

IL-18 和 MCP-1 基因多态性与类风湿关节炎 易感性关系的 Meta 分析

郑加田, 朱凯, 孙红胜, 付敏, 潘正论

(山东大学附属省立医院风湿免疫科, 山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨白细胞介素 18(IL-18)-607A/C 及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)-2518A/G 基因多态性与类风湿关节炎(RA)易感性的关系。**方法** 制定检索策略及纳入标准,计算机检索 PubMed、Web of knowledge、万方数据库、中国生物医学文献数据库及中国学术期刊全文数据库自 1990 年 1 月至 2013 年 9 月国内外已发表有关 IL-18-607A/C 及 MCP-1-2518A/G 基因多态性与 RA 易感性的病例对照研究,采用 RevMan 5.0 软件对各文献进行异质性检验和 Meta 分析,得到合并后的 OR 值及其 95% CI。**结果** 共 16 篇文献纳入 Meta 分析,IL-18-607A/C 文献 12 篇(RA 组 3 527 例,对照组 3 161 例),MCP-1-2518A/G 文献 4 篇(RA 组 1 460 例,对照组 1 303 例)。Meta 分析结果显示,IL-18-607 基因型 CC 与 RA 有关联($OR = 1.27, 95\% CI = 1.02 \sim 1.58$),排除不符合 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)的文献,按人种分层发现亚裔人群中,IL-18-607 等位基因 C 与 RA 易感性有关联($OR = 1.33, 95\% CI = 1.01 \sim 1.76$)。未发现 MCP-1-2518A/G 多态性与 RA 易感性有关联。**结论** IL-18-607A/C 位点突变是 RA 易感性的一个危险因素。MCP-1-2518 位点多态性与 RA 易感性是否有关联尚无定论。

关键词: 类风湿关节炎;白细胞介素 18;单核细胞趋化蛋白-1;Meta 分析

中图分类号: R593 **文献标志码:** A

Association of IL-18 and MCP-1 gene polymorphisms with rheumatoid arthritis: a meta-analysis

ZHENG Jiatian, ZHU Kai, SUN Hongsheng, FU Min, PAN Zhenglun

(Department of Rheumatology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the association of interleukin-18 (IL-18) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphisms with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** The retrieval strategy and criteria for inclusion and exclusion were formulated, with which the following databases were searched, including PubMed, Web of Knowledge, WanFang Database, China Biology Medical Literature Database (CBM) and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) from Jan. 1990 to Sept. 2013, to identify relevant papers addressing IL-18 or MCP-1 polymorphisms and risk of RA association without language preference. Combined OR values and 95% CI were calculated with Review Manager 5.0. **Results** A total of 16 eligible studies were included in the meta-analysis, 12 of which (3 527 cases and 3 161 controls) were on IL-18-607A/C polymorphism, and 4 (1 460 cases and 1 303 controls) were on MCP-1-2518A/G polymorphism. Statistical analysis showed that IL-18-607CC genotype was associated with RA ($OR = 1.27, 95\% CI = 1.02-1.58$). After literatures which did not conform with Hardy-Weinberg (HWE) were ruled out and stratified by race, it revealed that IL-18-607C allele was associated with RA in Asian population ($OR = 1.33, 95\% CI = 1.01-1.76$). There was no significant association between MCP-1-2518A/G polymorphism and RA. **Conclusion** This meta-analysis indicates that the IL-18-607A/C polymorphism is a risk factor for RA, while there is no clear evidence to support the association between MCP-1-2518A/G polymorphism and risk of RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Interleukin-18; Monocyte chemoattractant protein-1; Meta-analysis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病,以滑膜炎为病理特征,病程迁延反复,最终可导致关节畸形和关节功能障碍,严重危害人类健康^[1]。RA 是一复杂性状多基因遗传疾病,其病因尚不明确。研究最为深入和广泛的基因是人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA),但 HLA 仅占遗传因素的 1/3,探索 HLA 基因之外的 RA 关联基因成为 RA 分子流行病学研究重点。

白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 是一种重要的致炎因子,是天然和获得性免疫应答的重要调节因子。有研究显示,RA 患者血清中 IL-18 水平较正常对照组明显升高,并与 RA 的病情活动度和严重程度呈正比^[2-5]。有研究显示,IL-18 的功能性表达及活性受 IL-18 基因启动子区域的-607 位点的多态性影响^[6]。2003 年, Sivalingam 等^[7] 研究 IL-18-607 多态性位点与 RA 的关联,发现在中国人群中, AA 基因型频率低于正常对照。

单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 是一种趋化因子,由内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核细胞/巨噬细胞分泌,促进炎症过程中的白细胞浸润,通过 CC 类趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor -2, CCR2) 调节单核巨噬细胞募集及 T 细胞活化。MCP-1 高表达于 RA^[8]。有研究发现, MCP-1-2518A 与 RA 病情发展有关联^[9]。IL-18 和 MCP-1 均参与了炎性免疫应答, IL-18 通过激活 PI3K/Akt 和 MEK/ERK1/2 信号通路诱导小鼠巨噬细胞产生 MCP-1^[10]。

在基因流行病学研究中,样本量大小对研究结论的可靠性有决定性的影响, Meta 分析研究方法通过全面系统的文献追踪,纳入可靠的数据,采用合理的统计模型,扩大样本,并针对文献可能出现的偏倚进行定量描述,因而被广泛应用于 RA 遗传研究。本研究通过对 RA 与 IL-18-607A/C、MCP-1-2518A/G 多态性位点进行 Meta 分析,探讨其与 RA 及其表型的关联及关联强度。

1 材料与方法

1.1 文献检索 检索中文数据库:中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)。检索词:关节炎、白细胞介素 18 或 IL-18/单核细胞趋化蛋白或 MCP-1、多态性。检索英文数据库:PubMed、Web of Knowledge。检索

词: rheumatoid arthritis、IL-18 或 interleukin-18/MCP-1 或 CCL2、polymorphism,并对检索文献的参考文献追踪检索。检索时间为 1990 年 1 月至 2013 年 9 月。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入与排除标准 纳入标准:①公开发表的中文、英文文献;②研究类型为病例对照研究,有等位基因频率和基因型频率的数据;③所有病例诊断符合美国风湿协会 (ACR) 1987 年诊断标准或 ACR/RULAR (欧洲抗风湿联盟) 2009 年 RA 诊断标准。排除标准:①研究人群的样本有重复文献时排除样本含量较小的文献;②家系研究;③资料数据不完整或无全文资料的文献。

1.2.2 数据提取 两位研究者独立提取数据,不能确定或有分歧时,第三者介入讨论确定数据。摘录每篇文献的主要信息:①第一作者姓名;②发表时间;③研究对象来源;④病例组及对照组例数;⑤实验方法;⑥病例及对照组等位基因及基因型分布;⑦结论。

1.3 统计学处理 采用 Meta 分析软件 Review manager 5.0 进行数据统计与分析,对纳入的研究结果进行异质性检验,选择固定效应模型或随机效应模型进行显著性检验。等位基因及基因型的分布比较选用 OR 值及 95% CI,并计算合并效应 OR 值及 95% CI 值,所有检验采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-18-607A/C 文献检索结果 根据检索策略初步检索到 125 篇文献,通过阅读标题和摘要排除 108 篇文献 (其中 58 篇文献病例组为非 RA 患者, 36 篇文献研究多态性位点为非 IL-18-607A/C, 8 篇为会议文献, 4 篇文献为 Meta 分析, 2 篇为综述文献), 17 篇文献通过阅读全文进一步筛选,排除 4 篇数据重复及 1 篇无法获取全文文献,最终选定 12 篇文献^[7,11-21] 纳入 Meta 分析。其中, Sivalingam 等^[7] 研究包括 3 个地区人群 (印度、马来、中国), Gracie 等^[13] 研究包括 2 个地区人群 (德国、苏格兰), 分别独立研究。12 个研究共收集 RA 组 3 527 例,对照组 3 161 例。Sivalingam 等^[7,21] 研究的中国人群、Rueda 等^[20] 研究的西班牙人群的对照组基因型频率不符合 Hardy-Weinberg 平衡。见表 1。

表1 纳入相关研究的基本特征

时间	作者	国家	人群	来源		例数		P	方法	结论
				RA	对照	RA	对照			
IL-18										
2003	Sivalingam S P	印度	亚洲	医院	社区	23	22	0.078	PCR-SSP	NS
		马来	亚洲	医院	社区	9	16	0.605	PCR-SSP	NS
		中国	亚洲	医院	社区	74	235	<0.050	PCR-SSP	NS
2005	Gracie J A	德国	欧洲	医院	—	102	98	0.078	PCR-SSP	NS
		苏格兰	欧洲	医院	—	225	185	0.076	PCR-SSP	NS
2005	Rueda B	西班牙	欧洲	医院	医院	362	339	<0.050	PCR-SSP	NS
2007	Huang X Z	中国	亚洲	医院	医院	120	168	0.094	PCR-SSP	Y
2009	Pan X F	中国	亚洲	医院	医院	164	196	0.794	PCR-RFLP	NS
2009	Pawlik A	波兰	欧洲	医院	—	404	148	0.292	AS-PCR	NS
2011	Shi P	中国	亚洲	医院	医院	107	100	0.115	PCR-SSP	Y
2011	Ying B	中国	亚洲	—	—	164	196	0.054	PCR-RFLP, DNA 测序	NS
2011	Sugiura T	日本	亚洲	医院	医院	1 462	970	0.051	TaqMa 探针	NS
2011	Mihailova A	拉脱维亚	欧洲	医院	—	104	237	0.478	直接测序	NS
2012	Song X Q	中国	亚洲	医院	医院	110	100	0.046	PCR-SSP	Y
2013	Farias T D J	巴西	拉丁美洲	医院	医院	97	151	0.479	PCR-RFLP	NS
MCP-1										
2013	Caliz R	西班牙	欧洲	医院	医院	1 154	944	0.319	AS-PCR	Y
2002	Hwang S Y	韩国	亚洲	—	—	48	68	0.179	PCR-RFLP	NS
2003	Lee Y H	韩国	亚洲	医院	医院	117	97	0.476	PCR-RFLP	NS
2003	Gonzalez-Escribano M F	西班牙	欧洲	—	医院	141	194	0.565	PCR-RFLP	NS

2.2 MCP-1-2518A/G 文献检索结果 根据检索策略初步检索到 40 篇文献,通过阅读标题和摘要排除 34 篇(28 篇文献病例组为非 RA 患者或研究的多态性位点为非 MCP-1-2518A/G,4 篇为会议文献,2 篇为综述文献),6 篇文献通过阅读全文进一步筛检,排除 1 篇病例组为幼年 RA 和 1 篇研究数据不全的文献,最终纳入 4 篇文献^[9,22-24]。4 篇共收集 RA 组 1 460 例,对照组 1 303 例。见表 1。

2.3 纳入文献的异质性检验结果

2.3.1 IL-18-607A/C 位点多态性等位基因 C 及基因型 AC、CC 与 RA 关系的异质性 各项研究间的差异有统计学意义($P < 0.000 1$),均采用随机效应模型进行数据合并。经人种分层,欧洲人群 IL-18-607 等位基因 C 与 RA 关系的研究间的差异无统计学意义($P = 0.28$),采用固定效应模型;亚洲人群等位基因 C 与 RA 关系的研究间的差异有统计学意义($P < 0.000 1$),采用随机效应模型。

排除不符合 HWE 的文献,各项研究间差异有统计学意义($P < 0.000 1$),均采用随机效应模型进行数据合并。经人种分层,欧洲人群 IL-18-607 等

位基因 C 与 RA 关系的研究间的差异无统计学意义($P = 0.20$),采用固定效应模型;亚洲人群等位基因 C 与 RA 关系的研究间的差异有统计学意义($P = 0.000 1$),采用随机效应模型。

2.3.2 MCP-1-2518A/G 位点多态性等位基因 G、基因型 AG、GG 与 RA 关系的异质性检验 各项研究间差异无统计学意义($P = 0.12, 0.18, 0.24$),均采用固定效应模型进行数据合并,见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 IL-18 基因 607A/C 位点多态性与 RA 关系的 Meta 分析结果 见表 2。由表 2 可见,IL-18-607 基因型 CC 在全人群的病例组和对照组差异有统计学意义($OR = 1.27, 95\% CI = 1.02 \sim 1.58, P = 0.03$)。等位基因 C 及人种分层后亚洲人群等位基因 C 在人群中的病例组和对照组差异无统计学意义($OR = 1.10, 1.24, 95\% CI = 0.97 \sim 1.30, 0.97 \sim 1.59, P = 0.12, 0.09$)。其中全人群基因型 CC、等位基因 C 及人种分层后亚洲人群等位基因 C 与 RA 易感性关系森林图见图 1、2、3。

表2 IL-18-607A/C、MCP-1-2518A/G 基因多态性与 RA 关系的 Meta 分析结果

基因型及等位基因	异质性检验		统计模型	OR	95% CI	P
	χ^2	P				
IL-18-607A/C						
CC	44.33	<0.000 1	随机效应模型	1.27	1.02,1.58	0.03
AC	54.45	<0.000 01	随机效应模型	0.86	0.69,1.08	0.20
C	43.06	<0.000 1	随机效应模型	1.10	0.97,1.30	0.12
欧洲 C	5.07	0.28	固定效应模型	1.00	0.88,1.14	0.95
亚洲 C	37.13	<0.00 01	随机效应模型	1.24	0.97,1.59	0.09
IL-18-607A/C						
CC	37.69	<0.00 01	随机效应模型	1.27	0.98,1.64	0.07
AC	40.52	<0.00 01	随机效应模型	0.88	0.68,1.13	0.31
C	32.31	0.000 7	随机效应模型	1.17	1.00,1.38	0.06
欧洲 C	4.66	0.20	固定效应模型	1.03	0.89,1.21	0.67
亚洲 C	26.97	0.000 1	随机效应模型	1.33	1.01,1.76	0.04
MCP-1-2518A/G						
GG	5.75	0.12	固定效应模型	0.87	0.67,1.12	0.27
AG	4.83	0.18	固定效应模型	0.94	0.80,1.10	0.43
G	4.21	0.24	固定效应模型	0.90	0.80,1.20	0.09

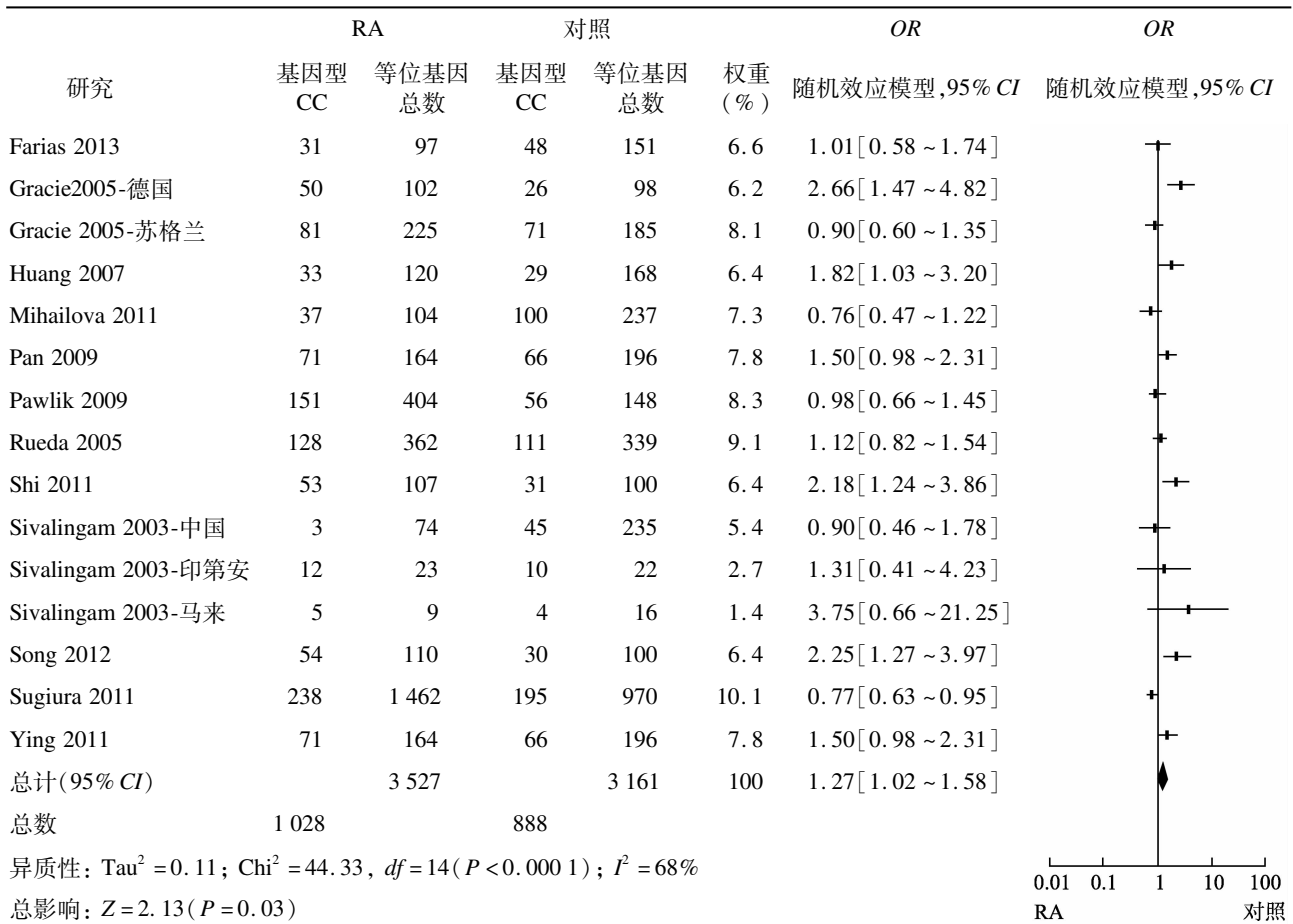


图1 IL-18-607CC 与 RA 易感性关系森林图

Fig. 1 The forest plot of relationship between IL-18-607CC and RA

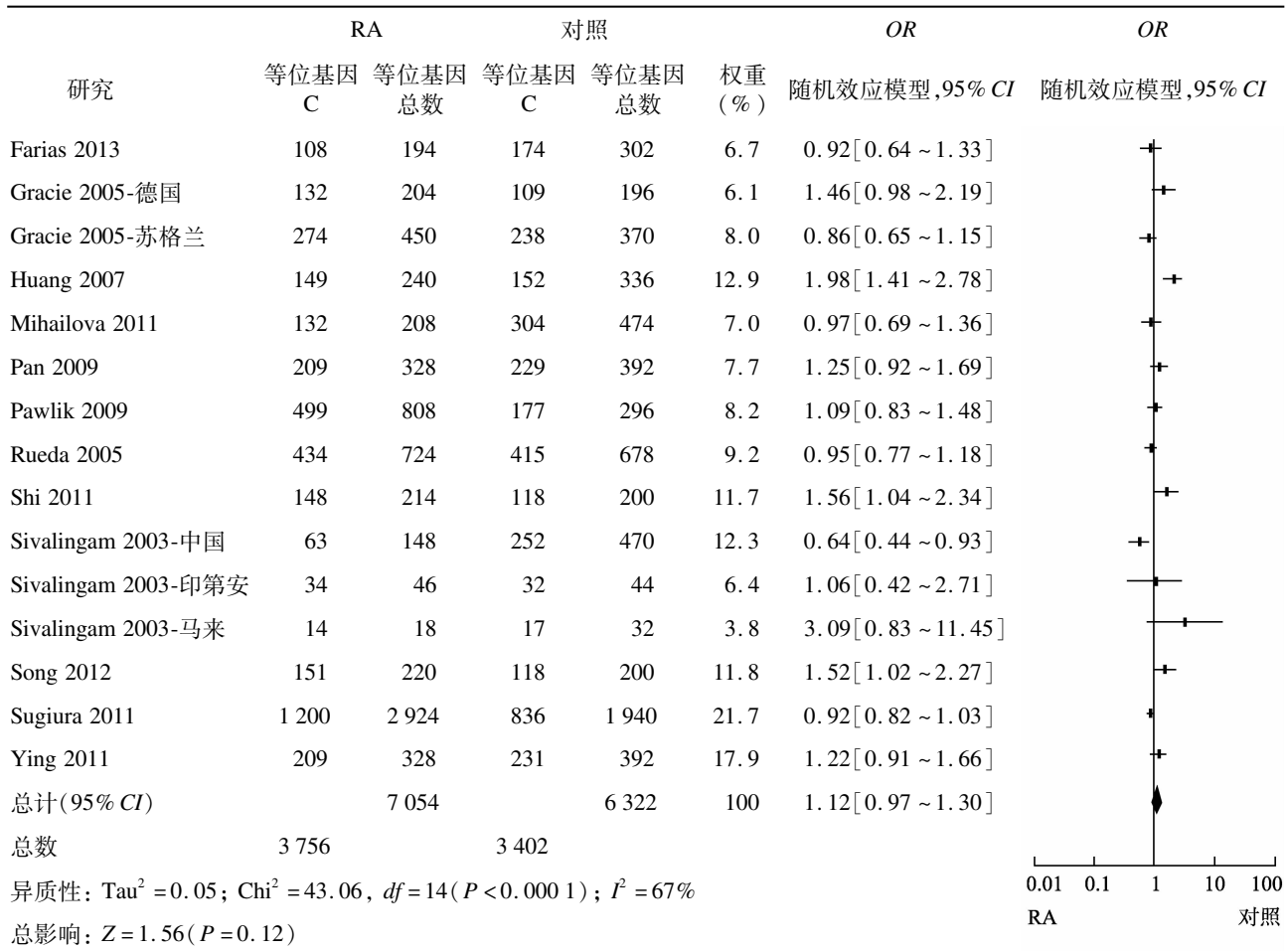


图2 IL-18-607 等位基因 C 与 RA 易感性关系森林图
 Fig.2 The forest plot of relationship between IL-18-607C allele and RA

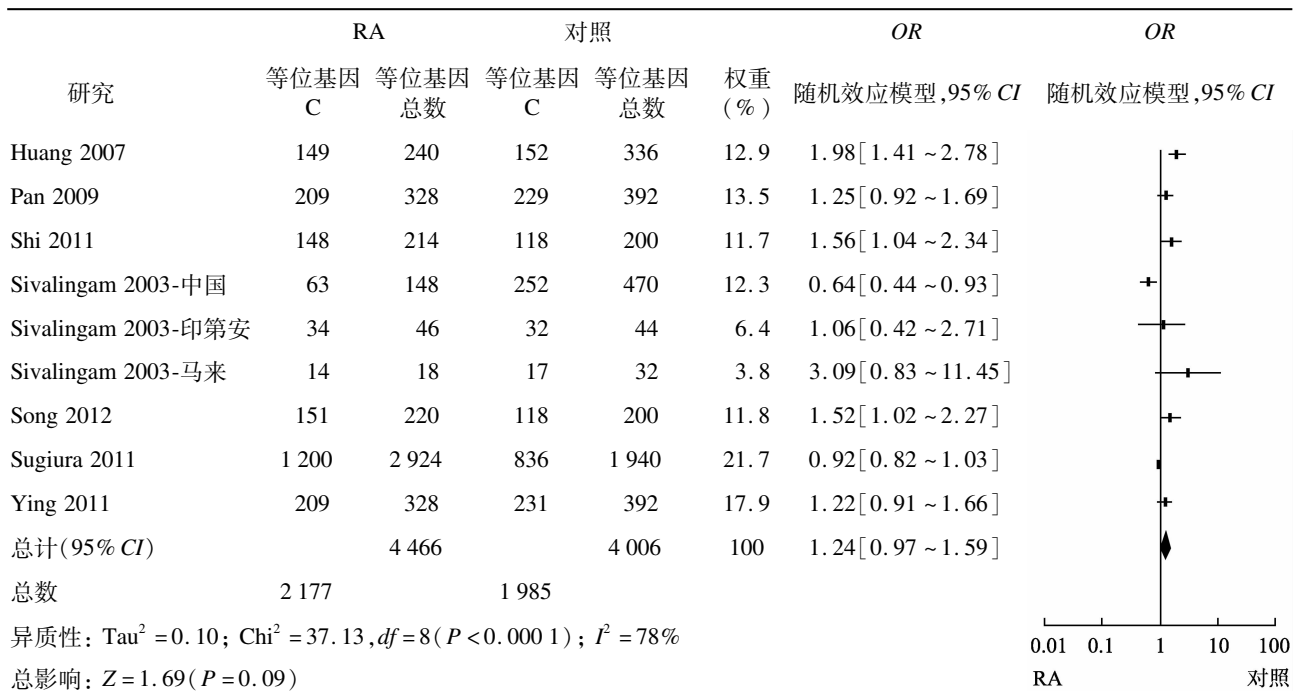


图3 亚洲人 IL-18-607 等位基因 C 与 RA 易感性关系森林图
 Fig.3 The forest plot of relationship between IL-18-607C allele of Asian population and RA

排除不符合 HWE 的文献, 由表 2 可见, 亚洲人群等位基因 C 在病例组和对照组差异有统计学意

义 ($OR = 1.33, 95\% CI = 1.01 \sim 1.76$)。其他差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中等位基因 C 与亚洲人

群 RA 易感性关系森林图见图 4。

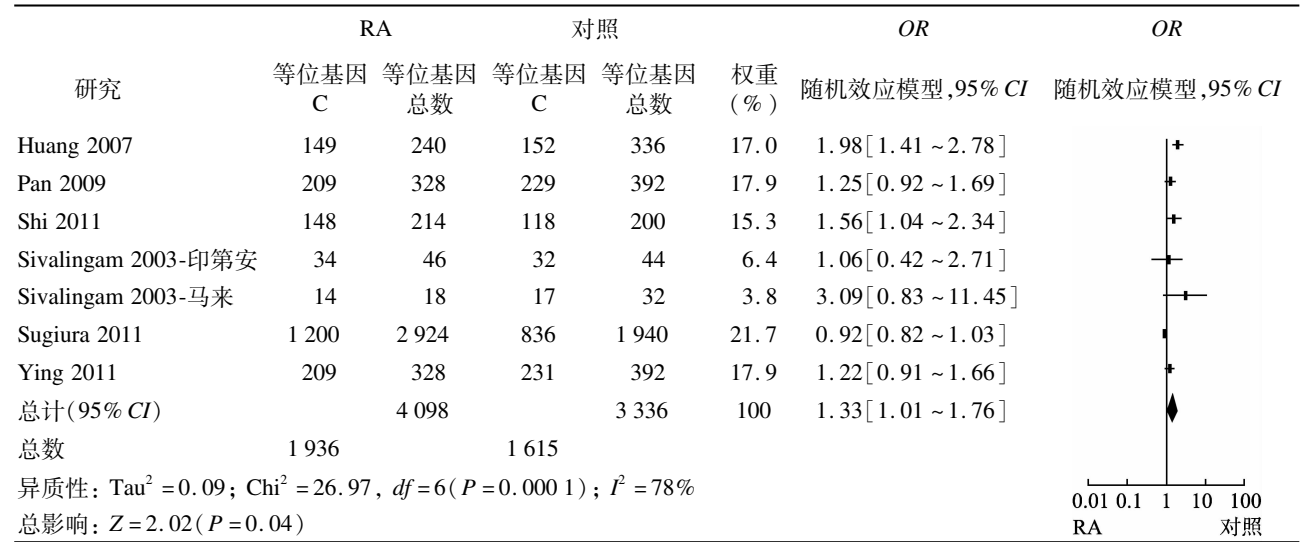


图 4 亚洲人 IL-18-607 等位基因 C 与 RA 易感性关系森林图

Fig. 4 The forest plot of relationship between IL-18-607C allele of Asian population and RA

2.4.2 MCP-1-2518A/G 位点多态性与 RA 关系的 Meta 分析结果 见表 2。由表 2 可见, MCP-1-2518A/G 位点在病例组和对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

IL-18 由单核细胞、巨噬细胞等多种细胞产生, 是 IL-1 家族的一种多功能炎性细胞因子, 能促进 T 细胞增殖, 增强 NK 细胞的细胞毒作用, 诱导以 Th1 细胞为主的细胞免疫反应, 使病变组织 Th1/Th2 比例失衡, 还可促进 IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF、MMPs 等细胞因子分泌, 增加内皮细胞黏附分子表达, 促进 RA 炎症改变、骨及软骨的破坏过程^[25]。MCP-1 是内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核/巨噬细胞分泌的一种趋化因子, 功能为趋化白细胞及其他炎症介质进入炎症部位。成骨细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、纤维母细胞、单核细胞、表皮细胞及某些肿瘤细胞均可产生 MCP-1^[26]。MCP-1 参与 RA 免疫调节和炎症过程, 研究表明, RA 患者血清、滑液、滑膜组织中有高水平的 MCP-1^[27]。2005 年, 有研究将 4% 羧基乙酸 2 mL 注射入小鼠腹腔, 取腹腔巨噬细胞, 以 IL-18 处理, 发现 MCP-1mRNA 与 IL-18 呈正相关, 并发现抗 IL-18 抗体阻断了 MCP-1 的产生^[10]。随后, 有研究将 IL-18cDNA 注射入实验小鼠尾静脉, 对照小鼠注射空白的 cDNA, 分离胸腺, 并体外培养, 发现实验组小鼠胸腺细胞中能自发产生大量的 MCP-1^[28]。上述结果均提示 IL-18 特异的诱导巨噬细胞产生 MCP-1。

有研究显示, IL-18 的功能性表达及活性受 IL-18 基因启动子区域-607 位点的多态性影响^[6], 该多态性位点位于 3', 5'-环腺苷酸 (3', 5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件结合蛋白位点, 其突变影响 IL-18 表达和改变细胞因子产生^[11]。Pan 等^[29]对 IL-18-607A/C 多态性与 RA 的关系进行 Meta 分析, 纳入文献 3 篇, 病例组 756 例, 对照组 756 例, 未发现 607A/C 位点与 RA 易感性有关联。本文纳入样本量较大, 发现 IL-18-607 基因型 CC 与 RA 有关联, 表明 IL-18-607A/C 位点突变是 RA 易感性的一个危险因素, 与前者研究结论不一致。

有研究显示, 携带 MCP-1-2518G 等位基因的个体细胞表达 MCP-1 比 AA 基因型的更多^[8], 且携带 MCP-1-2518G 等位基因的 RA 患者病情发展的风险低 ($OR = 0.66, 95\% CI 0.50 \sim 0.89$)^[9]。本研究采用 Meta 分析方法对 MCP-1-2518A/G 位点多态性与 RA 易感性关联进行研究, 未发现 MCP-1-2518A/G 位点多态性与 RA 易感性有关联。

此外, 本研究仍存在以下局限性: ①本研究筛选的文章均为中英文发表的原始文献, 未纳入其他语种, 存在语言上的局限性; ②本文纳入文献的基因检测方法不完全一致, 可能导致实验结果偏倚; ③纳入的原始文献数量有限, 样本量偏小。

综上所述, 本研究结果表明, IL-18-607A/C 位点突变是 RA 易感性的一个危险因素, 为初步确定 RA 易感人群及提出综合防治措施提供客观的循证医学依据。

参考文献:

- [1] Brennan F, Beech J. Update on cytokines in rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(3):296-301.
- [2] 孙晔, 刘秀梅. RA 患者血清 IL-18、IL-33 水平检测及其意义的研究[J]. *中国医药前沿*, 2013, 8(1):4-5.
- [3] 任敏, 武加标, 汤丽, 等. 类风湿关节炎患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4 的表达及其与血清白介素-18 水平变化的相关性[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2013, 7(1):22-26.
- [4] 张德忠, 温建艳, 季伟锋, 等. 类风湿关节炎患者 IL-6、IL-18 和 CRP 的水平变化及意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(2):156-157.
- [5] 李忆农, 施桂英. 白细胞介素-18 在类风湿关节炎外周血单个核细胞中的表达[J]. *中华风湿病学杂志*, 2001, 5(2):95-97.
- [6] 王新风, 袁鹰, 李长贵, 等. IL-18 基因启动子区-607C/A 位点与痛风发病相关性[J]. *青岛大学医学院学报*, 2010, 46(3):196-202.
- [7] Sivalingam S P, Yoon K H, Koh D R, et al. Single nucleotide polymorphisms of the interleukin-18 gene promoter region in rheumatoid arthritis patients: protective effect of AA genotype[J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(6):498-504.
- [8] Karrer S, Bosserhoff A K, Weiderer P, et al. The-2518 promotor polymorphism in the MCP-1 gene is associated with systemic sclerosis[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(1):92-98.
- [9] Cáliz R, Canet L M, Lupiañez C B, et al. Gender-specific effects of genetic variants within Th1 and Th17 cell-mediated immune response genes on the risk of developing rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):1-12.
- [10] Yoo J K, Kwon H, Khil L Y, et al. IL-18 induces monocyte chemotactic protein-1 production in macrophages through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and MEK/ERK1/2 pathways[J]. *J Immunol*, 2005, 175(12):8280-8286.
- [11] Mihailova A, Mikazane H, Klovins J, et al. Interleukin 18 gene promoter polymorphisms in Latvian patients with rheumatoid arthritis[J]. *Proceeding of the Latvian Academy of Sciences*, 2011, 65(1-2):1-6.
- [12] 师萍, 肖林生, 费樱, 等. 贵州汉族类风湿性关节炎白介素 18 基因的多态性与类风湿因子、抗环瓜氨酸肽的相关性研究[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(4):289-291.
- [13] Gracie J A, Koyama N, Murdoch J, et al. Disease association of two distinct interleukin-18 promoter polymorphisms in Caucasian rheumatoid arthritis patients[J]. *Genes Immun*, 2005, 6(3):211-216.
- [14] 黄宪章, 庄俊华, 燕歌, 等. IL-16 和 IL-18 基因启动子多态性与广东汉族人群类风湿性关节炎相关性研究[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(11):1661-1664.
- [15] Pawlik A, Kurzawski M, Drozdziak M, et al. Interleukin-18 gene (IL-18) promoter polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(3):159-165.
- [16] 中华医学会. 第六届全国临床免疫学术会议论文集[C]. 成都:四川大学华西医院, 2009.
- [17] Sugiura T, Kawaguchi Y, Ikari K, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis: protective effect of the T allele and T/T genotype at rs360722[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(4):359-364.
- [18] Ying B, Shi Y, Pan X, et al. Association of polymorphisms in the human IL-10 and IL-18 genes with rheumatoid arthritis[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(1):379-385.
- [19] Farias T D, Canto L M, Medeiros M D, et al. Lack of association between interleukin-18 polymorphisms and rheumatoid arthritis[J]. *Rev Bras Rheumatol*, 2013, 53(2):199-205.
- [20] Rueda B, González-Gay M Á, Mataran L, et al. Interleukin-18-promoter polymorphisms are not relevant in rheumatoid arthritis[J]. *Tissue Antigens*, 2005, 65(6):544-548.
- [21] 宋新强, 易朝辉, 汪学群, 等. 豫南地区汉族人群类风湿关节炎患者 IL-18 基因启动子-607 C/A 多态性检测[J]. *信阳师范学院学报*, 2012, 25(3):329-332.
- [22] Hwang S Y, Cho M L, Park B, et al. Allelic frequency of the MCP-1 promoter-2518 polymorphism in the Korean population and in Korean patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease[J]. *Eur J Immunogenet*, 2002, 29(5):413-416.
- [23] Lee Y H, Kim H J, Rho Y H, et al. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 and rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2003, 32(4):235-239.
- [24] González-Escribano M F, Torres B, Aguilar F, et al. MCP-1 promoter polymorphism in Spanish patients with rheumatoid arthritis[J]. *Hum Immunol*, 2003, 64(7):741-744.
- [25] 曲瑾. 类风湿关节炎关节滑膜细胞中 IL-18 表达及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(48):99-100.
- [26] 武树朋, 李芳, 王静, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 启动子基因多态性与狼疮肾炎相关性的研究[J]. *泰山医学院学报*, 2012, 33(4):241-243.
- [27] Pavkova Goldbergova M, Lipkova J, Pavek N, et al. RANTES, MCP-1 chemokines and factors describing rheumatoid arthritis[J]. *Mol Immunol*, 2012, 52(3-4):273-278.
- [28] Hodge D L, Reynolds D, Cerbán F M, et al. MCP-1/CCR2 interactions direct migration of peripheral B and T lymphocytes to the thymus during acute infectious/inflammatory processes[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(10):2644-2654.
- [29] Pan H F, Leng R X, Ye D Q. Lack of association of interleukin-18 gene promoter-607 A/C polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis[J]. *Lupus*, 2011, 20(9):945-951.