

CTLA-4基因多态性与胃癌易感性的Meta分析

李良庆, 林国彬, 潘敦

李良庆, 林国彬, 潘敦, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区 福建省福州市 350000

李良庆, 主要从事胃癌的基础与临床研究.

国家临床重点专科基金资助项目

福建省教育厅中青年教育科研基金资助项目, No. JB13388

作者贡献分布: 本论文设计由李良庆完成; 研究过程在李良庆指导下由林国彬与潘敦操作完成; 数据分析由林国彬与潘敦完成; 写作由林国彬与潘敦完成; 李良庆审阅改正.

通讯作者: 李良庆, 主任医师, 350000, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区. lqli@msn.com
电话: 0591-87982075

收稿日期: 2014-06-26 修回日期: 2014-09-07

接受日期: 2014-09-17 在线出版日期: 2014-10-28

A meta-analysis of association between cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 polymorphisms and gastric cancer risk

Liang-Qing Li, Guo-Bin Lin, Dun Pan

Liang-Qing Li, Guo-Bin Lin, Dun Pan, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Supported by: the National Key Clinical Specialist Construction Programs of China; Scientific Research and Education Foundation for Young Teachers in Fujian Province Education Office, No. JB13388

Correspondence to: Liang-Qing Li, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350000, Fujian Province, China. lqli@msn.com
Received: 2014-06-26 Revised: 2014-09-07

Accepted: 2014-09-17 Published online: 2014-10-28

Abstract

AIM: To investigate the correlation between cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) gene polymorphisms and gastric cancer risk.

METHODS: Two reviewers independently searched PubMed, FMRIS, CNKI, VIP and Wan-Fang Data from January 1, 1990 to May 1, 2014 for case-control studies on the correlation between CTLA-4 gene polymorphisms and gastric cancer risk. According to inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened the literature, extracted the data, and assessed

the methodological quality. A meta-analysis was then performed using RevMan 5.2 software.

RESULTS: A total of 10 case-control studies concerning the CTLA-4 +49 A/G, CTLA-4 -1661A/G, CTLA-4 -1722T/C and CTLA-4 -318 T/C polymorphisms were included in the meta-analysis. The CTLA-4 +49 and CTLA-4 -318 alleles were not associated with genetic susceptibility to gastric cancer. The CTLA-4 -1661 A/G polymorphism was significantly associated with an increased gastric cancer risk (AG vs AA: OR = 2.04, 95%CI: 1.60-2.61, $P < 0.00001$; AG/GG vs AA: OR = 1.79, 95%CI: 1.43-2.25, $P < 0.00001$). The CTLA-4 -1722T/C polymorphism was also significantly associated with an increased gastric cancer risk (TT vs CC, OR = 1.66, 95%CI: 1.05-2.62, $P = 0.03$; TC vs CC, OR = 2.11, 95%CI: 1.05-4.24, $P = 0.04$; TT/TC vs CC, OR = 1.84, 95%CI: 1.20-2.82, $P = 0.04$).

CONCLUSION: The CTLA-4 +49 and CTLA-4 -318 alleles are not associated with genetic susceptibility to gastric cancer. The CTLA-4 -1661A/G and -1722T/C polymorphisms are associated with an increased risk of gastric cancer. CTLA-4 -1661 AG and GG allele carrying individuals may have increased incidence of gastric cancer. CTLA-4 -1722 allele carrying TT and TC may increase the incidence of gastric cancer in individuals.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; CTLA-4 polymorphisms; Meta-analysis

Li LQ, Lin GB, Pan D. A meta-analysis of association between cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 polymorphisms and gastric cancer risk. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4619-4626 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4619.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4619>

摘要

目的: 探讨细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4等位基因(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4,

■背景资料

每年全球新增恶性肿瘤死亡中, 胃癌跃居第2位, 其病因与发病机制尚不明确. 目前认为环境因素、饮食习惯、幽门螺杆菌感染等与胃癌密切相关. 此外, 遗传因素和胃癌易感性之间有密切的关系, 寻找与胃癌相关的遗传位点对胃癌的防治有重要意义.

■同行评议者

刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 研发前沿

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4等位基因(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, *CTLA-4*)位于人体2号染色体上的几个免疫调节基因编码区, 目前研究发现超过100个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在*CTLA-4*基因编码区编码, 其位点上+49、-318、-1661及-1772基因的编码区被报道和癌症的易感性有关, 其中包括胃癌。然而, 不同研究的结果存有差异。

*CTLA-4*多态性与胃癌易感性的关系。

方法: 检索PubMed、FMR5、CNKI、VIP和Wanfang Data等数据库。由两位学者独立按照纳入和排除标准筛选文献、提取资料并根据Lichtenstein的文献评价指南评价纳入研究的质量, 应用RevMan 5.2统计学软件进行Meta分析, 并做漏斗图观察是否发表偏移。

结果: 共纳入10项研究, 胃癌患者1966例, 对照组2473例。*CTLA-4* +49A/G等位基因、*CTLA-4* -318T/C等位基因与胃癌易感性没有关联; *CTLA-4* -1661携带等位基因AG和AG/GG是胃癌的易感因素(OR = 2.04, 95%CI: 1.60-2.61, $P < 0.00001$; OR = 1.79, 95%CI: 1.43-2.25, $P < 0.00001$); *CTLA-4* -1772携带等位基因TT、TC和TC/TT是胃癌的易感因素(OR = 1.66, 95%CI: 1.05-2.62, $P = 0.03$; OR = 2.11, 95%CI: 1.05-4.24, $P = 0.04$; OR = 1.84, 95%CI: 1.20-2.82, $P = 0.04$)。

结论: *CTLA-4*-1661基因和*CTLA-4*-1772基因多态性与胃癌发病风险存在相关性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; *CTLA-4*多态性; Meta分析

核心提示: 相同的基因位点, 可能因遗传背景、生活环境、设计方式、纳入及评价标准不同等原因导致研究结果存在差异。本研究将细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4等位基因(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)多态性与胃癌易感性文章进行荟萃分析, 为基础研究或临床工作提供更可靠的证据。

李良庆, 林国彬, 潘敦. *CTLA-4*基因多态性与胃癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(30): 4619-4626
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4619.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i30.4619>

0 引言

胃癌是我国恶性肿瘤死亡率第1位, 个体对环境暴露因素的遗传易感性在胃癌发病过程中起着重要作用^[1]。有许多研究发现细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, *CTLA-4*)基因多态性和癌症的易感性有关, 然而, 在胃癌的研究中结论存在一定的差异^[2-11], 造成这一结果的原因可能包括: 不同研究对象种族不同, 遗传背景存在差异; 不同研究区域、不同的生活环境因素也存在差异; 不同的设计方

式、纳入标准、评价标准不同从而导致研究结果存在差异。因此, 本研究采用Cochrane系统评价方法, 选取已公开发表的关于*CTLA-4*基因多态性与胃癌易感性相关文献进行Meta分析, 进一步明确二者之间的关系。

1 材料和方法

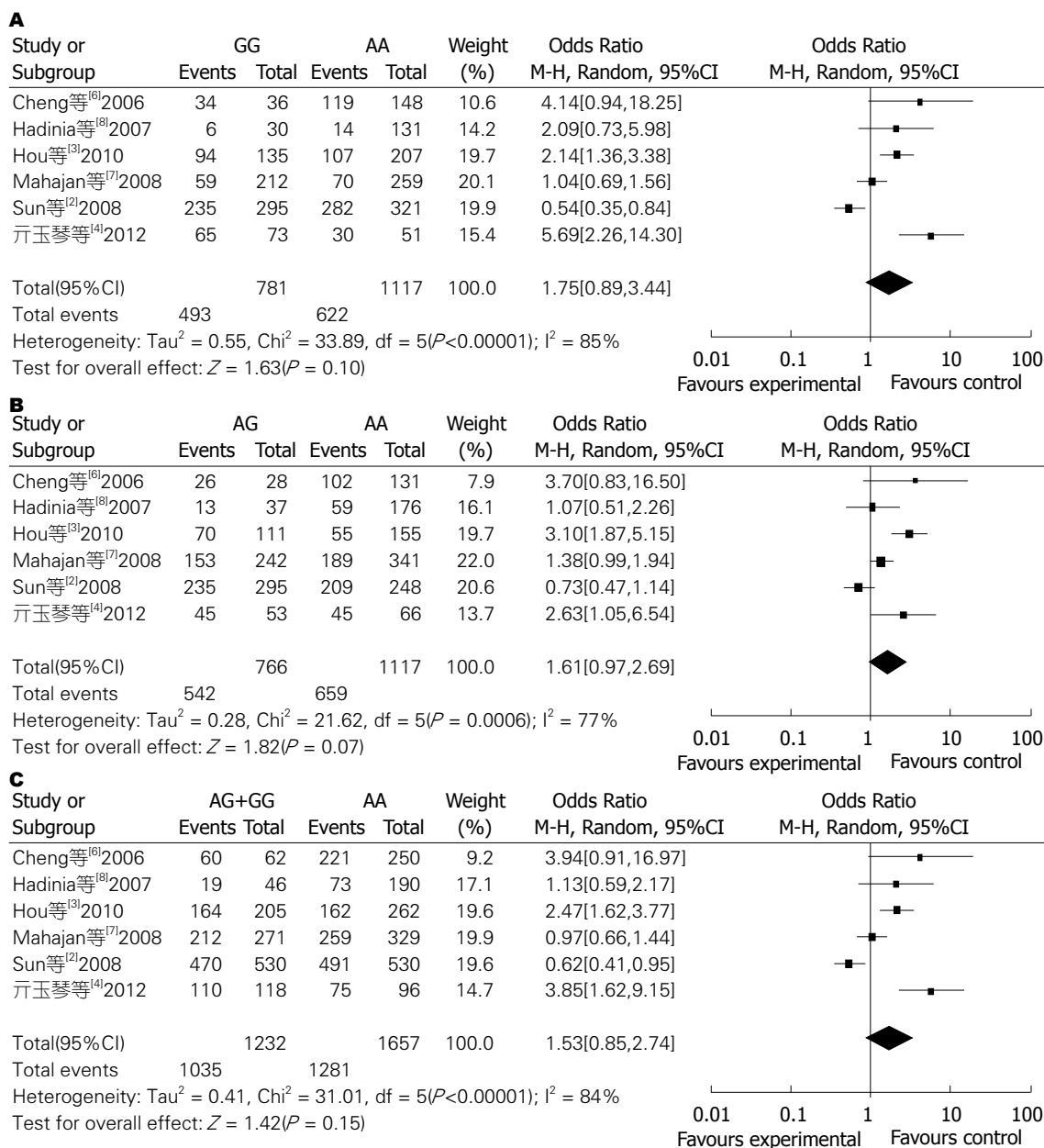
1.1 材料 以“gastric cancer”或“stomach cancer”或“gastric neoplasm”和“polymorphism”和“cytotoxic T-lymphocyte antigen-4”或“*CTLA-4*”或“CD152”为检索词检索PubMed、FMR5外文数据库, 以“胃癌”或“胃肿瘤”和“基因多态性”和“*CTLA-4*”或“细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4”为检索词检索中国期刊网全文数据库、维普资讯网中文科技期刊数据库、万方数据库, 检索时限1990-01-01/2014-03-01的文献, 并辅以文献追溯的方法, 收集国内外公开发表的所有关于胃癌遗传易感性与*CTLA-4*基因多态性关系的相关研究。

1.2 方法

1.2.1 方法学质量评价: 由经过规范文献检索和循证医学培训的两位研究者独立参照Lichtenstein的文献评价指南^[12], 对各独立研究从以下五个方面进行质量评估: (1)是否明确其纳入研究对象的标准及其基本构成特征; (2)是否科学的设计试验; (3)是否准确的处理因素及其方法; (4)是否恰当使用统计方法; (5)是否对该研究的偏倚进行讨论。每符合一项得1分, 总分 ≥ 3 分的研究表示其质量可靠。对文献质量评价提取资料, 如果遇到分歧, 主要通过讨论协商或根据第三位研究者的意见解决, 最终达成相同的意见。

1.2.2 排除与纳入标准: 文献纳入标准: (1)研究对象: 在手术前病理确诊为胃恶性肿瘤患者和正常健康体检人群中*CTLA-4*基因(+49 A/G、-318 T/C、-1661 A/G及-1772 T/C); (2)研究设计: 为病例对照研究; (3)中文或英文文献中的等位基因分布频率符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律; (4)相关数据具体详尽, 可用于计算。文献排除标准: (1)非胃恶性肿瘤的病例对照研究; (2)同一研究者发表的重复文献或者数据相同; (3)综述。

统计学处理 本研究的结果是采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2统计学软件进行Meta分析。计数资料以优势比(odds ratio, OR), 连续变量采用标准权重均差(standard mean difference, SMD)表示, 并给出其95%CI。若没有显著的异质



■ 相关报道

Geng和Landi等人对*CTLA-4*基因多态性与癌症的关系曾进行Meta分析,但大部分是针对肺癌、乳腺癌、肠癌等,针对胃癌的较少。

图1 CTLA-4 +49A/G等位基因多态性与胃癌易感性的Meta分析森林图. A: GG与AA; B: AG与AA; C: AG+GG与AA.

性差异,则采用固定效应模型进行分析结果,反之则采用随机效应模型进行分析.分析结果由RevMan 5.2森林图展示,并制作漏斗图估计发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征 在相关数据库中初步检索得到有关的文献62篇,根据纳入和排除标准,最终纳入10个相关的研究做Meta分析,纳入的研究中胃癌患者共1966例,对照组共2473例。其中6项研究CTLA-4 +49等位基因A/G,有1261例胃癌患者和1769例对照;3项研究CTLA-4 -318等位基因T/C,有229例胃癌患者和676例对

照;5项研究CTLA-4 -1661等位基因A/G,有736例胃癌患者和898例对照;4项研究CTLA-4 -722等位基因T/C,有552例胃癌患者和664例对照。*CTLA-4*基因多态性基因频率分布及基因分布频率均符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律(表1)。

2.2 Meta分析结果 结果显示:(1)在CTLA-4 +49A/G等位基因与胃癌易感性没有关联:当GG与AA比较时,GG基因型患胃癌风险增高无统计学意义($OR = 1.75$, 95%CI: 0.89-3.44, $P = 0.10$);当AG与AA比较时,AG基因型患胃癌风险增高无统计学意义($OR = 1.61$, 95%CI: 0.97-2.69, $P = 0.07$);当AG/GG与AA比较时,

■创新盘点

目前关于CTLA-4多态性与胃癌易感性的单个研究结果不尽一致,且相关Meta分析较少,且存在纳入文献较少,纳入基因不全的缺点。本文广泛搜集相关文献,更加全面准确的评价CTLA-4多态性与胃癌的易感性之间的关系。

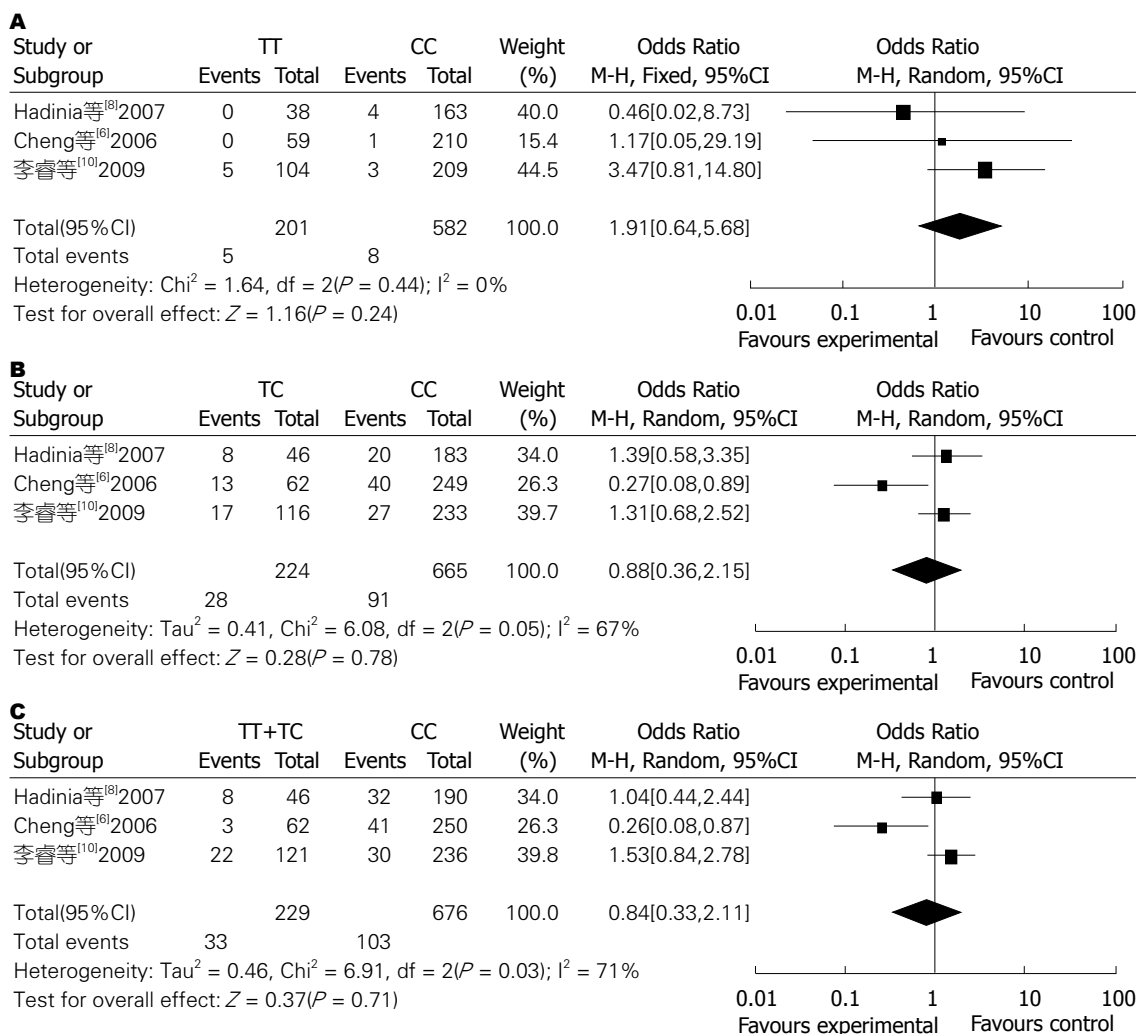


图2 CTLA-4 -318T/C等位基因多态性与胃癌易感性的Meta分析森林图。A: TT与CC; B: TC与CC; C: TT+TC与CC。

表1 纳入研究的基本特征及文献评价

作者	年份	国家	基因分型方法	基因多态性	文献质量
Sun等 ^[2]	2008	中国	PCR-RFLP	a	4
Hou等 ^[3]	2010	中国	PCR	a, c, d	4
元玉琴等 ^[4]	2010	中国	PCR	a, d	4
厚瑞萍等 ^[5]	2009	中国	PCR-RFLP	a	4
Cheng等 ^[6]	2006	中国	PCR	a, b	4
Mahajan等 ^[7]	2008	波兰	TaqMan	a	4
Hadinia等 ^[8]	2007	伊朗	PCR	a, b, c, d	4
崔伟丽等 ^[9]	2011	中国	PCR-RFLP	c	4
李睿等 ^[10]	2009	中国	PCR-RFLP	c, b	4
宋继权等 ^[11]	2006	中国	PCR-RFLP	c, d	4

a: +49A/G; b: -318T/C; c: -1661A/G; d: -1722T/C. PCR-RFLP: 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性。

AG/GG基因型患胃癌风险增高无统计学意义(OR = 1.53, 95%CI: 0.85-2.74, $P = 0.15$)(图1); (2)在CTLA-4 -318T/C等位基因与胃癌遗传易

感性没有关联: 当TT与CC比较时, TT基因型患胃癌风险未见增高无统计学意义(OR = 1.91, 95%CI: 0.64-5.68, $P = 0.24$); 当TC与CC比较

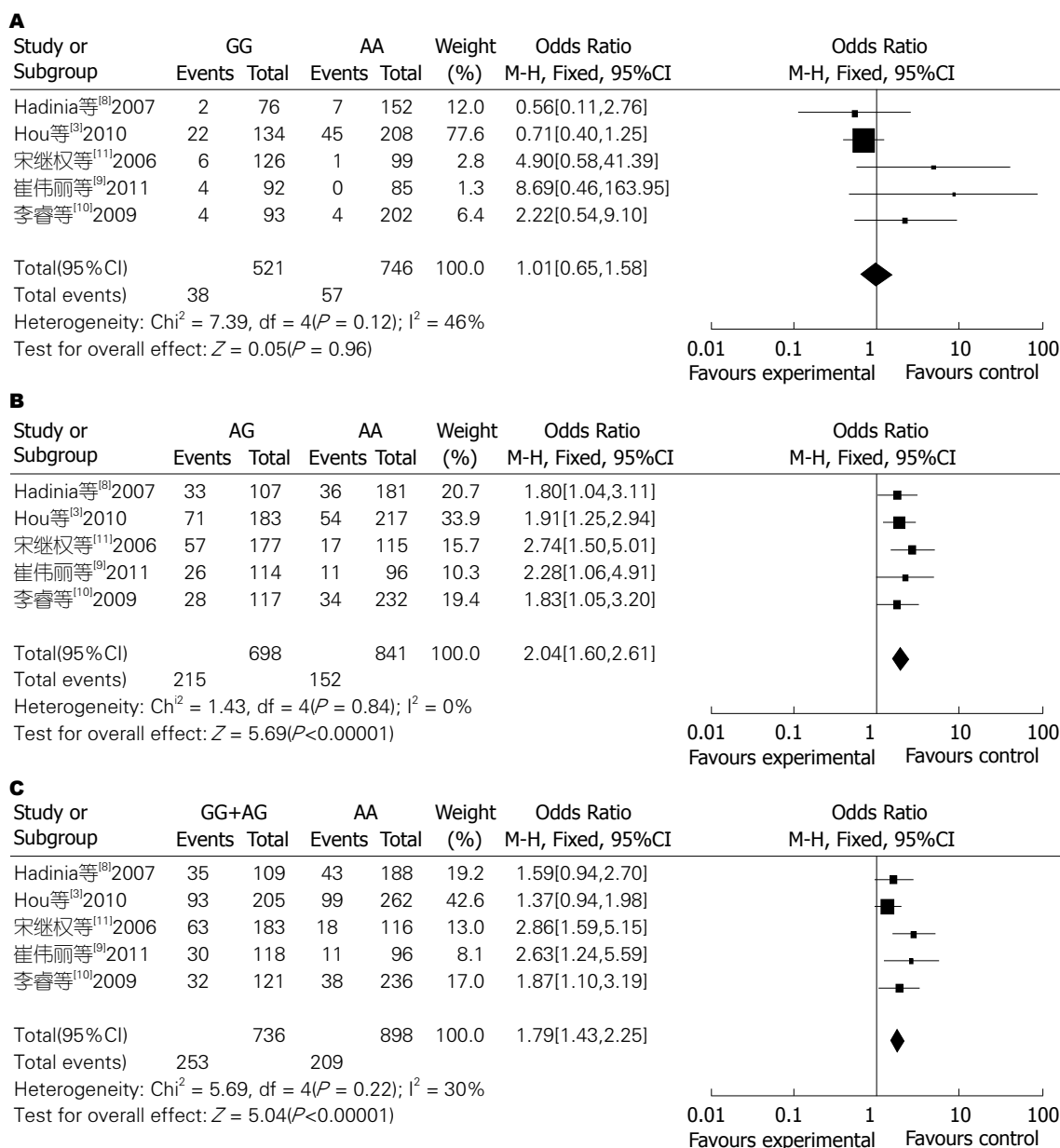


图3 CTLA-4 -1661A/G等位基因多态性与胃癌易感性的Meta分析森林图. A: GG与AA; B: AG与AA; C: GG+AG与AA.

时, TC基因型患胃癌风险未见增高无统计学意义($OR = 0.88$, $95\%CI: 0.36-2.15$, $P = 0.78$); 当TT/TC与CC比较时, TT/TC基因型患胃癌风险未见增高无统计学意义($OR = 0.84$, $95\%CI: 0.33-2.11$, $P = 0.71$)(图2); (3)在CTLA-4 -1661 A/G等位基因中: 当AG与AA比较时, AG基因型个体患胃癌风险增高($OR = 2.04$, $95\%CI: 1.60-2.61$, $P < 0.00001$); 当AA/AG与AA比较时, AG及GG基因型个体患胃癌风险增高($OR = 1.79$, $95\%CI: 1.43-2.25$, $P < 0.00001$)(图3); (4)在CTLA-4 -1722等位基因T/C中: 当TT与CC比较时, TT基因型个体患胃癌风险增高($OR = 1.66$, $95\%CI: 1.05-2.62$, $P = 0.03$); 当TC与CC比较

时, TC基因型个体患胃癌风险增高($OR = 2.11$, $95\%CI: 1.05-4.24$, $P = 0.04$); 当TT/TC与CC比较时, TT/TC基因型个体患胃癌风险增高($OR = 1.84$, $95\%CI: 1.20-2.82$, $P = 0.005$)(图4).

2.3 发表偏移 本研究的发表偏移主要通过Rev-Man 5.2分析软件将纳入文献研究方法不同而分别绘制各个基因位点的倒漏斗图(图5): 发现CTLA-4 +49A/C等位基因及-1661A/C等位基因的漏斗图散点在对称轴两侧, 呈基本对称的倒漏斗状, 提示纳入的文献可能没有明显的发表性偏倚. 但是-1722T/C等位基因及-318T/C等位基因纳入文献偏少, 故图形不对称, 可能与纳入研究数量较少有关.

■名词解释

CTLA-4多态性与肿瘤: 目前认为CTLA-4有启动区、4个外显子和3个内显子等构成, 已经发现超过100个SNP在CTLA-4基因编码区编码。位于外显子1区49位的A/G(腺嘌呤/鸟嘌呤); 位于启动子的318C/T(胞嘧啶/胸腺嘧啶); 位于启动子的1661A/G及1722T/C, 这些基因的编码区被报道与肿瘤的易感性相关联。

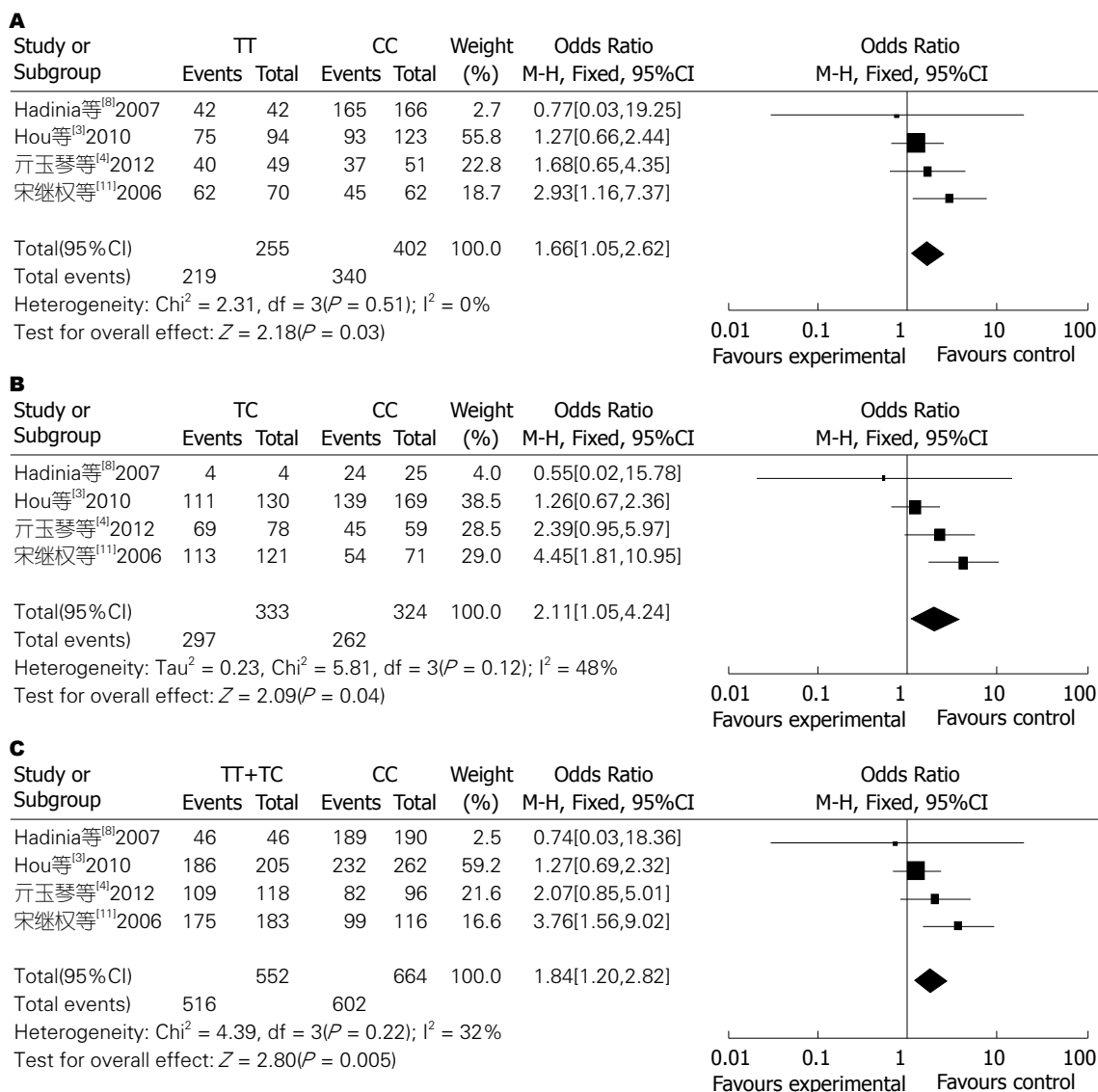


图4 CTLA-4 -1722T/C等位基因多态性与胃癌易感性的Meta分析森林图。A: TT与CC; B: TC与CC; C: TT+TC与CC。

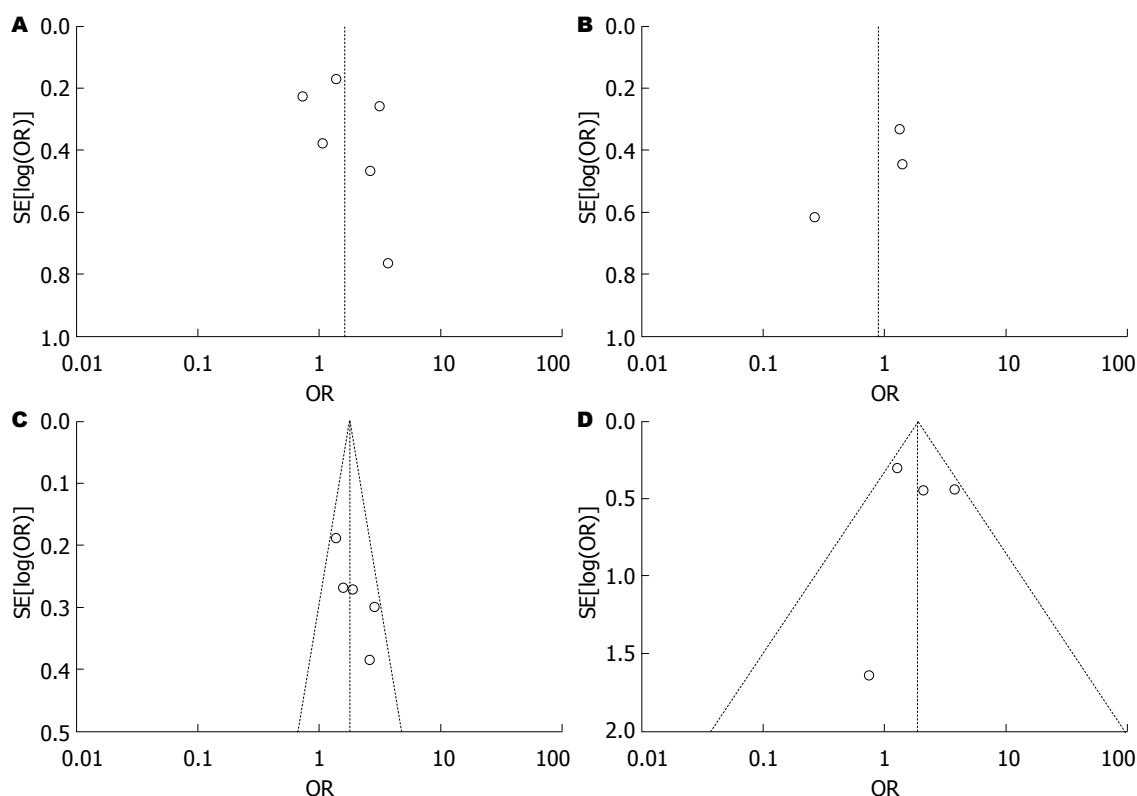
3 讨论

在抗肿瘤免疫中, CTLA-4主要是通过调节T细胞增殖和活化起重要作用。CTLA-4表达于活化的CD4⁺和CD8⁺ T细胞, 他与B7配体结合启动抑制性信号, 当体内CTLA-4过度表达时, 产生的抑制性信号超过了肿瘤细胞表面抗原提供的免疫原性, 下调或终止T细胞活化, 使肿瘤发生免疫逃逸^[13,14]。在小鼠和人类中, 抗CTLA-4的单克隆抗体(ipilimumab)可以诱导黑色素瘤的长期消退, 被用于治疗晚期黑色素瘤^[15]。

当CTLA-4基因的变异时, 会引起其+49A/G、-318T/C、-1661A/G及-1722T/C等位基因频率的改变, 从而可能导致肿瘤的发生。在本研究中发现, +49A/G及-318T/C等位基因多态性与胃癌易感性无明显关联, 目前研究认为其是

通过与其他基因的协同作用而发挥效应^[16]。而-1661A/G及-1722T/C等位基因与胃癌易感性有关, 有研究认为CTLA-4 -1661A/G的A等位基因变为G等位基因, 将产生一个新的结合位点C/EBP β ^[17], 可上调人类CTLA-4启动子的调控区共识序列的表达, 从而促进胃癌细胞的增殖^[18]。本研究中也证实携带等位基因AG和GG的个体可能增加胃癌的风险。在-1722T/C的C等位基因变成T等位基因, 将产生的转录因子结合位点的核因子1(nuclear factor-1, NF-1), 会加强启动子增强基因的转录, 从而促进T细胞表面的CTLA-4的表达^[17]。本研究也证实携带等位基因TT和TC的个体增加胃癌的风险。

而对CTLA-4 -1661A/G等位基因多态性与胃癌易感性进行异质性分析表明: 在携带AG基



同行评价

本文通过Meta分析探讨了*CTLA-4*基因多态性与胃癌易感性的关系, 认为*CTLA-4*-1661基因和*CTLA-4*-1722基因多态性与胃癌的发病风险存在相关性, 对胃癌的早期筛查具有一定意义。

图5 各等位基因与胃癌关系的倒漏斗图分析. A: *CTLA-4* +49A/C; B: *CTLA-4* -318T/C; C: *CTLA-4* -1661A/C; D: *CTLA-4* -1722T/C.

因与AA基因比较中, 异质性 $I^2 = 0\%$; 在携带GG/AG基因与AA基因比较中, 异质性 $I^2 = 30\%$. 对*CTLA-4* -1722 -T/C基因多态性与胃癌遗传易感性进行异质性分析表明: 携带TT基因与CC基因比较中, 异质性 $I^2 = 0\%$; 携带TT/TC基因与CC基因比较中, 异质性 $I^2 = 32\%$. 因此, 可认为*CTLA-4* -1661A/G及*CTLA-4* -1722T/C等位基因的各个研究同质性较好, 本研究在此方面的结论是比较可靠的。

与以往的研究比较, 本研究纳入的高质量文献更为全面, 且不存在明显的发表偏倚, 纳入的基因也比较全面, 能够对*CTLA-4*多态性与胃癌的易感性进行较为准确和全面的评价。当然, 本研究的还存在一定的局限性。例如: 纳入研究的人群主要来自亚洲(特别是中国), 只有一个欧洲人群, 所以研究的结果可能更适用于亚洲人; 纳入文献中缺乏对年龄、性别、生活环境暴露因素(饮食习惯、幽门螺杆菌感染等危险因素)等变量的体现, 将影响本研究结果的信度; 在对*CTLA-4* -318T/C基因多态性研究中数量不足, 只有3个病例对照研究, 分析结果可能会受限制。因此, 这些的结论应继续待以后更加全面和详尽的研究继续证实。

参考文献

- 1 于国伟, 梁会. 胃癌遗传易感性基因的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 22: 53-58
- 2 Sun T, Zhou Y, Yang M, Hu Z, Tan W, Han X, Shi Y, Yao J, Guo Y, Yu D, Tian T, Zhou X, Shen H, Lin D. Functional genetic variations in cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and susceptibility to multiple types of cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 7025-7034 [PMID: 18757416 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 3 Hou R, Cao B, Chen Z, Li Y, Ning T, Li C, Xu C, Chen Z. Association of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 gene haplotype with the susceptibility to gastric cancer. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 515-520 [PMID: 19688278 DOI: 10.1007/s11033-009-9705-1]
- 4 元玉琴, 司君利, 崔京远, 纪莉莎. *CTLA-4*启动子及外显子区域基因多态性与胃癌的相关性研究. 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 828-831
- 5 厚瑞萍, 刘英超, 陈自平, 张传臻, 徐昌青. 胃癌易感性与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4基因49A/G多态性的关系. 中华实验外科杂志 2009; 26: 747-749
- 6 Cheng TY, Lin JT, Chen LT, Shun CT, Wang HP, Lin MT, Wang TE, Cheng AL, Wu MS. Association of T-cell regulatory gene polymorphisms with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3483-3489 [PMID: 16849765]
- 7 Mahajan R, El-Omar EM, Lissowska J, Grillo P, Rabkin CS, Baccarelli A, Yeager M, Sobin LH, Zatorski W, Channock SJ, Chow WH, Hou L. Genetic variants in T helper cell type 1, 2 and 3 pathways and gastric cancer risk in a Polish population. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 626-633 [PMID: 18687755 DOI: 10.1093/jjco/hyn075]

- 8 Hadinia A, Hossieni SV, Erfani N, Saberi-Firozi M, Fattahi MJ, Ghaderi A. CTLA-4 gene promoter and exon 1 polymorphisms in Iranian patients with gastric and colorectal cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2283-2287 [PMID: 18031393]
- 9 崔伟丽, 崔京远, 司君利, 元玉琴, 王贺. CTLA-4基因多态性, Hp感染与胃癌发病的相关性研究. *中国现代普通外科进展* 2011; 14: 937-940
- 10 李睿, 夏冰, 肖晖, 蒋益, 周峰. CTLA-4基因启动子区-1661和-318位点多态性与胃癌的关系. *胃肠病学* 2009; 14: 332-336
- 11 宋继权, 夏冰, 李睿, 李春, 吴云华. 胃癌与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4基因启动子区域多态性的相关性研究. *中华实验外科杂志* 2006; 23: 1373-1374
- 12 Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies. *J Chronic Dis* 1987; 40: 893-903 [PMID: 3597690]
- 13 Wang XB, Zhao X, Giscombe R, Lefvert AK. A CTLA-4 gene polymorphism at position -318 in the promoter region affects the expression of protein. *Genes Immun* 2002; 3: 233-234 [PMID: 12058260]
- 14 Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, Wolchok JD, Allison JP. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *J Exp Med* 2013; 210: 1389-1402 [PMID: 23752227 DOI: 10.1084/jem.20130066]
- 15 Fan X, Quezada SA, Sepulveda MA, Sharma P, Allison JP. Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4 blockade in cancer immunotherapy. *J Exp Med* 2014; 211: 715-725 [PMID: 24687957 DOI: 10.1084/jem.20130590]
- 16 Ligiers A, Teleshova N, Masterman T, Huang WX, Hillert J. CTLA-4 gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms. *Genes Immun* 2001; 2: 145-152 [PMID: 11426323]
- 17 Mao HT, Wang XB, Zhang L, Gu HT. [Studies on the genetic pathogenesis of myasthenia gravis caused by CTLA-4 gene polymorphism]. *Zhonghua YiXue Yichuanxue Zazhi* 2004; 21: 574-578 [PMID: 15583985]
- 18 Bouqbis L, Izaabel H, Akhayat O, Pérez-Lezaun A, Calafell F, Bertranpetit J, Comas D. Association of the CTLA4 promoter region (-1661G allele) with type 1 diabetes in the South Moroccan population. *Genes Immun* 2003; 4: 132-137 [PMID: 12618861]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

