

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.020

IL-4-590C/T 基因多态性与儿童支气管哮喘关系的 Meta 分析*

任 侠,王莎莎,王 珊,成芳娟,马程远,关 键[△]

(石河子大学医学院第一附属医院呼吸二科,石河子 832008)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 4(IL-4)基因-590C/T(rs2243250)多态性与儿童支气管哮喘(简称哮喘)发病风险的相关性。**方法** 计算机检索 CNKI 期刊全文数据库、万方医学期刊数据库、维普医药信息资源系统、Pubmed、百度学术、谷歌学术有关 IL-4 基因-590C/T 多态性与儿童哮喘发病风险的病例-对照研究,检索时限均为从建库至 2016 年 1 月。采用 RevMan 5.2 软件和 Stata12.0 软件进行 Meta 分析,计算合并 OR 值以及 95%可信区间(CI)。**结果** 最终纳入 7 个病例对照研究,共计哮喘患者 1 167 例为病例组和 1 101 例健康者为对照组。Meta 分析结果显示,5 种遗传基因型 CT+CC 和 TT,CC 和 CT+TT,CC 和 TT,CC 和 CT,C 和 T 都可增加儿童支气管哮喘发病风险,5 种基因型的 OR(95%CI)分别为 0.7(0.57~0.85),0.56(0.43~0.72),0.46(0.33~0.64),0.64(0.48~0.85),0.45(0.27~0.77);人种亚组分析结果显示,在亚洲人群中基因型 CC 和 CT+TT,CC 和 TT,CT 和 TT,C 和 T 与儿童支气管哮喘发病风险存在相关性,OR(95%CI)分别为 0.50(0.35~0.72),0.50(0.27~0.95),0.61(0.41~0.92),0.47(0.23~0.95),P 值分别为 0.01,0.04,0.02,0.03,在非亚洲人群中基因型 CC 和 CT+TT,CC 和 TT,CC 和 CT 与儿童支气管哮喘发病相关 OR(95%CI)分别为 0.63(0.44~0.90),0.49(0.25~0.96),0.67(0.45~0.98),P 值分别为 0.01,0.04,0.04。**结论** IL-4 基因-590C/T 多态性与儿童支气管哮喘易感性相关。

[关键词] 哮喘;白细胞介素 4;Meta 分析;多态性;-590C/T**[中图分类号]** R725.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)05-0638-04**The association between the polymorphisms in the IL-4-590C/T gene and children asthma disease: a Meta analysis***Ren Xia, Wang Shasha, Wang Shan, Cheng Fangjuan, Ma Chengyuan, Guan Jian[△]

(Department of the Second Respiratory, the First Affiliated Hospital of Shihezi Medical University, Shihezi, Xinjiang 832008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between polymorphism of IL-4-590C/T and susceptibility of asthma. **Methods** The case-control articles reporting the relationship between IL-4-590C/T polymorphism and susceptibility of asthma were collected by China National Knowledge Infrastructure, WanFang data, VIP citation databases, Pubmed, Baidu Scholar, time limits are retrieved from the building a database to January 2016. The Meta-analysis software RevMan5.0 and Stata 12.0 was applied for heterogeneity test and pooled OR calculation. **Results** Seven case-control studies were selected, including 1 167 cases in the asthma group and 1 101 cases in the control group. Meta-analysis showed that both -590C/T polymorphisms genotypes were significantly associated with asthma, five kinds of senotypes OR(95%CI) were CT+CC vs. TT[0.7(0.57-0.85)], CC vs. CT+TT [0.56(0.43-0.72)], CC vs. TT[0.46(0.33-0.64)], CC vs. CT[0.64(0.48-0.85)], C vs. T[0.45(0.27-0.77)]. From subgroup analysis, genotype CC vs. CT+TT[0.50(0.35-0.72)], CC vs. TT[0.50(0.27-0.95)], CT vs. TT[0.61(0.41-0.92)], C vs. T[0.47(0.23-0.95)] with risk correlated in Asian children asthma(P value is 0.01, 0.04, 0.02, 0.03). Genotype CC vs. CT+TT[0.63(0.44-0.90)], CC vs. TT[0.49(0.25-0.96)], CC vs. CT[0.67(0.45-0.98)] also indicated a significant correlation between -590C/T polymorphisms of IL-4 and asthma in non-Asian children(P value is 0.01, 0.04, 0.04). **Conclusion** Current evidence suggests that the -590C/T polymorphism of IL-4 gene is associated with children asthma.

[Key words] asthma; interleukin-4; Meta-analysis; polymorphism; -590C/T

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以气道高反应导致气道堵塞为特征的气道慢性炎症性疾病,由多种细胞和细胞因子共同参与,与 Th2 免疫应答有关^[1]。在哮喘的发生发展中, Th1/Th2 失衡是过敏性哮喘发病的一个重要机制^[2]。Th0 细胞在正常机体中往往会按特殊比例分化为 Th1 和 Th2 细胞,然而在哮喘患儿体内 Th1 类细胞功能不足, Th2 细胞分泌增多^[3-4],从而诱导气道高反应及炎症的发生^[5]。白细胞介素 4

(IL-4)是诱导 Th2 细胞分化的关键因子^[6-7],在儿童哮喘中发挥正性促炎作用^[8]。研究表明,人 IL-4 基因长度约为 10 kb,包括 4 个外显子和 3 个内含子,定位于 5 号染色体的 q31-q33 区^[9]。IL-4 也是调节 IgE 合成的重要基因,该基因变异可导致相关蛋白产生的失衡^[10]。多项研究结果提示 IL-4-590C/T 基因高表达可能是诱发支气管哮喘发病的重要原因之一^[11-12]。IL-4 基因多态性与支气管哮喘及呼吸道高反应性密切相

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360009)。 作者简介:任侠(1989-),硕士在读,主要从事呼吸系统研究。 △ 通信作者, E-mail:guanjian6@163.com。

关^[13],但目前的研究结论存在一定的差异^[14],且各研究的样本量较小。为进一步明确 IL-4-590C/T 基因多态性与儿童支气管哮喘的关系,本研究进行 Meta 分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 病例对照研究;根据相关指南明确诊断为哮喘的患者;IL-4-590C/T 基因突变;同一团队的研究结果重复发表的以影响力高的为准;标本为血液;结局指标为儿童哮喘的发病风险;文种限中、英文。

1.2 排除标准 重复研究,研究对象不是人类,会议摘要,检测方法、手段描述不准确,不能提取数据的研究,文献内容未涉及 IL-4-590C/T,对照组基因型不符合 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律,非中、英文文献,STREGA 评分低于 3 分。

1.3 检索策略 计算机检索 CNKI 期刊全文数据库、万方医学期刊数据库、维普医药信息资源系统、Pubmed 数据、百度学术、谷歌学术搜索,纳入关于 IL-4 基因-590C/T 多态性与儿童发病风险相关性的研究,检索时限均为建库至 2016 年 1 月。文种限中、英文。英文检索词:主题词“asthma”,联合自由词“interleukin-4”“IL-4”“polymorphism”“variant”“mutation”;中文检索词:主题词“哮喘”,关键词“白细胞介素-4”“多态性”“突变”。

1.4 文献筛选、资料提取与质量评价 由 2 名评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量。如遇分歧,则讨论解决或交由第三方协助裁定。制定数据提取资料,提取的内容主要包括:第一作者、发表时间、研究地区、种族、例数、各基因型数量、基因型检测方法等资料。

纳入研究的方法学质量评价参照 STREGA 标准,包括:(1)样本量充分与否;(2)诊断标准交代清楚与否;(3)分组合配情况;(4)对照组与病例组是否具有可比性,对照组基因型分布是否符合 H-W 遗传平衡定律;(5)基因检测方法合理与否;(6)数据充分与否。以上 6 项,每满足一项记为一分,总分大于或等于 3 分者为质量可靠。

1.5 统计学处理 采用 CoChrane 协作网提供的 Reveiwman-

ager 5.2 软件和 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。使用 Reveiwmanager 5.2 软件绘制森林图,呈现 IL-4-590C/T 与哮喘相关性在 5 中遗传模型下的基因型分布(TC+CC 和 TT,CC 和 TC+TT,CC 和 TT,CT 和 TT,C 和 T),并采用 2 检验判断各研究结果间的异质性,若 $P>0.10, I^2<50\%$ 时,研究结果间同质,采用固定效应模型进行合并分析,计算 OR 值及 95%CI;反之,则采用随机效应模型进行合并分析。发表偏倚通过使用 Reveiwmanager 5.2 软件绘制漏斗图直观判断及通过使用 Stata12.0 软件 Egger's 回归法和 Begg's 秩相关法定量评估,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出文献 715 篇,经 EndNote X7 去除重复文献后剩余 589 篇,按入选标准和排除标准再经逐层筛选后,最终纳入研究的文献共计 7 篇^[12,15-20],共计 1 167 例为病例组和 1 011 例健康者为对照组,3 篇中文文献^[15-16,18],4 篇英文文献^[12,17,19-20],其中,6 篇为亚洲人群^[12,15-19],1 篇为欧洲人群^[20],1 篇为非洲人群^[17],所有纳入研究的对照组基因型分布均符合 HWE 平衡 ($P>0.05$)。文献筛选流程及结果见图 1。

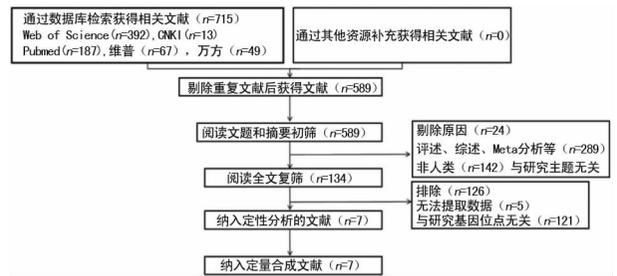


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的研究中,一项研究^[20]的种族来自欧洲,一项研究的种族来自非洲^[17],其余都来自亚洲,纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	发表 年限	研究 地区	种族	病例 (n)	对照 (n)	哮喘(n)			对照(n)			基因型方法	HWE	STREGA 质量评分(分)
						CC	CT	TT	CC	CT	TT			
廖兴娟等 ^[15]	2014 年	中国	亚洲	300	200	26	84	190	40	61	99	PCR	符合	6
朱晓华等 ^[16]	2002 年	中国	亚洲	27	30	8	3	16	12	1	17	PCR	符合	4
Ramphul 等 ^[17]	2014 年	毛里求斯	非洲	193	189	103	67	23	126	49	14	PCR-RFLP	符合	5
Ramphul 等 ^[17]	2014 年	中国	亚洲	192	192	7	55	130	5	60	127	PCR	符合	6
魏婷婷等 ^[18]	2015 年	中国	亚洲	38	35	8	11	19	17	13	5	PCR	符合	5
Noguchi 等 ^[12]	1998 年	日本	亚洲	97	215	4	37	56	17	97	101	PCR-RFLP	符合	5
Lee 等 ^[19]	2004 年	韩国	亚洲	256	100	9	77	169	3	29	68	PCR-RFLP	符合	6
Smolnikova 等 ^[20]	2013 年	俄罗斯	欧洲	100	50	36	25	3	30	19	1	PCR	符合	6

PCR:聚合酶链反应;RFLP:限制性片段长度多态性。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总体 通过 Reveiwmanager 5.2 软件对纳入的 7 篇文献进行合并分析,结果显示 5 种遗传基因型 CT+CC 和 TT,CC 和 CT+TT,CC 和 TT,CC 和 CT,C 和 T 都可增加儿童支气管哮喘发病风

险(CT+CC 和 TT,OR=0.7,95%CI 0.57~0.85,P<0.01;CC 和 CT+TT,OR=0.56,95%CI 0.43~0.72,P<0.01;CC 和 TT,OR=0.46,95%CI 0.33~0.64,P<0.01;CC 和 CT,OR=0.64,95%CI 0.48~0.85,P<0.01;CT,OR=0.45,95%CI:0.27~0.77,P<0.01),

见图 2。

2.3.2 亚组分析 人种亚组分析结果显示,在亚洲人群中基因型 CC 和 CT+TT,CC 和 TT,CC 和 CT,C 和 T 与儿童支气管哮喘发病风险存在相关性(CC 和 CT+TT,OR=0.50,95%CI 0.35~0.72, P<0.01;CC 和 TT,OR=0.50,95%CI 0.27~0.95,P=0.04;CC 和 CT,OR=0.61,95%CI 0.41~0.92,P=0.02;C 和 T,OR=0.47,95%CI 0.23~0.95,P=0.03);在非亚洲人群中基因型 CC 和 CT+TT,CC 和 TT;CC 和 CT 与儿童支气管哮喘发病相关(CC 和 CT+TT, OR=0.63,95%CI 0.44~0.90,P=0.01;CC 和 TT,OR=0.49,95%CI 0.25~0.96,P=0.04;CC 和 TT,OR=0.67,95%CI 0.45~0.98, P=0.04)。见表 2。

2.4 敏感性分析 为了评估本次研究结果的稳定性,进行敏感性分析,对纳入研究依次剔除 1 篇文献后重新进行 Meta 分析,结果显示各遗传模型合并效应量无明显改变,说明此次研究结果较稳定。

2.5 发表偏倚分析 以 IL-4-590C/T 与哮喘相关性研究的 OR 值为横坐标,以其自然对数的标准误为纵坐标,使用 Reveiwmanager

5.2 软件绘制漏斗图,图形中的三点基本对称,无明显发表偏移(图 3);使用 Stata12.0 软件对纳入 Meta 分析的 7 篇文献进行发表偏倚的定量评价(表 3),差异无统计学意义(P>0.05)。

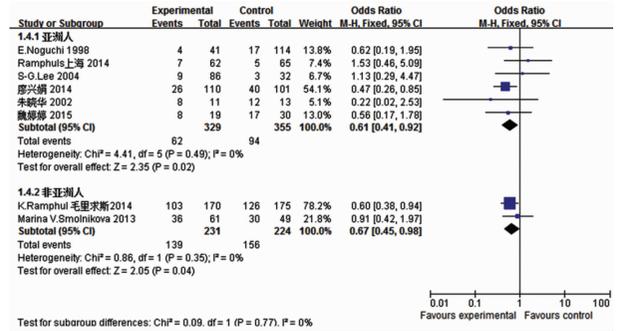


图 2 IL-4-590C/T 基因多态性与哮喘相关性基因型 CC 和 CT 与儿童哮喘相关性

表 2 IL-4 -590C/T 种族亚组分析

项目	基因模型	样本量		相关秩检验				异质性检验			
		哮喘组	对照组	OR	CI	Z	P	模型	P	I ² (%)	
总体	CC+CT 和 TT	116 7	110 1	0.70	0.57~0.85	3.6	<0.01	F	12.74	0.08	45
	CC 和 CT+TT	1 167	1 101	0.56	0.43~0.72	4.47	<0.01	F	0.75	0.27	20
	CC 和 TT	806	682	0.46	0.33~0.64	4.68	<0.01	F	11.1	0.13	37
	CC 和 CT	560	579	0.64	0.48~0.85	3.11	<0.01	F	5.36	0.62	0
	C 和 T	2 426	2 622	0.45	0.27~0.77	2.94	<0.01	R	87.85	<0.01	92
亚洲人	CC+CT 和 TT	910	772	0.70	0.49~0.99	1.99	0.05	R	12.27	0.03	59
	CC 和 CT+TT	910	772	0.50	0.35~0.72	3.79	<0.01	F	7.07	0.22	29
	CC 和 TT	641	511	0.50	0.27~0.95	2.11	0.04	R	11.04	0.05	55
	CC 和 CT	329	355	0.61	0.41~0.92	2.35	0.02	F	4.41	0.49	0
	C 和 T	1 840	1 544	0.47	0.23~0.95	2.11	0.03	R	80.33	<0.01	94
非亚洲人	CC+CT 和 TT	257	239	0.57	0.29~1.12	1.63	0.10	F	0.08	0.77	0
	CC 和 CT+TT	257	239	0.63	0.44~0.90	2.51	0.01	F	0.85	0.36	0
	CC 和 TT	165	171	0.49	0.25~0.96	2.07	0.04	R	0.03	0.86	0
	CC 和 CT	231	224	0.67	0.45~0.98	2.05	0.04	F	0.86	0.35	0
	C 和 T	586	478	0.40	0.17~0.98	2.00	0.05	R	7.5	<0.01	87

F: 固定效应模型;R: 随机效应模型。

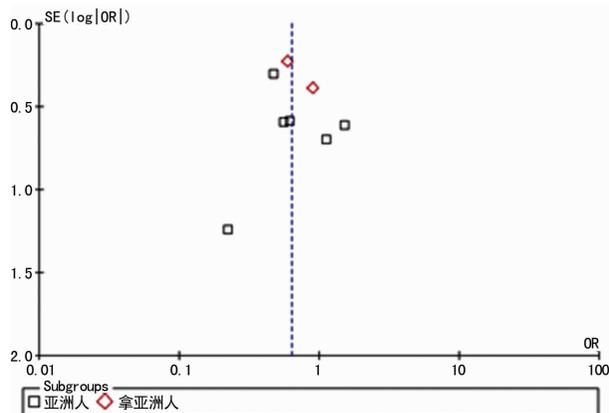


图 3 II-4-590C/T 基因多态性与哮喘相关性基因型 CC 和 CT 漏斗图

表 3 IL-4-590C/T 基因多态性与哮喘相关性各基因型发表偏移检测

基因型	Begg's Test		Egger's test	
	Z	P	Z	P
CC+CT 和 TT	0.37	0.71	-0.87	0.417
CC 和 CT+TT	1.11	0.266	0.92	0.394
CC 和 TT	0.37	0.711	0.68	0.522
CC 和 CT	0.37	0.711	0.6	0.572
C 和 T	0.37	0.711	-0.88	0.417

3 讨 论

哮喘是一种复杂的气道疾病,可能是由环境因素、免疫因素、遗传因素多种因素共同作用导致的慢性气道炎症及气道重构^[21]。哮喘是儿童期最常见的慢性疾病,发病率和病死率呈

逐年递增趋势^[22]。第 3 次中国城市儿童哮喘流行病学调查,我国城区 0~14 岁儿童哮喘总患病率为 3.02%^[23],较 10 年前明显增加^[24]。此病由于病程长易反复,给患儿家庭以及社会造成巨大的经济负担。然而,目前哮喘的发病机制仍未阐明,随着遗传学和分子生物学的快速发展,越来越多的研究开始注重基因多态性方面的研究,寻找哮喘的治愈方法已经变得刻不容缓。

IL-4 早在 20 世纪中期被发现并命名为 B 细胞生长因子,来源于 Th2 细胞,是诱导 T 细胞产生炎症反应的早期启动因素,促进 IgE 的产生,在支气管哮喘呼吸道高反应性中发挥着重要作用^[25]。1995 年 Rosenwasser 等^[26]报道 IL-4 基因启动子区-590 碱基位点存在 C-T 突变且等位基因与总 IgE 水平有关。张林媛等^[27]研究发现 IL-4-590C/T 位点在女童中 CC 基因型携带者患病危险性显著降低;而 Cui 等^[28]未发现 IL-4-590C/T 与中国人过敏性哮喘有关。

由于多项研究结果尚未统一,本研究通过对已往有关 IL-4-590C/T 多态性与儿童哮喘进行分析,此次研究共纳入 7 项病例对照研究,包括 1 167 例哮喘患者和 1 011 例健康对照。通过对 IL-4-590C/T 位点多态性进行基因分型和关联分析,结果提示 IL-4-590C/T 基因-590C/T 多态性与儿童哮喘发病风险相关。考虑到由于人种不同及地区的差异性,基因多态性分布可能也存在着很大的差异。对种族进行了亚组分析,发现此位点与亚洲、欧洲及非洲的儿童哮喘都具有相关性,但是由于本次研究亚洲人居多,欧洲和非洲的儿童较少,研究结果是否适于其他地区,仍需进一步研究。

本研究的局限性:(1)无法进行基因-基因、基因-环境间的交互作用分析;(2)各文献中存在年龄、性别差异;(3)本研究纳入文献数量较少,且不同地区在样本收集过程中使用的检测方法存在差异;(4)文献语种限定为中英文,其他语种的文章及未发表的文章未被纳入。以上种种的局限因素可能会对结果一定的偏倚。

综上所述,此次研究通过对各独立研究进行综合评价,大大地提高了样本量,且本次研究无明显的发表偏移,敏感性分析较好,分析结果提示 IL-4 基因-590C/T 多态性可能与儿童哮喘发病相关,但是上述结论仍需开展更多大规模、高质量的研究加以证实。

参考文献

- [1] Falcai A, Soeiro-Pereira V, Kubo A, et al. Peripheral blood mononuclear cells from severe asthmatic children release lower amounts of IL-12 and IL-4 after LPS stimulation[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(5): 482-486.
- [2] Yan Z, D Shenglan, B LI, et al. Correlation between Polymorphism of -590C/T in IL-4 Gene Promoter and Plasma Ig E Levels in Asthma Children[J]. *Journal of Guiyang Medical College*, 2015, 40(1): 32-35.
- [3] 田祖慧,左凤琼,张魏.哮喘患儿诱导痰中 T 细胞亚群和细胞因子的变化及意义[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(1): 72-74, 78.
- [4] 任麦青. IL/Th17 及 Th1/Th2 在儿童哮喘中的作用研究[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(11): 45-46.
- [5] 关宇凤,郑贵浪. IL-17 与 IL-4 基因遗传多态性与儿童哮喘易感性及外周血 IL-17、IL-4 和 IgE 的关系[J]. *中国实用医药*, 2015, 1(15): 62-64.
- [6] Luzina IG, Lockatell V, Lavania S, et al. Natural production and functional effects of alternatively spliced interleukin-4 protein in asthma[J]. *Cytokine*, 2012, 58(1): 20-26.
- [7] Kau L, Korenblat E. Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(6): 570-575.
- [8] 赵宏霞,庄哈娜,柯宇星,等.支气管哮喘患儿血清白细胞介素-4、白细胞介素-5 和 γ 干扰素水平检测的意义[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(4): 270-271.
- [9] Nagarkatti Rana, Kumar Raj, Sharma K, et al. Association of IL4 gene polymorphisms with asthma in North Indians [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, 134(3): 206-212.
- [10] 闫梅,杨坤祥. IL-4 和 IL-13 基因多态性与广东惠州地区儿童哮喘发生的相关性[J]. *广东医学*, 2015, 36(8): 1203-1205.
- [11] Hijazi Z, Haider Z. Interleukin-4 gene promoter polymorphism[C590T] and asthma in Kuwaiti Arabs[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000, 122(3): 190-194.
- [12] Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T, et al. Association of asthma and the interleukin-4 promoter gene in Japanese [J]. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28(4): 449-453.
- [13] Chiang CH, Tang YC, Lin MW, et al. Association between the IL-4 promoter polymorphisms and asthma or severity of hyperresponsiveness in Taiwanese[J]. *Respirology*, 2007, 12(1): 42-48.
- [14] Rad IA, Bagheri M, Rahimirad MH, et al. IFN- γ + 874 and IL-4 -590 Polymorphisms and asthma susceptibility in North West of Iran[J]. *TANAFOS*, 2010, 9(4): 22-27.
- [15] 廖兴娟,朱晓萍,李敬凤,等.贵阳地区哮喘儿童 IL-4-590C/T, IL-13-1112C/T, IL-4R α Q576R 基因多态性分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(4): 523-527.
- [16] 朱晓华,吴熙,陈强,等.白介素-4 基因启动子多态性与儿童哮喘关系的研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17(8): 475-477.
- [17] Ramphul K, Lv J, Hua L, et al. Single nucleotide polymorphisms predisposing to asthma in children of Mauritian Indian and Chinese Han ethnicity[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(5): 394-397.
- [18] 魏婷婷. 白介素 4 基因-590C \rightarrow T 多态性与维吾尔族儿童哮喘关联性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2015.
- [19] Lee G, Kim S, Kim H, et al. Gene-gene interaction between interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha in Korean children with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(8): 1202-1208.
- [20] Smolnikova MV, Smirnova SV, Freidin MB, et al. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial (下转第 647 页)

- 学科学出版社,2012:27-31.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3) [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 113-123.
- [3] Khalid Saeed Khan, NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD Report 4 [M]. 2nd ed. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001: 160.
- [4] 黄鼎智,熊建萍,徐农,等.紫杉醇每周方案联合氟特嗪胶囊与氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的Ⅱ期前瞻性随机对照研究[J].中华肿瘤杂志,2012,34(11):865-868.
- [5] Deng T, Xu N, Xiong JP, et al. Safety analysis of weekly paclitaxel plus S-1 versus paclitaxel plus 5-fluorouracil/calcium folinate as first-line therapy in advanced gastric cancer: a multicenter open random phase II trial [J]. J Chemother, 2013, 25(1): 56-59.
- [6] Li YH, Qiu MZ, Xu JM, et al. S-1 plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma patients: a pilot study [J]. Oncotarget, 2015(6): 35107-35115.
- [7] 刘鹏,张弘纲,秦燕,等.抗代谢类新药替吉奥片联合顺铂一线治疗晚期胃癌的临床研究[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(3):317-320.
- [8] Jin M, Lu H, Li J, et al. Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP (SP) versus 5-FU/CDDP (FP) in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): SC-101 study [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15 suppl 1): 4533.
- [9] Huang D, Ba Y, Xiong J, et al. A multicentre randomised trial comparing weekly paclitaxel + S-1 with weekly paclitaxel + 5-fluorouracil for patients with advanced gastric cancer [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(14): 2995-3002.
- [10] 赖少清,鞠凤环,贺舜,等.902例胃癌临床流行病学特征分析[J].中国肿瘤,2011,20(7):506-508.
- [11] Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2004, 15(11): 1585-1595.
- [12] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2903-2909.
- [13] Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Gastrointestinal oncology study group of the Japan clinical oncology group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11): 1063-1069.
- [14] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3): 215-221.
- [15] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9): 1547-1553.
- [16] Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the first-line advanced gastric cancer study [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(17): 3616-3624.
- [17] Chen XD, Tang LC, Tang XL, et al. A systematic review of S-1-based therapy versus 5-FU-based therapy in Chinese patients with advanced gastric cancer [J]. Transl Gastrointest Cancer, 2013, 2(S1): 61.

(收稿日期:2016-09-24 修回日期:2016-11-22)

(上接第 641 页)

- asthma in children from the Krasnoyarsk region, West Siberia [J]. Int J Circumpolar Health, 2013(5): 72.
- [21] March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma [J]. Int J Gen Med, 2013(6): 253-265.
- [22] Zahran HS, Bailey C, Garbe P. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education; United States, 2001-2009 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60(17): 547-552.
- [23] 全国儿科哮喘协作组. 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [24] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127.
- [25] Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 838-848.
- [26] Rosenwasser J, Klemm J, Dresback K, et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy [J]. Clin Exp Allergy, 1995, 25(Suppl 2): 74-78.
- [27] 张林媛,冷曙光,张亚玮,等.白细胞介素-4 基因多态性与儿童哮喘易感性的关系 [J]. 毒理学杂志, 2010, 24(3): 175-178.
- [28] Cui T, Wu J, Pan S, et al. Polymorphisms in the IL-4 and IL-4R[alpha] genes and allergic asthma [J]. Clin Chem Lab Med, 2003, 41(7): 888-892.

(收稿日期:2016-08-02 修回日期:2016-10-30)