

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.1671-8348.2017.15.025

IL-6 基因 rs1800796 多态性与小儿热性惊厥易感性的 Meta 分析

李 珍,梅文龙,柴艳婷,毛海宇,罗 珉[△]

(湖北省十堰市妇幼保健院儿童保健中心 442000)

[摘要] **目的** 系统评价白细胞介素-6(IL-6)基因-572C/G(rs1800796)多态性与小儿热性惊厥易感性的关系。**方法** 计算机检索 PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, 中国知网(CNKI), 万方, 维普(VIP)及中国生物医学文献数据库(CBM), 收集发表的 IL-6 基因 rs1800796 多态性与小儿热性惊厥易感性的相关文献, 以 OR 及其 95%CI 为合并效应量, 采用 RevMan 5.2 软件进行统计学分析, 以 STATA12.0 软件进行发表偏倚分析。**结果** 根据纳入及排除标准, 本研究共纳入 7 项独立的病例-对照研究, 累计病例 516 例, 对照 528 例。结果显示 IL-6 基因-572C/G(rs1800796)多态性与小儿热性惊厥易感性之间具有显著关联(GG+CG vs. CC; OR=2.22, P=0.05; G vs. C; OR=2.44, P<0.01; GG vs. CC; OR=3.69, P=0.03; GG vs. CG+CC; OR=3.43, P<0.01)。根据可能的重要的混杂因素进行亚组分析, 结果显示, 在中国人群中, 该基因多态性与小儿热性惊厥发病风险具有显著关联(GG+CG vs. CC; OR=3.32, P<0.01; G vs. C; OR=3.23, P<0.01; GG vs. CC; OR=7.27, P<0.01; GG vs. CG+CC; OR=5.17, P<0.01; CG vs. CC; OR=2.56, P=0.02)。而在其他人群中除在隐性模型(GG vs. CG+CC; OR=2.40, P<0.01)外, 其他遗传模型均未显示明显相关性。根据 FS 诊断标准进行亚组分析, 结果发现, 依据中国标准进行诊断时, 该基因多态性与小儿热性惊厥发病具有显著相关性(GG+CG vs. CC; OR=4.57, P<0.01; G vs. C; OR=4.36, P<0.01; GG vs. CC; OR=12.75, P<0.01; GG vs. CG+CC; OR=8.60, P<0.01; CG vs. CC; OR=3.40, P<0.01)。**结论** IL-6 基因-572C/G(rs1800796)多态性可能与小儿 FS 易感性有关, G 等位基因可能是 FS 发病的危险因子。

[关键词] 白细胞介素-6; 多态性; 热性惊厥; 易感性; Meta 分析**[中图分类号]** R720.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)15-2089-05

IL-6 gene rs1800796 polymorphism and febrile seizures susceptibility: a Meta analysis

Li Zhen, Mei Wenlong, Chai Yanting, Mao Haiyu, Luo Min[△]

(Child Health Care Center, Shiyan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the association between IL-6 gene rs1800796 polymorphism and febrile seizures (FS) susceptibility. **Methods** The related literatures on IL-6 gene rs1800796 polymorphism and febrile seizures (FS) susceptibility were retrieved from PubMed, Web of Science Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang, VIP and CBM Databases by computer. OR and its 95%CI were taken as the pooled effects. The RevMan 5.2 software was adopted to conduct the statistical analysis. The publication bias analysis was performed by using the STATA12.0 software. **Results** Seven independent case-control studies were included according to the inclusion and exclusion standard, involving 516 accumulated cases and 528 controls. The results showed that IL-6 gene rs1800796 polymorphism had a significant association with FS susceptibility in Chinese population(GG+CG vs. CC; OR=2.22, P=0.05; G vs. C; OR=2.44, P<0.01; GG vs. CC; OR=3.69, P=0.03; GG vs. CG+CC; OR=3.43, P<0.01). The subgroup analysis was conducted according to possible important confounding factors, and the results showed that this gene polymorphism had a significant association with FS susceptibility in Chinese population(GG+CG vs. CC; OR=3.32, P<0.01; G vs. C; OR=3.23, P<0.01; GG vs. CC; OR=7.27, P<0.01; GG vs. CG+CC; OR=5.17, P<0.01; CG vs. CC; OR=2.56, P=0.02). But in other populations, except recessive model(GG vs. CG+CC; OR=2.40, P<0.01), all other genetic models did not display obvious correlation. The subgroup analysis was conducted by FS diagnostic standard, and the results showed that this gene polymorphism had a significant correlation with infantile FS onset in diagnosing FS by the Chinese standard(GG+CG vs. CC; OR=4.57, P<0.01; G vs. C; OR=4.36, P<0.01; GG vs. CC; OR=12.75, P<0.01; GG vs. CG+CC; OR=8.60, P<0.01; CG vs. CC; OR=3.40, P<0.01). **Conclusion** IL-6 gene rs1800796 polymorphism may be associated with infantile FS susceptibility and allele G may be a risk factor for FS onset.

[Key words] interleukin-6; polymorphism; febrile seizures; susceptibility; Meta-analysis

热性惊厥(febrile seizures, FS)是最常见的一种小儿惊厥急症,好发于6月龄至5岁儿童,反复发作的可能性较高,甚至

可转变为癫痫,或继发智力低下、行为异常等,严重危害儿童身心健康^[1]。小儿FS的发病机制至今尚不十分清楚,可能与遗传

传,免疫,中枢神经系统发育,脑内某些生化物质改变等因素有关^[2]。白细胞介素-6(IL-6)是一种多功能的细胞因子,广泛参与机体免疫应答和炎症反应等^[3]。既往研究发现 FS 患儿血清中多种炎性细胞因子表达增高,其中 IL-6 水平较为明显,提示其在小儿 FS 的发病中可能发挥重要作用^[4-5],而 IL-6 基因启动子区-572C/G(rs1800796)多态性对其表达水平具有重要影响^[6]。既往研究报道该位点多态性可能与小儿 FS 的发病密切相关,然而国内外研究结果并不一致,可能与不同种族及样本量差异有关。为此,本研究拟采用 Meta 分析方法综合定量评价 IL-6 基因 rs1800796 多态性与小儿 FS 易感性的关系,以期为小儿 FS 易感人群的综合防治提供更加可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机系统检索 PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, 中国知网 (CNKI), 万方, 维普 (VIP) 及中国生物医学文献数据库 (CBM), 收集发表的有关 IL-6 基因-572C/G(rs1800796)多态性与小儿 FS 易感性的关联研究。中文检索策略:(热性惊厥)AND (白细胞介素 6 OR IL-6)AND (多态性);英文检索策略:(febrile seizures OR FS) AND (interleukin-6 OR IL-6) AND (polymorphism OR variant OR genotype OR SNP)。文种限中、英文,同时追溯所获文献的参考文献以获取可能更多的合格研究。无发表年限限制。

1.2 纳入研究的选择标准

(1)涉及 IL-6 基因-572C/G(rs1800796)多态性与小儿 FS 发病相关性的病例-对照研究;(2)各研究设计及方法类似;(3)各研究数据完整并提供了病例组及对照组各基因型数量,或根据报告结果可推算出分析所需数据;(4)纳入病例有明确的诊断标准;(5)对于重复发表的文献,选择质量最高、样本量最大或信息最为完整者。排除病例报道、摘要、综述、Meta 分析等类型文献及中、英文语种以外语种报道的文献。

1.3 文献质量评价及资料提取

各纳入研究严格参照英国牛津循证医学中心文献严格评价项目 (Oxford CASP, 2004) 进行质量评价:(1)十堰设计的科学性;(2)研究对象的纳入标准、诊断标准及基本构成特征是否明确;(3)统计学方法是否适合;(4)干预因素、方法是否准确;(5)是否讨论了研究可能的偏倚。以上 5 项,每合格 1 项记 1 分,总分大于或等于 3 分者视为质量合格。资料提取内容包括第一作者、发表时间、国家、种族、病例年龄、诊断标准、病例及对照组各基因型数量等。所有文献质量评价及资料提取均由两名评价员依据统一标准独立进行,然后交叉核对,意见不一致者可讨论解决。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.2 软件进行合并分析,合并效应量选用 OR 及其 95%CI。首先对纳入各研究进行异质性检验,若有明显统计学异质性 ($P < 0.1, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型进行合并分析,否则采用固定效应模型合并分析^[7],然后应用 STATA12.0 软件执行 Begg's 及 Egger's 检验^[8-9],进行发表偏倚分析,采用逐一剔除的方法进行敏感性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略初检出 16 篇文献,根据制定的文献纳入标准筛选后最终共纳入 7 篇文献^[1-6,10-14],见图 1。均为病例-对照研究,其中中文报告文献 4 篇,英文 3 篇,累

积病例 516 例,对照 528 例。其中 5 项研究对象为中国人群,1 项研究对象为土耳其人群,1 项研究对象为埃及人群。纳入 7 篇文献中,4 项研究中 FS 诊断标准为中国《儿科学》第 7 版,其余均为《1989 年国际癫痫诊断分类标准》,各纳入研究的基本特征见表 1。

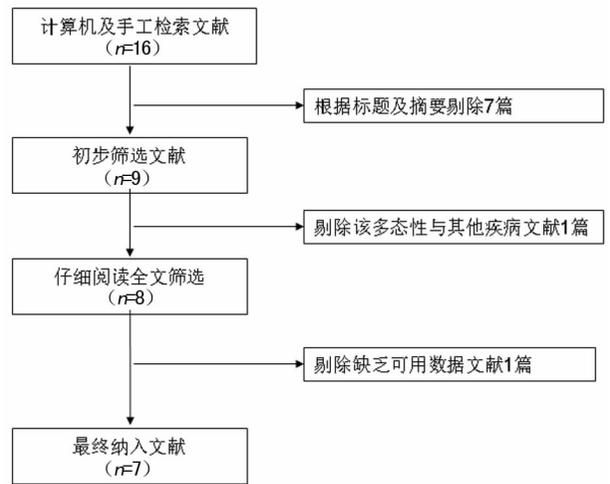


图 1 文献筛选流程图

2.2 Meta 分析结果

纳入研究首先行异质性检验,总体人群中除隐形模型 (GG vs. CG+CC) 下各研究间无明显异质性,采用固定效应模型,其余遗传模型中各研究间均显示显著统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析。结果如表 2 及图 2 所示,IL-6 基因-572C/G(rs1800796)多态性与小儿 FS 易感性之间具有显著关联 (GG+CG vs. CC; OR = 2.22, 95%CI = 1.00~4.97, $P = 0.05$; G vs. C; OR = 2.44, 95%CI = 1.41~4.23, $P < 0.01$; GG vs. CC; OR = 3.69, 95%CI = 1.17~11.64, $P = 0.03$; GG vs. CG+CC; OR = 3.43, 95%CI = 2.24~5.26, $P < 0.01$)。根据可能的重要的混杂因素进行亚组分析,结果显示,在中国人群中,该基因多态性与小儿 FS 发病风险具有显著关联 (GG+CG vs. CC; OR = 3.32, 95%CI = 1.39~7.90, $P < 0.01$; G vs. C; OR = 3.23, 95%CI = 1.50~6.98, $P < 0.01$; GG vs. CC; OR = 7.27, 95%CI = 2.11~25.03, $P < 0.01$; GG vs. CG+CC; OR = 5.17, 95%CI = 1.81~14.78, $P < 0.01$; CG vs. CC; OR = 2.56, 95%CI = 1.14~5.73, $P < 0.01$)。而在其他人群中除在隐形模型 (GG vs. CG+CC; OR = 2.40, 95%CI = 1.32~4.34, $P < 0.01$) 外,其他遗传模型均未显示明显相关性。根据 FS 诊断标准进行亚组分析,结果发现,依据中国标准进行诊断时,该基因多态性与小儿 FS 发病具有显著相关性 (GG+CG vs. CC; OR = 4.57, 95%CI = 2.99~6.97, $P < 0.01$; G vs. C; OR = 4.36, 95%CI = 3.08~6.16, $P < 0.01$; GG vs. CC; OR = 12.75, 95%CI = 5.28~30.80, $P < 0.01$; GG vs. CG+CC; OR = 8.60, 95%CI = 3.61~20.46, $P < 0.01$; CG vs. CC; OR = 3.40, 95%CI = 1.65~7.02, $P < 0.01$)。

2.3 发表偏倚及敏感性分析

利用 Begg's 漏斗图及 Egger's 检验评价发表偏倚分析,如图 3 所示,以显性模型 (GG+CG vs. CC) 为例,纳入的 7 项研究完整出现在图上,且以合并效应量 OR 为中心,基本对称分布成倒置漏斗型,说明无明显发表偏倚,进一步行 Egger's 检验,结果亦提示无明显发表偏倚 ($t = 0.17, P = 0.87$)。采用逐一剔除法进行敏感性分析,结果显示

各模型总体效应量无明显改变,提示本研究结果较为稳定可靠。

表 1 纳入研究的基本特征及文献质量评价

纳入研究	时间	国家	种族	出生时间 (年)	诊断标准	基因型 检测方法	病例组				对照组				HWE P	文献质量 评价
							n	GG 型	CG 型	CC 型	n	GG 型	CG 型	CC 型		
吴晖等 ^[1]	2014	中国	Chinese	3.6±1.3	中国标准	PCR-RFLP	90	18	32	40	70	3	8	59	<0.01	3
杨跃萍等 ^[6]	2013	中国	Chinese	3.3±1.6	中国标准	PCR-RFLP	50	11	19	20	30	1	3	26	0.06	4
熊志勇 ^[10]	2013	中国	Chinese	2.7±0.8	中国标准	PCR-RFLP	50	11	18	21	50	1	13	36	0.89	4
Chou 等 ^[11]	2010	中国	Chinese	2.0±1.3	国际标准	PCR-RFLP	102	6	32	64	142	7	47	88	0.82	5
Nur 等 ^[12]	2012	土耳其	Turkish	48.6(10~72)个月	国际标准	PCR-BsrBI	77	44	29	4	85	30	53	2	<0.05	4
孙文英等 ^[13]	2015	中国	Chinese	2.6±0.5	中国标准	PCR-RFLP	49	11	18	20	51	1	18	32	0.39	3
Azab 等 ^[14]	2016	埃及	Egyptian	3.17(0.5~6.0)	国际标准	PCR-RFLP	98	69	25	4	100	65	33	2	0.35	5

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium, 哈迪温伯格平衡定律; PCR-RFLP, 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性。

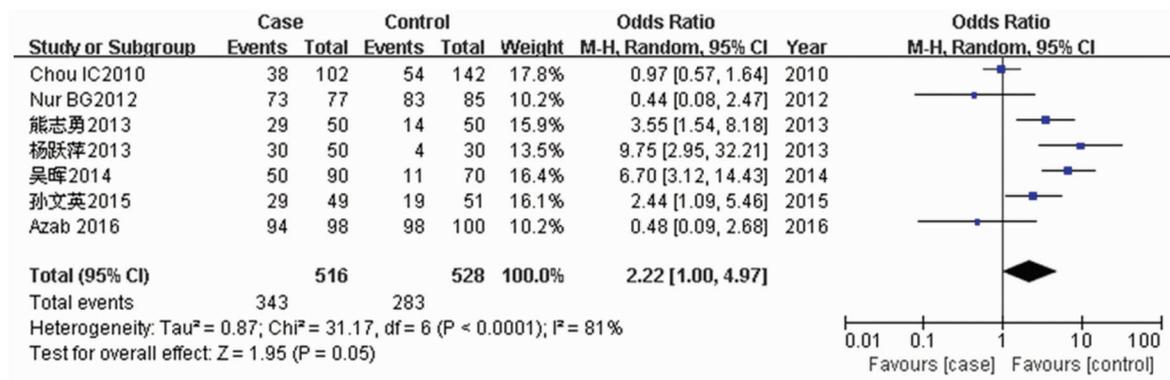


图 2 IL-6 基因 rs1800796 多态性与热性惊厥易感性森林图

表 2 IL-6 基因 rs1800796 多态性与热性惊厥易感性 Meta 分析结果

基因型	OR(95%CI)	P	异质性		效应模型
			Ph	I ²	
GG+CG vs. CC	2.22(1.00,4.97)	0.05	<0.01	81%	R
Chinese	3.32(1.39,7.90)	<0.01	<0.01	84%	R
Other	0.46(0.14,1.55)	0.21	0.94	0%	F
中国标准	4.57(2.99,6.97)	<0.01	0.16	42%	F
国际标准	0.86(0.53,1.38)	0.52	0.54	0%	F
G vs. C	2.44(1.41,4.23)	<0.01	<0.01	84%	R
Chinese	3.23(1.50,6.98)	<0.01	<0.01	86%	R
Other	1.35(0.95,1.93)	0.09	0.33	0%	F
中国标准	4.36(3.08,6.16)	<0.01	0.30	18%	F
国际标准	1.20(0.91,1.58)	0.19	<0.01	0%	F
GG vs. CC	3.69(1.17,11.64)	0.03	0.03	70%	R
Chinese	7.27(2.11,25.03)	<0.01	0.03	64%	R
Other	0.62(0.18,2.13)	0.45	0.80	0%	F
中国标准	12.75(5.28,30.80)	<0.01	0.91	0%	F
国际标准	0.87(0.38,1.99)	0.74	0.73	0%	F
GG vs. CG+CC	3.43(2.24,5.26)	<0.01	0.15	37%	F
Chinese	5.17(1.81,14.78)	<0.01	0.08	51%	R
Other	2.40(1.32,4.34)	<0.01	0.87	0%	F
中国标准	8.60(3.61,20.46)	<0.01	0.83	0%	F

续表 2 IL-6 基因 rs1800796 多态性与热性惊厥易感性 Meta 分析结果

基因型	OR(95%CI)	P	异质性		效应模型
			Ph	I ²	
国际标准	2.06(1.22,3.47)	<0.01	0.56	0%	F
CG vs. CC	1.71(0.78,3.72)	0.18	<0.01	76%	R
Chinese	2.56(1.14,5.73)	0.02	<0.01	78%	R
Other	0.32(0.09,1.12)	0.08	0.80	0%	F
中国标准	3.40(1.65,7.02)	<0.01	0.08	55%	R
国际标准	0.78(0.47,1.29)	0.33	0.30	17%	F

Ph: 异质性检验 P 值; R: random-effect model, 随机效应模型; F: fixed-effect model, 固定效应模型。

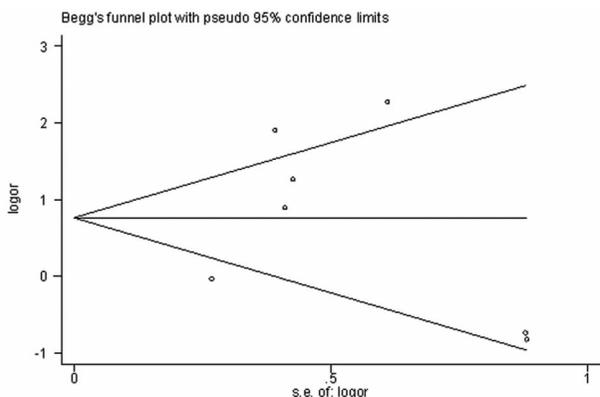


图 3 IL-6 基因 rs1800796 多态性与热性惊厥易感性漏斗图

3 讨论

流行病学研究结果发现,具有 FS 家族史的小儿其 FS 发病率明显高于普通患儿,提示 FS 的发病可能与遗传因素具有密切联系^[15]。因此,研究 FS 的遗传基础,可能对小儿 FS 的防治具有重要意义。炎症反应引起发热是 FS 共有的病理基础,多种炎性细胞因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子等在 FS 发热中发挥重要作用,介导 FS 的发生、发展过程^[2]。既往多项研究均发现,FS 患儿血清中 IL-6 水平明显升高,且与单纯发热患儿相比,FS 患儿的血清 IL-6 水平更高,提示 IL-6 可能与 FS 的发病具有一定关联^[16]。此外,近年来研究发现,IL-6 基因具有多个多态性位点,其启动子区-572 位点 C/G (rs1800796) 多态性可能与小儿 FS 易感性有关,进一步研究结果发现携带等位基因 G 组的患儿血浆 IL-6 水平高于等位基因 C 组,提示该基因多态性可能通过影响机体 IL-6 表达参与 FS 的发病过程^[17]。然而,目前国内外有关该位点多态性与小儿 FS 发病风险相关性研究结果并不一致,吴晖等^[1] 研究结果显示 IL-6 基因-572C/G (rs1800796) 多态性可能是中国小儿 FS 发病的危险因素,而 Chou 等^[11] 针对中国台湾人的研究却未得到类似的结果,同样 Nur 等^[12] 在土耳其人群中的研究也未发现该基因多态性与 FS 的发病具有明显关联。这些研究结果的不一致性可能与研究对象的种族、采用的 FS 诊断标准的不同有关,为此,本研究采用 Meta 分析的方法重新进行系统评价,以期提供更加可靠的证据。

本研究共纳入 7 项独立的病例-对照研究,累计病例 516 例,对照 528 例,结果显示,IL-6 基因-572C/G (rs1800796) 多

态性与小儿 FS 的发病风险显著相关,G 等位基因可能是 FS 发病的遗传危险因素。考虑到研究人群的种族及所采用的 FS 诊断标准可能对该关联性具有一定影响,作者据此进行了亚组分析。结果显示,在中国人群中及 FS 诊断采用中国标准时,该基因多态性与 FS 发病风险的相关性更为明显,且根据诊断标准进行亚组分析时,各研究间异质性明显降低,说明不同诊断标准可能对该基因多态性与 FS 发病风险的关联性判断具有重要影响。此外以中国人群为研究对象的各项研究大都采用中国标准,且纳入的非中国人群的研究较少,因此尚不能完全明确种族差异对 IL-6 基因-572C/G(rs1800796) 多态性与小儿 FS 易感性相关性的影响,未来尚需更多非中国人群研究进一步证实。

尽管本研究制订了较为科学、完善的检索策略,但仍然具有一定局限性:(1)纳入研究均为正式发表的文献,尽管未提示明显的发表偏倚,尚不能排除潜在发表偏倚可能。(2)本研究纳入文献较少,且主要以中国人群为主,有关白种人及黑种人研究较少,限制了结论的代表性。(3)未考虑其他重要混杂因素如年龄、性别、基因-基因及基因-环境间相互作用的影响。(4)各研究采用的 FS 诊断标准不完全一致,可能对研究结果具有重要影响。

综上所述,本研究结果提示 IL-6 基因-572C/G(rs1800796) 多态性可能与小儿 FS 易感性有关,尤其在中国人群中可能更为明显,G 等位基因可能是 FS 发病的危险因子。然而,考虑到研究的局限性,未来期待开展更多大样本、多中心、多种族、一致性较好的病例-对照研究,以期更加客观地评价 IL-6 基因-572C/G(rs1800796) 多态性与小儿 FS 易感性的关系,为小儿 FS 的防治提供更加可靠的证据。

参考文献

- [1] 吴晖,章武强,李军,等.热性惊厥患儿白细胞介素-6 基因多态性分析及血清神经元特异性烯醇化酶水平的研究[J].中国医药导报,2014,11(33):51-53.
- [2] Saghadzadeh A,Gharedaghi M,Meysamie AA,et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: systematic review and Meta-analysis[J]. Rev Neurosci,2014,25(2):281-305.
- [3] Du Y,Gao L,Zhang K,et al. Association of the IL6 polymorphism rs1800796 with cancer risk: a Meta-analysis[J]. Genet Mol Res,2015,14(4):13236-13246.

- [4] 高茂玲,徐岩,彭守秀.高热惊厥患儿血清几种细胞因子的测定及意义[J].中国儿童保健杂志,2007,15(6):659-660.
- [5] 陈遂,邹峥,徐淑娟,等.小儿热性惊厥脑脊液中白细胞介素-6,肿瘤坏死因子 α 的变化及其意义[J].中国综合临床,2002,18(8):90-91.
- [6] 杨跃萍,方映玲,邹新英.小儿热性惊厥与 IL-6 基因多态性的关联性研究[J].中国妇幼保健,2013,28(20):3336-3338.
- [7] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
- [8] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [9] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315(719): 629-634.
- [10] 熊志勇. IL-6, IL-10 基因多态性与小儿热性惊厥相关性研究[J].中国医疗前沿,2013,8(18):56-60.
- [11] Chou IC, Lin WD, Wang CH, et al. Interleukin (IL)-1 beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizure[J]. J Clin Lab Anal, 2010, 24(3): 154-159.
- [12] Nur BG, Kahramaner Z, Duman O, et al. Interleukin-6 gene polymorphism in febrile seizures[J]. Pediatr Neurol, 2012, 46(1): 36-38.
- [13] 孙文英,闫一兵,朱艳萍.小儿热性惊厥持续状态血清中 IL-6, IL-10 基因多态性表达的临床研究[J].医学信息, 2015, 28(36): 214-215.
- [14] Azab SF, Abdalhaday MA, Ali A, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms in Egyptian children with febrile seizures; a case-control study[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42(1): 31.
- [15] Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, et al. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures; genetic association and experimental animal studies [J]. Epilepsia, 2009, 50(4): 761-767.
- [16] Gueven AS, Icagasioglu FD, Duksal F, et al. Serum adiponectin, leptin, and interleukin 6 levels as adipocytokines in children with febrile seizures; the role of adipose tissue in febrile seizures[J]. Hum Exp Toxicol, 2015, 34(9): 878-883.
- [17] Shahrokhi A, Zare-Shahabadi A, Soltani S, et al. Association of IL6 single nucleotide polymorphisms with febrile seizures[J]. J Neurol Sci, 2014, 342(1/2): 25-28.

(收稿日期:2016-11-28 修回日期:2017-01-16)

(上接第 2088 页)

- 治疗寻常型银屑病疗效观察[J].中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(5): 363.
- [8] 贾雪松.阿维 A 联合白芍总苷治疗掌跖脓疱病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(21):2638-2639.
- [9] 江浩波,石文植,孙志平,等.白芍总苷联合阿维 A 治疗斑块型银屑病 35 例疗效观察[J].中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(3): 325-326.
- [10] Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis[J]. Lancet, 2007, 370(9583): 263-271.
- [11] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis; a systematic review of incidence and prevalence[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(2): 377-385.
- [12] 丁晓岚,王婷琳,沈佚葳,等.中国六省市银屑病流行病学调查[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(7):598-601.
- [13] Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis; new comorbidities[J]. An Bras Dermatol, 2016, 91(1): 8-14.
- [14] Davis SA, Feldman SR. Combination therapy for psoriasis in the United States[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(5): 546-550.
- [15] Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis; an evolving scenario[J]. Int J Dermatol, 2014, 53(5): 525-538.
- [16] Ghasri P, Yentzer BA, Dabade TS, et al. Acitretin for the treatment of psoriasis: an assessment of national trends [J]. J Drug Dermatol, 2011, 10(8): 873-877.
- [17] Xu W, Zhao Y, Qin Y, et al. Enhancement of exposure and reduction of elimination for paeoniflorin or albiflorin via co-administration with total peony glucosides and hypoxic pharmacokinetics comparison [J]. Molecules, 2016, 21(7): E874.
- [18] Zhou Z, Lin J, Huo R, et al. Total glucosides of paeony attenuated functional maturation of dendritic cells via blocking TLR4/5 signaling in vivo[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(3): 275-282.
- [19] 白鹏.白芍总苷对寻常型银屑病 T 细胞亚群与 Th1、Th2 型细胞因子的影响初步研究[D].广东:暨南大学,2010.
- [20] 王佳媚.白芍总苷对角质形成细胞分泌 IL-8、ICAM-1 及 Ki67 的影响[D].兰州:兰州大学,2013.
- [21] 刘月丽,吕俊华.白芍总苷的降血脂、抗氧化作用及其对脂肪肝的防治研究[J].海南医学院学报,2012,18(2): 158-161.

(收稿日期:2016-11-04 修回日期:2017-01-22)