

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.09.009

文章编号: 1005- 8982 (2017) 09- 0044- 05

汉族人系统性红斑狼疮和狼疮肾炎与 IL-22 受体基因多态性的关系*

鄢海波, 赵令, 马宁, 姜振宇

(吉林大学第一医院 风湿免疫科, 吉林 长春 130021)

摘要:目的 对汉族人群系统性红斑狼疮患者白细胞介素 22 (IL-22) 受体基因多态性进行研究, 探讨其与系统性红斑狼疮和狼疮肾炎的关系。**方法** 选取 2012 年 1 月 - 2016 年 6 月吉林大学第一医院系统性红斑狼疮患者 360 例和健康者 360 例作为研究对象, 将其分为 A 组 (系统性红斑狼疮组) 和 B 组 (对照组); 系统性红斑狼疮患者分为 C 组 (狼疮肾炎组) 和 D 组 (无狼疮肾炎组)。观察 IL-22R1 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与系统性红斑狼疮、狼疮肾炎及系统性红斑狼疮临床特点的关系。**结果** A 组与 B 组 IL-22R1 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。C 组患者 GG 基因型所占比例高于 D 组患者 ($P<0.05$), CG 和 CC 基因型所占比例低于 D 组患者 ($P<0.05$); C 组患者等位基因 G 频率低于 D 组 ($P<0.05$), 等位基因 C 频率高于 D 组 ($P<0.05$)。IL-22R1 基因 rs3795299 位点等位基因频率在系统性红斑狼疮患者有关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡患者中的分布与无关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡患者中的分布不同, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 在中国汉族人群中, IL-22R1 基因 rs3795299 位点基因多态性与系统性红斑狼疮的易感性无关, 与狼疮肾炎的易感性有关, 与系统性红斑狼疮的临床特点相关。

关键词: 系统性红斑狼疮; IL-22 受体; 基因多态性; 狼疮肾炎

中图分类号: R593.241

文献标识码: A

Relationships of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Han population with IL-22 receptor gene polymorphisms*

Hai-bo Yan, Ling Zhao, Ning Ma, Zhen-yu Jiang

(Department of Rheumatology, the First Hospital of Jilin University,
Changchun, Jilin 130021, China)

Abstract: Objective To study the interleukin-22 (IL-22) receptor gene polymorphisms in Han patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to examine its relationships with SLE and lupus nephritis. **Methods** A total of 360 patients with SLE (group A) and 360 health people (control group) in the First Hospital of Jilin University from January 2012 to June 2016 were selected as research subjects. The group A was further divided into group C (lupus nephritis group) and group D (without lupus nephritis group). The correlations of rs3795299 genotypes and allele frequency of IL-22R1 gene with SLE, lupus nephritis and clinical characteristics of SLE were observed. **Results** The differences in the rs3795299 genotypes and allele frequency of IL-22R1 gene were not statistically significant between the group A and the group B ($P>0.05$). The proportion of GG genotype in the group C was higher than that in the group D ($P<0.05$), while the proportions of CG and CC genotypes in the group C were lower than those in the group D ($P<0.05$). The frequency of allele G in the group C was lower than that in the group D ($P<0.05$), but the frequency of allele C in the group C was higher than that in the group D ($P<0.05$). The distribution of allele frequency of rs3795299

收稿日期: 2016-05-17

* 基金项目: 国家自然科学基金 No. 3A515BF53428)

[通信作者] 姜振宇, E-mail: jljzy@jlujy.com; Tel: 15843079623

locus in *IL-22R1* gene was significantly different between the SLE patients with arthritis, facial redness, light sensitivity or oral ulcers and the SLE patients without arthritis, facial redness, light sensitivity or oral ulcers ($P < 0.05$). **Conclusions** In Chinese Han population, *IL-22R1* gene rs3795299 gene polymorphism is not in significant correlation with the susceptibility of SLE, but is related to lupus nephritis and clinical features of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; IL-22 receptor; gene polymorphism; lupus nephritis

系统性红斑狼疮临床特征复杂多样,病情迁延反复,死亡率较高,对患者的身心健康和生活方式带来严重威胁。一部分系统性红斑狼疮患者有肾脏损害表现,称为狼疮肾炎。狼疮肾炎预后差,系统性损害比较严重。系统性红斑狼疮多发生于女性,可能与女性患者雌激素的分泌引起免疫系统异常,产生特征性抗体有关。系统性红斑狼疮的发病机制不太清楚,许多研究发现系统性红斑狼疮的发病可能与细胞因子的异常分泌,引起机体免疫功能异常,介导炎症反应,导致脏器损伤有关^[1],白细胞介素 22 Interleukin-22, IL-22)是与系统性红斑狼疮的发生、发展相关的细胞因子,IL-22在多种自身免疫性疾病的发病中发挥重要作用^[2-3],IL-22受体决定细胞组织对IL-22的反应性情况^[4]。有研究发现,IL-22受体基因多态性与多发性硬化症的发病关系密切^[5-6],与儿童免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病的发生也有相关性^[7]。系统性红斑狼疮作为自身免疫性疾病的一种,其易感性是否与 IL-22 受体的基因多态性有关?本研究对系统性红斑狼疮患者 IL-22 受体基因多态性进行研究,探讨其与系统性红斑狼疮的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月 - 2016 年 6 月吉林大学第一医院风湿免疫科系统性红斑狼疮患者 360 例和体检中心健康者 360 例作为研究对象,将其分为 A 组(系统性红斑狼疮组)和 B 组(对照组);系统性红斑狼疮患者根据是否合并有狼疮肾炎分为 C 组(狼疮肾炎组)和 D 组(无狼疮肾炎组)。系统性红斑狼疮患者男性 39 例,女性 321 例,年龄 38.3 ± 5.4 岁;对照组男性 41 例,女性 319 例,年龄 39.1 ± 6.7 岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有研究对象之间没有血缘关系,均来自中国东北地区汉族人群。排除标准:感染性疾病者,类风湿性关节炎等其他自身免疫性疾病者,严重心肝肾等重要脏器功能不全者,拒绝参加实验者。

1.2 研究方法

采集所有患者外周静脉血 4 ml,置于抗凝血管中,置入 -80°C 冰箱冷冻保存。*IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型测定:从冰箱中取出血液标本,采用氯仿法提取血液标本基因组 DNA,测定 DNA 浓度,将 DNA 浓度合格的 DNA 样本用于基因型分析。根据 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点两侧序列设计引物(苏州天昊有限公司),在聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪 (ABI-9700, 天津金思德生物科技有限公司) 中进行 PCR 扩增反应,PCR 总反应体系为 $25\mu\text{l}$,反应条件为: 94°C 预变性 5 min, 94°C 变性 30 s, 57°C 退火 30 s, 72°C 延伸 30 s, 共 44 个循环, 72°C 继续延伸 10 min。将 PCR 扩增产物加入上样液中电泳,拍照观察测序结果。

1.3 主要观察指标

观察 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与系统性红斑狼疮、狼疮肾炎及系统性红斑狼疮临床特点的关系。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,基因型分布频率用 Hardy-Weinberg 检测,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因分型

IL-22R1 基因 rs3795299 位点有 3 个基因型: GG、CG 及 CC 基因型。见图 1、2。

2.2 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与系统性红斑狼疮的关系

A 组 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型频率为 GG 基因型 10.3% (37/360)、CG 基因型 41.9% (151/360)、CC 基因型 47.8% (172/360);等位基因频率为 G 等位基因 31.1% (224/720), C 等位基因 68.9% (496/720)。B 组 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型频率为 GG 基因型 10.0% (36/360)、CG 基因型 42.2% (152/360)、CC 基因型 47.8% (172/360);等位基因频率为 G 等位基因 31.3% (225/720), C 等位

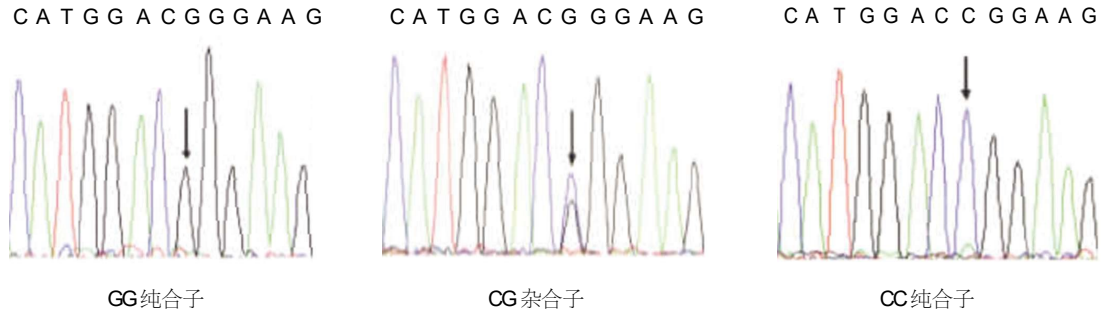
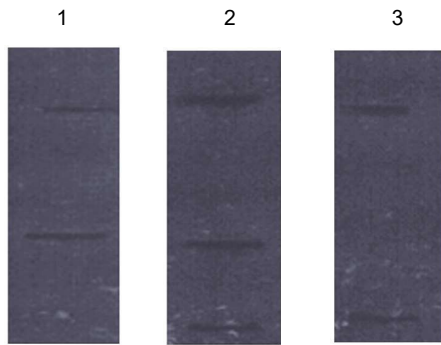


图 1 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因测序图



1:GG 纯合子基因型;2:CG 杂合子基因型;3:CC 纯合子基因型
图 2 rs3795299 位点部分电泳图

基因 68.7% (495/720), 经 χ^2 检验, 两组基因型和等位基因比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.017$ 和 0.000 , $P=0.992$ 和 0.969)。见表 1。

2.3 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与狼疮肾炎的关系

C 组患者 GG 基因型、CG 基因型和 CC 基因型所占比例分别为 22.5% (23/102)、37.3% (38/102) 和 40.2% (41/102), D 组患者 GG 基因型、CG 基因型和 CC 基因型所占比例分别为 5.0% (13/258)、44.6% (115/258) 和 50.4% (130/258), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=24.933$, $P=0.000$), C 组患者 GG 基因型所占比例高于 D 组患者 GG 基因型所占比例, C 组患者 CG 和 CC 基因型所占比例低于 D 组患者 CG 和 CC 基因型所占比例。C 组患者等位基因 G 频率和 C

表 1 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与系统性红斑狼疮的关系 [n=360, 例 (%)]

组别	基因型			等位基因	
	GG	CG	CC	G	C
A 组	37 (10.3)	151 (41.9)	172 (47.8)	224 (31.1)	496 (68.9)
B 组	36 (10.0)	152 (42.2)	172 (47.8)	225 (31.3)	495 (68.7)
χ^2 值	0.017			0.000	
P 值	0.992			0.969	

频率分别为 41.2% (84/204) 和 58.8% (120/204), D 组患者等位基因 G 频率和等位基因 C 频率为 58.5% (302/516) 和 41.5% (214/516), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=26.314$, $P=0.000$), C 组患者等位基因 G 频率低于 D 组, 等位基因 C 频率高于 D 组 ($P<0.05$)。结果表明 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与系统性红斑狼疮肾炎的易感性相关。见表 2。

表 2 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点基因型和等位基因频率与狼疮肾炎的关系 例 (%)

组别	基因型			等位基因	
	GG	CG	CC	G	C
C 组 (n=102)	23 (22.5)	38 (37.3)	41 (40.2)	84 (41.2)	120 (58.8)
D 组 (n=258)	13 (5.0)	115 (44.6)	130 (50.4)	302 (58.5)	214 (41.5)
χ^2 值	24.933			26.314	
P 值	0.000			0.000	

2.4 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点等位基因频率与系统性红斑狼疮症状的关系

IL-22R1 基因 rs3795299 位点等位基因频率在系统性红斑狼疮患者有关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡患者中的分布与无关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡患者中的分布比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点等位基因频率分布与系统性红斑狼疮患者的关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡等症状有关。见表 3。

表 3 系统性红斑狼疮症状与 *IL-22R1* 基因 rs3795299 位点等位基因频率的关系

症状	例数	等位基因 例 (%)		χ^2 值	P 值
		G	C		
关节炎					
有	182	136 (37.4)	228 (62.6)	24.945	0.000
无	178	89 (25.0)	267 (75.0)		

续表 3

症状	例数	等位基因		χ^2 值	P值
		G	C		
面部红斑					
有	147	112 (38.1)	182 (61.9)	19.675	0.000
无	213	111 (26.1)	426 (73.9)		
光敏感					
有	28	24 (42.9)	32 (57.1)	8.178	0.003
无	332	199 (30.0)	465 (70.0)		
口腔溃疡					
有	45	34 (37.8)	56 (62.2)	4.498	0.032
无	315	189 (30.0)	441 (70.0)		

3 讨论

系统性红斑狼疮的发病与环境、遗传及内分泌等多种因素有关,各种因素相互作用,引起释放炎症因子,产生自身抗体,引起免疫应答的异常^[8-9],导致系统性红斑狼疮的发生、发展。系统性红斑狼疮具有家族聚集性的特点,在有系统性红斑狼疮的家族中,系统性红斑狼疮的患病率较没有系统性红斑狼疮的家族中高,表明遗传因素在系统性红斑狼疮的发病中发挥一定作用。系统性红斑狼疮的发病与多种细胞因子的异常有关,IL-22、肿瘤坏死因子 α 等多种细胞因子的异常,引起机体免疫功能紊乱,发生炎症反应,导致组织器官的损伤^[9]。IL-22由Th22细胞核Th17细胞产生,Th22细胞产生的IL-22在自身免疫性疾病中发挥重要作用,IL-22是白细胞介素10家族成员之一,是Th17和Th22细胞的重要效应分子,IL-22的表达与类风湿性关节炎、银屑病等自身免疫性疾病的发病关系密切^[10],自身免疫性疾病患者IL-22的表达增加,IL-22还可以诱导多种信号通路的活化,对自身免疫性疾病发病的多个环节造成影响^[12]。

IL-22通过其受体信号通路的激活发挥细胞因子功能。IL-22受体IL-22R1的表达对组织细胞对IL-22的反应起决定性作用^[13]。研究发现,IL-22受体与多种自身免疫性疾病相关,在自身免疫性疾病的发病中发挥一定作用^[14]。随着对IL-22受体研究的深入,有学者对IL-22受体的基因多态性进行研究^[15],发现IL-22受体基因多态性与多发性硬化症^[5-6]、IgA肾病等^[7]的发生关系密切。系统性红斑狼疮作为一种自身免疫性疾病是否与IL-22受体的基因多态性有关?本研究对系统性红斑狼疮患者IL-22受体基因

多态性进行研究,探讨其与系统性红斑狼疮的关系,结果发现系统性红斑狼疮患者与健康对照者IL-22R1基因rs3795299位点基因型和等位基因频率比较,差异无统计学意义,狼疮肾炎患者GG基因型所占比例高于无狼疮肾炎患者,狼疮肾炎患者等位基因G频率低于无狼疮肾炎患者。IL-22R1基因rs3795299位点等位基因频率在系统性红斑狼疮患者有关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡患者中的分布与无关节炎、面部红斑、光敏感和口腔溃疡患者中的分布不同,本研究结果表明,在中国汉族人群中,IL-22R1基因rs3795299位点基因多态性与狼疮肾炎的易感性有关,与系统性红斑狼疮的易感性无关,与系统性红斑狼疮的临床特点相关。SUH等^[7]对韩国194例IgA肾病患者及287例健康者进行研究,该研究性别相匹配,年龄之间差异有统计学意义(年龄相匹配对照选择比较困难),研究结果表明,IL-22受体的基因多态性和IgA肾病关系密切。王红蕾等^[16]对中国北方汉族人群IL-22R1基因多态性与系统性红斑狼疮发病相关性进行研究,结果发现IL-22R1外显子基因多态性可能与系统性红斑狼疮易感性无关。本研究结果发现,IL-22R1基因rs3795299位点基因多态性与狼疮肾炎的发病关系密切,与SUH等^[7]的研究结果一致。本研究同时发现,IL-22R1基因rs3795299位点基因多态性与系统性红斑狼疮的部分临床症状关系密切,但并没有发现IL-22R1基因rs3795299位点基因多态性与系统性红斑狼疮的发病有相关性,与王红蕾等^[16]研究结果一致。考虑本研究纳入患者数量较少及基因多态性存在地区种族差异等,对结果会产生一定影响,因此本研究并不能明确IL-22R1基因rs3795299位点基因多态性与系统性红斑狼疮的发病有无关系,需要进行大样本、多地区、多种族的进一步研究,明确两者的相关性。

参 考 文 献:

- [1] YANG X, GAO Y, WANG H, et al. Increased urinary interleukin 22 binding protein levels correlate with lupus nephritis activity[J]. J Rheumatol, 2014, 41(9): 1793-1800.
- [2] 招钜泉,李美珠,邱志琦. 系统性红斑狼疮患者血清IL-22水平检测及其临床意义[J]. 贵州医药, 2014, 38(8): 747-749.
- [3] ZHAO L, MA H, JIANG Z, et al. Immunoregulation therapy changes the frequency of interleukin (IL)-22⁺ CD4⁺ T cells in systemic lupus erythematosus patients[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 177(1): 212-218.
- [4] CICCIA F, GUGGINO G, RIZZO A, et al. Interleukin (IL)-22

- receptor 1 is over-expressed in primary Sjogren's syndrome and Sjogren-associated non-Hodgkin lymphomas and is regulated by IL-18[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(2): 219-229.
- [5] BEYEEN A D, ADZEMOVIC M Z, OCKINGER J, et al. IL-22RA2 associates with multiple sclerosis and macrophage effector mechanisms in experimental neuroinflammation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(11): 6883-6890.
- [6] LILL C M, SCHILLING M, ANSALONI S, et al. Assessment of microRNA-related SNP effects in the 3' untranslated region of the IL-22RA2 risk locus in multiple sclerosis[J]. *Neurogenetics*, 2014, 15(2): 129-134.
- [7] SUH J S, CHO S H, CHUNG J H, et al. A polymorphism of interleukin-22 receptor alpha-1 is associated with the development of childhood IgA nephropathy[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(10): 571-577.
- [8] BRKIC Z, CORNETH O B, van HELDEN-MEEUWSEN C G, et al. T-helper 17 cell cytokines and interferon type I: partners in crime in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): DOI: 10.1186/ar4499.
- [9] LIN J, YUE L H, CHEN W Q. Decreased plasma IL-22 levels and correlations with IL-22-producing T helper cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(2): 131-136.
- [10] ZHAO L, JIANG Z, JIANG Y, et al. IL-22⁺ CD4⁺ T-cells in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(2): 193-199.
- [11] YANG X Y, WANG H Y, ZHAO X Y, et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(4): 767-774.
- [12] 杨旭燕. Th22 细胞及细胞因子 IL-22 在系统性红斑狼疮发病机制中的意义初探[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [13] LAAKSONEN H, GUERREIRO-CACAIS A O, ADZEMOVIC M Z, et al. The multiple sclerosis risk gene IL-22RA2 contributes to a more severe murine autoimmuneneuroinflammation[J]. *Genes Immun*, 2014, 15(7): 457-465.
- [14] CARRIÓN M, JUARRANZ Y, MARTÍNEZ C, et al. IL-22/IL-22R1 axis and S100A8/A9 alarmins in human osteoarthritic and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(12): 2177-2186.
- [15] ENDAM L M, BOSSÉ Y, FILALI-MOUHIM A, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140(5): 741-747.
- [16] 王红蕾, 方向, 李一雷, 等. IL-22RA1 基因多态性与系统性红斑狼疮发病相关性的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(12): 1106-1109.

(童颖丹 编辑)