

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.017

IL-10 基因多态性与复发性流产相关性的 Meta 分析*

袁恩武¹, 闫广伟², 代延朋¹, 邢金芳¹

(郑州大学第三附属医院:1. 检验科;2. 病理科, 郑州 450052)

[摘要] **目的** 评价白细胞介素-10(IL-10)基因多态性与复发性流产(RSA)的相关性。**方法** 检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台和维普数据库中有关 IL-10 基因多态性与 RSA 相关性的病例对照研究,按照纳入和排除标准进行文献筛选,对纳入研究进行数据提取和质量评价。采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终有 18 篇文献纳入本研究,累计病例组 2 688 例,对照组 2 522 例。Meta 分析结果显示 IL-10-592A/C 基因多态性和 RSA 无明显相关性(A vs. C;OR=1.02,95%CI=0.81~1.28,P=0.87;CC+CA vs. AA;OR=0.94,95%CI=0.67~1.32,P=0.74)。IL-1082-G/A 多态性和 RSA 的发生有关(G vs. A;OR=1.13,95%CI=1.03~1.24,P=0.01;GG vs. AA;OR=1.39,95%CI=1.14~1.71,P<0.05),不同地区人群亚组分析显示在欧洲人群中 IL-10-1082G/A 基因多态性和 RSA 发生具有相关性(G vs. A;OR=1.31,95%CI=1.02~1.68,P=0.03;GG vs. AA;OR=1.77,95%CI=1.08~2.88,P=0.02)。IL-10-819C/T 基因多态性在隐性基因模型(TT vs. TC+CC)和纯合子模型(TT vs. CC)下发现与 RSA 呈明显相关性(TT vs. TC+CC;OR=1.40,95%CI=1.10~1.78,P<0.01;TT vs. CC;OR=1.57,95%CI=1.21~2.04,P<0.05)。**结论** IL-10-819C/T 和 IL-10-1082G/A 基因多态性和 RSA 有关,IL-10-1082G/A 等位基因 G 是 RSA 的危险因素。

[关键词] 流产,习惯性;白细胞介素-10;多态性,单核苷酸;Meta 分析

[中图法分类号] R714.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3188-06

Correlation between interleukin-10 gene polymorphism with recurrent abortion:a meta-analysis*

YUAN Enwu¹, YAN Guangwei², DAI Yanpeng¹, XING Jinfang¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the correlation between interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism and recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** The case control studies on the correlation between IL-10 gene polymorphism and RSA were retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang Data and VIP Data. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the included studies were performed the data extraction and quality assessment. Then the meta analysis was conducted by using the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 18 articles were included in this study, involving 2 688 accumulated RSA cases in the case group and 2 522 cases in the control group. The meta analysis results revealed no obvious correlation between IL-10-592A/C gene polymorphism with RSA (A vs. C;OR=1.02,95%CI=0.81-1.28,P=0.87;CC+AA vs. AA;OR=0.94,95%CI=0.67-1.32,P=0.74). IL-1082-G/A polymorphism had a related with RSA occurrence (G vs. A;OR=1.13,95%CI=1.03-1.24,P=0.01;GG vs. AA;OR=1.39,95%CI=1.14-1.71,P<0.05). The subgroup analysis among the populations in different regions revealed that IL-10-1082G/A gene polymorphism in European origin populations had a correlation with RSA occurrence (G vs. A;OR=1.31,95%CI=1.02-1.68,P=0.03;GG vs. AA;OR=1.77,95%CI=1.08-2.88,P=0.02). In the recessive gene model (TT vs. TC+CC) and homozygote model (TT vs. CC), IL-10-819C/T gene polymorphism was found to be significantly correlated with RSA (TT vs. TC+CC;OR=1.40,95%CI=1.10-1.78,P<0.01;TT vs. CC;OR=1.57,95%CI=1.21-2.04,P<0.05). **Conclusion** IL-1082-G/A and IL-10-819C/T gene polymorphism are correlated with RSA, and the -1082G/A allele G is a risk factor of RSA.

[Key words] abortion, habitual; interleukin-10; polymorphism, single nucleotide; meta analysis

* 基金项目:河南省科技攻关项目(182102310393)。 作者简介:袁恩武(1967-),主任技师,硕士,主要从事临床生物化学与分子生物学方面的研究。

复发性流产(RSA)是指一对夫妇连续发生两次或两次以上的自然流产^[1]。RSA 是妊娠常见并发症且病因学复杂^[2-3]。白细胞介素(IL)-10 主要由外周血辅助 T 细胞(Th)2 细胞产生,其可以下调 Th1 细胞产生 IL-12 和干扰素(INF)- α 等细胞因子来调节 Th2 细胞的免疫反应^[4]。研究表明,IL-10 基因多态性直接影响体内 IL-10 的表达水平,从而和疾病的易感、严重性及疾病的发展进程密切相关^[5]。IL-10 基因位于染色体 1q31-32 上,由 5 个外显子和 4 个内含子组成^[6],IL-10 在启动子区域存在 3 个单核苷酸多态性(SNP):1082G>A(rs:1800896)、819C>T(rs:1800871)和 592C>A(rs:1800872)。虽然有研究显示 IL-10 基因多态性和 RSA 的发生有关,但不同的研究得出的结果并不一致,现有相关 Meta 分析文章也存在分歧。因此本研究通过检索国内外已发表的 IL-10 基因多态性与 RSA 相关文章,采用 Meta 分析方法进行综合评价,探索两者的相关性,为 RSA 的临床诊断和相关机制的研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索 检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方知识服务平台和维普数据库,文献检索时间为建库至 2016 年 10 月 1 日。英文检索词:RSA, recurrent spontaneous abortion, recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss, IL-10, interleukin-10, gene, polymorphism, SNP; 中文检索词为复发性流产、基因多态性、IL-10、白细胞介素-10。采用主题词结合自由词检索的方式,并人工检索纳入研究的参考文献。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)入选文献必须是 IL-10 基因多态性与 RSA 相关研究且 RSA 定义明确(即两次或两次以上的流产);(2)研究方案为病例对照研究,并且文献中明确给出病例组和对照组不同基因型的具体人数;(3)病例组为患有 RSA 的妇女,对照组为至少 1 次成功妊娠且无自然流产史的健康妇女,研究中病例组和健康对照来源于年龄、民族等一般信息均衡可比的统一人群。

1.2.2 排除标准 (1)未给出 RSA 的明确定义;(2)数据不完整或不能计算出不同基因型的基因频数;

(3)重复或有重叠数据文章。

1.3 文献质量评价和资料提取 由两名评价员独立按照纳入和排除标准进行文献筛选,如遇分歧进行商讨或由第 3 名评价员裁决。对筛选出的文献提取主要内容,包括作者、发表时间、国家地区、病例组和对照组 3 种基因型的例数等。同时由两位评价员根据纽尔卡斯-渥太华(NOS)评分量表对纳入文献的质量进行评价,满分为 9 分,若总分大于或等于 6 分为高质量研究。评价标准包括病例组与对照组的选择(4 分),病例组与对照组的可比性(2 分),病例组与对照组暴露因素测量(3 分)。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,选择等位基因模型、显性基因模型、隐性基因模型、纯合子模型 4 种遗传模型进行 Meta 分析。通过 Q 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果 $I^2 \leq 50\%$ 表明无明显异质性,采用固定效应模型进行分析,否则采用随机效应模型进行分析,并根据国家和地区进行亚组分析。以 OR 和 95%CI 作为统计指标,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 χ^2 检验来分析对照组的 Hardy-Weinberg 平衡,通过绘制漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步筛选得到 551 篇相关文章,按照纳入和排除标准进一步浏览标题和摘要剩余 49 篇,详细查看全篇,排除缺失数据和综述类等不满足纳入标准的文献,最后纳入文献 18 篇^[7-24],NOS 评分均大于或等于 6 分,累计病例 2 688 例,对照 2 522 例,12 篇文献研究 -592A/C 位点,8 篇文献研究 -819C/T 位点,14 篇文献研究 -1082G/C 位点。文献筛选流程见图 1,纳入各项研究的相关信息见表 1~3。

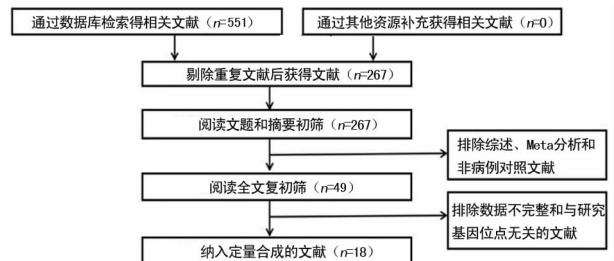


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 关于 IL-10-592A/C 位点的纳入文献的基本特征

纳入文献	年份	国家	地区	病例组基因(n)			对照组基因(n)			NOS 评分 (分)	HWE P 值
				AA	AC	CC	AA	AC	CC		
杨秋红等 ^[7]	2010 年	中国	亚洲	53	64	25	34	85	37	7	0.260
ZAMMITI 等 ^[8]	2006 年	突尼斯	非洲	51	93	206	25	41	134	8	0.000

续表 1 关于 IL-10-592A/C 位点的纳入文献的基本特征

纳入文献	年份	国家	地区	病例组基因(n)			对照组基因(n)			NOS 评分 (分)	HWE P 值
				AA	AC	CC	AA	AC	CC		
ALKHURIJI 等 ^[9]	2013 年	沙特	亚洲	9	28	28	10	23	32	8	0.105
BAHADORI 等 ^[10]	2014 年	伊朗	亚洲	8	34	43	22	49	33	7	0.631
BOHILTEA 等 ^[11]	2014 年	罗马尼亚	欧洲	6	33	30	3	26	35	8	0.505
KAMAKI-SARVESTANE 等 ^[12]	2005 年	伊朗	亚洲	14	35	83	15	56	61	6	0.694
LIU 等 ^[13]	2015 年	中国	亚洲	25	136	123	13	116	155	8	0.133
PARVEEN 等 ^[14]	2013 年	印度	亚洲	30	79	91	36	116	148	8	0.078
QADDOURAH 等 ^[15]	2014 年	巴林	亚洲	33	128	135	37	108	162	7	0.006
ZASTAVNA 等 ^[16]	2014 年	乌克兰	欧洲	0	12	39	2	47	57	7	0.027
KAUR 等 ^[20]	2011 年	印度	亚洲	8	24	18	6	27	17	7	0.340
詹福寿等 ^[24]	2014 年	中国	亚洲	75	117	36	102	94	17	8	0.467

HWE:Hard-Weinberg 平衡, $P < 0.05$ 表示对对照组人群的基因型频率分布不符合 HWE 平衡

表 2 关于 IL-10-819C/T 位点的纳入文献的基本特征

纳入文献	年份	国家	地区	病例组基因(n)			对照组基因(n)			NOS 评分 (分)	HWE P 值
				CC	CT	TT	CC	CT	TT		
ZAMMITI 等 ^[8]	2006 年	突尼斯	非洲	182	120	48	124	57	19	7	0.003
BAHADORI 等 ^[10]	2014 年	伊朗	亚洲	7	51	27	14	79	11	7	0.000
BOHILTEA 等 ^[11]	2014 年	罗马尼亚	欧洲	28	37	4	43	18	3	8	0.538
KAMALI-SARVESTANI 等 ^[12]	2005 年	伊朗	亚洲	77	49	13	61	56	15	6	0.694
LIU 等 ^[13]	2015 年	中国	亚洲	115	152	16	191	80	13	8	0.224
PARVEEN 等 ^[14]	2013 年	印度	亚洲	59	111	30	122	142	36	8	0.586
QADDOURAH 等 ^[15]	2014 年	巴林	亚洲	133	124	39	160	113	34	7	0.044
ZASTAVNA 等 ^[16]	2014 年	乌克兰	欧洲	39	12	0	57	47	2	6	0.028

表 3 关于 IL-10-1082G/A 位点的纳入文献的基本特征

文献	年份	国家	地区	病例组基因(n)			对照组基因(n)			NOS 评分 (分)	HWE P 值
				GG	GA	AA	GG	GA	AA		
ZAMMITI 等 ^[8]	2006 年	突尼斯	欧洲	72	185	87	39	107	54	8	0.282
BAHADORI 等 ^[10]	2014 年	伊朗	亚洲	35	33	17	42	42	20	7	0.115
BOHILTEA 等 ^[11]	2014 年	罗马尼亚	欧洲	18	28	7	29	24	11	8	0.138
KAMALI 等 ^[12]	2005 年	伊朗	亚洲	24	41	62	21	47	62	6	0.025
LIU 等 ^[13]	2015 年	中国	亚洲	96	150	38	128	107	49	8	0.002
PARVEEN 等 ^[14]	2013 年	印度	亚洲	15	99	86	12	108	180	8	0.396
QADDOURAH 等 ^[15]	2014 年	巴林	亚洲	58	114	124	33	150	124	7	0.211
ZASTAVNA 等 ^[16]	2014 年	乌克兰	欧洲	47	25	28	15	36	22	6	0.969
KIM 等 ^[17]	2014 年	韩国	亚洲	2	50	333	0	34	198	8	0.228
DAHER 等 ^[18]	2003 年	巴西	南美洲	11	19	13	16	43	45	6	0.292
BABBAGE 等 ^[19]	2001 年	英国	欧洲	12	23	8	12	41	20	7	0.242
KARHUKORPI 等 ^[21]	2001 年	芬兰	欧洲	9	16	13	23	64	44	6	0.973
BOMPEIXE 等 ^[22]	2012 年	巴西	南美洲	12	28	21	8	43	24	7	0.081
PRIGOSHIN 等 ^[23]	2004 年	阿根廷	南美洲	6	21	13	9	33	11	6	0.072

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 IL-10-592A/C 基因多态性和 RSA 相关性的 Meta 分析 共有 12 篇文献研究了 IL-10-592A/C 基因多态性和 RSA 发生风险的关系。异质性检验显示均有明显性,采用随机效应模型进行分析。在总人群中,结果显示 IL-10-592A/C 多态性与 RSA 无明显相关性(A vs. C;OR=1.02,95%CI=0.81~1.28,P=0.87;CC+CA vs. AA;OR=0.94,95%CI=0.67~1.32,P=0.74)。对不同地区人群亚组分析未见其相关性,见表 4。

2.2.2 IL-10-819C/T 基因多态性和 RSA 相关性的 Meta 分析 共有 8 篇文献研究了 IL-10-819C/T 基因多态性和 RSA 发生风险的关系。异质性检验显示等位基因(C vs. T)和显性基因模型(TT+TC vs. CC)存在较大异质性,采用随机效应模型进行分析;隐性基因模型(TT vs. TC+CC)和等位基因(TT vs. CC)无明显异质性,采用固定效应模型进行分析。在总体人群中,各项研究间等位基因 C vs. T 和 TT+TC vs. CC 基因差异无统计学意义(T vs. C;OR=1.30,95%CI=0.99~1.70,P=0.06;TT+TC vs. CC;OR=1.40,95%CI=0.93~2.11,P=0.11),但在隐性基因模型和纯合子模型下发现 IL-10-819C/T 基因多态性与 RSA 具有明显相关性(TT vs. TC+CC;OR=

1.40,95%CI=1.10~1.78,P<0.01;TT vs. CC;OR=1.57,95%CI=1.21~2.04,P<0.05)。对不同地区人群亚组分析显示在亚洲人群中,在纯合子模型(TT vs. CC)下发现 IL-10-819C/T 基因多态性与 RSA 发生具有关(OR=1.61,95%CI=1.01~2.57,P=0.05),其他结果均无统计学意义,见表 5。

2.2.3 IL-10-1082G/A 基因多态性和 RSA 相关性的 Meta 分析 共有 14 篇文献研究了 IL-10-1082G/A 基因多态性和 RSA 发生风险的关系。异质性检验显示除隐性基因模型(GG vs. GA+AA)和亚洲亚组具有较大异质性,其余研究均无明显异质性,分别采用随机效应模型和固定效应模型进行分析。在总体人群中,等位基因 G 与 RSA 发生具有相关性,携带等位基因 G 较携带等位基因 A 的发病风险可能升高(OR=1.13,95%CI=1.03~1.24,P=0.01),同时在纯合子模型下也显示出和 RSA 的相关性(OR=1.39,95%CI=1.14~1.71,P<0.05)。各项研究间 GG+GA vs. CC 基因和 GG vs. GA+AA 基因差异无统计学意义(P>0.05)。对不同地区人群亚组分析发现在欧洲人群中 IL-10-1082G/A 基因多态性和 RSA 发生具有相关性(G vs. A;OR=1.31,95%CI=1.02~1.68,P=0.03;GG vs. AA;OR=1.77,95%CI=1.08~2.88,P=0.02),见表 6、图 2。

表 4 IL-10-592A/C 基因多态性与 RSA 相关性

人群	纳入研究数(n)	A vs. C			CC+CA vs. AA			CC vs. CA+AA			CC vs. AA		
		OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)
总体人群	12	1.02(0.81~1.28)	0.87	80	0.94(0.67~1.32)	0.74	64	1.05(0.79~1.40)	0.74	75	0.96(0.64~1.45)	0.86	68
亚洲人群	9	1.03(0.79~1.34)	0.84	82	0.98(0.65~1.46)	0.90	73	1.06(0.77~1.48)	0.71	76	1.02(0.63~1.67)	0.92	75
欧洲人群	2	1.26(0.37~4.42)	0.71	87	0.68(0.19~2.50)	0.57	0	0.68(0.19~2.50)	0.57	0	0.78(0.12~5.01)	0.79	70

表 5 IL-10-819C/T 基因多态性与 RSA 相关性

人群	纳入研究数(n)	T vs. C			TT+TC vs. CC			TT vs. TC+CC			TT vs. CC		
		OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)
总体人群	8	1.30(0.99~1.70)	0.06	80	1.40(0.93~2.11)	0.11	84	1.40(1.10~1.78)	<0.01	30	1.57(1.21~2.04)	<0.05	29
亚洲人群	5	1.36(1.00~1.85)	0.05	81	1.51(0.93~2.47)	0.10	85	1.41(0.91~2.19)	0.12	57	1.61(1.01~2.57)	0.05	53
欧洲人群	2	0.95(0.20~4.59)	0.95	92	1.04(0.13~8.36)	0.97	94	1.00(0.25~3.93)	1.00	0	1.21(0.22~6.78)	0.83	21

表 6 IL-10-1082G/A 基因多态性与 RSA 相关性

人群	纳入研究数(n)	G vs. A			GG+GA vs. AA			GG vs. GA+AA			GG vs. AA		
		OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)	OR(95%CI)	P	I ² (%)
总体人群	14	1.13(1.03~1.24)	0.01	47	1.15(1.00~1.33)	0.05	26	1.35(0.99~1.85)	0.06	65	1.39(1.14~1.71)	<0.05	4
亚洲人群	6	1.10(0.89~1.36)	0.38	64	1.16(0.87~1.54)	0.06	60	1.24(0.75~2.06)	0.41	75	1.35(1.03~1.77)	0.03	24
欧洲人群	2	1.31(1.02~1.68)	0.03	41	1.20(0.80~1.79)	0.39	0	1.58(0.73~3.40)	0.24	73	1.77(1.08~2.88)	0.02	0
南美洲人群	3	1.16(0.86~1.56)	0.35	45	1.20(0.66~1.60)	0.91	48	1.59(0.91~2.77)	0.10	0	1.49(0.80~2.78)	0.21	34

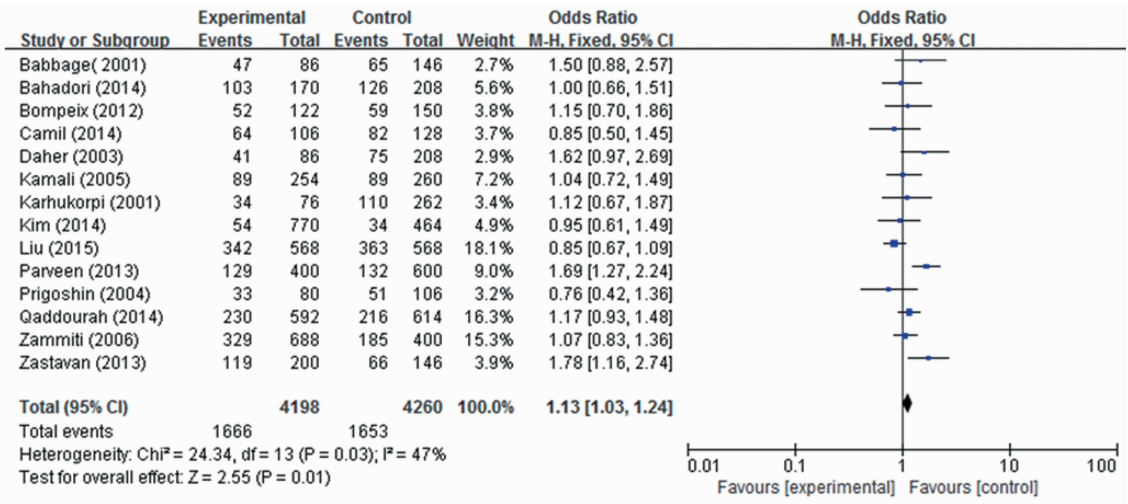


图2 IL-10-1082G/A 等位基因模型亚组分析结果

2.3 敏感性和发表偏倚分析 HWE 是保证 SNP 位点有效性的基本遗传定律, 去掉不符合 HWE 的文献后分析结果基本没有发生变化, 表明此分析结果相对稳定可靠。由于纳入文献过少不适合绘制漏斗图, 因此仅对总体人群不同基因模型进行漏斗图分析, IL-10-819C/T 在隐性模型下漏斗图不对称, 可能是由于纳入了低质量小样本研究, 删除 3 篇样本量小于 100 的文献, 漏斗图显示对称, 其余漏斗图散点分布均匀, 基本对称, 发表偏倚较小。

3 讨论

随着中国“二胎”政策的实施, 许多大龄女性(≥35 岁)选择再生育, 高龄孕妇也随之增多, 而随着年龄增加, 女性妊娠不良结局和并发症也会增加。高龄产妇发生流产的危险性较高, 这是因为染色体异常胎儿的发生率增加, 从而使流产发生率增加^[25-26]。RSA 是自然流产中常见的, 也是目前人们研究较多的, 本文采用 Meta 分析方法, 分别采用等位基因模型, 显性基因模型, 隐性基因模型和纯合子模型对 IL-10 基因多态性和 RSA 相关性进行评价。

本研究结果显示, IL-10-592A/C 基因多态性和 RSA 无直接相关性, 亚组分析也未发现其相关性, 但国内相关研究均显示 IL-10-592A/C 基因多态性可能与 RSA 发病有关, 詹福寿等^[24]研究发现 IL-10-592A/C 多态性位点可能是宁夏地区汉族女性复发性自然流产的易感 SNP, 但这可能和不同民族遗传差异有关, 并且纳入的相关文献之间均存在较大异质性。对 IL-10-819C/T 位点的研究发现, 基因型为 CC 者女性 RSA 发病风险高于基因型 TT 者。由于纳入文献亚洲地区占多数, 笔者按地区进行亚组分析, 亚洲人群分析结果和总体人群结果一致, 而欧洲人群未发现这种相关性。IL-10-1082G/A 与 RSA 相关性分析表明, 等位基因 G 和 GG 基因型均与 RSA 发生相关,

DAHER 等^[18]研究发现 GG 基因型在 RSA 病例组分布频率明显高于健康对照组; PENG 等^[27]对 IL-10-1082G/A 多态性位点与 RSA 相关性进行 Meta 分析发现, IL-1082G 等位基因和 GG 基因型会增加 RSA 的发生风险, 与本次研究结果一致。IL-10-819C/T 和 IL-10-1082G/A 两个多态性位点与 RSA 之间的关系目前国内未见相关报道, 还需进一步设计严谨、大样本量的试验对 IL-10 基因多位点检测进行确认。

尽管漏斗图显示发表偏倚较小, 但本次 Meta 分析也存在一些局限性。(1)IL-10-592A/C 多态性分析中纳入研究之间存在较大异质性, 经过亚组分析异质性仍然存在, 异质性可能和地区、样本量、检测方法等因素有关, 较大的异质性在一定程度上影响 IL-10-592A/C 位点结果可靠性;(2)在文献搜索过程中不免遗漏个别相关文献, 而且有的文献无法获得各个基因型相关数据被排除^[5, 22, 23];(3)本次纳入文献大多数来源于亚洲地区, 具有一定地区局限性。

综上所述, 本研究结果显示, IL-10-819C/T、IL-10-1082G/A 基因多态性和 RSA 的发病相关, IL-10-592A/C 基因多态性和 RSA 无明显相关性, 对今后研究基因与 RSA 发生的易感性提供理论基础, 但本研究存在一定局限性, 还需更多大样本同质性的研究证明。

参考文献

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(5):1103-1111.
- [2] SABOORI S, NOORMOHAMMADI Z, ZARE-KARIZI S. Genetic variation in vascular endothelial growth factor gene and its association with recurrent spontaneous abortion [J]. Bratisl Med J, 2016, 117(2):80-86.

- [3] LI T C, MAKRIS M, TOMSU M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis[J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(5): 463-481.
- [4] COSTEAS P A, KOUMOULI A, GIANTSIOU-KYRIAKOU A, et al. Th2/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss[J]. Hum Immunol, 2004, 65(2): 135-141.
- [5] 张莉. 复发性流产的 IL-10 基因多态性研究[J]. 医学信息, 2013, 26(8): 639.
- [6] VIDYADHARI M, SUJATHA M, KRUPA P, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in spontaneous abortions: a family-based triad study[J]. Inflamm Res, 2015, 64(12): 963-969.
- [7] 杨秋红, 沈双双, 李红儿. 白细胞介素-10 592C/A 基因多态性与原因不明复发性流产的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(9): 705-707.
- [8] ZAMMITI W, MTIRAOUI N, COCHERY-NOUVELLON E, et al. Association of -592C/A, -819C/T and -1082A/G interleukin-10 promoter polymorphisms with idiopathic recurrent spontaneous abortion[J]. Mol Hum Reprod, 2006, 12(12): 771-776.
- [9] ALKHURIJI A F, ALHIMAIDI A R, BABAY Z A, et al. The relationship between cytokine gene polymorphism and unexplained recurrent spontaneous abortion in Saudi females[J]. Saudi Med J, 2013, 34(5): 484-489.
- [10] BAHADORI M, ZAREI S, ZARNANI A H, et al. IL-6, IL-10 and IL-17 Gene Polymorphisms in Iranian women with recurrent miscarriage[J]. Iran J Immunol, 2014, 11(2): 97-104.
- [11] BOHILTEA C L, RADOI V E. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Romanian population [J]. Iran J Reprod Med, 2014, 12(9): 617-622.
- [12] KAMALI-SARVESTANI E, ZOLGHADRI J, GHARESI-FARD B, et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss in Iranian women [J]. J Reprod Immunol, 2005, 65(2): 171-178.
- [13] LIU R X, WANG Y, WEN L H. Relationship between cytokine gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9786-9792.
- [14] PARVEEN F, SHUKLA A, AGARWAL S. Cytokine gene polymorphisms in Northern Indian women with recurrent miscarriages[J]. Fertil Steril, 2013, 99(2): 433-440.
- [15] QADDOURAH R H, MAGDOUD K, SALDANHA F L, et al. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms and changes in IL-10 secretion in women with idiopathic recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod, 2014, 29(5): 1025-1034.
- [16] ZASTAVNA D, SOSNINA K, TERPYLYAK O, et al. Cytogenetic and immunogenetic analysis of recurrent pregnancy loss in women[J]. Cytol Genet, 2014, 48(4): 44-50.
- [17] KIM J O, LEE W S, LEE B E, et al. Interleukin-1beta-511T>C genetic variant contributes to recurrent pregnancy loss risk and peripheral natural killer cell proportion[J]. Fertil Steril, 2014, 102(1): 206-212.
- [18] DAHER S, SHULZHENKO N, MORGUN A, et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss[J]. J Reprod Immunol, 2003, 58(1): 69-77.
- [19] BABBAGE S J, ARKWRIGHT P D, VINCE G S, et al. Cytokine promoter gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. J Reprod Immunol, 2001, 51(1): 21-27.
- [20] KAUR A, KAUR A. Recurrent pregnancy loss: TNF-alpha and IL-10 polymorphisms[J]. J Hum Reprod Sci, 2011, 4(2): 91-94.
- [21] KARHUKORPI J, LAITINEN T, KARTTUNEN R, et al. The functionally important IL-10 promoter polymorphism (-1082G>A) is not a major genetic regulator in recurrent spontaneous abortions[J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(2): 201-203.
- [22] BOMPEIXE E P, CARVALHO SANTOS P S, VARGAS R G, et al. HLA class II polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in a Southern Brazilian cohort[J]. Int J Immunogenet, 2013, 40(3): 186-191.
- [23] PRIGOSHIN N, TAMBUTTI M, LARRIBA J, et al. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause[J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 52(1): 36-41.
- [24] 詹福寿, 万艳, 李霞, 等. 白细胞介素-10 基因启动子-592A/C 多态性与复发性自然流产的关联性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(10): 1073-1075.
- [25] 黄少丽, 姚映淑, 郑宋英. 高龄孕妇妊娠结局与妊娠并发症临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(7): 875-876.
- [26] 朱逢佳. 高龄经产妇产后妊娠及妊娠结局临床分析[D]. 浙江: 浙江大学, 2015.
- [27] PENG Z, LV X, SUN Y, et al. Association of Interleukin-10-1082A/G Polymorphism with idiopathic recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 75(2): 162-171.