

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01303

## 类风湿关节炎易感基因的全基因组关联分析研究进展

郝峻峰<sup>△</sup>, 魏玉保<sup>△</sup>, 陈蕊雯\*

第二军医大学基础部医学遗传学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种炎症浸润关节及其周围结缔组织的系统性自身免疫疾病,也是一种具有复杂遗传模式的多基因遗传病。环境因素和遗传因素共同影响 RA 的发生、发展。它的易感基因研究给临床的诊断、治疗提供了理论基础。新兴的全基因组关联分析作为寻找易感基因的高通量技术,是发现多基因遗传性疾病包括 RA 易感基因的强大工具。它不仅能够验证已有的易感基因位点,还能够发现新的候选易感位点。近 5 年来,用全基因组关联分析研究易感基因取得了很多新的进展,为探明 RA 的发病机制和治疗 RA 提供了新的契机。本文就近年来全基因组关联分析技术研究 RA 易感基因的进展做一综述。

**[关键词]** 全基因组关联分析;类风湿关节炎;易感基因

**[中图分类号]** R 593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)11-1303-05

### Identifying susceptible genes of rheumatoid arthritis by genome-wide association study: an advance

HAO Jun-feng<sup>△</sup>, WEI Yu-bao<sup>△</sup>, CHEN Rui-wen\*

Department of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** Rheumatoid arthritis (RA), a systemic, inflammatory autoimmune disorder characterized by inflammation of the lining or synovium of the joints, is a complex polygenic disease with a complicated inheritance mode. Both genetic and environmental factors determine the development and progression of RA. Study on susceptible genes of RA provides a theoretic basis for clinical diagnosis and treatment. As a novel high-throughput screening method, genome-wide association study (GWAS) is a powerful approach for mapping susceptible genes of polygenic disease like RA. GWAS can not only verify the well-established susceptible loci, but also identify novel genetic loci candidates. Great improvement has been made in using GWAS to screen for novel genes, which casts new lights on the mechanism and treatment of RA. This review summarizes the progress in using GWAS for screening of RA susceptible genes.

**[KEY WORDS]** genome-wide association study; rheumatoid arthritis; susceptibility gene

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(11):1303-1307]

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种世界上患病率约 1% 的慢性炎症性自身免疫疾病,遗传因素对发病的贡献度超过 60%<sup>[1]</sup>。因此从基因和基因组层面研究 RA 显得十分重要。随着高通量测序技术的进步,RA 易感基因的研究方法也从候选基因关联分析过渡到全基因组关联分析研究(genome-wide association study, GWAS)。GWAS 是一种在全基因组范围内筛查候选基因与某些疾病表型关联度大小的关联性分析方法<sup>[2]</sup>。2002 年产生了首篇 GWAS 研究报道,而后迅速兴起并成熟应用于各种遗传性疾病易感基因的研究当中。GWAS 方法通过研究单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与表型的相关性,可

以将百万级数量的 SNP 多态性情况与特定疾病的队列研究进行结合,从而确定这些 SNP 对多基因遗传病患病情况的影响。它定位出的位点远较传统的基因关联分析精确。首次用到 GWAS 方法的是 2002 年的一项研究,它搜寻了急性心肌梗死相关的 SNP 并对其易感性贡献进行了评述<sup>[2]</sup>。此后用 GWAS 方法研究多基因遗传病易感基因取得了很多进展, Pubmed 中收录的用 GWAS 方法研究多基因遗传病的文章呈指数级增长,从 2004 年的 15 篇增至 2008 年的 198 篇。

候选基因的连锁分析是发现易感基因的有效方法,缺点是定位不够精确(误差超过 10 cM)。因此需要其他方法辅助精确定位,一般采用的方法是位点多态性关联分析<sup>[3]</sup>。SNP

**[收稿日期]** 2009-06-05 **[接受日期]** 2009-09-14

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30471513);军队医学卫生基金(06G067)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30471513) and Military Medicine Health Foundation(06G067)。

**[作者简介]** 郝峻峰,第二军医大学临床医学专业八年制学员, E-mail: ygzhiif@163.com; 魏玉保,硕士生, E-mail: baowny@gmail.com

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors)。

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871055, E-mail: rwchen@smmu.edu.cn

是位点多态性的一种,可以满足精确定位的要求;同时 SNP 是目前已知的最充足的天然遗传标记,人类不同个体和种族的基因组中存在约 3 百万个具有明显差异的 SNP 位点。同时 SNP 高通量的检测与分析技术迅速成熟,数以千计的样本可以在数天内高效地进行基因分型,单次分型的位点通量可达到百万级<sup>[4]</sup>。

关于 RA 遗传机制的研究越来越需要搜寻全基因组,以发现更多的易感基因及其多态性位点。为此可以借助非基于假设(hypothesis-free)的 GWAS 方法——在全基因组中筛查全部位点,用连锁不平衡原理研究 SNP 与发病的关联性;而不必先了解这些 SNP 的编码情况和功能。因此 GWAS 方法逐渐成为绘制 RA 易感基因图谱的最有力、高效的手段<sup>[5]</sup>。

## 1 全基因组关联分析

GWAS 分为基于全基因组和基于特定区域两种方式,前者不加选择地覆盖所有位点,后者只对选定位点的编码区及其附近位点进行研究。全基因组 SNP 的数量估计达到百万级,现有的高通量测序技术已接近这一极限,如在 HapMap Phase II (人类基因组单体型 2 期)中所用的 Affymetrix 500k 基因芯片可以覆盖 65% 的多态性位点<sup>[6]</sup>,包含  $1 \times 10^{12}$  数量级的 SNP 芯片也已经出现。

大样本量、多位点数必然带来极大的成本负担,而减小样本量又会影响统计效力。为平衡这一矛盾,很多研究中心的实验设计都采取样本分级、分层的研究方法:即先以小样本筛选出疑似易感位点,然后以大样本针对这些位点进行验证,排除弱关联,并确证强关联的易感位点。如 2007 年的 The Wellcome Trust Case Control Consortium(WTCCC)的一项研究<sup>[7]</sup>与 Plenge 等<sup>[8]</sup>的 GWAS 研究均采用此策略。WTCCC 这项由 50 多个研究所合作的在英国人群中开展涉及 7 种遗传病的全基因组关联分析研究(2007 年引用率最高的生物医学论文),对 2 000 例患者与 3 000 例正常对照的 50 万余个 SNP 位点进行了测序,发现和证实了 24 个独立 SNP 的位点与这 7 种疾病相关联。这次研究的重要性还在于它提供了 GWAS 研究的质量控制、研究设计以及分析方法的范例,是 GWAS 方法应用于多基因遗传病机制研究的一个里程碑<sup>[7]</sup>。

## 2 GWAS 方法研究 RA 易感基因

下面我们以主要的 RA 的易感基因为主线回顾其研究进程,重点阐述 GWAS 方法在这一进程中所起的重要作用。

2.1 HLA 最先受到关注的是位于 6p21.3 的 HLA(人类白细胞抗原)基因<sup>[9]</sup>。在所有族群中它都与 RA 发病有很强的关联性,并且它对 RA 发病易感性的贡献超过 1/3,其中 HLA-DRB1 基因的关联性最强<sup>[10]</sup>。欧美人群双生子样本中全基因组连锁分析证明了此位点与 RA 相关联<sup>[11]</sup>,而在日本人群中得到了阴性结果<sup>[12]</sup>。此后用更为精确的分型方法将

HLA-DRB1 又分为 5 个亚区,其中 S2、S2P 多态性与 RA 发病有强相关性,S3D 呈弱相关,而 S1、X 无明显相关性<sup>[13]</sup>。Plenge 等<sup>[8]</sup>以北美和瑞典人群为样本的 GWAS 研究确认了 HLA-DRB1 基因中有很多 RA 易感位点( $P < 1 \times 10^{-100}$ )。2007 年 WTCCC 在英国人群中证实了这一结果<sup>[7]</sup>。

2.2 PTPN22 定位于 1p23 的 PTPN22(非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 22)在多种组织中表达并与多种自身免疫疾病相关。PTPN22 基因产物与侵袭性的滑膜炎性反应相关并且可能参与 RA 的关节病变过程。PTPN22 发现于 1997 年,是一种肿瘤抑制因子基因<sup>[14]</sup>。现有的研究还表明,它是除 HLA 外对 RA 发病贡献很大的易感基因。其编码产物之一淋巴特异性蛋白酪氨酸磷酸酶(LYP)在整合 TCR(T 细胞受体)信号通路中起关键作用。这与 LYP 协同抑制 T 细胞激活有关<sup>[14]</sup>。这个位点与 1 型糖尿病相关<sup>[15]</sup>,后来又发现欧美白人此基因与 RA 发病呈强相关,但在亚洲黄种人中无此关联<sup>[16]</sup>。PTPN22 基因与红斑狼疮、骨关节炎、甲状腺功能亢进、克罗恩病、银屑病等自身免疫性疾病都具有相关性<sup>[17]</sup>。2007 年 Plenge 等<sup>[8]</sup>和 WTCCC 的 GWAS 实验<sup>[7]</sup>中证实它与抗 CCP 阳性 RA 发病相关。此外在 9 个新定位的可能与 RA 发病相关的位点中,只有一个位点有强相关,即下面提到 6q23 位点<sup>[7-8]</sup>。

2.3 6q23 位点 6q23 位点与 OLIG3(oligodendrocyte lineage transcription factor 3)和 TNFAIP3(TNF- $\alpha$ -induced protein 3)基因邻近,后者的功能是通过下调核因子 NF- $\kappa$ B 浓度负调控其引起的炎症反应。6q23 变异影响了 TNFAIP3(多重免疫疾病发病相关的负性 toll 样受体相关蛋白)基因产物的表达<sup>[18]</sup>。连锁分析确认了这一基因与 RA 发病相关。GWAS 方法证实了其中一个易感位点(rs10499194,  $P < 0.001$ , GWAS,  $P < 10^{-6}$ );WTCCC 的研究<sup>[7]</sup>发现,间隔 3.8 kb 的另一位点也与 RA 发病有强相关性(rs6920220,  $P = 5 \times 10^{-6}$ )。这一结果在英美白人样本中被 Plenge 等<sup>[8]</sup>的研究确证。后续研究表明这 2 个位点互相独立且都与 RA 易感性相关<sup>[19]</sup>。

2.4 CTLA-4 WTCCC 研究<sup>[7]</sup>的其他几个位点在小规模预实验中出现了不一致的结果,值得一提的是 CTLA-4(细胞毒性淋巴细胞相关性抗原 4)基因<sup>[20]</sup>。目前只在 T 细胞中发现它的表达,它可以减弱 T 细胞的免疫活性。这个基因与 RA 的关联性在亚洲人种和中东人种中远高于欧美白人<sup>[20]</sup>,黄种人中此基因与 RA 的发病关联更强一些<sup>[21]</sup>。

2.5 TRAF1 /C5 9q33-34 位点包含 TRAF1 和 C5 两个基因<sup>[22]</sup>。TRAF1 产物调节 TNF 受体 1、2 的信号转导<sup>[23-25]</sup>,C5 上调 RA 患者关节腔内补体的活化程度<sup>[26-28]</sup>。在欧美白人样本中具有类似结果<sup>[22]</sup>。Plenge 等<sup>[8]</sup>的 GWAS 实验证明 TRAF1 /C5 基因与抗 CCP 阳性 RA 患者的发病有很强的相关性,不过在 WTCCC 的 GWAS 研究中是阴性结果<sup>[7]</sup>。

2.6 STAT4 定位于 2 号染色体上的 STAT4(signal transducer and activator transcription 4 信号转导和转录激活子 4)

基因,在 RA 患者的滑膜腔中过高表达。目前认为此基因产物通过封闭 CD4 阳性 T 细胞表面 IL-12 受体而抑制其免疫效应。研究证明 STAT4 基因与多种自身免疫疾病相关,在韩国人和英国人中已证实它与 RA 的发病相关<sup>[29-30]</sup>。当然 STAT4 的功能还需进一步的阐释,它对 RA 易感性贡献的种群差异也有待进一步的验证<sup>[31-32]</sup>。

2.7 PADI4 位点 位于 1p36.13 的 PADI4 基因编码抗原性蛋白多肽去亚胺基形成瓜氨酸的酶,它与 RA 的发病有一定关联<sup>[33-34]</sup>。在有些人种中发现这个基因在骨髓、血液和关节滑膜处的白细胞中过表达<sup>[35]</sup>。之前的研究<sup>[36-37]</sup>发现组织中会表达多种抗瓜氨酸肽基抗体如抗角蛋白抗体、抗 Sa 抗体、抗核周抗体等。这些抗体可与瓜氨酸残端抗原结合引发炎症反应。PADI4 基因及其抗体的异常表达与 RA 发病有明显关联<sup>[38-39]</sup>,有些 RA 患者会出现骨骼异常侵蚀但此基因在 RA 中具种群特异性<sup>[40-41]</sup>。关节的炎症强度及骨侵蚀程度与 PADI4 抗体滴度存在正相关,这些血清学变化可在发病早期甚至 RA 临床症状出现之前用 ELISA 方法检测出来。

2.8 SLC22A4/A5 SLC22 (Solute carrier family 22) 位于 5q21 的细胞因子基因簇中,这个簇中包含了 IL-3、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、IRF1、CSF2、TCF7 等的编码基因。SLC22 是一种可溶性阳离子载体蛋白基因族;目前发现 SLC22A5 在骨骼肌、心、肾、胎盘中表达<sup>[42]</sup>,其阳离子运载能力比 SLC22A4 略强。药理学研究发现,SLC22A5 在肾中的表达影响机体药代动力学状况<sup>[43]</sup>。连锁不平衡分析揭示 SLC 基因家族部分位点的多态性与自身免疫疾病相关。如 SLC9A3R1 多态性与银屑病易感性相关,SLC22A4 与 RA 易感性相关<sup>[44]</sup>。

### 3 GWAS 研究方法的发展与易感基因研究

以上这些基因是目前公认的对 RA 发生发展贡献较大的易感基因<sup>[45]</sup>,当然其他易感基因位点也具有很大的研究价值。如基于候选基因关联分析和 GWAS 方法所得到的实验结果揭示 T 细胞信号转导通路的相关基因对 RA 的发病具有很强的贡献<sup>[46]</sup>。在新易感基因位点的筛查中,GWAS 方法以其高通量和高效能正在被全世界的遗传学家所采用<sup>[47]</sup>。

测序技术的发展促进了 GWAS 技术的进步,大规模的多种群样本库和疾病表型数据库也在建设之中。贝叶斯算法提供了更好的高通量数据分析方法,为多中心、大样本研究结果的组合分析提供了统计学支持。当这些相关性分析的理论完善之后,弱关联易感基因的检出机率将会增加,更容易界定非显著易感位点的作用。此外异位显性、拟基因型和外显率评价等也为 GWAS 在 RA 临床应用中起到桥梁作用<sup>[47]</sup>。

经典遗传学方法是鉴定孟德尔式遗传性疾病的重要方法,但用于鉴定复杂性状疾病的易感基因就受到了限制。近年来,全基因组关联分析在鉴定多基因遗传病如糖尿病、炎症性肠病、类风湿关节炎和癌症等的易感基因中发挥越来越重要的作用。新发现或确认的基因靶点在药物研发,疾病分

型等方面具有很好的应用前景。固然不同种族 SNP 总数和构成上存在一定的差异<sup>[48]</sup>,基于 SNPs 研究的国际单倍型图谱计划将确定对人类健康与疾病以及对药物和环境的反应有显著影响的相关基因。如在高淀粉饮食习惯的日本人中,淀粉消化相关基因的拷贝数要明显多于游牧民族的。同样在自闭症患儿和正常儿童以及两者父母的基因组中,也能够找到特定基因拷贝数的差异。

### 4 展望

GWAS 方法筛选出足够的基因靶点后可制成检测用的芯片,用特定的多态性位点组合来确定疾病亚型。从而可以在分子水平对患者分型。在 RA 中,特定位点的多态性差异引起不同时期的炎症反应和骨质破坏。对于未分化的结缔组织病可以估计其分化方向,指导预防用药(如生物靶向治疗)来控制病变,也可协同检验科的生化检查监测病情的发展。通过综合众多易感位点进行遗传筛查,可筛选出高危人群并给予预防干预;以“治未病”的理念来防治多基因遗传病。最终有可能从根本上阻止疾病的发生、发展或者更大程度地提高患者的生活质量。此外 GWAS 在个性化医疗方面和生物靶向药物研发中的作用也将日益突出。

某一位点的多态性往往影响其邻近位点基因的表达,特别是当基因在基因组内以单拷贝形式存在或基因产物在代谢途径中起重要作用时。这些变异后可影响信号通路进而影响疾病外在生化性状的基因位点尤其值得关注。因此以 GWAS 为先导的医学分子遗传学与临床应用学科的交叉具有光明的前景<sup>[47]</sup>。

RA 的发病机制还未完全阐明,而 RA 的早期诊断、精确分型和个性化、靶向治疗等需求极为迫切。样本分层数据库及测序技术进步促进了多中心、多种群的 GWAS 研究结果的整合和比较。这些研究结果为描绘 RA 易感基因图谱提供了愈来愈多的帮助。这将为深入探索 RA 的发病机制、推动 RA 诊治方法的进步起到重要作用。Kazuhiko 等<sup>[49]</sup>设想,随着人类全基因组图谱精细度的提高和大样本 GWAS 研究的增多,我们不仅能绘制出 RA 易感基因图谱,上面还可标示出各种易感基因分型者的患病风险。更进一步,除了注明这些易感基因对疾病易感性贡献外还可以标示出疾病相关的信号通路,各病程的生化指标与临界值,针对相关信号通路上各靶点的有效药物,患者的生活方式指南和非药物治疗方法等等。

### [参考文献]

- [1] Silman A J, MacGregor A J, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study[J]. *Br J Rheumatol*, 1993, 32:903-907.
- [2] Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction[J]. *Nat*

- Genet, 2002, 32: 650-654.
- [3] Wang W Y, Barratt B J, Clayton D G, Todd J A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6: 109-118.
- [4] Frazer K A, Ballinger D G, Cox D R, Hinds D A, Stuve L L, Gibbs R A, Belmont, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs[J]. *Nature*, 2007, 449: 851-861.
- [5] Weiss K M, Terwilliger J D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs[J]? *Nat Genet*, 2000, 26: 151-157.
- [6] Klein R J, Zeiss C, Chew E Y, Tsai J Y, Sackler R S, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration[J]. *Science*, 2005, 308: 385-389.
- [7] The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3 000 shared controls[J]. *Nature*, 2007, 447: 661-678.
- [8] Plenge R M, Seielstad M, Padyukov L, Lee A T, Remmers E F, Ding B, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis: a genome-wide study[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1199-1209.
- [9] Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Invest*, 1976, 57: 1148-1157.
- [10] Newton J L, Harney S M, Wordworth B P, Brown M A. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis[J]. *Genes Immun*, 2004, 5: 151-157.
- [11] Jawaheer D, Seldin M F, Amos C I, Chen W V, Shigeta R, Etzell C, et al. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multi-case families[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 906-916.
- [12] van der Helm-van A H, Huizinga T W, Schreuder G M, Breedveld F C, de Vries R R, Toes R E. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2637-2644.
- [13] Barnette T, Constantin A, Cantagrel A, Cambon-Thomsen A, Gourraud P A. New classification of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis susceptibility: a combined analysis of worldwide samples[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10: 26.
- [14] Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang S I, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275: 1943-1947.
- [15] Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Ros-tamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2004, 36: 337-338.
- [16] Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, et al. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations[J]. *Am J Med Genet*, 2006, 140: 586-593.
- [17] Carlton V E, Hu X, Chokkalingam A P, Schrodri S J, Brandon R, Alexander H C, et al. PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 77: 567-581.
- [18] Herbert A, Gerry N P, McQueen M B, Heid I M, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity[J]. *Science*, 2006, 312: 279-283.
- [19] Plenge R M, Cotsapas C, Davies L, Price A L, de Bakker P I, Maller J, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Genet*, 2005, 39: 1477-1482.
- [20] Han S, Li Y, Mao Y, Xie Y. Meta-analysis of the association of CTLA-4 exon-1 +49A/G polymorphism with rheumatoid arthritis[J]. *Hum Genet*, 2005, 118: 123-132.
- [21] Sansom D M, Walker L S. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology[J]. *Immunol Rev*, 2006, 212: 131-148.
- [22] Kurreeman F A, Padyukov L, Marques R B, Schrodri S J, Seddig-hzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis[J]. *PLoS Med*, 2007, 4: 278.
- [23] Weinblatt M E, Kremer J M, Bankhurst A D, Bulpitt K J, Fleischmann R M, Fox R I, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 253-259.
- [24] Tsitsikov E N, Laouini Dunn I F, Sannikova, T Y, Davidson L, Alt F W, Geha R S. TRAF1 is a negative regulator of TNF signaling enhanced TNF signaling in TRAF1-deficient mice[J]. *Immunity*, 2001, 15: 647-657.
- [25] Bradley J R, Pober J S. Tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs) [J]. *Oncogene*, 2001, 20: 6482-6491.
- [26] Wang Y, Kristan J, Hao L, Lenkoski C S, Shen Y, Matis L A. A role for complement in antibody-mediated inflammation: C5-deficient DBA/1 mice are resistant to collagen-induced arthritis[J]. *J Immunol*, 2000, 164: 4340-4347.
- [27] Wang Y, Rollins S A, Madri J A, Matis L A. Anti-C5 monoclonal antibody therapy prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 8955-8959.
- [28] Ji H, Ohmura K, Mahmood U, Lee D M, Hofhuis F M, Boackle S A, et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players[J]. *Immunity*, 2002, 16: 157-168.
- [29] Lee H S, Remmers E F, Le J M, Kastner D L, Bae S C, Gregersen P K. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in the Korean population[J]. *Mol Med*, 2007, 13: 455-460.
- [30] Remmers E F, Plenge R M, Lee A T, Graham R R, Hom G, Behrens T W, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 977-986.
- [31] Barton A, Thomson W, Ke X, Eyre S, Hinks A, Bowes J, et al. Re-evaluation of putative rheumatoid arthritis susceptibility genes in the post-genome wide association study era and hypothesis of a key pathway underlying susceptibility[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17: 2274-2279.
- [32] Becskei A, Grusby M J. Contribution of IL-12R mediated feedback loop to Th1 cell differentiation[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581:

- 5199-5206.
- [33] Barton A, Bowes J, Eyre S, Spreckley K, Hinks A, John S, et al. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 50: 1117-1121.
- [34] Kuwahara M, Ikari K, Nakamura T, Momohara S, Saito S, Hara M, et al. Independent confirmation of the association between PADI4 and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: S353.
- [35] Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiro S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis [J]. *Nat Genet*, 2003, 34: 395-402.
- [36] Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Vincent C, Salama G, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies" auto-antibodies specific for rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Invest*, 1993, 93: 1387-1393.
- [37] Girbal-Neuhauser E, Durieux J J, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin auto-antibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues [J]. *J Immunol*, 1999, 162: 585-594.
- [38] Schellekens G A, de Jong B A, van den Hoogen F H, van de Putte L B, van Venrooij W J. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific auto-antibodies [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101: 273-281.
- [39] Schellekens G A, Visser H, de Jong B A, van den Hoogen F H, Hazes J M, Breedveld F C, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 155-163.
- [40] Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong B A, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 48: 2741-2749.
- [41] Vossenaar E R, Zendman A J, van Venrooij W J, Pruijn G J. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease [J]. *Bio-essays*, 2003, 25: 1106-1118.
- [42] Tamai I, Ohashi R, Nezu J I, Sai Y, Kobayashi D, Oku A, et al. Molecular and functional characterization of organic cation/carnitine transporter family in mice [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 40064-40072.
- [43] Peltekova V D, Wintle R F, Rubin L A, Amos C I, Huang Q, Gu X, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease [J]. *Nat Genet*, 2004, 36: 471-475.
- [44] Yamamoto K, Yamada R. Lessons from a genome-wide association study of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1250-1251.
- [45] Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility [J]. *Rheumatology*, 2008, 47: 399-402.
- [46] Pratt A G, Isaacs J D, Matthey D L. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 23: 37-48.
- [47] Kingsmore S F, Lindquist I E, Mudge J, Gessler D D, Beavis W D. Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 221-230.
- [48] Barrett J C, Cardon L R. Evaluating coverage of genome-wide association studies [J]. *Nat Genet*, 2006, 38: 660.
- [49] Kazuhiko Y, Ryo Y. Lessons from a Genome-wide Association Study of Rheumatoid Arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 12.

[本文编辑] 尹 茶

## • 书 讯 •

## 《神经系统疾病治疗学》已出版

本书由赵瑛、徐运、丁素菊主编, ISBN: 9787810609562, 大 16 开本, 精装, 定价: 85.00 元。

本书全面地阐述了神经系统疾病的治疗, 包括预防治疗、治疗学方法、最新新展、治疗指南(包括欧美各国和中国)等, 对不同学科、不同领域及不同层次的专科医师均有一定的参考作用和帮助。

本书由第二军医大学出版社发行科发行, 全国各大书店均有销售。

通讯地址: 上海市翔殷路 800 号, 邮编: 200433

邮购电话: 021-65344595, 65493093

<http://www.smmup.com>