

TNF- α 基因-308G/A多态性与中国人群强直性脊柱炎相关性的Meta分析

阮晓岚^{1,2}, 李胜², 敖绪斌¹, 黄静宇², 翁鸿^{2*}

1. 武汉大学人民医院血液内科(武汉 430000); 2. 武汉大学循证与转化医学中心(武汉 430000)

摘要 目的 采用 Meta 分析的方法评价肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 基因启动子 -308G/A 位点多态性与中国人群强直性脊柱炎(AS)的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、CNKI、CBM、WanFang Data 及 VIP 数据库,搜集国内外关于 TNF- α 基因启动子 -308G/A 多态性与中国人群 AS 相关性的病例-对照研究,检索时限均为建库至 2015 年 12 月。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取及纳入研究的偏倚风险评价后,采用 Stata12.0 软件行 Meta 分析。结果 最终纳入 11 个病例-对照研究,包括 1 154 例 AS 病例,1 458 例对照。Meta 分析结果显示:对于中国人群,TNF- α 基因 -308G/A 位点多态性与 AS 发病风险相关性无统计学意义[A vs. G :OR=0.96, 95%CI(0.63, 1.47) P=0.86; AA vs. AG :OR=0.97, 95%CI(0.51, 1.84) P=0.93; AA vs. GG :OR=0.92, 95%CI(0.32, 2.61) P=0.87; AA+AG vs. GG :OR=1.04, 95%CI(0.60, 1.80) P=0.89; AA vs. AG+GG :OR=1.03, 95%CI(0.58, 1.82), P=0.92]。结论 尚不能认为 TNF- α 基因启动子 -308G/A 多态性与中国人群 AS 发病有关。受纳入研究数量及质量的限制,该结论仍需开展相关研究进行验证。

关键词 肿瘤坏死因子;基因多态性;强直性脊柱炎;中国人群;Meta 分析

Correlation between Polymorphism in Tumor Necrosis Factor α Gene -308 G/A and Ankylosing Spondylitis in Chinese Population: A Meta-analysis

RUAN Xiao-lan^{1,2}, LI Sheng², AO Xu-bin¹, HUANG Jing-yu², WENG Hong^{2*}

1. Department of Hematology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China;

2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Wuhan University, Wuhan 430000, China

Abstract Objective To evaluate the relationship between tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene promoter -308 G/A polymorphism and ankylosing spondylitis (AS) in Chinese population by meta-analysis. Methods The case-control studies about the correlation between TNF- α gene polymorphism and AS in Chinese population were retrieved from PubMed, EMbase, CNKI, CBM, WanFang Data and VIP database by two researchers. The retrieval time was from their establishment to December, 2015. After the paper screening, data extraction, and assessment of bias risk, the meta-analysis was conducted by Stata 12.0 software. Results A total of 11 case-control studies involving 1 154 AS patients and 1 458 controls were included. The results of meta-analysis showed that, for Chinese population, there was no significant association between TNF- α -308 G/A polymorphism and AS susceptibility (A vs. G: OR=0.96, 95%CI 0.63 to 1.47, P=0.86; AA vs. AG: OR=0.97, 95%CI 0.51 to 1.84, P=0.93; AA vs. GG: OR=0.92, 95%CI 0.32 to 2.61, P=0.87; AA+AG vs. GG: OR=1.04, 95%CI 0.60 to 1.80, P=0.89; AA vs. AG+GG: OR=1.03, 95%CI 0.58 to 1.82, P=0.92). Conclusion To date, it has not found the relationship between TNF- α gene promoter -308 G/A polymorphism and AS in Chinese population. For the quantity and quality limitation of the included studies, the conclusion has to be verified by more large-scale high-quality studies.

Key words Tumor necrosis factor; Gene polymorphism; Ankylosing spondylitis; Chinese population; Meta-analysis

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以中轴关节慢性炎症为主,以骶髂关节炎为

标志,几乎全部累及骶髂关节、肋椎关节、脊柱关节,也可累及内脏及其他组织的慢性进行性自身免疫性疾病^[1],常见于青少年人群。AS 多以腰骶部不适为首发症状或就诊原因,晚期因椎间盘纤维环钙化及骨性融合等原因发展成为脊柱强直。AS 是一种多基因遗传病,其发病机制尚未明确,与其发病

DOI: 10.7507/1672-2531.20160140

基金项目:武汉大学自主科研项目基金(编号:2042015kf0156)

作者简介:阮晓岚,女(1986年~),主治医师,博士,以血液疾病的循证诊治为主要研究方向。Email: ruanxiaolan1986@163.com

* 通讯作者,Email: wengh92@163.com

相关的基因可分为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)和非 MHC 两类。其中 MHC 类中的人类白细胞抗原 B27 (human leukocyte antigen B27, HLA-B27)被认为与 AS 关系最为密切^[2]。在对 HLA 区进行全基因组扫描和连锁关联分析后发现,还有其他基因与 AS 发病相关,其中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)是最具代表性的细胞因子。此后众多学者展开了关于 TNF- α 基因多态性与 AS 发病相关性的研究,但结论并不一致,甚至是对立的。这可能与种族、地区、生活习性等因素相关,因此,本研究遵照 MOOSE (Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology)标准^[3]对探讨 TNF- α 基因 -308G/A 多态性与中国人 AS 相关性的病例-对照研究进行 Meta 分析,旨在得出更为客观的结论,为我国 AS 患者的病因研究及防治提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 经临床确诊为 AS 的中国人患者和对照人群(非 AS 患者)。AS 的诊断标准为“84 版纽约标准”和修订后的“纽约标准”。

1.1.3 暴露因素 TNF- α 基因 -308G/A 突变。

1.1.4 结局指标 AS 发病风险。

1.1.5 排除标准 重要研究数据缺失者;重复发表者(纳入最新发表或高质量者);缺失主要结局指标者;无可用信息者。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、EMbase、CNKI、CBM、WanFang Data 及 VIP 数据库,搜集国内外关于 TNF- α 基因启动子 -308 位点基因多态性与中国人 AS 相关性的病例对照研究,检索时限均为建库至 2015 年 12 月。中文检索词包括肿瘤坏死因子 α 、基因多态性、强直性脊柱炎、中国人;英文检索词包括 tumor necrosis factor α 、TNF- α 、gene polymorphism、ankylosing spondylitis、Chinese population。以 PubMed 为例,具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取及偏倚风险评价

由 2 位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料。提取的资料内容如下:第一作者、发表时间、研究地点、种族、样本量、疾病的诊断标准、基因型的检测方法、各组 HLA-B27 阳性率、各组基因型分布及对照组哈迪-温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)情况。然后采用观察性研究的偏

倚风险评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评价纳入研究的偏倚风险,NOS 评分总分为 9 颗星,6 颗星为高质量研究^[4-7]。最后将结果进行核对,如遇分歧,通过讨论解决。

1.4 统计分析

先采用卡方检验对纳入研究的对照组基因型是否符合 HWE 进行检验。然后采用 Stata12.0 软件^[8]进行 Meta 分析,计算等位基因及各基因模型的发病风险比值比(Odds Ratio, OR)及其 95%CI。应用 Cochrane Q 值检验各研究的异质性,以 $\alpha=0.1$ 为检验水准,若 Q 值对应的 $P>0.1$,提示各研究间无显著异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之,采用随机效应模型进行 Meta 分析。然后利用 I^2 值对异质性进行定量分析^[9]。敏感性分析采用排除对照组基因型不符合 HWE 的研究,来检验结果的稳健性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出 248 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 11 个病例-对照研究^[10-20],其中 7 篇^[10-13,15,17,18]为中文文献,4 篇^[14,16,19,20]为英文文献。文献筛选流程图见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

11 个病例-对照研究共包括 1 154 例 AS 患者和 1 458 例健康对照。除两个研究^[17,19]对照组不符合 HWE 外,其余均符合。纳入研究基本特征及偏倚风险评价结果见表 1,纳入研究各基因型分布见表 2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 A vs. G 异质性检验结果显示,纳入研究间有中度异质性($I^2=77.5\%$, $P<0.001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果表明,携带 A 等位基因与携带 G 等位基因人群 AS 发病风险的差异无统计学意义[OR=0.96, 95%CI (0.63, 1.47), $P=0.86$](图 2)。排除 2 个对照组不符合 HWE 的病例-对照研究后显示,差异仍无统计学意义[OR=1.04, 95%CI (0.65,

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 tumor necrosis factor  $\alpha$ 
#2 TNF- $\alpha$ 
#3 gene polymorphism
#4 ankylosing spondylitis
#5 Chinese population
#6 (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5
```

1.67) ,P=0.86】

2.3.2 AA vs. AG 异质性检验结果显示,纳入研究间仅有低度异质性($I^2=25.3%$, $P=0.211$) ,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果表明,携带 AA 基因型与携带 AG 基因型人群 AS 发病风险的差异无统计学意义[OR=0.97 ,95%CI (0.51 ,1.84) , $P=0.93$] (图 3)。排除 2 个对照组不符合 HWE 的病例 - 对照研究后显示,差异仍无统计学意义[OR=1.20 ,95%CI (0.58 ,2.50) , $P=0.62$ 】

2.3.3 AA vs. GG 异质性检验结果显示,纳入研究间有中度异质性($I^2=48.1%$, $P=0.044$) ,故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果表明,携带 AA 基因型与携带 GG 基因型人群 AS 发病风险的差异无统计学意义[OR=0.92 ,95%CI(0.32 2.61) , $P=0.87$ 】(图 4)。排除 2 个对照组不符合 HWE 的病例 - 对照研究后显示,差异仍无统计学意义[OR=1.21 ,95%CI (0.36 ,

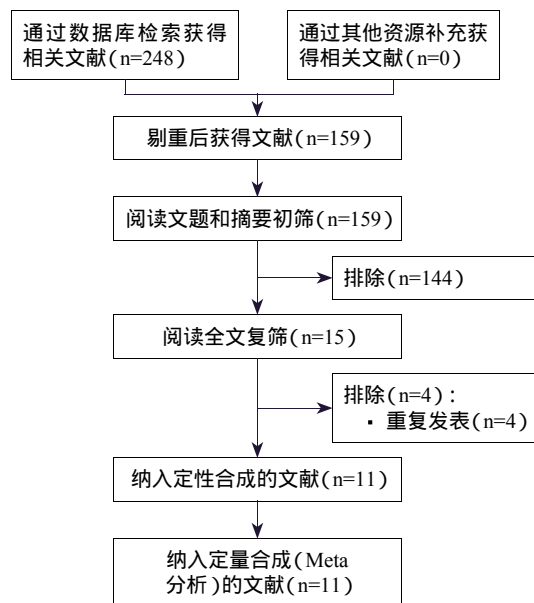


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	地点	种族	样本量(AS/CO)	对照来源	基因检测方法	AS 诊断标准	HLA-B27+(AS/CO)	NOS 评分
林经安 2003 ^[10]	福州	汉族	98/70	HB	AS-PCR	纽约标准	98/NR	7
刘巧红 2004 ^[11]	武汉	汉族	78/52	HB	PCR-RFLP	84 版纽约标准	78/52	7
陈蕊雯 2005 ^[12]	福州	汉族	159/118	HB	AS-PCR	84 版纽约标准	NR/NR	8
韩星海 2005 ^[13]	上海	汉族	108/100	PB	DS	84 版纽约标准	92/NR	7
Shiau 2007 ^[14]	台湾	NR	143/112	PB	NR	84 版纽约标准	77/NR	6
蔡庆 2007 ^[15]	北京	汉族	112/96	HB	PCR-RFLP	纽约标准	98/NR	7
Lu 2008 ^[16]	台湾	NR	67/60	PB	PCR-ARMS	84 版纽约标准	67/60	7
梅永君 2009 ^[17]	蚌埠	汉族	83/200	PB	DS	84 版纽约标准	78/NR	7
陈进伟 2010 ^[18]	长沙	汉族	150/100	HB	PCR-RFLP	84 版纽约标准	NR/NR	8
Ji 2013 ^[19]	新乡	汉族	57/30	HB	PCR-RFLP	NR	NR/NR	6
Sun 2013 ^[20]	常州	汉族	100/520	HB	Mass ARRAY RT	84 版纽约标准	79/NR	8

AS :强直性脊柱炎组 ;CO :对照组 ;HB :医院来源对照 ;PB :人群来源对照 ;PCR-RFLP :聚合酶链反应限制性片段长度多态性 ;AS-PCR :等位基因特异性聚合酶链反应 ;DS :直接测序法 ;RTF-PCR :实时动态荧光聚合酶链反应 ;PCR-ARMS :扩增阻碍系统聚合酶链反应 ;NR :文中未报告。

表 2 纳入研究的基因型分布

纳入研究	基因型分布(AS/CO)			等位基因(AS/CO)		对照组 H-WE 检验	
	AA	AG	GG	A	G	χ^2	P
林经安 2003 ^[10]	10/2	52/21	36/47	56/72	124/115	0.036	0.8500
刘巧红 2004 ^[11]	1/3	16/20	61/29	18/26	138/78	0.034	0.8533
陈蕊雯 2005 ^[12]	3/1	38/30	118/79	44/32	274/188	1.037	0.3086
韩星海 2005 ^[13]	0/1	19/14	89/85	19/16	197/184	0.239	0.6247
Shiau 2007 ^[14]	0/3	22/25	121/84	22/31	264/193	0.459	0.4981
蔡庆 2007 ^[15]	3/1	41/17	68/78	47/19	177/173	0.005	0.9453
Lu 2008 ^[16]	0/0	14/12	53/48	14/12	120/108	0.741	0.3894
梅永君 2009 ^[17]	2/6	3/21	78/173	7/33	159/367	18.778	<0.001
陈进伟 2010 ^[18]	6/0	21/13	123/87	33/13	267/187	0.483	0.4869
Ji 2013 ^[19]	0/3	9/0	48/27	9/6	105/54	30.000	<0.001
Sun 2013 ^[20]	0/4	8/70	82/446	8/78	192/962	0.174	0.6769

AS :强直性脊柱炎组 ;CO :对照组。

4.06), P=0.76]

2.3.4 AA+AG vs. GG 异质性检验结果显示, 纳入研究间有中至高度异质性($I^2=83.5%$, $P<0.001$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果表明, 携带 AA+AG 基因型与携带 GG 基因型人群 AS 发病风险的差异无统计学意义[OR=1.04, 95%CI (0.60, 1.80), $P=0.89$](图 5)。排除 2 个对照组不符合 HWE 的病例 - 对照研究后显示, 结果仍无统计学意义[OR=0.98, 95%CI (0.55, 1.74), $P=0.95$]

2.3.5 AA vs. AG+GG 异质性检验结果显示, 纳

入研究间仅有低度异质性($I^2=35.5%$, $P=0.124$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果表明, 携带 AA 基因型与携带 AG+GG 基因型人群 AS 发病风险的差异无统计学意义[OR=1.03, 95%CI (0.58, 1.82), $P=0.92$](图 6)。排除 2 个对照组不符合 HWE 的病例 - 对照研究后显示, 结果仍无统计学意义[OR=1.36, 95%CI (0.70, 2.65), $P=0.36$]

3 讨论

TNF 是巨噬细胞激活后分泌的一种重要的免疫

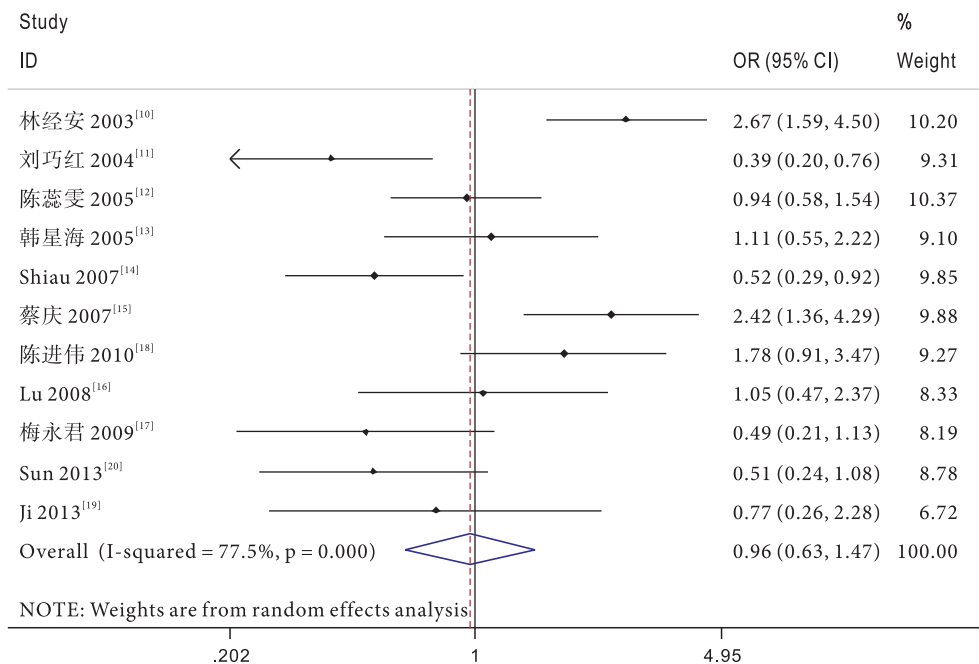


图 2 TNF- α 基因 -308G/A 多态性与中国人群强直性脊柱炎相关性的森林图(A vs. G)

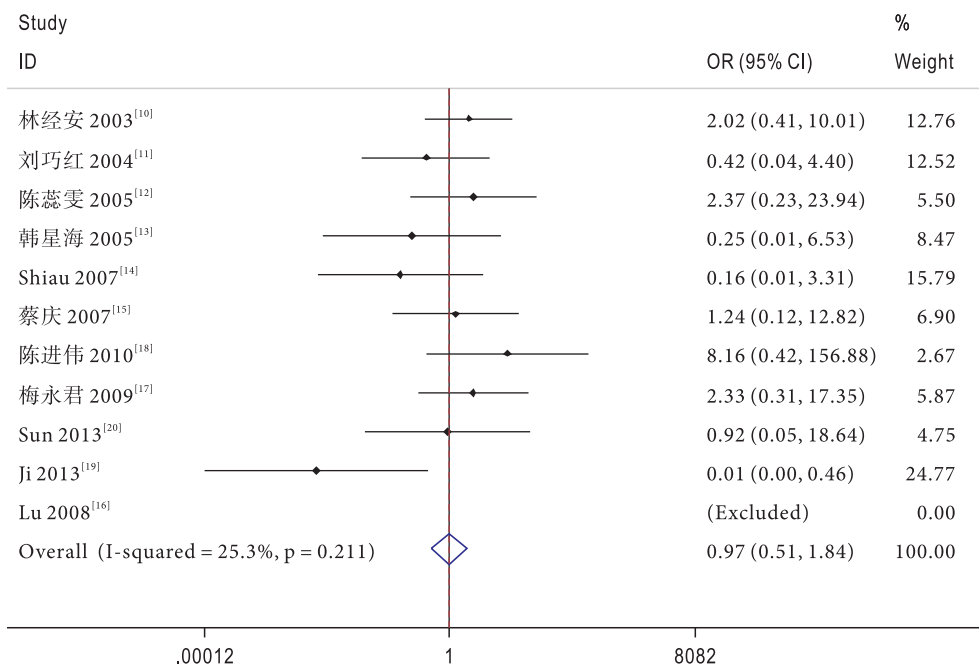


图 3 TNF- α 基因 -308G/A 多态性与中国人群强直性脊柱炎相关性的森林图(AA vs. AG)

调节因子。后通过对脊柱关节病患者的外周血及其关节液单核细胞基因普研究发现，TNF 与脊柱关节病的发生和发展存在密切联系。HLA-B27 与 AS 发病的相关性已得到广泛认可，但它并不能解释所有 AS 患者的病因，而 TNF- α 基因位于 6 号染色体短臂 6q21.31 的 HLA 区，与 HLA-B 基因相距较近，因此研究者们考虑到了 TNF- α 基因多态性与 AS 发病的相关性，自 1998 年 Hohler 等^[21] 首先报道 TNF- α 启动子基因 -308 位点基因多态性与 AS 有关，此后大量学者进行了相关研究，然而结论却并不一致，

不同国家地区得出不同的研究结论，甚至是阴性结果，这可能与种族、地区等因素不同有关。

有研究^[22] 显示，在 AS 患者骶髂关节炎的滑液中 TNF- α 的含量较高，这也提示 TNF- α 基因多态性可能与 AS 的发病有关联。我国学者也进行了大量相关研究，结论也并不一致，因此本研究针对我国人群 TNF- α 基因启动子 -308 位点基因多态性与 AS 发病风险的研究进行了 Meta 分析。

本研究以等位基因 G、基因型 GG 及基因型 AG+GG 为非暴露因素，进行了 1 个等位基因模型及

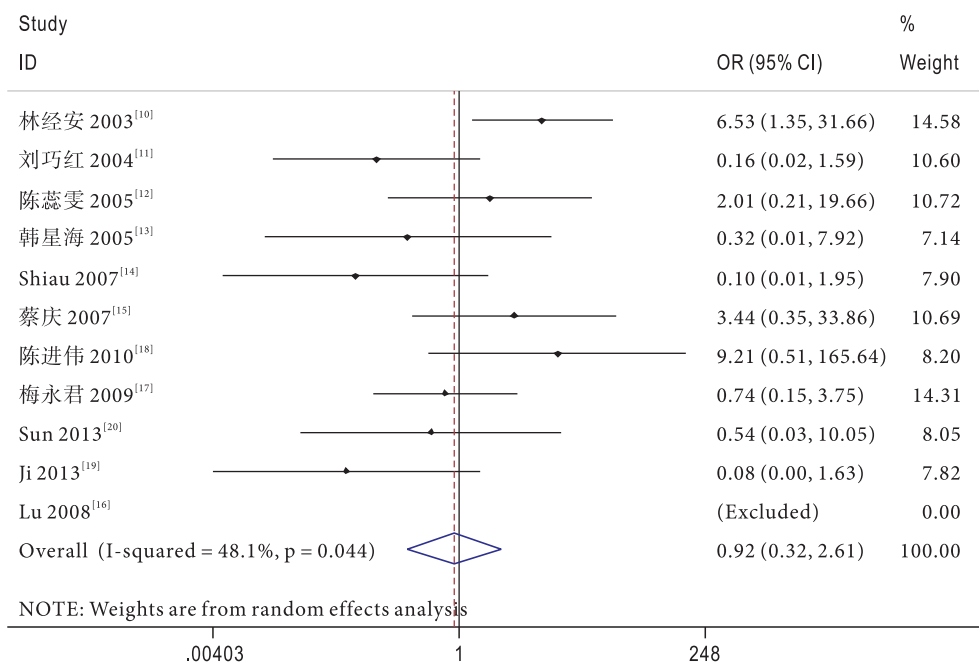


图 4 TNF- α 基因 -308G/A 多态性与中国人群强直性脊柱炎相关性的森林图(AA vs. GG)

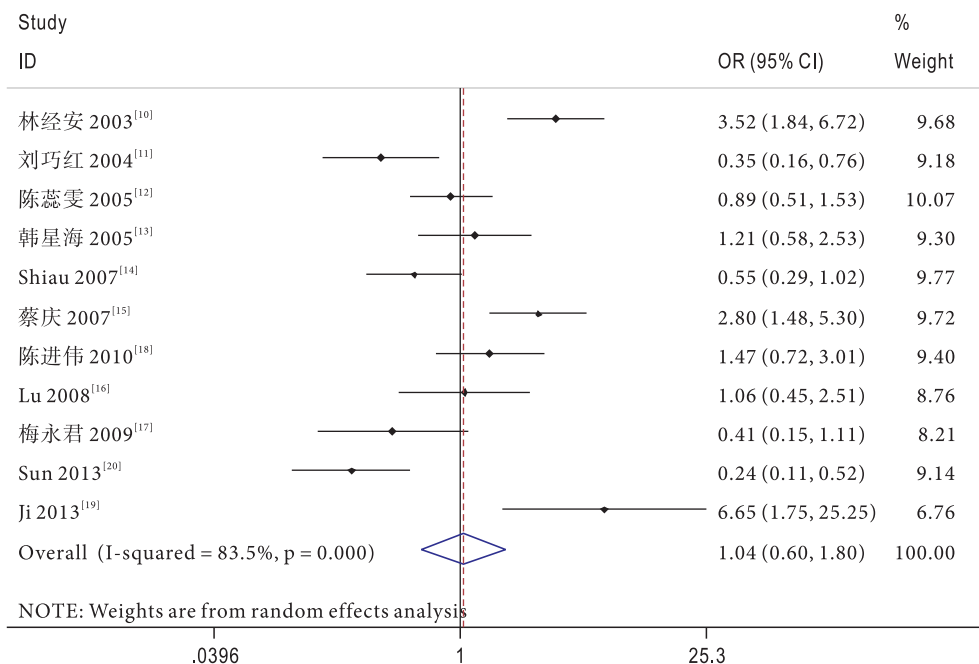


图 5 TNF- α 基因 -308G/A 多态性与中国人群强直性脊柱炎相关性的森林图(AA+AG vs. GG)

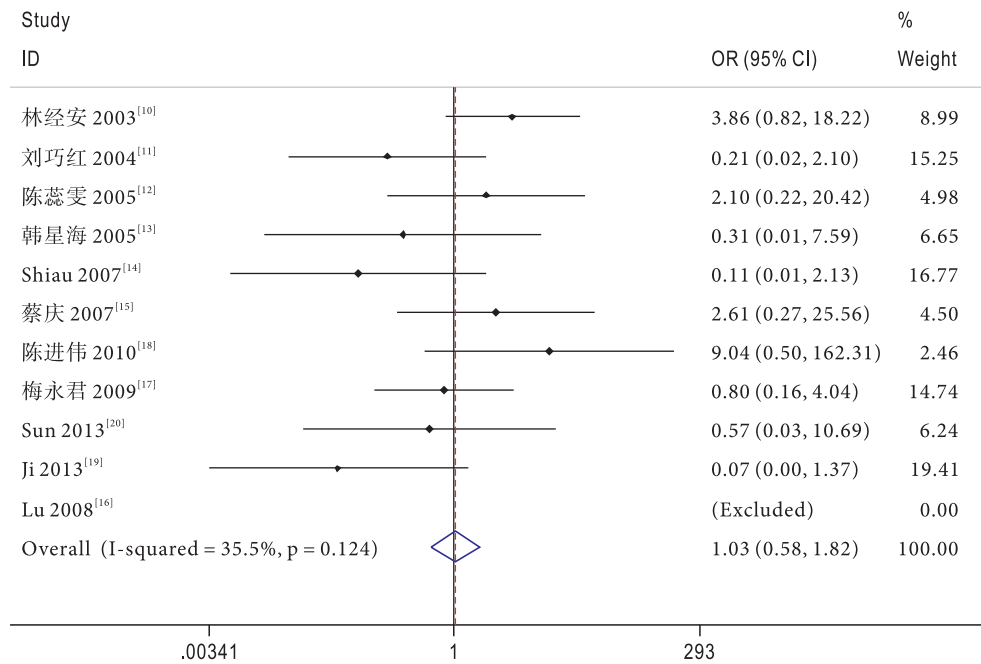


图 6 TNF- α 基因 -308G/A 多态性与中国人群强直性脊柱炎相关性的森林图(AA vs. AG+GG)

4个基因模型AS患者的发病风险的合并,结果显示,均无统计学意义;以等位基因A为暴露因素,等位基因G为非暴露因素,Meta分析结果显示,等位基因A人群的AS发病风险与等位基因G人群相当;分别以基因型AA、AG、AA+AG为暴露因素,以基因型GG为非暴露因素,Meta分析结果显示,基因型AA、AG、AA+AG人群的AS发病风险与基因型GG人群也相当;以基因型AA为暴露因素,基因型AG+GG为非暴露因素,Meta分析结果显示,基因型AA人群的AS发病风险与基因型AG+GG人群也相当。本研究有三个基因模型有中至高度异质性,仅有两个基因模型存在低度异质性。纳入研究间的异质性的主要来源可能是医院病人对照与临床异质性,如疾病诊断标准、基因型检测方法及测量标准不同等。

本Meta分析的纳入研究中有两项研究对照组不符合HWE,故采用排除该两项研究来检验结果的稳健性,结果显示结果稳健性较好;但我们也观察到,排除对照组不符合HWE的研究后,有4个基因模型结果的方向发生了改变,即3个研究的OR值从小于1变为大于1,有一个基因模型的OR值从大于1变为小于1,因此我们可以看出,研究结论仍有一定的不确定性,仍值得进一步研究。此外,Meta分析是一种二次分析,主要是基于原始研究的数据来二次处理,因此其质量受到纳入的原始研究的限制^[7,23-25]。诚然,本研究纳入文献数量与样本量相对来说还不够多、不够大,且都是病例-对照研究,病

因推断能力并不强,具有一定的局限性,故本研究结论尚需进一步开展大样本研究来加以验证。

综上所述,本Meta分析表明,尚不能认为TNF- α 基因启动子-308G/A基因多态性与中国人群AS发病有关。

参考文献

- 冯方, 孙永强. 强直性脊柱炎的研究进展. 风湿病与关节炎, 2015, 4(5): 77-80.
- Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(2): 81-91.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2012.
- 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297-299.
- 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 Evid Based Med, 2015, 8(1): 2-10.
- 贺艺, 何子奇, 刘菊芳, 等. 血管内皮生长因子基因936C/T多态性与子痫前期相关性的Meta分析. 中国循证医学杂志, 2015, 15(6): 639-645.
- 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的Meta分析. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(1): 16-19.
- 曾宪涛, Joey S. W. Kwong, 田国祥, 等. Meta分析系列之二: Meta分析的软件. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(2): 89-91.
- Higgins J, Thompson S. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1559.
- 林经安, 叶德富, 陈君敏, 等. 肿瘤坏死因子- α -308基因多态性与强直性脊柱炎相关性研究. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(7): 420-422.

- 11 刘巧红, 吴清敏, 滕云, 等. 强直性脊柱炎与肿瘤坏死因子基因启动子-308位点多态性相关的假设验证(英文). 中国临床康复, 2004, 8(27): 5974-5976.
- 12 陈蕊雯. 中国汉族人群强直性脊柱炎候选基因的研究. 上海: 第二军医大学, 2005.
- 13 韩星海, 陈蕊雯, 段世伟, 等. 肿瘤坏死因子 α 基因多态性对强直性脊柱炎发病易感性和临床病变程度的影响(英文). 中国临床康复, 2005, 9(22): 252-254.
- 14 Shiau MY, Lo MK, Chang CP, et al. Association of tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis in Taiwan. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(4): 562-563.
- 15 蔡庆, 刘成刚, 王雅静, 等. 强直性脊柱炎患者肿瘤坏死因子 α 启动子308位点基因多态性分析. 军医进修学院学报, 2007, 28(4): 279-281.
- 16 Lu MC, Yang KL, Tung CH, et al. Higher LPS-stimulated TNF-alpha mRNA levels in peripheral blood mononuclear cells from Chinese ankylosing spondylitis patients with -308G/A polymorphism in promoter region of tumor necrosis factor: association with distinct A33/B58/Cw10 haplotypes. *Rheumatol Int*, 2008, 29(2): 189-195.
- 17 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. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(3): 173-177.
- 18 陈进伟, 彭文锋, 毛妮, 等. 强直性脊柱炎患者TNF- α -308位点基因多态性对依那西普疗效的影响. 新医学, 2011, 42(3): 157-159.
- 19 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. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 915-922.
- 20 Sun R, Huang Y, Zhang H, et al. MMP-2, TNF-alpha and NLRP1 polymorphisms in Chinese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11): 6303-6308.
- 21 Hohler T, Schaper T, Schneider PM, et al. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(8): 1489-1492.
- 22 Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(4): 499-505.
- 23 任昌菊, 张超, 鄢金柱, 等. 载脂蛋白E基因多态性与中国人群散发型阿尔茨海默病相关性的Meta分析. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 813-820.
- 24 Yan Y, Weng H, Shen ZH, et al. Association between interleukin-4 gene -590 c/t, -33 c/t, and 70-base-pair polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *J Periodontol*, 2014, 85(11): e354-e362.
- 25 Weng H, Zhang C, Hu YY, et al. Association between Estrogen Receptor-alpha Gene XbaI and PvuII Polymorphisms and Periodontitis Susceptibility: A Meta-Analysis. *Dis Markers*, 2015, 2015: 741972.

收稿日期: 2016-06-14 修回日期: 2016-08-09

本文编辑: 杜亮