

引文格式:殷学伟,刘滨,毕宏生,郭大东.单核苷酸多态性与葡萄膜炎发生的研究进展[J].眼科新进展,2018,38(8):790-793. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0187

【文献综述】

单核苷酸多态性与葡萄膜炎发生的研究进展[△]

殷学伟 刘滨 毕宏生 郭大东

作者简介:殷学伟,女,1995年8月出生,山东东营人,在读硕士研究生。研究方向:眼科疾病的发病机制及中西医结合治疗研究。联系电话:13553169335;E-mail:854132981@qq.com;ORCID:0000-0002-7480-1025

About YIN Xue-Wei: Female, born in August, 1995, Postgraduate student. Tel: 13553169335; E-mail: 854132981@qq.com; ORCID: 0000-0002-7480-1025

收稿日期:2017-11-24

修回日期:2018-05-19

本文编辑:王燕

△基金项目:国家自然科学基金(编号:81674032);山东省自然科学基金(编号:ZR2016HP27, ZR2017-LH042);山东中医药科技发展计划(编号:2015-145)

作者单位:250014 山东省济南市,山东中医药大学[殷学伟(2017级硕士研究生),刘滨(2016级硕士研究生)];250002 山东省济南市,山东省中西医结合眼病防治重点实验室,山东中医药大学眼科研究所(郭大东,毕宏生)

通讯作者:郭大东, E-mail: dadonggene@163.com; ORCID: 0000-0002-1712-0055

Received date: Nov 24, 2017

Accepted date: May 17, 2018

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81674032, 81373826); Natural Science Foundation of Shandong Province (No: ZR2016HP27, ZR2017LH042); Development Project of Science and Technology of Traditional Chinese Medicine of Shandong Province (No: 2015-145)
From the Shandong University of Traditional Chinese Medicine (YIN Xue-Wei, LIU Bin), Jinan 250014, Shandong Province, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (GUO Da-Dong, BI Hong-Sheng), Jinan 250002, Shandong Province, China

Responsible author: GUO Da-Dong, E-mail: dadonggene@163.com; ORCID: 0000-0002-1712-0055

Research advances in relationship between single nucleotide polymorphisms and the occurrence of uveitis

YIN Xue-Wei, LIU Bin, BI Hong-Sheng, GUO Da-Dong

[Abstract] Uveitis is a series of common, complicated blinding eye diseases in clinical practice, which can lead to irreversible damage to the eye tissues. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are primary causes for phenotype differences among individuals, affecting the development of various diseases of human beings. The SNPs are caused by mutation of single base from DNA strand, possessing the characteristics of high frequency, stability and easy analysis. Recently, a lot of literatures reported that SNPs are closely related to the occurrence and development of uveitis. The present paper reviewed the recent advances in the relationship between SNPs and the development of uveitis, providing a new insight into the investigation of uveitis.

[Key words] single nucleotide polymorphism; uveitis; susceptible gene

[摘要] 葡萄膜炎是一类临床常见的致盲性眼病,病因复杂,可造成眼组织不可逆性损害。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是个体间表型差异的主要原因,可以影响人类疾病的发展。SNPs是由DNA序列上单个碱基变异造成的,具有高频、稳定和易分析等特点,是研究疾病易感基因的重要手段。近年来文献报道,基因SNPs与葡萄膜炎发病密切相关,本文就基因SNPs与葡萄膜炎发生的相关性研究进展进行综述,为葡萄膜炎相关性研究提供思路。

[关键词] 单核苷酸多态性;葡萄膜炎;易感基因

[中图分类号] R773

葡萄膜炎是一类复杂的眼科疾病,多发于青壮年,主要表现为慢性或反复发作的眼部炎症,目前发现其类型有100多种。白塞病(Behcet's disease, BD)和VKH综合征(Vogt-Koyanagi-Harada-syndrome)是我国较常见的葡萄膜炎类型。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是最常见的一种人类可遗传变异,是在基因组水平上由单个核苷酸的变异引起的DNA序列多态性。SNPs具有高频、稳定和易分析等特点。研究证实SNPs与葡萄膜炎的发生密切相关,本文就SNPs与葡萄膜炎发生的相关性进行综述。

1 SNPs

SNPs主要指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。它是人类可遗传的变异中最常见的一种,其表现的多态性只涉及到单个碱基的变异。SNPs遍布于整个人类基因组,占有已知多态性的90%以上。SNPs的自身特性决定了其更适合于复杂性状与疾病的遗传易感性以及基于群体的基因识别等方面的研究。SNPs与葡萄膜炎的发生密切相关。

2 BD与SNPs

BD是致盲率最高且常见的葡萄膜炎类型之一,发病机制尚不清楚,目前研究多集中于该疾病的遗传易感性,多种因素如连锁不平衡、种族以及性别差异等可以影响基因多态性与疾病易感性相关分析结果。

2.1 人类白细胞抗原基因SNPs与BD 人类白细胞抗原(human lymphocyte

antigen, HLA)是人类主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)基因编码的产物,是具有重要生物学功能的基因组区域,同时也是与自身免疫性疾病相关性最强的基因组区域。

2.1.1 HLA B51 基因多态性与 BD HLA 蛋白由 HLA-B 基因编码,是已知 BD 发生的最强的遗传风险因子,经 SNPs 基因定位确定 HLA-B/MICA 区域与 BD 相关,HLA-B * 51 可增大 BD 发生的风险^[1]。Xavier 等^[2]研究发现,HLA-B * 51 等位基因和 rs76546355/rs116799036 MHC SNP 是伊朗人群中 BD 发生的独立遗传危险因素。Takeuchi 等^[3]对土耳其 BD 患者和对照人群进行免疫芯片的基因分型,发现 rs1050502 是最显著相关的 SNP,提示 HLA B51 基因多态性与 BD 的发生存在明确的相关性。

2.1.2 HLA 其他基因位点与 BD Lee 等^[4]应用 GWAS 数据分析和 ICSN Pathway 分析确定了 BD 的 15 个候选原因 SNPs,其中 rs1063478、rs8084、rs7192、rs20541 和 rs1130838 是最主要的 SNPs。除 rs20541 白细胞介素(interleukin, IL)-13 外,均为 HLA 位点,生物信息学数据分析发现最强烈的相关信号通路 with HLA 密切相关。Ombrello 等^[5]对 MHC 用 Logistic 回归进行 SNPs 基因定位,确定 HLA-F 与 HLA-A 之间的区域与 BD 发生相关。HLA-A * 03、-B * 15、-B * 27、-B * 49、-B * 57 和 -A * 26 均可独立地促进 BD 发生。rs76546355/rs116799036 MHC SNP 为伊朗人群中 BD 发生的独立遗传危险因素,HLA-B * 15 具有升高 B * 51 阴性个体发生 BD 的风险^[2]。

2.2 IL 相关基因 SNPs 与 BD IL 在调节 T 细胞功能方面发挥重要作用,而 T 细胞功能异常与 BD 发生关系密切。辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)是能分泌 IL-17 的一类 T 细胞亚群,Th1 和 Th17 细胞均在 BD 的发生过程中起重要作用,IL-17 基因 SNPs 可影响 BD 的易感性。研究发现,与正常对照组相比,BD 患者 IL-17 基因 A126G SNP 的等位基因和基因型频率明显增加^[6],IL-10-1082 G/A 的多态性在 BD 易感性中起重要作用^[7]。Hu 等^[8]研究证实,BD 患者的 rs1800871T、rs1800872A 和 rs1554286T 等位基因频率明显增加;Dehghanzadeh 等^[9]研究证实,BD 患者的 IL-27 基因 rs153109AA 基因型和 rs153109A 等位基因的频率也显著高于对照组。

2.3 受体类因子 SNPs 与 BD 研究表明,肿瘤坏死因子受体相关因子 5(receptor-associated factor 5, TRAF5)的 3 个 SNPs(rs6540679、rs12569232、rs10863888)、TRAF3IP2 基因的 rs13210247 与 BD 明显相关,参与了 BD 的发展^[10]。研究发现,CCR1/CCR3 是引起汉族人群 BD 发生的一个新位点^[11]。eQTLs 数据库显示 SNP rs13092160 即为 eQTLs SNP,提示该 SNP 可能是功能性 SNP,能直接影响基因表达。此外,SNP rs17633132 与 BD 发生相关,

rs17633132 CC 基因型患者 PDGFR α 的表达可通过调节其转录参与 BD 的发生^[12]。

2.4 其他相关基因 SNPs 与 BD 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)被认为与 HLA、PTPN22 和 CARD15 分子一样,为自身免疫性疾病的遗传开关之一。这些分子基因编码的 SNPs 与自身免疫状态有关。CTLA-4 基因可作为 BD 发病的一个易感因素和疾病修饰基因^[13]。MIF 基因的 SNPs(rs755622 和 rs2096525)、eNOS 的 SNP 以及 ICAM-1 基因的 SNP 469 T/C 与 BD 发病有关^[14-16]。GIMAP 簇是一个新的 BD 发病的易感基因位点。Lee 等^[17]发现,定位于染色体 7q36.1 位点的 GIMAP 簇与 BD 发病有关,该位点内存在 4 个 SNPs,即 rs1522596、rs10266069、rs10256482 和 rs2286900,可调控 T 细胞的生存。Xavier 等^[18]研究证实,位于 EREG(人表皮调节素)下游的 rs6845297 SNP 与 BD 相关,而 NRG1(神经调节蛋白 1)则有重复的 3 个相关 SNPs(rs4489285、rs383632 和 rs1462891);在 EREG-AREG 位点的 12 个单倍型标签 SNPs 以及 NRG1 的 15 个 SNPs 与 BD 相关。STAT4 基因 SNPs(rs7574070、rs7572482、rs897200)、JAK1 SNPs(rs2780815、rs310241、rs3790532)、ERAP1 基因的 rs1065407 和 rs10050860 以及 UBAC2 位点的多个遗传效应促进 BD 易感性^[19-22],rs573775/ATG5 的 TT 基因型可降低 BD 的易感性^[23]。在汉族人群中,UBAC2(rs9513584)与 BD 易感性有关^[24]。Li 等^[25]研究证实,BD 患者的 TNFAIP3 基因内有一个强大的风险因子(SNP rs9494885)和 2 个弱风险因子(SNP rs10499194 和 rs7753873)与 BD 相关。

2.5 SNPs 与 BD 的种族、性别关系 研究发现,BD 的发病范围与古代丝绸之路的线路基本吻合,土耳其人群中发病率最高,沙特阿拉伯、伊朗、韩国、日本和中国人群中发病率稍低,西方人群则相对更低。既往研究显示,高加索人群中 BD 发病相关的 TIRAP S180L 基因多态性,也在土耳其和意大利的人群中得到证实^[26],而英国 BD 患者与 TIRAP 180Leu 明显相关,但在中东 BD 患者中则没有被发现^[27]。Hosseini 等^[28]研究发现, Foxp3 基因的 SNP 位点 rs3761548 增加了伊朗人群患 BD 的风险,且等位基因-3279 C/A 与 BD 显著相关;在中国人群中,JAK1 和 TNFAIP3 基因的变异与 BD 相关^[29]。此外,研究发现 SNPs 与 BD 的关联性也与性别有关。Chen 等^[30]在研究 BD 患者 CCL2(-2518 和-2076)和 CCL5(-403 和-28)的 SNPs 发生频率时发现,只有 BD 男性患者存在 CCR5-403 基因型 AA。同样,CCL2 基因型 1/2 也是男性占主导地位,而基因型 4 和与女性 BD 患者明显相关。在汉族人群中 STAT4 基因的 rs7574865 SNP 的 GG 基因型也可能是男性 BD 患者的易感位点^[31]。

3 VKH 综合征与 SNPs

VKH 综合征主要表现为葡萄膜炎和脑膜炎症状,在世界各地均有发生,也是我国常见的葡萄膜炎类型之一。VKH 综合征病因和发病机制尚不清楚,目前认为是一种多基因遗传的复杂自身免疫性疾病,具有一定遗传易感性,任何参与免疫调节或免疫反应的因子的基因多态性均有可能对其遗传易感性造成影响。因此,研究候选基因可以更好地分析 SNPs 与 VKH 综合征的相关性。

3.1 HLA 基因 SNPs 与 VKH HLA 基因多态性与 VKH 综合征的相关性已被包括亚洲、美洲、欧洲在内的其他人群所证实,尤其是 HLA-DR4 和 HLA-DRw53 的基因多态性与 VKH 综合征之间的相关性^[32]。研究发现,HLA-DRB1 * 0405、HLA-DQA1 * 0301 和 HLA-DQB1 * 0401 被认为是日本 VKH 综合征的优势等位基因^[33]。许多研究证实 HLA 基因区相关的 SNPs 与 VKH 综合征强势相关,而非 HLA 基因的多态性与其相关性研究较少,或在不同种族人群结果表现不一致,非 HLA 类基因多态性有待进一步研究探讨。

3.2 非 HLA 基因 SNPs 与 VKH JAK1 在 Th1 和 Th17 细胞的分化及基因多态性方面已被证实与某些自身免疫性疾病有关。Hu 等^[34]研究表明,JAK1 的 3 个 SNP 位点(rs310230、rs310236 和 rs310241)与 VKH 综合征显著相关。在汉族人群研究中发现,STAT4 基因的 rs7574865 TT 基因型可能是 VKH 综合征的易感因素^[31]。CLEC16A 基因的多态性可能与保护和预防 VKH 综合征发生有关^[35]。rs4703863/ATG10 的 AC 基因型增加了 VKH 综合征的易感性,而 rs4703863A 等位基因和 AA 基因型在 VKH 疾病中能起保护作用^[23]。Xiang 等^[10]研究发现,TRAF5 的 3 个 SNPs (rs6540679、rs12569232 和 rs10863888) 以及 TRAF3IP2 的 rs13210247 与 VKH 综合征明显相关。Cao 等^[36]研究证实,汉族新加坡华裔在 IL23R-Clorf141 中的 8 个 SNPs 与 VKH 综合征之间具有遗传相关性,而其他亚洲人群则无明显关系。此外,IL23R-Clorf141 中 SNP rs1884444 被发现与 VKH 综合征弱相关;泰国人群中 ADO-ZNF365-EGR2 的 5 个 SNPs 与 VKH 综合征也具有相关性。

4 急性前葡萄膜炎与 SNPs

在锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)基因的 47A 多态性和 CCL2 基因的-2518G 多态性分别与中国 HLA-B27 阳性和阴性的 AAU 患者显著相关,而急性前葡萄膜炎(acute anterior uveitis, AAU)与 CCL2-2076 和 CCL5-403 SNPs 无显著关联^[37]。TRAF5、CFI 可参与 AAU 的发病机制^[38-39]。其中 CFI-rs7356506 对 AAU 有保护预防作用^[39],而 CFI-rs7356506 和 AAU 显著相关。Li 等^[40]

研究表明,TNFSF15-rs3810936 和 AAU 相关,而 TNFSF15 SNPs 与 AAU 无关。在汉族人群中,补体 C5 的 rs2269067 的 GG 的基因型可加大 AAU 发生的风险^[41]。

基于以上分析,多种基因的 SNPs 与葡萄膜炎的发生密切相关,其中 SNPs 与葡萄膜炎的关联也存在种族和性别差异。葡萄膜炎的研究存在一定的局限性,如连锁不平衡、人群差异、假阴性及假阳性等均可造成研究结果的不可重复性。此外,大多数研究只专注于单一基因的作用,并没有考虑到基因之间的相互作用。因此,在进行疾病与基因多态的相关性研究时需避免连锁不平衡和人群差异问题。随着基因多态性检测技术的提高和与疾病相关性研究的深入,人们对葡萄膜炎的发病机制将有更加全面、深入的了解,也将会鉴定出更可靠的易感性标志,从而找到预防和治疗葡萄膜炎的有效方案,为人类的健康事业做出应有的贡献。

参考文献

- [1] OMBRELLO M J, KIRINO Y, DE BAKKER P I, GÜL A, KASTNER D L, REMMERS E F. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(24):8867-8872.
- [2] XAVIER J M, DAVATCHI F, ABABE O, SHAHRAM F, FRANCISCO V, ABDOLLAHI BS, et al. Characterization of the major histocompatibility complex locus association with Behçet's disease in Iran[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:81.
- [3] TAKEUCHI M, MIZUKI N, MEGURO A, OMBRELLO MJ, KIRINO Y, SATORIUS C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(3):438-443.
- [4] LEE Y H, CHOI S J, JI J D, SONG G G. Genome-wide pathway analysis of a genome-wide association study on psoriasis and Behçet's disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5):5953-5959.
- [5] OMBRELLO M J, KIRINO Y, DE BAKKER P I, GÜL A, KASTNER D L, REMMERS E F. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(24):8867-8872.
- [6] JANG W C, NAM Y H, AHN Y C, LEE S H, PARK S H, CHOE JY, et al. Interleukin-17F gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease[J]. *Rheumatol Int*, 2008, 29(2):173-178.
- [7] TALAAT R M, ASHOUR M E, BASSYOUNI I H, RAOUF A A. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behçet's disease[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(8):573-582.
- [8] HU J, HOU S, ZHU X, FANG J, ZHOU Y, LIU Y, et al. Interleukin-10 gene polymorphisms are associated with Behçet's disease but not with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in the Chinese Han population[J]. *Mol Vis*, 2015, 21:589-603.
- [9] DEHGHANZADEH R, BABALOO Z, SAKHINIA E, KHABAZI A, SHANEHBANDI D, SADIGH-ETEGHAD S, et al. IL-27 Gene Polymorphisms in Iranian Patients with Behçet's Disease[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(5):855-861.
- [10] XIANG Q, CHEN L, HOU S, FANG J, ZHOU Y, BAI L, et al. TRAF5 and TRAF3IP2 gene polymorphisms are associated with Behçet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84214.
- [11] HOU S, XIAO X, LI F, JIANG Z, KIJLSTRA A, YANG P. Two-stage association study in Chinese Han identifies two independent associations in CCR1/CCR3 locus as candidate for Behçet's disease susceptibility[J]. *Human Genet*, 2012, 131

- (12);1841-1850.
- [12] HOU S, XIAO X, ZHOU Y, ZHU X, LI F, KJLSTRA A, *et al.* Genetic variant on PDGFRL associated with Behçet disease in Chinese Han populations [J]. *Human Mutat*, 2013, 34 (1):74-78.
- [13] ABDEL GALIL S M, HAGRASS H A. The role of CTLA-4 exon-1 49 A/G polymorphism and soluble CTLA-4 protein level in Egyptian patients with Behçet's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014;513915.
- [14] ZHENG X, WANG D, HOU S, ZHANG C, LEI B, XIAO X, *et al.* Association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with Behçet's disease in a Han Chinese population [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (12):2514-2518.
- [15] KARASNEH J A, HAJEER A H, SILMAN A, WORTHINGTON J, OLLIER WE, GUL A. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(5):614-617.
- [16] CHMAISSE H N, FAKHOURY H A, SALTI N N, MAKKI R F. The ICAM-1 (469 T/C) gene polymorphism but not (241 G/A) is associated with Behçet's disease in the Lebanese population [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2006, 11(3):187-190.
- [17] LEE Y J, HORIE Y, WALLACE G R, CHOI Y S, PARK J A, CHOI J Y, *et al.* Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9):1510-1516.
- [18] XAVIER J M, KRUG T, DAVATCHI F, SHAHRAM F, FONSECA B V, JESUS G, *et al.* Gene expression profiling and association studies implicate the neuregulin signaling pathway in Behçet's disease susceptibility [J]. *J Mol Med*, 2013, 91(8):1013-1023.
- [19] HOU S, YANG Z, DU L, JIANG Z, SHU Q, CHEN Y, *et al.* Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2012, 64(12):4104-4113.
- [20] HOU S, QI J, ZHANG Q, LIAO D, LI Q, HU K, *et al.* Genetic variants in the JAK1 gene confer higher risk of Behçet's disease with ocular involvement in Han Chinese [J]. *Human Genet*, 2013, 132(9):1049-1058.
- [21] ZHANG L, YU H, ZHENG M, LI H, LIU Y, KJLSTRA A, *et al.* Association of ERAP1 gene polymorphisms with Behçet's disease in Han Chinese [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(10):6029-6035.
- [22] SAWALHA A H, HUGHES T, NADIG A, YILMAZ V, AKSU K, KESER G, *et al.* A putative functional variant within the UBAC2 gene is associated with increased risk of Behçet's disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2011, 63(11):3607-3612.
- [23] ZHENG M, YU H, ZHANG L, LI H, LIU Y, KJLSTRA A, *et al.* Association of ATG5 gene polymorphisms with Behçet's disease and ATG10 gene polymorphisms with VKH syndrome in a Chinese Han population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13):8280-8287.
- [24] HOU S, SHU Q, JIANG Z, CHEN Y, LI F, CHEN F, *et al.* Replication study confirms the association between UBAC2 and Behçet's disease in two independent Chinese sets of patients and controls [J]. *Arthritis Res Thera*, 2012, 14(2):R70.
- [25] LI H, LIU Q, HOU S, DU L, ZHOU Q, ZHOU Y, *et al.* TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behçet's disease in a Chinese Han population [J]. *Human Genet*, 2013, 132(3):293-300.
- [26] COSKUND T, COITP A O, ALPSOYE D. TIR-domain-containing adaptor protein gene TIRAP S180L polymorphism is not increased in Behçet's disease patients in two ethnic cohorts [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(3):54-56.
- [27] DURRANI O, BANAHAN K, SHEEDY F J, MCBRIDE L, BENCHETRIT E, GREINER K, *et al.* TIRAP Ser180Leu polymorphism is associated with Behçet's disease [J]. *Rheumatology*, 2011, 50(10):1760-1765.
- [28] HOSSEINI A, SHANEHBANDI D, ESTIAR M A, GHOLIZADEH S, KHABBAZI A, KHODADADI H, *et al.* A Single Nucleotide Polymorphism in the FOXP3 Gene Associated with Behçet's Disease in an Iranian Population [J]. *Clin Lab*, 2015, 61(12):1897-1903.
- [29] ORTIZ-FERNÁNDEZ L, GARCÍA-LOZANO JR, MONTES-CANON M A, CONDE-JALDÓN M, ORTEGO-CENTENO N, GARCÍA-HERNÁNDEZ FJ, *et al.* Lack of association of TNFAIP3 and JAK1 with Behçet's disease in the European population [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(6 Suppl 94):S36-39.
- [30] CHEN Y, VAUGHAN R W, KONDEATIS E, FORTUNE F, GRAHAM E M, STANFORD M R, *et al.* Chemokine gene polymorphisms associate with gender in patients with uveitis [J]. *Tissue Antigens*, 2004, 63(1):41-45.
- [31] HU K, YANG P, JIANG Z, HOU S, DU L, LI F. STAT4 polymorphism in a Chinese Han population with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and Behçet's disease [J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(7):723-726.
- [32] OHNO S. Immunological aspects of Behçet's and Vogt-Koyanagi-Harada's diseases [J]. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1981, 101(Pt 3)(3):335-341.
- [33] SHINDO Y, OHNO S, YAMAMOTO T, NAKAMURA S, INOKO H. Complete association of the HLA-DRB1 *04 and-DQB1 *04 alleles with Vogt-Koyanagi-Harada's disease [J]. *Hum Immunol*, 1994, 39(3):169-176.
- [34] HU K, HOU S, LI F, XIANG Q, KJLSTRA A, YANG P. JAK1, but not JAK2 and STAT3, confers susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome in a Han Chinese population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(5):3360-3365.
- [35] LI K, HOU S, QI J, KJLSTRA A, YANG P. A variant of CLEC16A gene confers protection for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome but not for Behçet's disease in a Chinese Han population [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132:225-230.
- [36] CAO S, CHEE SP, YU HG, SUKAVATCHARIN S, WU L, KJLSTRA A, *et al.* Investigation of the association of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with IL23R-C1orf141 in Han Chinese Singaporean and ADO-ZNF365-EGR2 in Thai [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(3):436-442.
- [37] LAN C, TAM P O, CHIANG SW, CHAN C K, LUK F O, LEE G K, *et al.* Manganese superoxide dismutase and chemokine genes polymorphisms in chinese patients with anterior uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(12):5596-5600.
- [38] XIANG Q, CHEN L, FANG J, HOU S, WEI L, BAI L, *et al.* TNF receptor-associated factor 5 gene confers genetic predisposition to acute anterior uveitis and pediatric uveitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):R113.
- [39] WANG Y, HUANG X F, YANG M M, CAI W J, ZHENG M Q, MAO G, *et al.* CFI-rs7356506 is a genetic protective factor for acute anterior uveitis in Chinese patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(11):1592-1596.
- [40] LI H, HOU S, YU H, ZHENG M, ZHANG L, ZHANG J, *et al.* Association of genetic variations in TNFSF15 with acute anterior uveitis in Chinese Han [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(8):4605-4610.
- [41] XU D, HOU S, JIANG Y, ZHANG J, CAO S, ZHANG D, *et al.* Complement C5 gene confers risk for acute anterior uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(8):4954-4960.