

论著 · 临床研究

幼年特发性关节炎患儿 HLA-DRB1 基因多态性分析

吴娟 曾华松

(广州市妇女儿童医疗中心儿童院区、广州医学院附属儿童医院过敏免疫风湿科, 广东 广州 510120)

[摘要] 目的 研究广东地区汉族幼年特发性关节炎(JIA)患儿 HLA-DRB1 位点等位基因多态性分布特点。方法 采用序列特异性引物-聚合酶链反应(SSP-PCR)技术对 94 例JIA 患儿和 226 例健康儿童 HLA-DRB1 的 13 个等位基因进行分析,并分析上述基因在各组中的分布。结果 JIA 患儿 HLA-DRB1 * 08 ($P=0.0014$, $OR=2.26$)的分布频率明显高于健康儿童,HLA-DRB1 * 12 ($P=0.032$, $OR=0.55$)的分布频率明显低于健康儿童。在JIA 全身型及多关节型中 HLA-DRB1 * 08 明显增高,而 HLA-DRB1 * 15 在JIA 全身型及少关节型中明显降低,观察组与对照组比较 $P<0.05$,差异有统计学意义,其他各位点差异无统计学意义。结论 HLA-DRB1 * 08 可能是JIA 小儿的易感基因。HLA-DRB1 * 12 可能是JIA 小儿的保护基因,其中 HLA-DRB1 * 08 是全身型及多关节型的易感基因,而 HLA-DRB1 * 15 与全身型及少关节型保护基因密切相关。 [中国当代儿科杂志,2010,12(5):333-337]

[关键词] 幼年特发性关节炎;HLA-DRB1;PCR-SSP;儿童

[中图分类号] R72 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)05-0333-05

HLA-DRB1 allelic polymorphism in children with juvenile idiopathic arthritis

WU Juan, ZENG Hua-Song. Department of Allergy, Immunology and Rheumatology, Guangzhou Children's Hospital/Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, China (Zeng H-S, Email:huasongz@gmail.com)

Abstract: Objective To investigate the predisposing alleles of HLA-DRB1 genes in Han children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) from Guangdong Province, China. **Methods** Polymerase chain reaction-specific sequence primers (PCR-SSP) method was used to type HLA-DRB1 subregions in 94 Han children with JIA and 226 Han healthy controls. **Results** The frequency of HLA-DRB1 * 08 allele in the JIA group was significantly higher than that in the control group ($P=0.0014$, $OR=2.26$), in contrast, the frequency of HLA-DRB1 * 12 allele was significantly lower than that in the control group ($P=0.032$, $OR=0.55$). It was found that in children with So-JIA subset ($P=0.023$, $OR=2.25$) and polyarthritis JIA subset ($P=0.034$, $OR=2.81$), the allele HLA-DRB1 * 08 was expressed most commonly. The allele HLA-DRB1 * 15 was expressed in a lower frequency in children with So-JIA subset ($P=0.049$, $OR=0.413$) and oligoarthritis subset ($P=0.045$, $OR=0.16$) compared with that in the control group. **Conclusions** HLA-DRB1 * 08 may be the susceptible allele of JIA, while HLA-DRB1 * 12 may be the protective allele of JIA in Han children from Guangdong Province. HLA-DRB1 * 08 is the susceptible allele of So-JIA and polyarthritis. HLA-DRB1 * 15 is the protective allele for systemic JIA and oligoarthritis. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (5):333-337]

Key words: Juvenile idiopathic arthritis; HLA-DRB1; PCR-SSP; Isoform; Child

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是儿童最常见的慢性关节病,常常合并关节畸形、生长缓慢、骨质疏松及葡萄膜炎^[1],其病因及发病机制尚未阐明,随着免疫遗传学的发展,已有许多研究证实 JIA 与人类白细胞抗原(HLA)相关。HLA 系统是一个由一系列紧密连锁的基因座位所组成的具有高度多态性的遗传复合体,定位于第 6 号染色体短臂 6P 21,31 区^[2-4],其中 HLA-DRB1 位

点与许多复杂疾病的易感性密切相关,当然也包括 JIA^[3,5-7],但由于人种和地区的差异,陆续报道的相关等位基因不尽相同。迄今为止,有关广东地区汉族 JIA 患儿与 HLA-DRB1 相关性的研究尚未见报道,本研究采用序列特异性引物-聚合酶反应(SSP-PCR)技术,检测 JIA 患儿 HLA-DRB1 等位基因频率,试图从遗传学角度探讨 JIA 的易感因素。

[收稿日期]2009-10-23;[修回日期]2009-12-20
[基金项目]国家人事部留学归国人员启动基金(200499);广东省自然科学基金(2009);广东省科技厅科技攻关重点项目(2003B30503);广州市科技局科技攻关重大项目(2003Z2-E0181);广州市科技局科技攻关一般引导项目(2005Z1-E0104);广州市卫生局重点项目(2005-Zdi-08)。
[作者简介]吴娟,女,硕士,医师。
[通信作者]曾华松,教授。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集来自广州市儿童医院风湿免疫科确诊的JIA患儿94例,诊断标准符合2001年由国际风湿病学联盟诊断标准^[8],其定义为儿童时期(16岁以下)不明原因关节肿胀,持续6周以上,除外其他已知病因所致关节炎,其中男66例,女28例,年龄10月至13岁。正常对照组为与患者同地区无血缘关系的健康人群,共113人,年龄13~75岁,男60例,女53例。对照组与病例组性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究对象均为祖籍三代居住在广东地区的汉族人,所有对象采肘静脉血2 mL,EDTA抗凝,-20℃冷藏。

1.2 病例分组

根据JIA分型^[9]将患者大致分成5个亚型组:①全身型为I型,共44例;②多关节炎型为II型,共21例;③少关节炎型为III型,共18例;④附着点相关型为IV型,共7例;⑤其他为V型,共4例。

1.3 实验方法

1.3.1 基因组DNA制备 应用速盐析法提取DNA(PCR扩增仪:GeneAmp PCR System 9600),并采用紫外分光光度计测定DNA浓度及纯度,其OD_{260/280}值在1.6~1.8,调整浓度至100 ng/μL。

1.3.2 SSP-PCR分型 HLA-Ready Gene DR Low试剂盒由23对特异性引物和1个阴性对照共24个PCR体系组成。特异性引物(德国Inno-Train公司合成)能鉴定所有已知有表达的13种HLA-DRB1等位基因,无表达产物的等位基因的引物未进行合成。各特异性引物对应的名称、T_m值PCR产物的大小及相应等位基因特异性见参考文献^[10]。PCR体系按照试剂盒要求操作,扩增条件:96℃变性2 min,96℃15 s,65℃60 s循环10次;96℃15 s,61℃50 s,72℃30 s循环20次;4℃结束反应。

1.3.3 PCR扩增产物检测 取7 μL加有载样缓冲液的PCR扩增产物至含有溴化乙锭的2%琼脂糖凝胶中,135 V电压电泳15~20 min后,在UVP凝胶成像系统上观察并照相存档。用电脑软件根据是否产生特异性扩增产物进行结果分析。

1.4 统计学分析

基因型频率及等位基因频率采用直接计数法计算。等位基因和基因型的比较采用 χ^2 检验;基因型对JIA的相对风险率以比值比RR代表,统计学的显著水平设定为 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 广东地区汉族人群HLA-DRB1等位基因频率分布

与正常对照组比较,94例广东汉族JIA患儿中DRB1*04(10.1%)、DRB1*08(13.8%)、DRB1*09(15.4%)、DRB1*12(11.7%)、DRB1*15(10.6%)基因频率较高,DRB1*01(2.7%)、DRB1*03(4.3%)、DRB1*07(3.7%)、DRB1*10(1.6%)、DRB1*14(5.3%)基因频率较低。其中等位基因HLA-DRB1*08频率显著高于对照组($RR=2.26$, $P<0.01$),可能是JIA的易感相关基因;而DRB1*12同JIA呈显著负相关($RR=0.55$, $P<0.05$),是JIA的一个保护相关基因。且DRB1*12的预防分数($PF=0.096$)>DRB1*08的病因分数($EF=0.077$),因此推测本地JIA患儿的DRB1*12的保护效应强于DRB1*08的危险效应,DRB1*12针对该病有较强预防效应。见表1。

2.2 JIA全身型患儿和正常对照组HLA-DRB1基因频率的分布

与正常对照组比较,44例全身型JIA患儿中DRB1*08(14.8%)、DRB1*09(18.2%)、DRB1*12(12.5%)基因频率较高,DRB1*01(2.3%)、DRB1*07(4.6%)、DRB1*10(1.1%)基因频率较低。其中DRB1*08等位基因频率显著增高($P=0.023$, $RR=2.25$);DRB1*15频率降低($P=0.049$, $RR=0.413$),差异均有统计学意义。DRB1*15的预防分数($PF=0.097$)>DRB1*08的病因分数($EF=0.087$),因此推测全身型JIA患儿的DRB1*15的保护效应强于DRB1*08的危险效应,DRB1*15针对此型有较强预防效应。见表2。

2.3 多关节型JIA患儿和正常对照组HLA-DRB1基因频率的分布

与正常对照组比较,21例多关节型JIA患儿中DRB1*08(16.7%)、DRB1*09(14.3%)、DRB1*15(21.3%)基因频率较高,DRB1*01(2.4%)、DRB1*03(2.4%)、DRB1*14(2.4%)基因频率较低。其中DRB1*08等位基因频率显著增高($P=0.034$, $RR=2.81$),差异有统计学意义;DRB1*08的病因分数EF为0.107,说明其对此型有较高的危险效应。见表3。

2.4 少关节型JIA患儿和正常对照组HLA-DRB1基因频率的分布

与正常对照组比较,18例少关节型JIA患儿中

DRB1*04 (13.9%)、DRB1*08 (13.9%)、DRB*09 (16.7%) 基因频率较高,DRB1*01(2.8%)、DRB1*15 (2.8%) 基因频率较低。DRB1*15 频率显著降低 ($P=0.045$ 、 $RR=0.16$), 差异有统计学意义; DRB1*15 的预防分数 PF 为 0.144, 说明其对此型

有较高的预防效应。见表 4。

2.5 附着点相关型和其他类型 JIA 患者

附着点相关型共 7 例;其他共 4 例。相应各等位基因统计数量较少,无统计学意义。

表 1 JIA 患儿和对照组 HLA-DR 基因频率的分布 [例(%)]

DRB1 等位基因	基因频率		χ^2 值	P 值	RR 值	EF 值	PF 值
	对照组($n=226$)	病例组($n=188$)					
DRB1*01	3 (1.3)	5(2.7)	0.961	>0.05		0.014	
DRB1*03	14 (6.2)	8(4.3)	0.767	>0.05			0.021
DRB1*04	32 (14.2)	19 (10.1)	1.561	>0.05			0.047
DRB1*07	12 (5.3)	7 (3.7)	0.589	>0.05			0.017
DRB1*08	15 (6.6)	26 (13.8)	5.95	<0.05	2.26	0.077	
DRB1*09	24 (10.6)	29 (15.4)	2.13	>0.05		0.054	
DRB1*10	6 (2.7)	3 (1.6)	0.541	>0.05			0.011
DRB1*11	12 (5.3)	12 (6.4)	0.217	>0.05		0.011	
DRB1*12	44 (19.5)	22 (11.7)	4.62	<0.05	0.55		0.096
DRB1*13	11 (4.9)	15 (8.0)	1.688	>0.05		0.033	
DRB1*14	8 (3.5)	10 (5.3)	0.781	>0.05		0.018	
DRB1*15	34 (15.0)	20 (10.6)	1.757	>0.05			0.052
DRB1*16	11 (4.9)	12 (6.4)	0.449	>0.05		0.016	

表 2 JIA 全身型和对照组 HLA-DRB1 基因频率的分布 [例(%)]

DRB1 等位基因	基因频率		χ^2 值	P 值	RR 值	EF 值	PF 值
	对照组($n=226$)	病例组($n=88$)					
DRB1*01	3 (1.3)	2(2.3)	0.361	>0.05		0.009	
DRB1*03	14(6.2)	5(5.7)	0.029	>0.05			0.005
DRB1*04	32 (14.2)	6(6.8)	3.209	>0.05			0.086
DRB1*07	12 (5.3)	4(4.6)	0.077	>0.05			0.008
DRB1*08	15 (6.6)	13(14.8)	5.161	<0.05	2.25	0.087	
DRB1*09	24 (10.6)	16(18.2)	3.258	>0.05		0.085	
DRB1*10	6(2.7)	1(1.1)	0.67	>0.05			0.016
DRB1*11	12(5.3)	8 (9.1)	1.518	>0.05		0.04	
DRB1*12	44(19.5)	11 (12.5)	2.129	>0.05			0.087
DRB1*13	11 (4.9)	8 (9.1)	1.988	>0.05		0.044	
DRB1*14	8 (3.5)	3 (3.4)	0.003	>0.05			0.001
DRB1*15	34 (15.0)	6(6.8)	3.856	<0.05	0.413		0.097
DRB1*16	11(4.9)	5 (5.7)	0.087	>0.05		0.009	

表 3 JIA 多关节型和对照组 HLA-DRB1 基因频率的分布 [例(%)]

DRB1 等位基因	基因频率		χ^2 值	P 值	RR 值	EF 值	PF 值
	对照组($n=226$)	病例组($n=42$)					
DRB1*01	3(1.3)	1(2.4)	0.267	>0.05		0.011	
DRB1*03	14(6.2)	1(2.4)	0.975	>0.05			0.041
DRB1*04	32(14.2)	4(9.5)	0.655	>0.05			0.054
DRB1*07	12(5.3)	2(4.8)	0.022	>0.05			0.006
DRB1*08	15(6.6)	7(16.7)	4.728	<0.05	2.81	0.107	
DRB1*09	24(10.6)	6(14.3)	0.479	>0.05			0.041
DRB1*10	6(2.7)	0	—	—			
DRB1*11	12(5.3)	0	—	—			
DRB1*12	44(19.5)	5(11.9)	1.356	>0.05			0.094
DRB1*13	11(4.9)	2(4.8)	0.0009	>0.05			0.001
DRB1*14	8(3.5)	1(2.4)	0.147	>0.05			0.012
DRB1*15	34(15.0)	9(21.4)	0.166	>0.05		0.075	
DRB1*16	11(4.9)	4(9.5)	1.454	>0.05		0.049	

表 4 幼年特发性关节炎少关节型型和对照组 HLA-DRB1 基因频率的分布 [例(%)]

DRB1 等位基因	基因频率		χ^2 值	P 值	RR 值	EF 值	PF 值
	对照组 (n = 226)	病例组 (n = 36)					
DRB1 * 01	3 (1.3)	1 (2.8)	0.435	>0.05		0.015	
DRB1 * 03	14 (6.2)	3 (8.3)	0.234	>0.05		0.023	
DRB1 * 04	32 (14.2)	5 (13.9)	0.002	>0.05			0.003
DRB1 * 07	12 (5.3)	0					
DRB1 * 08	15 (6.6)	5 (13.9)	2.316	>0.05		0.078	
DRB1 * 09	24 (10.6)	6 (16.7)	1.12	>0.05		0.068	
DRB1 * 10	6 (2.7)	2 (5.6)	0.883	>0.05			0.03
DRB1 * 11	12 (5.3)	2 (5.6)	0.004	>0.05		0.002	
DRB1 * 12	44 (19.5)	3 (8.3)	2.616	>0.05			0.138
DRB1 * 13	11 (4.9)	3 (8.3)	0.738	>0.05		0.036	
DRB1 * 14	8 (3.5)	3 (8.3)	1.774	>0.05		0.049	
DRB1 * 15	34 (15.0)	1 (2.8)	4.037	<0.05	0.16		0.144
DRB1 * 16	11 (4.9)	2 (5.6)	0.312	>0.05			0.007

3 讨论

HLA 复合体是迄今所知人类多态性比较丰富的遗传系统,定位于染色体 6p21.31 区,占人类整个基因组的 1/3 000,全长 3 600 kb。HLA 系统是一个由一系列紧密连锁的基因座位所组成。HLA 基因命名采用 WHOHLA 因子命名委员会 2002 年发布的命名原则^[11],HLA 特异性按“HLA 字典 2004”将 HLA 基因转换为对应的 HLA 抗原型^[12]。HLA 研究涉及诸多学科,在免疫学和疾病关联等方面进展迅速。有关 HLA 等位基因或抗原与白血病的相关性研究国内外已有报道,就相关机制提出多种假说,如“共同表位假说”,“连锁不平衡假说”等,这些假说都认为 HLA 抗原本身的分子结构和功能与疾病发生有关。目前报道与幼年特发性关节炎相关的 HLA 位点最多的是:HLA-Ⅱ类基因的 DR 等^[13]。研究显示,不同的人种、不同的地域、不同的社会环境中的个体其 HLA 易感基因位点也是存在差异的^[14]。据报道,日本人、中国人、新西兰波利尼亚人中 JIA 患儿较多的易感基因是 HLA-DRB1 * 0405,白种人群中多对 HLA-DRB1 * 0401、* 0404 易感,希腊、西班牙、以色列犹太人及 Aasgues 人中则较多对 HLA-DRB1 * 0001 易感。但这不是绝对的,同一人种在不同地域的易感基因也存在分别,就如中国南方人与北方人不同基因位点的表型就有区别。

本研究对 94 例 JIA 患儿和 226 例健康人群的 HLA-DRB1 基因 13 个位点筛查,发现 JIA 患儿 DRB1 * 08 (13.83%) 基因频率高于正常对照组 DRB1 * 08 (6.6%),而 DRB1 * 12 (11.7%) 频率显著低于对照组 DRB1 * 12 (19.5%),两组比较差异均有统

计学意义 ($P < 0.05$);HLA-DRB1 的其他 12 个位点基因频率在 JIA 组与正常对照组之间差异无统计学意义。HLA-DRB1 * 08 可能是 JIA 的易感基因,而 HLA-DRB1 * 12 可能是 JIA 的保护基因。

随着研究的深入,不同的 JIA 亚型在发病年龄、遗传背景、病情严重性、HLA 表型方面的差异受到重视^[5]。Zeqqini 等^[5]和 Säilä 等^[16]采用聚合酶链反应-序列特异性寡核苷酸 (PCR-SSO) 技术检测了 142 名芬兰 JIA 少关节型患儿与随机人群的 HLA-A、-B 及 -DRB1 的多态性,发现实验组 HLA-A * 02、HLA-B * 40、HLA-DR * 08、* 11 基因频率显著增加,属于 JIA 的易感基因,而 HLA-A * 03、HLA-DR * 04、* 07 在对照组基因频率显著增加,此为 JIA 的保护基因。多关节型 RF 阴性的 JIA 与 HLA-DRB1 * 08 和 DPB1 * 03 密切相关,而 RF 阳性的多关节型 JIA 和成人类风湿性关节炎易感基因位点相似,都与 DRB1 * 04、DQA1 * 03 和 DQB1 * 03 相关。Flatø 等^[17]研究证明附着点相关性 JIA 患儿常有 HLA-DRB1 * 08 的表达及 HLA-DPB1 * 02 的缺失,早期髋关节或踝关节炎,累及关节数量增多,幼年脊柱病患儿在积极治疗的前六个月仍有持续升高的血沉。Thomson 等^[18]根据 JIA 新的分类方法对英国 521 例高加索 JIA 患儿和 537 例对照进行 HLA 相关研究,结果不仅证实了先前所报道的相关性,还发现了几个新的等位基因,尤其是 RF⁺、RF⁻多关节亚型和 sJIA。最为重要的是,该研究证明根据 ILAR 标准分类的不同亚类有其本身的 HLA 相关谱:(1) 与所有 JIA 相关的有,DRB1 * 08、* 11, DQA1 * 0103、* 04、* 05, 和 DQB1 * 04。其中三种单倍体 (DRB1 * 08-DQA1 * 0401-DQB1 * 0402; DRB1 * 11-DQA1 * 05-DQB1 * 03; DRB1 * 1301-DQA1 * 01-DQB1 * 06) 传递危险因素,DRB1 * 04-DQA1 * 03-DQB1 * 03 则

与JIA保护性相关。(2)与先前对少关节型JIA的病例对照研究结果相一致的是,持续型和延展型两种单关节炎与HLA-DRB1*08、DRB1*11、DPB1*0201、DQA1*0102和DQA1*04等相关。持续型另外还与DRB1*13、DQA1*0101、DQA1*05相关联。而延展型中却同时又以DRB1*01升高较为明显。DRB1*04、DQA1*03均为两种类型关节炎的保护因子,DRB1*07、DQA1*02只是持续型的保护性基因。(3)RF⁺多关节JIA与DRB1*08相关,DQA1*04为其易感基因,DRB1*07则为其保护性基因。DRB1*07亦同时与DQA1*02为RF⁺多关节JIA保护性基因。除了已知的易感基因DRB1*04外,DQA1*03和DQB1*03被确定为发生RF⁺多关节JIA的危险因素。(4)sJIA中DRB1*11、DQA1*05均为升高。DRB1*01、DQA1*0101和DQB1*05同时为附着点相关JIA与银屑病型JIA的危险因素。DRB1*07、DPB1*0201则为附着点相关JIA的保护性基因,DRB1*04、DQA1*03与DQB1*03为银屑病型JIA的保护性基因。

本研究将JIA按2001年国际风湿病学联盟所修订的诊断标准进行分组,结果发现HLA-DRB1*08与JIA全身型及多关节型的易感性相关,而HLA-DRB1*15在JIA全身型及少关节型中的基因频率较对照组显著减少,此可能为JIA全身型的保护基因,这些均提示JIA的遗传易感性。由于病例数较少,且全身型累及关节者部分历时较长,需长时间追踪调查,故将全身型进一步细分为累及关节者与未累及关节者做进一步统计分析。

本研究结果与国外有关JIA遗传易感性的报道类似,但基因型有所不同,可能与种族、种族地域的分布、年龄和基因的高度多态性有关。通过对广东地区汉族JIA患儿与正常组的HLA-DRB1位点的多态性分析,尤其对JIA患儿的易感基因及保护基因的研究,有助于对JIA患儿的发病的分子机制的认识。

[参考文献]

- [1] Zeggini E, Packham J, Donn R, Wordsworth P, Hall A, Thomson W. Association of HLA-DRB1*13 with susceptibility to uveitis in juvenile idiopathic arthritis in two independent data sets[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(8):972-974.
- [2] Prahalad S. Genetic analysis of juvenile rheumatoid arthritis: approaches to complex traits[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health-Care*, 2006, 36(3):83-90.
- [3] Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria; HLA associations in UK patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(10):1183-1189.
- [4] Zeggini E, Thomson W, Kwiatkowski D, Richardson A, Ollier W, Donn R, et al. Linkage and association studies of single nucleotide polymorphism-tagged tumour necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(12):3304-3311.
- [5] Zeggini E, Donn RP, Ollier WE, Thomson W; British Paediatric Rheumatology Study Group. Evidence for linkage of HLA loci in juvenile idiopathic oligoarthritis: independent effects of HLA-A and HLA-DRB1[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(10):2716-2720.
- [6] Rubio JP, Bahlo M, Butzkueven H, van Der Mei IA, Sale MM, Dickinson JL, et al. Genetic dissection of the human leukocyte antigen region by use of haplotypes of Tasmanians with multiple sclerosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(5):1125-1137.
- [7] Phelan JD, Thompson SD, Glass DN. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits[J]. *Genes Immun*, 2006, 7(1):1-10.
- [8] Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(2):390-392.
- [9] Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2005, 52(2):413-442.
- [10] Olgerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence specific primers(PCR-SSP) in 2 hours; an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor recipient matching in cadaveric transplantation[J]. *Tissue Antigens*, 1992, 39(5):225-223.
- [11] Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002[J]. *Hum Immunol*, 2002, 63(12):1213-1268.
- [12] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Fernandez-Vina MA, Noreen HJ, et al. HLA dictionary 2004: summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens[J]. *Hum Immunol*, 2005, 66(2):170-210.
- [13] Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2008, 6:11.
- [14] Malysheva O, Pierer M, Wagner U, Wahle M, Wagner U, Baerwald CG. Association between beta 2 adrenergic receptor polymorphisms and rheumatoid arthritis in conjunction with human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 shared epitope[J]. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(12):1759-1764.
- [15] 余元勋,何光远,余国斌. 中国疾病相关基因与基因诊断[M]. 合肥:安徽科学技术出版社.第2版.2007:282-287.
- [16] Säilä H, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, Savolainen N, Alakulppi N, Tuomilehto-Wolf E, et al. HLA and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis: a study of affected sibpairs in an isolated Finnish population[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(11):2281-2285.
- [17] Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11):3573-3582.
- [18] Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WE, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria; HLA associations in UK patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(10):1183-1189.

(本文编辑:黄 榕)