

本文引文格式:孙玲玲,凌烈锋,徐蕾.肿瘤坏死因子- α 基因 rs1800630 多态性与 Graves 病易感性的 Meta 分析[J].右江民族医学院学报,2025,47(1):144-148,155.

【论著与临床报道】

肿瘤坏死因子- α 基因 rs1800630 多态性 与 Graves 病易感性的 Meta 分析

孙玲玲^{1,2}, 凌烈锋^{1,2}, 徐蕾^{1,2}

(1. 皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院活性生物大分子安徽省重点实验室,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探索肿瘤坏死因子- α 基因 rs1800630 多态性与 Graves 病遗传易感性之间的关系。方法 检索从建库至 2023 年 12 月 PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网收集肿瘤坏死因子- α 启动子 rs1800630 多态性与 Graves 病易感性的相关文献。采用 Stata 15.0、RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 8 篇文献纳入 Meta 分析,包括 2 024 例 Graves 病患者和 2 347 例对照。Meta 分析结果显示在显性模型 [AA+CA/CC, OR = 1.35, 95% CI (1.07~1.70), $P = 0.01$] 及杂合子模型 [CA/CC, OR = 1.35, 95% CI (1.08~1.70), $P = 0.01$] 及等位基因模型 [A/C, OR = 1.28, 95% CI (1.04~1.58), $P = 0.02$] 下 rs1800630 多态与 Graves 病相关。亚组分析结果显示,仅在亚洲人群中该多态与 Graves 病发病具有统计学意义,显性模型 OR = 1.56, 95% CI (1.28~1.91), $P < 0.001$; 杂合子模型 OR = 1.56, 95% CI (1.26~1.93), $P < 0.001$; 等位基因模型 OR = 1.45, 95% CI (1.22~1.71), $P < 0.001$ 。结论 TNF- α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病的易感性存在一定的关联,尤其在亚洲人群中 A 等位基因具有增加罹患 Graves 病的风险。

关键词:肿瘤坏死因子- α ; 多态; Graves 病; Meta 分析

中图分类号:R581.3

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)00-0144-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.00.024

A Meta-analysis of the association between tumor necrosis factor- α gene rs1800630 polymorphism and susceptibility to Graves' disease

SUN Lingling, LING Liefeng, XU Lei

(1. School of Basic Medical Sciences, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. Anhui Key Laboratory of Active Biological Macromolecules, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene rs1800630 polymorphism and genetic susceptibility to Graves' disease. **Methods** Relevant literature on the association between TNF- α promoter rs1800630 polymorphism and Graves' disease susceptibility was retrieved from PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, China Biology Medicine (CBM), and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) from the establishment of the databases to December 2023. Meta-analysis was conducted using Stata 15.0 and RevMan 5.2 software. **Results** Eight studies involving 2 024 Graves' disease patients and 2 347 controls were included in the meta-analysis. The results showed that the rs1800630 polymorphism was associated with Graves' disease under the dominant model [AA+CA/CC, OR = 1.35, 95% CI (1.07~1.70), $P = 0.01$], heterozygous model [CA/CC, OR = 1.35, 95% CI (1.08~1.70), $P = 0.01$], and allele model [A/C, OR = 1.28, 95% CI (1.04~1.58), $P = 0.02$]. Subgroup analysis showed that in Asian populations, this polymorphism was associated with Graves' disease onset with statistical significance, dominant model OR = 1.56, 95% CI (1.28~1.91), $P < 0.001$; heterozygous model OR = 1.56, 95% CI (1.26~1.93), $P < 0.001$; allele model OR = 1.45, 95% CI (1.22~1.71), $P < 0.001$. Conclusion TNF- α gene rs1800630 polymorphism is associated with Graves' disease susceptibility, especially in Asian populations, where the A allele has an increased risk of Graves' disease.

基金项目:国家自然科学基金项目(32271287)

第一作者:孙玲玲,硕士,副教授,研究方向:基因多态性与疾病,E-mail:19970008@wnmc.edu.cn

$=0.01]$, and allele model $[A/C, OR = 1.28, 95\% CI (1.04 \sim 1.58), P = 0.02]$. Subgroup analysis revealed that this polymorphism was significantly associated with Graves' disease only in the Asian population, with $OR = 1.56, 95\% CI (1.28 \sim 1.91), P < 0.001$ for the dominant model; $OR = 1.56, 95\% CI (1.26 \sim 1.93), P < 0.001$ for the heterozygous model; and $OR = 1.45, 95\% CI (1.22 \sim 1.71), P < 0.001$ for the allele model.

Conclusion There is a certain association between the TNF- α gene rs1800630 polymorphic locus and susceptibility to Graves' disease. In particular, the A allele increases the risk of suffering from Graves' disease in the Asian population.

Key words: tumor necrosis factor- α ; polymorphism; Graves' disease; Meta-analysis

Graves 病(Graves' disease, GD)又称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种器官特异性自身免疫性疾病。作为一种多基因疾病, GD 的发病机制复杂,遗传因素在 GD 的发病中有重要作用。多个研究显示免疫调节基因如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)^[1]、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[2]、白细胞介素(interleukin, IL)^[3]等单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)参与 GD 的发生。TNF- α 是一种重要的免疫介质和细胞因子,在 GD 发病中有重要作用^[4]。在 TNF- α 启动子区域有多个单核苷酸多态性影响 TNF- α 的表达水平,包括-238 G/A, -308 G/A, -857 C/T, -863 C/A, -1031 T/C 等^[5]。其中-863C/A(即 rs1800630)与 GD 的关联存在争议,本研究对现有的研究进行系统回顾和 Meta 分析,评估 TNF- α 基因 rs1800630 多态性与 GD 的关联。

1 资料与方法

1.1 文献检索 由两名研究者进行中英文文献检索,检索时间从建库至 2023 年 12 月。检索英文数据库: PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library, 检索词: (Graves disease) and (TNF- α OR Tumour necrosis factor alpha OR TNF alpha) and (polymorphism OR single nucleotide polymorphism OR SNP OR mutation)。中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网,检索词: Graves 病、肿瘤坏死因子- α 、基因多态性。检索没有语言限制,对检索到的参考文献进行手工检索,尽量不遗漏相关研究。如果同一作者使用相同的病例系列发表不止一篇文章,选择人数最多的研究。

1.2 纳入与排除标准 文献纳入标准:① TNF- α 基因 rs1800630 多态性与 Graves 病相关性的病例对照研究;②研究有完整的基因型和等位基因数据,或通过计算能得到完整的数据。文献排除标准:①研究未设立对照组;②不能提供或通过计算无法得到完整数据的研究;③会议、综述、病例报告等研究;④同一作者重复发表的相关文献,纳入数据最多最新的文献。

1.3 数据提取与文献质量评价 根据纳入和排除标

准由两名研究人员独立提取数据并进行交叉核对。若存在分歧,所有研究者讨论解决。提取的资料包括:第一作者、发表年份、国家或地区、样本数量、基因分型方法、病例和对照基因型数据。采用 9 分制的纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评估研究质量,6 分及以上被认为是高质量的研究。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.2 和 STATA 15.0 软件进行统计学分析。异质性检验采用 Q 检验和 I^2 分析,如 $P \geq 0.10$ 或 $I^2 < 50\%$ 表示各研究异质性不明显,采用固定效应模型;否则采用随机效应模型。在隐性模型、显性模型、纯合子模型、杂合子模型和等位基因模型下探讨 rs1800630 多态性与 Graves 病易感性的关系并以种族为基础进行亚组分析。rs1800630 多态性与 Graves 病的相关性用合并的 OR 值及 95% CI 衡量, Z 检验确定合并 OR 值的显著性, $P < 0.05$ 表示 rs1800630 多态与 Graves 病易感性显著相关。采用倒置漏斗图和 Egger's 回归检验评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果纳入文献特征 根据检索条件,初步检索文献共 184 篇,仔细阅读文献后,剔除重复文献、综述及不相关文献。根据纳入和排除标准,8 项研究共 2 024 例病例和 2 347 例对照纳入本次研究,其中 5 项研究来自亚洲人群,3 项来自欧洲白种人群。各研究均根据 NOS 进行评分,如表 1 所示。这 8 项病例对照研究得分为 6~8 分,表明有足够的质量可以纳入荟萃分析。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 TNF- α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病相关性 Meta 分析结果显示:隐性模型和纯合子模型下纳入研究异质性无统计学差异,采用固定效应模型;其余 3 种模型下异质性显著,采用随机效应模型。5 种遗传模型中显性模型、杂合子模型和等位基因模型下 TNF- α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病易感性相关,其余 2 种模型均提示与 Graves 病的易感性无关,见图 1~图 5。8 个研究中有 1 项对照不符合哈代平衡,剔除此项研究,结果无显著变化。

表 1 纳入研究基本特征及质量评价

第一作者	发表年份	国家	病例数/ 对照数	病例组			对照组			HWE	NOS
				CC	CA	CA	CC	CA	CA		
BEDNARCZUK T 等 ^[6]	2004	波兰	228/248	163	63	2	190	53	5	0.849	6
HOUCKEN J 等 ^[7]	2018	德国	100/100	74	23	3	77	20	3	0.511	7
KAMIZONO S 等 ^[8]	2000	日本	173/575	119	53	1	424	141	10	0.908	7
马文豪等 ^[9]	2013	中国	186/160	93	55	38	98	34	28	<0.01	7
NAKKUNTOD J 等 ^[10]	2006	泰国	137/137	80	48	9	101	31	5	0.787	8
SIMMONDS M J 等 ^[5]	2004	英国	832/839	620	196	16	603	217	19	0.995	8
潘天荣等 ^[11]	2012	中国	254/212	171	81	2	162	50	0	0.150	8
阎胜利等 ^[12]	2005	中国	114/76	71	38	5	57	19	0	0.460	7

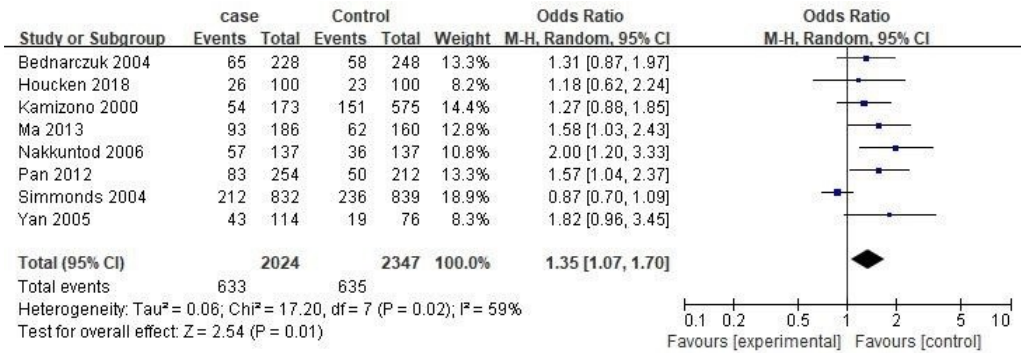


图 1 TNF-α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病的 Meta 分析(CA+AA/CC)

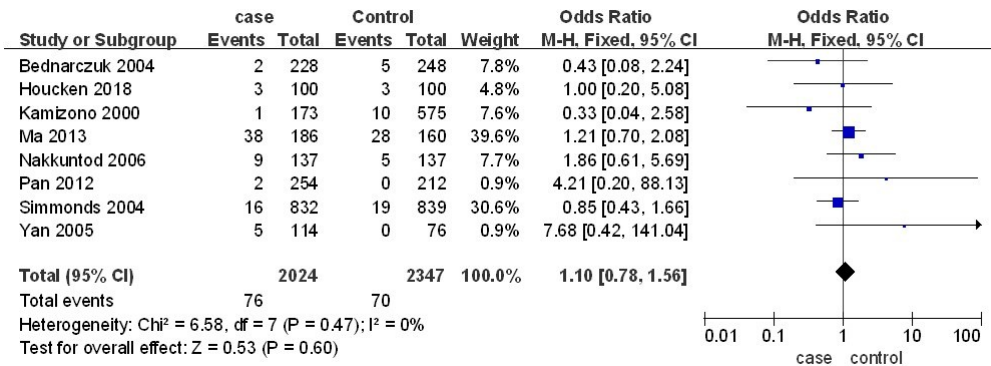


图 2 TNF-α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病的 Meta 分析(AA/CA+CC)

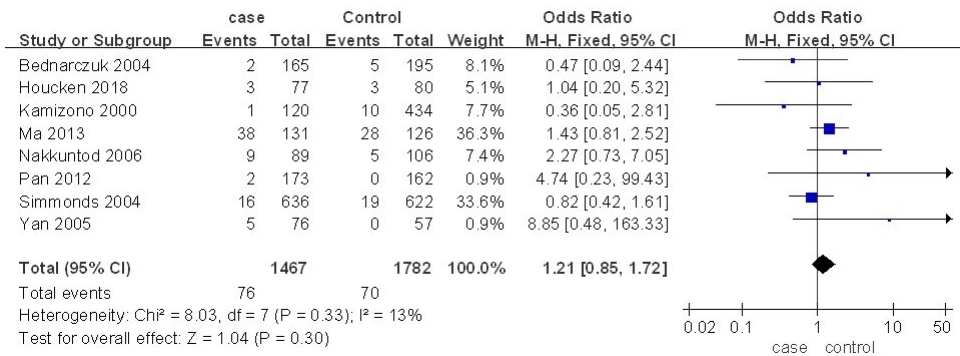


图 3 TNF-α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病的 Meta 分析(AA/CC)

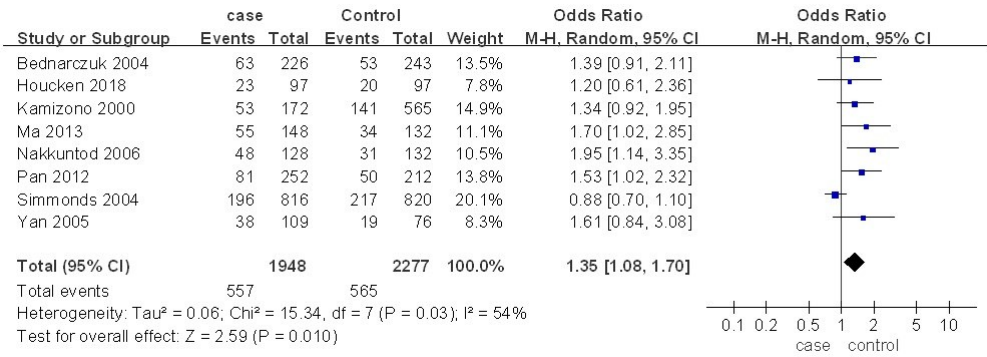


图 4 TNF-α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病的 Meta 分析(CA/CC)

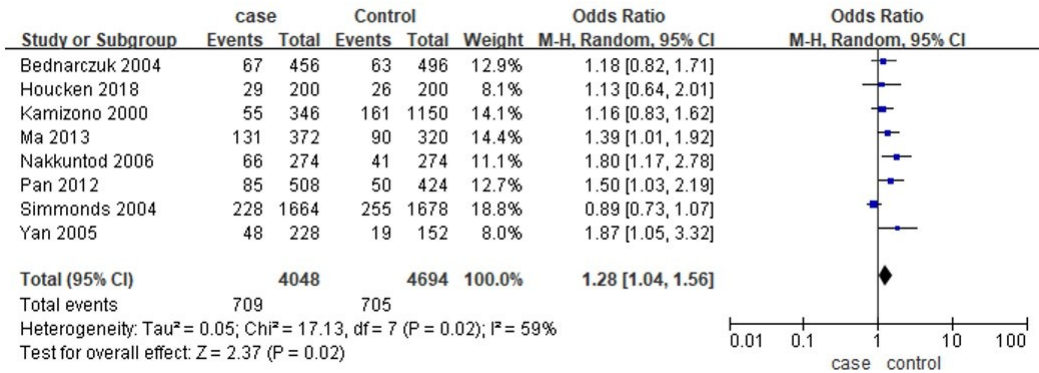


图 5 TNF-α 基因 rs1800630 多态位点与 Graves 病的 Meta 分析(A/C)

2.2.2 不同种族的亚组分析 8 项研究中,有 3 项研究人群为欧洲白种人群,5 项为亚洲人群,根据人群不同进行亚组分析。结果显示,在亚洲人群中 TNF-α 基因 rs1800630 多态位点可能增加患 Graves 病的风险,而在欧洲白种人群与 Graves 病的发病无关联 (P > 0.05),见表 2。

表 2 TNF-α rs1800630 基因多态性与 Graves 病相关性的亚组分析结果

亚组分析	OR (95% CI)	P	异质性检验	
			I ² /%	P
亚洲人群				
CA+AA/CC	1.56(1.28~1.91)	<0.001	0	0.69
AA/CA+CC	1.33(0.86~2.08)	0.20	4	0.38
AA/CC	1.58(1.00~2.49)	0.05	8	0.36
CA/CC	1.56(1.26~1.93)	<0.001	0	0.84
A/C	1.45(1.22~1.71)	<0.001	0	0.47
欧洲白种人群				
CA+AA/CC	0.97(0.81~1.17)	0.74	38	0.20
AA/CA+CC	0.79(0.44~1.40)	0.42	0	0.72
AA/CC	0.78(0.44~1.40)	0.40	0	0.77
CA/CC	0.99(0.82~1.19)	0.89	48	0.15
A/C	0.96(1.81~1.13)	0.60	10	0.33

固定效应模型。亚组分析结果显示 5 种遗传模型模型下均无显著异质性(见表 2),提示种群来源可能是异质性的主要原因。

2.4 敏感性分析 用 Stata 15.0 软件 Metaninf 进行敏感性分析,在 5 种模型下通过逐一剔除各项研究,合并的 OR 值和 95% CI 没有显著的变化(见图 6),提示研究结果稳定可靠。

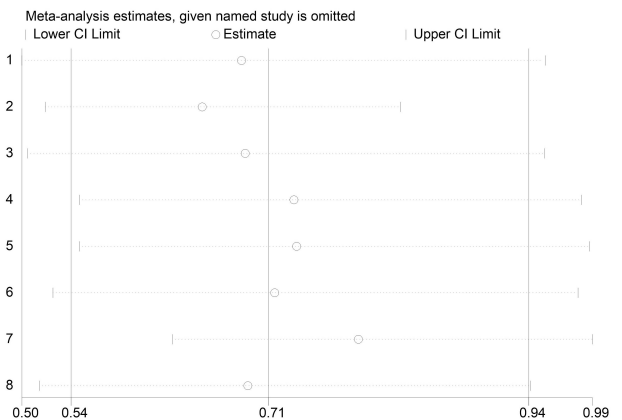


图 6 TNF-α rs1800630 多态性等位基因(A/C)比较的敏感性分析

2.3 异质性检验 异质性检验结果显示显性模型、杂合子模型和等位基因模型存在显著异质性,采用随机效应模型;隐性模型和纯合子模型无显著异质性,采用

2.5 发表偏倚 通过 Begg 漏斗图和 Egger 检验评估发表偏倚。漏斗图的形状基本是对称的(见图 7),Egger's 检验显示没有发表偏倚(数据未显示)。

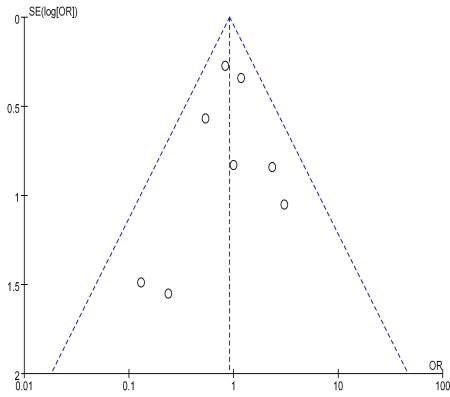


图 7 TNF- α rs1800630 多态性等位基因模型(A/C)漏斗图

3 讨论

肿瘤坏死因子- α 是由单核巨噬细胞产生的炎性细胞因子,在调节免疫反应和自身免疫性疾病的发展中起着重要作用^[13]。研究发现,Graves 病患者的甲状腺组织可检测到 TNF- α 蛋白和 mRNA 表达水平增高,高表达的 TNF- α 可增强甲状腺细胞 HLA-I 类抗原及细胞黏附因子的表达,促进 Graves 病的自身免疫性反应,与 GD 的发生发展密切相关^[1,14]。人类 TNF- α 基因启动子区有多个多态性位点,研究表明 TNF- α 基因多态性可影响核因子 κ B 同二聚体与 DNA 的结合,从而影响基因的转录和表达水平,影响对自身免疫性疾病的易感性^[15]。TNF- α 启动子区多态性研究较多的是-308G/A (rs1800629)和-238G/A (rs361525),而-863C/A (rs1800630)位点多态性的改变也参与了转录和转录后水平的调控^[16],影响 TNF- α 的表达水平,从而影响其对 Graves 病的易感性。

尽管许多研究分析了 TNF- α rs1800630 多态与 Graves 病易感性的关系,但由于研究方法各异,样本量大小不同,患者种族差异等因素,使得研究结果各不相同。NAKKUNTOD J 等^[10]、潘天荣等^[11] 研究发现 rs1800630 多态与 Graves 病发病具有相关性,而在 SIMMONDS M J 等^[5]、BEDNARCZUK T 等^[6]、HOUCKEN J 等^[7] 的研究中未发现 rs1800630 与 Graves 病易感性相关,KAMIZONO S 等^[8]、马文豪等^[9]、阎胜利等^[12] 的研究发现 rs1800630 与 Graves 病发病无关,但与 Graves 病突眼相关。

为了评估 TNF- α rs1800630 多态与 Graves 发病风险的关系,本研究进行了 Meta 分析并按种族进行了亚组分析。结果显示,在显性模型、杂合子模型和等位基因模型下,rs1800630 多态与 GD 易感性显著相关,与 C 等位基因相比,A 等位基因患病风险增加 1.28 倍,模型的风险度为 AA>CA>CC。亚组分析结果发现在亚洲人群中与 Graves 病具有显著相关性,而与欧洲白种人群 Graves 病无关。这与 LI N 等^[17] 2008 年

的一项 Meta 分析结果相似,但 LI N 等^[17] 的研究值收集了 2007 年 6 月以前的研究,研究样本较少。本次研究的 Meta 分析纳入了最新的文献,并采用了明确的研究纳入标准和严格的数据提取程序。

总之,本次研究的 Meta 分析结果发现,TNF- α 基因启动子 SNP rs1800630 与 GD 发病风险相关,特别是在亚洲人群中,提示可将 TNF- α rs1800630 C/A 多态作为 Graves 病易感基因位点。然而,本次的研究样本尤其是亚组分析数量较小,还需要大样本研究以充分确定其对 GD 易感性的影响。

参考文献:

- [1] GRIXTI L,LANE L C,PEARCE S H. The genetics of Graves' disease[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2024, 25 (1):203-214.
- [2] KHALIL MMIM, MONIR MANSOUR M, BAKREY HAMED ATA M, et al. Toll-like receptor 7 and tumor necrosis factor alpha polymorphisms in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases[J]. J Immunoassay Immunochem, 2024, 45(2):93-111.
- [3] YAO Q M, SONG Z Y, WANG B, et al. Increased interleukin-9 and Th9 cells in patients with refractory Graves' disease and interleukin-9 polymorphisms are associated with autoimmune thyroid diseases[J]. Front Immunol, 2024, 15:1341749.
- [4] MORITA E, WATANABE M, INOUE N, et al. Methylation levels of the TNFA gene are different between Graves' and Hashimoto's diseases and influenced by the TNFA polymorphism[J]. Autoimmunity, 2018, 51 (3): 118-125.
- [5] SIMMONDS M J, HEWARD J M, HOWSON J M, et al. A systematic approach to the assessment of known TNF-alpha polymorphisms in Graves' disease[J]. Genes Immun, 2004, 5(4):267-273.
- [6] BEDNARCZUK T, HIROMATSU Y, SEKI N, et al. Association of tumor necrosis factor and human leukocyte antigen DRB1 alleles with Graves' ophthalmopathy[J]. Hum Immunol, 2004, 65(6):632-639.
- [7] HOUCKEN J, DEGENHART C, BENDER K, et al. PT-PN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(5):1977-1984.
- [8] KAMIZONO S, HIROMATSU Y, SEKI N, et al. A polymorphism of the 5' flanking region of tumour necrosis factor α gene is associated with thyroid-associated ophthalmopathy in Japanese[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 52(6):759-764.

(下转第 155 页)

研究,2025,29(2):402-408.

- [24] 李怡萱,李波,唐旭东,等.电针联合二甲双胍对创伤性脑损伤的治疗作用[J].解剖科学进展,2023,29(4):348-350,358.
- [25] 王亚芳,李志芳,王涛.电项针对颅脑损伤后神经功能障碍大鼠神经可塑性的促进作用及机制研究[J].上海针灸杂志,2023,42(6):644-652.
- [26] 邢文文,种文强,张慧叶,等.针刺对颅脑损伤大鼠大脑皮层能量底物转运蛋白表达的影响[J].时珍国医国药,2020,31(6):1520-1524.
- [27] 孙滢,李艳梅,宋沂晓,等.合谷穴、太冲穴主治病证及配伍规律的数据挖掘分析[J].中国中医急症,2022,31(4):

616-620.

- [28] 胡照,祝震天,冯炯.基于数据挖掘技术探讨针灸干预术后认知功能障碍取穴规律[J].新中医,2024,56(4):106-111.
- [29] 龙海红,唐军,闫俊峰.刺血醒脑法对急性脑梗死患者脑血流动力学及血清 VEGF、bFGF 的影响[J].中国中医急症,2024,33(5):831-834.
- [30] 田柳青,康广华,刘福彪,等.太阳穴静脉抽血联合微火针针刺风池、风府穴治疗瘀阻脑络型血管神经性头痛的效果[J].中国医药导报,2022,19(23):128-131,141.

收稿日期:2024-08-28;修回日期:2024-10-10

(本文编辑 覃洪含)

(上接第 148 页)

- [9] 马文豪,覃瑞.肿瘤坏死因子- α 及其基因 863C/A 多态性与壮族甲状腺相关眼病的相关性研究[J].中国基层医药,2013,20(1):18-20.
- [10] NAKKUNTOD J, WONGSURAWAT T, CHAROENWONGSE P, et al. Association of TNF- α , TNF- β , IFN- γ and IL-1Ra gene polymorphisms with Graves' disease in the Thai population[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2006, 24(4):207-211.
- [11] 潘天荣,邢时妹.肿瘤坏死因子- α 基因多态性与安徽地区汉族人群 Graves 病易感性及患病早期 TRAb 水平的关联[J].中华医学遗传学杂志,2012,29(3):347-351.
- [12] 阎胜利,王迎雪.甲状腺相关眼病与肿瘤坏死因子 α 基因启动子区-863C/A 多态性相关性的初步研究[J].中华眼科杂志,2005,41(9):786-790.
- [13] GONZALEZ CALDITO N. Role of tumor necrosis factor- α in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1213448.

- [14] YAO Z W, GUO F L, TAN Y L, et al. Causal relationship between inflammatory cytokines and autoimmune thyroid disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1334772.
- [15] UDALOVA IA, RICHARDSON A, DENYS A, et al. Functional consequences of a polymorphism affecting NF- κ B p50-p50 binding to the TNF promoter region[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(24):9113-9119.
- [16] HIGUCHI T, SEKI N, KAMIZONO S, et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor TNF- α gene in Japanese[J]. Tissue Antigens, 1998, 51(6):605-612.
- [17] LI N, ZHOU Z G, LIU X Y, et al. Association of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) polymorphisms with Graves' disease: a meta-analysis [J]. Clin Biochem, 2008, 41(10/11):881-886.

收稿日期:2024-05-20;修回日期:2024-06-30

(本文编辑 覃洪含)