

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.029

CD40 基因多态性与 Graves 病相关性的 Meta 分析*

胡卓清,陈晓铭,李 滢,武 革[△]

(广东医学院附属医院内分泌科,广东湛江 524001)

[摘要] **目的** Meta 分析确定 CD40-1C/T 多态性(rs1883832)与 Graves 病的关系。**方法** 检索 PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普、万方、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)及 Cochrane library 数据库获取相关文献,用 RevMan5.2 及 STATA12.0 合并分析。**结果** 纳入标准文献 18 篇(病例组 5 198 例,对照组 4 417 例),合并结果表明等位基因 C/T 及基因型的分布频率在两组差异有统计学意义($P < 0.05$),CC 和(或)CT 基因的个体有增加 Graves 病发病的风险(CC vs. TT;OR=1.60,95%CI=1.28~2.00, $P < 0.01$;CC vs. CT;OR=1.25,95%CI=1.14~1.37, $P < 0.01$;CC vs. CT+TT;OR=1.34,95%CI=1.17~1.52, $P < 0.01$;CC+CT vs. TT;OR=1.36,95%CI=1.13~1.64, $P < 0.01$)。亚组分析表明对照组甲状腺抗体 Ab(±)/Ab(-)是异质性的主要来源,敏感性分析结果比较稳健,无明显发表偏倚。等位基因及基因型分布频率在伴 Graves 病眼病/不伴 Graves 病眼病、有 Graves 病家族史/无 Graves 病家族史这两个亚组中均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** CD40 基因多态性(rs1883832)与 Graves 病发病相关,但与 Graves 病眼病及家族史无关系。

[关键词] 格雷夫斯病;抗原,CD40;基因型;多态现象,遗传;Meta 分析

[中图分类号] R58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4544-05

The association between the polymorphisms in the CD40 gene and Graves' disease:a Meta analysis*

Hu Zhuoqing, Chen Xiaoming, Li Wei, Wu Ge[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the associations between the polymorphisms in CD40-1C/T polymorphism(rs1883832) and Graves' disease by Meta-analysis. **Methods** We searched Pubmed, CBM, VIP, CNKI, Cochrane library and Wanfang, covering and selecting literatures according to criteria. Statistical analysis was performed by using Revman5.2 and Stata12.0. **Results** A total of 18 eligible literatures were included(5 198 cases and 4 417 controls), The pooling results suggested that significant difference in allele C/T frequency and genotype frequency were observed between patients with and control subjects($P < 0.05$); the individuals of genotype CC and(or) CT have significantly increased Graves' disease risk(CC vs. TT;OR=1.60,95%CI=1.28-2.00, $P < 0.01$;CC vs. CT;OR=1.25,95%CI=1.14-1.37, $P < 0.01$;CC vs. CT+TT;OR=1.34,95%CI=1.17-1.52, $P < 0.01$;CC+CT vs. TT;OR=1.36,95%CI=1.13-1.64, $P < 0.01$). From subgroup analysis, we identified that the research subjects difference showed between thyroid anti-body(Ab±) and thyroid anti-body(Ab-) in control group, which might be the cause of heterogeneity, but the pooling results in sensitivity analysis were stable and no significant publication bias were found. No significant difference in allele and genotype frequency of CD40 SNP were observed between Graves' disease with ophthalmopathy group and Graves' disease without ophthalmopathy group, Graves' disease with family history group and Graves' disease without family history group(all $P > 0.05$). **Conclusion** This Meta analysis indicated that the polymorphisms in the CD40 gene(rs1883832) was related with Graves' disease, but had nothing to do with family history and Graves' disease with ophthalmopathy.

[Key words] Graves disease; antigens, CD40; genotype; polymorphism, genetic; Meta-analysis

Graves 病的确切病因仍不清楚,研究认为其遗传背景是由多个外显率不同的基因所决定,并存在基因-基因及基因-环境交互作用的器官特异性自身免疫性复杂疾病^[1-2]。CD40 参与淋巴细胞的增殖与分化,是免疫调节的重要分子之一,有研究表明该分子的表达异常与 Graves 病等多种自身免疫疾病有关。CD40 基因 Kozak 序列的多态性可影响 CD40 基因 mRNA 的表达效率,可能是 CD40 分子结构(功能)、表达异常的重要原因^[3-4]。候选基因法、全基因组关联分析及家系连锁分析均认为 CD40-1C/T 基因多态性(SNP, rs1883832)是 Graves 病的遗传易感性风险位点之一^[5-7]。基因多态性具有种族差异性已是不可争议的事实, Li 等^[8]分析表明 CD40-1C/T 基因多态性与 Graves 病发病相关联,然而最近不同种族间的研究仍得出

CD40-1C/T 多态性与 Graves 病遗传易感性不一致的结论。因此本研究通过此次 Meta 分析全面分析该多态性与 Graves 病发病的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 Pubmed、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普、万方、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)及 Cochrane library 数据库获取所需文献。采用主题词结合关键词的综合检索策略,中文词有“Graves 病”、“格雷夫斯病”、“CD40”、“TNFRSF5”、“肿瘤坏死因子受体超家族 5”、“基因多态性”、“多态性现象,遗传”、“CD40”;英文词有“Graves' disease”,“Graves”,“thyroid”,“CD40”,“TNFR-SF5”,“TNF receptor super family member 5”,“genetic polymorphism”,“gene

* 基金项目:广东省社会发展领域科技计划项目(2012B031800489);广东省医学科研基金立项课题(A2013432);湛江市非资助科技攻关计划项目(2013B01030)。作者简介:胡卓清(1989-),住院医师,硕士,主要从事内分泌研究。△ 通讯作者,E-mail:wuge427@aliyun.com。

polymorphism”, “polymorphism”, “polymorphism, genetic”。最后一次检索时间为 2014 年 9 月 1 日,检索的文献没有语种限制,辅以文献追溯法及手工检索。

1.2 筛选标准

1.2.1 文献纳入标准 (1)以全文形式发表,有关 CD40-1C/T 多态性与 Graves 病易感性关联分析的研究;(2)研究类型为病例对照研究,且病例组为散发人群,对照组为无关个体;(3)原文提供 Graves 病组和对照组必要的 Meta 分析数据;(4)正常对照组的基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡。

1.2.2 文献排除标准 (1)研究设计类型和实验目的与入选标准不符合;(2)全文未提供病例对照组的必要数据;(3)动物实验,综述和重复发表的研究;(4)基于家系数据的研究;(5)低质量的研究报告。

1.3 数据提取 由 2 个内分泌专业研究员独立进行评估及数据提取,交叉核对,不一致时由第三者评定或双方讨论协商解决。文献摘录的信息如下,(1)收集者的姓名;(2)研究出处及研究者;(3)研究质量;(4)实验的方法:基因多态性分型方法;(5)研究对象:来源、样本量、人口统计学指标、诊断标准、家族史;(6)结局:病例和对照组的各基因型,等位基因的频数、频率,比值比(OR)值及 95%可信区间(95%CI);(7)有无明确对照组甲状腺抗体(Ab)阴性,未明确描述的为 Ab(±),明确描述的为(Ab-)。

1.4 统计学处理 Meta 合并效应量采用 RevMan5.2 计算等位基因及基因型分布频率在 Graves 病组与对照组的差异。二分类资料选取 OR 值为分析统计量,合并效应值用 95%CI 表示。不同文献在排除临床异质性后,其异质性采用 Q 检验和 I 检验。研究齐性时选择固定效应模型(FEM),不齐则选随机效应模型(REM)。当异质性存在,按研究对象种群(高加索人群、亚洲人群)及对照组甲状腺抗体(Ab±、Ab-)分亚组分析,Meta 回归分析进一步探索异质性的来源,敏感性分析结果的稳定性。发表偏倚结合采用漏斗图、Egger 回归法及非参数剪补法,χ² 检验对照组 Hardy-weinberg 平衡。P 值的检验水准取 α=0.05,以 P<0.05 为差异有统计学意义。共性模型 3 种基因型之间的两两比较 P 值检验水准校正为: P' = 2α/κ(κ-1)=0.0167, P<P' 提示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入文献特征 结合不同渠道的初步检索出中英文文献篇,通过题目及摘要初筛及阅读全文复筛,最后纳入 Meta 分析的文献 18 篇^[5,9-25](病例组 5 198 例,对照组 4 417 例)筛选流程如图 1 所示,详细的文献信息见表 1。

2.2 Meta 定量分析结果

2.2.1 Graves 病及正常对照组的 CD40-1C/T 多态性的分布

定量合成 18 篇研究显示等位基因在两组的分布频率差异均有统计学意义,等位基因 C 可增加 Graves 病发病风险 1.27 倍(OR=1.27,95%CI=1.14~1.41,P<0.01)。研究之间存在中等异质性(I²=59%,P<0.01),见图 2。亚组及回归分析均表明 Ab(±)/Ab(-)是异质性的主要来源(*r*²=72.62%,P=0.005),高加索与亚洲人群的差别非等位基因合并比较的主要异质性来源,但在高加索人中等位基因 C/T 的分布频率在两组中差异无统计学意义(P=0.150),见表 2。采用 3 种基因模型进行分析比较结果表明,除共性遗传模型中的 CT vs. TT 差异有无统计学意义(P=0.04),其他比较均差异统计学意义:CC vs. TT(OR=1.60,95%CI=1.28~2.00,P<0.01);CC vs. CT(OR=1.25,95%CI=1.14~1.37,P<0.01);CC vs. CT+TT(OR=1.34,95%CI=1.17~1.52,P<0.01);CC+CT vs. TT(OR=1.36,95%CI=1.13~1.64,P<0.01)。携带 C 等位基因的个体有倾向 Graves 病发病风险,TT 基因型者则反之。CC vs. TT(I²=50%,P=0.0008)、隐形模型(I²=48%,P=0.01)及显性模型(I²=44%,P=0.02)均有中等异质性,亚组及回归分析表明 Ab(±)、Ab(-)均为 3 种基因遗传模型对比中的主要异质性来源(其中显性模型的异质性来源于研究对象族及对照组 Ab 二者的差异)。高加索人群中在显性遗传模型及共性模型的 CC vs. TT、CT vs. TT 对比中显示差异无统计学意义(P=0.66,0.42,0.63),见表 2。

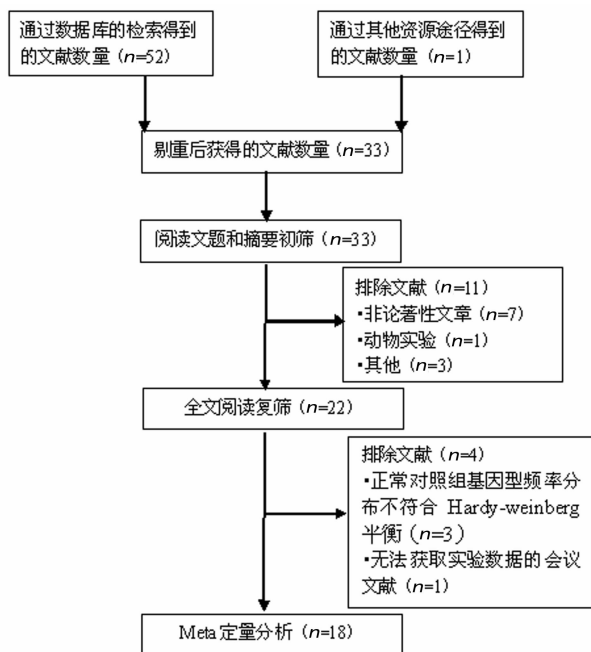


图 1 各阶段信息收集流程图

表 1 纳入 Meta 分析文献的主要信息

纳入研究	国家/ 地区	Graves 病组					对照组					hwe
		CC	TT	CT	C	T	CC	TT	CT	C	T	
陈晓铭 2014 ^[5]	中国	84	54	81	249	189	51	62	87	189	211	0.07
苏咏明 2009 ^[9]	中国	57	19	43	157	81	25	30	48	98	108	0.51
张怡 2008 ^[10]	中国	82	24	59	223	107	34	20	40	108	80	0.24
孟繁涛 2007 ^[11]	中国	70	37	92	232	166	39	40	97	175	177	0.18
孙玲玲 2007 ^[12]	中国	141	54	172	454	280	127	72	174	428	318	0.37
Yang 2012 ^[13]	中国	147	15	141	435	171	87	20	108	282	148	0.10
Tomer 2002 ^[14]	北美	100	1	53	253	55	64	5	49	177	59	0.24

续表 1 纳入 Meta 分析文献的主要信息

纳入研究	国家/ 地区	Graves 病组					对照组					hwe
		CC	TT	CT	C	T	CC	TT	CT	C	T	
Mukai 2005 ^[15]	日本	121	51	152	394	254	80	41	108	268	190	0.67
Makni 2007 ^[16]	突尼斯	67	1	8	142	10	62	0	4	128	4	0.80
Kurylowicz 2005 ^[17]	波兰	336	28	192	864	248	341	33	237	919	303	0.32
Kim 2003 ^[18]	韩国	66	10	56	188	76	56	29	79	191	137	0.90
Jurecka-Lubieniecka 2013 ^[19]	波兰	25	313	176	226	802	13	112	75	100	300	0.93
Jacobson 2007 ^[20]	美国	134	7	69	337	83	135	24	112	382	160	0.91
Inoue 2012 ^[21]	日本	35	13	45	115	71	14	13	21	49	47	0.08
Jy 2008 ^[22]	中国	74	25	116	264	166	49	15	77	175	107	0.06
Houston 2004 ^[23]	英国	250	26	175	675	227	244	20	182	670	222	0.05
Heward 2004 ^[24]	英国	481	43	276	1 238	362	434	45	306	1 174	396	0.35
Ban 2006 ^[25]	日本	114	31	156	384	218	67	32	78	212	142	0.27

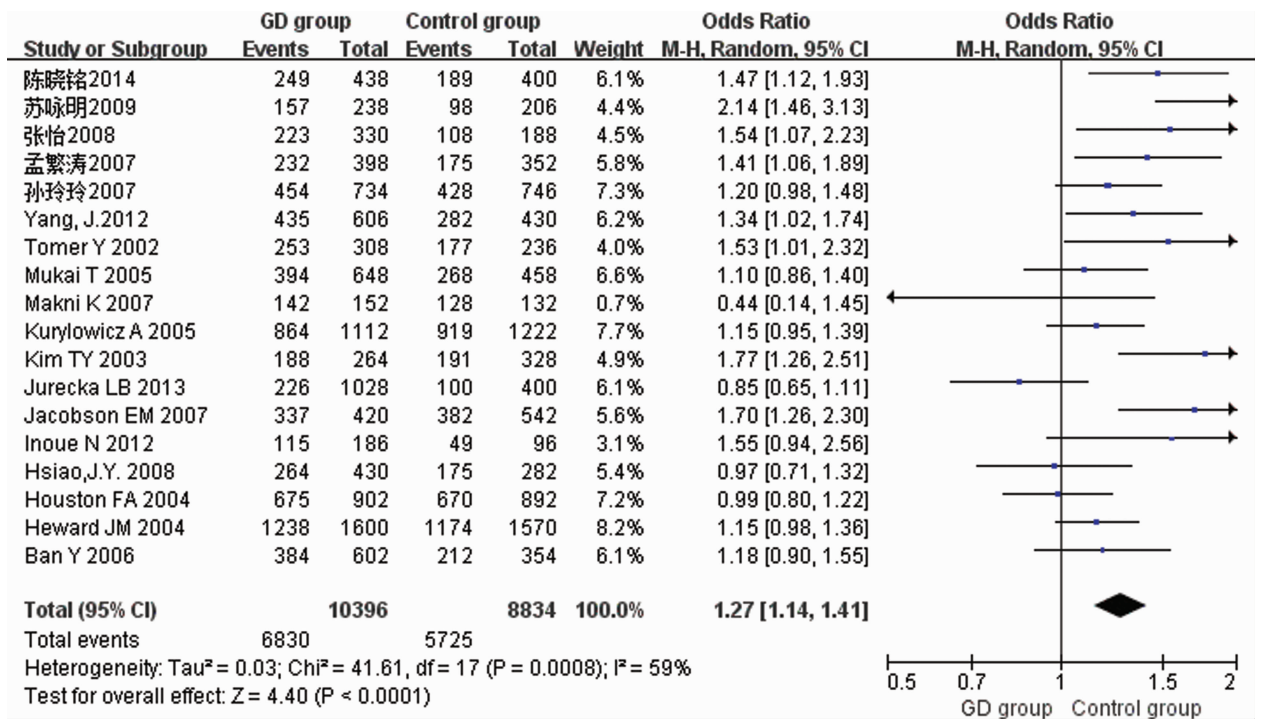


图 2 等位基因 C VS T 在两组中分布的 Meta 分析

表 2 CD40-1C/T 基因多态性与 Graves 病关系的主要结果

项目	文献数目 (n)	合并结果		异质性检验 P[I ² (%)]	回归分析		P for Egger
		OR(95%CI)	P		Adj-r ² %	P	
C vs. T							
总比较	18	1.27(1.14~1.41)	<0.01	0.000 8(59)			0.227
Ab(±)	8	1.11(1.01~1.22)	0.03	0.21(27)	72.62	0.005	
Ab(-)	10	1.49(1.28~1.72)	<0.01	0.007(43)			
Caucasians	7	1.14(0.96~1.36)	0.15	0.007(66)	14.05	0.150	
Asians	11	1.27(1.14~1.41)	<0.01	0.05(45)			
CC vs. TT							
总比较	18	1.60(1.28~2.00)	<0.01	0.000 8(50)			0.215
Ab(±)	8	1.21(0.96~1.53)	0.11	0.20(29)	61.84	0.006	
Ab(-)	10	2.22(1.66~2.96)	<0.01	0.21(26)			
Caucasians	7	1.20(0.78~1.84)	0.42	0.42(54)	59.07	0.059	
Asians	11	1.82(1.46~2.26)	<0.01	0.21(25)			
CC vs. CT							

续表 2 CD40-1C/T 基因多态性与 Graves 病关系的主要结果

项目	文献数目 (n)	合并结果		异质性检验 P[I ² (%)]	回归分析		P for Egger
		OR(95%CI)	P		Adj-r ² %	P	
总比较	18	1.25(1.14~1.37)	<0.01	0.12(29)			0.544
Ab(±)	8	1.15(1.03~1.29)	0.01	0.31(15)	0	0.042	
Ab(-)	10	1.25(1.14~1.37)	<0.01	0.34(11)			
Caucasians	7	1.21(1.07~1.37)	<0.01	0.40(3)	0	0.537	
Asians	11	1.29(1.13~1.48)	<0.01	0.07(42)			
CT vs. TT							
总比较	18	1.16(1.01~1.32)	0.04	0.22(19)			0.037
Ab(±)	8	1.03(0.87~1.22)	0.71	0.19(30)	34.80	0.070	
Ab(-)	10	1.41(1.12~1.77)	<0.01	0.67(0)			
Caucasians	7	0.95(0.76~1.18)	0.63	0.35(10)	100	0.029	
Asians	11	1.32(1.11~1.57)	<0.01	0.58(0)			
CC vs. TT+CT							
总比较	18	1.34(1.17~1.52)	<0.01	0.01(48)			0.371
Ab(±)	8	1.16(1.03~1.31)	0.02	0.29(17)	100	0.013	
Ab(-)	10	1.59(1.32~1.92)	<0.01	0.13(35)			
Caucasians	7	1.21(1.01~1.45)	0.04	0.09(45)	7.97	0.158	
Asians	11	1.45(1.21~1.74)	<0.01	0.03(49)			
CC+CT vs. TT							
总比较	18	1.36(1.13~1.64)	<0.01	0.02(44)			0.039
Ab(±)	8	1.11(0.90~1.36)	0.34	0.15(35)	49.77	0.014	
Ab(-)	10	1.70(1.13~1.64)	<0.01	0.37(8)			
Caucasians	7	1.08(0.77~1.51)	0.66	0.08(47)	100	0.017	
Asians	11	1.50(1.27~1.77)	<0.01	0.47(0)			

2.2.2 CD40-1C/T 多态性在 Graves 病眼病及家族史亚组中的分布 分别整合多篇文献分析 CD40-1C/T 多态性与 Graves 病眼病及家族史的关系,结果表明等位基因及基因型分布频率在伴 Graves 病眼病/不伴 Graves 病眼病、有 Graves 病家族史/无 Graves 病家族史这两个亚组中差异均无统计学意义 ($P>0.05$),除 Graves 病眼病亚组中的 CC+CT vs. TT 对比中有中等异质性 ($I^2=55\%$, $P=0.05$,经分析其异质性主要来源于个别大样本量的研究),余均研究之间较齐,合并的结果可靠。见表 3。

表 3 CD40-1C/T 基因多态性与 Graves 病眼病及家族史关系的 Meta 分析

组别	合并结果		异质性检验 P[I ² (%)]	参考文献
	OR(95%CI)	P		
Graves 病眼病				[5,9,15,17-18,22]
C vs. T	1.09(0.92~1.28)	0.33	0.15(38)	
CC vs. CT+TT	1.08(0.87~1.34)	0.50	0.69(0)	
CC+CT vs. TT	1.13(0.61~2.10)	0.69	0.05(55)	
Graves 病家族史				[5,9,17-18,22]
C vs. T	0.92(0.76~1.11)	0.38	0.72(0)	
CC vs. CT+TT	0.96(0.75~1.24)	0.76	0.94(0)	
CC+CT vs. TT	0.78(0.53~1.13)	0.18	0.23(29)	

2.3 敏感性分析 用 STATA12.0 及 Rveman5.2 对有异质

性的比较进行敏感性分析,通过观察单个研究数据对合并 OR 值的影响,结果表明其 OR 值没有大幅度的改变,合并的结果比较稳健。

2.4 发表偏倚 结合 Egger 回归法、漏斗图及非参数剪补法结果显示 CT vs. TT 有明显的发表偏倚 ($P=0.037$),其余的比较均无明显发表偏倚 ($P>0.05$),表明这些研究之间发表性偏倚较小,结果比较稳定。见表 2。

3 讨论

CD40/CD40L 是 B 淋巴细胞免疫最重要的第二共刺激信号通路,它还在抗体的分泌、免疫球蛋白(Ig)的转换及调节 CD4⁺T 细胞应答等方面发挥关键作用^[26]。研究表明 CD40 广泛表达于许多不同功能类型的细胞:如 APCs 细胞、甲状腺滤泡上皮细胞、纤维细胞等,而且 Graves 病患者的甲状腺组织中高表达是引起甲状腺器官特异性自身免疫的重要原因之一^[27]。CD40 基因的 Kozak 序列的转录起始密码子 ATG 是必不可少的翻译起点。

此次的 Meta 分析纳入符合条件的文献 18 篇(病例组 5 198 例,对照组 4 417 例),分析表明等位基因 C/T 及 3 种基因型模型比较显示它们在两组的分布差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与 T 等位基因相比,C 等位基因增加 Graves 病易感性风险,基因型 CC 和(或)基因 CT 个体增加 Graves 病发病风险。共性模型显示等位基因 C 呈递加性增加 Graves 病的发病风险(CC vs. TT:OR=1.60,CC vs. CT:OR=1.25,CT vs. TT:OR=1.16)表明 Graves 病发病易感性基因的外显率并不完全,且随风险等位基因的增加而增加。等位基因 C 可增加

CD40 mRNA 的转录效率,从而使该分子异常表达在炎症、增生、细胞凋亡,甚至在基因调节过程中起重要作用^[3-4]。CD40 可能通过以下机制致甲状腺免疫疾病:(1)CD40 高表达使 B 细胞更易于激活,甲状腺自身免疫相关抗体[如 TSH 受体抗体(TRAbs)]分泌增加;(2)除了可通过调节下游常见的细胞因子及趋化因子,Graves 病患者的纤维细胞高表达 CD40 致白细胞介素 6(IL-6)亦升高,T 细胞免疫异常激活而致甲状腺自身免疫,其机制涉及蛋白激酶 B(Akt)及核因子- κ B(NF- κ B)通路^[28-29]。亚组分析及回归分析显示对照组甲状腺抗体(Ab₊、Ab₋)是研究之间的主要异质性来源,可见在选择正常对照组时有必要检测甲状腺抗体水平,以减少研究对象入选的误差。当以研究对象种群分层时,高加索人等位基因分布频率、显性模型及共性模型的 CC vs. TT、CT vs. TT 对比均差异无统计学意义。高加索人群人口最多且分布广泛,该人群的等位基因 C/T 突变频率可能受广泛的种群及环境因素筛选而差异大;另外在该人群的研究总样本量较少可能是 CD40-1C/T 多态性与高加索人 Graves 病发病的关系不甚明确的原因。敏感性分析表明最后结果比较稳健,无明显发表偏倚。CD40/CD40L 是成纤维细胞活化的一个重要通路,Graves 病眼病患者眼眶结缔组织高表达 CD40 mRNA 及 CD40 分子,可能是 Graves 病眼病眼眶组织致敏、致炎及增生的分子基础^[30]。然而分别整合各文献并未发现伴 Graves 病眼病与不伴眼病及伴 Graves 病家族史与不伴家族史亚组中 CD40-1C/T 多态性有分布频率的差异。本研究不能排除由于文献数少而统计假阴性的结果,另一方面可能 Graves 病眼病与 Graves 病的发病并不共享 CD40-1C/T 多态性。

本次的 Meta 分析尚有不足之处,一些灰色文献未被纳入、代表的人群不广泛、纳入文献偏少、文献的质量问题等限制了此次 Meta 分析的统计效力。本次 Meta 分析表明 CD40-1C/T 多态性与 Graves 病有关,与 Graves 病眼病及家族史无关联,但有待更多高质量且同质的研究分析验证。

参考文献

- [1] Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 930-934.
- [2] Balazs C. The role of hereditary and environment factors in autoimmune thyroid disease[J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(26): 1013-1022.
- [3] Jacobson EM, Concepcion E, Oashi T, et al. A Graves' disease-associated kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhance the efficiency of CD40 gene translation: a case for translational pathophysiology[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(6): 2684-2691.
- [4] Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity[J]. *Immunol Res*, 2012, 54(1/3): 204-213.
- [5] 陈晓铭, 胡卓清, 李淮, 等. CD40-1C/T 多态性(rs1883832)与粤西汉族人 Graves 病的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35(1): 11-15.
- [6] 王海宁, 江鹤, 刘威, 等. 在中国汉族人群中 CD40 5'非翻译区的 SNP 与 Graves'病相关[C]. *陕西: 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编*, 2013: 119.
- [7] Tomer Y, Ban Y, Concepcion E, et al. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(4): 736-747.
- [8] Li M, Sun H, Liu S, et al. CD40 C/T-1 polymorphism plays different roles in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a Meta-analysis[J]. *Endocr J*, 2012, 59(12): 1041-1050.
- [9] 苏咏明. CD40 基因多态性与广东汉族人群 Graves 病临床相关关系分析[D]. *广东: 广州医学院*, 2006.
- [10] 张怡, 朱本章, 孙燕. CD40 基因多态性与自身免疫性甲状腺病的相关性[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2008, 29(3): 294-296, 304.
- [11] 孟繁涛. CD40 基因 Kozak 序列(C-T)单核苷酸多态性与 Graves 病相关性的研究[D]. *哈尔滨: 哈尔滨医科大学遗传学*, 2007.
- [12] 孙玲玲, 褚迅, 黄薇, 等. CD40 基因多态性与 Graves 病的相关性研究[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(5): 655-657.
- [13] Yang J, Qin Q, Yan N, et al. CD40 C/T-1 and CTLA-4 A/G(49) SNPs are associated with autoimmune thyroid diseases in the Chinese population[J]. *Endocrine*, 2012, 41(1): 111-115.
- [14] Tomer Y, Concepcion E, Greenberg DA. A C/T single-nucleotide polymorphism in the region of the CD40 gene is associated with Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2002, 12(12): 1129-1135.
- [15] Mukai T, Hiromatsu Y, Fukutani T, et al. A C/T polymorphism in the 5' untranslated region of the CD40 gene is associated with later onset of Graves' disease in Japanese[J]. *Endocr J*, 2005, 52(4): 471-477.
- [16] Makni T, Hadjkacem H, Rebai A, et al. Association and linkage studies of the 20q11.2 region(GRD-2 locus) with Graves' disease in the Tunisian population[J]. *Ann Hum Biol*, 2007, 34(5): 566-572.
- [17] Kurylowicz A, Kula D, Ploski R, et al. Association of CD40 gene polymorphism(C-1T) with susceptibility and phenotype of Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2005, 15(10): 1119-1124.
- [18] Kim TY, Park YJ, Hwang JK, et al. A C/T polymorphism in the 5'-untranslated region of the CD40 gene is associated with Graves' disease in Koreans[J]. *Thyroid*, 2003, 13(10): 919-925.
- [19] Jurecka-Lubieniecka B, Ploski R, Kula D, et al. Association between age at diagnosis of Graves' disease and variants in genes involved in immune response [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59349.
- [20] Jacobson EM, Huber AK, Akeno N, et al. A CD40 kozak sequence polymorphism and susceptibility to antibody-mediated autoimmune conditions: the role of CD40 tissue-specific expression[J]. *Genes Immun*, 2007, 8(3): 205-214.
- [21] Inoue N, Watanabe M, Yamada H, et al. Associations between autoimmune thyroid disease prognosis(下转第 4552 页)

- Oncology, 1998, 55(1): 16-19.
- [12] Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(12): 937-941.
- [13] Lindkvist B, Johansen D, Borgstrom A, et al. A prospective study of Helicobacter pylori in relation to the risk for pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2008(8): 321.
- [14] de Martel C, Llosa AE, Friedmana GD, et al. Helicobacter pylori infection and development of pancreatic cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(5): 1188-1194.
- [15] Risch HA, Yu H, Lu LE, et al. ABO blood group, helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(7): 502-505.
- [16] Wadstrom T, Fryzek J, Demirjan S, et al. Antibodies to helicobacter bilis in patients with pancreatic carcinoma [J]. Helicobacter, 2004, 9: 538-539.
- [17] Kosunen TU, Pukkala E, Seppala K, et al. The effect of eradication therapy for Helicobacter pylori infection on the incidence of gastric and other cancers[J]. Helicobacter, 2006(11): 362.
- [18] Xuan SY, Xin YN, Chen AJ, et al. Association between the presence of H pylori in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2008, 4(2): 307-312.
- [19] Zhuo WL, Zhu B, Xiang ZL, et al. Assessment of the relationship between helicobacter pylori and lung cancer: a meta-analysis[J]. Arch Med Res, 2009, 40(5): 406-410.
- [20] Zhuo XL, Wang Y, Zhuo WL, et al. Possible association of Helicobacter pylori infection with laryngeal cancer risk: an evidence-based meta-analysis [J]. Arch Med Res, 2008, 39(6): 625-628.
- [21] Nilsson HO, Stenram U, Ihse I, et al. Helicobacter species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(19): 3038-3043.
- [22] Takayama S, Takahashi H, Matsuo Y, et al. Effects of helicobacter pylori infection on human pancreatic cancer cell line [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(80): 2387-2391.
- [23] Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(13): 948-960.
- (收稿日期: 2015-08-08 修回日期: 2015-09-16)
-
- (上接第 4548 页)
- and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, previously revealed in genome-wide association studies [J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1243-1252.
- [22] Jy H, Tien KJ, Hsiao CT, et al. A C/T polymorphism in CD40 gene is not associated with susceptibility and phenotype of Graves' disease in Taiwanese [J]. Endocr J, 2008, 55(3): 477-484.
- [23] Houston FA, Wilson V, Jennings CE, et al. Role of the CD40 locus in Graves' disease [J]. Thyroid, 2004, 14(7): 506-509.
- [24] Heward JM, Simmonds MJ, Carr-Smith J, et al. A single nucleotide polymorphism in the CD40 gene on chromosome 20q(GD-2) provides no evidence for susceptibility to Graves' disease in UK Caucasians [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(2): 269-272.
- [25] Ban Y, Tozaki T, Taniyama M, et al. Association of a C/T single-nucleotide polymorphism in the 5' untranslated region of the CD40 gene with Graves' disease in Japanese [J]. Thyroid, 2006, 16(5): 443-446.
- [26] 龚非力. 医学免疫学 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2012: 69-72.
- [27] Smith TJ, Sciaky D, Phipps RP, et al. CD40 expression in human thyroid tissue; evidence for involvement of multiple cell types in autoimmune and neoplastic diseases [J]. Thyroid, 1999, 9(8): 749-755.
- [28] Huber AK, Finkelman FD, Li CW, et al. Genetically driven target tissue overexpression of CD40; a novel mechanism in autoimmune disease [J]. J Immunol, 2012, 189(6): 3043-3053.
- [29] Gillespie EF, Raychaudhuri N, Papageorgiou KI, et al. Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy; involvement of Akt and NF- κ B [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(12): 7746-7753.
- [30] 赵立全, 程金伟, 魏锐利. 甲状腺相关眼病眼眶结缔组织中共刺激分子 CD40/CD40L 的表达 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(7): 801-804.
- (收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-08-22)