

云南省汉族人群 *LMP* 基因多态性与结核病易感性的
关联性研究*

刘楠楠¹, 刘舒媛¹, 王辉², 张新文¹, 李传印¹, 史荔¹, 张淑琼^{2* *}

(1. 中国医学科学院 & 北京协和医学院 医学生物学研究所 & 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 云南 昆明 650118; 2. 昆明市第三人民医院, 云南 昆明 650118)

[摘 要] 目的: 研究云南省汉族人群 *LMP2*、*LMP7* 基因单核苷酸多态性 (SNP) 与结核病 (TB) 的相关性。方法: 选取 449 例云南省汉族 TB 患者 (其中肺 TB 324 例、肺外 TB 125 例) 作为病例组, 367 例健康人群作为对照组; 采用 SNaPshot 分型法对 *LMP2* 基因的 3 个 SNP 位点 rs1351383 (T > G)、rs17587 (C > T)、rs2127675 (A > G) 和 *LMP7* 基因的 rs2071543 (G > T) 位点进行基因分型, 比较这 4 个 SNP 位点等位基因和基因型在病例组和对照组中的频率, 结合遗传模式分析和单倍型分析, 研究 *LMP2* 和 *LMP7* 基因 SNP 多态性与 TB 的相关性。结果: 经 Bonferroni 校正后, 4 个 SNP 位点的等位基因及基因型频率在病例组和对照组中差异均无统计学意义 ($P > 0.0125$); 但在分层研究中, rs1351383 位点的 C 等位基因在肺外 TB 患者中的频率显著高于对照组 ($P = 0.010$, $OR = 1.377$, 95% CI 为 1.030 ~ 1.841), 加性遗传模式分析显示该位点基因型在病例组和对照组间频率的差异具有统计学意义 ($P = 0.008$, $OR = 1.520$, 95% CI 为 1.120 ~ 2.080); rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543 单倍型 C-G-G-G 在肺外 TB 患者中的频率显著高于对照组 ($P = 0.003$, $OR = 1.982$, 95% CI 为 1.246 ~ 3.154)。结论: 云南省汉族人群中 *LMP* 基因的多态位点 rs1351383 的 C 等位基因及其 rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543 单倍型 C-G-G-G 可能增加肺外 TB 的患病风险。

[关键词] 多态性, 单核苷酸; 低相对分子量蛋白酶体基因; 结核病; 云南汉族

[中图分类号] R394; R825.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388 (2020)05-0512-08

DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2020.05.003

Association of *LMP* Gene Polymorphisms with Tuberculosis of
Han Population in Yunnan Province

LIU Nannan¹, LIU Shuyuan¹, WANG Hui², ZHANG Xinwen¹, LI Chuanyin¹, SHI Li¹, ZHANG Shuqiong²

(1. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research and Development on Severe Infectious Diseases, Kunming 650118, Yunnan, China;
2. The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the association between *LMP2* and *LMP7* gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) and Tuberculosis (TB) of Han population in Yunnan. **Methods:** A total of 449 patients with TB (including 324 cases with pulmonary TB and 125 cases with extrapulmonary TB) and 367 healthy individuals of the Han people in Yunnan province were recruited in this study. SNaPshot genotyping was used to genotype the three SNPs of the *LMP2* genes: rs1351383 (T > G), rs17587 (C > T), rs2127675 (A > G), and rs2071543 (G > T) of the *LMP7* genes. The allelic and genotypic frequencies of the four SNPs in TB cases and the control group were compared using different inheritance models. Furthermore, the haplotype were constructed and analyzed. **Results:** After Bonferroni correction there was no difference between TB cases and the control group ($P > 0.0125$) in

* [基金项目] 国家自然科学基金项目 (31401063); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2016 - 12M - 2 - 001)
* * 通信作者 E-mail: 1357626082@qq.com

the allelic and genotypic frequencies of the four SNPs. However, the stratified study showed that the frequency of the C allele of rs1351383 in the group with extrapulmonary TB was significantly higher than that of the control group ($P=0.010$, $OR=1.377$, $95\% CI:1.030 \sim 1.841$), while the genotype difference was showed between the EPTB and TB cases in the analysis of additive genetic model ($P=0.008$, $OR=1.520$, $95\% CI:1.120 \sim 2.080$). The frequency of haplotype rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543: C-G-G-G was significantly higher in the group with extrapulmonary TB ($P=0.015$, $OR=1.982$, $95\% CI:1.246 \sim 3.154$, after *B.* correction) than that in the control group.

Conclusion: rs1351383-C in *LMP2* gene, as well as haplotype rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543: C-G-G-G may increase the susceptibility of extrapulmonary TB in Yunnan Han population.

[**Key words**] polymorphism, single nucleotide(SNP); low molecular weight proteasome(*LMP*) gene; tuberculosis (TB); han population of yunnan

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌引起的感染性疾病,是危害人类健康的主要传染病之一^[1]。据 WHO《2019 年全球结核报告》显示, TB 的患病率和死亡率一直高居不下。目前全球约有 25% 的人口感染了结核分枝杆菌,但只有 5% ~ 10% 的感染者会发展成为有临床症状的 TB 患者,表明 TB 的发生还与个体的遗传因素相关^[2-3],研究发现宿主遗传因素对 TB 的发生发展具有重要的作用。低相对分子量蛋白酶体(low molecular weight proteasome, LMP)又称为 β 蛋白酶体亚单位(proteasome subunit beta, PSMB),位于 6 号染色体 MHC-II 类基因座区域,由 LMP2(PSMB9)和 LMP7(PSMB8)组成^[4]。LMP2 和 LMP7 是蛋白酶体 β 亚基家族的成员,编码蛋白酶体复合物的催化亚基,参与内源性或外源性抗原的降解^[5]。LMP 可将抗原水解为合适的肽段,水解后的肽段经抗原相关转运体(TAP)转运后与 MHC I 类分子连接,表达于细胞表面供 CD8⁺ T 细胞识别^[6]。因此 LMP 基因位点的突变可能会导致 LMP 基因表达异常从而自身免疫应答。目前已有多项研究发现 LMP 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与感染性疾病^[7-8]、自身免疫性疾病^[9]和癌症^[10-13]相关。本研究选取 LMP2 基因的 3 个 SNP 位点 rs1351383、rs17587、rs2127675 和 LMP7 基因的 1 个 SNP 位点 rs2071543,并分析 LMP 基因多态性与云南汉族人群 TB 病的相关性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 样本收集

根据知情同意原则,选取 2018 - 2019 年在昆

明市第三人民医院就诊并确诊为 TB 的 449 例患者作为病例组。病例组的纳入标准:(1)国家肺 TB 诊断标准(W288 - 2017)标准,根据患者的临床表现、结核抗酸染色和影像学检查确诊为 TB;(2)无合并感染或其他疾病;(3)临床资料完整。根据我国 TB 分类标准(W2196 - 2017)将病例组再分为肺结核组和肺外结核组,肺 TB 指病变发生在肺、气管、支气管或胸膜等部位,肺外 TB 指病变发生在肺以外的部位;根据治疗史,将病例组再分为初治组和复治组。选取同期参加体检的 367 例健康人群作为对照组。对照组的纳入标准:(1)经痰涂片结核抗酸检查为阴性的个体;(2)既往无 TB 史;(3)无其他疾病;(4)临床资料完整。所有受试者均为居住于云南地区的无亲缘关系的汉族个体。

1.2 方法

1.2.1 样本 DNA 提取 采集研究对象静脉血 5 mL(EDTA 抗凝),使用全血基因组 DNA 提取试剂盒(QIAamp DNA Blood Mini Kit,德国 QIAGEN 公司,货号 51106)提取外周血基因组 DNA,超微量紫外可见分光光度计(Multiskan GO,美国 ThermoFisher Scientific 公司)检测 DNA 的浓度及纯度后于 -20 ℃ 保存备用。

1.2.2 LMP 基因 SNPs 位点的选择 结合文献报道和 Ensemble 数据库(<http://asia.ensembl.org/index.html>)查询,纳入在东亚人群最低等位基因频率 >0.1 的位点进行研究。

1.2.3 LMP 基因 SNP 检测 设计 SNP 位点特异性的扩增引物和延伸引物,扩增引物和延伸引物信息见表 1。扩增体系为模板 DNA (25 ng)、上下游引物 (10 μ mol/L) 各 2 μ L、TSINGKE 金牌 Mix 45 μ L,总反应体系 50 μ L。PCR 扩增反应条件: 98 ℃ 预变性 2 min, 98 ℃ 变性 10 s、60 ℃ 退火 10 s、

表 2 研究对象基本特征

Tab.2 Basic characteristics of the subjects		
组别	性别(男/女)	年龄/岁
对照组	182/185	44.55 ± 8.58
病例组	249/200	43.71 ± 15.99
肺 TB 组	190/134	45.24 ± 15.80
浸润型	80/65	45.82 ± 16.89
继发型	106/55	44.50 ± 14.80
空洞型	4/14	47.17 ± 15.99
肺外 TB 组	59/66	39.75 ± 15.86
淋巴结	7/6	36.31 ± 13.68
泌尿生殖道	7/24	40.48 ± 14.66
骨关节	13/11	41.58 ± 15.20
皮肤	1/4	42.20 ± 21.811
腹腔	8/6	41.00 ± 23.29
脑膜炎	8/0	34.13 ± 10.87
腹膜	1/1	20.50 ± 6.36
胸膜炎	0/1	47.00
多部位并发	8/9	39.53 ± 13.01
其它	6/4	42.60 ± 18.91
初治组	144/134	43.12 ± 16.31
复治组	105/66	44.68 ± 15.46

表 3 *LMP* 基因 4 个 SNPs 的位点信息

Tab.3 The information of 4 SNPs of <i>LMP</i> gene			
基因	SNP	位置	突变类型及位点
<i>LMP2</i>	rs1351383 (A > C)	chr6:32854492	内含子突变
	rs17587 (G > A)	chr6:32857313	错义突变 (Arg60His)
	rs2127675 (A > G)	chr6:32883073	3'侧翼区突变
<i>LMP7</i>	rs2071543 (G > T)	chr6:32843852	错义突变 (Gln49Lys)

2.3 等位基因和基因型频率

结果显示,4 个 SNP 位点的等位基因和基因型频率在病例组与对照组间比较,差异经 Bonferroni 校正后均无统计学意义($P>0.0125$)。见表 4。

2.4 遗传模式分析

共显性遗传模式、显性遗传模式、隐性遗传模式、超显性遗传模式和加性遗传模式分析结果显示:4 个 SNP 位点在其最优遗传模式下差异均无统计学意义($P>0.0125$)。见表 5。

2.5 *LMP* 基因 4 个 SNP 构建的单倍型分析

对 *LMP* 基因的 4 个 SNP 位点进行连锁不平衡分析,结果显示 4 个位点间存在强连锁($D'>0.8$),构建 rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543

表 4 病例组和对照组 *LMP* 基因的 4 个 SNP 位点的等位基因和基因型频率比较

Tab.4 The frequencies of alleles and genotypes of 4 SNPs of <i>LMP</i> gene in TB group and control group							
基因	SNP 位点	等位基因或 基因型	频率[$n(\%)$]		χ^2	P	OR(95% CI)
			对照组	病例组			
<i>LMP2</i>	rs1351383	A	459(0.625)	519(0.578)	3.777	0.052	1.219(0.998 ~ 1.448)
		C	275(0.375)	379(0.422)			
		AA	140(0.381)	151(0.336)	4.307	0.116	
		AC	179(0.488)	217(0.483)			
		CC	48(0.131)	81(0.180)			
	rs17587	G	562(0.766)	694(0.773)	0.117	0.733	0.960(0.762 ~ 1.211)
		A	172(0.234)	204(0.227)			
		GG	213(0.580)	265(0.590)	0.137	0.934	
		GA	136(0.371)	164(0.365)			
		AA	18(0.049)	20(0.045)			
	rs2127675	A	514(0.700)	590(0.657)	3.453	0.063	1.220(0.989 ~ 1.504)
		G	220(0.300)	308(0.343)			
		AA	180(0.490)	193(0.430)	3.478	0.176	
		AG	154(0.420)	204(0.454)			
		GG	33(0.090)	52(0.116)			
<i>LMP7</i>	rs2071543	G	597(0.813)	760(0.846)	3.134	0.077	0.791(0.610 ~ 1.026)
		T	137(0.187)	138(0.154)			
		GG	243(0.662)	321(0.715)	3.184	0.204	
		GT	111(0.302)	118(0.263)			
		TT	13(0.035)	10(0.022)			

注:经 Bonferroni 校正后,当 $P < 0.0125$ 时差异具有统计学意义。

表 5 病例组和对照组中 4 个 SNP 位点的遗传模式分析
Tab.5 Analysis of inheritance models of 4 SNPs in TB group and control group

基因	SNP 位点	遗传模式	基因型	频率[<i>n</i> (%)]		<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>
				对照组	病例组				
<i>LMP2</i>	rs1351383	共显性	A/A	140(0.381)	151(0.336)	1	0.110	1124.6	1138.7
			A/C	179(0.488)	217(0.483)	1.120(0.830~1.520)			
			C/C	48(0.131)	81(0.180)	1.560(1.020~2.390)			
		显性	A/A	140(0.381)	151(0.336)	1	0.180	1125.2	1134.6
			A/C-C/C	227(0.619)	298(0.664)	1.220(0.910~1.620)			
		隐性	A/A-A/C	319(0.869)	368(0.820)	1	0.052	1123.2	1132.6
			C/C	48(0.131)	81(0.180)	1.460(0.990~2.150)			
		超显性	A/A-C/C	188(0.512)	232(0.517)	1	0.900	1126.9	1136.4
			A/C	179(0.488)	217(0.483)	0.980(0.750~1.290)			
	rs17587	加性				1.220(1.000~1.490)	0.050	1123.1	1132.5
		共显性	G/G	213(0.580)	265(0.590)	1	0.930	1128.8	1142.9
			G/A	136(0.371)	164(0.365)	0.970(0.730~1.300)			
			A/A	18(0.049)	20(0.045)	0.890(0.460~1.730)			
		显性	G/G	213(0.580)	265(0.590)	1	0.780	1126.9	1136.3
			G/A-A/A	154(0.420)	184(0.410)	0.960(0.730~1.270)			
		隐性	G/G-G/A	349(0.951)	429(0.955)	1	0.760	1126.9	1136.3
			A/A	18(0.049)	20(0.045)	0.900(0.470~1.740)			
	rs2127675	超显性	G/G-A/A	231(0.629)	285(0.635)	1	0.880	1126.9	1136.3
			G/A	136(0.371)	164(0.365)	0.980(0.730~1.300)			
						0.960(0.760~1.210)	0.730	1126.8	1136.2
		加性							
		共显性	A/A	180(0.490)	193(0.430)	1	0.170	1125.5	1139.6
			G/A	154(0.420)	204(0.454)	1.240(0.920~1.650)			
			G/G	33(0.090)	52(0.116)	1.470(0.910~2.380)			
		显性	A/A	180(0.490)	193(0.430)	1	0.084	1124.0	1133.4
			G/A-G/G	187(0.510)	256(0.570)	1.280(0.970~1.680)			
		隐性	A/A-G/A	334(0.910)	397(0.884)	1	0.230	1125.5	1134.9
			G/G	33(0.090)	52(0.116)	1.330(0.840~2.100)			
		超显性	A/A-G/G	213(0.580)	245(0.546)	1	0.320	1126.0	1135.4
			G/A	154(0.420)	204(0.454)	1.150(0.870~1.520)			
		加性				1.220(0.990~1.510)	0.062	1123.5	1132.9
<i>LMP7</i>	rs2071543	共显性	G/G	243(0.662)	321(0.715)	1	0.200	1125.8	1139.9
			G/T	111(0.302)	118(0.263)	0.800(0.590~1.100)			
			T/T	13(0.035)	10(0.022)	0.580(0.250~1.350)			
		显性	G/G	243(0.662)	321(0.715)	1	0.100	1124.3	1133.7
			G/T-T/T	124(0.338)	128(0.285)	0.780(0.580~1.050)			
		隐性	G/G-G/T	354(0.965)	439(0.978)	1	0.260	1125.7	1135.1
			T/T	13(0.035)	10(0.022)	0.620(0.270~1.430)			
		超显性	G/G-T/T	256(0.698)	331(0.737)	1	0.210	1125.4	1134.8
			G/T	111(0.302)	118(0.263)	0.820(0.610~1.120)			
		加性				0.790(0.610~1.030)	0.077	1123.8	1133.2

注:加性遗传模式表示 TT×2+GT 的基因型与 GG 基因型进行比较(多态性位点如为 G>T 的变异),经 Bonferroni 校正后,设置 *P* <0.012 5 有统计学意义。

单倍型并分析频率 >3% 的单倍型在病例组 and 对照组中的分布差异,单倍型 C-G-G-G 在病例组中的频率显著高于对照组 ($P=0.004$, $OR=1.671$, 95% CI 为 $1.176\sim2.372$)。见表 6。

表 6 病例组和对照组 *LMP* 基因 4 个 SNP 位点单倍型频率比较

单倍型	频率[$n(\%)$]		χ^2	P	$OR(95\% CI)$
	对照组	病例组			
AGAG	313(0.427)	379(0.422)	0.218	0.641	0.954(0.782~1.163)
AGAT	132(0.179)	134(0.150)	3.061	0.080	0.791(0.607~1.029)
CAGG	160(0.218)	199(0.222)	0.002	0.963	1.006(0.794~1.274)
CGAG	59(0.081)	74(0.083)	0.002	0.966	1.008(0.706~1.440)
CGGG	52(0.070)	102(0.114)	8.364	0.004	1.671(1.176~2.372)

注:经 Bonferroni 校正后,当 $P<0.01$ 有统计学意义。

2.6 分层分析

将病例组又分为肺结核组、肺外结核组、初治组和复治组进行分层分析。运用逻辑回归模型校正性别和年龄差异后结果显示:rs1351383 的 C 等位基因在肺外结核组的频率显著高于对照组,2 组间等位基因频率分布具有统计学意义 ($P=0.010$, $OR=1.377$, 95% CI 为 $1.030\sim1.841$);在最优遗传模式——加性遗传模式下,rs1351383 的基因型分布差异具有统计学意义 ($P=0.008$, $OR=1.520$,

95% CI 为 $1.120\sim2.080$)。复治组与对照组、复治组与初治组的 4 个 SNP 等位基因和基因型频率差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 7。构建 *LMP2* 基因的单倍型分析结果显示:rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543 单倍型 C-G-G-G 在肺外结核组中的频率(0.131)显著高于对照组中的频率(0.070) ($P=0.003$, $OR=1.982$, 95% CI 为 $1.246\sim3.154$),经 Bonferroni 校正后,差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 7 肺外结核组和对照组中 rs1351383 的等位基因、基因型频率比较

Tab.7 The frequencies of alleles and genotypes of rs1351383 in EPTB group and control group							
项目	等位基因 或基因型	频率[$n(\%)$]		P	$OR(95\% CI)$	AIC	BIC
		对照组	肺外结核组				
等位基因	A	459(0.625)	137(0.548)	0.010	1.377(1.030~1.841)		
	C	275(0.375)	113(0.452)				
共显性	AA	140(0.381)	36(0.288)	0.028	1	542.3	563.3
	AC	179(0.488)	65(0.520)		1.440(0.900~2.310)		
	CC	48(0.131)	24(0.192)		2.360(1.260~4.450)		
显性	A/A	140(0.381)	36(0.288)	0.034	1	542.9	559.7
	A/C-C/C	227(0.619)	89(0.712)		1.610(1.030~2.530)		
隐性	A/A-A/C	319(0.869)	101(0.808)	0.028	1	542.6	559.4
	C/C	48(0.131)	24(0.192)		1.900(1.080~3.320)		
超显性	A/A-C/C	188(0.512)	60(0.480)	0.650	1	547.2	564.0
	A/C	179(0.488)	65(0.520)		1.100(0.730~1.670)		
加性				0.008	1.520(1.120~2.080)	540.3	557.1

注:经 Bonferroni 校正后,当 $P<0.0125$ 有统计学意义。

3 讨论

LMP 是 1982 年 Monaco 在分析鼠 MHC-II 类分子的免疫沉淀复合物时得到的产物,因其分子量较 MHC-I、II 类分子低而得名^[16]。基因敲除小鼠实验证明了 *LMP2* 和 *LMP7* 的作用,在 *LMP2* 基因

突变小鼠的 CD8⁺T 淋巴细胞水平降低至野生型小鼠的 60%~70%^[17];在 *LMP7* 基因敲除小鼠中,细胞表面 MHC I 类分子的表达水平适度降低至正常水平的 55%~90%^[18]。这些结果均表明 *LMP* 在抗原提呈过程中起着重要作用,*LMP* 可以识别细胞内感染,降解内源性抗原肽,产生合适的 C-端氨基酸残基^[5],并通过 MHC I 类分子和细胞毒性

T 淋巴细胞在人体免疫监测中发挥关键作用,因此 *LMP* 基因多态性可能会影响其自身功能的完整性,从而影响抗原的加工提呈,最终导致疾病的发生^[19]。

有研究发现 *LMP* 基因多态性与 TB 的发生发展具有关联性,因此,本研究对 *LMP* 基因 4 个 SNP 位点的多态性与云南汉族人群 TB 病的发生发展的相关性进行研究,结果发现 4 个 SNP 位点的等位基因及基因型频率在病例组和对照组中的差异均无统计学意义,进行分层分析时发现,rs1351383 的 C 等位基因频率在肺外结核组中的频率显著高于对照组,在加性遗传模式下携带 rs1351383 的 C 等位基因的有增加患肺外 TB 发生风险的趋势。进一步的单倍型分析显示 rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543 单倍型 C-G-G-G 在病例组、肺外结核组中的频率均显著高于对照组。有研究报道,rs1351383 的 CC 基因型显著增加了黑色素瘤的患病风险(CC vs AA: $P = 1.93 \times 10^{-3}$, $OR = 1.590$, 95% CI 为 1.190 ~ 2.120), rs1351383 可能参与并影响转录因子的结合和 *LMP2* 基因的表达,从而影响黑色素瘤的易感性^[20]。Wang 等^[21]在黎族人群肺 TB 的研究显示:rs2071543 的 AA ($P = 0.002$, $OR = 3.770$, 95% CI 为 1.600 ~ 8.890) 和 AC ($P = 0.0001$, $OR = 2.970$, 95% CI 为 1.800 ~ 4.900) 是肺 TB 发生的风险性因素。在 rs2071543 与癌症风险相关性的荟萃分析中发现 AA 基因型的个体比具有 CC 基因型的个体患癌症的风险高 2.6 倍(AA vs CC: $P = 0.001$, $OR = 2.602$, 95% CI 为 1.780 ~ 0.803),并在亚洲人群中观察到罹患癌症风险显著增加,但在白种人群中未发现 rs2071543 与癌症的相关性^[13]。rs17587 的多态性可影响 *LMP2* 基因的功能也在青少年高血压、多发性硬化症、糖尿病和结核杆菌感染的研究中均有报道^[20]。*LMP* 在抗原提呈过程中发挥着重要作用,*LMP* 基因突变将导致 MHC I 类分子不能负载抗原肽,使 MHC I 类分子表达下调^[4]。已知 *LMP2* 基因 rs17587 和 *LMP7* 基因 rs2071543 是错义突变位点,研究表明 rs17587 和 rs2071543 的多态性会导致 *LMP* 的功能改变,从而削弱抗原加工能力,使细胞表面 MHC I 类分子和细胞毒性 T 淋巴细胞的表达水平降低,影响自身免疫应答导致机体免疫监测失败进而影响机体对疾病的易感性^[12,19],因此 *LMP* 的异常表达会导致多种疾病和恶性肿瘤的发生。但本研究中未发现 rs17587 和 rs2071543 的基

因型与 TB 病相关。造成上述各研究结果差异的原因可能是多态性位点的等位基因频率在不同人群中的分布差异所导致,也可能与纳入研究的样本量或疾病类型有关。

综上所述,云南汉族人群中 *LMP2* 基因的 rs1351383-C 等位基因及其构建的单倍型 rs1351383-rs17587-rs2127675-rs2071543 单倍型 C-G-G-G 可能增加肺外 TB 的患病风险。进一步扩大样本量研究及功能验证,将为 TB 病的治疗及预后提供新的依据。

4 参考文献

- [1] FURIN J, COX H, PAI M. Tuberculosis[J]. The Lancet, 2019, 393(10181): 1642 - 1656.
- [2] SCHURR E. Is susceptibility to tuberculosis acquired or inherited[J]. Journal of Internal Medicine, 2007, 261(2): 106 - 111.
- [3] ABEL L, EL-BAGHDADI J, BOUSFIHA A A, et al. Human genetics of tuberculosis: A long and winding road[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369(1645): 20130428.
- [4] 李彤,刘城秀,姚宇峰,等. 云南汉族人群 *LMP* 基因多态性与丙型肝炎病毒慢性感染的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(6): 806 - 810.
- [5] 刘舒媛,李传印,李盈甫,等. *LMP2* 基因多态性与云南汉族人群非小细胞肺癌的发生发展的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(1): 15 - 20.
- [6] NEEFJES J, JONGSMA M L M, PAUL P, et al. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation[J]. Nature Reviews Immunology, 2011, 11(12): 823 - 836.
- [7] HUANG P, DONG L, LU X M, et al. Genetic variants in antigen presentation-related genes influence susceptibility to hepatitis C virus and viral clearance: A case control study[J]. BMC Infectious Diseases, 2014, 14(1): 716.
- [8] ZANG F, YAO Y N, LIU M, et al. The association of *LMP7* and *TAP2* gene polymorphisms with treatment response to interferon/ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(6): 1983 - 1990.
- [9] HAROON N, MAKSYMOWYCH W P, RAHMAN P, et al. Radiographic severity of ankylosing spondylitis is associated with polymorphism of the large multifunctional peptidase 2 gene in the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada cohort[J]. Arthritis & Rheumatism, 2012, 64(4): 1119 - 1126.

- [10] MA X, YANG C, TANG R, et al. Association between LMP2 and LMP7 gene polymorphisms and the risk of gastric cancer: A case-control study[J]. *Oncology Letters*, 2015, 10(1): 509–517.
- [11] WU Y, LIU D F, ZHANG J J, et al. Association between LMP2/LMP7 genetic variability and cancer susceptibility, especially among Asians: evidence from a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (37): 62445–62453.
- [12] SONG L, MA N N, HAN L, et al. Association between LMP2/LMP7 genetic variability and the metastasis risk of ovarian cancer in Chinese women in Beijing[J]. *Human Immunology*, 2014, 75(3): 239–244.
- [13] MANDAL R K, DAR S A, JAWED A, et al. Impact of LMP7 (rs2071543) gene polymorphism in increasing cancer risk: evidence from a meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (5): 6572–6585.
- [14] SHI Y Y, HE L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. *Cell Res*, 2005, 15(2): 97–98.
- [15] SOLE X, GUINO E, VALLS J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies[J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(15): 1928–1929.
- [16] 王丹妹,莫燕娜,吉丽敏,等. *LMP* 基因多态性与疾病相关性的研究现状[J]. *中华全科医学*, 2010(8): 1033–1035.
- [17] VAN KAER L, ASHTON-RICKARDT P G, EICHELBERGER M, et al. Altered peptidase and viral-specific T cell response in LMP2 mutant mice [J]. *Immunity*, 1994, 1(7): 533–541.
- [18] YORK I A, ROCK K L. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex[J]. *Annual Review of Immunology*, 1996, 14 (1): 369–396.
- [19] LV Y, YAN B, YANG H L, et al. LMP2/LMP7 gene variant: A risk factor for intestinal *Mycobacterium tuberculosis* infection in the Chinese population[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 26 (7): 1145–1150.
- [20] QIAN J, LIU H L, WEI S, et al. Association between putative functional variants in the PSMB9 gene and risk of melanoma - re-analysis of published melanoma genome-wide association studies[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2013, 26(3): 392–401.
- [21] WANG D M, ZHOU Y, JI L M, et al. Association of LMP/TAP gene polymorphisms with tuberculosis susceptibility in Li population in China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33051.

(2020-03-07 收稿,2020-05-15 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森