

· 综述 ·

结核病宿主遗传相关基因研究进展

冯卫星 综述 申阿东 审核

(首都医科大学附属儿童医院儿研所, 北京 100045)

[中图分类号] R521 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)10-0844-06

全球约有 20 亿人感染了结核分枝杆菌, 其中 10% 的人在其一生中将罹患活动性结核, 而艾滋病毒感染者则面临更大风险^[1]。

然而细菌不是结核病 (tuberculosis, TB) 的全部病因, 宿主的最终归宿 (耐受或敏感, 乃至发病) 是结核分枝杆菌和宿主之间一系列相互斗争的免疫学过程, 是自然免疫和获得性免疫相继介导的过程, 此过程受到遗传因素控制, 不同遗传背景个体对结核分枝杆菌感染有不同的免疫反应和预后^[2]。近年来全世界各个国家和民族均致力于人类基因遗传与 TB 易感相关性的研究, 已发现很多基因与 TB 患病相关, 并在长期以来的临床实践中认识到免疫缺陷或低下, 特别是细胞免疫缺陷的患者, 在接种卡介苗后容易发生严重卡介苗感染, 甚至全身性播散, 也容易发生非结核性分枝杆菌感染 (non-tuberculous mycobacteria, NTM)。本文就以上两个内容进行简述。

1 TB 易感基因最新研究

目前研究较多的与固有免疫相关的有自然抗性相关巨噬细胞蛋白 1 (natural resistance-associated macrophage protein 1, Nrampl)、甘露糖结合蛋白 (mannose-binding protein, MBP), 与适应性免疫相关的有 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等^[3-5]。因 TB 为多基因相关性疾病, 目前报道的约有 60 多个基因与 TB 易感性相关, 但篇幅所限本文仅对近年新发现的基因及基因家族按固有免疫和适应性免疫进行总结, 并介绍近年全基因组扫描的研究成果 (表 1)。所有位点均提供了相应的 rs 号, 给临床和科研工作者提供参考 (查阅网址: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)。

表 1 TB 宿主易感基因多态性位点总结

分类	基因名称	多态性位点	对应的 rs 号	位置及影响蛋白质表达	TB 易感相关的参考文献
固有免疫相关基因	TLR2	G/A	rs5743708	Arg753Gln	[10]
		C/T	-	Arg677Trp	[11]
		(GT) _n	-	内含子区	[12]
	TLR4	A/G	rs4986790	Asp229Gly	[13]
	TIRAP	C/T	rs8177374	Ser180 Leu	[16]
	TAP2	* 0201	-	-	[18]
	SP-A1	C/T	rs1914663	内含子区	[19]
		C/T	rs4253527	Arg219Trp	[20]
		A/G	rs1136451	Pro62Pro	[20]
	SP-A2	C/G	rs1250943	内含子区	[19]
		A/G	rs17886221	Arg94Arg	[19]
		G/C	rs17886395	Ala91Pro	[19, 20]
适应性免疫相关基因	ALOX5	A/C	rs1965708	Lys223Gln	[20]
		G/A	rs2228065	Glu254Lys	[21]
	NFKB1I	T/C	rs3130062	Cys224Arg	[22]
	MCP-1/CCL2 ^Δ	A/G	rs1024611	- 2518	[28, 29]
		C/G	rs2857656	启动子区 - 362	[30]
	RANTES/CCL5 ^Δ	C/G	rs2280788	启动子区 - 28	[32]
		G/A	rs2107538	启动子区 - 403	[32]

Δ在正文部分此基因归入全基因组扫描特定区域与 TB 的相关性研究, 但根据其在 TB 病免疫中的作用应归为与适应性免疫相关的基因。

[收稿日期] 2009-11-02; [修回日期] 2010-05-14
[作者简介] 冯卫星, 女, 博士研究生。

1.1 固有免疫相关基因与 TB 的相关性研究

1.1.1 Toll 样受体家族与 TB 的相关性研究

Toll 样受体家族 (TLRs) 是固有免疫过程中起识别病原体作用的一组模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 分布于巨噬细胞和树突细胞表面, 通过识别病原微生物表面高度保守的结构基序病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 启动一系列信号级联反应, 最终促进获得性免疫反应的发生。

其中, TLR2 和 TLR4 分子与呼吸系统疾病相关, 表达于单核-巨噬细胞表面, 识别的配体不完全相同, TLR2 主要识别肽聚糖等成分, TLR4 则主要识别细菌的脂多糖子模式, 从而启动不同的信号通路, 最终表现为不同的生物学功能。TLR2、TLR4 是介导结核病原菌和宿主细胞 (主要为巨噬细胞) 及 T 细胞之间相互作用的关键性分子, 下面分别介绍。

TLR2 可广泛识别多种 PAMPs, 包括细菌脂蛋白、分枝杆菌细胞壁等。它通过与结核分枝杆菌表面脂蛋白的作用, 直接激活人类的巨噬细胞, 产生肿瘤坏死因子 (TNF) 和一氧化氮 (NO), 从而发挥杀菌作用。此外, TLR2 和结核分枝杆菌的脂蛋白结合后可诱导人类巨噬细胞的凋亡, 而巨噬细胞凋亡被认为是杀死细胞内结核分枝杆菌的重要机制。体外实验证明, 肺泡内的巨噬细胞通过 TLR2 的活化直接杀灭细胞内的结核菌, TLR2 基因 753 位残基上谷氨酰胺替代精氨酸 (Arg753Gln, G/A, rs5743708) 的多态性可使巨噬细胞对结核分枝杆菌的反应下降, 从而引起宿主的免疫反应降低^[6-7]。

Bochud 等^[8]与 Schröder 等^[9]分别将 Arg677Trp (C/T, 目前无 rs 号)、Arg753Gln 突变基因转染入巨噬细胞株, 研究证实这两个位点突变影响分枝杆菌及细菌脂多糖诱导的巨噬细胞内信号传导, 从而影响宿主的免疫防御功能。Ogus 等^[10]对 151 例 TB 患者及 116 例健康对照者的研究发现, Arg753Gln 位点 AA 基因型与土耳其人群 TB 的易感相关。Ben-Ali 等^[11]就 Arg677Trp 位点对突尼斯人病例及对照组各 33 例研究发现 94% 的 TB 病人存在 C 突变为 T, 与对照组比较差异有统计学意义。我国薛云等^[12]对浙江汉族 TB 病人 Arg753Gln 位点研究发现 GA 基因型与 TB 易感相关, GG 基因型有保护作用, 还发现在内含子 2 有一个 (GT)_n 微卫星的多态性与 TB 相关。可见不同国家及种族基因多态性研究结论不尽相同, 这可能是各个种族的遗传差异性造成的, 也可能是研究本身的局限性造成。

TLR4 是固有免疫中重要的模式识别受体, 能在

脂多糖 (LPS) 刺激下启动 TLR4 通路激活诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 产生 NO, NO 通过单核吞噬细胞杀灭结核杆菌。TLR4 还能调节细胞因子、激活巨噬细胞并诱导凋亡。TLR4 的两个错义突变 Asp229Gly (A/G, rs4986790) 和 Thr399Ile (C/T, rs4986791) 会导致对肺泡巨噬细胞、外周血单核细胞的 LPS 的反应性降低而患病。

对坦桑尼亚 120 个艾滋病病人感染 TB 的研究发现, Asp229Gly 位点突变与活动性 TB 相关, 并与 CD4⁺T 细胞计数减少有关^[13]。但冈比亚的研究未发现相关性^[14], 而我国浙江的病例对照研究发现我国南方汉族人不存在这两个点的错义突变 (0/384)^[12]。

关于 TLRs 家族与 TB 易感相关的基因还有 TLR8^[15]。与 TLR2 及 TLR4 通路相关的含 TIR 结构域的接头蛋白分子基因 (TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP) 的 C558T 位点 (rs8177374) 也发现与 TB 易感相关^[16]。美国对欧洲裔、非洲裔和西班牙裔 3 个种族 1 312 例 TB 病人进行研究, 发现非洲裔人种 TLR1-TLR6-TLR10 基因丛 15 个非同义多态性 (nonsynonymous polymorphisms, NSP) 与 TB 易感相关, 并在单倍体分析中也发现了相关性^[17]。

1.1.2 抗原相关转运体与 TB 的相关性研究

抗原相关转运体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 在内质网中将细胞溶质肽转运给 HLA I (human leucocyte antigen I, 人类白细胞抗原 I), 在 HLA I 类分子的抗原处理及提呈过程中发挥重要作用。TAP 结构和功能障碍将导致细胞表面 HLA I 类分子表达缺陷, 为结核分枝杆菌逃避免疫监视的重要机制。也有学者研究发现 TAP 能够提呈抗原给细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 而 CTL 能够诱导胞内杀灭结核杆菌。TAP 由两个基因 TAP1、TAP2 编码, 定位于 6p21.3, 因上述机制, TAP1、TAP2 基因的多态性可能会与 TB 易感相关。

Gomez 等^[18]2006 年发表的文章对哥伦比亚人的研究 (TB 病人 122 例、对照组 166 例) 发现 TAP2 *0201 与 TB 相关, 而 TAP1 未发现相关。

1.1.3 表面活性蛋白 A 与 TB 的相关性研究

表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SP-A) 属于固有免疫的重要蛋白, 由 II 型肺泡上皮细胞及 Clara 细胞分泌产生并存在于这些细胞的表面。在肺泡内能特异性地与结核分枝杆菌和微粒子结合, 增强吞噬细胞的吞噬和杀菌能力, 抑制多种细胞因子和炎症介质的合成与释放, 抑制 T 淋巴细胞增生和肺部

的过敏反应,并调控肺泡水平的免疫反应。目前发现编码 SP-A 的基因有两种,分别为 SP-A1 和 SP-A2,此外还有 1 个伪基因。人类 SP-A 基因位于 10 号染色体长臂,自着丝点开始依次是 SP-A2、伪基因、SP-A1 和端粒。

目前对 SP-A1、A2 的研究较少,印度的研究发现 SP-A1 的一个位点 C1416T (rs1914663) 和 SP-A2 的 3 个位点 C1382G (rs1250943)、A1660G (Arg94Arg, rs17886221)、G1649C (Ala91Pro, rs17886395) 均与肺结核的患病相关^[19]。在对埃塞俄比亚 181 个家族包括的 226 个 TB 病人的研究发现 SP-A1 两个位点 307A/G (Pro62Pro, rs1136451) 和 776C/T (Arg219Trp, rs4253527), SP-A2 的两个位点 355C/G (同 G1649C) 和 751A/C (Lys223Gln, rs1965708) 均与 TB 相关,单倍体分析中也发现 SP-A2 基因 AGTA (110A/C, 355C/G, 504T/C, 751A/C) 与 TB 相关^[20]。

1.2 适应性免疫相关基因与 TB 的相关性研究

1.2.1 ALOX5 与 TB 的相关性研究 5-花生四稀酸脂肪氧合酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5),属于 5-脂肪衍生氧合酶脂类,通过介导白三稀和脂氧素激活免疫因子和细胞因子。德国对 1 916 例痰涂片阳性的加纳人进行研究发现该基因启动子区域的可变数目串联重复序列 (VNTR) [5'-GGGCGG-3'] 2-8 重复序列的数目不等于 5 及 760G/A (Glu254Lys, rs2228065) 变异均与 TB 患病相关,通过单倍体分析也发现 non-5/A 同 non-5/G 相比与 TB 患病明显相关,并发现 760G/A 与结核分枝杆菌南非菌株感染相关^[21]。

1.2.2 NFKBIL1 与 TB 的相关性研究 人 B 细胞 κ 轻肽基因增强子核因子抑制因子 (nuclear factor of kappa-light polypeptide gene enhancer in B-cell inhibitor-like 1, NFKBIL1) 是参与机体病原菌感染引起的炎症反应的重要分子,通过 NF κ B 通路调节炎症反应。该基因定位于 6q21.3,包括两个完全锚蛋白重复序列和一个部分锚蛋白重复序列及一个酸性结构,738T/C (Cys224Arg, rs3130062) 单核苷酸的变异将导致蛋白激酶 C 磷酸化区域半胱氨酸到精氨酸的改变,从而影响炎症反应。到目前为止,关于此基因与 TB 易感的报道仅有哥伦比亚的病例对照研究,未发现相关^[22]。

1.2.3 STAT 与 TB 的相关性研究 信号转导子与转录激活子 (signal transducers and activators of-transcription, STAT) 是一类脱氧核糖核酸 (DNA) 结合蛋白,由 750~850 个氨基酸组成,分子量为 84~

113 KDa。作为 JAK-STAT 途径中重要的 JAKs 底物,STATs 在细胞因子的信号转导中起关键作用。STATs 调节的基因范围很广:IFN- γ 调控基因的表达需要 STAT1 和 2;IL-6 诱导的急性期反应基因的表达需要 STAT3;STAT6 是 IL-4 诱导的免疫球蛋白类别转换和 MHC II 类抗原与免疫球蛋白受体等的上调所必需的分子。目前关于 TB 易感的研究主要集中在 STAT1。敲除 STAT1 基因的小鼠易患 TB,基因缺陷小鼠不能对 IFN- γ 产生反应。但目前的病例对照研究包括韩国对 STAT1 与播散型肺结核病的相关性的研究,尚未发现 STAT1 与 TB 相关^[23]。

1.3 全基因组扫描特定区域与 TB 的相关性研究

全基因组扫描法是研究 TB 易感的重要方法,随着人类基因组测序的完成和单倍体计划的实施,可以进行上亿个单核苷酸多态性全基因组连锁分析 (genome-wide association studies, GWAS)。GWAS 分析已成功地应用于多种功能紊乱的复杂性疾病 (如 TB) 的多基因遗传研究。对巴西人的研究发现与 TB 强连锁的区域有 17q11-21^[24],对非洲人研究发现的强连锁区域有 15q 和 Xq^[25]。这些区域的发现为人类提供了新的路标,引领发现更多的与 TB 相关的基因,所以本文对新报道的基因按这种区域进行归类,其中很多新发现的基因位于 17q11-q21,下面进行总结。

1.3.1 CC 趋化因子与 TB 的相关性研究 CC 趋化因子 (chemokine C-C motif ligand, CCL) 属于趋化因子 4 大亚家族之一,趋化因子是细胞因子中一组结构相似,以趋化多种白细胞为主要功能的细胞因子。结核杆菌感染巨噬细胞后产生 β 趋化因子,能活化 T 细胞和巨噬细胞并促进肉芽肿的形成^[26]。有新的研究发现, β 趋化因子能抑制结核杆菌在胞内生长。 β 趋化因子主要包括单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1/ CCL2)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1alpha, MIP-1 α / CCL3)、正常 T 细胞表达和分泌因子 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES/ CCL5) 等,以上 CC 趋化因子均位于 17q11-q21,其中目前报道的与 TB 相关的基因有 CCL1、CCL2、CCL5。

Thuong 等^[27]对巨噬细胞基因表达谱的分析发现,CCL1 基因在潜伏性结核、肺结核、结核性脑膜炎病人的表达水平存在明显差异,并进一步通过病例对照研究证实 CCL1 的基因多态性与 TB 患病及发病形式相关。

对墨西哥 TB 病人的研究发现,位于 17 号染色

体上 MCP-1 编码基因启动子区-2518A/G (rs1024611)的变异会降低人体抵抗结核分枝杆菌的能力,从而增加对 TB 的易感性,其中具有 G 等位基因的感染者比 AA 纯合子的感染者发展为 TB 的几率高 2.3 ~ 5.4 倍,该研究证实 MCP-1 主要是通过抑制 IL-12p40 的产生来发挥作用^[28]。我国重庆儿童医院对小儿 TB 的研究得出了相同的结论,并且发现 GG 基因型血清中的 MCP-1 值明显增高并与 TB 患病相关^[29]。另外,Thye 等^[30]对西非加纳人的研究显示同为启动子区的-362C (rs2857656)位点有保护作用。

有研究证实,CCL5 启动子区的-28C/G (rs2280788)和-403G/A (rs2107538)位点可以调节基因的转录水平。2009 年西班牙学者对 76 例活动性肺结核的研究发现这两个位点及 3 种单倍体型与肺结核的易感相关^[31]。而 Chu 等^[32]对 412 例香港 TB 病人的研究,则未发现此位点与 TB 的易感相关,但在单倍体分析中发现-403 位点及位于内含子区的 in1.1(rs2280789)单倍体型与 TB 高度相关。

1.3.2 Nos2A 与 TB 的相关性研究 一氧化氮合酶 2A(Nos2A)位于染色体 17q11.2-q12。NO 在巨噬细胞及肉芽肿的形成中起重要作用,Nos2 催化诱导产生的大量 NO 能在机体感染结核分枝杆菌后起到防御作用,从而启动机体的免疫应答。研究发现位于启动子区域的(CCTTT)_n小卫星的多态性在转录过程中起着重要的作用,其邻近部位同在启动子区的 TAAA 重复序列的插入和缺失也会导致易患感染性疾病^[33-34]。Gómez 等^[35]对哥伦比亚 114 例 TB 和 304 例健康对照的研究显示,(CCTTT)_n与 TB 的易感相关,而 TAAA 重复序列的多态性则未发现相关。美国学者对非洲裔美国人的研究发现,Nos2A 10 个位点的多态性与肺结核易感相关^[36]。

除了上述基因,与 TB 易感相关的基因还有很多,如 CTSZ、PTPN22^[37-38]。深入研究需要从宿主、基因、免疫、环境等多方面阐述 TB 的发病机理。

2 孟德尔规律性对分枝杆菌感染敏感性增高疾病相关基因研究

遗传性对分枝杆菌感染敏感性增高,又称孟德尔规律性对分枝杆菌感染敏感性增高疾病(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD),是由少量微毒的分枝杆菌(对大部分人来说很安全,如卡介苗、环境中的 NTM)引起的综合征^[39]。MSMD 与一般意义上的 TB 不同,常有家族史倾向,

患者多患有先天性免疫缺陷性疾病。MSMD 发生于儿童时期,儿科医师应特别关注。该病无人种和地区的差异,迄今被确诊者已超过 100 例。MSMD 为一多病因综合征。遗传学基础可为常染色体显性或隐性遗传^[40]。国际统一遗传性疾病编号为 MIM209950 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>)。

细胞免疫是早期抗感染免疫的重要环节,对细胞内微生物如结核杆菌和沙门菌属有强大的清除作用。MSMD 患儿白介素-12(IL-12)、白介素受体-12(IL-12R)和干扰素-γ受体(IFN-γR)、STAT1 等基因发生突变,即 IL-12/IL-23-IFN-γ 信号通路某元件的基因突变导致其功能障碍,影响到 IFN-γ 的功能,使辅助性 T 细胞 Th0 细胞不能向 Th1 细胞分化,或抑制 Th1 细胞功能,导致细胞免疫功能严重受损,容易发生分枝杆菌和沙门菌属感染,即 MSMD^[39]。下面主要介绍 IFN-γR 及 IL12、IL12R。

2.1 IFN-γR 完全或部分缺陷

IFN-γR 完全缺陷包括 IFN-γR1、2 两种完全功能缺陷,经常伴有严重的病毒感染,疾病表现较危重,需要终身服用抗分枝杆菌药物,死亡率高,而部分性缺陷症状较轻,不需要终身服药,主要以 IFN-γR1 的部分缺陷为主。

位于 6q23-q24 的 IFN-γR1 基因完全性缺陷为隐性遗传,突变性质为无义突变或错义突变,导致细胞表面完全缺乏 IFN-γR1 或虽能表达但完全无功能。卡介苗和分枝杆菌感染是临床诊断的重要线索,流式细胞仪检测外周血单个核细胞 IFN-γR1 细胞表达阴性为其特点,基因突变分析可确诊本病^[41]。Ottenhoff 等^[39]在 2004 年总结的综述中此种缺陷报道人数是 25 人,其中主要是 NTM 感染(22 人),包括卡介苗引起的感染 11 人。患儿出现反复感染,预后较差,符合骨髓移植指征。

完全性 IFN-γR2 缺陷,是位于 21q22 的 IFN-γR2 基因突变导致 IFN-γR2 信号链功能完全缺失,使患儿的免疫细胞对 IFN-γ 无反应。临床表现及治疗与完全性 IFN-γR1 缺陷类似,基因分析可与之鉴别^[42-43]。

IFN-γR1 的不完全缺陷主要表现为两种形式,一种为 IFN-γ 信号通路功能部分缺失并非完全,另一种更为常见的表现形式是 IFN-γR1 分子表达在细胞表面但具有细胞内摄及再循环作用的胞浆区基序缺失。临床表现为播散性卡介苗感染,原发性结核病和沙门菌肠炎,症状较完全性缺陷轻,确诊有赖于基因分析,抗分枝杆菌药物的效果明显^[44]。

2.2 IL-12 p40 及 IL-12Rβ1 完全缺陷

2.2.1 完全性 IL-12p40 缺陷 基因 IL12B 插入

或缺失导致 IL-12 p40、IL-12 p70、IL23 分子功能受损,使 IFN- γ 产生不足,从报道的少数病例分析 IL-12p40 基因同型合子移码突变导致本病,因为 IL12、IL23 共用 p40 亚基,IL-12p40 缺陷会导致 IL12、IL23 的功能缺陷,为常染色体隐性遗传,临床表现为卡介苗或沙门氏菌感染,病情表现形式多样,从较轻的局部感染到较重的致死性感染均有报道,对抗分枝杆菌药物及 IFN- γ 治疗有一定效果,表明完全性 IL-12p40 缺陷引起 MSMD 是由 IFN- γ 产生不足所致^[45-46]。

2.2.2 完全性 IL-12R β 1 缺陷 基因 IL-12R β 1 突变导致 T 细胞和 NK 细胞表面不能表达 IL-12 受体 β 1 链,导致分泌 IFN- γ 不足,此为常染色体隐性遗传。墨西哥报道的 2 个病例基因分析均为 IL-12R β 1 1791 + 2 T > G 点纯合突变导致,此突变位于 15 外显子和 16 内含子的交界处,影响到 RNA 的剪切,导致 IL-12R β 1 生成障碍而患病。其父母为杂合子,临床表现为卡介苗接种后的全身感染,尽管经过了抗分枝杆菌的治疗但均死亡。第一个患儿的同胞兄妹未接种卡介苗均健康,而第二个患儿的哥哥在之前已经死于接种卡介苗引起的播散性结核病,但因未进行免疫及基因分析从而导致了第二个患儿的患病及死亡。提示当怀疑患儿因免疫缺陷导致接种卡介苗引起全身播散性结核病时应对其进行详细的筛查,并告知父母不应再给家庭中其他的新生儿接种卡介苗,临床医生应在卡介苗接种前注意检查患儿是否有免疫缺陷性疾病,并筛查有类似家族史的患儿基因^[47]。

3 结语

TB 作为严重威胁人类健康的传染病,患病及转归均与宿主的遗传基因密切相关,甚至对治疗的反应及肝损害的发生也因不同个体的遗传基因多态性而有差别^[48],预防和治疗都需要有遗传免疫学的支持而达到真正的个体化方案实施。TB 基因多态性与患病相关性研究仅是基因水平的研究,而应用于临床还需要更深入的功能研究。

[参 考 文 献]

[1] Kaufmann SH. Tuberculosis: Deadly combination[J]. Nature, 2008, 453(7193):295-296.
[2] Remus N, Alcais A, Abel L. Human genetics of common mycobacterial infections[J]. Immunol Res, 2003, 28(2):109-129.
[3] Malik S, Abel L, Tooker H, Poon A, Simkin L, Girard M, et al. Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease[J]. Proc Natl AcadSci USA, 2005, 102(34):12183-12188.

[4] Capparelli R, Iannaccone M, Palumbo D, Medaglia C, Moscaricello E, Russo A, et al. Role played by human mannose-binding lectin polymorphisms in pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2009, 199(5):666-672.
[5] Sallakci N, Coskun M, Berber Z, Gürkan F, Kocamaz H, Uysal G, et al. Interferon-gamma gene +874T-A polymorphism is associated with tuberculosis and gamma interferon response[J]. Tuberculosis (Edinb), 2007, 87(3):225-230.
[6] Sánchez D, Rojas M, Hernández I, Radzioch D, García LF, Barrera LF. Role of TLR2-and TLR4-mediated signaling in Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage death[J]. Cell Immunol, 2010, 260(2):128-136.
[7] Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection[J]. Infect Immun, 2000, 68(11):6398-6401.
[8] Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling[J]. J Immunol, 2003, 170(7):3451-3454.
[9] Schröder NW, Hermann C, Hamann L, Göbel UB, Hartung T, Schumann RR. High frequency of polymorphism Arg753Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele specific PCR[J]. J Mol Med, 2003, 81(6):368-372.
[10] Ogun AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease[J]. Eur Respir J, 2004, 23(2):219-223.
[11] Ben-Ali M, Barbouche MR, Bousnina S, Chabbou A, Dellagi K. Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11(3):625-626.
[12] 薛云,金蕾,孙良梅,刘池波,王华均,刘翠平,等.中国浙江省汉族人群 TLR2、TLR4 和 CD14 基因多态性与肺结核病易感相关性研究[C]//第二届中国医学细胞生物学学术大会暨细胞生物学教学改革会议论文集.台州:中国细胞生物学学会,2008:23-24.
[13] Ferwerda B, Kibiki GS, Netea MG, Dolmans WM, van der Ven AJ. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant and tuberculosis susceptibility in HIV-infected patients in Tanzania[J]. AIDS, 2007, 21(10):1375-1377.
[14] Newport MJ, Allen A, Awomoyi AA, Dunstan SJ, McKinney E, Marchant A, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in The Gambia[J]. Tuberculosis (Edinb), 2004, 84(6):347-352.
[15] Davila S, Hibberd ML, Hari Dass R, Wong HE, Sahiratmadja E, Bonnard C, et al. Genetic association and expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis[J]. PLoS Genet, 2008, 4(10):e1000218.
[16] Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, Simmons CP, Thuong NT, Lan NT, et al. A polymorphism in toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2006, 194(8):1127-1134.
[17] Ma X, Liu Y, Gowen BB, Graviss EA, Clark AG, Musser JM. Full-exon resequencing reveals toll-like receptor variants contribute to human susceptibility to tuberculosis disease[J]. PLoS One, 2007, 2(12):e1318.
[18] Gomez LM, Camargo JF, Castiblanco J, Ruiz-Narváez EA, Cadena J, Anaya JM. Analysis of IL1B, TAP1, TAP2 and IKBL polymorphisms on susceptibility to tuberculosis[J]. Tissue Antigens, 2006, 67(4):290-296.
[19] Madan T, Saxena S, Murthy KJ, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of human SP-A1

- and SP-A2 genes with pulmonary tuberculosis in Indian population [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40(10):1002-1008.
- [20] Malik S, Greenwood CM, Egualé T, Kifle A, Beyene J, Habte A. Variants of the SFTPA1 and SFTPA2 genes and susceptibility to tuberculosis in Ethiopia[J]. *Hum Genet*, 2006, 118(6):752-759.
- [21] Herb F, Thye T, Niemann S, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, et al. ALOX5 variants associated with susceptibility to human pulmonary tuberculosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(7):1052-1060.
- [22] Boodhoo A, Wong AM, Williamson D, Voon D, Lee S, Allcock RJ, et al. A promoter polymorphism in the central MHC gene, IKBL, influences the binding of transcription factors USF1 and E47 on disease-associated haplotypes[J]. *Gene Expr*, 2004, 12(1):1-11.
- [23] Park GY, Im YH, Ahn CH, Park JW, Jeong SW, Ahn JY, et al. Functional and genetic assessment of IFN-gamma receptor in patients with clinical tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(10):1221-1227.
- [24] Jamieson SE, Miller EN, Black GF, Peacock CS, Cordell HJ, Howson JM, et al. Evidence for a cluster of genes on chromosome 17q11-q21 controlling susceptibility to tuberculosis and leprosy in Brazilians[J]. *Genes Immun*, 2004, 5(1):46-57.
- [25] Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, Ruwende C, Gie R, Samaai P. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(14):8005-8009.
- [26] Saukkonen JJ, Bazyldo B, Thomas M, Strieter RM, Keane J, Kornfeld H. Beta-chemokines are induced by Mycobacterium tuberculosis and inhibit its growth[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(4):1684-1693.
- [27] Thuong NT, Dunstan SJ, Chau TT, Thorsson V, Simmons CP, Quyen NT, et al. Identification of tuberculosis susceptibility genes with human macrophage gene expression profiles [J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4(12):e1000229.
- [28] Flores-Villanueva PO, Ruiz-Morales JA, Song CH, Flores LM, Jo EK, Montano M, et al. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12):1649-1658.
- [29] 徐珍娥,解元元,陈军华,幸琳琳,张爱华,李本秀,等. 重庆汉族儿童单核细胞趋化蛋白1基因多态性及表达水平与结核病易感性的关系[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3):200-203.
- [30] Thye T, Nejentsev S, Intemann CD, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, et al. MCP-1 promoter variant-362C associated with protection from pulmonary tuberculosis in Ghana[J]. *West Africa. Hum Mol Genet*, 2009, 18(2):381-388.
- [31] Sánchez-Castanón M, Baquero IC, Sánchez-Velasco P, Farinas MC, Ausín F, Leyva-Cobián F, et al. Polymorphisms in CCL5 promoter are associated with pulmonary tuberculosis in northern Spain[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(4):480-485.
- [32] Chu SF, Tam CM, Wong HS, Kam KM, Lau YL, Chiang AK. Association between RANTES functional polymorphisms and tuberculosis in Hong Kong Chinese[J]. *Genes Immun*, 2007, 8(6):475-479.
- [33] Boutlis CS, Hobbs MR, Marsh RL, Misukonis MA, Tkachuk AN, Lagog M, et al. Inducible nitric oxide synthase (NOS2) promoter CCTTT repeat polymorphism: relationship to in vivo nitric oxide production/NOS activity in an asymptomatic malaria-endemic population[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2003, 69(6):569-573.
- [34] Giovammoni L. TNFA locus is associated with beta degrees 39 thalassemia in Corsica and Sardinia [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2008, 19(4):196-203.
- [35] Gómez LM, Anaya JM, Vilchez JR, Cadena J, Hinojosa R, Vélez L, et al. A polymorphism in the inducible nitric oxide synthase gene is associated with tuberculosis[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2007, 87(4):288-294.
- [36] Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Stryjewski ME, Abbate E, Estevan R, et al. Association of SLC11A1 with tuberculosis and interactions with NOS2A and TLR2 in African-Americans and Caucasians[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(9):1068-1076.
- [37] Gomez LM, Anaya JM, Martin J. Genetic influence of PTPN22 R620W polymorphism in tuberculosis[J]. *Hum Immunol*, 2005, 66(12):1242-1247.
- [38] Cooke GS, Campbell SJ, Bennett S, Lienhardt C, McAdam KP, Sirugo G, et al. Mapping of a novel susceptibility locus suggests a role for MC3R and CTSZ in human tuberculosis[J]. *AM J Respir Crit Care Med*, 2008, 78(2):203-207.
- [39] Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2005, 85(1-2):53-64.
- [40] Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondanèche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(4):370-378.
- [41] Koscielniak E, de Boer T, Dupuis S, Naumann L, Casanova JL, Ottenhoff TH. Disseminated Mycobacterium peregrinum infection in a child with complete interferon-γ receptor-1 deficiency[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(4):378-380.
- [42] Dorman SE, Holland SM. Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-γ receptor and susceptibility to mycobacterial infection[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(11):2364-2369.
- [43] Rosenzweig SD, Dorman SE, Uzel G, Shaw S, Scurlock A, Brown MR, et al. A novel mutation in IFN-γ receptor 2 with dominant negative activity; biological consequences of homozygous and heterozygous States[J]. *J Immunol*, 2004, 173(6):4000-4008.
- [44] Döffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, Fondanèche MC, Stephan JL, Emile JF, et al. Partial interferon-γ receptor signaling chain deficiency in a patient with Bacille Calmette-Guérin and Mycobacterium abscessus infection[J]. *J Infect Dis*, 2000, 181(1):379-384.
- [45] Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J, et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(2):336-348.
- [46] Elloumi-Zghal H, Barbouche MR, Chemli J, Béjaoui M, Harbi A, Snoussi N, et al. Clinical and genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive susceptibility to disseminated Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guérin infection[J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(10):1468-1475.
- [47] Pedraza-Sánchez S, Herrera-Barrios MT, Aldana-Vergara R, Neumann-Ordóñez M, González-Hernández Y, Sada-Díaz E, et al. Bacille Calmette-Guérin infection and disease with fatal outcome associated with a point mutation in the interleukin-12/interleukin-23 receptor beta-1 chain in two Mexican families[J]. *Int J Infect Dis*, 2010 Feb 18. [Epub ahead of print].
- [48] Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis[J]. *Hepatology*, 2003, 37(4):924-930.

(本文编辑:邓芳明)