

白介素-10 基因多态性与广西壮族人群 冠心病发病风险的关联性研究

杨子聪, 施莹, 薛焱, 黄信顺, 卢建勇, 张舒, 许能文, 刘伶, 林英忠

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81460061); 广西卫健委科研课题(编号:Z2014213)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心内科

作者简介: 杨子聪(1987-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 冠状动脉粥样硬化性疾病的诊治及研究。E-mail: 35583630@qq.com

通讯作者: 林英忠(1960-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 冠心病的基础研究及介入治疗。E-mail: yingzhonglin@126.com



林英忠, 广西壮族自治区人民医院院长, 党委副书记, 心血管内科学科带头人、业务主任, 主任医师, 硕士研究生导师, 享受国务院特殊津贴专家。广西胸痛中心主任、广西冠心病研究中心主任、广西壮族自治区人民医院-德国柏林心脏中心技术协作中心主任, 中华医学会老年病学分会委员、中国医师协会心血管内科医师分会委员、中国老年学会心脑血管分会常委、广西医学会常务理事等, 曾任中华广西老年病学分会主任委员、中华广西心血管病学分会副主任委员。担任《中国临床新医学》杂志编委会执行主任委员、总编辑和《广西医学》、《微创医学》编委。主持国家自然科学基金项目1项及多项广西科技厅及卫健委攻关课题, 曾获广西科技进步奖3项, 主持课题分获广西科技进步奖一等奖和三等奖各1项、广西医药卫生适宜技术推广奖3项, 发表学术论文50余篇。多次受邀到日本、美国、法国、德国、新加坡、香港等地参加学术交流并主持心血管学术会议。先后荣获第六届广西青年科技奖、全国五一劳动奖章、全国先进工作者、全国优秀医院院长、华仁杯·最具领导力的中国医院院长·创新成就奖等荣誉称号。

步奖3项, 主持课题分获广西科技进步奖一等奖和三等奖各1项、广西医药卫生适宜技术推广奖3项, 发表学术论文50余篇。多次受邀到日本、美国、法国、德国、新加坡、香港等地参加学术交流并主持心血管学术会议。先后荣获第六届广西青年科技奖、全国五一劳动奖章、全国先进工作者、全国优秀医院院长、华仁杯·最具领导力的中国医院院长·创新成就奖等荣誉称号。

[摘要] **目的** 探讨白介素-10(interleukin-10, IL-10)基因多态性与广西壮族人群冠心病发病风险的关联性。**方法** 该病例对照研究共纳入研究对象1 202例, 其中冠心病患者564例(冠心病组), 同期对照者638例(对照组), 使用Sequenom MassArray系统对IL-10单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphisms, SNPs)进行基因分型, 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆IL-10水平, 其余相关生化指标均由广西壮族自治区人民医院检验科按标准流程进行检测。使用Logistic回归模型对IL-10 SNPs与广西壮族人群冠心病发病风险进行探讨。**结果** 与对照组相比, 该研究并未发现IL-10所研究位点rs3021094、rs3790622、rs1800871与广西壮族人群冠心病发病风险存在关联性, 进一步对相关危险因素进行校正后, 结果仍无统计学差异。同时, 该研究并未发现不同基因型间IL-10水平存在统计学差异。**结论** IL-10 rs3021094、rs3790622、rs1800871基因位点多态性与广西壮族人群冠心病的发病可能无关。

[关键词] 白介素-10; 基因多态性; 冠心病

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)05-0469-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.01

Association between IL-10 polymorphism and the risk of coronary heart disease in Guangxi Zhuang population YANG Zi-cong, SHI Ying, XUE Yan, et al. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the association between interleukin-10(IL-10) polymorphism and the risk of coronary heart disease(CHD) in Guangxi Zhuang population. **Methods** One thousand two hundred and two subjects were enrolled in this case-control study including 564 CHD cases(CHD group) and 638 controls(control group). Sequenom MassArray System was used to perform genotyping of IL-10 single nucleotide polymorphisms(SNPs),

and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the level of plasma IL-10. Other biochemical parameters were tested by standard protocols in the lab of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region. Logistic regression model was used to evaluate the relationship between IL-10 polymorphism and the risk of CHD in Guangxi Zhuang population. **Results** Compared with those in the controls, the associations between IL-10 polymorphisms including rs3021094, rs3790622, rs1800871 and the risk of CHD were not significant in Guangxi Zhuang population. After further adjustment for the risk factors, the results were not statistically significant. Meanwhile, the study did not find any significant differences in plasma IL-10 levels between those study genotypes. **Conclusion** IL-10 polymorphisms of rs3021094, rs3790622 and rs1800871 might not be related to the risk of CHD in Guangxi Zhuang population.

[**Key words**] Interleukin-10(IL-10); Gene polymorphisms; Coronary heart disease(CHD)

冠心病已经成为了全世界的常见病、多发病,众多研究发现冠心病是由遗传、基因、环境、地域等多种因素综合作用的结果,主要病理基础为内皮细胞破坏、炎症反应、动脉粥样硬化(AS)产生^[1]。近些年的研究证实了基因多态性在AS的发生发展中发挥着重要作用,尤其是炎症因子基因多态性被证实与冠心病的发病风险密切相关^[2]。白介素-10(IL-10)主要由单核巨噬细胞和辅助性T细胞分泌,能抑制单核巨噬细胞释放炎症介质,并能增强抗炎性因子释放的细胞因子,具有下调炎症反应和免疫抑制作用。IL-10参与了AS的发生与发展,并发挥重要的保护作用。有研究表明,IL-10基因多态性与冠心病发病具有一定相关性^[3],但另一些研究则未发现二者之间存在关联^[4],这些不一致的结果可能与不同的人种和人群,以及不同的生活方式和饮食习惯相关,从而导致了某些疾病的易感性也不尽相同。目前大多数研究均报道汉族人群的IL-10基因多态性研究,而关于地区少数民族人群的报道甚少。广西是一个多民族的地区,是壮族人群的主要聚居地,占全国壮族人口的90%以上,同时,壮族也是中国少数民族中人口最多的民族,同一种疾病的易感性及发生发展可能较汉族人群有其独特性^[5],因此我们拟探讨IL-10基因多态性与广西壮族人群冠心病发病风险的关联性,为本地区冠心病的防治提供区域性的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本病例对照研究共纳入2014-03~2016-12在广西壮族自治区人民医院心血管内科住院的研究对象共1202例,其中冠心病患者564例(冠心病组),同期对照者638例(对照组)。入选标准:(1)研究对象均为壮族,并且往上溯源三代均为壮族。(2)诊断冠心病^[6,7]包括:①冠脉造影结果显示一支或多支冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$;②诊断为急性心肌梗死患者。(3)同期住院期间冠脉造影排除

冠心病者为对照组。排除标准:有自身免疫疾病患者、严重肝肾疾病及各种肿瘤患者。本研究已通过广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准(科研国自-2014-032,S2015-46),所有研究对象均同意参与研究,并获得知情同意。

1.2 IL-10基因多态性位点选取 基于Hapmap、NCBI-SNP及Genomes数据库选取研究位点:(1) $r^2 \geq 0.8$,最小等位基因频率(minor allele frequency,MAF) ≥ 0.1 ,选取TagSNP基因位点;(2)优先选取5'UTR、3'UTR、promoter(5' near gene)等功能区SNP位点和(或)相关文献中报道疾病易感性为阳性的位点进行本研究。本研究共纳入IL-10基因rs3021094、rs3790622及rs1800871位点进行本研究。

1.3 DNA提取 提取所有研究对象入院次日清晨空腹全血5ml(EDTA-抗凝),并将标本置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。按DNA提取试剂盒说明书流程进行操作,提取DNA进行基因型检测(Gentra systems, Inc., Minneapolis, MN, USA)。

1.4 SNP基因分型 根据SNP位点序列信息,使用Assay design3.1设计引物。使用Sequenom MassArray系统对SNP位点进行基因分型。PCR反应体系[EXPRESS SYBRTM GreenERTM qPCR Supermix, universa, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司]包括①PCR master mix 4 μl ; Water, HPLC grade 1.850 μl , PCR Buffer with 15 mM MgCl₂ 0.625 μl , MgCl₂ (25 mM) μl , dNTP Mix (25 mM each) 0.100 μl , Primer Mix (500 nM each) 1.000 μl , HotStar Taq (5 U/ μl) 0.100 μl , DNA (20 ng/ μl) 1 μl ;②PCR扩增反应程序包括:94 $^\circ\text{C}$ 5 min; 94 $^\circ\text{C}$ 20 s, 56 $^\circ\text{C}$ 30 s, 72 $^\circ\text{C}$ 1 min (45个循环); 72 $^\circ\text{C}$ 3 min, 4 $^\circ\text{C}$ ∞ 。PCR反应结束后,加入SAP Mix (shrimp alkaline phosphatase, 虾碱性磷酸酶)反应液,随后进行单碱基延伸反应,程序包括:94 $^\circ\text{C}$ 30 s; 94 $^\circ\text{C}$ 5 s, 52 $^\circ\text{C}$ 5 s, 80 $^\circ\text{C}$ 5 s (40个循环); 72 $^\circ\text{C}$ 3 min, 4 $^\circ\text{C}$ ∞ 。最后将反应产物树脂纯化后使用MALDI-TOF质谱仪

分析基因分型。其中各位点 rs3021094、rs3790622、rs1800871 基因分型检出率在冠心病组为 100.0%、94.5%、98.3%，对照组为 100.0%、95.0%、98.4%。

1.5 基本资料采集 经过训练的研究人员对所有研究对象进行基本资料采集,其中包括既往史、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、特殊用药史、身高、体重等。

1.6 血浆 IL-10 水平检测 使用 IL-10 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(Becton, Dickinson and Company, NJ, USA)检测研究对象血浆 IL-10 水平,检测过程按说明书进行操作。

1.7 相关生化指标检测 研究对象其他相关生化指标均由广西壮族自治区人民医院检验科按标准流程进行检测(仪器:德国 SIEMENS ADVIA Centaur)。其中包括低密度脂蛋白(LDL,试剂盒购自 Sigma-Aldrich 公司)、甘油三酯(TG,试剂购自上海盈公生物技术有限公司)、总胆固醇(TC,试剂盒购自 R&D System, Abnova, USA)、空腹血糖(FBG,试剂盒购自四川迈克生物科技股份有限公司)等。使用 Simpson 法(GE ViVid E7, GE Healthcare, America)对研究对象

进行左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及短轴缩短率(fractional shortening, FS)进行测量,入院 48 h 内完成。

1.8 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,采用 K-S 检验对计量资料进行正态性分布检验,符合正态性分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 *t* 检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,使用 Logistic 回归模型对 IL-10 基因位点多态性与广西壮族人群冠心病发病风险的关联性进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般特征比较 两组研究对象男女比例差异无统计学意义($P > 0.05$);冠心病组年龄、FBG、TC、LDL 水平高于对照组,并且冠心病组中有饮酒史、吸烟史、高血压及糖尿病病史、冠心病家族史的比例也高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般特征比较 [$(\bar{x} \pm s)$, n (%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	LVEF(%)	FS(%)
		男	女							
冠心病组	564	422(74.8)	142(25.2)	60.05 ± 9.34	87.40 ± 67.21	4.95 ± 1.14	1.74 ± 1.31	3.17 ± 0.87	56.33 ± 11.19	30.01 ± 7.07
对照组	638	480(75.3)	158(24.7)	58.64 ± 9.54	77.44 ± 18.55	4.64 ± 1.34	1.70 ± 1.69	3.04 ± 1.08	63.16 ± 5.96	34.19 ± 4.29
t/χ^2	-		0.027	2.586	3.407	4.333	0.461	2.309	12.961	10.850
<i>P</i>	-		0.869	0.010	0.001	0.000	0.620	0.032	0.000	0.000

组别	例数	BMI(kg/m^2)	FBG(mmol/L)	CRP(mg/L)	既往史				
					糖尿病	高血压	冠心病家族史	吸烟史	饮酒史
冠心病组	564	24.65 ± 3.12	5.81 ± 2.28	41.46 ± 48.19	140(24.8)	314(55.7)	27(4.8)	264(46.8)	159(28.2)
对照组	638	24.62 ± 3.34	5.23 ± 1.30	21.31 ± 17.60	44(6.9)	190(29.8)	8(1.3)	161(25.2)	139(21.8)
t/χ^2	-	0.161	5.325	9.392	74.201	82.431	13.220	60.958	6.586
<i>P</i>	-	0.910	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010

2.2 广西壮族冠心病与 IL-10 基因多态性的关联分析结果 本研究共选取了 IL-10 基因 rs3021094、rs3790622 及 rs1800871 三个研究位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,结果提示对照组($\chi^2 = 1.460, P = 0.226$; $\chi^2 = 1.389, P = 0.238$; $\chi^2 = 0.021, P = 0.882$)与冠心病组($\chi^2 = 0.106, P = 0.744$; $\chi^2 = 0.478, P = 0.489$; $\chi^2 = 0.001, P = 0.973$)在这三个研究位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡。Logistic 回归分析结果并未发现 IL-10 基因 rs3021094、rs3790622 及 rs1800871 位点多态性与广西壮族人群冠心病发病风险存在关联性,各位点基因型分布在两组间未见统计学差异;进一步对相关危险因素如年龄、

BMI、TC、LDL、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、冠心病家族史进行校正后,结果仍未发现 rs3021094、rs3790622 及 rs1800871 位点多态性与研究人群冠心病发病风险存在统计学差异。见表 2。

表 2 IL-10 SNPs 基因多态性与广西壮族冠心病人群发病风险的关联性分析结果

SNPs	对照组 [<i>n</i> (%)]	冠心病组 [<i>n</i> (%)]	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR* (95%CI)	<i>P</i> *
rs3021094				0.560		0.056
CC	183(28.7)	155(27.5)	1.00	-	1.00	-
CA	303(47.5)	285(50.5)	1.11 (0.85~1.45)	0.444	1.11 (0.74~1.67)	0.715
AA	152(23.8)	124(22.0)	0.96 (0.70~1.33)	0.818	0.65 (0.39~1.07)	0.201

续表 2

SNPs	对照组 [n(%)]	冠心病组 [n(%)]	OR (95% CI)	P	OR* (95% CI)	P*
rs3790622				0.522		0.375
CC	558(92.5)	486(90.7)	1.00	-	1.00	-
CT	43(7.1)	48(9.0)	1.28 (0.83~1.97)	0.257	1.64 (0.82~3.27)	0.434
TT	2(0.3)	2(0.3)	1.15 (0.16~8.18)	0.890	-	0.608
CT+TT	45(7.4)	50(9.3)	1.28 (0.84~1.94)	0.257	1.82 (0.92~3.59)	0.085
rs1800871				0.978		0.214
TT	308(49.1)	276(49.7)	1.00	-	1.00	-
CT	264(42.1)	231(41.6)	0.98 (0.77~1.24)	0.902	0.79 (0.54~1.14)	0.373
CC	55(8.8)	48(8.6)	0.97 (0.64~1.48)	0.846	0.62 (0.33~1.16)	0.365

注：* 对年龄、BMI、TC、LDL、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、冠心病家族史进行校正后所得值

2.3 多态性位点与冠心病发病风险的分层分析结果 为了进一步探讨 SNPs 与冠心病发病风险的关系,本研究对 rs3021094、rs3790622 及 rs1800871 基因型与冠心病相关危险因素(性别、年龄、吸烟、高

血压、糖尿病、冠心病家族史)进行分层分析。分析结果提示,rs3790622 基因多态性位点可能与吸烟史存在交互作用,在非吸烟人群中携带 T 等位基因较携带 C 等位基因者冠心病的发病风险明显增高($OR = 1.58, 95\% CI = 1.01 \sim 3.41, P = 0.018$),其余所研究的基因位点多态性未见与传统冠心病危险因素之间存在交互作用($P > 0.05$)。

2.4 多态性位点与血浆 IL-10 水平关系分析结果 为进一步探讨 IL-10 基因的多态性是否影响血浆 IL-10 水平的表达,我们检测了对照组中不同基因型血浆 IL-10 水平,结果发现,对照组中 IL-10 rs3021094 [AA、CC、CA 基因型分别为 16.78(7.43~32.85)pg/ml vs 11.86(8.17~19.65)pg/ml vs 12.47(8.79~36.16)pg/ml, $P = 0.229$]、rs3790622 [CC、TT + CT 基因型分别为 12.95(8.23~32.79)pg/ml vs 20.08(9.14~37.12)pg/ml, $P = 0.602$]和 rs1800871 [TT、CC + CT 基因型分别为 14.38(7.43~28.13)pg/ml vs 13.71(10.74~32.85)pg/ml, $P = 0.124$],结果并未发现不同基因型间 IL-10 水平存在统计学差异。见图 1。

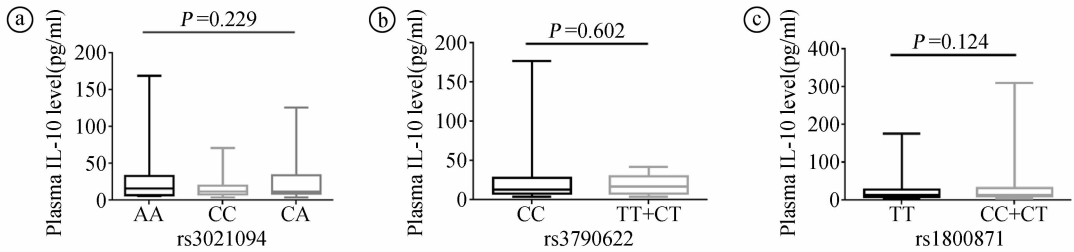


图 1 IL-10 基因多态性的血浆 IL-10 水平

3 讨论

3.1 冠心病是一种慢性炎症性疾病,在 AS 斑块中可见大量的炎症介质,如细胞因子、生长因子、炎性脂质等。IL-10 具有很强的抗炎症作用,能够调节血管炎症与稳定斑块,与冠心病、急性冠脉综合征密切相关^[8]。IL-10 可通过以下途径阻止 AS 发展:抑制炎症因子活性,减轻炎症损伤;激活基质金属蛋白酶抑制 1 和抑制基质金属蛋白酶,从而预防 AS 斑块的形成;通过增加抗凋亡因子 bfl-1 和 mcl-1 的水平,拮抗氧化 LDL 诱导的泡沫细胞凋亡,从而起到保护作用^[9]。已有研究表明,血清 IL-10 浓度在急性冠脉综合征中无显著变化或下降,但其与促炎因子的比值总是下降的,促炎与抗炎间的失衡可能导致急性冠脉综合征的发生相关,高表达的 IL-10 水平具有保护血管、抑制 AS 发展、减少急性冠状动脉事件发生的作用^[8,10]。

3.2 目前认为冠心病的发病是环境和基因多态性

等多种因素共同作用的结果^[11,12]。SNP 是指基因 DNA 中某一特定核苷酸位置上发生转换、插入或缺失等变化,能够影响疾病的易感性。IL-10 基因有多个 SNP 位点,与基因的转录调控密切相关,基因的多态性极有可能影响基因的转录效率,导致个体间 IL-10 基因的表达差异。SNP 的分布不仅有种族差异,还存在同一人种的地域差异^[13]。

3.3 为探讨 IL-10 基因多态性在广西壮族冠心病人群的发病特点,我们分析了 564 例冠心病患者和 638 例对照组的 3 个 IL-10 基因位点。结果均未发现所研究 IL-10 基因位点多态性与广西冠心病患者发病风险具有关联性。除此之外,分层分析结果提示 rs3790622 基因多态性位点可能与吸烟史存在交互作用,在非吸烟人群中,携带 rs3790622 T 等位基因较携带 rs3790622 C 等位基因者的冠心病发病风险显著增高($P = 0.018$),而其余所研究的基因位点则未见与传统冠心病危险因素之间存在交互作用($P > 0.05$)。

3.4 近年,国内有文献报道 IL-10 启动子-819C/T 基因多态性与苏南地区汉族人群急性心肌梗死发病无关联性^[14]。国外文献也曾报道 IL-10 等位基因与冠心病或心肌梗死之间无关联性^[10,15]。然而也有研究指出 IL-10 启动子-592C/A 基因多态性与冠心病及缺血性心脏病的发病风险相关^[16,17]。由此可见,IL-10 基因多态性与冠心病的关系在不同国家、不同人群中的研究结果并不相同。本研究结果并未发现 IL-10 基因位点多态性与冠心病的发病风险存在关联性,原因可能为:(1)不同的遗传背景和环境因素对变异的修饰作用及程度不同,IL-10 基因多态性对疾病发生的影响可能存在人种与地域的差别,例如有关 IL-10 和支气管哮喘疾病的关系研究发现,IL-10 启动子区域的 3 个基因多态性(rs1800896、rs1800871、rs1800872)在埃及儿童支气管哮喘患者中的分布比例明显高于正常儿童^[18],而在韩国支气管哮喘儿童和健康对照组中并无显著差异^[19]。(2)受其他多态性位点的影响。有研究表明,IL-10 不同启动子区域位点 SNP 不仅对 IL-10 的表达调控产生影响,还会以连锁的形式控制着 IL-10 水平的变化^[20]。本研究基于上述原则仅选取了 3 个 SNP 位点进行研究,在将来的研究中我们将对更多的基因位点进行探讨,以探究不同 SNP 及不同基因位点之间累积效应对冠心病发病风险可能产生的影响。(3)冠心病的发生发展是多个因素共同作用的结果,而研究方法、样本量以及统计效能等均可影响 IL-10 基因多态性与冠心病易感性之间的真实关联,同时实验组与对照组的筛选标准、样本量大小、实验分析方法的选择等都可能对实验结果产生影响。

综上所述,冠心病是一种发病机制复杂的疾病,有多种基因共同作用,且基因的多态性与疾病的关系可能与民族、种族、地域不同及饮食、环境、生活习惯不同等有很大的关系。因此,IL-10 基因 SNP 与冠心病的确切联系以及在心血管疾病中的预测价值尚需在多个不同的大规模人群中进一步探讨。

参考文献

- 1 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015,36(2):141-152.
- 2 Pejkov H, Kedev S, Panov S, et al. Atherosclerosis of coronary blood vessels - local or systemic inflammation? [J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2013, 34(3):5-11.
- 3 Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2003, 107(16):2109-2114.

- 4 倪悦, 钱志宏, 李银福, 等. IL-10-819C/T 基因多态性与急性心肌梗死的关系[J]. 江苏医药, 2016, 42(6):712-714.
- 5 卢建勇, 黄信顺, 薛焱, 等. 广西壮族人群与汉族人群白细胞介素-12 家族基因多态性分布与差异比较[J]. 广东医学, 2018, 39(18):2741-2745.
- 6 Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation, 1979, 59(3):607-609.
- 7 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. Glob Heart, 2012, 7(4):275-295.
- 8 Koch W, Kastrati A, Böttiger C, et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2001, 159(1):137-144.
- 9 Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cardio- and cerebrovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis and low HDL-cholesterol [J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2):389-395.
- 10 Opstad TB, Brusletto BS, Arnesen H, et al. Cigarette smoking represses expression of cytokine IL-12 and its regulator miR-21-An observational study in patients with coronary artery disease[J]. Immunobiology, 2017, 222(2):169-175.
- 11 沈艳, 顾霞, 富玲, 等. 新疆不同民族 IL-6 和 IL-10 基因多态性[J]. 广东医学, 2017, 38(14):2158-2160, 2164.
- 12 孙亚召, 孙东旭, 黄淑田, 等. 超敏 C 反应蛋白和胱抑素 C 与冠心病的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(1):60-62.
- 13 Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2007, 117(3):333-339.
- 14 倪悦, 钱志宏, 李银福, 等. IL-10-819C/T 基因多态性与急性心肌梗死的关系[J]. 江苏医药, 2016, 42(6):712-714.
- 15 Aithal GP, Craggs A, Day CP, et al. Role of polymorphisms in the interleukin-10 gene in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2001, 46(7):1520-1525.
- 16 Trompet S, Pons D, DE Craen AJ, et al. Genetic variation in the interleukin-10 gene promoter and risk of coronary and cerebrovascular events: the PROSPER study[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1100:189-198.
- 17 Zedan M, Settin A, Farag MK, et al. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children[J]. Allergy Asthma Proc, 2008, 29(3):268-273.
- 18 Kim KW, Lee KE, Hong JY, et al. Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma [J]. Lung, 2011, 189(5):417-423.
- 19 Yu GI, Cho HC, Cho YK, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease[J]. Inflamm Res, 2012, 61(8):899-905.
- 20 Ouma C, Davenport GC, Were T, et al. Haplotypes of IL-10 promoter variants are associated with susceptibility to severe malarial anemia and functional changes in IL-10 production[J]. Hum Genet, 2008, 124(5):515-524.