

肿瘤坏死因子- α 基因启动子 857 位点单核苷酸多态性与强直性脊柱炎易感性的 Meta 分析

陈银河¹, 刘晓敏², 申才良¹

(1 安徽医科大学第一附属医院骨科 230022 合肥市; 2 安徽医科大学附属省立医院神经内科 230001 合肥市)

【摘要】目的:探讨肿瘤坏死因子(TNF)- α 基因启动子-857 位点单核苷酸多态性与强直性脊柱炎(AS)易感性的关联情况。**方法:**计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Ovid、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库,检索时间均为建库至 2013 年 10 月,收集 TNF- α -857 位点单核苷酸多态性与 AS 易感性的病例-对照研究,利用 Revman 5.2 和 Stata12.0 软件进行统计分析。**结果:**共纳入 9 篇文献,包括 933 例患者(AS 组)和 1094 例对照(对照组)。Meta 分析结果显示 CC 基因型[OR=0.46, 95%CI(0.26, 0.81), $P=0.007$]、C 等位基因[OR=0.61, 95%CI(0.41, 0.91), $P=0.02$]、T 等位基因[OR=1.64, 95%CI(1.10, 2.43), $P=0.02$]在 AS 组与对照组比较差异均有统计学意义,但 TT 基因型[OR=1.49, 95%CI(0.95, 2.34), $P=0.08$]在两组间比较差异无统计学意义。除 TT 基因型($P=0.09$, $I^2=42\%$)外,CC 基因型($P<0.00001$, $I^2=87\%$)、C 等位基因($P<0.00001$, $I^2=84\%$)和 T 等位基因($P<0.00001$, $I^2=84\%$)在各研究间均有较明显的异质性。采用逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,各研究间仍有明显异质性。除 TT 基因型外,CC 基因型、C 等位基因、T 等位基因与 AS 易感性的漏斗图均对称。CC 基因型[Begg's 检验($z=0.52$, $P=0.602$); Egger's 检验($t=0.23$, $P=0.825$)], TT 基因型[Begg's 检验($z=0.94$, $P=0.348$); Egger's 检验($t=1.26$, $P=0.248$)], C 等位基因[Begg's 检验($z=0.31$, $P=0.754$); Egger's 检验($t=0.72$, $P=0.494$)], T 等位基因[Begg's 检验($z=0.31$, $P=0.754$); Egger's 检验($t=-0.72$, $P=0.494$)]的结果均无统计学意义。**结论:** TNF- α 基因启动子-857 位点 CC 基因型、C 和 T 等位基因与 AS 易感性有关联性,携带 T 等位基因者患 AS 的风险增高。

【关键词】 强直性脊柱炎; 肿瘤坏死因子 α ; 单核苷酸多态性; Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.05.13

中图分类号: R593.23 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-05-0447-07

Association between tumor necrosis factor- α 857C/T polymorphism and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis/CHEN Yinhe, LIU Xiaomin, SHEN Cailiang//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2014, 24(4): 447-453

【Abstract】 Objectives: To explore the association between the polymorphism in -857 site of tumor necrosis factor (TNF)- α promoter region and the susceptibility to ankylosing spondylitis (AS). **Methods:** Case-control studies Pubmed, Cochrane Library, Ovid, Chinese Biomedical Database(CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang and Weipu data bases from inception to October 2013 for the association between TNF- α -857 C/T polymorphism and the susceptibility to AS were collected. Meta-analysis was performed by Revman 5.2 and Stata 12.0 software. Pooled odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were derived from random-effects or fixed-effects models to assess the strength of the association. **Results:** Nine case-control studies were included in the final meta-analysis, including a total of 933 AS patients and 1094 controls. Statistically significant differences between AS and control groups were observed in the susceptibility to AS and TNF- α -857 genotype CC [OR=0.46, 95%CI (0.26, 0.81), $P=0.007$], allele C [OR=0.61, 95%CI (0.41, 0.91), $P=0.02$] and T [OR=1.64, 95%CI (1.10, 2.43), $P=0.02$]. But, no statistical difference in the frequency of genotype TT [OR=1.49, 95%CI (0.95, 2.34), $P=0.08$] was observed between AS and control groups.

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(编号: 1208085MH142)

第一作者简介: 男(1986-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0551)62923771 E-mail: chenmilkyway@163.com

通讯作者: 申才良 E-mail: shencailiang1616@163.com

There were obvious heterogeneities among the studies of genotype CC($P < 0.00001$, $I^2 = 87\%$), allele C($P < 0.00001$, $I^2 = 84\%$) and allele T($P < 0.00001$, $I^2 = 84\%$), except genotype TT($P = 0.09$, $I^2 = 42\%$). Sensitivity analysis was performed by leaving out one study at a time, but the heterogeneity remained obvious. It was symmetric of the funnel plots of genotype CC, allele C and T with AS, but genotype TT. There was no statistical significance in genotype CC[Begg's test($z = 0.52$, $P = 0.602$), Egger's test($t = 0.23$, $P = 0.825$)], genotype TT[Begg's test($z = 0.94$, $P = 0.348$), Egger's test($t = 1.26$, $P = 0.248$)], allele C[Begg's test($z = 0.31$, $P = 0.754$), Egger's test($t = 0.72$, $P = 0.494$)] or allele T[Begg's test($z = 0.31$, $P = 0.754$), Egger's test($t = -0.72$, $P = 0.494$)]. **Conclusions:** Genotype CC, allele C and T of TNF- α -857 are associated with the susceptibility to AS, and T-allele carriers have higher risk of AS.

【Key words】 Ankylosing spondylitis; Tumor necrosis factor- α ; Single nucleotide polymorphism; Meta-analysis

【Author's address】 Department of Orthopaedic, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, China

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种类风湿因子阴性, 以骶髂关节炎及中轴关节病变为特征, 累及外周关节和其他组织的慢性进展性炎症性疾病。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 是一种主要由单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞分泌的细胞因子, 具有广泛的诱导炎症和免疫调节功能, AS 患者普遍存在 TNF- α 为主的细胞因子水平升高。主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类区域的人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)-B27 基因与 AS 关联性较强, 除 HLA-B27 基因外可能还存在其他 AS 的易感基因^[1]。位于 6p21.31 的 MHC III 类区域的 TNF- α 基因可能是 AS 的易感基因^[2]。在 TNF- α 基因启动子中-857 位点因等位碱基差异而呈现多态性, 有 C/C、C/T、T/T 三种不同基因型。关于 TNF- α -857 位点单核苷酸多态性与 AS 易感性已有研究报道, 但结论仍存在争议。为明确 TNF- α -857 位点单核苷酸多态性与 AS 易感性的关联情况, 本研究对已发表或未公开发表的病例对照研究进行 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed 数据库、Cochrane Library、Ovid 数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普数据库。文献检索时间均从建库至 2013 年 10 月。中文检索词为“强直性脊柱炎”、“肿瘤坏死因子 α ”、“多态性”等; 英文检索词为“ankylos-

ing spondylitis”、“tumor necrosis factor- α ” or “TNF- α ”、“polymorphism”等, 语种不限。采用主题词与自由词相结合的检索策略以提高查全率和查准率。

1.2 纳入标准

(1) 病例对照研究; (2) 病例组为符合 1984 年纽约修订标准^[3]诊断的 AS 患者, 对照组为与患者无血缘关系的健康人群; (3) 中文或英文文献, 文献研究方法相似, 均为 TNF- α -857 位点多态性与 AS 易感性的病例对照研究, 研究设计良好 (样本含量明确, 有病例组和对照组人群的基本构成; 数据表达明确), 并可获得所需基因型或等位基因频率的数据; (4) 有综合统计指标; (5) 若出现由同一作者或不同作者所在同一单位发表在不同杂志上的文献, 则纳入最新发表的文献。

1.3 排除标准

(1) 原始文献内容未涉及 TNF- α -857 位点基因型或等位基因频率; (2) 原始文献实验设计不规范 (非病例对照研究、采用 AS 诊断标准不规范、样本资料数据不全)。

1.4 文献筛选

由 2 位研究者分别进行独立检索文献, 阅读文题及摘要, 对符合纳入标准的文献进行全文阅读, 意见不一致时讨论决定。

1.5 资料提取

由 2 位研究者分别提取资料并相互核对。提取资料内容包括纳入研究的文献作者、研究人群的国家 and 种族、病例组和对照组的总样本量及 HLA-B27* 的样本量、基因型和等位基因分布情况、基因分型研究方法等。若过程中遇到不同意见

经讨论解决。

1.6 方法学质量评价

评估各纳入研究的对照组基因型频率是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE), 若 $P < 0.05$, 则提示对照组基因型频率分布不符合 HWE, 原始研究为低质量研究; 若 $P > 0.05$, 则提示对照组基因型频率分布符合 HWE, 原始研究为高质量研究^[4]。

1.7 统计学方法

提取对照组等位基因频率后, 计算对照组最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)。采用 χ^2 检验评估对照组基因型频率是否符合 HWE。采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行统计学分析。计数资料采用比值比(odds ratios, ORs)及其 95% 置信区间(confidence intervals, CIs)表示。根据 P 判断异质性的 P 大小, 若各研究异质性不明显($P \geq 0.1, I^2 < 50\%$)时, 采用固定效应模型分析; 若存在明显异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$), 分析异质性可能来源, 采用亚组分析或敏感性分析, 尽可能消除异质性。若未能找到异质性原因, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。应用 Revman 5.2 软件绘制森林图及漏斗图, 使用 Stata

12.0 软件进行 Begg's 检验和 Egger's 检验定量分析发表偏倚。检验水平设定为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献基本情况

按检索策略和资料收集方法, 初步检出文献 1449 篇。剔除重复文献后获得文献 1339 篇; 通过阅读文题和摘要初筛获得 98 篇, 排除未涉及 TNF- α 和 AS 关联性的文献 1241 篇; 阅读全文复筛获得 9 篇文献, 排除了未涉及 TNF- α -857 位点基因和 AS 关联性的文献 89 篇。最后纳入定性、定量合成的文献 9 篇进行 Meta 分析, 其中中文文献 5 篇、英文文献 4 篇。纳入研究的病例组和对照人群基本情况见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 CC 基因型 对纳入研究进行异质性检验, 各研究间有明显异质性($P < 0.00001, I^2 = 87\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 AS 组与对照组相比差异有统计学意义 [OR=0.46, 95% CI(0.26, 0.81), $P = 0.007$], 提示 TNF- α -857 位点的 CC 基因型与 AS 的易感性有关联性(图 1)。因非亚洲人群仅有 Chatzikyriakidou 等^[9]一个研究,

表 1 纳入文献特征

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

作者 Author	国籍 Country	人群 Populations	例数 Participants		HLA B27 ⁺		基因型(AS/对照组) Genotypes(AS/Controls)			等位基因(AS/对照组) Alleles(AS/Controls)		分型方法 Genotype method	MAF	HWE
			AS组 AS	对照组 Controls	AS组 AS	对照组 Controls	CC	CT	TT	C	T			
陈蕊雯 ^[2] Chen RW	中国 China	亚洲人 Asian	107	116	90	NA	71/88	35/27	1/1	177/203	37/29	直接序列法 Direct sequence	0.13	0.490
李志华 ^[5] Li ZH	中国 China	亚洲人 Asian	164	121	NA	NA	28/55	130/58	6/8	186/168	142/74	PCR-ARMS	0.31	0.156
林经安 ^[6] Lin JA	中国 China	亚洲人 Asian	136	127	NA	NA	87/90	48/35	1/2	222/215	50/39	AS-PCR	0.15	0.497
梅永君 ^[7] Mei YJ	中国 China	亚洲人 Asian	83	200	NA	NA	36/144	42/49	5/7	114/337	52/63	PCR	0.16	0.277
蔡庆 ^[8] Cai Q	中国 China	亚洲人 Asian	112	96	98	NA	34/72	69/22	9/2	137/166	87/26	PCR-RFLP	0.14	0.835
Chatzikyriakidou ^[9]	希腊 Greece	欧洲人 European	49	68	41	4	33/40	13/23	3/5	79/103	19/33	PCR-RFLP	0.24	0.511
Chung ^[10]	韩国 Korean	亚洲人 Asian	119	230	119	95	95/159	24/67	0/4	214/385	24/75	PCR-SSP	0.16	0.307
Tong ^[11]	中国 China	亚洲人 Asian	106	106	NA	NA	39/72	47/29	20/5	125/173	87/39	PCR	0.18	0.361
Ji ^[12]	中国 China	亚洲人 Asian	57	30	NA	NA	10/14	44/14	3/2	64/42	50/18	PCR	0.30	0.543

注: NA, 未提及; AS-PCR, 等位基因特异引物聚合酶链反应; PCR-SSP, 序列特异性引物聚合酶链反应; PCR-RFLP, 聚合酶链反应限制性片段长度多态性; PCR-ARMS, 聚合酶链反应扩增阻碍突变系统

Note: NA, not applicable; AS-PCR, allele-specific polymerase chain reaction; PCR-SSP, polymerase chain reaction sequence-specific primers; PCR-RFLP, polymerase chain reaction restriction-fragment-length polymorphism; PCR-ARMS, polymerase chain reaction amplification refractory mutation system

余下 8 个研究均为亚洲人群,不宜进行亚组分析。

2.2.2 TT 基因型 对纳入研究进行异质性检验,各研究间无明显异质性($P=0.09$, $I^2=42\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示 AS 组与对照组比较差异无统计学意义 [$OR=1.49$, $95\%CI(0.95, 2.34)$, $P=0.08$],尚不能明确 TNF- α -857 位点的 TT 基因型与 AS 的易感性有关联性(图 2)。

2.2.3 C 等位基因 对纳入研究进行异质性检验,各研究间有明显异质性($P<0.00001$, $I^2=84\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 AS 组与对照组比较差异有统计学意义 [$OR=0.61$, $95\%CI(0.41, 0.91)$, $P=0.02$],TNF- α -857 位点的 C 等位基因与 AS 的易感性有关联性,提示携带 C 等位基因的人群 AS 发病风险降低(图 3)。

2.2.4 T 等位基因 对纳入研究进行异质性检验,各研究间有明显异质性($P<0.00001$, $I^2=84\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 AS 组与对照组比较差异有统计学意义 [$OR=1.64$, $95\%CI(1.10, 2.43)$, $P=0.02$],TNF- α -857 位点的 T 等位基因型与 AS 的易感性有关联性,提示携带 T 等位基因的人群 AS 发病风险增高(图 4)。

2.3 敏感性分析

对纳入各研究的对照组进行 MAF 和 HWE 检测,结果均无统计学意义,提示纳入的各研究均为高质量的研究。在 CC 基因型、C 等位基因和 T 等位基因研究中,各研究间均有明显异质性,采用逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,各研究间仍有明显异质性,Meta 分析结果也无明显变化。

2.4 发病偏倚评估

以 OR 值为横坐标, $\log(OR)$ 的标准差为纵坐标绘制漏斗图。结果显示 CC 基因型与 AS 关联性的漏斗图基本对称(图 5),进一步行 Begg's 检验($z=0.52$, $P=0.602$)和 Egger's 检验($t=0.23$, $P=0.825$),结果显示尚无发表偏倚。TT 基因型与 AS 易感性的漏斗图不对称(图 6),进一步行 Begg's 检验($z=0.94$, $P=0.348$)和 Egger's 检验($t=1.26$, $P=0.248$),结果显示尚无发表偏倚。C 等位基因与 AS 易感性的漏斗图基本对称(图 7),进一步行 Begg's 检验($z=0.31$, $P=0.754$)和 Egger's 检验($t=0.72$, $P=0.494$),结果显示尚无发表偏倚。T 等位基因与 AS 易感性的漏斗图基本对称(图 8),进一步行 Begg's 检验($z=0.31$, $P=0.754$)和

Egger's 检验($t=-0.72$, $P=0.494$),结果显示尚无发表偏倚。

3 讨论

TNF- α 是调节体内免疫和代谢功能的重要细胞因子,具有多种生物效应,其失调可导致多种炎症性疾病。TNF- α 主要通过 S100 A8 和 S100 A9 炎症蛋白抑制未成熟髓源抑制性细胞的分化和髓源抑制性细胞的活性,使体内 T 细胞和 NK 细胞功能失调以介导慢性炎症反应^[13]。TNF- α 可结合其他炎性细胞因子(IL-1 β 、IL-6 等)通过信号转导与转录激活因子 3(STAT3)途径使关节炎症反应呈持续状态,并可导致关节软骨进一步的破坏^[14]。有研究发现携带 TNF- α -857 T 等位基因者罹患类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的风险增加^[15]。携带 TNF- α -857 T 等位基因的 RA 患者对依那西普的疗效优于携带 C 等位基因的 RA 患者的疗效,提示 T 等位基因可作为一个预测疗效的基因指标^[16]。TNF- α -308 和 TNF- α -238 位点是 TNF- α 基因启动子区域内两个重要的多态性位点,对 TNF- α 的生成有重要意义,但 Meta 分析的结果未显示两位点与 AS 的易感性呈相关性^[17]。陈蕊雯等^[12]率先报道了 TNF- α -857C/T 单核苷酸多态性与 AS 易感性呈相关性,随后相关研究逐渐增多,但报道结论不一。

本研究利用 Meta 分析的方法对 TNF- α -857 位点单核苷酸多态性与 AS 关联性的既往研究进行定量综合评价,共纳入 9 篇病例对照研究,以期解决研究结果不一致问题。病例-对照研究本质属于观察性研究,与随机对照试验相比,易受偏倚风险的影响,目前尚无统一的质量评价工具。检测各研究对照组的 MAF 和 HWE 是否有统计学意义,即可简单检测出所选研究样本是否具有代表性,若有代表性,则提示该研究为高质量;若无代表性,则该研究为低质量。因源自欧美国家的研究仅 1 篇,余下的 8 个研究均以亚洲人群为研究对象,进行亚组分析不妥。在 CC 基因型、C 和 T 等位基因比较中,各研究间有明显异质性,采用逐一剔除纳入研究的方法进行敏感性分析,异质性仍较明显,提示异质性除源于种族因素外,可能还与其他因素有关。

发表偏倚是影响 Meta 分析结果真实性的主

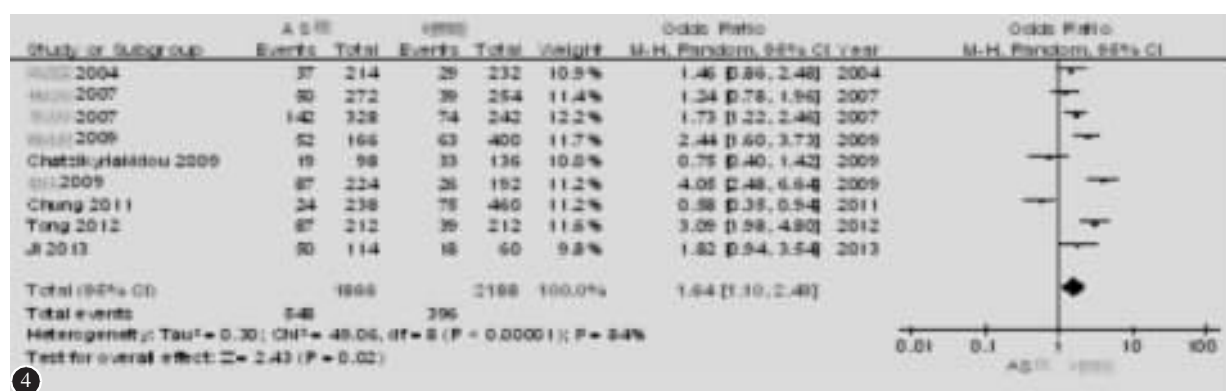
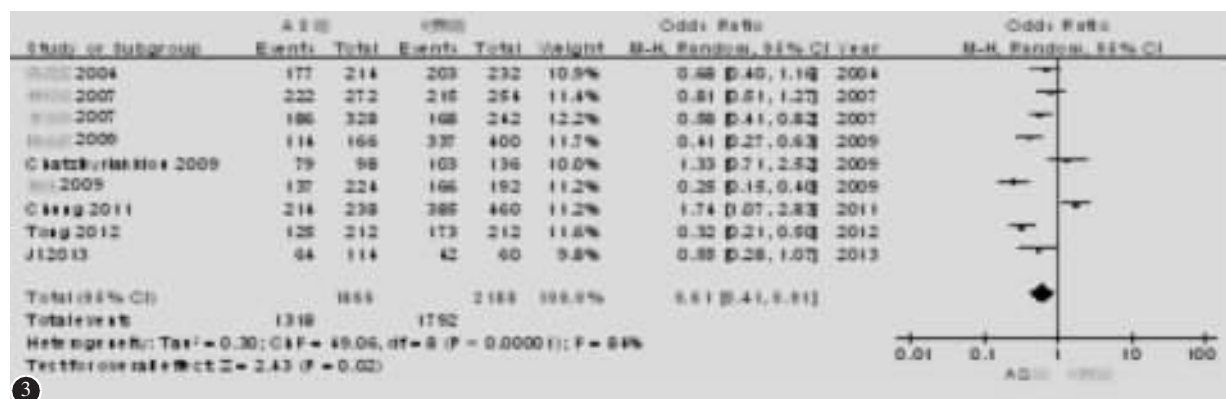
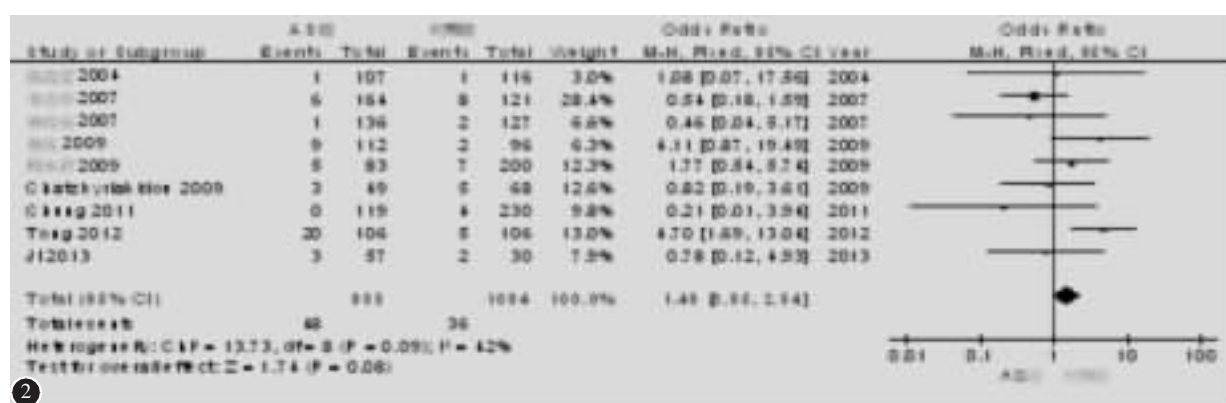
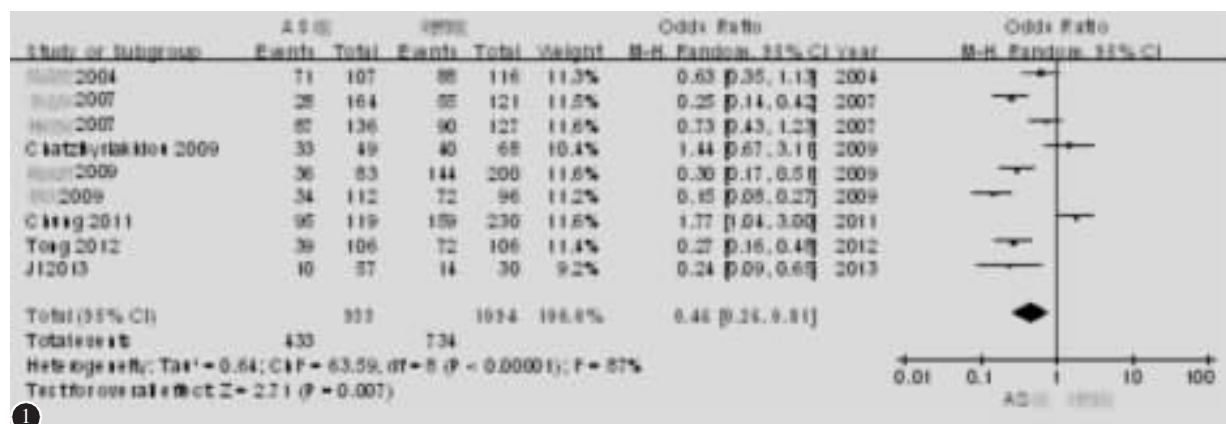


图 1 CC 基因型与 AS 易感性的森林图 图 2 TT 基因型与 AS 易感性的森林图 图 3 C 等位基因与 AS 易感性的森林图 图 4 T 等位基因与 AS 易感性的森林图

Figure 1 Forest plot of association genotype CC with AS Figure 2 Forest plot of association genotype TT with AS

Figure 3 Forest plot of association allele C with AS Figure 4 Forest plot of association allele T with AS

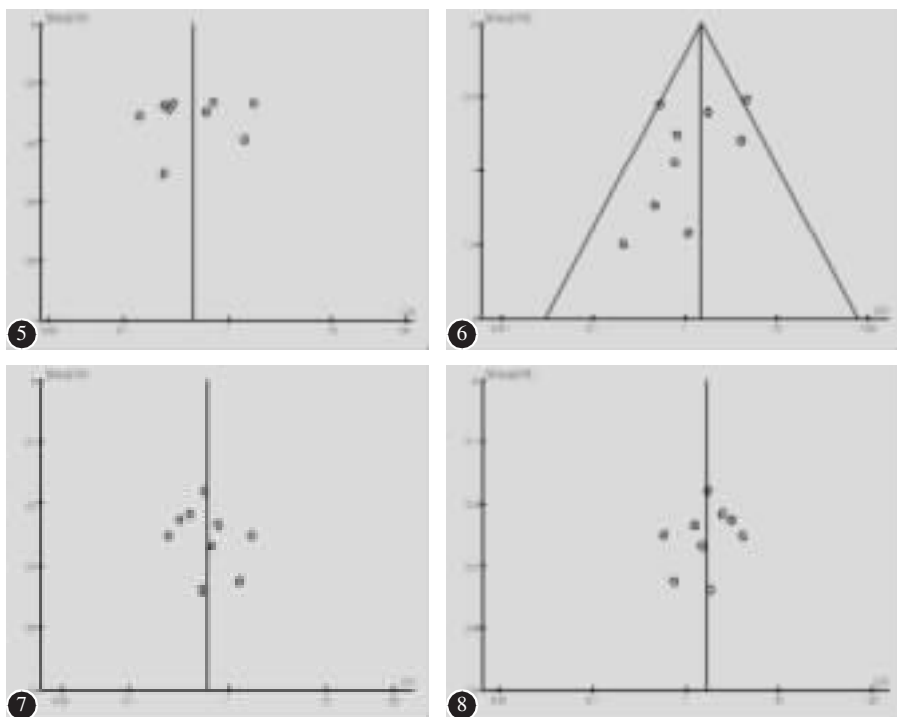


图 5 CC 基因型与 AS 易感性的漏斗图 图 6 TT 基因型与 AS 易感性的漏斗图 图 7 C 等位基因与 AS 易感性的漏斗图 图 8 T 等位基因与 AS 易感性的漏斗图

Figure 5 Funnel plot of association genotype CC with AS Figure 6 Funnel plot of association genotype TT with AS Figure 7 Funnel plot of association allele C with AS Figure 8 Funnel plot of association allele T with AS

要因素,通过绘制漏斗图可定性判断是否存在发表偏倚。观察漏斗图是否对称,可简单判断是否存在发表偏倚,缺点即是主观性较强。另一方法可采用 Stata 分析软件中的 Begg's 检验和 Egger's 检验,可定量分析评价发表偏倚,是较为客观的方法。但 Begg's 检验和 Egger's 检验在检测发表偏倚时存在功效差异性,当样本含量非正态和存在异质性等情况时,Egger's 检验的检验效能低于 Begg's 检验^[18]。在 TNF- α -857 位点 CC 基因型与 AS 易感性的研究中,漏斗图基本对称;TT 基因型与 AS 易感性的研究中,漏斗图不对称;C 和 T 等位基因与 AS 易感性的研究中,漏斗图均基本对称。再经 Begg's 检验和 Egger's 检验,结果虽均无统计学意义,但 TT 基因型与 AS 易感性的研究仍可能有一定的发表偏倚。因各研究的时间跨度和具体检测技术不同,各实验室间的结果可能存在研究内偏倚,也可能对 Meta 分析结果产生一定影响。由于制定了严格的文献纳入和排除标准,剔除了重复发表、数据不全和非病例对照试验研究的文献,将选择偏倚控制到最小,结论较为客观、可信,且为单因素分析,混杂干扰较小。

本研究的结果显示,TNF- α -857 位点 CC 基因型、C 和 T 等位基因与 AS 易感性有关联性,而 TT 基因型与 AS 易感性无关联性。在正常人群中 TNF- α -857 位点 TT 基因型频率为 8%,T 等位基因频率为 19%^[19]。Lv 等^[20]以 TNF- α -857 位点 CC 基因型健康者和 CT 基因型 AS 患者为研究对象,定量分析发现两组的 mRNA 和蛋白水平均无差异,提示除 TNF- α -857 位点单核苷酸多态性影响外,可能还有其他因素影响 TNF- α 的表达。梅永君等^[7]认为 TNF- α -857 位点 T 等位基因在正常人群中发生频率较高,不宜将该等位基因认为是 AS 的易感基因,可能仅仅是 AS 发病易感性的一个遗传标志。

综上所述,Meta 分析显示 TNF- α -857 位点 CC 基因型、C 和 T 等位基因与 AS 易感性有关联性;携带 CC 基因型和 C 等位基因者患 AS 的风险降低,携 T 等位基因者患 AS 的风险增高。但本研究纳入的文献为中文或英文文献,可能存在语言偏倚;大部分研究间存在异质性,虽进行敏感性分析,结果仍有异质性,可能影响 Meta 分析结果;纳入的研究均为传统的病例对照研究,涉及的病例

组和对照组样本量仍较小。应进一步开展设计严谨的研究或全基因组关联研究予以证实。

4 参考文献

1. Brown MA, Crane AM, Wordsworth BP. Genetic aspects of susceptibility, severity, and clinical expression in ankylosing spondylitis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14(4): 354-360.
2. 陈蕊雯, 段世伟, 蔡青, 等. 肿瘤坏死因子 α 的单核苷酸多态性与中国汉族人强直性脊柱炎的关联分析[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(2): 120-124.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria [J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(4): 361-368.
4. Cen G, Wu W. Association between tumor necrosis factor- α 857C/T polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2013, 34(6): 3383-3388.
5. 李志华, 韩捷, 扈凤平. 肿瘤坏死因子- α -863-857 基因多态性与强直性脊柱炎的相关性研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(9): 537-540.
6. 林经安, 李文清, 叶德富, 等. 肿瘤坏死因子- α 5 旁侧基因多态性与强直性脊柱炎相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(9): 15-17, 20.
7. 梅永君, 李志军, 陈琳洁, 等. TNF- α 启动子基因多态性与强直性脊柱炎的易感性 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(3): 173-177.
8. 蔡庆, 刘成刚, 占志, 等. 强直性脊柱炎患者肿瘤坏死因子 α -857 和-863 位点基因多态性分析[J]. 临床军医杂志, 2009, 37(2): 249-251.
9. Chatzikiyiakidou A, Georgiou I, Voulgari PV, et al. The role of tumor necrosis factor (TNF) - α and TNF receptor polymorphisms in susceptibility to ankylosing spondylitis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27(4): 645-648.
10. Chung WT, Choe JY, Jang WC, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor- α promoter region for susceptibility to HLA -B27 -positive ankylosing spondylitis in Korean population[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(9): 1167-1175.
11. Tong Q, Zhao DB, Bajracharya P, et al. TNF- α -857 and -1031 polymorphisms predict good therapeutic response to TNF- α blockers in Chinese Han patients with ankylosing spondylitis[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(13): 1459-1467.
12. Ji Y, Yang X, Yang L, et al. Studies on correlation between single -nucleotide polymorphisms of tumor necrosis factor gene and different stages of ankylosing spondylitis [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3): 915-922.
13. Sade-Feldman M, Kanterman J, Ish-Shalom E, et al. Tumor necrosis factor - α blocks differentiation and enhances suppressive activity of immature myeloid cells during chronic inflammation[J]. Immunity, 2013, 38(3): 541-554.
14. Mori T, Miyamoto T, Yoshida H, et al. IL-1 β and TNF- α initiated IL-6-STAT3 pathway is critical in mediating inflammatory cytokines and RANKL expression in inflammatory arthritis[J]. Int Immunol, 2011, 23(11): 701-712.
15. You CG, Li XJ, Li YM, et al. Association analysis of single nucleotide polymorphisms of proinflammatory cytokine and their receptors genes with rheumatoid arthritis in northwest Chinese Han population[J]. Cytokine, 2013, 61(1): 133-138.
16. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, et al. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(4): 547-552.
17. Wang C, Su H, Chang W, et al. Association between transforming growth factor - α polymorphism and ankylosing spondylitis: a meta-analysis update[J]. Mod Rheumatol, 2013, 23(2): 334-344.
18. 石修权, 王增珍. Egger's test 与 Begg's test 的功效差异比较与原因分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(1): 91-93, 102.
19. 向瑜, 杨致邦, 李永国, 等. 健康人群肿瘤坏死因子- α 基因多态性的分析[J]. 生物学杂志, 2010, 27(1): 24-26.
20. Lv K, Chen R, Cai Q, et al. Effects of a single nucleotide polymorphism on the expression of human tumor necrosis factor- α [J]. Scand J Immunol, 2006, 64(2): 164-169.

(收稿日期:2013-10-29 末次修回日期:2014-03-04)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 卢庆霞)