

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.006

文章编号: 1005-8982 (2019) 13-0031-06

临床研究·论著

## HLA-B27 基因亚型与汉族人群强直性脊柱炎遗传易感性的研究\*

余建林, 谭立明, 蒋永清, 吴琼, 陈娟娟, 李华, 吴洋, 曾婷婷, 田永建

[南昌大学第二附属医院 检验科 (江西省检验医学重点实验室) 江西 南昌 330006]

**摘要:目的** 探讨汉族人群人类白细胞抗原 B27 (HLA-B27) 基因亚型在强直性脊柱炎 (AS) 的表达及亚型分析, 评价其检测在临床上的应用价值。**方法** 选取 2016 年 1~12 月南昌大学第二附属医院门诊及住院 AS 患者 74 例, 其中, 类风湿关节炎 (RA) 65 例, 腰椎间盘突出 (LIDH) 51 例, 脊柱结核 (ST) 50 例, 骨关节炎 (OA) 53 例。选取 40 例作为健康对照, 应用 BD FACScalibur 流式细胞仪检测细胞 HLA-B27 抗原; 聚合酶链反应-直接测序分型 (PCR-SBT) 技术对 HLA-B27 基因亚型进行分型。**结果** AS 患者 HLA-B27 阳性率高于 RA、LIDH 和 ST 疾病及健康对照组 ( $P < 0.007$ ); 30~40 岁年龄组男性人群 HLA-B27 阳性率高于女性人群 ( $P < 0.05$ ); AS 患者 HLA-B27 基因亚型以 B2704 为主。**结论** 南昌汉族人群中 AS 患者 HLA-B27 基因亚型以 B2704、B2705 为主, 且 B2704 是 AS 的发病易感基因亚型。

**关键词:** 脊柱炎, 强直性; HLA-B27 抗原; 关节炎, 类风湿

**中图分类号:** R684

**文献标识码:** A

## Analysis of susceptibility gene subtypes of HLA-B27 in ankylosing spondylitis population\*

Jian-lin Yu, Li-ming Tan, Yong-qing Jiang, Qiong Wu, Juan-juan Chen,

Hua Li, Yang Wu, Ting-ting Zeng, Yong-jian Tian

[Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Key Laboratory of Laboratory Medicine in Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi 330006, China]

**Abstract: Objective** To analyze gene susceptible subtype of AS in Nanchang. **Methods** Totally 74 cases of AS, 65 cases of RA, 51 cases of LIDH, 50 cases of ST, 53 cases of OA and 40 healthy people who were admitted into the Second Affiliated Hospital of Nanchang University during January 2016 to December 2016 were involved in this study. HLA-B27 antigen were detected by BD FACScalibur flow cytometry. Sub-Genotyping of HLA-B27 gene were achieved by polymerase chain reaction direct sequencing typing (PCR-SBT) technique. **Results** We found that positive rate HLA-B27 was increased in patients with AS compared with that in RA, LIDH, ST, OA and healthy controls ( $P < 0.05$ ). The positive rate of HLA-B27 was higher in men than in women aging from 30 to 40 ( $P < 0.05$ ). B2704 is the major gene subtype of HLA-B27 in AS patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Major subtypes of HLA-B27 gene in AS patients is B2704 and B2705 which is related to the incidence of AS in Han population in NanChang.

**Keywords:** spondylitis, ankylosis; HLA-B27 antigen; arthritis, rheumatoid

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种自身免疫性疾病, 主要累及骶髂关节及中轴关节,

收稿日期: 2018-12-25

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81760382); 江西省科技计划项目 (No: 20151BBG70179)

[通信作者] 蒋永清, E-mail: 1324527662@qq.com

病因目前仍不明确<sup>[1]</sup>。目前 AS 的诊断主要依靠影像学结合临床表现,其早期诊断和治疗受到限制,明确诊断时多为中晚期,严重影响患者的生活质量,因此,早期诊断 AS 具有重要的临床意义。临床工作中发现南昌地区汉族人群 AS 患者 HLA-B27 阳性率高于其他疾病人群。有文献报道<sup>[2-4]</sup>AS 患者 HLA-B27 基因具有高阳性率和多种基因亚型,地区和人群间存在差异,对 AS 的早期诊断有一定意义。本研究选取南昌地区汉族人群 AS、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、腰椎盘间盘突出(lumbar intervertebral disc herniation, LIDH)、脊柱结核(spinal tuberculosis, ST)和骨关节炎(Osteoarthritis, OA)等患者及健康体检者进行 HLA-B27 基因亚型分析,为该地区 AS 的早期诊断及治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 ~ 12 月南昌大学第二附属医院门诊及住院 AS 患者 74 例(AS 疾病组)。其中,男性 49 例,女性 25 例;年龄 17 ~ 63 岁,平均(31.88 ± 3.19)岁。RA 患者 65 例。其中,男性 18 例,女性 47 例;年龄 22 ~ 66 岁,平均(36.88 ± 2.59)岁。LIDH 患者 51 例,其中,男性 27 例,女性 24 例;年龄 18 ~ 67 岁,平均(31.65 ± 2.78)岁;ST 患者 50 例。其中,男性 27 例,女性 23 例;年龄 17 ~ 66 岁,平均(30.49 ± 3.78)岁;OA 患者 53 例。其中,男性 23 例,女性 30 例;年龄 24 ~ 67 岁,平均(34.84 ± 2.14)岁。患者均符合柏林诊断标准<sup>[5]</sup>。健康体检人群 40 例(健康对照组)。其中,男性 18 例,女性 22 例;年龄 16 ~ 67 岁,平均(31.45 ± 2.78)岁。所有研究对象均为南昌地区汉族人群。各组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。将 RA 和 OA 合并为关节炎炎症疾病(关节炎炎症疾病组),LIDH 和 ST 合并为非关节炎炎症性脊柱疾病(非关节炎炎症性脊柱疾病组)。本研究经南昌大学第二附属医院医学伦理委员会批准,所有血液样本均在患者知情同意条件下获得。

### 1.2 仪器与试剂

流式细胞仪 BD FACS Calibur(上海智岩科学仪器有限公司),PCR 仪器 ABI2720(南京贝登医疗股份有限公司),ABI 3730XL 测序仪(上海佰真生物科技有限公司),配套的分析软件为 Accu Type。HLA-B27 抗原检测试剂:FITC 标记的抗-HLA-B27、PE 标

记的抗-CD3、溶血素;HLA-B27 基因亚型测定试剂:TBC Biotechnology Corp HLAssure 试剂盒(台湾基亚生物科技股份有限公司),SE SBT kit 批号分别为 AA15111K, AB15111K, AC15111K, AX15111K, AQ15111K。制备 DNA 模板试剂:EXTRA-GEN 试剂盒(盐析,上海信帆生物科技有限公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 HLA-B27 检测** ①取抗-HLA-B27 FITC/CD3 PE 试剂 30  $\mu$ l 与 50  $\mu$ l 充分混匀的抗凝血(确保白细胞的浓度在  $3.5 \times 10^3 \sim 9.4 \times 10^3$  个/ $\mu$ l)混匀后室温避光静置 15 ~ 20 min;②混匀静置后的血液中加入 2 ml 的溶血素,混匀避光室温静置 10 ~ 12 min;③静置后的血液离心吸取上清液后,留取约 50  $\mu$ l 细胞液加入 2 ml PBS 洗涤细胞;④向洗涤后的细胞加入 0.25 ml 1% 甲醛固定 30 min;⑤将染色好的细胞在 BD FACS Calibur 流式细胞仪进行检测,操作方法及结果判断均严格按照仪器和试剂盒说明书及南昌大学第二附属医院质量管理标准文件进行。

**1.3.2 HLA-B27 基因亚型检测** 采用 PCR-SBT 技术分析 AS 患者及健康对照人群 HLA-B27 基因亚型。①DNA 模板制备:为保证测序所得结果的可靠性,将 DNA 在 260 nm 处吸光度与 280 nm 处吸光度(A260/A280)的比值控制在 1.65 ~ 1.80。②PCR 扩增:TBC Biotechnology Corp HLAssure SE SBT kit 试剂盒;扩增条件:95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min;93  $^{\circ}$ C 变性 30 s,63  $^{\circ}$ C 退火 40 s,72  $^{\circ}$ C 延伸 2.5 min,共 36 个循环。72  $^{\circ}$ C 再延伸 5 min;降温至 4  $^{\circ}$ C,完成 PCR 扩增。③凝胶制备:依据制胶系统操作说明书,配置 2% 琼脂糖凝胶加入溴化乙锭,使溴化乙锭浓度为 0.5  $\mu$ g/ml;在 10 V/cm 的电压条件进行跑胶,直到甲酚红到达距离胶上缘 1.4 ~ 2.0 cm 处。④PCR 扩增产物分析:紫外光观察箱观察,再使用影像分析系统确认 PCR 产物的质量。⑤基因亚型分析:5  $\mu$ l 特异性测序反应体系(其中含有 HLA-B27 的特异性正反向引物,正向引物:5'-GGTCCAAGACGAGGAGGTTTC-3';反向引物:5'-GGTGGGACAGGAATTAG-3')。测序反应条件:96  $^{\circ}$ C 预变性 2 min;96  $^{\circ}$ C 变性 10 s;50  $^{\circ}$ C 退火 5 s;60  $^{\circ}$ C 延伸 4 min,共 25 个循环。在纯化测序反应产物后使用荧光标记双脱氧法测序运用 PCR-SBT 技术进行 HLA-B27 基因亚型分析检测,使用配套的分析软件 Accu Type 分析 HLA-B27 等位基因。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计数资料以百分率 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 采用  $\chi^2$  分割法进行组间两两比较, 校正后  $\alpha = 0.007$ ,  $P < 0.007$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HLA-B27 检测结果

流式细胞仪 HLA-B27 检测结果见图 1。

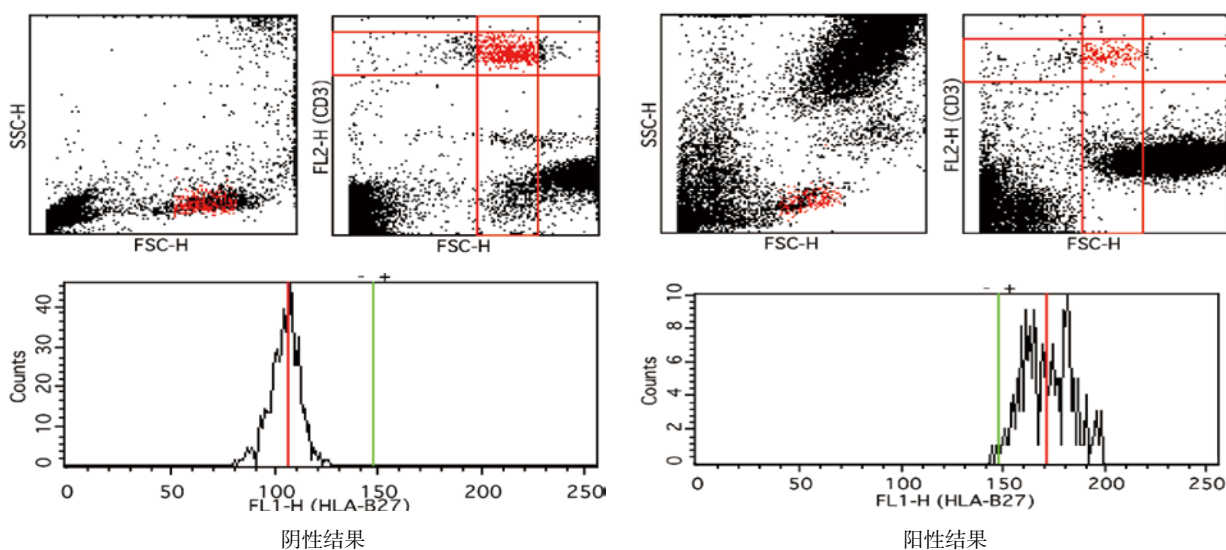


图 1 HLA-B27 流式细胞仪检测结果

### 2.2 HLA-B27 表达分布情况及分型

AS 疾病组 HLA-B27 阳性率与关节炎疾病组、非关节炎性脊柱疾病组及健康对照组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 183.54$ ,  $P = 0.000$ ), AS 疾病组高于其他 3 组。见表 1。

表 1 各组 HLA-B27 人群分布 例 (%)

组别	n	HLA-B27 阳性
AS 疾病组	74	64 (86.49)
关节炎疾病组	118	13 (11.02) <sup>†</sup>
非关节炎性脊柱疾病组	101	7 (6.93) <sup>†</sup>
健康对照组	40	2 (5.00) <sup>†</sup>

注: † 与 AS 疾病组比较,  $P < 0.007$

### 2.3 HLA-B27 阳性人群性别及年龄分布

30 ~ <40 岁年龄人群中男性人群的 HLA-B27 阳性率为 46.55%, 高于女性人群 23.08% ( $\chi^2 = 5.506$ ,  $P = 0.016$ )。见表 2。

表 2 HLA-B27 阳性人群年龄及性别的分布

组别	n	男性			女性		
		例数	阳性例数	构成比 /%	例数	阳性例数	构成比 /%
<20 岁	15	7	2	28.57	8	2	25.00
20 ~ <30 岁	66	29	7	24.14	37	8	21.62
30 ~ <40 岁	97	58	27	46.55 <sup>†</sup>	39	9	23.08
40 ~ <50 岁	74	28	8	28.57	46	12	26.09
50 ~ <60 岁	64	31	6	19.35	33	3	9.10
≥ 60 岁	17	9	1	11.11	8	1	12.50
合计	333	162	51	31.48	171	35	20.47

注: † 与同年龄段女性比较,  $P < 0.05$

### 2.4 HLA-B27 阳性人群不同疾病及性别分布

AS 疾病组中男性人群的 HLA-B27 阳性率为 87.76%, 高于其他组别的男性人群阳性率 ( $\chi^2=103.150$ ,  $P=0.000$ ); 女性人群 HLA-B27 阳性率为 84.00%, 高于其他组别的女性人群的阳性率 ( $\chi^2=75.450$ ,  $P=0.000$ )。见表 3。

### 2.5 HLA-B27 基因亚型分析

AS 疾病组 HLA-B27 基因亚型分为 B2704 48 例、

B2705 14 例、B2707 1 例、B2709 1 例; 非 AS 疾病组与健康体检人群 HLA-B27 基因各亚型阳性人数少, 不能进行统计学分析, 合并后再与 AS 疾病组各基因亚型比较, 其中与 B2704、B2706 和 B2709 比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=34.153$ 、 $32.919$  和  $21.162$ , 均  $P=0.000$ )。而与 B2705 比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=3.414$ ,  $P=0.056$ )。见表 4 和图 2。

表 3 HLA-B27 阳性人群不同疾病及性别分布

组别	n	男性			女性		
		例数	阳性例数	构成比 /%	例数	阳性例数	构成比 /%
AS 疾病组	74	49	43	87.76	25	21	84.00
关节炎疾病组	118	41	3	7.31 <sup>†</sup>	77	10	12.99 <sup>†</sup>
非关节炎性脊柱疾病组	101	54	4	7.41 <sup>†</sup>	47	3	6.38 <sup>†</sup>
健康对照组	40	18	1	5.56 <sup>†</sup>	22	1	4.55 <sup>†</sup>

注: † 与 AS 疾病组比较,  $P < 0.007$

表 4 疾病组及健康对照组 HLA-B27 基因亚型测序结果

HLA-B27 基因亚型	AS 组 / 例	RA / 例	LIDH / 例	ST / 例	OA / 例	健康对照组 / 例	合计 / 例	AS 组构成比 /%	非 AS 组构成比 /%
B2704	48	1	0	0	0	0	49	97.96 <sup>1)</sup>	2.04
B2705	14	1	0	0	0	0	15	93.33 <sup>2)</sup>	6.67
B2706	0	3	2	1	3	1	10	0.00 <sup>1)</sup>	100.00
B2707	1	0	1	0	1	0	3	33.33	66.67
B2709	1	3	1	2	1	1	9	11.11 <sup>1)</sup>	88.89
合计	64	8	4	3	5	2	86	74.41	25.59

注: 1) 与非 AS 组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与非 AS 组比较,  $P > 0.05$

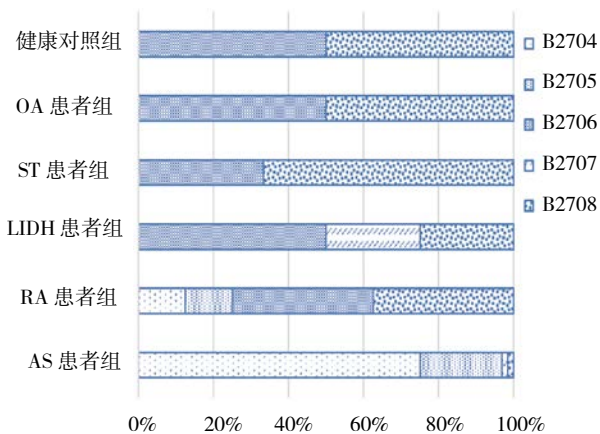


图 2 疾病组及健康对照组 HLA-B27 基因亚型测序图

### 3 讨论

AS 是一种自身免疫性疾病, 好发于青年男性, 主要表现为骶髂关节和脊柱关节炎症, 致残率高, 严重影响患者的生活质量<sup>[5-6]</sup>。发病率与种族相关, 欧洲人群、亚洲人群、拉丁美洲人群分别为 0.186%、0.180% 和 0.122%<sup>[3]</sup>, 相对女性患者, 男性的发病年龄较年轻, 延误诊治的时间长, 脊柱的活动度较差<sup>[5]</sup>。AS 的发病与多种因素有关, 如蛋白质错误折叠、肠道细菌和肺炎克雷伯杆菌感染<sup>[7-11]</sup>。AS 的诊断主要依靠影像学 and 临床表现, 当患者出现典型影像学改变和临床表现时, 常常已发展到中晚期, 导致延误诊断和治疗。



HLA-B27 是位于人体第 6 号染色体短臂上的一个等位基因; 由一条分子量为  $4.4 \times 10^4$  的 a 链和一条分子量为  $1.2 \times 10^4$  的 b 链组成<sup>[12]</sup>。HLA-B27 主要作用是参与特异性免疫应答, 在抵御外界病毒入侵时具有重大作用<sup>[13-14]</sup>。研究显示 AS 与 HLA-B27 呈强关联, AS 患者中约 90% 以上具有 HLA-B27 抗原, 健康对照人群只有 7% 左右<sup>[10, 15-17]</sup>。HLA-B27 具有多种基因亚型, 主要亚型为 B2704、B2705, 另有 B2702、B2706、B2707、B2709 等; 其中 B2704、B2705 与 AS 有高相关性<sup>[18-20]</sup>, 而 B2706、B2709 则被认为是保护性的基因亚型<sup>[22]</sup>。

本研究南昌汉族人群 AS 疾病阳性率为 86.49%; 明显高于关节炎疾病患者 11.02% (RA 和 OA)、非关节炎型脊柱炎疾病患者 6.93% (LIDH 和 ST) 疾病患者及健康体检人群 5.00%。以上数据显示该地区 HLA-B27 基因在汉族 AS 患者中具有较高的阳性率, 与 AS 的发病具有相关性, 且是 AS 的发病的高危因素之一。在临床症状相似的疾病中, HLA-B27 抗原的检测具有鉴别诊断的意义。该地区的 AS 患者中 HLA-B27 阳性率低于相关文献报道<sup>[15-16]</sup>, 提示该地区人群与相关文献报道的人群具有种族差异性; HLA-B27 基因具有不同的表现。其他非 AS 的相似疾病组 HLA-B27 阳性率与健康人群相比较无差异; 而 AS 疾病组中具有较高的阳性率, 提示 HLA-B27 抗原能够用于鉴别诊断 AS 及相关的自身免疫性疾病。30 ~ <40 岁组的男性人群的 HLA-B27 抗原检出率高于女性, AS 好发于青年且男性多见<sup>[21]</sup>, 与实验结果相符合。

文献报道韩国地区的 AS 患者 HLA-B27 基因亚型主要为 B2705 (90.9%), 而 B2704 (7.7%)<sup>[19]</sup>; 土耳其地区 AS 人群 HLA-B27 基因亚型主要为 B2705 (65.2%), 而 B2702 (26.1%)<sup>[22]</sup>; 在中国汉族 AS 人群主要的基因亚型为 B2704 与 B2705, 而欧洲白种人群主要基因亚型为 B2705 及 B2702。AS 组人群中 B2704 亚型检出率为 75.0% (48/64), 明显高于其他疾病组人群; B2705 亚型的检出率为 21.8% (14/64), 与非 AS 疾病组和健康体检人群的差异无统计学意义。证明 B2704 基因亚型是南昌地区汉族 AS 患者的主要基因亚型, 也是 AS 易感基因亚型。本实验尚不能认为基因亚型 B2705 与 AS 具有相关性, 与相关文献报道不一致<sup>[22]</sup>。提示 HLA-B27 具有种族差异性, 不同地区人群的 HLA-B27 主要基因亚型不同。其他疾病组及健康对照组 HLA-B27 基因亚型分析数据量少,

单独做统计分析意义不大; 将其他疾病组与健康组合并后与 AS 疾病进行对比分析, 得出 B2709 基因亚型主要在非 AS 疾病组及健康组人群中。

以上实验数据分析得出, 南昌地区汉族人群 AS 的发病主要为男性青年人群; 且 HLA-B27 阳性的人群患病率较 HLA-B27 阴性的人群高。性别及 HLA-B27 基因亚型为 AS 发病的危险因素。HLA-B27 抗原检测及基因亚型分析可以作为该地区诊断 AS 的辅助指标, 对于临床表现可疑的男性青年患者, 若发现 B2704 的基因亚型, 可以尽早采取有效的措施, 早期干预疾病的发展, 从而减低 AS 疾病的致残率, 提高患者的生活质量, 延长生存期限。因此, HLA-B27 亚型检测对该地区的 AS 治疗和鉴别诊断具有重要意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] DIAZ-PENA R, VIDAL-CASTINEIRA J R, MULERO J, et al. Activating killer immunoglobulin-like receptors genes are associated with increased susceptibility to ankylosing spondylitis[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2015, 180(2): 201-206.
- [2] BROWN M A, KENNA T, WORDSWORTH B P. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, 12(2): 81-91.
- [3] DEAN L E, JONES G T, MACDONALD A G, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(4): 650-657.
- [4] ROBINSON P C, BROWN M A. Genetics of ankylosing spondylitis[J]. *Molecular Immunology*, 2014, 57(1): 2-11.
- [5] DEODHAR A, MITTAL M, REILLY P, et al. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay[J]. *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(7): 1769-1776.
- [6] LANDI M, MALDONADO-FICCO H, PEREZ-ALAMINO R, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort[J]. *Medicine*, 2016, 95(51): e5652.
- [7] SIBLEY C H. Autoinflammation and HLA-B27: Beyond antigen presentation[J]. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2016, 24(4): 460-469.
- [8] REVEILLE J D, SIMS A M, DANOY P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci[J]. *Nature Genetics*, 2010, 42(2): 123-127.
- [9] DELAY M L, TURNER M J, KLENK E I, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 60(9): 2633-2643.
- [10] RASHID T, WILSON C, EBRINGER A. Raised incidence

- of ankylosing spondylitis among inuit populations could be due to high HLA-B27 association and starch consumption[J]. *Rheumatology International*, 2015, 35(6): 945-951.
- [11] FABIAN H, HUSER H, LOLL B, et al. HLA-B27 heavy chains distinguished by a micropolymorphism exhibit differential flexibility [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2010, 62(4): 978-987.
- [12] RIDLEY A, HATANO H, WONG-BAEZA I, et al. Activation-induced killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2 binding to HLA-B27 licenses pathogenic T cell differentiation in spondyloarthritis[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(4): 901-914.
- [13] SORRENTINO R, BOCKMANN R A, FIORILLO M T. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity[J]. *Molecular Immunology*, 2014, 57(1): 22-27.
- [14] LIN A, GUO X, INMAN R D, et al. Ocular inflammation in HLA-B27 transgenic mice reveals a potential role for MHC class I in corneal immune privilege[J]. *Molecular Vision*, 2015, 21: 131-137.
- [15] MCHUGH K, BOWNESS P. The link between HLA-B27 and SpA-new ideas on an old problem[J]. *Rheumatology*, 2012, 51(9): 1529-1539.
- [16] REVEILLE J D. Genetics of spondyloarthritis-beyond the MHC[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, 8(5): 296-304.
- [17] LONDONO J, SANTOS A M, PENA P, et al. Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e009092.
- [18] CHAVAN H, SAMANT R, DESHPANDE A, et al. Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis[J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2011, 14(4): 369-374.
- [19] PARK S H, KIM J H, KIM S G, et al. Human leucocyte antigen-B27 subtypes in Korean patients with ankylosing spondylitis: higher B\*2705 in the patient group[J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2009, 12(1): 34-38.
- [20] SRIVASTAVA R, AGNIHOTRY S, AGGARWAL R, et al. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2015, 33(6): 931-935.
- [21] YANG C, DING P, WANG Q, et al. Inhibition of complement retards ankylosing spondylitis progression[J]. *Scientific Reports*, 2016, DOI: 10.1038/srep34643.
- [22] ACAR M, CORA T, TUNC R, et al. HLA-B27 subtypes in Turkish patients with ankylosing spondylitis and healthy controls[J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(10): 3103-3105.

(张西倩 编辑)