口腔医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000858

# 白细胞介素-10基因多态性与侵袭性牙周炎相关性的系统评价

罗　宁,张江琳,陈　悦,李　丹,王浩宇,石　磊
(西安交通大学医学院附属口腔医院牙周黏膜科,西安　710004)

【摘　要】**目的**:系统评价白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNP)与侵袭性牙周炎(aggressive periodontitis,AgP)相关性。**方法**:计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库及万方数字化期刊全文数据库,收集关于 IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 相关性的病例-对照研究,检索时限均为从建库至 2015 年 8 月。由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果**:共纳入 11 个病例-对照研究,其中 rs1800872:病例组 389 例,对照组 570 例;rs1800871:病例组 380 例,对照组 553 例;rs1800896:病例组 526 例,对照组 745 例。Meta 分析结果显示,IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 无统计学相关性。**结论**:IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 可能与 AgP 无相关性。

【关键词】侵袭性牙周炎;白细胞介素-10;单核苷酸多态性;病例-对照研究;Meta 分析
【中图分类号】R781.42　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-10-07

**作者介绍**:罗　宁,Email:adoctorln@163.com,
研究方向:口腔牙周病学。
**通信作者**:陈　悦,Email:dentistcy@126.com。
**优先出版**:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160118.2213.013.html
(2016-01-18)

[20] 何小芳. 正畸不同保持器对牙周健康影响的研究.福建:福建医科大学,2013.
[21] Blake M,Bibby K. Retention and stability:a review of the literature[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop,1998,114(3):299-306.
[22] Little RM,Wallen TR,Riedel RA. Stability and relapse of mandi-bular anterior alignment-first premolar extraction cases treated by traditional edgewise orthodontics[J]. Am J Orthod,1981,80(4):349-365.
[23] Ormiston JP,Huang GJ,Little RM,et al. Retrospective analysis of long-term stable and unstable orthodontic treatment outcomes[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop,2005,128(5):568-574;quiz 669.
[24] de la Cruz A,Sampson P,Little RM,et al. Long-term changes in arch form after orthodontic treatment and retention[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop,1995,107(5):518-530.
[25] Zachrisson BU. Important aspects of long-term stability[J]. J Clin Orthod,1997,31(9):562-583.
[26] Liu Y,Xu TM,Lin JX. Stability of teeth alignment after orthodontic treatment[J]. Chinese Journal of Stomatology,2003,38(5):381-383.
[27] Heier EE,De Smit AA,Wijgaer IA,et al. Periodontal implications of bonded versus removable retainers[J]. Am J OrthodDentofacial Orthop,1997,112(6):607-616.
[28] Potitz RJ. Invisible retainers[J]. Am J Orthod,1971,59(3):266-272.
[29] Zachrisson BU. Clinical experience with direct bonded orthodontics retianers[J]. Am J Orthod,1977,71(4):440-448.
[30] Haydar B,Karabulut G,Ozkan S,et al. Effects of retainers on the articulation of speech[J]. Am J Orthod,1996,110(5):535-540.
[31] Sauget E,Covell DA Jr,Boero RP,et al. Comparison of occlusal contacts with use of Hawley and clear overlay retainers[J]. The Angle Orthod,1997,67(3):223-230.
[32] 刘　文,王燕,沈　红,等. 3 种保持方式对牙周健康影响的研究[J]. 口腔医学,2008,28(7):370-372.
[33] Stormann I,Ehmerv V. A pnospective randomized study of different retainer types[J]. J Oral Facial Orthop,2002,63(1):42-50.
[34] Huang LH,Shotwell JL,Wang HL. Dental implants for orthodontic anchorage[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop,2005,127(6):713-722.
[35] Boyd RL,Rose CM. Effect of rotary electric tooth brush versus manual tooth brush on decalcification during orthodontic treatment[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop,1994,105(5):450-456.
[36] Yeung SC,Howell S,Fahey P. Oral hygiene program for orthodontic patients[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop,1989,96(3):208-213.

(责任编辑:张辉洁)

# Association between interleukin-10 gene polymorphism and aggressive periodontitis: a systematic review

*Luo Ning, Zhang Jianglin, Chen Yue, Li Dan, Wang Haoyu, Shi Lei*

(*Department of Periodontal Mucosa, Stomatology Hospital of Xi'an Jiaotong University College of Medicine*)

【Abstract】***Objective***: To systematically review the association between interleukin-10(IL-10) gene rs1800872, rs180087 and rs1800896 single nucleotide polymorphisms(SNP) and aggressive periodontitis(AgP). ***Methods***: Databases as PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, Chinese biomedical literature database, CNKI, VIP and WanFang digital journals were electronically searched to collect case-control studies published up to August 2015 about the association between IL-10 gene rs1800872, rs180087 and rs1800896 SNP and AgP. According to inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed methodological quality of included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. ***Results***: A total of 11 case-control studies were included. Specifically, there were 389 subjects in case group and 570 subjects in control group from rs1800872; 380 subjects in case group and 553 subjects in control group from rs1800871; 526 subjects in case group and 745 subjects in control group from rs1800896. The results of meta-analysis showed that, no significant association was found between IL-10 gene rs1800872, rs180087 and rs1800896 SNP and AgP in the total analysis. ***Conclusion***: IL-10 gene rs1800872, rs180087 and rs1800896 SNP may not be associated with AgP.

【Key words】aggressive periodontitis; interleukin-10; single nucleotide polymorphisms; case-control study; Meta-analysis

牙周炎是菌斑生物膜引起的感染性牙周疾病，是导致成人失牙的主要口腔疾病之一，与心脑血管疾病，糖尿病等全身疾病存在显著相关性[1-5]。慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)和侵袭性牙周炎(aggressive periodontitis, AgP)是牙周炎的两个主要类型。AgP 是一组与 CP 在临床表现和实验室检查均有明显区别的牙周炎，好发于全身健康者，发病年龄早，病程进展快，存在快速的附着丧失和牙槽骨破坏，疾病早期即可出现牙齿松动或移位。此病不同于 CP，对人类牙周影响较大而疗效欠佳，所以一级预防对于 AgP 患者具有重大意义。由于其家族聚集性的特点，AgP 的发生更多地被认为与遗传易感性相关，因此研究者们期望通过易感基因的筛选，在未来能发现 AgP 易感者并进行早期的监测和干预，避免或减轻疾病的发生、发展。目前认为与 AgP 易感性相关的候选基因主要有白细胞介素(interleukin, IL)基因，肿瘤坏死因子基因，金属基质蛋白酶基因等[6]。白介素基因家族最大，针对其的研究也最为广泛，其中 IL-10 基因是目前研究的热点之一[7]。

IL-10 又称为细胞因子合成抑制因子，主要由 Th2 细胞、巨噬细胞等分泌，具有很强的抗炎症作用。可抑制 Th1 细胞分泌白细胞介素 -2、白细胞介素 -3、肿瘤坏死因子 -α、干扰素 -7 和粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子[8]。当前，有许多病例 - 对照研究 IL-10 基因上游 rs1800872(-590、-592、-597)、rs1800871(-819、-824)和 rs1800896(-1082、-1087)位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与牙周炎的相关性，其中包括 2 篇 Meta 分析[9-10]，但这 2 篇文章均是将 CP 和 AgP 合并为牙周炎来评价其相关性，未见单独评价 AgP 者。同时，AgP 和 CP 是两个独立的疾病，其病因、临床表现等都有较大的区别，与 CP 相比，AgP 与遗传因素更相关。是否能将两者合并起来研究遗传易感性，笔者认为有待讨论。且前述两项 Meta 分析发表后至今有多项新的研究发表，故本研究将采用 Meta 分析的方法首次评价 IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 相关性。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 研究类型 研究 IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 相关性的病例对照研究，不限语言、国籍及民族。

1.1.2 研究对象 病例组：诊断为 AgP 的患者，诊断标准参照 1999 年美国牙周病学会组织召开牙周病分类的国际研讨会上提出的新标准[11]；对照组：牙周健康的志愿者。

1.1.3 暴露因素 IL-10 基因 rs1800872, rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP。

1.1.4 结局指标 AgP 的发病风险。

1.1.5 排除标准 ①重复的研究；②纳入研究的人群有全身系统性疾病或妊娠；③除 IL-10 基因 rs1800871、rs1800872 和 rs1800896 以外其它位点，或其他基因的研究；④研究的疾病是其他牙周疾病；⑤研究对象来自于一个家族而非整个人群；⑥研究为综述或者系统评价等，并非病例对照研究。

### 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊数据库(VIP)及万方数字化期刊全文数据(WanFang digital journals)等数据库有关 IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 易感性相关的病例-对照研究，并人工检索有关的原始研究及综述的参考文献。搜索时限均为建库到 2015 年 8 月。采用主题词结合自由词检索，英文检索主题词包括“Periodontal Diseases”、“Interleukin-10”、“Polymorphism, Genetic”，中文检索主题词包括“白细胞介素-10”、“多态现象”、“牙周疾病”。不限制语言、国籍及民族。以 PubMed 为例，其具体检索策略见图 1。

| | |
|---|---|
| #1 Periodontal Diseases[Mesh] | #14 Cytokine Synthesis Inhibitory Factor[Title/Abstract] |
| #2 perident*[Title/Abstract] | #15 CSIF[Title/Abstract] |
| #3 parodont*[Title/Abstract] | #16 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 |
| #4 paradent*[Title/Abstract] | #17 Polymorphism, Genetic[Mesh] |
| #5 periodont*[Title/Abstract] | #18 SNP[Title/Abstract] |
| #6 paraodont*[Title/Abstract] | #19 SNPs[Title/Abstract] |
| #7 paradont*[Title/Abstract] | #20 polymorphisms[Title/Abstract] |
| #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | #21 polymorphism[Title/Abstract] |
| #9 Interleukin-10[Mesh] | #22 RFLPs[Title/Abstract] |
| #10 IL10[Title/Abstract] | #23 RFLP[Title/Abstract] |
| #11 IL-10[Title/Abstract] | #24 #17 OR #18 OR#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 |
| #12 Interleukin-10[Title/Abstract] | #25 #8 AND #16 AND #24 |
| #13 Interleukin10[Title/Abstract] | |

**图 1 PubMed 检索策略**

Fig.1 Search strategies of PubMed

### 1.3 文献筛选及数据资料提取

由 2 位研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧则讨论解决或交由第 3 方协助裁定。制定完善的数据提取表对纳入的原始文献进行数据提取，内容如下：①研究的基本信息：第一作者、年份、国籍/地区、民族(种族)；②疾病类型；③基因分型方法；④研究人群的来源(医院来源还是人群来源)；⑤研究位点；⑥各组样本量：病例组、对照组中基因型及等位基因数量。

### 1.4 文献质量评价

使用纽卡斯尔-渥太华病例对照研究量表(Newcastle-Ottawa quality assessment scale，NOS 量表)对纳入的文献进行质量评价[12]：①病例定义是否充分(1)；②病例的代表性(1)；③对照的选择(1)：如果对照组不符合哈代温伯格定律(Hardy Weinberg Equilibrium，HWE)($P$<0.05 视为不符合)，则无论其是医院为基础还是人群为基础均记为 0 分；④对照的定义(1)；⑤病例和对照的可比性：分为控制了主要混杂因素(1)及其他混杂因素(1)；⑥基因检测方法是否合理：即暴露因素的调查方法(1)及病例组和对照组暴露因素的调查是否相同(1)；⑦无应答率(1)。设定总分大等于7 分为高质量评分。

### 1.5 统计学分析

首先采用卡方检验对所选原始研究的对照组的基因型分布进行HWE 平衡检验。统计分析采用 5 种遗传模型(等位基因模型、显性模型、隐性模型，共显性模型)分别对 3 个位点进行总体分析及按种族进行亚组分析，选用 $OR$(odds ratio)值及其 95%$CI$ 做为效应量。先行采用卡方检验及 $I^2$ 对各研究间进行异质性检验，若 $P$<0.10 或 $I^2$>50%认为各研究之间存在异质性，分析其来源，采用随机效应模型，反之则选择固定效应模型进行分析，采用双侧检验，检验水准 $\alpha$=0.05。最后进行敏感性分析及发表偏倚分析。HWE 平衡检验采用 Excel2007 软件进行，其余分析均采用 Revman5.3 软件进行。

## 2 结 果

### 2.1 文献检索结果

初检相关文献 559 篇，逐层筛选后，最终纳入 11 个病例-对照研究[7,13-22]。文献筛选流程及结果见图 2。

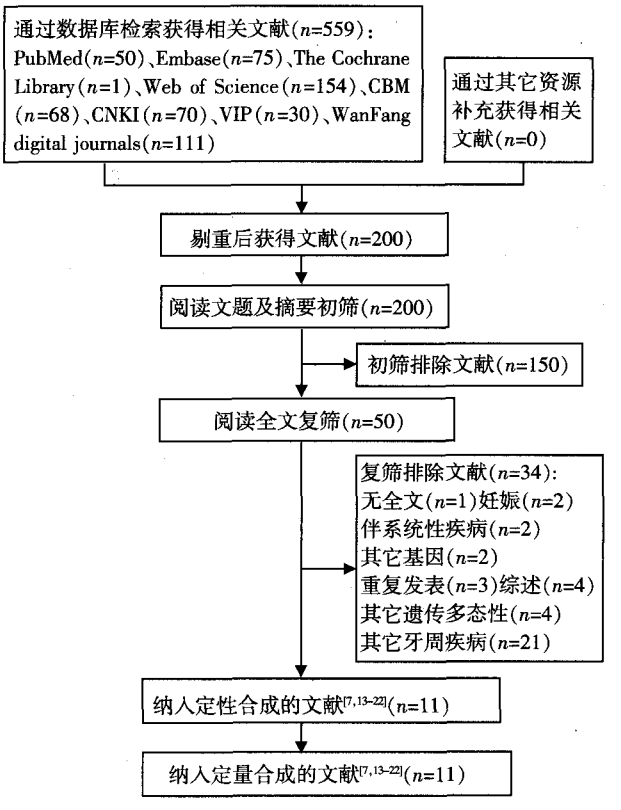



**图 2 文献筛选流程及结果**

Fig.2 Process and results of literature screening

### 2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入的 11 个独立的研究[7,13-22]的基本特征和质量评价及按照位点的分类见表 1。

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 rs1800872 共纳入 7 个独立的研究[7,13-18]，共 389 例病例和 570 例对照，分别采用 5 种遗传模型进行 Meta 分析，并分种族进行亚组分析。各分析异质性检验结果、选用的效应模型以及 *OR* 值、95%*CI* 等结果见表 2。其中 C vs A 组的高加索人亚组中各研究间存在异质性（$P$=0.550，$I^2$=52%），采用随机效应模型，其余无异质性，采用固定效应模型。5 种遗传模型 Meta 分析结果显示，在总体和亚组中 IL-10 基因 rs1800872 位点 SNP 与 AgP 无统计学相关性。但值得注意的是，亚组分析中高加索人在显性模型（CC+CA vs. AA）和共显

**表 1 纳入研究的基本特征和质量评价**

Tab.1 Characteristics and quality evaluations of included studies

| 纳入研究 | 国家 | 种族 | 疾病 | 基因分型 | 位点 | 研究对象数目 | | 研究对象来源 | | 病例组 | | | 对照组 | | | HWE（对照）$P$值 | NOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 病例 | 对照 | 病例 | 对照 | CC | CA | AA | CC | CA | AA | | |
| rs1800872 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gonzales2002[13] | 德国 | 高加索人 | GAP | PCR-RFLP | -597 | 18 | 21 | HB | 未知 | 16 | 1 | 1 | 16 | 3 | 2 | 0.026 | 6 |
| Ryn2007[14] | 韩国 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -597 | 37 | 27 | HB | HB | 5 | 14 | 18 | 2 | 11 | 14 | 0.936 | 7 |
| Reichert2008[15] | 德国 | 高加索人 | GAP | PCR-SSP | -590 | 32 | 34 | 未知 | 未知 | 18 | 8 | 6 | 23 | 10 | 1 | 0.944 | 8 |
| Hu2009[16] | 中国台湾 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -592 | 65 | 126 | HB | HB | 6 | 21 | 38 | 16 | 48 | 62 | 0.174 | 9 |
| 李毅 2009[7] | 中国 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -592 | 30 | 30 | HB | HB | 7 | 11 | 12 | 5 | 12 | 13 | 0.447 | 8 |
| Scapoli2011[17] | 意大利 | 高加索人 | AP | 未提及 | -592 | 122 | 246 | 未知 | 未知 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 未知 | 4 |
| Jaradat2012[18] | 约旦 | 高加索人 | LAP | ARMS-PC | -597 | 85 | 86 | HB | HB | 57 | 20 | 8 | 63 | 19 | 4 | 0.125 | 8 |
| rs1800871 | | | | | | | | | | CC | CT | TT | CC | CT | TT | | |
| Gonzales2002[13] | 德国 | 高加索人 | GAP | PCR-RFLP | -824 | 18 | 21 | HB | 未知 | 1 | 10 | 7 | 2 | 9 | 10 | 0.990 | 7 |
| Ryn2007[14] | 韩国 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -824 | 37 | 27 | HB | HB | 5 | 14 | 18 | 2 | 11 | 14 | 0.936 | 7 |
| Reichert2008[15] | 德国 | 高加索人 | GAP | PCR-SSP | -819 | 32 | 34 | 未知 | 未知 | 18 | 9 | 5 | 23 | 11 | 0 | 0.260 | 8 |
| Hu2009[16] | 中国台湾 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -819 | 65 | 126 | HB | HB | 6 | 22 | 37 | 12 | 55 | 59 | 0.874 | 9 |
| 李毅 2009[7] | 中国 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -819 | 30 | 30 | HB | HB | 7 | 11 | 12 | 5 | 12 | 13 | 0.447 | 8 |
| Scapoli2011[17] | 意大利 | 高加索人 | AP | 未提及 | -819 | 122 | 246 | 未知 | 未知 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 未知 | 4 |
| Taleb2014[19] | 叙利亚 | 高加索人 | AP | ARMS-PCR | -819 | 76 | 69 | HB | 未知 | 34 | 32 | 10 | 29 | 27 | 13 | 0.150 | 8 |
| rs1800896 | | | | | | | | | | GG | GA | AA | GG | GA | AA | | |
| Brett2005[20] | 英国 | 高加索人 | GAP | PCR-RFLP | -1082 | 48 | 92 | HB | PB | 15 | 17 | 16 | 17 | 47 | 28 | 0.726 | 6 |
| Mellati2007[21] | 伊朗 | 高加索人 | GAP | ARMS-PCR | -1082 | 52 | 61 | HB | 未知 | 9 | 27 | 16 | 7 | 31 | 23 | 0.475 | 7 |
| Ryn2007[14] | 韩国 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -1082 | 37 | 27 | HB | HB | 1 | 6 | 30 | 0 | 3 | 24 | 0.760 | 7 |
| Reichert2008[15] | 德国 | 高加索人 | GAP | PCR-SSP | -1082 | 32 | 34 | 未知 | 未知 | 3 | 15 | 14 | 6 | 18 | 10 | 0.667 | 8 |
| Moreira2009[22] | 巴西 | 高加索人 | AP | PCR-RFLP | -1082 | 55 | 43 | HB | HB | 4 | 25 | 26 | 7 | 20 | 16 | 0.859 | 9 |
| Hu2009[16] | 中国台湾 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -1082 | 65 | 126 | HB | HB | 6 | 21 | 38 | 16 | 48 | 62 | 0.174 | 9 |
| 李毅 2009[7] | 中国 | 东亚人 | GAP | PCR-RFLP | -1082 | 30 | 30 | HB | HB | 0 | 6 | 24 | 0 | 8 | 22 | 0.399 | 8 |
| Scapoli2011[17] | 意大利 | 高加索人 | AP | 未提及 | -1082 | 122 | 246 | 未知 | 未知 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 未知 | 4 |
| Jaradat2012[18] | 约旦 | 高加索人 | LAP | ARMS-PCR | -1087 | 85 | 86 | HB | HB | 30 | 36 | 19 | 33 | 36 | 17 | 0.218 | 8 |

注：AP：AgP；GAP：广泛性 AgP；LAP：局限性 AgP；PCR-RFLP：限制性片段长度多态性聚合酶链反应；PCR-SSP：序列特异引物引导的聚合酶链反应 NA：无数据；ARMS-PCR：扩增阻碍突变系统聚合酶链反应；HB：以医院为基础；PB：以人群为基础；HWE：哈－温遗传平衡；NOS：纽卡斯尔－渥太华病例对照研究量表评分

**表 2 IL-10 基因 rs1800872 位点 SNP 与 AgP 相关性的 Meta 分析**

Tab.2 Meta-analysis of association between IL-10 gene rs1800872 SNP and AgP

| 遗传模型 | 种族 | 研究数目 | 相关性 | | | 异质性 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *OR* | 95%*CI* | *P* | 模型 | *P* | $I^2$(%) |
| C vs. A | 全部 | 7 | 0.93 | 0.75~1.15 | 0.480 | F | 0.210 | 28 |
| | 东亚人 | 3 | 0.92 | 0.65~1.31 | 0.660 | F | 0.350 | 5 |
| | 高加索人 | 4 | 0.87 | 0.54~1.39 | 0.550 | R | 0.100 | 52 |
| CC+CA vs. AA | 全部 | 6 | 0.73 | 0.49~1.10 | 0.140 | F | 0.430 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 0.85 | 0.54~1.35 | 0.490 | F | 0.570 | 18 |
| | 高加索人 | 3 | 0.42 | 0.17~1.06 | 0.070 | F | 0.300 | 0 |
| CC vs. CA+ AA | 全部 | 6 | 0.88 | 0.58~1.33 | 0.550 | F | 0.580 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 1.06 | 0.53~2.11 | 0.870 | F | 0.480 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 0.79 | 0.47~1.33 | 0.380 | F | 0.390 | 0 |
| CC vs. AA | 全部 | 6 | 0.70 | 0.40~1.24 | 0.220 | F | 0.320 | 15 |
| | 东亚人 | 3 | 0.97 | 0.47~1.99 | 0.930 | F | 0.410 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 0.42 | 0.17~1.07 | 0.070 | F | 0.270 | 23 |
| CA vs. AA | 全部 | 6 | 0.71 | 0.45~1.10 | 0.130 | F | 0.710 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 0.82 | 0.50~1.34 | 0.430 | F | 0.820 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 0.37 | 0.13~1.09 | 0.070 | F | 0.570 | 0 |

F：固定效应模型；R：随机效应模型

性模型(CC vs. AA 和 CA vs. AA)的结果显示，AA 基因型有降低 AgP 发病率的趋势（CC+CA vs. AA：*OR*=0.42，95%*CI*=0.17~1.06，*P*=0.070，图 3；CC vs. AA：*OR*=0.42，95%*CI*=0.17~1.07，*P*=0.070，图 4；CA vs. AA：*OR*=0.37，95%*CI*=0.13~1.09，*P*=0.070，图 5）。

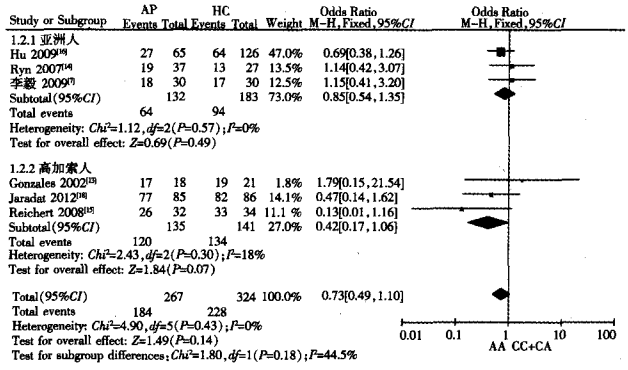



**图 3 IL-10 基因 rs1800872 位点 SNP 与 AgP 相关性的 Meta 分析（CC+CA:AA）**

**Fig.3 Meta-analysis of association between IL-10 gene rs1800872 SNP and AgP (CC+CA:AA)**

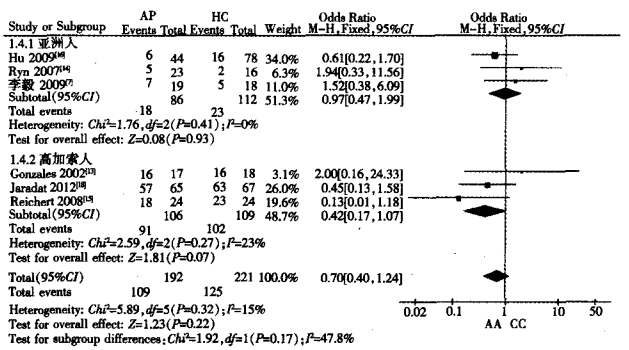



**图 4 IL-10 基因 rs1800872 位点 SNP 与 AgP 相关性的 Meta 分析（CC:AA）**

**Fig.4 Meta-analysis of association between IL-10 gene rs1800872 SNP and AgP (CC:AA)**

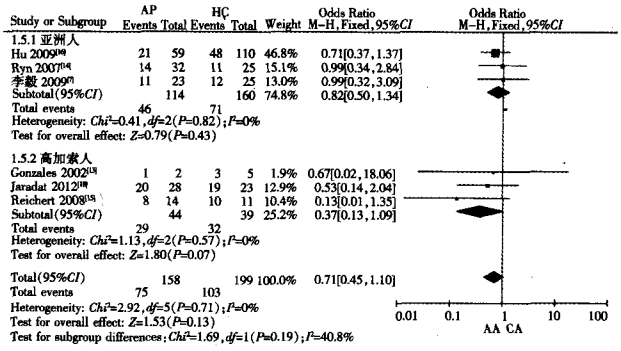



**图 5 IL-10 基因 rs1800872 位点 SNP 与 AgP 相关性的 Meta 分析（CA:AA）**

**Fig.5 Meta-analysis of association between IL-10 gene rs1800872 SNP and AgP (CA:AA)**

2.3.2 rs1800871 共纳入 7 个独立的研究[7,13-17,19]，共 380 例病例和 553 例对照。具体分析结果见表 3。其中 CC+CT vs. TT 组和的 CC vs. TT 组的高加索人亚组中各研究间存在异质性（*P*=0.990，$I^2$=51%；*P*=0.610，$I^2$=51%），采用随机效应模型，其余无异质性，采用固定效应模型。Meta 分析结果显示：在总体和分种族的亚组 IL-10 基因 rs1800871 位点 SNP 均与 AgP 无统计学相关性。

2.3.3 rs1800896 共纳入 9 个独立的研究[7,14-18,20-22]，共 526 例病例和 745 例对照。具体分析结果见表 4。组中各研究间无异质性，采用固定效应模型。Meta 分析结果显示：在总体和分种族的亚组 IL-10 基因 rs1800896 位点 SNP 均与 AgP 无统计学相关性。

### 2.4 敏感性分析

rs1800872 位点等位基因模型(C vs. A)亚组高加索人分析中将不符合 HWE 遗传平衡的 Gonzales 等[13]研究排除后，

**表 3 IL-10 基因 rs1800871 位点 SNP 与 AgP 相关性的 Meta 分析**

**Tab.3 Meta-analysis of association between IL-10 gene rs1800871 SNP and AgP**

| 遗传模型 | 种族 | 研究数目 | 相关性 | | | 异质性 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *OR* | 95%*CI* | *P* 值 | 模型 | *P* 值 | $I^2$(%) |
| C vs. T | 全部 | 7 | 0.97 | 0.77~1.23 | 0.810 | F | 0.460 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 0.95 | 0.65~1.31 | 0.790 | F | 0.430 | 0 |
| | 高加索人 | 4 | 0.99 | 0.54~1.39 | 0.930 | F | 0.270 | 24 |
| CC+CT vs. TT | 全部 | 6 | 0.89 | 0.61~1.30 | 0.560 | F | 0.300 | 18 |
| | 东亚人 | 3 | 0.83 | 0.53~1.32 | 0.440 | F | 0.530 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 0.99 | 0.30~3.29 | 0.990 | R | 0.130 | 51 |
| CC vs. CT+TT | 全部 | 6 | 1.00 | 0.66~1.52 | 0.990 | F | 0.870 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 1.16 | 0.60~2.25 | 0.650 | F | 0.790 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 0.91 | 0.53~1.55 | 0.730 | F | 0.570 | 0 |
| CC vs. TT | 全部 | 6 | 0.98 | 0.59~1.63 | 0.930 | F | 0.460 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 1.07 | 0.55~2.10 | 0.840 | F | 0.690 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 0.64 | 0.12~3.56 | 0.610 | R | 0.130 | 51 |
| CT vs. TT | 全部 | 6 | 0.88 | 0.59~1.31 | 0.520 | F | 0.320 | 15 |
| | 东亚人 | 3 | 0.80 | 0.49~1.29 | 0.350 | F | 0.580 | 0 |
| | 高加索人 | 3 | 1.09 | 0.54~2.20 | 0.820 | F | 0.150 | 48 |

F：固定效应模型 R：随机效应模型

表 4 IL-10 基因 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 相关性的 Meta 分析

Tab.4 Meta-analysis of association between IL-10 gene rs1800896 SNP and AgP

| 遗传模型 | 种族 | 研究数目 | 相关性 | | | 异质性 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *OR* | 95%*CI* | *P* 值 | 模型 | *P* 值 | $I^2$(%) |
| G vs. A | 全部 | 9 | 1.03 | 0.85~1.24 | 0.76 | F | 0.66 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 0.85 | 0.45~1.62 | 0.63 | F | 0.93 | 0 |
| | 高加索人 | 6 | 1.05 | 0.86~1.27 | 0.64 | F | 0.37 | 7 |
| GG+GA vs. AA | 全部 | 8 | 0.87 | 0.64~1.20 | 0.41 | F | 0.81 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 0.97 | 0.48~1.95 | 0.94 | F | 0.57 | 0 |
| | 高加索人 | 5 | 0.85 | 0.60~1.22 | 0.38 | F | 0.63 | 0 |
| GG vs. GA+AA | 全部 | 8 | 1.05 | 0.71~1.56 | 0.81 | F | 0.24 | 26 |
| | 东亚人 | 3 | 2.26 | 0.09~57.64 | 0.62 | F | NA | NA |
| | 高加索人 | 5 | 1.03 | 0.69~1.54 | 0.87 | F | 0.16 | 39 |
| GG vs. AA | 全部 | 8 | 0.95 | 0.59~1.51 | 0.81 | F | 0.29 | 19 |
| | 东亚人 | 3 | 2.41 | 0.09~61.81 | 0.60 | F | NA | NA |
| | 高加索人 | 5 | 0.92 | 0.58~1.48 | 0.74 | F | 0.21 | 32 |
| GA vs. AA | 全部 | 8 | 0.76 | 0.54~1.07 | 0.12 | F | 0.98 | 0 |
| | 东亚人 | 3 | 0.93 | 0.46~1.87 | 0.83 | F | 0.68 | 0 |
| | 高加索人 | 5 | 0.72 | 0.49~1.06 | 0.10 | F | 0.97 | 0 |

F：固定效应模型 NA：无数据

新亚组的异质性增大（$P$=0.090，$I^2$=59%），合并效应量与原结果无明显差异（$OR$=0.79，95%$CI$=0.48~1.29，$P$=0.350）；将无法计算 HWE 遗传平衡并且研究质量较差的 Scapoli 等[17]排除后，新亚组的异质性减小（$P$=0.190，$I^2$=40%），采用固定效应模型合并效应量与原结果无明显差异（$OR$=0.70，95%$CI$=0.46~1.07，$P$=0.100）。将其余研究逐一剔除，每次剔除 1 项研究后将剩余研究分别进行新的 Meta 分析，将得到的合并效应量与原效应量进行比较，均无明显差异。剩余 4 个遗传模型敏感性分析均采取逐一剔除的方式，结果均无明显差异。

rs1800871 位点等位基因模型（C vs. T）亚组高加索人分析中将 Scapoli 等[17]排除后，新亚组的异质性增大（$P$=0.140，$I^2$=49%），合并效应量与原结果无明显差异（$OR$=0.97，95%$CI$=0.66~1.41，$P$=0.850）。等位基因模型其它研究及剩余 4 个遗传模型敏感性分析均采取逐一剔除的方式，结果均无明显差异。

rs1800896 位点等位基因模型（G vs. A）亚组高加索人分析中将 Scapoli 等[17]排除后，新亚组的异质性增大（$P$=0.250，$I^2$=26%），合并效应量与原结果无明显差异（$OR$=1.05，95%$CI$=0.83~1.33，$P$=0.680）。等位基因模型其它研究及剩余 4 个遗传模型敏感性分析均采取逐一剔除的方式，结果均无明显差异。

### 2.5 发表偏倚

由于本研究纳入的研究数量<10，无法进行定量的偏倚分析，定性的偏倚分析漏斗图结果显示各研究在总效应量线两侧分布基本对称。

## 3 讨 论

IL-10 是一种由多种细胞产生的免疫调节性细胞因子，主要功能是限制和终止炎症反应，同时调控免疫细胞的分化和增殖，研究发现，IL-10 基因启动子 SNP 与多种感染性疾病和炎症反应性疾病的易感性相关[8]。现在已有的相关 IL-10 基因多态性与 AgP 相关性的研究结论不尽相同[7,13-22]。本研究系统地收集了相关的病例-对照研究，将其合并，讨论 IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 相关性。

本研究最后共纳入 11 个独立的研究，从质量评价结果可以看出纳入研究的整体质量较高，只有 Scapoli 等[17]质量较差，且文章中只有等位基因的数据，所以对于此文章只进行了等位基因模型的分析，并且进行敏感性分析。为了避免种族差异对于结果的影响，在统计分析时将其按种族分亚组进行讨论。对于在总体分析中各研究间无异质性的 rs1800872 位点 C vs. A 模型、rs180087 位点 CC+CT vs. TT 和 CC vs. TT 模型在分亚组讨论后，高加索人亚组的异质性增高，经过敏感性分析，rs1800872 位点 C vs. A 模型的异质性来源可能为质量较差的文章 Scapoli 等[17]，而 rs180087 位点 CC+CT vs. TT 和 CC vs. TT

模型的高加索人亚组的异质性来源尚无法确定。

通过 Meta 分析研究结果显示：IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 无论在总体还是分种族的亚组中均无统计相关性，但是在 rs1800872 位点的高加索人亚组分析中，显性模型（CC+CA vs. AA）和共显性模型（CC vs. AA 和 CA vs. AA）的结果显示，AA 基因型有降低 AgP 发病率的趋势（CC+CA vs. AA：*OR*=0.42，95%*CI*=0.17~1.06，*P*=0.070；CC vs. AA：*OR*=0.42，95%*CI*=0.17~1.07，*P*=0.070；CA vs. AA：*OR*=0.37，95%*CI*=0.13~1.09，*P*=0.070）。

在本研究纳入的文章中，有 2 篇文章对 3 个位点的单倍型也进行了分析[15-16]。Reichert 等[15]在高加索人群中发现，ATA 在 AgP 患者中检出率较高，而 ATA 在 CP 和正常对照组之间差别无统计学意义，Hu 等[16]在东亚人群中也得出了相似的结论。

综上所述，本研究存在一定的局限性：①因为研究数目及样本较少，存在一定的发表偏倚；②rs1800872 位点 C vs. A 模型、rs180087 位点 CC+CT vs. TT 和 CC vs. TT 模型的高加索人亚组的异质性来源无法确定。所以 IL-10 基因 rs1800872、rs1800871 和 rs1800896 位点 SNP 与 AgP 可能没有相关性，但结论的可靠性尚需更多相关研究来证实。

## 参 考 文 献


[1] 陈永吉，黄 伟，邬 兰，等. 牙周病与喉鳞状细胞癌相关性的 Meta 分析[J]. 湖北医药学院学报，2013，32(2)：121-124.

[2] 王 权，任昌菊，曾宪涛，等. 牙周病与卒中发病风险关系的前瞻性队列研究 Meta 分析[J]. 临床口腔医学杂志，2012，28(9)：517-520.

[3] 毛 敏，杨 勇，曾宪涛，等. 牙周病与冠心病发病相关性：一项基于 37 个病例-对照研究 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志，2012，4(5)：403-407.

[4] 翁 鸿，鄢金柱，田国祥，等. 牙周病与高血压发病相关性：一项基于观察性研究 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志，2015，7(1)：16-19.

[5] 骆明旭，白晨潞，曾宪涛. 牙周病与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志，2015，7(1)：140-142.

[6] Laine ML，Crielaard W，Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis[J]. Periodontol 2000，2012，58(1)：37-68.

[7] 李 毅，赵 华，章锦才. 白细胞介素基因多态性与汉族广泛型侵袭性牙周炎易感性的相关性研究[J]. 广东牙病防治，2009，17(10)：472-475.

[8] 王 俭，袁 伟，浮飞翔，等. 白细胞介素 10 基因多态性与慢性牙周炎易感性的病例对照研究[J]. 国际流行病学传染病学杂志，2012，39(5)：306-309.

[9] Albuquerque CM，Cortinhas AJ，Morinha FJ，et al. Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis：A meta-analysis[J]. Molecular Biology Reports，2012，39(10)：9319-9329.

[10] Zhong Q，Ding C，Wang M，et al. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility：A meta-analysis based on 14 case-control studies[J]. Cytokine，2012，60(1)：47-54.

[11] Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions[J]. Ann Periodontol，1999，4(1)：1-6.

[12] Zeng X，Zhang Y，Kwong JS，et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies，systematic review and meta-analysis，and clinical practice guideline：a systematic review [J]. J Evid Based Med，2015，8(1)：2-10.

[13] Gonzales JR，Michel J，Diete A，et al. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 loci in aggressive and chronic periodontitis[J]. Journal of Clinical Periodontology，2002，29(9)：816-822.

[14] Ryn JS，Kim OS. IL-10 gene promoter polymorphisms in Korean generalized aggressive periodontitis patients[J]. Journal of Periodontal & Implant Science，2007，37(3)：563-573.

[15] Reichert S，Machulla HKG，Klapproth J，et al. The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis[J]. Journal of Periodontal Research，2008，43(1)：40-47.

[16] Hu KF，Huang KC，Ho YP，et al. Interleukin-10(-592 C/A) and interleukin-12B(+16974 A/C) gene polymorphisms and the interleukin-10 ATA haplotype are associated with periodontitis in a Taiwanese population[J]. J Periodont ResJournal of Periodontal Research，2009，44(3)：378-385.

[17] Scapoli C，Mamolini E，Carrieri A，et al. Gene-gene interaction among cytokine polymorphisms influence susceptibility to aggressive periodontitis[J]. Genes & Immunity，2011，12(6)：473-480.

[18] Jaradat SM，Ababneh KT，Jaradat SA，et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis[J]. Oral Diseases，2012，18(3)：271-279.

[19] Taleb MM，Soukkarieh C，Sulaiman AA. Analysis of -819 IL-10 gene polymorphism in Syrian patients with aggressive periodontitis[J]. International Journal of PharmTech Research，2014，6(6)：1810-1816.

[20] Brett PM，Zygogianni P，Griffiths GS，et al. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis[J]. J Den Res，2005，84(12)：1149-1153.

[21] Mellati E，Arab HR，Tavakkol-Afshari J，et al. Analysis of -1082 IL-10 gene polymorphism in Iranian patients with generalized aggressive periodontitis[J]. Med Sci Monit，2007，13(11)：CR510-514.

[22] Moreira PR，Costa JE，Gomez RS，et al. TNF-α and IL10 gene polymorphisms are not associated with periodontitis in Brazilians[J]. Open Dent J，2009，3：184-190.


（责任编辑：张辉洁）