

叉头蛋白 p3 基因 rs3761548 多态性与 1 型糖尿病的相关性^{*}

乔彦¹ 赵景宏² 刘涛² 孙娜¹ 王晓娟¹

(南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院 1. 内分泌科; 2. 心血管内科, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 探讨川北地区汉族人群调节性 T 细胞(Treg)转录因子叉头蛋白 p3(*Foxp3*)基因 rs3761548 多态性与经典 1 型糖尿病(T1DM)的相关性。**方法** 回顾性分析 2012 年 4 月~2020 年 9 月我院内分泌科收治的 180 例经典 T1DM 患者(T1DM 组)及同期本地 186 名无血缘关系的我院健康体检者(对照组)为研究对象。利用聚合酶链反应和质谱法对 *Foxp3* 基因 rs3761548 位点进行基因分型。酶法检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 h PG)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);化学发光法检测空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 小时 C 肽(2 h CP);液相色谱法检测糖化血红蛋白 A_{1c}(HbA_{1c})。结果 Treg 细胞转录因子 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态性位点等位基因频率和基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。rs3761548 多态位点 A 等位基因频率为 18.7%。T1DM 组和对照组之间 rs3761548 多态位点 A 等位基因的频率差异无统计学意义(19.2% vs 18.3%, $P>0.05$)。T1DM 患者 rs3761548 多态位点 A 等位基因携带者的 LDL-C 水平更高,而 FCP、2 h CP 水平更低($P<0.05$)。结论 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态性 A 等位基因与川北地区汉族 T1DM 患者 LDL-C 水平及 FCP、2 h CP 水平密切相关。

【关键词】 调节性 T 细胞;叉头蛋白 p3 基因;1 型糖尿病;单核苷酸多态性

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 03. 023

Analysis of forkhead box p3 gene rs3761548 polymorphisms in patients with type 1 diabetes mellitus

QIAO Yan¹, ZHAO Jinghong², LIU Tao², SUN Na¹, WANG Xiaojuan¹

(1. Department of Endocrinology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Cardiology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the association between the Treg (regulatory T cell) transcription factor Foxp3 (forkhead box p3) gene rs3761548 polymorphisms and classical type 1 diabetes mellitus(T1DM) in north Sichuan Han population. **Methods** In this retrospective study, 180 patients with classic T1DM and 186 unrelated healthy volunteers from endocrinology department of Nanchong Central Hospital were enrolled. The genotypes and allele frequencies of rs3761548 polymorphisms were assayed by polymerase chain reaction and Mass spectrometry. Serum glucose and lipids were detected by enzymatic kits. Fasting C-peptide (FCP) and postprandial 2 hour C-peptide (2hCP) were detected by chemiluminescence; glycosylated hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}) was detected by liquid chromatography. **Results** The distribution of allele and genotype frequencies of rs3761548 was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium. The frequency of allele A at rs3761548 site was 18.7%. There was no significant difference of allele A frequency between T1DM and control groups (19.2% vs 18.3%, $P>0.05$). Subjects with allele A at rs3761548 site had higher serum concentration of LDL-C, but lower FCP and 2hCP levels than those with genotype CC in T1DM group($P<0.05$). **Conclusion** These results suggested that A allele of rs3761548 polymorphisms in the Foxp3 gene was associated with LDL-C, FCP and

基金项目:四川省教育厅重点项目(15ZA0203);川北医学院科研重点项目(CBY18-A-ZD04)

通信作者:刘涛,主任医师, E-mail: nclt@sina.com

引用本文:乔彦,赵景宏,刘涛,等.叉头蛋白 p3 基因 rs3761548 多态性与 1 型糖尿病的相关性[J].西部医学,2022,34(3):434-437,442. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 03. 023

2hCP levels in north Sichuan Han patients with T1DM.

【Key words】Regulatory T cell; Foxp3 gene; Type 1 diabetes mellitus; Single nucleotide polymorphism

1 型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种慢性器官特异性自身免疫性疾病,发病率呈全球上升趋势,患者需终生依赖胰岛素治疗维持生命,给社会和家庭带来沉重的负担^[1-3],所以 T1DM 的防治显得尤为重要。T1DM 主要是在遗传易感基因的基础上,由自身抗原特异性、致病性 T 淋巴细胞介导的免疫损伤造成胰腺 b 细胞进行性破坏导致胰岛素绝对缺乏而致病,但具体机制尚未阐明^[4-5],而免疫和遗传学易感因素越来越引起人们的重视。调节性 T 细胞(Regulatory T cell, Treg)是一类在调节机体免疫应答和维持免疫稳定的过程中具有重要作用的 CD4 T 细胞群,有着天然的免疫抑制功能^[6-7]。Treg 细胞减少或抑制功能下降,会导致起某些包括 T1DM、肿瘤、移植排斥等免疫相关疾病发生^[8-10]。叉头蛋白 p3(Forkhead box p3, Foxp3)是 Treg 细胞最特异性的转录因子,独特表达于 Treg 细胞,对 Treg 细胞的发育和功能建立非常重要,其突变、缺陷或者表达异常会导致机体内免疫稳态失衡,引发自身免疫性疾病^[11-12]。动物研究及患者样本研究发现, T1DM 存在 Foxp3⁺ Treg 数量和功能受损,修复或替代 T1DM 患者体内的 Treg 可能逆转自身免疫并保护残余 b 细胞功能^[13]。有研究证实,与 Foxp3⁺ Treg 细胞功能密切相关的基因单核苷酸多态性会影响 Foxp3⁺ Treg 的功能^[14]。不同种族和地域的人群的单核苷酸多态性分布规律及等位基因频率是不同的,而 Foxp3 基因多态性与中国汉族人群 T1DM 的敏感性却鲜有研究。本研究旨在探讨川北地区汉族人 Treg 细胞转录因 Foxp3 基因启动子区域-3279(C→A)位点 rs3761548 多态性的基因频率分布及其与 T1DM 的相关性,为探讨川北地区汉族人 T1DM 发病的分子遗传基础提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 4 月~2020 年 9 月我院内分泌科收治的 180 例经典 T1DM 患者为 T1DM 组。纳入标准:①符合世界卫生组织制定的糖尿病诊断及分型标准。②均为汉族。排除标准:①继发性、其他特殊类型糖尿病。②合并急性并发症、妊娠、严重高脂血症及心、肺、肝、肾等主要脏器严重疾患。③合并其他类型的自身免疫性疾病。④合并恶性肿瘤。另随机选取同期本地区无血缘关系的我院健康体检者 186 名为对照组,经询问病史和体检,排除心、肺、肝、肾及内分泌疾病、自身免疫性疾病及家族史等,口服糖耐量试验结果正常,均为汉族。本研究经

医院伦理委员会审核同意。

1.2 方法

1.2.1 血液基因组 DNA 的分离及聚合酶链反应 抽取空腹 12~14 h 静脉血 1 mL, EDTA 抗凝。按微量 DNA 全血提取法提取基因组 DNA, -20℃ 保存备用。PCR 扩增引物由北京百泰克公司合成。引物 1 为 5'-CCT CTC CGT GCT CAG TGT AG -3', 引物 2 为 5'-GCC TCA GCC TTC GCC AAT A-3'。PCR 反应总体积 25 μL, 含 0.5 μmol/L 引物, 200 μmol/L dNTP, 25 mmol/L MgCl₂, 0.2 μg DNA 模板, 2.0 U Taq DNA 聚合酶。反应在 DNA 热循环仪上进行, PCR 反应条件: 95℃ 预变性 5 min; 95℃ 变性 30 s, 62℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 循环 35 次; 72℃ 延伸 5 min 结束反应。用 2% 的琼脂糖凝胶进行电泳, 检测特异性 PCR 扩增产物。

1.2.2 基因分型 PCR 扩增产物送北京三博远志生物技术有限公司, 采用质谱法完成进行基因分型。

1.2.3 临床资料收集与生化指标检测 由专业调查医师登记研究对象的一般资料、现病史、既往史、家族史、诊疗过程等, 测量身高、体重, 计算体质指数(BMI)。酶法检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 h PG)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C); 化学发光法检测空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 小时 C 肽(2 h CP); 液相色谱法检测糖化血红蛋白 A_{1c}(HbA_{1c})。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)按公式(TG<4.52 mmol/L)计算: LDL-C=TC-(TG/2.1+HDL-C)。

1.3 统计学分析 所有资料用 SPSS 23.0 统计软件分析。主要统计指标均进行正态性检验, 正态分布的各统计指标均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。等位基因和基因型频率采用基因计数法计算。T1DM 组与正常对照组组间基因型频率及等位基因频率的差异用卡方检验。组间生化水平比较用 *t* 检验, 不同基因型亚组之间生化水平差异的比较用协方差(ANOVA)分析。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床及生化资料比较 T1DM 组与对照组性别配比基本一致(*P*>0.05)。与对照组比较, T1DM 组的年龄、BMI 及 HDL-C 水平均显著降低(*P*<0.05), 而 HbA_{1c}、FPG、2 h PG、TG、TC、LDL-C 水平均显著升高(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床及生化资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Clinical and biochemical characteristics of the T1DM group and the control group

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	95/91	41±16	22.7±3.0	4.61±1.36	5.64±1.79	5.20±1.42	0.93±0.56	3.81±0.63	1.31±0.35	2.18±0.68
T1DM 组	93/87	21±10	19.1±2.9	6.32±2.56	13.90±5.62	9.60±2.10	1.31±0.42	4.31±1.09	1.20±0.28	2.62±0.71
<i>P</i>	0.910	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.029	0.021	0.034

2.2 两组 *Foxp3* 基因 rs3761548 基因型及等位基因频率的比较 T1DM 组和对照组的 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态性基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。rs3761548 等位基因分布在两组均以 C 等位基因为常见等位基因, A 等位基因为少见等位基因。rs3761548 多态位点 A 等位基因频率为 18.7%, 等位基因 C、A 的频率在 T1DM 组和正常对照组分别为 80.8%、19.2% 和 81.7%、18.3%。两组间基因型频率和等位基因频率分布差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组 *Foxp3* 基因 rs3761548 基因型和等位基因频率分布 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Distribution of *Foxp3* gene rs3761548 genotypes and alleles in the control group and T1DM group

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		CC	CA	AA	C	A
对照组	186	130(69.9)	44(23.7)	12(6.4)	304(81.7)	68(18.3)
T1DM 组	180	124(68.9)	43(23.9)	13(7.2)	291(80.8)	69(19.2)
总计	366	254(69.4)	87(23.8)	25(6.8)	595(81.3)	137(18.7)

2.3 不同遗传模型下 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态性与 T1DM 的相关性 本研究进一步分析了在超显性模型、显性模型、隐性模型及加性模型下 *Foxp3* 基因

rs3761548 多态性与 T1DM 易感的相关性, 结果提示, 在四种不同的遗传模型下, *Foxp3* 基因 rs3761548 位点的基因型分布在 T1DM 组和对照组之间无统计学差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同遗传模型下 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态性与 T1DM 的相关性

Table 3 Models proposed for *Foxp3* gene rs3761548 between T1DM groups and controls

类别	OR (95%CI)	<i>P</i>
超显性模型	1.013(0.626~1.639)	0.958
显性模型	1.048(0.672~1.635)	0.835
隐性模型	1.129(0.501~2.545)	0.770
加性模型	1.025(0.630~1.667)	0.954

2.4 T1DM 患者 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态性不同基因型亚组临床特征的比较 T1DM 组 *Foxp3* 基因 rs3761548 位点不同基因型的患者的 LDL-C、FCP 及 2 h CP 水平存在差异(均 $P<0.01$)。与 CC 基因型患者相比, A 等位基因携带者 AA+CA 基因型的 LDL-C 水平更高, 而 FCP、2 h CP 水平更低。rs3761548 多态位点不同基因亚组之间 BMI、HbA_{1c}、TG、TC、HDL-C 等指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 T1DM 组 rs3761548 多态性不同基因型临床及生化资料的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Clinical and biochemical characteristics of T1DM subjects in different genotypes of rs3761548

基因型	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	FCP (pmol/L)	2 h CP (pmol/L)	HbA _{1c} (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CC	63/61	21±10	19.1±2.8	80.2±32.3	157.4±45.1	9.62±2.01	1.33±0.52	4.29±1.03	1.21±0.27	2.18±0.69
CA+AA	30/26	20±10	18.8±3.0	65.2±29.6	124.6±48.3	9.58±2.23	1.30±0.48	4.32±1.11	1.19±0.29	2.93±0.70
<i>P</i>	0.808	0.684	0.523	0.022	0.019	0.473	0.412	0.527	0.273	0.037

3 讨论

T1DM 是一种由 T 淋巴细胞介导的胰岛 b 细胞破坏, 从而引起血糖升高的代谢紊乱性疾病, 由遗传易感性和环境危险因素相互作用导致, 全球患病率不断上升, 然而其发病机制目前尚未阐明^[15]。研究表明, 许多与免疫相关的遗传变异, 如人类白细胞抗原 II 类基因、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 基因等均被证实与 T1DM 有关^[16]。鉴于 Treg 细胞在免疫调节中的重要作用, 本研究探讨了 *Foxp3* 基因多态性与我国川北地区汉族人群 T1DM 的相关性。

Foxp3 基因位于 X 染色体 p11.23 区域, 是 Treg 细胞的标志性转录因子, 恒定表达于 Treg 细胞上, 与 Treg 细胞的发育和功能密切相关。Foxp3⁺ Treg 细胞分为天然型和诱导型, 可以通过分泌细胞因子、耗竭 IL-2、通过 perforin 通路抑制效应 T 细胞及降低 ATP 介导的前炎症反应、抑制树突状细胞功能等多种分子机制起到免疫抑制的作用^[17]。Foxp3⁺ Treg 细胞在 1 型糖尿病中表达下调, 修复或替代 T1DM 患者体内的 Treg 可能逆转自身免疫并保护残余 b 细胞功能^[18]。单核苷酸多态性是人类最为普遍的一种遗传

变异,可能使翻译序列中某些氨基酸发生改变而影响蛋白质的生物功能甚至改变其生物性状^[19-20]。

本研究对我国 366 名汉族人群 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态位点基因型分析显示,在中国汉族人群中 rs3761548 多态位点 A 等位基因的频率为 18.7%,低于伊朗人群的 61%^[21] 及土耳其人的 56%^[22],显示 rs3761548 基因频率存在明显的种族差异性。T1DM 组和对照组 *Foxp3* 基因 rs3761548 多态位点 C、A 等位基因频率分别 80.8%、19.2% 和 81.7%、18.3%,两位点基因型频率和等位基因频率在 T1DM 组和对照组之间的分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时分别在超显性模型、显性模型、隐性模型、加性模型遗传模型下,rs3761548 位点基因型在两组间分布差异无统计学意义,提示 rs3761548 多态位点与 T1DM 间没有直接关联。

rs3761548 的基因型 AA 和 AC 可能增加多种疾病的风险,如白癜风、银屑病、Graves 甲亢等^[23-24]。我们进一步的基因型-表型关联研究发现,*Foxp3* 基因 rs3761548 多态位点 A 等位基因携带者的 FCP 及 2 h CP 更低,而 LDL-C 水平更高,提示 A 等位基因携带者的 T1DM 进展及相关心血管并发症的风险可能更高。El-Shabrawy 等^[25] 研究发现低水平的 Foxp3^+ Tregs 与 T1DM 患者的 LDL-C 水平升高及心血管并发症有关。

在这项研究中,我们评估了 *Foxp3* 基因的单核苷酸多态性 rs3761548 的可能作用,没有发现所选单核苷酸多态性与 T1DM 风险之间的关联,但是发现 rs3761548 C→A 的突变导致 T1DM 患者 LDL-C 水平更高,胰岛功能更差。在今后的研究中,我们可以进一步扩大样本量、关联分析更多的 SNP 位点及进一步检查 *Foxp3* 分子水平表达、 Foxp3^+ Treg 细胞水平等来研究 *Foxp3* 对 T1DM 的影响。

4 结论

Foxp3 这一对免疫调节起重要作用的基因,其 rs3761548 多态性与 T1DM 没有直接关联,但 rs3761548 位点 A 等位基因与我国川北地区汉族 T1DM 人群的 LDL-C 水平及 FCP、2 h CP 水平密切相关,提示 *Foxp3* 基因 rs3761548 位点与川北地区汉族人群 T1DM 患者的临床特征相关。

【参考文献】

[1] WENG J, ZHOU Z, GUO L, *et al.* Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population-based study[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5295.

[2] 孔璐璐,孔刘莎. 1 型糖尿病患者心理状况及糖尿病痛苦[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 864-866.

[3] 穆纯,许洪梅,包岷,等. 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者低血糖恐惧感和生活质量的比较研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(2): 139-144.

[4] DIMEGLIO L A, EVANS-MOLINA C, ORAM R A. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2018, 391(10138): 2449-2462.

[5] ATKINSON M A, ROEP B O, POSGAI A, *et al.* The challenge of modulating β -cell autoimmunity in type 1 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 52-64.

[6] FERREIRA L M, MULLE Y D, BLUESTONE J A, *et al.* Next-generation regulatory T cell therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(10): 749-769.

[7] KIM H J, CANTOR H. Regulatory T cells subdue an autoimmune disease[J]. *Nature*, 2019, 572(7770): 443-445.

[8] ZHOU L, HE X, CAI P, *et al.* Induced regulatory T cells suppress Tc1 cells through TGF- β signaling to ameliorate STZ-induced type 1 diabetes mellitus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 698-710.

[9] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression implications for anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356-371.

[10] SAWITZKI B, HARDEN PN, REINKE P, *et al.* Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials[J]. *Lancet*, 2020, 395(10237): 1627-1639.

[11] CORTEZ J T, MONTAUTI E, SHIFRUT E, *et al.* CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of *Foxp3*[J]. *Nature*, 2020, 582(7812): 416-420.

[12] LU L, BARBI J, PAN F. The regulation of immune tolerance by *FOXP3*[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(11): 703-717.

[13] TENSPOLE M, ZIMMERMANN K, WEBER L C. Regulatory T cells engineered with a novel insulin-specific chimeric antigen receptor as a candidate immunotherapy for type 1 diabetes[J]. *J Autoimmun*, 2019, 103: 102289.

[14] CEZAR-DOS-SANTOS F, FERREIRA R S, OKUYAMA N C M, *et al.* *FOXP3* immunoregulatory gene variants are independent predictors of human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(8): 2013-2025.

[15] 翁建平. 我国 1 型糖尿病的流行病学研究与疾病负担[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 834-839.

[16] 谢志国,孙肖霄,黄干,等. 1 型糖尿病的表现遗传学研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 302-304.

[17] BENDING D, ONO M. From stability to dynamics: understanding molecular mechanisms of regulatory T cells through *Foxp3* transcriptional dynamics[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(1): 14-23.

[18] 王智峰,李秋梅,姜啸,等. Foxp3^+ Treg、Tim-3 和 CTLA-4 水平与 T1DM 患者病情发生发展的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3028-3030, 3036.

[19] 董雪娥,李会芳,王玉明,等. *GAS6* 基因多态性及血浆水平与昆明地区汉族 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化的相关性[J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1479-1483.

- [3] 林莹,曾智,高清平,等. 自身免疫性疾病合并非霍奇金淋巴瘤六例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 267-269.
- [4] 金月波,何菁. 2016 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟原发性干燥综合征分类标准[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(3): 213.
- [5] RETAMOZO S, BRITO-ZERÓN P, RAMOS-CASALS M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome[J]. *Lupus*, 2019, 28(8): 923-936.
- [6] WANG L H, WANG W M, LIN S H, *et al.* Bidirectional relationship between systemic lupus erythematosus and non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide population-based study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(7): 1245-1249.
- [7] 杨晨萌,方美云. 风湿免疫病与淋巴瘤的相关性[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(10): 880-883.
- [8] JAZZAR A A, SHIRLAW P J, CARPENTER G H, *et al.* Salivary S100A8/A9 in Sjögren's syndrome accompanied by lymphoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 900-906.
- [9] 张欢,刘春红,吴斌. 原发性干燥综合征的流行病学研究进展[J]. 现代预防医学, 2020, 47(16): 3056-3058, 3063.
- [10] 张先瑞,方美云. 干燥综合征合并黏膜相关淋巴瘤漏诊分析并文献复习[J]. 现代医学, 2018, 46(9): 1065-1068.
- [11] 白巧红. 未分化结缔组织病的临床特点分析[J]. 医学信息, 2020, 33(4): 109-111.
- [12] 杜建辉,李远娟,刘二凤,等. 结缔组织病与肿瘤发生率相关性分析[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2017, 2(22): 121, 125.
- [13] 陈思言,杨丽华,乔爱国,等. 利妥昔单抗联合化疗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床疗效观察[J]. 西部医学, 2015, 27(10): 1555-1557.
- [14] 田晨,任洪涛,姜成毅,等. 初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床、基因特征及预后的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4736-4740.
- [15] 陈雁飞,陈卫红,王瑞婷,等. 原发性干燥综合征合并非霍奇金淋巴瘤危险因素的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2020, 46(6): 41-44, 50.
- [16] 朱森,施青青,孙幸,等. 淋巴瘤荷瘤小鼠凝血状态与血小板活化对肿瘤高凝状态的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 427-431.
- [17] CHAI Y, QI F, CHEN B, *et al.* Abnormal pretreatment coagulation factor levels correlate with poor prognosis in patients with early-stage extranodal nasal-type natural/killer T cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(6): 1303-1309.
- [18] LANG Y, ZHANG W, WU X, *et al.* Sjögren's Syndrome with Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Case Report and Literature Review[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(1): 110-112.
- [19] SUN J L, ZHANG H Z, LIU S Y, *et al.* Elevated EPSTI1 promote B cell hyperactivation through NF- κ B signalling in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(4): 518-524.
- [20] SEBASTIAN A, MADEJ M, SEBASTIAN M, *et al.* Prevalence and clinical presentation of lymphoproliferative disorder in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(3): 399-404.
- [21] LEGATOWICZ-KOPROWSKA M, NITEK S, Czerwińska J. The complement system in primary Sjögren's syndrome: the expression of certain cascade and regulatory proteins in labial salivary glands - observational study[J]. *Reumatologia*, 2020, 58(6): 357-366.
- [22] DANVE A, ZABAD R, ERICKSON A. Intravenous Immunoglobulin for Mixed Connective Tissue Disease Presenting With Bilateral Trigeminal Neuropathy[J]. *Am J Ther*, 2018, 25(3): e383-e385.
- [23] 邵世宏,王彦,代晓艳,等. CD20 阳性 T 细胞淋巴瘤五例临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(10): 1021-1026.

(收稿日期: 2021-02-18; 修回日期: 2021-11-24; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 437 页)

- [20] 张凤,付海英,周华蓉,等. 福建地区受体基因多态性与患急性白血病风险性病例-对照研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(1): 1-8.
- [21] EZZEDDINI R, SOMI M H, TAGHIKHANI M, *et al.* Association of Foxp3 rs3761548 polymorphism with cytokines concentration in gastric adenocarcinoma patients[J]. *Cytokine*, 2021, 138: 155351.
- [22] CEKIN N, PINARBASI E, BILDIRICI A E, *et al.* FOXP3 rs3761548 polymorphism is associated with knee osteoarthritis in a Turkish population[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(10): 1779-1786.
- [23] ELSOHAFY M A, ELGHZALY A A, ABDELSALAM H M, *et al.* Assessment of the possible role of FOXP3 gene (rs3761548) polymorphism in psoriasis vulgaris susceptibility and pathogenesis: Egyptian Study[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2019, 10(4): 401-405.
- [24] FATHIMA N, NARNE P, ISHAQ M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease[J]. *Endocrine*, 2019, 64(3): 591-604.
- [25] EL-SHABRAWY R M, AHMED A M, SELIM F O. Association between CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺ regulatory T-cells and cardiovascular complications in diabetic patients type 1[J]. *Egypt J Immunol*, 2019, 26(1): 129-139.

(收稿日期: 2021-04-27; 修回日期: 2021-12-23; 编辑: 刘灵敏)