

文章编号 1006-8147(2023)02-0161-05

论 著

STAT4 rs3024877 单核苷酸多态性与 ANCA 相关性 血管炎的关系

曹越琦¹, 薛超²

(1.天津医科大学第二医院肾脏病血液净化科, 天津 300211; 2.广西医科大学第二附属医院肾内科, 南宁 530007)

摘要 目的: 分析 STAT4 rs3024877 多态性与原发性中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)易感性及肾损害病理特点的关联。方法: 研究对象为 2005 年 1 月—2018 年 12 月于广西医科大学第二附属医院就诊的 AAV 患者(AAV 组, 145 例)和健康体检者(对照组, 216 名), 比较 AAV 组不同性别、基因型间实验室指标的差异。基因分型采取多重聚合酶链式反应-高通量测序(MPCR-HTS)的方法, 比较两组间基因型、等位基因的分布频率差异。根据肾脏穿刺结果, 分析不同基因型、等位基因与 AAV 患者肾脏病理类型的相关性。结果: AAV 组中, 女性比男性患者具有较低的白细胞($t=-2.00, P=0.04$)、红细胞计数($t=-2.00, P=0.04$), 较高的免疫球蛋白 M 水平($t=-1.99, P=0.04$)。AAV 组 TT 和 CC 基因型、T 等位基因频率高于对照组, CT 基因型、C 等位基因频率低于对照组, 分布差异均无统计学意义(基因型: $\chi^2=0.764, P=0.682$; 等位基因: $\chi^2=0.064, P=0.801$); AAV 肾损害不同病理类型间的基因型、等位基因频率差异均有统计学意义(基因型: $\chi^2=16.017, P=0.001$; 等位基因: $\chi^2=14.306, P=0.003$)。Logistic 回归分析提示, T 等位基因为新月体型($OR=7.273, 95\%CI: 1.897\sim28.145, \chi^2=8.258, P=0.004$)、混合型($OR=4.364, 95\%CI: 1.060\sim17.961, \chi^2=4.165, P=0.041$)的危险因素; TT 基因型为新月体型($OR=16.000, 95\%CI: 2.558\sim127.925, \chi^2=6.833, P=0.009$)、混合型($OR=16.000, 95\%CI: 2.001\sim17.961, \chi^2=4.165, P=0.041$)的危险因素。结论: STAT4 rs3024877 基因多态性与 AAV 易感性不相关, 与肾损害病理类型关联。

关键词 ANCA 相关性血管炎; 单核苷酸多态性; STAT4

中图分类号 R593

文献标志码 A

Association between STAT4 rs3024877 single nucleotide polymorphisms and ANCA associated vasculitis

CAO Yue-qi¹, XUE Chao²

(1. Department of Kidney Disease and Blood Purification, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China)

Abstract Objective: To evaluate the association between STAT4 rs3024877 polymorphism and susceptibility in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody(ANCA) associated vasculitis(AAV), as well as the pathological characteristics of renal damage. **Methods:** A total of 145 primary AAV patients(case group) and 216 healthy volunteers(control group) who visited the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2005 to December 2018 were contained. the differences of laboratory indicators between genders and genotypes in AAV group were compared. Multiple polymerase chain reaction-high-throughput sequencing(MPCR-HTS) method was used for genotyping to compare the distribution of genotype and allele frequencies between the two groups. The correlation between different genotypes, alleles and the renal pathological characteristics of AAV patients was analyzed according to the renal biopsy. **Results:** In case group, female patients had lower white blood cell count($t=-2.00, P=0.04$) and red blood cell count($t=-2.00, P=0.04$), higher immunoglobulin M count($t=-1.99, P=0.04$) than male patients. The distribution of TT, CC genotype and T allele frequencies in case group was higher than that in control group, while the distribution of CT genotype and C allele frequencies was lower than that in control group, there were no significant differences in genotype and allele distribution between the two groups (genotype: $\chi^2=0.764, P=0.682$; allele: $\chi^2=0.064, P=0.801$). The distribution of genotype and allele frequencies in different pathological types were statistically significant (genotype: $\chi^2=16.017, P=0.001$; allele: $\chi^2=14.306, P=0.003$). Logistic regression analysis showed that T allele was the risk factor of crescent type ($OR=7.273, 95\%CI: 1.897\sim28.145, \chi^2=8.258, P=0.004$) and mixed type ($OR=4.364, 95\%CI: 1.060\sim17.961, \chi^2=4.165, P=0.041$). T allele was the risk factor of crescent type ($OR=16.000, 95\%CI: 2.558\sim127.925, \chi^2=6.833, P=0.009$) and mixed type ($OR=16.000, 95\%CI: 2.001\sim17.961, \chi^2=4.165, P=0.041$). **Conclusion:** The polymorphism of STAT4 rs 3024877 gene is not associated with the susceptibility of AAV, but has association with the pathological characteristics of renal damage.

Key words ANCA associated vasculitis; single nucleotide polymorphism; STAT4

基金项目 国家自然科学基金(81360117)

作者简介 曹越琦(1993-), 女, 医师, 硕士, 研究方向: 血管炎肾损害及终末肾脏病; 通信作者: 薛超, E-mail: xccqh@126.com。

原发性抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性血管炎(ANCA associated vasculitis, AAV)是一类可引起多脏器病变的自身免疫性疾病,突出特点为血管壁内皮受损及纤维素样坏死^[1],临床表现复杂。随着医疗水平的提高,AAV的确诊率呈逐年上升趋势,但其发病机制至今尚未明确,全基因组关联(GWAS)研究使AAV的发病机制有迹可循,提示遗传多态性在AAV的发生发展中起到不可或缺的作用,且与ANCA抗原特异性相关^[2]。

信号转导和转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)基因编码的蛋白可参与多种免疫细胞的分化,调节多种细胞因子的信号转导,如病原体反应及细胞因子分泌^[3-4]。目前国内外有文献报道,STAT4基因多态性与哮喘、类风湿关节炎等多种自身免疫性疾病易感性相关^[5],但在AAV中的研究较少。本课题组既往研究发现,STAT4 rs10181656基因多态性与AAV易感性相关^[6],故推测STAT4基因可能在AAV发生、发展过程中起到重要作用,为发掘更多与AAV遗传易感性相关的STAT4基因点位,故本研究选取STAT4 rs3024877位点进行研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2005年1月—2018年12月于广西医科大学第二附属医院就诊的AAV患者共145例为AAV组,入选标准:诊断符合2018年第二届Chapel Hill国际血管炎命名会议^[7];ANCA阳性;原发性AAV。对照组为216名本院同期体检中心的健康志愿者。排除标准:肿瘤、感染、其他原因所致的继发性血管炎、多脏器衰竭及妊娠状态。本研究经广西医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准(2013-KY-国基-040),全体纳入对象均知情同意。

1.2 资料收集 收集患者一般资料:年龄、性别、收缩压/舒张压。实验室数据:血常规、肝肾功能、补体、免疫球蛋白。肾脏穿刺病理结果:按2010年AAV肾脏病理分类法,分为局灶型、新月体型、混合型和硬化型^[8]。

1.3 基因组DNA提取 使用DNA提取试剂盒[北京天根生化公司],保存符合吸光度值(A260/A280)为1.7~1.9,质量浓度>25 mg/L的DNA[Nanodrop 2000]。

1.4 基因分型 基因分型采用MPCR-HTS法,生工生物工程(上海)有限公司完成^[9]。步骤:设计引物序列,上游引物:5'-GAGGTTTAGGGAAAGGAGGTGAG-3',下游引物:5'-ATCCTCATAAAACAATCAC-CACTAAACTCA-3'。合成引物池,采用两步PCR法

完成STAT4 rs3024877序列扩增和兼容Illumina测序文库的制备。(1)PCR体系:DNA模板2 μL;上游引物池1 μL;下游引物池1 μL;2×PCR Ready Mix 15 μL;RNase-free H₂O 6 μL。扩增:PCR仪(BIO-RAD, T100TM):98℃预变性5 min;98℃变性30 s, 50℃退火30 s, 72℃延伸30 s,共8个循环;98℃变性30 s, 66℃退火30 s, 72℃延伸30 s,共25个循环;72℃延伸5 min, 4℃保存,电泳,磁珠[AMPure XP]纯化回收PCR产物。(2)反应体系:第一轮PCR产物2 μL,通用P7引物1 μL;通用P5引物1 μL;2×PCR Ready Mix 15 μL;RNase-free H₂O 11 μL。扩增程序:98℃预变性5 min;94℃变性30 s, 55℃退火20 s, 72℃延伸30 s,共5个循环;72℃延伸5 min, 4℃保存,磁珠[AMPure XP]纯化回收PCR产物,HiSeq XTen测序仪(Illumina, San Diego, CA)测序^[10]。

1.5 统计学处理 SPSS 22.0用于数据分析,Hardy-Weinberg平衡以 $P>0.05$ 为群体有代表性。计量资料数据进行正态性检验,符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本数据比较采用 t 检验,多样本的组间比较采用方差分析;偏态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 $K-W$ 秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。Logistic回归分析用于评估基因多态性与肾脏病理的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料 AAV组中男性59例,女性86例。男性患者具有更高的白细胞和红细胞水平,女性患者具有更高的免疫球蛋白M水平($P<0.05$),见表1。

表1 AAV患者的资料 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

Tab 1 The data of AAV patients $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

指标	男($n=59$)	女($n=86$)	t/Z	P
年龄(岁)	53.41±15.15	54.38±14.92	-0.39	0.70
收缩压(mmHg)	134.58±25.14	80.80±15.14	-0.43	0.67
舒张压(mmHg)	135.09±22.75	78.03±11.61	-0.87	0.38
血红蛋白(g/L)	75.60(66.00, 113.00)	77.05(61.76, 91.50)	-1.90	0.06
肌酐(μmol/L)	304.00(112.00, 727.00)	257.50(98.75, 443.50)	-1.69	0.09
白细胞($\times 10^9/L$)	8.80(6.29, 11.40)	7.35(5.52, 9.91)	-2.00	0.04
红细胞($\times 10^{12}/L$)	2.90(2.37, 3.90)	2.69(2.22, 3.32)	-1.99	0.04
尿素氮(mmol/L)	15.00(5.76, 25.79)	12.69(5.92, 25.38)	-1.25	0.21
白蛋白(g/L)	28.93±7.45	30.89±5.88	-1.76	0.08
补体C3(g/L)	0.97(0.79, 1.12)	0.92(0.81, 1.09)	-0.94	0.35
补体C4(g/L)	0.30(0.24, 0.40)	0.29(0.22, 0.38)	-1.00	0.32
免疫球蛋白G(g/L)	13.15±6.65	14.86±4.92	-1.67	0.10
免疫球蛋白A(g/L)	2.36(1.71, 2.90)	2.50(1.73, 3.25)	-0.91	0.36
免疫球蛋白M(g/L)	0.92(0.59, 1.40)	1.15(0.74, 1.64)	-2.00	0.05

注:1 mmHg=0.133 kPa

2.2 AAV 组基因型间实验室指标比较 该位点不同基因型间实验室指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),表 2。

2.3 两组间基因型及等位基因频率分布 对照组

($\chi^2=0.496, P=0.481$)、AAV 组 ($\chi^2=0.252, P=0.615$)均符合 Hardy-Weinberg 平衡,两组间基因型、等位基因频率分布无明显差异($P>0.05$),见表 3。

2.4 基因多态性与 AAV 易感性 经 Logistic 回归

表 2 AAV 组基因型间实验室指标比较($\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$)

Tab 2 Comparison of laboratory indicators between genotypes in patients($\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$)

指标	TT	CT	CC	F 或 χ^2	P
血红蛋白(g/L)	70.45(59.00, 94.40)	82.00(66.75, 99.70)	72.00(60.60, 101.03)	4.28	0.12
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	340.00(120.00, 586.00)	225.00(92.50, 436.00)	333.00(125.00, 625.50)	4.15	0.13
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	7.51(5.55, 11.09)	8.11(5.87, 11.03)	8.00(5.79, 10.50)	0.30	0.86
红细胞($\times 10^9/\text{L}$)	2.77(2.16, 3.59)	2.82(2.37, 3.65)	2.63(2.27, 3.40)	1.76	0.42
尿素氮(mmol/L)	17.28(8.24, 28.63)	12.26(5.02, 20.53)	15.06(7.82, 24.98)	5.72	0.06
白蛋白(g/L)	31.14 \pm 6.97	29.78 \pm 7.06	29.83 \pm 5.60	0.52	0.60
补体 C3(g/L)	0.91(0.75, 0.98)	0.99(0.84, 1.16)	0.87(0.75, 1.09)	5.35	0.06
补体 C4(g/L)	0.25(0.19, 0.31)	0.31(0.24, 0.38)	0.29(0.23, 0.42)	4.67	0.10
免疫球蛋白 G(g/L)	13.28(11.19, 16.45)	14.57(10.29, 16.74)	13.60(9.47, 19.92)	0.28	0.87
免疫球蛋白 A(g/L)	2.45(1.46, 3.32)	2.46(1.70, 3.08)	2.36(1.92, 3.15)	0.02	0.99
免疫球蛋白 M(g/L)	1.07(0.69, 1.38)	1.13(0.70, 1.48)	1.04(0.64, 1.62)	0.08	0.96

表 3 两组间基因型、等位基因分布[n(%)]

Tab 3 Distribution of genotype and allele between two groups[n(%)]

基因型/等位基因	AAV 组 (n=145)	对照组 (n=216)	χ^2	P
TT	32(22.1)	41(18.9)	0.764	0.682
CT	69(47.6)	112(51.9)		
CC	44(30.3)	63(29.2)		
T	133(45.9)	194(44.9)	0.064	0.801
C	157(54.1)	238(55.1)		

分析发现,与 CC(野生纯和型)对比,TT、CT 基因型与 AAV 易感性无关;以等位基因 C 为参照,T 与 AAV 易感性无关(均 $P>0.05$),见表 4。

表 4 基因多态性与 AAV 的 Logistic 回归分析

Tab 4 Logistic regression analysis of gene polymorphism of AAV

基因型/等位基因	B	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
TT	0.111	0.307	0.131	0.895	0.490~1.633	0.717
CT	-0.125	0.249	0.254	1.134	0.696~1.847	0.614
CC	-	-	-	-	-	-
T	-0.039	0.152	0.064	0.962	0.714~1.297	0.801
C	-	-	-	-	-	-

2.5 各病理类型间基因型、等位基因频率分布 基因型在各病理类型间的分布有统计学意义($P=0.001$),等位基因在各病理类型间的差异有统计学意义($P=0.003$),见表 5。

2.6 等位基因与病理类型相关性 以等位基因为自变量,病理类型为因变量做 Logistic 回归分析,

以 C 等位基因为参照,T 为新月体型的危险因素($P=0.004$),T 为混合型的危险因素($P=0.041$),见表 6。

表 5 各病理类型间基因型、等位基因频率分布[n(%)]

Tab 5 Distribution of genotype and allele frequencies between pathological types [n(%)]

病理分类	基因型		等位基因	
	TT	CT+CC	T	C
局灶型	3(11.1)	24(88.9)	22(40.7)	32(59.3)
新月体型	6(66.7)	3(33.3)	15(83.3)	3(16.7)
混合型	4(66.7)	2(33.3)	9(75.0)	3(25.0)
硬化型	3(13.6)	19(86.4)	18(40.9)	26(59.1)
χ^2	16.017		14.306	
P	0.001		0.003	

表 6 等位基因与病理类型的 Logistic 回归分析

Tab 6 Logistic regression analysis of allele frequencies and pathological types

等位基因	病理类型	B	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
T vs. C	新月体型	1.984	0.690	8.258	7.273	1.897~28.145	0.004
	混合型	1.473	0.722	4.165	4.364	1.060~17.961	0.041
	硬化型	0.007	0.413	0.000	1.007	0.448~2.263	0.987

2.7 基因型与病理类型相关性 以基因型为自变量,病理类型为因变量做 Logistic 回归分析,以 CT+CC 基因型为参照,TT 为新月体型的危险因素($P=0.003$),TT 为混合型的危险因素($P=0.009$),见表 7。

表 7 基因型与病理类型的 Logistic 回归分析

Tab 7 Logistic regression analysis of genotype frequencies and pathological types

基因型	病理类型	B	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
TT vs. CT+CC	新月体型	2.773	0.935	8.785	16.000	2.558~100.080	0.003
	混合型	2.773	1.061	6.833	16.000	2.001~127.925	0.009
	硬化型	0.234	0.872	0.072	1.263	0.229~6.982	0.789

3 讨论

STAT4 是 STAT 家族中重要一员, 在各类炎症过程中均可见其身影, 例如病原体反应、细胞因子分泌等^[11]。STAT4 定位于细胞质, 作为唯一组织限制性表达的 STAT, 该基因所编码的蛋白被确定为 DNA 结合蛋白的主要成分, 其 mRNA 在单核、淋巴、巨噬细胞中表达^[12], 参与细胞增殖、分化、凋亡。多种细胞因子与细胞膜结合后使得 STAT4 被磷酸化, 而后二聚化的 STAT4 易位至细胞核, 被激活的 STAT4 具有炎症作用, 参与所有已知的 IL-12 的生物学功能, 参与自然杀伤细胞、肥大细胞、树突状细胞和 T 辅助细胞(Th)的功能调节和分化, 导致 Th1/Th2 分化率向 Th1 侧转移, 激活特定的 Th1 分化并抑制 Th2 反应^[13], 而 Th1 细胞功能失调可诱导多种自身免疫性疾病, 其主要表达于炎症部位的免疫调节细胞中^[14], 由此推测, STAT4 在 AAV 发生、发展中扮演重要的角色。

本研究虽然未发现 STAT4 rs3024877 基因多态性与 AAV 易感性相关, 但与其他自身免疫性疾病发病的相关研究已开展。有学者研究发现, STAT4 rs3024877 基因多态性与中国女性患者系统性红斑狼疮(SLE)易感性显著相关^[15]。随着深入研究发现, STAT4 基因第 14 内含子至第 17 外显子区域(包含 rs3024866、rs3024877、rs3024886)具有与 SLE 发病风险较高的关联性^[16]。在东西方人群中, 对比研究人类基因组单倍型图(haplotype map, Hapmap), 提示 STAT4 基因位点单核苷酸多态性分布频率及不同基因间的连锁呈现出明显地域差异, 我国北京汉族人群(CHB)的 SLE 风险 SNPs 频率相较于欧裔(CEU)呈明显增多的趋势, 如 rs3024877 中, CEU 为 33.1%, CHB 为 44.4%^[17]。截然不同是, 我国台湾人群特发性膜性肾病(IMN)中, STAT4 rs3024877 并未发现与疾病易感性相关, 而 STAT4 rs3024908 的基因型分布在 AAV 组及对照组间有差异, 且 AA 基因型是疾病的风险因素^[18]。

AAV 肾损害较为常见, 据既往病理学研究发现, 中性粒细胞胞外陷阱大量附着于 AAV 患者的肾小球及间质中, 可反向参与 ANCA 的产生, 与组蛋白 DNA、中性粒细胞颗粒蛋白等结合, 介导靶器官的

血管损伤, 相较于其他脏器, 肾脏自身可分泌炎症因子、肿瘤坏死因子等, 这些物质或为肾脏受损易感性的病理基础, 导致肾脏损害具有特殊性^[19]。免疫荧光显微镜下以少免疫复合物沉积为特征, 光镜下多见坏死及新月体肾小球肾炎^[20], 患者常常表现为血尿(包括肉眼血尿)、蛋白尿甚至导致不可逆的肾功能衰竭。局灶型预后相对较好, 新月体型常常呈现为肾功能急进性下降, 但积极治疗后肾功能可恢复, 混合型病情进展一般介于上述两者之间, 而硬化型预后最差, 进展为终末期几率较前述 3 种类型大, 确诊后第一年内死亡的风险也更高。本研究发现, 位点基因型及等位基因在 4 种不同病理类型间分布差异有统计学意义, 相关性分析发现, 相较于等位基因 C, 突变等位基因 T 为新月体型、混合型的危险因素, 并未发现与硬化型存在明显关联。隐性模型下, 突变纯合基因型 TT 为新月体型、混合型的危险因素。上述结果提示, 或许基因多态性会影响血管炎发生发展过程, 进而在肾活检中表现为不同的病理类型, 患者临床表现复杂多样, 针对个体化治疗有较大获益, 这也为临床治疗提供了新的思路。

基于上述, 中国人群中 STAT4 rs3024877 基因多态性与 AAV 易感性无关, 与肾损害相关病理类型存在关联, 对于临床治疗有一定的指导意义, 但由于本实验样本量较小, 后续需扩大样本量以进行更深入的研究。鉴于 STAT4 在炎症和自身免疫中的不可或缺性, 该基因其他位点或许有望成为 AAV 的有效治疗靶点, 期待更多学者扩大研究人群及样本量, 来阐明发病关键因子, 提高 AAV 诊治水平。

参考文献:

- [1] 陈丽植, 吴靖宜, 文思佳, 等. 抗甲状腺药物致儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎 3 例并文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(3): 177-188.
- [2] MERKEL P A, XIE G, MONACH P A, et al. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(5): 1054-1066.
- [3] GAO W, DONG X, YANG Z, et al. Association between rs7574865 polymorphism in STAT4 gene and rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis[J]. Eur J Intern Med, 2020, 71: 101-103.

(下转第 187 页)

- [11] AL ASHLAWI M, BARGMAN J M, PERL J. Peritoneal dialysis-associated peritonitis: suggestions for management and mistakes to avoid[J]. *Kidney Med*, 2020, 2(4): 467-475.
- [12] SZETO C C, LI P K. Peritoneal dialysis-associated peritonitis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(7): 1100-1105.
- [13] HE P, HE L J, HUANG C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and treatment failure in peritoneal dialysis-associated peritonitis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8(7): 699502.
- [14] LIU S, YANG M, ZHAO Q, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the mortality in peritoneal dialysis patients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2021, 15(3): 206-212.
- [15] DJORDJEVIC D, RONDOVIC G, SURBATOVIC M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia?[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 7(2): 1546-1548.
- [16] 方味味, 刘桂凌, 李庆根, 等. NLR和PLR在腹膜透析相关性感染中的诊断价值探讨[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 15(3): 12-18.
- [17] 吴岳春, 黄庆龙, 杨明榴, 等. NLR与MLR对腹膜透析患者腹腔感染的诊断及预后评估价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(6): 852-856.
- [18] 林蓉宇, 陈文. 外周血NLR, PLR, CRP检测在老年腹膜透析相关性感染诊断中的价值分析[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(6): 734-737.

(2022-09-07 收稿)

(上接第164页)

- [4] GOOD S R, THIEU V T, MATHUR A N, et al. Temporal induction pattern of STAT4 target genes defines potential for Th1 lineage-specific programming[J]. *J Immunol*, 2009, 183(6): 3839-3847.
- [5] LIANG Y, PAN H F, YE D Q. Therapeutic potential of STAT4 in autoimmunity[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(8): 945-960.
- [6] 曹越琦, 薛超, 黎伟, 等. 广西地区人群STAT4 rs10181656基因多态性与原发性抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的关系[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(23): 3690-3693.
- [7] SUNDERKÖTTER C, LAMPRECHT P, MAHR A, et al. Nomenclature of cutaneous vasculitides - German translation of the dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 16(12): 1425-1432.
- [8] BERDEN A E, FERRARIO F, HAGEN E C, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10): 1628-1636.
- [9] ONDA Y, TAKAHAGI K, SHIMIZU M, et al. Multiplex PCR Targeted Amplicon Sequencing (MTA-Seq): simple, flexible, and versatile SNP genotyping by highly multiplexed PCR amplicon sequencing[J]. *Front Plant Sci*, 2018, 9: 201.
- [10] 何佩耕, 薛超, 黎伟, 等. 广西人群自噬相关基因ATG5的单核苷酸多态性与ANCA相关性血管炎的关系[J]. *天津医药*, 2020, 48(6): 504-511.
- [11] TURKSON J. STAT proteins as novel targets for cancer drug discovery[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2004, 8(5): 409-422.
- [12] FRUCHT D M, ARINGER M, GALON J, et al. Stat4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation[J]. *J Immunol*, 2000, 164(9): 4659-4664.
- [13] MEHRPOUYA-BAHRAMI P, MORIARTY A K, DE MELO P, et al. STAT4 is expressed in neutrophils and promotes antimicrobial immunity[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(14): e141326.
- [14] CHITNIST, SALAMA A D, GRUSBY M J, et al. Defining Th1 and Th2 immune responses in a reciprocal cytokine environment *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4260-4265.
- [15] SIGURDSSON S, NORDMARK G, GARNIER S, et al. A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(18): 2868-2876.
- [16] NAMJOU B, SESTAK A L, ARMSTRONG D L, et al. High-density genotyping of STAT4 reveals multiple haplotypic associations with systemic lupus erythematosus in different racial groups[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1085-1095.
- [17] 王丽. mtDNA单倍型M/N及核SNP STAT4rs3821236与湖南汉族女性SLE的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [18] CHEN S Y, CHEN C H, HUANG Y C, et al. Association of STAT4 polymorphisms with susceptibility to primary membranous glomerulonephritis and renal failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(21/22): 1899-1904.
- [19] KESSENBROCK K, KRUMBHOLZ M, Schönermark U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 623-625.
- [20] 张妙妙, 徐鹏程, 胡水怡, 等. 初始血清C反应蛋白与ANCA相关性血管炎肾损害的临床相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(3): 167-172.

(2022-09-23 收稿)