基础研究 文章编号:0253-3626(2010)12-1820-05

# NRAMP1 基因多态性与重庆市汉族人群肺结核易感相关性研究

熊 宇[1],李 革[2]

(1.重庆市疾病预防控制中心传染病防制所,重庆 400040;2.重庆医科大学公共卫生学院流行病学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究(Natural-resistance-associated macrophage protein1,NRAMP1)NRAMP1 基因 rs17235409A/G、rs17235416TGTG/(-)位点多态性与重庆地区汉族人群肺结核易患性的关系。方法:采用病例对照研究。按肺结核诊断标准(GB 15987-1995),在重庆市、重庆市沙坪坝区结核病防治所选取初治、肺结核痰涂片阳性的汉族肺结核确诊病例 100 例;对照为同样诊断标准排除肺结核等疾病的汉族正常人,共 106 例。用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性的方法对 NRAMP1 基因rs17235409A/G、rs17235416TGTG/(-)进行基因分型,用 检验分析这 2 个位点多态性与结核病易患性的关系,数据分析利用 SAS8.2 软件进行。结果:病例组中 NRAMP1 基因 rs17235409 GG、GA+AA 基因型频率分别为 67.00%、33.00%;对照组中分别为 87.34%、12.26%,组间分布差异有统计学意义,$\chi^2=12.694\ 8$,$P<0.05$。具有 GA 或(和)AA 基因型的个体患肺结核的 OR 为 3.523 5,OR95%CI 为 1.762 3~7.044 9。rs17235416 TGTG/(-)多态性基因频率在病例和对照组间有显著性差异($\chi^2=7.377\ 3$,$P<0.05$)。拥有 TGTG/(-)+TGTG(-)/(-)基因型的个体的 OR 值为 2.340 2,OR95%CI 为 1.267 0~4.322 2。结论:NRAMP1 rs17235409A/G、NRAMP1 rs17235416TGTG/(-)2 个位点多态性均与重庆市汉族人群肺结核易患性相关,可能是重庆地区汉族人群肺结核易患性的影响因素。NRAMP1rs17235409A 等位基因、rs17235416 TGTG(-)等位基因可能是重庆市汉族人群肺结核发生的危险因素。

【关键词】NRAMP1 基因;多态性;结核

【中国图书分类法分类号】R654.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-06-12

# Study of the association between NRAMP1 polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Han nationality of Chongqing

*XIONG Yu, et al*

(*Department of Infectious Disease Prevention and Control, Chongqing Center for Disease Control and Prevention*)

【Abstract】*Objective*: To study the association between polymorphisms of rs17235409A/G、rs17235416TGTG/(-) in NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in Han nationality of Chongqing. *Methods*: The case-control study was adopted. According to the TB diagnosis standard (GB 15987-1995), 100 TB patients with positive result on sputum smear test were chosen from the tuberculosis hospital in Chongqing. 106 healthy individuals without history of tuberculosis and other diseases were selected as controls. Genotyping of NRAMP1 rs17235409A/G and rs17235416TGTG/(-) was done by PCR-RFLP. The calculation and analysis of the association between polymorphisms of the two sites and susceptibility to tuberculosis were performed by SAS 8.2. *Results*: The frequencies of NRAMP1 rs17235409 GG、GA+AA genotypes in cases were 67.00%、33.00%, which were 87.34%、12.26% in controls, the difference between the case and control had statistically significance ($\chi^2=12.694\ 8$, $P<0.05$). NRAMP1rs17235409 GA+AA genotypes had a significant increased risk of tuberculosis (OR=3.523 5, OR95%CI: 1.762 3~7.044 9) compared to GG genotype. The frequencies of NRAMP1rs 17235416TGTG/(-) polymorphism had statistically significant difference between the case and control ($\chi^2=7.377\ 3$, $P<0.05$), rs17235409 TGTG/(-)+TGTG(-)/(-) genotypes had a significant increased risk of tuberculosis (OR=2.340 2, OR95%CI: 1.267 0~4.322 2) compared to TGTG/TGTG genotype. *Conclusion*: The NRAMP1 rs17235409A/G and rs17235416TGTG/(-) polymorphisms were possibly associated with susceptible to tuberculosis in Han nationality of Chongqing. NRAMP1 rs17235409A allele and rs17235416TGTG/(-) allele were possibly the risk factors of tuberculosis in Han nationality of Chongqing.

【Key words】NRAMP1; Polymorphism; Tuberculosis

作者介绍:熊 宇(1981-),女,硕士,
研究方向:慢性病流行病学。

通讯作者:李 革,女,教授,E-mail:lige1209@vip.sina.com。

基金项目:重庆市教委自然科学研究基金(编号:KJ60310)。

肺结核病是由结核分枝杆菌引起的传染性疾病，它是单因素所致慢性疾病中死亡率最高的疾病。大范围流行病学调查显示，在感染结核分枝杆菌的人群中仅有 10%的人发病，提示个体因素在肺结核病的发病危险性上有着重要作用。

动物实验发现鼠类 Nramp1 基因对鼠类结核病发生、发展有着一定的作用。而鼠 Nramp1 的人类同源性基因——人类自然抵抗相关巨噬细胞蛋白 1（Natural-resistance-associated macrophage protein1，NRAMP1）基因，与鼠 Nramp1 有 88%的同源性，相关研究发现其多态现象可能与人类结核易患性相关。我国尚未在南方人群中开展 NRAMP1 基因与肺结核易患性的研究。

本研究以重庆市汉族人群为研究对象进行病例对照研究，利用聚合酶链反应－限制性片段长度多态性的方法检测分析 NRAMP1 基因 rs17235409A/G、rs17235416TGTG/(－)多态现象与重庆市汉族人群肺结核易患相关性关系。研究结果将进一步阐明肺结核的发病机制，为发展可能的分子诊断、疾病预测模型及防治方法的研究奠定基础；也可为今后进一步深入的功能学研究提供基础资料。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

1.1.1 病例组 于 2005 年 12 月～2006 年 2 月间，在重庆市结核病防治所和重庆市沙坪坝区结核病防治所收治患者中选择病例。根据既定的肺结核诊断和排除标准，选择确诊的、且均为初治的痰涂片阳性的汉族肺结核患者。

1.1.2 对照组 于 2005 年 12 月～2006 年 2 月间，在重庆市九龙坡疾病预防控制中心、重庆市博爱医院以同样的肺结核诊断和排除标准收集汉族非肺结核人群为对照。

1.1.3 肺结核诊断标准（GB 15987-1995）：①2 次痰标本涂片镜检抗酸杆菌阳性或分离培养分支杆菌阳性；②胸部 X 线摄片显示肺结核征象。

1.1.4 排除标准 排除肺炎、肺癌、尘肺等具有结核相似病症者；排除 HIV、EBV、肝炎病毒等感染及肿瘤患者；排除糖尿病、严重心、肝、肾器质性病变者；排除长期使用激素、器官移植等免疫功能低下者。

### 1.2 方法

1.2.1 血液标本的采集 采集每个研究对象外周静脉血约 5 ml，3.8%枸橼酸钠抗凝，-25℃保存。

1.2.2 外周血 DNA 的提取 以酚/氯仿抽提法提取 DNA。

1.2.3 PCR 反应

1.2.3.1 引物 引物设计参照文献[1,2]，用 Primer Premier5.0 软件验证其合理性后，由上海赛百盛生物公司完成引物合成。上游引物序列 5'-GCA TCT CCC CAA TTC ATG GT-3'，下游引物序列 5'-AAC TGT CCC ACT CTA TCC TG-3'。PCR 产物长度 244 bp（如有 TGTG 缺失为 240 bp）。

1.2.3.2 PCR 反应 采用 25 μl 体系，试剂用量及反应条件详见表 1、表 2。

1.2.4 限制性内切酶图谱分析 rs17235409 选择 *Ava* Ⅱ限制性内切酶，rs17235416 选择 *Fok* Ⅰ限制性内切酶。酶切反应体系总体积 20 μl，详细配置及反应条件见表 3。

1.2.5 统计分析 进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。满足平衡检验后，计算基因型及等位基因频率，并利用 SAS8.2 统计软件进行检验。

## 2 结 果

### 2.1 一般情况

纳入研究的病例组研究对象 100 例，其中男性 68 例，女性 32 例，平均年龄 39 岁。对照组研究对象 106 例，其中男性 64 例，女性 42 例，平均年龄 37.4 岁。

病例组和对照组之间年龄、性别差异均无统计学意义，说明两组人群具有较好的可比性（表 4、5）。

### 2.2 PCR 扩增结果

PCR 扩增产物用 1.5%琼脂糖凝胶（溴化乙锭终浓度 0.5 μg/ml）在 120 V 电压下电泳 30 min，以 DNA Marker DL-2000

表 1 PCR 反应体系

| SNP 位点 | Buffer(μl) | $MgCl_2$(μl) | dNTP(μl) | sense(μl) | anti-sense(μl) | Taq 酶(μl) | 模板(ng) | $ddH_2O$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs17235409 | 2.5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0.3 | 120 | 补足 25 μl |
| rs17235416 | 2.5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0.3 | | 补足 25 μl |

表 2 PCR 反应条件

| SNP 位点 | 预变性 | 变性 | 退火 | 延伸 | 循环次数 | 终末延伸 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| rs17235409 | 95℃ 5 min | 94℃ 45 s | 53.5℃ 45 s | 72℃ 45 s | 35 | 72℃ 7 min |
| rs17235416 | 95℃ 5 min | 94℃ 45 s | 53.5℃ 45 s | 72℃ 45 s | 35 | 72℃ 7 min |

注：反应完成后将反应产物保存在 4℃环境中

表 3 酶切反应体系

| SNP 位点 | DNA 产物 | 内切酶 | 缓冲液 | $ddH_2O$ | 酶切反应条件 |
|---|---|---|---|---|---|
| rs17235409 | 5 μl | *Ava* Ⅱ 0.5 μl | 10×M buffer 2 μl | 12.5 μl | 30℃、3 h |
| rs17235416 | 5 μl | *Fok* Ⅰ 0.5 μl | 10×*Fok* Ⅰ buffer 2 μl，0.1% BSA 2 μl | 10.5 μl | 37℃、3 h |

表 4　病例组和对照组年龄构成

| 年龄分组 | 病例组(%) | 对照组(%) | 合计 | |
|---|---|---|---|---|
| 10 ~ | 12(12.00) | 7(6.60) | 19 | |
| 20 ~ | 19(19.00) | 21(19.81) | 40 | |
| 30 ~ | 22(22.00) | 35(33.02) | 57 | |
| 40 ~ | 25(25.00) | 31(29.25) | 56 | $\chi^2$=8.87 |
| 50 ~ | 13(13.00) | 8(7.55) | 21 | $P$=0.181 4 |
| 60 ~ | 7(7.00) | 4(3.77) | 11 | |
| 70 ~ | 2(2.00) | 0(0) | 2 | |
| 合计 | 100 | 106 | 206 | |

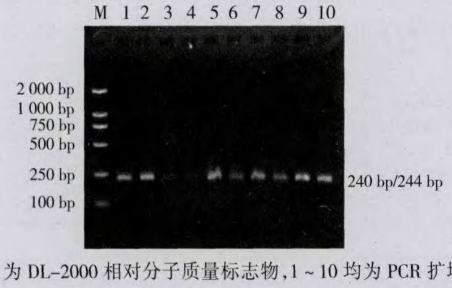
表 5　病例组和对照组的性别构成

| 性别 | 病例组(%) | 对照组(%) | 合计 | |
|---|---|---|---|---|
| 男 | 68(68.00) | 64(60.38) | 132 | $\chi^2$=1.30 |
| 女 | 32(32.00) | 42(39.62) | 74 | $P$=0.25 |
| 合计 | 100 | 106 | 206 | |

为标准相对分子质量,凝胶成像分析系统观察扩增情况并照相记录。

NRAMP1 基因 rs17235409A/G、rs17235416TGTG/(-)用同一对引物进行扩增,PCR 产物将同时具有 rs17235409 A/G、rs17235416TGTG/(-) 2 个 SNP 的特征,产物序列如下:GCATCTCCCC AATTCATGGT TGCCCCTCCC CCAGGTCT GG ACCTGTTGCC TTGCCCACGG AGCCACCTTT CTG-GCCCACA GCTCCCACCA CCACTTCCTG TATGGGCTCC TTGAAGAG [G/A] ACCAGAAAGG GGAGACCTCT GGC-TAGGCCC ACACCAGGGC CTGGCTGGGA GTGGCATG-TAT GACGTGACTG GCCTGCTGGA [TGTG/-]GAGGGG G CGCGTGCAG GCAGCAGGAT AGAGTGGGAC AGTT。

若为 rs17235416 TGTG 型多态,PCR 扩增产物长 244 bp;若为 rs17235416 TGTG 缺失型多态,PCR 产物长度为 240 bp (图 1)。




M 为 DL-2000 相对分子质量标志物,1 ~ 10 均为 PCR 扩增产物。在 1.5%琼脂糖凝胶中无法区分 244 bp 和 240 bp 的条带

图 1　PCR 扩增产物及 DL-2000 DNA 相对分子质量标志物电泳图

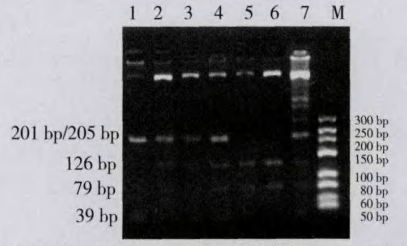
2.3　*酶切产物*

酶切反应结束后,将酶切产物用 3%琼脂糖凝胶(溴化乙锭终浓度 0.5 μg/ml)在 100 V 电压条件下电泳 40 min,以PCR Q Marker 为标准相对分子质量,凝胶成像分析系统观察扩增情况并照相记录。

2.3.1　NRAMP1 rs17235409A/G　GCATCTCCCC AATTC ATGGT TGCCCCTCCC CCAGGTCT GGACC TGTTGCC TTGCCCACGG AGCCACCTTT CTGGCCCACA GCTCCCA CCA CCACTTCCTG TATGGGCTCC TTGAAGAG G AC CAGAAAGG GGAGACCTCT GGCTAGGCCC ACACCAGG GC CTGGCTGGGA GTGGCATGTAT GACGTGACTG GCCT GCTGGA [TGTG/-] GAGGGG GCGCGTGCAG GCAGC AGGAT AGAGTGGGAC AGTT。

若 rs17235409 为 GG 基因型,即其多态性位点为 G 单核苷酸(黑体),PCR 扩增产物序列中有 2 个 *Ava* Ⅱ 内切酶识别序列(斜体、下划线),PCR 产物可被酶切产生 39、79、126 bp 3 个片断。

若为 rs17235409 AA 基因型,即其多态性位点为 A 单核苷酸,PCR 产物只能被酶切 1 次产生 39、201 bp 或 205 bp 2 个片段。若 rs17235409 为 AG 基因型,则将被酶切产生 39、79、126、201 bp 或 205 bp 4 个片断(图 2)。




M 为 PCR-Q Marker;1 为 AA 基因型,2、3、4、7 为 AG 基因型,5、6 为 GG 基因型

图 2　rs17235409A/G 酶切产物电泳图

2.3.2　NRAMP1 rs17235416 TGTG/(-)　GCATCTCCCC AATTCATGGT TGCCCCTCCC CCAGGTCTGG ACCTGTT GCC TTGCCCACGG AGCCACCTTT CTGGCCCACA GC TCCCACCA CCACTTCCTG TATGGGCTCC TTGAAGAG

[G/A] ACCAGAAAGG GGAGACCTCT GGCTAGGCCCA CACCAGGGC CTGGCTGGGA GTGGCATGTAT GACGT GACTG GCCTGCTGGA TGTG GAGGGG GCGCGTGCAG GCAGCAGGAT AGAGTGGGAC AGTT。

若为 rs17235416 TGTG/TGTG 型多态(黑体)时,可与相邻碱基可形成 *Fok* Ⅰ限制性内切酶的识别序列——GGATG(斜体、下划线)。PCR 产物(244 bp)被酶切产生 33、211 bp 2 个片段。若为 TGTG(-)/(-)基因型,没有 *Fok* Ⅰ酶切识别点因此无法被酶切,酶切产物与 PCR 产物长度均为 240 bp。若为rs17235416 TGTG/(-)基因型,酶切后可产生 33、211、240 bp 3 个片段(图 3)。




M 为 PCR-Q Marker,1 为 TGTG(-)/(-)基因型,4 为 TGTG/TGTG 基因型,2、3、5 为 TGTG/(-)杂合子基因型

**图 3 rs17235416TGTG/(-)酶切产物电泳图**

2.4 统计分析

2.4.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 本次研究中 rs17235409、rs17235416 的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传定理,说明在一般人群中以上基因位点各等位基因已经达到遗传平衡(表 6)。

2.4.2 SNP 多态与相关性分析 本次研究发现 NRAMP1 基因 rs17235409A/G、rs17235416 TGTG/(-)多态性与重庆汉族人群肺结核易患性相关(表 7)。

rs17235409 位点 AG 和(或)AA 基因型在病例组中频率为 33%(33/100)高于对照组 12.26%(13/106),经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义($\chi^2$=12.694 8,$P$<0.05);具有 rs17235409 GA 和(或)AA 基因型的个体肺结核的患病危险性是 GG 基因型个体的 3.523 5 倍。

rs17235416 TGTG 缺失基因型[包括 TGTG/(-)和 TGTG(-)/(-)2 种基因型]在病例组频率也明显高于对照组($\chi^2$=7.3773,$P$<0.05)。具有 rs7235416TGTG 缺失基因型的个体患肺结核的危险性是拥有 TGTG/TGTG 基因型个体的 2.340 2 倍。

等位基因研究发现,rs17235409 A 等位基因、rs17235416 TGTG(-)等位基因在病例组人群中更常见,组间差异有统计学意义(表 8)。

**表 6 NRAMP1 rs17235409、rs17235416 Hardy-Weinberg 平衡分析**

| SNP 位点 | 基因型 | 观察值($n$=206) | 期望值($n$=206) | 等位基因频率 |
|---|---|---|---|---|
| rs17235409 | GG | 160 | 159.04 | P(G)=0.878 6<br>P(A)=0.121 4 |
| | GA | 42 | 43.93 | |
| | AA | 4 | 3.03 | |
| | | $\chi^2$=0.028 4* $P$=0.866 24>0.05 | | |
| rs17235416 | TGTG/TGTG | 146 | 146.13 | P(TGTG)=0.842 2<br>P[TGTG(-)]=0.157 767 |
| | TGTG/(-) | 55 | 54.74 | |
| | (-)/(-) | 5 | 5.13 | |
| | | $\chi^2$=0.003 $P$=0.999>0.05 | | |

注:*rs17235409 AA 基因型观察值和期望值较小,与 GA 基因型合并再进行遗传平衡检验。

**表 7 rs17235409、rs17235416 基因型组间分布**

| SNP 位点 | 基因型 | 病例组($N_1$=100) | 对照组($N_0$=106) | OR(95%CI) | $\chi^2$ | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| rs17235409 | GG | 67 67%) | 93(87.34%) | 3.523 5(1.762 3 ~ 7.044 9) | 12.694 8 | <0.05 |
| | GA+AA | 33(33%) | 13(12.26%) | | | |
| rs17235416 | TGTG/TGTG | 62(62%) | 84(79.25%) | 2.340 2(1.267 0 ~ 4.322 2) | 7.377 3 | <0.05 |
| | TGTG/(-)+(-)/(-) | 38(38%) | 22(20.75%) | | | |

**表 8 rs17235409、rs17235416 等位基因频率组间分布**

| SNP 位点 | 等位基因 | 病例组($N_1$=100) | 对照组($N_0$=106) | OR(95%CI) | $\chi^2$ | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| rs17235409 | G | 164(82%) | 198(93.40%) | 3.104 5(1.656 9 ~ 5.817 0) | 12.504 1 | <0.05 |
| | A | 36(18%) | 14(6.60%) | | | |
| rs17235416 | TGTG | 158(79%) | 189(89.15%) | 2.184 4(1.269 4 ~ 3.758 7) | 7.961 2 | <0.05 |
| | TGTG(-) | 42(21%) | 23(10.85%) | | | |

## 3 讨 论

肺结核的发病是由遗传和环境因素共同作用的结果。结核杆菌侵入机体后引起的细胞免疫是人体主要的特异性免疫反应，它对肺结核的发病及预后都起着非常重要的作用。巨噬细胞作为细胞免疫的重要组成部分，在肺结核的发病中的作用不可忽视。

人类 NRAMP1 基因，定位于人染色体 2q35，能编码产生一多向性膜蛋白，包含 550 个氨基酸、10~12 个 TM 区，与鼠 Nramp1 有 88%的同源性。NARMP1 蛋白具有膜转运蛋白的特征，它位于静息巨噬细胞晚期胞腔内，在巨噬细胞吞噬病原体后转移到吞噬小体膜上[3]。Nramp1 蛋白可能作为一种新的转运体或通道参 $Fe^{2+}$、$Mg^{2+}$、$Cu^{2+}$、$Mn^{2+}$ 的转运，泵出吞噬体内的二价阳离子，使巨噬细胞内电解质组成改变，从而对胞内的结核分枝杆菌复制产生影响[4]。rs17235409A/G 是位于 NRAMP1 基因第 15 外显子第 543 密码子上的错义变异，该变异能使蛋白质羧基末端的天冬氨酸改变为天冬酰胺。rs17235416TGTG/(-)位于 3'不翻译区，是 NRAMP1 基因第 15 外显子最后一个密码子下游的第 55 个核苷酸处的 TGTG 存在或缺失变异[5]。

1998 年，Bellamy 等对西非冈比亚 410 例痰涂片阳性的成人肺结核患者与 417 例种族匹配的健康对照者的研究发现，NRAMP1rs17235409、rs17235416 多态性与结核感染明显相关[6]。2000 年对加拿大 1987 ~ 1989 年曾感染过结核的土著家庭的研究也发现，NRAMP1 基因 rs17235409A/G 突变与结核感染明显相关[7]。韩国人群中的研究也显示，rs17235416 TGTG/(-)多态与韩国人群肺结核易患性相关，其杂合基因型可以使肺结核发生危险性明显增加[8]。在国内的研究中，NRAMP1 基因 rs17235409AG、rs17235416TGTG/(-)基因型在北方汉族人群病例中分布频率显著高于对照组，提示 NRAMP1 基因可能是中国汉族人群肺结核的易患基因[2,9]。

本研究发现：NRAMP1 基因 rs17235409 GA 和(或)AA 基因型在病例组中频率高于对照组，A 等位基因频率在病例组中明显高于对照组；rs17235416 TGTG 缺失[包括 TGTG/(-)、TGTG(-)/(-)2 种基因型]等位基因在肺结核患者人群中出现频率较高。研究结果显示 NRAMP1 基因 rs17235409A/G、rs17235416TGTG/(-)多态与重庆市汉族人群肺结核易患性相关，NRAMP1rs17235409A 等位基因、rs17235416 TGTG(-)等位基因可能是重庆市汉族人群肺结核的危险因子。该结果与其它学者的研究结果具有一致性，表明 NRAMP1 基因的多态性改变没有明显的人群差异。本次研究结果还显示，重庆市汉族人群中 rs17235416TGTG(-)等位基因频率为 0.1577，白种人群中为 0.01，该等位基因频率明显高于白种人，这与我国北方汉族人群研究的结果一致[2]，Bellamy 等[6]和 Ryu 等[8]在冈比亚人和朝鲜人的研究也得到类似结论，这可能解释为什么黄种人比白种人更易患肺结核。

本次研究是第一次在重庆市人群中开展的关于NRAMP1基因与肺结核易感相关性研究，为更全面深入了解 NRAMP1 基因与肺结核相关的关系，可以扩大样本量进行研究、多设采样点以选择更具代表性的研究对象。本次研究的 2 个位点均位于外显子区，研究结果发现其多态性与肺结核易患性相关，但这种相关性是来自于位点多态性直接影响NRAMP1基因功能，还是由于这些多态性位点与一些尚未发现的功能性多态现象存在连锁不平衡，解决这个问题还有待于我们更深入的研究。

## 参 考 文 献

[1] 纪春梅，安雅臣，李 军，等.人自然抗性巨噬细胞蛋白 1 基因 D543N 和 3'UTR 位点多态性与中国北方汉族成人肺结核易患性的关系[J].中国临床康复，2006，24(10)：10-13.

[2] 段鸿飞，马 珦，周新华，等.NRAMP1 基因 3'UTR 多态性与肺结核易患性的研究[J].中国防痨杂志，2002，24(1)：8-12.

[3] Gruenheid S，Pinner E，Desjardins M，et al.Natural resistance to infection with intracellular pathogens：The Nramp1 protein is recruited to the membrane of the phagosome[J].J Exp Med，1997，185(4)：717-730.

[4] Govoni G，Gros P.Macrophage NRAMP1 and its role in resistance to microbial infections[J].Inflamm Res，1998，47(7)：277-284.

[5] Liu J，Fujiwara T M，Buu N T，et al.Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene[J].Am J Hum Genet，1995，56(9)：845-853.

[6] Bellamy R，Ruwende C，Corrah T，et al.Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in west Africans[J].N Engl J Med，1998，338(2)：640-644.

[7] Greenwood C M，Fujiwara T M，Boothroyd L J，et al.Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci，including NRAMP1，in a large aboriginal Canadian family[J].Am J Hum Genet，2000，67(2)：405-416.

[8] Ryu S，Park Y K，Bai G H，et al. 3'UTR polymorphisms in the NRAMP1 gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans [J].Int J Tuberc Lung Dis，2000，4(1)：577-580.

[9] 纪春梅，安雅臣，李 军，等.人自然抗性巨噬细胞蛋白 1 基因 D543N 和 3'UTR 位点多态性与中国北方汉族成人肺结核易患性的关系[J].中国临床康复，2006，24(10)：10-13.

(责任编辑：关蕴良)