

## 自噬相关基因频率分布特征与肺结核相关性研究\*

李颖<sup>1</sup>, 黄秦<sup>2</sup>, 陈维贤<sup>3</sup>, 李升锦<sup>1△</sup>

(1. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科 400010; 2. 重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016; 3. 重庆医科大学附属第二医院检验科 400010)

**[摘要]** **目的** 根据肺结核患者自噬相关基因(ATG)频率分布特征探讨 ATG 位点多态性与肺结核易感相关性。**方法** 应用 SequenomMassArray 质谱阵列技术对 202 例肺结核患者(病例组)及 222 例健康体检者(对照组)ATG 的 18 个单核苷酸多态性(SNP)位点进行基因分型,统计分析各位点基因型与肺结核易感相关性。**结果** 在肺结核患者和对照组中,校正了性别、年龄等因素后,通过二元 logistic 回归分析发现 ATG4A 基因 rs807185 和 rs5973822 位点基因型和等位基因频率分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。通过体质指数(BMI)分层分析,发现这一差异在高 BMI 人群中更为显著,且均有病例组人群分布频率低于对照组的表现,其余 16 个 SNP 位点差异均无统计学意义。**结论** ATG4A 基因 rs5973822 和 rs807185 位点多态性可能与肺结核易感性相关联,且在高 BMI 群体中差异更显著。

**[关键词]** 结核,肺;自噬;基因;多态性,单核苷酸**[中图分类号]****[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3046-04

## Research on correlation between autophagy related gene frequency distribution characteristics and pulmonary tuberculosis\*

Li Ying<sup>1</sup>, Huang Qing<sup>2</sup>, Chen Weixian<sup>3</sup>, Li Shengjing<sup>1△</sup>

(1. Department of Respiration, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Respiration, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between autophagy related gene(ATG) locus polymorphism and the pulmonary tuberculosis(PTB) susceptibility according to the frequency distribution characteristics of autophagy related gene in the patients with PTB. **Methods** Eighteen single nucleotide polymorphism (SNP) loci of autophagy related genes in 202 patients with PTB as the case group and 222 healthy controls were genotyped by SequenomMassArray mass spectrometry array technology. The correlation between the each locus genotype and the PTB susceptibility was statistically analyzed. **Results** In the PTB patients group and healthy control group, after correcting the factors of sex and age, the binary Logistic regression analysis found that the frequency distribution of genotype and allele had statistical difference between rs5973822 and rs807185 sites in ATG4A gene ( $P < 0.05$ ). The stratified analysis by body mass index (BMI) found that this difference was more significant in the high BMI population, moreover the distribution frequency in the patient group was lower than that in the control group, and the other 16 SNP loci had no statistical difference. **Conclusion** ATG4A gene rs5973822 and rs807185 loci polymorphism may be negatively correlated with PTB susceptibility, moreover which is more significant in the high BMI group.

**[Key words]** tuberculosis, pulmonary; autophagy; genes; polymorphism, single nucleotide

肺结核是由结核分枝杆菌持续感染导致的慢性传染病,机体发病与否主要取决于宿主、自然环境和菌株三因素。近来众多研究表明,基因多态性可能影响肺结核的患病风险,暗示个体遗传因素与结核病的发生与发展密切相关<sup>[1]</sup>。本课题组前期研究证实自噬相关基因(autophagy associated gene, ATG) 4A 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点 rs807185 的等位基因多态性与中国西南地区人群肺结核易感性呈负相关<sup>[2]</sup>;而自噬通路其他基因位点的遗传变异可能同样在结核病免疫中扮演重要角色。故本文应用 SequenomMassArray 质谱阵列技术对 202 例肺结核患者及 222 例健康者 ATG 的 18 个 SNP 位点进行基因分型,统计分析各位点基因型与肺结核易感相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究血液样本由重庆医科大学附属第二医院提供,共 202 例(男 118 例,女 84 例)肺结核患者(病例组)纳入分析,平均(42±13)岁,同期在参加体检的健康人群中挑选

222 例(男 119 例,女 103 例)进行对照研究,平均年龄(41±14)岁。个体之间均无血缘关系,为重庆市汉族人群;征得知情同意后签署知情同意书并通过了重庆医科大学伦理委员会的审批,符合医学伦理学实验标准。病例组均通过痰结核菌涂片或培养、影像学检查并结合相应的临床症状确诊为肺结核,对照组均除外糖尿病、严重免疫系统疾病、恶性肿瘤及 HIV 等合并症。

**1.2 SNP 位点来源** 基于课题组前期对 ATG4A 及 ATG16L1 基因多态性与肺结核相关性研究的基础上,在 Ensembl 数据库中进行检索,收集和整理相关研究和已有报道中指示与肺结核密切相关的 SNP 功能位点,采用 pairwise-tagging 方法,根据重庆地区汉族人群基因型数据挑选单体标签的 SNP,高分辨率溶解(HRM)方法再次进行挑选,并对少数样本测序,最终采集肺结核典型患者生物样本对挑选的基因及具体基因型进行验证。

**1.3 实验标本、试剂及仪器**

**1.3.1 研究对象标本** 为肺结核确诊患者和健康人群的加入 EDTA 的外周静脉血。

表 1 自噬相关基因 SNP 位点引物序列设计

SNP 位点	引物序列	SNP 位点	引物序列
rs2241880	反向: ACGTTGGATGAAGACACACAAGGCAGTAGC 正向: ACGTTGGATGTGTCTCTTCCTCCAGTCC 延伸: CCAGAACCAGGATGAG	rs26534	反向: ACGTTGGATGCTTGTACTTACTCTGAATG 正向: ACGTTGGATGTGCCCTCGGGCAATATTTAG 延伸: TTGACTCTGATGATAGCTGTG
rs26537	反向: ACGTTGGATGAGGTTTCAGATGCAATCCGAG 正向: ACGTTGGATGAAATGCAGGTCTAGGACAGG 延伸: AAGGTGGCGGCCAGTAA	rs807182	反向: ACGTTGGATGTCTTTCCACTCCCTAGGCG 正向: ACGTTGGATGACAAGGGTTGGAGCTGAGTA 延伸: CCCCCACCGGTTGAGCTCAG
rs807183	反向: ACGTTGGATGGAGTTCATTTTTTCTCTGTG 正向: ACGTTGGATGGGTGCTAGGACAATTTCTAC 延伸: TGTGATGTGAGGTGAGA	rs1058600	反向: ACGTTGGATGGTTTCAAGTTGGAATAATGC 正向: ACGTTGGATGGGTGTCAAAAGCACTTGATG 延伸: TTATGAAACACTCAAAAAGATG
rs807185	反向: ACGTTGGATGTCAGTTCCCTAGACACATTCG 正向: ACGTTGGATGCTACGCTGTTCTAGTATGG 延伸: TTGCAAGTCTTTAAGAGC	rs1470612	反向: ACGTTGGATGAAAGGCAGAAATCACCAGAGG 正向: ACGTTGGATGAAATCCAGTGGCAGACTAACC 延伸: GAGTGGAGTAACTGACTGTGTCC
rs2288869	反向: ACGTTGGATGGGGTCTGGTTTTCTCAACG 正向: ACGTTGGATGTGGAACAACGTCAGTACGG 延伸: AGCATCAACGGCCCCGAC	rs14016	反向: ACGTTGGATGATGGAGAGCTCCTCAGCAG 正向: ACGTTGGATGACATGAGCGATGATGAGACC 延伸: CCTATAGTCTCCTCAGCAGCGGCC
rs1864183	反向: ACGTTGGATGTGTGGGCTGAATCTACCTC 正向: ACGTTGGATGCCCTGTTAAGGGACATTTG 延伸: GGGAGTTATGCCAAAAGCAA	rs3804338	反向: ACGTTGGATGGAGACTTACCAGACAGTAGC 正向: ACGTTGGATGGTTCAGAGCCAAGTATCCAG 延伸: GAATACAGTAGCTGAACTTCCAAA
rs1130905	反向: ACGTTGGATGGCCCTCTGTTTACATTTCC 正向: ACGTTGGATGTCCAGAGTGCCTCTGCC 延伸: GGGTCTAGTGGGGCAAAG	rs1375206	反向: ACGTTGGATGCAATGCATGGAATTTTG 正向: ACGTTGGATGGATTGCCAGGAAGGTCAAAT 延伸: CGCAATGCATGGAATTTGTATTTT
rs2289473	反向: ACGTTGGATGTTAGTAACCAATCCCCACTC 正向: ACGTTGGATGAGGTTTATCATCTGTTTC 延伸: GTTGAAGGGCGGTGCGGGC	rs26532	反向: ACGTTGGATGTCTCTCTTTTGGAACTGCC 正向: ACGTTGGATGCAAAGTTCTCCCAACAGGAC 延伸: AGGGAGAACTGCCTGTTAAGATAAAA
rs11682236	反向: ACGTTGGATGGAGGTAAGGATGTGTTCCCTG 正向: ACGTTGGATGTGGAGGTCTCGAATCCCTTG 延伸: ctcaTGTATCATCTGCAGAC	rs5973822	反向: ACGTTGGATGGAGTTTATCTGGAGGAAG 正向: ACGTTGGATGTATGTTGCCAGATGGAAGAC 延伸: CTTAGTGTGTAGAATCTGGGAACTCA

表 2 自噬相关基因 SNP 位点详细信息

SNP 位点	基因	位置	等位基因	功能	SNP 位点	基因	位置	等位基因	功能
rs1058600	ATG12	Chr5:115194612	T/C	3'非编码区	rs2289473	ATG16L1	Chr2:233846764	T/C	内含子区
rs1130905	ATG4B	Chr2:242261457	G/T	3'非编码区	rs26532	ATG12	Chr5:115201577	A/C	内含子区
rs11682236	ATG16L1	Chr2:233868479	A/G	3'非编码区	rs26534	ATG12	Chr5:115203600	A/G	内含子区
rs1375206	ATG7	Chr3:11314117	G/C	内含子区	rs26537	ATG12	Chr5:115204913	C/T	3'非翻译区
rs14016	ATG7	Chr3:11571348	C/T	3'非编码区	rs3804338	ATG5	Chr6:106879466	C/T	内含子区
rs1470612	ATG7	Chr3:11311966	T/C	内含子区	rs5973822	ATG4A	ChrX:107283614	A/G	3'非翻译区
rs1864183	ATG10	Chr5:81584972	T/C	错义突变	rs807182	ATG4A	ChrX:107221917	A/C	内含子区
rs2241880	ATG16L1	Chr2:233848107	G/A	错义突变	rs807183	ATG4A	ChrX:107224149	A/G	内含子区
rs2288869	ATG4D	Chr19:10516031	T/C	内含子区	rs807185	ATG4A	ChrX:107227374	A/T	内含子区

1.3.2 实验试剂简介 人淋巴细胞分离液(挪威 Axis-shield 公司)、血基因组 DNA 提取试剂盒(北京天恩生物技术公司)、多种 DNA 酶(日本 TaKaRa 公司)、PCR 引物(北京奥科生物有限责任公司)等。

1.3.3 实验仪器简介 GeneAmp9700 型 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)、台式离心机(雷博尔离心机有限公司)、全自动凝胶成像系统(ViberLounmat 公司)、高速台式冷冻离心机(Coulter Beckman 公司)等。

1.4 实验方法

1.4.1 SNP 筛选及引物设计 所有研究对象均采集静脉血, 2 mL 容量一式三份, 分别用于实验室检测、复检和备查, 采用 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝, 置于一 80 °C 低温保存。用血液基因组提取试剂盒(北京天根公司)提取外周血基因组 DNA, 测定 DNA 纯度和浓度, 见表 1。

1.4.2 基因分型 利用 SequenomMassArray 质谱阵列技术对 ATG4A 基因的 18 个 SNP 位点进行基因分型。聚合酶链

式反应(Polymerase chain reaction, PCR)用于扩增位于两段已知序列之间的 DNA 区域, 碱性磷酸酶(shrimp alkaline phosphatase, SAP)反应, 去除未反应完的 dNTP, 最后进行单碱基延伸 PCR 反应和点样及 Mass ARRAY 分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行分析。人口统计学中的年龄差异采用独立样本 t 检验进行分析, 性别差异采用  $\chi^2$  检验。病例组与对照组的基因型、等位基因分布比较采用  $\chi^2$  检验, 应用二元 Logistic 回归模型计算不同基因型相对风险度的比值比(OR)及 95% 可信区间(CI), 检验水准  $\alpha$  取值 0.05, 双侧概率。

2 结 果

2.1 调查对象基本情况 两组人群在性别、年龄、吸烟史、饮酒史等一般资料上实行了适当的匹配, 保证研究对象一般资料基本一致。

2.2 ATG 18 个 SNP 多态性位点具体位置 所有调查对象 ATG 的 SNP 多态性位点基因型频率分布符合 Hardy-Wein-

berg 平衡定律, 基因型频率统计概率  $P > 0.05$ 。本次研究所检测的 ATG 18 个 SNP 多态性位点具体位置见表 2。

**2.3** ATG 的 SNP 多态性位点基因型和肺结核易感性的关系 分段比较两组对象 18 个 SNP 位点等位基因及基因型的差异, 结果显示病例组 rs5973822 位点 GG 基因型(G 等位基因)的频率(3.5%)显著低于对照组(8.6%), 差异有统计学意义( $P = 0.016$ ); 病例组 rs807185 位点 AT 基因型(A 等位基因)的频率(24.8%)显著低于对照组(35.6%), 差异有统计学意义( $P = 0.009$ )。其他位点基因型及等位基因频率分布在两组对象中差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4** 两组对象中 rs5973822 和 rs807185 位点等位基因及基因型频率在不同体质质量指数(BMI)对象中的分布 BMI  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> 的对象比较, rs807185 和 rs5973822 基因位点频率分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。BMI  $> 18.5$  kg/m<sup>2</sup> 的人群 rs807185 基因位点的 A 等位基因( $P = 0.021, OR = 0.580, 95\%CI 0.365 \sim 0.922$ )和 AT 基因型( $P = 0.009, OR = 0.434, 95\%CI 0.230 \sim 0.816$ )差异有统计学意义, rs5973822 基因位点的 G 等位基因( $P = 0.034, OR = 0.606, 95\%CI 0.381 \sim 0.965$ )和 GG 基因型( $P = 0.039, OR = 0.302, 95\%CI 0.092 \sim 0.989$ )差异有统计学意义。见表 4。

表 3 ATG 的 SNP 位点等位基因及基因型在两组对象中的频率分布

基因位点和基因型	病例组[n(%)]	对照组[n(%)]	P	基因位点和基因型	病例组[n(%)]	对照组[n(%)]	P		
rs1058600	CC	85(42.1)	107(48.2)	0.153	rs2288869	AA	191(94.6)	0.500	
	CT	96(47.5)	90(40.5)			AG	11(5.4)		9(4.1)
	TT	21(10.4)	25(11.3)			GG	0(0.0)		0(0.0)
	T	138(34.2)	140(31.6)			G	11(2.7)		9(2.0)
rs1130905	GG	61(30.2)	68(30.6)	0.702	rs2289473	GG	200(99.0)	0.195	
	GT	93(46.0)	113(50.9)			AG	2(1.0)		6(2.7)
	TT	48(23.8)	41(18.5)			AA	0(0.0)		0(0.5)
	T	189(46.8)	195(43.9)			A	2(0.5)		6(1.8)
rs11682236	AA	186(92.1)	210(94.6)	0.298	rs26532	AA	66(32.7)	0.106	
	AG	16(7.9)	12(5.4)			CA	107(53.0)		96(43.2)
	GG	0(0.0)	0(0.0)			CC	29(14.3)		42(19.0)
	G	16(4.0)	12(2.7)			C	165(40.8)		180(40.5)
rs1375206	GG	77(38.1)	88(39.6)	0.635	rs26534	GG	85(42.1)	0.139	
	GC	92(45.5)	95(42.8)			GA	96(47.5)		89(40.1)
	CC	33(16.4)	39(17.6)			AA	21(10.4)		26(11.7)
	C	158(39.1)	173(39.0)			A	138(34.2)		141(31.8)
rs14016	CC	71(35.1)	84(37.8)	0.966	rs26537	TT	98(48.5)	0.457	
	CT	94(46.5)	105(47.3)			TC	81(40.1)		87(39.2)
	TT	37(18.4)	33(14.9)			CC	23(11.4)		28(12.6)
	T	168(41.6)	171(38.5)			C	127(31.4)		143(32.2)
rs1470612	CC	89(44.1)	105(47.3)	0.362	rs3804338	CC	157(77.7)	0.810	
	CT	90(44.6)	100(45.0)			CT	41(20.3)		58(26.1)
	TT	23(11.3)	17(7.7)			TT	4(2.0)		2(0.9)
	T	136(33.7)	134(30.2)			T	49(12.1)		62(14.0)
rs1864183	TT	163(80.7)	183(82.4)	0.277	rs5973822	AA	117(57.9)	0.429	
	CT	39(19.3)	38(17.1)			AG	78(38.6)		94(42.3)
	CC	0(0.0)	1(0.5)			GG	7(3.5)		19(8.6)
	C	39(9.7)	40(9.0)			G	92(22.8)		132(29.7)
rs2241880	AA	68(33.7)	85(38.3)	0.747	rs807182	AA	131(64.9)	0.022	
	GA	113(55.9)	107(48.2)			CA	56(27.7)		70(31.5)
	GG	21(10.4)	30(13.5)			CC	15(7.4)		15(6.8)
	G	155(38.4)	167(37.6)			C	86(21.3)		100(45.0)
rs807183	GG	126(62.4)	141(63.5)	0.821	rs807185	TT	138(68.3)	0.664	
	AG	58(28.7)	67(30.2)			AT	50(24.8)		79(35.6)
	AA	18(8.9)	14(6.3)			AA	14(6.9)		20(9.0)
	A	94(23.3)	95(21.4)			A	78(19.3)		119(26.8)

NS: 无意义

表 4 两组对象中 rs5973822 和 rs807185 位点等位基因及基因型频率在不同 BMI 人群中的分布

基因位点/基因型	病例组 BMI[n(%)]		对照组 BMI[n(%)]		P		OR(95%CI)	
	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>
rs807185								
T	196(83.1)	130(77.4)	188(79.0)	137(66.5)	—	—	—	—
A	40(16.9)	38(22.6)	50(21.0)	69(33.5)	0.260	0.021	0.767(0.484, 1.217)	0.580(0.365, 0.922)
TT	85(72.0)	53(63.1)	78(66.5)	45(43.7)	—	—	—	—
AT	26(22.0)	24(28.6)	32(26.9)	47(45.6)	0.338	0.009	0.746(0.408, 1.361)	0.434(0.230, 0.816)
AA	7(6.0)	7(8.3)	9(7.6)	11(10.7)	0.521	0.236	—	—

续表 4 两组对象中 rs5973822 和 rs807185 位点等位基因及基因型频率在不同 BMI 人群中的分布

基因位点/基因型	病例组 BMI[n(%)]		对照组 BMI[n(%)]		P		OR(95%CI)	
	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>	<18.5 kg/m <sup>2</sup>	>18.5 kg/m <sup>2</sup>
rs5973822								
A	182(77.1)	130(77.4)	173(72.7)	139(67.5)	—	—	—	—
G	54(22.9)	38(22.6)	65(27.3)	67(32.5)	0.266	0.034	0.790(0.521,1.198)	0.606(0.381,0.965)
AA	67(56.8)	50(59.5)	60(50.4)	49(47.6)	—	—	—	—
AG	48(40.7)	30(35.7)	53(44.5)	41(39.8)	0.433	0.288	0.811(0.481,1.368)	0.717(0.388,1.315)
GG	3(2.5)	4(4.8)	6(5.1)	13(12.6)	0.260	0.039	0.448(0.107,1.869)	0.302(0.092,0.989)

—:表示无计算意义

### 3 讨 论

自噬是真核细胞中普遍存在的防御机制<sup>[3]</sup>,能依赖溶酶体直接杀伤胞内病原体,并协助抗原提呈,在天然免疫和特异性免疫中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。自噬功能障碍继发的免疫反应和结核病的发生与发展密切相关<sup>[5]</sup>。自噬体的形成是自噬过程的关键环节,依赖众多自噬基因协调配合,其中包括 ATG12-ATG5 和微管相关蛋白轻链-磷脂酰乙醇胺(ATG8-PE)两套泛素化连接系统<sup>[6]</sup>。ATG4A 是 C-54 家族中的一种半胱氨酸蛋白酶,通过控制 ATG8 的裂解进而调控其与 ATG8-PE 的共价结合与解离而影响自噬体的形成<sup>[7]</sup>。本课题组前期研究已证实,ATG4A 基因 rs807185 位点多态性与肺结核易感性呈负相关,但自噬通路其他基因多态性与结核病的相关性仍少见报道。因此,笔者扩大研究,深入探讨 ATG 频率分布特征与肺结核易感相关性。

本次研究通过对比分析健康者与肺结核患者 18 个 SNP 位点等位基因及基因型频率,发现 ATG4A 基因 rs807185 和 rs5973822 位点多态性与肺结核的发病风险相关联,其中 rs5973822 SNP 位于 3'-UTRs(非翻译区),其多态性可能影响基因表达水平,rs807185 SNP 位于内含子区域。目前有多项研究证实,内含子可能涉及 mRNA 转录、翻译及组织特异性表达<sup>[8-10]</sup>。因此,笔者推测 rs807185 和 rs5973822 位点多态性可能通过影响自噬功能进而影响细胞免疫反应;其余 16 个 SNP 位点多态性与肺结核发病风险无明显相关性,考虑与样本数量不足,检测方法局限及种族地域性差异有关。

分层研究显示,ATG4A 基因 rs807185 和 rs5973822 位点多态性与高 BMI 人群结核病患病风险关联性更大。BMI 是营养状况的反映指标,高 BMI 人群日常可能摄取高能量和高蛋白,免疫功能增强,降低机体对结核病的易感性<sup>[11-12]</sup>。而 BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> 被认定为营养不良<sup>[13]</sup>,常伴随常量营养素及微量营养素缺乏;通过加速胸腺、淋巴组织萎缩,扰乱单核巨噬细胞、T 淋巴细胞和细胞因子的相互作用<sup>[14]</sup>,从而降低免疫应答,增加宿主对结核杆菌的感染风险,加快潜伏性感染进展为活动性肺结核进程<sup>[15]</sup>。

综上所述,笔者考虑 ATG4A rs807185 和 rs5973822 位点多态性可能降低结核病发病风险,且在高 BMI 群体中更为显著。但本次研究仍有许多不足之处,后期笔者将会扩大样本量,检测更多的自噬相关基因,设计有效的功能试验,为结核病的风险预测、诊断及治疗提供理论基础。

### 参 考 文 献

[1] Ghamari E, Farnia P, Saif S, et al. Susceptibility to pulmonary tuberculosis: host genetic deficiency in tumor necrosis factor alpha (TNF-α) gene and tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5 (Suppl 1): S136-137.

[2] 黄秦, 赵凤容, 李霞, 等. ATG4A 及 ATG16L1 基因多态性与肺结核易感性的关系 [J]. *重庆医科大学学报*, 2015,

40(4): 599-603.

[3] Xu Y, Eissa NT. Autophagy in innate and adaptive immunity [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2010, 7(1): 22-28.

[4] Ní Cheallaigh C, Keane J, Lavelle C, et al. Autophagy in the immune response to tuberculosis: clinical perspectives [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(3): 291-300.

[5] Ponpuak M, Davis AS, Roberts EA, et al. Delivery of cytosolic components by autophagic adaptor protein p62 endows autophagosomes with unique antimicrobial properties [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 329-341.

[6] Romanov J, Walczak M, Ibricic I, et al. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation [J]. *EMBO J*, 2012, 31(22): 4304-4317.

[7] Weidberg H, Shvets E, Shpilka T, et al. LC3 and GATE-16/GABARAP subfamilies are both essential yet act differently in autophagosome biogenesis [J]. *EMBO J*, 2010, 29(11): 1792-1802.

[8] ENCODE Project Consortium, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project [J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 799-816.

[9] Ortiz-Cuaran S, Cox D, Villar S, et al. Association between TP53 R249S mutation and polymorphisms in TP53 intron 1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(10): 912-919.

[10] Cheng J, Kapranov P, Drenkow J, et al. Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution [J]. *Science*, 2005, 308(5725): 1149-1154.

[11] Hanrahan F, Golub E, Mohapi L, et al. Body mass index and risk of tuberculosis and death [J]. *AIDS*, 2010, 24(10): 1501-1508.

[12] Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(12): 1297-1304.

[13] Cegielski JP, Arab L, Cornoni-Huntley J. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971-1992 [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(5): 409-422.

[14] Ezeamama AE, Mupere E, Oloya J, et al. Age, sex, and nutritional status modify the CD4+ T-cell recovery rate in HIV-tuberculosis co-infected patients on combination antiretroviral therapy [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 35(1): 73-79.

[15] Elias D, Mengistu G, Akuffo H, et al. Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis? [J]. *Trop Med Int Health*, 2006, 11(4): 551-558.