

## · 综述 ·

## 人类结核病遗传易感性研究进展

庄斌 杨本付

【关键词】 结核病; 遗传; 易感性; 基因

Overview of human hereditary susceptibility on tuberculosis  
ZHUANG Bin, YANG Ben-fu. Public Health School, Jining  
Medical College, Jining 272013, China

Corresponding author: YANG Ben-fu, Email: bfyang@163.com

【Key words】 Tuberculosis; Hereditary; Susceptibility; Gene

中国是全球结核病负担最严重的国家之一, 结核病控制工作已经成为重大的公共卫生问题和社会问题。结核病是一种复杂性疾病, 环境因素能够影响结核病的发生, 而双生子研究也证实遗传因素能够影响个体的结核病易感性<sup>[1]</sup>。人类基因组学和蛋白质组学的发展为结核病遗传易感性研究提供了条件, 在最近 20 多年里, 人们利用候选基因法(candidate gene approach)和基因组扫描法(genome-wide scan)已经发现一些可能影响结核病易感性的基因和染色体区域。这些研究为结核病防治提供新的思路, 本文对此类研究现状做一综述。

## 一、结核病遗传易感性的研究方法

结核病属于多基因疾病, 对于这类疾病易感相关基因的研究常用的策略包括候选基因法和基因组扫描法。

1. 候选基因法: 候选基因法是目前筛选易感基因最常用的方法。它要求选择编码功能异常的蛋白基因, 再选择此基因或靠近此基因的一个或多个有信息的多态性, 然后在人群或家庭中应用相关和(或)连锁研究去检测这些等位基因是否和疾病危险性有关系。此策略简单易行, 且针对性较强, 灵敏度高; 但当某易感基因的相关生理和生化功能尚未识别时, 不宜选用。

2. 基因组扫描法: 基因组扫描是在不知道相关基因的结构和功能的情况下发现连锁的基因, 再通过检查连锁不平衡精确定位基因, 然后利用包含潜在基因区域的物理图谱寻找潜在候选基因。该方法不需要明确相关或候选基因的结构和功能, 且可系统、全面的筛查整个基因组, 因此为研究未知的易感基因提供了可能; 但工作量大, 费用相对昂贵, 检测力度较弱。

3. 交互作用研究方法: 对于复杂性疾病遗传易感性的研究, 需要考虑基因-环境以及基因-基因交互作用<sup>[2]</sup>。对后者的研究需要的样本量较大, 但鲜见报道。传统流行病学设计(如横断面研究、队列研究以及病例对照研究)和家庭为基础的设计(如病例亲本研究、受累同胞对研究以及双生子研究)都可用于研究基因-环境交互作用。此外, 还可利用单纯病

例研究, 在暴露和基因独立的条件下可以提高交互作用的检验效能, 但不能估计遗传因素和环境因素作用的相对大小。

## 二、已发现的结核病遗传易感性候选基因

结核病遗传易感性候选基因主要分为人类白细胞抗原(HLA)和非 HLA 基因两大类, 而非 HLA 基因中候选基因较多, 是目前国内外研究的热点。

1. HLA: HLA 是人类主要组织相容性复合物(histocompatibility complex, MHC)的基因产物。MHC 在先天免疫和获得性免疫系统中发挥重要作用, 具有基因密度高、多态性众多以及连锁不平衡的特点。HLA 基因位于人类第 6 号染色体短臂, 分为 3 个亚区: I 类 HLA 区域编码 HLA-A、HLA-B、HLA-C 抗原, 主要功能是递呈内源性抗原肽给 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞; II 类区域编码 HLA-DR、HLA-DQ 和 HLA-DP 抗原, 功能是递呈外源性抗原肽给 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞; III 类区域编码补体 C<sub>2</sub> 和 C<sub>4</sub> 等。目前研究最多的是 HLA II 类基因, 多数研究报道其与结核病易感性相关。朝鲜人群 HLA-DRB1 和 HLA-DQB1 与结核病的进展相关<sup>[3]</sup>; 南非人群 HLA-DRB1 和 HLA-DQB1 是结核发病危险因素<sup>[4]</sup>。

2. 非 HLA 基因: 非 HLA 基因中候选基因众多, 其中 NRAMP1、VDR、MBP、IL-12 及其受体基因和 IFN- $\gamma$  及其受体基因报道最多, 已有不同人群报道, 研究结果也较肯定, CD209、IL-8、MCP-1 以及 TNF 基因尚存在争议, 而 SP-A 和 SP110 基因是新发现的候选基因。国内尚无 IFN- $\gamma$  及其受体基因、CD209、IL-8、MCP-1、SP-A 基因与结核易感性关系的报道。

(1) 自然抵抗相关巨噬细胞蛋白-1 (natural resistance associated macrophage protein-1, NRAMP1) 基因: NRAMP1 基因是最早发现的结核病易感性候选基因, 对该基因的报道也最多。其中研究最多的多态性是 5'(CA)<sub>n</sub>、INT4、D543N 以及 3'-UTR。非洲人群 NRAMP1 基因与结核易感性相关。Sphborg 等<sup>[5]</sup>报道肺结核与 NRAMP1 基因的 5'(CA)<sub>n</sub> 多态性明显相关。亚洲中国汉族<sup>[6]</sup>; 泰国人群 NRAMP1 基因与结核易感性相关<sup>[7]</sup>; 而欧洲人群 NRAMP1 基因不能影响结核易感性<sup>[8]</sup>。对美洲人群的研究结果不一致, 休斯敦白人 NRAMP1 5'(GT)<sub>n</sub> 多态性影响结核易感性<sup>[9]</sup>, 而墨西哥混血儿 NRAMP1 基因 D543N 和 3'-UTR 多态性与结核易感性无明显相关<sup>[10]</sup>。

(2) 维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因: 维生素 D 的活化形式 1, 25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是一种类固醇分子, 它与 VDR 的相互作用能够调节人体免疫机制。在单核细胞和 T 细胞中 1, 25-D<sub>3</sub> 能促进 VDR 的表达, 而 1, 25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与分布在淋巴细胞及单核细胞表面的 VDR 结合后, 能够促进

Th1 细胞的分化,刺激细胞介导的免疫反应,激活单核细胞,促进单核细胞前体的转化,维持单核细胞黏附能力,增强其对分枝杆菌的杀伤作用。对于 VDR 变异体与结核病易感性,研究最多的是位于外显子 II 的 Fok I (等位基因 F/f 或核苷酸 C/T)、位于内含子 Ⅲ 的 Bsm I (B/b 或 T/C) 和 Apa I (A/a 或 T/G) 以及位于外显子 IX 的 Taq I (T/t 或 T/C)。VDR-ff 基因型是中国人群结核发病的危险因素<sup>[11]</sup>。在西非的病例对照研究显示,结核病和 VDR 变异体无明显相关<sup>[12]</sup>; Bsm I、Apa I 和 Taq I 有很明显的连锁不平衡;而对结核病和 Fok I-Bsm I-Apa I-Taq I 以及单倍体 FA 进行的以家庭为基础的相关研究显示与结核易感性相关的是 VDR 单倍体。最近 Olesen 等<sup>[13]</sup>报道西非人群 VDR SNPs 也能影响宿主肺结核易感性。

(3) 甘露糖结合蛋白 (mannan-binding protein, MBP) 基因: MBP (也称为甘露糖结合凝集素, mannan-binding lectin) 是一种钙离子依赖的 C 型凝集素。由肝脏分泌进入血液,是非特异性免疫的组成部分。它可与甘露糖丰富的病原体表面以及巨噬细胞上特异性的受体结合,能够诱导巨噬细胞以及发挥调理素的作用,MBP 还能激活补体,清除感染的微生物以及循环免疫复合物,导致病原体裂解。编码 MBP 的基因发生突变会干扰 MBP 的二级结构,产生无功能的蛋白,致使血清中 MBP 含量降低和调理作用下降。MBP 基因第一外显子的 52 (CGT→TGT)、54 (GGC→GAC) 和 57 (GGA→GAA) 位点突变破坏其蛋白螺旋结构,导致血浆 MBP 浓度下降。非洲人群 MBP-57 突变型与宿主对结核病的抵抗力相关<sup>[14]</sup>;印度人和非洲裔美国人肺结核病患者 MBP-54 突变频率高于对照组<sup>[15,16]</sup>。

(4) CD209: CD209 编码 DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin)。最初,机体通过树突状细胞 (DCs) 和巨噬细胞等吞噬细胞介导的先天性免疫机制识别病原体,其作用通过模式识别受体实现。DCs 产生的一系列模式识别受体 (如 C-型凝集素和 Toll 样受体) 既能识别微生物代谢的保守产物,也能识别获得性免疫的诱导产物,特别是 C-型凝集素能够通过微生物的特征性碳水化合物结构对其识别,并进行抗原加工和呈递。DC-SIGN 是一种典型的 C-型凝集素,是人类 DCs 主要的结核分枝杆菌受体,能作为细胞黏附受体和微生物识别受体发挥作用。Barreiro 等<sup>[17]</sup>报道南非人群 CD209 启动子等位基因 -871G 和 -336A 对结核病有保护作用。但 Vannberg 等<sup>[18]</sup>却发现非洲人群 -336G 是结核病保护因素,GG 基因型的结核患者不易发展成为结核肺空洞。

(5) 细胞因子相关基因及其受体基因: 除以下基因外,还有个报道称编码细胞因子 IL-1β、IL-10、IL-4 等的基因与结核易感性相关<sup>[19,21]</sup>,在此不作赘述。

① 白细胞介素-12 (IL-12) 基因及其受体基因: IL-12 在 Th1 免疫反应中起着重要的调节作用,对于抵抗结核分枝杆菌细胞介导的免疫发挥重要作用。巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌之后能释放 IL-12, IL-12 诱导 Th1 淋巴细胞分泌 IFN-γ,

而 IFN-γ 又能有效激活巨噬细胞。IL-12 包含 p35 和 p40 两种亚单位,分别由 IL-12A 和 IL-12B 这两种基因编码。日本人群中 IL-12 RB1641 A/G、1094T/C、1132C/G 基因型与结核病的发展明显相关<sup>[22]</sup>,印度人群中 IL-12B 基因能够影响结核病易感性<sup>[23]</sup>。

② γ-干扰素 (IFN-γ) 基因及其受体基因: IFN-γ 是 T 细胞和 NK 细胞早期分泌的一种主要的 Th1 型细胞因子,在巨噬细胞活化中起着重要作用,对于机体抵抗结核分枝杆菌最初的保护性免疫反应至关重要。IFN-γ 或其受体存在缺陷的个体易于感染结核分枝杆菌。IFN-γ 基因 1 号内含子区域有一个 +874A/T 单核苷酸多态性 (SNP),它在 CA 重复序列靠近 5' 端,这个 SNP 可能影响 IFN-γ 的分泌。巴西人群 IFN-γ +874A/T 与结核易感性相关<sup>[24]</sup>,而印度尼西亚人群 IFN-γ R1 CA(12)/CA(12) 与肺结核病保护性相关<sup>[25]</sup>。

③ 白细胞介素-8 (IL-8) 基因及其受体基因: IL-8 在人类炎症反应中发挥重要作用,能诱导粒细胞向炎症位置聚集。感染结核分枝杆菌后,人类巨噬细胞的 IL-8 基因的表达被上调。CXCR-1 和 CXCR-2 是 IL-8 受体的两种类型。IL-8 基因与结核易感性存在明显相关,而 CXCR-1 和 CXCR-2 与结核易感性无相关<sup>[26]</sup>。

④ 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 基因: MCP-1 是由单核细胞和 T 淋巴细胞生成的一种趋化因子,是肉芽肿反应的主要成分,能促进炎症细胞向感染部位聚集。MCP-1 基因位于和结核病连锁的 17q11.2 染色体区域。对墨西哥和韩国人群的研究显示<sup>[27]</sup>,MCP-1 启动子 -2518 位点 GG 和 GA 基因型是结核病发病的危险因素,MCP-1 可能通过抑制 IL-12 P40 的产生发挥作用。

⑤ 肿瘤坏死因子 (TNF) 基因及其受体基因: 定向删除 TNF 或其受体的实验证明, TNF 是机体对结核分枝杆菌的初级免疫应答不可或缺的。TNF-α 与肉芽肿的形成有关,限制 TNF-α 的作用将会增加结核病复发的危险性,但体外试验却未发现 TNF-α 能帮助巨噬细胞杀灭胞内杆菌的证据<sup>[28]</sup>。Stein 等<sup>[29]</sup>报道非洲人群 TNF-α 受体-1 基因与结核发病相关。

(6) 表面活性物质相关蛋白质 (SP-A) 基因: SP-A 是一种亲水性糖蛋白,通常由 II 型肺泡上皮细胞和克拉拉细胞产生,并存储在这些细胞表面的衬液中。SP-A 能够促进肺泡巨噬细胞对结核分枝杆菌的黏附,在未结合病原体时能在巨噬细胞上发挥抗炎作用,但与病原体结合后又会表现促炎作用。人类 SP-A 基因已经定位于染色体 10q22~q23 区域,包含 SFTPA1 和 SFTPA2 两个功能基因,分别编码 SP-A1 和 SP-A2。印度人群 SP-A2 的胶原区域的 SNP 能够影响肺结核易感性<sup>[30]</sup>。Malik 等<sup>[31]</sup>报道 SFTPA1 和 SFTPA2 基因多态性是埃塞俄比亚人群肺结核病的危险因素。

(7) SP110: sst1 位点是小鼠结核病易感性相关位点,而该位点中的 Ipr1 (intracellular pathogen resistance 1) 能够影响结核感染的结果。SP110 是与人类 Ipr1 最接近的同族体。Tosh 等<sup>[32]</sup>首次报道西非人群 SP110 多态性影响结核病易感

性,但其后仅有的两个研究均未发现相关<sup>[33,34]</sup>。

### 三、已发现的与宿主结核病易感性相关的染色体区域

非洲的全基因组扫描发现,结核病易感性不是由单基因决定的;15q 和 Xq 两个染色体区域与结核病易感性存在连锁,而15q11~13区域的连锁最为明显;X染色体的易感基因是不同人群中女性结核病患者偏多的原因<sup>[35]</sup>。巴西的研究选取 92 个家庭和 280 例结核病患者,16 个微卫星标记显示 17q11.1~21.31 区域与结核病连锁<sup>[36]</sup>。2008 年, Cooke 等<sup>[37]</sup>在非洲以基因组扫描法发现 20q13.31~33 是结核病连锁区域,进行候选基因法研究又发现此区域中的黑皮质素受体-3 基因和组织蛋白酶 Z 基因与结核发病相关。

从群体角度研究结核病遗传易感性能够发现结核病易感基因,解释部分人群感染却不发病的原因,揭示基因与环境对结核发病的真正作用,从分子水平阐明结核病病因联系,将来还可以根据易感基因在人群分布特征或直接检测个体基因帮助医务人员发现结核病高危人群,从而针对性地预防和控制结核病。但由于不同人群遗传背景的差异以及大量基因只是微效基因等原因导致很多候选基因与结核病的关系仍存在争议,因此结核病遗传易感性研究仍面临挑战。

### 参考文献

- Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. *Am Rev Respir Dis*, 1978, 117: 621-624.
- Chang ST, Linderman JJ, Kirschner DE. Effect of multiple genetic polymorphisms on antigen presentation and susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun*, 2008, 76 (7): 3221-3232.
- Kim HS, Park MH, Song EY, et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease recurrence. *Hum Immunol*, 2005, 66: 1074-1081.
- Lombard Z, Dalton DL, Venter PA, et al. Association of HLA-DR, DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa. *Hum Immunol*, 2006, 67: 643-654.
- Sjoberg C, Andersen AB, Range N, et al. Influence of candidate susceptibility genes on tuberculosis in a high endemic region. *Mol Immunol*, 2007, 44: 2213-2220.
- Liu W, Cao WC, Zhang CY, et al. VDR and NRAMP1 gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population: a case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8: 428-434.
- Vejbaisya S, Chierakul N, Luangtrakool P, et al. NRAMP1 and TNF-alpha polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais. *Respirology*, 2007, 12: 202-206.
- Sjoberg C, Andersen AB, Madsen HO, et al. Natural resistance-associated macrophage protein 1 polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. *J Infect Dis*, 2002, 186: 517-521.
- Ma X, Dou S, Wright JA, et al. 5' dinucleotide repeat polymorphism of NRAMP1 and susceptibility to tuberculosis among Caucasian patients in Houston, Texas. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6: 818-823.
- Niño-Moreno P, Portales-Pérez D, Hernández-Castro B, et al. P2X7 and NRAMP1/SLC11 A1 gene polymorphisms in Mexican mestizo patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol*, 2007, 148: 469-477.
- 刘玮, 张翠英, 吴晓明, 等. 维生素 D 受体基因多态性与肺结核易感性的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(5): 389-392.
- Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis*, 2004, 190: 1631-1641.
- Olesen R, Wejse C, Velez DR, et al. DC-SIGN (CD209), pentraxin 3 and vitamin D receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West Africans. *Genes Immun*, 2007, 8: 456-467.
- Bellamy R, Ruwende C, McAdam KP, et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans. *QJM*, 1998, 91(1): 13-18.
- Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of functional mutant homozygotes of the mannose binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indian. *Tuber Lung Dis*, 1999, 79(4): 221-227.
- El Sahly HM, Reich RA, Dou SJ, et al. The effect of mannose binding lectin gene polymorphisms on susceptibility to tuberculosis in different ethnic groups. *Scand J Infect Dis*, 2004, 36(2): 106-108.
- Barreiro LB, Neyrolles O, Babb CL, et al. Lromoter variation in the DC-SIGN- encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Med*, 2006, 3(2): e20.
- Vannberg FO, Chapman SJ, Khor CC, et al. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS ONE*, 2008, 3(1): e1388.
- Gomez LM, Camargo JF, Castiblanco J, et al. Analysis of IL1B, TAP1, TAP2 and IKBL polymorphisms on susceptibility to tuberculosis. *Tissue Antigens*, 2006, 67: 290-296.
- Oh JH, Yang CS, Noh YK, et al. Polymorphisms of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha genes are associated with newly diagnosed and recurrent pulmonary tuberculosis. *Respirology*, 2007, 12: 594-598.
- Vidyanani M, Selvaraj P, Prabhu Anand S, et al. Interferon gamma (IFN gamma) & interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2006, 124: 403-410.
- Kusuhara K, Yamamoto K, Okada K, et al. Association of IL12 RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene - based association analysis of 21 candidate genes. *Int J Immunogenet*, 2007, 34: 35-44.
- Morahan G, Kaur G, Singh M, et al. Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis. *Tissue Antigens*, 2007, 69 Suppl 1: S234-236.
- Amim LH, Pacheco AG, Fonseca-Costa J, et al. Role of IFN-gamma + 874 T/A single nucleotide polymorphism in the tuberculosis outcome among Brazilians subjects. *Mol Biol Rep*, 2007, Aug 8 [Epub ahead of print].
- Sahiratmadja E, Baak-Pablo R, de Visser AW, et al. Association of polymorphisms in IL-12/IFN-gamma pathway genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tuberculosis (Edinb)*, 2007, 87: 303-311.
- Xin Ma, Robert A Reich, John A Wright, et al. Association between interleukin- 8 gene alleles and human susceptibility to tuberculosis disease. *J Infect Dis*, 2003, 188: 349-355.
- Flores-Villanueva PO, Ruiz-Morales JA, Song CH, et al. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis. *J Exp Med*, 2005, 202: 1649-1658.
- Warwick-Davies J, Dhillon J, O'Brien L, et al. Apparent killing of *Mycobacterium tuberculosis* by cytokine activated human monocytes can be an artifact of a cytotoxic effect on the monocytes. *Clin Exp Immunol*, 1994, 96: 214-217.
- Stein CM, Zalwango S, Chiunda AB, et al. Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFalpha cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes. *Hum Genet*, 2007, 121: 663-673.
- Madan T, Saxena S, Murthy KJ, et al. Association of polymorphisms in the collagen region of human SP-A1 and SP-A2 genes with pulmonary tuberculosis in Indian population. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40: 1002-1008.
- Malik S, Greenwood CM, Eguale T, et al. Variants of the SFTPA1 and SFTPA2 genes and susceptibility to tuberculosis in Ethiopia. *Hum Genet*, 2006, 118: 752-759.
- Tosh K, Campbell SJ, Fielding K, et al. Variants in the SP110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in West Africa. *PANS*, 2006, 103: 10364-10368.
- Szeszko JS, Healy B, Stevens H, et al. Resequencing and association analysis of the SP110 gene in adult pulmonary tuberculosis. *Hum Genet*, 2007, 121: 155-160.
- Babb C, Keet EH, van Helden PD, et al. SP110 polymorphisms are not associated with pulmonary tuberculosis in a South African population. *Hum Genet*, 2007, 121: 521-522.
- Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. *PANS*, 2000, 97: 8005-8009.
- Jamieson SE, Miller EN, Black GF, et al. Evidence for a cluster of genes on chromosome 17q11-q21 controlling susceptibility to tuberculosis and leprosy in Brazilians. *Genes Immun*, 2004, 5: 46-57.
- Cooke GS, Campbell SJ, Bennett S, et al. Mapping of a novel susceptibility locus suggests a role for MC3R and CTSZ in human tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(2): 203-207.

(收稿日期: 2008-01-12)

(本文编辑: 尹廉)