

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.011

· 临床研究 ·

IL-10基因1082A>G位点多态性与非霍奇金淋巴瘤易感性的Meta分析

张玲¹, 姚亚洲¹, 叶彦军² (1. 宝鸡市中心医院 血液风湿科, 陕西 宝鸡 721008; 2. 宝鸡市人民医院 普通外科, 陕西 宝鸡 721000)

[摘要] **目的:** 用Meta分析法评价IL-10基因1082A>G位点的多态性与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)易感性的相关性。**方法:** 利用计算机检索PubMed、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库,检索日期自各数据库建库到2017年1月止,全面检索IL-10基因1082A>G位点的多态性与NHL易感性的病例对照研究文献,采用STATA 12.0统计软件进行Meta分析。**结果:** 最终纳入16篇病例对照研究文献进行Meta分析,共计4 718例NHL和3 877例对照。分析结果显示,IL-10基因1082A>G位点在等位基因模型(A vs G: $OR=1.12$, 95% $CI=1.04\sim 1.21$)、共显性模型(AA vs AG: $OR=1.27$, 95% $CI=1.06\sim 1.52$)、相加模型(AA vs GG: $OR=1.22$, 95% $CI=1.06\sim 1.40$)和显性模型(AA vs AG + GG: $OR=1.29$, 95% $CI=1.08\sim 1.53$)下与NHL易感性有关;而在隐性模型(GG vs AA + AG: $OR=1.11$, 95% $CI=0.92\sim 1.34$)与NHL易感性无关。**结论:** IL-10基因1082A>G位点多态性可能与NHL的易感性相关。

[关键词] 非霍奇金淋巴瘤;白细胞介素-10;基因多态性;Meta分析

[中图分类号] R737.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)09-0851-06

Interleukin-10 1082 A>G polymorphism and non-Hodgkin lymphoma susceptibility: a Meta-analysis

ZHANG Ling¹, YAO Yazhou¹, YE Yanjun² (1. Department of Hematology and Rheumatology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi, China; 2. Department of General Surgery, Baoji People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the association between interleukin-10(IL-10) 1082 A>G polymorphism and non-Hodgkin lymphoma (NHL) susceptibility using Meta-analysis. **Methods:** Case-control studies about interleukin-10 (IL-10) 1082 A>G polymorphism and NHL susceptibility were searched in PubMed, EMBASE, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Science and Technology Academic Journal, Chinese Journal Full-text Database and Wanfang Database from their inception to January 2017. Meta-analysis was performed using STATA 12.0 software. **Results:** A total of 16 case-control studies were included in this Meta-analysis, including 4 718 cases and 3 877 controls. There was association between IL-10 1082 A>G polymorphism and NHL susceptibility in allelic genetic model (A vs G: $OR=1.12$, 95% $CI=1.04-1.21$), codominant model (AA vs AG: $OR=1.27$, 95% $CI=1.06-1.52$), additive model (AA vs GG: $OR=1.22$, 95% $CI=1.06-1.40$) and dominant model (AA vs AG+GG: $OR=1.29$, 95% $CI=1.08-1.53$), but no association with NHL susceptibility in recessive model (GG vs AA+AG: $OR=1.11$, 95% $CI=0.92-1.34$). **Conclusion:** IL-10 1082 A>G polymorphism may be associated with NHL Susceptibility.

[Key words] non-Hodgkin lymphoma; interleukin-10(IL-10); genetic polymorphism; meta-analysis

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(9): 913-925. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.09.006]

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是淋巴和造血系统常见的恶性肿瘤,全球每年约有355 900例患者被诊断为NHL^[1]。有证据表明,机体免疫系统受损在NHL的发生发展中扮演了重要角色。IL-10是一种抗炎细胞因子,也是一种重要的多效免疫调节细胞因子,在肿瘤免疫调节方面起重要

作用^[2]。IL-10通过抑制Th1细胞、INF- γ 和IL-2使得肿瘤免疫监视系统受损,促进肿瘤生长,抑制肿瘤细

[基金项目]

[作者简介] 张玲(1981-),女,硕士,主治医师,主要从事血液风湿病的诊断与治疗研究,E-mail: 15091609626@163.com

[通信作者]

胞的凋亡,在淋巴瘤的发生发展中起着十分重要的作用^[3]。有研究^[4]证实,IL-10表达水平与淋巴瘤的疗效及预后密切相关。IL-10基因多态性可能改变转录因子的特异性识别,从而影响基因转录子的活性和细胞因子的生成^[5]。其中,IL-10基因1082A>G位点是最常见的多态性位点之一。IL-10基因1082A>G位点多态性可能和NHL的易感性密切相关,但是这些研究结果存在着不一致性。本研究通过收集多家公共数据库文献资料,采用Meta分析的方法定量评价IL-10基因1082A>G位点多态性和NHL易感性的相关性,旨在为NHL的基础研究提供高级别的证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索以下数据库:PubMed、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库及万方数据库,各数据库检索日期均从开始建库到2017年1月。全面检索IL-10基因1082A>G位点多态性与NHL易感性的病例对照研究。英文检索词为non-Hodgkin lymphoma、NHL、interleukin-10 or IL-10和polymorphism;中文检索词为淋巴瘤、基因多态性和白介素-10。

1.2 病例纳入和排除标准

本研究类型为病例对照研究。纳入标准:(1)公开发表的IL-10基因1082A>G位点多态性与NHL易感性的相关文献,病例组为确诊的NHL患者,对照组为健康人群,年龄、种族不限;(2)研究设计为病例对照研究;(3)文献报道了基因多态性的分布频数;(4)对照组群体中基因型分布符合遗传平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。排除标准:重复报告、综述、个案报道及数据不全的文献。

1.3 文献筛选、资料提取及偏倚风险评价

由两位研究者独立进行文献筛选,排除明显不符合纳入排除标准的研究,对可能符合纳入排除标准的研究通过阅读全文来确定,对于难以确定是否纳入的研究,通过小组讨论解决分歧,按照预先设计的资料提取表,独立进行资料提取,并交叉核对资料提取的结果。资料提取内容主要包括:纳入研究的基本特征,包括第一作者、发表时间、国家、样本量、基因型频数、基因型检测方法。采用NOS量表(Newcastle-Ottawa Scale)评价纳入研究的偏倚风险^[6]。

1.4 统计学处理

采用STATA 12.0软件进行统计分析。若 $P>0.05$ 则认为对照组基因型符合HWE。采用卡方检验和 I^2 统计量对纳入研究进行异质性检验,若纳入文献间

无统计学异质性时($I^2<50\%$, $P>0.05$)采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。分别计算IL-10基因1082A>G位点多态性在各种模型下与NHL的比值比(odd ratio, OR)及其95%的可信区间(confidence intervals, CI)。多种类型包括等位基因模型(A vs G),共显性模型(AA vs AG),相加模型(GG vs AA),显性模型(AA vs GG + AG)和隐性模型(GG vs AG + AA)。同时,基于种族、NHL的种类进行亚组分析。采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,观察该项研究对合并效应量的影响。通过绘制Begg漏斗图和Egger回归图检测纳入文献的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入16篇病例对照研究文献

初检获得相关文献363篇,采用EndNote软件剔除重复文献62篇,通过阅读题目和摘要剔除文献221篇,根据纳入和排除标准阅读全文后剔除文献64篇。最终纳入16篇病例对照研究(图1),其中实验组共纳入4 718例NHL患者,对照组共纳入3 877例健康志愿者。纳入文献中2篇的研究对象为中国人,11篇的研究对象为高加索人群。通过NOS量表进行质量评价,提示这16篇研究均属于高质量的病例对照研究(NOS得分均 ≥ 5 分),且其对照组的基因型均符合HWE($P>0.05$)。纳入的16篇文献的基本特征见表1。

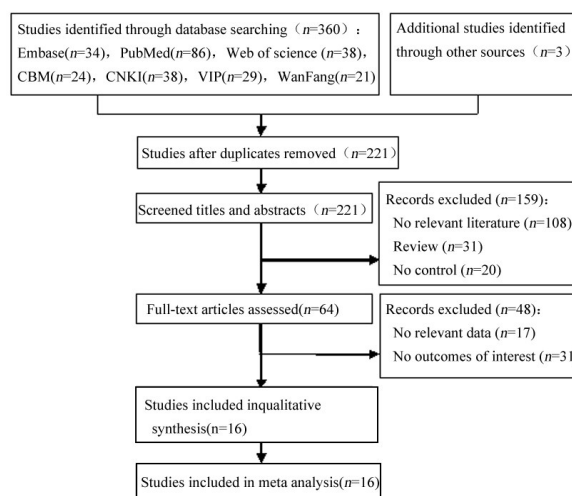


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

2.2 各基因模型与NHL易感性的关系

Meta分析结果显示:IL-10基因1082A>G位点在等位基因模型(A vs G: OR=1.12, 95%CI为1.04~1.21)、共显性模型(AA vs AG: OR=1.27, 95%CI为1.06~1.52)、相加模型(AA vs GG: OR=1.22, 95%CI

为 1.06~1.40) 和显性模型 (AA vs AG+GG: $OR=1.29$, $95\%CI$ 为 1.08~1.53) 下与 NHL 易感性有关; 而 *IL-10* 基因 1082A>G 位点在隐性模型 (GG vs AA+AG: $OR=1.11$, $95\%CI$ 为 0.92~1.34) 与 NHL 易感性无关 (图 2)。

表 1 纳入研究文献的基本情况

Tab. 1 Basic characteristics of included literatures

First author(year)	Country	Ethnicity	Genotype method	HWE	Sample size	NOS score
					Case/control	
Cunningham(2003) ^[6]	Australia	Caucasian	SSOP	1.00	109/164	8
Maranda(2004) ^[7]	France	Caucasian	PCR-RFLP	0.21	199/112	8
Berglund(2005) ^[8]	Sweden	Caucasian	PCR-RFLP	0.25	244/195	6
Guzowski(2005) ^[9]	USA	Mixed	Taqman	0.50	17/25	7
Nieters(2006) ^[10]	Germany	Caucasian	PCR-RFLP	0.06	664/660	8
Persico(2006) ^[11]	Italy	Caucasian	PCR-RFLP	0.40	250/110	8
Lan(2006) ^[12]	USA	Mixed	Taqman	0.39	510/597	7
Purdue(2007) ^[13]	USA	Mixed	Taqman	0.44	524/475	9
Maranda(2007) ^[14]	France	Caucasian	PCR-AS	0.39	175/112	7
Kube(2008) ^[15]	Germany	Caucasian	Taqman	0.40	500/236	8
Andric(2009) ^[16]	USA	Caucasian	PCR-SSP	0.19	48/85	7
Liu(2012) ^[17]	China	Asain Caucasian	PCR-RFLP Taqman	0.145	512/500	7
Ramkumar(2012) ^[18]	UK			0.06	61/96	6
Xiong(2013) ^[19]	China	Asain	PCR-RFLP	0.42	624/363	7
Lech-Maranda(2013) ^[20]	Poland	Caucasian	Taqman	0.22	290/192	8
Talaat(2014) ^[21]	Egypt	Caucasian	PCR-SSP	0.36	100/119	7

SSOP: Sequence specific oligo probing; RFLP: Restriction fragment length polymorphism; PCR: Polymerase chain reaction; SSP: Sequence-specific primer; PCR-AS: Allele-specific PCR

按照种族进行亚组分析, Meta 分析结果显示, 在高加索人群中, *IL-10* 基因 1082A>G 位点在各种模型下均与 NHL 易感性无关; 而在除高加索以外的人群中, *IL-10* 基因 1082A>G 位点均与 NHL 易感性有关(表 2)。

按照 NHL 的种类进行亚组分析, 分为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 和其他类型的 NHL, Meta 分析结果显示: *IL-10* 基因 1082A>G 位点基因多态性在各种模型下均与 DLBCL 的易感性无关; *IL-10* 基因 1082A>G 位点多态性在各种模型下与其他类型 NHL 的易感性有关(表 2)。

2.3 Meta 分析结果稳定性较好

逐一剔除单个研究对剩余研究再次进行 Meta 分析, 以找出影响合并效应量的主要文献。敏感性分析结果与原 Meta 分析结果一致, 剩余研究间异质性未见明显改变, 提示本研究 Meta 分析结果稳定性较好(图 3)。

2.4 各遗传模型文献无发表偏倚

采用漏斗图和 Begg 秩相关法在各遗传模型分别对发表偏倚进行量化分析, 结果提示均未见发表偏

倚。其中等位基因模型 (G vs A) 的 P 值为 0.137, 其 Begg 漏斗图见图 4。

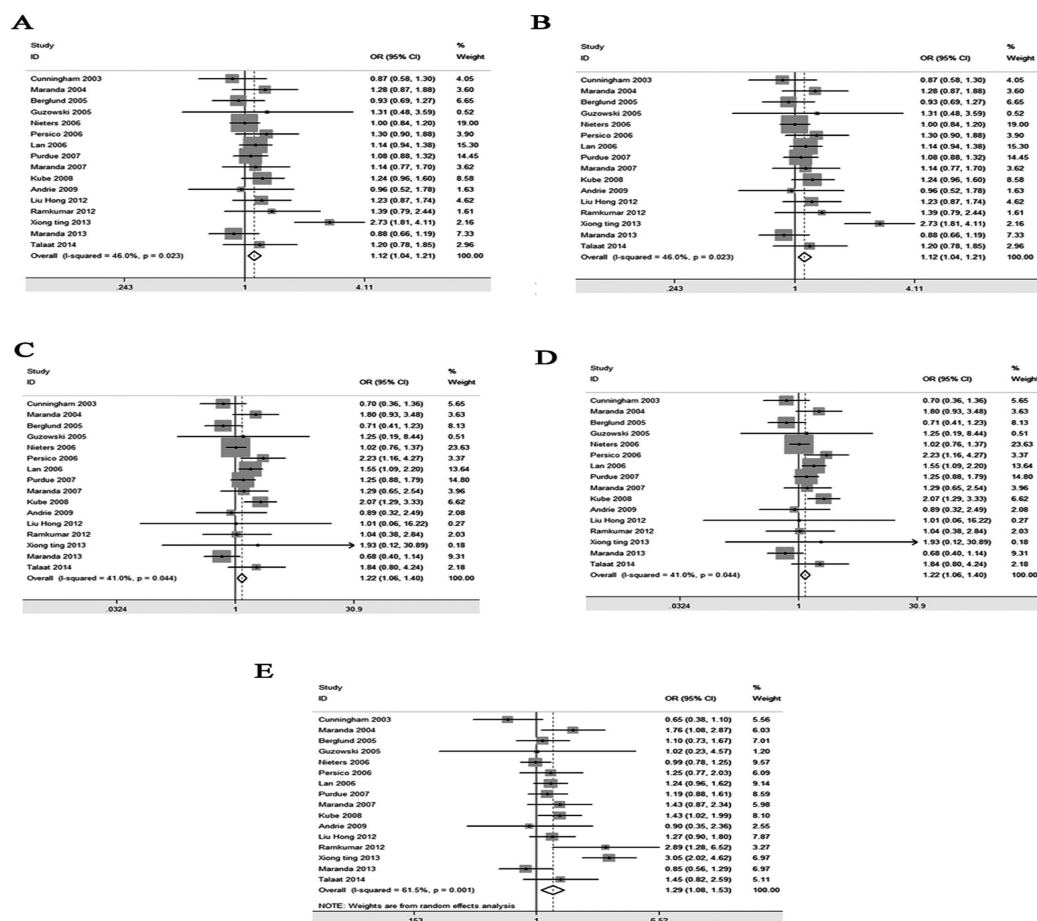
3 讨论

NHL 是发生于免疫系统的一种恶性肿瘤, 近年来其发病率呈逐年上升的趋势。有研究^[20]表明, NHL 的发生与病毒感染、遗传易感性、环境因素及免疫功能异常等密切相关。免疫调节失衡是 NHL 发生发展的重要机制之一, 肿瘤免疫调控相关基因的表达异常可能会影响机体的免疫功能, 进而影响 NHL 的发生发展^[21]。IL-10 作为抗炎因子首次于 1989 年发现, 其后还发现 IL-10 是一种重要的免疫调节因子, 具有免疫抑制和免疫刺激的双重作用^[17]。一方面, IL-10 通过抑制抗原提呈细胞(APC)的功能, 抑制 T 细胞的活化和免疫应答产生抑制因子, 诱导肿瘤免疫逃逸, 促进恶性肿瘤进展和转移; IL-10 还可以抑制肿瘤相关炎症, 提高机体抗肿瘤作用^[22]。另一方面, IL-10 还可以活化 NK 细胞和肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞, 提高 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的细胞毒性活性, 提高机体肿瘤杀伤效应, 抑制肿瘤的发展及转移^[22]。IL-10 的双向免疫调控作用为 NHL 肿瘤免疫治疗提供了新的思

路与方向,对IL-10生物学功能的深入研究将有利于人们对NHL肿瘤免疫的认识。

越多越多的证据^[18]表明,抑癌基因、癌基因、DNA修复基因、免疫功能调节基因和代谢酶相关基因在NHL的发生发展有重要作用,这些基因的多态性可以影响NHL的易感性和治疗效果。IL-10是一种由Th2淋巴细胞分泌的一种活性物质,可抑制Th1细胞的激活,通过调节巨噬细胞和单核细胞的功能来抑制T细胞和NK细胞分泌细胞因子,在NHL肿瘤

免疫中发挥了重要作用^[19]。IL-10基因位于1号染色体上,有研究^[15]表明IL-10的启动子区域有3个单核苷酸多态性位点包括:-1082A>G、-819C>T和-592C>A,而-1082A>G位点由A突变为G会显著增加IL-10的表达。IL-10基因多态性与NHL的发病风险之间的相关性有待明确,但越来越多的研究^[4]表明,IL-10参与了NHL的发生发展,其表达水平与NHL的治疗效果及预后有关联。



A: A vs G; B: AA vs AG; C: AA vs GG; D: AA vs AG+GG; E: GG vs AA+AG

图2 IL-10基因1082A>G位点基因多态性与NHL的Meta分析

Fig. 2 Meta-analysis of IL-10 gene 1082 A>G polymorphism and NHL susceptibility

表2 IL-10基因1082A>G位点多态性与NHL的亚组分析

Tab. 2 Subgroup-analysis of IL-10 gene 1082 A>G polymorphism and NHL susceptibility

Study	A vs G	AA vs AG	AA vs GG	AA vs AG+GG	GG vs AA+AG
Total (n=16)	1.12(1.04-1.21)	1.27(1.06-1.52)	1.22(1.06-1.40)	1.29(1.08-1.53)	1.11(0.92-1.34)
Ethnicity					
Caucasian (n=10)	1.07(0.97-1.17)	1.17(0.96-1.42)	1.17(0.89-1.55)	1.19(0.98-1.45)	1.06(0.82-1.37)
Other (n=6)	1.22(1.01-1.82)	1.48(1.00-2.20)	1.28(1.09-1.78)	1.48(1.04-2.11)	1.26(1.03-1.54)
Cancer type					
DLBCL (n=3)	1.00(0.81-1.24)	1.14(0.65-1.99)	0.95(0.52-1.73)	1.09(0.64-1.84)	0.85(0.63-1.16)
Other (n=13)	1.19(1.04-1.35)	1.30(1.06-1.58)	1.30(1.06-1.60)	1.33(1.10-1.61)	1.18(1.04-1.34)

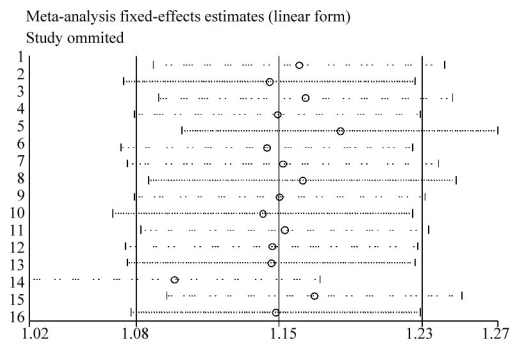


图3 *IL-10* 基因 1082A>G 位点基因多态性与 NHL 易感性的敏感性分析

Fig. 3 Sensitivity-analysis of *IL-10* gene 1082 A>G polymorphism and NHL susceptibility

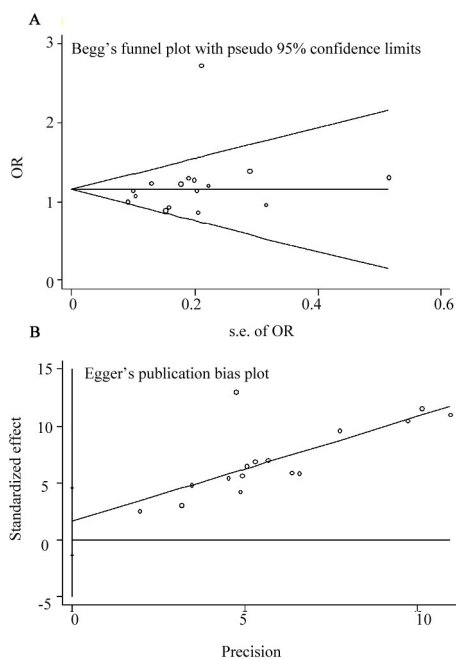


图4 等位基因模型的 Begg 漏斗图(A)和 Egger 回归图(B)
Fig. 4 The Begg funnel plots (A) and the Egger regression plots (B) under the allele model

本研究 Meta 分析结果显示, *IL-10* 基因 1082A>G 位点多态性在等位基因模型、共显性模型、相加模型和和显性模型下均与 NHL 的易感性具有相关性。刘宏等^[17]采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应 (PCR-RFLP) 技术检测 512 例 NHL 患者和 500 例健康对照者 *IL-10* 启动子区-1082A>G 位点的基因型, 结果显示中国汉族人群中 *IL-10* 基因-1082A>G 位点多态性与 NHL 发病风险无相关性。熊婷等^[19]检测 363 例 NHL 患者和 624 例健康对照者中 *IL-10* 基因 1082 基因型的分布, 结果显示 *IL-10* 基因 1082A>G 位点的基因多态性与 NHL 患者的病理类型、临床分期及疾病进展之间均无相关性, 但是与 NHL 易感性

有相关性。NHL 是一种高度异质性肿瘤, 其发病机制非常复杂尚未阐明, NHL 的发生受患者年龄、性别、种族、家族史、环境因素(如 EB 病毒感染)、营养状况及生活方式等影响, 再者, NHL 的各个亚型都有着不同的危险因素, 这在一定程度上都影响了本研究结果的内在真实性。本研究亚组分析结果也显示: *IL-10* 基因-1082A>G 位点多态性在各种模型下均与 DLBCL 发病风险无相关, 却与其他类型的 NHL 的易感性相关, 提示 NHL 的易感性与肿瘤的亚型密切相关; *IL-10* 基因-1082A>G 位点多态性在各种模型下均与高加索人群 NHL 发病风险无相关, 提示 NHL 的易感性与种族密切相关。因此, 该结论尚需高质量大样本的研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 2(65): 87-108. DOI:10.3322/caac.21262.
- [2] SHOUVAL D S, EBENS C L, MURCHIE R, et al. Large B-cell lymphoma in an adolescent patient with interleukin-10 receptor deficiency and history of infantile inflammatory bowel disease[J/OL]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 1(63): e15-e17[2017-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4605893/>. DOI:10.1097/MPG.0000000000000532.
- [3] KIM M K, YOON K A, PARK E Y, et al. Interleukin-10 polymorphisms in association with prognosis in patients with B-cell lymphoma treated by R-CHOP[J]. Genomics Inform, 2016, 4(14): 205-210. DOI:10.5808/GI.2016.14.4.205.
- [4] WANG H, WANG L, WUXIAO Z, et al. Increased serum levels of interleukin-10 predict poor prognosis in extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients receiving asparaginase-based chemotherapy [J/OL]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 2589-2599 [2017-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576888/>. DOI:10.2147/OTT.S91077.
- [5] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 9(25): 603-605. DOI:10.1007/s10654-010-9491-z.
- [6] CUNNINGHAM L M, CHAPMAN C, DUNSTAN R, et al. Polymorphisms in the interleukin 10 gene promoter are associated with susceptibility to aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2003, 2(44): 251-255. DOI:10.1080/1042819021000035590.
- [7] LECH-MARANDA E, BASEGGIO L, BIENVENU J, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms influence the clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2004, 9(103): 3529-3534. DOI:10.1182/blood-2003-06-1850.
- [8] BERGLUND M, THUNBERG U, ROOS G, et al. The interleukin-10 gene promoter polymorphism (-1082) does not correlate with clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2005, 12(105): 4894-4895. DOI:10.1182/blood-2004-12-4814.

- [9] GUZOWSKI D, CHANDRASEKARAN A, GAWEL C, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 by denaturing high-performance liquid chromatography [J/OL]. *J Biomol Tech*, 2005, 2(16): 154-166 [2017-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291722/>.
- [10] NIETERS A, BECKMANN L, DEEG E, et al. Gene polymorphisms in Toll-like receptors, interleukin-10, and interleukin-10 receptor alpha and lymphoma risk[J]. *Genes Immun*, 2006, 8(7): 615-624. DOI:10.1038/sj.gene.6364337.
- [11] PERSICO M, CAPASSO M, PERSICO E, et al. Interleukin-10-1082 GG polymorphism influences the occurrence and the clinical characteristics of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2006, 6(45): 779-785. DOI:10.1016/j.jhep.2006.07.026.
- [12] LAN Q, ZHENG T, ROTHMAN N, et al. Cytokine polymorphisms in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2006, 10(107): 4101-4108. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4160.
- [13] PURDUE M P, LAN Q, KRICKER A, et al. Polymorphisms in immune function genes and risk of non-Hodgkin lymphoma: findings from the New South Wales non-Hodgkin lymphoma study[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 3(28): 704-712. DOI: 10.1093/carcin/bgl200.
- [14] LECH-MARANDA E, BASEGGIO L, CHARLOT C, et al. Genetic polymorphisms in the proximal IL-10 promoter and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 11(48): 2235-2238. DOI:10.1080/10428190701615926.
- [15] KUBE D, HUA T D, VON BONIN F, et al. Effect of interleukin-10 gene polymorphisms on clinical outcome of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an exploratory study[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 12(14): 3777-3784. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-5182.
- [16] ANDRIE E, MICHOS A, KALAMPOKI V, et al. Genetic variants in immunoregulatory genes and risk for childhood lymphomas[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 4(83): 334-342. DOI:10.1111/j.1600-0609.2009.01288.x.
- [17] 刘宏, 安琨, 郑劲松, 等. 白细胞介素-10启动子区基因多态性与非霍奇金淋巴瘤相关性的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(16): 1208-1211. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2012.16.001.
- [18] RAMKUMAR H L, SHEN D F, TUO J, et al. IL-10 -1082 SNP and IL-10 in primary CNS and vitreoretinal lymphomas[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 10(250): 1541-1548. DOI:10.1007/s00417-012-2037-1.
- [19] 熊婷, 肖琦, 陈小琼, 等. 白介素-10基因多态性与湖北汉族人群非霍奇金淋巴瘤患者发病的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 12(12): 2811-2814. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2013.12.57.
- [20] LECH-MARANDA E, MLYNARSKI W, GRZYBOWSKA-IZYDORCZYK O, et al. Polymorphisms of TNF and IL-10 genes and clinical outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 3(52): 287-296. DOI:10.1002/gcc.22028.
- [21] TALAAT R M, ABDEL-AZIZ A M, EL-MAADAWY E A, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphism and risk of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)[J/OL]. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2014, 1(15): 7-13[2017-04-10]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2013.09.001>. DOI:10.1016/j.ejmhg.2013.09.001.
- [22] 王佳丽, 刘丽华. IL-10对肿瘤免疫双向调节的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(2): 130-134. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.022.

[收稿日期] 2017-04-08

[修回日期] 2017-06-19

[本文编辑] 党瑞山