

试验结果与此一致^[3-6]。说明 CXCR4 基因的过表达可能是肿瘤细胞耐药的重要机制。而应用 LPS 后,能明显的诱导肿瘤细胞凋亡,并增强化疗药物 5-FU 对胆管癌细胞株 QBC939 的后期杀伤作用,在胆管癌的治疗中,LPS 能发挥积极作用。

趋化因子及其受体是近年肿瘤研究的热点,CXCR4 基因及其配体 SDF-1 在多种肿瘤的生长与转移中发挥重要作用^[4]。虽然其机制尚未完全清楚,但针对这一基因组的抗肿瘤治疗已经在一些试验研究中得到证实,本试验表明,LPS 不仅能抑制胆管癌细胞株 QBC939 的增殖与侵袭能力,也能很明显的增强化疗药物的作用。

参考文献

1 霍胜军,汤恢煊,魏伟. CXCL12 及受体 CXCR4 在胆管癌中的表达

及其临床意义[J]. 现代生物医学进展,2008,8(4):658-660

2 霍胜军,汤恢煊,曾祥福. CXCR4 抑制剂 LPS 对胆管癌细胞株 QBC939 生物学行为的影响[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(12):669-672

3 章大谦,吴广胜. 急性白血病患者血清、脑脊液趋化因子 SDF-1 测定及意义[J]. 现代生物医学进展,2010,10(3):658-660

4 徐斌,韩绍伟,周笑珍,等. CXCR4 和 MMP-9 在胃癌组织中的表达及其与淋巴转移的关系[J]. 医学研究杂志,2012,41(4):112-115

5 李利义,罗越,郑志强,等. CXCR4 和 VEGF 在胃癌中的表达及临床病理因素的关系[J]. 医学研究杂志,2011,40(10):85-88

6 王莹,李文缘,梁金花,等. SDF-1/CXCR4 的表达与喉癌组织 VEGF-C 表达的淋巴管生成及预后的相关性[J]. 医学研究杂志,2012,41(8):50-54

(收稿日期:2014-08-17)

(修回日期:2014-09-16)

浙南地区强直性脊柱炎患者 KIR 基因多态性分析

徐慧英 朱哲慧 唐丽丽 朱晶晶 潘晓东 陈必成 张纯武 林向阳

摘要 目的 分析浙南地区强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs)基因多态性,并分析其在 AS 形成中的作用。**方法** 采用序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP)的方法检测浙南地区无血缘关系的 99 名 AS 患者的 KIR 基因型和单倍体型,并与 100 例浙南地区健康对照的 KIR 基因分布特点进行比较。**结果** 所有 AS 患者均存在 2DL1、2DL3、2DL4、3DL2、3DL3 基因及假基因 2DP1 和 3DP1。共有 28 种基因型,其中 AA1 型比例最高(35.35%),BX2 其次(13.13%)。AS 患者活化性基因 KIR2DS3 的表型频率明显高于健康人群($P < 0.01$)。AS 患者抑制性基因型(AA 型)频率明显低于健康人群($P < 0.05$),但两组之间单倍体型比例差异无统计学意义($P = 0.256$)。**结论** 活化性基因 KIR2DS3 在 AS 患者中的表型频率明显升高,且 AS 患者活化型和抑制性 KIR 基因比例出现免疫活化的倾向,可能与 AS 的发生有一定的关系。

关键词 强直性脊柱炎 杀伤细胞免疫球蛋白样受体 基因型 单倍型

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.023

Analysis of the Polymorphisms of Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors in Ankylosing Spondylitis in Zhejiang South Area. Xu Huiying, Zhu Zhehui, Tang Lili, et al. Department of Clinical Laboratory Medical Science, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) in the ankylosing spondylitis (AS) patients in the South of Zhejiang Province, and analyze the role of KIR in the pathogenesis of AS. **Methods** KIR genotype and haplotype of 99 AS individuals in Zhejiang south area were detected using Polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR-SSP) method, and the frequencies of them were compared with the healthy control. **Results** We found that 2DL1, 2DL3, 2DL4, 3DL2, 3DL3 genes and the pseudogene 2DP1 and 3DP1 were administered to all AS patients. Twenty-eight genotypes were detected in these patients, with the frequency of AA1 genotype being the highest (35.35%), followed by BX2 (13.13%). The frequen-

基金项目:浙江省科技厅局基金资助项目(2013C33173);浙江省卫生厅基金资助项目(11-ZC24);浙江省教育厅重中之重外科学项目:温州市科技局基金资助项目(Y20100188, H2005B032)

作者单位:325000 温州医学大学附属第一医院临床实验诊断中心(徐慧英、林向阳),移植中心实验室(朱哲慧、唐丽丽、朱晶晶、潘晓东、陈必成、张纯武)

通讯作者:林向阳,电子信箱:bisonch@163.com;张纯武,电子信箱:zcw6681@126.com

cies of activating gene 2DS3 in AS were higher than that of healthy control (39.39% vs 21.00%, $\chi^2 = 7.992$, $P < 0.01$). (3) The frequencies of inhibitory genotype (AA genotype) in AS patients were lower than that of healthy control (35.35% vs 48.00%, $P < 0.05$), but there was no difference of KIR haplotype between the two groups ($P = 0.256$). **Conclusion** The data demonstrate that the increased frequency of activating gene KIR2DS3 in AS patients and the imbalance of inhibitory and activating KIR genes may have an association with the genetic predisposition to AS.

Key words Ankylosing spondylitis; Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs); Genotype; Haplotype

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种病因尚未明确的慢性炎症性疾病。早期主要累及骶髂关节,晚期可累及中轴骨,也可出现外周关节受累。目前已确定其与人类白细胞抗原 B27(HLA-B27)有关,但也发现其与非 HLA 区域的基因有关,如 2q、6p、6q、10q、11q、16q、17q 和 19q^[1]。杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)基因与个体的免疫功能相关,正好位于 19q13.42,是白细胞受体族(leukocyte receptor complex, LRC)的部分染色体区域,在长约 160kb 的范围内。目前 KIR 基因家族主要有 16 个基因,包括抑制性基因(2DL1~2DL3, 2DL5A/5B, 3DL1~3DL3)、活化性基因(2DS1~2DS5, 3DS1)和 2 种假基因(2DP1 和 3DP1),而 KIR2DL4 同时具有活化和抑制活性。根据 KIR 基因种类及等位基因数目不同, KIR 单体型可分为 A、B 两组。A 组较稳定,包括有 2DL1、2DL3、2DL4、2DS4、3DL1、3DL2, B 组包括有 2DL2、2DL4、2DS1、2DS2、2DS3、3DL2、3DS3。来自双亲的不同单倍型又形成了不同的基因型。已有文献报道 KIR 基因存在明显的地域和种族差异^[2]。

KIR 表达于自然杀伤(NK)细胞与部分 T 细胞表面,通过与 HLA-I 类分子结合,传递抑制性或活化性信号调控 NK 细胞和部分 T 细胞的功能,起到抗肿瘤和抗病毒感染的作用,也可能与某些自身免疫性疾病如 AS、类风湿关节炎、硬皮病、银屑病等有关^[3,4]。KIR 基因型与 AS 的关系并不完全清楚,本研究通过序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP)的方法检测 99 名 AS 患者 KIR 基因型,与浙江地区健康对照人群进行比对,从而探讨 KIR 基因型和单倍型与 AS 相关性,为 AS 的发病机制和治疗提供一定的理论依据。

对象与方法

1. 对象:2012 年 11 月~2013 年 7 月来浙江省温州医科大学附属第一医院就诊的确诊为 AS 的患者 99 例,诊断标准参照 1984 年修订的纽约标准,其中男性 80 例,女性 19 例,患者年龄 17~72 岁,平均年龄 33.60 ± 9.71 岁,所有患者 HLA-B27 均阳性,且祖籍均在浙南地区。健康对照来自浙南地区来笔者医院健康体检的患者,不存在 Graves 病、1 型糖尿病、狼疮、银屑病性关节炎等与 KIR 基因多态性相关疾病,且与

AS 患者不存在血缘关系。共 100 例,其中男性 70 例,女性 30 例,患者年龄 17~55 岁,平均年龄 31.91 ± 8.42 岁。

2. 方法:(1)DNA 提取:采集全血 5ml, EDTA 抗凝。采用飞捷 DNA fast 200 基因组 DNA 抽提试剂盒抽提,操作方法依据该试剂盒操作说明书。所提 DNA 需用 eppendorf 紫外分光光度计测定 DNA 的浓度,要求纯度在 $1.8 \leq A260/A280 \leq 2.0$; $A260/A230 \geq 2.0$ 。提取完的 DNA 立即进行检测,否则于 -20°C 以下保存,保存时间不超过 6 个月。

(2)KIR 基因型检测:采用 PCR-SSP 方法对目前已知的 16 种基因(KIR2DL1~2DL5、KIR2DS1~2DS5、KIR3DS1、KIR3DL1~3DL3、KIR2DP1、KIR3DP1)进行检测, KIR 基因分型检测试剂盒(PCR-SSP)由天津秀鹏生物技术开发有限公司合成(批号:130424001),反应板内已含有内参引物和特异性引物。随机抽样对 KIR 第 2 及第 3 外显子进行基因测序,验证结果准确性。取试剂盒配套浓缩 dNTP-Buffer 510 μl ,用 650 μl 无菌去离子水稀释,配制成工作液,再以 160 μl 为单位进行分装。在稀释后的 160 μl dNTP-Buffer 中加入 1.2 μl Taq 酶、20 μl DNA(其浓度控制在 50ng/ μl 左右)。然后分别向每孔(1~16 孔)各加入 10 μl 上述混合液。PCR 反应条件:96 $^\circ\text{C}$ 预变性 2min; 96 $^\circ\text{C}$ 变性 20s, 68 $^\circ\text{C}$ 退火 60s, 5 个循环; 96 $^\circ\text{C}$ 变性 25s, 65 $^\circ\text{C}$ 退火 50s, 72 $^\circ\text{C}$ 延伸 45s, 18 个循环; 72 $^\circ\text{C}$ 下延伸 5min。

(3)结果判断:PCR 扩增产物 10 μl 经 2.5% 琼脂糖凝胶电泳后,在紫外凝胶成像系统下观察结果并拍摄成像,保存结果。结果判读参见图 1。若内参带和特异性扩增带均没有出现,则实验失败,需重新检测样本,对假阳性结果予同样处理。

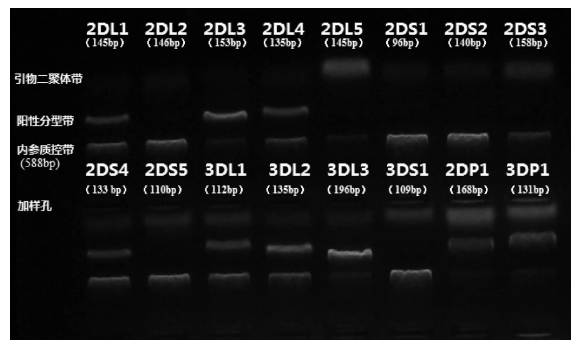


图 1 KIR 基因扩增产物电泳图

阳性孔:有两条带,一条是 588bp 内参带,另一条是特异性带;阴性孔:只有一条带,是 588bp 内参带,无特异性带。该样本的 KIR 基因型判读为 2DL1-2DL3-2DL4-2DS4-3DL1-3DL2-3DL3-2DP1-3DP1,即 AA1 型,该基因型在中国汉族人群中的基因型频率最高

(4) KIR 基因型分析:根据 KIR 所带基因种类和数目的不同,将 KIR 基因型分为抑制性基因型(AA 型)和非抑制性基因型(AB 型和 BB 型)^[5]。AA 型由单个活化型基因(2DS4)和多个抑制型基因(2DL1、2DL3 ~ 4、3DL1 ~ 3)组成;AB 型由包含 2DS4 在内的 2 个及 2 个以上的活化型基因和多个抑制型基因组成;而 BB 型由除 2DS4 外多个活化型基因和以上多个抑制型基因组成。另外,可将 KIR 基因型进行编序,以基因型 ID 来归纳。KIR 基因型 ID 的判断通过对照分析国际等位基因网站(<http://www.allelefrequencies.net>)公布的 KIR 基因型 ID 数据得到。

3. 统计学方法:KIR 基因表型频率 f = 某种基因出现个数/ n ,基因频率 $F = 1 - \sqrt{1 - f}$,基因型频率 = 基因型阳性数/ N , N 为总研究人数^[6]。实验组的表型频率和基因型率与健康对照的比较用 SPSS 15.0 进行 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法计算,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. KIR 基因频率分析:AS 组和对照组 16 种 KIR 基因表型频率和基因频率分布如表 1。AS 组 16 种 KIR 等位基因中,2DL1、2DL3、2DL4、3DL2、3DL3 基因和假基因 2DP1 和 3DP1 存在所有个体中,2DS4 和 3DL1 所占比例也较高,分别占 92.93%、95.96%。与对照组相比,AS 组 2DS3 明显升高($P = 0.005$, $OR = 2.445$,95% $CI:1.305 \sim 4.581$),其他 KIR 基因频率差异无统计学意义。

2. KIR 基因型分析:本研究 AS 组中共发现 28 种 KIR 基因型,如表 2 所示。在所有基因型中,抑制性基因型 AA 占 35.35%,非抑制性基因型 AB 型和 BB 型分别占57.58%、7.07%。AA 型均为 AA1 型,AB 型中 BX2 所占的比例最高,占 13.13%。与浙江地区健康对照相比,AS 组中 AA1 基因型频率明显减低($P =$

表 1 两组 KIR 基因频率的比较

KIR 基因	AS 组($n = 99$)		对照组($n = 100$)	
	$f(\%)$	F	$f(\%)$	F
2DL1	100.00	1.00	97.00	0.83
2DL2	27.27	0.15	23.00	0.12
2DL3	100.00	1.00	98.00	0.86
2DL4	100.00	1.00	100.00	1.00
2DL5	45.45	0.26	43.00	0.25
2DS1	46.46	0.27	43.00	0.25
2DS2	21.21	0.11	22.00	0.12
2DS3	39.39	0.22	21.00	0.11*
2DS4	92.92	0.73	91.00	0.76
2DS5	29.29	0.16	28.00	0.15
3DL1	95.96	0.80	94.00	0.76
3DL2	100.00	1.00	100.00	1.00
3DL3	100.00	1.00	100.00	1.00
3DS1	35.35	0.20	41.00	0.23
2DP1	100.00	1.00	98.00	0.86
3DP1	100.00	1.00	99.00	0.90

* $\chi^2 = 7.992, P = 0.005$, AS 组 2DS3 基因频率明显高于对照组

表 2 浙南地区 AS 患者 KIR 基因型分布

基因型 ID	2DL1	2DL2	2DL3	2DL4	2DL5	2DS1	2DS2	2DS3	2DS4	2DS5	3DL1	3DL2	3DL3	3DS1	2DP1	3DP1	n	频率($n = 99, \%$)
AA 型																		
AA1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	35	35.35
BX2	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	13	13.13
BX205	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	4	4.04
BX4	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	4	4.04
BX5	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	4	4.04
BX8	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	4	4.04
BX18	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3.03
BX260	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	3	3.03
BX62	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	3	3.03
BX58	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2.02
BX7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2.02
BX10	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	2	2.02
AB 型																		
BX28	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2.02
BX11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX23	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX267	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX269	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX339	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX35	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX37	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX373	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX50	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1.01
BX64	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1.01
BX6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.01
BX79	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1.01
BB 型																		
BX159	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2.02
BX75	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2.02
BX331	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2.02

1. 阳性;0. 阴性

0.048,OR = 0.592,95% CI:0.335 ~ 1.046),其余基因型频率差异无统计学意义(表3)。

表 3 AS 组与对照组 KIR 基因型频率比较

基因型	KIR 基因频率(%)		P
	AS 组(n = 99)	对照组(n = 100)	
AA1	35.35	48	0.048*
BX2	13.13	16	0.689
BX5	4.04	0	0.059
BX4	4.04	5	1.000
BX205	4.04	0	0.059
BX8	4.04	6	0.748
BX18	3.03	1	0.369
BX260	3.03	0	0.121
BX62	3.03	1	0.369
BX28	2.02	0	0.246
BX7	2.02	3	1.000
BX58	2.02	0	0.246
BX10	2.02	0	0.246
BX11	1.01	0	0.497
BX23	1.01	0	0.497
BX267	1.01	0	0.497
BX269	1.01	0	0.497
BX339	1.01	0	0.497
BX35	1.01	0	0.497
BX37	1.01	0	0.497
BX373	1.01	0	0.497
BX6	1.01	1	1.000
BX50	1.01	0	0.497
BX64	1.01	0	0.497
BX79	1.01	0	0.497
BX331	2.02	1	0.621
BX159	2.02	0	0.264
BX75	2.02	2	1.000

* 用 Fisher 精确概率法计算的单侧概率,AA1 型在 AS 组与对照组之间存在差异,AS 组抑制性基因型比例明显低于对照组

3. KIR 单倍体型分析:AS 组 99 例共检出 198 个单倍体,单倍体型 A、B 分别为 127 和 71 个,分别占 64.1%、35.9%。浙南地区健康对照人群共 100 例,共检出 200 个单倍体,单倍体型 A、B 分别占 69.5%、30.5%。两组之间 A、B 单倍体型比例差异无统计学意义($\chi^2 = 1.289,P = 0.256$)。

讨 论

KIRs 是免疫蛋白受体超家族成员,表达于 NK 细胞及部分 T 细胞表面,为 I 型跨膜糖蛋白,包括胞内区、跨膜区和胞外区。根据其胞内区的长短将 KIR 分为 L 型和 S 型。L 型胞质区包含 1 ~ 2 个免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM),介导抑制信号。S 型胞质区胞质尾部较短,不含 ITIM,而在穿膜区含有 1 个带正

电的赖氨酸残基。该残基可与 DAP12 结合,该分子含有免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)传递激活信号激活 NK 细胞^[7]。

目前,国内外已有研究表明 KIR 基因与 AS 的发生存在一定的关联^[8,9]。焦玉莲等^[6]报道抑制性基因 KIR2DL2、KIR2DL5 和活化性基因 KIR3DS1 基因频率在 AS 患者中明显升高,Tajik 等^[10]则报道 AS 患者中 2DS1 的基因频率明显升高。另外,Lopez - Larrea 等^[11]和 Díaz - Peña 等^[12]报道 AS 组中 3DS1 基因频率与 AS 的易感性存在正相关,3DL1 则反之。但也有报道称 3DL1 和 3DS1 基因频率在在 AS 组和对照组之间差异无统计学意义^[13,14]。而本研究只发现活化性基因 KIR2DS3 的频率在 AS 患者中明显高于健康人群,这可能是由于 KIR 基因在不同地区人群中遗传背景不同有关。有研究表明,KIR2DS3 基因频率在梅毒、慢性乙肝和丙肝患者中升高^[15~17]。NK 细胞表面某种独特的 KIR 基因的表达可能与脊柱关节病(尤其是 AS 和银屑病性关节炎)的易感性有关。在炎性关节炎患者中,NK 细胞可能会分泌 Th1 细胞因子并参与骨损伤、活化树突状细胞等,从而导致或维持炎症反应^[18]。因此笔者推测 KIR2DS3 可能通过异常活化 NK 细胞来增加 AS 的易感性。由于 KIR2DS3 在内质网内折叠不佳,其在 NK 细胞表达水平相对于其他 KIR 基因明显降低,可能 KIR2DS3 在低水平表达时发挥其最佳的功能状态^[19]。由于 KIR2DS3 配体未知,其如何影响免疫系统的改变具体机制还不清楚,有待于进一步研究。

已有研究表明抑制性 KIR 基因和活化性基因数目的失衡可能参与 AS 的形成^[10]。本研究中抑制性 KIR 基因型(AA 型)明显降低,而活化性基因型(BX)明显增高($P < 0.05$),与之前的报道相符。由于 NK 细胞的活性调节同时受活化性和抑制性 KIR 基因的调节,当这两种 KIR 基因的数目发生失衡时,尤其是活化性 KIR 基因数目的增加,会使 NK 细胞的活性增加,使其对靶细胞的杀伤作用过强,从而打破了自身免疫的平衡,引起疾病的发生。

KIR 的基因型由分别来自父亲和母亲的 2 条单倍体构成。本研究发现单倍体 A 在 AS 组和健康对照组所占的比例均高于单倍体 B,分别占 64.1%和 69.5%。但这两种单倍体在两组之间不存在明显的统计学差异,与张炳昌等^[20]报道的一致。表明单倍体型分布情况在 AS 的致病作用关系不大。

总之,本研究发现 AS 患者存在活化型和抑制性

KIR 基因频率的改变、KIR 抑制性基因型降低。此结果与多项 AS 患者 KIR 的研究结果有一致性,但也发现了不同改变的基因型,如本研究发现 AS 患者 2DS3 基因频率明显高于对照组之前从未报道,由于其配体的作用也尚未明确,这种改变导致哪些免疫过程改变尚不清楚。KIR 对 AS 的影响仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(Suppl 1): i44 – i50
- 2 Solgi G, Ghafari H, Ashouri E, *et al*. Comparison of KIR gene content profiles revealed a difference between northern and southern Persians in the distribution of KIR2DS5 and its linked loci [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(11): 1079 – 1083
- 3 Pyo CW, Wang R, Vu Q, *et al*. Recombinant structures expand and contract inter and intragenic diversification at the KIR locus [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:89
- 4 Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, *et al*. Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin – like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(5): 1133 – 1136
- 5 Marsh SG, Parham P, Dupont B, *et al*. Killer – cell immunoglobulin – like receptor (KIR) nomenclature report, 2002 [J]. *Hum Immunol*, 2003, 64(6): 648 – 654
- 6 焦玉莲, 马春燕, 崔彬, 等. 杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性与强直性脊柱炎的关联性 [J]. *山东大学学报*, 2006, 44(11): 1117 – 1120
- 7 Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI. Hanging in the balance. KIR and their role in disease [J]. *Mol Interv*, 2005, 5(4): 226 – 240
- 8 Wang S, Li G, Ge R, *et al*. Association of KIR genotype with susceptibility to HLA – B27 – positive ankylosing spondylitis [J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(3): 538 – 541
- 9 Jiao YL, Zhang BC, You L, *et al*. Polymorphisms of KIR gene and HLA – C alleles: possible association with susceptibility to HLA – B27 – positive patients with ankylosing spondylitis [J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(6): 840 – 844
- 10 Tajik N, Shahsavari F, Poormoghim H, *et al*. KIR3DL1 + HLA – B Bw4Ile80 and KIR2DS1 + HLA – C2 combinations are both associated with ankylosing spondylitis in the Iranian population [J]. *Int J Immunogenet*, 2011, 38(5): 403 – 409

- 11 Lopez – Larrea C, Blanco – Gelaz MA, Torre – Alonso JC, *et al*. Contribution of KIR3DL1/3DS1 to ankylosing spondylitis in human leukocyte antigen – B27 Caucasian populations [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(4): R101
- 12 Díaz – Peña R, Vidal – Castiñeira JR, Alonso – Arias R, *et al*. Association of the KIR3DS1 * 013 and KIR3DL1 * 004 alleles with susceptibility to ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1000 – 1006
- 13 McCappin J, Harvey D, Wordsworth BP, *et al*. No association of KIR3DL1 or KIR3DS1 or their alleles with ankylosing spondylitis [J]. *Tissue Antigens*, 2010, 75(1): 68 – 73
- 14 Harvey D, Pointon JJ, Sleator C, *et al*. Analysis of killer immunoglobulin – like receptor genes in ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(4): 595 – 598
- 15 Zhuang YL, Ren GJ, Tian KL, *et al*. Human leukocyte antigen – C and killer cell immunoglobulin – like receptor gene polymorphisms among patients with syphilis in a Chinese Han population [J]. *APMIS*, 2012, 120(10): 828 – 835
- 16 Zhiming L, Yulian J, Zhaolei F, *et al*. Polymorphisms of killer cell immunoglobulin – like receptor gene: possible association with susceptibility to or clearance of hepatitis B virus infection in Chinese Han population [J]. *Croat Med J*, 2007, 48(6): 800 – 806
- 17 de Vasconcelos JM, de Jesus Maués Pereira Mória L, Amaral Ido S, *et al*. Association of killer cell immunoglobulin – like receptor polymorphisms with chronic hepatitis C and responses to therapy in Brazil [J]. *Genet Mol Biol*, 2013, 36(1): 22 – 27
- 18 Conigliaro P, Scrivo R, Valesini G, *et al*. Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(10): 577 – 581
- 19 VandenBussche CJ, Mulrooney TJ, Frazier WR, *et al*. Dramatically reduced surface expression of NK cell receptor KIR2DS3 is attributed to multiple residues throughout the molecule [J]. *Genes Immun*, 2009, 10(2): 162 – 173
- 20 张炳昌, 刘芸, 焦玉莲. 强直性脊柱炎患者杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因型和单倍型分析 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(2): 91 – 95

(收稿日期: 2014 – 08 – 11)

(修回日期: 2014 – 09 – 05)

(上接第 22 页)

- 13 Selvi N, Kaymaz BT, Sahin HH, *et al*. Two cases with hypereosinophilic syndrome shown with real – time PCR and responding well to imatinib treatment [J]. *Molecular Biology Reports*, 2013, 40(2): 1591 – 1597
- 14 Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, *et al*. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy [J]. *The Journal of Allergy And Clinical Immunology*, 2009, 124(6): 1319 – 1325

- 15 Azuma N, Matoba S, Nishioka A, *et al*. Hypereosinophilic syndrome accompanied with digital gangrene: efficacy of therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow mononuclear cells transplantation [J]. *Japanese Journal of Clinical Immunology*, 2014, 37(2): 101 – 110
- 16 Arias MI, Venancio HM. Hypereosinophilic syndrome as paraneoplastic presentation in an adolescent [J]. *Revista Alergia Mexico*, 2013, 60(4): 193 – 197

(收稿日期: 2014 – 08 – 07)

(修回日期: 2014 – 09 – 17)