

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.06.003

· 基础研究 ·

# 白细胞介素-4-590C/T 基因多态性与牙周炎易感性的Meta分析

贾晓威<sup>1</sup>, 马艳<sup>2</sup>, 曾宪涛<sup>3</sup>, 袁亚娣<sup>1</sup>, 林英梅<sup>1</sup>, 邵军<sup>1</sup>, 张继斌<sup>4</sup>

1. 广州市中西医结合医院 口腔科, 广东 广州(510800); 2. 湖北医药学院附属东风医院 口腔科, 湖北 十堰(442000); 3. 武汉大学中南医院循证医学与转化中心, 湖北 武汉(430000); 4. 广州市番禺区中心医院 口腔科, 广东 广州(510800)

**【摘要】** 目的 评价白细胞介素-4-590C/T(IL-4-590C/T) 基因多态性与牙周炎易感性之间的关系。方法 计算机检索PubMed、Embase、ScienceDirect 和 Web of Science、CBM、CNKI、WanFang、VIP 数据库, 搜集国内外有关基因多态性与牙周炎相关性的病例对照研究, 经文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用R 3.3.1 软件进行Meta分析, 按牙周病分类及人群种族进行亚组分析。结果 Meta 分析结果显示, 总体: IL-4-590C/T 等位基因频率及各基因型频率与牙周炎间无显著关联:(T vs C:  $OR = 1.19, 95\% CI = 0.811.76, P = 0.37$ )。亚组: 高加索人种对于携带CC 基因型而言, 携带TT 基因更具牙周炎易感性(TT vs CC:  $OR = 1.75, 95\% CI = 1.10 \sim 2.78, P = 0.02$ ), 差异具有统计学意义, 而该基因型在亚洲人种未见显著差异( $P = 0.63$ ); 在慢性牙周炎与侵袭性牙周炎中, 均未发现IL-4-590C/T 等位基因频率及基因型频率与二者存在易感性(以T vs C. 为例, 慢性牙周炎:  $OR = 1.20, 95\% CI = 0.75 \sim 1.90, P = 0.45$ ; 侵袭性牙周炎:  $OR = 1.17, 95\% CI = 0.77 \sim 1.78, P = 0.45$ )。结论 IL-4-590C/T 基因多态性与高加索人牙周炎易感性间有一定相关性, 与亚洲人牙周炎易感性无关。

**【关键词】** 牙周炎; 白细胞介素-4; 多态性; 基因; Meta 分析

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)06-0354-06

**【引用著录格式】** 贾晓威, 马艳, 曾宪涛, 等. 白细胞介素-4-590C/T 基因多态性与牙周炎易感性的Meta分析[J]. 口腔疾病防治, 2017(1): 354-359.

## Association between -590C/T polymorphisms of interleukin-4 gene and periodontitis: A meta-analysis

JIA Xiaowei<sup>1</sup>, MA Yan<sup>2</sup>, ZENG Xiantao<sup>3</sup>, YUAN Yadi<sup>1</sup>, LIN Yingmei, SHAO Jun<sup>1</sup>, ZHANG Jibin<sup>4</sup>. Department of Stomatology, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and West Medicine, Guangzhou, 510800, China

Corresponding author: ZHANG Jibin, Email: Zpb2002@163.com. Tel: 0086-20-34858068

**【Abstract】 Objective** To evaluate the relationship between-590C/T polymorphisms of interleukin-4 gene and periodontitis by meta-analysis. **Methods** Databases including PubMed, Embase, Web of Science, CBM, CNKI, Wanfang and VIP, were searched from their establishment to December 31, 2016. Only case-control studies on the association between -590C/T polymorphisms of interleukin-4 gene and periodontitis were selected, and the references of those selected studies were searched by hand. Assessment and data extraction were conducted by 2 reviewers independently, and the meta-analysis was performed with the R 3.3.1 software. **Results** The meta-analysis showed that there was no association between the IL-4-590C/T polymorphism and periodontitis susceptibility (T vs C:  $OR = 1.19, 95\% CI = 0.81 \sim 1.76, P = 0.37$ ). Subgroup analysis showed that the IL-4 -590 TT was associated with periodontitis in Caucasians (TT vs CT:  $OR = 1.75, 95\% CI = 1.10 \sim 2.78, P = 0.02$ ), but no significant association in Asians ( $P = 0.63$ ). Meanwhile, IL-4 gene

**【收稿日期】** 2017-01-08; **【修回日期】** 2017-03-09

**【基金项目】** 广东省科技计划项目(2013B021800049); 广州市医药卫生科技项目(20141A010098)

**【作者简介】** 贾晓威, 主治医师, 硕士, Email: liza800528@126.com

**【通信作者】** 张继斌, 主任医师, 学士, Email: Zpb2002@163.com

polymorphisms were not significantly associated with the susceptibility of chronic periodontitis (CP) or aggressive periodontitis (AgP) (e. g. T vs C, CP:  $P=0.45$ ; AgP:  $P=0.45$ ). **Conclusion** Based on current evidence, the polymorphisms of IL-4-590C/T are associated with the increased risk of periodontitis in Caucasians.

**【Key words】** Periodontitis; Interleukin-4; Polymorphism; Gene; Meta-analysis

牙周炎是牙周支持组织的慢性感染性疾病,其发生与微生物、宿主和环境等多因素相关<sup>[1]</sup>,而与基因相关的宿主易感因素是近年来牙周炎病因研究热点<sup>[2]</sup>。其中,白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)作为参与机体炎症反应的细胞因子,与牙周炎发生密切相关<sup>[3-4]</sup>。目前集中探讨IL-4-590 C/T基因多态性<sup>[5]</sup>与牙周炎相关性的文献较多,但由于各研究样本量较小及纳入人群不同等原因,结论各异。本文利用Meta分析方法对IL-4-590C/T多态性与牙周炎易感性的病例-对照研究定量分析,为IL-4与牙周炎易感性关系提供循证医学证据。

## 1 材料和方法

### 1.1 检索策略

由2名评价员检索建库至2016年12月31日以来的PubMed、Embase、ScienceDirect和Web of Science、CBM、CNKI、WanFang、VIP数据库,同时手检纳入文献的参考文献,如文献报告不详或数据缺乏,通过信件与作者进行联系索取。

### 1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 研究类型 IL-4基因多态性与牙周炎的病例-对照研究。

1.2.2 研究对象 临床诊断为牙周炎患者,包括慢性牙周炎(Chronic periodontitis, CP)、侵袭性牙周炎(Aggressive periodontitis, AgP)。

1.2.3 干预措施 病例组人群为临床诊断为(CP/AgP)的患者,对照组为牙周健康人群。

1.2.4 观察指标 IL-4-590C/T等位基因频率及基因型频率,数据完整或能推算出所需数据。

1.2.5 排除标准 排除重复研究、剔除信息少或数据不完整与作者联系后未回复的文献;排除家系或亲代研究;同一机构的两个研究报道了相似的随访区间及相同的目标结果时,纳入质量更好或信息更全面的报道,并联系第一作者澄清分歧。

### 1.3 数据提取

由2名评价员独立提取资料并交叉核对,意见不一致时,通过讨论并征求第三方意见,最终达成

一致。内容包括第一作者姓名、发表时间、研究对象所在的国家及所属种族、研究纳入病种、对照组来源、基因分型方法、各基因型数据、对照组指数(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)等。

### 1.4 质量评价

2名评价员独立按照Newcastle-Ottawa scale (NOS)量表对所筛选的文献进行质量评价,该量表从病例组和对照组研究人群选择、组间可比性、暴露因素测量方面进行评分,共9分。若有争议请第三者审核并通过讨论达成一致。

### 1.5 统计分析

Meta分析采用R 3.3.1软件进行。首先通过 $\chi^2$ 检验对纳入的各对照组进行遗传平衡检验。然后对牙周炎IL-4-590C/T基因多态性采用以下5种遗传模型:①T vs C;②TT vs CC;③CT vs CC;④TT + CT vs CC;⑤TT vs CC + CT,采用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)及P值作为效应量表示结果,通过Q检验和I<sup>2</sup>检验对同类研究间的异质性进行评价,若 $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ,说明研究间存在异质性可能较小,采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型。根据可能出现的异质性进行亚组分析,考虑按HWE检验结果、人种及病种进一步分类研究。对纳入的文献进行敏感性分析,评估总体效应估计值是否可靠。采用漏斗图及Egger线性回归法对所纳文献进行潜在发表偏倚评价, $P < 0.05$ 说明入选文献存在发表偏倚。

## 2 结果

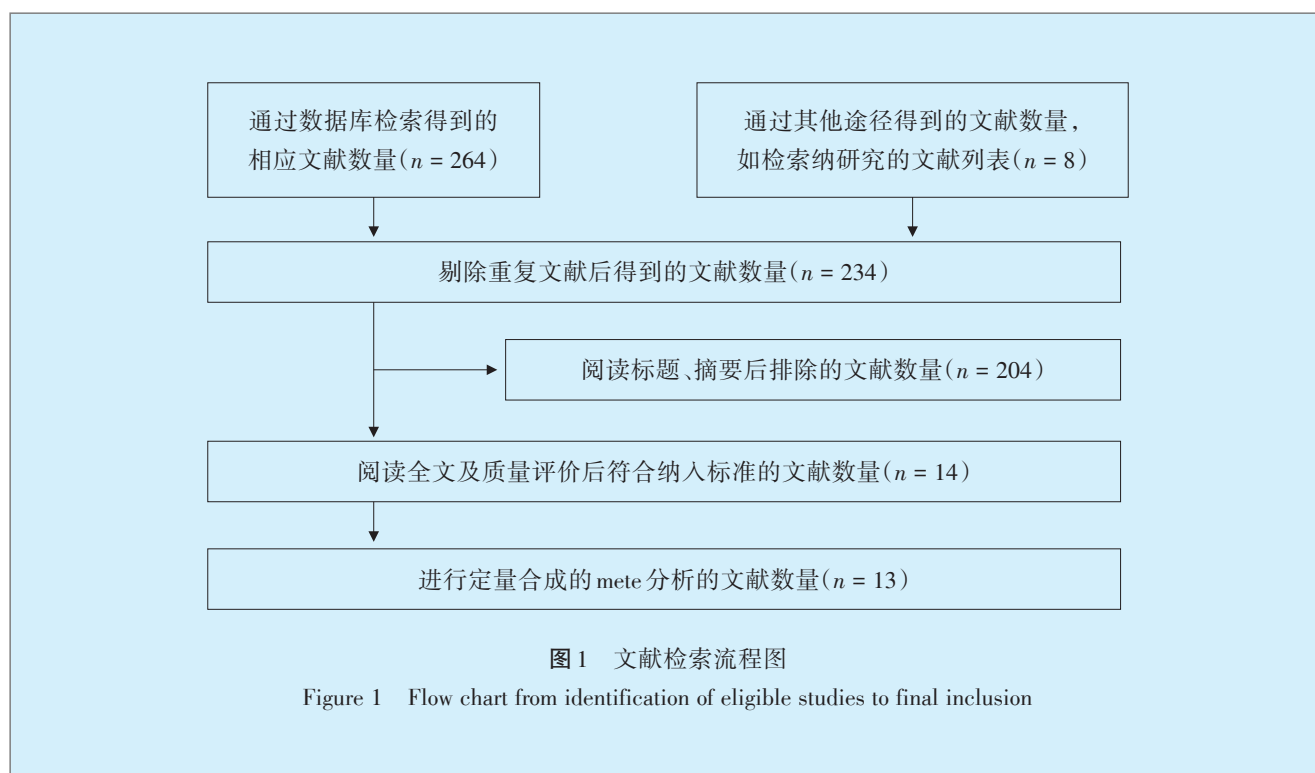
### 2.1 纳入研究的一般情况及基本特征

初检获得272篇文献,去重后余234篇,经阅读标题、摘要后剔除不符合纳入标准文献204篇,经查找原文及质量评价30篇后,进一步剔除重复、交叉及不符合纳入标准的17篇文献后,最终纳入13篇合格文献共16项病例-对照研究。累计病例组患者1522例,健康对照组2167例。纳入研究人群的人种包括高加索人、亚洲人种、混合人种,病种包括CP、AgP。纳入文献特征和基因型分布情况见表1。文献检索流程如图1所示。

表1 纳入研究的特征

Table 1 Characteristics of studies included in meta-analysis

作者	国家	种族	病种	对照组来源	试验组吸烟者(%)	基因分型方法	HWE P值	NOS评分
Kang 2003 <sup>[6]</sup>	韩国	亚洲人	CP	HB	37.5	PCR	0.28	7
Scarel 2003 <sup>[7]</sup>	巴西	高加索人	CP	HB	0	PCR-RFLP	0.74	7
Scarel 2003 <sup>[7]</sup>	巴西	混合	CP	HB	0	PCR-RFLP	0.43	7
Gonzales 2004 <sup>[8]</sup>	欧洲	高加索人	AgP	PB	NA	PCR-RFLP	0.18	7
Gonzales 2004 <sup>[8]</sup>	日本	亚洲人	AgP	PB	NA	PCR-RFLP	0.09	7
Gonzales 2007 <sup>[9]</sup>	德国	高加索人	AgP	PB	12	PCR-RFLP	0.83	7
Kara 2007 <sup>[10]</sup>	土耳其	高加索人	CP	PB	0	PCR-RFLP	0.48	7
Holla 2008 <sup>[11]</sup>	捷克	高加索人	CP	PB	31.3	PCR-RFLP	0.53	7
Hooshmand 2008 <sup>[12]</sup>	伊朗	亚洲人	CP	PB	0	PCR-RFLP	0.35	7
Hooshmand 2008 <sup>[12]</sup>	伊朗	亚洲人	AgP	PB	0	PCR-RFLP	0.35	7
胡万春 2008 <sup>[13]</sup>	中国	亚洲人	CP	PB	0	PCR-RFLP	0.04	6
Anovazzi 2010 <sup>[14]</sup>	巴西	高加索人	CP	HB	15.2	PCR-RFLP	0.04	6
Atanasovska 2011 <sup>[15]</sup>	马其顿	高加索人	CP	HB	0	PCR-RFLP	<0.05	6
Loo 2012 <sup>[16]</sup>	中国	亚洲人	CP	PB	NA	PCR	0.002	6
陈栋 2012 <sup>[17]</sup>	中国	亚洲人	CP	HB	NA	PCR	0.07	7
刘激 2015 <sup>[18]</sup>	中国	亚洲人	CP	HB	27.9	PCR-RFLP	0.65	7



采用NOS评价标准对所筛选的文献进行质量评价,纳入文献评价9篇为7分,4篇为6分(表1),纳入文献质量整体较高。

## 2.2 Meta分析

2.2.1 总体分析 IL-4-590C/T基因多态性与牙周炎相关性的Meta分析结果见表2。所有基因多态性分析均采用随机效应模型,总体而言,IL-4-590C/T等位基因频率及各基因型频率均与牙周炎无显著关联(T vs C  $OR = 1.19, 95\% CI = 0.81 \sim 1.76$ ; TT vs CC:

$OR = 1.65, 95\% CI = 0.69 \sim 3.98, P = 0.34$ ; CT vs CC:  $OR = 1.26, 95\% CI = 0.76 \sim 2.10, P = 0.37$ ; TT + CT vs CC:  $OR = 1.38, 95\% CI = 0.81 \sim 2.36, P = 0.24$ ; TT vs CC + CT:  $OR = 1.30, 95\% CI = 0.73 \sim 2.31, P = 0.38$ )。2.2.2 亚组分析 根据人种进一步亚组分析显示,高加索人种对于携带CT基因型而言,携带TT基因更具牙周炎易感性(TT vs CT:  $OR = 1.75, 95\% CI = 1.10 \sim 2.78$ ),差异具有统计学意义( $P = 0.02$ ),而亚洲人种中未见显著差异(图2、表2)。

表2 IL-4 -590 C/T 基因多态性的 Meta 分析结果  
Table 2 Meta-analysis of association between IL-4 -590 C/T Polymorphisms and Periodontitis

基因型及亚组	研究数量	异质性检验		相关性分析结果		
		P值	I <sup>2</sup> 值	OR	95% CI	P(OR)
<b>T vs C</b>						
Overall	16	< 0.01	89.9%	1.19	[0.81 ~ 1.76]	0.37
HWE(Y)	12	0.18	27.1%	1.02	[0.83 ~ 1.25]	0.84
Caucasian	7	0.23	26.2%	1.21	[0.98 ~ 1.50]	0.08
Asian	8	< 0.01	93.6%	1.27	[0.64 ~ 2.51]	0.49
CP	12	< 0.01	92.1%	1.2	[0.75 ~ 1.90]	0.45
AgP	4	0.26	25.5%	1.17	[0.77 ~ 1.78]	0.45
<b>TT vs CC</b>						
Overall	16	< 0.01	85.8%	1.65	[0.69 ~ 3.98]	0.34
HWE(Y)	12	0.26	19.0%	1.02	[0.62 ~ 1.66]	0.94
Caucasian	7	0.96	0.0%	1.75	[1.10 ~ 2.78]	0.02
Asian	8	< 0.01	92.2%	1.51	[0.29 ~ 7.94]	0.63
CP	12	< 0.01	88.8%	1.55	[0.53 ~ 4.53]	0.42
AgP	4	0.42	0.0%	1.72	[0.78 ~ 3.80]	0.18
<b>CT vs CC</b>						
Overall	16	< 0.01	81.0%	1.26	[0.76 ~ 2.10]	0.37
HWE(Y)	12	0.24	24.7%	1	[0.72 ~ 1.38]	0.98
Caucasian	7	0.00	73.2%	1.14	[0.69 ~ 1.88]	0.62
Asian	8	< 0.01	87.5%	1.37	[0.45 ~ 4.22]	0.58
CP	12	< 0.01	84.9%	1.37	[0.73 ~ 2.58]	0.39
AgP	4	0.16	42.3%	0.96	[0.48 ~ 1.89]	0.9
<b>TT + CT vs CC</b>						
Overall	16	< 0.01	85.2%	1.38	[0.81 ~ 2.36]	0.24
HWE(Y)	12	0.21	23.7%	1.02	[0.75 ~ 1.38]	0.9
Caucasian	7	0.01	65.4%	1.23	[0.81 ~ 1.86]	0.34
Asian	8	< 0.01	91.2%	1.59	[0.48 ~ 5.32]	0.45
CP	12	< 0.01	88.5%	1.48	[0.75 ~ 2.91]	0.26
AgP	4	0.29	20.5%	1.06	[0.62 ~ 1.81]	0.84
<b>TT vs CC + CT</b>						
Overall	16	< 0.01	84.9%	1.3	[0.73 ~ 2.31]	0.38
HWE(Y)	12	0.25	19.6%	1.02	[0.73 ~ 1.44]	0.9
Caucasian	7	0.61	0.0%	1.48	[0.95 ~ 2.29]	0.08
Asian	8	< 0.01	91.3%	1.31	[0.54 ~ 3.14]	0.55
CP	12	< 0.01	88.5%	1.24	[0.63 ~ 2.42]	0.54
AgP	4	0.35	9.5%	1.83	[0.82 ~ 4.12]	0.14

根据病种做亚组分析显示, IL-4-590C/T 等位基因频率及各基因型频率与 CP、AgP 无易感性(以 T vs C 为例: CP: OR = 1.20, 95% CI = 0.75 ~ 1.90; AgP: OR = 1.17, 95% CI = 0.77 ~ 1.78, 表 2)。

### 2.3 敏感性分析

对各研究的对照组人群进行 HWE 遗传平衡检验, 结果见表 1。胡晓春<sup>[13]</sup>、Anovazzi<sup>[14]</sup>、Atanasovska<sup>[15]</sup> 和 Loo 等<sup>[16]</sup> 的研究共 4 篇不符合遗传平衡。分别对这 4 篇文献进行敏感性分析, 去除后与原分析结果未见显著改变。另外对符合 HWE 平衡检验的 12 篇研究行敏感性分析发现 Meta 分析结果稳定。

### 2.4 发表偏倚

应用 Egger 法行发表偏倚的评价, 其中基因模型 TT vs CC、CT vs CC、TT + CT vs CC 基因模型, Egger's 检验显示 P = 0.08、P = 0.88、P = 0.93(图 3), 提示纳入文献无显著发表偏倚; TT vs CT、TT vs (CC + CT) 基因模型, Egger's 检验 P = 0.01、P = 0.02, 提示潜在发表偏倚仍存在。

## 3 讨论

目前, 大约有 10% 世界成人患有严重的牙周病损, 在我国患病率更高于龋病, 是成人牙齿缺失的主要原因。有学者分析发现牙周病患者的血清中 IL-4 的水平增高<sup>[9]</sup>, 在牙周炎症活跃区的龈沟液中, IL-4 依赖型的 IgG4 浓度是血清中的 24 倍, 并且明显高于健康牙周组织的龈沟液中 IgG4 的浓度<sup>[20]</sup>。还有研究发现, IL-4 通过促进 T 辅助细胞 2 扩增, 抑制 T 辅助细胞 1 增殖, 下调抑制 T 辅助细胞 1 介导的免疫应答<sup>[3]</sup>, 参与了牙周炎的病理进程。IL-4 通过与靶细胞膜表面高亲和力的特异性白细胞介素 4 受体 (IL-4R) 结合, 将信号传入细胞核内, 发挥生物学效应, 编码 IL-4 的基因错义突变可导致表达的氨基酸结构改变, 从而使生物学活性发生改变, 进而影响到牙周炎的进程<sup>[4]</sup>。目前, 有关 IL-4 基因多态性与牙周炎关系的研究有 IL-4 启动子区 -590 C/T、-34C/T、-1099T/G 的单核苷酸多态性<sup>[5, 21]</sup>, 内含子中一个 70 bp 的重复序列多态性等<sup>[22]</sup>, 其中集中探讨 IL-4 -590 C/T 基因多态性与牙周炎相关性的文献较多, 且在高加索人群及亚洲人群中均有研究, 但由于各研究样本量较小及纳入人群不同等原因, 结论各异。Meta 分析能够将研究目的相同的多个研究结果进行定量合并分析和综合评价, 以提高统计检验效能, 解决研究结果不一致的问题, 使研究结论更可靠<sup>[23]</sup>。

本文采用 Meta 分析方法, 按照人群及疾病类型分亚组, 综合评价亚洲及高加索人 IL-4-590C/T 位点基因多态性与牙周炎易感性间的相关性。研究发现, 高加索人群中携带 IL-4-590TT 基因表型的人群更具牙周炎易感性, 而以中国汉族为主的亚洲人群则与牙周炎易感性无关; 同时在 IL-4-590C/ 基因多态性在慢性牙周炎及侵袭性牙周炎分组中亦无相关性。以上结果可能与以下因素有关: 研究人群对照组人群的异质性、病例组与对照组的匹配方式如吸烟情况差异以及基因型分型方法等。

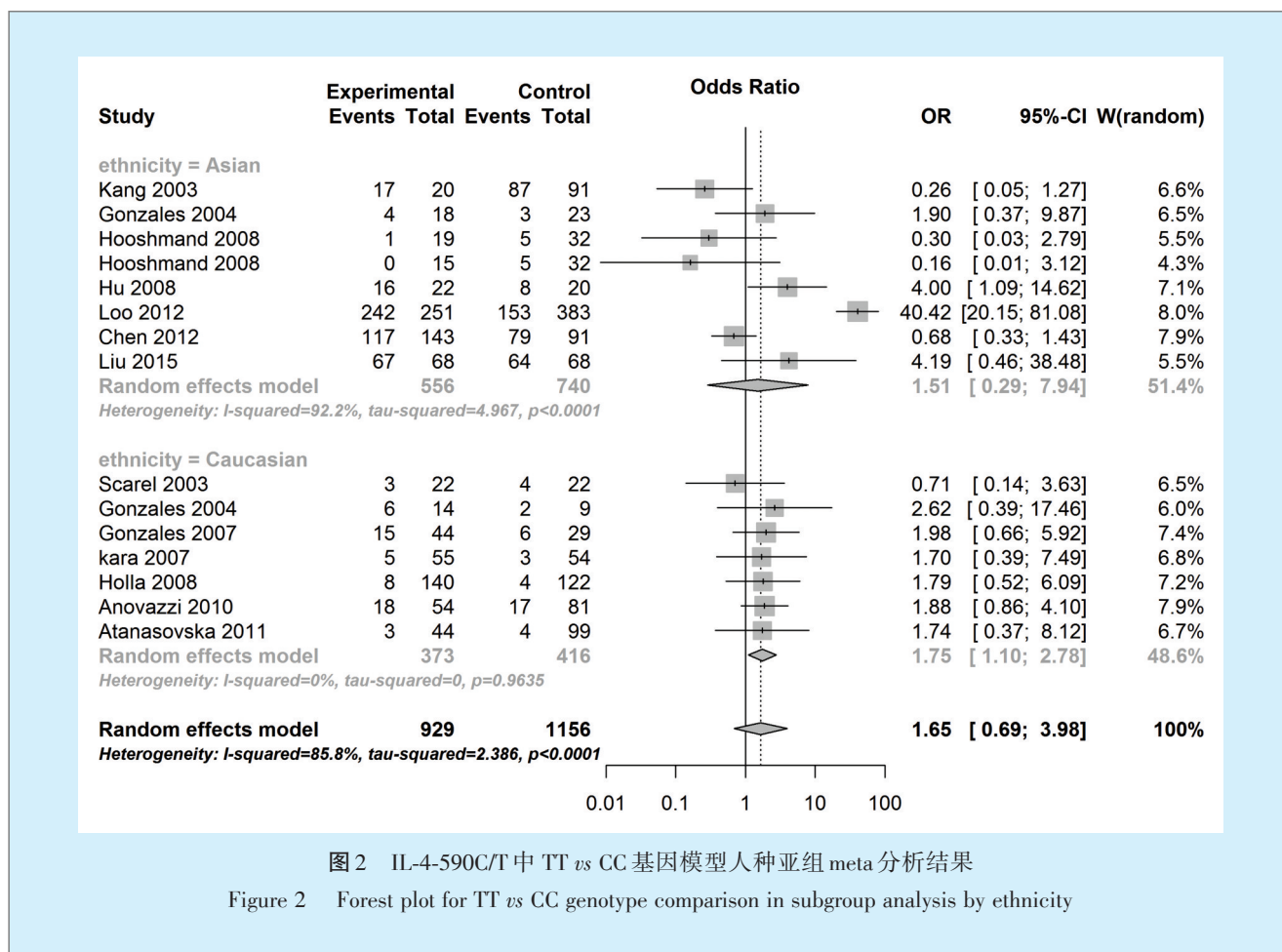


图2 IL-4-590C/T中 TT vs CC 基因模型人种亚组 meta 分析结果

Figure 2 Forest plot for TT vs CC genotype comparison in subgroup analysis by ethnicity

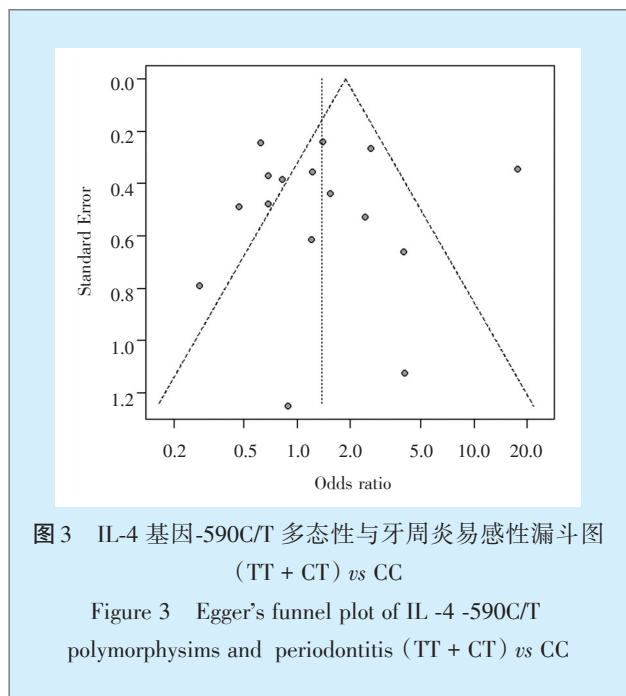


图3 IL-4 基因-590C/T 多态性与牙周炎易感性漏斗图 (TT + CT) vs CC

Figure 3 Egger's funnel plot of IL -4 -590C/T polymorphisms and periodontitis (TT + CT) vs CC

本研究是对当前 IL-4 590C/T 基因多态性与牙周炎易感性关系的有用总结,证实了 IL-4-590C/T 基因多态性在不同种族、地域的人群中分布特点

的不一致性,为牙周炎与细胞因子 IL-4 之间的关系提供了临床诊断证据。本研究结果与姜晓佳等<sup>[24]</sup>、Yan 等<sup>[25]</sup>人的研究结果部分相似,相比具有如下优点:①姜晓佳等的研究:文献检索日期,截止 2011 年 9 月,且只评估了 IL-4-590 位点与慢性牙周炎之间的易感相关性,纳入文献 8 篇,本研究除对文献进行更新外,又增加了对 IL-4-590 位点与侵袭性牙周炎之间的易感性分析,纳入文献 14 篇,样本量更大,研究更全面;② Yan 等人的研究,文献检索日期,截止 2014 年 4 月,且研究人群主要集中于高加索人群,对中国汉族人群仅纳入 1 篇研究,本研究增加到 4 篇,扩大了研究人群及样本量,结果更可靠,对研究我国汉族人群中 IL-4-590 位点基因多态性与牙周炎的关系更具有临床指导意义。

本研究尚存在以下不足有待完善:①虽然采用了广泛的检索策略,但诸如增刊、会议论文及部分灰色文献无法获取,不能排除潜在的发表偏倚;②纳入研究的总体异质性稍大,虽然采用了随机效应模型及亚组分析进行处理,异质性得以降低(高加索人群中 T vs C、TT vs CT、TT vs CC + CT 基

因模型,  $P < 50\%$ ;  $AgP: P < 50\%$ ; 符合 HWE 遗传平衡人群,  $P < 50\%$ ), 但在其他组基因型中异质性仍存在。此外, 考虑到牙周炎受到吸烟、性别、压力、缺牙数等混杂因素影响, 可能存在很多临床和环境异质性, 影响研究结果。

综上所述, 本研究结果显示, IL-4-590C/T 基因多态性与牙周炎无明显相关性, 但可以增加高加索人种患牙周炎的风险, 而在以中国汉族人为主的亚洲人群, 该基因位点多态性与牙周炎易感性无关。为牙周炎易感人群早期诊断及治疗提供科学依据。但受纳入文献数量和质量的影响, 上述结论还需开展更多高质量研究予以验证。

#### 参考文献

- [1] 束蓉. 临床牙周病治疗学[M]. 1版. 上海: 上海世界图书出版公司, 2011: 51-52.
- [2] 张贞, 赵红宇. 牙周炎与其相关微小RNA [J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(6): 378-380.
- [3] Guzman S, Karima M, Wang HY, et al. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population [J]. J Periodontol, 2003, 74(8): 1183-119.
- [4] Watanabe S, Kondo M, Takatsu K, et al. Involvement of the interleukin-2 receptor gamma subunit in interleukin-4-dependent activation of mouse hematopoietic cells and splenic b cells[J]. Eur J Immunol, 1995, 25(6): 126-131.
- [5] Walley A, Cookson W. Investigation of an interleukin -4 promoter polymorphism for association with asthma and athopy[J]. J Med Genet, 1996, 33(8): 689-692.
- [6] Kang B, Choi Y, Choi W, et al. Two polymorphisms of interleukin-4 gene in Korean adult periodontitis[J]. Arch Pharm Res, 2003, 26(6): 482-486.
- [7] Scarel-Caminaga R, Trevilatto P, Souza AP, et al. Investigation of IL4 gene polymorphism in individuals with different levels of chronic periodontitis in a Brazilian population[J]. J Clin Periodontol, 2003, 30(8): 341-345.
- [8] Gonzales J, Kobayashi T, Michel J, et al. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2004, 31(4): 384-389.
- [9] Gonzales J, Mann M, Stelzig J, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the IL-4 and IL-13 promoter region in aggressive periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2007, 34(8): 473-479.
- [10] Kara N, Keles G, Sumer P, et al. Association of the polymorphisms in promoter and intron regions of the interleukin -4 gene with chronic periodontitis in a Turkish population[J]. Acta Odontol Scand, 2007, 65(1): 292-297.
- [11] Holla L, Fassmann A, Augustin P, et al. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population[J]. J Periodontol, 2008, 79(10): 1927-1933.
- [12] Hooshmand B, Hajilooi M, Rafiei A, et al. Interleukin-4 (C-590T) and interferongamma (G5644A) gene polymorphisms in patients with periodontitis[J]. J Periodontol Res, 2008, 43(6): 111-115.
- [13] 胡晓春, 王万成. 慢性牙周炎白细胞介素4的基因多态性[D]. 吉林大学, 2008.
- [14] Anovazzi G, Kim Y, Viana A, et al. Polymorphisms and haplotypes in the interleukin-4 gene are associated with chronic periodontitis in a Brazilian population[J]. J Periodontol, 2010, 81(3): 392-402.
- [15] Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Nares S, et al. IL4 gene polymorphisms and their relation to periodontal disease in a Macedonian population[J]. Hum Immunol, 2011, 72(2): 446-450.
- [16] Loo W, Fan C, Bai L, et al. Gene polymorphism and protein of human pro-and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients[J]. J Transl Med, 2012, 10(1): S8.
- [17] 陈栋, 魏宁, 鲍晓妮, 等. IL-6、IL-6R 和 IL-4 多态性与上海地区汉族人群慢性牙周炎患者的关联研究[J]. 口腔医学杂志, 2012, 32(9): 518-520.
- [18] 刘激, 肖立民, 章锦才, 等. 白细胞介素-4基因多态性与慢性牙周炎的相关性研究[J]. 现代口腔医学杂志, 2015, 29(5): 265-269.
- [19] McFarlane C, Meikle M. Interleukin-2, Interleukin-2 receptor and interleukin -4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease[J]. J Periodontol Res, 1991, 26(5): 402-408.
- [20] Michel J, Gonzales J, Wunderlich D, et al. Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2001, 28(5): 483-488.
- [21] Chen D, Zhang T, Wang X. Association between polymorphisms in interleukins 4 and 13 genes and chronic periodontitis in a han chinese population[J]. Biomed Res Int, 2016: 8389020. DOI: 10.1155/2016/8389020.
- [22] Mout R, Willenze R, Landegent J. Repeat polymorphism in the interleukin-4 gene(IL4)[J]. Nucleic Acids Res, 1991, 19(13): 37-63.
- [23] 汉雷, 白杨, 张亚历, 等. Meta 分析方法及其医学科研价值与评价[J]. 中华医学科研管理杂志, 2003, 16(1): 13-16.
- [24] 姜晓佳, 林莉, 姜文兰, 等. 白细胞介素-4 基因-590C/T 多态性与慢性牙周炎易感性的 Meta 分析[J]. 上海口腔医学, 2012, 21(5): 550-555.
- [25] Yan Y, Hong W, Zheng H, et al. Association Between Interleukin-4 Gene 2590 C/T, 233 C/T, and 70-Base-Pair Polymorphisms and Periodontitis Susceptibility: A Meta - Analysis[J]. J Periodontol, 2014, 85(11): 11354-11362.

(编辑 罗燕鸿, 韩倩倩)