的研究;②纳入基于医院的病例对照研究;③纳入的病例组为哮喘患儿,对照组为健康儿童,观察指标为比值比(OR)的文献;④对于信息不全,重复发表且无法提取数据的研究,文献内容不涉及 IL-17F 基因多态性 rs763780(H161R)位点的文献予以去除。

1.3 纳入文献质量评价 由两名研究者根据预定的纳入和排除标准分别独立地筛选文献,如果有不同意见,则可以由第三方进行讨论或解决。所纳入的文献采用 Newcastle-Ottawa scale(NOS)量表评估质量,该量表使用“星级”评分来评估观察性研究的质量,NOS 得分介于 0~9 颗星之间。评分 ≥ 7 分被认为是高质量文献,评价的内容包括病例组和对照组的选择(4 分)、可比性(2 分)、暴露(3 分)三大项目。

1.4 统计学方法 应用 Stata12.0 分析软件对数据进行 Meta 分析,本研究采用比值比(OR)作为计数资料的统计分析量。采用 Z 检验判断各研究结果间

的异质性,若 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$ 时,研究结果间同质,采用固定效应模型进行合并分析,否则采用随机效应模型进行合并分析。通过 Begg's 和 Egger's 检验评估发表偏移。

2 结果

2.1 文献结果检索 最初筛选出文献 129 篇,按纳入标准和排除标准逐层筛选后,最终纳入研究 5 篇(见图 1)。共 1215 例病例,其中病例组 648 例,对照组 567 例,本研究纳入文献的 NOS 平均得分为 7.4,表明纳入研究方法学质量总体较好,纳入文献的基本特征见表 1。

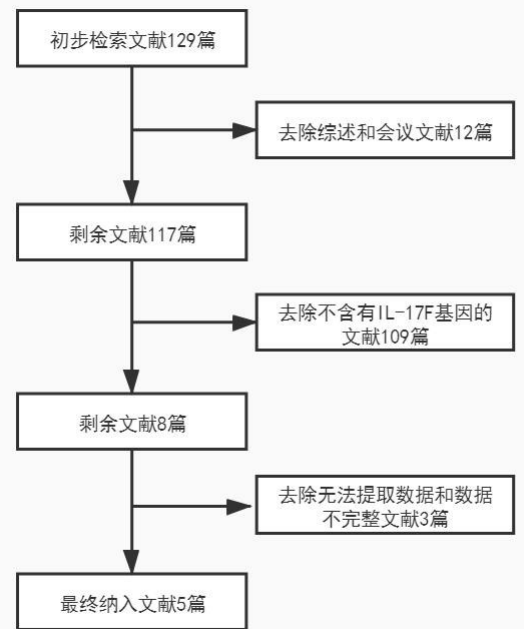


图 1 文献筛选流程图

2.2 Meta 分析结果 通过 Stata12.0 软件对纳入的 5 篇文献进行分析,结果显示 5 种基因模型与儿童哮喘之间未见显著关联 ($P > 0.05$),其中等位基因模型(T vs C)、隐性模型(TT vs TC+CC)两种模型存在异质性,选用随机效应模型;杂合子模型(TT vs TC)、纯合子模型(TT vs CC)、显性模型(TT+TC vs CC)三种模型未见异质性,故选用固定效应模型。等位基因模型(T vs C): $OR = 0.86, 95\% CI : 0.46 \sim 1.60$;杂合子模型(TC vs CC): $OR = 2.03, 95\% CI : 0.70 \sim 5.88$;纯合子模型(TT vs CC): $OR = 2.27, 95\% CI : 0.90 \sim 5.73$;显性模型(TT+TC vs CC): $OR = 2.16, 95\% CI : 0.85 \sim 5.45$;隐性模型(TT vs TC+CC): $OR = 0.82, 95\% CI : 0.40 \sim 1.69$ 。对地区进行亚组分析,结果表明 5 种基因模型与儿童哮喘之间也无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	地区	年份	病例组	基因型			对照组	基因型			NOS 评分
				TT	TC	CC		TT	TC	CC	
邵琦 ^[5]	亚洲	2019	133	109	24	0	114	91	22	1	7
赵宏霞 ^[6]	亚洲	2014	60	36	24	0	60	48	12	0	8
Maalmi H ^[7]	非洲	2014	171	155	16	0	171	145	23	3	8
李欣艳 ^[8]	亚洲	2018	224	153	69	2	150	85	61	4	7
关宇凤 ^[9]	亚洲	2015	60	40	20	0	72	65	7	0	7

表 2 rs763780 位各基因模型的 Meta 分析结果

基因模型	总体				亚洲				非洲				效应模型
	I^2	P_Q	OR(95%CI)	P_{OR}	I^2	P_Q	OR(95%CI)	P_{OR}	I^2	P_Q	OR(95%CI)	P_{OR}	
T vs C	80.5	<0.01	0.86(0.46~1.60)	0.64	83.7	<0.01	0.714(0.33~1.54)	0.39	0.01	<0.01	0.86(0.46~1.60)	0.11	R
TC vs CC	0.01	0.99	2.03(0.70~5.88)	0.51	0.01	0.98	1.94(0.62~6.05)	0.25	0.01	<0.01	2.86(0.16~52.05)	0.48	F
TT vs CC	0.01	0.76	2.27(0.90~5.73)	0.08	0.01	0.70	1.900(0.67~5.36)	0.23	0.01	<0.01	4.30(0.48~38.95)	0.19	F
TT+TC vs CC	0.01	0.90	2.16(0.85~5.45)	0.10	0.01	0.88	1.805(0.64~5.1)	0.27	0.01	<0.01	4.10(0.45~37.02)	0.21	F
TT vs TC+CC	82.9	<0.01	0.82(0.40~1.69)	0.60	85.8	<0.01	0.67(0.28~1.63)	0.38	0.01	<0.01	1.74(0.90~3.37)	0.10	R

注:OR:比值比;CI:可信区间; P_Q :异质性检验中 Q 检验的 P 值; P_{OR} :OR 进行 Z 检验的 P 值;R:随机效应模型;F:固定效应模型。

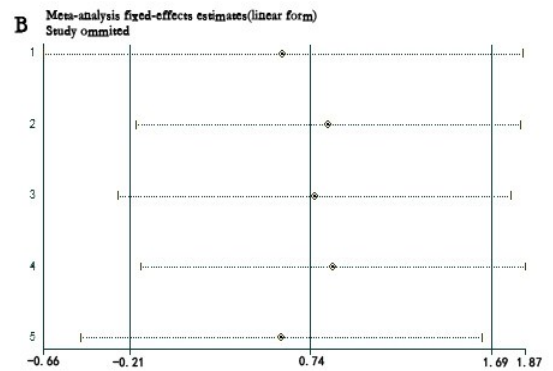
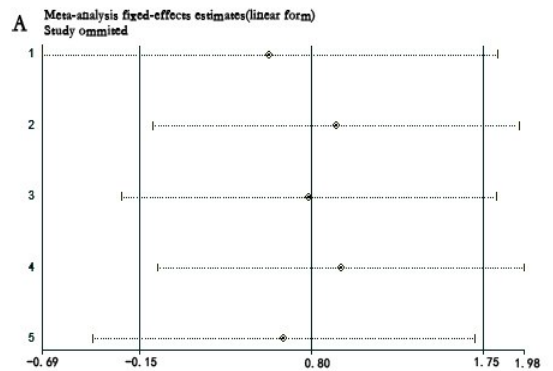
2.3 发表偏倚 对 IL-17F 基因多态性 rs763780 位点 5 种基因模型用 Stata12.0 软件对纳入的 5 篇文献进行 Begg's 和 Egger's 检验,做出发表偏倚的评价(见表 3),结果显示差异无统计学意义($P > 0.05$),表示 IL-17F 基因多态性没有发生偏倚。总体而言,在所有遗传模型的 IL-17F 基因 rs763780 位点多态性数据中,甚至在亚组分析中,都发现了异质性,对此我们进行了敏感性分析,以补充对异质性来源的确定,并从所有分析中依次删除个别研究。结果显示,具有 95% CI 的总体 OR 并没有显著变化,这表明总体结果是稳定的(如图 2)。

表 3 IL-17F 基因多态性 rs763780 位点发表偏移 Begg's 和 Egger's 检测结果

基因多态性	Begg's 检验		Egger's 检验	
	Z	P	Z	P
T vs C	1.71	0.086	-2.24	0.111
TC vs CC	-0.24	1.000	-0.57	0.608
TT vs CC	1.22	0.221	-0.95	0.414
TT+TC vs CC	1.22	0.221	-0.67	0.550
TT vs TC+CC	1.71	0.086	-2.82	0.067

3 讨论

哮喘是一种具有多种遗传易感性倾向的复杂疾病,人体中基因与基因之间有着相互作用及累积效应,环境因素如吸烟(被动或主动)、空气中粉尘、宠物、职业暴露等等也影响哮喘的易感性^[10]。IL-17 是一种重要的促炎细胞因子,由 Th17 等多种细胞产生,能促进



注:A:表示纯合子模型(TT vs CC);
B:表示显性模型(TT+TC vs CC)。

图 2 IL-17F 基因 rs763780 位点纯合子和显性模型的敏感性分析

多种细胞释放炎症因子(包括趋化性细胞因子)而导致炎症反应^[11]。薛帆等^[12]和史立敏等^[13]研究表明,IL-17F 与多种免疫性疾病有关,如过敏性鼻炎、系统性红

斑狼疮、过敏性哮喘等疾病。

本文纳入的文献主要探讨 IL-17F 基因 rs763780 位点与儿童哮喘疾病之间的关联。本文共纳入 5 篇文献,1215 例病例分析结果显示,纳入的基因模型研究结果与 Bazzi MD 等^[14]对 202 例沙特阿拉伯人 IL-17F 基因 rs763780 位点与哮喘关联一致。而纯合子模型(TT 和 CC)和显性模型(TT+TC 和 CC)与儿童哮喘的关联,与日本学者^[15]分析的结果相近,由于样本量不同,遗传和环境的因素不同,对分析结果还是产生了影响,故可增加样本量做进一步的探究和证实。刘清等^[16]研究证实 IL-17 水平的变化与儿童哮喘之间有关联,这可能是 IL-17 参与哮喘气道中性粒细胞的趋化和活化,IL-17 表达与中性粒细胞炎症程度呈相关,而活化的中性粒细胞所产生的中性粒细胞弹性蛋白酶是一种丝氨酸蛋白水解酶,能降解弹性蛋白并促进气道腺细胞分泌,是影响气道和肺组织结构的关键因素^[17],而 IL-17F 作为 IL-17 基因家族中的重要一员,也可能导致 IL-17 水平的变化,从而与儿童哮喘的发病相关。这与 Qian F 等^[18]在中国人群中的研究发现 IL-17F 基因 rs763780 位点与哮喘易感性相关一致,但与本文 Meta 分析的 5 种模型的结果并不一致,因为哮喘的发病与人群、地区、环境、遗传的差异都有联系,这可能是导致结果不同的原因,我们进行了亚组分析结果显示,亚洲和非洲地区 IL-17F 基因 rs763780 位点与儿童哮喘之间并无关联。Oda N 等^[19]证明,在哮喘动物模型中 IL-17F 基因的过表达对 Ag 诱导的过敏性炎症反应具有累加作用,其特征是嗜中性粒细胞水平增加,杯状细胞增生和黏蛋白基因表达。这些发现表明 IL-17F 可能在特应性哮喘中起作用,但在非特应性哮喘中没有作用。因此,关于 IL-17F 活性,IL-17F/IL-17F 受体轴的诱导需要 IL-17F 与 IL-17A 或 IL-17F 形成二聚体复合物,以高亲和力与其受体(IL-17RA/IL-17RC)结合,并最终诱导涉及 Raf-1、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)1 和 2 以及细胞外信号调节激酶(ERK)1 和 2 的信号通路的激活^[20],这个通路上的任何缺陷都可能改变 IL-17F 的活性。利用重组野生型和突变型 IL-17F 蛋白,Kawaguchi M 等^[21]揭示了 H161R 取代的功能后果,这是由 7488A/G 多态性引起的。他们证明,与野生型白介素-17F 相比,突变型无法激活信号通路,也无法诱导支气管上皮细胞产生细胞因子和趋化因子,如 IL-6、IL-8 和 GM-CSF(粒细胞巨噬细胞刺激因子)。由于 IL-17RA 和 IL-17RC 具有不同的组织表达,IL-17F 的作用可能是组织特异性的,因此这种多态性的影响可能在其他 IL-17F 靶细胞如成纤维细胞或静脉内皮细胞中发生变化。故而,哮喘是一种多基因疾病,基因与表型间的关系极为复杂,

多个基因的相互作用,由于 IL-17 基因 rs763780 位点作为功能位点,单个碱基的突变,引起编码蛋白质的变化,从而影响 IL-17 信号传导及生物学功能,因此,IL-17F 基因的遗传变异性对儿童哮喘起着一定作用,但基于哮喘遗传模式的复杂性,仅用单基因单位点分析解释哮喘发病具有局限性。

本研究仍存在的一定的不足之处:首先,由于纳入的外文文献较少,我们无法考虑其他因素的影响,例如年龄、性别、吸烟等,部分文献纳入的样本量较少,这些都可能对结果产生影响;其次,当根据地区进行亚组分析时,无法消除在 IL-17 基因 rs763780 位点分析中发现的明显异质性;第三,所有纳入的研究均评估了亚洲或非洲地区人口,缺乏对其他种族群体的分析,因此,需要更可靠的研究来进行全面的分析。未来研究人员可加大样本量,开展高质量和规模的研究,从而对研究结论加以证实。

参考文献:

- [1] Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(3):169-182.
- [2] Daniels SE, Bhattacharria S, James A, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma [J]. Nature, 1996, 383(6597):247-250.
- [3] Martinez GJ, Nurieva RI, Yang XO, et al. Regulation and function of proinflammatory TH17 cells [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1143:188-211.
- [4] Molet S, Hamid Q, Davoineb F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(3):430-438.
- [5] 邵琦, 郁志伟, 李天宇, 等. IL-17F 基因多态性和儿童哮喘易感性相关性分析 [J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(6):401-404.
- [6] 赵宏霞, 刘瑜, 庄哈娜, 等. 支气管哮喘儿童的 IL-17F 基因突变分析 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(10):1649-1651.
- [7] Maalmi H, Beraies A, Charad R, et al. IL-17A and IL-17F genes variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia [J]. J Asthma, 2014, 51(4):348-354.
- [8] 李欣艳, 曾艳, 李波, 等. 贵阳地区 224 例哮喘患儿 IL-17 基因多态性及其与血清 TIgE 水平的相关性研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(9):683-690.
- [9] 关宇凤, 郑贵浪. IL-17 与 IL-4 基因遗传多态性与儿童哮喘易感性及外周血 IL-17、IL-4 和 IgE 的关系 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(15):68-70.
- [10] 中华医学会儿科学会呼吸学组.《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181.

(下转第 246 页)

- [28] 齐万军. 夏枯草汤在老年高血压患者疾病控制中的应用价值研究[J]. 健康之友, 2019(4):189-190.
- [29] 冀玉霞, 罗亚利, 吴雅莉. 夏枯草汤治疗老年高血压的临床疗效[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(4):59-60.
- [30] 刘臣. 夏枯草汤治疗老年高血压疗效观察及对动态血压的影响[J]. 继续医学教育, 2019, 33(10):157-159.
- [31] 郑海波. 夏枯草汤联合苯磺酸氨氯地平治疗老年高血压的疗效及对患者血浆内皮素-1 的影响[J]. 中国基层医药, 2018, 25(20):2624-2627.
- [32] 董华英. 苯磺酸氨氯地平片联合夏枯草汤治疗老年高血压的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(49):35-36.
- [33] 刘素俊. 夏枯草汤治疗老年高血压的临床效果[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(2):174.
- [34] 王梦玺, 吴晨洁, 曹培华, 等. 中医药辅助治疗难治性高血压病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3):685-693.
- [35] 朱昀昊, 张梦佳, 李璐, 等. 基于比较转录组的夏枯草组织差异表达分析[J]. 中草药, 2020, 51(13):3523-3529.
- [36] 邵志敏, 陈燕, 张婉君, 等. 硝苯地平联合阿托伐他汀治疗高血压患者的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(8):932-938.
- [37] Wenzel UO, Bode M, Köhl J, et al. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(3):H349-H354.
- [38] 刘紫凝, 曾佳媚, 卢海伟, 等. 中医全科慢性病管理模式对痛风伴高尿酸血症老年患者的效果分析[J]. 右江医学, 2020, 48(8):578-582.

收稿日期:2020-08-18;修回日期:2020-09-18

(上接第 239 页)

- [11] Hatta M, Surachmanto EE, Islam EE. Expression of mRNA IL-17F and sIL-17F in atopic asthma patients [J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1):202
- [12] 薛帆, 刘百薇, 范晶晶. IL-17 与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 中国当代医药, 2010, 17(20):16-17.
- [13] 史立敏, 张云波, 董坚, 等. IL-17 及其与疾病关系研究进展[J]. 中国热带医学, 2012, 12(1):109-111.
- [14] Bazzi MD, Sultan MA, Tassan NA, et al. Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: gene polymorphisms and protein levels[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011, 21(7):551-555.
- [15] Cheung PFY, Wong CK, Lam CWK. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: Implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation[J]. J Immunol, 2008, 180(8):5625-5635.
- [16] 刘清, 杨小猛, 辛淑君, 等. 儿童哮喘与血清 IL-17、18 和 37 水平的关系研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(2):171-173.
- [17] Wakashin H, Hirose K, Iwamoto I, et al. Role of IL-23-Th17 cell axis in allergic airway inflammation[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149(suppl 1):108-112.
- [18] Qian F, Zhang Q, Zhou L, et al. Association between polymorphisms in IL17F and male asthma in a Chinese population[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2012, 22(4):257-263.
- [19] Oda N, Canelos PB, Essayan DM, et al. Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(1):12-18.
- [20] Kawaguchi M, Kokubu F, Fujita J, et al. Role of interleukin-17F in asthma[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2009, 8(5):383-389.
- [21] Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(4):795-801.

收稿日期:2020-10-26;修回日期:2020-11-13