

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.011

云南汉族 γ -干扰素受体基因多态性与动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性杨天睿¹, 撒亚莲²

(云南省第一人民医院:1. 内科;2. 基研室, 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨云南汉族 γ -干扰素受体(IFNGR)的两个氨基酸位点 Val14Met 和 Gln64Arg 多态性与动脉粥样硬化(AS)斑块稳定性的相关性。**方法** 收集该院 2014 年 3 月至 2015 年 3 月收治的 AS 斑块不稳定的患者作为观察组,而同期入院的 AS 斑块稳定/无斑块的患者为对照组。采集患者外周静脉血,提取基因组 DNA,通过聚合酶链反应(PCR)产物直接测序法检测 IFNGR1 Val14Met 和 IFNGR2 Gln64Arg 位点的基因型,采用 DNASTar、GeneTool 软件分析测序结果,用流式细胞术检测患者血浆细胞因子[γ -干扰素(IFN- γ)]的水平。**结果** 204 例当地汉族患者列入研究,其中观察组 109 例,年龄(76.89±12.08)岁;对照组 95 例,年龄(65.99±16.32)岁。IFNGR1 Val14Met 位点在观察组和对照组中均未发现多态性改变。IFNGR2 Gln64Arg 在观察组 AA 基因型频率为 51.95%(40/77),AG 基因型频率为 53.06%(52/98),GG 基因型频率为 58.62%(17/29);对照组 AA 基因型频率为 48.05%(37/77),AG 基因型频率为 46.94%(46/98),GG 基因型频率为 41.38%(12/29),卡方检验 $P=0.824$,IFNGR2 基因型 AA、AG 和 GG 与 AS 斑块稳定性没有关系;观察组 IFNGR2 A 等位基因频率为 52.38%(132/252),G 等位基因频率为 55.13%(86/156),对照组 A 等位基因频率为 47.62%(120/252),G 等位基因频率为 44.87%(70/156),卡方检验校正 $P=0.661$,IFNGR2 等位基因 A 和 G 与 AS 斑块稳定性没有关系。经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,该样本人群该基因频率符合遗传平衡法则。观察组血浆中 IFN- γ 水平为(4.60±1.91)ng/mL,对照组为(4.88±2.10)ng/mL,差异无统计学意义($P=0.318$);血浆 IFN- γ 水平与 AS 斑块稳定性无相关性($P=0.308$)。**结论** IFNGR 基因多态性不能作为 AS 斑块稳定性的预警指标。

[关键词] 动脉粥样硬化; γ -干扰素受体;基因;多态性**[中图分类号]** R543.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4643-03

Correlation between IFNGR gene polymorphism and atherosclerotic plaque stability in Yunnan Han nationality

Yang Tianrui¹, Sa Yalian²

(1. Department of Geriatrics; 2. Basic Research Room, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** to explore the correlation between interferon- γ receptor(IFNGR)2 amino acid sites Val14Met and Gln64Arg polymorphism and atherosclerosis plaque stability in Yunnan Han nationality. **Methods** The patients with unstable atherosclerotic plaque in our hospital from March 2014 to March 2015 were collected as the observation group and contemporaneous patients with stable atherosclerotic plaque/ non- plaque as the control group. The peripheral venous blood was collected for extracting genomic DNA. IFNGR Val14Met and Gln64Arg loci genotype was detected by the PCR product direct sequencing method. The sequencing results were analyzed by adopting the DNASTar and GeneTool software. The levels of plasma cytokines(IFN- γ) was detected by the flow cytometry. **Results** Two hundreds and four native Han patients were included in this study, including the observation group, 109 cases, age(76.89±12.08) years old; the control group, 95 cases, age(65.99±16.32) years old. The polymorphism change of IFNGR1 Val14Met loci was not found in the two groups. In the observation group, the frequency of IFNGR2 Gln64Arg genotype AA was 51.95%(40/77), which of AG was 53.06%(52/98) and which of GG was 58.62%(17/29); in the control group, the frequencies were 48.05%(37/77), 46.94%(46/98) and 41.38%(12/29), chi-square test, $P=0.824$. The IFNGR2 Gln64Arg genotypes AA, AG and GG had no relation with atherosclerotic plaque stability. The A and G allele frequencies in the observation group were 52.38%(132/252) and 55.13%(86/156) respectively, which of the control group were 47.62%(120/252) and 44.87%(70/156), chi-square test's $P=0.661$. The IFNGR2 Gln64Arg A/G allele had no relation with atherosclerotic plaque stability. By Hardy-Weinberg genetic balance test, the gene frequency in this sample population was in accordance with the genetic equilibrium law. The plasma IFN- γ level in the observation group was(4.60±1.91)ng/mL, which in the control group was(4.88±2.10)ng/mL, the difference was not statistically significant($P=0.318$); the plasma IFN- γ content had no relation with atherosclerotic plaque stability($P=0.308$). **Conclusion** The genetic polymorphisms of IFNGR can not serve as a warning indicator of atherosclerotic plaque stability.

[Key words] atherosclerosis; IFNGR; gene; polymorphism

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种常见多发疾病, 心、脑血管事件的主要原因,极大的威胁着人民群众的生命健康,防治 AS 已成为当今医学科学研究的重大课题。 γ -干扰素其斑块的不稳定导致斑块破裂、血栓形成及血管阻塞,是急性

(IFN- γ)是多功能细胞因子,是巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、血管内皮细胞的活化剂,且具有阻止胶原蛋白合成,抗纤维化的作用。某些基因位点上的多态性会影响基因的转录效率和/或表达产物的功能,不同细胞因子发挥生物学功能均是通过与细胞膜表面受体相互作用最终促进靶基因的表达^[1], γ -干扰素表面受体复合物(IFNGR)基因多态性是否影响 AS 的发生及其斑块稳定性尚不十分清楚,目前已发现的 IFNGR 多态性位点有 IFNGR1 Vall4Met、IFNGR2 Gln64Arg,本研究针对本地区广大汉族人群,通过用聚合酶链反应(PCR)产物直接测序检测以上位点基因型,流式细胞术检测外周血浆 Th1 型、Th2 型细胞因子,探讨炎症介质在 AS 斑块稳定性中的作用,为明确云南汉族 IFNGR 基因多态性是否影响 AS 斑块稳定性提供理论依据,为早期、有效评估斑块稳定性和预警急性心脑血管事件提供有效方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取云南省第一人民医院内干科 2014 年 3 月至 2015 年 3 月收治的汉族患者 204 例,经颈动脉超声检查和相关临床症状分为 AS 斑块不稳定组(观察组)和无斑块/AS 斑块稳定组(对照组)。其中观察组 111 例,男 65 例,女 46 例,年龄(76.89 \pm 12.08)岁;对照组 97 例,男 57 例,女 40 例,年龄(65.99 \pm 16.32)岁。

诊断标准为研究对象经颈动脉超声检查,发现内膜-中膜厚度(IMT) \geq 1.3 mm 者即可做出颈动脉粥样硬化斑块的诊断。根据斑块病理类型及超声特点,将斑块分为 4 型,即硬斑、软斑、扁平斑和溃疡斑。硬斑和扁平斑因表面有钙盐沉积,富含纤维组织属稳定斑块,而软斑与溃疡斑富含脂质及大量的炎性细胞,易脱落出血,属不稳定斑块。患者取头后仰卧位,检查一侧颈动脉时头偏向对侧约 45°,分别检查左右颈动脉。探头沿颈动脉走向,自下向上作连续纵、横切面扫查。检测部位包括:颈总动脉(CCA)的远端(颈内、外动脉分叉水平连线下方 1.0~1.5 cm),颈内动脉(ICA)起始部(分叉水平上方 1.0~1.5 cm)和颈总动脉分叉(BIF),颈外动脉(ECA)。观察颈动脉 IMT,有无斑块,斑块的形态、大小及性质,彩色血流显像观察血流是否通畅,色彩明暗程度,有无彩色血流充盈缺损。临床表现中存在冠心病心绞痛、急性脑卒中患者为 AS 斑块不稳定组(观察组)。冠心病心绞痛诊断符合 2012 年中国《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南》,具有心绞痛典型症状。脑卒中患者具有明确的脑梗死影像学依据。

1.2 仪器与试剂 运用 Philips-iu 22 彩色超声诊断仪进行颈动脉超声检查。全血基因组 DNA 提取试剂盒、PCR 扩增和电泳所需试剂购自北京百泰克生物技术公司;细胞因子微球为 BD 公司 TH1/TH2 cytokine kit II 试剂盒。Chemidoc XRS 化学发光成像系统购自 Bio-RAD, Nano Drop2000(ND2000)超微量分光光度计购自 Thermo 公司,PCR 仪为 Gene Amp PCR System 9700,高速冷冻离心机购自日本 Hitachi-CR22G, BG-sub MIDI 水平电泳仪购自 Baygene 公司;测序由硕阳科技生物技术公司完成。

1.3 试验方法

1.3.1 基因组的 DNA 提取及质量鉴定 依照全血基因组 DNA 提取试剂盒说明书逐步抽提基因组 DNA。取 2 μ L 用 1.0%琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的质量,其余分装冻存于一

60 $^{\circ}$ C 冰箱备用。用 1.2%琼脂糖凝胶检测外周血 DNA 的质量,上样 2 μ L,Marker 为 DL2000。

1.3.2 引物设计与合成 从 Genebank 下载序列,用 GeneTool 软件设计引物。IFNGR1 Vall4Met 引物为,F:5'-CAG CGA CCG TCG GTA GCA GC-3',R:5'-GCC ACG AAC TGA GAC CAC GAT G-3';扩增片段为 722 bp。IFNGR2 Gln64Arg 引物为,F:5'-ACC AGT AGG GCC ATC TTT GTA GC-3',R:5'-TGC CAG TGT AGT TTA AGC CTT CAG-3';扩增片段为 531 bp。内参引物为,F:5'-GCC TTC CCA ACC ATT CCC TTA-3';R:5'-TCA CGG ATT TCT GTT GTG TTT C-3';扩增片段为 426 bp。

1.3.3 目的片段的 PCR 扩增及其产物检测分析 PCR 扩增体系为 20 μ L,含 2 \times Taq PCR Master Mix 10 μ L,25 μ mol/L 上游、下游引物各 0.25 μ L,模板 DNA 1 μ L,IFNGR1 Vall4Met 的扩增条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,63 $^{\circ}$ C 退火 45 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s,32 个循环;72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min,4 $^{\circ}$ C 保存。扩增 IFNGR2 Gln64Arg 的退火温度为 60 $^{\circ}$ C;扩增 IFN- γ +2 109 的退火温度为 52 $^{\circ}$ C。取 2 μ L PCR 扩增产物进行 1.5%琼脂糖凝胶电泳。其余 PCR 产物送公司测序检测目的片段序列。

1.3.4 PCR 产物直接测序 测序引物与 PCR 扩增引物相同。对 PCR 产物用乙醇沉淀法纯化,经 Bigdye 测序反应,用 ABI 3730XL 测序仪进行测序。测序结果采用 DNASTar、GeneTool 软件分析基因型。

1.3.5 流式细胞术检测血浆细胞因子浓度 按试剂盒说明书进行流式细胞仪方案设计,绘制标准曲线。用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管收集患者外周静脉血 1~2 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取 0.5~1.0 mL 血浆冻存备用。将 50 μ L 血浆和 50 μ L 微球混合液混合,1.5 h 后加入 T1 染色液,孵育 1.5 h 后,加入 Buffer,1 500 r/min 离心 10 min,去除上清液后加入 Buffer,上流式细胞仪,根据分析软件系统测定血浆中 IFN- γ 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据整理和分析,计算各组的等位基因和基因型频率。对样本及基因型分布频率用 Hardy - Weinberg 遗传平衡检验;计数资料的组间比较使用 χ^2 检验,计量资料的组间比较使用 t 检验,与 AS 斑块稳定性的相关性用相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy - Weinberg 遗传平衡检验 为了确保资料的可靠性,对等位基因频率进行了 Hardy-Weinberg 平衡定律检验(表 1)。

2.2 目的片段的 PCR 扩增产物及测序分析 对 204 例患者的外周血 DNA 样本进行 PCR 扩增,均扩增到特异性条带,其片段大小与预期结果相符合(图 1、2)。

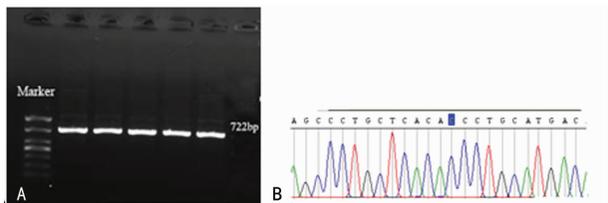
2.3 IFNGR1 Vall4Met、IFNGR2 Gln64Ar 基因型频率及等位基因频率的比较 观察组和对照组 IFNGR1 Vall4Met 均为野生型,位点未见突变。

2.3.1 IFNGR2 Gln64Arg AA、AG 和 GG 基因型与 AS 斑块稳定性分析 观察组 IFNGR2 Gln64Arg 的 AA、AG、GG 基因型的频率分别为 51.95%、53.06%、58.62%,对照组 AA、

表 1 IFNGR2 A/G 等位基因频率 Hardy-Weinberg 平衡定律检验

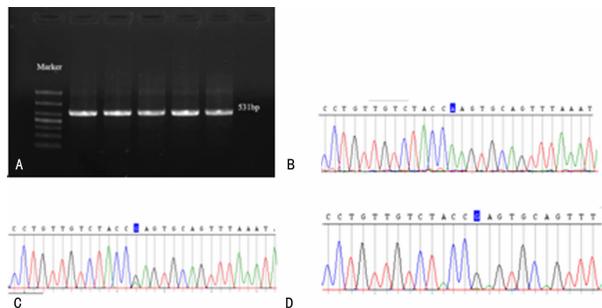
组别	n	基因型频率			等位基因频率		
		AA(p ²)	AG(2pq)	GG(q ²)	A(p)	G(q)	
对照组(P>0.50)	实际频数	95	37.00(0.389)	46.00(0.484)	12.00(0.126)	120(0.632)	70(0.368)
	理论频数	95	37.91(0.399)	44.18(0.465)	12.83(0.135)		
病例组(P>0.50)	实际频数	109	40.00(0.367)	52.00(0.477)	17.00(0.156)	132(0.606)	86(0.394)
	理论频数	109	40.00(0.367)	52.10(0.478)	16.90(0.155)		

AG、GG 基因型的频率分别为 48.05%、46.94%、41.38%，观察组 IFNGR2 Gln64Arg 的 AA、AG、GG 基因型频率与对照组比较，差异无统计学意义(P=0.824)，见表 2。



A: 电泳检测 IFNGR1 的 PCR 扩增产物; B: IFNGR1 Vall4Met 的反向测序图 (CC 基因型, 野生型)。

图 1 PCR 扩增产物直接测序检测 IFNGR1 Vall4Met



A: 电泳检测 IFNGR2 的 PCR 扩增产物; B: IFNGR2 Gln64Arg 的正向测序图 (AA 基因型, 野生型); C: IFNGR2 Gln64Arg 的正向测序图 (AG 基因型, 杂合子); D: IFNGR2 Gln64Arg 的正向测序图 (GG 基因型, 纯合子)。

图 2 PCR 扩增产物直接测序检测 IFNGR2 Gln64Arg

表 2 IFNGR2 AA、AG 和 GG 基因型与 AS 斑块稳定性 (n)

基因型	AS 斑块	
	不稳定	稳定
AA	40	37
AG	52	46
GG	17	12

2.3.3 IFNGR2 Gln64Arg 等位基因 A 和 G 与 AS 斑块稳定性的关系分析 观察组 IFNGR2 Gln64Arg 的 A、G 等位基因频率分别为 52.38% 和 55.13%，对照组 A、G 等位基因频率分别为 47.62% 和 44.87%，观察组 IFNGR2 Gln64Arg 的 A、G 等位基因频率与对照组比较，差异无统计学意义(P=0.589)，见表 3。

2.4 流式细胞术检测血浆 IFN-γ 的水平 观察组血浆中

IFN-γ 水平为(4.60±1.91)ng/mL，对照组血浆中 IFN-γ 水平为(4.88±2.10)ng/mL，观察组与对照组血浆 IFN-γ 水平比较，差异无统计学意义(P=0.318)。

表 3 IFNGR2 A、G 等位基因与 AS 斑块稳定性 (n)

等位基因	AS 斑块	
	不稳定	稳定
A	132	120
G	86	70

2.5 血浆 IFN-γ 水平与 AS 斑块稳定性的关系 Pearson 相关分析显示，血浆 IFN-γ 水平与 AS 斑块稳定性无相关性(P=0.308)。

3 讨论

目前心血管疾病已经成为威胁人类健康的一大杀手，有研究显示，心血管病的发病率和病死率已经超过了恶性肿瘤，每年全国有超过 300 万人死于心血管疾病，且发病年龄呈现低龄化的趋势。AS 是冠状动脉疾病、脑梗死等血管性疾病的病理基础，因此，防治 AS 已成为防治心脑血管病的根本性战略措施之一。AS 的发病机制尚不十分清楚，有血栓形成学说、脂质浸润学说、细胞因子学说、炎症-损伤反应学说、病毒学说、受体缺失学说和癌基因学说等，但近年来大量的基础和临床研究支持 AS 是一种慢性炎症和自身免疫性疾病这一新看法^[2-3]。IFN-γ 是由免疫细胞分泌的多功能细胞因子，能增强抗原提呈、活化 T 淋巴细胞、巨噬细胞并促进其释放炎症因子，协同其他致炎因子促进粥样病灶处的炎症反应，加速病变进展^[4]。另外，IFN-γ 尚有阻止胶原蛋白合成的抗纤维化的作用^[5]，这些是通过与特异的细胞表面受体复合物(IFNGR)结合而发挥作用。

人类 DNA 序列的变异以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为最常见的遗传变异类型。某些位点上的基因多态性会影响基因的转录效率和/或表达物的功能，并成为不同人群中一些疾病存在不同发病率或不同临床表现、治疗反应及预后的内在机制^[6]。IFNGR 是由配体结合链(IFNGR1)和信号转导(IFNGR2)两个亚单位组成的异源二聚体，IFNGR1 和 IFNGR2 存在 Val14Met 和 Gln64Arg 氨基酸多态性，并发现它们的基因型与某些疾病(主要为传染性、免疫学疾病)的易感性有关，但目前研究仅限于 IFN-γ 与 AS 的相关性研究，IFN-γ 多态性及其受体基因多态性与 AS 及其斑块稳定性研究甚少，本研究旨在明确本地区特定人群血 IFN-γ 水平及 IFNGR 多态性与 AS 斑块稳定性间是(下转第 4649 页)

脉、肾动静脉显示差。而 3D-CEMRA 不依赖流空效应,避免了涡流和湍流影,不受血流流速和方向的影响,对平行于扫描层面的血管、血管分叉及扭曲的血管均能清晰显示。本研究结果发现,由于 CTA 及 MRA 成像原理的差异,加之 CTA 扫描方向是横断面扫描,而 MRA 主要是冠状面扫描,对不同走行方向的血管显示情况不一样,根据原始数据所得重建模型显示效果也不一样。两种成像方式对于一到四级动脉血管的显示率并无太大差异,但 CTA 成像速度快,成像范围较 MRA 广,能一次显示全身动脉血管,对于巨大的盆腔包块、卵巢肿瘤,需要在术前了解包块血供来源从而评估手术时,CTA 成像则是首选。而对于静脉系统的显示 CTA 常常仅显示到髂内外静脉,对于子宫静脉及髂内外静脉的其他分支则显示不佳,对于骶前静脉几乎不显影。CE-MRA 不仅能同等程度的显示 1~4 级的动脉血管,而且对于能显示更多的臀上下动脉的分支,且能够显示更为丰富的静脉血管,尤其是骶前静脉的显影,对于像妇科盆底手术需要术前了解骶前区血管网的情况,CE-MRA 成像则是首选。除此,CE-MRA 是在 MRI 检查的基础上成像,鉴于 MRI 对于软组织的高分辨率,对于子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜癌等盆腔疾病的诊断,或者是血管内介入治疗前后的评估,从四级血管的显示效果而言,MRA 基本能达到 CTA 显示血管的效果,从盆腔脏器、病灶等软组织的显示效果而言,MRI 是明显优于 CT 的。

总而言之,面对多种影像学检查,应根据诊断病情的需要,结合评估疾病侧重点的差异,为患者选择最佳的检查方式,既要考虑减轻患者的医疗费用,不能什么检查都做,但又要满足诊断评估病情的需要,则需要深入了解各类检查的侧重点,优劣势等特点。

参考文献

- [1] 朱兆兴,王丽,段飞雪,等. 16 排螺旋 CT 血管成像的临床价值[J]. 中国老年学杂志,2012(7):1520-1521.
- [2] 孟祥水,侯金文,曾庆师,等. 3.0T 磁共振 CE-MRA 在腹部至下肢动脉疾病中的应用价值[J]. 实用放射学杂志,2007,23(5):633-638.
- [3] 黄胜,龚沈初,姜洪标,等. 3D TOF MRA 与 3D CE-MRA 对脑血管病的诊断价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2006,26(12):1257-1260.

(上接第 4645 页)

否存在相互关系。经检测,研究并没有发现血浆 IFN- γ 水平及 IFNGR 多态性位点与 AS 斑块稳定性有相互关系,血浆 IFN- γ 及 IFNGR 基因多态性尚不能作为云南汉族人群 AS 易损斑块的预警指标。

参考文献

- [1] Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I / II) [J]. Clin Ter, 2006, 157(4): 377-386.
- [2] Virella G, Lopes-Virella MF. Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins [J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2): 239-246.
- [3] Getz GS. Thematic review series: the immune system and

- [4] 刘崎,陆建平,王飞,等. 三维增强 MR 血管成像在常见脑血管病诊断中的价值[J]. 第二军医大学学报,2005,26(7):724-727.
- [5] 刘萍,余艳红,陈春林,等. CT 扫描计算机三维重建女性骨盆的研究方法和应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(1):35-38.
- [6] 陈春林,宋小磊,余艳红,等. 基于 CTA 的女性在体盆腔动脉血管网数字化三维模型构建的意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2011,27(4):276-279.
- [7] 陈春林,欧阳振波,刘萍,等. 基于 CTA 的在体女性盆腔静脉血管网数字化三维模型构建的方法及意义[J]. 现代生物医学进展,2012(20):3801-3804.
- [8] 陈若兰,刘萍,陈春林,等. 利用磁共振血管成像原始数据集构建在体女性骶前静脉丛数字化三维模型[J]. 国际妇产科学杂志,2015,5(5):1-4.
- [9] 李吉华,陈国云,李艳丽,等. 三维对比增强磁共振成像(3D-CEMRA)的临床应用[J]. 医学信息,2014,27(3):183-184.
- [10] Caro JJ, Trindade E, Mcgregor M. The cost-effectiveness of replacing high-osmolality with low-osmolality contrast media [J]. Am J Roentgenol, 1992, 159(4): 869-874.
- [11] Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media [J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176(6): 1385-1388.
- [12] Naguib NN, Nour-Eldin NE, Hammerstingl RM, et al. Three-dimensional reconstructed contrast-enhanced Mr angiography for internal iliac artery branch visualization before uterine artery embolization [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(11): 1569-1575.
- [13] Naguib NN, Nour-Eldin NE, Lehnert T, et al. Uterine artery embolization: optimization with preprocedural prediction of the best tube angle obliquity by using 3D-reconstructed contrast-enhanced Mr angiography [J]. Radiology, 2009, 251(3): 788-795.

(收稿日期:2016-03-12 修回日期:2016-06-26)

atherogenesis [J]. J Lipid Res, 2005, 46(1): 1-10.

- [4] Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E-/- mice [J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22(6): 661-670.
- [5] Daugherty A, Webb NR, Rateri DL, et al. Thematic review series: The immune system and atherogenesis [J]. J Lipid Res, 2005, 46(9): 1812-1822.
- [6] Chevillard C, Henri S, Stefani F, et al. Two new polymorphisms in the human interferon gamma (IFN-gamma) promoter [J]. Eur J Immunogenet, 2002, 29(1): 53-56.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-06-25)