

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.28.011

## CTLA4 基因多态性与 Graves 病的关系\*

李晓丽,孙卫华,吴晨辰,赵文娣,张晓梅<sup>△</sup>

(蚌埠医学院第一附属医院内分泌科,安徽蚌埠 233000)

**[摘要]** **目的** 探讨细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA4)基因单核苷酸多态(SNP)rs10197319、rs1024161、rs231726、rs231804 与弥漫性毒性甲状腺肿(Graves)病的关系。**方法** 以中国安徽蚌埠地区 698 例 Graves 病患者(Graves 病组)和 571 名健康体检者(对照组)作为研究对象。应用 TaqMan 探针技术,分别检测两组的 CTLA4 基因 SNP rs10197319、rs1024161、rs231726、rs231804 基因型;同时检测 Graves 病患者促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平。**结果** 在 4 个 SNP 位点中,rs1024161\_A 与 Graves 病易感性显著相关( $P=2.28 \times 10^{-5}$ ,  $OR=1.43$ , 95%  $CI:1.21 \sim 1.68$ );Logistic 回归分析提示 rs1024161 是 Graves 病的独立易感位点。在 rs1024161\_AA、rs1024161\_AG、rs1024161\_GG 3 种基因型间比较,血清 TRAb 水平及其他临床表现的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** CTLA4 基因上 rs1024161 与中国安徽蚌埠地区汉族人群 Graves 病明显相关,并且是一个独立易感位点。

**[关键词]** 格雷夫斯病;CTLA4 基因;受体,促甲状腺激素释放激素;多态性,单核苷酸

**[中图分类号]** R581.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)28-3922-03

## The relationship between CTLA4 gene polymorphisms and Graves' disease\*

Li Xiaoli, Sun Weihua, Wu Chenchen, Zhao Wendi, Zhang Xiaomei<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the associations between CTLA4 gene polymorphisms at positions rs10197319, rs1024161, rs231726, rs231804 and Graves' disease(GD). **Methods** The subjects in this research consists of 698 cases of GD patients and 571 healthy controls from Bengbu city. Genotyping of the four SNPs rs10197319, rs1024161, rs231726, rs231804 was performed using a TaqMan PCR assay; meanwhile, serum concentrations of thyroid stimulating hormone receptor antibody(TRAb) of the patients were also detected. **Results** Among the four SNPs, rs1024161\_A was significantly associated with GD in the Chinese Han population( $P=2.28 \times 10^{-5}$ ,  $OR=1.43$ , 95%  $CI:1.21 \sim 1.68$ ). Logistic regression suggested that rs1024161 was an independent susceptibility locus of GD. Furthermore, serum TRAb concentration and the other clinical features didn't reach statistical significance among rs1024161\_AA, AG and GG genotypes( $P>0.05$ ). **Conclusion** The rs1024161 in CTLA4 gene was significantly associated with GD in the Chinese Han population from Bengbu city, and it may function as an independent susceptibility locus of GD.

**[Key words]** Graves' disease; CTLA4 gene; receptor, thyrotropin-releasing hormone; polymorphism, single nucleotide

弥漫性毒性甲状腺肿(Graves)病,是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病,影响着约 0.50%~1.30% 的西方人群,0.25%~1.09% 的中国人[1]。Graves 病的发病机制尚未完全明确,一般认为 Graves 病的易感性由遗传和环境共同决定[2],在感染、精神创伤等因素作用下,诱发体内的免疫功能紊乱,这些因素共同作用于 T 细胞、B 细胞,导致抗原识别和递呈的调节紊乱,使之产生了针对促甲状腺激素受体的自身刺激性抗体,从而引起甲状腺功能亢进。细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4)是许多自身免疫性疾病的共同易感基因,如 Graves 病、糖尿病、自身免疫性 Addison 病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等。其中,CTLA4 基因与 Graves 病相关联已在不同的国家、地区、种族的人群中得到验证。目前,关于 CTLA4 基因多态性的研究报道多局限于以下单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP)位点:启动子区的-318C/T(rs5742909)、第 1 个外显子+49A/G(rs231775)、第 1 个内含子+1 822C/T(rs231779)和 3'非翻译区的 CT60A/G(rs3087243)。全基因组关联研究及扩大样本验证该基因包括多个多态性位点[3],其中包括本研究

所验证的 SNPs 位点 rs10197319、rs1024161、rs231726、rs231804。目前,该基因上真正的致病、易感 SNP 位点,尚未完全清楚,为此,本研究对中国安徽蚌埠地区汉族人群 Graves 病患者 CTLA4 基因上 SNPs 位点 rs10197319、rs1024161、rs231726、rs231804 作了进一步的研究,以探讨 CTLA4 基因与 Graves 病及其临床表型的关系。另外,已有报道证实促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)阳性与促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)基因有关[4],但 TRAb 阳性是否与 CTLA4 基因相关联,国内这方面的研究较少,本研究亦对其进行阐述。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** Graves 病组 698 例来自于 2009 年 3~10 月在蚌埠医学院第一附属医院就诊的 Graves 病患者,其中男 131 例(18.8%),女 567 例(81.2%),平均年龄(39.24±14.40)岁。Graves 病诊断依据:除有(1)高代谢症状和体征;(2)甲状腺弥漫性肿大;(3)血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)或三碘甲腺原氨酸(T3)、血清四碘甲腺原氨酸

\* 基金项目:安徽省教育厅基金资助项目(KJ2013A187)。

作者简介:李晓丽(1984—),主治医师,本科,主要从事内分泌代谢方面的研究。

△ 通讯作者, Tel:18955227998; E-mail: zxm87517@163.com。

(T4)增高,(TSH)减低的表现之外,还需要具有以下条件之一:(1)浸润性突眼;(2)TRAb 阳性;(3)胫前黏液性水肿<sup>[5]</sup>。甲状腺肿大程度依体格检查分为 0、I、II、III 度,Graves 病眼征分级采用 1977 年美国甲状腺协会(ADA)提出的分级标准分为 0~6 级<sup>[6]</sup>,复发与否结合病史回顾和临床资料,以正规临床治疗治愈半年后是否再次出现甲状腺功能亢进表现来界定。对照组 571 例,为本院健康体检中心体检者,其中男 114 例(20.0%),女 457 例(80.0%),平均年龄(44.47±13.94)岁,甲状腺功能正常且无甲状腺疾病史和自身免疫性甲状腺疾病家族史,个体之间无亲缘关系,性别匹配,年龄大于或等于 40 岁(以排除迟发型自身免疫病患者)。两组均为中国汉族人群。研究方案经蚌埠医学院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

**1.2 方法** (1)采集临床资料:如性别、年龄、发病年龄、甲状腺肿大程度、突眼程度、复发与否等;(2)基因组 DNA 提取:采集研究对象外周血 2 mL,枸橼酸钠抗凝。使用 Fujifilm Quick-Gene-610L 机器及全血 DNA 提取试剂提取 DNA,用 Nanodrop8000(Thermo 公司)进行 DNA 浓度测定,样本 DNA 纯度 A260/A280 1.8~2.0。进一步将样本 DNA 浓度稀释到 50 ng/μL 用于基因分型;(3)CTLA4 基因上 SNPrs10197319、rs1024161、rs231726、rs231804 基因分型:其 TaqMan 探针由美国 ABI 公司合成,使用 Fluidigm96x96 Dynamic Array 在 Fluidigm EPL 平台上进行 PCR 反应、基因分型与检测;(4)血清指标的测定:收集研究对象外周静脉血 3 mL 离心分离血清,用免疫化学发光法对 Graves 病患者血清甲状腺激素进行测定。用 TSHR ELISA 酶标试剂盒(英国 RSR 公司)测定患者血清 TRAb 水平,并以 1.5 U/L 为界,分为阳性组(≥1.5 U/L)和阴性组(<1.5 U/L)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,使用 Haploview 4.2 软件进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,确认其符合 Hardy-Weinberg 平衡。等位基因和基因型频率差异比较用  $\chi^2$  检验。临床指标数据中,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,经方差齐性检验后采用单因素方差分析方法;计数资料用率表示,采用 RXC 列联表  $\chi^2$  检验比较其差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 CTLA4 基因上 4 个 SNPs 基因分型结果及与 Graves 病发病的相关性** 对照组、Graves 病组的 CTLA4 基因的 4 个 SNP 的基因型和等位基因频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P=0.33,0.44,0.98,0.45$ ),提示样本具有群体代表性。在 4 个 SNP 中,rs1024161\_A 与 Graves 病易感性显著相关( $P=2.28 \times 10^{-5},OR=1.43,95\%CI:1.21 \sim 1.68$ ),其余 3 个 SNP 无明显差异性( $P > 0.05$ );rs1024161 基因分型得到 AA、AG、GG 3 种基因型,A 等位基因相对于 G 等位基因的 OR 值为 1.43,A 为易感基因,G 为保护基因,Graves 病组 AA 基因型频率显著高于对照组(47.40% VS. 32.20%, $P < 0.01$ );Graves 病组 rs1024161\_A 等位基因频率显著高于对照组(69.48% VS. 61.47%, $P < 0.01$ ),可见 Graves 病组携带易感等位基因的比例高,见表 1。

**2.2 CTLA4 基因上 4 个 SNP 基因的 Logistic 回归分析** 以 Graves 病为因变量,以 rs10197319、rs1024161、rs231726、rs231804 为自变量进行 Logistic 非条件逐步回归分析,结果显示 rs1024161 是 Graves 病的一个独立易感位点( $P=7.99 \times 10^{-7}$ )。

**2.3 Graves 病组 rs1024161 不同基因型与临床资料的比较** 按照 rs1024161\_AA、rs1024161\_AG、rs1024161\_GG 的 3 种基因型分为 3 个亚组,分析 Graves 病 rs1024161 基因型与患者临床资料的相关性。经  $\chi^2$  检验结果显示 rs1024161 不同基因型与性别、血清 TRAb 水平、甲状腺肿大程度、眼征、复发与否的相关性均无统计学意义( $P > 0.05$ )。单因素方差分析结果显示 rs1024161 不同基因型与发病年龄也无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 2。

**表 1 CTLA4 多态性位点基因型和等位基因频率[n(%)]**

SNP 位点	对照组(n=571)	Graves 病组(n=698)
rs231726		
基因型		
AA	236(41.33)	319(45.70)
AG	262(45.88)	297(42.55)
GG	73(12.79)	82(11.75)
等位基因		
A	734(64.27)	516(73.93)
G	408(35.73)	461(33.02)
rs231804		
基因型		
AA	396(69.35)	516(73.93)
AG	162(28.37)	164(23.50)
GG	13(2.28)	18(2.58)
等位基因		
A	954(83.54)	1 196(85.67)
G	188(16.46)	200(14.33)
rs10197319		
基因型		
CC	318(55.69)	426(61.03)
CT	222(38.88)	240(34.38)
TT	31(5.43)	32(4.58)
等位基因		
C	858(75.13)	1 092(78.22)
T	284(24.87)	304(21.78)
rs1024161		
基因型		
AA	225(32.20)	331(47.40) <sup>a</sup>
AG	252(36.10)	308(44.10)
GG	94(13.50)	59(8.50)
等位基因		
A	702(61.47)	970(69.48) <sup>a</sup>
G	440(38.53)	426(30.52)

<sup>a</sup>: $P < 0.01$ ,与对照组比较。

**表 2 Graves 病组患者 rs1024161 不同基因型与临床资料的比较**

变量	基因型			P
	AA	AG	GG	
发病年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	39.72±14.77	38.79±13.81	41.11±14.79	0.91
性别				
男	68(18.18)	54(20.22)	9(15.79)	0.67
女	306(81.82)	213(79.78)	48(84.21)	
TRAb[n(%)]				0.61
≥1.5 U/L	245(76.80)	221(74.41)	59(71.95)	
<1.5 U/L	74(23.20)	76(25.59)	23(28.05)	

续表 2 Graves 病组患者 rs1024161 不同基因型与临床资料的比较

变量	基因型			P
	AA	AG	GG	
甲状腺肿大				
0	11(2.94)	7(2.62)	3(5.26)	0.93
I	110(29.41)	81(30.34)	19(33.33)	
II	243(64.97)	172(64.42)	33(57.89)	
III	10(2.67)	7(2.62)	2(3.51)	
眼征				0.17
0	188(58.57)	167(56.61)	49(59.76)	
1	92(28.66)	72(24.41)	20(24.39)	
2	33(10.28)	45(15.25)	8(9.76)	
3	7(2.18)	10(3.39)	3(3.66)	
4	1(0.31)	1(0.34)	2(2.44)	
复发与否				0.48
是	18(7.47)	10(5.78)	1(2.63)	
否	223(92.53)	163(94.22)	37(97.37)	

### 3 讨 论

Graves 病是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病,其发生与基因和环境因素相互作用有关,一直以来 CTLA4 基因被认为是 Graves 病的主要候选基因<sup>[7-8]</sup>。人类 CTLA4 基因位于 2 号染色体长臂 3 区 3 带(2q33),包括 4 个外显子、3 个内含子和 1 个前导序列。CTLA4 启动子与外显子的多态性可影响 CTLA4 分子的表达,从而影响其生物学功能,如 CTLA4 启动子-318 位点为胸腺嘧啶,外显子 1 第 49 位点为腺嘌呤时,细胞表达的 CTLA4 水平增高。CTLA4 外显子 1 的多态性还与 CTLA4 的功能有关,如 CTLA4 外显子 1 中 G 等位基因频率增高,CTLA4 抑制 T 细胞增殖的功能降低,从而促发 Graves 病和可能导致其他自身免疫性疾病的发生。由此可见,CTLA4 基因多态性与 CTLA4 的表达和功能缺陷相关,参与 Graves 病的发生。

目前,不同地区、种族的 CTLA4 基因与 Graves 病的遗传易感性报道并不一致。Yang 等<sup>[9]</sup>对中国汉族人群研究发现 CTLA4±t49A/G SNP 与自身免疫性甲状腺疾病明显相关。Esteghamati 等<sup>[10]</sup>在对伊朗 Graves 病患者的研究中发现 CTLA4 外显子 1 +49A/G 的 G 等位基因与 Graves 病相关,且 CTLA4 位点是独立于 HLA-DRB1 和 HLA-DQB1 之外的独立易感位点,可见,在 Graves 病相关的易感基因中 CTLA4 基因的地位更高。但是,Namo 等<sup>[11]</sup>对巴西儿童和成人 Graves 病患者的研究中则发现病例组 CTLA4 基因外显子 1 +49 A/G S~P 和正常对照组差异有统计学意义( $P>0.05$ )。在对 CTLA4 启动子-318 位点 C/T 基因的多态性与 Graves 病关联的研究中,Han 等<sup>[12]</sup>认为,CTLA4 启动子-318 位点为 T 时,启动子活性较高,可以上调 CTLA4 的表达水平。但是 Esteghamati 等<sup>[10]</sup>在伊朗 Graves 病患者的研究中并未发现此相关性。以上表明不同种族间,CTLA4 等位基因易感性存在很大的差别,因此,本研究旨在探讨 CTLA4 基因多态与中国汉族人群 Graves 病发生的相关性。

本研究发现 Graves 病组患者 rs1024161\_A 的频率明显高

于对照组,差异有统计学意义( $P=2.28\times 10^{-5}$ , $OR=1.43$ , $95\%CI:1.21\sim 1.68$ ),rs1024161 位点 A/A 基因型携带者对 Graves 病易感,即 G/G 基因型携带者 Graves 病的患病率较低,提示了 CTLA4 基因上 rs1024161 位点是中国安徽蚌埠地区汉族人群 Graves 病发生的易感位点。

TRAb 是一种参与 Graves 病发生的重要的自身抗体,是该病的重要自身免疫指标。Khalilzadeh 等<sup>[13]</sup>对 Graves 病患者 CTLA4 外显子 1 A/G 多态性进行分析,结果提示 A/G(49) SNP 与 TRAb 的产生显著相关。Bednarczuk 等<sup>[14]</sup>研究发现 CTLA4 基因第 1 外显子位点 49 处为 GG 基因型的 Graves 病患者体内 TRAb 水平较高。但 Chen 等<sup>[15]</sup>在对中国广东省镇江地区汉族人群的研究发现 Graves 病患者 CD40-1C>T 和 CTLA4+6230G>A 多态性与血清 TRAb 水平无明显相关性。本研究也未发现病例组血清 TRAb 水平与 rs1024161\_AA、rs1024161\_AG、rs1024161\_GG 基因型之间有关联。国外研究发现 TRAb 由机体识别自身抗原 TSHR 诱导产生<sup>[16]</sup>,而 CTLA4 和 TSHR 均为 Graves 病的主要候选基因,作者推测 rs1024161\_AA 携带者血清 CTLA4 可溶性 A 亚基升高,有可能被外周局部淋巴结摄取诱导免疫反应导致 TRAb 水平增高,但结果与推测不符,可能受本组研究样本量有限及所研究人群的种族、地域环境影响。Graves 病的其他临床表现如性别、发病年龄、甲状腺肿大程度、Graves 病眼病分级、复发与否在 3 种基因型之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),尚需要进一步扩大样本量研究以明确其与 CTLA4 基因多态性的关联性。综上所述,CTLA4 基因是 Graves 病的一个重要易感基因,其多态性位点 rs1024161 与中国安徽蚌埠地区汉族人群 Graves 病发病相关,但 CTLA4 基因增加 Graves 病患病风险的具体机制尚不清楚,有待进一步的遗传学和功能研究,以进一步了解 Graves 病的发病机制,为 Graves 病预防和基因免疫治疗提供理论依据。

### 参考文献

- [1] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population(1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES III)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 489-499.
- [2] Vos XG, Endert E, Tijssen JG, et al. Genotypes in relation to phenotypic appearance and exposure to environmental factors in Graves' hyperthyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(6): 783-792.
- [3] Chu X, Pan CM, Zhao SX, et al. A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease[J]. Nat Genet, 2011, 43(9): 897-114.
- [4] Liu BL, Yang SY, Liu W, et al. Refined association of TSH receptor susceptibility locus to Graves' disease in the Chinese Han population[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(1): 109-119.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内科学杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [6] Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1977, 44(1): 203-204. (下转第 3927 页)

同<sup>[14-15]</sup>。对于客观图像评价的比较,不同组织的 CT 值、相应区域的噪声、SNR 及 CNR 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),说明两种检查方法客观评价具有较准确的一致性。

综上所述,在牙齿 CT 检查中,运用双源 CT CARE Dose 4D 技术在不影响图像质量的同时,还能有效降低患儿检查中的辐射剂量,值得临床推广运用。

#### 参考文献

- [1] 桂亚婕,赵信义,李石保,等.六种牙齿充填修复材料的释氟与再充氟性能研究[J].中华口腔医学杂志,2015,50(1):28-32.
- [2] 陈英,钟雅静,李书琴,等.青少年男性下颌第二磨牙根生长与骨龄相关性研究[J].重庆医学,2015,44(28):3950-3952,3955.
- [3] 黄成龙,肖金刚,罗世洪,等.锥形束 CT 在定位和拔除上颌埋伏阻生牙中应用的临床研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2015,5(5):763-766.
- [4] 曾宪春,付隽,韩丹,等.CARE kV 联合 CARE Dose 4D 技术在眼眶 CT 扫描中的应用[J].放射学实践,2014,9(29):1035-1039.
- [5] 康绍磊,曾宪春,韩丹,等.智能最佳 kV 扫描联合 CARE Dose 4D 技术降低成人胸部 CT 扫描辐射剂量的价值[J].中国医学影像技术,2013,29(4):636-640.
- [6] Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(11): 1113-1123.
- [7] Behrendt FF, Schmidt B, Plumhans C, et al. Image fusion

in dual energy computed tomography: effect on contrast enhancement, signal-to-noise ratio and image quality in computed tomography angiography [J]. Invest Radiol, 2009, 44(1): 1-6.

- [8] 胡开进,李永锋,吴迪.微动力系统 在牙拔除术中的应用[J].华西口腔医学杂志,2015,33(1):1-5.
- [9] 李雅巍,孙晓梅,滕利,等.牙齿种植骨量不足的相关研究进展[J].组织工程与重建外科,2015,11(1):50-54.
- [10] 李青青,吴莉,江杰,等.CARE kV 联合 CARE Dose 4D 技术降低颈部肿大淋巴结 CT 扫描的辐射剂量[J].中国医科大学学报,2016,45(1):48-52.
- [11] 陈晶,李香营,陈建强,等.降低下肢深静脉及肺动脉 CT 血管成像辐射剂量的 CARE Dose 4D 及 CARE kV 技术探讨[J].临床放射学杂志,2015,34(6):997-1000.
- [12] 李剑,郑敏文,石明国,等.低 kV 和 CARE Dose 4D 技术对降低双源 CT 主动脉成像辐射剂量的价值[J].临床放射学杂志,2011,30(10):1528-1531.
- [13] 李昂,罗松,沈君姝,等.模拟婴幼儿头颅 70 kV CT 扫描的图像质量和辐射剂量[J].中国医学影像技术,2014,9(30):1424-1427.
- [14] 杨晶,高艳,李坤成,等.比较两种低剂量 CT 迭代重建法与常规剂量滤波反投影重建法的图像质量[J].中国医学影像技术,2014,30(1):117-121.
- [15] 张艳,袁慧书.70 kV 低剂量新技术-低剂量扫描与高质量图像的有效结合[J].中国医疗设备,2012,27(5):144-147.

(收稿日期:2016-06-18 修回日期:2016-07-05)

(上接第 3924 页)

- [7] 宋怀东.弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症致病易感基因识别鉴定研究的现状[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27:961-966.
- [8] Inoue N, Watanabe M, Yamada H, et al. Associations between autoimmune thyroid disease prognosis and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, previously revealed in genomewide association[J]. J Clin Immunoc, 2012, 32(6):1243-1252.
- [9] 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.
- [10] Esteghamati A, Khalilzadeh O, Mobarra Z, et al. Association of CTLA4 gene polymorphism with Graves' disease and ophthalmopathy in Iranian patients[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(4):424-428.
- [11] Namó CA, Longui CA. Graves' disease in Brazilian children and adults: lack of genetic association with CTLA4 + 49A>G polymorphism[J]. Horm Res, 2008, 70(1):36-41.

- [12] Han SZ, Zhang SH, Li R, et al. The common -318C/T polymorphism in the promoter region of CTLA4 gene is associated with reduced risk of ophthalmopathy in Chinese Graves' patients[J]. Int J Immunogenet, 2006, 33(4):281-287.
- [13] Khalilzadeh O, Moiazi AH, Tahvihtari M, et al. Pretibial myxedema is associated with polymorphism in exon 1 of CTLA4 gene in patients with Graves' ophthalmopathy[J]. Arch Dermatol Res, 2009, 301(10):719-723.
- [14] Bednarczuk T, Telichowska A, Skoeka A, et al. Association of CTLA4 gene polymorphism with clinical characteristics of Graves' disease[J]. J Endocrinol Invest, 2001, 24(suppl 6):60.
- [15] Chen XM, Hu ZQ, Li W, et al. Synergistic combined effect between CD40-1C>T and CTLA-4 + 6230G>A polymorphisms in Graves' disease[J]. Gene, 2015, 567(2):154-158.
- [16] Brand OJ, Gough S. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 322(1/2):135-143.

(收稿日期:2016-06-11 修回日期:2016-07-01)