

结核病易感性的研究进展

孙萌萌,唐 军,秦 川,占玲俊*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室,
卫计委人类疾病比较医学重点实验室,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,
北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,中国医学科学院结核病中心,北京 100021)

【摘要】 大量的遗传学研究表明,结核病是多基因和环境因素共同作用的结果。近年来,结核病易感基因及其单核苷酸多态性(SNP)位点研究成为热点,但与易感性有确切关联的基因和 SNP 报道较少,并且某些易感基因有种族、人群、地域分布的差异,不同种群或地区的局部研究得到的研究结论常不一致,甚至相反,因此,需要进一步寻找能广泛适用的、有确切关联的易感基因。鉴于此,需要在具备基因多样性的实验动物中进行初筛,然后在动物或人群中验证。协同杂交(Collaborative Cross, CC)小鼠具有遗传多样性并且有清晰的背景基因数据库,可为结核易感性研究提供新的工具。本综述总结已报道的结核易感基因及其 SNP 的研究进展,展望 CC 小鼠在此研究的应用和重要意义。

【关键词】 结核病;易感性;基因多态性;协同杂交小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 11-0106-07

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 11. 022

Progress in research on the susceptibility of tuberculosis

SUN Meng-meng, TANG Jun, QIN Chuan, ZHAN Ling-jun*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission of P. R. C; Beijing Key Laboratory of Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases; Research Center of Laboratory Animal Model Engineering and Technology of Human Critical Diseases in Beijing; Tuberculosis Center, CAMS; Beijing 100021, China)

【Abstract】 Tuberculosis (TB), a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), is the outcome of the interaction between polygenes and environmental factors, which has been shown in lots of genetic studies. In recent years, the research of TB susceptibility genes and their single nucleotide polymorphism (SNP) loci has become a hot topic, but genes and SNPs exactly associated with TB susceptibility are rarely reported. What's more, some susceptibility genes are different among races, populations and geographical distributions, resulting in inconsistency, or even contrary conclusions drawn from local studies of different populations or areas. In order to obtain susceptibility genes that are widely applicable and exactly associated with TB, it is necessary to screen the genes preliminarily in the laboratory animals with gene diversity, and thereafter, verify those genes in animals or humans. The Collaborative Cross (CC) mice have the advantages of diverse and clear genetic background, which can provide a new tool for the research of TB susceptibility. This review summarizes the advances in the studies of TB susceptibility genes and their SNPs, and looking forward to the

【基金项目】 中央级公益性事业单位院基本业务费(编号:2016ZX310183-2)。

【作者简介】 孙萌萌(1992 -),女,硕士研究生,专业:病理学与病理生理学。E-mail: 13011825389@163. com

【通讯作者】 占玲俊,副教授,硕士生导师,研究方向:结核病动物模型及相关机制研究。E-mail: zhanlj@cnilas. org

application of CC mice in these studies and its significance.

【Key words】 Tuberculosis; Susceptibility; Gene polymorphism; Collaborative Cross mice

结核病是危害人类健康的重要传染病,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告^[1],2015 年全球新发结核病(tuberculosis, TB)数量约为 1040 万例,有 140 万人死于结核病,另外 40 万是 TB/HIV 双重感染人群死亡。虽然在 2000 到 2015 年间,结核病死亡数量以 22% 的速度在下降,但结核病仍是 2015 年全世界十大死因之一。

结核病的感染具有高度个体差异性,90% 个体感染后终生没有症状,10% 的个体感染后会发展成为活动性结核,并且病理病变出现的时间、病变靶器官和病变的严重程度会有显著不同^[2],这取决于宿主、病原的基因变异及环境等复杂因素的相互作用。

结核感染的个体差异与宿主易感基因有关,研究结核易感基因可以为结核病的防控、治疗和预后判断提供依据,同时也为药物新靶点寻找提供基础。大量的遗传学研究表明结核病是多基因共同作用的结果,而基因的多态性具有种族、人群、地域分布频率的差异,致使很多易感基因以及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在不同种群或地区获得的研究结果常常不一致,甚至相反^[2-4]。当前与结核易感性确切相关的基因报道较少,因此需要进一步研究。

1 已报道的结核易感基因

目前,已报道的结核易感性相关基因有:人类白细胞抗原基因(HLA)、Toll 样受体基因(TLR)、甘露糖结合凝集素基因(MBL)、肿瘤坏死因子- α 基因(TNF- α)、Interleukin 基因、维生素 D 受体基因(VDR)、Sp110 基因、SLC11A1(小鼠中为 Nrampl)基因等。在特定的地域、种族、家系中,这些基因的多态性对结核病的易感性具有多重影响^[3]。以下将从结核病易感相关基因的名称、关联的结核病类型、基因多态性与疾病的关联性、研究局限性以及潜在的医学应用意义等几个方面进行归纳总结。

1.1 HLA

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因主要和肺结核和骨关节结核^[5]的发病相关。在罗马尼亚东北部 HLA-B18 可能是肺结核的易感基因,而 HLA-B7 和 HLA-B61(40)可能是结核抵抗基因^[6]。在鞑靼^[7]地区 HLA-B22 与活动性肺

结核紧密相关;在我国发现 HLA-B27、B35 可能是汉族人群结核病的易感基因,HLA-A 可能是保护基因。我国汉族南北方人群肺结核易感基因位点可能分别是 DR16、DR8,而 DR1 和 DR13.3 s 可能是南方人群的保护基因^[8]。HLA-DRB1 * 09、DQB1 * 0301 可能是我国骨关节结核的易感基因,DRB1 * 13.2 为保护基因^[5]。

Souza 等^[9]发现 HLA-DRB1 * 04 与肺结核相关,它的三个亚型 DRB1 * 04:07:01, DRB1 * 04:11:01 和 DRB1 * 04:92 是潜在的免疫遗传标志,有助于解释参与疾病进展的机制。HLA-DRB1 和 HLA-DQB1 等位基因多态性与结核病强相关,可能是其易感标志物,HLA-DRB1 可以作为预测亚洲人群肺结核风险的一个标志物^[10]。

HLA-I、II 类基因与结核病有相关性,但存在明显的地区和种族差异,不同人群间的研究结果不尽一致,有些研究的结果是矛盾的。除此之外,HLA 基因存在复杂的连锁不平衡性,缺乏多个等位基因的和单倍体型方面的研究等因素,不易确定其与疾病的真正联系。

1.2 VDR

维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因与之相关的结核病主要是肺结核和脊柱结核^[11]。目前研究较多的与结核病易感性有关的 VDR 基因位点主要为:FokI、TaqI、BsmI、ApaI 等^[12]。其中在东亚和东南亚纯合的 FokI VDR 基因多态性可能与结核病风险的增加有关^[13]。Meta 分析证实 VDR FokI 多态性增加患结核病的风险,特别是在亚洲艾滋病病毒阴性肺结核患者中^[12]。在哥伦比亚、西非、南非地区的研究没有发现任何 VDR 多态性与结核病易感性的关系^[3]。国内学者也对 VDR 基因多态性与结核病的相关性进行研究,在对宁夏回族人群众的研究中发现,VDR-(TT + Tt)、男性 VDR-TT 基因型可能是肺结核病的保护基因,回族 VDR-(FF + ff)基因型可能是肺结核发病的危险因素^[14]。VDR 基因 FokI 酶切位点多态性与湖南省汉族人群脊柱结核的易感性相关,VDR-ff 基因型可能是其易感基因型^[15, 16]。

VDR 的低水平表达结合其它基因多态性可辅助识别结核病高危儿童,提供有针对性的干预措施,与之相关的结核病主要是如补充维生素 D^[17]。

VDR 基因 *FokI* 酶切位点多态性可能是预测汉族人群感染脊柱结核风险的潜在标志物。*VDR* 基因多态性与肺结核的易感性的相关性并不确定,存在地区差异性。*NRAMP1*, *VDR*, *MBL* 三者相互作用^[18]与结核易感性相关,但是基因之间的相互作用关系还不清楚。

1.3 MBL

甘露糖结合凝集素 (mannose binding lectin, *MBL*) 基因主要与肺结核的发病相关。研究较多的 *MBL* 的 SNP 位点有: + 223D/A (*rs5030737*)、+ 230B/A (*rs1800450*)、+ 239C/A (*rs1800451*) 和 - 550H/L (*rs11003125*)、- 221X/Y (*rs7096206*)、+ 4P/Q (*rs7095891*)^[19]。亚洲人群中, *MBL2* 基因 P52 位点可能是增加结核病患者风险的危险因素,而在高加索人群的研究中未得到相同的结论^[2]。*MBL2* 基因中的密码子 54, 57 在 0 ~ 18 岁人群中,与结核易感性无关。国内研究发现,宁夏回族人群中 *rs1800450* 位点在纯合子的隐性感染模型中与结核易感性相关^[20]。汉族人群 *MBL* (*rs7096206*) 和 *MASP-2* (*rs2273346*, *rs6695096*) 基因之间的相互作用^[21],也增加结核易感性,*MBL* 的 Q/P 位点与汉族人群耐药结核的发病相关^[22]。

MBL 抗原多态性检测在医学实践和科研中具有十分重要的意义,特别是关于 *MBL* 与疾病相关的研究为探讨某些疾病的病因开辟了一条新途径,对某些疾病分类提供了理论基础,为一些疾病的诊断提供了重要手段。*MBL* 基因在结核病的易感方面表现出多态性,但是在不同的种族和地区表现的结果是不一致的,甚至是完全相反的结果。因此其多态性还没有被完全确认是否与结核病有关。

1.4 TLR

Toll 样受体 (Toll-like receptor, *TLR*) 基因与之相关的结核病变类型主要是肺结核^[23]和脊柱结核^[11]。*TLR8* 多态性与结核的易感性相关,可用于解释肺结核男性患者的比重大的原因^[24]。在西班牙和坦桑尼亚^[25] *ASP299GLY* 是艾滋病患者结核病的易感基因,但在西非和墨西哥却没有发现相关性。在西非和阿尔及利亚地区 *TIRAP* 适应性因子 *S180L* 的错义突变增加结核病的易感性,在俄罗斯、加纳、印尼却未发现相关性^[2],但发现 *TIRAP C539T* 多态性能够降低结核患病风险^[26]。*TLR9* 的 *rs352139* 在印尼和越南明显与结核病的隐性感染模型相关^[2]。国内研究发现, *TLR2*、*TLR4*、*TLR8* 和

TLR9 的遗传变异暗示 *TLR*-相关通路影响先天免疫反应,调节潜伏性结核感染和肺结核易感性^[27]。*TLR-1* (1805T/G)、*TLR-2* (753A/G)、*TLR-9* (1237C/T) 位点的基因多态性与结核感染具有相关性^[28]。*TLR2* 和 *TIRAP* 基因多态性可能是中国汉族人群结核病发生发展的危险因素^[29]。

TLR9 是识别亚洲人群结核病易感性的一个重要指标^[30]。*TLR* 多态性是结核易感性的因素,但是候选突变的分子功能仍不清楚。Meta 分析大多数 *TLR* 变异显示和结核病没有明显的联系,必须做大规模验证和在不同人群的验证研究。

1.5 Sp110

核体蛋白 Sp110 (speckled protein 110 × 10³, Sp110) 基因与之相关的结核病主要是肺结核、肺外结核和淋巴结核^[31]。越南人群的 Sp110 基因多态性位点 *rs10208770* 和 *rs16826860* 与肺结核有关, *rs10498244* 与肺外结核有关^[32],在北印度的研究中发现, Sp110 基因的变异和结核的相关性体现在肺外结核而非肺结核^[31]。国内研究结果证明,汉族人群 Sp110 基因多态性位点 *rs1135791 C/T*、*rs722555 A/G*、*rs116799831 A/G*、*rs3948464 C/T*、*rs9061* 可能与肺结核易感性相关^[33]。Sp110 的 *rs4327230* 和 *rs2114591* 的 GC 单体型在藏族人群中是抵抗结核病的,可以减少 64% 的疾病发生风险^[34],而 Sp110 的 *rs9061* 可能是汉族结核病的一个易感基因^[35]。

在汉族人群中 Sp110 基因和 *MYBBP1A* 基因的多态性可能作为一个识别人群结核患病高风险的新型标志^[36]。Sp110b 宿主导向可以作为靶向宿主免疫力治疗结核病的潜在靶点^[37]。Sp110 基因的变异与结核病的相关性研究所得的结论不是一致的,并且存在人群差异性。肺结核的易感性可能是多因素共同作用的, Sp110 基因单因素的作用还有待于进一步的研究。

1.6 白介素受体基因

白细胞介素 (interleukin, IL) 受体基因主要和肺结核发病相关。IL-12 亚基 (p40 和 p35) 缺失的小鼠更加对结核病更加易感,并且会发展成严重的分枝杆菌感染^[2]。IL-12B 的启动子和内含子 2 在摩洛哥和中国与肺结核有极大的相关性,而在哥伦比亚、土耳其、意大利, IL-10 的 A-1082G 多态性与结核的易感性增加有关^[2]。IL-10 *rs1800896* (1082G/A) 与欧洲和北美地区结核病易感性相关^[38]。IL-1β-511T/C 多态性能够降低非洲地区患结核病的风险,

IL-6-174C/G 的多态性降低亚洲地区结核病患者风险^[39]。国内研究发现,*IL-18-137G/C* 多态性是中国汉族人对结核易感的因素^[40],等位 G 基因可能是诱发基因,而 C 等位基因可能有助于预防结核菌感染。*IL-23R* 基因变异与维吾尔族人肺结核有关^[41]。*IL-8* 基因多态性在汉族人群中与结核易感性无关^[42]。*IL-23R* 外显子 11 中的拷贝数的增加可能是肺结核患病的一个风险因素^[43]。

IL-10 和 *IL-6* 可用于大样本下的诊断标志物,同时在评价免疫调控和疾病发展过程中,细胞因子及其基因多态性可能会提供一个有用的诊断工具。当前研究的这些细胞因子突变是人群特异性的,仅在一些人群中是有对结核的抵抗性的,不能体现与全部人群中。还需要在大量的人群和不同种族中进行确认。

1.7 TNF- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 基因主要和肺结核、慢性阻塞性肺病以及关节结核发病相关。在哥伦比亚人群 *TNF- α* 基因启动子区域的-238 (G/A) 和-308 (G/A) 与肺结核相关,然而在土耳其、印度、柬埔寨未得到一致结论;*TNFR1* 和 *TNFR2* 的基因多态性在乌干达、南非、加纳与结核病相关^[2]。Meta 分析发现 *TNF-238G/A* 多态性与结核易感性无关^[44],*TNF-308* 等位基因 A 是亚洲人而不是高加索人的结核易感基因^[45]。国内研究发现,*TNF- α* 基因的 *G308A* 突变增加中国汉族人肺结核导致的慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的危险性^[46, 47]。*TNF- α -308G/A* 和 *TNF- α AGA* (-308/-238/-863) 与骨关节结核有一定的相关性,这一发现可以有助于骨关节结核的早期诊断、提前预防、指导治疗、改善预后。

TNF 基因的某些多态性可能只作为某些人群对结核易感的标志,但不具有普遍性提示作用。当前研究的样本数量少,有的研究结果还需要通过扩大样本量进一步研究确认。

1.8 SLC11A1 (NRAMP1)

溶质性载体蛋白家族 11 成员 1 (solute carrier family 11 member 1, SLC11A1) 曾被命名为自然抗性相关巨噬细胞蛋白 (natural resistance associated macrophage protein, NRAMP1)。*SLC11A1* 基因主要和肺结核和副结核病的发病有关。在非洲、亚洲、欧洲已经确定 *D543N*、3' *UTR*、5' (GT)_n、*INT4* 这四个多态位点与结核易感性有关。其中,在日本、韩

国、甘比亚、印度尼西亚 *D543N* 与肺结核发病有强相关性^[2]。*INT4*、*G543A* 和 3' *UTR* 位点与结核病的易感性年龄呈相关性,0 ~ 18 岁人群中上述基因和位点与结核病的易感性无关。在墨西哥研究发现 *SLC11A1/NRAMP1* 基因的 *D543N* 多态性与男性肺结核患者的治疗失败有关,但是这一发现应在其他人群进行验证^[48]。等位基因-275、279 位点与牛副结核分枝杆菌感染易感性有关^[49]。

D543N、3' *UTR* 位点多态性在许多地区确认与结核易感性有强相关性,联合检测该两位点,可用于结核的临床早起诊断,有助于解释疾病进展的机制。*SLC11A1* 与结核病的关系在所有的研究中未得到一致结论。

1.9 小结

大量的研究表明,宿主遗传因素是决定结核菌感染宿主的疾病发展的重要因素^[2]。现有的研究大多并不能确定候选基因与结核易感性的确切关联^[3],如 *VDR*^[16, 19] 和 *MBL*^[20, 50] 基因多态性与肺结核易感性经过 Meta 分析发现,肺结核的易感性和上述基因多态性之间的相关性均不确定。此外,已有的某些易感基因针对某些地区某些人群适用,但不能覆盖整个地区或人群。例如 *HLA* 基因^[5],*HLA-I*、*II* 类基因与结核病有相关性,但存在明显的地区和种族差异性,其多态性与结核易感性研究存在地区和种族的不一致,甚至结果相矛盾,同时 *HLA* 基因存在复杂的连锁不平衡性,不易确定基因与疾病的真正联系。

由于人群中结核病的临床表现差异大,难以通过比较疾病程度来确定易感表型;并且目前尚无人群个体的背景基因信息库,无法进行易感基因的比对和初筛;此外,由于易感基因的验证周期长、随访难度大等问题,导致新的易感基因研究难以在人群中进行大规模的开展^[26, 51],也是当前研究所面临的挑战。

2 结核动物模型中易感基因的研究

鉴于人群中易感基因研究存在困难,可先在动物模型中进行探索,然后在人群中进行验证^[3]。例如,*LTA4H* 最早在斑马鱼中被发现为结核易感基因,之后在人群中得到验证^[52]; *Nramp1* 最早在小鼠中发现,该基因能抵抗分枝杆菌及其它胞内菌感染,之后在人群中得到验证,使其成为人类结核病的重要候选抵抗基因^[48, 53]。小鼠胞内病原体抗性

基因 1 (*intracellular pathogen resistance 1, Ipr1*) 能够调节小鼠对结核菌感染的天然免疫力,其表达可以有效抑制结核菌在细胞内、外的增殖^[33],之后在人体中找到 *Ipr1* 的同系物 *Sp110* 基因,并且在人群中验证了其与其与肺结核易感性的相关性^[37]。由此可见,实验动物模型在结核易感基因研究中起重要作用。

目前用于易感基因研究的多为单基因背景的实验动物,其中小鼠因其体形小、较易操作、成本相对低、遗传背景清楚,相对成熟的免疫试剂,可进行结核免疫机制研究等方面的优势,是结核病研究中常用的模型动物。然而,单基因背景的小鼠,由于缺乏基因多样性,较难在相同建模条件下模拟出结核病的多样性,而难以高效的筛选结核的易感基因。为了解决这个问题,可以利用基因信息多样化的实验动物进行筛选和研究。

3 协同杂交小鼠(CC小鼠)在结核易感性研究中的应用展望

协同杂交(Collaborative Cross, CC)小鼠作为一种新型的实验动物,是科学家对现有的小鼠近交品系进行进化分析,选出了 8 个近交品系(其中包括 3 个野生动物品系,5 个实验室动物品系)杂交传代而生产的,该 8 个品系遗传物质的多样性可基本覆盖整个小鼠物种的基因信息,同时由于 8 个品系的亲缘关系相对较远,可以保证 CC 品系遗传位点的分散性^[54]。因此,CC 小鼠不仅能够模拟疾病的多样性,并且背景基因信息完全清楚,在数据库中可任意查找分析^[55],有助于人类疾病发生机制的研究。

CC 小鼠作为一种新型的实验动物在医学研究中的优势日益凸显,目前已经在其他疾病研究中得以应用。例如实验动物的模型建立,利用 CC 小鼠成功构建溃疡性结肠炎模型^[56],及糖尿病视网膜病变模型^[57]。此外,CC 小鼠已被用于多种感染性疾病易感性研究中,包括病毒类如 H1N1 病毒^[58, 59]、H3N2 病毒^[60]、SARS 病毒^[61, 62]、黄病毒(西尼罗河病毒^[63-65]、寨卡病毒^[63])、埃博拉病毒^[66],细菌类包括肺炎杆菌^[67]、烟曲霉素^[68]、绿脓杆菌^[69]等。然而,尚未有报道利用 CC 小鼠进行结核易感基因的研究。

CC 小鼠用于结核易感基因研究可大大提高筛选效率。从约 200 个 CC 小鼠品系中,随机至少选取 50 个品系,涵盖不同的亲本,利用标准化的感染方法感染同周龄同性别不同品系的 CC 小鼠,比较

半数死亡时间,或通过量化评价病理病变和组织荷菌量的来确定 CC 小鼠的易感性表型;选择相对最易感和最不易感的小鼠品系进行基因分析,筛选结核的易感和抵抗基因,通过动物实验验证后,再在人群中确证。这些基因可能与已经报道的基因吻合,可能是发现新的候选基因或组合,均为结核的早期防控、诊断和治疗提供指导,也为新的治疗干预靶点提供研究基础。

4 结语

结核的易感基因需要进一步深入研究,与结核感染有确切关联的基因或组合需要被大量筛选和验证,CC 小鼠由于其基因多样性和完善的背景基因数据库^[70],是进行结核易感基因研究的优选工具小鼠。通过研究,可以为结核的防控、诊断、治疗,以及新的干预靶点研究提供指导。

参考文献:

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>
- [2] Fol M, Druszczyńska M, Włodarczyk M, et al. Immune response gene polymorphisms in tuberculosis [J]. Acta Biochim Pol, 2015, 62(4): 633-640.
- [3] Keicho N, Hijikata M, Sakurada S. Human genetic susceptibility to tuberculosis [J]. Nihon Rinsho, 2011, 69(8): 1363-1367.
- [4] Azad AK, Sadee W, Schlesinger LS. Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis [J]. Infect Immun, 2012, 80(10): 3343-3359.
- [5] 江道斌, 齐曼古力·吾守尔. HLA 基因多态性与结核病遗传易感性关系的研究进展 [J]. 新疆医学, 2013, 43(4): 1-4.
- [6] Vasilca V, Oana R, Munteanu D, et al. HLA-A and -B phenotypes associated with tuberculosis in population from north-eastern Romania [J]. Roum Arch Microbiol Immunol, 2004, 63(3-4): 209-221.
- [7] Gergert V Ia, Valiev RSh, Chukanova VP, et al. Distribution of HLA antigens in patients with tuberculosis and healthy individuals in the Tatar population [J]. Probl Tuberk Bolezn Legk, 2004, (8): 45-46.
- [8] 刘忠泉, 宋长兴, 胡秀龄, 等. HLA-DR. DQ 基因与骨关节结核的易感性研究 [J]. 中国防痨杂志, 2000, 22(3): 130-133.
- [9] Souza de Lima D, Morishi Ogusku M, Porto Dos Santos M, et al. Alleles of *HLA-DRB1**04 associated with pulmonary tuberculosis in Amazon Brazilian population [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0147543.
- [10] Li CP, Zhou Y, Xiang X, et al. Relationship of *HLA-DRB1* gene

- polymorphism with susceptibility to pulmonary tuberculosis; updated meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(7): 841–849.
- [11] Panwar A, Garg RK, Malhotra HS, et al. 25-hydroxy vitamin D, vitamin D receptor and toll-like receptor 2 polymorphisms in spinal tuberculosis: a case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(17): e3418.
 - [12] Lee YH, Song GG. Vitamin D receptor gene *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, and *ApaI* polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis: a meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 9118–9129.
 - [13] Cao Y, Wang X, Cao Z, et al. Vitamin D receptor gene *FokI* polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(5): 1118–1134.
 - [14] 陈丹丹. 维生素 D 受体 (VDR-rs731236, rs2228570) 基因多态性与结核易感性的相关研究 [D]. 宁夏医科大学, 2013.
 - [15] Zhang HQ, Deng A, Guo CF, et al. Association between *FokI* polymorphism in vitamin D receptor gene and susceptibility to spinal tuberculosis in Chinese Han population [J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(1): 46–49.
 - [16] 张宏其, 郭超峰, 陈静, 等. 维生素 D 受体基因多态性对脊柱结核易感性的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(12): 920–923.
 - [17] Gupta A, Montepiedra G, Gupte A, et al. Low vitamin-D levels combined with PKP3-SIGIRR-TMEM16J host variants is associated with tuberculosis and death in HIV-infected and -exposed infants [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148649.
 - [18] Wu L, Deng H, Zheng Y, et al. An association study of NRAMP1, VDR, MBL and their interaction with the susceptibility to tuberculosis in a Chinese population [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 38: 129–135.
 - [19] 杨春娥, 冯喜英, 久太. 结核病易感基因的研究现状 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(2): 207–209.
 - [20] 张杰, 张万江. 结核病易感性相关基因-MBL 基因的研究进展 [J]. *中国防痨杂志*, 2011, 33(2): 117–120.
 - [21] Chen M, Liang Y, Li W, et al. Impact of *MBL* and *MASP-2* gene polymorphism and its interaction on susceptibility to tuberculosis [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 151.
 - [22] 刘一典, 郑瑞娟, 肖和平, 等. 中国汉族人群结核易感基因多态性与耐药结核病相关性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(3): 279–284.
 - [23] Bharti D, Kumar A, Mahla RS, et al. The role of TLR9 polymorphism in susceptibility to pulmonary tuberculosis [J]. *Immunogenetics*, 2014, 66(12): 675–681.
 - [24] Salie M, Daya M, Lucas LA, et al. Association of toll-like receptors with susceptibility to tuberculosis suggests sex-specific effects of TLR8 polymorphisms [J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 34: 221–229.
 - [25] Ferwerda B, Kibiki GS, Netea MG, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant and tuberculosis susceptibility in HIV-infected patients in Tanzania [J]. *AIDS*, 2007, 21(10): 1375–1377.
 - [26] Liu Q, Li W, Li D, et al. TIRAP C539T polymorphism contributes to tuberculosis susceptibility: evidence from a meta-analysis [J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 27: 32–39.
 - [27] Wu L, Hu Y, Li D, et al. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population [J]. *BMC Med Genet*, 2015, 16: 19.
 - [28] 乐永长. 上海地区人群 Toll 样受体基因多态性与结核病易感性的关联研究 [D]. 复旦大学, 2013.
 - [29] 李松. 中国汉族人群 TLR2 和 TIRAP 基因多态性与结核病易感性的相关性研究 [D]. 吉林农业大学, 2011.
 - [30] Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H, et al. Association of TLR polymorphisms with development of tuberculosis in Indonesian females [J]. *Tissue Antigens*, 2012, 79(3): 190–197.
 - [31] Abhimanyu, Jha P, Jain A, et al. Genetic association study suggests a role for SP110 variants in lymph node tuberculosis but not pulmonary tuberculosis in north Indians [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(7): 576–580.
 - [32] Fox GJ, Sy DN, Nhung NV, et al. Polymorphisms of SP110 are associated with both pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among the Vietnamese [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e99496.
 - [33] 熊宇, 周丹, 陶杨, 等. Sp110 基因与肺结核易感相关性研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(4): 423–427.
 - [34] Ren G, You J, Gong X, et al. SP110 and PMP22 polymorphisms are associated with tuberculosis risk in a Chinese-Tibetan population [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 66100–66108.
 - [35] Zhang S, Wang XB, Han YD, et al. Certain polymorphisms in SP110 gene confer susceptibility to tuberculosis: a comprehensive review and updated meta-analysis [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(1): 165–173.
 - [36] Cai L, Deng SL, Liang L, et al. Identification of genetic associations of SP110/MYBBP1A/RELA with pulmonary tuberculosis in the Chinese Han population [J]. *Hum Genet*, 2013, 132(3): 265–273.
 - [37] Leu JS, Chen ML, Chang SY, et al. SP110b controls host immunity and susceptibility to tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 369–382.
 - [38] Kulpraneet M, Limtrakul A, Srisurapanon S, et al. Lack of association between IL-10 gene promoter polymorphisms and susceptible to tuberculosis in Thai patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98 Suppl 10: S124–S129.
 - [39] Mao X, Ke Z, Liu S, et al. IL-1 β +3953C/T, -511T/C and IL-6 -174C/G polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis [J]. *Gene*, 2015, 573(1): 75–83.
 - [40] Zhou C, Ouyang N, Li QH, et al. The -137G/C single nucleotide polymorphism in IL-18 gene promoter contributes to tuberculosis susceptibility in Chinese Han population [J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 36: 376–380.
 - [41] Jiang D, Wubuli A, Hu X, et al. The variations of IL-23R are associated with susceptibility and severe clinical forms of pulmonary tuberculosis in Chinese Uygurs [J]. *BMC Infect Dis*,

- 2015, 15: 550.
- [42] Ma Y, Liu YH, Zhang ZG, et al. Interleukin 8 gene polymorphisms are not associated with tuberculosis susceptibility in the Chinese population [J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29 (2): 158–161.
 - [43] 江道斌, 胡昕, 李双, 等. 新疆维吾尔族人群白介素-23 受体基因拷贝数变异与结核病易感性的相关性 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(1): 97–100.
 - [44] Zhang Z, Zhu H, Pu X, et al. Association between tumor necrosis factor alpha-238G/a polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 328.
 - [45] Wang Q, Zhan P, Qiu LX, et al. TNF-308 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis involving 18 studies [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4): 3393–3400.
 - [46] 唐鸣秋, 莫汉文, 程元桥. 肿瘤坏死因子 α 基因多态性与肺结核慢性阻塞性肺病的关系研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(24): 2949–2951.
 - [47] 龚燕, 金美玲, 任涛, 等. 肿瘤坏死因子- α 基因多态性与慢性阻塞性肺病的关系 [J]. 中国临床医学, 2008, 15(2): 166–169.
 - [48] Salinas-Delgado Y, Galaviz-Hernández C, Toral RG, et al. The D543N polymorphism of the SLC11A1/NRAMP1 gene is associated with treatment failure in male patients with pulmonary tuberculosis [J]. Drug Metab Pers Ther, 2015, 30(3): 211–214.
 - [49] Pinedo PJ, Buergelt CD, Donovan GA, et al. Candidate gene polymorphisms (*BoIFNG*, *TLR4*, *SLC11A1*) as risk factors for paratuberculosis infection in cattle [J]. Prev Vet Med, 2009, 91(2–4): 189–196.
 - [50] Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP. Mannose-binding lectin and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(1): 84–90.
 - [51] 于璐, 杨敏, 吴江东, 等. SLC11A1 基因多态性与新疆喀什地区维吾尔族人群肺结核易感性的相关性研究 [J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2016, 34(1): 52–57.
 - [52] Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, et al. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections [J]. Cell, 2012, 148(3): 434–446.
 - [53] 邵凌云, 翁心华, 胡忠义, 等. 中国汉族人群结核易感相关基因多态性研究 [J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(5): 302–305.
 - [54] Philip VM, Sokoloff G, Ackert-Bicknell CL, et al. Genetic analysis in the Collaborative Cross breeding population [J]. Genome Res, 2011, 21(8): 1223–1238.
 - [55] Panthier JJ, Montagutelli X. The Collaborative Cross, a groundbreaking tool to tackle complex traits [J]. Med Sci (Paris), 2012, 28(1): 103–108.
 - [56] Rogala AR, Morgan AP, Christensen AM, et al. The Collaborative Cross as a resource for modeling human disease: CC011/Unc, a new mouse model for spontaneous colitis [J]. Mamm Genome, 2014, 25(3–4): 95–108.
 - [57] Weerasekera LY, Balmer LA, Ram R, et al. Characterization of retinal vascular and neural damage in a novel model of diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6): 3721–3730.
 - [58] Elbahesh H, Schughart K. Genetically diverse CC-founder mouse strains replicate the human influenza gene expression signature [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26437.
 - [59] Ferris MT, Aylor DL, Bottomly D, et al. Modeling host genetic regulation of influenza pathogenesis in the Collaborative Cross [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(2): e1003196.
 - [60] Leist SR, Pilzner C, van den Brand JM, et al. Influenza H3N2 infection of the Collaborative Cross founder strains reveals highly divergent host responses and identifies a unique phenotype in CAST/Eij mice [J]. BMC Genomics, 2016, 17: 143.
 - [61] Gralinski LE, Ferris MT, Aylor DL, et al. Genome wide identification of SARS-CoV susceptibility loci using the Collaborative Cross [J]. PLoS Genet, 2015, 11(10): e1005504.
 - [62] Xiong H, Morrison J, Ferris MT, et al. Genomic profiling of Collaborative Cross founder mice infected with respiratory viruses reveals novel transcripts and infection-related strain-specific gene and isoform expression [J]. G3 (Bethesda), 2014, 4(8): 1429–1444.
 - [63] Green R, Wilkins C, Thomas S, et al. Identifying protective host gene expression signatures within the spleen during West Nile virus infection in the Collaborative Cross model [J]. Genom Data, 2016, 10: 114–117.
 - [64] Green R, Wilkins C, Thomas S, et al. Transcriptional profiles of WNV neurovirulence in a genetically diverse Collaborative Cross population [J]. Genom Data, 2016, 10: 137–140.
 - [65] Graham JB, Thomas S, Swarts J, et al. Genetic diversity in the Collaborative Cross model recapitulates human West Nile virus disease outcomes [J]. MBio, 2015, 6(3): e00493–15.
 - [66] Rasmussen AL, Okumura A, Ferris MT, et al. Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance [J]. Science, 2014, 346(6212): 987–991.
 - [67] Vered K, Durrant C, Mott R, et al. Susceptibility to Klebsiella pneumoniae infection in Collaborative Cross mice is a complex trait controlled by at least three loci acting at different time points [J]. BMC Genomics, 2014, 15: 865.
 - [68] Durrant C, Tayem H, Yalcin B, et al. Collaborative Cross mice and their power to map host susceptibility to *Aspergillus fumigatus* infection [J]. Genome Res, 2011, 21(8): 1239–1248.
 - [69] Loré NI, Iraqi FA, Bragonzi A. Host genetic diversity influences the severity of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the Collaborative Cross mice [J]. BMC Genet, 2015, 16: 106.
 - [70] Chesler EJ. Out of the bottleneck: the Diversity Outcross and Collaborative Cross mouse populations in behavioral genetics research [J]. Mamm Genome, 2014, 25(1–2): 3–11.