

- sticky[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 332-348.
- [5] Voynow JA, Mucins RB. Mucus, mucus and sputum[J]. *Chest*, 2009, 135(4): 505-512.
- [6] de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(1): 32-39.
- [7] Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5): 454-459.
- [8] Lai H, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: targeting intracellular signaling pathways[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 219-231.
- [9] Beeh KM, Beier J, Esperester A, et al. Antiinflammatory properties of ambroxol[J]. *Eur J Med Res*, 2008, 13(12): 557-562.
- [10] Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(8): 1119-1129.
- [11] Millea PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications [J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(3): 265-269.
- [12] Hooper C, Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(4): 659-669.
- [13] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018.
- [14] Tatsumi K, Fukuchi Y, PEACE Study Group. Carbocysteine improves quality of Life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(11): 1884-1886.
- [15] Hauber HP, Zabel P. Emerging mucus regulating drugs in inflammatory and allergic lung disease[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2008, 7(1): 30-34.
- [16] Wang HX, Sun B, Jq LQ, et al. Effect of simvastatin on airway mucus hypersecretion in rats and its molecular mechanism[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(2): 213-215.
- [17] Syseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(2): 279-283.
- [18] Michalski JM, Golden G, Ikari J, et al. PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(1): 134-142.
- [19] Kwon SH, Nam JI, Kim SH, et al. Kaempferol and quercetin, essential ingredients in Ginkgo biloba extract, inhibit interleukin-1beta-induced MUC5AC gene expression in human airway epithelial cells[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(12): 1708-1712.
- [20] Deshpande DA, Wang WC, Mcilmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized Calcium signaling and reverse obstruction[J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1299-1304.

(收稿日期: 2013-10-22 修回日期: 2014-01-18)

• 综 述 •

原发性免疫性血小板减少性紫癜的遗传学研究进展*

徐颜美¹, 邓立彬²综述, 王小中^{1△}审校

(1. 南昌大学第二附属医院检验科 330006; 2. 南昌大学转化医学研究院 330006)

关键词: 紫癜, 血小板减少性; 遗传因素; 易感基因

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)13-1646-03

原发性免疫性血小板减少性紫癜(primary immune thrombocytopenic, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病, 主要由血小板生成减少和血小板破坏增多引起, 临床表现为全身皮肤黏膜及内脏出血。目前, 研究广泛认为遗传因素在 ITP 发病过程中起至关重要的作用, 但其具体分子机制仍不清楚。最新流行病学数据显示 ITP 的家族发病率为 2.57%(12/466)。基于样本量和研究方法的局限, 既往研究大多采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)和酶联免疫吸附实验(ELISA)等方法从基因和蛋白水平寻找 ITP 致病因素。迄今为止, 研

究者发现至少 63 种基因与 ITP 存在关联, 为深入阐释其发病机制提供了重要线索。本文主要从免疫和 DNA 甲基化两个方面对 ITP 的遗传学研究进展进行简要综述。

1 免疫相关基因

ITP 是一种自身免疫性疾病, 因此免疫方面相关基因成为研究 ITP 遗传的重点。研究主要集中在细胞因子、分化抗原簇、Fcγ 受体及人类白细胞抗原(HLA)等方面的基因。

1.1 细胞因子

1.1.1 白细胞介素(interleukin, IL) IL 由淋巴细胞、巨噬细

* 基金项目: 江西省教育厅课题基金资助项目(GJJ13157); 江西省研究生创新专项基金资助项目(YC2012-S027)。 作者简介: 徐颜美(1989—), 检验技师, 在读硕士, 主要从事血液病遗传学的研究。 △ 通讯作者, Tel: 13576041466; E-mail: wangxzj@126.com。

胞等产生,主要对 T、B 细胞的成熟、活化及其生物学功能的调节起作用。IL-1 参与 B 淋巴细胞整个发育过程。研究报道 IL-1 RN VNTR 和 IL-2-330 多态性与巴西人群 ITP 有显著性相关,IL-1RA A1/A2 多态性与土耳其 ITP 有关联^[1-2],而 IL-1 β (-511C/T 和 +3953T/C)多态性与日本 ITP 人群的关联结果不一致,结果提示 IL-1 可能是 ITP 的致病基因之一,但仍需要进一步研究证实^[3]。IL-3 参与巨核细胞发育成熟全过程,直接影响血小板生成。IL-4、IL-6、IL-10 主要由 Th2 细胞产生,通过调控 Th1/Th2 极化参与 ITP 发病机制。Wu 等^[4]报道 IL-4 intron3 和 IL-10(-627)基因多态性与儿童慢性 ITP 存在显著关联,与 IL-6 无关。然而,Chen 等^[5]发现 IFN- γ +874A/T 和 IL-4 intron 3 VNTR 多态性与中国 ITP 人群无关。因此,IL-4 intron3 基因多态性与中国 ITP 的关联性仍有争议。

1.1.2 其他细胞因子 Ruchira 等^[6]应用全基因组 DNA 芯片对 ITP 进行基因表达谱分析,发现 ITP 组 IFN 基因表达增高,提示 IFN 基因异常可能引起 ITP 致病。Pehlivan 等^[2]对多种细胞因子与土耳其 ITP 的关联性进行多态性分析,发现 TGF- β (codon10) TT 基因型频率在病例组显著降低($P=0.016$),TNF- α (-308) AG 基因型和 IFN- γ (+874) TT 基因型频率显著增高($P<0.05$),提示以上细胞因子在 ITP 发病机制中起着重要作用。

1.2 分化抗原簇(cluster of differentiation,DC) CD 分子中 CD70 或 CD11a 有助于 T、B 淋巴细胞生存,从而间接增强 ITP 患者血小板破坏的功能。研究发现 ITP 组 CD70 和 CD11a mRNA 水平显著高于健康组。有研究认为抑制 CD47/SIRP α 信号来调控血小板吞噬是 ITP 的发病机制之一^[7]。CD41 和 CD61 作为巨核细胞表面特异性标记分子,在巨核细胞形成和血小板产生过程中起至关重要的作用。CD72 是 B 细胞的抑制性受体,有文献报道急性 ITP 患者 CD72 mRNA 表达水平显著低于对照组($P=0.0296$)^[8],提示 CD72 可能通过增强 B 细胞受体信号参与 ITP 发病。此外,CD86 可能通过 CD86/CD28 共刺激途径参与 ITP 发病机制。血小板表面 Toll 样受体(TLRs)是新近发现的天然免疫受体,识别并结合病原微生物,激活信号传导途径,诱导某些免疫效应分子的表达。儿童 ITP 患者存在天然免疫的缺陷,由于某些未知机制使 CD86 表达增高,获得性免疫应答过强导致一系列细胞因子失调,进而导致 ITP 的发生。

1.3 Fc γ R 相关的易感基因 研究表明由 Fc γ R 介导的抗血小板抗体致敏的血小板被巨噬细胞吞噬破坏为 ITP 致病的主要原因。在加拿大、埃及和澳大利亚等不同国家研究者发现 Fc γ R II A-131H/R 和 Fc γ R III A-158F/V 基因多态性与 ITP 有关联^[9-11]。然而,日本研究者表明 Fc γ R II A-131R/H 基因多态性与 ITP 无关,而 Fc γ R III A-158F/F 基因多态性与 ITP 存在弱相联,且 Fc γ R III A-158V/V 基因多态性可能影响 ITP 的治疗疗效^[12]。此外,有研究表明 FCGR2C-ORF 基因在自身免疫性疾病中过表达,且 34% 的急性 ITP 患者发现有开放阅读框 ORF 等位基因,提示 FCGR2C-ORF 通过活化和抑制免疫细胞的 Fc γ R,从而导致自身免疫性疾病的发生^[13]。最近,我国研究者发现 Fc γ R II B-232 基因多态性与 ITP 存在显著关联($P=0.024$)^[14]。基于以上研究结果的一致性提示 Fc γ R 相关的易感基因作为 ITP 最具潜力的候选基因,有望成为靶基因应用于 ITP 的诊断和治疗。

1.4 HLA 相关基因 早在 1995 年,中国阮长耿院士就采用

PCR-RFLP 方法对 HLA-DPBI 等位基因和 ITP 的关联性进行病例对照研究,结果发现 HLA-DPBI * 1301 和 HLA-DPW2 抗原纯合子增强了 ITP 的易感性,而 HLA-DPW2 抗原杂合子可能对罹患 ITP 具有保护作用。随后,Wang 等^[15]报道 HLA-DRB1 * 17 与儿童 ITP 相关($P<0.05$)。此外,日本和埃及研究者均发现 HLA-DRB1 与 ITP 有显著性关联^[16]。尽管有多项研究表明 HLA-DRB1 与 ITP 具有显著性关联,然而在北印第安 ITP 人群中却发现 HLA-DRB1 与 ITP 无关,且 HLA-DRB1 与类固醇激素治疗疗效也无关^[17]。由于受 HLA 基因多态性、种族地域、样本大小、实验方法等多种主观客观因素的影响,国内外的研究报道结果不一致,但是也证实了 HLA 与 ITP 存在一定程度的关联。

1.5 其他易感基因 B 细胞活化因子(B cell activating factor,BAFF)是肿瘤坏死因子家族的一个配体,在 B 细胞生长、抗体产生过程中起重要作用。BAFF 过表达能破坏 B 细胞免疫耐受,导致自身免疫性疾病的发生。Emmerich 等^[18]发现高加索人群中急性 ITP 患者血清 BAFF 的水平显著高于正常对照组($P<0.01$),且 BAFF-871 多态性基因频率比正常组高,提示 BAFF 基因多态性与高加索人 ITP 发病有关。中国和埃及研究者也都证实 BAFF-871 C/T 与 ITP 有关联^[19-20]。以上研究显示 BAFF 基因多态性与 ITP 的关联在多个种族中得到验证,提示 BAFF 基因可能作为 ITP 的可靠致病基因之一。PTPN22 是一种编码在 T 细胞受体信号在传播途径上起调节作用的蛋白酪氨酸磷酸酶,主要存在于淋巴细胞内。研究发现高加索 ITP 人群存在 PTPN22 1858C/T 突变^[21]。中国研究者报道 PTPN22 1123G>C 基因多态性频率显著性高于对照组($P=0.034$),其结果进一步支持 PTPN22 基因作为一种常见的自身免疫性疾病基因。细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是 T 细胞上的一种跨膜受体,参与免疫反应的负调节。尽管有研究报道 CTLA-4 exon1(49A/G)多态性与多种自身免疫性疾病有关联,但在中国和高加索人群中这一结果未得到验证^[22-23]。

2 DNA 甲基化相关的易感基因

DNMT3B 是一种 DNA 甲基化过程中的关键转移酶,DNMT3B 基因多态性影响 DNA 甲基化转移酶的活性,从而引起一些疾病的发生。由于地域、种族等的差异,DNMT3B 基因在不同种族中 ITP 的关联结果不一致。中国研究表明,DNMT3B 基因多态性与中国 ITP 无关^[24]。Khorshied 等报道 DNMT3B-579TT 基因型与埃及 ITP 有关,然而 Shaheen 等发现 DNMT3B 基因多态性与埃及儿童 ITP 无关,因此,DNMT3B 多态性与埃及 ITP 的关联性至今仍有争议。最近,Pesmatzoglou 等^[25]在德国人群中发现 DNMT3B rs2424913 基因多态性与儿童 ITP 有关($P=0.03$)。

3 展望

虽然许多研究者采用候选基因法对 ITP 进行大量遗传学研究,发现许多有意义的致病基因,但由于研究方法局限和样本量不足等缺陷,某些基因与 ITP 的关联性结果在不同种族甚至同一种族间仍有很大的争议。近年来随着高通量技术的飞速发展,在全基因组水平上寻找复杂疾病的致病基因已成为国际研究的热点,并且也取得了相当显著的成绩,极大地促进了人类遗传学的发展。值得深思的是,迄今为止尚未有研究报道采用无偏移的全基因组关联研究方法对 ITP 疾病进行遗传学分析。因此,为全面深入阐释 ITP 病因学发病机制,使用可

靠的无偏移的高通量技术手段在全基因组水平上寻找 ITP 致病基因迫在眉睫。

参考文献:

- [1] Rocha AM, De Souza C, Rocha GA, et al. IL1RN VNTR and IL2-330 polymorphic genes are independently associated with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(6): 679-684.
- [2] Pehlivan M, Okan V, Sever T, et al. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIIb, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Platelets*, 2011, 22(8): 588-595.
- [3] Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, et al. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(6): 796-801.
- [4] Wu KH, Peng CT, Li TC, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(6): 849-852.
- [5] Chen X, Xu J, Chen Z, et al. Interferon-gamma +874A/T and interleukin-4 intron3 VNTR gene polymorphisms in Chinese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79(3): 191-197.
- [6] Sood R, Wong W, Gotlib J, et al. Gene expression and pathway analysis of immune thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2008, 140(1): 99-103.
- [7] Ma L, Zhou Z, Jia H, et al. Effects of CD70 and CD11a in immune thrombocytopenia patients [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(4): 632-642.
- [8] Zhou H, Qi AP, Li HY, et al. CD72 gene expression in immune thrombocytopenia [J]. *Platelets*, 2012, 23(8): 638-644.
- [9] Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD, et al. Fc gamma receptor IIa and IIIa polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(1): 135-141.
- [10] Eyada TK, Farawela HM, Khorshied MM, et al. Fc gamma RIIa and Fc gamma RIIIa genetic polymorphisms in a group of pediatric immune thrombocytopenic purpura in Egypt [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(1): 64-68.
- [11] Amorim DM, Silveira Vda S, Scrideli CA, et al. Fc gamma receptor gene polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(5): 349-352.
- [12] Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, et al. Involvement of Fc gamma receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(1): 125-130.
- [13] Breunis WB, van Mirre E, Bruin M, et al. Copy number variation of the activating FCGR2C gene predisposes to idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1029-1038.
- [14] Rowland HA, Boothman C, Pancost R, et al. The role of indigenous microorganisms in the biodegradation of naturally occurring petroleum, the reduction of Iron, and the mobilization of arsenite from West Bengal aquifer sediments [J]. *J Environ Qual*, 2009, 38(4): 1598-1607.
- [15] Wang H, Shen B, Yan W, et al. Relationship between HLA-DRB1 alleles and idiopathic thrombocytopenic purpura in children [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2002, 23(9): 466-469.
- [16] El Neanaey WA, Barakat SS, Ahmed MA, et al. The relation between HLA-DRB1 alleles and the outcome of therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Egypt J Immunol*, 2005, 12(2): 29-38.
- [17] Negi RR, Bhorja P, Pahuja A, et al. Investigation of the possible association between the HLA antigens and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(2): 117-128.
- [18] Emmerich F, Bal G, Barakat A, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 2007, 136(2): 309-314.
- [19] Abdel-Hamid SM, Al-Lithy HN. B cell activating factor gene polymorphisms in patients with risk of idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(1): 9-14.
- [20] Liu JQ, Yang LH, Chen JF, et al. Expression and gene polymorphisms of B cell activating factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 31(9): 586-589.
- [21] Anis SK, Abdel Ghany EA, Mostafa NO, et al. The role of PTPN22 gene polymorphism in childhood immune thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(6): 521-525.
- [22] Pavkovic M, Georgievski B, Cevreska L, et al. CTLA-4 exon 1 polymorphism in patients with autoimmune blood disorders [J]. *Am J Hematol*, 2003, 72(2): 147-149.
- [23] Li H, Ge J, Zhao H, et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with idiopathic thrombocytopenic purpura in a Chinese population [J]. *Platelets*, 2011, 22(1): 39-44.
- [24] Zhao H, Du W, Gu D, et al. DNMT3B 579G>T promoter polymorphism and the risk for idiopathic thrombocytopenic purpura in a Chinese population [J]. *Acta Haematol*, 2009, 122(1): 31-35.
- [25] Pesmatzoglou M, Lourou M, Goulielmos GN, et al. DNA methyltransferase 3B gene promoter and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms in childhood immune thrombocytopenia [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 352059.