

# 中国汉族人群结核易感基因多态性与耐药结核病相关性研究

刘一典 郑瑞娟 肖和平 沙巍 张青 吴福蓉 孙华 张忠顺  
崔海燕 刘轻彬 唐神结

**【摘要】** 目的 了解结核易感基因 SLC11A1 基因、VDR 基因、MBL 基因以及 IFNG 基因多态性在中国汉族人群敏感和耐药结核病患者中的分布,探讨其与耐药结核病发生的相关性。方法使用焦磷酸测序法、Real-time 探针法、SNaPshot 法测定 229 例敏感肺结核(敏感组)和 230 例耐药肺结核(耐药组)患者的 VDR 基因、SLC11A1 基因、MBL 基因、IFNG 基因的单核苷酸多态性(SNP)。结果 VDR 基因多态性位点在敏感组和耐药组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。SLC11A1 基因的 INT4 位点基因型和等位基因频率在敏感组和耐药组间差异有统计学意义( $P$  值分别为 0.031、0.046);INT4 位点在隐性遗传模型假定下,敏感组和耐药组间差异具有统计学意义( $OR=5.756, 95\%CI: 1.261 \sim 26.269, P=0.011$ ),结合该位点各种组合下的  $OR$  值间的数量关系,确定该位点的遗传模型符合隐性遗传模型。MBL 基因 Q/P 位点基因型和等位基因频率在敏感组和耐药组间差异有统计学意义( $P$  值分别为 0.029、0.033);在隐性遗传模型假定下,MBL 基因 Q/P 位点基因型和等位基因频率在不同组别间差异有统计学意义( $OR=9.290, 95\%CI: 1.167 \sim 73.949, P=0.011$ )。IFNG 基因的多态性位点在敏感组和耐药组之间的分布无统计学意义。结论 SLC11A1 基因的 INT4 位点和 MBL 基因 Q/P 位点可能与中国汉族人群耐药结核病的发生具有一定的相关性。

**【关键词】** 结核,肺; 抗药性,细菌; 易感基因; 多态性

**Study on the correlation between polymorphisms of genes with susceptibility to tuberculosis and drug-resistant tuberculosis in Chinese Han population** LIU Yi-dian, ZHENG Rui-juan, XIAO He-ping, SHA Wei, ZHANG Qing, WU Fu-rong, SUN Hua, ZHANG Zhong-shun, CUI Hai-yan, LIU Zhi-bin, TANG Shen-jie. Tuberculosis Diagnosis and Treatment Center, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Tuberculosis Key Laboratory of Shanghai, Shanghai 200433, China  
Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com

This work was supported by grants from the "Research of Megacity Tuberculosis Integrated Control Mode" the Major and Special Programs of National "Eleventh Five-Year Plan" Period (No. 2009ZX10003-017) and Key Basic Research Project of Shanghai (No. 08JC1420000).

**【Abstract】** Objective To investigate the distribution of polymorphisms of SLC11A1 gene, VDR gene, MBL gene and IFNG gene with susceptibility to tuberculosis (TB) in Chinese Han population suffering from drug-sensitive TB and drug-resistant TB so as to identify the correlation between gene polymorphisms and the development of drug-resistant TB. Methods Single nucleotide polymorphisms (SNP) of VDR gene, SLC11A1 gene, MBL gene, IFNG gene were typed and analyzed by pyrosequencing, Real-time Probe and SNaPshot among 229 patients with drug-sensitive TB and 230 patients with drug-resistant TB. Results The polymorphic foci of VDR gene from the drug-sensitive TB group and the drug-resistant TB group showed no significant difference ( $P>0.05$ ). The genotype of INT4 site and allelic frequency of SLC11A1 gene for drug-sensitive TB group were significantly different from those for drug-resistant TB group ( $P=0.031, 0.046$ ). If recessive inheritance was assumed, the genotypes of INT4 site from the two groups were significantly different ( $OR=5.756, 95\% CI: 1.261-26.269, P=0.011$ ). Considering the relationship between  $OR$  values under various combination, our findings confirmed that the genetic mode of INT4 site was in

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.03.018

基金项目: "十一五" 国家科技重大专项(2009ZX10003-017); 上海市基础研究重点项目(08JC1420000)

作者单位: 200433 上海, 同济大学附属上海市肺科医院结核病诊疗中心 上海市结核(肺)重点实验室

通信作者: 唐神结, Email: tangsj1106@sina.com

accordance with recessive inheritance. The genotypes of Q/P site and allelic frequencies of MBL gene from drug-sensitive and drug-resistant groups were significantly different ( $P=0.029, 0.033$ ). The difference still existed under the hypothesis of recessive inheritance ( $OR=9.290, 95\% CI: 1.167-73.949, P=0.011$ ). The polymorphic foci of IFNG gene from the two groups showed no significant difference. **Conclusion** INT4 sites on SLC11A1 gene and Q/P site on MBL gene were probably associated with the development of drug-resistant TB in Chinese Han population. Further study on this issue would be helpful in locating the population at high risk of drug-resistant TB and exploring the effective intervention to decrease the incidence of this disease.

**【Key words】** Pulmonary tuberculosis; Bacterial drug resistance; Susceptibility gene; Polymorphism

研究显示,仅不到 10% 的结核感染者会发展成为活动性结核病,除环境和暴露因素外,宿主遗传因素对引发结核起到不可忽视的作用,因此针对结核易感基因的研究已成为近年的热点<sup>[1,2]</sup>。国内外的研究表明,溶质载体家族 11 成员 1 (solute carrier family 11 member 1 protein, SLC11A1) 基因、维生素 D 受体 (VDR) 基因等多个宿主易感基因与结核病的发生具有相关性<sup>[1]</sup>。活动性结核病最终发展为耐药结核病和耐多药结核病的比例也较少,同样表现出很大的个体差异,其中宿主遗传学因素可能起着重要作用<sup>[3-5]</sup>。为此,本研究对耐药结核病患者宿主易感基因如 SLC11A1 基因、VDR 基因、甘露糖结合凝集素 (mannose-binding lectin, MBL) 基因和  $\gamma$ -干扰素 (IFNG) 基因进行分析,探讨其与耐药结核病发生的相关性。

### 对象与方法

1. 研究对象:收集上海市肺科医院 2007 年 1 月至 2008 年 12 月收治的汉族住院结核病患者 459 例。诊断标准参照中华医学会制定的《临床诊疗手册(结核病分册)》<sup>[6]</sup>,所有患者均经 BACTEC 960 培养证实为结核分枝杆菌生长,根据药敏结果分为耐药组(对利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素、阿米卡星、氧氟沙星、卷曲霉素 7 种抗结核药物中的任一药物耐药)230 例,敏感组(对上述 7 种药物均敏感)229 例。排除标准:合并支气管哮喘、肺炎、尘肺、糖尿病、肿瘤等慢性疾病,合并人类免疫缺陷病毒感染、器官移植、使用肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂等,所有入选对象均为 HIV 阴性。均留取痰标本及血液标本,并得到入选受试者本人的知情同意。

2. 研究方法:取符合实验要求受试者外周静脉血 2 ml,加入含 EDTA 抗凝采血管,分装至 1.5 ml 离心管,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存备用。使用全血基因组 DNA 抽提试剂盒(购自 TaKaRa 公司),按操作说明进行基因组 DNA 的提取。

3. 基因多态性检测:

(1) 焦磷酸测序法测定 VDR 基因 Fok I 和 Taq I 位点多态性:借助 PSQ96MA 系统自带软件 Pyrosequencing™ Assay Design Software 设计引物,由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。PCR 反应体系总体积为 50  $\mu\text{l}$ ; VDR 基因 Fok I 位点 PCR 反应循环参数:95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min; 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 54  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 共 50 个循环, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min; VDR 基因 Taq I 位点 PCR 反应循环参数:95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min; 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 58  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 共 50 个循环, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。使用 Biotage 公司的 PSQ96 全自动焦磷酸测序仪进行基因型测定及分型。取 PCR 扩增产物制备生物素标记的单链 DNA 模板,再将洗脱分离的单链 DNA 模板在 PSQ96 Plate 内与测序引物混合, 80  $^{\circ}\text{C}$  孵育 5 min, 自然冷却至室温后放入 PSQ96MA 仪器上进行等位基因序列测定。通过 PSQ96MA 系统自带的 IdentiFire 软件进行等位基因分型分析,将实际所得测序峰图与软件自动生成的 3 种基因型对应的模式峰图比较,最终判别该样本的基因型。

(2) Real-time 探针法测定 SLC11A1 基因 D543N 位点多态性:使用 Primer Express Software Version 3.0 软件设计一对引物及一对探针。PCR 反应体系总体积为 20  $\mu\text{l}$ ; 基因组 DNA 40 ng, 上、下游引物各 50 pmol, 每个探针 200 nmol/L, 1  $\times$  TaqMan universal master mix 8  $\mu\text{l}$ 。VDR 基因 D543N 位点 PCR 反应循环参数:95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min; 95  $^{\circ}\text{C}$  10 s, 57  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 共 45 个循环, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min; 然后按照 TaqMan allelic discrimination assay 操作说明进行 VDR 基因 Fok I 位点基因分型。

(3) SNaPshot 法测定 SLC11A1、MBL、IFNG 基因多态性:用在线 Primer 3 软件设计 6 对 PCR 引物扩增 SLC11A1 基因 INT4 和 3' UTR 位点、MBL 基因 H/L、Y/X、Q/P 位点、IFNG 基因 874A/T 位点。反应体系 (10  $\mu\text{l}$ ) 包含 1  $\times$  PCR buffer (TaKaRa), 3.0 mmol/L  $\text{Mg}^{2+}$ , 0.3 mmol/L dNTP, 1 U HotStar Taq 聚合酶 (Qiagen Inc.), 1  $\mu\text{l}$  多重 PCR 引物和 1  $\mu\text{l}$  样本

DNA。PCR 循环程序：95 ℃ 15 min；11 个循环（94 ℃ 20 s, 65 ℃ -0.5 ℃/cycle 40 s, 72 ℃ 1.5 min）；24 个循环（94 ℃ 20 s, 56 ℃ 30 s, 72 ℃ 1.5 min）；72 ℃ 2 min；加入 1 U SAP 酶和 1 U Exonuclease I 酶, 37 ℃ 温浴 1 h 后 75 ℃ 灭活 15 min。PCR 产物纯化后用 ABI 公司的 SNaPshot Multiplex kit 进行延伸反应, 使用 ABI3130XL 测序仪测序, 用 GeneMapper 4.0 软件进行分析分型。

4. 统计学分析: 用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。计数资料间差异比较采用  $\chi^2$  检验或精确概率法。Hardy-Weinberg 平衡检验采用拟合优度  $\chi^2$  检验。全部统计学检验均为双侧概率检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者一般特征比较: 肺结核患者共 459 例, 其中男 310 例, 女 149 例, 年龄 14 ~ 90 岁。经检验, 敏感组和耐药组两组在年龄、性别构成方面的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

#### 2. 基因多态性检测:

(1) VDR 基因 Fok I 位点和 Taq I 位点焦磷酸测序多态性测定: PCR 扩增 VDR 基因 Fok I 位点和 Taq I 位点, 扩增产物分别为 239 bp 和 169 bp, 将扩增产物进行焦磷酸测序基因分型, 结果见图 1。

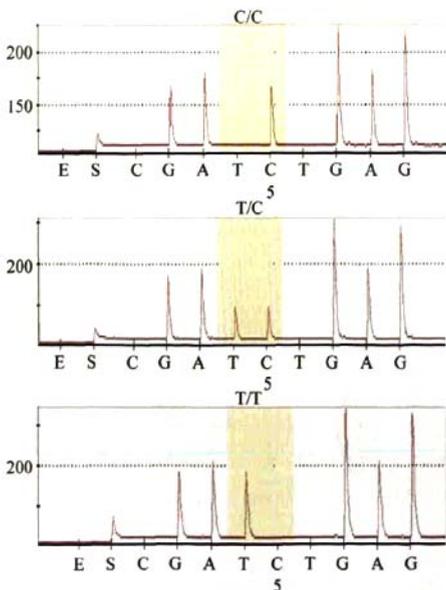


图 1 VDR 基因 Fok I 位点 C/C、T/C 和 T/T 等位基因检测结果

(2) SLC11A1 基因 D543N 位点探针法多态性测定: 使用 MAR 通道扩增检测 D543N 位点 G 等位基因突变, 使用 JUP 通道扩增检测 D543N 位点 A 等位

基因突变, 检测结果见图 2。

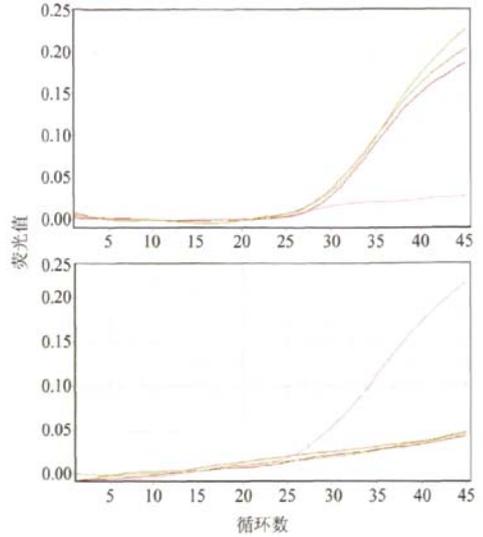


图 2 SLC11A1 基因 D543N 位点 G 和 A 等位基因检测结果

(3) SLC11A1、MBL、IFNG 基因 SNaPshot 法多态性测定: 使用 SNaPshot SNP 分型方法对 SLC11A1、MBL、IFNG 基因各多态性位点进行基因分型, 结果见图 3。

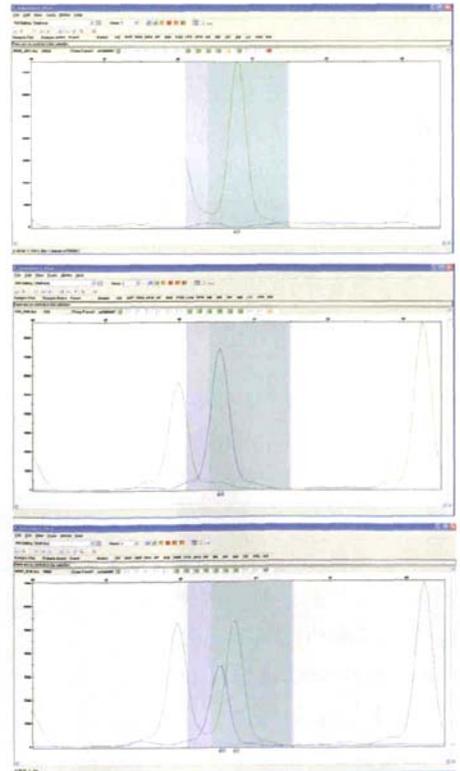


图 3 MBL 基因 Q/P 位点 T/T、C/C 和 C/T 基因型检测结果

3. Hardy-Weinberg 遗传平衡检验: 经统计, 耐药组和敏感组 VDR 基因 Fok I 位点和 Taq I 位点,

SLC11A1 基因 D543N、INT4 和 3' UTR 位点, MBL 基因 H/L、Y/X、Q/P 位点, IFNG 基因 874A/T 位点多态性均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 该人群各基因型频率处于平衡状态, 具有群体代表性。

4. VDR 基因多态性与耐药结核病相关性: 应用焦磷酸测序技术对 VDR 基因 Fok I 和 Taq I 位点进行分型, Fok I 位点以 C/T 基因型为主, 其基因型和等位基因频率在不同组别间差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.347、0.417); Taq I 位点基因型和等位基因频率在不同组间差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.599、0.611)(结果未列出)。采用软件推测 VDR 基因 Fok I 位点、Taq I 位点多态性在不同遗传模型下与耐药的相关性, 在显性、隐性和超显性 3 种遗传模型下, 两位点多态性在敏感组和耐药组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

5. SLC11A1 基因多态性与耐药结核病相关性:

(1) SLC11A1 基因多态性位点基因型频率和等位基因在两组间分布: 应用 TaqMan 探针技术和 SnapshotSNP 分型技术对 SLC11A1 基因 D543N、INT4 和 3' UTR 位点进行基因分型, 分型成功率为 99%, 各位点分型结果见表 1。其中, INT4 位点以 G/G 基因型为主, C/C 基因型较少, 敏感组中仅检测到 2 例, 其基因型和等位基因频率在不同组别间的差异有统计学意义 ( $P$  值分别为 0.031、0.046); D543N 位点以 G/G 基因型为主, 其基因型和等位基因频率在不同组别间的差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.646、0.895); 3' UTR 位点以 TGTG/TGTG 基因型为主, 但基因型和等位基因频率在不同组别间的差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.776、0.782)。

(2) SLC11A1 基因多态性位点遗传模型的选择: 采用软件推测 SLC11A1 基因 D543N、INT4 和 3' UTR 位点多态性在不同遗传模型下与结核耐药的相关性。由表 2 可见, INT4 位点在隐性遗传模型假定下, 敏感组和耐药组间的差异具有统计学意义 ( $P = 0.011$ ), 结合该位点各种组合下的 OR 值间的数量关系, 确定该位点的遗传模型符合隐性遗传模型。其余位点在显性、隐性和超显性 3 种遗传模型下差异均无统计学意义。

表 1 SLC11A1 基因多态性位点基因型及等位基因频率比较

SNPs	等位基因型	敏感组	耐药组	$P$ 值
rs3731865(INT4)	G/G	165(73)	151(67)	0.031
	G/C	60(26)	64(28)	
	C/C	2(1)	11(5)	
	G	390(86)	366(81)	
	C	64(14)	86(19)	
rs17235409(D543N)	A/A	5(2)	3(1)	0.646
	G/A	43(19)	49(21)	
	G/G	179(79)	178(77)	
	G	405(88)	401(88)	
rs17235416(3' UTR)	A	55(12)	53(12)	0.895
	TGTG/TGTG	174(77)	174(77)	
	TGTG/del	48(21)	49(22)	
	del/del	5(2)	3(1)	
	TGTG	396(87)	397(88)	
del	58(13)	55(12)	0.782	

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为等位基因频率(%)

6. MBL 基因多态性与耐药结核病相关性:

(1) MBL 基因多态性位点基因型频率和等位基因在敏感组和耐药组之间的分布: 应用 SnapshotSNP 分型技术对 MBL 基因 H/L、Y/X 和 Q/P 位点进行基因分型, 分型成功率为 98.4%, 各位点分型结果见表 3。其中, H/L 位点以 C/G 基因型为主, 耐药组与敏感组比较, 其基因型和等位基因频率在不同组别间差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.997、0.949); Y/X 位点以 G/G 基因型为主, C/C 基因型较少, 但基因型和等位基因频率在不同组别间差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.359、0.301); Q/P 位点以 C/C

表 2 不同遗传模型下 SLC11A1 基因多态性位点与耐药结核病相关性

SNPs	遗传模型	基因型	患者例数		OR 值(95%CI)	$P$ 值
			敏感组	耐药组		
rs3731865(INT4)	显性	G/G	165	151	1.322(0.884 ~ 1.977)	0.174
		G/C+C/C	62	75		
		G/C+G/G	225	215		
	隐性	C/C	2	11	5.756(1.261 ~ 26.269)	0.011
		G/G+C/C	167	162		
rs17235409(D543N)	显性	G/G	179	178	1.089(0.699 ~ 1.698)	0.705
		A/G+G/G	48	52		
	隐性	A/G+G/G	222	227	0.587(0.139 ~ 2.485)	0.464
		A/A	5	3		
		A/A+G/G	184	181		
rs17235416(3' UTR)	显性	A/G	43	49	1.158(0.733 ~ 1.832)	0.529
		I/I	174	174		
	隐性	D/I+D/D	53	52	0.981(0.643 ~ 1.518)	0.932
		I/I+D/I	222	223		
		D/D	5	3		
超显性	I/I+D/D	179	177	1.032(0.659 ~ 1.617)	0.889	
	D/I	48	49			

表3 MBL基因多态性位点基因型及等位基因频率比较

SNPs	等位基因型	敏感组	耐药组	P值
rs11003125	C/C	55(24)	55(24)	0.997
H/L	C/G	110(48)	110(49)	
	G/G	62(27)	61(27)	
	G	234(52)	232(51)	
	C	220(48)	220(49)	
rs7096206	C/C	5(2)	4(2)	0.359
Y/X	C/G	47(21)	60(27)	
	G/G	173(77)	162(72)	
	G	393(87)	384(85)	
	C	57(13)	68(15)	0.301
rs7095891	T/T	1(0.4)	9(4)	0.029
Q/P	T/C	47(20.9)	52(23)	
	C/C	177(78.7)	165(73)	
	C	401(89.3)	382(84.5)	
	T	48(10.7)	70(15.5)	
				0.033

注:同表1

基因型为主,T/T基因型较少,敏感组中仅检测到1例T/T基因型,但基因型和等位基因频率在不同组别间差异有统计学意义(P值分别为0.029、0.033)。

(2) MBL基因多态性位点遗传模型的选择:采用软件推测MBL基因H/L、Y/X和Q/P位点多态性在不同遗传模型下与结核耐药的相关性。由表4可见,3个多态性位点在显性、隐性和超显性3种遗传模型下,差异均无统计学意义,只有Q/P位点在隐性遗传模型假定下,敏感组和耐药组间的差异较大,且差异具有统计学意义(P=0.011),结合该位点各种组合下的OR值之间的数量关系,推测该位点的遗传模型可能为隐性遗传模型。

7. IFNG基因多态性与结核耐药相关性:应用SnapshotSNP分型技术对IFNG基因874A/T位点进行基因分型,874A/T位点以A/A基因型为主,耐药组与敏感组比较,基因型和等位基因频率在不同组别间差异无统计学意义(P值分别为0.996、0.942)。采用软件推测IFNG基因874A/T位点多态性在不同遗传模型下与结核耐药的相关性,结果显示多态性位点在显性、隐性和超显性3种遗传模型下的分布差异均无统计学意义(P>0.05)。

### 讨论

据估计,我国现有耐药结核病患者56万,占世界耐药结核病患者1/4;每年新发耐药多药肺结核病患者约12万,其中广泛耐药肺结核病患者近1万。目前

结核病疫情依然十分严重,耐药特别是耐多药结核病是目前结核病控制的重点。大量的流行病学调查资料表明,宿主对结核的易感程度受遗传因素影响,存在个体差异,宿主免疫基因的变化可能改变其抗结核免疫的能力,影响宿主T细胞的调节作用和巨噬细胞对结核分枝杆菌的吞噬和清除能力,导致治疗效果不理想,易发展为耐药结核病。国外研究显示,耐药结核病的发生与某些宿主易感基因具有一定的相关性,部分易感基因多态性可能对耐药结核病尤其是耐多药结核病的发生、发展与转归起着重要作用<sup>[7]</sup>。韩国一项研究提示携带HLA II类基因某些位点的结核病患者不能产生有效的免疫应答清除结核菌,因此易发展为耐药结核病<sup>[8]</sup>。

SLC11A1基因以前称作自然抗性相关性巨噬细胞蛋白1(natural resistance associated macrophage protein 1, NRAMP1),起初发现于小鼠,是小鼠对结核病易感的重要决定基因;目前推测SLC11A1可将吞噬体内的Mn<sup>2+</sup>等二价阳离子排出,影响SOD的活性<sup>[3]</sup>,从而使结核分枝杆菌等胞内菌的复制受到抑制<sup>[9]</sup>。多项研究表明其基因多态性与亚洲人(除了INT4)和非洲人(除了3' UTR)初发结核病显著相关<sup>[10]</sup>;也有研究显示其与结核病进展及耐多药结核病有关,如Taype等<sup>[11]</sup>和Takahashi等<sup>[12]</sup>的研究证实SLC11A1基因的D543N和3' UTR与耐多药结核病的发生、空洞形成和转阴时间延迟等显著相关;安雅臣等<sup>[13]</sup>研究发现INT4位点不同基因型可能与结核

表4 不同遗传模型下MBL基因多态性位点与耐药结核病相关性

SNPs	遗传模型	基因型	患者例数		OR值(95%CI)	P值
			敏感组	耐药组		
rs11003125	显性	G/G	62	61	1.016(0.672 ~ 1.538)	0.939
		H/L	165	165		
	隐性	G/C+G/G	172	171	1.006(0.655 ~ 1.546)	
		C/C	55	55		
		超显性	G/G+C/C	117		
	G/C	110	110	0.964		
rs7096206	显性	G/G	173	162	1.314(0.860 ~ 2.008)	0.206
		Y/X	52	64		
	隐性	G/C+G/G	220	222	0.793(0.210 ~ 2.991)	
		C/C	5	4		
		超显性	G/G+C/C	178		
	G/C	47	60	0.158		
rs7095891	显性	C/C	177	165	1.363(0.884 ~ 2.103)	0.161
		Q/P	48	61		
	隐性	C/T+C/C	224	217	9.290(1.167 ~ 73.949)	
		T/T	1	9		
		超显性	C/C+T/T	178		
	C/T	47	52	0.587		

病疾病的进展有关。说明 SLC11A1 基因不仅与结核易感性及肺结核进展相关,对耐药结核病的产生和发展也可能具有一定作用。本研究结果显示, SLC11A1 基因 INT4 位点其基因型和等位基因频率在不同组别间差异有统计学意义( $P$  值分别为 0.031、0.046),表明在中国人群中 SLC11A1 基因 INT4 位点多态性与中国人群结核病的耐药发生有相关性,并进一步确定了该位点的遗传模型符合隐性遗传模型。

MBL 属于  $Ca^{2+}$  依赖型凝集素家族,可作为调理素促进吞噬细胞的功能,并有增强补体作用,是机体天然免疫的重要组分<sup>[3]</sup>。刘玮等<sup>[14]</sup>证实:中国汉族人群 MBL 基因多态性可能与汉族人群肺结核发生的易感性显著相关。本研究表明 MBL 基因 Q/P 位点在敏感组和耐药组之间的分布差异有统计学意义,表明该位点的多态性分布与耐药相关;进一步的分析显示, MBL 基因 Q/P 位点在隐性遗传模型假定下,敏感组和耐药组间的差异具有统计学意义( $P=0.011$ ),考虑该位点多态性与中国人群耐药结核病的发生有相关性,并推测该位点的遗传模型可能为隐性遗传模型。

VDR 基因对体内多种代谢有调节作用,并参与免疫功能的调节,既往资料表明 VDR 基因 Fok I 多态性与结核易感性有关, Taq I 多态性与结核易感性尚无明确关系<sup>[15]</sup>,其可能影响巨噬细胞的活化状态发挥作用,但本研究并未发现其与耐药结核的相关性。IFNG 基因是结核易感基因之一,杨慧等<sup>[16]</sup>的研究认为 IFNG 基因多态性与肺结核易感性无关。本研究也并未观察到 IFNG 基因多态性与耐药结核的相关性,有待更多的研究证实其与结核和耐药结核病发生的关系。

综上所述,若干个候选基因的多态性可能与中国汉族人群耐药结核病的发生具有一定的相关性。通过对结核病遗传易感性的进一步研究将有助于对耐药结核病高危人群进行预测,并寻找可能的干预措施以降低耐药结核病的发病率,为最终控制结核病疫情提供科学依据。

参 考 文 献

[1] Law WS, Yew WW, Chiu Leung C, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(9): 1065-1070.  
 [2] Bellamy R. Interferon-gamma and host susceptibility to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 946-947.  
 [3] Sha W, Tang SJ, Xiao HP, et al. Advances in the study of human genetic polymorphisms in tuberculosis and drug-resistant

tuberculosis. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2010, 33(7): 534-536. (in Chinese)  
 沙巍,唐神结,肖和平,等.人类宿主易感基因多态性与结核病和耐药结核病发生的相关性研究进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(7): 534-536.  
 [4] Cooke CS, Siddiqui MR. Host genetics and the dissection of mycobacterial immunity. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135(1): 9-11.  
 [5] Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Human genetic influence on susceptibility of tuberculosis: from infection to disease. *Med Assoc Thai*, 2009, 92(1): 136-141.  
 [6] Chinese Medical Association. *Manual of clinical diagnosis and treatment. Tuberculosis Volume*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 122. (in Chinese)  
 中华医学会. *临床诊疗手册. 结核病分册*. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 122.  
 [7] Babb C, van der Merwe L, Beyers N, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sputum conversion time in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis*, 2007, 87: 295-302.  
 [8] 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.  
 [9] Puzyrev VP, Nikitin DI, Napalkova OV. NRAMP1 gene: structure, function, and human infectious diseases. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*, 2002(3): 34-40.  
 [10] Li HT, Zhang TT, Zhou YQ, et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1): 3-12.  
 [11] Taype CA, Castro JC, Accinelli RA, et al. Association between SLC11A1 polymorphisms and susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. *Infect Genet Evol*, 2006, 6: 361-367.  
 [12] Takahashi K, Hasegawa Y, Abe T, et al. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis*, 2008, 88: 52-57.  
 [13] An YC, Feng FM, Yuan JX, et al. Study on the association of INT4 and 3' UTR polymorphism of natural-resistance-associated macrophage protein 1 gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(1): 37-40. (in Chinese)  
 安雅臣,冯福民,袁聚祥,等. NRAMP1 基因 INT4 和 3'UTR 位点多态性与肺结核易感性的研究. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(1): 37-40.  
 [14] Liu W, Zhang F, Zhao QM, et al. Sequence variations in the mannose binding lectin gene and their possible relationship in susceptibility to tuberculosis in the Chinese Han Nationality. *Chin Tropical Med*, 2006, 6(3): 387-389. (in Chinese)  
 刘玮,张芳,赵秋敏,等.甘露糖结合凝集素基因多态性与肺结核易感性的研究. *中国热带医学*, 2006, 6(3): 387-389.  
 [15] Zhao ZZ, Zhang TZ, Gao YM, et al. Meta-analysis of relationship of vitamin D receptor gene polymorphism and tuberculosis susceptibility. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2009, 32(10): 748-751. (in Chinese)  
 赵真真,张天哲,高永明,等.维生素 D 受体基因多态性与结核易感性关系的荟萃分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(10): 748-751.  
 [16] Yang H, Liang ZH, Liu XL, et al. Association between polymorphisms of interleukin-10, interferon- $\gamma$  gene and the susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(2): 155-158. (in Chinese)  
 杨慧,梁肇海,刘小立,等.白介素-10、干扰素- $\gamma$  基因多态性与肺结核病易感性的关系. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(2): 155-158.

(收稿日期:2010-10-19)  
 (本文编辑:张林东)