

论著·临床研究

疫区人群树突状细胞 CD209 启动子多态性及其与登革病毒感染的相关性分析

刘引¹, 李波^{2△}, 程航³

(1. 陆军军医大学第一附属医院军人门诊, 重庆 400000; 2. 重庆三峡中心医院检验科, 重庆 404000; 3. 深圳市南山区人民医院感染管理科, 广东深圳 518052)

摘要:目的 以深圳疫区人群为研究对象, 分析 CD209 启动子(-139、-336)多态性与登革病毒(DENV)感染之间的相关性。方法 收集疫区 DENV 感染者及健康对照者的抗凝血标本, 提取血液基因组 DNA, PCR 扩增 CD209 启动子区基因判断, 采用 Spe I 酶切、错配 PCR 及 DNA 测序等方法对-139 及-336 位点的多态性进行分析, 采用 Fisher's 检验分别计算 CD209 -139 位点及-336 位点不同基因型及等位基因型与 DENV 感染的相关性。结果 以深圳市人群为对象, 登革病毒感染者在 CD209 启动子-139 位点出现 A 等位基因的频率为 74.5%(76/102), 显著高于健康人群(43.8%, 89/203), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示疫区人群 CD209 -139A 与 DENV 感染明显相关($OR = 1.659, 95\%CI: 1.017 \sim 2.706, P < 0.05$); -336 基因多态性则与 DENV 易感性没有显著相关性。结论 疫区人群 CD209 启动子-139A 可能会增加 DENV 易感性。

关键词:登革病毒; 树突状细胞; CD209; 启动子多态性; 易感性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.024

中图法分类号:R181.34, R372, R378.11

文章编号:1673-4130(2018)16-2022-05

文献标识码:A

Analysis of polymorphism of CD209 promoter in dendritic cells and its association with dengue virus infection in epidemic areas

LIU Yin¹, LI Bo^{2△}, CHEN Hang³

(1. Military Clinic, the First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Three Gorges Central Hospital of Chongqing, Chongqing 404000, China; 3. Infection Management Department, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

Abstract: Objective To elucidate the correlations between promoter polymorphisms (-139 and -336 sites) of human dendritic cell CD209 and Dengue virus infection among the people in Shenzhen epidemic area.

Methods Blood samples of both DENV infected patients and healthy controls were collected, from which the genome DNA was extracted. Partial sequences of CD209 promoter region were amplified by PCR, and the polymorphisms of -139 and -336 sites were analyzed by Spe I digestion, error-prone PCR or DNA sequencing. Finally, analysis of correlations between CD209 promoter polymorphisms and DENV infection was performed by Fisher's exact test. **Results** Among the people in Shenzhen epidemic area, the -139A allele had a frequency of 74.5% (76/102) in individuals with DENV infection, which was significantly higher than that in healthy controls (43.8%, 89/203), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), suggesting a strong association between CD209/-139A and the risk of DENV infection ($OR = 1.659, 95\%CI: 1.017 - 2.706$). -336 genetic polymorphisms were not significantly correlated with DENV susceptibility. **Conclusion** CD209/-139A was strongly associated with DENV susceptibility among the people in epidemic area.

Key words: dengue virus; dendritic cell; CD209; promoter polymorphisms; susceptibility

登革病毒(DENV)是一种重要的蚊媒传播病原, 广东、海南等省为 DENV 感染疫区^[2]。DENV 在人体每年造成全世界超过 3.9 亿人次感染^[1], 我国南方如 体的靶细胞众多, 如树突状细胞(DC)、巨噬细胞、肝细

作者简介:刘引,女,主管检验技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者,E-mail:893033283@qq.com。

本文引用格式:刘引,李波,程航.疫区人群树突状细胞 CD209 启动子多态性及其与登革病毒感染的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(16):2022-2025.

胞及血管内皮细胞等都可被感染^[3-5],其中 DC 是 DENV 感染人体后最先接触的靶细胞^[6]。因此,研究 DENV 与 DC 的相互作用及其影响因素具有重要的临床意义。DC 特异性 C 型凝集素(DC-SIGN),又称 CD209,是位于 DC 表面的一种 II 型跨膜糖蛋白,该分子在介导多种病原体感染 DC 的过程中发挥重要作用,亦是 DENV 感染 DC 的主要受体^[7]。研究显示,CD209 基因启动子多态性能在一定程度上可影响 DENV 的感染性,但是相关的研究报道较少,尚未见以中国人群为对象开展研究的报道。本研究通过采集 2014 年登革热流行期间深圳地区 DENV 感染者的外周血样本,提取基因组 DNA,检测 CD209 基因启动子区域-139 及-336 位点的多态性,并与该地区健康人群进行比较分析,开展基于疫区人群的 CD209 启动子多态性与 DENV 易感性的相关研究,为进一步研究 DENV 感染机制提供新的切入点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 700 例健康人外周血标本来源于深圳市南山区人民医院,主要为健康体检者。102 例 DENV 感染者外周血标本也来源于深圳市南山区人民医院,于 2014 年登革热流行期间收集。

1.2 方法

1.2.1 人外周血基因组提取 收集 DENV 感染者及健康对照者的抗凝血标本,利用全血基因组 DNA 提取试剂盒(北京赛百盛)进行血液基因组提取:取 3 mL 全血离心收集血细胞沉淀;加入 TE 缓冲液重悬细胞并加入 GN 结合液后轻柔颠倒混匀;混合液加入纯化柱,静置 5 min 后离心;漂洗液洗涤柱 3 次后用 100 μ L 灭菌超纯水洗脱基因组 DNA,冻存于-40 $^{\circ}$ C 待检测。

1.2.2 CD209 基因的扩增 根据 NCBI 公布的人 DC-SIGN 编码基因 CD209 序列设计引物,使扩增片段包含 CD209 启动子-139 和-336 位点。上游引物(P1):5'-CAA AAA TGA GGA CAG CAG CA-3';下游引物(P2):5'-GCA GTC TTG GTT CCT TGG AG-3'。扩增反应参数为:94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min;94 $^{\circ}$ C, 30 s;62.5 $^{\circ}$ C, 30 s;72 $^{\circ}$ C, 30 s;30 个循环后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min;产物于 1.6% 琼脂糖凝胶电泳上检测目的条带扩增结果,并切胶回收目的条带(457 bp),冻存于-40 $^{\circ}$ C 待检测。

1.2.3 CD209 启动子-139 位点及-336 位点多态性的分析

1.2.3.1 酶切分析 CD209 启动子-139 位点及其上游 5 个碱基序列为 TGATCA(G),当该位点为 A 时, TGATCA 恰好为 Spe I 酶识别位点,可被切开;当该位点为 G 时, TGATCG 无法被 Spe I 酶识别切开。

取上述切胶回收的 CD209 扩增片段,利用 Spe I 酶切鉴定-139 位点多态性:37 $^{\circ}$ C 反应 2 h 后,产物于 1.6% 琼脂糖凝胶电泳上观察酶切条带结果。若电泳结果为 1 条带(457 bp),则-139 位点为 G/G 纯合子;若为 2 条带(285 bp、172bp),则-139 位点为 A/A 纯合子;若为 3 条带,则-139 位点为 A/G 杂合子。

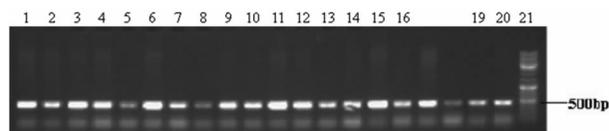
1.2.3.2 错配 PCR 分析 引物 3'-端的第 1 个碱基对 PCP 扩增的效率有显著影响,针对 CD209 启动子-336 位点多态性,利用错配 PCR 进行分析:上游引物统一为 P1(序列同前);下游引物分别为 P3-A(5'-CCT CCA CTA GGG CAA GGA TA-3')和 P3-G(5'-CCT CCA CTA GGG CAA GGA TG-3');产物于 1.6% 琼脂糖凝胶电泳上检测目的条带扩增结果。若-336 位点为 A/A 纯合子,当且仅当下游引物为 P3-A 时,可扩增获得特异性片段(110 bp);反之,若-336 位点为 G/G 纯合子,则使用 P3-G 为下游引物时能扩增获得特异性片段;若-336 位点为 A/G 杂合子,则 2 条下游引物均能扩增获得特异性片段。

1.2.3.3 DNA 测序 部分健康人标本(100 例)及全部 DENV 感染者标本的 CD209 扩增片段经纯化后送英潍捷基公司进行 DNA 测序分析。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad 5 统计软件,利用 Fisher's 检验进行统计学分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD209 启动子区基因片段的 PCR 扩增结果 700 例健康人外周血基因组 DNA 经 PCR 扩增,成功获得扩增结果 605 例,部分结果如图 1 所示,其余 95 例扩增效果不佳。102 例 DENV 感染者血液基因组 DNA 经 PCR 扩增均成功获得目的条带。

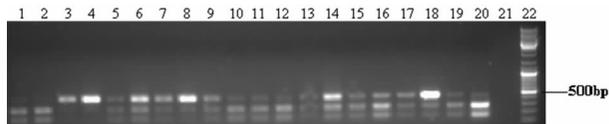


注:泳道 1~20 为 20 例健康对照者血液基因组样本 PCR 扩增结果;泳道 21 为 DNA Marker

图 1 20 例样本 PCR 扩增 CD209 启动子区基因片段的电泳结果

2.2 CD209 启动子-139 位点多态性分析 利用 Spe I 酶切鉴定-139 位点多态性,605 例健康人标本经 Spe I 酶切后,部分电泳结果显示见图 2。经分析,-139 位为 A/A 者有 280 例,-139 位为 G/G 者有 86 例,-139 位为 A/G 杂合子者有 239 例。随机抽取其中 100 例健康人群 CD209 扩增片段样本进行 DNA 测序验证,结果表明,-139A/A 为 45 例,-139G/G 为 10 例,-139A/G 为 45 例。部分测序结果,可见 A/A 纯合子,G/G 纯合子及 A/G 杂合子存在。该 100 例样

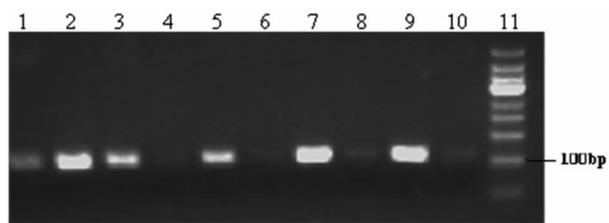
本经 Spe I 酶鉴定后结果为: -139A/A 为 46 例(与测序结果符合率为 97.8%), -139G/G 为 12 例(与测序结果符合率为 83.3%), -139A/G 为 42 例与测序结果符合率为 93.3%)。Spe I 酶切鉴定与 DNA 测序相比,虽简单易行,但仍存在一定错误率,故全部 102 例感染者标本的 PCR 扩增产物均经采用 DNA 测序分析,结果为: -139A/A 为 76 例, -139G/G 为 6 例, -139A/G 为 20 例。



注:泳道 1~20 为 20 例样本 CD209 扩增片段 Spe I 酶切结果;泳道 21 为空白对照;泳道 22 为 DNA Marker

图 2 20 例健康者样本 PCR 产物的 Spe I 单酶切电泳结果

2.3 CD209 启动子 -336 位点多态性分析 以已进行 CD209 扩增片段测序的 100 例健康样本及随机挑选的另 200 例健康标本为模板,利用错配 PCR 进行 CD209 启动子 -336 位点多态性检测。结果 203 例健康人标本的错配 PCR 电泳结果可明确辨识(见图 3): -336 A/A 为 154 例, -336G/G 为 6 例, -336A/G 为 43 例。其中,100 例已测序样本的错配 PCR 结果为: -336A/A 为 91 例(与测序结果符合率为 97.8%), -336G/G 为 1 例(与测序结果吻合率为 100%), -336A/G 为 8 例(与测序结果符合率为 80%)。全部 102 名 DENV 感染者标本的扩增产物经测序鉴定: -336A/A 为 82 例, -336G/G 为 2 例, -336A/G 为 18 例(图 3)。



注:1 为 -336G/G 样本经 P1+P3A 扩增;2 为 -336G/G 样本经 P1+P3G 扩增;3,5,7,9 为 -336A/A 样本经 P1+P3A 扩增;4,6,8,10 为 -336A/A 样本经 P1+P3G 扩增;泳道 11 为 DNA Marker

图 3 CD209 基因 -336 位点错配 PCR 扩增电泳结果

2.4 CD209 启动子 -139、-336 位点多态性与 DENV 感染的相关性分析 经 Spe I 酶切、错配 PCR 及测序分析能明确鉴定出 203 例健康人及 102 例 DENV 感染者的 CD209 启动子 -139、-336 位点多态性。进一步计算出 2 组人群中 G 等位基因与 A 等位基因的数目及频率,计算结果如表 1 所示。运用 Fisher's 检验分别计算 -139 及 -336 位点不同基因型及等位基因型与 DENV 感染率的相关性。结果表明,以深圳疫区人群为对象,DENV 感染者在 CD209

启动子 -139 位点出现 A 等位基因的频率为 74.5% (76/102),显著高于健康人群(63.8%, 259/406),差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 -139A 可能会增加 DENV 的易感性($OR = 1.659, 95\% CI: 1.017 \sim 2.706, P < 0.05$); -336 基因多态性则与 DENV 易感性没有显著相关性,尽管病毒感染者 -336 出现 A 等位基因的频率高于健康对照,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 DENV 感染者及健康对照 CD209 启动子 (-139、-336) 多态性分析[n(%)]

位点	基因型/ 等位基因	DENV 感染者 (n=102)	健康对照 (n=203)
-139 位	A/A	76 (74.5)	89 (43.8)
	A/G	20 (19.6)	81 (39.9)
	G/G	6 (5.9)	33 (16.3)
-336 位	A/A	82 (79.4)	154 (75.8)
	A/G	18 (17.6)	43 (21.2)
	G/G	2 (2.0)	6 (3.0)

3 讨论

DENV 是一种重要的蚊媒传播病毒,该病毒在全球超过 100 个国家流行,我国南方诸省是 DENV 的流行疫区。近年来,我国广东、河南及台湾等省先后暴发 DENV 感染^[8-10],DENV 疫情仍不容忽视。DENV 主要通过伊蚊叮咬传播,病毒在叮咬局部首先感染 DC,但病毒感染的具体机制仍有待阐明。20 世纪初,科研人员首次证实了 DC 表面的 CD209 分子通过识别 DENV 表面 E 蛋白的糖基化位点,介导病毒的吸附并触发细胞对病毒的胞吞作用^[11],为深入探究病毒-宿主相互作用的机制奠定了基础。2005 年,日本科学家首次报道 CD209 基因的启动子区域 -336 位点多态性可能与 DENV 的感染有关,该研究以巴西人群为研究对象,发现 -336 位点为 G 时对 DENV 具有一定的抵抗作用^[12]。2013 年,ALAGARASU 等^[13]在印度人群中开展的调研结果表明 CD209 启动子 -336 位点多态性与 DENV 易感性无显著相关性,但其报告同时指出 -139G 作为风险基因型更易在感染人群中被检出。同年,以巴西人群为对象开展的研究表明 CD209 启动子 -336G 为保护基因型^[14]。上述研究表明,CD209 分子作为 DENV 感染 DC 的重要受体,其基因启动子区域特定位点的多态性能显著影响病毒的感染率,但基因多态性与病毒感染的相关性因人而异。目前,仍然未见以中国人群为对象开展的相关性分析,明确我国人群 CD209 启动子多态性与 DENV 感染的相关情况对进一步发掘病毒-宿主相互作用的影响因素具有重要实际意义。

为分析我国人群的 CD209 启动子多态性对 DENV 感染的影响,本研究从具有“移居之城”的深圳某综合医院收集了 102 例 DENV 感染者血液样本,同期收集了 700 例健康血标本作对照,提取基因组 DNA 并分别进行 CD209 片段的 PCR 扩增,扩增产物利用 Spe I 酶切、错配 PCR 和 DNA 测序 3 种方法检测 CD209 启动子(-139、-336)多态性。基于人 CD209 基因-139 位点的特殊性,该位点多态性分析首先利用 Spe I 酶切进行,结果 605 例健康人标本的 PCR 扩增产物均可通过酶切区分,成功率 100%,与随机抽取的 100 例样本进行 DNA 测序后比较,符合率 90%以上。对于 CD209 基因-336 位点多态性,本研究利用错配 PCR 对 300 例健康对照标本进行了分析,结果仅 203 例能够明确区分,分析成功率为 67.7%(203/300)。限制性酶切和错配 PCR 均为分析基因多态性的常用方法,具有快速、低廉、无需外寄标本等优点,但影响分析成功率的因素较多。随着 DNA 测序技术的发展和成本的降低,测序分析或基因组扫描已经成为分析基因多态性的重要手段,准确性高,可作为参考方法。本研究的 102 例临床感染标本的 CD209 多态性均采用 DNA 测序进行分析。通过与已报道的国外人群的 CD209 启动子多态性进行比较,发现我国登革热疫区人群 CD209 启动子基因型与国外人群的基因型具有显著差异。在 CD209 启动子-139 位点,我国疫区人群与泰国人群的基因多态性相近,更易出现 A 等位基因,概率分别为 74.5%和 68.7%,显著高于巴西人群(40.6%)和印度人群(51.9%)。在-336 位点,中国人群(75.8%)、巴西人群(70.3%)出现 A 等位基因的概率相似,显著低于泰国人群(89.6%)及印度人群(84.1%)^[12-14]。上述比较再次验证了人 CD209 启动子多态性具有地域特异性。

本研究分析结果表明,在中国人群中,CD209 启动子-139 位点多态性与 DENV 感染显著相关,DENV 感染者在该位点更易出现 A 等位基因,提示-139A 可能为我国 DENV 感染的风险基因型。这之前国外的报道有一定差异。2005 年,1 项基于泰国人群的研究表明 CD209 启动子-139 位点多态性与 DENV 感染没有显著相关性^[12]。2013 年,ALAGARASU 等^[13]以印度人群为对象开展的研究则表明-139A 为保护基因型。造成上述地域差异性的原因可能在于 CD209 启动子区域存在多个多态性位点,不同地域的人群在长期进化过程中因选择压力不同而进化出截然不同的基因型,DENV 易感性可能受到多个位点的协同调控,反映到某一特定位点时即出现了上述“矛盾现象”。在 CD209 启动子区域的众多多态性位点中,本研究仅进行了-139 及-336 位点多态

性与 DENV 感染的相关性研究,其主要原因在于前人关于 CD209 启动子多态性与 DENV 感染的研究中大多聚焦到这 2 个位点;此外,在其他疾病感染(HIV-1、SARS、肺结核等)的研究中这 2 个位点多态性也多有报道^[15-17]。因此,在 CD209 启动子区域的众多单核苷酸多态性位点中,-139 及-336 位点可能具有较为特殊的功能,但其具体机制还有待进一步阐明。

4 结 论

本研究首次调查分析了中国登革热疫区人群 CD209 启动子-139 及-336 位点多态性与 DENV 感染的相关性,并发现-139A 可能是我国疫区 DENV 感染的易感基因型,为进一步探索 DENV 感染机制提供了实验依据。

参考文献

- [1] BHATT S, GETHING P W, BRADY O J, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. *Nature*, 2013, 496(7446):504-507.
- [2] YANG J, ZOU L, YANG Y, et al. Superficial vimentin mediates DENV-2 infection of vascular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38372.
- [3] HUERRE M R, LAN N T, MARIANNEAU P, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children[J]. *Virchows Arch*, 2001, 438(2):107-115.
- [4] JESSIE K, FONG M Y, DEVI S, et al. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(8):1411-1418.
- [5] SALAZAR M I, DEL ANGEL R M, LANZ-MENDOZA H, et al. The role of cell proteins in dengue virus infection[J]. *J Proteomics*, 2014, 111(SI):6-15.
- [6] WU S J, GROUARD-VOGEL G, SUN W, et al. Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection[J]. *Nat Med*, 2000, 6(7):816-820.
- [7] NAVARRO-SANCHEZ E, ALTMeyer R, AMARA A, et al. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses[J]. *EMBO Rep*, 2003, 4(7):723-728.
- [8] WANG S F, WANG W H, CHANG K, et al. Severe dengue fever outbreak in Taiwan[J]. *Am J Trop Med Hygiene*, 2016, 94(1):193-197.
- [9] HUANG L, LUO X, SHAO J, et al. Epidemiology and characteristics of the dengue outbreak in Guangdong, Southern China, in 2014[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(2):269-277.
- [10] HUANG X Y, MA H X, WANG H F, et al. Outbreak of dengue fever in central China, 2013[J]. (下转第 2029 页)

目前,CEA 在临床上已作为诊断消化系统肿瘤的一种常规辅助指标。CEA 含量在消化系统患者异常增高,尤其以结直肠癌 CEA 升高最为明显^[12]。CA72-4 是常见的一种胃肠道肿瘤标志物,且是一种高分子质量的黏蛋白分子^[13]。有学者研究报道显示,CA72-4 在消化道恶性肿瘤中含量明显上升^[14]。本文研究结果表明,观察组血清 CA19-9、AFP、CEA、CA72-4 含量和阳性率均高于良性组和对照组,说明老年消化系统恶性肿瘤血清 CA19-9、AFP、CEA、CA72-4 含量明显上升,且阳性率高。

4 结 论

肿瘤标志物 CA19-9、AFP、CEA 及 CA72-4 联合诊断老年消化系统恶性肿瘤具有重要研究价值,联合诊断具有较高灵敏度和特异度。

参考文献

- [1] ZUO C H, SHENG X Y, MA M, et al. ISG15 in the tumorigenesis and treatment of cancer: An emerging role in malignancies of the digestive system [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):74393-74409.
- [2] CHEN W Q, HU L, CHEN G X, et al. Role of microRNA-7 in digestive system malignancy [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(1):121-127.
- [3] 陆飞国,黄振鹏,梁健,等. 肿瘤标志物在消化系统恶性肿瘤诊断中的应用研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(3):174-176.
- [4] 余安运,陶丹,刘夏炎,等. 肿瘤标志物在消化系统肿瘤早期诊断中的应用 [J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(6):133-135, 139.
- [5] 宋霞,陈涛,王一萍,等. TSGF、AFP、CEA、CA199、CA50

联合检测对消化道恶性肿瘤早期诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 20(1):118-120.

- [6] 林美群,朱薪燕. C 反应蛋白联合各血清肿瘤标志物检测在老年消化系统肿瘤诊断中的价值 [J]. *实用医技杂志*, 2017, 24(4):357-359.
- [7] 张媛,陶劲. 消化系统恶性肿瘤的临床研究 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(23):197-198.
- [8] 李争,李强,肖强. 甲胎蛋白、癌胚抗原和糖链抗原 19-9 联合检测诊断消化系统恶性肿瘤的价值分析 [J]. *癌症进展*, 2017, 15(4):432-434.
- [9] 梁朝霞,马小波,徐庆雷,等. 不同血清肿瘤标志物联合检测在消化道恶性肿瘤中的诊断价值 [J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(6):888-889, 890.
- [10] 李丽坤,邱雅南,赵可,等. 血清 AFP、CA199、CA125 检测在消化系统肿瘤诊断中的应用 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(1):144-145.
- [11] 潘桂兰,黄春红. 血清相关肿瘤标记物联合检测对消化道恶性肿瘤的临床价值研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(11):1537-1539.
- [12] 刘文斌,徐芙花. 联合检测 CA-199、CA-125、CEA 对消化道恶性肿瘤诊断的临床应用价值 [J]. *医药前沿*, 2016, 6(24):172-173.
- [13] 刘兰凤,田斌,刘海燕,等. 肿瘤标志物 CEA、AFP、CA19-9 和 CA72-4 的检测在消化系统恶性肿瘤中的应用 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(5):596-597.
- [14] 王梦啸,孙洁,周云. CEA、AFP、CA50 和 CA72-4 在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 14(8):1352-1354.

(收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-03-04)

(上接第 2025 页)

- Biomed Environ Sci*, 2014, 27(11):894-897.
- [11] SVAJGER U, ANDERLUH M, JERAS M, et al. C-type lectin DC-SIGN: An adhesion, signalling and antigen-uptake molecule that guides dendritic cells in immunity [J]. *Cell Signal*, 2010, 22(10):1397-1405.
 - [12] SAKUNTABHAI A, TURBPAIBOON C, CASADOMONT I, et al. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(5):507-513.
 - [13] ALAGARASU K, DAMLE I M, BACHAL R V, et al. Association of promoter region polymorphisms of CD209 gene with clinical outcomes of dengue virus infection in Western India [J]. *Infect Genet Evol*, 2013, 17:239-242.
 - [14] XAVIER-CARVALHO C, GIBSON G, BRASIL P, et al. Single nucleotide polymorphisms in candidate genes and dengue severity in children: a case-control, functional and

meta-analysis study [J]. *Infect Genet Evol*, 2013, 20:197-205.

- [15] KOIZUMI Y, KAGEYAMA S, FUJIYAMA Y, et al. RANTES-28G delays and DC-SIGN-139C enhances AIDS progression in HIV type 1-infected Japanese individuals [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23(5):713-719.
- [16] CHAN K Y, XU M S, CHING J C, et al. CD209 (DC-SIGN)-336A > G promoter polymorphism and severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Chinese [J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(7):702-707.
- [17] MIAO R, LI J, SUN Z, et al. Association between the CD209 promoter-336A/G polymorphism and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis [J]. *Respirology*, 2012, 17(5):847-853.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-04-04)