

1 例家族性地中海热患儿临床特征及基因突变分析*

杨莉莉¹, 曹广海^{1△}, 李东晓², 张耀东², 刘翠华¹

(1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院肾脏风湿科, 郑州 450018;

2. 河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室, 郑州 450018)

[摘要] **目的** 探讨家族性地中海热(FMF)的临床特征及基因突变情况。**方法** 选择该院收治的 1 例间断发热 4⁺ 年的患儿(年龄 13 岁)。对该患儿进行全面的体格检查, 检测 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率等非特异性炎症指标, 筛查致病基因 MEFV 突变情况, 并根据临床诊断进行相应治疗。**结果** 患儿的临床表现符合针对儿童的 FMF 诊断标准, 靶向捕获二代测序证实该患儿 MEFV 基因存在复合杂合突变, 分别为 c.442G>C(p.E148Q) 和 c.1588-69G>A, 两个突变分别遗传自父母。给予秋水仙碱治疗后, 随访 7 个月, 患儿未再发热, 红细胞沉降率降至正常。**结论** FMF 临床表现包括不定期反复发热, 可自行缓解。通过基因突变和秋水仙碱治疗情况可以帮助诊断。

[关键词] 家族性地中海热; 儿童; MEFV 基因; 发热; 秋水仙碱**[中图分类号]** R725.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0621-04**Analysis of clinical features and gene mutations in a case of familial Mediterranean fever***YANG Lili¹, CAO Guanghai^{1△}, LI Dongxiao², ZHANG Yaodong², LIU Cuihua¹

(1. Department of Nephrology, Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University/ Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450018, China; 2. Henan Key Laboratory of Genetic Metabolic Diseases, Zhengzhou, Henan 450018, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features and gene mutations of familial Mediterranean fever (FMF). **Methods** A 13-year-old child who had intermittent fever for 4⁺ years was treated in our hospital. The child underwent a comprehensive physical examination to detect non-specific inflammatory indicators such as C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate. At the same time, the mutation of the disease-causing gene MEFV in this child was screened and then the child was treated according to the clinical diagnosis. **Results** The clinical manifestations of this child were consistent with the diagnostic criteria for FMF in children. Targeted capture second-generation sequencing confirmed the presence of complex heterozygous mutations in the MEFV gene, c.442G>C(p.E148Q) and c.1588-69G>A, respectively. These two mutations were inherited from the parents. The child was given colchicine treatment and the follow-up of 7 months showed that the child did not have fever and the erythrocyte sedimentation rate was normal. **Conclusion** The clinical manifestations of FMF include irregular recurrent fever, which could be relieved by itself. Gene mutations and colchicine therapy might help diagnose.

[Key words] familial mediterranean fever; children; MEFV gene; fever; colchicine

家族性地中海热(FMF)是一种自身炎症性疾病, 其临床特点是不定期反复发热, 一般持续 0.5~3.0 d 后自行缓解, 并伴有浆膜炎、淀粉样变、关节炎、腹膜炎及非淀粉样肾小球病^[1-2]。少数病例只有发热这一个症状^[3]。该病致病基因为 MEFV(MIM 608107), 遗传方式有常染色体显性遗传(MIM 134610)和常染色体隐性遗传(MIM 249100), 其中以常染色体隐性遗传较为常见^[4]。FMF 在地中海沿岸人群中发病率

高, 以往亚洲及其他地区人群中报道较为少见, 但自 2002 年日本首例 FMF 报道以来, 亚洲地区对该病的认识也逐渐加深, 我国近年也零星报道了一些儿童及成人的 FMF 病例^[3,5-6]。

MEFV 基因位于 16 号染色体短臂上, 有 10 个外显子, 最常见的 MEFV 基因变异有 5 种: 10 号外显子上的 p.M680I、p.M694V、p.M694I 和 p.V726A 及 2 号外显子上的 p.E148Q, 这些变异占到了 FMF 中的

65%~95%^[7-8]。本文报道 1 例 FMF 患者,其携带有常见的 p. E148Q 变异,另外携带 1 个内含子变异,虽然该变异已经被收录于自身炎症性疾病基因数据库-Infervers 中,但是该位点在非阿拉伯人群中未见报道,同时在国内也是首次报道^[9]。本研究丰富了国内该病的基因突变位点数据库,为该病的遗传咨询、产前诊断及治疗提供了更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患儿,男,13 岁,以间断发热 4⁺ 年为主诉入院。4 年前患儿无明显诱因出现发热,热峰 40℃,热前有畏寒、无寒战、咳嗽、惊厥、吐泻、皮疹、腹痛和腹泻等,口服退烧药可降至正常。之后每 2 周至 1 个月发热 1 次。期间分别在当地医院和诊所治疗,给予阿奇霉素、头孢他啶、头孢哌酮钠舒巴坦钠等抗感染治疗,患儿体温无明显好转,发热持续 1~7 d,发热期间无其他伴随症状,精神状态好,饮食睡眠正常,大小便正常。既往体质可,3 年前行扁桃体切除术,无传染病史,无食物、药物过敏史和输血史,预防接种史随当地,个人史无特殊。家族史:父母及姐姐体健。患儿爷爷十几岁时曾有 3 年时间经常发热,每次发热几天,均未给予特殊治疗,体温能自行降至正常,14 岁后体温完全正常,未再有类似症状,其余家族成员无相关病史。查体:身高 162 cm,体质量 49 kg,生长发育正常。神志清,精神一般,全身皮肤黏膜无皮疹、黄染及出血点。浅表淋巴结无肿大。心、肺、腹查体无明显异常,神经系统检查阴性。血常规:白细胞 $5.48 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 62.8%,淋巴细胞比例 30.8%,血红蛋白 122 g/L,血小板 $311 \times 10^9/L$;C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)正常,外周血涂片未见异常形态血细胞。血液生化检查未见异常,尿常规、大便常规、凝血功能未见异常,淋巴细胞亚群未见明显异常。免疫球蛋白(Ig):IgG 5.51 g/L,IgM 0.92 g/L,IgA 0.58 g/L。补体 C3、C4 正常;类风湿因子(1.0 IU/mL)正常;铜蓝蛋白 84.66 mg/dL,EB 病毒(EBV)及巨细胞病毒(CMV)-DNA 定量均为阴性;半乳糖甘露聚糖小于 0.1 μg/L,真菌 D-葡聚糖小于 10 pg/mL;抗链球菌溶血素“O”抗体正常,结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)未见异常,血培养、脑脊液常规、生化、培养均未见异常,呼吸道病原均为阴性,红细胞沉降率 64 mm/h,自身抗体谱、中性粒细胞浆抗体(ANCA)谱、抗心磷脂抗体、类风湿因子均为阴性,甲胎蛋白、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原等肿瘤标记物均正常,骨髓细胞学检查未见异常,心脏彩超、腹部彩超未见异常,头颅、胸部、双肾上腺 CT 平扫均未见异常。

1.2 方法

1.2.1 基因筛查

本研究经医院医学伦理委员会批

准,征得患儿监护人知情同意后,入院 3 d 时抽取患儿外周血约 2 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,混匀后,将样品送至北京迈基诺医学检验所检测,使用靶向捕获技术(GenCap Enrichment Kit, Mygenostics)和高通量测序(Illumina HiSeq 2500)技术进行免疫相关基因筛查。测序数据利用 BWT 算法与 UCSC 数据库提供的人类基因组参考序列(hg19)进行比对,同时对目标区域的覆盖度和测序质量进行评估。通过 ClinVar、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)和人类基因突变数据库(HGMD)等查找变异位点或疑似致病突变的收录情况,进行基因突变致病的注释。

1.2.2 家系分析

对患儿进行二代测序送检的同时,抽取患儿父母外周血约 2 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,混匀后,将样品送至北京迈基诺医学检验所检测。根据高通量测序的分析结果,使用 Primer 6.0 软件设计 MEFV 基因 2 号外显子和 5 号内含子的扩增引物。经过 PCR,产物切胶纯化后待用。纯化的 PCR 产物在全自动测序仪 ABI3500 上进行双向测序,测序结果用 Chromas 2.41 软件分析,并在 NCBI 数据库中序列比对检索工具(BLAST)与正常序列(NG_007871.1)进行比对分析。

2 结果

2.1 诊疗过程

该患儿仅有反复发热 1 项临床表现,临床表现不典型,院外多次行抗感染、抗炎治疗效果欠佳,入院后除外感染性、风湿性疾病、免疫缺陷病、血液系统疾病和肿瘤等因素后,结合患儿祖父曾有反复发热病史,考虑遗传相关的自身免疫性疾病可能,进行靶向捕获测序,筛查致病基因。

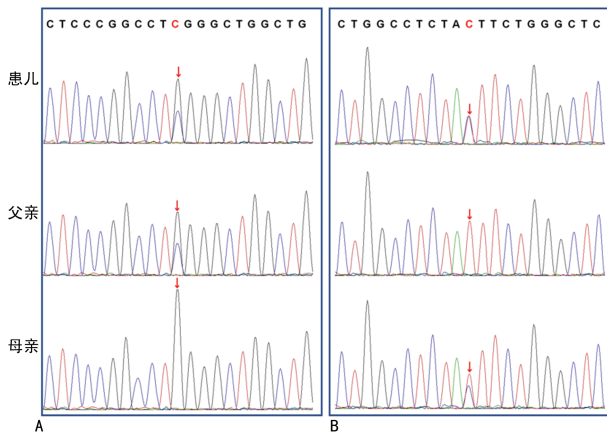
2.2 基因检测结果

通过高通量测序技术进行免疫相关基因筛查,检测平均测序深度 182X,目标捕获区域 30X 覆盖率为 93.1%,Q30 为 96%,视为测序质量合格。高通量测序结果显示,患儿基因组中的 MEFV 基因具有 c. 442G>C(p. E148Q)和 c. 1588-69G>A 复合杂合变异,经 Sanger 测序家系验证(图 1),前一变异遗传自母亲,后一变异遗传自父亲。基因检测结果显示,患儿父亲的 MEFV 检测结果为:c. 442G>C(杂合)、c. 1588-69G>A(纯合);其母亲的 MEFV 检测结果为:c. 442G>C(纯合)、c. 1588-69G>A(杂合)。HGMD 数据库根据变异位点和疾病的关联程度等信息对位点进行分类:(1)致病突变(DM);(2)疑似致病突变(DM?);(3)疾病相关的多态性变异(DP);(4)有功能证据支持的疾病相关多态性变异(DFP);(5)体外/实验室或体内功能的多态性变异(FP);(6)移码或截断变异(FTV)。c. 442G>C 在 HGMD 数据库中的分类为 DP,c. 1588-69G>A 的分类为 DM。

2.3 治疗及随访

基因确诊,家长签署知情同意书

后,初始给予该患儿秋水仙碱每次 0.5 mg,1 天 1 次口服(合 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。服药 4 周后患儿至本院门诊复诊,期间发热 1 次,体温 $39.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$,仅 1 次,口服布洛芬混悬液后降至正常。发热时无咽痛、咳嗽、皮疹等表现,服药期间未出现皮疹、恶心、呕吐等不适。复查肝肾功能、血常规、CRP 均正常,红细胞沉降率 50 mm/h 。遂调整秋水仙碱每次 0.5 mg,1 天 2 次口服(合 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),患儿每 1~2 个月门诊随访 1 次,均未再发热,服药第 6 个半月时复查红细胞沉降率将至正常。



A:c.442G>C 测序图;B:c.1588-69G>A 测序图。箭头标出的位置为突变位点

图 1 Sanger 测序结果

3 讨论

FMF 多见于地中海地域的人群,如阿拉伯人、土耳其人和亚美尼亚人等,在土耳其的患病率约为 $1:1\ 000$ ^[10]。该病在非地中海地域的人群中报道较少,且临床表现常不典型。虽然中国的病例并不多见,但是在日本,FMF 已经不再被认为是罕见病^[11]。因此提高国内医生对该病的认识,对防止误诊误治至关重要。

1997 年 Tel Hashomer 标准被提出以后,就成为最普遍的 FMF 诊断标准之一,其包括 4 项主要标准,5 项次要标准和 10 项支持准则。满足以下 4 种情况即可诊断:(1)符合 1 项主要标准;(2)符合 2 项次要标准;(3)1 项次要标准加 5 项支持准则;(4)1 项次要标准加前 5 项支持准则中的 4 条^[12]。Tel Hashomer 标准是以犹太成年人的患病指标建立的,因此对于儿童诊断特异性较差^[13-14]。YALCINSKAYA 等^[15]在 2009 年提出并验证了适用于儿童的诊断标准,共有 5 项标准,满足其中的 2 条即可诊断。这 5 项标准是:(1)发热,腋下温度大于 $38 \text{ }^{\circ}\text{C}$,持续 6~72 h,发作 3 次及以上;(2)腹痛,持续 6~72 h,发作 3 次及以上;(3)咽痛,持续 6~72 h,发作 3 次及以上;(4)关节炎,持续 6~72 h,发作 3 次以上;(5)FMF 家族史。本患儿符合第 1、5 条,因此诊断为 FMF。

除了根据临床诊断,基因学检测也是 FMF 诊断

的重要依据,MEFV 作为 FMF 的致病基因已被广泛研究。中国 FMF 的患病率未见报道,但是已经报道过 25 例临床病例,其中 17 例儿童,8 例成人(其中 2 例外国人),没有明显的性别差异^[3,5,16-21]。目前,在自身炎症性疾病基因数据库中已经收录了 333 个 MEFV 基因的相关变异。本病例中的 c.442G>C (p.E148Q) 变异,是 5 种最常见的变异之一,但是由于其人群频率过高,且外显率偏低的问题,和 FMF 之间的关系颇有争论。在日本的一项调查中,p.E148Q 虽然在正常人中的比例为 24.8%,但是在 FMF 患者中的比例高达 39.1%,因此 p.E148Q 仍然被认为是和 FMF 相关的变异^[11]。目前国内报道过的 25 例患者中,有基因检测结果的 21 例,其中 15 例患者含有 p.E148Q 的变异,即患者基因组中携带 p.E148Q 的变异的概率是 72%。韩丽芳等^[22]在 2006 年,对 57 例中国人的 DNA 样本进行了检测,发现 p.E148Q 的变异率最高,达到 45%,这个数据虽然可能包括了 FMF 患者,但是仍明显低于 75% 这个比例,因此 p.E148Q 在中国人群中,应该被认为是和 FMF 相关的变异,这和 c.442G>C 在 HGMD 数据库中的分类(DP)是一致的。

FMF 患者有不少是复合杂合变异,有的患者甚至含有 4 种变异^[11]。本例患儿也为 MEFV 基因复合杂合变异,除 p.E148Q 外,还有一内含子 c.1588-69G>A 变异,内含子变异不会直接影响氨基酸序列,而是通过影响 RNA 剪接等过程,最终影响了编码蛋白的序列或结构,从而导致了疾病的发生。该变异已经被收录于 Infervers 数据库中,但是该位点在非阿拉伯人群中属首次报道^[9]。c.1588-69G>A 在 HGMD 数据库中的分类为 DM,本例患儿的临床表现符合 FMF,且携带该突变,因此认为该突变的分类应为 DM。

MEFV 编码的蛋白是 Pyrin,其能感知各种细菌毒素对宿主细胞 Rho GTPases 的修饰和失活,进而形成一个新的炎症小体复合物,并激活半胱天冬酶,在抗细菌天然免疫中发挥重要作用^[23]。当 MEFV 基因发生突变,Pyrin 会在结构或序列上发生改变,其正常生理功能发生变化,不能对外界信号进行感应或者对外界信号出现过度反应,进而导致相应的疾病。FMF 患者体内的 Pyrin 就是对外界信号发生了过度或者错误反应,出现了自身免疫性疾病。秋水仙碱和其他多个微管蛋白药物均能特异性抑制 Pyrin 炎症小体,这些微管药物并不能抑制细菌毒素诱导 Pyrin 去磷酸化及其与 14-3-3 蛋白的解离,而是通过阻断 Pyrin 招募下游接头蛋白发挥抑制性作用^[24]。这为临床用药提供了理论依据。

欧洲风湿病防治联合会(EULAR)提出的 FMF

管理指南建议,确诊 FMF 后需尽早使用秋水仙碱治疗^[25]。起始剂量推荐 5 岁以下儿童的服用剂量为小于或等于 0.5 mg/d,5~10 岁儿童为 0.5~1.0 mg/d,10 岁以上儿童和成人为 1.0~1.5 mg/d,如果药片剂量为每片 0.6 mg,上述剂量依次变为小于或等于 0.6、0.6~1.2、1.2~1.8 mg/d。如果患者在诊断前就已经有并发症出现(如淀粉样变性等)或病情较重,应加大起始剂量。本例患儿的症状较轻,且为本科首例因周期性发热应用秋水仙碱的患儿,因此起始剂量较小(0.5 mg/d,考虑体质量后为 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。治疗 1 个月后门门诊复诊,患儿体温好转,但仍有发热出现,红细胞沉降率下降不明显,且患儿无皮疹、肝肾功能异常等药物不良反应,因此加大剂量治疗(1 mg/d,考虑体质量后为 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),发热不再出现,红细胞沉降率逐渐将至正常。

EULAR 的 FMF 管理指南同时提出,应每 6 个月对患者的治疗效果,不良反应和用药依从性检测 1 次。身体或情绪压力较大时会触发 FMF 的发作,此时相应提高秋水仙碱的剂量。如果 FMF 患者伴有慢性关节炎,应辅以其他药物进行治疗,如白细胞介素-1 拮抗剂等生物制剂、关节内类固醇注射和抗风湿病药物。秋水仙碱的不良反应主要是对肝肾损伤,应引起足够的重视并进行预防。定期检查肝酶,如果肝酶升高到正常上限值的两倍以上,应减少秋水仙碱剂量并进一步检查原因。对肾功能不全者,秋水仙碱的不良反应的风险很高,应定期检查肌酸磷酸激酶水平,并相应调整秋水仙碱剂量。患者在受精、怀孕及哺乳期时,不用停止秋水仙碱治疗。如果患者病情平稳持续 5 年以上,且急性期蛋白没有升高,可以考虑降低秋水仙碱剂量,但是仍需定期检查,及时干预^[25]。

综上所述,临床医生在见到反复性发热的患者时,应在排除感染和肿瘤等因素后,结合 FMF 的诊断标准并进行基因检测,以确诊该病。本研究通过基因检测发现 FMF 患儿 MEFV 基因发生 c.442G>C (p.E148Q)和 c.1588-69G>A 复合杂合变异,该内含子变异在之前并未在非阿拉伯人群中报道过。确诊后,需尽早使用秋水仙碱治疗,并及时随访患者情况,调整秋水仙碱用量。

参考文献

- [1] MEJTOUTE T, SAYEL H, ELAKHAL J, et al. The detection of a novel insertion mutation in exon 2 of the MEFV gene associated with familial Mediterranean fever in a moroccan family[J]. Hum Genome Var, 2017(4):17023.
- [2] YONG H P, WOOD G, KASTNER D L, et al. Pyrin inflammasome activation and RHOA signaling in the auto inflammatory diseases FMF and HIDS[J]. Nature Immunol, 2016, 17(8):914-921.
- [3] 沈敏,唐琳,李健,等.中国汉族成人起病家族性地中海热三例[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2016,10(1):75-79.
- [4] ALGHAMDI M. Familial mediterranean fever, review of the literature[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(1):1-7.
- [5] 李冀,孙之星,王薇,等.秋水仙碱治疗儿童家族性地中海热 12 例分析[J].中国实用儿科杂志,2017,32(7):522-525.
- [6] SHINOZAKI K, AGEMATSU K, YASUI K, et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families[J]. J Rheumatol, 2002, 29(6):1324-1325.
- [7] KALLINICH T, ORAK B, WITTKOWSKI H. Role of genetics in familial Mediterranean fever[J]. Rheumatol, 2017, 76(4):1-8.
- [8] MORADIAN M M, MORADIAN M M, BABIKYAN D, et al. Comprehensive analysis of mutations in the MEFV gene reveal that the location and not the substitution type determines symptom severity in FMF[J]. Mol Genet Genomic Med, 2017, 5(6):742-750.
- [9] BEHESHTIAN M, IZADI N, KRIEGSHAUSER G, et al. Prevalence of common MEFV mutations and carrier frequencies in a large cohort of Iranian populations[J]. J Genet, 2016, 95(3):667-674.
- [10] CEKIN N, AKYUREK M E, PINARBASI E, et al. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of familial mediterranean fever[J]. Gene, 2017(626):9-13.
- [11] MIGITA K, IZUMI Y, JIUCHI Y, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):175-185.
- [12] AVI LIVNEH M D, PNINA LANGEVITZ M D, DEBORAH ZEMER M D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever[J]. Arthritis Rheum-US, 2014, 40(10):1879-1885.
- [13] KONDI A, HENTGEN V, PIRAM M, et al. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever; data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders[J]. Rheumatology, 2010, 49(11):2200-2203.
- [14] MEHMET TUNCA M D. Familial Mediterranean fever diagnostic criteria; comment on the article by Livneh et al [J]. Arthritis Rheum-US, 2010, 41(8):1516-1517.
- [15] YALCINKAYA F, OZEN S, OZÇAKAR Z B, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever in childhood[J]. Rheumatology, 2009, 48(4):395-398.
- [16] 桂雅迪,帅宗文.成人家族性地中海热一例[J].中华内科杂志,2015,54(10):878-880.
- [17] 李冀,张岩,王薇,等.误诊为幼年型特发性关节炎的儿童家族性地中海热三例[J].中华儿科杂志,2017,55(5):383-387.

- [5] 廖莉莉,杨百京. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎合并幽门螺杆菌感染的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(29):4164-4165.
- [6] ZHAO C, LI P, ZHANG L, et al. An observational study on aberrant methylation of Runx3 with the prognosis in chronic atrophic gastritis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20):e3356.
- [7] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012, 17(10):618-625.
- [8] SONG H, HELD M, SANDIN S, et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(9):1592-1600.
- [9] HULLAR M A, FU B C. Diet, the gut microbiome, and epigenetics[J]. *Cancer J*, 2014, 20(3):170-175.
- [10] BORNSTEIN J, MALFERTHEINER P. Helicobacter pylori and gastric cancer[J]. *Dig Dis*, 2014, 32(3):249-264.
- [11] JIA Z F, ZHANG S I, CAO X Y, et al. Interaction between Helicobacter pylori and host genetic variants in gastric carcinogenesis[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(18):2127-2134.
- [12] HONG J B, ZUO W, WANG A J, et al. Helicobacter pylori infection synergistic with IL-1 beta gene polymorphisms potentially contributes to the carcinogenesis of gastric cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(4):298-303.
- [13] CHOOI E Y, CHEN H M, SHEN L, et al. Chronic atrophic gastritis is a progressive disease; analysis of medical reports from Shanghai (1985-2009) [J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(5):318-324.
- [14] NOMURA A, GROVE J S, STEMMEMANN G N, et al. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(3):627-631.
- [15] GAO Q Y, WANG Z H, CHOOI E Y, et al. A novel model might predict the risk of chronic atrophic gastritis; a multicenter prospective study in China[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5):509-517.
- [16] ZHANG X, HE H, ZHANG X, et al. RUNX3 promoter methylation is associated with hepatocellular carcinoma risk; A meta-analysis[J]. *Cancer Invest*, 2015, 33(4):121-125.
- [17] LOTEM J, LEVANON D, NEGREANU V, et al. Runx3 at the interface of immunity, inflammation and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(2):131-143.
- [18] BANGSOW C, RUBINS N, GLUSMAN G, et al. The RUNX3 gene-sequence, structure and regulated expression[J]. *Gene*, 2001, 279(2):221-232.
- [19] LI Q L, ITO K, SAKAKURA C, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer [J]. *Cell*, 2002, 109(1):113-124.
- [20] BARUTCU A R, HONG D, LAJOIE B R, et al. RUNX1 contributes to higher-order chromatin organization and gene regulation in breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016(16):30170-30175.
- [21] LIU G, XIANG T, WU Q F, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 enhances proliferation and invasion via RUNX1 in gastric cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(3):99-107.
- [22] 黄唯, 李啸峰, 王安, 等. 胃癌前病变中 H. pylori 感染下调 RUNX 的表达[J]. 岭南急诊医学杂志, 2010, 15(1):15-17.
- [23] 赵春娜, 肖丽丽, 王倍, 等. 慢性萎缩性胃炎患者 Runx3 基因甲基化水平的研究[J]. 胃肠病学, 2016, 21(8):470-473.
- [24] KANG C, SONG J J, LEE J, et al. Epigenetics; an emerging player in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21):6433-6447.
- [25] PATEL T N, ROY S, RAVI R. Gastric cancer and related epigenetic alterations [J]. *E Cancer Med Sci*, 2017, 17(11):714.
- [26] CHOI J, KIM S G, KIM B G, et al. Helicobacter pylori eradication modulates aberrant CpG island hypermethylation in gastric carcinogenesis[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 68(5):253-259.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-11-15)

(上接第 624 页)

- [18] 刘鑫, 李玥, 张智喏, 等. 成人起病的家族性地中海热一例 [J]. 协和医学杂志, 2017, 8(22):316-320.
- [19] 乔巧华, 方力争, 沈凯, 等. 家族性地中海热 1 例报道及文献复习[J]. 全科医学临床与教育, 2014, 12(3):349-350.
- [20] 杨晓萍, 朱云杰. 家族性地中海热患者一例的护理体会 [J]. 解放军护理杂志, 2012, 29(9):51-52.
- [21] 周若雯, 马雄, 陈紫暄, 等. 中国成人家族性地中海热 1 例 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(6):381-383.
- [22] 韩丽芳, 蔡军伟, 颜亮, 等. 中国人群 MEFV 基因多态性研究[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(11):1234-1235.
- [23] XU H, YANG J, GAO W, et al. Innate immune sensing of

bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome[J]. *Nature*, 2014, 513(7517):237-241.

- [24] GAO W, YANG J, LIU W, et al. Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control Pyrin inflammasome activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(33):4857-4866.
- [25] OZEN S, DEMIRKAYA E, ERER B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4):644-651.

(收稿日期:2018-08-18 修回日期:2018-11-11)