DOI:10.16016/j.1000-5404.201608118

SOCS1 基因单核苷酸多态性与凉山彝族人群肺结核发生风险的关联性研究

汪 超[1,2],蒋文斌[1],薛艳霞[3],王 娇[4],罗 杰[1],徐 欢[1],杨 成[1],陈 鸣[1],邓少丽[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所检验科[1];615000 四川 西昌,中国人民解放军第 519 医院:检验科[2],医务处[3];615000 西昌,西昌市人民医院检验科[4])

[摘要] **目的** 研究 SOCS1 基因的 2 个标签单核苷酸多态性位点(tag single nucleotide polymorphisms,Tag SNP) rs243327、rs33932899 与凉山彝族人群肺结核发生风险的遗传关联性。**方法** 2015 年 3 月至 2016 年 6 月在凉山彝族自治州共采集 188 例彝族肺结核患者(肺结核组)和 229 例彝族健康人(健康对照组)全血样本。运用直接测序法对 rs243327、rs33932899 进行基因分型,应用哈-温平衡检验所选样本的群体代表性,采用卡方检验比较肺结核组和健康对照组之间基因型和等位基因频率分布的差异,评价 SOCS1 基因 SNP 与肺结核发生风险的关联性。**结果** rs243327、rs33932899 在肺结核组和健康对照组中的基因型分布均符合哈-温平衡。在 rs243327 位点处肺结核组 CC 基因型频率显著高于健康对照组(CC *vs* CT: $OR=1.611$, 95% $CI=1.058-2.453$, $P=0.026$; CC *vs* CT+TT: $OR=1.651$, 95% $CI=1.107-2.461$, $P=0.014$),提示 rs243327 位点 CC 基因型可能增加凉山彝族人群肺结核的发生风险,可能是凉山彝族人群肺结核的易感基因型;C 等位基因频率亦显著高于健康对照组(C *vs* T: $OR=1.516$, 95% $CI=1.089-2.109$, $P=0.013$),提示 C 等位基因可能是凉山彝族人群肺结核的易感等位基因。在 rs33932899 位点处基因型和等位基因分布在肺结核组和健康对照组之间均无统计学差异(GG *vs* CG: $OR=1.148$, 95% $CI=0.762-1.731$, $P=0.436$; GG *vs* CC: $OR=2.184$, 95% $CI=0.874-5.454$, $P=0.088$; GG/CG+CC: $OR=1.229$, 95% $CI=0.875-1.928$, $P=0.193$; G *vs* C: $OR=1.290$, 95% $CI=0.932-1.785$, $P=0.124$),提示 rs33932899 位点可能与凉山彝族人群肺结核的发生风险无相关性。**结论** SOCS1 基因单核苷酸多态性可能与凉山彝族人群肺结核的发生发展存在遗传关联。

[关键词] 肺结核;细胞因子信号传导抑制因子 1;单核苷酸多态性;遗传关联;彝族

[中图法分类号] R181.33; R394.5; R521 [文献标志码] A

Association of single nucleotide polymorphisms of suppressor of cytokine signaling 1 gene with pulmonary tuberculosis in Liangshan Yi ethnic minority

Wang Chao[1,2], Jiang Wenbin[1], Xue Yanxia[3], Wang Jiao[4], Luo Jie[1], Xu Huan[1], Yang Cheng[1], Chen Ming[1], Deng Shaoli[1] ([1]Department of Clinical Laboratory, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042; [2]Department of Clinical Laboratory, [3]Department of Medical Affairs, No. 519 Hospital of PLA, Xichang, Sichuan Province, 615000; [3]Department of Clinical Laboratory, Xichang People's Hospital, Xichang, Sichuan Province, 615000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the genetic association of 2 tag single nucleotide polymorphisms (tagSNP) of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) gene, rs243327 and rs33932899 with the risk of pulmonary tuberculosis in the people of Yi ethnic minority living in Liangshan, Sichuan Province. **Methods** A total of 188 patients of Yi nationality with pulmonary tuberculosis and 229 Yi healthy people were enrolled in

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81371760);国家传染病重大专项(2013ZX10003006-003-002)

[通信作者] 邓少丽,E-mail:dengsl072@yahoo.com.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161129.1659.009.html

this study. Their blood samples were collected during March 2015 and June 2016 in Liangshan Yi Autonomous Prefecture. Two tagSNP polymorphisms were analyzed by gene sequencing, and the genotype and allele frequency between pulmonary tuberculosis group and healthy control group were determined by Chi square test. **Results** Both rs243327 and rs3393289 showed no deviation from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in either the case or the control. The results showed that there was a significant correlation between rs243327 polymorphism and pulmonary tuberculosis, and the frequency of CC genotype was higher in pulmonary tuberculosis patients than healthy control (CC *vs* CT: $OR=1.611$, 95% CI: 1.058 ~ 2.453, $P=0.026$; CC *vs* CT + TT: $OR=1.651$, 95% CI: 1.107 ~ 2.461, $P=0.014$), indicating that CC carriers of rs243327 may increase the risk of pulmonary tuberculosis in Yi people, and had genetic susceptibility of tuberculosis. Meanwhile, the frequency of C allele was also higher in the patients than the healthy control (C *vs* T: $OR=1.516$, 95% CI: 1.089 ~ 2.109, $P=0.013$), and C allele might be susceptible allele for pulmonary tuberculosis. While there was no significant correlation between rs33932899 polymorphism and pulmonary tuberculosis (GG *vs* CG: $OR=1.148$, 95% CI: 0.762 ~ 1.731, $P=0.436$; GG *vs* CC: $OR=2.184$, 95% CI: 0.874 ~ 5.454, $P=0.088$; GG *vs* CG + CC: $OR=1.229$, 95% CI: 0.875 ~ 1.928, $P=0.193$; G *vs* C: $OR=1.290$, 95% CI: 0.932 ~ 1.785, $P=0.124$). This indicated that rs33932899 was not associated with the susceptibility of pulmonary tuberculosis. **Conclusion** rs243327 polymorphism may be associated with the occurrence and development of pulmonary tuberculosis in the Liangshan Yi population.

[**Key words**] pulmonary tuberculosis; suppressor of cytokine signaling 1; single nucleotide polymorphisms; genetic association; Yi ethnic minority

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81371760) and the Major Project of National Infectious Diseases of China (2013ZX10003006-003-002). Corresponding author: Deng Shaoli, E-mail: dengsl072@yahoo.com.cn

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的传染性疾病,并以肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)最为常见,占 80% ~90%。全球约有 1/3 人口为 MTB 感染者,但仅有近1/10 的感染者发展成结核病[1];同卵双胞胎同患肺结核的几率明显大于异卵双胞胎[2];不同种系小鼠感染 MTB 后出现不同的 MTB 免疫反应[3],这些均表明 MTB 感染及其感染后的临床转归存在个体间差异,基因多态性在肺结核发生发展中起重要作用。并且不同地域不同种族人群的肺结核易感基因及其对应的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)均存在差异[4],但目前仅有关于基因多态性与维吾尔族[5-6]、哈萨克族[7]、藏族[8-9]等少数民族肺结核发病风险的文献报道,而凉山彝族人群肺结核发病率高,却缺乏相关的研究报道。

SOCS1 基因位于 16p13.13,所编码的细胞因子信号传导抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling1, SOCS1)是 MTB 感染时宿主巨噬细胞中调节细胞因子信号通路的一个关键分子。SOCS1 基因在肺结核患者外周血单个核细胞及结核淋巴结中均表达增加[10-11],其差异性表达对鉴别活动性肺结核和潜伏性肺结核具有辅助诊断作用[12]。我们课题组前期实验还发现 miR-155 能通过靶向作用 SOCS1 参与调控结核早期分泌抗原 ESAT-6 介导的 MTB 感染时机体巨噬细胞凋亡发生[13]。故我们推测 SOCS1 基因 SNP 可能与肺结核发生风险存在关联性,且未见有关文献报道。因此为证实这一推测,本研究试图在凉山彝族人群中研究 SOCS1 基因 -3969 C/T 位点(rs243327)[14](位于 5′端启动子区,等位基因 C→T 突变会引起 SOCS1 基因转录因子结合位点的改变,影响 SOCS1 基因表达,进而影响机体抗 MTB 免疫反应)、+1125G/C 位点(rs33932899)[15](位于 3′端非翻译区,可影响机体血清 IgE 水平)与肺结核发生风险之间的关联性,为预测肺结核发生风险,提高肺结核的预防、诊断水平奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2015 年 3 月至 2016 年 6 月在凉山州传染病医院招募肺结核患者 188 例,同时在解放军第 519 医院和西昌市人民医院招募健康对照 229 例。所有研究对象均为常年居住凉山彝族自治州境内的彝族同胞,且相互之间无生物学亲缘关系。肺结核确诊严格按照中华人民共和国卫生和计划生育委员会制定的诊断标准。188 名肺结核患者年龄为(36.96 ± 17.32)岁,64.4% 是男性。229 名健康对照年龄为(37.68 ± 13.45)岁,

54.1%是男性。作为健康对照,应排除肺部、肾脏、心脏、脑部及尿路等脏器感染,无高血压、糖尿病、甲状腺疾病、恶性肿瘤、慢性消耗性疾病及其他传染病病史,且HIV抗体阴性。所有受试人员均签署知情同意书。本研究获第三军医大学大坪医院野战外科研究所伦理委员会批准。

1.2 基因组DNA提取

采集肘静脉全血2 mL/例,EDTA抗凝,颠倒混匀,置于-20 ℃冰箱保存。所有标本冷链运输回重庆第三军医大学大坪医院检验科。按照全血基因组DNA提取试剂盒(TIANGEN生产,北京)操作指南提取基因组DNA,经Nanodrop ND1000(ThermoFisher Scientific生产,美国)检测DNA浓度和纯度后,置于-80 ℃冰箱,备用。

1.3 SNP分型

利用primer 6.0软件设计rs243327、rs33932899两个位点PCR扩增引物(rs243327上游引物:5′-TCTTGGGACCTGATTTGCCC-3′,下游引物:5′-CGGTCAGCAGAATCCACACT-3′,PCR产物长度480 bp;rs33932899上游引物:5′-GGAAATAAGAGCCCGTGCCT-3′,下游引物:5′-CCCTGGTTGTTGTAGCAGCT-3′,PCR产物长度510 bp)。所有引物均由成都擎科合成。

PCR总反应体积为50 μL,含有2×I-5™ Mix(MCLAB Inc,美国)25 μL,上、下游引物(浓度为10 pmol/μL)各1 μL,基因组DNA 1 μL,双蒸水22 μL。采用Touch Down PCR扩增方法:在98 ℃下进行4 min的预变性,接下来98 ℃下变性10 s,退火温度从59 ℃降至50 ℃,72 ℃下延伸15 s(共10个循环,每个循环降1 ℃),然后再进行20个循环的98 ℃下10 s变性,55 ℃下15 s退火和72 ℃下15 s延伸,最后在72 ℃下延长5 min。所有PCR扩增产物均用ABI 3730XL测序仪(Applied Biosystems,美国)直接测序,Chromas基因序列分析软件对rs243327、rs33932899两个位点进行基因型的辨别和判读。

1.4 统计学分析

计数肺结核患者和健康对照组rs243327、rs33932899两个位点的基因型和等位基因,利用Mann-Whitney *U*秩和检验比较肺结核组和健康对照组之间的年龄差异,利用χ^2检验判断肺结核组和健康对照组的基因型分布是否符合哈-温平衡,采用χ^2检验分析分类变量的统计学变化,非条件Logistic回归分析计算比值比(*OR*)和95%可信区间(*CI*)评价相关性。检验水准$\alpha=0.05$。所有数据均采用SPSS19.0统计软件(SPSS Inc,美国)进行分析。

2 结果

2.1 凉山彝族人群肺结核患者与健康对照人群的社会人口学和临床特征

首先对凉山彝族人群肺结核患者与健康对照人群的性别、年龄、有无吸烟史、痰涂片抗酸染色是否阳性、是否合并肺外结核感染及是否患有HIV共感染等情况进行统计分析(表1)。肺结核组和健康对照组研究对象分别为188例和229例,总计417例。两组间年龄差异采用Mann-Whitney *U*秩和检验,性别、有无吸烟史的差异采用χ^2检验,结果表明凉山彝族人群肺结核发病风险与年龄无相关性($P=0.139$,表1),但与性别、是否有吸烟史有显著相关性($P=0.035$,$P=0.009$,表1),这可能与吸烟能降低机体肺泡巨噬细胞抗MTB免疫力,且在凉山地区烟草种植范围广,吸烟人数较多,彝族男性吸烟人数显著多于女性有关。

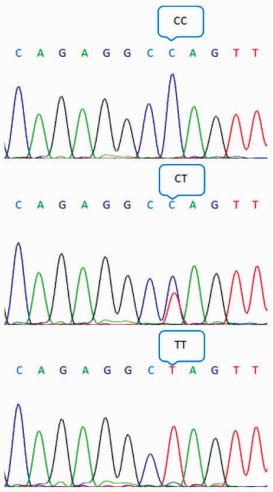
2.2 凉山彝族人群肺结核组-健康对照组rs243327、rs33932899基因型分布

运用测序法对188例肺结核患者和229例健康对照人群进行rs243327、rs33932899基因分型,基因分型成功率100%。如图1所见,rs243327存在C→T多态性。如图2所见,rs33932899存在G→C多态性。在肺结核组和健康对照组中,rs243327位点基因型分布如表2所示,rs33932899位点基因型分布表3所示,均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律,这提示所选研究人群具有较好的群体代表性。rs243327最小等位基因频率分别为19.1%、26.4%,与dbSNP数据库中国北京汉族人群中的最小等位基因频率存在差异(T等位基因:30.5%)。rs33932899最小等位基因频率分别是21.0%、25.5%,由于dbSNP数据库未见报道有关中国北京汉族人群中rs33892899最小等位基因频率数据,故无法比较。

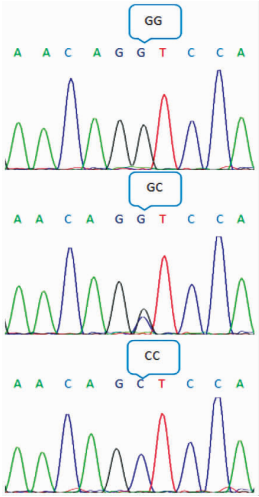
表1 凉山彝族肺结核患者-健康对照人群的社会人口学资料和临床特征

组别	*n*	性别(男/女)	年龄			有吸烟史[例数(%)]	痰涂片AFS阳性(%)	合并肺外结核感染[例数(%)]	合并HIV共感染[例数(%)]
			$\bar{x}\pm s$	最小值	最大值				
肺结核组	188	121/67[a]	36.96±17.32	13	76	79(42.0)[b]	29.90	102(54.2)	48(25.5)
健康对照组	229	124/105	37.68±13.45	14	81	68(29.6)	-	-	-

a:$P=0.035$,b:$P=0.009$,与健康对照组比较;AFS:抗酸染色,HIV:人类免疫缺陷病毒



①



②

图 1 rs243327 C/T 基因分型结果

图 2 rs33932899 G/C 基因分型结果

表 2 凉山彝族人群肺结核组-健康对照组 rs243327 C/T 基因型分布

组别	rs243327			MAF(%)	HWE *P* 值
	CC	CT	TT		
肺结核组	125	54	9	19.1	0.321
健康对照组	125	87	17	26.4	0.728
总计	250	142	26	23.2	0.338

MAF:最小等位基因频率;HWE:哈-温遗传平衡

表 3 凉山彝族人群肺结核组-健康对照组 rs3393289 G/C 基因型分布

组别	rs33932899			MAF(%)	HWE *P* 值
	GG	GC	CC		
肺结核组	116	65	7	21.0	0.568
健康对照组	129	83	17	25.5	0.475
总计	245	148	26	23.9	0.566

MAF:最小等位基因频率;HWE:哈-温遗传平衡

2.3 rs243327、rs33932899 与凉山彝族人群肺结核发生风险的关联性分析

如表 4 所示,通过卡方检验发现,在 rs243327 位点处肺结核组 CC 基因型频率显著高于健康对照组(CC *vs* CT:*OR* = 1.611,95% *CI* = 1.058 – 2.453,*P* = 0.026;CC *vs* CT + TT:*OR* = 1.651,95% *CI* = 1.107 – 2.461,*P* = 0.014),提示 rs243327 CC 基因型可能增加凉山彝族人群肺结核的发生风险,可能是凉山彝族人群肺结核的易感基因型;C 等位基因频率亦显著高于健康对照组(C *vs* T:*OR* = 1.516,95% *CI* = 1.089 – 2.109,*P* = 0.013),提示 rs243327 C 等位基因可能增加凉山彝族人群肺结核的发生风险,可能是凉山彝族人群肺结核的易感等位基因。在 rs33932899 位点处 GG、CG、CC 基因型分布在两组间无统计学差异(GG *vs* CG:*OR* = 1.148,95% *CI* = 0.762 – 1.731,*P* = 0.436;GG *vs* CC:*OR* = 2.184,95% *CI* = 0.874 – 5.454,*P* = 0.088;GG/CG + CC:*OR* = 1.229,95% *CI* = 0.875 – 1.928,*P* = 0.193),rs33932899 G 等位基因与 C 等位基因在肺结核组和健康对照组之间亦无统计学差异(G *vs* C:*OR* = 1.290,95% *CI* = 0.932 – 1.785,*P* = 0.124),提示 rs33932899 位点可能与凉山彝族人群肺结核发生风险无相关性。

3 讨论

单核苷酸多态性是指由于单个核苷酸变异而产生的一种 DNA 序列多态性,属于第三代遗传标记。近些年来,探讨基因单核苷酸多态性在宿主结核病发生和发展中的重要作用备受关注,已有研究表明[5]人类白细胞抗原(HLA)基因、自然抗性相关性巨噬细胞蛋白 1(NRAMP1)基因、核体蛋白 SP110 基因、维生素 D 受体

表 4 rs243327、rs33932899 与凉山彝族肺结核发生风险的关联性分析

SOCS1 SNP	肺结核组[例数(%)]	健康对照组[例数(%)]	χ^2	*P*	*OR*(95% *CI*)
rs243327 基因型					
CC	125(66.5)	125(54.6)			1(参考)
CT	54(28.7)	87(38.0)	4.974	0.026	1.611(1.058 – 2.453)
TT	9(4.8)	17(7.4)	2.232	0.135	1.899(0.811 – 4.398)
CT + TT	63(33.5)	104(45.4)	6.094	0.014	1.651(1.107 – 2.461)
等位基因					
C	304(80.9)	337(73.6)			1(参考)
T	72(19.1)	121(26.4)	6.136	0.013	1.516(1.089 – 2.109)
rs33932899 基因型					
GG	116(61.7)	129(56.4)			1(参考)
CG	65(34.6)	83(36.2)	0.436	0.509	1.148(0.762 – 1.731)
CC	7(3.7)	17(7.4)	2.911	0.088	2.184(0.874 – 5.454)
CG + CC	72(38.3)	100(43.6)	1.692	0.193	1.229(0.875 – 1.928)
等位基因					
G	297(79.0)	341(74.5)			1(参考)
C	79(21.0)	117(25.5)	2.362	0.124	1.290(0.932 – 1.785)

(VDR)基因、嘌呤受体 PX27 基因、肝 X 受体(LXR)基因、干扰素-γ(IFN-γ/IFNG)基因及干扰素-γ 受体 1(IFNGR1)基因等的 SNP 与不同地区、不同人群肺结核的发生发展相关联。

鉴于 SOCS1 在肺结核患者外周血单个核细胞和淋巴结中高表达,并能负反馈调节 IL-2、IL-6、IL-12、IFN-γ 等多种细胞因子 JAK/STAT 通路的信号转导,是 MTB 感染时机体巨噬细胞中调节细胞因子信号通路的一个关键分子,并且我们课题组前期实验还发现 miR-155 能通过靶向作用 SOCS1 参与调控结核早期分泌抗原 ESAT-6 介导的 MTB 感染时机体巨噬细胞凋亡发生,故选取 SOCS1 基因作为本研究的候选基因。然后通过 SOCS1 基因的 tagSNP 网上系统(Hapmap 数据库、dbSNP 数据库)分析和相关文献查阅,选取 -3969 C/T 位点 (rs243327)[14]:位于 SOCS1 基因 5′端启动子区,等位基因 C→T 的突变会引起转录因子结合结合位点(transcription factor binding site,TFBS)的改变,转录因子 ICSBP[即干扰素调控因子 8(interferon regulation factor, IRF8)]与等位基因 C 结合,与等位基因 T 不结合,进而改变 SOCS1 基因的表达,影响机体抗结核杆菌的免疫力,最终导致不同基因型人群对肺结核易感性的不同; +1125G/C 位点(rs33932899)[15](位于 SOCS1 基因 3′UTR,与机体血清 IgE 水平有关)作为本研究的 tagSNP。最后选择结核病高发、却缺乏相关的研究报道的凉山彝族人群作为研究对象,以此探讨 SOCS1 基因单核苷酸多态性与肺结核发生风险的关联性。本研究在凉山彝族人群中共选取了 188 例肺结核患者和 229 例健康对照者,经过基因组 DNA 提取、PCR 扩增后直接测序法 SNP 分型和统计学分析,发现 SOCS1 基因 Tag SNP rs243327 位点等位基因 C 可能增加凉山彝族人群肺结核的发生风险,而 rs33932899 位点可能与凉山彝族人群肺结核的发生风险无显著相关性。

综上所述,本研究在凉山彝族人群中初步验证了 SOCS1 基因 5′端启动子区的 tagSNP rs243327 位点与肺结核易感性具有关联性,而 3′端非翻译区的 tagSNP rs33932899 位点与肺结核易感性无显著相关性。但由于肺结核发病机制复杂,是基因与环境(如吸烟、卫生条件差、营养条件差及 HIV 感染等)交互作用的结果,后期我们将进一步扩大样本量,并且设计分子学实验深入探讨 rs243327 C/T 不同等位对 SOCS1 基因表达的影响及调控机制,进一步了解 rs243327 等位基因 C 增加凉山彝族人群肺结核发生风险的 SNP 功能学原因。

参考文献:

[1] Nair N, Cooreman E. Working towards TB elimination the WHO Regional Strategic Plan (2006-2015)[J]. J Commum Dis, 2006, 38(3): 185-190.

[2] Comstock G W. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the prophit survey[J]. Am Rew Respir Dis, 1978, 117(4): 621-624. DOI:10.1164/arrd.1978.117.4.621

[3] Di Pietrantonio T, Schurr E. Host-pathogen specificity in tuberculosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 783: 33-44. DOI:10.1007/978-1-4614-6111-1_2

[4] 周莹,高琪乐,黄华艺,等. 宿主基因多态性与结核易感性研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2016, 26(2): 477-480. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-150859

[5] 周江,张万江. 甘露聚糖结合凝集素基因 A/B 位点与新疆维吾尔族结核病的相关性研究[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(7): 445-451.

[6] 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.

[7] 吴芳. 结核易感基因多态性与新疆哈萨克族结核病易感性的相关性研究[D]. 武汉:华中科技大学,2014.

[8] 陈雪融, 冯玉麟,马玙,等. 维生素 D 受体基因多态性与中国藏族结核病的关联研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2006, 37(6): 847-851.

[9] 李素芝,蒋亚建,谢本维,等. 中国藏族人群 HLA-DRB1、-DQA1、-DQB1 等位基因多态性与肺结核易感性的关联性研究[J]. 第三军医大学学报,2011,33(12):1254-1257. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2011.12.007

[10] Masood K I, Rottenberg M E ,Carow B. *et al*. SOCS1 gene expression is increased in severe pulmonary tuberculosis[J]. Scand J Immunol, 2012, 76(4): 398-404. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02731.x

[11] Nicol A F,Nuovo G J, CoelhoJ M, *et al*. SOCS in situ expression in tuberculous lymphadenitis in an endemic area [J]. Exp Mol Pathol, 2008, 84(3): 240-244. DOI:10.1016/j.yexmp.2008.04.001

[12] Masood K I, Hussain R, Rao N, *et al*. Differential Early Secreted Antigen Target (ESAT) 6 kDa-induced IFN-gamma and SOCS1 expression distinguishes latent and active tuberculosis[J]. J Infect Dev Ctries, 2014, 8(1): 59-66. DOI: 10.3855/jidc.3412

[13] Yang S, Li F, Jia S, *et al*. Early secreted antigen ESAT-6 of Mycobacterium Tuberculosis promotes apoptosis of macrophages *via* targeting the microRNA155-SOCS1 interaction [J]. Cell Physiol Biochem,2015, 35(4): 1276-1288. DOI:10.1159/000373950

[14] Vargas-Alarcon G, Posadas-Sanchez R, Posadas-Romero C, *et al*. Association of the suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) gene polymorphisms with acute coronary syndrome in Mexican patients[J]. Mol Immunol, 2014,62(1):137-141. DOI:10.1016/j.molimm.2014.06.019

[15] Zhang P, Li F,Li N,*et al*. Genetic variations of SOCS1 are associated with chronic hepatitis B virus infection[J]. Human Immunology, 2014,75(8):709-714. DOI:10.1016/j.humimm.2014.04.010

(收稿:2016-08-22;修回:2016-11-11)

(编辑 邓强庭)