

## Meta分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000091

# TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与慢性牙周炎易感性关系的 Meta 分析

钱利菊<sup>1</sup>,熊亚林<sup>1</sup>,刘琴<sup>2</sup>,秦朴<sup>1</sup>,杜跃华<sup>1</sup>

(1. 重庆医科大学附属口腔医院正畸科、重庆市口腔疾病与生物医学研究中心,重庆 400015;

2. 重庆医科大学公共卫生与管理学院妇幼保健与儿童少年卫生学教研室,重庆 400016)

**【摘要】目的:**探讨肿瘤坏死因子- $\alpha$ -308(tumor necrosis factor- $\alpha$ -308, TNF- $\alpha$ -308)基因多态性与慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)易感性的关系。**方法:**计算机检索 PubMed、EMbase、CNKI、CBM、VIP 和万方数据,检索时限均为建库至 2013 年 10 月。按照纳入与排除标准筛出关于 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与 CP 易感性相关的病例-对照研究或队列研究。对纳入研究采用 Newcastle-Ottawa 量表进行质量评价。采用 RevMan 5.2.0 和 Stata 12.0 软件进行统计分析。**结果:**共纳入 18 个研究,1 420 例 CP 患者,1 538 例健康对照。Meta 分析结果显示:①TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与 CP 相关性:等位基因遗传模型 A vs. G ( $OR=1.05, 95\%CI=0.83\sim 1.34, P=0.68$ )、加性遗传模型 AA vs. GG ( $OR=1.35, 95\%CI=0.78\sim 2.34, P=0.28$ )、显性遗传模型 AA+AG vs. GG ( $OR=1.02, 95\%CI=0.79\sim 1.33, P=0.88$ )、隐性遗传模型 AA vs. AG+GG ( $OR=1.42, 95\%CI=0.82\sim 2.45, P=0.21$ );②以人种、严重程度、吸烟情况为亚组进行分层分析,结果显示 TNF- $\alpha$ -308 位点的多样性在不同人群中也无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论:**现有证据显示, TNF- $\alpha$ -308 基因多态性可能与 CP 易感性无关。由于纳入研究数量有限,上述结论尚需开展更多高质量、大样本的随机对照试验加以验证。

**【关键词】**慢性牙周炎;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;多态性;Meta 分析**【中图分类号】**R181.23;R392.2;R781.42**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-10-08

## TNF- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism and risk of chronic periodontitis: a Meta analysis

Qian Liju<sup>1</sup>, Xiong Yalin<sup>1</sup>, Liu Qin<sup>2</sup>, Qin Pu<sup>1</sup>, Du Yuehua<sup>1</sup>

(1. Department of Orthodontics, the Affiliated Stomatology Hospital, Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory for Oral Diseases and Biomedical Sciences; 2. Department of Maternal Care & Child and Adolescents Health, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the association between TNF- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism and the risk of chronic periodontitis (CP). **Methods:** A Meta analysis was performed to analyze the association between TNF- $\alpha$ -308 gene polymorphism and the risk of CP. Studies on correlation between TNF- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism and susceptibility to CP were systematically retrieved from PubMed, Embase, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data. Academic level of studies included in this article was assessed according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Meta analysis was carried out using the Review Manager (version 5.2.0) and Stata (version 12.0). **Results:** A total of 18 case-control studies (1 420 cases, 1 538 controls) were included in this Meta analysis. The results showed no statistically significant difference in all genotype models between CP cases and controls: allele genetic model A vs. G ( $OR=1.05, 95\%CI=0.83$  to  $1.34, P=0.68$ ), additive genetic model AA vs. GG ( $OR=1.35, 95\%CI=0.78$  to  $2.34, P=0.28$ ), dominant model AA+AG vs. GG ( $OR=1.02, 95\%CI=0.79$  to  $1.33, P=0.88$ ), recessive model AA vs. AG+GG ( $OR=1.42, 95\%CI=0.82$  to  $2.45, P=0.21$ ). In the subgroup analysis by ethnicity, severity and smoking status, no statistically differences was found between CP cases and controls ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** TNF- $\alpha$ -308G/A gene polymorphism may not be a risk factor of CP. Due to the limited quantity of the included studies; further studies are needed to validate the above conclusion.

**【Key words】**chronic periodontitis; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; polymorphism; Meta analysis

作者介绍:钱利菊, Email: 562758289@qq.com,

研究方向:口腔正畸学。

通信作者:杜跃华, Email: dyh9119@163.com。

基金项目:重庆市卫生局资助项目(编号:2012-1-055)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000091.html>

牙周炎是牙周支持组织发生炎症性破坏的一种口腔疾病,可分 2 大类:慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)和侵袭性牙周炎<sup>[1]</sup>。其中,CP 又称为成人牙周炎,是最为常见的一类牙周炎,发病率为 10%~15%,是成人失牙的主要原因<sup>[2]</sup>。其病因一直是大家讨论和关注的焦点。CP 是一种多因素的感染性疾病,某些遗传因素可增强宿主对牙周病的易感性,并改变宿主对微生物的反应,从而决定疾病的进展和严重程度<sup>[3-4]</sup>。目前已有大量关于单核苷酸多态性和 CP 易感性关系的研究<sup>[5-8]</sup>。其中,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )基因启动子区多个位点的多态性与 CP 易感性的关系备受关注,-308G/A 位点多态性是被研究最多的位点之一<sup>[9]</sup>。虽然已有多个研究涉及-308G/A 位点多态性和 CP 发生风险之间的关系,但尚无统一结论<sup>[10-27]</sup>。本文利用已发表的研究进行 Meta 分析,以阐明 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与 CP 易感性之间是否存在关联。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

采用题名或关键词检索,MeSH 词作为补充检索,首先以“Periodontal Disease OR Chronic Periodontitis OR Periodontitis”、“Tumor Necrosis Factor OR TNF OR Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  OR TNF- $\alpha$ ”、“Polymorphism OR Mutation OR Variant”为关键词检索 Cochrane Library、PubMed 和 EMBASE 等英文数据库;同时以慢性牙周炎 OR 牙周炎 OR 牙周病、肿瘤坏死因子- $\alpha$  OR TNF- $\alpha$ 、基因多态性 OR 基因多样性 OR 基因突变为关键词检索 CNKI、CBM、维普、万方等中文数据库。检索时限均为从建库至 2013 年 10 月。此外,还追踪检索纳入文献的参考文献,并手工检索学术会议、报刊文献等。文献限中文和英文。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①关于 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性和 CP 易感性的研究;②病例-对照研究及队列研究;③有明确的 CP 诊断标准;④提供等位基因或基因型数据,有或可计算比值比(odds ratio, OR)值及 95% 可信区间(confidence interval, CI);⑤对照组为正常健康人群。

排除标准:①未设立对照组的研究;②多态性位点的基因型分布频数具体数据描述不清的研究;③病例组均为 CP 伴有某种全身疾病的患者的研究;④对照组基因型分布不满足 Hardy-Weinber(H-W)定律的研究。

### 1.3 资料提取

研究人员制定统一标准的数据提取表,由 2 位研究人员按照制定好的提取表独立提取关键信息,并交叉核对,意见不一致时经讨论或参考第三方解决。资料不全的原始数据,尽全力与作者联系,以获得完善的资料,若仍不能获得者,则

将此研究排除。提取内容主要包括以下信息:第一作者姓名、出版年份、国家、种族、年龄、性别、吸烟与否、严重程度、对照来源、病例组和对照组的总人数、基因型分布及其频率、对照组是否符合 H-W 定律( $P < 0.05$  认为不符合 H-W 平衡)。

### 1.4 文献质量评价

对纳入文献的质量评价采用基于非随机对照研究的评价量表(Newcastle-Ottawa 量表)<sup>[9]</sup>进行评分,该量表满分为 9 分,分别从病例组和对照组的定义和选择、二者的可比性、暴露的确定 3 方面进行评分(文献质量评分  $\geq 7$  分为高质量)。

### 1.5 统计分析

研究间的异质性检验采用 Q 检验和  $I^2$  统计量, $P < 0.1$  和(或) $I^2 > 50\%$  提示异质性明显。若异质性小,则选择固定效应模型进行 Meta 分析,反之,则选择随机效应模型。分别根据等位基因遗传模型、加性遗传模型、显性遗传模型和隐性遗传模型计算 OR 值及其 95% CI,此外,按种族、严重程度、吸烟情况进行亚组分析。由于在纳入文献时已排除低质量和不符合 H-W 平衡的研究,故敏感性分析为依次排除单个文献后重新进行 Meta 分析,估计综合效应大小。运用 Egger 检验和 Begg 检验评估发表偏倚。统计分析均采用 RevMan 5.2.0 和 Stata 12.0 软件完成。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

初检出文献 173 篇,查重后剩余 101 篇,通过阅读全文和摘要,排除 62 篇不符合纳入标准的文献,进一步阅读全文,因与本研究无相关性排除 12 篇文献,剩下 27 篇文献中,有 2 篇文献未报告有用的数据而被排除,另 7 篇文献的对照组基因型数据并不总是满足 H-W 定律也被排除,因此最终纳入 18 篇文献<sup>[10-27]</sup>的 18 个病例-对照研究。其中,研究对象中 7 个<sup>[10-16]</sup>为高加索人种,3 个<sup>[17-19]</sup>为混合人种,7 个<sup>[20-26]</sup>为亚洲人,1 个<sup>[27]</sup>人种信息不明。其中亚洲人中 6 个<sup>[20-25]</sup>为中国人,中国人中 4 个<sup>[20-23]</sup>为汉族人种。同时,关于疾病的严重程度,有 8 个<sup>[10-12, 18, 22-25]</sup>研究涉及重度 CP,4 个<sup>[11, 18, 22, 25]</sup>涉及轻中度 CP。此外,有 5 个<sup>[10, 18, 24-25, 27]</sup>研究针对非吸烟患者进行了相关的分析。关于对照组来源,有 8 个<sup>[15, 17-23, 25]</sup>研究为医院来源,8 个<sup>[10-14, 26-27]</sup>为社区来源,其余 2 个<sup>[16, 24]</sup>对照来源不详。纳入研究的基本特点见表 1,CP 组和对照组的 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性的基因型和等位基因分布以及对照组 H-W 值见表 2。

### 2.2 文献质量评价

结果显示:各纳入研究关于 CP 的诊断均交待准确、基因检测方法合理、相关数据完整、分组匹配较好、组间可比性较好、样本较充足。因此,整体来说纳入研究的质量良好。

### 2.3 TNF- $\alpha$ 基因-308G/A 位点多态性与 CP 易感性的关系

本研究纳入的 18 个研究共有 1 420 例 CP 患者,1 538 例健康对照人群。由于纳入的原始研究主要集中评价 TNF- $\alpha$ -308G/A 位点在等位基因遗传模型下(A vs. G)其多态性与 CP 的关系,因此本研究首先进行等位基因遗传模型下的 Meta 分析。异质性检验发现,纳入本 Meta 分析的 18 个研究间存

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Main characteristics of studies included in the Meta analysis

第一作者	年份	地区	种族	男女比例		年龄(岁)		吸烟与否		对照来源
				病例	对照	病例	对照	病例	对照	
Donati <sup>[10]</sup>	2005	Sweden	Caucasian	32/28	15/24	54.5 ± 8.5	47.8 ± 13.9	是	是	PB
Fassmann <sup>[11]</sup>	2003	Czech	Caucasian	67/65	55/59	42.7 ± 7.5	47.8 ± 13.9	是	是	PB
Galbraith <sup>[12]</sup>	1999	USA	Caucasian	6/14	-	46.8 ± 8.9	-	是	是	PB
Gillian <sup>[13]</sup>	1998	USA	Caucasian	15/17	15/17	43.8 ± 0.11	26~61	-	-	PB
Sakellari <sup>[14]</sup>	2006	Greek	Caucasian	27/29	44/46	50.7 ± 9.2	43.9 ± 1.2	是	是	PB
Schulz <sup>[15]</sup>	2008	Germany	Caucasian	17/37	23/29	48.5 ± 9.8	44.6 ± 11	是	是	HB
Folwaczny <sup>[16]</sup>	2004	Germany	Caucasian	-	-	54 ± 12.4	45 ± 9.5	-	-	-
Graandijk <sup>[17]</sup>	2002	USA	Mixed	38/52	-	42 ± 9.6	-	是	是	HB
Costa <sup>[18]</sup>	2010	Brazil	Mixed	-	-	68	-	否	否	HB
Menezes <sup>[19]</sup>	2010	Brazil	Mixed	-	-	-	-	是	是	HB
孙书昱 <sup>[20]</sup>	2009	中国	汉族	51/56	46/92	53	51	是	是	HB
尹丽媛 <sup>[21]</sup>	2002	中国	汉族	65/59	93/79	44	43.6	是	是	HB
庞若愚 <sup>[22]</sup>	2005	中国	汉族	53/113	32/48	27~60	35~69	否	-	HB
林希鸿 <sup>[23]</sup>	2012	中国	汉族	37/41	-	36~57	-	否	-	HB
南晓红 <sup>[24]</sup>	2004	中国	哈萨克族	33/12	29/56	25~80	25~63	否	否	-
钟良军 <sup>[25]</sup>	2005	中国	维吾尔族	80/53	50/42	21~69	33~70	否	否	HB
Soga <sup>[26]</sup>	2003	Japan	Asian	21/43	41/43	50.5 ± 7.0	42.6 ± 16	是	是	PB
Moreira <sup>[27]</sup>	2009	Brazil	Other	20/47	17/26	25~67	20~70	是	是	PB

注:HB 对照组来源为医院;PB 对照来源为社区;- ,相关文献中未提及

表 2 TNF-α-308G/A 位点基因多态性的基因型分布

Tab.2 Distribution of TNF-α-308G/A polymorphism

作者	年份	病例组			对照组			H-W P 值
		GG	GA	AA	GG	GA	AA	
Donati <sup>[10]</sup>	2005	47	13	0	32	7	0	0.538
Fassmann <sup>[11]</sup>	2003	105	26	1	87	26	1	0.532
Galbraith <sup>[12]</sup>	1999	18	1	0	34	11	0	0.350
Gillian <sup>[13]</sup>	1998	20	12	0	23	9	0	0.354
Sakellari <sup>[14]</sup>	2006	47	8	1	66	24	0	0.144
Schulz <sup>[15]</sup>	2008	37	16	1	34	18	0	0.131
Folwaczny <sup>[16]</sup>	2004	52	27	2	58	22	0	0.154
Graandijk <sup>[17]</sup>	2002	66	21	3	187	71	6	0.807
Costa <sup>[18]</sup>	2010	33	1	4	18	6	3	0.063
Menezes <sup>[19]</sup>	2008	51	17	6	28	17	6	0.196
孙书昱 <sup>[20]</sup>	2009	86	19	2	118	20	0	0.359
尹丽媛 <sup>[21]</sup>	2002	88	32	4	153	19	0	0.443
庞若愚 <sup>[22]</sup>	2005	136	29	1	70	10	0	0.551
林希鸿 <sup>[23]</sup>	2012	55	23	0	47	21	2	0.849
南晓红 <sup>[24]</sup>	2004	39	6	0	72	12	1	0.543
钟良军 <sup>[25]</sup>	2005	109	22	2	78	13	1	0.588
Soga <sup>[26]</sup>	2003	63	1	0	62	2	0	0.899
Moreira <sup>[27]</sup>	2009	44	22	1	29	14	0	0.202

在中度异质性( $I^2=47\%$ ,  $P=0.02$ ),因此采用随机效应模型进行定量分析。结果显示:TNF-α-308G/A 位点等位基因遗传模型下(A vs. G)其多态性与 CP 之间无相关性( $OR=1.05$ ,  $95\% CI=0.83\sim 1.34$ ,  $P=0.68$ )(图 1)。同时,其它 3 种遗传模型下的

Meta 分析亦未发现 TNF-α-308G/A 位点基因多态性与 CP 易感性存在相关性。此外,基于人种的亚组分析同样未发现高加索人、亚洲人等各亚组的 TNF-α-308G/A 位点基因多态性与 CP 易感性有相关性;基于严重程度的亚组分析显示与轻中度、重度 CP 易感性无关;基于吸烟情况的亚组分析结果显示与非吸烟人群的 CP 易感性无关(表 3)。

#### 2.4 敏感性分析

敏感性分析依次排除单个文献重新进行 Meta 分析,结果显示效应量方向未发生改变,表明 Meta 分析结果稳定。

#### 2.5 发表偏倚分析

Begg 秩相关法发现 4 种遗传模型下显示的漏斗图形状对称,提示无明显发表偏倚(图 2)。同时,利用 Egger 回归法进行定量分析的结果与上述结果一致(A vs. G:  $P=0.406$ ; AA vs. GG:  $P=0.054$ ; 显性模型:  $P=0.286$ ; 隐性模型:  $P=0.087$ )。

### 3 讨论

TNF-α 是一种促炎症反应的免疫调节剂,能促进炎症细胞侵入感染部位,导致金属蛋白酶的释放,降解细胞外基质蛋白,促进骨组织吸收及胶原纤维的破坏<sup>[28]</sup>。其基因位于人类 6 号染色体短臂 MHC III 类抗原基因簇区的一段 7 kb 的 DNA 上, TNF-α 核苷酸启动子区的第 308 位点存在鸟嘌呤核苷酸 G 被腺嘌呤核苷酸 A 替代的多态性<sup>[29]</sup>,产生了 3 种不同的基因型:即常见的基因型 TNF-α-308GG,少见

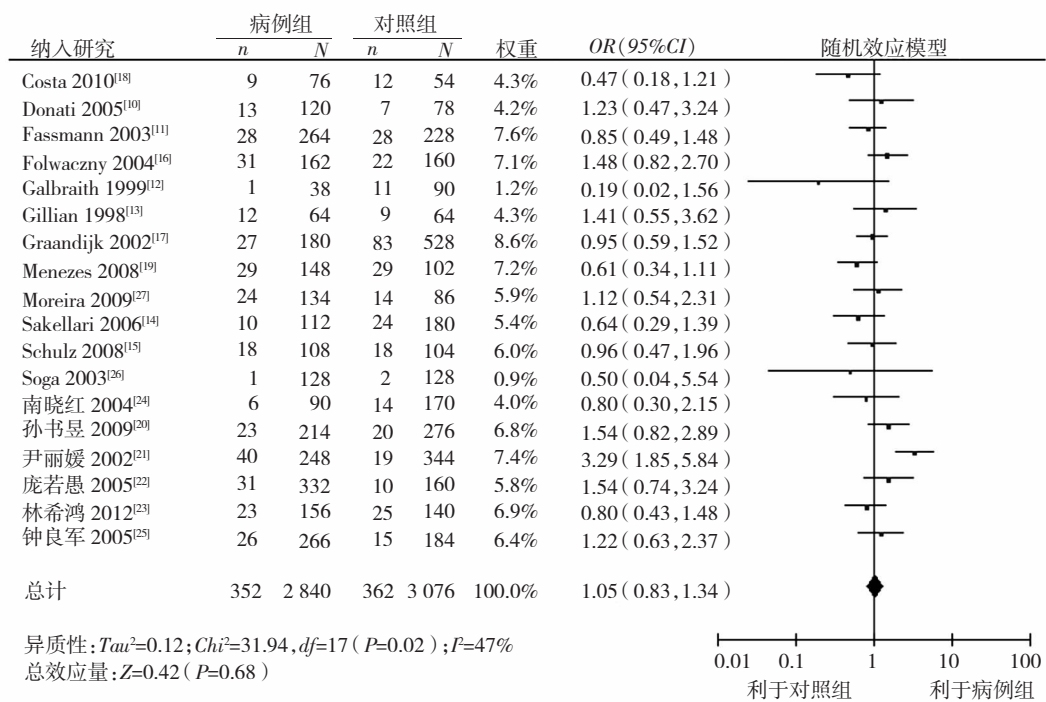


图 1 总体人群 TNF- $\alpha$ -308G/A 位点等位基因模型下 ( A vs. G ) 的森林图

Fig.1 Forest plot of allelic model ( A allele vs. G allele ) in total population

表 3 TNF- $\alpha$ -308G/A 位点基因型及等位基因与 CP 感性关系的 Meta 分析结果

Tab.3 Results of Meta analysis for TNF- $\alpha$ -308G/A polymorphism and chronic periodontitis

研究分组	研究数目	样本大小 (病例组/ 对照组)	A vs. G		AA vs. GG		显性遗传模型		隐性遗传模型	
			OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
总体	18	1 420/1 538	1.05 ( 0.83~1.34 )	0.68	1.35 ( 0.78~2.34 )	0.28	1.02 ( 0.79~1.33 )	0.88	1.42 ( 0.82~2.45 )	0.21
种族										
高加索人	7	434/452	0.97 ( 0.73~1.29 )	0.85	4.70 ( 0.95~23.14 )	0.06	0.92 ( 0.68~1.25 )	0.60	2.76 ( 0.64~11.84 )	0.17
亚洲人	7	717/701	1.36 ( 0.88~2.12 )	0.17	1.95 ( 0.75~5.08 )	0.17	1.39 ( 0.92~2.12 )	0.12	1.85 ( 0.71~4.86 )	0.21
中国人	6	653/637	1.40 ( 0.89~2.21 )	0.14	1.95 ( 0.75~5.08 )	0.17	1.43 ( 0.93~2.20 )	0.10	1.85 ( 0.71~4.86 )	0.21
汉族	4	475/460	1.59 ( 0.87~2.93 )	0.13	2.45 ( 0.78~7.69 )	0.13	1.61 ( 0.90~2.86 )	0.11	2.29 ( 0.72~7.27 )	0.16
严重程度										
重度	8	424/552	0.88 ( 0.65~1.18 )	0.39	0.57 ( 0.18~1.80 )	0.34	0.89 ( 0.65~1.23 )	0.48	0.62 ( 0.20~1.94 )	0.41
轻中度	4	247/313	1.08 ( 0.72~1.64 )	0.70	1.29 ( 0.39~4.34 )	0.68	1.02 ( 0.65~1.60 )	0.93	1.91 ( .46~8.04 )	0.38
危险因素										
非吸烟组	5	284/277	1.01 ( 0.68~1.48 )	0.98	1.05 ( 0.34~3.21 )	0.93	0.99 ( 0.65~1.52 )	0.97	1.15 ( 0.38~3.51 )	0.8

基因型 TNF- $\alpha$ -308AA 和混合型 TNF- $\alpha$ -308GA。研究发现<sup>[30]</sup>:TNF- $\alpha$ -308A 等位基因携带者产生的 TNF- $\alpha$ -308 mRNA 的量是 TNF- $\alpha$ -308G 等位基因携带者的 6 倍。Kurtis 等<sup>[31]</sup>研究显示 CP 患者龈沟液中的 TNF- $\alpha$  水平明显升高。这意味着 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性可能通过调节 TNF- $\alpha$  的表达水平而影响 CP 的易感性。

本分析纳入的 18 个研究中仅有尹丽媛等<sup>[21]</sup>关于汉族中重度 CP 患者的研究结果显示出明显的统

计学意义。该研究结果显示:TNF- $\alpha$ -308 等位基因 A 阳性基因型在中重度 CP 组(29.03%)的分布显著高于对照组(11.05%)。提示 TNF- $\alpha$ -308 等位基因 A 阳性基因型可能是中重度 CP 的一个危险因素,携带 TNF- $\alpha$ -308 等位基因 A 阳性基因型的个体对 CP 的易感性增加。牙周健康或轻度牙周炎组 11.05%为 TNF- $\alpha$ -308 等位基因 A 阳性基因型,说明 TNF- $\alpha$ -308 等位基因 A 阳性基因型这种危险因素虽然存在,但并不一定发生牙周病。因为牙周炎

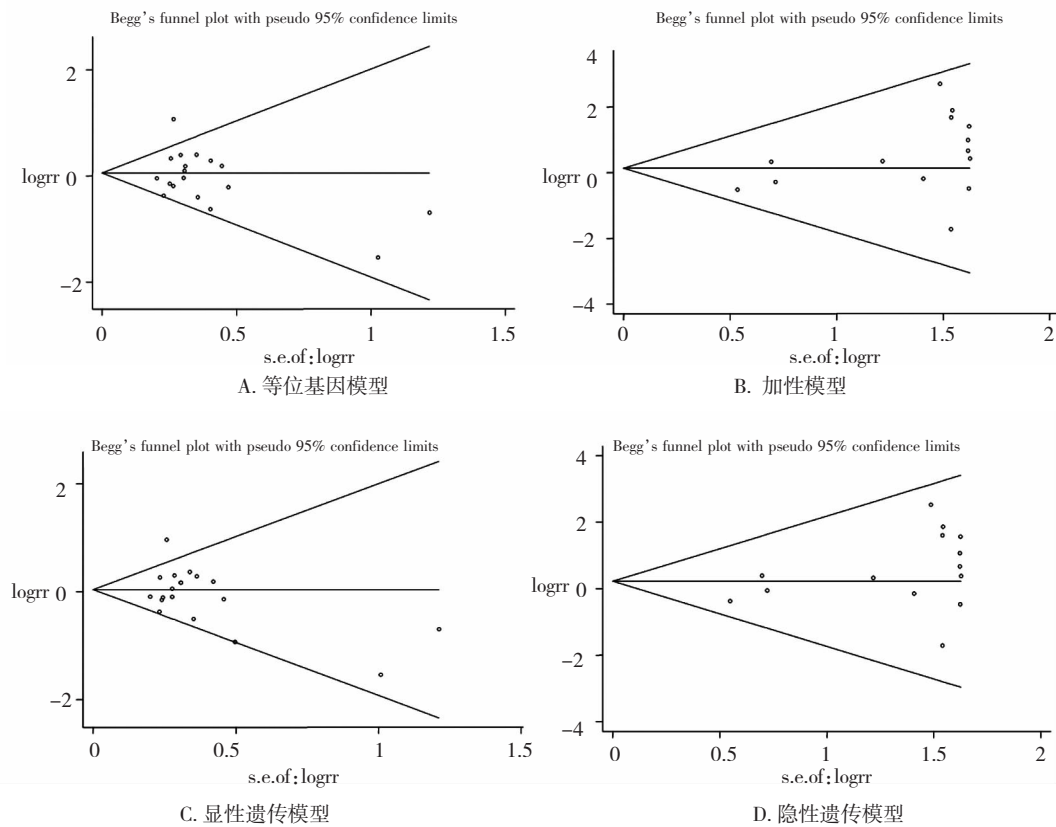


图 2 4 种遗传模型下的漏斗图

Fig.2 Funnel plots of four models in overall studies

的病因十分复杂,遗传因素的临床效应依赖于引发炎症细菌的存在。可以推测,A 等位基因阳性的个体很可能因为口腔卫生控制的比较好,减少了发生牙周炎的机会。本文不但研究了总体人群 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与 CP 易感性的关系,还针对人种、严重程度、吸烟情况等做亚组分析,均未发现 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与 CP 之间存在联系。得出上述结果的原因可能有以下几点:①TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性确实与 CP 的易感性无关;②牙周炎是多因素疾病,从遗传学角度解释其病因并不是简单的孟德尔遗传,而是多基因,多个位点联合作用的结果。Fassman 等<sup>[11]</sup>研究发现:TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性本身与 CP 易感性不存在关联,但 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性和 LT- $\alpha$ +252A/G 基因多态性联合效应却显示与 CP 易感性存在明显相关性。③TNF- $\alpha$ -308G/A 多态性与其他危险因素(细菌微生物、口腔卫生、吸烟、性别、年龄等)共同作用于疾病的发生和发展<sup>[32]</sup>。

异质性的存在可以影响研究结果的理解。本研究有 2 个遗传模型存在中度异质性(A vs. G, $P=0.02$ , $I^2=47%$ )及(AA+AG vs. GG, $P=0.02$ , $I^2=45%$ )。可能与纳入文献的研究设计、样本大小、纳入标准、种族

等差异有关。通过亚组分析与敏感性分析寻找异质性来源,结果发现针对种族的亚组分析,使异质性明显减小。提示异质性可能来源于各个研究纳入不同地区和种族的研究对象。这也提示了在以后的研究中,针对不同种族的人群需做分层分析。

尽管本研究在研究方案的设计、文献的检索和筛选、数据的提取和分析方面均采取了适当的方法使偏倚的可能性最小化。但仍存在一定局限性:①尽管本 Meta 分析根据种族、吸烟情况等做了亚组分析,但由于原始数据的缺乏而不能控制年龄、性别等潜在危险因素的影响。②纳入研究均为病例-对照研究,存在以下缺陷:没有足够的样本量,病例组诊断标准在各研究间存在差异,对照组纳入标准不合理,以及病例-对照研究本身论证力度较弱。③虽然发表偏倚在本研究中无统计学意义,但本研究仅纳入过去公开发表的研究,并不能排除发表偏倚仍然存在的可能。④排除了部分基因型频率等数据不完整以及对照组不符合 H-W 平衡的文献,可能导致选择偏倚。⑤由于语言限制,本研究仅纳入中文和英文文献,存在语言偏倚。

基于本 Meta 分析结果,尚不能认为 TNF- $\alpha$ -308G/A 基因多态性与 CP 易感性相关。由于 CP 是

受环境-基因影响的复杂性疾病。所以今后需开展更多高质量、大样本、多中心、多基因及同质性更好的 Meta 分析进一步加以论证。

### 参 考 文 献

- [1] Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and condition[J]. *Northwest Dent*, 2000, 79(6): 31-35.
- [2] Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview[J]. *Periodontology* 2000, 2002, 29(1): 7-10.
- [3] 黄海云, 章锦才. 白细胞介素 1 基因多态性与四川地区人群慢性牙周炎相关关系的研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2004, 22(5): 415-419.
- [4] Pretzl B, El-Sayed N, Cosgarea R, et al. IL-1 polymorphism and severity of periodontal disease[J]. *Acta Odontol Scand*, 2012, 70(1): 1-6.
- [5] Deng JS, Qin P, Li XX, et al. Association between interleukin-1 $\beta$  C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(3): 371-378.
- [6] Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, et al. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls[J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(9): 754-767.
- [7] Babel N, Cherepnev G, Babel D, et al. Analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-10, IL-6, and interferon- $\gamma$  gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2006, 77(12): 1978-1983.
- [8] 钱伟, 章锦才, 张蕴惠, 等. 肿瘤坏死因子 A-308 位点基因多态性与成人重度牙周炎的关系[J]. *中华口腔医学杂志*, 2002, 37(2): 126-128.
- [9] 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, 25(9): 603-605.
- [10] Donati M, Berglundh T, Hytonen AM, et al. Association of the -159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the -308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(5): 474-479.
- [11] Fassmann A, Izakovicova Holla L, Buckova D, et al. Polymorphisms in the +252(A/G) lymphotoxin- $\alpha$  and the -308(A/G) tumor necrosis factor- $\alpha$  genes and susceptibility to chronic periodontitis in a Czech population[J]. *J Periodont Res*, 2003, 38(4): 394-399.
- [12] Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, et al. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 1999, 26(11): 705-709.
- [13] Gillian MP, Galbraith R, Britt S, et al. Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: Influence of tumor necrosis factor genotype[J]. *J Periodontol*, 1998, 69(4): 428-433.
- [14] Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, et al. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population[J]. *J Clin Periodontol*, 2006, 33(11): 765-770.
- [15] Schulz S, Machulla HK, Altermann W, et al. Genetic markers of tumor necrosis factor a in aggressive and chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(6): 493-500.
- [16] Folwaczny M, Glas J, Török HP, et al. Folwaczny C. Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2004, 31(6): 449-453.
- [17] Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in relation to periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2002, 29(1): 28-34.
- [18] Costa AM, Guimaraes MC, Souza ER, et al. Interleukin-6(G-174C) and tumour necrosis factor- $\alpha$ (G-308A) gene polymorphisms in geriatric patients with chronic periodontitis[J]. *J Gerodontology*, 2010, 27(1): 70-75.
- [19] Menezes NG, Colombo AP. Lack of association between the TNF- $\alpha$ -308(G/A) genetic polymorphism and periodontal disease in Brazilians[J]. *Braz Oral Res*, 2008, 22(4): 322-327.
- [20] 孙书昱, 曾雄群, 靳安民, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  启动子区基因多态性与慢性牙周炎及冠心病的相关性研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2009, 25(5): 279-282.
- [21] 尹丽媛, 林长坤, 韩东升, 等. TNFA-308 等位基因多态与中重度成人牙周炎的相关性分析[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2002, 12(4): 194-196.
- [22] 庞若愚, 陈开云, 章锦才, 等. TNFA-308 基因多态性与中国人慢性牙周炎的相关性研究[J]. *上海口腔医学*, 2005, 14(6): 586-589.
- [23] 林希鸿, 陈凌, 吴贇, 等. 肿瘤坏死因子  $\alpha$ -308 基因多态性与牙周病相关性[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(6): 13-14.
- [24] 南晓红, 钟良军, 阿达来提. 肿瘤坏死因子 A-308 基因型与新疆伊犁地区哈萨克族重度慢性牙周炎的关系[J]. *实用口腔医学杂志*, 2004, 20(5): 636-638.
- [25] 钟良军, 张源明, 刘奕杉, 等. 肿瘤坏死因子 A-308 基因多态性与维吾尔族慢性牙周炎的关系[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2005, 15(10): 550-552.
- [26] Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene (TNF- $\alpha$ ) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese[J]. *J Clin Periodontol*, 2003, 30(6): 524-531.
- [27] Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, et al. TNFA and IL10 gene polymorphisms are not associated with periodontitis in Brazilians[J]. *Open Dent J*, 2009, 7(3): 184-190.
- [28] Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction[J]. *J Periodontol*, 2003, 74(3): 391-401.
- [29] Wilson AG, de Vries N, Pociot F, et al. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles[J]. *J Exp Med*, 1993, 177(2): 557-560.
- [30] Huizinga TW. TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms, production and susceptibility to multiple sclerosis in different groups of patients[J]. *J Neuroimmunol*, 1997, 72(2): 149-153.
- [31] Kurtis B, Tuter G, Serdar M, et al. Gingival Crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with chronic and aggressive periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2005, 76(11): 1849-1855.
- [32] 曹采方. 牙周病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 126-129.

(责任编辑: 关蕴良)