

TNF- α 及CCR5 Δ 32基因多态性与A(H1N1)pdm09相关性的Meta分析

陈涛¹ 肖梦² 褚堃² 唐晓君² 杨静¹ 舒跃龙^{1,3}

¹中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所国家流感中心,世界卫生组织流感参比和研究合作中心,北京 102206; ²重庆医科大学公共卫生与管理学院 400016; ³中山大学公共卫生学院(深圳),广州 510275

通信作者:舒跃龙, Email: yshu@cnic.org.cn

【摘要】 目的 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及CCR5 Δ 32基因多态性与A(H1N1)pdm09的相关性。方法 全面检索PubMed、Cochrane Library、OVID、EBSCO、Web of Science于2019年2月7日及以前发表的相关文献,收集TNF- α 及CCR5 Δ 32基因多态性与A(H1N1)pdm09相关的观察性研究,并按照NOS量表进行严格地质量评价,采用Revman 5.0和Stata 11.0软件进行Meta分析。结果 经筛选,共8篇符合排除纳入标准的研究被纳入本次Meta分析,结果显示,TNF- α 的基因多态性与A(H1N1)pdm09的发病风险可能具有相关性。rs361525位点携带A等位基因的患者A(H1N1)pdm09是G等位基因的2.25倍(A vs. G: OR=2.25, 95%CI: 1.09~4.65, P=0.03); rs361525位点AA基因型的携带者感染A(H1N1)pdm09的可能性分别为GG基因型、AG+GG基因型携带者的4.34倍(95%CI: 1.65~11.41, P=0.003)、4.38倍(95%CI: 1.67~11.48, P=0.003)。rs361525位点的AA+AG基因型可能是人群感染A(H1N1)pdm09的危险因素(rs1800750: AA+AG vs. GG: OR=2.42, 95%CI: 1.24~4.71, P=0.01)。亚组分析的结果提示,rs361525位点的A等位基因、AA+AG基因型是高加索人种感染A(H1N1)pdm09的危险因素,AA基因型是墨西哥人种感染A(H1N1)pdm09的危险因素(P<0.05)。CCR5的基因多态性与A(H1N1)pdm09的严重程度均无统计学意义(P>0.05)。结论 TNF- α 基因的rs361525位点具有等位基因A或者AA基因型,或rs1800750位点具有基因型AA+AG的人群可能更易感染A(H1N1)pdm09。

【关键词】 肿瘤坏死因子- α ; CCR5; 基因多态; 流行性感冒

基金项目: 国家传染病重大专项(2018ZX10305409-004-002)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200209-00082

Meta-analysis on association between TNF- α and CCR5 Δ 32 gene polymorphisms and influenza A(H1N1)pdm09

Chen Tao¹, Xiao Meng², Chu Kun², Tang Xiaojun², Yang Jing¹, Shu Yuelong^{1,3}

¹Chinese National Influenza Center, National Institute for Viral Disease Control and Prevention; WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ²School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ³School of Public Health (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Corresponding author: Shu Yuelong, Email: yshu@cnic.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the associations between TNF- α and CCR5 Δ 32 gene polymorphisms and influenza A(H1N1)pdm09. **Methods** Studies in PubMed, Cochrane Library, OVID, EBSCO, Web of Science published before February 7, 2019 were retrieved comprehensively. Observational studies related to TNF- α and CCR5 gene polymorphisms and influenza A(H1N1)pdm09 were collected. A strict quality evaluation was carried out according to NOS scale. Meta-analysis was performed using software Revman 5.0 and Stata 11.0. **Results** After screening, a total of 8 studies were included in this Meta-analysis. The results showed that TNF- α gene polymorphism rs361525 might be associated with the risk of influenza A(H1N1)pdm09 virus infection (A vs. G: OR=2.25, 95%CI: 1.09-4.65, P=0.03; AA vs. GG: OR=4.34, 95%CI: 1.65-11.41, P=0.003; AA vs. AG+GG: OR=4.38, 95%CI: 1.67-11.48, P=0.003), similar trend also found in rs1800750 (AA+AG vs. GG: OR=2.42, 95%CI: 1.24-4.71, P=0.01). The results of subgroup analysis indicated that A allele and AA+AG genotypes of rs361525 were risk factors for influenza A(H1N1)pdm09.

virus infection in Caucasians. AA genotype was a risk factor for influenza A(H1N1) pdm09 virus infection in Mexican ($P < 0.05$). There was no significant difference in the genetic polymorphism of CCR5 and the severity of influenza A (H1N1) pdm09 virus infection ($P > 0.05$). **Conclusion** People with allele A or genotype AA at rs361525, genotype AA + AG at rs1800750 of TNF- α gene might be more susceptible to influenza A(H1N1) pdm09.

【Key words】 TNF- α ; CCR; Gene polymorphism; Influenza

Fund program: National Major Science and Technology Project for Control and Prevention of Major Infectious Diseases in China (2018ZX10305409-004-002)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200209-00082

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种参与各种炎症和免疫应答的细胞因子,被认为是宿主防御感染的一部分,在许多自身免疫疾病和传染病的发病机制中起作用^[1]。其中有研究发现其与流感病毒感染的关联。TNF- α 常见单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点包括 rs361525 (TNF- α -238G>A)、rs1800629 (TNF- α -308G>A), rs1800750 (TNF- α -376G>A)等^[2-3],既往研究发现在 TNF- α 基因多态性与一些人类疾病之间存在联系^[4-5],但 TNF- α 不同 SNP 与 A(H1N1)pdm09 之间的关联并不确定。CCR5 则是一种在 T 细胞、大噬细胞和树突状细胞中表达的趋化因子受体,是白细胞趋化因子的重要中介,在 CCR5 的编码序列中,有一个 32 bp 的多态缺失,即 CCR5 Δ 32。研究表明,CCR5 基因中的 32 bp 的缺失通过 CCL3、CCL4 和 CCL5 干扰了免疫细胞的反应,影响病毒清除^[6-7]。尽管目前有研究表明 CCR5 Δ 32 与流感严重程度的相关性,但是各项研究结果并不完全一致。

因此我们针对 TNF- α -238G>A (rs361525)、308G>A (rs1800629)、376G>A (rs1800750) 及 CCR5 Δ 32 (rs333) 的多态性进行了 Meta 分析,以分别探讨 TNF- α 、CCR5 细胞因子基因多态性与 A(H1N1)pdm09 患病风险、严重程度之间的关系。

材料与方法

1. 检索策略:在 PubMed、Cochrane Library、OVID、EBSCO、Web of Science 全面检索 2019 年 2 月 7 日及以前发表的相关文献。针对 TNF 和 CCR5 细胞因子的检索策略为“TNF OR tumor necrosis factor OR rs361525 OR rs1800629 OR rs180075 OR CCR OR Delta32 OR rs333”AND “flu OR influenza OR grippe”,具体检索流程见图 1。

2. 排除和纳入标准:本研究的纳入标准:①人类研究;②描述了流感与 TNF- α 或 CCR5 之间的关系;③观察性研究;④能够获取全文,并从原文提取到可用于计算 OR 值以及 95%CI 值的数据;⑤英文文献。

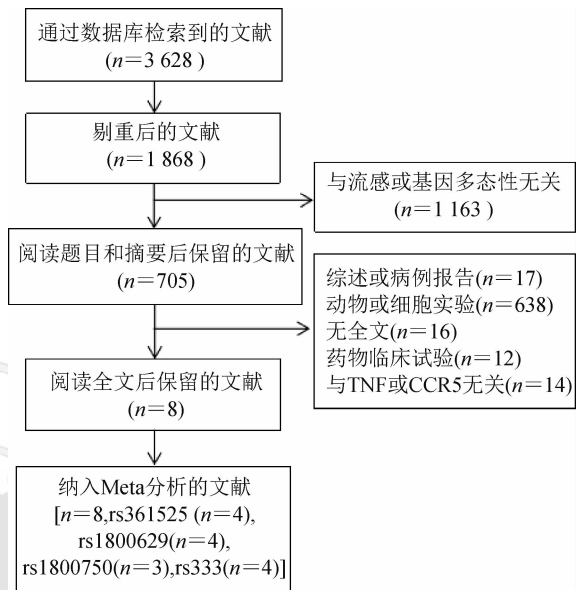


图 1 文献检索流程图

排除标准:①病理报告或摘要等;②重复发表的文献。

3. 数据提取及文献质量评价:两位作者根据已经确定好的排除和纳入标准,独立地对文献进行筛选。意见不一致时,进行讨论,不能解决则需第 3 位作者对文献进行评价。主要提取基因位点、第一作者姓名及年份、地区、病例组和对照组基因型和等位基因的频率、哈温伯格平衡定律的 P 值和 NOS (Newcastle-Ottawa Scale) 评分。NOS 量表评分满分为 9 分,包括研究对象的选择、病例组与对照组研究对象的可比性和结果评价 3 个方面,共 8 个条目 9 个得分点。

4. 统计学分析:采用 Revman 5.0 软件进行数据统计分析,使用 4 种遗传模型(A vs. G、AA vs. GG、AA vs. AG + GG、AA + AG vs. GG)的 OR 值和 95%CI,对 TNF- α 细胞因子的 3 个不同基因位点 (rs361525、rs1800629、rs1800750) 以及 CCR5 Δ 32 (rs333) 与流行性感 (流感) 的关联性进行分析。异质性的计算使用基于 Q 检验、Thompson 和 Higgins 分类指数 (I^2) 计算的 P 值。如果 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$, 则使用随机效应模型,否则选择固定效应模型。发表偏倚的检测采用 Stata 软件的 Begg's 和 Egger's 检验,若 $P >$

0.05,提示无发表偏倚;反之,说明存在发表偏倚。

结 果

1. 基本特征:在相关数据库中共检索到3 628篇相关文章,剔除重复文献后,剩余1 868篇文章;阅读题目和摘要后,剔除1 163篇与主题无关的文章,初步保留了705篇文献;阅读全文后,最后保留8篇英文文献^[8-15],NOS评分为6~8分,见表1。涉及的TNF- α 相关位点共3个,均为核苷酸G→A的变异,分别是rs361525、rs1800629、rs1800750;3个基因位点的相关文献分别有4、4、3篇;发表时间2012—2015年;1篇是关于希腊人种,另外3篇均是墨西哥人种;病例组(患H1N1)分别纳入371、363、298例;对照组(健康人群)690、690、644例。涉及rs333的文献4篇,发表时间2010—2015年;共含病例组(严重或死亡病例)177例,对照组(轻症或存活病例)358例。纳入原始文献的NOS量表评分以及各位点的基因分布(TNF- α 为GG、GA、AA;CCR5为WT/WT、WT/ Δ 32、 Δ 32/ Δ 32)等基本特征见表1,2。

2. TNF- α 各位点Meta分析:

(1) rs361525与A(H1N1)pdm09易感性的关联分析:rs361525位点的Meta分析结果显示,等位基因模型(A vs. G)异质性检验结果 $I^2 > 50%$ ($P=0.07$, $I^2=58%$),说明研究之间异质性较大,采用随机效应模型,此模型结果具有统计学意义(A vs. G: $OR=$

2.25, 95%CI: 1.09~4.65, $P=0.03$),携带A等位基因者患A(H1N1)pdm09是G等位基因的2.25倍。纳入的原始文献中,有3篇为墨西哥人种^[9-11],另1篇研究针对高加索人种^[8],亚组分析的结果提示A等位基因是高加索人种感染A(H1N1)pdm09的危险因素($P<0.05$)。见表3,图2。

以基因型AA为暴露因素,基因型GG为非暴露因素,针对共显性遗传模型(AA vs. GG)的异质性检验结果显示,研究间异质性较低($P=0.06$, $I^2=43%$),采用固定效应模型,模型具有统计学意义(AA vs. GG: $OR=4.34$, 95%CI: 1.65~11.41, $P=0.003$),AA基因型的携带者感染A(H1N1)pdm09的可能性为GG基因型携带者的4.34倍。按照人种进行亚组分析后,结果显示AA基因型是墨西哥人种感染A(H1N1)pdm09的危险因素($P<0.05$)。见表3。

以基因型AA为暴露因素,基因型AG+GG为非暴露因素的隐性遗传模型(AA vs. AG+GG)的异质性检验结果显示,该模型异质性 I^2 为46%($P=0.16$, $I^2=46%$),采用固定效应模型,模型具有统计学意义(AA vs. AG+GG: $OR=4.38$, 95%CI: 1.67~11.48, $P=0.003$)。AA基因型的携带者感染A(H1N1)pdm09的可能性为AG+GG基因型携带者的4.38倍。按照人种进行的亚组分析结果显示,AA基因型是墨西哥人种感染A(H1N1)pdm09的危险因素($P<0.05$)。见表3。

表1 肿瘤坏死因子- α 原始研究的基本特征

SNP位点	第一作者(年份)	地区	病例组	对照组	基 因 型								HWE (P值)	NOS 评分		
					病例组			对照组			病例组				对照组	
					GG	GA	AA	GG	GA	AA	G	A			G	A
TNF- α -238 (rs361525)	Antonopoulou(2012) ^[8]	希腊	109	108	96	12	1	104	4	0	204	14	212	4	0.845	7
	Morales-García(2012) ^[9]	墨西哥	52	176	44	2	6	156	19	1	90	14	331	21	0.616	8
	Martínez-Ocaña(2013) ^[10]	墨西哥	65	46	55	10	0	46	0	0	120	10	92	0	1.000	7
	García-Ramírez(2015) ^[11]	墨西哥	145	360	129	14	4	319	36	5	272	22	674	46	0.002	8
TNF- α -308 (rs1800629)	Antonopoulou(2012) ^[8]	希腊	109	108	87	19	3	92	14	2	193	25	198	18	0.112	7
	Morales-García(2012) ^[9]	墨西哥	44	176	41	0	3	166	0	10	82	6	332	20	0.000	8
	Martínez-Ocaña(2013) ^[10]	墨西哥	65	46	64	1	0	42	4	0	129	1	88	4	0.758	7
	García-Ramírez(2015) ^[11]	墨西哥	145	360	135	10	0	333	26	1	280	10	692	28	0.521	8
TNF- α -376 (rs1800750)	Antonopoulou(2012) ^[8]	希腊	109	108	107	2	0	107	1	0	216	2	215	1	0.961	7
	Morales-García(2012) ^[9]	墨西哥	44	176	35	2	7	167	4	5	72	16	338	14	0.000	8
	García-Ramírez(2015) ^[11]	墨西哥	145	360	139	6	0	349	11	0	284	6	709	11	0.768	8

注:SNP:单核苷酸多态性;HWE:哈温伯格平衡定律;NOS:Newcastle-Ottawa Scale评分

表2 趋化因子受体原始研究的基本特征 CCR原始研究的基本特征

SNP位点	第一作者(年份)	地区	病例组	对照组	基 因 型								HWE (P值)	NOS 评分		
					病例组			对照组			病例组				对照组	
					WT/WT	WT/ Δ 32	Δ 32/ Δ 32	WT/WT	WT/ Δ 32	Δ 32/ Δ 32	WT	Δ 32			WT	Δ 32
CCR5 Δ 32 (rs333)	Falcon(2015) ^[12]	西班牙	11	160	7	3	1	141	17	2	17	5	299	21	0.092	7
	Maestri(2015) ^[13]	巴西	156	174	148	8	0	160	13	1	304	8	333	15	0.829	8
	Sironi(2014) ^[14]	意大利	8	21	21	0	0	7	1	0	42	0	15	1	0.000	6
	Keynan(2010) ^[15]	加拿大	2	3	0	2	0	0	3	0	2	2	3	3	0.114	7

注:SNP:单核苷酸多态性;HWE:哈温伯格平衡定律;NOS:Newcastle-Ottawa Scale评分

以基因型 AA + AG 为暴露因素, 基因型 GG 为非暴露因素, 针对显性遗传模型 (AA + AG vs. GG) 的异质性检验结果显示, 该模型异质性 I^2 略高于 50% ($P=0.09, I^2=53%$), 采用随机效应模型, 结果显示差异无统计学意义 (AA + AG vs. GG; $OR=1.86, 95\%CI: 0.86 \sim 4.01, P=0.11$)。亚组分析的结果显示, 基因型 AA + AG 是高加索人种感染 A (H1N1)pdm09 的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3, 图 3。

(2) rs1800629 与 A (H1N1)pdm09 易感性的关联分析: 分别进行 rs1800629 位点等位基因模型 (A vs. G)、共显性遗传模型 (AA vs. GG)、隐性遗传模型 (AA vs. AG + GG)、显性遗传模型 (AA + AG vs. GG) 的 Meta 分析, 结果显示 rs1800629 A vs. G ($OR=1.06, 95\%CI: 0.70 \sim 1.60, P=0.77$)、AA vs. GG ($OR=1.27, 95\%CI: 0.46 \sim 3.48, P=0.64$)、AA vs. GG ($OR=1.25, 95\%CI: 0.46 \sim 3.42, P=0.67$)、AA +

AG vs. GG ($OR=1.04, 95\%CI: 0.66 \sim 1.65, P=0.86$) 均与人群感染 A (H1N1)pdm09 无显著相关性; 按照人种分类的亚组分析的结果也未发现此位点与患 A (H1N1)pdm09 的风险之间的关联 ($P>0.05$)。见表 3。

(3) rs1800750 与 A (H1N1)pdm09 易感性的关联分析: 对纳入的 rs1800750 的相关研究中, 有 2 篇原始研究未检测到 AA 基因型^[8, 11], 因此针对共显性遗传模型 (AA vs. GG) 和隐性遗传模型 (AA vs. AG + GG) 进行分析时, 最后仅 1 篇文献在此模型中起作用^[10], 该文献结果显示 AA 基因型的携带者感染 A (H1N1)pdm09 的可能性分别为 GG 基因型、AG + GG 携带者的 6.68、6.47 倍 (AA vs. GG; $OR=6.68, 95\%CI: 2.00 \sim 22.27, P=0.002$; AA vs. AG + GG; $OR=6.47, 95\%CI: 1.95 \sim 21.51, P=0.002$)。

针对显性遗传模型 (AA + AG vs. GG) 的 Meta 分析结果显示, 基因型 AA + AG 可能是人群感染

表 3 肿瘤坏死因子- α 、趋化因子受体-5 各 SNP 的 Revman 结果

SNP 位点	模型比较	OR 值(95%CI)	P 值	I ² 值(%)	Phet	模型	Begger 检验(P, 值)	Egger 检验(P, 值)
rs361525	A vs. G	2.25(1.09 ~ 4.65)	0.03	58	0.07	随机效应随机	0.089	0.105
	AA vs. GG	4.34(1.65 ~ 11.41)	0.003	43	0.18	固定效应非随机	1.000	0.660
	AA vs. AG + GG	4.38(1.67 ~ 11.48)	0.003	46	0.16	固定效应非随机	1.000	0.679
	AA + AG vs. GG	1.86(0.86 ~ 4.01)	0.11	53	0.09	随机效应随机	0.089	0.051
rs1800629	A vs. G	1.06(0.70 ~ 1.60)	0.77	20	0.29	固定效应非随机	0.308	0.143
	AA vs. GG	1.27(0.46 ~ 3.48)	0.64	0	0.94	固定效应非随机	1.000	0.693
	AA vs. AG + GG	1.25(0.46 ~ 3.42)	0.67	0	0.95	固定效应非随机	1.000	0.635
	AA + AG vs. GG	1.04(0.66 ~ 1.65)	0.86	18	0.30	固定效应非随机	0.308	0.257
rs1800750	A vs. G	2.71(0.95 ~ 7.77)	0.06	58	0.09	随机效应随机	1.000	0.696
	AA vs. GG	6.68(2.00 ~ 22.27)	0.002	-	-	固定效应非随机	-	-
	AA vs. AG + GG	6.47(1.95 ~ 21.51)	0.002	-	-	固定效应非随机	-	-
	AA + AG vs. GG	2.42(1.24 ~ 4.71)	0.01	34	0.22	固定效应非随机	0.296	0.362
rs333	$\Delta 32$ vs. WT	0.69(0.13 ~ 3.55)	0.66	75	0.008	随机效应随机	1.000	0.795
	$\Delta 32/\Delta 32$ vs. WT/WT	2.18(0.07 ~ 72.67)	0.66	66	0.08	随机效应随机	1.000	-
	$\Delta 32/\Delta 32$ vs. $\Delta 32$ /WT + WT/WT	1.99(0.08 ~ 48.32)	0.67	73	0.11	随机效应随机	1.000	-
	$\Delta 32/\Delta 32 + \Delta 32$ /WT vs. WT/WT	0.97(0.17 ~ 5.40)	0.97	73	0.02	随机效应随机	1.000	-

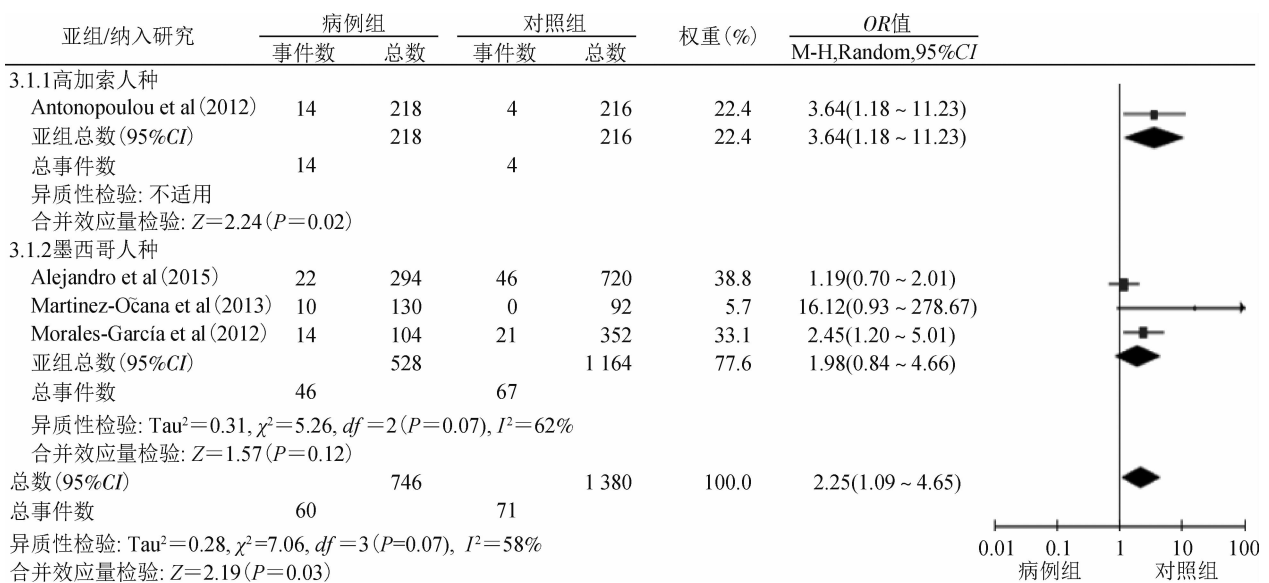


图 2 rs361525 基因多态性与 A (H1N1)pdm09 易感性的森林图 (A vs. G)

A (H1N1) pdm09 的危险因素 (AA + AG vs. GG: $OR=2.42, 95\%CI: 1.24 \sim 4.71, P=0.01$)。见图4。

等位基因模型 (A vs. G) 的结果无统计学意义 ($OR=2.71, 95\%CI: 0.95 \sim 7.77, P=0.06$)。此位点按照人种分类后文献过少, 因此未进行亚组分析。

3. rs333 的 Meta 分析结果: 共 4 项研究报道了 rs333 位点, 包括病例组 (严重病例) 177 例, 对照组 (轻症病例) 358 例。Meta 分析结果显示 $\Delta 32$ vs. WT ($OR=0.69, 95\%CI: 0.13 \sim 3.55, P=0.66$)、 $\Delta 32/\Delta 32$ vs. WT/WT ($OR=2.18, 95\%CI: 0.07 \sim 72.67, P=0.66$)、 $\Delta 32/\Delta 32$ vs. $\Delta 32/WT + WT/WT$ ($OR=1.99, 95\%CI: 0.08 \sim 48.32, P=0.67$)、 $\Delta 32/\Delta 32 + \Delta 32/WT$ vs. WT/WT ($OR=0.97, 95\%CI: 0.17 \sim 5.40, P=0.97$) 均为阴性结果, 即 CCR5 $\Delta 32$ 遗传变异与 H1N1 型流感严重程度无关。见表3。

4. 敏感性分析与发表偏倚: 由于各个位点纳入的文章数量不多, 因此本研究采取的是排除各位点中, 不符合哈温伯格定律 ($HWE < 0.05$) 的相关原始文献的方法进行敏感性分析。敏感性分析的结果显示, 仅 rs1800750 位点的结果发生了改变, 在排除 Morales-García 等^[9] 的文章后, 该位点 AA + AG vs.

GG 无统计学意义 ($OR=2.42, 95\%CI: 1.24 \sim 4.71, P=0.43$), 表明该结果不稳定。本研究的 Begger's 和 Egger's 检验分析结果显示, 各文献之间未发现发表偏倚 ($P > 0.05$), 见表3。

讨 论

本研究发现, 针对 rs361525 来说, 具有等位基因 A 或者 AA 基因型是感染 A (H1N1) pdm09 的危险因素 ($P < 0.05$): 具有等位基因 A 的个体感染 H1N1 的风险是对照组的 2.25 倍; 具有 AA 基因型的个体感染 H1N1 的风险甚至是 GG 基因型个体的 4 倍以上。此前的一些研究发现, 不同人种对于疾病的易感性可能存在差异^[16-17], 因此本文还进行了分人种的亚组分析。针对不同的人种, 结果显示, 等位基因 A 是高加索人种感染 A (H1N1) pdm09 的危险因素 ($P < 0.05$); AA 基因型是墨西哥人种感染 A (H1N1) pdm09 的危险因素 ($P < 0.05$); 尽管显性遗传模型 (AA + AG vs. GG) 的总分析结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但此模型的亚组分析表明, 基因型 AA + AG 是高加索人种感染 A (H1N1) pdm09 的危险因素 ($P < 0.05$), 因此, 人种可能是此模型总分析结果的

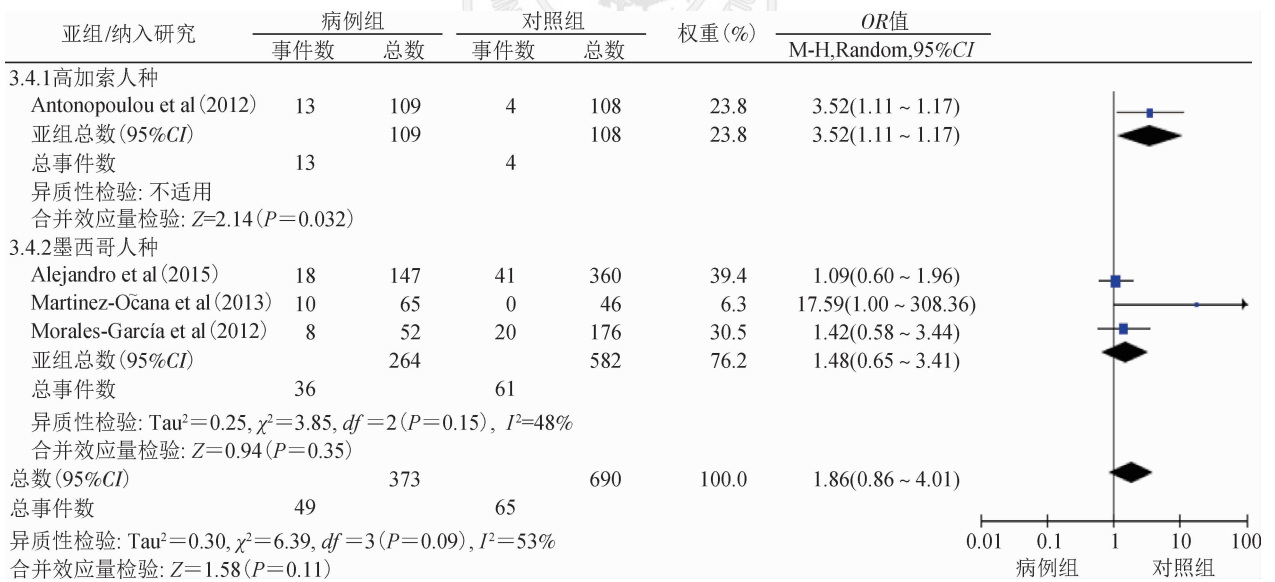


图3 rs361525 基因多态性与 A(H1N1)pdm09 易感性的森林图 (AA + AG vs. GG)

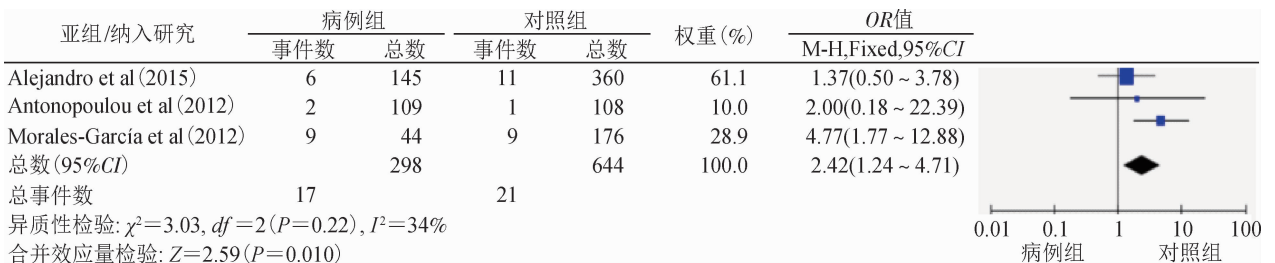


图4 rs1800750 基因多态性与 A(H1N1)pdm09 易感性的森林图 (AA + AG vs. GG)

一个混杂因素,也可能是模型分析时导致异质性的原因之一。

对于 rs1800750 位点来说,显性遗传模型(AA+AG vs. GG)的 Meta 分析结果表明,基因型 AA+AG 可能是人群感染 A(H1N1)pdm09 的危险因素($P < 0.05$),共显性遗传模型(AA vs. GG)以及隐性遗传模型(AA vs. AG+GG)中,部分原始文献的研究对象未检测到 AA 基因型,因而导致这 2 个模型最终均只有 Morales-García 等^[9]的文章起作用,2 个模型的结果均显示,相对于 AA 基因型的人群更易感染 H1N1 型流感。

针对目前国际上已发表的 CCR5Δ32 与流感相关的文献进行 Meta 分析后,结果显示尚未发现此位点与 A(H1N1)pdm09 严重程度之间的联系。4 个基因模型的异质性均较大($I^2 > 50%$),均采用随机模型进行 Meta 分析,可能是由于该位点的原始文献的研究人群来自于不同国家,且 Maestri 等^[13]的单篇原始研究针对的也是混合人种,研究对象人种差异较大;此外,原始研究对象的年龄差异(Sironi 等^[14]的研究未对研究对象年龄进行描述)也可能是导致合并结果异质性较高的原因之一。

在对纳入文献进行敏感性分析时,结果显示,rs1800750 位点在排除 Morales-García 等^[9]文章后,显性遗传模型(AA+AG vs. GG)变成了无统计学意义($P = 0.43$),可能就是纳入群体的该位点基因遗传不平衡导致了该结果的不稳定(哈温伯格定律 $P < 0.05$)。由于几篇原始文献对于 PCR 的检测方法的描述并没有特别详细,我们不排除不同的文献对于感染病毒的检测方法具有一些细微差异的可能性,这也可能是对此项结果产生影响的原因之一。

从检索到的文献来看,目前 TNF- α 、CCR5 与 A(H1N1)pdm09 之间的关联存在争议性,这也是本研究目的所在。尽管本研究进行了 4 个位点的 Meta 分析,发现了部分相关位点的突变对于 A(H1N1)pdm09 的感染产生了影响,也尽可能对于能够进行亚组分析的位点进行了不同人群的分析,使结果更有针对性。但本研究仍有局限性,因为在中文数据库中未检索到相关文章,只纳入了英文文献;由于研究参与者的语种所限,也未能纳入其他语种的高质量文献。此外,从总体的文献检索来看,国际上目前对于 TNF- α 、CCR5 与 A(H1N1)pdm09 之间关联的研究并不多,研究的样本量并不大;由于纳入的原始文献按人种分亚组后过少,rs1800750、rs333 纳入的文献未进行亚组分析,合并的结果可能受人种的影

响;由于纳入文献未涉及亚洲人种,研究结果的公共卫生意义也具有一定局限性。

综上所述,TNF- α 的基因多态性与 A(H1N1)pdm09 的发病风险可能具有相关性,rs361525 位点具有等位基因 A 或者 AA 基因型,或 rs1800750 位点具有基因型 AA+AG 是感染 A(H1N1)pdm09 的危险因素。但今后仍需要更多大样本量、设计严谨的科学研究进一步证实相关结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3 (9): 745-756. DOI: 10.1038/nri1184.
- [2] Liu N, Liu GJ, Liu J. Genetic association between TNF- α promoter polymorphism and susceptibility to squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and melanoma: A Meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (32): 53873-53885. DOI: 10.18632/oncotarget.17179.
- [3] Rasmussen SK, Urhammer SA, Jensen JN, et al. The -238 and -308 G→A polymorphisms of the tumor necrosis factor α gene promoter are not associated with features of the insulin resistance syndrome or altered birth weight in Danish Caucasians [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 (4): 1731-1734. DOI: 10.1210/jcem.85.4.6563.
- [4] Bayley JP, Ottenhoff TH, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? [J]. Genes Immun, 2004, 5 (5): 315-329. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055.
- [5] Baran W, Szeptietowski JC, Mazur G, et al. A-308 promoter polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene does not associate with the susceptibility to psoriasis vulgaris. No difference either between psoriasis type I and type II patients [J]. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2006, 15(3): 113-118.
- [6] Sanchooli J, Sanadgol N, Arababadi MK, et al. CCR5 plays important roles in hepatitis B infection [J]. Viral Immunol, 2014, 27(1): 2-6. DOI: 10.1089/vim.2013.0067.
- [7] Ghorban K, Dadmanesh M, Hassanshahi G, et al. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immune system-related diseases? [J]. Inflammation, 2013, 36 (3): 633-642. DOI: 10.1007/s10753-012-9585-8.
- [8] Antonopoulou A, Baziaka F, Tsaganos T, et al. Role of tumor necrosis factor gene single nucleotide polymorphisms in the natural course of 2009 influenza A H1N1 virus infection [J]. Int J Infect Dis, 2012, 16 (3): e204-208. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.11.012.
- [9] Morales-García G, Falfán-Valencia R, García-Ramírez RA, et al. Pandemic influenza A/H1N1 virus infection and TNF, LTA, IL1B, IL6, IL8, and CCL polymorphisms in Mexican population: a case-control study [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 299. DOI: 10.1186/1471-2334-12-299.
- [10] Martínez-Ocaña J, Olivo-Díaz A, Salazar-Domínguez T, et al. Plasma cytokine levels and cytokine gene polymorphisms in Mexican patients during the influenza pandemic A(H1N1)pdm09 [J]. J Clin Virol, 2013, 58(1): 108-113. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.05.013.
- [11] García-Ramírez RA, Ramírez-Venegas A, Quintana-Carrillo R, et al. TNF, IL6, and IL1B polymorphisms are associated with severe influenza A (H1N1) virus infection in the Mexican population [J]. PLoS One, 2015, 10 (12): e0144832. DOI: 10.1371/journal.pone.0144832.
- [12] Falcon A, Cuevas MT, Rodríguez-Frandsen A, et al. CCR5 deficiency predisposes to fatal outcome in influenza virus infection [J]. J Gen Virol, 2015, 96 (8): 2074-2078. DOI: 10.1099/vir.0.000165.
- [13] Maestri A, dos Santos MC, Ribeiro-Rodrigues EM, et al. The CCR5Δ32 (rs333) polymorphism is not a predisposing factor for severe pandemic influenza in the Brazilian admixed population [J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 326. DOI: 10.1186/s13104-015-1299-1.
- [14] Sironi M, Cagliani R, Pontremoli C, et al. The CCR5Δ32 allele is not a major predisposing factor for severe H1N1pdm09 infection [J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 504. DOI: 10.1186/1756-0500-7-504.
- [15] Keynan Y, Juno J, Meyers A, et al. Chemokine receptor 5 Δ 32 allele in patients with severe pandemic (H1N1) 2009 [J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(10): 1621-1622. DOI: 10.3201/eid1610.100108.
- [16] Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell Anemia Hemoglobin [J]. Nature, 1956, 178(4537): 792-794. DOI: 10.1038/178792a0.
- [17] Wu QY, Zhang J, Zhu PR, et al. The susceptibility of FSHB-211G>T and FSHR G-29A, 919A>G, 2039A>G polymorphisms to men infertility: an association study and Meta-analysis [J]. BMC Med Genet, 2017, 18: 81. DOI: 10.1186/s12881-017-0441-4.

(收稿日期: 2020-02-09)
(本文编辑: 李银鸽)