

基础医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000658

肿瘤坏死因子诱导蛋白 3 基因多态性与变应性鼻炎遗传易感性研究

杨盈琳, 沈 暘, 王小强, 柯 霞, 康厚塘, 胡国华, 洪苏玲

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究肿瘤坏死因子诱导蛋白 3(tumor necrosis factor alpha-inducible protein 3, TNFAIP3)基因多态性与变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)易感性之间的关系。**方法:**收集 430 例 AR 患者和 480 例正常对照的血标本, 进行病例对照研究。运用限制性片段长度多态性聚合酶链反应和直接测序的方法对从抗凝血中提取的 DNA 样本中 TNFAIP3 基因的 4 个多态位点(rs5029928, rs9494885, rs610604, rs7753873)进行基因分型。**结果:**病例组和对照组 TNFAIP3 基因的 4 个多态性位点基因分型均符合哈迪温伯格平衡。位点 rs9494885 的等位基因和基因型频率在病例组和对照组中存在统计学差异。AR 组 TT 基因型频率($P_c=7.51 \times 10^{-12}$)和 T 等位基因($P_c=3.79 \times 10^{-12}$)与对照组相比明显升高, CT 基因型频率($P_c=3.30 \times 10^{-11}$)和 C 等位基因($P_c=3.79 \times 10^{-12}$)与对照组相比明显降低。此外, CACA 单体型频率在 AR 患者中明显降低($P_c=3.29 \times 10^{-10}$), TCCA 单体型在 AR 患者中明显升高($P_c=2.18 \times 10^{-3}$)。**结论:**AR 的遗传易感性与 TNFAIP3 基因多态性有明显相关性, 且 TNFAIP3 的 rs9494885 位点多态性与 AR 的易感性密切相关。

【关键词】肿瘤坏死因子诱导蛋白 3; 变应性鼻炎; 基因多态性; 易感性

【中图分类号】R765.21

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-01-17

作者介绍: 杨盈琳, Email: yangyinglin777@126.com,

研究方向: 基因多态性与变应性鼻炎易感性。

通信作者: 洪苏玲, Email: hsl_pro616@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81300811); 国家临床

重点专科建设资助项目(编号: 卫办医政函[2012]649 号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150531.1553.002.html>

(2015-05-31)

- [2] Xu X, Bai L, Chen W, et al. MUC1 contributes to BPDE-induced human bronchial epithelial cell transformation through facilitating EGFR activation[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33846.
- [3] Xu X, Padilla MT, Li B, et al. MUC1 in macrophage: contributions to cigarette smoke-induced lung cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(2): 460-470.
- [4] Kharbanda A, Rajabi H, Jin C, et al. Oncogenic MUC1-C promotes tamoxifen resistance in human breast cancer[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(7): 714-723.
- [5] Huang L, Liao X, Beckett M, et al. MUC1-C oncoprotein interacts directly with ATM and promotes the DNA damage response to ionizing[J]. Genes Cancer, 2010, 1(3): 239-250.
- [6] Singh PK, Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction[J]. Trends Cell Biol, 2006, 16(9): 467-476.
- [7] Raina D, Ahmad R, Rajabi H, et al. Targeting cysteine-mediated dimerization of the MUC1-C oncoprotein in human cancer cells[J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1643-1649.

- [8] Raina D, Kosugi M, Ahmad R, et al. Dependence on the MUC1-C oncoprotein in non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(5): 806-816.
- [9] Kufe DW. Functional targeting of the MUC1 oncogene in human cancers[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(13): 1197-1203.
- [10] Ahmad R, Rajabi H, Kosugi M, et al. MUC1-C Oncoprotein promotes STAT3 activation in an autoinductive regulatory loop[J]. Sci Signal, 2011, 4(160): ra9.
- [11] Ahmad R, Raina D, Joshi MD, et al. MUC1-C Oncoprotein Functions as a direct activator of the nuclear factor-kappa B p65 transcription factor[J]. Cancer Res, 2009, 69(17): 7013-7021.
- [12] Murley JS, Kataoka Y, Weydert CJ, et al. Delayed radioprotection by nuclear transcription factor kappaB-mediated induction of manganese superoxide dismutase in human microvascular endothelial cells after exposure to the free radical scavenger WR1065[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(6): 1004-1016.

(责任编辑: 冉明会)

Association between TNFAIP3 gene polymorphisms and susceptibility of allergic rhinitis in a Chinese Han population

Yang Yinglin, Shen Yang, Wang Xiaoqiang, Ke Xia, Kang Houyong, Hu Guohua, Hong Suling

(Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the potential association of tumor necrosis factor alpha-inducible protein 3 (TNFAIP3) gene polymorphisms and the susceptibility of allergic rhinitis (AR) in the Chinese population. **Methods:** Four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of TNFAIP3 were genotyped in 430 AR patients and 480 health controls using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay (PCR-RFLP). **Results:** Prevalences of the rs9494885 TT genotype ($P_c=7.51 \times 10^{-12}$) and T allele ($P_c=3.79 \times 10^{-12}$) were found significantly increased in patients with AR. A conspicuous decreasing prevalence of the CT genotype ($P_c=3.30 \times 10^{-11}$) and C allele ($P_c=3.79 \times 10^{-12}$) was shown in patients with AR. In addition, the CACA haplotypes ($P_c=3.29 \times 10^{-10}$) were decreased in patients, whereas TCCA haplotypes ($P_c=2.18 \times 10^{-3}$) were increased. **Conclusion:** One novel SNPs of TNFAIP3 gene, rs9494885 is associated with susceptibility of AR.

[Key words] tumor necrosis factor alpha-inducible protein 3; allergic rhinitis; gene polymorphisms; susceptibility

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种常见的鼻黏膜炎症性疾病, 影响全球 10%~30% 的人口^[1]。在中国, 过去的 20 年 AR 的患病率明显增加, 尤其是西部地区如重庆市、成都市等。2008 年重庆市 AR 总体发病率估计为 32.3%^[2]。AR 的主要临床表现包括鼻塞、流涕、鼻痒、打喷嚏等, 其病因包括遗传因素和环境因素^[3]。单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 在许多基因, 如白介素二十三受体, 编码线粒体核糖体 L4, 和肿瘤坏死因子 α ^[4-5] 中已证实与 AR 易感性相关。

肿瘤坏死因子诱导蛋白 3 (tumor necrosis factor alpha-inducible protein 3, TNFAIP3) 编码一种泛素修饰酶, 可负反馈调节肿瘤坏死因子诱导的核转录因子 kappa B (nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B) 活性^[6]。多种生物学环境中, TNFAIP3 在调节炎症应答中起着关键的作用^[7-8]。例如, 据报道, 在骨髓细胞中 TNFAIP3 缺乏可引起与类风湿性关节炎相似的糜烂性多关节炎^[7]。此外很多证据表明, 活化的 NF- κ B 信号与 AR 的发病机制密切相关^[9]。鉴于 TNFAIP3 对 NF- κ B 活性的监管效应, 本研究致力于进一步明确 TNFAIP3 基因多态性与 AR 易感性之间的联系。

TNFAIP3 基因多态性被证实与许多自身免疫性疾病密切相关, 如类风湿性关节炎^[10], 系统性硬化症^[11], 系统性红斑狼疮^[12], 银屑病^[6], 1 型糖尿病^[13]。这些研究结果表明 TNFAIP3 是许多免疫相关性疾病的共同危险因素。然而, TNFAIP3 基因多态性与患 AR 的风险之间的相关性未见报道。本研究试图确

定 TNFAIP3 基因多态性与汉族人群 AR 易感性之间的联系。

1 资料与方法

1.1 伦理申明

此项研究已获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的许可。AR 组及对照组参与者均已签署知情同意书。

1.2 研究对象

从 2013 年 9 月到本实验开始, 收集我科门诊 AR 患者 430 例, 年龄在 6~69 岁之间。入选标准: AR 的诊断符合国际通用变应性鼻炎诊断指南 (allergic rhinitis and its impact on asthma guidelines, ARIA)^[3]。AR 患者在入组本实验前的 1 年中每周至少有 4 d 表现出 2 个或更多的 AR 常见症状 (如鼻塞、流涕、鼻痒、打喷嚏)。所有的患者都进行皮肤点刺试验识别特异性变应原。本检查中共有 18 个吸入性过敏原, 包括屋尘、霉菌、螨、动物毛等。所有患者皮肤点刺试验阳性, 阳性诊断包块直径 $\geq$ 组胺阳性对照包块直径, 并且大于阴性对照包块直径 3 mm 以上。同时, 收集我院体检中心 480 例健康人群作为对照。对照组入选标准: 无 AR 临床症状或家族过敏史, 在收集标本前 4 周内无上呼吸道感染病史, 无哮喘、湿疹、鼻窦炎等过敏性疾病, 无鼻部肿瘤, 无自身免疫性疾病史。本研究所有受试者均为汉族, 来自重庆及其重庆周边地区。

1.3 SNP 选择和分型

本实验选择了 TNFAIP3 基因的 4 个相关单核苷酸多态性位点 (rs5029928, rs9494885, rs610604, rs7753873), TNFAIP3 位于染色体 6q23, 已经被证实与多种免疫相关的疾病有密切联系^[10]。rs7753873、rs9494885 位于 TNFAIP3 基因外显子区域, 而 rs610604 和 rs5029928 位于 TNFAIP3 基因内含子区域。

本实验通过限制性片段长度多态性聚合酶链反应 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism,

PCR-RFLP)的方法对每个样本进行基因分型。收集外周血样本 4 ml 存储在 -80°C 超低温冰箱中备用。使用 QIAGEN 全血 DNA 提取试剂盒提取外周静脉血基因组 DNA。PCR 条件为: 95°C 预变性 5 min, 37°C 循环 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 58°C ~ 62°C 退火 30 s, 72°C 延伸 30 s, 72°C 最后延伸 5 min, 4°C 保存。PCR 产物用限制性内切酶 37°C ~ 65°C 孵育至少 12 h。孵育产物在 4% 琼脂糖凝胶电泳中可视, 并随机抽取 20% 的样本由上海生工生物工程有限公司(上海, 中国)进行直接测序。

1.4 统计学方法

基因分型和频率的估计是通过直接计数法获得。使用在线软件平台 SHEsis (<http://analysis2.bio-x.cn/myanalysis.php>) 分析 AR 组和对照组 TNFAIP3 基因 4 个 SNP 位点的哈迪温伯格平衡, 并进行单倍体型和概率分析。AR 组和对照组基因型和等位基因频率分析用 SPSS 19.0 (statistical product and service solutions 19.0) 软件卡方检验, 高频率等位基因和基因型为参照基因, 用以比较其他等位基因和基因型。卡方检验和 t 检验分析 2 组受试者在基因分型率、平均年龄、性别及职业的差异性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

AR 组包括 205 名男性和 225 名女性, 名平均年龄 32.15 岁。对照组包括 228 名男性和 252 名女性, 平均年龄为 33.51 岁。2 组受试者年龄和性别无显著统计学差异。超过 50% 的患者对屋尘螨过敏, 19% 对花粉过敏, 25% 对混合过敏原过敏 (表 1)。

表 1 研究对象的主要临床特征

Tab.1 Clinical and demographic characteristics of the patients and controls

人口特征	AR 组 ($n=430$)	对照组 ($n=480$)	P 值
性别(男/女)	205/225	228/252	0.53
年龄(平均/范围)	32.15(6~69)	33.51(10~75)	0.96
过敏变应原类型(%)			
花粉	83(19)	未查	
尘螨	259(60)	未查	
混合变应原	106(24)	未查	

病例组及对照组 TNFAIP3 基因的 4 个 SNP 运用线软件平台 SHEsis 进行分析, 可得到其哈迪温伯格平衡的 P 值。对 430 例病例组及 480 例对照组进行基因型分型, 得到 TNFAIP3 的 4 个 SNP 的基因分型检出率, SNP 的检出率均为 100% (表 2)。

等位基因基因频率和统计学差异运用 χ^2 分析完成。AR 组和对照组个体 rs9494885 位点等位基因和基因型频率有显著差异。AR 组 TT 基因型 ($P_c=7.51 \times 10^{-12}$; $OR=1.45$, 95% $CI=0.75 \sim 2.79$) 和 T 等位基因频率 ($P_c=3.79 \times 10^{-12}$; $OR=5.38$, 95% $CI=3.23 \sim 8.97$) 与对照组相比明显升高。相反, CT 基因型 ($P_c=$

3.30×10^{-11} ; $OR=0.18$, 95% $CI=0.11 \sim 0.31$) 和 C 等位基因频率 ($P_c=3.79 \times 10^{-12}$; $OR=0.19$, 95% $CI=0.11 \sim 0.31$) 与对照组相比明显降低。本研究示其余 3 个 SNP 基因频率在 AR 患者及对照组间差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

表 2 病例组及对照组的 4 个 SNP 位点的基因检出率
和哈迪温伯格平衡值

Tab.2 4 SNP call rates in patients and control individuals and HWE p-values

SNP 位点	基因检出率 ^a		迪温伯格平衡 ^b	
	AR 组	对照组	AR 组	对照组
rs5029928	100%	100%	0.76	0.56
rs610604	100%	100%	0.11	0.84
rs7753873	100%	100%	0.10	0.38
rs9494885	100%	100%	0.66	0.30

注: a. AR 组和对照组基因检出率均使用直接计数法所得; b. AR 组和对照组哈迪温伯格平衡使用线软件平台 SHEsis 在线分析所得

利用在线软件平台 SHEsis 分析的单体型数据。结果显示 CACA 单体型频率在 AR 患者中明显降低 ($P_c=3.29 \times 10^{-10}$; $OR=0.21$, 95% $CI=0.13 \sim 0.36$), TCCA 单体型在 AR 患者中明显升高 ($P_c=2.18 \times 10^{-3}$; $OR=1.83$, 95% $CI=1.24 \sim 2.72$), AR 组与对照组个体间其它单倍体型差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 4)。

此外, 进一步探究了 TNFAIP3 的 4 个 SNP 是否与特定的 AR 过敏原相关, 如尘螨、花粉以及其他混合性过敏原, 结果显示这些特异性变应原与 TNFAIP3 基因 SNP 无相关性 ($P>0.05$)。

3 讨 论

在本研究中首次发现 TNFAIP3 基因多态性与 AR 易感性显著相关。结果表明, TNFAIP3 基因中 1 个新的单核苷酸多态性位点 rs9494885 与 AR 易感性密切相关。根据研究结果可推断 CT 基因型和 C 等位基因可能是 AR 的保护因素, 而 TT 基因型和 T 等位基因与本疾病的风险相关。此外, 本研究还发现 CACA 单体型可能是 AR 的保护性因素, 而另一种单体型 TCCA 则与疾病风险相关。

AR 是一种鼻黏膜的炎症性疾病, 转录因子 NF- κ B 的失控能介导多种炎症性疾病^[14]。作为 NF- κ B 信号通路的负反馈调节器, TNFAIP3 基因在多种炎症性疾病的发病机制中起着至关重要的保护作用^[15]。TNFAIP3 依次组装泛素 K48 连接的多聚泛素链上的泛素蛋白连接酶 2N 抗体蛋白导致蛋白酶体的降解和 NF- κ B 信号进一步抑制^[16]。NF- κ B 通路在免疫性和炎症性疾病中起重要作用, NF- κ B 活性增高被

表 3 变应性鼻炎和对照组人群中 TNFAIP3 基因多态基因型和等位基因的频率分布

Tab.3 Frequencies of alleles and genotypes of TNFAIP3 polymorphisms in AR patients and control individuals

	等位基因和基因型	AR组(%) (n=430)	对照组(%) (n=480)	χ^2 值	P 值	P_c 值	OR(95%CI)
rs5029928	C	812(94.4)	909(94.7)	0.064	0.801	NS	0.95(0.63~1.42)
	T	48(5.6)	51(5.3)	0.064	0.801	NS	1.05(0.70~1.58)
	CC	383(89.1)	431(89.8)	0.123	0.723	NS	0.93(0.61~1.41)
	CT	46(10.7)	47(9.8)	0.203	0.652	NS	1.10(0.72~1.70)
	TT	1(0.2)	2(0.4)	0.234	1.000 ^a	NS	0.56(0.05~6.17)
rs610604	A	793(92.2)	858(89.4)	4.326	0.038	NS	1.41(1.02~1.94)
	C	67(7.8)	102(10.6)	4.326	0.038	NS	0.71(0.52~0.98)
	AA	368(85.6)	383(79.8)	5.273	0.022	NS	1.50(1.06~2.13)
	AC	57(13.3)	92(19.2)	5.787	0.016	NS	0.64(0.45~0.92)
	CC	5(1.2)	5(1.0)	0.031	0.861	NS	1.12(0.32~3.89)
rs7753873	A	778(90.5)	900(93.8)	6.805	0.009	NS	0.63(0.45~0.89)
	C	82(9.5)	60(6.2)	6.805	0.009	NS	1.58(1.12~2.24)
	AA	349(81.2)	423(88.1)	8.546	0.003	NS	0.58(0.40~0.84)
	AC	80(18.6)	54(11.3)	9.770	0.002	NS	1.80(1.24~2.62)
	CC	1(0.2)	3(0.6)	0.798	0.626 ^b	NS	0.37(0.04~3.58)
rs9494885	C	18(2.1)	99(10.3)	50.948	9.48×10^{-13}	3.79×10^{-12}	0.19(0.11~0.31)
	T	842(97.9)	861(89.7)	50.948	9.48×10^{-13}	3.79×10^{-12}	5.38(3.23~8.97)
	CC	0	3(0.6)	2.696	0.251 ^c	NS	1.01(1.00~1.01)
	CT	18(4.2)	93(19.4)	48.858	2.75×10^{-12}	3.30×10^{-11}	0.18(0.11~0.31)
	TT	412(95.8)	384(80.0)	51.762	6.26×10^{-13}	7.51×10^{-12}	1.45(0.75~2.79)

注:OR:比值比;CI:置信区间; P_c 值:Bonferroni 校正 P 值;NS:无统计学意义;a,b,c:Fisher's 确切概率法统计 P 值

表 4 病例组和对照组中 TNFAIP3 基因 4 个 SNP 单倍体的频率分布

Tab.4 Frequencies of the haplotypes formed by rs5029928,rs610604,rs7753873,rs9494885 SNP in AR patients and healthy controls

单倍体	AR组(%)	正常组(%)	χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
CACA	17.46(2.0)	83.35(8.7)	39.555	3.29×10^{-10}	0.21(0.13~0.36)
TACA	659.42(76.7)	683.23(71.2)	4.363	0.037	1.26(1.01~1.57)
TACC	56.89(6.6)	80.56(8.4)	2.386	0.122	0.76(0.53~1.08)
TATA	43.69(5.1)	37.94(4.0)	1.161	0.281	1.28(0.82~1.99)
TCCA	69.27(8.1)	43.02(4.5)	9.401	2.18×10^{-3}	1.83(1.24~2.72)

注:OR:比值比;CI:置信区间

证明是许多自身免疫性疾病和炎症性疾病的重要病因^[17]。AR 是一种气道炎症性疾病。本研究证实, TNFAIP3 基因多态性与 AR 易感性相关。但 rs9494885 到底通过何种途径影响 AR 的易感性, 还需进一步深入研究。

TNFAIP3 基因的多个 SNP 已被确定与自身免疫性疾病相关。例如, 据报道 rs5029924 单核苷酸多态性与急性胰腺炎患者全身炎症反应综合征相关风险有显著相关性^[18]。rs5029939 单核苷酸多态性与系统性红斑狼疮易感性相关^[19]。rs5029923 位点多态性与韩国人群系统性红斑狼疮易感性相关^[2]。rs610604 位点与欧洲人群银屑病易感性相关^[20]。本

研究发现 TNFAIP3 基因的 rs9494885 位点与汉族人群 AR 易感性密切相关。有报道发现 rs9494885 位点是中国汉族人群白塞病和小柳原田综合征的重要危险因素^[21-22], 但本研究并未发现除 rs9494885 以外的 3 个位点与 AR 易感性有相关性。这些研究结果表明, 在多种疾病中 TNFAIP3 起着不同的作用。

本研究选择的 4 个 SNP 位点均已证明与免疫相关性疾病易感性密切相关。为了保证实验结果的真实性, 本研究严格排除不符合纳入标准的个体, 并按照 ARIA 指南筛选 AR 病例组患者。且在纳入对照组时, 选择和患者同一地区的人群, 对照组和 AR 组在性别、年龄和种族上差异无统计学意义。在

本研究中,用直接测序法以证明本实验 PCP-RFLP 基因分型结果的可靠性,随机测序了 20% 的病例组和对照组个体样本,测序结果和基因分型结果完全一致。通过这些严格的标准和处理,增加了本实验研究结果的准确性和可信度。

然而,值得思考的是,本研究仍有一些局限性。首先,因为时间限制,本研究的样本量不够大,且研究对象局限在西南地区,而通过对多民族多地区人群的检测有利于更加全面的阐述 TNFAIP3 基因多态性与 AR 的相关性;其次,没有进一步研究 TNFAIP3 的基因表达和功能,在未来的研究中应该对基因的蛋白表达和基因功能进行更深入的探究;再次,AR 是一种环境和遗传共同作用的疾病,本实验没有加入环境因素的研究。在进一步的研究中,基因-基因以及基因-环境之间相互作用的研究应该被重视,且其对明确 TNFAIP3 基因对 AR 的发病机制的影响有着及其重要的作用。

综上所述,本研究证实了 TNFAIP3 基因 rs9494885 位点的单核苷酸多态性与 AR 之间存在显著的相关性。rs9494885 位点 CT 基因型和 C 等位基因是 AR 的保护因素,而 TT 基因型和 T 等位基因与疾病的风险相关。CACA 单体型是 AR 的保护性因素,而 TCCA 单体型则与 AR 易感性相关。然而,rs9494885 位点的生物学功能仍未清楚,仍需要深入研究。CACA 和 TCCA 单体型如何影响疾病的发生仍有待进一步研究。本研究对 TNFAIP3 基因多态性的研究及其在 NF- κ B 通路中的影响的进一步验证及认识将会为 AR 的发病机制提供全新的理论依据及思考方向。

参 考 文 献

- [1] Turner RR, Testa MA, Hayes JF, et al. Validation of the allergic rhinitis treatment satisfaction and preference scale[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(6): 551-557.
- [2] Shen J, Ke X, Hong S, et al. Epidemiological features of allergic rhinitis in four major cities in Western China[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31(4): 433-440.
- [3] Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63(86): 8-160.
- [4] Hu D, Hu G, Zhu J, et al. Association between polymorphisms of the IL-23R gene and allergic rhinitis in a Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63858.
- [5] Wei X, Zhang Y, Fu Z, et al. The association between polymorphisms in the MRPL4 and TNF- α genes and susceptibility to allergic rhinitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57981.
- [6] Musone SL, Taylor KE, Nititham J, et al. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases[J]. *Genes and Immunity*, 2011, 12(3): 176-182.
- [7] Lee EG, Boone DL, Chai S, et al. Failure to Regulate TNF-Induced NF- κ B and Cell Death Responses in A20-Deficient Mice[J]. *Science*, 2000, 289(5488): 2350-2354.
- [8] Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, et al. A20 in inflammation and autoimmunity[J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(1): 22-31.
- [9] Wang SZ, Ma FM, Zhao JD. Expressions of nuclear factor- κ B p50 and p65 and their significance in the up-regulation of intercellular cell adhesion molecule-1 mRNA in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(4): 1329-1334.
- [10] Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1477-1482.
- [11] Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. Association of the TNFAIP3 rs5029939 variant with systemic sclerosis in the European Caucasian population[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(11): 1958-1964.
- [12] Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1059-1061.
- [13] Fung EY, Smyth DJ, Howson JM, et al. Analysis of 17 autoimmune disease-associated variants in type 1 diabetes identifies 6q23/TNFAIP3 as a susceptibility locus[J]. *Genes Immun*, 2009, 10(2): 188-191.
- [14] 左云龙, 匡凤梧, 吴丽娟. A20 的泛素化修饰 NF- κ B 活性[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(5): 552-557.
- [15] Rajeshree P, Wasif NK, Shembade N, et al. A20-mediated negative regulation of canonical NF- κ B signaling pathway[J]. *Immunologic Research*, 2013, 57(1-3): 166-171.
- [16] Shembade N, Ma A, Harhaj EW. Inhibition of NF- κ B signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes[J]. *Science*, 2010, 327(5969): 1135-1139.
- [17] Tokunaga F. Linear ubiquitination-mediated NF- κ B regulation and its related disorders[J]. *J Biochem*, 2013, 154(4): 313-323.
- [18] Liu YG, Dan G, Wu LJ, et al. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103104.
- [19] Zhou XJ, Lu XL, Nath SK, et al. Gene-gene interaction of BLK, TNFSF4, TRAF1, TNFAIP3, and REL in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 222-231.
- [20] Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways[J]. *Nature Genetics*, 2009, 41(2): 199-204.
- [21] Li H, Liu Q, Hou S, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behcet's disease in a Chinese Han population[J]. *Hum Genet*, 2013, 132(3): 293-300.
- [22] Li H, Liu Q, Hou S, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms in a Chinese Han population with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59515.

(责任编辑:关蕴良)