

论著 · 临床研究

广州地区汉族儿童白细胞介素 -6 基因 174 位点及 肿瘤坏死因子 β 基因 NcoI 位点多态性分析

韦艳丹¹ 曾华松²

(1. 广州市花都区妇幼保健院儿童急重症科, 广东 广州 510800;
2. 广州市妇女儿童治疗中心免疫风湿科, 广东 广州 510000)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 -6 (IL-6) 基因 (-174) 位点及肿瘤坏死因子 β (TNF β) NcoI 位点多态性在广州地区汉族儿童中的分布特征, 为 IL-6 (-174) 及 TNF β NcoI 位点多态性与全身炎症反应综合征 (SIRS) 的相关性研究提供基础资料。**方法** 选取 481 名广州汉族儿童, 采用等位基因特异性扩增多聚酶链 (AS-PCR) 和聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性法 (PCR-RFLP) 对 IL-6 (-174) 及 TNF β NcoI 位点进行基因水平多态性分析, 并结合文献进行了不同种族间的分析比较。**结果** 广州地区汉族儿童群体 IL-6 (-174) 位点基因型均为 G/G, 广州地区汉族人群该位点变异不属常见变异或不存在变异; TNF β NcoI 位点有 TNF β 1*1、TNF β 1*2、TNF β 2*2 3 种基因型, 频率分别为 24.7%、49.7% 和 25.6%, 样本分布符合 Hardy-Weinberg 平衡, TNF β 1 等位基因分布频率较欧美白种人高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 广州地区汉族人群 TNF β NcoI 位点多态性普遍存在, 基因型分布特征与白种人存在差异。样本为 Hardy-Weinberg 平衡群体, 可进一步用于广州地区汉族儿童 SIRS 的关联性分析。广州地区汉族人群 IL-6 (-174) 位点多态性罕见或不存在, 不宜选取该基因位点单核苷酸多态性作疾病的关联性分析。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16 (8): 846-850]

[关键词] 肿瘤坏死因子 β ; 白细胞介素 6; 单核苷酸多态性; 全身炎症反应综合征; 儿童

Analysis of single nucleotide polymorphisms at IL-6-174 and TNF- β NcoI in Chinese Han children in Guangzhou, China

WEI Yan-Dan, ZENG Hua-Song. Department of Pediatric Emergency, Huadu District Maternity and Child Health Care Hospital, Guangzhou 510800, China (Email: 13427634112@163.com)

Abstract: Objective To investigate the single nucleotide polymorphisms (SNPs) at interleukin 6 (IL-6)-174 and TNF- β NcoI in Chinese Han children in Guangzhou, China and to provide basic information for study on the association between IL-6-174 and TNF- β NcoI polymorphisms and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** Allele-specific polymerase chain reaction and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism were used to determine the SNPs at IL-6-174 and TNF- β NcoI in 481 children selected from the Han population in Guangzhou in 2012. Genotype analysis and comparison with other populations were made with reference to relevant literature. **Results** Chinese Han children in Guangzhou had only GG genotype at IL-6-174, and the SNP at this locus was rare or not seen in the Han population in Guangzhou. At TNF- β NcoI, the frequencies of TNF- β 1*1, TNF- β 1*2, and TNF- β 2*2 genotypes were 24.7%, 49.7%, and 25.6%, respectively. The sample distribution was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium. The TNF- β 1 allele frequency was significantly higher in Guangzhou Han population than in European and American white population ($P < 0.05$). **Conclusions** TNF- β NcoI SNP is prevalent in the Han population in Guangzhou, and the distribution of alleles is significantly different from that in the white population. The sample from an Hardy-Weinberg equilibrium population can be further used for study on the association between TNF- β NcoI SNP and SIRS in Chinese Han children in Guangzhou. IL-6-174 SNP is rare or not seen in the Han population in Guangzhou, so SNP at this locus cannot be selected for disease association analysis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 846-850]

Key words: Tumor necrosis factor- β ; Interleukin-6; Single nucleotide polymorphism; Systemic inflammatory response syndrome; Child

[收稿日期] 2013-11-11; [接受日期] 2014-03-20

[作者简介] 韦艳丹, 女, 硕士, 主治医师。

全身炎症反应综合征 (SIRS) 是感染或非感染病因作用于机体而引起机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应, 其进行性加重的最终结果是脓毒症^[1]; 而在这一病理过程中众多细胞因子如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 6 (IL-6) 等在介导初次免疫应答和炎症反应中发挥多重作用^[2-3]。其中 IL-6 是促炎过程中功能最为广泛的炎性细胞因子之一, 其血清浓度与脓毒症的严重程度及预后有关^[4]; 而 TNF β 作为前炎症因子, 在炎症性疾病的发生发展中具有重要意义。研究 IL-6 及 TNF β 多态性在我国人群中的分布特征有助于了解全身性炎症反应的发病遗传背景, 为在分子水平研讨发病机制奠定基础。本研究以广州汉族儿童为代表, 抽样调查了 IL-6 (-174) 及 TNF β NcoI 基因位点多态性在我国人群中的分布状况, 与不同国家、地区的人群分布特征进行比较, 为 SIRS 的相关性研究提供资料。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本来自广州地区 481 名学龄前健康儿童体检血标本 (其中 300 份标本来自我院, 181 例标本来自广州市儿童医院), 男性 295 名, 女性 186 名。年龄 3~5.5 岁。

1.2 外周全血基因组 DNA 的提取

抽取受试者空腹外周静脉血 1.0 mL 加抗凝剂 EDTA 0.2~0.5 mL 混匀抗凝, 按 QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) 的操做指南进行外周全血基因组 DNA 提取; 并将抽取的 DNA 样本于 -20℃ 冰箱保存。

1.3 IL-6 (-174) 等位基因测定

采用等位基因特异性聚合酶链式反应 (AS-PCR) 技术进行检测。(1) 合成 IL-6-174 的 PCR 引物^[5], G 特异性引物为 5'-GCACTTTTC CCCCTAGTTGTGTCTTACG-3'; C 特异性引物为 5'-ATGACGACCTAAGC TTTACTTTTCCCC TAGTTGTGTCTTACG-3'; 共同下游引物为: 5'-ATAAATCTTTGTTGGAGG GTGAGG-3' (引物均由上海生工生物技术有限责任公司合成)。(2) PCR 反应体系 Green Master Mix (2 $\times$) (Promega, Madison, USA) 8.5 μ L, G/C 特异性引

物及共同下游引物均为 (0.8~1.0) μ mol/L, 模板 200~250 mg, 最后加纯水补至 25.0 μ L; 按 95℃ 预变性 10 min, 然后 94℃ 35 s, 61℃ 45 s, 72℃ 45 s, 共 30 个循环, 72℃ 延伸 5 min。(3) 确定基因型各取 G、C 等位基因 PCR 产物 (10~15) μ L 于 20 g/L 琼脂糖凝胶 (0.5 mg/LEtBr) 在 EPS-300 电泳仪 (稳压稳流电泳仪, 上海天能科技有限公司) 中电泳 (80~90 V, 30~45 min), 以 DL2000 DNAMarker 为分子量标准。将凝胶放置 Gel Doc EQ 凝胶成像系统 (Bio-RAD Gel Doc XR, USA) 进行摄像分析。根据电泳图上相应等位基因泳道是否出现条带来判断结果: G/G 基因型在 G 等位基因泳道上产生 121 bp 条带, 而 C/C 基因型在 C 等位基因泳道上产生一个 136 bp 条带; G/C 基因型在 G 及 C 两等位基因泳道均产生 121 bp 和 136 bp 两种长度的条带 (图 1)。

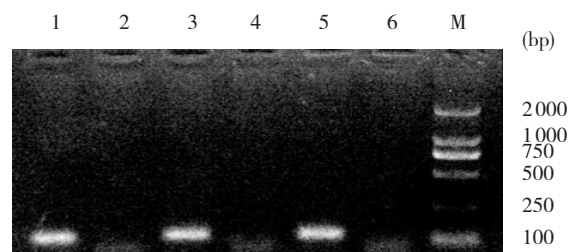


图 1 IL-6 (-174) G/C 位点 AS-PCR 电泳图谱

M: DNA 分子质量标准; 1、2 泳道代表为样本 1; 3、4 泳道代表为样本 2; 5、6 泳道代表为样本 3, 3 样本均 G 等位基因出现条带, 均为 G/G 基因型。

1.4 TNF β NcoI 位点基因型测定

采用聚合酶链式反应限制性片段长度多态技术 (PCR-RFLP) 进行检测。(1) 扩增 TNF β 基因片段^[6]: 上游引物 5'-CCG TGC TrC GTG CTT TGG ACT A-3', 下游引物 5'-AGA GCT GGT GGG GAC ATG TCT G-3'; PCR 反应体系: Green Master Mix (2 $\times$) (Promega, Madison, USA) 25 μ L, 上下游引物均为 1.0 μ mol/L, 模板 300~400 mg, 最后加纯水补至 50.0 μ L; 按 95℃ 预变性 5 min, 然后 94℃ 30 s, 50℃ 60 s, 72℃ 2 min, 共 37 个循环, 72℃ 延伸 5 min。扩增产物片段长度为 782 bp。(2) 酶切反应: 酶切体系包括 PCR 产物 5 μ L, 10 $\times$ 酶切缓冲液 2 μ L, NcoI 0.5 U, 加水至 20 μ L, 37℃ 恒温水浴 2 h, 65℃ 15~20 min 终止反应。(3) 确定基因型: 取 10~15 μ L 酶切产物于

20 g/L 琼脂糖凝胶 (0.5 mg/ L EtBr) 在 EPS-300 电泳仪 (稳压稳流电泳仪, 上海天能科技有限公司) 中电泳 (80~90 V) 1 h, 以 DL 2000 DNA Marker 为分子量标准。将凝胶放置 Gel Doc EQ 凝胶成像系统 (Bio-RAD Gel Doc XR, USA) 进行摄像分析。依据电泳图上产生的条带确定基因型: TNF β 1 纯合子可被完全酶切为 586 bp、196 bp 2 条带; TNF β 1/TNF β 2 杂合子不完全酶切, 出现 782 bp、586 bp、196 bp 3 条带; TNF β 2 纯合子不产生酶切, 只出现 782 bp 1 条带 (图 2)。

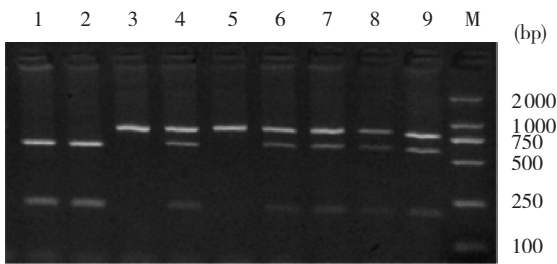


图 2 TNF- β NcoI 位点 PCR-RFLP 电泳图谱
M: DNA 分子质量标准; 1、2 为 TNF β 1 纯合子; 3、5 为 TNF β 2 纯合子; 4、6、7、8、9 为 TNF β 1/TNF β 2 杂合子。

1.5 实验数据监测

为确保实验数据的准确, 减少误差, 基因型的分型均由 2 人判读, 并随机抽取 15% 重复, 同时随机抽取 10% PCR 产物直接测序 (上海英骏生物技术有限公司), 准确率均为 100%。

1.6 统计学分析

数据应用 Excel 2000 软件进行统计分析, 基因型分布比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-6 (-174) 基因频率分析

481 例血标本等位基因检测仅发现 G 等位基因, 未测及 C 等位基因, 基因型均为 G/G; 表明 C 等位基因在广州汉族人群极罕见或不存在。对比不同国家及我国不同地区正常人群 IL-6 (-174) 位点基因型及基因频率分布情况 (表 1 及表 2) 可看出中国汉族人群 IL-6 (-174) 位点基本为 G/G 基因

型, 极少数 G/C 基因型, 罕见 C/C 基因型或不存在, G 等位基因分布频率在 97%~100% 间, C 等位基因在 0~3% 间。与韩国人群分布情况相似, 而与英国、德国、芬兰、巴西、伊朗人群的分布特征存在明显差异, 这些国家人群 G、C 等位基因分布频率均 20% 以上, 表明该位点多态性属常见变异, 在人群中普遍存在。

表 1 不同国家正常人群 IL-6 (-174) 基因位点基因型及基因频率分布比较

国家	例数	基因型 [例 (%)]			等位基因	
		G/G	G/C	C/C	G	C
英国 ^[5]	383	144(38)	169(44)	70(18)	0.60	0.40
德国 ^[5]	158	38(30)	78(48)	35(22)	0.49	0.51
芬兰 ^[7]	179	37(20.7)	86(48)	56(31.3)	0.45	0.55
巴西 ^[8]	60	36(60)	18(30)	6(10)	0.75	0.25
伊朗 ^[9]	139	42(30.2)	93(66.9)	4(2.9)	0.64	0.36
韩国 ^[10]	89	89(100)	0(0)	0(0)	1	
中国 (本文)	481	481(100)	0(0)	0(0)	1	

表 2 我国不同地区正常汉族人群 IL-6 (-174) 位点基因型及基因频率分布比较

地区	例数	基因型 [例 (%)]			等位基因	
		G/G	G/C	C/C	G	C
广东深圳 ^[11]	138	136(98.55)	2(1.45)	0(0)	0.992	0.008
河南郑州 ^[12]	216	216(100)	0(0)	0(0)	1	0
河北唐山 ^[13]	163	153(93.9)	10(6.1)	0(0)	0.969	0.030
湖北武汉 ^[14]	648	645(99.5)	3(0.5)	0(0)	0.997	0.030
浙江温州 ^[15]	120	120(100)	0(0)	0(0)	1	0
广东广州 (本文)	481	481(100)	0(0)	0(0)	1	0

2.2 TNF β NcoI 位点基因频率分析

广州地区汉族儿童人群 TNF β NcoI 位点有 TNF β 1*1、TNF β 1*2、TNF β 2*2 3 种基因型, 频率分别为 24.7%、49.7% 和 25.6%, TNF β 1 等位基因频率为 49.6%, TNF β 2 等位基因频率为 50.4%, 其分布特征与韩国、日本相似 ($P > 0.05$), 与美国、德国、意大利及土耳其人群差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 Hard-Weinberg 平衡吻合度检验

按 Hard-Weinberg 定律作吻合度检验, 各组平衡吻合度之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明样本符合 Hard-Weinberg 平衡, 见表 4。

表 3 不同种族间正常人群 TNF β NcoI 位点基因多态性比较 [例(%)]

项目	韩国 ^[16] (n=613)	日本 ^[17] (n=211)	意大利 ^[18] (n=278)	土耳其 ^[19] (n=146)	美国 ^[20] (n=101)	德国 ^[21] (n=110)	中国(本文) (n=481)
基因型频率							
TNF β 1*1	115(18.8)	36(17.1)	6(2.2)	88(60.3)	10(9.9)	8(7.3)	119(24.7)
TNF β 1*2	318(51.9)	101(47.9)	62(22.3)	45(30.8)	34(33.7)	47(42.7)	239(49.7)
TNF β 2*2	179(29.3)	74(35.0)	210(75.5)	13(8.9)	57(56.4)	55(50.0)	123(25.6)
等位基因频率							
TNF β 1	548(44.7)	173(41.0)	74(13.3)	221(76.0)	54(26.7)	63(28.6)	477(49.6) ^a
TNF β 2	678(55.3)	249(59.0)	482(86.7)	71(24.0)	148(73.3)	157(71.4)	485(50.4) ^a

注：a 示与意大利、土耳其、美国、德国比较，P<0.05。

表 4 Hard-Weinberg 平衡吻合度检验

基因型	观察值	期望值	χ ² 值	P 值
TNF β 1*1	119	118	0.01	0.937
TNF β 1*2	239	241	0.0042	0.999
TNF β 2*2	123	122	0.011	0.938
合计	481	481	0.017	0.992

3 讨论

随着人类基因组学研究的深入，已认识到疾病是由环境因素（病原微生物等）和遗传因素共同作用的多基因征候群，个体遗传学机制的差异性是个体差异的内在物质基础^[22]。促炎 / 抗炎反应失控与炎症性疾病的发生发展密切相关，而 IL-6、TNF β 是主要炎性细胞因子之一，对其进行基因多态性研究，可为 SIRS、脓毒症等易感人群的早期识别、预后分析和免疫治疗提供新的理论依据。

人类 IL-6 基因的多态性主要为存在于启动子区的 -597G/A、-572C/G、-174G/C、-137AnTn^[23]。理论上 IL-6 启动区的任何多态性都有可能改变基因的结合序列，影响个体对 IL-6 基因相关性疾病的易感性。鉴于 -597G/A 与 -174G/C 处于连锁不平衡^[24]，故本研究仅观察了 -174G/C 多态性的分布与作用。国内蒋建新等^[25]对我国 10 个代表性民族人群中的 18 个脓毒症相关基因进行单核苷酸多态性研究分析，结果显示，在我国人群中发生频率 >5% 的单核苷酸变异，与国外有 88% 相符；发生频率 >10% 的变异，与国外有 96% 相符。可见在东西方人群大多数基因组多态性是相同的，尤其是常见变异。IL-6（-174）多态性分布频率在国外欧洲人群的发生率大于 10%，属常见变异^[5]。但

本研究仅测及广州地区汉族儿童人群 IL-6（-174G）基因及 G/G 基因型，与国外人群的研究报道有明显差异；对比国内不同地区的汉族人群 IL-6（-174）多态性研究结果，表明在我国汉族人群中该位点多态性罕见或不存在，不宜选取该基因位点单核苷酸多态性作 SIRS 的关联性分析。

TNF β 作为前炎性细胞因子，具有多种生物活性；其第 1 内含子内，转录起始位点下游第 252 位点（即第 1069 位点）处存在鸟嘌呤（G）→腺嘌呤（A）的单核苷酸多态性变化（+252 G/A）。该位点因能被 NcoI 限制性内切酶识别切断，也叫 NcoI 位点，G 存在的基因称为 TNF β *1，A 存在的基因称为 TNF β *2。本研究此多态性在广州汉族中分布相当广泛，有 3 种基因型，即 TNF β 1*1、TNF β 1*2、TNF β 2*2，频率分别为 24.7%、49.7% 和 25.6%。基因频率分布与白种人及西亚人群有明显的差异，TNF β *1 等位基因频率（49.6%）远高于欧美白种人（13.3%~28.6%），低于西亚人群（76.0%），与东亚黄种人的分布特征相似。国内研究报道表明 TNF β *2 等位基因与我国汉族人群的系统性红斑狼疮（SLE）发病易感性相关^[26]，这与韩国的相关研究结论一致，但与德国对其国内 SLE 患者的研究结果不同，其 SLE 易感基因为 TNF β *1 等位基因^[27]。因此，在对一些致病基因多态性进行研究时，首先了解其在人群中的分布特点，是正确分析和阐述基因多态性研究结果的关键。国内报道中 TNF β 与 SIRS 的关联性研究不多，而本研究对 TNF β NcoI 位点多态性在人群中的分布特性的研究结果为从基因水平上研究 TNF β 基因多态性与 SIRS 的关系奠定了基础。

本研究经过对广州地区健康汉族儿童群体进行 IL-6 (-174) 及 TNF β NcoI 位点多态性分析, 结果表明: IL-6 (-174) 位点多态性在汉族人群中罕见或不存在, 不应选取该基因位点单核苷酸多态性作 SIRS 的关联性分析; TNF β NcoI 位点多态性在汉族中普遍存在, 分布特征与白种人存在差异。样本为 Hardy-Weinberg 平衡群体, 可进一步用于广州地区汉族儿童的 SIRS 关联性分析。

[参 考 文 献]

- [1] 王军宇, 李春盛. 全身炎症反应综合征与代偿性抗炎反应综合征及多器官功能障碍综合征 [J]. 中国急救医学, 2003, 23(2): 97-99.
- [2] Beutler B, Poltorak A. Sepsis and evolution of the innate immune response[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7 Suppl): S2-S7.
- [3] da Silva Correia J, Soldau K, Christen U, et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. transfer from CD14 to TLR4 and MD-2 [J]. J Biol Chem, 2001, 276(24): 21129-21135.
- [4] Remick DG, Bologos G, Coperand S, et al. Role of interleukin -6 in mortality from and physiologic response to sepsis [J]. Infect Immun, 2005, 73(5): 2751-2757.
- [5] Schotte H, Schlüter B, Rust S, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism (-174G/C) in Caucasian German patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology, 2001, 40(4): 393-400.
- [6] Majetschak M, Obertacke U, Schade FU, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms, leukocyte function, and sepsis susceptibility in blunt trauma patients[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2002, 6(9): 1205-1211.
- [7] Pohjanen VM, Koivurova OP, Mäkinen JM, et al. Interleukin 6 Gene polymorphism -174 is associated with the diffuse type gastric carcinoma[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2013, 52(10): 976-982.
- [8] Asano NM, Angelo HD, da Silva HA, et al. Interleukin-6 promoter polymorphisms -174 G/C in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus[J]. Human Immunol, 2013, 74(9): 1153-1156.
- [9] Gharagozlou M, Farhadi E, Khaledi M, et al. Association Between the Interleukin 6 genotype at position -174 and atopic dermatitis[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2013, 2(23): 89-93.
- [10] Ryu JH, Kim SJ. Interleukin-6 -634 C/G and -174 G/C polymorphisms in Korean patients undergoing hemodialysis[J]. Korean J Intern Med, 2012, 3(27): 327-337.
- [11] 罗国辉, 杨冀衡, 陆泽元, 等. 深圳市汉族人白细胞介素-6 基因 -174G/C 多态性的调查研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2006, 2(21): 36-38.
- [12] 杨孟选, 冯凯, 张红星, 等. 白细胞介素 6 基因多态性与河南地区汉族人群脓毒症的关系 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 1(36): 71-72.
- [13] 刘东芳, 陈乃耀, 王大力, 等. 唐山地区汉族人群脑梗死患者 IL-6 基因 -174G/C 多态性研究 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(18): 3419-3422.
- [14] Tong Y, Wang Z, Geng Y, et al. The association of functional polymorphisms of IL-6 gene promoter with ischemic stroke: analysis in two Chinese populations[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1): 481-485.
- [15] 张亚丽, 董琳, 陈小芳. TNF-A-308G/A 和 IL-6-174G/C 基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的相关性 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(10): 821-824.
- [16] Um JY, Park JH, Kim HM. Gene polymorphisms in tumor necrosis factor locus and waist-hip ratio in obese Koreans[J]. Clinica Chimica Acta, 2003, 338(1/2): 117-122.
- [17] Hayakawa T, Nagai Y, Taniguchi M, et al. Tumor necrosis factor- β gene NcoI polymorphism decreases insulin resistance in Japanese Men[J]. Metabolism, 2000, 49(11): 1506-1509.
- [18] Asuni C, Stochino ME, Cherchi A, et al. Migraine and tumour necrosis factor gene polymorphism[J]. J Neurol, 2009, 256(2): 194-197.
- [19] Ates O, Müsellim B, Ongen G, et al. Analysis of TNF polymorphisms in turkish systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement[J]. Biochem Genet, 2008, 46(11/12): 696-701.
- [20] Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis[J]. Critical Care, 2006, 10(4): R111.
- [21] Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, et al. Relation of a TNF Gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients[J]. Ann Surgery, 1999, 2(230): 207-214.
- [22] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 341-361.
- [23] 刘瑜, 赵玉生. 多器官功能障碍综合征与基因多态性 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(11): 699-702.
- [24] Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcription alregulation[J]. J Biolchem, 2000, 275(24): 18138-18144.
- [25] 蒋建新. 基因组多态性与脓毒症易感性研究 [J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(1): 45-49.
- [26] 王育新, 章友康, 朱世乐, 等. TNF β 的基因多态性在汉族 SLE 病人中的分布特点及与其他不同种族人群的比较 [J]. 北京医科大学学报, 1998, 30(4): 373-374.
- [27] 鞠少卿, 朱健华, 钱绩虎, 等. 肿瘤坏死因子 β 1069 位点等位基因多态性与系统性红斑狼疮的相关性 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 6(19): 526-527.

(本文编辑: 王庆红)