

MMP-3 rs3025058 和 IL-6 rs1800795 单核苷酸多态性与特发性脊柱侧凸相关性的 Meta 分析

周传坤¹, 高书涛², 王 鹏¹, 李鹏斌¹, 何精选¹, 邹 凯¹

(1 长江航运总医院骨科 430010 武汉市; 2 新疆医科大学第一附属医院脊柱外科 830054 乌鲁木齐市)

【摘要】目的:探讨基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)rs3025058 和白介素-6(interleukin-6, IL-6)rs1800795 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与特发性脊柱侧凸(idiopathic scoliosis, IS)易感性的相关性。**方法:**计算机检索 Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Databases@Ovid(OVID)、中国期刊数据库(CNKI)和万方数据库, 检索时间为建库到 2017 年 7 月 31 日。搜集关于 MMP-3 rs3025058 和 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 易感性关系的病例-对照研究文献, 纳入文献的方法学质量采用纽卡斯尔渥太华量表进行评价。提取各研究中 MMP-3 rs3025058 和 IL-6 rs1800795 位点的等位基因频数及不同基因型频数, 用 Revman 5.3 软件进行统计分析, 计算出不同遗传模型的比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI)。并按照人种将纳入人群分为亚洲人种和高加索人种两个亚组进行分析。**结果:**共纳入 7 篇文献, 6 篇为英文文献, 1 篇为中文文献, 方法学质量评价 7 篇文献均在 5 颗星以上。7 篇文献共包括 1349 例 IS 患者(IS 组)和 1609 例对照(对照组)。Meta 分析结果显示, MMP-3 rs3025058 SNP 的等位基因 5A 和基因型 5A5A 与 IS 易感性有关[5A vs. 6A, OR=1.18, 95%CI: 1.03~1.35, $P=0.01$; 5A5A vs. 6A6A, OR=1.68, 95%CI: 1.23~2.30, $P=0.001$; 5A5A vs. 5A6A+6A6A, OR=1.64, 95%CI: 1.08~2.47, $P=0.02$]。亚组分析结果显示在亚洲人群中, 5A5A vs. 6A6A, OR=1.85, 95%CI: 1.13~3.02, $P=0.01$; 5A5A vs. 5A6A+6A6A, OR=1.81, 95%CI: 1.11~2.97, $P=0.02$ 。在高加索人群中, 5A vs. 6A, OR=1.22, 95%CI: 1.00~1.49, $P=0.05$; 5A5A vs. 6A6A, OR=1.57, 95%CI: 1.05~2.36, $P=0.003$ 。IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 易感性没有关联[C vs. G, OR=0.71, 95%CI: 0.38~1.30, $P=0.27$]。**结论:**MMP-3 rs3025058 位点的等位基因 5A 和基因型 5A5A 与 IS 的易感性存在相关性, 尤其是在高加索人群中; IL-6 rs1800795 位点的基因多态性与 IS 的发病无明显相关。

【关键词】特发性脊柱侧凸; 基质金属蛋白酶-3; 白介素-6; 基因多态性; Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.03.05

中图分类号: R682.3, Q347 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2018)-03-0219-09

Association between MMP-3 rs3025058/IL-6 rs1800795 single nucleotide polymorphisms and idiopathic scoliosis: a Meta-analysis/ZHOU Chuankun, GAO Shutao, WANG Peng, et al/Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2018, 28(3): 219-227

【Abstract】 Objectives: To explore whether IL-6 rs1800795 and MMP-3 rs3025058 single nucleotide polymorphisms(SNP) are associated with the susceptibility to idiopathic scoliosis(IS). **Methods:** Databases including Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Databases@Ovid(OVID), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang databases were used to collect case-control studies which evaluated the association between IL-6 rs1800795 and MMP-3 rs3025058 SNP from inception to July 31, 2017. The quality of the included literatures was evaluated by Newcastle-Ottawa Scale. After the data of the allelic frequency and genotypic frequency among the SNPs were abstracted, both overall and stratified(by population) Meta-analyses were performed by Revman 5.3 software. Summary odd ratios(OR) and corresponding 95% confidence intervals(95% CI) were estimated in allelic and genotypic comparisons. Besides, subgroup analysis between Caucasian and Asian populations was conducted according to ethnicity. **Results:** Six English literatures and one Chinese literature were included, methodological quality assessment of all which were more than or equal to 5 stars.

第一作者简介: 男(1988-), 医学硕士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (027)82451652 E-mail: 1049695080@qq.com

通讯作者: 邹凯 E-mail: 10832248@qq.com

Seven studies meeting the inclusion criteria contained 1349 cases and 1609 controls for Meta-analysis. The results showed allele 5A and genotype 5A5A of MMP-3 rs3025058 were significantly associated with IS: 5A vs. 6A, OR=1.18, 95%CI: 1.03-1.35, $P=0.01$; 5A5A vs. 6A6A, OR=1.68, 95%CI: 1.23-2.30, $P=0.001$; 5A5A vs. 5A6A+6A6A, OR=1.64, 95%CI: 1.08-2.47, $P=0.02$. When stratified into Caucasian and Asian populations, there was significant association in both populations, but the results in Caucasian population were closer to overall: in Asian population, 5A5A vs. 6A6A, OR=1.85, 95%CI: 1.13-3.02, $P=0.01$; 5A5A vs. 5A6A+6A6A, OR=1.81, 95%CI: 1.11-2.97, $P=0.02$; in Caucasian population, 5A vs. 6A, OR=1.22, 95%CI: 1.00-1.49, $P=0.05$; 5A5A vs. 6A6A, OR=1.57, 95%CI: 1.05-2.36, $P=0.003$. But no significant association was detected between IL-6 rs1800795 and IS(C vs. G, OR=0.71, 95%CI: 0.38-1.30, $P=0.27$). **Conclusions:** Our results suggest that the allelic of 5A and genotype 5A5A in MMP-3 rs3025058 are significantly associated with IS susceptibility especially in Caucasian population. Besides, the currently available studies can not supply enough evidence to prove an overall significant association of IL-6 rs1800795 polymorphism with risk of IS.

[Key words] Idiopathic scoliosis; Matrix metalloproteinase-3; Interleukin-6; Gene polymorphism; Meta-analysis

[Author's address] Department of Orthopedics, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan, 430010, China

特发性脊柱侧凸 (idiopathic scoliosis, IS) 是临床上常见的脊柱三维畸形, 约占全部脊柱侧凸的 80%。关于 IS 的发病机制至今尚不明确, 学者们分别从组织形态学改变、生物大分子水平及基因水平三个层面进行了研究, 相继提出了很多假说, 主要包括遗传因素^[1,2]、骨骼肌肉系统生长发育不均衡^[3,4]、激素水平和代谢紊乱^[5]等。目前研究较热且广为接受的观点是基因水平之基因多态性在 IS 发病过程中发挥着重要作用^[6]。自从 Wu 等^[7]报导了雌激素受体 (ESR) 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 IS 易感性的关系之后, 维生素 D 受体、胰岛素样因子-1、褪黑素受体等基因的 SNP 都被相继研究^[4]。2007 年 Aulisa 等^[8]的研究首次报道了白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 的 SNP 与 IS 的发病易感性相关, 这项研究后来被多位学者重复, 然而得出的结论却大不一致。考虑到每项研究纳入的样本量有限及种族差异明显, 其结论并不足以代表整体情况。本研究采用 Meta 分析的方法, 对已发表的关于 MMP-3 rs3025058 及 IL-6 rs1800795 基因多态性与 IS 关联性研究进行系统综合分析, 以期得到更加真实可靠的结果, 进而科学地评价 IL-6 及 MMP-3 的 SNP 在 IS 发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、Web of Science、Databases@Ovid (OVID)、中国期刊数据库 (CNKI) 和万方数据库。外文数据库检索式为 (scoliosis or idiopathic scoliosis or AIS) and (MMP-3 or IL-6 or rs3025058 or rs1800795) and (polymorphism or variant or mutation); 中文数据库检索词为“脊柱侧凸”、“多态性”、“MMP-3”或“IL-6”。语种不限, 检索时限为从建库到 2017 年 7 月 31 日。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 病例-对照研究; 病例组符合 IS 的诊断标准; 文献能获得全文, 并且病例组和对照组的样本量、基因型、基因频率有具体的数据; 原始文献内容涉及 MMP-3 rs3025058、IL-6 rs1800795 两个位点; 重复发表的文献, 纳入最新发表的文献。

1.2.2 排除标准 综述、评论、个案报道及家系关联性研究; 病例组不符合 IS 诊断, 对照组非健康人群; 基因位点非 rs3025058 及 rs1800795; 样本量、基因型、基因频率数据不完整或无法计算; 同一人群重复研究结果。

1.3 文献筛选

由两位作者分别进行文献的检索、筛选、阅读纳入文献全文, 提取 IS 组和对照组的样本量、基因型及等位基因的例数, 意见不同时通过商讨解决。

1.4 信息提取

由两位作者独立提取以下信息并相互核对:

纳入文献的作者、文献发表年份、种族、样本量、等位基因分布等。信息提取结果如有分歧,通过商讨解决。

1.5 方法学质量评价

两位作者分别利用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表对纳入文献的质量进行评估,量表总共 9 颗星(量表共 8 项,其中“组间可比性”一项最多可以得 2 颗星,其他每项最多 1 颗星),当 ≥ 5 颗星时,可视为质量较高。计算纳入文献中的对照组基因频率是否符合哈代-温伯格遗传平衡定律(Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE)。若 $P < 0.05$,则表明对照组基因频率分布不符合 HWE;若 $P > 0.05$,则表明对照组基因频率分布符合 HWE。在质量评估过程中如有分歧,通过商讨解决。

1.6 统计分析方法

利用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。分别计算出 MMP-3 rs3025058 和 IL-6 rs1800795 等位基因模型(rs3025058:5A vs. 6A;rs1800795: C vs. G)、共显性模型(rs3025058:5A5A vs. 6A6A,5A6A vs. 6A6A;rs1800795:CC vs. GG, CG vs. GG)、显性模型(rs3025058:5A5A,5A6A vs. 6A6A,rs1800795:CC,CG vs. GG)及隐性模型(rs3025058:5A5A vs. 5A6A+6A6A;rs1800795: CC vs. CG+GG)的比值比(odds ratios, OR)及 95%的可信区间(confidence intervals, CI)。按照人种将纳入人群分为亚洲人种和高加索人种两个亚组进行分析。异质性用 I^2 来评估:当 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,说明异质性较小,采用固定效应模型(fixed-effect model, FM);当 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 时,说明异质性较大,采用随机效应模型(Random-effect Model, RM)。当纳入文献数量 ≥ 10 篇时,利用 Begg's 漏斗图来检测发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本情况

共检索到 66 篇相关文献,去除重复文献后剩下 43 篇,通过阅读全文,得到 8 篇文献符合标准。仔细阅读文献后发现 Nikolova 等在 2016 年发表在 Spine 杂志上的论文与 2015 年发表在 Analytical Cellular Pathology 杂志上的论文数据有部分重叠。按照纳入和排除标准,选用最新发表的论文。最终有 7 篇高质量文献符合标准,其中包括 6 篇英文论著^[8-13]和 1 篇中文博士研究生毕业

论文^[14]。文献筛选流程如图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献的质量由 NOS 量表评价,量表总共 9 颗星(http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp),7 篇文献的研究质量评分均在 5 颗星以上(表 2),整体质量较高。所有纳入研究均为病例对照研究,且均符合纳入标准及排除标准。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 MMP-3 rs3025058 SNP 与 IS 的关联 纳入的 7 篇文献中,有 5 篇^[8-12]研究了 MMP-3 rs3025058 SNP 与 IS 的关联性。Meta 分析结果显示等位基因模型(5A vs. 6A)、共显性模型(5A5A vs. 6A6A)及隐性模型(5A5A vs. 5A6A+6A6A)与 IS 的易感性有相关性(图 2、3)。共显性模型(5A6A vs. 6A6A)及显性模型(5A5A+5A6A vs. 6A6A)与 IS 的易感性无明显相关性。亚组分析结果显示,在亚洲人群中,共显性模型(5A5A vs. 6A6A)及隐性模型(5A5A vs. 5A6A+6A6A)与 IS 的易感性有关联;在高加索人群中,共显性模型(5A5A vs. 6A6A)与 IS 的易感性有相关性。具体结果见表 3。

2.3.2 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的关联 纳入的 7 篇文献中,有 6 篇介绍了 IL-6 rs1800795 这一位点与 IS 的关联性分析。Meta 分析结果显示各种遗传模型下,IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的关

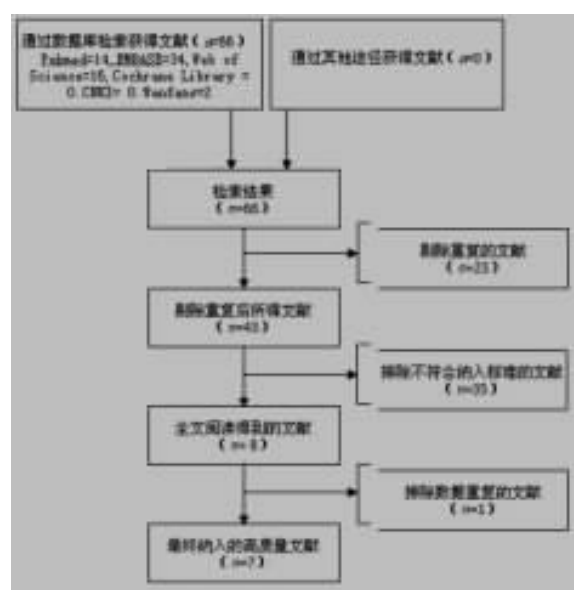


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram of the study selection process

2.4 敏感性分析及发表偏倚评估

纳入各项研究的 HWE 检测结果显示 Sui 等^[9]和 Aulisa 等^[8]的研究不符合 HWE 定律,去除这两

[illegible]

项研究中的任意一项或同时去除, Meta 分析结果并没有发生明显改变。在 IL-6 rs1800795 SNP 的 Meta 分析过程中, 检测到了明显的异质性, 通过逐一去除各项研究的方式, 发现异质性主要来源于 Morocz 等^[11]的研究。由于纳入的文献不足 10

篇, 本研究未检测发表偏倚。

3 讨论

MMP 是一类锌依赖的内肽酶, 在骨组织中主要由破骨细胞和成骨细胞中合成并释放, 能够降

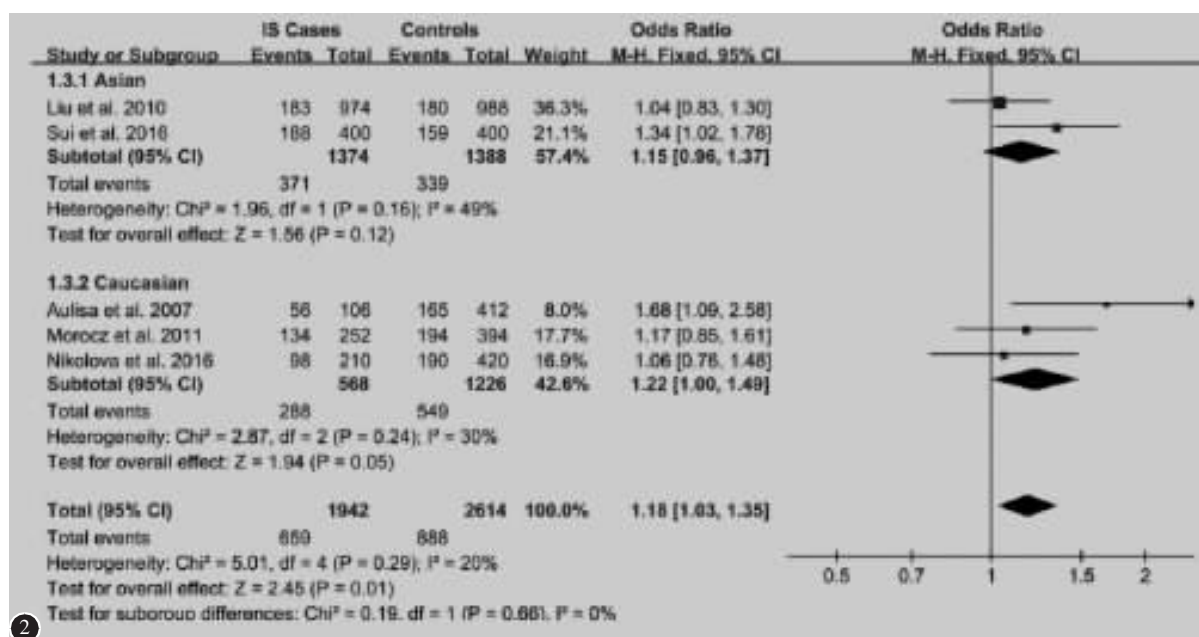


图2 MMP-3 rs3025058 单核苷酸多态性与特发性脊柱侧凸关联的森林图(5A vs. 6A)

Figure 2 Forest plot of the association between MMP-3 rs3025058 SNP and IS risk for the allelic comparison (5A vs. 6A)

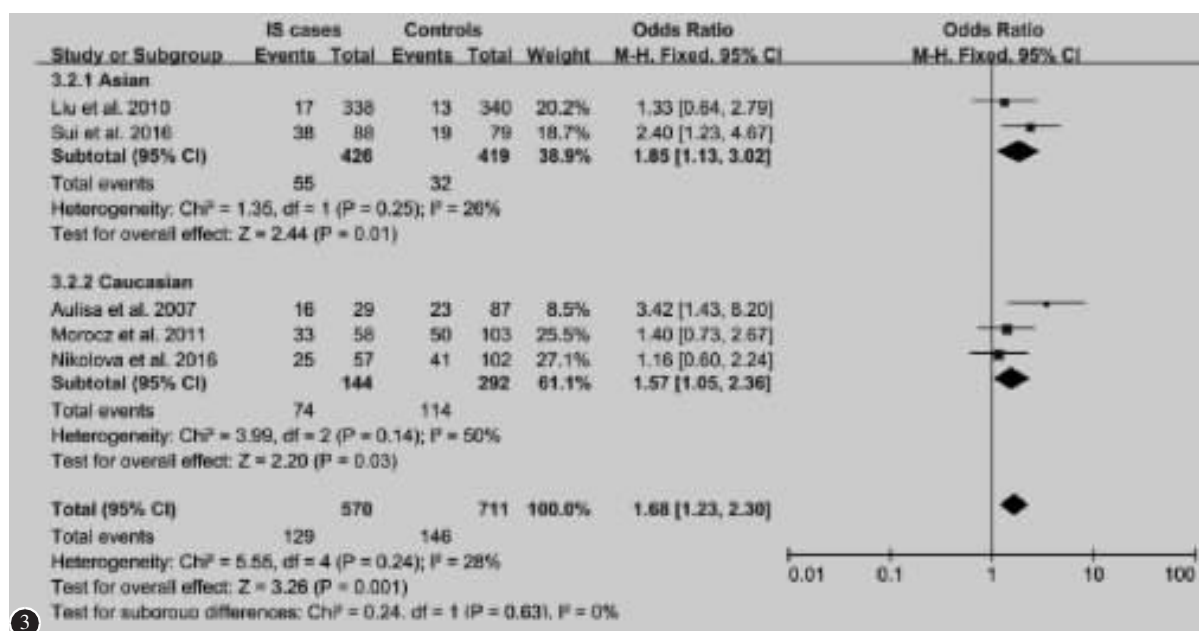


图3 MMP-3 rs3025058 单核苷酸多态性与特发性脊柱侧凸关联的森林图(5A5A vs. 6A6A)

Figure 3 Forest plot of the association between MMP-3 rs3025058 SNP and IS risk for the allelic comparison (5A5A vs. 6A6A)

表 3 MMP-3 rs3025058 和 IL-6 rs1800795 多态性与特发性脊柱侧凸易感性的 Meta 分析结果

Table 3 The analysis results of of genetic models on the association of MMP-3 rs3025058 and IL-6 rs1800795 polymorphism with IS

等位基因和基因型 Allele gene and genotype	比值比 Odds ratio	95%可信区间 95% confidence interval	P^a	模型 Model	异质性(I^2) ^b Heterogeneity(I^2) ^b
MMP-3 rs3025058					
总体 Total					
5A vs. 6A	1.18	1.03-1.35	0.01	FEM	20
5A5A vs. 6A6A	1.68	1.23-2.30	0.001	FEM	28
5A6A vs. 6A6A	1.04	0.86-1.27	0.67	FEM	0
5A5A+5A6A vs. 6A6A	1.12	0.93-1.35	0.22	FEM	0
5A5A vs. 5A6A+6A6A	1.64	1.08-2.47	0.02	REM	55
亚洲人 Asian					
5A vs. 6A	1.15	0.96-1.37	0.12	FEM	49
5A5A vs. 6A6A	1.85	1.13-3.02	0.01	FEM	26
5A6A vs. 6A6A	1.02	0.81-1.29	0.89	FEM	0
5A5A+5A6A vs. 6A6A	1.08	0.86-1.35	0.51	FEM	0
5A5A vs. 5A6A+6A6A	1.81	1.11-2.97	0.02	REM	12
高加索人 Bulgarian					
5A vs. 6A	1.22	1.00-1.49	0.05	FEM	30
5A5A vs. 6A6A	1.57	1.05-2.36	0.03	FEM	50
5A6A vs. 6A6A	1.10	0.78-1.55	0.59	FEM	12
5A5A+5A6A vs. 6A6A	1.22	0.88-1.68	0.24	FEM	0
5A5A vs. 5A6A+6A6A	1.59	0.83-3.05	0.16	REM	72
IL-6 rs1800795					
总体 Total					
C vs. G	0.71	0.38-1.30	0.27	REM	81
CC vs. GG	0.33	0.07-1.48	0.15	REM	90
CG vs. GG	0.79	0.47-1.32	0.37	RRM	52
CC+CG vs. GG	0.71	0.37-1.39	0.32	REM	74
CC vs. CG+GG	0.41	0.13-1.29	0.13	REM	84
亚洲人 Asian					
C vs. G	1.31	0.52-3.28	0.57	REM	0
CC vs. GG	NA	NA	NA	NA	NA
CG vs. GG	1.31	0.52-3.30	0.56	REM	0
CC+CG vs. GG	1.31	0.52-3.30	0.56	REM	0
CC vs. CG+GG	NA	NA	NA	NA	NA
高加索人 Bulgarian					
C vs. G	0.57	0.27-1.22	0.15	REM	92
CC vs. GG	0.33	0.07-1.48	0.15	REM	90
CG vs. GG	0.68	0.35-1.33	0.26	REM	77
CC+CG vs. GG	0.56	0.23-1.32	0.19	REM	74
CC vs. CG+GG	0.41	0.13-1.29	0.13	REM	84

注: NA: 不可用; REM: 随机效应模型; FEM: 固定效应模型; P^a : 总体效应评估 Z 检验值 ($P < 0.05$ 认为差异有统计学意义); (I^2)^b: I^2 统计量 ($I^2 = 0$, 表明无异质性; $I^2 = 25\%$, 表明轻度异质性; $I^2 = 50\%$, 表明中度异质性; $I^2 = 75\%$, 表明高度异质性)

Note: NA, not available; REM: random-effect model; FEM: fixed effect model; P^a corresponding to the Z test for the summary effect estimate ($P < 0.05$ considered statistically significant); Guideline for the interpretation of the I^2 statistic: $I^2 = 0$ no heterogeneity, $I^2 = 25\%$ low heterogeneity, $I^2 = 50\%$ moderate heterogeneity, and $I^2 = 75\%$ high heterogeneity

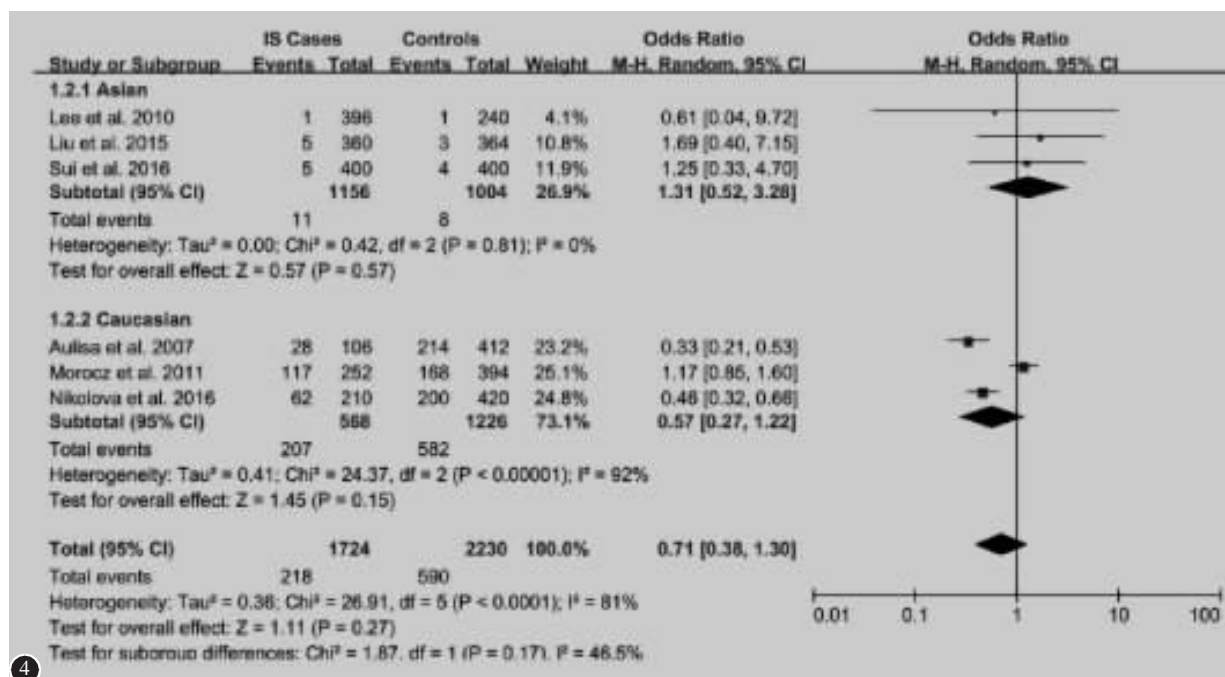


图 4 IL-6 rs1800795 单核苷酸多态性与特发性脊柱侧凸关联的森林图(C vs. G)

Figure 4 Forest plot of the association between MMP-3 rs3025058 SNP and IS risk for the allelic comparison(C vs. G)

解多种细胞外基质成分^[15],而 MMP-3 是 MMP 家族中的一重要成员。Takahashi 等^[16]的研究认为 MMP-3 启动子序列中的 5A 等位基因是腰椎退变性疾病危险因素。Sobajima 等^[17]发现 MMP-3 在兔退变的椎间盘模型中表达量显著增高,同时 Bachmeier 等^[18]发现 MMP-3 在人退变的椎间盘样本中也呈高水平表达。提示 MMP-3 在椎间盘退变中发挥着重要作用。

IL-6 是一种来源广泛并且具有多种功能的因子,其主要功能是介导炎症反应^[19]。Burke 等^[20]的研究发现在突出的椎间盘细胞中 IL-6 的表达量明显增加,认为 IL-6 在椎间盘组织中通过刺激炎症细胞聚集并释放大量炎症介质参与椎间盘退变,并引起腰痛。可以看出,IL-6 也在一定程度上参与椎间盘退变的发病机理。

2014 年 Risbud 等^[21]的研究证实了 MMP-3 与 IL-6 的表达上调能够促进椎间盘的软骨终板及髓核退变。有研究^[22]发现 AIS 患者侧凸区域较正常区域更易发生椎间盘退变,间接提示 MMP-3 与 IL-6 可能主要通过椎间盘退变参与脊柱侧凸的发生。Aulisa 等^[8]的研究结论也支持这一假说。

Aulisa 等^[8]在 2007 年首次报道了 IL-6 rs1800795 SNP 和 MMP-3 rs3025058 SNP 与 AIS 的发病相关,但是纳入研究的样本量较小。之后来

自不同国家的学者分别进行了重复性研究,并扩大了样本容量,然而得出的结论不尽相同。本研究纳入的 7 篇文献中除了 Nikolova 等^[10]的病例组是 IS 人群,其余 6 篇病例组均为 AIS 人群。在检测异质性的过程中,剔除 Nikolova 等^[10]的研究后,结果并未发生明显改变,所以此处没有实施亚组分析。此外本研所得出的结果与 Zhao 等^[23]的 Meta 分析结果有所不同,究其原因可能是纳入研究的样本量不同,Zhao 等^[23]的 Meta 分析共纳入了 5 项研究,包括 944 个病例和 1017 个对照;本研究纳入了 7 项研究,包括 1349 个病例和 1609 个对照。从统计学上讲,扩大样本量之后的结果应该更加真实可靠。另外,在 Zhao 等^[23]的研究中,作者忽视了 IS 和 AIS 的区别。

本研究对 MMP-3 rs3025058 SNP 与 IS 的关联性进行了 Meta 分析,结果显示,等位基因模型(5A vs. 6A)、共显性模型(5A5A vs. 6A6A)及隐性模型(5A5A vs. 5A6A+6A6A)的合并 OR 值均有统计学意义,提示 MMP-3 rs3025058 位点的等位基因 5A 和基因型 5A5A 与 IS 的易感性存在相关性。在亚组分析中,亚洲人群共显性模型(5A5A vs. 6A6A)及隐性模型(5A5A vs. 5A6A+6A6A)的合并 OR 值均有统计学意义,进一步明确基因型 5A5A 与 IS 的易感性相关。而在高加索

人群中显性模型(5A5A vs. 6A6A)的合并 OR 值具有统计学意义,与总体情况比较一致,提示这种相关性多见于高加索人群,有待进一步研究明确其他人群的相关性情况。值得注意的是,从总体上看该位点等位基因 5A 与 IS 的易感性存在相关性,但在两个亚组中其结果却都显示两者不存在相关性。我们认为,虽然该研究中亚洲人种的两项研究达 1381 例,高加索人种的三项研究达 897 例,但样本量仍然不足,统计学效力仍不高,此种情况下容易出现假阴性。从表 3 可以看出,纳入的五项研究合并后的 OR 值和 95%CI 分别为 1.18、(1.03~1.35),仅仅表明 MMP-3 rs3025058 SNP 与 IS 呈弱相关,但是其可信区间的范围较两个亚组进一步缩小,OR 值更加趋近于真实值,提示总体合并后样本量进一步扩大,统计学效力也逐渐增强,得到的结果相对可靠。我们推断合并后的阳性结果可能主要由于样本量增大及统计学效力增强导致。

本研究中对 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的关联性进行 Meta 分析显示,在总体及亚组中各种遗传模型下合并的 OR 值均无统计学意义,表明 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的发病均无关联。

在分析 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的关联性时,我们检测到了明显的异质性,且异质性主要来源于 Morocz 等^[11]的研究,考虑可能由种族差异及病例数权重导致。我们对该文献进一步仔细阅读分析发现,其研究是在匈牙利人群中开展的,作者报道的危险基因(C)基因频率远远高于其他几项研究,暗示这一现象的发生可能与种族的特异性有关。同时还发现,Morocz 等的研究中病例组 126 例,对照组 197 例,而高加索亚组中的另外两项研究的病例组共计 133 例,对照组共计 366 例,相对来说在该亚组中 Morocz 等研究病例数权重较大,且该研究在研究结论上与另外两项相反,所以很大程度上增加了 Meta 分析的异质性。考虑到 Morocz 等的研究样本容量大,研究质量高,所以本研究并未将其排除。在亚组分析中,亚洲人种亚组的几项研究间没有检测到明显异质性,说明一致性较好。而在 MMP-3 rs3025058 SNP 与 IS 关联性的总体及亚组研究中异质性均较小,提示结果比较可靠。同时亚组分析结果显示危险基因(5A)在亚洲和高加索人种中所占的比例相当。

尽管本文对多项研究结果进行了合并,总体

样本量有所扩大,但是仍存在一些局限性:第一,纳入文献的研究对象只包含东亚和高加索人种,不能反映总体情况;第二,本研究由于纳入文献数量有限(<10 篇)没有对发表偏倚进行检测,同时一些阴性的研究结果不被发表所导致的发表偏倚及语言偏倚均会影响 Meta 分析的结果^[24];第三, Lee 等^[13]和 Liu 等^[12]的病例只包含女性患者, Morocz 等^[11]的研究也未提及性别匹配,但由于 IS 在女性中的发病率较高,所以未匹配的性别问题可能也会影响真实情况;第四,纳入的文献数量有限,样本量不够大,尤其是在进行亚组分析时,每个亚组的样本量更小,也会导致分析结果偏离实际情况。

此外,值得注意的是,尽管 MMP-3 与 IL-6 可能均是主要通过参与椎间盘退变而参与脊柱侧凸的发生^[8],但其 SNP 的 Meta 分析结果却相反, MMP-3 rs3025058 SNP 与 IS 的易感性存在相关性,而 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的易感性无明显相关性,这提示 MMP-3 与 IL-6 虽在参与椎间盘退变中可能相互作用,但在 IS 的发病机制中可能具有相对独立性。同时也可能由于 MMP-3 通过其他途径参与侧凸的发生进而导致了两者基因多态性与 IS 易感相关性不一致。因此本研究虽然通过临床关联性研究的合并得到了相对更加真实可靠的结果,但仍需大量基础研究来探索其具体的发病机理并证实既往研究得出的结论。

综上所述,Meta 分析结果表明 MMP-3 rs3025058 位点的等位基因 5A 和基因型 5A5A 与 IS 的易感性存在相关性,尤其是在高加索人群中,其他人群情况有待进一步关联性研究明确。而 IL-6 rs1800795 SNP 与 IS 的易感性无明显密切关系。

4 参考文献

1. Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis[J]. Eur Spine J, 2012, 21(10): 1905-1919.
2. Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins: a meta-analysis of the literature and report of six cases [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1997, 22(17): 2009-2014; discussion 2015.
3. Mannion AF, Meier M, Grob D, et al. Paraspinal muscle fibre type alterations associated with scoliosis: an old problem revisited with new evidence[J]. Eur Spine J, 1998, 7(4): 289-293.
4. Zoabli G, Mathieu PA, Aubin CE. Back muscles biometry in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine J, 2007, 7(3): 338-

- 344.
5. Gozdzińska A, Jaskiewicz J, Knapik-Czajka M, et al. Association of calcium and phosphate balance, vitamin D, PTH, and calcitonin in patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2016, 41(8): 693–697.
 6. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, et al. The search for idiopathic scoliosis genes[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(6): 679–681.
 7. Wu J, Qiu Y, Zhang L, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(10): 1131–1136.
 8. Aulisa L, Papaleo P, Pola E, et al. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2007, 32(24): 2700–2702.
 9. Sui W, Yang J, Huang Z, et al. Polymorphisms in promoter regions of MMP-3 and IL-6 genes are not associated to adolescent idiopathic scoliosis (AIS) gender bias [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017, 30(3): 559–563.
 10. Nikolova ST, Yablanski VT, Vlaev EN, et al. Association between IL-6 and MMP3 common genetic polymorphisms and idiopathic scoliosis in Bulgarian patients: a case-control study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2016, 41(9): 785–791.
 11. Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2011, 36(2): E123–130.
 12. Liu Z, Tang NL, Cao XB, et al. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2010, 35(18): 1701–1705.
 13. Lee JS, Suh KT, Eun IS. Polymorphism in interleukin-6 gene is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2010, 92(8): 1118–1122.
 14. 刘森. 中国北方汉族人群基因多态性与青少年特发性脊柱侧凸关联研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
 15. Goupille P, Jayson MI, Valat JP, et al. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1998, 23(14): 1612–1626.
 16. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, 83(4): 491–495.
 17. Sobajima S, Shimer AL, Chadderdon RC, et al. Quantitative analysis of gene expression in a rabbit model of intervertebral disc degeneration by real-time polymerase chain reaction[J]. *Spine J*, 2005, 5(1): 14–23.
 18. Bachmeier BE, Nerlich A, Mittermaier N, et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(11): 1573–1586.
 19. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 33–42.
 20. Burke JG, Watson RW, McCormack D, et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(2): 196–201.
 21. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(1): 44–56.
 22. Huber M, Gilbert G, Roy J, et al. Sensitivity of MRI parameters within intervertebral discs to the severity of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(5): 1123–1131.
 23. Zhao J, Yang M, Li M. Association of IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis[J]. *J Genet*, 2016, 95(3): 573–579.
 24. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences[J]. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53(2): 207–216.
- (收稿日期:2017-10-18 末次修回日期:2018-01-26)
(英文编审 郑国权/贾丹彤)
(本文编辑 李伟霞)