

# PTPRD 单核苷酸多态性与不宁腿综合征相关性的 Meta 分析

张 军<sup>1</sup>, 李 根<sup>2</sup>, 王 佩<sup>3</sup>, 郭 鑫<sup>3</sup>, 马建芳<sup>3</sup>

**摘要:** 目的 探讨 PTPRD 基因上的 2 个单核苷酸多态性 rs1975197 和 rs4626664 与不宁腿综合征的相关性。方法 检索有关 rs1975197 的 4 项研究和 rs4626664 的 5 项研究,按照纳入和排除标准提取每项研究的基本信息。Meta 分析用于分析比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。森林图用于直观地评估异质性。如果存在异质性,则采用亚组分析。漏斗图用于直观地评估发表偏倚。结果 rs1975197 的 T 等位基因可增加高加索人患不宁腿综合征的风险( $OR = 1.43, 95\% CI 1.13 \sim 1.80$ )。而在 rs4626664 的研究中,总体分析和亚组分析均无统计学意义。结论 Meta 分析显示 rs1975197 的 T 等位基因增加了高加索人患不宁腿综合征的风险,具有一定的种族特异性,今后需要开展包括不同种族在内的更多更大规模的病例对照研究来明确 PTPRD 基因与不宁腿综合征的相关性。

**关键词:** PTPRD; 不宁腿综合征; 单核苷酸多态性; Meta 分析。

中图分类号:R338.63 文献标识码:A

**Association of single nucleotide polymorphisms of PTPRD and restless legs syndrome: a Meta-analysis** ZHANG Jun, LI Gen, WANG Pei, et al. (Department of Neurology and Institute of Neurology, Shandong Provincial Third Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250031, China)

**Abstract: Objective** The aim of the study is to investigate the association of rs1975197 and rs4626664 of PTPRD and restless legs syndrome (RLS). **Methods** We retrieved 4 studies on rs1975197 and 5 studies of rs4626664 and extracted basic information of each study following inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was used to analyze odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). Forest plots were used to assess heterogeneity visually. If heterogeneity existed, subgroup analysis would be used. Funnel plots were used to assess publication bias visually. **Results** As for rs1975197, T allele could increase the risk of RLS in Caucasian ( $OR = 1.43, 95\% CI 1.13 \sim 1.80$ ). However, there were no statistically significant of rs4626664 observed in neither overall analysis nor subgroup analysis. **Conclusion** T allele of rs1975197 of PTPRD increases the risk of RLS in Caucasian using Meta-Analysis, suggesting a race specificity of PTPRD with RLS. More and larger case-control studies including different races need to be launched for investigating the association of PTPRD with RLS.

**Key words:** PTPRD; Restless legs syndrome; Single nucleotide polymorphism; Meta-analysis

不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是一种感觉运动性睡眠障碍,有难以描述的不适感,活动后缓解,休息时加重<sup>[1]</sup>。通过全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)发现了许多 RLS 相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),如 BTBD9, MEIS1 和 PTPRD<sup>[2,3]</sup>。流行病学研究表明,亚洲人 RLS 的患病率远低于高加索人<sup>[4-9]</sup>。在我们的临床实践和科研中也发现了与高加索人的不同。RLS 可能有不同的遗传基础。我们将通过 meta 分析讨论 PTPRD 的 SNP,以研究不同遗传基础对 RLS 的影响。

## 1 方法

1.1 文献检索 我们在 Pubmed, EMBASE 和中国知网(CNKI)中检索了以下关键词:(不宁腿综合征)和(多态性或突变)。并且根据检索后得到文献的参考文献进行二次扩大检索,以提高符合条件的文献检出率。这项分析收集了之前发表过的研究。文献检索条件中未限制出版日期和语种。

1.2 纳入和排除标准 对所有引文和检索到的研究的摘要进行了评价。纳入符合以下标准的研究:(1)检测 PTPRD 基因 rs1975197 和 rs4626664 与 RLS 的关系;(2)提供可用的比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)或提供可

以计算 OR 及 95% CI 的相关数据。排除标准为:(1)未检测 PTPRD 基因 rs1975197 和 rs4626664 与 RLS 的关系;(2)未提供可获得的 OR 及其 95% CI;(3)这 2 个 SNP 在对照组和病例组中不符合哈温平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。

1.3 数据提取 所有数据均由两名研究者(ZJ 和 LG)根据上述纳入和排除标准独立提取。如有分歧,则通过双方讨论解决。从每项研究中收集以下特征,如表 1 所示:作者,出版年份,种族,SNP 的检测方法,最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)病例和对照,OR 及其 95% CI。

1.4 统计分析 采用 Comprehensive Meta Analysis 2.2.064 进行数据合并及处理。如果数据不包含 OR 及其 95% CI,则使用 SAS 9.4 TS1M2(SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)进行计算。采用  $I^2$  检验进行异质性检验。使用森林图直观评估异质性。如果存在异质性,则进行亚组分析。若经过分析和处

收稿日期:2022-02-25;修订日期:2022-03-12

基金项目:国家自然科学基金(81571103)

作者单位:(1. 山东大学附属山东省立第三医院神经内科,山东 济南 250031;2. 复旦大学医学院附属华山医院神经内科,上海 200040;3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025)

通讯作者:马建芳, E-mail: mjf10924@rjh.com.cn

理后仍然存在异质性,则使用随机效应模型。使用漏斗图直观地评估发表偏倚。

## 2 结果

该 Meta 分析纳入的研究特征(见表 1)。纳入了 rs1975197 的 4 项研究和 rs4626664 的 5 项研究<sup>[2,3,10~12]</sup>。文献检索流程图如图 1 所示。

我们使用 rs 1975197 的随机效应模型进行了荟萃分析,如图 2 森林图所示。虽然我们在总体人群研究中没有发现统计学差异( $OR = 1.13, 95\% CI 0.98 \sim 1.31, P = 0.10$ ),但在亚组分析中,我们发现在 rs1975197 研究中,T 等位基因可增加高加索人群的 RLS 风险( $OR = 1.43, 95\% CI 1.13 \sim 1.80, P = 0.003$ )。然而,高加索人群中的这一发现并没有出现在亚洲人群中( $OR = 0.97, 95\% CI 0.80 \sim 1.17, P = 0.73$ )。

我们对 rs4626664 进行了荟萃分析,随机效应模型如图 4 森林图所示。总体分析( $OR = 1.13, 95\% CI 0.90 \sim 1.41, P = 0.29$ )和亚组分析(亚洲:

$OR = 1.05, 95\% CI, P = 0.79; 0.71 \sim 1.55$ ;高加索人; $OR = 1.17, 95\% 置信区间: 0.89 \sim 1.54, P = 0.27$ )。遗憾的是,并没有得到如 rs1975197 图 3 所示和 rs4626664 图 5 所示的对称的漏斗图。我们认为,这种现象与研究数量少及研究规模小有关。

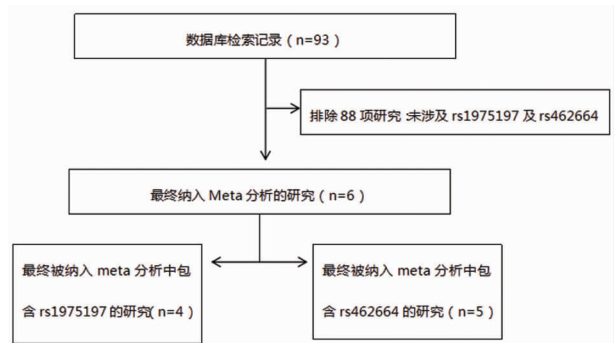


图 1 文献检索流程图

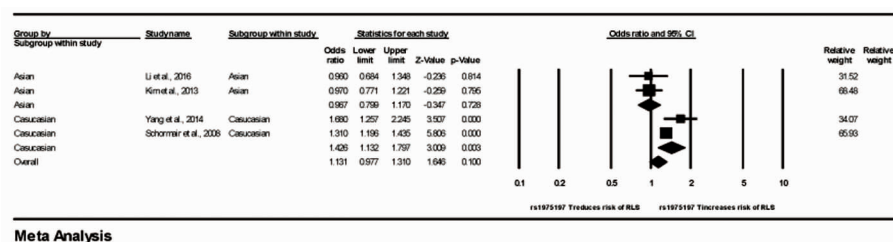


图 2 PTPRD rs1975197 等位基因 T 的荟萃分析森林图

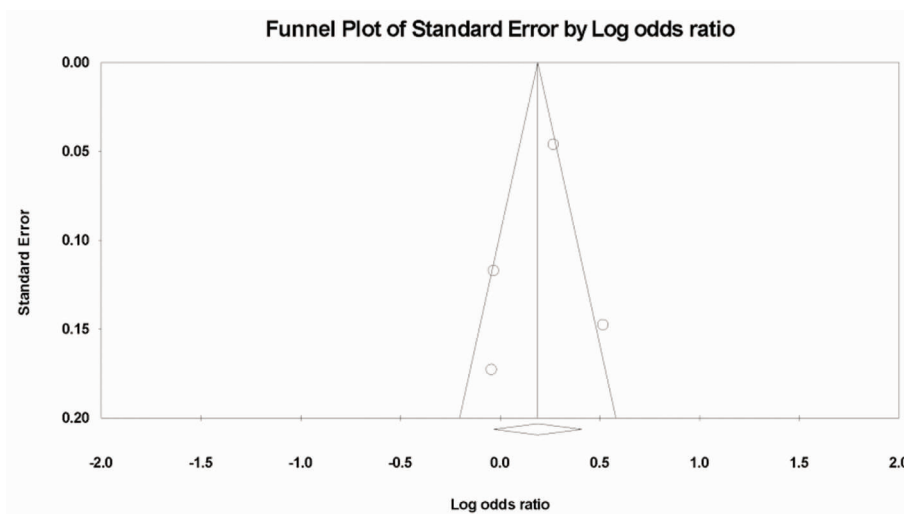


图 3 PTPRD rs1975197 的漏斗图

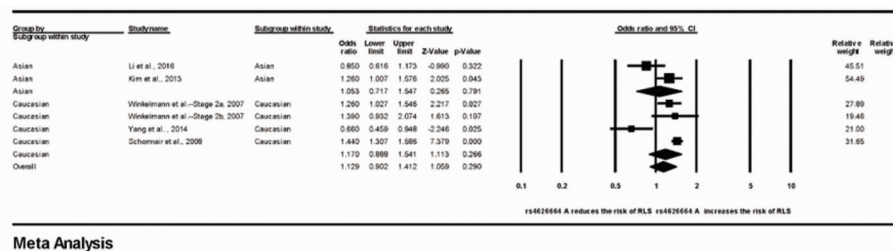


图 4 PTPRD rs4626664 等位基因 A 的荟萃分析森林图

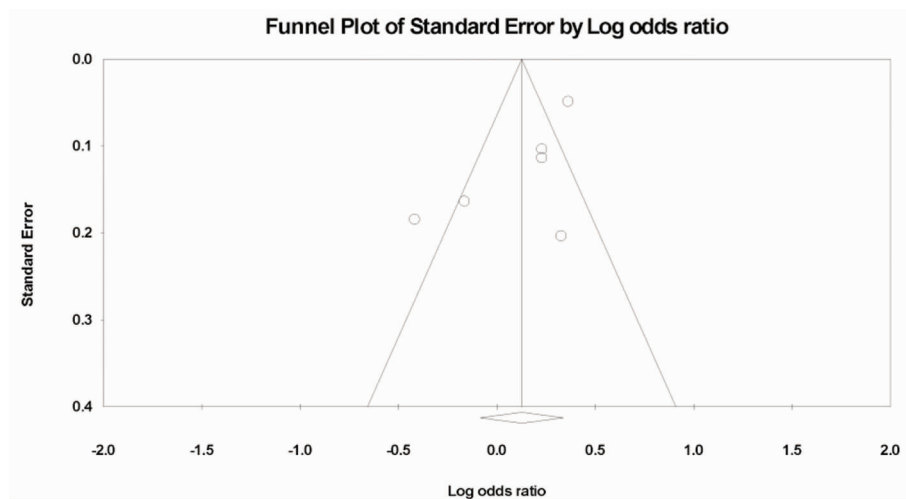


图5 PTPRD rs4626664 的漏斗图

表1 被纳入荟萃分析的研究特征总结

作者	发表时间	种族	SNP 检测方法	MAF-病例	MAF-对照	OR	95% CI
<b>rs1975197</b>							
李等	2016	亚洲人群	PCR	0.33	0.33	0.96	(0.68, 1.34)
Kim 等	2013	亚洲人群	RT-PCR, HRM	0.364	0.371	0.97	(0.77, 1.22)
杨等	2014	白种人	Taq-Man	0.154	0.234	1.68	(1.26, 2.25)
Schormair 等	2008	白种人	Affymetrix 全基因组人类 SNP 5.0 阵列 Affymetrix 映射 500K 数组集 多重质谱法	0.198	0.157	1.31	(1.20, 1.44)
<b>rs4626664</b>							
李等	2017	亚洲人群	PCR	0.44	0.47	0.85	(0.62, 1.18)
Kim 等	2013	亚洲人群	RT-PCR, HRM	0.41	0.355	1.26	(1.01, 1.58)
杨等	2014	白种人	Taq-Man	0.16	0.112	0.66	(0.46, 0.95)
Schormair 等	2008	白种人	Affymetrix 全基因组人类 SNP 5.0 阵列 Affymetrix 映射 500K 数组集 多重质谱法	0.171	0.125	1.44	(1.31, 1.59)
Winkelmann 等-Stage 2a	2007	白种人	质谱分析法	0.17	0.147	1.26	(1.03, 1.55)
Winkelmann 等-Stage 2b	2007	白种人	质谱分析法	0.138	0.108	1.39	(0.93, 2.07)

注:PCR: polymerase chain reaction 聚合酶链反应; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction 实时聚合酶链反应; HRM: high-resolution melting 高分辨率熔解; MAF: minor allele frequency 最小等位基因频率; OR odds ratio 比值比; CI confidence interval 置信区间

### 3 讨论

PTPRD 属于蛋白质酪氨酸磷酸酶的受体家族。从结构上看, R 环的形成存在于基因 PTPRD 中, 它与许多生物学过程有关, 例如控制基因表达和表观遗传变化<sup>[13]</sup> PTPRD 也与 RLS 以外的一些疾病有关, 例如妊娠糖尿病<sup>[14]</sup> 作为肿瘤抑制因子被研究, 与许多信号通路有关, 如 STAT<sup>[15]</sup> PTPRD 还可能参与免疫途径<sup>[16]</sup> 同时一部分研究表明, PTPRD 参与调节外周去神经支配和再神经支配<sup>[17]</sup> 并引导运动轴突发育<sup>[18]</sup>。

PTPRD 可能以多种方式参与 RLS 的发病机制。PTPRD 与血红蛋白、红细胞压积呈负相关, 提示 PTPRD 可能参与铁的调节<sup>[19]</sup> PTPRD 可能参与神经环路的重构, 这可能涉及多巴胺能调节<sup>[20]</sup> PTPRD 与其他多巴胺相关的疾病有关, 如注意力缺陷多动障碍 (Attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) 和强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD)<sup>[21,22]</sup> 注

意缺陷多动障碍从遗传学和表型两个方面都与 RLS 有关<sup>[23-27]</sup> PTPRD 敲除的纯合子小鼠模型中, 出现了 RLS 样症状: 运动性增强, 睡眠发作和睡眠持续时间减少, 睡眠时间较长, 学习和游泳速度变慢<sup>[28]</sup> 纯合子型 PTPRD 敲除小鼠也表现出进食困难、空间学习记忆能力差的特点<sup>[29]</sup> PTPRD 在神经环路和 R 环形成重构中的作用可能是新药或治疗的新靶点。

从亚组分析中, 我们注意到 PTPRD 基因上 SNPs 和 RLS 的关联性存在种族差异。一些流行病学研究表明种族影响 RLS 的患病率<sup>[30,31]</sup> 在一个透析患者队列中, Kutner 等观察到, 与非裔美国人相比, 高加索人更容易患 RLS 且其血清铁蛋白水平较低<sup>[32,33]</sup> 有趣的是, 非洲裔美国人的 RLS 比高加索人要高, 这似乎与上述内容相矛盾<sup>[34]</sup>

我们的研究存在一些局限性。首先, 样本量少可能掩盖 rs1975197 和 rs4626664 之间的关联。与其他疾病相比, RLS 受到的关注较少。此外, 低患病

率和低医院就诊率可能是导致样本量少的原因。其次,我们没有观察其他与 RLS 相关的基因,如 BTBD9 和 MEIS1。因为针对这些基因的特定 SNP 的文章较少。

通过 Meta 分析,我们发现 PTPRD rs1975197 的 T 等位基因增加了白种人 RLS 的风险。我们报道了种族与 RLS 相关的现象。需要开展包括不同种族在内的更多更大规模的病例对照研究来进一步明确 PTPRD 和不宁腿综合征之间的关系。

#### [参考文献]

- [1] Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis[J]. *Curr Opin Pulm Med*,2013,19(6):594-600.
- [2] Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions[J]. *Nat Genet*,2007,39(8):1000-1006.
- [3] Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome[J]. *Nat Genet*,2008,40(8):946-948.
- [4] Ma JF, Xin XY, Liang L, et al. Restless legs syndrome in Chinese elderly people of an urban suburb in Shanghai: A community-based survey[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*,2012,18(3):294-298.
- [5] Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and disease burden of primary restless legs syndrome: Results of a general population survey in the United States[J]. *Movement Disorders*,2011,26(1):114-120.
- [6] Tsuboi Y, Imamura A, Sugimura M, et al. Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*,2009,15(8):598-601.
- [7] Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, et al. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan[J]. *Movement Disorders*,2008,23(16):2363-2369.
- [8] Chen NH, Chuang LP, Yang CT, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults[J]. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*,2010,64(2):170-178.
- [9] Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore[J]. *Movement Disorders*,2001,16(3):577-579.
- [10] Kim MK, Cho YW, Shin WC, et al. Association of Restless Legs Syndrome Variants in Korean Patients with Restless Legs Syndrome[J]. *Sleep*,2013,36(12):1787-1791.
- [11] Yang Q, Li L, Yang R, et al. Family-Based and Population-Based Association Studies Validate PTPRD as a Risk Factor for Restless Legs Syndrome[J]. *Movement Disorders; Official Journal of the Movement Disorder Society*,2011,26(3):516-519.
- [12] Li G, Tang H, Wang C, et al. Association of BTBD9 and MAP2K5/SKOR1 With Restless Legs Syndrome in Chinese Population[J]. *Sleep*,2017. DOI: 10.1093/sleep/zsx028.
- [13] Wongsurawat T, Jenjaroenpun P, Kwok CK, et al. Quantitative model of R-loop forming structures reveals a novel level of RNA-DNA interactome complexity[J]. *Nucleic Acids Research*,2012,40(2):e16-e16.
- [14] Chen T, Xu J, Liu G, et al. Genetic variants in PTPRD and risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Oncotarget*,2016,7(46):76101-76107.
- [15] Walia V, Prickett TD, Kim JS, et al. Mutational and Functional Analysis of the Tumor-Suppressor PTPRD in Human Melanoma[J]. *Human Mutation*,2014,35(11):1301-1310.
- [16] Shyur SD, Wang JY, Lin CGJ, et al. The polymorphisms of protein-tyrosine phosphatase receptor-type delta gene and its association with pediatric asthma in the Taiwanese population[J]. *Eur J Hum Genet*,2008,16(10):1283-1288.
- [17] Jeng SF, Rau CS, Liliang PC, et al. Profiling Muscle-Specific MicroRNA Expression after Peripheral Denervation and Reinnervation in a Rat Model[J]. *Journal of Neurotrauma*,2009,26(12):2345-2353.
- [18] Stepanek LSA, Stoeckli E, Bixby JL. Receptor tyrosine phosphatases guide vertebrate motor axons during development[J]. *J Neurosci*,2005,25(15):3813-3823.
- [19] Yin L, Unger EL, Jellen LC, et al. Systems genetic analysis of multivariate response to iron deficiency in mice[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*,2012,302(11):1282-1296.
- [20] Earley CJ, Uhl GR, Clemens S, et al. Connectome and molecular pharmacological differences in the dopaminergic system in restless legs syndrome (RLS): plastic changes and neuroadaptations that may contribute to augmentation[J]. *Sleep Med*,2017,31:71-77.
- [21] Elia J, Gai X, Xie HM, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes[J]. *Mol Psychiatry*,2010,15(6):637-646.
- [22] Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, et al. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS[J]. *Mol Psychiatry*,2015,20(3):337-344.
- [23] Furudate N, Komada Y, Kobayashi M, et al. Daytime dysfunction in children with restless legs syndrome[J]. *Journal of the Neurological Sciences*,2014,336(1-2):232-236.
- [24] Konofal E, Cortese S, Marchand M, et al. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children[J]. *Sleep Medicine*,2007,8(7-8):711-715.
- [25] Schimmelmann BG, Friedel S, Nguyen TT, et al. Exploring the genetic link between RLS and ADHD[J]. *Journal of Psychiatric Research*,43(10):941-945.
- [26] Wagner MLWA, Fisher BC. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome[J]. *Sleep*,2004,28(8):1499-1504.
- [27] Cortese SKE, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature[J]. *Sleep*,2005,28(8):1007-1013.
- [28] Drgonova J, Walther D, Wang KJ, et al. Mouse Model for Protein Tyrosine Phosphatase D (PTPRD) Associations with Restless Leg Syndrome or Willis-Ekbom Disease and Addiction: Reduced Expression Alters Locomotion, Sleep Behaviors and Cocaine-Conditioned Place Preference[J]. *Molecular Medicine*,2015,21(1):717-725.
- [29] Uetani N, Kato K, Ogura H, et al. Impaired learning with enhanced hippocampal long-term potentiation in PTP8-deficient mice[J]. *The EMBO Journal*,2000,19(12):2775-2785.
- [30] Sawanyawisuth K, Palinkas LA, Ancoli-Israel S, et al. Ethnic Differences in the Prevalence and Predictors of Restless Legs Syndrome between Hispanics of Mexican Descent and Non-Hispanic Whites in San Diego County: A Population-Based Study[J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine; JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*,2013,9(1):47-53.
- [31] Alkhazna A, Saeed A, Rashidzade W, et al. Racial differences in the prevalence of restless legs syndrome in a primary care setting[J]. *Hospital practice (1995)*,2014,42(3):131-137.
- [32] Kutner NG, Bliwise DL. Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients[J]. *Sleep Med*,2002,3(6):497-500.
- [33] Kutner NG, Zhang R, Huang Y, et al. Racial differences in restless legs symptoms and serum ferritin in an incident dialysis patient cohort[J]. *Int Urol Nephrol*,2012,44(6):1825-1831.
- [34] Lee HB, Hening WA, Allen RP, et al. Race and restless legs syndrome symptoms in an adult community sample in east Baltimore[J]. *Sleep Med*,2006,7(8):642-645.