

5-HTTLPR 多态性与腹泻型肠易激综合征相关性 Meta 分析

张 伟¹ 孙建华¹ 吴晓亮¹ 陈 璐¹ 裴丽霞¹ 焦黛妍²

摘要 目的 探讨 5-HT 转运蛋白基因启动子区域(5-HTTLPR)多态性与腹泻型肠易激综合征(D-IBS)相关性。方法

计算机检索 Pubmed、Embase、Web of science、CBM、CNKI 和万方等数据库,查找 5-HTTLPR 多态性与 D-IBS 发病风险相关性的病例对照研究。检索时限均从建库至 2013 年 9 月。按照纳入标准筛选文献、提取资料后,采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 14 个研究,包括 1 044 例患者及 2 147 例对照者。Meta 分析结果显示:在白种人群中 5-HTTLPR 与 D-IBS 发病存在相关性,携带 LL 基因型人群发生 D-IBS 风险较高[LL vs LS: $OR = 1.46$, 95% $CI(1.15 \sim 1.86)$; LL vs LS + SS: $OR = 1.26$, 95% $CI(1.01 \sim 1.57)$],而在亚洲人群中 5-HTTLPR 与 D-IBS 发病无相关性。结论

基于本研究结果 5-HTTLPR 多态性与 D-IBS 的易感性有人种差异,在白种人中,LL 基因型携带者患 D-IBS 风险增高,但上述结论仍需开展更多高质量、大样本的临床试验以进一步验证。

关键词 5-HTTLPR; 腹泻型肠易激综合征; 基因多态性; Meta 分析

中图分类号 R 574.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)12-1775-05

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的功能性肠病,在该病的所有亚型中,以腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)最为常见。近年来,随着对该病的深入研究,研究者^[1]发现 IBS 具有家族聚集现象,提示了该病可能具有遗传易感性。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种调节胃肠运动和分泌的重要神经递质和信号分子。研究^[2]显示 D-IBS 患者结肠黏膜 5-HT 含量较正常者明显增高,提示 5-HT 与 D-IBS 发病有关。5-HT 在胃肠道的生物活性作用主要通过一种高亲和力的跨膜转运蛋白进行调节,即 5-羟色胺转运体(serotonin

transporter, SERT), SERT 在调节脑-肠互动及胃肠功能疾病方面具有重要意义^[3]。人类 SERT 约由 630 个氨基酸残基组成,其编码基因(SLC6A4)位于 17 号染色体长臂 11.1-12 区,由 14 个外显子组成。研究^[4]显示, SERT 基因多态性能够影响 SERT 蛋白表达,而编码 SERT 蛋白的基因存在 3 个多态区域,其中研究较多的是 5-HT 转运蛋白基因启动子区域(5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR)。5-HTTLPR 由 20~23 个碱基对重复 14 和 16 次,分别形成长型(L)和短型(S)两种常见的等位基因,并组成 LL、LS、SS 3 种基因型。到目前为止,已有多项观察性研究围绕 5-HTTLPR 多态性与 D-IBS 发病风险的关系进行了探讨,但是由于单个研究样本量和地域种族差异等影响因素,导致各项研究结论不一。为此,该研究检索国内外公开发表的 5-HTTLPR 与 D-IBS 相关研究进行 Meta 分析,以明确 5-HTTLPR 基因多态性与 D-IBS 发病的相关性。

1 材料与方法

1.1 纳入标准 ①关于 5-HTTLPR 多态性与 D-IBS 发病相关性的病例-对照研究,文种限中/英文。②病例组为 D-IBS 患者,患者年龄、性别、病程不限,对照组为与病例组患者无血缘关系的健康人群;③研究中含有等位基因或基因型数据,有或可计算出 OR 值及 95% CI ;④对照组基因型分布符合 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡规律。

1.2 检索策略 计算机检索 Pubmed、Embase、Web of science、CBM、CNKI 和万方等数据库,检索时限均从建库至 2013 年 9 月。根据不同的数据库,采取主题词和自由词检索相结合的方式[Pubmed(Mesh),Embase(EMTREE),CBM(主题词)],并根据数据库调整。此外追索已纳入文献和相关综述的参考文献。中文检索词包括:肠易激综合征、5-羟色胺、5-HT、血清素、多态,英文检索词包括:Irritable bowel syndrome、polymorphism、mutat*、vari*、5-hydroxytryptamine、serotonin、Serotonin Transporter、5-HTTLPR。以 Pubmed 为例,英文检索策略如下:((((Irritable bowel syndrome) OR Irritable bowel syndrome [MeSH Terms])) AND (((polymorphism) OR mutat*) OR

2014-05-19 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81273839);江苏省中医药领军人才基金资助项目(编号:LJ200905)

作者单位:¹江苏省中医院针灸康复科,南京 210029

²南京中医药大学第二临床医学院,南京 210023

作者简介:张 伟 男 硕士研究生;

孙建华 男 教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: drjhsun@sina.com

variatic) AND (((5-hydroxytryptamine) OR serotonin) OR Serotonin Transporter OR 5-HTTLPR)。

1.3 资料筛选与提取 由两名研究人员按照事先制定的纳入标准同时单独筛选文献,交叉核对,如遇分歧时通过讨论解决,必要时提交第3位研究者裁定。按照预先制定的资料提取表,由一名研究者提取和录入资料,另一名研究者核对,资料提取内容包括研究作者及年份、人种、病例纳入地点、研究对象的基本信息、研究开始时间及基因型数据等信息。

1.4 统计学处理 采用 Stata 12.0 统计软件进行 Meta 分析,合并效应量选用 OR 值及 95% CI,OR 值的计算分别根据等位基因模型(LL vs SS)、共显性遗传模型(LL vs SS; LL vs LS)、隐性遗传模型(LL vs LS + SS)、显性遗传模型(LL + LS vs SS),采用 χ^2 检验计算对照组的基因分布是否符合 H-W 遗传平衡。各研究结果间的异质性采用 Q 检验,检验水准为 $\alpha = 0.1$,并采用 I^2 衡量异质性的程度,当各个研究结果间具有同质性($P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)时,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,若若干个研究结果存在异质性($P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$)时,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。敏感性分析为依次排除单个研究后重新进行合并分析,估计效应量大小,以判断结果的可靠性,并根据种族进行亚组分析。发表性偏倚通过 Egger 直线回归法进行定量检测, $P < 0.05$ 认为存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索 初检出文献 354 篇,通过文献管理软件(EndNote X6)剔除重复文献 166 篇,阅读文题及摘要排除综述、动物研究、摘要等不符合纳入标准的文献 154 篇,初步纳入 34 篇文献,进一步查阅全文,排除学位论文与公开发表论文重复文献 10 篇,便秘型 IBS 基因多态性研究 7 篇,1 篇无法提取数据计算 OR 值和 95% CI^[5],2 篇研究对照组基因分布不符合 H-W 平衡^[6-7],因此,最终纳入 14 篇文献(文献筛选流程图见图 1),其中 7 个研究分析了白种人群^[8-14],7 个研究的研究对象以亚洲人群为主^[15-21],见表 1。

2.2 Meta 分析

2.2.1 等位基因模型(LL vs S)与 D-IBS 发病关系 纳入 Meta 分析的 14 项研究经异质性检验发现,研究间存在异质性($P < 0.01$, $I^2 = 76.4\%$),故采用随机效应模型合并分析,结果提示携带 L 等位基因与 S 等位基因在 D-IBS 发病风险方面差异无统计学意

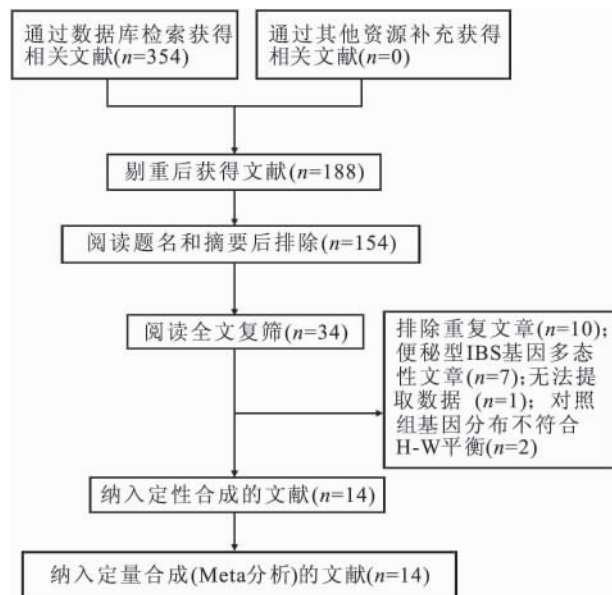


图1 文献筛选流程及结果

表1 纳入研究基本情况

文献	国家	人种	病例组			对照组			H-W 平衡 (P 值)
			LL	SS	LS	LL	SS	LS	
Farjadian 2013	伊朗	白种人	10	7	8	21	23	56	0.228
Colucci 2013	意大利	白种人	33	20	45	60	38	102	0.646
Kumar 2012	印度	亚洲人	6	66	7	46	92	114	0.309
Park 2012	韩国	亚洲人	0	25	19	5	88	55	0.305
Niesler 2012	英国	白种人	35	16	46	27	22	43	0.549
Kohen 2009	美国	白种人	39	18	41	10	9	29	0.148
Sikander 2009	印度	亚洲人	18	24	50	17	30	53	0.434
Saito 2007	美国	白种人	6	2	11	18	13	22	0.237
Li 2007	中国	亚洲人	2	13	11	7	55	34	0.586
张晓敏 2006	中国	亚洲人	7	29	15	4	24	20	0.953
Park 2006	韩国	亚洲人	0	73	24	25	273	139	0.198
Kim 2004	美国	白种人	32	20	48	31	20	49	0.956
王邦茂 2004	中国	亚洲人	13	7	12	17	10	17	0.169
Yeo 2004	美国	白种人	63	61	62	138	77	214	0.081

义[OR = 0.92, 95% CI(0.71 ~ 1.19), $P = 0.536$]。采用逐一剔除各单项研究的方法进行敏感性分析,当剔除 Kumar et al^[15]的研究时,各研究间异质性降低($P = 0.087$, $I^2 = 37.1\%$),OR 值无明显改变,结果稳健。

2.2.2 共显性模型(LL vs SS/LL vs LS)与 D-IBS 发病关系 纳入的 14 项研究以 LL vs SS 遗传模型进行合并分析,各研究间差异有统计学意义($P = 0.009$, $I^2 = 53.7\%$),故采用随机效应模型合并分析,结果提示携带 LL 等位基因型人群与 SS 等位基因型人群在 D-IBS 发病风险方面差异无统计学意义[OR = 0.95, 95% CI(0.63 ~ 1.43), $P = 0.801$]。经敏感性分析显示,剔除 Kumar et al^[15]的研究时,各

研究间异质性降低 ($P = 0.271$, $I^2 = 22.4\%$), OR 值无明显改变。采用 LL vs LS 遗传模型进行 Meta 分析, 异质性检验结果提示, 差异无统计学意义 ($P = 0.216$, $I^2 = 21.9\%$), 采用固定效应模型合并分析, Meta 分析结果显示, LL vs LS 组人群在 D-IBS 发病风险方面差异有统计学意义, LL 基因型人群 D-IBS 发病风险高于 LS 基因型人群 [$OR = 1.34$, $95\% CI (1.08 \sim 1.65)$, $P = 0.005$]。敏感性分析显示, 剔除 Farjadian et al^[9] 的研究时, 各研究间具有同质性 ($P = 0.482$, $I^2 = 0$), 合并效应量 $OR = 1.29$, $95\% CI (1.04 \sim 1.60)$, 结果可靠, 见图 2。

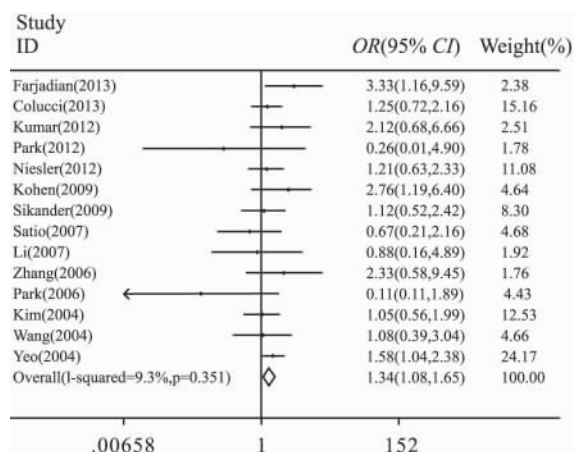


图2 总人群 LL vs SS 与 D-IBS 发病风险 Meta 分析

2.2.3 隐性遗传模型(LL vs LS + SS) 与 D-IBS 发病关系 以 5-HTTLPR 基因隐性遗传计算 OR 值。各研究间异质性检验差异无统计学意义 ($P = 0.151$, $I^2 = 28.4\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示, LL 基因型携带者患 D-IBS 的风险与 LS + SS 基因型携带者差异无统计学意义 [$OR = 1.09$, $95\% CI (0.90 \sim 1.32)$, $P = 0.36$]。敏感性分析显示, 剔除 Kumar et al^[15] 的研究时, 各研究间具有同质性 ($P = 0.492$, $I^2 = 0$), OR 值无明显变化。

2.2.4 显性遗传模型(LL + LS vs SS) 与 D-IBS 发病关系 纳入的 14 项研究以显性遗传模型进行合并分析, 异质性检验提示各研究间存在异质性 ($P < 0.01$, $I^2 = 76\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示显性遗传模型与 D-IBS 发病无关联性。

敏感性分析显示, 逐一剔除各项研究后, OR 值无明显改变。

2.3 亚组分析 由于纳入的 14 篇研究中, 研究对象主要是白种人和亚洲人, 故根据不同的人种进行亚组分析。亚组分析显示, 在白种人群中, 共有 7 篇研究主要报道了 5-HTTLPR 多态性与 D-IBS 发病风险关联性, 其中 LL vs LS 和 LL vs LS + SS 遗传模型与 D-IBS 发病风险存在相关性 [LL vs LS: $OR = 1.44$, $95\% CI (1.13 \sim 1.83)$; LL vs LS + SS: $OR = 1.26$, $95\% CI (1.01 \sim 1.57)$], 见图 3, 而其他遗传模型与 D-IBS 发病无相关性; 在亚洲人群中, 5-HTTLPR 多态性与 D-IBS 发病风险无统计学意义, 见表 2。

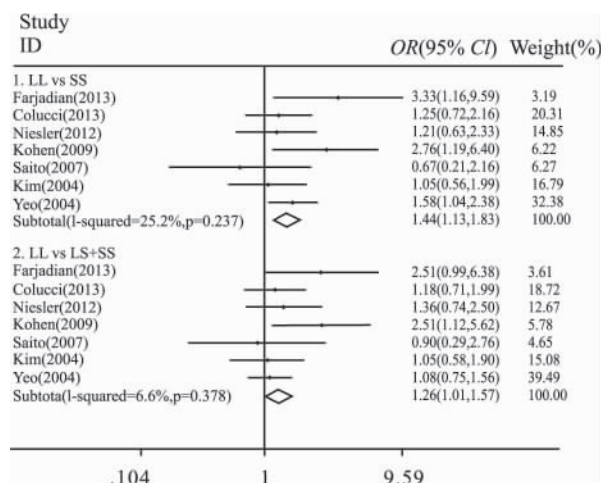


图3 白种人群中 LL vs SS 和 LL vs LS + SS 与 D-IBS 发病风险 Meta 分析

2.4 发表性偏倚 本次 Meta 分析对纳入的 14 项采用不同的遗传模型进行合并分析时, 显示 LL vs LS 遗传模型与 D-IBS 发病存在关联性, 但这种差异具有人种差异。亚洲人群中 LL vs LS 遗传模型与 D-IBS 发病相关性差异无统计学意义, 故只针对白种人群中 LL vs LS 和 LL vs LS + SS 遗传模型进行发表性偏倚检验。Egger 直线回归分析结果提示: LL vs LS [$P = 0.22$, $95\% CI (-3.45 \sim 4.09)$] 与 LL vs LS + SS [$P = 0.20$, $95\% CI (-1.19 \sim 4.26)$] 未见发表偏倚, Egger 回归图截距线段横跨 0 点, 见图 4、5。

表2 亚组分析结果

亚组分析	文献数量	L vs S		LL vs SS		LL vs LS		LL vs LS + SS		LL + LS vs SS	
		OR(95% CI)	P_h	OR(95% CI)	P_h	OR(95% CI)	P_h	OR(95% CI)	P_h	OR(95% CI)	P_h
白种人	7	1.01(0.87 ~ 1.17)	0.120	0.96(0.72 ~ 1.28)	0.104	1.44(1.13 ~ 1.83)	0.113	1.26(1.01 ~ 1.57)	0.378	0.92(0.59 ~ 1.43)	≤ 0.1
亚洲人	7	0.75(0.45 ~ 1.25)	≤ 0.1	0.64(0.27 ~ 1.53)	≤ 0.1	1.04(0.67 ~ 1.63)	0.413	0.72(0.48 ~ 1.08)	0.151	0.69(0.35 ~ 1.36)	≤ 0.1

P_h : 异质性检验 $P_h \leq 0.1$ 采用随机效应模型, 反之采用固定效应模型

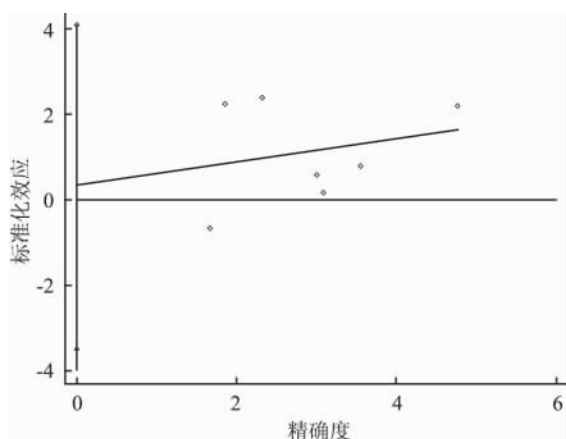


图4 LL vs LS Egger 回归图

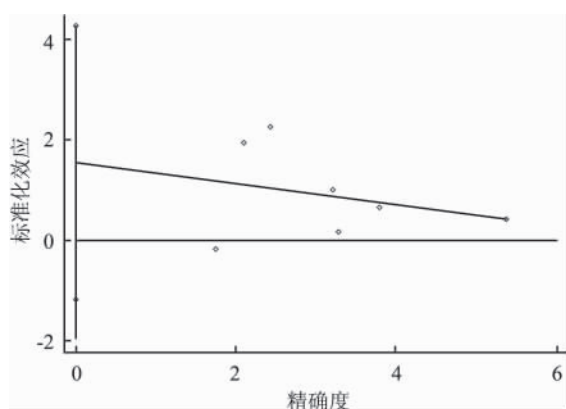


图5 LL vs LS + SS Egger 回归图

3 讨论

本研究通过对7个国家的14个研究结果进行合并分析后显示,5-HTTLPR基因多态性与D-IBS发病存在关联性,携带LL基因型者D-IBS的发病危险明显增加,但对纳入研究按人种进行亚组分析后发现,在亚洲人群中,基于当前的研究资料,未发现5-HTTLPR与D-IBS发病存在相关性,而在白种人群中,分别通过对LL vs LS和LL vs LS + SS遗传模型进行合并分析,结果提示含有LL基因型人群患D-IBS风险较正常者人群明显增加,从而客观的评价了5-HTTLPR多态性在D-IBS发病中的作用。

SERT是5-HT信号系统中重要成员之一,其可将效应部位的5-HT迅速的降解及再摄取,对5-HT在胃肠道的含量进行着精细地调控,在5-HTTLPR基因多态性中L型等位基因较S型具有更高的转录效率,LL基因型SERT蛋白表达量较LS和SS基因型高。目前研究^[22-23]显示5-HTTLPR基因多态性与多种疾病包括中风后抑郁、早泄等疾病的发生发展相关,但对于5-HTTLPR基因多态性与D-IBS发

病风险的相关研究结论尚存在异议, Farjadian et al^[9]认为5-HTTLPR多态性与D-IBS发病无相关性,而Sikander et al^[18]研究发现具有SS基因型和S等位基因的人群更易患D-IBS,推测5-HTTLPR的S型等位基因相比L型,SERT转录效率降低,导致5-HT能神经元突触间隙5-HT含量堆积,促使肠动力或肠分泌加快。但本Meta分析结果与上述观点略有差异,在亚洲人群中,5-HTTLPR基因多态性与D-IBS发病无相关性,而在白种人群中,本研究显示,携带LL基因型人群易患D-IBS,但从目前国内外对5-HTTLPR多态性研究尚无法解释该结论,分析该结论原因可能是由于不同的人种5-HTTLPR基因型分布差异对结果具有一定影响,在白种人群中,LL基因型出现的频率较SS型高^[5-6],况且D-IBS的发病还与环境因素相关,基因表型需与环境、饮食习惯、情感等因素相互作用才能使疾病得以充分表现。

本Meta分析也存在一定局限性:①本研究只检索了国内外几个数据库,检索文种仅为中文和英文,且在排除文献的过程中,有6篇摘要排除,可能影响了数据资料的全面性;②D-IBS的发病可能同时受多种因素影响,由于原始数据的缺乏而不能控制年龄、性别等混杂因素的影响。③纳入分析的样本量较小,可能影响研究结果的精确性。

参考文献

- [1] Saito Y A, Zimmerman J M, Harmsen W S, et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study [J]. *Neurogastroenterol Motil* 2008, 20(7): 790-7.
- [2] Houghton L A, Atkinson W, Lockhart C, et al. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: a role for 5-hydroxytryptamine [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(9): 724-31.
- [3] Colucci R, Blandizzi C, Bellini M, et al. The genetics of the serotonin transporter and irritable bowel syndrome [J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(7): 295-304.
- [4] Lesch K P, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region [J]. *Science*, 1996, 274(5292): 1527-31.
- [5] Saito Y A, Larson J J, Atkinson E J, et al. The role of 5-HTTLPR and GNB3 825C>T polymorphisms and gene-environment interactions in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. *Dig Dis Sci* 2012, 57(10): 2650-7.
- [6] Pata C, Erdal M E, Derici E, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(7): 1780-4.
- [7] Wang Y M, Chang Y, Chang Y Y, et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expres-

- sion in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients [J]. *Neurogastroenterol Motil* 2012 24(6) : 560 – 5.
- [8] Colucci R ,Gambaccini D ,Ghisu N ,et al. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome [J]. *PLoS One* 2013 8(2) : e54831.
- [9] Farjadian S ,Fakhraei B ,Moeini M ,et al. Serotonin transporter gene polymorphisms in Southwestern Iranian patients with irritable bowel syndrome [J]. *Arab J Gastroenterol* 2013 ,14(2) : 59 – 62.
- [10] Kim H J ,Camilleri M ,Carlson P J ,et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders [J]. *Gut* 2004 53(6) : 829 – 37.
- [11] Kohen R ,Jarrett M E ,Cain K C ,et al. The serotonin transporter polymorphism rs25531 is associated with irritable bowel syndrome [J]. *Dig Dis Sci* 2009 54(12) : 2663 – 70.
- [12] Niesler B ,Kapeller J ,Fell C ,et al. 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: effect of bowel habit and sex [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 22(7) : 856 – 61.
- [13] Saito Y A ,Locke G R 3rd ,Zimmerman J M ,et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil* 2007 ,19(6) : 465 – 70.
- [14] Yeo A ,Boyd P ,Lumsden S ,et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women [J]. *Gut* 2004 53(10) : 1452 – 8.
- [15] Kumar S ,Ranjan P ,Mittal B ,et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls [J]. *J Gastrointest Liver Dis* 2012 21(1) : 31 – 8.
- [16] Park J M ,Choi M G ,Park J A ,et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil* 2006 18(11) : 995 – 1000.
- [17] Park C S ,Uhm J H. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and G-protein $\beta 3$ subunit gene in Korean children with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia [J]. *Gut Liver* , 2012 6(2) : 223 – 8.
- [18] Sikander A ,Rana S V ,Sinha S K ,et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population [J]. *J Clin Gastroenterol* 2009 43(10) : 957 – 61.
- [19] Li Y ,Nie Y ,Xie J ,et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients [J]. *Dig Dis Sci* , 2007 52(11) : 2942 – 9.
- [20] 王邦茂 ,王玉明 ,张维铭 ,等. 肠易激综合征患者 5-羟色胺转运体的基因多态性 [J]. *中华内科杂志* 2004 43(6) : 439 – 41.
- [21] 张晓敏 ,林志辉. 5-羟色胺转运体基因多态性与肠易激综合征的相关性 [J]. *世界华人消化杂志* 2006 ,14(18) : 1790 – 4.
- [22] Zhu L ,Mi Y ,You X ,et al. A meta-analysis of the effects of the 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked promoter region polymorphism on susceptibility to lifelong premature ejaculation [J]. *PLoS One* 2013 8(1) : e54994.
- [23] Jarrett M E ,Kohen R ,Cain K C ,et al. Relationship of SERT polymorphisms to depressive and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome [J]. *Biol Res Nurs* 2007 9(2) : 161 – 9.

Correlation of 5-HTTLPR polymorphism and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a Meta-analysis

Zhang Wei ,Sun Jianhua ,Wu Xiaoliang ,et al

(*Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine Nanjing* 210029)

Abstract Objective To evaluate the correlation of 5-HTTLPR polymorphism and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. **Methods** Databases including Pubmed ,Embase ,Web of science ,CBM ,CNKI and WanFang Data were searched from inception to September 2013 to collect case-control study on the correlation of 5-HTTLPR polymorphism and D-IBS. According to the inclusion criteria ,data of the included studies were extracted ,and the meta-analysis was performed using Stata 12.0. **Results** A total of 14 studies were included ,involving 1 044 D-IBS cases and 2 147 controls. The results of meta-analysis showed that there were significant differences in Caucasian ,and the LL genotype carriers tended to face an increasing D-IBS risk [LL vs LS: $OR = 1.46$,95% $CI(1.15 \sim 1.86)$; LL vs LS + SS: $OR = 1.26$,95% $CI(1.01 \sim 1.57)$] ,but among Asian populations ,there was no significant difference in the correlation between 5-HTTLPR polymorphism and D-IBS. **Conclusion** Based on the results ,5-HTTLPR polymorphisms may play a role in the susceptibility of D-IBS in an ethnicity specific manner. The Caucasian who carries LL genotype tends to face an increasing D-IBS risk ,this conclusion has to be proved by more studies.

Key words 5-HTTLPR; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; polymorphism; Meta-analysis