

论著·临床研究

CTLA-4 基因多态性与过敏性紫癜的相关性研究

侯红红¹ 黄燕萍² 刘丽² 贺改涛²

(1. 西安市中心医院儿科, 陕西 西安 710003; 2. 西安交通大学第一附属医院儿科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨 CTLA-4 基因多态性与儿童过敏性紫癜(HSP)的相关性。**方法** 选取 60 例 HSP 患儿为病例组, 其中男 33 例, 女 27 例; 另选取 30 例健康儿童为对照组。按有无肾脏损害将 HSP 患儿分为紫癜性肾炎(HSPN)组($n=30$)和 Non-HSPN 组($n=30$)。采用 PCR-RFLP 法, 对 CTLA-4 基因 +49 及 -1722 位点各基因型及等位基因频率进行分析。**结果** +49 位点 AA、AG、GG 基因型及等位基因频率在病例组和对照组之间、HSPN 组与 Non-HSPN 组之间、不同性别 HSP 患儿间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。-1722 位点 TT、TC、CC 基因型及等位基因频率在病例组和对照组之间、不同性别 HSP 患儿间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); CC 基因型及 T、C 等位基因频率在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。将 +49 位点与 -1722 位点组合: 各组合基因型频率在病例组和对照组之间、不同性别 HSP 患儿间比较差异无统计学意义($P>0.05$); GG+CC 基因型组合在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CTLA-4 基因 +49 位点 A/G 基因多态性与 HSP 发病无关; -1722 位点 CC 基因型及 C 等位基因, 以及 +49 位点 GG 与 -1722 位点 CC 组合基因型可能为 HSPN 发病的危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 296-302]

[关键词] CTLA-4 基因; 基因多态性; 过敏性紫癜; 儿童

Association between CTLA-4 gene polymorphism and Henoch-Schönlein purpura in children

HOU Hong-Hong, HUANG Yan-Ping, LIU Li, HE Gai-Tao. Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China (Huang Y-P, Email: huangyp423@126.com)

Abstract: Objective To investigate the association between CTLA-4 gene polymorphism and Henoch-Schönlein purpura (HSP) in children. **Methods** Sixty children who were diagnosed with HSP were enrolled as the case group, consisting of 33 males and 27 females. Thirty healthy children were enrolled as the control group. The patients were further divided into HSP nephritis (HSPN) and non-HSPN groups ($n=30$ each) according to the presence or absence of nephritis. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism was used to analyze the genotype and allele frequencies at +49 and -1722 loci. **Results** AA, AG, and GG genotypes were detected at +49; neither genotype nor allele frequencies showed significant differences between the case and control groups, between the HSPN and non-HSPN groups, and between male and female patients ($P>0.05$). TT, TC, and CC genotypes were detected at -1722; neither genotype nor allele frequencies showed significant differences between the case and control groups and between male and female patients ($P>0.05$). There were significant differences in CC genotype frequency and T and C allele frequencies between the HSPN and non-HSPN groups ($P<0.05$). Combinational analysis of +49 A/G and -1722 T/C showed no significant differences in the genotype frequency between the case and control groups and between male and female patients ($P>0.05$). GG-CC combination showed a significant difference between the HSPN and non-HSPN groups ($P<0.05$). **Conclusions** CTLA-4 +49 A/G polymorphism is not associated with HSP. CC genotype and C allele of CTLA-4 -1722 and the combination of GG at +49 A/G and CC at -1722 T/C may be risk factors for HSPN.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(3): 296-302]

Key words: CTLA-4 gene; Polymorphism; Henoch-Schönlein purpura; Child

[收稿日期] 2016-11-11; [接受日期] 2017-01-25

[基金项目] 西安交通大学第一附属医院基金资助(2014YK21)。

[作者简介] 侯红红, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 黄燕萍, 女, 主任医师。

过敏性紫癜又称亨-舒综合征(Henoch-Schönlein purpura, HSP),是儿童时期常见的系统性血管炎性疾病,临床特点为非血小板减少性紫癜、关节炎、胃肠道症状以及肾脏损害,其中最严重的并发症之一为累及肾脏而出现蛋白尿和(或)血尿,称为紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)。迄今为止,HSP的发病机制尚未完全清楚,但普遍研究认为患者体内存在T细胞相关的免疫紊乱^[1]。

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)又名CD152,是免疫球蛋白超家族成员,在激活的T淋巴细胞表面表达,其不仅对T细胞活化起负向调节作用,还可调节T细胞分化^[2-3],维持机体T细胞相关的免疫平衡,故可推测CTLA-4功能异常会导致自身免疫性疾病的发生,包括HSP。

人类CTLA-4基因位于2q33,包括4个外显子和3个内含子。CTLA-4基因存在多位点的基因多态性现象,而这种多态性改变可影响其分子的表达及功能,理论上,CTLA-4表达水平或功能异常可导致T细胞功能紊乱,促使自身免疫性疾病的发生。许多研究表明CTLA-4的基因多态性与某些自身免疫性疾病相关,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)^[4]、自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITDs)^[5]、糖尿病(diabetes mellitus, DM)^[6]、重症肌无力(myasthenia gravis, MG)^[7]、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)^[8]、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)^[9]等,而关于CTLA-4基因多态性与HSP的相关性,国内外报道较少,本研究探讨了+49位点及-1722位点的基因多态性与HSP的相关性,从基因水平对HSP的发病机制进行探讨,为其预测及临床治疗提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月至2015年12月在西安交通大学第一附属医院住院的HSP患儿60例为病例组;HSP诊断符合《诸福棠实用儿科学》^[10]中的诊断标准,均为陕西省汉族儿童,均为初发病例,入院前1个月未接受过糖皮质激素及免疫抑制剂等

治疗,排除了其他疾病如血液系统疾病、结缔组织病、原发肾病、乙肝病毒相关性肾炎及狼疮性肾炎等继发性肾脏损害,监护人知情同意;其中男33例,女27例,平均年龄 7.6 ± 2.7 岁。按有无肾脏损害分为HSPN组和Non-HSPN组;HSPN组30例,平均年龄 7.8 ± 2.4 岁,Non-HSPN组30例,平均年龄 7.4 ± 3.1 岁。所有纳入患者均详细记录其临床资料,包括姓名、性别、年龄、病情变化、辅助检查及治疗情况。

对照组来源于西安交通大学第一附属医院门诊健康普查的陕西省汉族儿童,病史询问排除既往过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等疾病史,4周内无感染及过敏史,经体格检查、肝肾功能、尿常规等实验室检查后确定为健康儿童,共30例,其中男18例,女12例,平均年龄 7.6 ± 2.5 岁。

1.2 血标本采集及DNA提取

研究对象暂禁食12h,次日清晨抽取静脉血2mL,置于含有EDTA抗凝液的试管中,于 -80°C 冰箱低温保存。采用北京天根生物公司合成的人类基因组全血DNA提取试剂盒提取DNA。

1.3 CTLA-4基因多态性分析

遵守引物设计原则,利用Primer Premier 5.0分别设计2对引物,委托北京奥科鼎盛生物科技有限公司合成。+49位点上游引物:5'-CCACGGCTTCCTTTCTCGTA-3',下游引物5'-AG-TCTCACTCACCTTTGCAG-3',片段大小为329bp;-1722位点上游引物:5'-GCTTTGTCCTGTGACCAT-AATG-3',下游引物:5'-CCTGCCTGTTTCTATACACTG-3',片段大小为416bp。PCR反应体系(25 μL): Mix 12.5 μL ,上、下游引物各1 μL ,DNA 10 μL ,ddH₂O 0.5 μL 。PCR反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性4min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火30s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸1min,共30个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 终末延伸7min。PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳分析,确定为目的产物后,均采用限制性内切酶Bbv I(NEB公司)进行酶切反应,若+49位点未发生A $\rightarrow$ G突变,则不存在酶切位点,若发生突变,则产生一个酶切位点;若-1722位点未发生T $\rightarrow$ C突变,则不存在酶切位点,若发生突变,则产生一个酶切位点。酶切产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下判断结果并拍照。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析, CTLA-4 基因 +49 位点及 -1722 位点的基因型频率及等位基因频率以百分率 (%) 表示, 各组间基因型频率及等位基因频率比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTLA-4 基因多态性电泳图

+49 位点扩增的目的基因片段大小为 329 bp。当该位点发生 A → G 突变时, 产生一个 Bbv I 酶切位点, 故经酶切反应后可出现 AA (野生型)、AG (杂合型) 及 GG (突变型) 等 3 种基因型 (图 1); -1722 位点扩增的目的基因片段大小为 416 bp。当该位点发生 T → C 突变时, 产生一个 Bbv I 酶切位点, 故经酶切反应后出现 TT (野生型)、TC (杂合型) 及 CC (突变型) 等 3 种基因型 (图 2)。

2.2 HSP 患儿基因多态性分布情况

分别将 CTLA-4 +49 位点 AA、AG、GG 基因型频率及 A、G 等位基因频率在病例组和对照组之间进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 分别

将 -1722 位点 TT、TC、CC 基因型频率及 T、C 等位基因频率在病例组和对照组之间进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

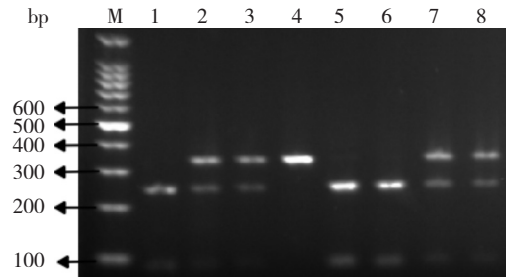


图 1 +49 位点酶切产物电泳图 M 为 DNA Ladder, 4 泳道为 AA 型, 2、3、7、8 泳道为 AG 型, 1、5、6 泳道为 GG 型。

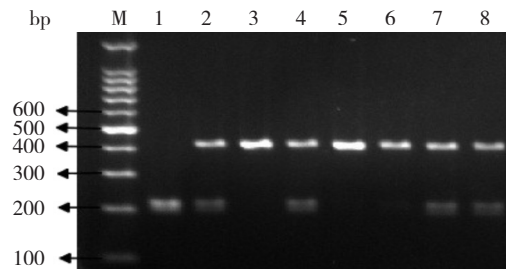


图 2 -1722 位点酶切产物电泳图 M 为 DNA Ladder, 3、5、6 泳道为 TT 型, 2、4、7、8 泳道为 TC 型, 1 泳道为 CC 型。

表 1 病例组与对照组 +49 位点与 -1722 位点基因型及等位基因频率的比较 [例 (%)]

组别	n	+49 位点					-1722 位点				
		基因型			等位基因		基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G	TT	TC	CC	T	C
对照组	30	2(7)	20(67)	8(27)	24(40)	36(60)	9(30)	16(53)	5(17)	34(57)	26(43)
病例组	60	8(13)	33(55)	19(32)	49(40)	71(59)	19(32)	29(48)	12(20)	67(56)	53(44)
χ^2 值		0.900	1.124	0.289	0.012	0.026	0.026	0.200	0.145	0.011	
P 值		0.343	0.289	0.238	0.915	0.872	0.872	0.655	0.703	0.915	
OR 值		2.154	0.611	1.274	1.035	1.081	1.081	0.819	1.250	0.967	
95%CI		0.428~10.842	0.245~1.524	0.481~3.379	0.550~1.947	0.417~2.801	0.340~1.969	0.396~3.947	0.517~1.806		

2.3 有无肾脏损害对 HSP 患儿基因多态性分布的影响

依据有无肾脏损害, 将病例组分为 HSPN 组与 Non-HSPN 组。将 CTLA-4 +49 位点 AA、AG、GG 基因型频率及 A、G 等位基因频率在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 将 -1722 位点 TT、TC、CC 基因型频

率在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间进行比较, CC 基因型频率在两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CC 基因型为 HSPN 发病的危险因素; 将 -1722 位点 T、C 等位基因频率在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间进行比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 等位基因为 HSPN 发病的危险因素。见表 2。

表2 Non-HSPN组与HSPN组+49位点与-1722位点基因型及等位基因频率的比较 [例(%)]

组别	n	+49位点					-1722位点				
		基因型			等位基因		基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G	TT	TC	CC	T	C
Non-HSPN组	30	6(20)	15(50)	9(30)	27(45)	33(55)	11(37)	17(56)	2(7)	39(65)	21(35)
HSPN组	30	2(7)	18(60)	10(33)	22(37)	38(63)	8(27)	12(40)	10(33)	28(47)	32(53)
χ^2 值		2.308	0.606	0.077	0.862		0.693	1.669	6.667	4.089	
P值		0.129	0.436	0.781	0.353		0.405	0.196	0.010	0.043	
OR值		0.286	1.500	1.167	0.708		0.628	0.510	7.000	0.471	
95%CI		0.053~1.549	0.539~4.171	0.393~3.467	0.341~1.470		0.209~1.884	0.183~1.424	1.381~35.478	0.226~0.982	

2.4 性别对HSP患儿基因多态性分布的影响

将病例组按照性别分为男女两组。分别将CTLA-4 +49位点AA、AG、GG基因型频率及A、G等位基因频率在男女两组之间进行比较,差异无

统计学意义($P>0.05$);分别将-1722位点TT、TC、CC基因型频率及T、C等位基因频率在男女两组之间进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 不同性别组+49位点与-1722位点基因型及等位基因频率的比较 [例(%)]

组别	n	+49位点					-1722位点				
		基因型			等位基因		基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G	TT	TC	CC	T	C
男	33	5(15)	18(55)	10(30)	28(42)	38(58)	10(30)	18(55)	5(15)	38(58)	28(42)
女	27	3(11)	15(56)	9(33)	21(39)	33(61)	9(33)	11(41)	7(26)	29(54)	25(46)
χ^2 值		0.210	0.006	0.063	0.154		0.063	1.133	1.077	0.181	
P值		0.647	0.938	0.802	0.695		0.802	0.287	0.299	0.671	
OR值		1.429	0.960	0.870	1.158		0.870	1.745	0.510	1.170	
95%CI		0.309~6.608	0.346~2.669	0.292~2.590	0.556~2.410		0.292~2.590	0.634~4.884	0.141~1.841	0.567~2.414	

2.5 +49位点与-1722位点组合后对HSP患儿基因多态性分布的影响

将+49位点与-1722位点组合后分析。以+49位点为参照,将+49位点的AA、AG、GG基因型分别与-1722位点的TT、TC、CC基因型进行两两组合,在病例组与对照组间进行比较,差

异无统计学意义($P>0.05$)(表4);在HSPN组与Non-HSPN组间进行比较,结果表明,当+49位点的GG基因型与-1722位点的CC基因型组合后,差异有统计学意义($P<0.05$)(表5);在男女两组间进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表6)。

表4 +49位点与-1722位点各组合基因型频率在病例组与对照组的比较 [例(%)]

组别	n	AA			n	AG			n	GG		
		TT	TC	CC		TT	TC	CC		TT	TC	CC
对照组	2	2(100)	0(0)	0(0)	20	7(35)	12(60)	1(5)	8	0(0)	4(50)	4(50)
病例组	8	4(50)	4(50)	0(0)	33	13(39)	18(55)	2(6)	19	2(11)	7(36)	10(53)
χ^2 值		-	*			0.012	0.151	<0.001		-	-	-
P值		0.467	*			0.749	0.698	1.000		1.000	0.675	1.000
OR值		2.000	*			1.207	0.800	1.226		1.118	1.714	0.900
95%CI		1.000~3.999	*			0.381~3.828	0.259~2.469	0.104~14.455		0.958~1.304	0.323~9.109	0.172~4.699

注:-示采用Fisher确切概率法。*示样本量为0,未做统计学分析。+49位点基因型为AA、AG、GG;-1722位点基因型为TT、TC、CC。

表 5 +49 位点与 -1722 位点各组合基因型频率在 HSPN 组与 Non-HSPN 组的比较 [例(%)]

组别	n	AA			n	AG			n	GG		
		TT	TC	CC		TT	TC	CC		TT	TC	CC
Non-HSPN 组	6	4(67)	2(33)	0(0)	15	5(33)	10(67)	0(0)	9	2(22)	5(56)	2(22)
HSPN 组	2	0(0)	2(100)	0(0)	18	8(44)	8(44)	2(12)	10	0(0)	2(20)	8(80)
χ^2 值		—				—				—		
P 值		0.429				0.722				0.211		
OR 值		0.333				0.625				0.778		
95%CI		0.108~1.034				0.151~2.586 0.604~10.344 0.955~1.325				0.549~1.103 0.655~38.152 0.008~0.649		

注：— 示采用 Fisher 确切概率法。* 示样本量为 0，未做统计学分析。+49 位点基因型为 AA、AG、GG；-1722 位点基因型为 TT、TC、CC。

表 6 +49 位点与 -1722 位点各组合基因型频率在不同性别组的比较 [例(%)]

组别	n	AA			n	AG			n	GG		
		TT	TC	CC		TT	TC	CC		TT	TC	CC
男	5	2(40)	3(60)	0(0)	18	7(39)	10(56)	1(5)	10	1(10)	5(50)	4(40)
女	3	2(67)	1(33)	0(0)	15	6(40)	8(53)	1(7)	9	1(11)	2(22)	6(67)
χ^2 值		—				—				—		
P 值		1.000				1.000				1.000		
OR 值		0.333				0.955				0.889		
95%CI		0.017~6.654				0.235~3.878 0.276~4.330 0.047~14.389				0.047~16.661 0.473~25.901 0.051~2.177		

注：— 示采用 Fisher 确切概率法；* 示样本量为 0，未做统计学分析。+49 位点基因型为 AA、AG、GG；-1722 位点基因型为 TT、TC、CC。

3 讨论

HSP 是儿童时期常见的系统性血管炎性疾病，免疫紊乱是 HSP 发病的关键，包括体液免疫、细胞免疫及免疫分子的参与。患者体内 CD4⁺/CD8⁺ 及 Th1/Th2 比值发生异常，T 细胞功能紊乱，导致多种免疫分子分泌异常，B 细胞多克隆活化，促使免疫球蛋白分泌增多，尤其是 IgA，IgA 免疫复合物沉积于皮肤、内脏血管内皮及肾脏组织，引起血管损伤出血及肾脏损害，出现相应临床症状。

HSP 在亚洲人群的发病率高于白种人，而黑人的发病率最低，且该病发病具有一定家族聚集性，家族中常见聚集倾向，同胞中可见先后发病者。随着基因水平研究技术的提高和深入，学者们对于 HSP 与基因的研究也越来越多。人类基因组存在着广泛的多态性，随着基因组计划的步伐不断前进，人们越来越认为基因多态性对于阐明人体对疾病的易感性和耐受性，疾病不同的临床表现，以及机体对药物治疗效果的不同起着重要的作用。基因部分位点突变后出现不同程度的碱基缺失或

者高频率携带某个等位基因，均可使患者成为疾病易感者，也影响 HSP 疾病进展及预后，并提示个体的遗传背景可能与疾病的临床表型之间存在着某种联系。积极寻找与 HSP 相关的多态性基因位点，可进一步完善 HSP 的发病机制，了解疾病的基因易感性，预测病理进展，判断预后，并可作为治疗开辟新的道路。

CTLA-4 +49 位点为自身免疫性疾病中研究最多的一个位点，体外研究表明，等位基因 G 引起 CTLA-4 蛋白亚细胞定位异常，最终影响其功能，并导致 CTLA-4 的无效糖基化，影响其分子表达^[11]。普遍研究认为，+49 位点的 A/G 多态性与 SLE^[4]、GD^[5] 以及 RA^[9] 等自身免疫性疾病存在相关性，一定程度上增加疾病的患病风险。Wang 等^[12] 对中国西部 110 名儿童 HSP 的研究认为，+49 位点 GG 基因型及 G 等位基因不是 HSP 的易感基因，但可增加 HSPN 的发病风险，Soylemezoglu 等^[13] 对土耳其 100 名 HSP 患儿的研究认为 +49 位点基因多态性与 HSP 及 HSPN 均无相关性。本研究结果显示，+49 位点 AA、AG、GG 基因型频率及 A、G

等位基因频率在 HSP 组与对照组间差异无统计学意义,在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间差异亦无统计学意义,表明 +49 位点 A/G 基因多态性与 HSP 和 HSPN 不存在相关性,与 Soylemezoglu 等^[13]对土耳其 HSP 患儿的分析结果相一致,与 Wang 等^[12]对中国西部 HSP 患儿的分析结果相反,这种差异原因可能如下:(1)样本量的选择过少,导致实验结果存在偏倚,可继续加大样本量进行研究证实。

(2)+49 位点的 G 等位基因分布可能具有地区差异,土耳其及中国陕西省儿童携带 G 突变基因者较少,而中国西部地区儿童携带者较多,尚需多地区、多种族、多国家来进一步研究证实。Ohi 等^[14]对原发性肾病综合征患儿的研究显示,+49 位点 GG 基因型及 G 等位基因与儿童微小病变肾病相关,可推测,+49 位点的 A/G 基因多态性可作为原发性肾病微小病变的预测指标,但本研究提示此位点对继发性 HSPN 无预测意义,由此可将此位点基因多态性作为原发性肾病与继发性 HSPN 的参考鉴别指标;继发性肾脏损害除了 HSPN,还包括乙型肝炎相关性肾炎和狼疮性肾炎,目前尚未发现 +49 位点基因多态性与后两种疾病的相关性研究,故关于此位点基因多态性是否可作为原发性肾病和继发性肾脏损害的鉴别指标,还有待进一步探讨。本研究将 HSP 组按照性别分层后进一步分析,发现 +49 位点各基因型及等位基因频率在男女两组比较差异无统计学意义,说明 HSP 患儿男女之间 +49 位点基因型及等位基因频率分布基本相同。

CTLA-4 基因 -1722 位点是另外一个高频突变位点,已有研究发现,-1722 位点基因多态性为 SLE^[15]及 MG^[7]的易感基因,而关于此位点基因多态性与 HSP 的研究,国内外未见相关报道,故本研究为首次将 HSP 与 -1722T/C 基因多态性进行相关性分析。结果显示,-1722 位点 CC 基因型及 C 等位基因在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间比较差异有统计学意义,说明 CC 基因型及 C 等位基因与 HSPN 的发病相关,可增加 HSP 患儿发生肾脏损害的风险,分析原因,可能是此位点的 T→C 突变影响 CTLA-4 的分子表达,使其对 T 细胞的抑制作用减弱,T 细胞大量增殖活化,导致免疫分子分泌异常,加重对肾脏的损害。而 -1722 位点 TT、TC、CC 基因型及 T、C 等位基因在 HSP 组与对照组间差异无统计学意义,说明 -1722 位点 T/

C 基因多态性与 HSP 的发病无相关性。将 HSP 组按照性别分层后发现,-1722 位点各基因型及等位基因频率在男女两组比较差异无统计学意义,说明 HSP 患儿男女之间 -1722 位点基因型及等位基因频率分布基本相同。关于此位点基因多态性与 HSP 及 HSPN 的相关性尚需加大样本量去进一步研究证实。

本研究将 +49 位点各基因型与 -1722 位点各基因型进行组合分析,发现 +49 位点 GG 基因型和 -1722 位点 CC 基因型组合后,在 HSPN 组与 Non-HSPN 组间比较差异有统计学意义,说明 +49 位点 GG 及 -1722 位点 CC 组合基因型与 HSPN 的发病相关,且与单一基因型作用相比,可明显增加 HSPN 发病风险,可能是组合基因型对 CTLA-4 的表达及功能影响更大所致。将两个位点其他基因型组合后分析,未发现与 HSP 及 HSPN 的相关性。因组合后样本量减少,故仍需加大样本量去分析证实。

综上所述,CTLA-4 作为维持机体免疫稳态的一个重要分子,其基因多态性与 HSP 有着密切的联系,-1722 位点 CC 基因型及 C 等位基因可增加 HSP 发生肾脏损害的风险。虽然其具体机制尚不能明确,但 CTLA-4 基因多态性对 HSP 的易感性、预后判断和治疗有着重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 355-358.
- [2] Gardner D, Jeffery LE, Sansom DM. Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) pathway and its implications for costimulatory blockade[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(9): 1985-1991.
- [3] Auchincloss H, Turka LA. CTLA-4: not all costimulation is stimulatory[J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3457-3458.
- [4] 周艳,肖林生. SLE 患者 CTLA-4 基因多态性与 ANA、抗 dsDNA 抗体相关性研究[J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(1): 48-50.
- [5] Esteghamati A, Khalilzadeh O, Mobarr Z, et al. Association of CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease and ophthalmopathy in Iranian patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(4): 424-428.
- [6] Ahmadi S, Rostamzadeh J, Khosravi D, et al. Association of CTLA-4 gene 49A/G polymorphism with the incidence of type 1 diabetes mellitus in the Iranian Kurdish population[J]. *Pak J Biol Sci*, 2013, 16(24): 1929-1935.
- [7] Wang XB, Kakoulidou M, Qiu Q, et al. CDS1 and promoter

- single nucleotide polymorphisms of the CTLA-4 gene in human myasthenia gravis[J]. *Genes Immun*, 2002, 3(1): 46-49.
- [8] Wagner M, Sobczyński M, Karabon L, et al. Polymorphisms in CD28, CTLA-4, CD80 and CD86 genes may influence the risk of multiple sclerosis and its age of onset[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 288: 79-86.
- [9] Elshazli R, Settin A, Salama A. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4) +49 A>G gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis[J]. *Gene*, 2015, 558(1): 103-107.
- [10] 胡亚美, 汪载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学(第 8 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 773-775.
- [11] Ksiaa Cheikhrouhou L, Lakhoua-Gorgi Y, Sfar I, et al. Natural evolution of hepatitis C virus infection in hemodialysis Tunisian patients and CTLA-4 SNPs[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(35): 10150-10158.
- [12] Wang JJ, Shi YP, Yue H, et al. CTLA-4 exon 1 +49A/G polymorphism is associated with renal involvement in pediatric Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(11): 2059-2064.
- [13] Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, et al. CTLA-4 +49 A/G genotype and HLA-DRB1 polymorphisms in Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(8): 1239-1244.
- [14] Ohl K, Eberhardt C, Spink C, et al. CTLA4 polymorphisms in minimal change nephrotic syndrome in children: a case-control study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(6): 1074-1075.
- [15] Zhai JX, Zou LW, Zhang ZX, et al. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(9): 5213-5223.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心库期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM) 及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM) 收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856 (BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)

《中国当代儿科杂志》编辑部