

## IRF2 基因 rs13146124 位点多态性与系统性红斑狼疮的关联性研究\*

崔晓丽<sup>1</sup>,李红梅<sup>2#</sup>,刘水和<sup>2</sup>,叶震璇<sup>2</sup>,张 华<sup>2△</sup>

(1. 遵义医学院检验系, 贵州遵义 563000; 2. 贵州省人民医院检验科, 贵阳 550001)

**[摘要]** **目的** 探讨 I 型干扰素通路中干扰素调节因子 2(IRF2) 基因 rs13146124 位点单核苷酸多态性(SNP)与系统性红斑狼疮(SLE)易感性之间的关联。**方法** 采用 Taqman 实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)分析技术检测 366 例 SLE 患者、218 例健康对照者 IRF2 基因 rs13146124 位点多态性, 计算和分析基因型和等位基因频率。**结果** SLE 患者 IRF2 rs13146124 位点 AA、AG、GG 基因型频率分别为 0.011、0.246、0.743, 与对照组间差异无统计学意义( $\chi^2$  值分别为 0.093、0.205、0.136;  $P$  值分别为 0.761、0.651、0.712); SLE 患者 IRF2 rs13146124 位点 A、G 等位基因的频率分别为 0.13、0.87, 与对照组间差异无统计学意义( $\chi^2=0.071, P=0.790$ )。IRF2 rs13146124 位点等位基因 A 和 G 与抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)等特异性抗体之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。IRF2 rs13146124 位点的等位基因与关节炎、肾损伤等临床特征无相关关系。**结论** IRF2 rs13146124 基因位点的多态性可能与贵州人群 SLE 的易感性无关。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 干扰素调节因子; 基因多态性**[中图分类号]** R392.9; R593.24+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4230-03**Study on the relationship between polymorphism site rs13146124 of IRF2 and systemic lupus erythematosus patients\***Cui Xiaoli<sup>1</sup>, Li Hongmei<sup>2#</sup>, Liu Shuihe<sup>2</sup>, Ye Zhenxuan<sup>2</sup>, Zhang Hua<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Guizhou Province People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between single nucleotide polymorphism rs13146124 of interferon regulatory factor 2(IRF2) on type I interferon pathway and systemic lupus erythematosus(SLE) in a population from Guizhou Province. **Methods** The polymorphism IRF2(rs13146124) was detected by using Taqman-PCR in 366 cases of patients with SLE and 218 healthy controls. The genotype and allele frequencies were calculated and analyzed. **Results** The genotype frequencies of AA, AG and GG in IRF2 rs13146124 site in patients with SLE were 0.011, 0.246 and 0.743 respectively, compared with the control group, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.093, 0.205, 0.136; P=0.761, 0.651, 0.712$ ). The allele frequencies of A and G in IRF2 rs13146124 site in SLE patients were 0.13, 0.87 respectively, compared with the control group, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.071, P=0.790$ ). There was no significant difference between the allele frequencies of A and G in IRF2 rs13146124 site in SLE and ANA, dsDNA and other specific antibodies. There was no correlation between the allele frequencies of A and G in IRF2 rs13146124 site in SLE and clinical features such as arthritis, kidney damage, etc. **Conclusion** The polymorphism of rs13146124 in IRF2 may not be associated with SLE in the population from Guizhou Province.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; interferon regulatory factor; gene polymorphism

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,以体内大量自身抗体产生和免疫复合物形成特点,发病机制尚不明确。全基因组关联研究(GWAS)及 SLE 候选基因的研究已经确定了 70 多个易感位点,但许多易感基因仍有待确定<sup>[2]</sup>。近年来研究证实干扰素通路中的多个基因的变异参与了 SLE 的发病。干扰素调节因子(interferon regulator factor, IRF)是一类多功能的转录因子,目前已发现 10 个 IRFs 成员: IRF1~IRF9 和病毒 IRF(V-IRF)<sup>[3]</sup>。IRF 可诱导干扰素的产生及调控相关基因的表达,在 SLE 的发病中起作用。近来日本学者 Kawasaki 等<sup>[4]</sup>报道, IRF2 rs13146124 与亚洲人群 SLE 易感性相关,而国内尚未见该基因与 SLE 的相关报道。本研究拟对贵州地区人群 SLE 患者与健康人群 IRF2 基因进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)检测,以探讨 IRF2 基因多态性与 SLE 易感性之间的关系。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** SLE 组:收集 2010 年 10 月至 2016 年 3 月贵州省人民医院肾内科门诊及住院患者 366 例,其中男 36 例,女 330 例,年龄 9~86 岁,平均(32.89±13.28)岁。所有病例均符合 1997 年美国风湿病学会(ACR)关于 SLE 的分类修订标准<sup>[5]</sup>。对照组:贵州省人民医院体检健康者 218 例,排除 1 型糖尿病、类风湿性关节炎、SLE 等自身免疫病患者,其中男 20 例,女 198 例,年龄 14~76 岁,平均(38.41±13.62)岁,年龄、性别与 SLE 组相匹配。所有研究对象均无亲缘关系。

**1.2 方法**

**1.2.1 DNA 提取** 采集受检者静脉血 2 mL,用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝,采用非离心柱法提取基因组 DNA。

**1.2.2 引物设计与合成** 由美国 ABI 公司设计合成,在特异性杂交荧光探针的 5'端结合荧光发光基团(FAM),在 3'端结合荧光吸收基团(VIC)。产品目录号:C\_31861563\_10(IRF2)。

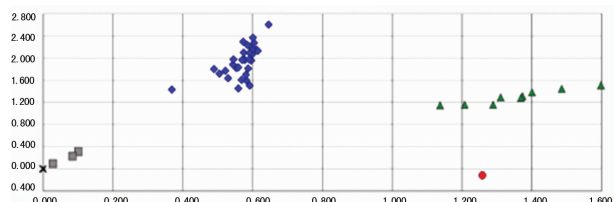
**1.2.3 IRF2 基因聚合酶链式反应(PCR)扩增** PCR 反应体系总体积 25  $\mu$ L。扩增条件:50  $^{\circ}$ C 2 min,95  $^{\circ}$ C 10 min,95  $^{\circ}$ C 15 s,60  $^{\circ}$ C 1 min,共 40 个循环。

**1.2.4 等位基因分型** ABI 7500 FAST 通过检测荧光强度来确定基因型,并利用终点法对等位基因进行定性,SDS 软件检测和分析处理 PCR 扩增后的 FAM 和 VIC 荧光信号。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件对研究数据进行统计分析。样本的群体代表性采用 Hardy-Weinberg 平衡检验检测。等位基因频率=(2 $\times$ 纯合子+杂合子)/(2 $\times$ 受检人数)。计数资料以例数或百分率表示,基因型及等位基因频率组间,自身抗体组间,临床症状组间计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 IRF2 基因 rs13146124 基因型及等位基因频率分布** IRF2 基因 rs13146124 原始数据见图 1,等位基因纯合子分别沿 X 轴、Y 轴分布,杂合子则沿对角线分布。IRF2 rs13146124 基因型频率在 SLE 组和对照组人群中符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡( $\chi^2 = 1.328, \chi^2 = 0.254$ ,均  $P > 0.05$ ),说明样本具备群体代表性,可进行遗传分析。IRF2 rs13146124 位点存在的 3 种基因型 AA/AG/GG,等位基因为 A 和 G。通过  $\chi^2$  检验,基因型 AA、GG、AG 在两组间的频率总体分布差异无统计学意义( $\chi^2$  值分别为 0.093,0.205,0.136; $P$  值分别为 0.761,0.651,0.712),等位基因 A/G 频率在两组人群中的分布差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.071, P = 0.790$ ),见表 1。



X 轴:基因型 AA;Y 轴:基因型 GG。

图 1 rs13146124 位点等位基因分型结果

表 1 rs13146124 位点基因型和等位基因在 SLE 组和对照组间的频率分布比较[n(%)]

基因型/ 等位基因	SLE 组 (n=366)	对照组 (n=218)	$\chi^2$	P	OR(95%CI)
AA	4(1.09)	3(1.38)	0.093	0.761	0.794 (0.179~3.515)
AG	90(24.59)	50(22.93)	0.205	0.651	1.072 (0.792~1.451)
GG	272(74.32)	165(75.69)	0.136	0.712	0.982 (0.892~1.081)
A	98(13.39)	56(12.84)	0.071	0.790	1.042 (0.767~1.416)
G	634(86.61)	380(87.16)	0.071	0.790	0.994 (0.949~1.040)

**2.2 IRF2 基因 rs13146124 位点多态性与抗体的关系** 通过病例-病例分析[比如抗 Sm 抗体(+)的 SLE 患者与抗 Sm 抗体(-)的 SLE 患者之间 rs13146124 等位基因频率的差异],rs13142164 位点等位基因 A 和 G 与抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)等特异性抗体之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

**2.3 SLE 患者的临床资料** 366 例 SLE 患者中,可提供临床资料分析的共 262 例。其中较为常见的临床症状有关节炎 120 例(45.80%)、肾损伤 109 例(41.60%),其次为颧部红斑、盘状红斑、浆膜炎、光敏感,阳性率分别为 32.44%、5.34%、

6.11%、4.58%,见表 3。

表 2 SLE 组特异性抗体与 rs13146124 等位基因的相关性分析

特异性抗体	Rs13142164 n		$\chi^2$	P	OR(95%CI)
	A	G			
ANA					
+	61	389	0.028	0.866	0.995(0.939~1.055)
-	37	245			
sDNA					
+	56	374	0.120	0.730	1.010(0.953~1.071)
-	42	260			
Anti-nRNP					
+	49	371	2.518	0.113	1.048(0.988~1.112)
-	49	263			
Anti-Sm					
+	36	268	1.071	0.301	1.031(0.974~1.091)
-	62	366			
His					
+	34	236	0.233	0.629	1.015(0.957~1.075)
-	64	398			
Anti-NUC					
+	53	377	1.015	0.314	1.030(0.971~1.093)
-	45	257			
Anti-Rib-P					
+	42	308	1.114	0.291	1.031(0.974~1.091)
-	56	326			

表 3 rs13142164 位点 SLE 患者的主要临床症状

临床症状	阳性例数(n)	百分比(%)
关节炎	120	45.80
肾损伤	109	41.60
颧部红斑	85	32.44
浆膜炎	16	6.11
盘状红斑	14	5.34
光敏感	12	4.58
口腔溃疡	10	3.82
脱发	7	2.67
神经系统异常	4	1.53

**2.4 基因分型结果与临床表现的关系** 关节炎、肾损伤、颧部红斑、盘状红斑等临床特征与 rs13146124 位点的等位基因之间无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 rs13146124 等位基因频率与 SLE 临床表现的相关性分析

临床表现	等位基因频率[n(%)]		P	OR(95%CI)
	A	G		
关节炎				
+	23(10.55)	195(89.45)	0.326	1.033(0.969~1.101)
-	41(13.40)	265(86.60)		
肾损伤				
+	31(12.92)	209(87.08)	0.651	0.985(0.924~1.078)
-	33(11.62)	251(88.38)		
颧部红斑				

续表 4 rs13146124 等位基因频率与 SLE 临床表现的相关性分析

临床表现	等位基因频率[n(%)]		P	OR(95%CI)
	A	G		
+	20(11.76)	150(88.24)	0.828	1.008(0.942~1.078)
-	44(12.43)	310(87.57)		
浆膜炎				
+	5(15.63)	27(84.37)	0.543	0.959(0.823~1.117)
-	59(11.99)	433(88.01)		
盘状红斑				
+	5(17.86)	23(82.14)	0.349	0.932(0.782~1.111)
-	59(11.90)	437(88.10)		
光过敏				
+	4(16.67)	20(83.33)	0.519	0.947(0.790~1.136)
-	60(12.00)	440(88.00)		
口腔溃疡				
+	3(15.00)	17(85.00)	0.724	0.967(0.802~1.166)
-	61(12.10)	443(87.90)		
脱发				
+	2(14.29)	12(85.71)	0.684	0.976(0.786~1.211)
-	62(12.16)	448(87.84)		
神经系统异常				
+	0	8(100.00)	0.604	1.142(1.105~1.179)
-	64(12.40)	452(87.60)		

### 3 讨论

SLE 是一种以产生多种自身抗体、激活补体、免疫复合物沉积,以导致组织和器官的损伤为特征的自身免疫性疾病,可累及多系统、多脏器,临床表现复杂多样<sup>[1]</sup>。迄今为止,其发病机制尚未完全阐明,一般认为是由遗传因素和环境因素共同作用,导致多种免疫异常,致 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和树突状细胞的功能失调及大量自身抗体产物形成。SLE 是一种多基因遗传病,多个微效易感基因可能共同参与了 SLE 的发生与发展<sup>[6]</sup>。迄今为止,已发现并确证多个 SLE 的易感区域或基因,如 HLA 区域、ITGAM、IRF5、STAT4、PTPN22、BLK、BANK1、TNFSF4 等。随着 SNPs 检测技术的进展,在大规模人群中对 SNPs 进行检测日益得到广泛应用。

有文献报道 I 型干扰素通路在 SLE 的发病机制中扮演着重要角色<sup>[7]</sup>。I 型干扰素信号传导通路受多种基因调控,他们的 SNPs 对 SLE 的发病有不同贡献,其中 IRF5 和 STAT4 是主要的 I 型干扰素相关基因<sup>[8-9]</sup>,他们的多种 SNPs 与 SLE 发病相关<sup>[10]</sup>,但目前国内未见 IRF2 有关 SNP 的报道。

IRF2 属于干扰素调节因子家族的一员,基因定位于 4q35.1,编码区 1 047 bp,由 349 个氨基酸组成,被认为是负性调节 I 型干扰素信号<sup>[11]</sup>。IRF2 主要通过 IRF1 竞争性结合相同的顺式作用元件,相互协调来调节 I 型干扰素基因和干扰素刺激应答基因(interferon stimulated gene, ISG)的表达。IRF2 能强烈启动 Th1 应答,通过与 IRF8 的相互作用来增加白细胞介素(IL)-12 和 IL-23 的 p40 亚基表达,促进 Th1 的分化,从而引起 SLE 的发病<sup>[12]</sup>。此外,IRF2 也参与了乳腺癌、黑色素瘤、食管癌等多种肿瘤的形成<sup>[13-14]</sup>。

Kawasaki 等<sup>[4]</sup>于 2014 年在日本对 834 例 SLE 患者和 817 例健康者做了 IRF2 (rs13146124、rs66801661、rs62339994) 的基因 SNP 与 SLE 的关联性研究,结果发现 rs13146124 多态性与 SLE 具有相关关系。本次研究检测了贵

州省人群中 SLE 患者和健康对照人群中 IRF2 基因 rs13142164 位点的多态性。在 SLE 组和对照组中,rs13142164 位点都存在 A 和 G 等位基因。SLE 组和对照组的等位基因频率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );比较两个位点的基因型频率,发现 SLE 组中 3 种基因型频率与对照组的分布差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。表明该位点与贵州地区 SLE 易感性不相关。本研究结果与其他报道不一致,原因可能与研究地区、种族差异相关,也可能与不同人群中 SLE 遗传的异质性有关。

笔者还将 IRF2 rs13146124 分别与 SLE 7 种特异性抗体和临床表现之间的相关性进行了分析。结果显示:IRF2 rs13146124 位点等位基因 A 和 G 与 ANA、dsDNA、Anti-nRNP、Anti-Sm 等 7 种抗体之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在纳入研究的 262 例 SLE 患者中以关节炎、肾损伤、颧部红斑为主要临床表现,rs13146124 位点等位基因 A 和 G 与关节炎、肾损伤、颧部红斑等 7 种临床表现之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。进一步说明 rs13146124 位点可能与贵州地区 SLE 的发病不存在关联。

笔者采用群体相关研究策略,运用 TaqMan-PCR 技术发现 IRF2 rs13146124 与 SLE 易感性无关。SLE 作为多因素疾病,受到众多危险因素的影响。本次只选取了 IRF2 基因上的单个 SNP 位点,在接下来的研究中可进一步探索其他 SNP 位点与 SLE 发病的关联。并深入探讨 IRF2 SNP 位点对其转录水平及其蛋白表达水平的影响,进一步对 SLE 发病相关机制进行深入研究。

### 参考文献

- [1] Bauer JW, Baechler EC, Petri M, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus[J]. PLoS Med, 2006, 3(12): e491.
- [2] Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus [J]. Nat Genet, 2006, 38(5): 550-555.
- [3] Ikushima H, Negishi H, Taniguchi T. The IRF family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses [J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2013, 78(1): 105-116.
- [4] Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, et al. Association of functional polymorphisms in interferon regulatory factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a case-control association study[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109764.
- [5] Tang L, Wan P, Wang Y, et al. Genetic association and interaction between the IRF5 and TYK2 genes and systemic lupus erythematosus in the Han Chinese population[J]. Inflamm Res, 2015, 64(10): 817-824.
- [6] Jäger A, Dardalhon V, Sobel RA, et al. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes [J]. J Immunol, 2009, 183(11): 7169-7177.
- [7] Hagberg N, Rönnblom L. Systemic lupus (下转第 4236 页)

育尚不成熟,检测困难,通过 GMs 评估联合头颅影像学检查在新生儿期即可对婴儿认知功能是否受损做出预测。

神经心理及体格生长随着年龄的增长逐渐发育成熟,姿势反射、运动评估及视听觉发育等是否与年龄相符为婴儿期筛查的重点。由此临床工作者宜采用 Vojta 姿势反射、运动评估等随访高危婴儿。

建立高危儿检测网络,以便早期诊断并治疗 CP。我国 CP 的 3 大病因为新生儿窒息、黄疸、早产。本研究早产儿及足月脑损伤儿 CP 患病率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但有研究显示早产儿并发症发生率更高<sup>[14]</sup>。因此,积极展开对早产儿的运动评估是必要的。我国足月儿 CP 的高危因素为新生儿窒息、宫内窘迫、颅内出血,本研究 81 例发育结局为 CP 的足月脑损伤儿中有 54 例(66.67%)有缺氧缺血性脑病史,32 例有新生儿窒息史(39.61%),34 例黄疸史(41.98%),33 例有颅内出血史(40.74%)。本研究第一大高危因素为缺氧缺血性脑病,分析原因为新生儿窒息的诊断标准未完全统一,可能造成部分新生儿漏诊,另外缺氧缺血性脑病诊断必要条件为窒息史,研究对象中较多窒息患儿漏诊可能性大。因此,仍支持窒息为 CP 第一大高危因素。降低 CP 患病率及致残率的首要措施是建立高危儿检测网络,在展开随访工作过程中家庭及医务人员应以提高高危儿生活质量及工作能力为长期目标。

#### 参考文献

- [1] 中国康复医学会儿童康复专业委员会,中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会,《中国脑性瘫痪康复指南》编委会. 中国脑性瘫痪康复指南(2015):7 部分[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(1):118-128.
- [2] Christensen D, Van NK, Doernberg NS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008 [J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(1):59-65.
- [3] Himmelmann K. Epidemiology of cerebral palsy[J]. Handb Clin Neurol, 2013(111):163-167.
- [4] Doyle LW, Anderson PJ, Battin M, et al. Long term follow up of high risk children; who, why and how? [J]. BMC Pediatr, 2014(14):279.

- [5] Bosanquet M, Copeland L, Ware R, et al. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children [J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(5):418-426.
- [6] Spittle A. How do we use the assessment of general movements in clinical practice? [J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(8):681-682.
- [7] Marcroft C, Khan A, Embleton ND, et al. Movement recognition technology as a method of assessing spontaneous general movements in high risk infants[J]. Front Neurol, 2015(5):284.
- [8] Darsaklis V, Snider LM, Majnemer AA, et al. Predictive validity of Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements: a systematic review of the evidence[J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(10):896-906.
- [9] Prechtl HF. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy[J]. Early Hum Dev, 1997, 50(1):1-11.
- [10] 刘木金,何展文,李栋方,等. Vojta 姿势反射检查对脑瘫患儿早期诊断的价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(19):15-17.
- [11] Fjortoft T, Grunewaldt KH, Lohaugen GC, et al. Assessment of motor behaviour in high-risk-infants at 3 months predicts motor and cognitive outcomes in 10 years old children[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(10):787-793.
- [12] Herskind A, Greisen G, Nielsen JB. Early identification and intervention in cerebral palsy [J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(1):29-36.
- [13] Skiold B, Eriksson C, Eliasson AC, et al. General movements and magnetic resonance imaging in the prediction of neuromotor outcome in children born extremely preterm[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(7):467-472.
- [14] Odd DE, Lingam R, Emond A, et al. Movement outcomes of infants born moderate and late preterm[J]. Acta Paediatr, 2013, 102(9):876-882.

(收稿日期:2016-04-08 修回日期:2016-06-26)

(上接第 4232 页)

- erythematosus—a disease with a dysregulated type I interferon system[J]. Scand J Immunol, 2015, 82(3):199-207.
- [8] Chrobot BS, Kariuki SN, Zervou MI, et al. Genetic variation near IRF8 is associated with serologic and cytokine profiles in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis[J]. Genes Immun, 2013, 14(8):471-478.
  - [9] Lazear HM, Lancaster A, Wilkins C, et al. IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(1):e1003118.
  - [10] Dang J, Shan S, Li J, et al. Gene-gene interactions of IRF5, STAT4, IKZF1 and ETS1 in systemic lupus erythematosus[J]. Tissue Antigens, 2014, 83(6):401-408.
  - [11] Gu M, Lin G, Lai Q, et al. Ctenopharyngodon idella IRF2

plays an antagonistic role to IRF1 in transcriptional regulation of IFN and ISG genes [J]. Dev Comp Immunol, 2015, 49(1):103-112.

- [12] Zhao GN, Jiang DS, Li H. Interferon regulatory factors: at the crossroads of immunity, metabolism, and disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2):368-378.
- [13] Sakai T, Mashima H, Yamada Y, et al. The roles of interferon regulatory factors 1 and 2 in the progression of human pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2014, 43(6):909-916.
- [14] Chen YJ, Wu H, Zhu JM, et al. MicroRNA-18a modulates P53 expression by targeting IRF2 in gastric cancer patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 31(1):155-163.

(收稿日期:2016-03-01 修回日期:2016-06-14)