

白细胞介素 10 基因多态性和多囊卵巢综合征遗传易感性的研究

郝雅丽, 王聪敏, 吕翠婷, 郭丽娜, 贾新转, 甄秀丽*

(河北医科大学第四医院生殖医学科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] 目的 探讨白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 基因 rs1800871 A/G 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和 rs1800872 T/G SNP 与多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者遗传易感性。方法 通过 SNaPshot SNP 分型方法共分析了 121 例 PCOS 患者和 158 例健康对照 IL-10 基因 rs1800871 A/G 和 rs1800872 T/G 的单核苷酸多态性。结果 病例组体重指数、肥胖家族史阳性、T 水平高于对照组, FSH 水平低于健康对照组 ($P < 0.05$)。采用 SHEsis 软件对这两个多态性位点进行分析显示, 两个位点存在完全连锁现象 ($D=1$)。病例组与健康对照组基因型构成和等位基因差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 肥胖家族史、IL-10 基因 rs1800871A/G 单核苷酸多态性是 PCOS 发病的危险因素 ($P < 0.05$)。结论 IL-10 基因 rs1800871 A/G 增加了对 PCOS 的遗传易感性, 携带 AG 和 GG 基因型可能增加了 PCOS 的发病风险。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 白细胞介素 10; 多态性, 单核苷酸 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.07.016

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)07-0839-05

A study on the interleukin-10 gene polymorphism and genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome

HAO Ya-li, WANG Cong-min, LYU Cui-ting, GUO Li-na, JIA Xin-zhuan, ZHEN Xiu-li*

(Department of Reproductive Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective** To explore interleukin-10 (IL-10) gene rs1800871 A/G single nucleotide polymorphism (SNP) and rs1800872 T/G SNP and genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** The SNP of IL-10 gene rs1800871 A/G and rs1800872 T/G were analyzed by SNaPshot SNP typing method in 121 PCOS patients and 158 healthy controls. **Results** The level of body mass index, family history of obesity and T level in case group were higher than those in control group, while FSH level was lower than that in healthy control group ($P < 0.05$). Polymorphic loci of Rs1800871 A/G SNP and rs1800872 T/G SNP of IL-10 were analysed by using SHEsis software, and results showed that complete linkage exists between these two SNPs ($D=1$). There were significant differences in genotype composition and alleles between the case group and the healthy control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that family history of obesity and rs1800871A/G SNP of IL-10 gene were risk factors for PCOS ($P < 0.05$). **Conclusion** The IL-10 rs1800871 A/G increases genetic susceptibility to PCOS, and carrying AG and GG genotypes may increase the risk of PCOS.

[Key words] polycystic ovary syndrome; interleukin-10; polymorphism, single nucleotide

[收稿日期] 2023-08-15

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划 (20180559)

[作者简介] 郝雅丽 (1985-), 女, 河北武安人, 河北医科大学第四医院主治医师, 医学博士, 从事生殖医学科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: zhenxiuli@sina.com

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 被认为是一种生理紊乱, 会对患者内分泌、代谢、心理、生殖等不同身体系统造成负面影响, PCOS 目前尚无完全治愈的方法, 并且容易复发^[1-3]。PCOS 影响全球 4%~12% 的妇女, 在超重

人群中更为常见。PCOS 最常见的特征是高雄激素血症,增加了妇女腹部肥胖和胰岛素抵抗的风险,此外还与痤疮、多毛症、不孕、2 型糖尿病、高血压、血脂异常、炎症和心血管疾病风险增加有关^[4-5]。虽然 PCOS 的病因尚不完全清楚,但越来越多的证据表明其是由环境和遗传因素共同引起的一种多因素疾病^[6-9]。突变、多态性和基因的差异调节可能是 PCOS 的遗传发病机制^[10-11]。白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 是一种抗炎细胞因子,是由 Th2 细胞、调节性 T 细胞和单核巨噬细胞产生的免疫调节细胞因子^[12]。IL-10 可以抑制 T 细胞中其他细胞因子的合成,在免疫系统的调节中起着至关重要的作用^[13]。人类 IL-10 基因位于 1 号染色体上,基因全长 4.7 kb^[14],编码一个由 178 个氨基酸组成的单链糖蛋白^[15]。研究表明,IL-10 水平的变化与肥胖、高血糖症、糖尿病等的发病机制有关^[16],可能参与了胰岛素抵抗的形成,而 PCOS 患者经常出现胰岛素抵抗^[17],表明 IL-10 基因可能与 PCOS 的发生发展有关。基因启动子区的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点可能影响基因的转录和翻译,从而影响蛋白质的表达和功能,进而影响疾病的遗传易感性^[18]。本研究选取了 IL-10 基因启动子区的 2 个 SNP 位点,探讨 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 和 rs1800872 T/G SNP 与 PCOS 易感性间的关系。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 11 月—2021 年 11 月于河北医科大学第四医院生殖医学科门诊就诊的 121 例 PCOS 患者作为病例组,所有患者均符合 2003 年鹿特丹会议标准^[19],且 3 个月内未使用或服用过激素类的药物。另外随机选取同一时期 158 例健康体检者作为健康对照组。所有健康对照者经阴道超声检查卵巢无多囊性的改变,月经规律且至少一次成功的怀孕史,同时无内分泌紊乱的相关疾病及糖尿病家族史。所有研究对象均为省内汉族人且排除罹患其他系统严重疾病。

本研究经由河北医科大学第四医院医学伦理委员会批准通过,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 外周血标本采集及 DNA 的提取 所有研究对象于月经周期第 2~3 天空腹无菌条件下采集 5 mL 外周静脉血 2 管,其中一管静脉血采用化学发光法测定血清促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone,

LH)、雌二醇 (estradiol, E2) 和总睾酮 (testosterone, T) 的水平;另一管静脉血加至枸橼酸钠抗凝真空管,摇匀后置于 4 °C 冰箱内保存,并在采血后的 1 周内,应用蛋白酶 K 消化一饱和氯化钠盐析的方法提取外周血基因组 DNA, -20 °C 冰箱保存待用。

1.3 IL-10 基因分型 采用 SNaPshot SNP 分型的方法对 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 和 rs1800872 T/G SNP 进行了基因分型。IL-10 基因 rs1800871 A/G 的上游引物为 3'-TTCTTATATGCTAGTCAGGTAGT-5';下游引物 3'-CTATGTGCTGGAGATGGT-5'。IL-10 基因 rs1800872 T/G 的上游引物为 3'-AATATCCTCAAAGTTCCCAAGG-5';下游引物 3'-TGTGCCTGAGAATCCTAAT-5'。经由上海捷瑞生物工程有限公司完成。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用 *t* 检验,等级资料比较采用秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。通过 Hardy-Weinberg 平衡分析对照组的基因型频率。基因型频率分布的差异采用行×列表 χ^2 检验。两个位点的连锁情况采用 SHEsis 软件进行分析,采用非条件 Logistic 回归方法计算相对风险度比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与健康对照组一般资料比较 病例组体重指数、肥胖家族史阳性、T 水平高于对照组,FSH 水平低于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组年龄、LH 和 E2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 与 PCOS 发病风险的关联分析 采用 SHEsis 软件对 IL-10 基因的两个多态性位点进行分析显示,2 个 SNP 位点存在完全连锁现象 ($D' = 1$),即 rs1800871 A 与 rs1800872 T 连锁存在,rs1800871 G 与 rs1800872 G 连锁存在,故结果分析只对 rs1800871 A/G SNP 位点进行分析。

应用 SNaPshot SNP 分型的方法成功检测了所有 DNA 标本 rs1800871 A/G SNP 的基因型。健康对照组中 rs1800871 A/G SNP 基因型的分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($\chi^2 = 0.065, P = 0.799$)。

病例组与健康对照组基因型构成和等位基因差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2, 3。

表1 病例组与对照组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between case group and healthy control group

组别	例数	年龄	体重指数	肥胖家族史	FSH	LH	E2	T
		($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$)	(例数, %)	($\bar{x} \pm s$, U/L)	($\bar{x} \pm s$, U/L)	($\bar{x} \pm s$, ng/L)	($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)
对照组	158	26.63 \pm 3.46	21.77 \pm 1.07	29(18.35)	5.77 \pm 1.09	8.69 \pm 4.41	51.51 \pm 18.16	0.39 \pm 0.29
病例组	121	26.26 \pm 2.58	22.40 \pm 2.39	48(39.67)	5.48 \pm 1.11	9.55 \pm 3.55	47.62 \pm 17.62	0.52 \pm 0.17
t/χ^2 值		0.964	2.921	15.580	2.183	1.752	1.788	7.604
P 值		0.336	0.004	<0.001	0.030	0.081	0.075	<0.001

表2 IL-10 基因 SNP 位点 rs1800871 基因型及等位基因分布情况

Table 2 Distribution of rs1800871 of SNP loci genotype of IL-10 gene and allele

组别	例数	基因型(例数, %)			等位基因(基因数, %)	
		AA	AG	GG	A	G
对照组	158	94(59.5)	55(34.8)	9(5.7)	243(76.9)	73(23.1)
病例组	121	54(44.6)	54(44.6)	13(10.7)	162(66.9)	80(33.1)
Z/ χ^2 值			6.759			6.771
P 值			0.034			0.009

表3 IL-10 基因 SNP 位点 rs1800872 基因型及等位基因分布情况

Table 3 Distribution of rs1800872 of SNP loci genotype of IL-10 gene and allele

组别	例数	基因型(例数, %)			等位基因(基因数, %)	
		TT	TG	GG	A	G
对照组	158	94(59.5)	55(34.8)	9(5.7)	243(76.9)	73(23.1)
病例组	121	54(44.6)	54(44.6)	13(10.7)	162(66.9)	80(33.1)
Z/ χ^2 值			6.759			6.771
P 值			0.034			0.009

2.3 IL-10 基因 SNP 位点与 PCOS 发病风险的多因素分析 以是否罹患 PCOS(对照组 = 0, 病例组 = 1) 为因变量, 肥胖家族史(无 = 0, 有 = 1) 以及 IL-10 基因的 SNP 位点基因型 rs1800871(AA = 0, AG = 1, GG = 2) 和 rs1800872(TT = 0, TG = 1,

GG = 2) 为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 肥胖家族史、IL-10 基因 rs1800871A/G 单核苷酸多态性是 PCOS 发病的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表4 IL-10 基因 SNP 位点与 PCOS 发病风险的关联性分析

Table 4 Analysis of association between IL-10 gene SNP loci and risk of developing PCOS

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
肥胖家族史	2.267	0.501	20.521	<0.001	9.655	3.620~25.753
rs1800871	—	—	9.201	0.010	—	—
AG	1.079	0.208	7.398	0.007	1.759	1.171~2.644
GG	0.490	0.200	5.996	0.014	1.633	1.103~2.417
rs1800872	—	—	9.201	0.010	—	—
TG	1.079	0.208	7.398	0.007	1.759	1.171~2.644
GG	0.490	0.200	5.996	0.014	1.633	1.103~2.417

3 讨 论

本研究采用病例-对照的方法分析了 IL-10 基因 3 个 SNP 位点 rs1800871 A/G SNP 和 rs1800872 T/G SNP 与 PCOS 发病风险的关系。结果显示, 两个位点存在完全连锁现象, rs1800871 A/G SNP 与 PCOS 的发病风险明显相关, 与 AA 基因型患者相比, 携带 AG 和 GG 基因型患者均可能增加了 PCOS 的发病风险。

研究表明, 免疫失调可能在 PCOS 的发病机制中发挥重要作用, 而慢性炎症反应可能是 PCOS 发

病风险的一种关键的潜在机制^[20]。细胞因子是免疫系统内控制或调节细胞活动的一种糖蛋白^[15], 其编码基因的多态性可能在 PCOS 发病机制中发挥着重要作用^[21]。目前, 分子流行病学的研究主要集中在各种细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、IL-1A、IL-1B、IL-6、IL-10 和 IL-18 等)基因多态性和 PCOS 发病风险的关系, 然而不同的研究, 结果并不相同^[22]。IL-10 是淋巴细胞和单核细胞产生的一种抗炎免疫调节的细胞因子, 它能有效地下调各种促炎性细胞因子如 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 α 等的表达^[23]。研究认为, 低水平的慢性炎症反应以及抗炎细胞因

子和促炎细胞因子间的失衡参与了 PCOS 的发生发展^[24]。细胞因子基因的 SNP 可能影响了个体细胞因子的产生水平和反应强度,并与疾病的进展有关^[25]。基因的调控区域有很多转录因子的结合位点,基因的转录调控是非常复杂的,它包括了转录水平和翻译水平的调控^[26]。本文选取的 rs1800871 A/G SNP 和 rs1800872 T/G SNP 位于 IL-10 基因启动子区,基因启动子区的 SNP 位点可能通过影响转录因子与启动子之间的结合来影响基因的表达水平,进而参与疾病的发生及进展。

迄今为止,只有少数研究报道了 IL-10 基因多态性与 PCOS 风险之间的相关性,结果也不一致。Talaat 等^[27]分析了埃及人群中 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 与 PCOS 发病风险的关系,研究采用病例-对照的方法对 80 例健康对照和 61 例 PCOS 患者的基因型进行检测,结果显示,健康对照组和 PCOS 组的 G 和 A 等位基因的频率分别为 74.4%、25.6% 和 67.2%、32.8%。健康对照组和 PCOS 患者组的 GG、GA 和 AA 基因型频率分别为 53.8%、41.2%、5.0% 和 52.5%、29.5%、18.0%,与 GG 基因型相比,携带 AA 基因型可能增加了 PCOS 的发病风险,OR 值为 3.695 (95% CI: 1.077 ~ 12.674)。Karadeniz 等^[28]分析了土耳其人群中 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 与 PCOS 发病风险的关系,研究结果显示,健康对照组和 PCOS 患者组的 G 和 A 等位基因的频率分别为 68.7%、31.3% 和 64.3%、35.7%。健康对照组和 PCOS 患者组的 GG、GA 和 AA 基因型频率分别为 48.0%、41.3%、10.7% 和 39.6%、49.5%、11.0%,三种基因型在 2 组间差异无统计学意义,IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 与 PCOS 的发病风险无明显相关。本研究结果与以上 2 个研究不尽相同,对于 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 来说,无论 G 和 A 等位基因的频率,GG、GA 和 AA 基因型频率,还是携带基因型和 PCOS 发病风险之间的关系,本研究结果都与上述 2 篇研究都不相同,甚至得出相反的结论,这些结果表明研究人群遗传背景的差异在疾病发生及发展的重要作用,提示在 SNP 位点与疾病相关性的研究中应关注研究人群的地域和种族差异这一重要因素,以期能够得到更加可靠、更具代表性的研究结果。

Xing 等^[29]分析了中国人人群中 IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 和 rs1800872 T/G SNP 与 PCOS 发病风险的关系,研究采用病例-对照的方法,对 360 例健康对照和 360 例 PCOS 患者基因型

进行检测,结果显示,对于 rs1800871 A/G SNP,健康对照组和 PCOS 患者组的 G 和 A 等位基因的频率分别为 61.0%、39.0% 和 60.3%、39.7%。健康对照组和 PCOS 患者组的 GG、GA 和 AA 基因型频率分别为 38.8%、44.2%、17.0% 和 37.2%、46.1%、16.7%,与 GG 基因型相比,携带 GA 和 AA 基因型均不能增加 PCOS 的发病风险。该研究并未发现 rs1800872 T/G SNP 与 rs1800871 A/G SNP 存在完全连锁的现象,并且在健康对照组中 rs1800872 T/G SNP 基因型的分布并不符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2=4.466, P=0.035$),这可能是由于对照组的随机选取或者样本量的大小存在某些问题。

本研究结果显示,IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 和 rs1800872 T/G SNP 存在完全连锁现象,这一结果也与 Riiskjaer 等^[30]、熊婷等^[31]以及朱雅婷等^[32]的研究结果相一致。综上所述,IL-10 基因 rs1800871 A/G SNP 与 PCOS 的发病明显相关,与 AA 基因型相比,携带 AG 和 GG 基因型均显著增加了中国北方妇女患 PCOS 的风险。

[参考文献]

- [1] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 270-284.
- [2] 李相颖. 多囊卵巢综合征患者血清性激素结合球蛋白和热休克蛋白 70 的表达水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(10): 1855-1858.
- [3] 甘文锦, 李刚. 多囊卵巢综合征患者促排卵治疗的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(4): 322-324.
- [4] Ibrahim YF, Alorabi M, Abdelzaher WY, et al. Diacerein ameliorates letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112870.
- [5] Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 182: 27-36.
- [6] 孙博洋, 韩世愈. 慢性低度炎症与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(1): 161-164.
- [7] 江楠, 马瑞红, 赵晓丽, 等. 氧化应激与生殖相关疾病研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(5): 402-406.
- [8] 吴亚妹, 马宁, 黄兹宝, 等. 胰岛素抵抗影响多囊卵巢综合征发病及机制的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(9): 1247-1251.
- [9] Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome[J]. Biol Reprod, 2021, 3(19): 1205-1217.
- [10] 张多加, 袁温鲜, 马丽娜, 等. 与多囊卵巢综合征排卵障碍关联的基因单核苷酸多态性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(4): 871-875.
- [11] Bohaczuk SC, Thackray VG, Shen J, et al. FSHB transcription

- is regulated by a novel 5' distal enhancer with a fertility-associated single nucleotide polymorphism [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(1): bqaal81.
- [12] Steen EH, Wang X, Balaji S, et al. The role of the anti-inflammatory cytokine Interleukin-10 in tissue fibrosis[J]. *Adv Wound Care*, 2020, 9(4): 184–198.
- [13] D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, et al. Interleukin 10 (IL10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells[J]. *J Exp Med*, 1993, 178(3): 1041–1048.
- [14] Vozarova B, Fernandez-Real JM, Knowler WC, et al. The interleukin-6 (–174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians[J]. *Human Genetics*, 2003, 112(4): 409–431.
- [15] Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(7): 723–733.
- [16] Canecki-Varžić S, Prpić-Križevac I, Mihaljević S, et al. Association between interleukin-10 gene (–1082G/A) polymorphism and type 2 diabetes, diabetes-related traits, and microvascular complications in the croatian population[J]. *Acta Clin Croat*, 2018, 57(1): 71–81.
- [17] de Wilde MA, Goverde AJ, Veltman-Verhulst SM, et al. Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30: 1447–1453.
- [18] Mongelos MA, Sosa FN, Pineda GE, et al. Assessment of interleukin-10 promoter variant (–1082A/G) and cytokine production in patients with hemolytic uremic syndrome[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1210158.
- [19] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19: 41–47.
- [20] Qin L, Xu W, Li X, et al. Differential expression profile of immunological cytokines in local ovary in patients with polycystic ovarian syndrome: analysis by flow cytometry[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 197(2): 136–141.
- [21] Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Current diagnosis of polycystic ovary syndrome expanding the phenotype but generating new questions[J]. *Rev Med Chil*, 2009, 137(8): 1071–1080.
- [22] Wu H, Yu K, Yang Z. Associations between TNF- α and interleukin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(4): 625–634.
- [23] Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, et al. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors[J]. *Int J Sports Med*, 2021, 42(3): 199–214.
- [24] Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 151: 103628.
- [25] Mera-Ramirez A, Castillo A, Orobio Y, et al. Screening of TNF α , IL-10 and TLR4 single nucleotide polymorphisms in individuals with asymptomatic and chronic cutaneous leishmaniasis in Colombia: a pilot study[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 177.
- [26] Akiri G, Nahari D, Finkelstein Y, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is mediated by internal initiation of translation and alternative initiation of transcription[J]. *Oncogene*, 1998, 17(2): 227–236.
- [27] Talaat RM, Mohamed YA, Mohamad EH, et al. Interleukin 10 (–1082 G/A) and (–819 C/T) gene polymorphisms in Egyptian women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Meta Gene*, 2016, 9(3): 254–258.
- [28] Karadeniz M, Erdogan M, Zengi A, et al. Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Immunogenet*, 2008, 35(2): 119–123.
- [29] Xing GL, Sun YP, Wang F, et al. Role of interleukin-10 polymorphisms and haplotypes in polycystic ovary syndrome risk[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(7): 7956–7961.
- [30] Riiskjaer M, Nielsen K, Steffensen R, et al. Association of interleukin-10 promoter polymorphism and endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(1): 13–19.
- [31] 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(21): 2811–2814.
- [32] 朱雅婷, 魏娟, 张永军, 等. 新疆维吾尔族、汉族人群 IL-10 基因多态性与分泌量的相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 10(29): 1022–1027.

(本文编辑:赵丽洁)