

HLA-DQB1 基因多态性与结核病 易感性关系的 meta 分析

王亮, 费丽萍, 杨凯旋, 张莹, 韩松

沈阳医学院公共卫生学院流行病学教研室, 辽宁 沈阳 110034

摘要: 目的 基于 meta 分析的方法评估 HLA-DQB1 等位基因与结核病发病之间的关系。方法 检索 PubMed、mbase、Cochrane library、中国知网、万方和维普数据库中, 对所有 HLA-DQB1 等位基因和结核病发病风险的相关文献进行数据提取和质量评价, 利用 REVMAN 5.0 以及 Stata 13.1 进行等位基因与发病风险关系的 meta 分析。结果 共纳入 18 篇相关文献, 涉及 1 674 名病例组结核病患者和 1 906 名对照人群, meta 分析结果表明 HLA-DQB1 * 0601、HLA-DQB1 * 0609 与结核病发病风险相关。结论 特定的 HLA-DQB1 等位基因可能成为预测结核病发病风险的易感标志物。

关键词: 结核病; HLA-DQB1; 等位基因; meta 分析

中图分类号: R521 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)06-0641-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.06.001

Relationship between human leukocyte antigen DQB1 gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis

WANG Liang, FEI Li-ping, YANG Kai-xuan, ZHANG Ying, HAN Song

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110034, China

Corresponding authors: HAN Song, E-mail: hansong@symc.edu.cn; ZHANG Ying, E-mail: zhangyingsymc@126.com

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship between human leukocyte antigen DQB1 (HLA-DQB1) allele and tuberculosis incidence based on a meta-analysis. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane library, Ciki, WanFang and VIP databases were searched for literatures related to alleles of HLA-DQB1 and risk of onset of tuberculosis, and then data extraction and quality evaluation were conducted. REVMAN5.0 and Stata13.1 software packages were used for the meta-analysis of relationship between alleles of HLA-DQB1 and risk of onset of tuberculosis. **Results** A total of 18 related literatures were included in this study, involving 1,674 tuberculosis patients in the case group and 1,906 controls in the control group. The results of the meta-analysis revealed that HLA-DQB1 * 0601, HLA-DQB1 * 0609 were correlated with the risk of onset of tuberculosis. **Conclusion** Specific HLA-DQB1 allele may be a susceptibility marker to predict the risk of onset of tuberculosis.

Key words: tuberculosis; human leukocyte antigen DQB1; allele; meta-analysis

结核病是由结核杆菌入侵引起的慢性传染病, 可累及全身各器官。同时, 结核病的发生与诸多因素如社会^[1]、环境^[2]及遗传^[3]等因素相关。而其中机体免疫功能尤其是细胞免疫在结核分枝杆菌入侵机体的过程中发挥着重要作用^[4], 会影响结核易感性, 增加患病风险。人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen,

基金项目: 国家自然科学基金 (71503175); 辽宁省高校创新人才项目 (LR2016012); 辽宁省科技厅重点研发项目 (2019JH810300052); 沈阳医学院硕士研究生科研创新基金项目 (Y2019050y)

作者简介: 王亮 (1994-), 男, 硕士在读, 主要从事分子流行病学工作。

通信作者: 韩松, E-mail: hansong@symc.edu.cn; 张莹, E-mail: zhangyingsymc@126.com。

HLA) 基因复合体^[5]具有高度多态性, 是最复杂的基因复合体, 其作用主要表现为调控细胞免疫。所以, HLA 基因多态性与结核发病的关联性研究也成为了国内外研究的热点。但在诸多研究中, 结果存在差异甚至存在一些矛盾, 且 HLA 等位基因频率分布与区域、种族存在一定关联^[6]。所以本文将通过系统综述和 meta 分析的方法对人类白细胞抗原 HLA-DQB1 的 18 个等位基因与结核病之间关联性进行研究。

1 资料与方法

1.1 检索策略 本次研究以“人类白细胞抗原”、“肺结核”、“基因多态性”或“human leukocyte antigen”、“tuberculosis”、“polymorphism”为关键词, 在 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网 (CIKI)、万方数据

库(WanFang)和维普数据库(VIP)中检索截至到 2018 年 6 月 1 日,所有研究中包括关于 HLA-DQB1 和结核病的相关文献。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1) 文章是分析 HLA-DQB1 基因多态性和结核病发病风险之间关系的研究;(2) 可提取文献中原始数据,或可计算出比值比(OR 值)和 95%置信区间(95%CI)。排除标准:(1) 综述、病例报告、述评、动物实验等研究;(2) 实验数据重复发表且较为不完整的研究;(3) 非中文或英文文献。

1.3 数据提取 由两个人独立阅读所检索的文献,选择与研究目的符合的文献进行研究数据的提取。提取内容包括以下内容:第一作者姓名;出版时间;样本量大小;研究类型;样本的国家及种族;对照组的来源;HWE 平衡检验结果;所研究的基因型;基因分型的检测方法等信息。

1.4 文献质量评价 使用纽卡斯尔渥太华量表对纳入研究的文献进行质量评估。该量表从实验目标样本的选择,病例组与对照组的可比性以及暴露的情况、患病指标的选取等方面对文献质量进行评估,得分范围从 1 分到 9 分,评分结果大于 6 分的为高质量文献。整个文献质量评价过程中由两名调查员同时独自进行,如果存在争议,则由第三人再进行评价。

1.5 统计分析 本文使用 REVMAN 5.0 进行统计分析。运用 I^2 值评定各研究之间的异质性,当 $I^2 < 50\%$ 则认为不存在异质性或者异质性较小,选择固定效应模型;当 $I^2 > 50\%$ 则认为存在显著异质性,则选择随机

效应模型。合并的效应量为 OR 及其 95%的置信区间,计算 P 值 <0.05 时认为差异有统计学意义,在研究中并附以森林图。利用 Stata 13.1 软件进行 Begger's 检验判定是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征 本次研究中,由两名调查员采用初筛文献共计 218 篇,排除重复文献 24 篇,排除综述、病例报告、述评、动物实验等文 128 篇,共剩余 65 篇,其中 43 篇内容与结核患者 HLA-DQB1 基因多态性无关、4 篇无法获得研究相应数据,最终本研究中共纳入 18 篇相关文献(见图 1)。研究中实验方法均为病例对照研究,共包括病例组 1 907 名结核病患者和 2 357 名对照人群。实验研究中的人群包括亚洲、非洲、美洲、欧洲。病例组结核患者均来自于医院人群,对照组中有 8 个研究是来自医院人群,其余均为社区人群,见表 1。

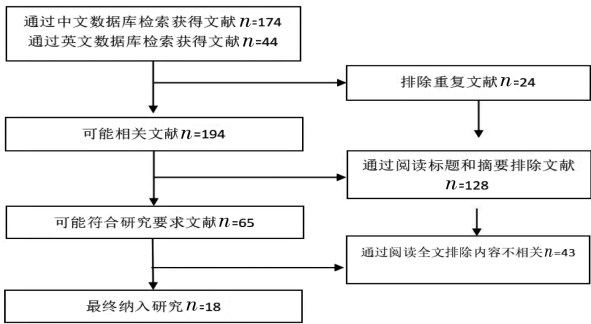


图 1 纳入文献流程图

表 1 纳入文献基本特征

第一作者	年份	国家	所属大洲	病例组来源	对照组来源	病例组样本量	对照组样本量	H-W 检验	基因分型方法	Newcastle-Ottawa Scale (纽卡斯尔-渥太华量表) 评分
赵雁林 ^[7]	2001	中国	亚洲	医院人群	医院人群	123	46	未提及	PCR-SSP	5
宿盟 ^[8]	2009	中国	亚洲	医院人群	医院人群	36	100	未提及	PCR-SSP	5
吴江东 ^[9]	2016	中国(汉族)	亚洲	医院人群	社区人群	184	192	是	PCR-SBT	8
		中国(哈萨克族)	亚洲	医院人群	社区人群	90	180	是	PCR-SBT	7
王喜 ^[10]	2011	中国(维吾尔族)	亚洲	医院人群	社区人群	226	231	未提及	PCR-SSP	7
吴芳 ^[11]	2014	中国(哈萨克族)	亚洲	医院人群	社区人群	231	230	未提及	PCR-SSP	7
Wamala, ^[12]	2016	乌干达	非洲	医院人群	社区人群	43	42	未提及	PCR-SSP	6
Vejbaesya ^[13]	2002	泰国	亚洲	医院人群	社区人群	82	160	未提及	PCR-SSP	7
Teran-Escandon ^[14]	1999	墨西哥	美洲	医院人群	社区人群	50	95	未提及	PCR-SSP	6
Sanjeevi, ^[15]	1992	印度	亚洲	医院人群	社区人群	38	36	未提及	PCR-RFLP	4
Ravikumar ^[16]	1999	印度	亚洲	医院人群	社区人群	116	85	未提及	PCR-SSP	6
Mehra ^[17]	1991	印度	亚洲	医院人群	社区人群	16	16	未提及	PCR-SSP	5
Lombard ^[18]	2006	南非	非洲	医院人群	医院人群	95	117	未提及	PCR-SSP	6
LeBlanc ^[19]	2000	美国	美洲	医院人群	医院人群	187	187	未提及	PCR-SSP	6
Kuranov, ^[20]	2014	哈萨克斯坦	亚洲	医院人群	医院人群	76	157	未提及	PCR-SBT	7
Kim ^[21]	2005	韩国	亚洲	医院人群	社区人群	79	160	未提及	PCR-SSP	7
Goldfeld, ^[22]	1998	柬埔寨	亚洲	医院人群	医院人群	156	98	未提及	PCR-RFLP	5
Dubaniewicz ^[23]	2005	波兰	欧洲	医院人群	医院人群	38	125	是	PCR-SSP	5
Amirzargar ^[24]	2004	伊朗	亚洲	医院人群	医院人群	41	100	未提及	PCR-SSP	5

2.2 meta 分析结果 对文献中所涉及的基因多态性(研究中包含三篇以上)的等位基因进行分析,最后共对 18 个基因进行了合并分析,各个等位基因的分析结果,见表 2。其中研究中显示 HLA-DQB1 * 0601 和

HLA-DQB1 * 0609 是结核的易患基因(见图 2、图 3)。

表 2 结核 HLA-DQB1 基因多态性关系的 meta 分析结果

等位基因	文献数量	病例组		对照组		合并效应量			异质性检验		选用模型
		发生数	总数	发生数	总数	OR(95%CI)	Z 值	P 值	χ^2 值	P 值	
DQB0201	15	517	1 626	533	2 067	1.06(0.69~1.64)	0.27	0.79	88.61	<0.00001	R
DQB0501	15	321	1 631	397	2 072	1.11(0.87~1.42)	0.87	0.38	24.35	0.04	R
DQB0502	14	189	1 564	199	1 947	1.21(0.84~1.75)	1.03	0.3	27.44	0.01	R
DQB0601	14	272	1 619	231	1 952	1.56(1.06~2.30)	2.28	0.02	38.73	0.00002	R
DQB0301	13	348	1 168	456	1 582	1.17(0.73~1.88)	0.64	0.52	73.88	<0.000001	R
DQB0302	13	166	1 221	216	1 658	1.06(0.55~2.04)	0.16	0.87	66.74	<0.000001	R
DQB0303	13	201	1 495	223	1 790	1.28(0.89~1.85)	1.32	0.19	26.96	0.008	R
DQB0602	13	236	1 468	269	1 844	1.12(0.85~1.47)	0.81	0.42	20.49	0.06	F
DQB0503	12	112	1 467	98	1 772	1.69(0.98~2.92)	1.89	0.06	25.76	0.007	R
DQB0402	11	100	1 352	84	1 706	1.52(0.69~3.35)	1.03	0.3	40.8	<0.0001	R
DQB0603	10	93	1 036	107	1 381	1.05(0.69~1.60)	0.24	0.81	12.07	0.21	F
DQB0401	9	95	1 125	114	1 495	1.01(0.75~1.35)	0.05	0.96	6.52	0.59	F
DQB0604	9	95	1 201	97	1 396	1.20(0.88~1.63)	1.16	0.25	2.52	0.96	F
DQB0202	6	60	623	81	912	1.05(0.73~1.51)	0.25	0.8	7.24	0.2	F
DQB0304	5	21	781	17	928	1.37(0.71~2.66)	0.94	0.35	2.33	0.51	F
DQB0504	5	23	767	28	905	0.91(0.51~1.62)	0.32	0.75	3.56	0.47	F
DQB04	4	40	410	49	361	0.66(0.39~1.12)	1.55	0.12	6.37	0.1	F
DQB0609	4	21	403	12	627	3.66(1.75~7.64)	3.46	0.0005	1.73	0.63	F

表 3 全部研究结果敏感性分析结果图

等位基因	调整前			调整后	
	OR 值	95%CI		OR 值	95%CI
DQB1 * 0201	1.06	0.69~1.64		0.92	0.62~1.36
DQB1 * 0501	1.11	0.87~1.42		1.17	0.96~1.44
DQB1 * 0502	1.21	0.84~1.75		1.32	0.90~1.93
DQB1 * 0601	1.56	1.06~2.30		1.36	0.99~1.86
DQB1 * 0301	1.17	0.73~1.88		0.97	0.67~1.41
DQB1 * 0302	1.06	0.55~2.04		0.85	0.55~1.31
DQB1 * 0303	1.28	0.89~1.85		1.43	1.02~2.02
DQB1 * 0602	1.12	0.85~1.47		1	0.82~1.23
DQB1 * 0503	1.69	0.98~2.92		1.44	0.87~2.40
DQB1 * 0402	1.52	0.69~3.35		1.02	0.72~1.44
DQB1 * 0603	1.05	0.69~1.60		0.9	0.59~1.39
DQB1 * 0401	1.01	0.75~1.35		1.08	0.77~1.51
DQB1 * 0604	1.2	0.88~1.63		1.15	0.83~1.60
DQB1 * 0202	1.05	0.73~1.51		1.15	0.77~1.70
DQB1 * 0304	1.37	0.71~2.66		1.51	0.76~2.97
DQB1 * 0504	0.91	0.51~1.62		1.16	0.38~3.56
DQB1 * 04	0.68	0.31~1.50		0.47	0.26~0.86
DQB1 * 0609	3.66	1.75~7.64		2.08	0.58~7.52

图 2 HLA-DQB1 * 0601 等位基因频率与肺结核易感性关系的森林图

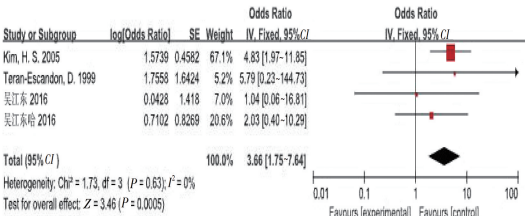


图 3 HLA-DQB1 * 0609 等位基因频率与肺结核易感性关系的森林图

2.3 敏感性分析和发表偏倚评价 研究对合并不同等位基因涉及的相关文献中质量较差文献剔除后进行 meta 分析,结果显示合并指标结果未发生大的变化,表明本次 meta 分析得出的结果较为稳定,见表 3。利用 Stata 13.1 通过漏斗图和 Begger's 检验对研究中对结核病发病有意义的 HLA-DQB1 * 0601 和 HLA-DQB1 * 0609 基因进行发表偏倚的检验。HLA-DQB1 * 0601Begger's 检验 $P = 0.584$, HLA-DQB1 * 0609Begger's 检验 $P = 0.734$,均大于 0.05,且漏斗图相对对称,未见发表偏倚,见图 4、图 5。

图 4 HLA-DQB1 * 0601 等位基因频率与肺结核易感性关系漏斗图

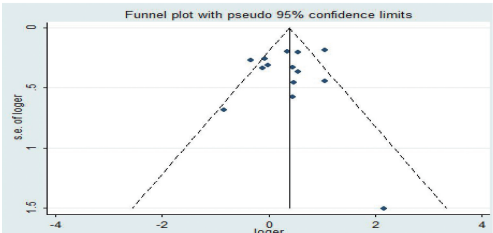
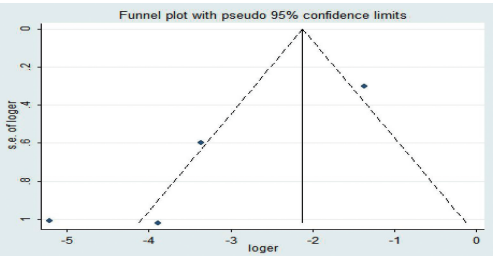


图 5 HLA-DQB1 * 0609 等位基因频率与肺结核易感性关系漏斗图



3 讨论

研究结果显示 HLA-DQB1 * 0601、HLA-DQB1 * 0609 与人群结核病的发病相关。MHC-II 类分子具有识别和呈递外源性抗原的功能,识别 CD4⁺受体抗原与之结合。只有当与免疫细胞结合,才能发挥增强免疫应答启动和效应的功能^[25]。结核病的发病与 Th1 细胞因子和 Th2 细胞因子的稳定和动态平衡相关。而 Th1 细胞因子和 Th2 细胞因子是同属于 CD4⁺T 细胞亚群^[26]。所以,结核病的发生、发展与 MHC-II 类分子有着巨大的相关意义。Li 等^[27]进行的一项 meta 分析中,其中包括 12 项研究,来对 HLA-DQB1 等位基因与结核病发病之间关系进行在不同种族中进行分析评估,最终认为 HLA-DQB1 * 0601 等位基因是结核病发病的危险因素。通过本次 meta 分析结果发现 HLA-DQB1 * 0609 等位基因同时也是结核病发病的危险因素。

为了获得更可靠的结论,本研究取了更多的证据来对 HLA-DQB1 基因和结核病之间的关系进行研究,纳入了世界范围内的 18 项研究,总共包括 1 907 名病例组样本和 2 307 名对照组样本,通过增加样本量来确保研究结果的可靠性。同时,一些动物实验也进一步证明本次研究的结论在致病机制上是正确的^[28]。该研究显示所研究基因会对小鼠识别结合 Th1 分子产生作用,作用于巨噬细胞及 CD4⁺T 细胞,从而影响机体对结核分枝杆菌的识别、吞噬作用,改变机体免疫原性。

但本研究仍存在一些不足:不可控制的偏移、混杂因素和所纳入研究的异质性可能会对结果产生一些影响,包括在纳入标准中对语言的限制(纳入了中文和英文文献),缺少对于其他语种的研究,还有不可避免的发表偏移,比如个体因素的差异,实验条件和环境的不同均可能对研究结果产生影响。其次对于一些等位基因只有较少的实验对其进行研究,较小样本量会减小所检验的等位基因与结核病发病之间的统计学差异的能力,需要更多的样本量来确认本次研究结果。

综上所述,本次 meta 分析结果显示,DQB1 * 0601 和 DQB1 * 0609 等位基因与结核病的发病密切相关,可能是人群结核病发病的易感基因,但为了进一步全面的评价 HLA-DQB1 等位基因和结核病之间的关系,需要进行更大的样本量的人群研究和更完整的实验设计来加以验证。

参考文献

- [1] 陈其琛, 刘国标, 李笑颜, 等. 广州市越秀区 2013—2017 年本地居民肺结核流行特征 [J]. 实用预防医学, 2019, 26(9): 1121-1125.
- [2] Kurmi OP, Sadhrac S, Ayres JG, et al. Tuberculosis risk from exposure to solid fuel smoke: a systematic review and meta-analysis [J]. J Epidemiol Commun H, 2014, 68(12): 1112-1118.

- [3] 刘婷, 向延根, 范任华, 等. 肺结核病人细胞因子的研究进展 [J]. 实用预防医学, 2016, 23(7): 894-897.
- [4] Ma MJ, Xie LP, Wu SC, et al. Toll-like receptors, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 gene polymorphisms in risk of pulmonary tuberculosis and disease severity [J]. Human Immunol, 2010, 71(10): 1005-1010.
- [5] Akgunes A, Coban AY, Durupinar B. Human leucocyte antigens and cytokine gene polymorphisms and tuberculosis [J]. Indian J Med Microbiol, 2011, 29(1): 28-32.
- [6] Spinola H, Middleton D, Brehm A. HLA genes in Portugal inferred from sequence-based typing: in the crossroad between Europe and Africa [J]. Tissue Antigens, 2005, 66(1): 26-36.
- [7] 赵雁林, 端木宏谨, 宋长兴. 人类白细胞抗原-DRB1 和 DQB1 基因与肺结核合并糖尿病的相关性分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 47(2): 10-14.
- [8] 宿罡. Eales 病与人类白细胞抗原基因多态性和结核感染的相关研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2009.
- [9] 吴江东. 新疆汉族与哈萨克族 HLA-DRB1、DQB1、DPB1 等位基因频率与结核病相关性研究及新基因的发现 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [10] 王喜, 任玲君, 李秀玲, 等. 新疆维吾尔族人群 HLA-DR、DQ 基因多态性与结核病易感性的研究 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(4): 197-203.
- [11] Wu F, Zhang W, Zhang L, et al. NRAMP1, VDR, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 gene polymorphisms in susceptibility to tuberculosis among the Chinese Kazakh population: a case-control study [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 484535.
- [12] Wamala D, Buteme HK, Kirimunda S, et al. Association between human leukocyte antigen class II and pulmonary tuberculosis due to mycobacterium tuberculosis in Uganda [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 23.
- [13] Vejbaesya S, Chierakul N, Luangtrakool K, et al. Associations of HLA class II alleles with pulmonary tuberculosis in Thais [J]. Eur J Immunogenet, 2002, 29(5): 431-434.
- [14] Teran-Escandon D, Teran-Ortiz L, Camarena-Olvera A, et al. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients [J]. Chest, 1999, 115(2): 428-433.
- [15] Sanjeevi CB, Narayanan PR, Prabakar R, et al. No association or linkage with HLA-DR or -DQ genes in south Indians with pulmonary tuberculosis [J]. Tuber Lung Dis, 1992, 73(5): 280-284.
- [16] Ravikumar M, Dheenadhyalan V, Rajaram K, et al. Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India [J]. Tuber Lung Dis, 1999, 79(5): 309-317.
- [17] Mehra NK, Verduijn W, Taneja V, et al. Analysis of HLA-DR2-associated polymorphisms by oligonucleotide hybridization in an Asian Indian population [J]. Hum Immunol, 1991, 32(4): 246-253.
- [18] Lombard Z, Dalton DL, Venter PA, et al. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa [J]. Hum Immunol, 2006, 67(8): 643-654.
- [19] Leblanc SB, Naik EG, Jacobson L, et al. Association of DRB1 * 1501

基于 GIS 的内蒙古自治区肺结核时空分布特征分析

徐丽娟,郎胜利,范景庆,高雨龙

内蒙古自治区综合疾病预防控制中心,内蒙古 呼和浩特 010031

摘要: **目的** 探究 2014—2018 年内蒙古自治区(内蒙古)活动性和痰标本涂片阳性(涂阳)肺结核发病的时空分布特征,为其防控提供依据。**方法** 应用 ArcGIS 10.2 软件,对内蒙古肺结核年均报告发病率(发病率)资料进行地图可视化、三维趋势分析、空间自相关分析、高/低聚类分析、“热点”分析。**结果** 活动性和涂阳肺结核高发主要位于东部呼伦贝尔市。三维趋势分析显示:活动性和涂阳肺结核发病率均呈现由北向南逐渐升高,由东向西呈现中间低两边高的 U 形趋势。全局空间自相关分析显示:活动性肺结核($Moran's I=0.099, Z=3.98, P<0.001$)和涂阳肺结核($Moran's I=0.148, Z=2.61, P=0.009$)发病在整体上均呈空间聚集性。高/低聚类分析显示:活动性肺结核($G=0.104, Z=-2.614, P=0.009$)是低值区域聚类,涂阳肺结核($G=0.048, Z=1.779, P=0.075$)是高值区域聚类。热点分析显示:活动性肺结核发病“热点”区域主要位于东部呼伦贝尔市、赤峰市和兴安盟;涂阳肺结核发病“热点”主要位于东部呼伦贝尔市、赤峰市、兴安盟和中部锡林郭勒盟。**结论** 2014—2018 年内蒙古活动性和涂阳肺结核发病整体上呈现空间聚集性,东部地区为重点防控地区。

关键词: 肺结核;地理信息系统;空间自相关分析;热点分析

中图分类号:R521 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2020)06-0645-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.06.002

Temporal and spatial distribution characteristics of pulmonary tuberculosis in Inner Mongolia Autonomous Region based on geographic information system

XU Li-juan, LANG Sheng-li, FAN Jing-qing, GAO Yu-long

Inner Mongolia Autonomous Region Comprehensive Center for Disease Control and Prevention, Hohhot, Inner Mongolia 010031, China

Corresponding author: GAO Yu-long, E-mail: xuweihui1982@sina.com

Abstract: **Objective** To explore the spatial and temporal distribution characteristics of active pulmonary tuberculosis (PTB) and sputum smear-positive (SS+) PTB in Inner Mongolia Autonomous Region (briefly as Inner Mongolia) from 2014 to 2018, and to provide a basis for PTB prevention and control. **Methods** ArcGIS 10.2 software was used to perform cartographic visualization, three-dimensional trend analysis, spatial autocorrelation analysis, high/low clustering analysis and hotspot analysis of data regarding the annual average reported incidence rate (briefly as incidence rate) of PTB in Inner Mongolia. **Results** Cartographic visualization showed that geographical areas with high incidence of active PTB and SS+ PTB were east Hulun Buir. Three-

作者简介:徐丽娟(1982-),女,内蒙古赤峰市人,硕士,主治医师,研究方向:结核病预防与控制。

通信作者:高雨龙,E-mail: xuweihui1982@sina.com。

- with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in North American AIDS patients [J]. Tissue Antigens, 2000, 55(1):17-23.
- [20] Kuranov AB, Kozhamkulov UA, Vavilov MN, et al. HLA-class II alleles in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in Kazakhstan [J]. Tissue Antigens, 2014, 83(2):106-112.
- [21] Kim HS, Park MH, Song EY, et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease recurrence [J]. Hum Immunol, 2005, 66(10):1074-1081.
- [22] Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis [J]. JAMA, 1998, 279(3):226-228.
- [23] Dubaniewicz A, Moszkowska G, Szczerkowska Z. Frequency of DRB1-DQB1 two-locus haplotypes in tuberculosis: preliminary report [J]. Tuberculosis (Edinb), 2005, 85(4):259-267.
- [24] Amirzargar AA, Yalda A, Hajabolbaghi M, et al. The association of HLA-DRB, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2004, 8(8):1017-1021.
- [25] Cai SJ, Su G, Li H, et al. Profiling of human leukocyte antigens in Eales disease and tuberculosis [J]. Int Ophthalmol, 2013, 33(5):475-479.
- [26] 任福贵. 结核病发病机制及诊断的研究进展 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14(24):58-60.
- [27] Li CP, Zhuo 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.
- [28] Yi Z, Li J, Gao K, et al. Identification of differentially expressed long non-coding RNAs in CD4⁺ T cells response to latent tuberculosis infection [J]. J Infect, 2014, 69(6):558-568.

收稿日期:2019-12-29