论著

文章编号:1000-5404(2011)12-1254-04

# 中国藏族人群 HLA-DRB1、-DQA1、-DQB1 等位基因多态性与肺结核易感性的关联性研究

李素芝[1],蒋亚建[2],谢本维[1],曾晓华[1],杜 翔[1],李世学[1],次 罗[1],小平措[1],尼 珍[3],贡 布[4],边马措[5],蒋业贵[6]

(850007 拉萨,西藏军区总医院感染病科[1];310058 杭州,浙江大学医学部临床医学系[2];850000 拉萨,中国人民武装警察部队西藏总队医院感染病科[3];850000 拉萨,西藏自治区第二人民医院呼吸科[4];850000 拉萨,西藏自治区第一人民医院呼吸科[5];400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所[6])

**【摘要】 目的** 探讨 HLA-DRB1、-DQA1 和-DQB1 等位基因多态性与中国藏族人群肺结核易感性之间的关系。**方法** 采用聚合酶链反应/序列特异性引物(PCR/SSP)技术对 176 例中国西藏地区藏族肺结核患者和 189 例该地区藏族健康人群的 HLA-DRB1、-DQA1 和-DQB1 等位基因多态性进行分析。**结果** HLA-DRB1*0901、-DQA1*0101 和-DQB1*0301 在肺结核组的等位基因频率明显高于健康对照组,2 组相比差异具有统计学意义(17.33% *vs* 7.94%,$\chi^2$ = 17.185,*P* = 0.000,*OR* = 2.811;25.85% *vs* 13.76%,$\chi^2$ = 22.382,*P* = 0.000,*OR* = 2.821;35.51% *vs* 19.58%,$\chi^2$ = 37.329,*P* = 0.000,*OR* = 3.809)。HLA-DRB1*1301/1302、-DQA1*0501 在肺结核组的等位基因频率明显低于健康对照组,2 组相比差异具有统计学意义(0.85% *vs* 6.08%,$\chi^2$ = 15.085,*P* = 0.000,*OR* = 0.125;14.49% *vs* 26.72%,$\chi^2$ = 22.44,*P* = 0.000,*OR* = 0.355)。**结论** HLA-DRB1*0901、-DQA1*0101 和-DQB1*0301 与肺结核的易感性密切相关,可能是肺结核的易感基因。HLA-DQA1*0301 与肺结核的保护性密切相关,可能为肺结核的保护基因。

**【关键词】** 肺结核;疾病遗传易感性;基因频率;藏族;中国

**【中图法分类号】** R521.02;R195.4;R394 **【文献标志码】** A

# Correlation between polymorphisms of DRB1, -DQA1, and -DQB1 alleles and susceptibility to pulmonary tuberculosis in Tibetan population of China

Li Suzhi[1], Jiang Yajian[2], Xie Benwei[1], Zeng Xiaohua[1], Du Xiang[1], Li Shixue[1], Ci Luo[1], Xiao Pingcuo[1], Ni Zhen[3], Gong Bu[4], Bian Macuo[5], Jiang Yegui[6] ([1]Department of Infectious Diseases, General Hospital of Tibet Military Command, Lhasa, Tibet Autonomous Region, 850007; [2]Department of Clinical Medicine, Medical College, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang Province, 310058; [3]Department of Infectious Diseases, Tibet Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Lhasa, Tibet Autonomous Region, 850000; [4]Department of Respiratory Diseases, Second People's Hospital, Lhasa, Tibet Autonomous Region, 850000; [5]Department of Respiratory Diseases, First People's Hospital, Lhasa, Tibet Autonomous Region, 850000; [6]Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the correlation between polymorphisms of HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 alleles and susceptibility to pulmonary tuberculosis in Tibetan population of China. **Methods** HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 alleles in 176 patients with pulmonary tuberculosis and 189 normal controls were analyzed using the polymerase chain reaction/sequence specific primer (PCR/SSP) technique. **Results** The frequencies of HLA-DRB1*0901, -DQA1*0101 and -DQB1*0301 alleles were significantly higher in pulmonary tuberculosis patients than in normal controls (17.33% *vs* 7.94%, 25.85% *vs* 13.76%, 35.51% *vs* 19.58%, Chi-square = 17.185, *P* = 0.000, *OR* = 2.811; Chi-square = 22.382, *P* = 0.000, *OR* = 2.821; Chi-square = 37.329, *P* = 0.000, *OR* = 3.809), while the frequencies of HLA-DRB1*1301/1302 and -DQA1*0501 alleles were significantly lower in pulmonary tuberculosis patients than in normal controls (0.85% *vs* 6.08%, 14.49% *vs* 26.72%, Chi-square = 15.085, *P* = 0.000, *OR* = 0.125; Chi-square = 22.44, *P* = 0.000, *OR* = 0.355). **Conclusion** HLA-DRB1*0901, -DQA1*0101 and -DQB1*0301 alleles are closely related with the susceptibility to pulmonary tuberculosis and may be the susceptible genes against pulmonary tuberculosis. HLA-DRB1*1301/1302 and -DQA1*0501 alleles are closely related with the protection of pulmonary tuberculosis and may be the protective genes against pulmonary tuberculosis.

**【通信作者】** 蒋业贵,电话:(023)68754479,E-mail:jiangyegui@yahoo.com.cn

【Key words】 pulmonary tuberculosis; genetic susceptibility to disease; gene frequency; Tibetan nationality; China

Corresponding author: Jiang Yegui, Tel: 86-23-68754479, E-mail: jiangyegui@yahoo.com.cn

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*mycobacterial tuberculosis*, MTB)感染引起、严重危害人类健康的慢性感染性疾病,其中肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)占 80% ~90%。全世界每年有 1 000 万新发的结核病患者,每年约 300 万人死于结核病。据估计,全球约 1/3 的人感染过结核分枝杆菌,然而,其中只有 10% 的人群发展为有临床症状的结核病[1],提示宿主遗传因素在结核病易感性中起着重要作用。人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)基因最显著的特征是具有明显的多态性,其多态性的差异决定个体免疫反应的不同。有关 HLA 基因多态性与肺结核相关性的研究已有一些文献报道。这些研究由于所选取的种族、地域不同,因而得出的结论也存在差异。因此对不同种族、不同地域的肺结核患者与 HLA 基因多态性的相关性进行研究其意义可能更大。本研究应用聚合酶链反应/序列特异性引物(polymerase chain reaction/sequence specific primer, PCR/SSP)方法通过对藏族肺结核患者 HLA-DRB1、-DQA1 和-DQB1 基因多态性的分析,为从基因水平研究免疫遗传因素在藏族人群肺结核发病机制中的作用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

肺结核组:176 例肺结核患者均为世居西藏地区无血缘关系的藏族人,男性 98 例,女性 78 例,年龄(37 ±9)岁,符合 2001 年国家制订的肺结核诊断标准[2],无慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺癌、糖尿病、高血压等合并症和遗传病家族史,无使用肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂、HIV 感染等可能影响易感的因素。健康对照组:与肺结核组生活环境相近、无血缘关系的世居西藏地区藏族健康人 189 例,男性 112 例,女性 77 例,年龄(33 ±8)岁,无结核病史。肺结核组患者的血样来自 2010 年 5 - 8 月在西藏军区总医院感染病科、中国人民武装警察部队西藏总队医院感染病科、西藏自治区第二人民医院呼吸科和西藏自治区第一人民医院呼吸科的住院患者。健康对照组血样来自西藏军区总医院健康体检中心和输血科。

### 1.2 基因组 DNA 提取

取被检者静脉血 5 ml,用 1.5% EDTA 抗凝,采用哺乳动物血液基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA,试剂盒购自上海莱枫生物科技有限公司。

### 1.3 PCR/SSP 技术测定 HLA-DRB1、-DQA1 和-DQB1 等位基因多态性

按照以前我们建立的方法采用 PCR/SSP 技术测定 HLA-DRB1、-DQA1 和-DQB1 等位基因多态性[3],每一 PCR 反应中,都含有 1 对扩增基因和 1 个内对照基因(人生长激素基因,其引物序列为:上游:5′-GCCTTCCCAACCATTCCCTTA-3′;下游:5′-TCACGGATTTCTGTTGTGTTTC-3′,扩增产物长度为 429 bp)的引物。PCR 扩增产物加样至含溴化乙锭的 2% 琼脂糖凝胶中,15 V/cm 凝胶电泳 20 min,经紫外线透射下泳道中见明显 DNA 条带为阳性,确定其基因型别。

### 1.4 统计学分析

等位基因频率用直接计算法,2 组间等位基因分布的差异采用 $\chi^2$ 检验,并计算优势比(odds rations, *OR*)和 95% 可信区间(95% confidence intervals, 95% *CI*),用 SPSS 13.0 统计分析软件进行 Logistic 回归分析、$\chi^2$ 检验和 *OR* 值分析。

## 2 结果

### 2.1 肺结核患者和健康人群的 HLA-DRB1 等位基因检测

肺结核组的 HLA-DRB1*0901 等位基因频率明显高于对照组,两者相比差异具有显著性($\chi^2 = 17.185$, $P = 0.000$)。肺结核组的 HLA-DRB1*1301/1302 等位基因频率明显低于对照组,两者相比差异有显著性($\chi^2 = 15.085$, $P = 0.000$),见表 1。

**表 1 肺结核患者和健康人群 HLA-DRB1 等位基因频率分析**

| HLA-DRB1 等位基因 | 肺结核组($n = 176$) | | 对照组($n = 189$) | | *OR* | 95% *CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 阳性例数 | 等位基因频率(%) | 阳性例数 | 等位基因频率(%) | | |
| DRB1*0101/0103 | 3 | 0.85 | 3 | 0.79 | 1.075 | 0.214 ~ 5.398 |
| DRB1*0301 | 54 | 15.34 | 57 | 15.08 | 1.025 | 0.656 ~ 1.602 |
| DRB1*0401/0411 | 44 | 12.50 | 48 | 12.70 | 0.917 | 0.570 ~ 1.474 |
| DRB1*0701/0702 | 27 | 7.67 | 29 | 7.67 | 0.881 | 0.497 ~ 1.562 |
| DRB1*0801/0804 | 20 | 5.68 | 18 | 4.76 | 1.218 | 0.622 ~ 2.387 |
| DRB1*0901 | 61 | 17.33 | 30 | 7.94 | 2.811 | 1.708 ~ 4.629 |
| DRB1*1001 | 7 | 1.99 | 7 | 1.85 | 1.012 | 0.347 ~ 2.947 |
| DRB1*1101/1104 | 3 | 0.85 | 4 | 1.06 | 0.802 | 0.177 ~ 3.635 |
| DRB1*1201/1202 | 51 | 14.49 | 61 | 16.14 | 0.856 | 0.548 ~ 1.338 |
| DRB1*1301/1302 | 3 | 0.85 | 23 | 6.08 | 0.125 | 0.037 ~ 0.425 |
| DRB1*1303/1304 | 3 | 0.85 | 5 | 1.32 | 0.638 | 0.150 ~ 2.711 |
| DRB1*1401,1404 | 20 | 5.68 | 25 | 6.61 | 0.841 | 0.449 ~ 1.575 |
| DRB1*1402,1403 | 1 | 0.28 | 1 | 0.26 | 1.074 | 0.067 ~ 17.307 |
| DRB1*1501/1502 | 37 | 10.51 | 45 | 11.90 | 0.852 | 0.520 ~ 1.395 |
| DRB1*1601/1602 | 7 | 1.99 | 10 | 2.65 | 0.596 | 0.221 ~ 1.607 |

### 2.2 肺结核患者和健康人群的 HLA-DQA1 等位基因检测

肺结核组的 HLA-DQA1*0101 等位基因频率明显高于对照组,两者相比差异具有显著性($\chi^2 = 22.382$, $P = 0.000$)。肺结核组的 HLA-DQA1*0501 等位基因频率明显低于对照组,两者相比差异具有显著性($\chi^2 = 22.4$, $P = 0.000$)。见表 2。

**表2 肺结核患者和健康人群 HLA-DQA1 等位基因频率分析**

| HLA-DRB1等位基因 | 肺结核组($n=176$) | | 对照组($n=189$) | | *OR* | 95% *CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 阳性例数 | 等位基因频率(%) | 阳性例数 | 等位基因频率(%) | | |
| DQA1*0101 | 91 | 25.85 | 52 | 13.76 | 2.281 | 1.825~4.358 |
| DQA1*0102 | 75 | 21.31 | 80 | 21.16 | 1.662 | 1.116~2.475 |
| DQA1*0103 | 17 | 4.83 | 16 | 4.23 | 1.156 | 0.565~2.365 |
| DQA1*0104 | 3 | 0.85 | 5 | 1.32 | 0.638 | 0.150~2.711 |
| DQA1*0201 | 10 | 2.84 | 13 | 3.44 | 0.816 | 0.348~1.911 |
| DQA1*0301 | 30 | 8.52 | 32 | 8.47 | 1.130 | 0.656~1.948 |
| DQA1*0302 | 4 | 1.14 | 3 | 0.79 | 1.442 | 0.318~6.535 |
| DQA1*0401 | 3 | 0.85 | 4 | 1.06 | 0.802 | 0.177~3.635 |
| DQA1*0501 | 51 | 14.49 | 101 | 26.72 | 0.355 | 0.230~0.548 |
| DQA1*0601 | 41 | 11.65 | 40 | 10.58 | 1.101 | 0.671~1.805 |

### 2.3 肺结核患者和健康人群的 HLA-DQB1 等位基因检测

肺结核组的 HLA-DQB1*0301 等位基因频率明显高于对照组，两者相比差异显著($\chi^2=37.329$，$P=0.000$)。见表3。

**表3 肺结核患者和健康人群 HLA-DQB1 等位基因频率分析**

| HLA-DRB1等位基因 | 肺结核组($n=176$) | | 对照组($n=189$) | | *OR* | 95% *CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 阳性例数 | 等位基因频率(%) | 阳性例数 | 等位基因频率(%) | | |
| DQB1*0201 | 34 | 9.66 | 44 | 11.64 | 0.789 | 0.477~1.306 |
| DQB1*0301 | 125 | 35.51 | 74 | 19.58 | 3.809 | 2.459~5.899 |
| DQB1*0302 | 20 | 5.68 | 27 | 7.14 | 0.689 | 0.370~1.281 |
| DQB1*0303 | 51 | 14.49 | 62 | 16.40 | 0.836 | 0.535~1.305 |
| DQB1*0401 | 17 | 4.83 | 23 | 6.08 | 0.772 | 0.397~1.498 |
| DQB1*0402 | 3 | 0.85 | 4 | 1.05 | 0.802 | 0.177~3.635 |
| DQB1*0501 | 10 | 2.84 | 13 | 3.44 | 0.816 | 0.348~1.911 |
| DQB1*0502 | 24 | 6.82 | 33 | 8.73 | 0.746 | 0.422~1.322 |
| DQB1*0503 | 7 | 1.99 | 12 | 3.17 | 0.611 | 0.235~1.589 |
| DQB1*0601 | 23 | 6.53 | 31 | 8.20 | 0.766 | 0.428~1.373 |
| DQB1*0602 | 14 | 3.98 | 19 | 5.03 | 0.773 | 0.375~1.593 |
| DQB1*0603 | 7 | 1.99 | 11 | 2.91 | 0.670 | 0.254~1.769 |
| DQB1*0604 | 7 | 1.99 | 11 | 2.91 | 0.670 | 0.254~1.769 |

## 3 讨论

我国是全球22个结核病高负担国家之一，结核病发病人数居世界第2位，结核病防治形势十分严峻。据统计，我国现有结核病患病人数450万，每年新发肺结核患者约150万，每年约有13万人死于肺结核，是其他所有传染病死亡总人数的2倍。西藏结核病疫情的严重程度居全国首位。2005年西藏自治区每10万人中结核病患者高达1 800人，全区受结核分枝杆菌感染威胁人口约80万人，肺结核患者达4万人之多，并呈逐年上升的趋势。结核病已成为制约西藏自治区经济和社会发展的重大疾病之一[4]。全球约有1/3的人口感染过结核分枝杆菌，但只有约10%的感染者发展成为临床结核病，同卵双胞胎同时患结核机会明显大于异卵双胞胎，不同种族之间结核感染率不同，均提示宿主遗传背景差异影响着机体对结核分枝杆菌的抵抗力和易感性[5]。在影响宿主防御机制的遗传学因素中，HLA有重要地位。

HLA为目前已知的最复杂的人类基因复合体，各基因座位均有众多的等位基因，这些基因位于人第6号染色体短臂上P21.3带处，长度约4 000 kb，占人体整个基因组的1/3 000。HLA作为抗原递呈和机体免疫细胞识别抗原限制性的关键分子，对机体的免疫功能起着中心调节作用。一些HLA基因可导致个体对某疾病的易感性，此类基因即为疾病的易感基因；而有一些HLA基因的存在可使个体免于或减少罹患某种疾病的可能性，此类基因即为疾病的抗性相关基因或称保护性基因。HLA复合体作为调节机体免疫应答的重要基因群，与机体对结核分枝杆菌免疫反应有着密切的关系，某些特殊的HLA基因型可能影响着结核分枝杆菌感染的临床转归。

自从1983年Singh等采用血清学方法首次报道肺结核患者与HLA-DR2抗原相关后，国外学者相继对不同种族肺结核患者与HLA相关性方面作了一些研究。Amirzargar等[6]研究发现HLA-DRB1*07和HLA-DQA1*0101等位基因可能与伊朗人群结核病易感性相关，而HLA-DQA1*0301和0501等位基因与结核病保护性有关。Lombard等[7]研究发现HLA-DRB1*1302等位基因可能与南非人群结核病易感性相关。Dubaniewicz等[8]研究发现HLA-DRB1*16、-DRB1*14、-DQB1*05和-DQA1*0303等位基因可能与波兰人群结核病易感性相关，而HLA-DRB1*11、-DQB1*02、-DQA1*0201和-DQA1*0505等位基因与结核病保护性有关。Yuliwulandari等[9]研究发现HLA-DRB1*1101等位基因可能与印度尼西亚爪哇人群结核病易感性相关。我国学者对HLA基因多态性与肺结核的相关性也进行了大量研究。罗开军等[10]研究发现HLA-DRB1*09可能是湘西土家族人群肺结核的易感基因，HLA-DRB1*11可能是肺结核的保护基因。叶世辉等[11]研究发现HLA-DRB1*14可能与西安市汉族人群肺结核的易感性有关。李红等[12]研究发现HLA-DR*16等位基因可能是贵州地区汉族人群肺结核的易感基因。王喜等[13]研究发现HLA-DQB1*0201等位基因可能是新疆维吾尔族人群肺结核的易感基因。

以上研究结果不尽相同，这是由于HLA等位基因在不同种族之间存在很大差异所造成的，因此对不同种族的肺结核患者进行相关性研究的意义更为重要。有关HLA基因多态性与中国西藏地区藏族人群肺结核易感性的关联性尚不清楚。本研究发现HLA-DRB1*0901、HLA-DQA1*0101、HLA-DQB1*0301在肺结核组的等位基因频率明显高于健康对照组，两者相比差

异显著。说明 HLA-DRB1＊0901、HLA-DQA1＊0101、HLA-DQB1＊0301 与肺结核的易感性密切相关，可能是肺结核的易感基因。HLA-DRB1＊1301/1302、HLA-DQA1＊0501 在肺结核组的等位基因频率明显低于正常对照组，两者相比差异显著。说明 HLA-DRB1＊1301/1302、HLA-DQA1＊0501 与肺结核的保护性密切相关，可能是肺结核的抗性基因。

总之，本研究表明 HLA-DRB1＊0901、HLA-DQA1＊0101、HLA-DQB1＊0301 可能为肺结核的易感基因，HLA-DRB1＊1301/1302、HLA-DQA1＊0501 可能为肺结核的抗性基因，进一步说明 HLA 与机体对结核分枝杆菌免疫反应有着密切的关系，可能影响着结核分枝杆菌感染的临床转归。至于 HLA 等位基因成为肺结核的易感基因或抗性基因的机制有待于进一步研究。了解 HLA 基因在肺结核发病中的作用，对肺结核的分子遗传学基础具有重要的理论和实际意义。

## 参考文献：

[1] Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections：the importance of host genetics[J]. Genes Immun, 2003, 4(1)：4－11.
[2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2)：70－74.
[3] 蒋业贵, 王宇明. 乙型肝炎患者人类白细胞抗原-DRB1、-DQA1、-DQB1 等位基因多态性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(4)：337－340.
[4] 李斌, 潘启英. 西藏结核病控制项目工作 13 年效果评价[J]. 中国公共卫生管理, 2009, 25(6)：632－634.
[5] Bellamy R. Genome-wide approaches to identifying genetic factors in host susceptibility to tuberculosis[J]. Microbes Infect, 2006, 8(4)：1119－1123.
[6] Amirzargar A A, Yalda A, Hajabolbaghi M, *et al*. The association of HLA-DRB, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2004, 8(8)：1017－1021.
[7] Lombard Z, Dalton D L, Venter P A, *et al*. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa[J]. Hum Immunol, 2006, 67(8)：643－654.
[8] Dubaniewicz A, Moszkowska G. Analysis of occurrence of DRB and DQ alleles in sarcoidosis and tuberculosis from Northern Poland[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2007, 75(1)：13－21.
[9] Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima H, *et al*. Association of HLA-A, -B, and -DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia[J]. Hum Immunol, 2010, 71(7)：697－701.
[10] 罗开军, 王晓红, 侯娟, 等. HLA-DRB1 基因与湘西土家族人群肺结核的易感性分析[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(8)：1122－1124.
[11] 叶世辉, 刘孟黎, 贺晨, 等. HLA-DRB1＊等位基因与肺结核的相关性研究[J]. 中国输血杂志, 2007, 20(1)：42－43.
[12] 李红, 蔡善君, 蒋模, 等. HLA-DR/DQ, HLA-A/B 与肺结核相关性研究[J]. 贵州医药, 2010, 34(2)：108－110.
[13] 王喜, 刘玉彩, 贺鹏, 等. HLA-DQB1 基因多态性与新疆维吾尔族人群结核病易感性的相关性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(5)：494－496.

（收稿 2010-12-23 修回 2011-02-23）
（编辑 王 红）

（上接 1249 页）

### 2.2 基因诊断

测序结果发现，患者 STK11 基因编码区＋1062 位碱基由 C 突变为 G，为 CG 杂合子，编码区其余部分以及侧翼区未见突变，父母以及正常对照中未见突变，该位点均为 CC 纯合子。氨基酸序列预测发现，该突变导致 STK11 蛋白第 354 位氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸。

## 3 讨论

PJS 是一种少见的常染色体显性遗传病，以口唇、黏膜等处的黑色素斑以及胃肠道多发性息肉为显著特征[1]。目前 PJS 的诊断主要依赖于患者的临床表现，随着分子生物学的发展，基因诊断可以为该疾病的确诊提供依据。STK11 基因为 PJS 公认的致病基因，多种突变方式包括缺失、点突变或者插入等均可能导致 STK11 蛋白内氨基酸的改变或者终止信号的提前出现，从而使其激酶活性或者其他功能发生改变。

STK11 基因位于 19p13.3，是一种肿瘤抑制基因，编码一种 433 个氨基酸组成的丝/苏氨酸蛋白激酶。本研究在该患者发现 STK11 基因编码区＋1062 位碱基出现了一个 C 到 G 的错义突变，Forcet 等[3]在一个法国 PJS 家系中报道了一个同样的突变位点。本研究氨基酸序列分析发现，该突变导致 STK11 蛋白的第 354 位氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸，此处位于其 C 末端非催化区。Forcet 等的研究发现，该区域的突变不会影响其激酶活性，而主要与细胞极性的形成和 AMPK 信号转导通路的激活有关。对于具有极性的肠上皮细胞而言，STK11 蛋白 C 末端变异时，细胞极性的丢失是息肉、肿瘤发生甚至恶变的促发因素之一，这可能也是该家系基因的改变导致家系成员 PJS 发生的原因之一[4]。

## 参考文献：

[1] Beggs A D, Latchford A R, Vasen H F, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome：a systematic review and recommendations for management[J]. Gut, 2010, 59(7)：975－986.
[2] Nakada D, Saunders T L, Morrison S J. Lkb1 regulates cell cycle and energy metabolism in haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2010, 468(7324)：653－658.
[3] Forcet C, Etienne-Manneville S, Gaude H, *et al*. Functional analysis of Peutz-Jeghers mutations reveals that the LKB1 C-terminal region exerts a crucial role in regulating both the AMPK pathway and the cell polarity[J]. Human Molecular Genetics, 2005, 14(10)：1283－1292.
[4] Fan D, Ma C, Zhang H. The molecular mechanisms that underlie the tumor suppressor function of LKB1[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2009, 41(2)：97－107.

（收稿 2011-03-28 修回 2011-04-22）
（编辑 王 红）