

及氧化应激作用从而减轻对比剂的肾损伤;②减少内皮素的合成,改善肾脏内皮细胞功能;③增加内皮细胞合成一氧化氮,拮抗肾血管收缩,加速对比剂的排出。

本研究结果显示,阿托伐他汀联合前列地尔能显著降低 DN 患者 PCI 术后 CysC、Scr、 β_2 -MG 及 hs-CRP 升高的水平;较单纯应用前列地尔或单纯应用强化阿托伐他汀,CIN 发生率进一步降低。此结果与郑淑莺等^[15]研究他汀类药物联合前列地尔预防糖尿病合并肾功能不全高危人群对比剂肾病的实验结果一致,究其原因可能为联合用药可从改善肾血流量、抗氧化、抑制炎症反应等多方面进行干预从而保护肾脏。

综上所述,阿托伐他汀与前列地尔联用在减轻 DN 患者对比剂肾损伤方面起到了一定协同作用。两药在药理上无联用禁忌,试验中也未引起严重不良反应,具有较高的安全性。本实验由于样本数量有限,结果具有一定局限性,需要开展更大规模的临床研究验证。

参考文献

- 1 郭小梅,周宁.对比剂肾病的现代防治[J].医药导报,2013,32(8):979-981
- 2 Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, *et al.* Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast induced nephropathy[J]. Invest Radiol, 2010, 45(4):188-195
- 3 刘晓丽,周玉杰,韩红亚,等.胱蛋白酶抑制素 C 对糖尿病合并肾功能不全患者对比剂诱导的急性肾损伤的早期诊断价值[J].中国医药,2015,10(11):1609-1613
- 4 钟思干,杨飞,陈爱文,等.前列地尔对合并糖尿病的冠心病患者

- 介入治疗中造影剂肾病的预防作用研究[J].中国全科医学,2014,17(31):3720-3723
- 5 郭亭亭,刘芳.对比剂肾病的中西医结合防治[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):49-51
- 6 田琳.探讨糖尿病早期肾病的治疗方法[J].医学信息:中旬刊,2011,24(5):1761-1762
- 7 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2008:1034
- 8 雷靖伟,常海霞,廖菽丹,等.前列地尔联合水化治疗对老年患者经皮冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病的预防作用[J].中国循环杂志,2015,30(9):841-844
- 9 赵红卫.静脉水化联合前列地尔对冠心病合并 2 型糖尿病介入治疗术后对早期对比剂肾病的临床研究[J].中国医学创新,2014,11(25):33-35
- 10 简永红,杨定平.前列腺素 E₁ 预防对比剂肾病的 Meta 分析[J].临床肾脏病杂志,2015,15(9):525-529
- 11 Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies[J]. Critical Care Nurse, 2013, 33(1):37-46
- 12 Khanal S, Attallah N, Smith DE, *et al.* Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: analysis of contemporary percutaneous interventions[J]. Am J Med, 2005, 118(8):843-849
- 13 Poldermans D, Bax J J, Boersma E, *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery[J]. Eur Heart J, 2009, 30(22):2769-2812
- 14 曹世平,王鹏,崔凯,等.阿托伐他汀通过抑制氧化应激预防对比剂肾病[J].南方医科大学学报,2012,32(11):1600-1602
- 15 郑淑莺,姚建平,李顺斌,等.瑞舒伐他汀控制糖尿病合并轻中度慢性肾功能不全且应用利尿剂的高危患者发生对比剂肾病的风险[J].中国生化药物杂志,2015,35(12):139-142

(收稿日期:2016-11-08)

(修回日期:2016-12-08)

维生素 D 受体基因多态性与青藏高原藏族儿童结核病的对照研究

张 弢 张艳虹 朱国龙 李天如 王森舟

摘 要 目的 探讨维生素 D 受体基因两种多态现象与青藏高原藏族儿童结核发病间的关系。**方法** 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析的方法分别对 162 例藏族儿童活动性肺结核患者及 167 例有分枝杆菌接触史的同民族健康者进行维生素 D 受体基因 Apa I、Bsm I 多态性的基因型,根据不同基因型对样本分组进行统计学分析以研究两种多态性与青藏高原藏族儿童肺结核易感性的关系。**结果** 病例组中,AA、Aa 与 aa 3 种基因型别为 10 例(6.2%)、72 例(44.5%)、80 例

基金项目:青海省科技计划项目(2013-Z-740)

作者单位:810007 西宁,青海省妇女儿童医院感染消化科

通讯作者:张弢,副主任医师,电子信箱:18609780039@163.com

(49.4%),健康对照组的相应基因型则为22例(13.2%)、79例(47.3%)、66例(39.5%),病例组aa基因型频率高于对照组($OR=1.493, 95\% CI: 0.964 \sim 2.312, P<0.05$)。病例组中, BB、Bb、bb 3种基因型分别为2例(1.2%)、24例(14.8%)、136例(83.9%),健康对照组的相应基因型则为1例(0.6%)、20例(11.9%)、146例(87.4%), χ^2 检验表明两组的基因型频率差异无统计学意义($OR=1.009, 95\% CI: 0.560 \sim 1.816, P>0.05$)。结论 维生素D受体的Apa I的多态性与高原藏族儿童肺结核易感性相关,其aa基因型可能是发病风险因素,而Bsm I的多态性则无关。

关键词 维生素D受体 青藏高原 藏族儿童 肺结核

中图分类号 R825.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.020

A Case-control Study on the Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis (PTB) in Tibetan Children at Qinghai-Tibetan Plateau. Zhang Tao, Zhang Yanhong, Zhu Guolong, et al. Qinghai University Affiliated Hospital, Qinghai 810007, China

Abstract Objective To study the relationship between Apa I and Bsm I polymorphisms of the VDR gene and the susceptibility of PTB in Tibetan Children at Qinghai-Tibetan plateau. **Methods** Two polymorphisms of the VDR gene Apa I and Bsm I were typed by PCR-RFLP among 162 patients and 167 healthy controls who had been sensitized to tuberculosis. The relationship among two polymorphisms and the susceptibility of PTB were analyzed, and cases were grouped according to the genotypes. **Results** The genotype of AA were in 6.2%, Aa in 44.5%, aa in 49.4% among patients while AA in 13.2%, Aa in 47.3%, aa in 39.5% among control group. Compared with control group, VDR genotype aa (mutant homozygotes) increased in the PTB patients ($P<0.05, OR=1.493, 95\% CI: 0.964 \sim 2.312$). The genotype of BB, Bb and bb were observed in 1.2%, 14.8% and 83.9% among tuberculosis group while in 0.6%, 11.9% and 87.4% among controls. The significant difference in these genotype frequencies was not observed between two groups ($P>0.05, OR=1.009, 95\% CI: 0.560 \sim 1.816$). **Conclusion** The VDR gene polymorphism of Apa I might be associated with PTB in Tibetan Children at Qinghai-Tibetan Plateau and genotype aa might be a risk factor of it. But there was no evidence showed that Bsm I polymorphism was associated with PTB in Tibetan Children at Qinghai-Tibetan Plateau.

Key words Vitamin D receptor; Qinghai-Tibetan plateau; Tibetan children; Pulmonary tuberculosis

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分支杆菌感染所引起的疾病,是单一感染因素引起死亡人数最多的疾病^[1]。发达国家的结核病多发生在中老年人,而发展中国家多发生在青少年。由于儿童生理特点,使得儿童结核病在很多方面与成人结核不同^[2]。藏族居民长期居于青藏高原,结核病菌暴露时间比较短,在长期的生活中及有可能形成某些结核易感基因。因此,为明确维生素D受体基因与结核病的关系,选取青藏高原儿童结核患儿为其研究对象,对维生素D受体基因的Apa I和Bsm I位点两种多态性与青藏高原儿童结核病的关系进行探讨。

材料与方法

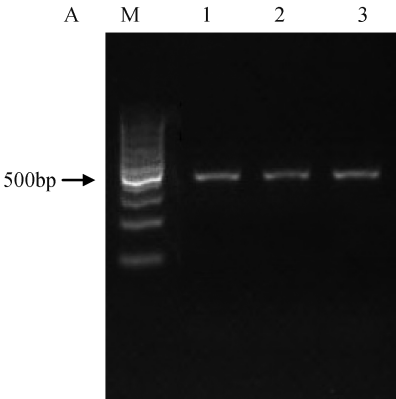
1. 临床标本:来自青海妇女儿童医院收治的2013~2015年高原藏族儿童活动性肺结核患者162例为病例组,根据病史、临床表现、细菌学及影像学检查确诊为肺结核,且除外患有自身免疫性疾病、内分泌系统疾病、HIV感染及长期使用肾上腺皮质激素或其他免疫抑制剂。其中男性72例,女性90例,患者年龄0~16岁。对照组均为有结核分枝杆菌接触史的藏族正常儿童167例,PPD硬结反应平均直径<5mm,均经胸透检测无异常发现,其中男性76例,女

性91例,患者年龄0~16岁。对照组随访1年,未发现罹患结核者。DNeasy Blood & Tissue Kit购自德国Qiagen公司, HsTaq酶购自(大连)宝生物工程有限公司, Apa I, Bsm I限制性内切酶、DNA LADDER购自美国Thermo公司。

2. DNA分离提取:抽取受试者外周血200 μ l,以DNeasy Blood & Tissue Kit从血液中分离白细胞,进而分离获得DNA。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3. 聚合酶链式反应:引物序列为Apa I多态性:上游引物:5'-CTGGCACTGACTCTGGCTCTG-3',下游引物:5'-GAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'; Bsm I多态性:上游引物:5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA-3',下游引物:5'-AAC-CAGCGGGAAGAGGTCAAGGG-3'。PCR反应体系:DNA模板100ng, primers (10 μ mol/L) 0.3 μ l, 10 $\times$ PCR Buffer 1.5 μ l, dNTP (2.5 μ mol/L) 1.2 μ l, Taq酶0.1 μ l,反应体系15 μ l。K960的PCR基因扩增仪上进行热循环条件如下,95 $^{\circ}$ C预变性5min,95 $^{\circ}$ C变性30s,60 $^{\circ}$ C退火30s,72 $^{\circ}$ C延伸30s,共35个循环,72 $^{\circ}$ C延伸5min。用2.5%琼脂糖凝胶电泳检测PCR产物浓度。

4. 限制性片段长度多态性分析:以 *Apa* I 内切酶及 *Bsm* I 内切酶对 *VitD* 受体基因的两种多态性进行分型,前者分为 AA、Aa、aa 3 种基因型,后者分为 BB、Bb、bb 3 种基因型。酶切体系,PCR 产物 5 μ l, *Apa* I 酶或 *Bsm* I 内切酶 0.5 μ l, 10 $\times$ buffer 0.75 μ l, 反应体系 10 μ l。37 $^{\circ}$ C 酶切 1.5h。酶切产物以 2.5% 琼脂糖凝胶电泳(90V 电压)分离酶切片段用 0.5 μ g/ml 溴乙锭染色后在凝胶成像系统下观察。



5. 统计学方法:对各基因型频率与结核病的关联进行单因素分析。用 SHESiS 软件做不同位点之间连锁不平衡分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 青藏高原儿童 *VDR* 基因 *Apa* I 和 *Bsm* I 多态性 PCR 产物:PCR 产物 *Apa* I 多态性 PCR 的产物为 501bp(图 1A), *Bsm* I 多态性 PCR 的产物为 822bp(图 1B)。

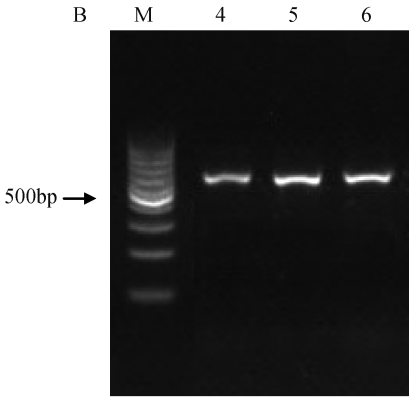
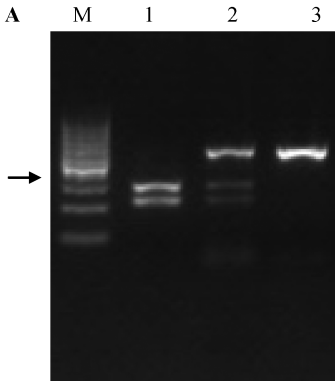


图 1 *VDR* 基因 *Apa* I 和 *Bsm* I 多态性 PCR 产物电泳图谱
A. *Apa* I 多态性 PCR 产物;B. *Bsm* I 多态性 PCR 产物

2. 青藏高原儿童 *VDR* 基因 *Apa* I 和 *Bsm* I 酶切产物:青藏高原儿童 *VDR* 受体基因 *Apa* I 多态性 A 基因型不具有 *Apa* I 酶切位点,a 基因型具有 *Apa* I 酶切位点,因此,AA 型纯合子酶切显示为 1 个大小为 501bp 的片段,aa 型纯合子酶切显示为 2 个大小为 284、217bp 的片段,Aa 为杂合子,酶切显示为 3 个大



小为 501、284、217bp 的片段,见图 2A。*VDR* 受体基因 *Bsm* I 多态性 B 基因型不具有 *Bsm* I 酶切位点,因此,BB 纯合子酶切显示 1 个 822bp 的片段,b 基因型具有 *Bsm* I 酶切位点,bb 纯合子酶切显示 2 个大小分别为 646、176bp 的片段,Bb 为杂合子,酶切显示大小为 822、646、176bp 3 个片段,见图 2B。

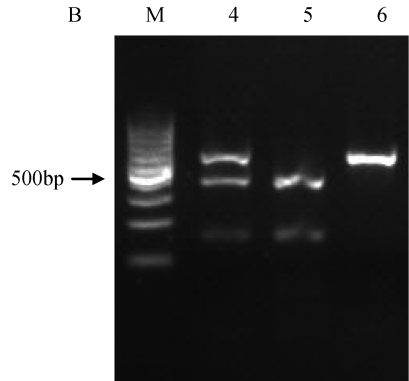


图 2 *VDR* 基因 *Apa* I 和 *Bsm* I 的位点 PCR-RFLP 琼脂糖电泳分析
A. *Apa* I 酶切产物;B. *Bsm* I 酶切产物

3. 青藏高原儿童基因型及等位基因分布频率的比较:*Apa* I 多态性在结核病患者中 AA、Aa、aa 的 3 种基因型分别为 10 例(6.2%)、72 例(44.5%)、80 例(49.4%),健康对照组的相应基因型则为 22 例

(13.2%)、79 例(47.3%)、66 例(39.5%), χ^2 检验表明两组的基因型频率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.092, P = 0.048$)。A 等位基因频率为 28.4%,a 等位基因频率为 71.6%,健康对照组的相应等位基因

频率为 36.8%、63.2%, χ^2 检验表明两组的等位基因频率比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.315, P = 0.021$)。Bsm I 多态性在结核病患者中 BB、Bb、bb 3 种基因型分别为 2 例 (1.2%)、24 例 (14.8%)、136 例 (83.9%), 健康对照组的相应基因型则为 1 例 (0.6%)、20 例 (11.9%)、146 例 (87.4%), χ^2 检验表

明两组的基因型频率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.976, P = 0.614$)。B 等位基因频率为 8.6%, b 等位基因频率为 91.4%, 而健康对照组的相应基因频率为 6.6%、93.4%, χ^2 检验表明两组的等位基因频率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.989, P = 0.32$, 表 1、表 2)。

表 1 维生素 D 受体 Apa I 和 Bsm I 基因多态性与高原藏族儿童肺结核易感性分析 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	健康组 [n(%)]	结核组 [n(%)]	OR(95% CI)	χ^2	P
n	167	162			
Apa I					
AA	22(13.2)	10(6.2)	0.434(0.199 ~ 0.947)	6.092	0.048
Aa	79(47.3)	72(44.5)	0.891(0.577 ~ 1.375)		
aa	66(39.5)	80(49.4)	1.493(0.964 ~ 2.312)		
Bsm I					
BB	1(0.6)	2(1.2)	2.075(0.186 ~ 23.109)	0.976	0.614
Bb	20(11.9)	24(14.8)	1.278(0.676 ~ 2.418)		
bb	146(87.4)	136(83.9)	1.009(0.560 ~ 1.816)		

表 2 高原藏族结核儿童维生素 D 受体 Apa I 和 Bsm I 等位基因分布频率 [n(%)]

基因型	健康组	结核组	χ^2	P
n	167	162		
Apa I				
A	123(36.8)	92(28.4)	5.315	0.021
a	211(63.2)	232(71.6)		
Bsm I				
B	22(6.6%)	28(8.6%)	0.989	0.320
b	312(93.4%)	296(91.4%)		

讨 论

维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 为亲核蛋白, 由 427 个氨基酸残基组成, 属于类固醇激素/甲状腺受体超家族的成员, 在维持机体钙磷代谢、调节骨骼代谢方面起重要作用^[3~6]。同时, 也与结核的发生、发展相关。目前发现与个体生长发育及人类疾病相关的基因多态性分别对应限制性内切酶 Taq I、Bsm I、Apa I、Fok I 的酶切位点, 依次位于第 8 内含子、第 8 内含子、第 9 外显子及第 2 外显子上。一般用 t、b、a、f 表示存在这 4 种内切酶的多态性位点, 用 T、B、A、F 表示缺乏这 4 种内切酶多态性位点^[7]。VDR 基因已成果多个种族中证实为结核易感基因, 但国内外研究结果存在差异。由于遗传背景差异、是由于结核病是多基因病, 不同基因与基因之间或基因与环境之间的交互作用造成的。因此需要进一步研究不同种族人群的基因与基因之间和基因与环境之间的交互作用。这将有助于结核病高危人群的预测,

为制定适宜的预防策略奠定基础。

本研究对藏族儿童藏族维生素 D 受体基因的 Apa I 和 Bsm I 两种多态性进行了检测, 发现 Apa I 多态性的各基因型频率在结核病例组与对照组之间的差异具有统计学意义, 而 aa 的基因型者罹患结核的风险增加为 AA 的基因型者的 3.438 倍 (95% CI: 0.964 ~ 2.312)。Bsm I 的多态性的各基因型频率在结核病例组与对照组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。VDR 的 Apa I 多态性位点位于 VDR 基因 3' 的第 8 内含子处, 发生了 A/C 转换, 但其多态性不影响氨基酸的编码序列^[8]。Bornman 等^[9]对西非的病例进行的对照研究提示 Apa I 的多态性与结核易感性相关。VDR 的 Bsm I 多态性位点位于 VDR 基因 3' 的第 8 内含子处, 可以影响 mRNA 并进而影响氨基酸序列, 产生相应生物学效应。Freidin 等^[10]对 Tomsk 州的俄罗斯民族人群结核易感基因研究发现 VDR 中 b 基因型与结核易感性无关。但在对俄罗斯图瓦族人群的结核易感基因研究中, 发现 Bsm I 的 b 基因型与结核病易感具有相关性。

本研究中 Apa I 多态性与藏族儿童结核发病具有相关性, 提示该位点的多态性与结核的关系可能与民族、环境有一定的关系。综合以上分析, 高原藏族儿童中 VDR 的 Apa I 多态性与结核相关, 而与 Bsm I 多态性没有相关性, 这与其他民族中的情况有一定差异性, 考虑其可能为高原藏族的特点。

(下转第 90 页)

AOSC 患者血小板计数减少的独立预测因素,可由此反映 AOSC 患者的病情程度。病原微生物侵入人体,直接破坏或抑制血小板生成,同时血小板参与机体炎症过程中过度消耗及抗血小板抗体的产生,可能是 AOSC 发生血小板计数减少的多种因素。但 AOSC 患者血小板计数减少的具体原因尚不明确,有待于进一步研究。

参考文献

- Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, *et al.* Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 521 – 536
- Mosler P. Diagnosis and of acute cholangitis [J]. *Curr Gastroenterol*, 2011, 13(2): 166 – 172
- Dogany M, Yuksek YN, Daglar, *et al.* Clinical determinants of suppurative cholangitis in malignant biliary tract obstructin [J]. *Braticl Listy*, 2010, 111(6): 336 – 339
- Schmidt EP, Lee WL, Zemans RL, *et al.* On, around, and through: neutrophil – endothelial interactions in innate immunity [J]. *Physiology*, 2011, 26(5): 334 – 347
- 王友顺,熊寿之,钟德午,等. 氧自由基在急性梗阻性化脓性胆管炎中的作用及其对血小板量和聚集性的影响[J]. *第一军医大学学报*, 1993,13(3): 226 – 229
- Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010; 67:525 – 544
- Sullam PM, Drake TA, Sande MA. Pathogenesis of endocarditis [J]. *Am J Med*, 1985,78:110 – 115
- Johansson D, Shannon O, Rasmussen M. Platelet and neutrophil responses to gram positive pathogens in patients with bacteremic infection[J]. *PLos One*, 2011; 6(11): e26928
- Meisner M, Lohs T, Huettemann E, *et al.* The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and

- impaired renal function[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2001, 18(2): 79 – 87
- Bihan H, Becker KL, Snider RH, *et al.* Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2003, 13(8): 819 – 822
- 陈云霞. 降钙素原(PCT)急诊应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 2(9): 944 – 951
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst F M, *et al.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta – analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426 – 435
- Dawes LG. Biliary tract infections, problems in general surgery[J]. *SurgInfect*, 2002, 19(1): 81 – 91
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, *et al.* Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis – related cytokines in vitro [J]. *J Lab Clin Med*, 1999, 134(1): 49 – 55
- Charles PE, Ladoire S, Aho S, *et al.* Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria [J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8(1): 38
- Ma AC, Mkwes PK. Platelets, neutrophils and neutrophil intracellular traps (NETs) in sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 6(3): 415 – 420
- Hui P, Cook DJ, Lim W, *et al.* The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review[J]. *Chest J*, 2011, 139(2): 271 – 278
- Levi M, Löwenberg EC. Thrombocytopenia in critically ill patients [J]. *Semin Thromb and Hemos*, 2008, 34(5): 417 – 424
- Stephan F, Chetl MA, Kaplan C, *et al.* Autotmtibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia [J]. *Am J Med*, 2000;108:554 – 560

(收稿日期:2016 – 10 – 18)

(修回日期:2016 – 10 – 27)

(上接第 82 页)

参考文献

- Dheda K. Tuberculosis [J]. *Lancet*, 2015, 387(10024): 1052 – 1053
- Salimi S, Farajianmashhadi F, Alavinaini R, *et al.* Association between vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes with pulmonary tuberculosis[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3: 189 – 194
- Takada I, Makishima M. Therapeutic application of vitamin D receptor ligands: an updated patent review [J]. *Expert Opin The Pat*, 2015, 25: 1 – 11
- Hu Q, Chen Z, Liang G, *et al.* Vitamin D receptor gene associations with pulmonary tuberculosis in a Tibetan Chinese population [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 222 – 232
- Wuwong JR, Li X, Chen YW. Different vitamin D receptor agonists exhibit differential effects on endothelial function and aortic gene expression in 5/6 nephrectomized rats[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 148:202 – 209
- Kocabas A, Karag Zel G, Imir N, *et al.* Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral den-

- sity in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediat Endocrinol Metab*, 2015, 23(12): 1289 – 1297
- Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS, *et al.* Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis[J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24: 523 – 532
- Török N, Török R, Klivényi P, *et al.* Investigation of vitamin D receptor polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133: 302 – 308
- Bornman L, Hill A VS. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: A case – control and family study[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190: 1631 – 1641
- Freidin MB, Rudko AA, Kolokolova OV, *et al.* A comparative analysis of tuberculosis susceptibility genetic make – up in Tuvians and Russians [J]. *Mol Biol*, 2006, 40: 218 – 227

(收稿日期:2016 – 11 – 21)

(修回日期:2016 – 12 – 22)