

et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(20): e84-e87.

[21] 崔文, 高继发, 王旭, 等. neu 癌基因在人类甲状腺癌中表达的研究[J]. 济宁医学院学报, 2003, 26(1): 1-3.

[22] CIOBANU APOSTOL D, CĂRUNTU I D, LOZNEANU L, et al. HER-2 ÷ neu expression in different histological subtypes of papillary thyroid carcinoma[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(2): 439-444.

[23] WISEMAN S M, GRIFFITH O L, GOWN A, et al. Immunophenotyping of thyroid tumors identifies molecular markers altered during transformation of differentiated into anaplastic carcinoma[J]. Am J Surg, 2011, 201(5): 580-586.

[24] ZIARI K, SANJARI M, SAFAVI M. Immunohistochemical evaluation of  $\beta$ -catenin marker in papillary thyroid cancer: clinicopathologic significance[J]. Iran J Pathol, 2018, 13(2): 151-156.

[25] 成股, 孟云霄, 梁智勇, 等. EPCAM 及 E-cadherin 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(3): 189-194.

[26] 张振华, 阚云珍, 刘秋雨, 等. 上皮细胞黏附分子和紧密连接蛋白在甲状腺癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(4): 584-586.

[27] POZDEYEV N, GAY L M, SOKOL E S, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3059-3068.

[28] FERRARI S M, FALLAHI P, RUFFILLI I, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas[J]. Gland Surg, 2018, 7(Suppl 1): S19-S29.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2020-01-06)

• 综 述 •

## 系统性红斑狼疮致病基因研究进展\*

朱 盈<sup>1</sup>, 翟建昭<sup>1</sup>, 罗 娟<sup>2</sup>, 孟妍明<sup>1</sup> 综述, 李益洲<sup>3△</sup>, 武永康<sup>1&</sup> 审校

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学化学学院, 四川成都 610061;

3. 四川大学网络空间安全学院, 四川成都 610061)

**摘 要:** 系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多脏器的自身免疫性疾病, 多发于育龄女性, 其发病与遗传、内分泌及感染等多种因素相关。其中, 遗传因素近年来被众多学者所关注, SLE 是一种多基因遗传性疾病这个观点获得了学者们的认可。随着基因检测技术的不断进步, 目前已确定多种 SLE 强关联基因, 此外, 许多目前作用未知的相关基因也逐渐被发现。本文通过对固有免疫应答和适应性免疫应答中的不同信号通路分子进行研究, 综述目前 SLE 相关致病基因的研究进展, 以期为 SLE 多效基因综合致病因素研究提供依据。

**关键词:** 系统性红斑狼疮; 易感性; 遗传学; 致病基因

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 09. 025

**中图法分类号:** R593. 24; R394

**文章编号:** 1673-4130(2020)09-1126-06

**文献标识码:** A

### Research progress of pathogenic genes in systemic lupus erythematosus\*

ZHU Ying<sup>1</sup>, ZHAI Jianzhao<sup>1</sup>, LUO Juan<sup>2</sup>, MENG Yanming<sup>1</sup>, LI Yizhou<sup>3△</sup>, WU Yongkang<sup>1&</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan

University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu,

Sichuan 610061, China; 3. College of Cyberspace Security, Sichuan University,

Chengdu, Sichuan 610061, China)

**Abstract:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease involving multiple organs, which occurs in women of childbearing age. Its pathogenesis is related to many factors such as heredity, endocrine and infection. Among them, genetic factors have attracted many scholars' attention in recent years, and the view that SLE is a polygenic genetic disease has been recognized by scholars. With the development of gene detection technology, a variety of strong SLE related genes have been identified. In addition, many unknown genes have been found. In this paper, through the study of different signaling pathway molecules in innate immune response and adaptive immune response, the current research progress of SLE related pathogenic genes

\* 基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心资助项目(Z2018C03); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(ZYJC18042)。

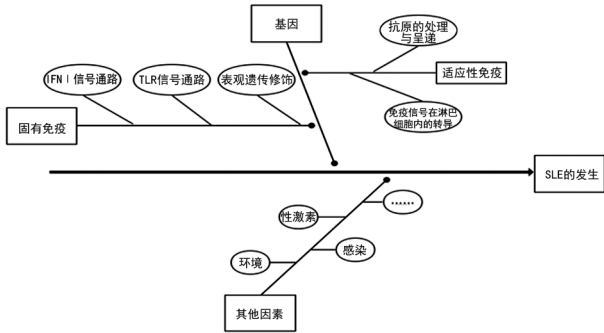
△ 通信作者, E-mail: liyizhou@scu.edu.cn. & 共同通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式: 朱盈, 翟建昭, 罗娟, 等. 系统性红斑狼疮致病基因研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1126-1131.

is reviewed, so as to provide a basis for the study of multiple gene integrated pathogenic factors of SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; susceptibility; genetics; pathogenic genes

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多基因相关的自身免疫性疾病,表现出明显的家族聚集性,且同卵双生子的发病率一致性(24%)高于异卵双生子(2%),基因研究对于 SLE 致病机制的研究十分重要<sup>[1]</sup>。SLE 作为一种自身免疫性疾病,发病过程涉及固有免疫和适应性免疫,根据免疫反应过程可分为抗原识别、淋巴细胞间信号传递和免疫过程调节等(图 1),任何过程的错误或紊乱都可能增加 SLE 易感性。本文对 SLE 各免疫反应阶段的主要致病基因进行综述,以期对 SLE 遗传与免疫信号通路的全面认识提供依据。



注:IFN I 表示 I 型干扰素;TLR 表示 Toll 样受体。

图 1 SLE 致病因素及发生过程

## 1 固有免疫应答

**1.1 IFN I 信号转导途径** IFN I 信号转导途径在抗肿瘤、抗病毒和免疫调节中都起着重要作用,是固有免疫应答的主要组成部分,在机体控制并清除病原体的过程中扮演着重要角色。免疫细胞通过模式识别受体接受抗原刺激后释放 IFN I,IFN I 通路过度活化是 SLE 发病的一大原因。

**1.1.1 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)通路** STAT 是干扰素依赖性基因表达的主要成分,JAK-STAT 通路过程涉及多种细胞因子、激素和生长因子等的信号转导,介导细胞正常增殖、分化、活化、成熟等,而异常的信号转导则会导致 SLE 等多种自身免疫性疾病。STAT4 作为 STAT 家族的重要分子,主要表达于淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞等抗原呈递细胞(APC)的细胞质,能在膜结合受体的刺激下活化进入细胞核,调节相关基因的转录和表达并且传输信号,该基因的多态性与 SLE 的发病呈强关联,如 rs7574865 T>G 的突变可能与 SLE 有关<sup>[2]</sup>。

**1.1.2 TLR 信号通路** TLR 是一种跨膜蛋白,是固有免疫的重要组成部分,也是连接固有免疫与适应性免疫的桥梁。自身抗原与 TLR 结合后,可激活 IRAK 等基因,导致核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子(IRF)5 和 IRF7 的活化,最终使细胞因子增加和自身

抗体产生。

### 1.1.2.1 白细胞介素(IL)-1 相关受体激酶 1(IRAK1)

IRAK1 是一种有效的 NF- $\kappa$ B 激活剂,位于 X 染色体上,与 SLE 存在强烈的相关性,可能是导致女性患病率较高的原因之一<sup>[3]</sup>。TLR 与自身抗原结合后,将信号传递给下游的 IRAK1。SLE 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞内 IRAK1 转录水平显著增加,并且与疾病活动度呈正相关<sup>[4]</sup>。使用 IRAK1 抑制剂可以抑制 Th17 细胞的分化,有望成为新的治疗方案。除了转录水平增加以外,IRAK1(rs3027898)的多态性也会增加 SLE 的易感性。此外,IRAK1 在激活 NF- $\kappa$ B 的过程中,受到非编码微小 RNA146a(miRNA146a)的靶向调节,因此,miRNA146a(rs2910164)的多态性也会影响 SLE 的发病<sup>[5]</sup>。

**1.1.2.2 干扰素调节因子家族(IRFs)** IRFs 是转录因子的一种,参与病毒相关的干扰素活化、细胞分化凋亡及免疫系统活性的调节。IRF 作为 IFN 通路重要调控因子,在自身免疫反应发生的过程中起重要作用。研究证实 IRF5 基因 rs729302 A 等位基因与 SLE 的发生密切相关<sup>[6-7]</sup>。另外发现 IRF 是免疫应答的重要分子,如 IRF5 与细胞因子的产生有关,并且能够诱导 IFN I 的生成;IRF7 可以影响 IFN I 信号通路,与 SLE 发病密切相关<sup>[8]</sup>。

### 1.1.3 表观遗传修饰

**1.1.3.1 miRNA** miRNA,即小的非编码 RNA,通过抑制 mRNA 的转录和翻译对靶基因进行表观修饰,这类分子对 SLE 发病起着重要的作用。各类 miRNA 作用复杂,如 miRNA-146a 和 miRNA-155 能干扰 TLR-7 和 TLR-9 下游的细胞内信号传导途径,并影响浆细胞样树突状细胞中 IFN I 的生成。在 T 细胞和 B 细胞中,miRNA-126、miRNA-21、miRNA-146a、miRNA-155 和 miRNA-1246 等可能通过表观遗传修饰影响基因表达<sup>[9]</sup>。有研究表明 SLE 患者体内 miRNA-146 低表达,导致其靶基因 TRAF6 和 IRAK-1 表达上升,引起 IFN 通路激活,刺激 SLE 患者疾病发展<sup>[10]</sup>。

**1.1.3.2 甲基化修饰** DNA 低甲基化在 SLE 的发病过程中起着非常重要的作用,DNA 的低甲基化会导致一些自身免疫疾病相关基因过度表达,如 CD11b、CD40L 等<sup>[11]</sup>,从而导致自身免疫性疾病的发展。DNA 甲基化与淋巴细胞的发育有关,SLE 患者的幼稚 T 细胞呈现整体低甲基化<sup>[12]</sup>,此外还会影响 IL-2、IL-4 和 IFN- $\gamma$  等细胞因子的表达,实际上多种表观遗传修饰往往是同时发生、共同作用的。

**1.2 NF- $\kappa$ B 信号活化途径** NF- $\kappa$ B 通路是体内多种信号通路的交叉点,多种受体的激活都可以导致其 NF- $\kappa$ B 的活化,如 TLR、B 细胞受体(BCR)等。NF- $\kappa$ B 信号通路在体内起重要的信号转导作用,其调节异常会引起包括 SLE 在内的自身免疫性疾病,在这条通路涉及的基因中,有许多与 SLE 的发生有关。

**1.2.1 肿瘤坏死因子诱导蛋白 3(TNFAIP3)** TNFAIP3 可被肿瘤坏死因子(TNF)诱导表达,在体内抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活化及 TNF 介导的细胞凋亡。已有研究证实 TNFAIP3 rs2230926 多态性与 SLE 之间的关联,在中国人群中也已经报道过,该位点的改变使对 NF- $\kappa$ B 的抑制减弱,从而增加 SLE 的易感性<sup>[13]</sup>。

**1.2.2 TNFAIP3 相互作用蛋白 1(TNIP1)** TNIP1 编码的产物与 TNFAIP3 类似,二者协同抑制 NF- $\kappa$ B 信号传导途径,当两者上调表达时,NF- $\kappa$ B 失调,极易导致 SLE 及狼疮性肾炎等自身免疫性疾病的发生,该基因 rs10036748 位点也是一个被多次证实的 SLE 强关联位点<sup>[14]</sup>,其多态性也会使得抑制作用减弱。

**1.2.3 整合素亚基  $\alpha$ (ITGAM)** ITGAM 基因编码 CD11b,与单核-巨噬细胞系统相关,也涉及粒细胞的黏附趋化作用和摄取补体包被的颗粒和病原体的作用,可以调节固有免疫过程和包括 NF- $\kappa$ B 信号通路在内的一些信号传导途径。ITGAM 的遗传变异与 SLE、狼疮性肾炎和其他 SLE 相关并发症的易感性密切相关<sup>[15]</sup>。目前较常见的与 SLE 相关的由 ITGAM 基因编码的 CD11b 突变单核苷酸多态性(SNP)有 rs11574637 和 rs1143679,其多态性均会增加 SLE 的易感性<sup>[16-17]</sup>。

## 2 适应性免疫应答

### 2.1 自身抗原处理与提呈

**2.1.1 主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类基因** MHC 是最早被报道的与 SLE 易感性相关的基因,人类 MHC 基因编码产物通常被称为人白细胞抗原(HLA),其中 MHC Ⅱ类分子可以识别外源性抗原,主要在抗原呈递细胞表面表达,在免疫应答的始动阶段将经过处理的抗原片段递呈给 CD4<sup>+</sup> T 细胞。HLA 是目前发现的与自身免疫性疾病遗传性有最强关联的基因。已有多种研究表明,属于 MHC Ⅱ类的 HLA-DR2 和 HLA-DR3 的单倍型与 SLE 易感性相关,是 SLE 的强烈风险因素<sup>[18-19]</sup>。HLA-DQA2 的 SNP(rs2301271)与 SLE 有显著相关性,并且在 rs2187668 处观察到抗 dsDNA 和 HLA-DR3 之间的强关联,进一步支持 HLA 区域在 SLE 致病因素中的重要性<sup>[20]</sup>。

### 2.1.2 共刺激分子对

**2.1.2.1 OX-40L 与 OX40** 肿瘤坏死因子超家族成员 4(TNFSF4)基因又称为 OX-40L,主要在活化的抗原

呈递细胞和血管内皮细胞上表达,其受体 TNFRSF4(也称为 OX40)主要表达在 CD4<sup>+</sup> T 细胞表面,已有大样本研究显示,TNFSF4 的多个位点多态性均与 SLE 的发病相关,在中国内地汉族人群证实 rs1234315 多态性与 SLE 的发病强相关<sup>[21]</sup>。

**2.1.2.2 分化簇(CD)80 与 CD28** CD80 分子表达在抗原呈递细胞表面,可以与 T 细胞表面的 CD28 分子结合,活化膜受体从而刺激 T 细胞增殖分化,在 SLE 患者体内 CD80<sup>+</sup> 细胞显著增加。编码 CD80 的 rs2222631 和 rs6804441 的基因多态性与 SLE 显著相关,且彼此独立<sup>[22]</sup>。此外,在一项 SLE 小鼠模型实验中,阻断 CD80 与 CD28 之间的共刺激作用可以有效阻止狼疮性肾炎的发生<sup>[23]</sup>。

**2.2 免疫信号在淋巴细胞间的转导** 在自身免疫疾病发生的过程中,淋巴细胞间的免疫信号转导是一个重要环节。在这个过程中,抗原呈递细胞将处理好的抗原提呈给 T 细胞,T 细胞活化后刺激 B 细胞活化,B 细胞活化后分化为浆细胞产生针对抗原的自身抗体,同时 T 细胞产生细胞因子调节抗体的产生。其中涉及许多与 SLE 易感性相关的基因。

### 2.2.1 B 细胞受体信号通路转导

**2.2.1.1 具有锚蛋白重复序列 1(BANK1)的 B 细胞支架蛋白** BANK1 是编码 B 细胞支架蛋白的一种基因。该基因编码产物可以转导 B 细胞信号,当 B 细胞抗原受体与抗原结合后,刺激 BANK1 与 SRC 家族 B 淋巴细胞激酶(BLK)基因结合,向胞内传递信号,并激活下游的基因。其多态性可能会导致 B 细胞耐受破坏或者产生持续的信号传导。已有许多研究探讨 BANK1 多态性与 SLE 的易感性,均显示出二者之间极强的相关性,如 rs10516487、rs71597109 的多态性均与 SLE 存在较强的关联<sup>[24-25]</sup>。

### 2.2.1.2 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 型(PTPN22)

PTPN22 基因编码的淋巴特异性酪氨酸激酶(LYP)的蛋白质,是 T 细胞活化的有力负向调节剂,它与 C 末端 SRC 酪氨酸激酶(CSK)相互作用,影响下游 SRC 家族酪氨酸激酶的活化状态<sup>[26]</sup>。它的基因多态性与 SLE、类风湿性关节炎、系统性硬化症、自身免疫性甲状腺疾病等多种自身免疫疾病密切相关,其中 rs2476601 是 PTPN22 中与疾病相关的主要 SNP,与 SLE 有相关性<sup>[27]</sup>。

**2.2.1.3 CSK** CSK 参与 SRC 家族激酶的调节,主要在免疫细胞表面表达,其基因编码的蛋白质与 PTPN22 结合后,在 T、B 淋巴细胞的活化中起重要作用。研究已确定 CSK 基因内含子的多态性与 SLE 的关联性,其中 rs34933034 多态性增加了狼疮的易感性,与 SLE 的发生有强关联<sup>[26]</sup>。

### 2.2.1.4 BLK SRC 家族激酶是一类非受体酪氨酸

激酶,到目前为止有 9 个成员,即 SRC、YES、FYN、FGR、LCK、HCK、BLK、LYN 和 FRK,其中 BLK 与 SLE 的发生密切相关。

BLK 原癌基因是 SRC 家族的酪氨酸激酶,参与细胞增殖和分化。BLK 蛋白在 B 细胞受体信号传导和 B 细胞发育中起作用。BLK 基因存在多种基因多态性位点,其与 SLE 的易感性相关,其中包括 rs13277113、rs2736340 和 rs2248932<sup>[28]</sup>。BLK 多态性除了与 SLE 的发病相关以外,还有研究显示其与 SLE 的疾病活动度相关。与其他基因型相比,rs13277113 G/A 型和 rs2736340 C/T 型在活跃期 SLE 患者中显著高于其他基因型<sup>[29]</sup>。

**2.2.2 T 细胞受体信号通路转导** T 细胞接受抗原呈递细胞提呈的抗原后,继续提呈给 B 细胞,同时自身进行分化,其中辅助性 T 细胞(Th)2、Th17 与 SLE 的发生密切相关。

**2.2.2.1 IL-17** 研究显示,IL-17 与 SLE 的发生相关,Th17 细胞产生细胞因子 IL-17 参与免疫调节,在许多自身免疫疾病中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。目前有研究显示,SLE 患者体内 IL-17 的水平显著高于健康对照,提示 IL-17 在 SLE 的发生过程中发挥作用<sup>[31]</sup>。除了水平升高之外,IL-17 基因 rs2275913 的多态性也与 SLE 相关,并且影响疾病活动度<sup>[32]</sup>。

**2.2.2.2 IL-21** 与 IL-17 类似,IL-21 也是由 Th17 细胞分泌的细胞因子,参与免疫细胞增殖分化过程,在免疫应答中起重要作用,与多种自身免疫疾病相关。SLE 患者体内 IL-21 水平及其 mRNA 表达量显著升高,说明 SLE 的发生与 IL-21 在体内的过表达相关<sup>[33]</sup>。除此之外,IL-21 的基因多态性也与 SLE 发病相关。已经有病例对照研究显示,rs907715、rs2221903 的多态性与 SLE 的发病相关<sup>[34]</sup>。SLE 相关的常见基因及信号通路见表 1。

表 1 SLE 相关的常见基因及信号通路

| 信号通路       | 基因        | 中文全称             | 染色体          | SNP        | 参考文献    |
|------------|-----------|------------------|--------------|------------|---------|
| 固有免疫应答     |           |                  |              |            |         |
| JAK-STAT   | STAT4     | 信号转导及转录激活因子 4    | 2q32.2-q32.3 | rs7574865  | [2]     |
| TLR        | IRAK1     | IL-1 相关受体激酶 1    | Xq28         | rs3027898  | [5]     |
|            | IRF5      | 干扰素调节因子 5        | 7q32.1       | rs729302   | [6-7]   |
| 表观遗传修饰     | miRNA     | 微小 RNA           |              | rs2910164  | [5]     |
|            | DNA 甲基化   |                  |              |            | [12]    |
| NK-κB 活化   | TNFAIP3   | 肿瘤坏死因子诱导蛋白 3     | 6q23.3       | rs2230926  | [13]    |
|            | TNIP1     | TNFAIP3 相互作用蛋白 1 | 5q33.1       | rs10036748 | [14]    |
|            | ITGAM     | 整合素亚基 α          | 16p11.2      | rs11574637 | [16]    |
|            |           |                  |              | rs1143679  | [17]    |
| 适应性免疫应答    |           |                  |              |            |         |
| 抗原处理       | HLA-DR2/3 | 人类白细胞抗原 DR 亚型    | 6p21.31      | rs2301271  | [20]    |
|            |           |                  |              | rs2187668  | [20]    |
|            | TNFSF4    | 肿瘤坏死因子超家族成员 4    | 1q25.1       | rs1234315  | [21,35] |
|            | CD80      | 分化簇 80           | 3q13.33      | rs2222631  | [22]    |
|            |           |                  |              | rs6804441  |         |
| B 细胞受体信号转导 | BANK1     | 锚蛋白重复序列 1        | 4q24         | rs10516487 | [24]    |
|            |           |                  |              | rs71597109 | [25]    |
|            | PTPN22    | 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 型 | 1p13.2       | rs2476601  | [27,36] |
|            | CSK       | C 末端 SRC 酪氨酸激酶   | 15q24.1      | rs34933034 | [26]    |
|            | BLK       | B 淋巴细胞激酶         | 8p23.1       | rs13277113 | [28]    |
|            |           |                  |              | rs2736340  | [28]    |
|            |           |                  |              | rs2248932  | [28]    |
| T 细胞受体信号转导 | IL-17     | 白细胞介素 17         | 6p12.2       | rs2275913  | [32]    |
|            | IL-21     | 白细胞介素 21         | 4q27         | rs907715   | [34]    |
|            |           |                  |              | rs2221903  | [34]    |



### 3 结 论

SLE 目前是一种病因不清、发病机制复杂、临床表现异质性大的自身免疫性疾病,发病过程涉及多个过程和通路。目前已明确的 SLE 致病相关基因有很多种,本文对其中较为常见的 15 个基因和 2 种表现遗传修饰方式进行了综述(表 1),涉及超过 20 种 SNPs。除此之外,还有许多基因与 SLE 致病风险表现出一定的相关性,但尚不能明确,这些可能会对 SLE 致病有重要影响但未完全明确的基因值得进一步研究。随着 SLE 遗传学研究的深入,更多的 SLE 家系患者被发现,研究人员也更加重视 SLE 的家族聚集性,并且随着分子诊断技术、遗传学技术的进步,更多基因研究技术可供选择,如检测表达数量性状位点(eQTLs)、RNA 结合位点、蛋白质结合位点等,这为发现更多 SLE 易感基因提供了技术支持。

在不同地区及种族之间 SLE 易感基因不完全相同,疾病表现和严重程度也不完全一致,在对 SLE 易感基因进行研究时可以将种族或地区进行分层,从而探讨不同人种的最强关联基因或主要致病基因,再对重点基因进行功能学研究,这样可以为 SLE 致病基因的研究和针对不同基因的靶向治疗提供极大的帮助。此后,也可以分析 SLE 的疾病情况与不同基因之间的关系,研究疾病的早期产生、进展过程、活动度、并发症及预后等不同过程中涉及的基因,进一步确定不同基因的主要影响方向,通过统计学方法和计算机技术建立数学模型,为以后临床使用人工智能模型对 SLE 进行多基因分析及预测提供可能。

在之后的研究中,对已发现的易感基因分类研究,如按信号转导通路、对疾病的影响方面等对各种基因进行归类,再结合统计学分析方法,探索不同类别的相关基因与各临床表现及亚型之间的关联性。未来对 SLE 患者进行基因检测,确定致病基因靶点,可以为 SLE 的精准治疗提供实验室依据,发展 SLE 治疗的个体化,提高治疗的有效性,减少治疗不良反应,改善患者预后。

### 参考文献

- [1] CHEN L, MORRIS D L, VYSE T J. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(5): 423-433.
- [2] GUPTA V, KUMAR S, PRATAP A, et al. Association of ITGAM, TNFSF4, TNFAIP3 and STAT4 gene polymorphisms with risk of systemic lupus erythematosus in a North Indian population[J]. *Lupus*, 2018, 27(12): 1973-1979.
- [3] RAMOS P S, BROWN E E, KIMBERLY R P, et al. Genetic factors predisposing to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Semin Nephrol*, 2010, 30(2):

- 164-176.
- [4] ZHOU Z, TIAN Z, ZHANG M, et al. Upregulated IL-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) in systemic lupus erythematosus: IRAK1 inhibition represses Th17 differentiation with therapeutic potential[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(5): 468-483.
- [5] LABIB D A, SHAKER O, REFAIET E R, et al. Association between miRNA-146a and polymorphisms of its target gene, IRAK1, regarding susceptibility to and clinical features of systemic lupus erythematosus and multiple Sclerosis[J]. *Lab Med*, 2019, 50(1): 34-41.
- [6] Budarf M L, GOYETTE P, BOUCHER G, et al. A targeted association study in systemic lupus erythematosus identifies multiple susceptibility alleles[J]. *Genes Immun*, 2011, 12(1): 51-58.
- [7] JÄRVINEN T M, HELLQUIST A, ZUCHELLI M, et al. Replication of GWAS-identified systemic lupus erythematosus susceptibility genes affirms B-cell receptor pathway signalling and strengthens the role of IRF5 in disease susceptibility in a Northern European population[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(1): 87-92.
- [8] SALLOUM R, TIMOTHY B. Niewold, interferon regulatory factors in human lupus pathogenesis[J]. *Transl Res*, 2011, 157(6): 326-331.
- [9] HUSAKOVA M. MicroRNAs in the key events of systemic lupus erythematosus pathogenesis[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(3): 327-342.
- [10] TANG Y. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1065-1075.
- [11] ZHAO M, LIU S, LUO S, et al. DNA methylation and mRNA and microRNA expression of SLE CD4<sup>+</sup> T cells correlate with disease phenotype[J]. *J Autoimmun*, 2014, 54(1): 127-136.
- [12] LANATA C M, CHUNG S A, CRISWELL L A. DNA methylation 101: what is important to know about DNA methylation and its role in SLE risk and disease heterogeneity[J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1): e000285.
- [13] XU M, GAO W, WU L, et al. Functional variants of TNFAIP3 are associated with systemic lupus erythematosus in a cohort of Chinese Han population[J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(2): 140-145.
- [14] CEN H. Genetic interaction between genes involved in NF-kappaB signaling pathway in systemic lupus erythematosus[J]. *Mol Immunol*, 2013, 56(4): 643-648.
- [15] KHAN S Q, KHAN I, GUPTA V. CD11b activity modulates pathogenesis of lupus nephritis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 52.
- [16] LI C, TONG F, MA Y, et al. Association of the CD11b rs1143679 polymorphism with systemic lupus erythema-

- tosus in the Han Chinese population[J]. J Int Med Res, 2018, 46(3):1008-1014.
- [17] HOM G, ROBERT R, MODREK B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9):900-909.
- [18] KIM K, BANG S Y, YOO D H, et al. Imputing variants in HLA-DR beta genes reveals that HLA-DRB1 is solely associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0150283.
- [19] GRAHAM R R, ORTMANN W, RODINE P, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE[J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(8):823-830.
- [20] GHODKE-PURANIK Y, NIEWOLD T B. Niewold, Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015, 64(1):125-136.
- [21] ZHANG S, HAN J, SUN L, et al. A single-nucleotide polymorphism of the TNFSF4 gene is associated with systemic lupus erythematosus in Chinese Han population[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(2):227-231.
- [22] ZHANG Y, YANG J, ZHANG J, et al. Genome-wide search followed by replication reveals genetic interaction of CD80 and ALOX5AP associated with systemic lupus erythematosus in Asian populations[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5):891-898.
- [23] LAURENT L, FUR A L, BLOAS R L, et al. Prevention of lupus nephritis development in NZB/NZW mice by selective blockade of CD28[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(8):1368-1376.
- [24] BAE S C, LEE Y H. Association between BANK1 polymorphisms and susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(3):29-35.
- [25] MARTINEZ-BUENO M, OPARINA M, DOZMOROV M G, et al. Trans-ethnic mapping of BANK1 identifies two independent SLE-risk linkage groups enriched for co-transcriptional splicing marks[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8):2331.
- [26] MANJARREZ-ORDUNO N, MARASCO M, CHUNG S A, et al. CSK regulatory polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus and influences B-cell signaling and activation[J]. Nat Genet, 2012, 44(11):1227-1230.
- [27] PRADHAN V, BORSE V, GHOSH K. PTPN22 gene polymorphisms in autoimmune diseases with special reference to systemic lupus erythematosus disease susceptibility[J]. J Postgrad Med, 2010, 56(3):239-242.
- [28] SONG G G, LEE Y H. Association between BLK polymorphisms and susceptibility to SLE: a meta-analysis[J]. Z Rheumatol, 2017, 76(2):176-182.
- [29] PAMUK O N, GURKAN H, PAMUK G E, et al. BLK pathway-associated rs13277113 GA genotype is more frequent in SLE patients and associated with low gene expression and increased flares[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(1):103-109.
- [30] DOLFF S, QUANDT D, WILDE B, et al. Increased expression of costimulatory markers CD134 and CD80 on interleukin-17 producing T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4):R150.
- [31] JIN L, BAI R, ZHOU J, et al. Association of Serum T cell immunoglobulin domain and mucin-3 and interleukin-17 with systemic lupus erythematosus[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2018, 24(2):168-176.
- [32] PASHA H F, TANTAWY E A, YOUSSEF M A. Osteopontin and interleukin-17A genes polymorphisms in Egyptian systemic lupus erythematosus patients: A relation to disease activity and severity[J]. Gene, 2019, 702(1):107-113.
- [33] NAKOU M, PAPADIMITRAKI E D, FANOURIKIS A, et al. Interleukin-21 is increased in active systemic lupus erythematosus patients and contributes to the generation of plasma B cells[J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(2):172-179.
- [34] LAN Y, LUO B, WANG J L, et al. The association of interleukin-21 polymorphisms with interleukin-21 serum levels and risk of systemic lupus erythematosus[J]. Gene, 2014, 538(1):94-98.
- [35] CUNNINGHAME GRAHAM D S, GRAHAM R R, MAN-KU H, et al. Polymorphism at the TNF superfamily gene TNFSF4 confers susceptibility to systemic lupus erythematosus[J]. Nat Genet, 2008, 40(1):83-89.
- [36] DE LIMA S C. PTPN22 1858C>T polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis update[J]. Autoimmunity, 2017, 50(7):428-434.

(收稿日期:2019-09-17 修回日期:2020-01-04)