

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20194348

· 论 著 ·

HMGB1 基因多态性与豫北地区肺结核易感性的相关性

乔瑞娟¹, 程睿², 李威¹, 彭火英¹, 赵桂增¹, 张晨光¹

(1. 新乡医学院医学检验学院, 河南 新乡 453003; 2. 大庆油田总医院检验科, 黑龙江 大庆 163001)

[摘要] **目的** 探讨高迁移率族蛋白 1(HMGB1)单核苷酸多态性与豫北地区肺结核患者易感性的相关性。**方法** 选取 2017 年 1—12 月新乡医学院第一附属医院被确诊为肺结核的 320 例患者为结核组, 该院同时期 300 名健康体检者为对照组。采用 PCR 技术和 Sanger 测序对结核组和对照组的 HMGB1 rs1412125(-1615A/G)、rs1045411(+1177G/A)、rs2249825(+3814C/G)位点进行基因分型, 通过对两组等位基因频率、基因型频率及四种遗传模型(共显性、显性、隐性和超显性)分析, 研究 HMGB1 基因多态性与肺结核的易感性。**结果** 所有位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。两组间 +1177G/A 位点等位基因频率差异具有统计学意义($OR = 1.485, 95\%CI: 1.110 \sim 1.986, P = 0.007$), 其基因型分布差异也具有统计学意义($P < 0.05$); +1177G/A 位点的共显性模型中, 与 GG 基因型相比, AG 基因型($OR = 1.447, 95\%CI: 1.025 \sim 2.041, P = 0.035$)和 AA 基因型($OR = 2.812, 95\%CI: 0.985 \sim 8.033, P = 0.045$)与肺结核的易感性相关; +1177G/A 位点的显性模型[(AG + AA) vs GG, $OR = 1.524, 95\%CI: 1.090 \sim 2.131, P = 0.014$]也与肺结核的易感性相关; 在 +1177G/A 位点的隐性模型和超显性模型中, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 -1615A/G 和 +3814C/G 位点两组间等位基因及基因型分布差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HMGB1 基因 rs1045411(+1177G/A)位点多态性可能与肺结核的易感性相关, 其等位基因 A 可能是肺结核的易感基因, 携带 rs1045411(+1177G/A)A 等位基因可能增加患肺结核的风险。

[关键词] 肺结核; HMGB1; SNPs; 易感性; 豫北地区**[中图分类号]** R521

Association between high-mobility group box 1 protein gene polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis in northern Henan

QIAO Rui-juan¹, CHENG Rui², LI Wei¹, PENG Huo-ying¹, ZHAO Gui-zeng¹, ZHANG Chen-guang¹ (1. School of Laboratory Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 450003, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing 163001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between single nucleotide polymorphisms(SNPs) of high-mobility group box 1 protein (HMGB1) and susceptibility of pulmonary tuberculosis(PTB) patients in northern Henan. **Methods** 320 patients who were diagnosed with PTB in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January to December 2017 were selected as the tuberculosis group, and 300 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Genotyping of HMGB1 rs1412125(-1615A/G), rs1045411(+1177G/A) and rs2249825(+3814C/G) loci in tuberculosis group and control group was performed by PCR and Sanger sequencing. Association between HMGB1 gene polymorphism and susceptibility to PTB in two groups was studied with allele frequency, genotype frequency, and four genetic models (co-dominance, dominance, recessiveness and over-dominance). **Results** Genotype distribution of all loci conformed to Har-

[收稿日期] 2018-10-25

[基金项目] 河南省科技厅项目(132102310163)

[作者简介] 乔瑞娟(1987-), 女(汉族), 河南省新乡市人, 主管技师, 主要从事临床检验诊断研究。

[通信作者] 张晨光 E-mail: 328151081@qq.com

dy-Weinberg equilibrium. There was significant difference in allele frequency at +1177G/A locus between two groups ($OR, 1.485[95\%CI, 1.110 - 1.986], P = 0.007$), there was significant difference in genotype distribution between two groups ($P < 0.05$); in the co-dominance model of 1177G/A locus, AG genotype ($OR, 1.447[95\% CI, 1.025 - 2.041], P = 0.035$) and AA genotype ($OR, 2.812[95\%CI, 0.985 - 8.033], P = 0.045$) were associated with susceptibility to PTB compared with GG genotype; the dominant model of +1177G/A locus ([AG + AA] vs GG, $OR, 1.524[95\% CI, 1.090 - 2.131], P = 0.014$) was also associated with the susceptibility to PTB; there was no significant difference between the recessive model and the over-dominant model of +1177G/A locus ($P > 0.05$). There was no significant difference in allele and genotype distribution between -1615A/G and +3814C/G loci ($P > 0.05$). **Conclusion** The polymorphism of rs1045411 (+1177G/A) of HMGB1 gene may be associated with the susceptibility to PTB, allele A of HMGB1 gene may be a susceptible gene of PTB, and carrying of rs1045411(+1177G/A) allele A may increase the risk of developing PTB.

[**Key words**] tuberculosis; high-mobility group box 1 protein; HMGB1; single nucleotide polymorphisms; SNPs; susceptibility; northern Henan

肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的慢性肺部疾病,严重威胁人类健康^[1]。全世界约有三分之一的人口感染了 MTB,但只有大约 10%的感染者出现活动性结核病,而其余的则没有症状^[2],由此表明个体遗传因素与肺结核的易感性密切相关。单核苷酸多态性(SNPs)存在于人类染色体上且分布广泛,其可能影响启动子活性和基因表达,从而与疾病的发生发展有着密切的联系。目前国内外研究发现许多基因多态性与肺结核易感性相关,如 CCL5、ASAP1、TLR10 基因内的特定 SNPs 变异^[3-5]。位于 13 号染色体的高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)是一种在哺乳动物中发现的普遍存在的核蛋白。HMGB1 作为一种重要的晚期炎症介质,在肿瘤、免疫性疾病和感染性疾病的发病过程中起重要作用^[6-8]。在抗结核感染过程中,MTB 感染可以诱导单核及巨噬细胞分泌 HMGB1,其浓度的高低可能反映结核病的严重程度^[9]。由此推测 HMGB1 基因多态性可能与肺结核易感性有很大关联。迄今为止还未发现关于 HMGB1 SNPs 与肺结核易感性之间的关联研究。本研究是首次对豫北地区肺结核患者和健康人群 HMGB1 基因的 3 个 SNPs 进行病例对照研究,以探讨 HMGB1 SNPs 与豫北地区肺结核患者易感性的相关性,为肺结核的诊断治疗提供新的方向。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究选取 2017 年 1—12 月在新乡医学院第一附属医院被确诊为肺结核的 320 例患者作为结核组,诊断均符合我国肺结核的诊断标准

(WS 196-2017)。排除标准为:(1)患心、肝、肾等疾病患者;(2)各类肿瘤及自身免疫性疾病患者;(3)慢性呼吸系统疾病如慢性支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张的患者;(4)慢性感染如乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病等患者。对照组由该院同时期 300 名健康体检者组成,均无慢性疾病及传染病。本研究经新乡医学院第一附属医院伦理委员会批准,事先获得参与本次研究的每位患者和健康者的知情同意,自愿参与本项研究。

1.2 基因组 DNA 提取 结核组和对照组分别采集 2~3 mL EDTA-K₂ 抗凝全血,根据制造商的说明书,通过外周血基因组提取试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司)从 EDTA-K₂ 抗凝全血中分离出全血 DNA。提取的全血 DNA 保存于 -20℃ 冰箱备用。

1.3 SNPs 选择及基因分型 选择 rs1412125(-1615A/G)、rs1045411(+1177G/A)、rs2249825(+3814C/G)三个位点,都是常见 SNPs,这些 SNPs 的次要等位基因频率均 $\geq 5\%$ 。rs1412125、rs1045411、rs2249825 引物序列见表 1。PCR 扩增体系共 26 μ L,包括 2 \times PFUMasterMix 12.5 μ L(北京康为世纪生物科技有限公司)、去离子水 10.5 μ L、上下游引物各 1 μ L、DNA 1 μ L。HMGB1 rs1412125 扩增条件为:94℃ 5 min 的初始变性,然后是 94℃ 30 s,55.9℃ 30 s,72℃ 2 min,共循环 35 次,最后在 72℃ 延伸 5 min;HMGB1 rs1045411 扩增条件为:94℃ 5 min 的初始变性,然后是 94℃ 30 s,55℃ 30 s,72℃ 2 min,共循环 35 次,最后在 72℃ 延伸 5 min;HMGB1 rs2249825 扩增条件为:94℃ 5 min 的初始变性,然后是 94℃ 30 s,57.6℃ 30 s,72℃ 2 min,共循环 35 次,最后在 72℃ 延伸

5 min。所有的 PCR 产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳鉴定,确定扩增目的产物的有无。扩增产物送公司进

行测序,测序结果通过 DNASTAR V7.0 软件记录相应的 SNPs 位点。

表 1 HMGB1 SNPs 引物序列
Table 1 HMGB1 SNPs primer sequences

位点	SNPs	引物序列(5'→3')	片段长度(bp)
rs1412125	- 1615A/G	F:ATGTGCATGTGTGATATATTGTCC R:GTTATATCAGTGCTTTATGAACTAC	375
rs1045411	+ 1177G/A	F:ATGGAAGTGGGAGGCAATTTAG R:CATTTTAAAAGTTGGCCAATT	178
rs2249825	+ 3814C/G	F:GTTGGTTTGAAAATGGTGTCTTAG R:GATCTCCTTTGCCCATGT TTAG	378

1.4 统计分析 符合正态分布的计量资料采用 *t* 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。通过 DNASTAR V7.0 软件分析各个 SNPs 位点,通过 χ^2 检验比较结核组和对照组等位基因频率和基因型频率的差异。采用 logistic 回归分析对四种遗传模型进行分析,通过 OR 值以及 95% 置信区间(CI)评估结核组和对照组之间的基因型与肺结核易感性的关系。应用 SHEsis 软件进行 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检测及连锁不平衡分析。应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 320 例结核组患者中男性 123 例(38.44%),女性 197 例(61.56%),平均年龄(37.91 ± 11.01)岁。对照组 300 名健康体检者中男性 102 例(34.00%),女性 198 例(66.00%),平均年龄(38.57 ± 10.89)岁。所有的参与者均为汉族。两组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史情况比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组间的 3 个 HMGB1 SNPs 等位基因和基因型分布比较 两组间 3 个位点的基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。rs1045411G/A 位点 A 等位基因与肺结核的发病风险相关($OR = 1.485, 95\%CI = 1.110 \sim 1.986, P = 0.007$),但两组间 rs1412125A/G 和 rs2249825C/G 位点等位基因频率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。在健康对照和肺结核患者中,rs1412125A/G、rs1045411G/A、rs2249825C/G 位点的基因型分布最高频率分别为纯合 AA、GG、CC,结核组和对照组

表 2 结核组与对照组的基本特征[例(%)]

Table 2 Basic characteristics of tuberculosis group and control group(No. of cases[%])

基本特征	结核组($n = 320$)	对照组($n = 300$)	χ^2	<i>P</i>
性别				
女	197(61.56)	198(66.00)	1.319	0.251
男	123(38.44)	102(34.00)		
吸烟史				
有	97(30.31)	105(35.00)	1.549	0.213
无	223(69.69)	195(65.00)		
饮酒史				
有	77(24.06)	84(28.00)	1.249	0.264
无	243(75.94)	216(72.00)		

的 rs1045411G/A 基因型分布差异有统计学意义($P < 0.05$),而 rs1412125A/G、rs2249825C/G 基因型分布在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.3 rs1045411G/A 位点的遗传模型与肺结核易感性之间的关联 rs1045411G/A 位点的共显性模型中,与 GG 基因型相比,AG 基因型($OR = 1.447, 95\%CI: 1.025 \sim 2.041, P = 0.035$)和 AA 基因型($OR = 2.812, 95\%CI: 0.985 \sim 8.033, P = 0.045$)与肺结核的易感性相关;rs1045411G/A 位点的显性模型[(AG + AA) vs GG]也与肺结核的易感性相关($OR = 1.524, 95\%CI: 1.090 \sim 2.131, P = 0.014$);而在 rs1045411G/A 位点的隐性模型中[(AG + GG) vs AA],以及在 rs1045411G/A 位点的超显性模型中[AG vs (GG + AA)],病例组和对照组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 5。

表 3 结核组和对照组的等位基因分布[例(%)]

Table 3 Distribution of alleles in tuberculosis group and control group(No. of cases[%])

SNPs	等位基因	病例组	对照组	P	OR(95%CI)
rs1412125A/G	A	492(76.89)	472(78.67)	0.448	1 0.901(0.689~1.178)
	G	148(23.12)	128(21.33)		
rs1045411G/A	G	503(78.59)	507(84.50)	0.007	1 1.485(1.110~1.986)
	A	137(21.41)	93(15.50)		
rs2249825C/G	C	535(83.59)	522(87.00)	0.091	1 0.76(0.555~1.045)
	G	105(16.41)	78(13.00)		

注:两组间三个位点等位基因分布均符合 H-W 平衡($P>0.05$)

表 4 结核组和对照组的基因型分布[例(%)]

Table 4 Genotype distribution in tuberculosis group and control group(No. of cases[%])

SNPs	基因型	病例组 (n = 320)	对照组 (n = 300)	χ^2	P
rs1412125 A/G	AA	191(59.69)	190(63.33)	0.989	0.610
	AG	110(34.37)	92(30.67)		
	GG	19(5.94)	18(6.00)		
rs1045411 G/A	GG	196(61.25)	212(70.67)	7.587	0.023
	AG	111(34.69)	83(27.67)		
	AA	13(4.06)	5(1.66)		
rs2249825 C/G	CC	222(69.37)	227(75.67)	3.074	0.215
	CG	91(28.44)	68(22.67)		
	GG	7(2.19)	5(1.66)		

2.4 连锁不平衡分析 rs1412125A/G 与 rs2249825C/G 之间 D' 与 r^2 分别为(0.24, 0.30); rs1412125A/G 与 rs1045411G/A 之间 D' 与 r^2 分别为(0.53, 0.22); rs2249825C/G 与 rs1045411G/A 之间 D' 与 r^2 分别为(0.37, 0.10)。见图 1。

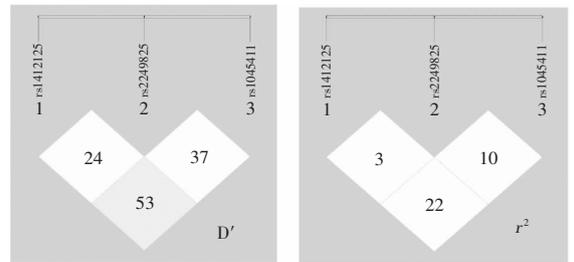


图 1 HMGB1 3 个 SNPs 的连锁不平衡分析

Figure 1 Analysis on linkage disequilibrium of three SNPs of HMGB1

表 5 rs1045411G/A 位点不同遗传模型与肺结核易感性的关联[例(%)]

Table 5 Association of different genetic models of rs1045411G/A locus with susceptibility to PTB(No. of cases[%])

遗传模型	基因型	病例组(n = 320)	对照组(n = 300)	P	OR(95%CI)
共显性模型	GG	196(61.25)	212(70.67)	0.035	1 1.447(1.025~2.041)
	AG	111(34.69)	83(27.67)		
	AA	13(4.06)	5(1.66)		
显性模型	GG	196(61.25)	212(70.67)	0.014	1 1.524(1.090~2.131)
	AG + AA	124(38.75)	88(29.33)		
隐性模型	AA	13(4.06)	5(1.66)	0.076	1 0.400(0.141~1.137)
	AG + GG	307(95.94)	295(98.34)		
超显性模型	GG + AA	209(65.31)	217(72.33)	0.060	1 1.389(0.986~1.955)
	AG	111(34.69)	83(27.67)		

3 讨论

肺结核是由 MTB 引起的慢性肺部疾病,仅 5%~10% 的 MTB 感染者会发展成具有临床症状的疾病,多达 90% 的感染者为无症状感染^[1-2],因此,应重点关注宿主的个体易感性。近年来,肺结核易感基因位点的多态性已经成为研究热点,研究^[10]证明遗传因素与结核的感染和易感性密切相关。Mishra 等^[3]发现 CCL5 的 -403G>A SNPs 与 PTB 易感性存在显著关联。Curtis 等^[4]发现 ASAP1 基因的 SNPs 与俄罗斯人群中 TB 的易感性相关。Li 等^[5]发现 IFNG 基因 rs2069718 TT 基因型与肺结核感染期间中的保护作用相关。因此,候选基因的选择和其多态性位点的检测一直被认为是 TB 预防和治疗的突破。

HMGB1 是一种存在于真核细胞内的非组蛋白染色体结合蛋白。HMGB1 在细胞内外发挥多种作用,如免疫应答,DNA 修复,染色质稳定化,细胞凋亡和基因转录。HMGB1 作为晚期炎症介质在肿瘤和各种炎症性疾病的发病机制中发挥关键作用^[6-8]。与此同时,HMGB1 在慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺癌、哮喘等慢性肺部疾病中有较高水平表达^[10-13],表明 HMGB1 可能作为一种晚期促炎细胞因子参与肺部相关疾病的发病过程。肺结核患者体内的许多固有免疫细胞,如巨噬细胞、单核细胞是产生 HMGB1 的主要细胞^[14]。HMGB1 在肺结核组织和血清中表达升高,表明 HMGB1 可能参与抗结核反应,并且可以一定程度上反映组织的损伤程度^[9]。但目前尚未发现 HMGB1 基因多态性与肺结核易感性有相关性的报道。因此,本研究是对 HMGB1 基因多态性与豫北地区肺结核易感性的相关性首次探讨。

在本研究中,通过对 HMGB1 rs1412125 (-1615A/G)、rs1045411(+1177G/A)、rs2249825(+3814C/G)三个位点 SNPs 基因分型来检测 HMGB1 基因多态性与 PTB 易感性的关联。研究发现,+1177G/A 位点 A 等位基因可增加患肺结核的风险($OR = 1.485, 95\% CI: 1.110 \sim 1.986, P = 0.007$)。进一步研究发现,+1177G/A 基因型分布在结核组和对照组间差异具有统计学意义($P = 0.023$),AG 基因型 ($95\% CI: 1.025 \sim 2.041, P = 0.035$)发生肺结核风险是 GG 基因型的 1.447 倍,AA 基因型($95\% CI: 0.985 \sim 8.033, P = 0.045$)发

生肺结核风险是 GG 基因型的 2.812 倍。这些数据表明 rs1045411(+1177G/A)位点多态性与肺结核的易感性相关。基因 3'侧翼区域的多态性可以控制基因表达,rs1045411(+1177G/A)多态性位于 3'侧翼区域,因此可能影响 HMGB1 基因的表达^[8],rs2249825(+3814C/G)多态性虽位于内含子 1 中,但可能会影响 v-Myb 的结合位点,这被证明是 HMGB1 表达的强有力的增强子^[15],但在本研究中未发现 rs2249825 多态性与肺结核的易感性相关,rs1412125(-1615A/G)位于 HMGB1 上游 -1615 碱基对,它可能与人类切割的同源域结合,后者在抑制转录中起作用并起到转录抑制因子的作用^[16];然而,该 SNPs 也未发现与肺结核的易感性相关。为了找到最理想遗传模型,本研究建立了 rs1045411(+1177G/A)基因多态性的共显性、显性、隐性和超显性模型。在 rs1045411(+1177G/A)位点的显性模型[(AG+AA) vs GG]也发现可以显著增加患肺结核的风险($OR = 1.524, 95\% CI: 1.090 \sim 2.131, P = 0.014$),而在 rs1045411 位点的隐性模型和超显性模型中,结核组和对照组间差异无统计学意义。连锁不平衡在人类基因组中表达,可以用作遗传标记定位参与疾病检测和治疗的相邻变体,然而本次研究的 HMGB1 的 3 个位点未发现连锁现象($r^2 < 0.8$)。

总之,本研究提示 rs1045411(+1177G/A)位点多态性与肺结核的易感性显著相关,同时为肺结核分子水平发病机制的确定提供基础,这项研究可能会对肺结核的发展和治理提供新的思路。然而这项工作的局限性是缺乏患者的生存数据。因此, HMGB1 多态性是否与肺结核患者的生存有关需要进一步检查。此外,需要包含更多个体的更大型研究来检查 HMGB1 多态性在肺结核进展中的功能。

[参考文献]

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report[R]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [2] Wang X, Ma A, Han X, et al. ASAP1 gene polymorphisms are associated with susceptibility to tuberculosis in a Chinese Xinjiang Muslim population[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3392-3398.
- [3] Mishra G, Poojary SS, Jain S, et al. Genotype-phenotype relationship of CCL5 in pulmonary tuberculosis infection in Sahariya tribe: A pilot study[J]. Indian J Med Res, 2017, 146(6): 768-773.
- [4] Curtis J, Luo Y, Zenner HL, et al. Susceptibility to tuberculosis is associated with variants in the ASAP1 gene encoding a

- regulator of dendritic cell migration[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(5): 523–527.
- [5] Li J, Zhou Y, Zhang H, et al. Association of IFNG gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis but not with spinal tuberculosis in a Chinese Han population [J]. *Microb Pathog*, 2017, 111: 238–243.
- [6] Tang CH, Keng YT, Liu JF. HMGB-1 induces cell motility and $\alpha 5\beta 1$ integrin expression in human chondrosarcoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2012, 322(1): 98–106.
- [7] Hou CH, Fong YC, Tang CH. HMGB-1 induces IL-6 production in human synovial fibroblasts through c-Src, Akt and NF- κ B pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(8): 2006–2015.
- [8] Wang B, Yeh CB, Lein MY, et al. Effects of HMGB1 polymorphisms on the susceptibility and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(4): 304–309.
- [9] Lui G, Wong CK, Ip M, et al. HMGB1/RAGE signaling and pro-inflammatory cytokine responses in non-HIV adults with active pulmonary tuberculosis[J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e0159132.
- [10] van Tong H, Velavan TP, Thye T, et al. Human genetic factors in tuberculosis: an update[J]. *Trop Med Int Health*, 2017, 22(9): 1063–1071.
- [11] Gangemi S, Casciaro M, Trapani G, et al. Association between HMGB1 and COPD: a systematic review[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 164913.
- [12] Wu X, Wang W, Chen Y, et al. High mobility group box protein 1 serves as a potential prognostic marker of lung cancer and promotes its invasion and metastasis by matrix metalloproteinase-2 in a nuclear factor- κ B-dependent manner[J]. *Biomed Res Int*, 2018: 3453706.
- [13] Imbalzano E, Quartuccio S, Di Salvo E, et al. Association between HMGB1 and asthma: a literature review[J]. *Clin Mol Allergy*, 2017, 15: 12.
- [14] Lu B, Nakamura T, Inouye K, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release [J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 670–674.
- [15] Zeng L, Zhang AQ, Gu W, et al. Clinical relevance of single nucleotide polymorphisms of the high mobility group box 1 protein gene in patients with major trauma in southwest China [J]. *Surgery*, 2012, 151(3): 427–436.
- [16] Wu HH, Liu YF, Yang SF, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms of high-mobility group box 1 with susceptibility and clinicopathological characteristics of uterine cervical neoplasia in Taiwanese women[J]. *Tumour Biol*, 2016, [Epub ahead of print].

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:乔瑞娟,程睿,李威,等. HMGB1 基因多态性与豫北地区肺结核易感性的相关性[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(4): 289–294. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20194348.

Cite this article as: QIAO Rui-juan, CHENG Rui, LI Wei, et al. Association between high-mobility group box 1 protein gene polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis in northern Henan[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(4): 289–294. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194348.