

· 综述 ·

自身免疫性甲状腺疾病相关基因研究进展

王柯¹, 兰丽珍², 原榛¹

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院内分泌科, 山西太原 030001

关键词: Graves 病; 桥本氏甲状腺炎; 自身免疫性甲状腺疾病; 基因; 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 基因; NLRP1 基因; 甘露糖结合凝集素 2 基因; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 基因; 人类白细胞抗原基因; CYP27B1 基因; 信号转导子及转录激活子 4 基因

中图分类号: R 581 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)03-0393-04

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)是一组器官特异性的自身免疫性疾病,其发病已影响到全球 5% 的人口,并且主要发生在 30~50 岁的女性,其发病被认为是遗传易感性、外来基因的影响及环境因素相互作用引起的甲状腺破坏。尽管目前仍在强调环境因素对 AITD 的影响,但遗传因素对 AITD 的影响在分子水平上逐渐被破解,这对于进一步理解 AITD 的发病机制将有更大的帮助。本文就 AITD 主要的相关基因作一综述。

1 PTPN22 基因

蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor-22, PTPN22) 基因位于染色体 1p13 上,是引起人类自身免疫性疾病的最重要的易感基因之一,编码淋巴蛋白酪氨酸磷酸酶(lymphoid protein tyrosine phosphatase, LYP),是一种强效的 T 细胞激活抑制剂,通过与信号转导分子(如 C 末端类固醇受体辅激活物激酶, Csk) 结合以调节 T 细胞的活性。PTPN22 C1858T 单核苷酸多态性(SNPs)致使第 60 位点氨基酸精氨酸(R)突变为色氨酸(W),使 LYP 与 Csk 的结合效率降低,对抑制 T 细胞激活作用减弱,导致 T 细胞的过度表达,从而引起自身免疫紊乱。对于 PTPN22 C1858T 基因多态性与 AITD 易感性的关系目前的研究结论尚未达成一致。四川大学华西医院的研究者收集 11 项研究(包括 3 764 例 AITD 患者,3 328 例正常对照组)进行 Meta 分析,统计结果显示,PTPN22 C1858T 基因多态性与 AITD 发生风险有显著相关性,种族分析显示高加索人群中 C1858T 的 TT/TC 基因型显著增加 AITD 的发生风险,在 AITD 人群中 Grave's 病患者 C1858T 基因多态性发生率更加显著,然而其与桥本氏甲状腺炎(HT)的发病没有关联^[1]。Hamza 等^[2]通过对埃及 60 例系统性红斑狼疮(SLE)患者与 60 例健康对照组 PTPN22 R620W 多态性比较发现,SLE 患者罹患甲状腺功能不全中临床甲状腺功能减退发生率最高,36.67% SLE 患者有 AITD 发生,T 等位基因出现频率在 SLE 与对照组无差别,但与 SLE 合并有 AITD 有显著相关,这提示 PTPN22 基因 R620W 多态性不是 SLE 致病的重要因素,但可能是 SLE 合并有 AITD 的重要危险因素。

2 NLRP1 基因

NLRP1 基因位于 17p13 染色体上,广泛存在于 T/B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞中。NLRP1 基因编码 NLRP1 蛋白,此蛋白是核苷酸寡聚化结构域样受体(NLRs)家族成员之一,属于细胞质模式识别受体,能够非特异性识别微生物产物,激活先天性免疫系统。人类 NLRP1 主要功能是激活半胱天冬氨酸酶形成蛋白质复合体,被称为 NLRP1 炎性体,这种复合体促进多种细胞因子的加工与成熟,活化后可激活先天性免疫系统以促进白介素(IL)-1 β 、IL-18 及 IL-33 的分泌。IL-1 β 可激活 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路,诱导大量炎症因子及趋化因子的分泌而引起炎症反应及细胞凋亡。单核苷酸多态性分析(SNPs)表明,在人类疾病中,NLRP1 基因与白癜风、自身免疫性阿狄森病、1 型糖尿病、SLE、风湿性关节炎、乳糜泻及伏格特-小柳-原田三氏综合征(VKH)等自身免疫性疾病有很密切的关系^[3-7]。Alkhateeb 等^[8]通过对 207 例 AITD 与 220 例正常对照组 NLRP1 基因的 5 个 SNPs 基因型检测分析发现,NLRP1rs12150220T 等位基因及 NLRP1rs2670660G 等位基因多态性与 AITD 的发生显著相关,这提示 NLRP1 SNPs 可能参与 AITD 的发病。

3 MBL2 基因

甘露糖结合凝集素 2 (MBL2) 是凝集素家族成员之一,位于染色体 10q11.2-q21,外显子 1 的 3 个独立的 SNPs: cdn52 (C/T; Arg/Cys, 等位基因 D)、cdn54 (G/A; Gly/Asp, 等位基因 B)、cdn57 (G/A; Gly/Glu, 等位基因 C),发生突变的 B、C、D 型又统一用“O”等位基因表示,未发生突变的野生型用“A”等位基因表示。MBL 是 MBL2 基因编码的一种重要蛋白质,血清 MBL 浓度受 MBL2 基因型影响^[9],可与微生物表面富含甘露糖和 N-乙酰氨基葡萄糖的寡糖结合,通过与甘露糖相关的丝氨酸蛋白酶相互作用来激活补体系统,从而导致调理素作用、细胞吞噬作用及细胞毒作用,在机体先天免疫防御和免疫监视过程中发挥重要作用。据国外文献报道,MBL 在自身免疫中有双重作用,低水平 MBL 导致机体对凋亡细胞的清除能力下降,引起自身抗体的产生;而高水平的 MBL 通过凝集素激活补体系统致使组织的损伤。Filho 等^[9]通过分析 MBL2 基因的外显子 1 SNPs 与 AITD 的相关性发现,携带 MBL2 的 O 等位

基因的患者发生 AITD 的风险增加,故认为 MBL2 基因可能是 AITD 的易感基因。而 Potlukova 等^[10]研究却显示血清 MBL 浓度与 MBL2 基因型无关,与血清甲状腺激素水平相关,同时该研究显示 AITD 的发生与 MBL2 基因多态性无相关性。大量研究已表明 MBL2 SNPs 是 1 型糖尿病易感基因,近年来有研究发现,MBL2 SNPs 在 1 型糖尿病合并 AITD 中出现的频率比 1 型糖尿病及正常人高,这提示 MBL2 SNPs 是 1 型糖尿病合并 AITD 的易感基因^[11]。

4 CTLA-4

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 基因位于 2q33 染色体上,编码一种免疫调节分子,即 CTLA-4 分子,表达于激活的 T 淋巴细胞表面,通过与抗原提呈细胞 (APC) 的 B7 分子相互作用抑制 T 细胞的活性,对抑制 T 细胞增殖及免疫功能有重要作用,而 AITD 是 T 细胞介导的自身免疫过程,故 CTLA-4 基因被认为是 AITD 的一个候选基因。CTLA-4 + 49A/G 是 CTLA-4 常见的一个多态性位点,国外学者通过对 45 名儿童 HT 患者与 55 名健康儿童 CTLA-4 + 49A/G 多态性的评估显示 HT 患者中 GG 基因型频率显著高于健康儿童,携带 GG 基因的患者的抗甲状腺球蛋白抗体的浓度高于 AA 基因型患者,此研究提供了 CTLA-4 + 49A/G 是儿童 HT 的易感基因的证据,证实了 CTLA-4 + 49A/G 多态性与抗甲状腺球蛋白抗体水平的相关性^[12]。在 AITD 中 +49GG 基因型频率显著增多,而 AA 基因型在正常对照组更为常见;CTLA-4 -318 CT 基因型频率在 AITD 中升高,而 CC 基因型频率在正常对照组中更高,甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab) 和甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab) 的水平明显高于平均水平,此结局在 HT 中与 G 等位基因有关,在 Graves 病中与 T 等位基因相关,进一步支持 CTLA-4 基因多态性对 AITD 抗甲状腺抗体水平影响的论据^[13]。CTLA-4 CT60A/G 基因多态性影响可溶性 CTLA-4 (sCTLA-4) mRNA 表达水平,导致血清 sCTLA-4 水平显著升高,其能与 CTLA-4 竞争 CD80/CD86,从而使其对 T 细胞的抑制功能减弱,致使 T 细胞过度激活而导致自身免疫性疾病的发生。研究发现,在 HT 中 CTLA-4 CT60AA 基因型的 TPO-Ab 的平均水平显著低于 AG 及 GG 基因型,AA 基因型的 TG-Ab 水平也显著低于 AG 基因型,提示 CTLA-4 CT60 SNPs 与抗体的产生有相关性,进而引起 AITD 的发生^[14]。

5 HLA 基因

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因又称主要组织相容性复合体 (MHC) 基因,是第一个被发现与 AITD 发病相关的基因,位于 6q21 染色体上,HLA 结构域包含有多个免疫反应基因,编码人类 HLA-I ~ III 三类抗原,目前研究最多的是 HLA-II 类抗原在 AITD 的表达。HLA-II 抗原包括 HLA-DR、-DP 和 -DQ。HLA-DR 是 T 细胞激活的第一信号,主要在 APC 上表达,其表达程度反映了细胞的抗原提呈能力。国外早期研究发现高加索人群中 HLA-DR3 在 Graves 病的频率是 40% ~ 55%,而在普通人群中仅 15% ~ 30% 有 DR3 等位基因,携带 HLA-DR3 等位基因的人发生 AITD 的相对危险度

增加 3 ~ 4 倍。国内研究显示正常甲状腺滤泡上皮细胞几乎不表达 HLA-DR 抗原,而 Graves 病和 HT 患者中有较高水平的 HLA-DR 表达,尤其是在 HT 中表达水平更高,说明在 Graves 病和 HT 的发病机制中 HLA-DR 起着重要作用^[15]。然而,国外最新研究显示,HLA-DR 在 AITD 中的表达水平低于健康对照组,并且在 Graves 病中的表达水平高于 HT,认为与 APC 功能缺陷致使 HLA 表达受损及协同刺激因子的缺乏有关^[16]。

6 CYP27B1 基因

CYP27B1 基因位于染色体 12q13.1 ~ 13.3,是 1 α 羟化酶的编码基因,此酶是催化 25-(OH)₂D₃ 形成 1,25-(OH)₂D₃ 的限速酶。1,25-(OH)₂-D₃ 是活性维生素 D 的表现形式,在单核细胞、树突状细胞、T/B 淋巴细胞中可发现 1,25-(OH)₂-D₃ 受体的存在,通过调节免疫细胞的增殖和分化对免疫系统产生影响,降低淋巴细胞的活性,尤其是 Th1 细胞的活性,进而减少促炎细胞因子的表达^[17]。故 1 α 羟化酶表达异常可影响活性维生素 D 生成,导致自身免疫性疾病的发生。国内研究发现中国汉族人 CYP27B1-1260 位点存在 A/C 多态性,且与 Graves 病及 HT 易感性有关,AITD 等位基因 C 频率明显高于对照组,C 位点可能为易感基因位点^[18],该发现与 Lopez 等^[19]对德国高加索人的报道接近。Lopez 等^[19]通过对阿狄森病、HT、Graves 病及 1 型糖尿病患者与正常对照组 CYP27B1 启动子-1260C/A、内含子 6 + 2838C/T 多态性基因型研究发现,CYP27B1 启动子-1260C/A 多态性与上述四种免疫性疾病有显著相关性,而内含子 6 + 2838C/T 多态性只与 HT 相关,提示 CYP27B1 启动子-1260C/A 及内含子 6 + 2838C/T 多态性可能是 AITD 的易感基因。

7 STAT4 基因

信号转导子及转录激活子 4 (the signal transducer and activator of transcription 4, STAT4) 基因位于人类染色体 2q32.3,属于 STAT 家族,表达于淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞中,编码的转录因子存在于细胞质中。转录因子传导细胞内信号,可被 IL-12、IL-23、IL-27 以及干扰素 IFNs 等细胞因子激活。转录因子被激活后磷酸化,信号被传递到细胞核内,在 IL-12 依赖的 Th1 细胞的分化和增殖过程中发挥重要作用。STAT4 可促使 APC 和自然杀伤细胞产生炎症介质 (如 IL、IFNs、细胞趋化因子等),进而促进免疫反应。多项研究显示,STAT4 SNPs 与 SLE、类风湿性关节炎、克罗恩病、干燥综合征、系统性硬皮病、白塞病、1 型糖尿病及牛皮癣的发病有显著相关性^[20-26]。Park 等^[27]发现在韩国人中 STAT4 SNPs rs11889341 及 rs7574865 与 AITD 的发病有关。Yan 等^[28]通过对 1 048 个 AITD 中国患者 (其中 Graves 病 693 例,HT 355 例) 与 909 个正常人 STAT4 SNPs 比较发现,Graves 病患者 STAT4 rs7574865 基因型与对照组比较有统计学差异,其 T 等位基因型频率显著高于对照组;Graves 病患者 rs10181656 基因型频率显著高于对照组,其 G 等位基因型频率显著高于对照组;Graves 病和 HT 中 GC 单倍型基因型频率显著低于对照组,而 TG 单倍型基因型频率却显著高于对照组,这表明 STAT4 SNP rs7574865/

rs10181656 基因多态性增加了中国人 AITD 发生风险。

综上所述,除了复杂的环境因素对 AITD 的影响之外,多重基因易感性对 AITD 的发病也起着重要的作用,国内外尚有报道甲状腺球蛋白基因、KIR 基因、Foxp3 基因及 TGF- β 1 基因等也与 AITD 的发病有关,但结果尚存在争议,这需要更加深入的研究,为明确 AITD 的基因易感性提供科学依据。

8 结语与展望

自发现遗传因素与 AITD 相关以来,进行了大量的有关 AITD 相关易感基因的研究。目前对于 AITD 的相关基因易感性的研究已取得很大进展,为 AITD 发病机理的研究及临床治疗开辟了一种新的思路与方法,但仍有许多问题尚需我们去考虑:(1)在目前发现的诸多与 AITD 发病相关易感基因中,哪个基因的突变与 AITD 的发病最为密切?哪个基因的突变率最为显著?在基因治疗中是优先选择某个突变基因还是相关易感基因联合治疗?(2)国内外已经明确 HLA-II 基因、CTL-4 基因及 PTPN-22 基因与 AITD 发病机制的相关性,但国内对于 MBL-2、NLRP1、STAT4 及新发现的相关基因在 AITD 的发病机制中的作用研究甚少,且机制尚不明确。这些问题需要我们去进一步深入研究,为 AITD 的基因治疗提供更坚实的理论基础。

参考文献

[1] Luo L, Cai B, Liu F, et al. Association of Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22 (PTPN22) C1858T gene polymorphism with susceptibility autoimmune thyroid diseases a meta-analysis [J]. *Endocr J*, 2012, 59(5):439-445.

[2] Hamza RT, Awwad KS, Tamsah KA, et al. R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus; relation to thyroid autoimmunity [J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2013, 25(2):143-149.

[3] Magitta NF, Bøe Wolff AS, Johansson S, et al. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes [J]. *Genes Immun*, 2009, 10(2):120-124.

[4] Zurawek M, Fichna M, Januszkiewicz-Lewandowska D, et al. A coding variant in NLRP1 is associated with autoimmune Addison's disease [J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(5):530-534.

[5] Pontillo A, Catamo E, Arosio B, et al. NALP1/NLRP1 genetic variants are associated with Alzheimer disease [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012, 26(3):277-281.

[6] Pontillo A, Vendramin A, Catamo E, et al. The missense variation Q705K in CIAS1/NALP3/NLRP3 gene and an NLRP1 haplotype are associated with celiac disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(3):539-544.

[7] Pontillo A, Girardelli M, Kamada AT, et al. Polymorphisms in inflammasome genes are involved in the predisposition to systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(4):271-278.

[8] Alkhateeb A, Jarun Y, Tashtoush R. Polymorphisms in NLRP1 gene and susceptibility to autoimmune thyroid disease [J]. *Autoimmunity*, 2013, 46(3):215-221.

[9] Filho CB, Rodrigues FF, Segat L, et al. Association of MBL2 gene exon 1 variants with autoimmune thyroid disease in Brazilian patients [J]. *Int J Immunogenet*, 2012, 39(4):357-361.

[10] Potlukova E, Jiskra J, Freiberger T, et al. The production of mannan-binding lectin is dependent upon thyroid hormones regardless of the genotype; a cohort study of 95 patients with autoimmune thyroid disorders [J]. *Clin Immunol*, 2010, 136(1):123-129.

[11] Araujo J, Segat L, Guimarães RL, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms and associated auto-immune disease in type 1 diabetes Brazilian patients [J]. *Clin Immunol*, 2009, 131(2):254-259.

[12] Kucharska AM, Wisniewska A, Popko K, et al. Association between the polymorphism A/G at position 49 of exon 1 of the CTLA-4 gene and antithyroid antibody production in children with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 78(2):67-72.

[13] Pastuszek-Lewandoska D, Domańska D, Rudzińska M, et al. CTLA-4 polymorphisms (+49A/G and -318C/T) are important genetic determinants of AITD susceptibility and predisposition to high levels of thyroid autoantibodies in Polish children-preliminary study [J]. *Acta Biochim Pol*, 2013, 60(4):641-646.

[14] Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, et al. Association of CT60 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism with thyroid autoantibody production in patients with Hashimoto's and postpartum thyroiditis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161(1):41-47.

[15] 刘东方, 邓华聪, 许改平, 等. CD54、CD80、HLA-DR 在 Graves 病和桥本甲状腺炎甲状腺滤泡上皮中的表达 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(2):110-113.

[16] Nada AM, Hammouda M. Immunoregulatory T cells, LFA-3 and HLA-DR3 in autoimmune thyroid diseases [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(4):574-581.

[17] Tacka K, Maciejewski A. Vitamin D in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2013, 34(203):281-285.

[18] 杨静, 熊丰. CYP27B1 基因启动子多态性与自身免疫性甲状腺疾病的相关性 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(4):606-608.

[19] Lopez ER, Zwermann O, Segni M, et al. A promoter polymorphism the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(2):193-197.

[20] Kobayash S, Ikari K, Kaneko H, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7):1940-1946.

[21] Glas J, Seiderer J, Nagy M, et al. Evidence for STAT4 as a common autoimmune gene; rs7574865 is associated with colonic Crohn's disease and early disease onset [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10373.

[22] Korman BD, Alba MI, Le JM, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome [J]. *Genes Immun*, 2008, 9(3):267-270.

[23] Yi L, Wang JC, Guo XJ, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis in a Chinese population [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(2):473-478.

物的副作用,预防 AOP 的更为有效的措施等,都有待进一步研究和探讨。

参考文献

- [1] 刘林霞,张玉侠. 早产儿呼吸暂停非药物干预的研究进展[J]. 中华护理杂志,2014,49(1):99-103.
- [2] Poets CF. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(7):701-707.
- [3] 崔焱. 儿科护理学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2013:154.
- [4] Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, et al. Apnea of prematurity: what's new? [J]. *Arch Pediatr*, 2010, 17(2):186-190.
- [5] 肖娜,吴德杏. 早产儿呼吸暂停的临床干预新进展[J]. 中国医刊,2011,46(9):36-38.
- [6] Johnson PJ. Caffeine citrate therapy for apnea of prematurity [J]. *Neonatal Netw*, 2011, 30(6):408-412.
- [7] 徐小平,朱解琳,俞建德,等. 早期提高暖箱湿度对早产儿体重影响的相关研究[J]. 中华护理杂志,2008,43(1):43-45.
- [8] Tourneux P, Cardot V, Museux N, et al. Influence of thermal drive on central sleep apnea in the preterm neonate [J]. *Sleep*, 2008, 31(4):549-556.
- [9] 陆琳琳. 早产儿呼吸暂停的临床干预新进展[J]. 临床护理杂志, 2007, 6(4):58-60.
- [10] 蔡文晖,黄琼,庞洁. 体位干预对早产儿呼吸暂停及生长发育的影响[J]. 全科护理,2012,10(29):2727-2728.
- [11] 杨春风,吴芸,周应玲. 体位干预对早产儿呼吸、循环及胃肠功能的影响[J]. 护理学杂志,2008,23(11):36-38.
- [12] 吕天婵,张玉侠,胡晓静,等. 早期口腔运动干预方案改善早产儿经口喂养的效果评价[J]. 中华护理杂志,2013,48(2):101-105.
- [13] Arvedson J, Clark H, Lazarus C, et al. Evidence-based systematic review: effects of oral motor interventions on feeding and swallowing in preterm infants [J]. *Am J Speech Lang Pathol*, 2010, 19(4):321-340.
- [14] Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(1):83-88.
- [15] 王梅英,郑晓蕾. 58 例早产儿胃食管反流的护理干预[J]. 中华护理杂志,2007,42(6):527-528.
- [16] Bohnhorst B, Cech K, Peter C, et al. Oral versus nasal route for placing feeding tubes; no effect on hypoxemia and bradycardia in infants with apnea of prematurity [J]. *Neonatology*, 2010, 98(2):143-149.
- [17] Dabrowski GA. Skin-to-skin contact: giving birth back to mothers and babies [J]. *Nurs Womens Health*, 2007, 11(1):64-71.
- [18] 李普,姜浩. NCPAP 治疗早产低体重儿反复呼吸暂停的临床研究[J]. 小儿急救医学,2005,12(2):145-146.
- [19] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:178-179.
- [20] 赵详文. 儿科急诊医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:174-175.
- [21] 梁永辉. 新式鼻塞 CPAP 治疗新生儿呼吸暂停的疗效观察[J]. 当代医学,2011,17(34):56.

收稿日期:2014-11-16 修回日期:2014-11-30 编辑:王国品

(上接第 395 页)

- [24] Kim ES, Kim SW, Moon CM, et al. Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behcet's disease in Korean population [J]. *Life Sci*, 2012, 90(19-20):740-746.
- [25] Bi C, Li B, Cheng Z, et al. Association study of STAT4 polymorphisms and type 1 diabetes in Northeastern Chinese Han population [J]. *Tissue Antigens*, 2013, 81(3):137-140.
- [26] Zervou MI, Goulielmos GN, Castro-Giner F, et al. STAT4 gene polymorphism is associated with psoriasis in the genetically homogeneous population of Crete, Greece [J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(9):738-741.
- [27] Park Y, Lee HS, Park Y, et al. Evidence for the role of STAT4 as a general autoimmunity locus in the Korean population [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(8):861-871.
- [28] Yan N, Meng S, Zhou J, et al. Association between STAT4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid diseases in a Chinese population [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7):12280-12293.

收稿日期:2014-11-12 修回日期:2014-11-20 编辑:王国品