

NRAMP1 基因多态性与中国汉族儿童结核病易感性研究

金婧¹, 孙琳¹, 焦伟伟¹, 赵顺英², 李惠民², 关晓蕾¹, 焦安夏¹, 迟巍², 江载芳¹, 申阿东¹

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院北京市儿科研究所, 北京 100045; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院儿内科, 北京 100045)

〔摘要〕目的 结核病在全球具有死灰复燃的趋势, 宿主遗传因素在结核病发生、发展中的作用越来越受到人们的重视, NRAMP1 基因多态性可能参与结核病的发病。该研究探讨 NRAMP1 基因多态性与中国汉族儿童结核病易感性的相关关系。方法 病例组为 2005 年 1 月至 2008 年 3 月北京儿童医院收治的汉族儿童结核病人 130 例, 另选 390 例外科手术前体检儿童, 按照年龄、性别、民族以及地区与病例组进行匹配。应用 PCR-RFLP 分析方法, 分别对 NRAMP1 基因 INT4 和 D543N 位点多态性与儿童结核病易感性进行相关分析。结果 NRAMP1 基因 D543N 位点变异型基因型 (G/A 和 A/A) 频率, 病例组 (34/130) 明显高于对照组 (66/390), 差异显著 ($\chi^2 = 5.349, P < 0.05; OR = 1.74, 95\% CI = 1.08 \sim 2.79$); INT4 位点没有统计学差异。分析不同性别的影响, 显示 D543N 位点变异型基因型在病例组女患儿 (16/52) 明显高于对照组 (21/155), 差异有显著性 ($\chi^2 = 7.866, P < 0.05, OR = 2.84, 95\% CI = 1.34 \sim 5.99$); 而病例组中的男患儿 (18/78) 和对照组 (45/235) 之间差异无显著性; INT4 位点无论男还是女都没有差异。结论 NRAMP1 基因 D543N 位点变异与中国汉族儿童结核病易感性存在相关; D543N 位点 G/A 和 A/A 基因型可能是中国汉族儿童结核病的易感基因型, NRAMP1 变异型基因型更易导致女孩患结核病。

〔中国当代儿科杂志, 2009, 11 (4): 283 - 287〕

〔关键词〕 NRAMP1 基因; 结核病; 易感性; 中国儿童
〔中图分类号〕 R52 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008 - 8830 (2009) 04 - 0283 - 05

Association of NRAMP1 gene polymorphisms with the susceptibility to tuberculosis in ethnic Han Chinese children

JIN Jing, SUN Lin, JIAO Wei-Wei, ZHAO Shun-Ying, LI Hui-Min, GUAN Xiao-Lei, JIAO An-Xia, CHI Wei, JIANG Zai-Fang, SHEN A-Dong. Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China (Shen A-D, Email: shenad@sohu.com)

Abstract: Objective Tuberculosis is still a public health problem. Host genetic factors, such as polymorphisms in NRAMP1 gene, may play a role in the development of tuberculosis. To clarify the effect of NRAMP1 gene polymorphisms on the development of childhood tuberculosis, the association of NRAMP1 gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in the ethnic Han Chinese children was investigated. **Methods** From January 2005 to March 2008, 130 ethnic Han children with tuberculosis (TB group) were enrolled. Three hundred and ninety hospitalized ethnic Han children for physical examination in the surgery department were used as the control group. The controls were matched with tuberculosis children by age, sex and area. PCR-RFLP analysis was performed on DNA samples to identify allele genotypes of INT4 and D543N in NRAMP1 gene. Genotype frequency differences between tuberculosis patients and controls were analyzed using χ^2 test. **Results** No statistical difference was found in the genotype frequency of variants G/C and C/C at the INT4 locus between the TB and the control groups. At the D543N locus, the frequency of genotype variants (G/A and A/A) was significantly higher in the TB group (34/130) than that in the control group (66/390) ($\chi^2 = 5.349, P < 0.05; OR = 1.74, 95\% CI = 1.08-2.79$). When stratified by sex, differences in the genotype distribution were observed only in females at the D543N locus, which the variant genotypes were higher in the TB group (16/52) than in the control group (21/155) ($\chi^2 = 7.866, P < 0.05; OR = 2.84, 95\% CI = 1.34-5.99$). For males, there was no difference between the TB and the control groups. At the INT4 locus, no difference was observed between the two groups in boys and girls. **Conclusions** Genotypic variation at the D543N locus in NRAMP1 gene may be associated with susceptibility to tuberculosis in ethnic Han Chinese children. Variant genotypes in NRAMP1 gene (G/A and A/A) may be susceptible genotypes to tuberculosis in ethnic Han Chinese children. Girls with variant genotypes were more susceptible to tuberculosis.

〔Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (4): 283 - 287〕

Key words: NRAMP1 gene; Tuberculosis; Susceptibility; Chinese children

〔收稿日期〕2008 - 07 - 30;〔修回日期〕2008 - 09 - 24
〔基金项目〕国家自然科学基金资助项目 (30672258)
〔作者简介〕金婧, 女, 博士, 主治医师。主攻方向: 儿科呼吸道感染。
〔通讯作者〕申阿东, 男, 研究员, 首都医科大学附属北京儿童医院儿科研究所, 邮编: 100045。

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (mycobacterial tuberculosis, MTB) 感染所致, 是单一感染因素引起死亡人数最多的疾病。结核病的发生、发展和临床结局, 不仅受病原体的毒力和环境因素的影响, 还受宿主遗传因素的影响。全球大约 1/3 人口感染过结核分枝杆菌, 但感染人群中仅有 1/10 发展为有临床症状的结核病^[1], 提示宿主遗传背景在 MTB 感染后结核病的发生、发展中起重要作用。以往结核病研究主要集中在致病菌及环境因素对发病的影响, 近年来随着人类基因组研究的进展, 宿主易感基因在结核病的发生、发展中的作用备受人们的重视。

目前认为结核病的遗传学易感性是由多基因决定的^[2], 包括人类白细胞抗原基因 (human leukocyte antigen gene, HLA)、非 HLA 基因两大类; 其中非 HLA 基因包括人类自然抵抗相关巨噬细胞蛋白 1 基因 (natural resistant-associated macrophage protein 1, *NRAMP1*)、维生素 D 受体基因 (vitamin D receptor, *VDR*)、甘露糖结合植物凝集素基因 (mannose binding lectin, *MBL*) 等, 其中 *NRAMP1* 基因是人类结核病最主要的候选基因之一。

1998 年首次报道人 *NRAMP1* 基因 (又称为 *SLC11A1* 基因) 与结核病易感性相关以来^[3], 许多研究显示 *NRAMP1* 基因与人类结核病相关, 年龄及性别也影响 *NRAMP1* 多态性与结核病易感性^[4, 5]。儿童的免疫状态与成人不同, 儿童结核病在很多方面与成人结核病不同, 痰涂片阳性病例很少。探讨 *NRAMP1* 基因多态性在儿童结核病易感性中的作用, 可进一步了解结核病的发病机制。目前有关儿童结核病与宿主 *NRAMP1* 基因多态性关联的研究很少, 中国儿童结核病的相关研究目前未见报道。本研究探讨 *NRAMP1* 基因多态性与中国汉族儿童结核病易感性是否存在相关, 以明确 *NRAMP1* 基因多态性在儿童结核病发病中所起的作用, 从而为我国结核病的防治提供新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病例组: 为 2005 年 1 月至 2008 年 3 月北京儿童医院收治的儿童结核病患者 130 例, 根据临床表现、细菌学检查及影像学检查确诊为儿童结核病^[6, 7], 无糖尿病、HIV 感染及使用肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂等可能影响易感性的因素; 其中活动性肺结核患者 27 例, 结核性脑膜炎、骨结核、结

核性胸膜炎等肺外结核 91 例, 结核感染 12 例。

对照组: 为同期在北京儿童医院门诊行外科手术前查体的儿童, 共 390 例。按照年龄、性别、民族以及地区与病例组进行匹配, X 线胸片检查未见异常, PPD 硬结均 < 5 mm, 既往无结核病史及结核病接触史。本研究获得了首都医科大学北京儿童医院伦理委员会同意, 所有研究对象都事先签署了知情同意书。

1.2 实验方法

1.1.1 基因组 DNA 提取 取 EDTA 抗凝的静脉血 1 mL, 用 Qiagen 全血 DNA 提取试剂盒 (QIAamp DNA Blood Midi Kit, Qiagen, Cat 51185) 提取基因组 DNA, -20℃ 冻存。

1.1.2 PCR 反应及限制性内切酶消化 选取 *NRAMP1* 基因的两个位点进行基因多态性分析。目前报道 *NRAMP1* 基因的 4 个多态性位点与结核病易感性相关, 分别是位于 5' 端启动子区的 GT 重复 (GT)_n 和位于第四内含子区的 G→C 单碱基替换 (INT4), 位于 3' 端第 15 外显子的 G→A 单碱基替换 (D543N) 和 3' 非翻译区的 TGTG 缺失 (3' UTR)。研究显示 5' 端两个位点及 3' 端两个位点分别是连锁遗传的^[3, 8], 因此本研究选取 INT4 位点和 D543N 位点进行基因多态性分析。

参考相关文献设计 *NRAMP1* 基因引物, INT4 位点上游引物为: CTCCCTGCCTCCTCACAGCTTCT, 下游引物为: CTTGGGATGCCCCATGTGAGA, 扩增片段大小为 247 bp, 以限制性内切酶 Apa I (NEB, Cat: R0114 V) 酶切。D543N 位点上游引物为: GGCATCTC-CCCAATTCATGGTTG, 下游引物为: AACTGTC-CCACTCTATCCTG, 扩增片段大小为 245 bp, 以限制性内切酶 Ava II (NEB, Cat: R0153 V) 进行酶切。酶切体系同产品说明书。酶切后进行 2% 琼脂糖凝胶电泳, 判断基因型。

1.3 *NRAMP1* 基因多态性结果判断

INT4 位点为 G/G 时, 无 Apa I 酶切位点, 酶切后仍为 247 bp 片段; 位点为 C/C 时, 酶切后产生 153 和 94 bp 两个片段; 位点为 G/C 时, 酶切后产生 247/153/94 bp 3 个片段; D543N 位点是 G/G 时, 以限制性内切酶 Ava II 酶切, 产生 126/79/40 bp 3 个片段, 若为 A/A 则产生 205/40 bp 两个片段, 若为 G/A 杂合则产生 245 bp 和 126/79/40 及 4 个片段 (图 1)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析, 病例组和对照组基因型分布采用 χ^2 检验, 并进行 Hardy-Weinberg 平衡检测, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

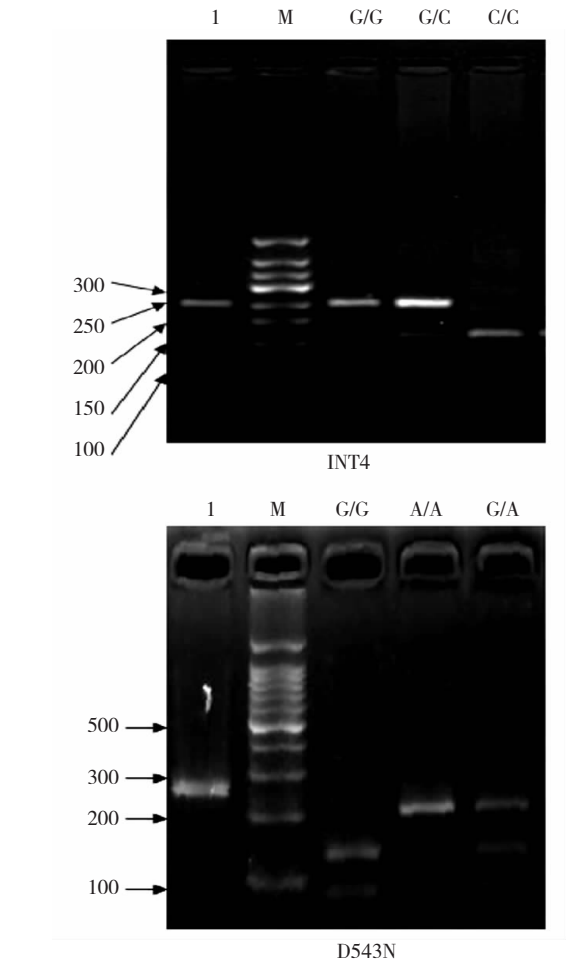


图1 NRAMP1 基因2 个位点 PCR 产物及酶切产物的2%琼脂糖凝胶电泳结果 M;DNA 标准。1;PCR 产物,符合预期大小。G/G,G/C,C/C 分别表示 INT4 位点的三种基因型,G/G,A/A,G/A 分别表示 D543N 位点的三种基因型。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

病例组年龄为 5.7 ± 4.6 岁,男女比例为 78:52,对照组年龄为 5.8 ± 4.1 岁,男女比例为 235:155,经 χ^2 检验两组在年龄及性别构成上差异无显著性(表1)。

表1 两组基本信息及比较

分组	例	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
对照组	390	235(60.3)	155(39.7)	5.81 ± 4.07
病例组	130	78(60.0)	52(40.0)	5.72 ± 4.58

2.2 NRAMP1 基因型频率及基因频率 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

儿童结核病例组 NRAMP1 基因2 个位点基因型频率,经 Hardy-Weinberg 平衡检测两组均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($P > 0.05$),两组样本来

自遗传平衡群体(表2)。

表2 NRAMP1 基因多态性与儿童结核病易感性关联

基因型	INT4		D543N	
	对照组	病例组	对照组	病例组
G/G	287	89	G/G	324
G/C	96	39	G/A	60
C/C	7	2	A/A	6
G/C + C/C	103	41	G/A + A/A	66
合计	390	130	390	130
HWE ^a	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
OR ^b	1.28		1.74	
(95% CI)	(0.83 ~ 1.98)		(1.08 ~ 2.79)	
χ^2 值 ^c	1.281		5.349	
P 值	>0.05		<0.05	

a:各组 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验的 P 值; b:变异基因型(包括杂合型和纯合变异型)与野生基因型比较的比值比,() 内为 95% 可信区间; c:变异基因型(包括杂合型和纯合变异型)与正常野生型基因型频率分布比较的 χ^2 值。

2.3 NRAMP1 基因多态性与儿童结核病的相关性分析

儿童结核病病例组 INT4 位点 G/G,G/C 和 C/C 基因型各占 68.5% (89/130),30% (39/130) 和 1.5% (2/130);对照组 INT4 位点 G/G,G/C 和 C/C 基因型各占 73.6% (287/390),24.6% (96/390) 和 1.8% (7/390)。由于纯合变异基因型 C/C 频率较低,在病例组只有 2 例,按 χ^2 检验要求将 C/C 与杂合变异基因型 G/C 合并为一组,即变异基因型,病例组与对照组基因型频率分布进行 χ^2 检验, χ^2 值为 1.281, $P > 0.05$,变异基因型(C/C + G/C)与野生型(G/G)比较的比值比(OR)为 1.28,95% 可信区间(95% CI)为 0.83 ~ 1.98,差异无显著性(表3)。

儿童结核病病例组 D543N 位点 G/G,G/A 和 A/A 基因型各占 73.9% (96/130),24.6% (32/130) 和 1.5% (2/130);对照组 D543N 位点 G/G,G/A 和 A/A 基因型各占 83.1% (324/390),15.4% (60/390) 和 1.5% (6/390)。纯合变异基因型 A/A 在病例组只有 2 例,将 A/A 基因型与 G/A 基因型合并为一组,即变异型基因型,病例组与对照组基因型频率分布进行 χ^2 检验, $\chi^2 = 5.349$, $P < 0.05$,差异有显著性;变异基因型(A/A + G/A)与野生型(G/G)两组 OR 值为 1.74,95% CI 为 1.08 ~ 2.79,差异有显著意义(表3)。

2.4 性别对 NRAMP1 基因多态性与儿童结核病易感性的影响

性别对 NRAMP1 基因多态性与儿童结核易感性的影响分析,显示 D543N 位点变异型基因型在病例组女孩(16/52,28.6%)中明显高于对照组女孩

(21/155, 12.4%) , $\chi^2 = 7.866, P < 0.05, OR = 2.84$, 95% $CI = 1.34 \sim 5.99$; 而在病例组男孩 (18/78, 23.8%) 和对照组男孩 (45/235, 18.3%) 之间差异没有显著性, $\chi^2 = 0.562, P > 0.05, OR = 1.27, 95\% CI = 0.68 \sim 2.35$; INT4 位点无论男孩还是女孩差异都无显著性(表 3)。

表 3 性别对 *NRAMP1* 基因多态性与儿童结核病易感性的影响 (例)

位点 分组	INT4					D543N				
	男		女		男		女			
	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组		
基因型	G/G	172	55	115	34	G/G	190	60	134	36
	G/C + C/C	63	23	40	18	G/A + A/A	45	18	21	16
合计		235	78	155	52		235	78	155	52
OR 值 ^a		1.14		1.52		1.27		2.84		
(95% CI)		(0.65 ~ 2.01)		(0.77 ~ 2.99)		(0.68 ~ 2.35)		(1.34 ~ 5.99)		
χ ² 值 ^b		0.211		1.498		0.562		7.866		
P 值		>0.05		>0.05		>0.05		<0.05		

a: 变异基因型 (包括杂合型和纯合变异型) 与野生基因型比较的比值比, () 内为 95% 可信区间; b: 变异基因型 (包括杂合型和纯合变异型) 与野生型基因型频率分布比较。

3 讨论

结核病发病是多因素综合作用的结果, 除致病菌及环境因素影响结核病发病以外, 宿主易感基因多态性对结核病的发生、发展也起着重要作用。儿童与成人在机体免疫状态方面有所不同, 从分子水平研究儿童结核病中易感基因多态性与儿童结核发生、发展的关系, 有利于进一步了解儿童结核病发病机制, 制定更加有效的结核病防治方法, 改善儿童结核病的预后, 减少儿童结核病的发生。

宿主巨噬细胞是抑制结核分枝杆菌侵入机体的第一道防线, 也是机体免疫应答的主要效应细胞。机体感染结核分枝杆菌后, 首先被宿主巨噬细胞识别并吞噬, 通过吞噬体-溶酶体融合、诱导凋亡、自由基直接作用等多种方式, 来杀灭或者抑制结核分枝杆菌在细胞内生长, 同时, 释放大量的炎症因子, 使炎症细胞聚集在病灶部位, 形成肉芽肿, 进一步限制并杀灭胞内的结核分枝杆菌。因此, 与巨噬细胞功能相关的一系列基因便逐渐成为结核病易感基因研究所关注的焦点。

NRAMP1 基因是人类结核病最主要的候选基因之一, *NRAMP1* 基因已被克隆定位于人染色体 2q35, 长 12 000 bp, 有 15 个外显子, 编码一个 550 个氨基酸的蛋白。人的 *NRAMP1* 蛋白主要位于静止期巨噬细胞晚期胞腔内, 在巨噬细胞吞噬病原体后, 转移到巨噬细胞膜, 通过改变吞噬溶酶体微环境来限制胞内病原体的繁殖^[9, 10]。

在对冈比亚人群的一个大样本研究显示^[3], *NRAMP1* 基因多态性与结核病相关, 在我国^[11, 12]、韩国^[13]、日本^[14] 人群的研究也发现了类似的结论,

但在白种人、香港地区人^[8]、台湾省人^[15] 以及巴西人群^[16] 的研究中没有发现相同的结论, 分析可能是种族差异或样本选择的差异所致。对儿童结核病研究也显示, *NRAMP1* 基因与儿童结核病有密切关联^[17, 18], 但有关儿童结核病遗传易感性研究报道很少, 更缺少国内的研究。

本研究显示, 在儿童结核病中 *NRAMP1* 基因 D543N 位点基因型 G/A 和 A/A 变异型基因型, 病例组明显高于对照组, 提示 D543N 位点 G/A 和 A/A 基因型可能是儿童结核病的易感基因型。性别也可影响结核易感性^[4, 5], 本研究中结核患儿 D543N 位点变异型基因型分布在女孩中明显高于正常对照女孩, 而在男孩中没有显著差异, 提示性别因素影响结核病的易感性, 但其机制有待于进一步研究。成人结核病研究中^[19], 推测性别因素影响可能是由于生育期, 女性月经影响使铁储备降低, 导致吞噬体不能产生足够的自由基, 来杀灭细菌。但是本研究都是 14 岁以下的儿童, 没有导致体内铁储备降低的因素, 因此, 性别对结核易感性作用的生理机制还需要进一步研究证实。

NRAMP1 基因 D543N 位点多态性与儿童结核病易感性相关, 目前认为可能是 *NRAMP1* 基因 D543N 位点变异, 导致非保守氨基酸的改变, 可能影响了蛋白的功能或影响其稳定性, 变异的 *NRAMP1* 可能导致了巨噬细胞对胞内结核分枝杆菌的清除能力减弱, 使感染结核杆菌后, 对结核杆菌的清除能力下降, 更多的结核分枝杆菌在体内长期潜伏, 当机体免疫功能低下时, 导致结核病发生, 但 *NRAMP1* 基因确切的功能目前还不十分清楚, 需要对其功能进一步研究, 以明确该基因多态性对人结核病易感性影响的生物学机制。

[参 考 文 献]

- [1] Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections; the importance of host genetics[J]. *Genes Immun*, 2003, 4(1):4-11.
- [2] Lykouras D, Sampsonas F, Kaparianos A, Karkoulas K, Tsoukalas G, Spiropoulos K. Human genes in TB infection; their role in immune response[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2008, 69(1):24-31.
- [3] Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(10):640-644.
- [4] Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2(2):96-104.
- [5] Leung KH, Yip SP, Wong WS, Yiu LS, Chan KK, Lai WM, et al. Sex- and age-dependent association of SLC11A1 polymorphisms with tuberculosis in Chinese: a case control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7(1):19.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案(试行) [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(4):249-251.
- [7] 易著文. 结核病[M]. //杨锡强,易著文. 儿科学. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2004, 243-256.
- [8] Liu J, Fujiwara TM, Buu NT, Sanchez FO, Cellier M, Paradis AJ, et al. Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 56(4):845-853.
- [9] Hackam DJ, Rotstein OD, Zhang W, Gruenheid S, Gros P, Grinstein S. Host resistance to intracellular infection; mutation of natural resistance-associated macrophage protein 1 (*NRAMP1*) impairs phagosomal acidification [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(2):351-364.
- [10] Skamene E, Schurr E, Gros P. Infection genomics: *NRAMP1* as a major determinant of natural resistance to intracellular infections [J]. *Annu Rev Med*, 1998, 49:275-287.
- [11] Zhang W, Shao L, Weng X, Hu Z, Jin A, Chen S, et al. Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (*NRAMP1*) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(9):1232-1236.
- [12] 邵凌云,翁心华,胡忠义,靳安佳,张文宏. 中国汉族人群结核易感相关基因多态性研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2004, 22(5):302-305.
- [13] Ryu S, Park YK, Bai GH, Kim SJ, Park SN, Kang S. 3'UTR polymorphisms in the *NRAMP1* gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 4(6):577-580.
- [14] Abe T, Iinuma Y, Ando M, Yokoyama T, Yamamoto T, Nakashima K, et al. *NRAMP1* polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis [J]. *J Infect*, 2003, 46(4):215-220.
- [15] Liaw YS, Tsai-Wu JJ, Wu CH, Hung CC, Lee CN, Yang PC, et al. Variations in the *NRAMP1* gene and susceptibility of tuberculosis in Taiwanese [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(5):454-460.
- [16] Shaw MA, Collins A, Peacock CS, Miller EN, Black GF, Sibthorpe D, et al. Evidence that genetic susceptibility to Mycobacterium tuberculosis in a Brazilian population is under oligogenic control: linkage study of the candidate genes *NRAMP1* and *TNF-A* [J]. *Tuber Lung Dis*, 1997, 78(1):35-45.
- [17] 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 Acad Sci U S A*, 2005, 102(34):12183-12188.
- [18] Gallant CJ, Malik S, Jabado N, Cellier M, Simkin L, Finlay BB, et al. Reduced in vitro functional activity of human *NRAMP1* (SLC11A1) allele that predisposes to increased risk of pediatric tuberculosis disease [J]. *Genes Immun*, 2007, 8(8):691-698.
- [19] Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for serum iron and transferrin saturation: a practical, simple, and clinically relevant approach in a large cohort [J]. *J Clin Lab Anal*, 2007, 16(5):237-245.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

欢迎订阅 2009 年《中国当代儿科杂志》

《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)收录期刊,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、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)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,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

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。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、社区医师园地、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 2009 年起改为月刊,每月 15 日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。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 12 元,全年 144 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远程处理系统,免审稿费,审稿周期 3~6 周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。

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:0731-4327402 传真:0731-4327922 Email: ddek7402@163.com

网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)