

基础研究

DOI:10.11699/cyxb20130302

宁夏地区染色体 8q24 区域和 MAFB 基因多态性与
非综合征型唇腭裂的关联研究周忠伟¹, 马丽娟¹, 黄永清², 姜敏³, 马坚², 信燕华¹, 翟堃¹, 朱晋芳²

(1. 宁夏医科大学研究生部, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院口腔颌面外科, 银川 750004;

3. 生物芯片北京国家工程研究中心宁夏分中心, 银川 750004)

【摘要】目的:研究染色体 8q24 区段的 rs987525 位点及 MAFB 基因的 rs13041247 位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与非综合征型唇腭裂(nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, NSCL/P)的相关性。**方法:**收集宁夏地区病例组非综合征型唇腭裂患儿 369 例, 患儿父亲 303 例, 母亲 311 例, 完整 3 人核心家系 158 个。对照组收集在校正常大学生 433 例。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)的方法检测这 2 个 SNPs 的基因型, 运用卡方检验, 传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT)等统计学方法分析评价以上 SNPs 的基因型频率和等位基因频率在患儿, 患儿父母及对照组人群中的分布, 评价其与 NSCL/P 的关联。**结果:**病例对照研究发现:MAFB 基因的 rs13041247 位点在本研究人群的单纯唇裂组及唇裂伴或不伴腭裂组中基因型与等位基因频率与对照组比较存在统计学差异($P=0.02, P=0.04, P=0.01, P=0.04$), 而在单纯腭裂组中不存在统计学差异($P=0.25, P=0.51$)。染色体 8q24 区域的 rs987525 位点基因型与等位基因频率与对照组比较差异无统计学意义($P=0.07, P=0.20, P=0.58, P=0.33, P=0.35, P=0.59$)。TDT 发现 rs13041247 位点 C 等位基因在单纯唇裂组中存在过传递($P=0.03$), rs987525 位点 A 等位基因在唇裂, 腭裂及唇裂伴或不伴腭裂组中存在过传递($P=0.00, P=0.04, P=0.00$)。**结论:**MAFB 的 rs13041247 位点单核苷酸多态性与非综合征型唇腭裂有关。

【关键词】非综合征型唇腭裂(NSCL/P); 8q24; MAFB; 单核苷酸多态性(SNP)

【中国图书分类法分类号】R782.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-07-30

Association of chromosome 8q24 and MAFB gene polymorphism with
nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Ningxia populationZHOU Zhongwei¹, MA Lijuan¹, HUANG Yongqing², JIANG Min³, MA Jian²,XIN Yanhua¹, ZHAI Kun¹, ZHU Jinfang²

(1. Postgraduate Administration Office, Ningxia Medical University;

2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University;

3. Sub-center in Ningxia, Beijing National Biochip Research Center)

【Abstract】Objective: To explore if genetic variation in chromosome 8q24(rs987525) and MAFB(rs13041247) gene contributes to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate(NSCL/P). **Methods:** Study group consisted of 369 NSCL/P patients, their parents (303 fathers, 311 mothers and 158 complete core families) and 433 controls. These 2 single nucleotide polymorphisms(SNPs) were genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP). Genotypic and allelic distributions and comparisons of rs987525 and rs13041247 in patients, their parents and controls were analyzed by χ^2 test and transmission disequilibrium test(TDT) and their association with NSCL/P was evaluated. **Results:** Case-control analysis found that there were significant differences in the frequency distributions of both genotypes and alleles in cleft lip, cleft lip with or without cleft palate groups of rs13041247 in MAFB gene($P=0.02, P=0.04, P=0.01, P=0.04$), however, there was no statistical difference in the frequency distributions of both genotypes and alleles in cleft lip group($P=0.25, P=0.51$). There was neither allelic nor genotypic association between rs987525 in chromosome 8q24 and NSCL/P($P=0.07, P=0.20, P=0.58, P=0.33, P=0.35, P=0.59$). TDT tests demonstrated that rs13041247 C allele in the locus of cleft lip patients had transmission($P=0.03$). rs987525 A allele in cleft lip, cleft palate and cleft lip with or without cleft palate patients had transmission($P=0.00, P=0.04, P=0.00$). **Conclusions:** MAFB gene rs13041247 SNP is associated

作者介绍:周忠伟, Email: zzwjoel@hotmail.com,

with NSCL/P in Ningxia population.

研究方向:口腔颌面外科临床诊断与治疗。

【Key words】nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P); 8q24; MAFB; single nucleotide polymorphism(SNP)

通信作者:黄永清, Email: yongqinghuang_6510@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81160131)。

非综合征型唇腭裂(nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, NSCL/P)是人类最常见的先天性颌面部发育畸形。我国发病率为 1.82/1 000^[1],在宁夏 2007 年婴儿出生缺陷的发生率中占第 1 位^[2]。NSCL/P 多被学界认为是一种多基因遗传病,由遗传和环境因素相互作用共同引起,具有显著的遗传异质性^[3-4]。目前易感基因的筛选、定位以及研究分析方法仍然是 NSCL/P 病因学的研究难点和热点。近两年来,在非综合征型唇腭裂遗传病因学的研究方面用到了全基因组关联分析研究(genome-wide association studies, GWAS)的方法,新的易感区域被发现,验证工作正在展开。

2009 年 Birnbaum 等^[5]在 *Nature Genetics* 上发表了第 1 篇关于染色体 8q24 区域 rs987525 位点多态性与欧洲人群 NSCL/P 发病相关的文章。2010 年 Beaty 等^[6]对多个人群(包括欧洲、亚洲)的 1 965 个核心家系样本进行 GWAS 研究,发现之前并未引起注意的 MAFB 基因 rs13041247 多态位点与 NSCL/P 致病有很强相关性($P=2.05 \times 10^{-11}$)。本研究即选取 8q24 区段(rs987525),MAFB(rs13041247)上的 2 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),在宁夏人群中进行基因分型验证试验,探讨其与 NSCL/P 的相关性。

1 材料与方法

1.1 实验对象

本研究病例组所收集的样本来自于 2004–2012 年就诊于宁夏医科大学总医院附属口腔医院,宁夏回族自治区人民医院口腔科的唇腭裂患者的核心家庭(患者及双亲)。所有样本家族 3 代为宁夏人群。经宁夏医科大学伦理委员会批准,与患者父母签订书面知情同意后,采集外周全血 5 ml,并详细填写流行病学调查表。所有样本中排除了综合征型唇腭裂。病例组 NSCL/P 患儿 369 例,患儿父亲 303 例,母亲 311 例,完整 3 人核心家系 158 个。对照组样本收集宁夏医科大学在校健康大学生 433 例(无全身遗传性疾病,无家族性遗传性疾病史,在性别和出生地区尽可能与病例组匹配)。

1.2 基因组 DNA 提取,聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法进行基因分型

将收集的 5 ml 全血,EDTA 抗凝,利用 Promega 试剂盒提取基因组 DNA。紫外分光光度计分别于波长 260 nm 和 280 nm 处测定 A 值,进行纯度和定量测定,将 DNA 浓度统一稀释至 20~25 ng/ μ l,纯度在 1.7~1.9($A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$)。

分对两位点应用 Primer 5.0 软件设计引物、内切酶。其中 rs987525 位点上游引物 5'-CATTCTATTTATTTTATTTT-TAGACT-3';下游引物:5'-CAAGTTCAATATGGCTCT-3'引入内切酶: CviBI (GANTC)。rs13041247 位点上游引物:5'-

CCTGTTCTGCCTGCCCTAA-3';下游引物:5'-CCACCAGAG-CCAGTCCAA-3'内切酶:BsoFI(GCNGC)。进行常规 PCR 扩增后用限制性核酸内切酶对 PCR 产物进行酶切过夜,之后将酶切产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳。根据酶切产物电泳后因不同片段长度的 DNA 泳动速度不同所形成的电泳条带的位置不同来进行基因分型,对于 rs987525 位点,常规 PCR 扩增后片段总长度为 254 bp,经内切酶消化后的 PCR 产物片段包括 3 种,CC 基因型:226、28 bp;AC 基因型:254、226、28 bp;AA 基因型:254 bp。对于 rs13041247 位点,常规 PCR 扩增后片段总长度为 529 bp,经内切酶消化后的 PCR 产物片段包括 3 种,CC 基因型:356、173 bp;CT 基因型:529、356、173 bp;TT 基因型:529 bp。

1.3 质量控制措施

两位点分型时均设立阳性内对照,并随机选取 10% 样本进行重复分型和直接测序,分型结果均保持一致。

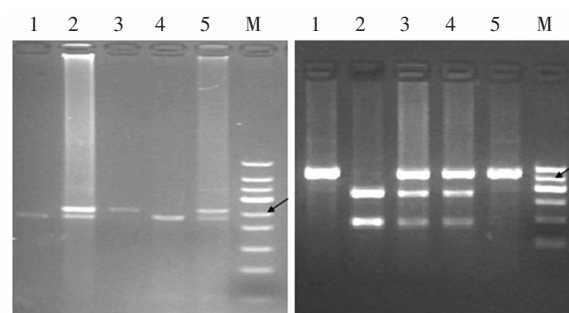
1.4 统计分析

对患者双亲 and 对照组基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。Arlequin (Http://lgb.unige.ch/arlequin)主要用于计算 H-W 平衡, χ^2 值<3.84,即 $P>0.05$ (df=1)时,则符合 Hardy-Weinberg 平衡。根据基因型分别计算病例组和对照组间等位基因频率,采用卡方检验,进行病例对照研究。对双亲中含有杂合子的核心家庭 SNPs 位点等位基因进行传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT)分析。研究中涉及的基因型频率及等位基因频率为计数资料,卡方检验均用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 PCR-RFLP 法进行基因分型

多态性检测结果见图 1。



A. rs987525 位点

B. rs13041247 位点

M. 50 bp DNA maker, 箭头所指为 250 bp 条带; 1、4 泳道: CC 基因型; 2、5 泳道 CA 基因型; 3 泳道: AA 基因型

M. 100 bp DNA maker, 箭头所指为 500 bp 条带; 2 泳道: CC 基因型; 1、5 泳道 TT 基因型; 3、4 泳道: CT 基因型

图 1 PCR-RFLP 分型结果图

Fig.1 PCR-RFLP genotyping

2.2 PCR 测序结果

随机挑选 10% 的标本常规 PCR 后直接测序,测序结果与 PCR-RFLP 法分型结果保持一致。

2.3 Hardy-Weinberg 平衡检验

对患者父母及对照组基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,结果显示其基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,详见表 1、2。

2.4 病例对照研究

MAFB 基因的 rs13041247 位点在本研究人群的单纯唇裂组和唇裂伴或不伴腭裂组中基因型与等位基因频率与对照组比较存在统计学差异 ($P=0.02, P=0.04; P=0.01, P=0.04$), 在单纯腭裂组与对照组相比无统计学意义 ($P=0.25, P=0.51$)。染色体 8q24 区域的 rs987525 位点基因型与等位基因频率与对照组比较无统计学差异 ($P=0.07, P=0.20; P=0.58, P=0.33; P=0.35, P=0.59$)。两位点基因型与等位基因的比较详见表 1、2。

2.5 TDT 分析

将双亲中含有杂合子的家庭进行 TDT 分析,结果显示 rs13041247 位点 T 等位基因在单纯唇裂组中存在过传递 ($P=$

0.027), rs987525 位点 C 等位基因在唇裂、腭裂及唇腭裂组中存在过传递 ($P=0.00, P=0.04, P=0.00$), 详见表 3。

3 讨 论

本次研究所选取的病例组和对照组均为宁夏地区人群,患者的双亲和对照组的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡,说明本研究群体具有代表性。

Birnbaum 等^[4]在德国人群中首先应用全基因组关联分析的研究方法检测染色体 8q24.21 上的 146 个 SNPs 与 NSCL/P 的相关性,研究指出其中的 rs987525 位点与 NSCL/P 发病呈强相关 ($P=3.34 \times 10^{-24}$)。rs987525 所在的片段大小为 640 kb 染色体区域并不包含任何已知的基因,但在其上游约 900

表 1 rs987525 位点基因型,等位基因频率在患者组,双亲组及对照组的分布及比较 ($n, \%$)

Tab.1 Genotypic and allelic distribution and comparison of rs987525 in patients, their parents and controls ($n, \%$)

项目	唇裂	腭裂	唇裂伴或不伴腭裂	合计	父亲	母亲	对照组
AA	2 (1.42%)	0 (0.00%)	3 (1.10%)	3 (0.80%)	1 (0.30%)	2 (0.60%)	2 (0.50%)
CA	10 (7.09%)	10 (10.42%)	29 (10.62%)	51 (13.80%)	56 (18.50%)	57 (18.30%)	58 (13.40%)
CC	129 (91.49%)	86 (89.58%)	241 (88.28%)	315 (85.40%)	246 (81.20%)	252 (81.10%)	373 (86.10%)
HWE (P 值)					3.23 (0.07)	0.55 (0.47)	0.03 (0.87)
χ^2 值 (P 值)	5.31 (0.07)	1.09 (0.58)	2.09 (0.35)	0.44 (0.81)	3.58 (0.17)	3.52 (0.17)	
C	268 (95.04%)	182 (94.79%)	511 (93.59%)	681 (92.30%)	548 (90.40%)	561 (90.20%)	804 (92.80%)
A	14 (4.96%)	10 (5.21%)	35 (6.41%)	57 (7.70%)	58 (9.60%)	61 (9.80%)	62 (7.20%)
χ^2 值 (P 值)	1.66 (0.20)	0.94 (0.33)	0.29 (0.59)	0.19 (0.67)	2.77 (0.10)	3.35 (0.07)	
OR 值	1.48	1.40	1.13	0.92	0.73	0.71	
95%CI	0.81-2.68	0.71-2.79	0.73-1.73	0.63-1.34	0.50-1.06	0.49-1.03	
AA 与 AC/CC 基因型在家庭成员与对照组相比							
χ^2 值 (P 值)	1.41 (0.25)	0.45 (1.00)	0.97 (0.38)	0.40 (0.67)	0.08 (1.00)	0.11 (1.00)	
OR 值	3.10	1.01	2.39	1.77	0.71	1.40	
95%CI	0.43-22.22	1.00-1.01	0.40-14.42	0.30-10.63	0.06-7.91	0.20-9.96	

表 2 rs13041247 位点基因型,等位基因频率在患者组,双亲组及对照组的分布及比较 ($n, \%$)

Tab.2 Genotypic and allelic distribution and comparison of rs13041247 in patients, their parents and controls ($n, \%$)

项目	唇裂	腭裂	唇裂伴或不伴腭裂	合计	父亲	母亲	对照组
CC	30 (21.28%)	31 (32.29%)	62 (22.71%)	93 (25.20%)	98 (32.34%)	87 (27.80%)	145 (33.49%)
CT	83 (58.86%)	54 (56.25%)	162 (59.34%)	216 (58.54%)	147 (48.52%)	158 (50.48%)	211 (48.73%)
TT	28 (19.86%)	11 (11.46%)	49 (17.95%)	60 (16.26%)	58 (19.14%)	66 (21.22%)	77 (17.78%)
HWE (P 值)					0.05 (0.83)	0.13 (0.71)	0.00 (0.99)
χ^2 值 (P 值)	7.59 (0.02)	2.81 (0.25)	10.20 (0.01)	8.48 (0.01)	0.25 (0.88)	3.04 (0.22)	
C	143 (50.71%)	116 (60.42%)	286 (52.38%)	402 (54.47%)	343 (56.60%)	332 (53.38%)	501 (42.15%)
T	139 (49.29%)	76 (39.58%)	260 (47.62%)	336 (45.53%)	263 (43.40%)	290 (46.62%)	365 (57.85%)
χ^2 值 (P 值)	4.41 (0.04)	0.43 (0.51)	4.06 (0.04)	1.85 (0.17)	0.23 (0.63)	2.94 (0.09)	
OR 值	1.33	0.90	0.80	0.87	1.05	1.20	
95%CI	1.02-1.75	0.65-1.24	0.65-0.99	0.715-1.06	0.85-1.30	0.97-1.48	
CC 与 CT/TT 基因型在家庭成员与对照组相比							
χ^2 值 (P 值)	7.48 (0.01)	0.05 (0.82)	9.38 (0.00)	6.55 (0.01)	2.80 (0.09)	2.56 (0.11)	
OR 值	0.54	0.95	0.58	0.67	0.76	0.77	
95%CI	0.34-0.84	0.59-1.52	0.41-0.83	0.49-0.91	0.54-1.05	0.56-1.06	

表 3 TDT 分析
Tab.3 TDT analysis

项目	唇裂组		腭裂组		唇裂伴或不伴腭裂组		合计	
	传递	未传递	传递	未传递	传递	未传递	传递	未传递
rs987525								
A	9	54	11	36	19	103	30	139
C	36	27	14	17	84	63	98	80
χ^2 值 (P 值)	25.20 (0.00)		4.06 (0.04)		48.76 (0.00)		51.82 (0.00)	
OR 值	8.00		2.70		7.23		3.27	
95%CI	3.37-18.99		1.01-7.17		4.01-13.02		1.92-5.57	
rs13041247								
C	27	41	28	29	78	92	106	121
T	35	24	12	18	68	54	80	72
χ^2 值 (P 值)	4.87 (0.03)		0.66 (0.42)		2.76 (0.10)		1.28 (0.26)	
OR 值	2.22		0.69		1.49		1.27	
95%CI	1.09-4.51		0.28-1.69		0.93-2.37		0.84-1.91	

kb 处及下游约 800 kb 处存在着原癌基因 PVT1 及 GSDMC 基因, 并且在其下游有 1 段约 400 kb 的全长 mRNA 编码 CCDC26 基因的区域, CCDC26 基因编码的是维甲酸调节基因, 而此基因是导致唇腭裂的潜在候选基因。对 8q24.21 区域的研究已经在欧洲 3 个人种中得到重复, 研究均提示此区域在欧洲人群中与 NSCL/P 发病起着关键的作用^[7-10]。研究者在美洲墨西哥, 洪都拉斯, 巴西哥伦比亚人群中对此区域的研究也得到了相似结果^[11-13]。学界认为 8q24.21 区域是迄今为止发现的与 NSCL/P 发病相关的仅次于 IRF6 基因区域的第 2 易感区^[14], 但本次研究的结果显示, 病例各组在基因型和等位基因频率上与对照组相比均无统计学意义, 提示在本研究人群中 rs987525 位点与 NSCL/P 不相关。这一研究结果与 Hikida 等^[15]在日本人群中做的相关验证结果保持一致, 他们认为在有限的群体中作出的这种验证更能说明种族差异是决定 NSCL/P 易感区域的强有力因素之一。Weatherley-White 等^[16]在东非肯尼亚人群中也证实 8q24 区域在 NSCL/P 发病机制中并不扮演重要角色。rs987525 位点在本研究对照组人群中等位基因频率分别是 C(92.8%) 和 A(7.2%) 与 Hap Map 数据库中北京汉族人群的等位基因频率 C(95.2%) 和 A(4.8%) 和日本人群等位基因频率 C(95.8%) 和 A(4.2%) 相比稍有差别, 但与欧洲人群(等位基因 C 的频率为 77.9%, A 为 22.1%) 和非洲人群(等位基因 C 的频率为 34.5%, A 为 65.5%) 相比差别很大, 并且这种差别也体现在病例各组及患儿的父母群体中。以上分析均说明本研究结果和地域种族的差异有关。2011 年南京医科大学 Pan 等^[17]在研究 rs987525 与 NSCL/P 相关性时由于此位点的低等位基因频率使得在其研究群体(病例组包括 199

个非综合征型唇腭裂患者, 对照组为 210 个健康个体)中未能分型。由于 rs987525 位点 A 等位基因在亚洲人群中出现的低频率, AA 基因型在本研究病例组人群中仅出现 3 个, 对照组出现 2 个, 在做基因型的行 $\times$ 列表卡方检验时发现理论频数小于 5 且大于等于 1 的格子数超过了格子总数的 1/5, 为解决此问题用到 *Fish* 确切概率法, 虽然得到了可靠的结果, 但解决此问题的最好办法是增加样本的含量, 使理论频数增大。依上总结为后续最好能增大研究样本的含量进行研究。

Beaty 等^[6]发现 MAFB SNPs 与亚洲人群 NSCL/P 的发生有很强的关联, 研究检测了 MAFB 基因的全部 237 个 SNPs, 发现在 MAFB 基因 3' 端上游约 20~60 kb 的外显子区有 6 个 SNPs 的 P 值小于 5×10^{-8} , 而这其中最具有意义的 SNPs 就是 rs13041247 ($P=2.05 \times 10^{-11}$)。MAFB 基因又称为 KRML 基因, 位于 20q12, 无内含子结构, 编码亮氨酸拉链转录因子, 此因子不仅在红细胞系的生成调节过程中扮演者重要的作用, 还作为引起巨噬细胞活化因子表达骨髓瘤细胞的癌基因^[18-19]。原位杂交和免疫检测发现 MAFB 基因 mRNA 和蛋白质高表达于胚胎小鼠发育 13.5~14.5 d 颅面神经外胚层和神经嵴分化的中胚层, 在上腭融合的期间高表达在腭板上皮周围和中嵴结合上皮。rs13041247 在 MAFB 基因的下游区, 外显子测序发现了一个错义突变 H131Q, 其影响了蛋白结构功能。2011 年 Yuan 等^[20]在北美大家系样本中研究 MAFB 基因的 rs13041247 位点与 NSCL/P 相关性时得出了与 Beaty 等^[6]研究结果相悖的结论, 他将其归因为种族差异造成。rs13041247 位点在本研究对照组人群中 C 等位基因频率为 (57.85%) 与 Hap Map 数据库中北京汉族人群的 C 等

位基因频率 58.1%)接近,与欧洲人群相比(等位基因频率为 40.3%)较高。病例对照研究发现,rs13041247 位点基因型频率和等位基因频率在单纯唇裂组与对照组比较有统计学意义,这与 Beaty 等在亚洲人群的部分研究结果一致,也与 Pan 等^[21]和 Huang 等^[22]分别在中国南京地区和华南地区汉族人群中研究得出的结果一致。TDT 研究发现 rs13041247 位点 C 等位基因在单纯唇裂组中存在过传递,而在单纯腭裂组和唇裂伴或不伴腭裂组中没有统计学意义。上述结果提示 rs13041247 位点 C 等位基因过传递和 CC 基因型与 NSCL/P 存在相关性,携带此种基因型会增加 NSCL/P 患病风险。

本研究证实 MAFB 基因 rs13041247 位点多态性与宁夏人群 NSCL/P 发病有关联,8q24 区段的 rs987525 位点多态性与宁夏人群 NSCL/P 发病无相关性,但仍需在此研究的基础上扩大样本含量进行后续研究。由于 NSCL/P 的发病与环境因素和遗传因素均有关联,后续相关研究最好能够将环境因素纳入做相关性分析,并且就遗传因素单方面来说,NSCL/P 为多基因遗传病,与多种微效基因共同作用有关,后续研究最好将所研究区域的其他 SNPs 纳入做连锁分析,能够更好的探讨其对 NSCL/P 的影响。

参 考 文 献

- [1] 黄洪章.唇腭裂病因学研究的新进展[J].口腔颌面外科杂志,2007,17(3):201-204.
- [2] Huang H Z. Advances in etiology of cleft lip and/or plate[J].Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,2007,17(3):201-204.
- [3] 胡继宏,赵 斌,刘 兰,等.宁夏回族自治区 0~1 岁婴儿出生缺陷发生率普查情况分析[J].中国计划生育学杂志,2010,173(2):92-94.
- [4] Hu J H,Zhao Y,Liu L,et al.Sampling analysis of birth defects occurrence and risk factors for babies between 0 and 1 years old in Ningxia[J].Chinese Journal of Family Planning,2010,173(2):92-94.
- [5] Murray J C.Gene/environment causes of cleft lip and/or palate[J].Clin Genet,2002,61(4):248-256.
- [6] Vieira A R.Genetic and environmental factors in human cleft lip and palate[J].Front Oral Biol,2012,16:19-31.
- [7] Birnbaum S,Ludwig K U,Reutter H,et al.Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24[J].Nat Genet,2009,41(4):473-477.
- [8] Beaty T H,Murray J C,Marazita M L,et al.A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4[J].Nat Genet,2010,42(6):525-529.
- [9] Grant S F,Wang K,Zhang H,et al.A genome-wide association study identifies a locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on 8q24[J].J Pediatr,2009,155(6):909-913.
- [10] Nikopensius T,Ambrozaityte L,Ludwig K U,et al.Replication of novel susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24 in Estonian and Lithuanian patients[J].Am J Med Genet A,2009,149A(11):2551-2553.
- [11] Blanton S H,Burt A,Stal S,et al.Family-based study shows heterogeneity of a susceptibility locus on chromosome 8q24 for nonsyndromic cleft lip and palate[J].Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,2010,88(4):256-259.
- [12] Mostowska A,Hozyasz K K,Wojcicki P,et al.Association between genetic variants of reported candidate genes or regions and risk of cleft lip with or without cleft palate in the Polish population[J].Birth Defects Research Clinical and Molecular Teratology,2010,88(7):538-545.
- [13] Martinez A R,Reutter H,Camacho O C,et al.Genetic risk factors for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Mesoamerican population:evidence for IRF6 and variants at 8q24 and 10q25[J].Birth Defects Research Clinical and Molecular Teratology,2010,88(7):535-537.
- [14] Brito L A,Paranaíba L M,Bassi C F,et al.Region 8q24 is a susceptibility locus for nonsyndromic oral clefting in Brazil[J].Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,2012,94(6):464-468.
- [15] Lennon C J,Birkeland A C,Núñez J A,et al.Association of candidate genes with nonsyndromic clefts in Honduran and Colombian populations[J].Laryngoscope,2012.[Epub ahead of print] doi:10.1002/lary.23394.
- [16] Mangold E,Ludwig K U,Nöthen M M.Breakthroughs in the genetics of orofacial clefting[J].Trends Mol Med,2011,17(12):725-733.
- [17] Hikida M,Tsuda M,Watanabe A,et al.No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population[J].2011.Cleft Palate Craniofac J,doi:10.1597/10-242.
- [18] Weatherley-White R C,Ben S,Jin Y,et al.Analysis of genomewide association signals for nonsyndromic cleft lip/palate in a Kenya African Cohort[J].Am J Med Genet A,2011,155A(10):2422-2425.
- [19] Pan Y,Ma J,Zhang W,et al.Replication of two novel susceptibility loci for nonsyndromic orofacial clefts in a Chinese population[J].Oral Dis,2011,17(3):304-308.
- [20] Gemelli C,Montanari M,Tenedini E,et al.Virally mediated MafB transduction induces the monocyte commitment of human CD34⁺ hematopoietic stem/progenitor cells[J].Cell Death Differ,2006,13(10):1686-1696.
- [21] van Stralen E,van de Wetering M,Agnelli L,et al.Identification of primary MAFB target genes in multiple myeloma[J].Exp Hematol,2009,37(1):78-86.
- [22] Yuan Q,Blanton S H,Hecht J T,et al.Association of ABCA4 and MAFB with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate[J].Am J Med Genet A,2011,155A(6):1469-1471.
- [23] Pan Y,Zhang W,Du Y,et al.Different roles of two novel susceptibility loci for nonsyndromic orofacial clefts in a Chinese Han population[J].Am J Med Genet A,2011,155A(9):2180-2185.
- [24] Huang E,Cheng H,Xu M,et al.Association between single-nucleotide polymorphisms on chromosome 1p22 and 20q12 and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate:new data in Han Chinese and meta-analysis[J].Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,2012,94(6):469-476.

(责任编辑:冉明会)