

# Van der Woude 综合征一家系遗传学分析

许雨晴, 钱叶青, 姚维妙, 董旻岳

浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科 生殖遗传教育部重点实验室,  
浙江 杭州 310006

**[摘要]** **目的:**分析 Van der Woude 综合征一家系的临床和遗传学特征。**方法:**采集先证者的脐带血和父母的外周血行全外显子组测序,初步确定候选致病基因。收集该家系 9 位成员的外周血进行 Sanger 测序验证、生物信息学分析、基因型与表型的相关性分析。**结果:**先证者经超声诊断为唇腭裂,其父亲和祖母有下唇凹陷,其他成员无类似表型。先证者及其父亲、祖母 *IRF6* 基因第 4 号外显子均存在 c.263A > G (P. N88S) 错义突变,其他无表型的家系成员不存在该突变。**结论:***IRF6*:c.263A > G (p. N88S) 错义突变为该家系的致病原因,该突变在中国 Van der Woude 综合征家系中首次发现。



**[关键词]** 唇裂/遗传学; 染色体障碍/遗传学; 腭裂/遗传学; 外显子; 干扰素调节因子类; 基因; 突变; 系谱

**[中图分类号]** R349.3 **[文献标志码]** A

## Genetic analysis of a family of Van der Woude syndrome

XU Yuqing, QIAN Yeqing, YAO Weimiao, DONG Minyue (Key Laboratory of Reproductive Genetics, Ministry of Education, Department of Reproductive Genetics, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)  
Corresponding author: DONG Minyue, E-mail: dongmy@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-4344-7924>

**[Abstract]** **Objective:** To analyze clinical and genetic features of a family affected with Van der Woude syndrome. **Methods:** The umbilical cord blood of the proband and the peripheral blood of the parents were used for the whole exon sequencing to find the candidate gene. Peripheral blood of 9 members of the family were collected for Sanger sequencing verification, bioinformatics analysis and genotype-phenotype correlation analysis. **Results:** The proband was diagnosed with cleft lip and palate by ultrasound. His father and grandmother had hollow lower lip and all other family members did not have the similar phenotype. A missense c.263A > G (p. N88S) mutation was found in

收稿日期:2019-03-28 接受日期:2019-05-08

基金项目:浙江省重点研发计划(2019C03025)

第一作者:许雨晴(1995—),女,硕士研究生,主要从事妇产科学、生殖遗传学研究;E-mail: 21718422@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-7591-3048>

通信作者:董旻岳(1964—),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事生殖遗传学研究;E-mail: dongmy@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-4344-7924>

exon 4 of *IRF6* gene in the proband, his father and his grandmother. The mutation was not found in other family members. **Conclusion:** A missense c. 263A > G (p. N88S) mutation in *IRF6* gene probably underlies the pathogenesis of Van der Woude syndrome in the family and the mutation has been firstly discovered in China.

[ **Key words** ] Cleft lip/genetics; Chromosome disorders/genetics; Cleft palate/genetics; Exons; Interferon regulatory factors; Genes; Mutation; Pedigree

[ J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019, 48(4): 378-383. ]

唇腭裂是最常见的出生缺陷之一,根据患者是否伴其他先天畸形分为非综合征型唇腭裂(70%)和综合征型唇腭裂(30%)。前者包括单纯唇裂、单纯腭裂和单纯唇裂伴腭裂<sup>[1]</sup>,后者则是以唇腭裂为典型特征,伴有其他发育或者形态学异常。非综合征型唇腭裂的病因尚不明确,普遍认为是基因和环境等多因素共同作用的结果<sup>[2]</sup>。综合征型唇腭裂被认为与 500 多种遗传性疾病有关,由单个基因突变或染色体异常所致<sup>[3]</sup>。Van der Woude 综合征 (Van der Woude syndrome, VWS, OMIM 119300) 是最常见的综合征型唇腭裂之一<sup>[4]</sup>,全球范围内 2% 的唇腭裂患者属 VWS<sup>[5-7]</sup>,其患病率为 1/30 000 ~ 1/10 000<sup>[8-9]</sup>。该病主要临床表现为先天性下唇部凹陷或瘻管、唇裂和(或)腭裂<sup>[10]</sup>、悬雍垂裂、牙齿发育不全等<sup>[11]</sup>,外显率高达 92%<sup>[12]</sup>,同时具有显著的临床异质性,不同家系之间甚至同一家系不同患者之间临床表现可能存在显著差异。

按致病基因,VWS 可分为三型:VWS1 约占 70%,由干扰素调节因子 6 (interferon regulatory factor 6, *IRF6*) 基因功能缺失型突变所致;VWS2 约占 5%,由转录因子 *GRHL3* (grainyhead like transcription factor 3) 基因功能获得型突变所致<sup>[13]</sup>;VWS3 约占 25%,致病基因不明。

本研究通过采用全外显子组测序检测候选基因及突变位点,用 Sanger 测序进行突变验证和家系分析,探讨 *IRF6* 基因突变在一个中国 VWS 综合征家系中基因型与临床表型的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

1 个非近亲结婚的家系。先证者母亲曾因两次宫外孕切除两侧输卵管,于 2013 年在上海交通大学医学院附属第九人民医院接受第一次体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠,成功植入两枚冻胚,

孕 27 周四维超声检查显示其中一胎存在唇腭裂,于孕 35 周剖宫产分娩 2 名女婴。一名正常,一名严重唇腭裂出生后死亡,未保留新生儿血样。2017 年 6 月,先证者母亲在浙江大学医学院附属妇产科医院第二次接受 IVF-ET 成功妊娠一名男胎,即本研究的先证者。孕 20 周检查羊水染色体及染色体微阵列芯片分析均未见异常,孕 24 周时超声检查提示胎儿唇裂合并腭裂(图 1),经产前诊断讨论出具诊断意见,孕妇及家属慎重考虑并自主决定终止妊娠,使用药物引产,经阴道分娩,留取脐带血。该家系针对两次胎儿唇腭裂病史于 2018 年 3 月来浙江大学医学院附属妇产科医院生殖遗传科就诊。详细询问病史,发现该家系除了胎儿唇腭裂病史外,先证者父亲和祖母下唇两侧均存在凹陷(图 2),家系其他成员均未见唇腭裂、唇凹陷或瘻管等其他表型(图 3)。

研究方案经浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会审批通过(20190042),家系成员均签署了知情同意书。

### 1.2 试剂及仪器

QIAamp DNA Blood Mini Kit 为德国 QIAGEN 公司产品;2 × Gold Star Master Mix 为北京康为世



图中黄色系先证者(胎儿)上唇、上牙槽弓回声均中断 6.8 mm,提示胎儿唇裂合并腭裂。

图 1 先证者(胎儿)超声图

Figure 1 Ultrasound anomalies of the proband (fetus)

纪生物科技有限公司产品;RNAiso Blood 试剂为北京宝日生物技术有限公司产品;PrimeScript II 1st Strand cDNA Synthesis Kit 为宝日生物技术(北京)有限公司产品。

NanoDrop 2000 分光光度计为美国 Thermo Fisher Scientific 公司产品;PCR 扩增仪为美国 Bio-Rad 公司产品。所有引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

### 1.3 全外显子组测序检查基因突变

在征得先证者父母知情同意后,采集引产胎儿脐带血和父母亲的外周血各 2 mL,使用 QIAamp

DNA Blood Mini Kit 提取基因组 DNA,并用 NanoDrop 2000 分光光度计测定 DNA 浓度,进行全外显子组测序检测致病突变。

### 1.4 Sanger 测序验证基因突变

根据全外显子组测序检测的候选突变,采集家系成员 II<sub>4</sub>、II<sub>5</sub>、II<sub>6</sub>、II<sub>7</sub>、II<sub>8</sub>、III<sub>1</sub>、III<sub>2</sub>、IV<sub>1</sub> 的外周血各 2 mL,联合先证者脐带血 DNA 一同行家系突变验证。PCR 扩增 *IRF6* 基因第 4 号外显子序列,引物序列为正向:5'-GGTCCTAAGGG-CAGTGTTC-3',反向:5'-CAGGCTGTTTCAA-GTTGACTATCT-3'。用 PCR 仪扩增目的基因片段。扩增条件:95 °C 预变性 10 min,然后 94 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,循环 35 次,最后 72 °C 延伸 10 min。扩增产物进行 Sanger 测序。

### 1.5 生物信息学软件分析突变位点及致病性

应用 gnomAD、ClinVar、人类基因突变数据库(HGMD)检索突变位点;应用 MutationTaster、PROVEAN、PolyPhen-2 软件对突变位点进行有害性预测;应用 Clustal Omega 评估突变位点在物种间的保守性。

## 2 结果

### 2.1 全外显子组测序和家系验证结果

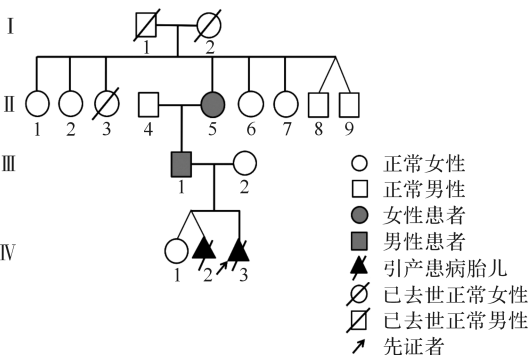
该家系全外显子组测序结果显示,先证者、先证者父亲均存在 *IRF6*:c. 263A > G(p. N88S) 杂合错义突变,突变位于 *IRF6* 的第 4 号外显子(图 4),突变导致编码 *IRF6* 蛋白的第 88 位天冬酰胺(N)被丝氨酸(S)替换,先证者母亲不存在该突变。扩大家系分析,对突变位点进行 Sanger 测序验证。结果如图 5 所示,先证者、先证者父亲、先证者祖母均存在 *IRF6*:c. 263A > G(p. N88S) 错义突变,家系中所有表型正常的成员均不存在该突变,提示该突变符合常染色体显性遗传,并且在家系中呈共分离现象。

### 2.2 生物信息学分析结果

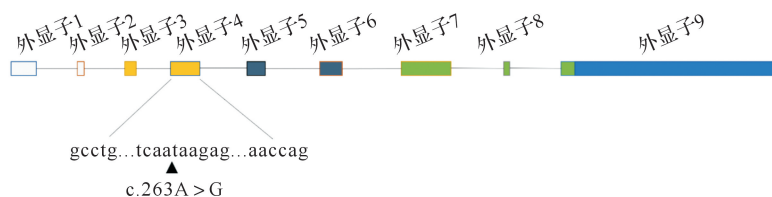
在 gnomAD 数据库中,*IRF6* 基因 c. 263 位点突变的等位基因在人群中的频率未记录,ClinVar 数据库中未检索到该突变的报道,HGMD 显示该突变在 VWS 综合征患者中有检出(PMID:19282774)。此外,运用 MutationTaster、PROVEAN、PolyPhen-2 对 *IRF6*:c. 263A > G 进行有害性预测,预测结果分别为“有害”、“有害”、“可能有害”,且该突变



A ~ B:先证者父亲无唇腭裂,下嘴唇两侧存在凹陷;C ~ D:先证者祖母无唇腭裂,下嘴唇两侧同样存在凹陷。  
图 2 先证者父亲、先证者祖母口腔及嘴唇照片  
Figure 2 Mouths and lips of the father and grandmother of proband



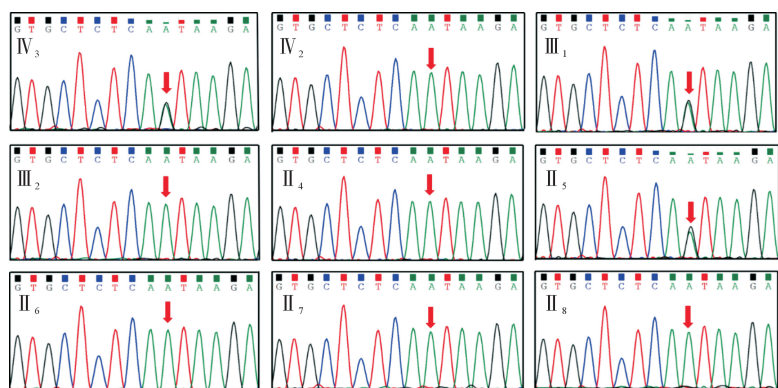
IV<sub>3</sub>(先证者,箭头所示)和 IV<sub>2</sub> 均有严重的唇腭裂,III<sub>1</sub>(先证者父亲)和 II<sub>5</sub>(先证者祖母)均有下唇两侧凹陷,家系中其他成员均正常。  
图 3 Van der Woude 综合征患者的家系图  
Figure 3 Pedigree of a patient with Van der Woude syndrome



*IRF6* 一 共 有 9 个 外 显 子 (方 框 表 示), 3, 4 号 外 显 子 为 高 度 保 守 的 DNA 结 合 部 分, 7, 8 号 和 一 小 部 分 9 号 外 显 子 蛋 白 质 结 合 部 分, 外 显 子 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 (一 部 分) 均 为 其 编 码 区. 线 条 表 示 内 含 子. 本 例 家 系 的 突 变 位 点 为 4 号 外 显 子 上 c. 263A > G (p. N88S) 杂 合 错 义 突 变.

图 4 本家系 *IRF6* 基因突变位点示意图

Figure 4 *IRF6* gene mutation site



*IV*<sub>3</sub> (先 证 者)、*III*<sub>1</sub> (先 证 者 父 亲)、*II*<sub>5</sub> (先 证 者 祖 母) 均 检 测 到 c. 263A > G (p. N88S) 杂 合 错 义 突 变 (箭 头 所 示 为 突 变 位 点).

图 5 本家系 *IRF6* 基因 c. 263 位点 Sanger 测序结果

Figure 5 Sanger sequencing of *IRF6*: c. 263

位 点 在 人、小 鼠、大 鼠、黑 猩 猩、狗 等 物 种 中 氨 基 酸 序 列 高 度 保 守 (图 6)。

### 3 讨 论

唇 腭 裂 是 严 重 的 先 天 性 颌 面 部 畸 形, 其 在 新 生 儿 中 的 发 病 率 为 1/2500 ~ 1/500, 发 病 率 受 出 生 地、种 族 和 社 会 经 济 水 平 等 影 响<sup>[14]</sup>。严 重 的 唇 腭 裂 不 仅 影 响 面 部 观 感, 还 影 响 患 者 的 进 食、交 谈、听 力 甚 至 牙 齿 发 育<sup>[15]</sup>。非 综 合 征 型 唇 腭 裂 家 系 遗 传 学 研 究 发 现, 遗 传 方 式 具 备 明 显 的 家 族 聚 集

人 类	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
小 鼠	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
大 鼠	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
狗	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
黑 猩 猩	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
牛	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
马	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
兔	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT
猪	PAKWKAQLRRCALNKSREFNLMYDGT

图 6 *IRF6* 基因 c. 263 突变位点保守性分析

Figure 6 Conservative analysis of *IRF6*: c. 263

性, 已 证 明 是 多 基 因 遗 传 病。综 合 征 型 唇 腭 裂 的 致 病 原 因 往 往 比 较 明 确, 由 单 基 因 突 变 或 者 染 色 体 畸 变 引 起, 符 合 孟 德 尔 的 单 基 因 遗 传 规 律 (即 通 常 为 常 染 色 体 显 性 或 隐 性 以 及 伴 X 染 色 体 遗 传), 后 者 包 括 染 色 体 数 目 和 结 构 异 常<sup>[16-17]</sup>。截 至 目 前, 在 线 人 类 孟 德 尔 遗 传 数 据 库 (OMIM) 的 收 录 信 息 提 示 唇 腭 裂 是 200 多 种 综 合 征 的 典 型 症 状 之 一。

VWS 是 一 种 特 殊 类 型 的 唇 腭 裂, 主 要 表 现 为 唇 凹 陷、先 天 性 低 位 唇 痿、唇 腭 裂 等<sup>[14]</sup>, 为 常 染 色 体 显 性 遗 传 所 致。1954 年 Van der Woude<sup>[18]</sup> 首 次 提 出 VWS 并 证 实 其 为 常 染 色 体 显 性 遗 传, 同 时 指 出 该 疾 病 具 有 多 种 表 现 形 式, 其 中 包 括 唇 凹 陷、唇 腭 裂。1964 年, Baker<sup>[19]</sup> 报 道 了 一 个 仅 出 现

唇 凹 陷 的 家 系。中 国 人 群 中 的 VWS 家 系 于 1987 年 由 Burdick 等<sup>[20]</sup> 首 次 报 道, 家 系 成 员 的 主 要 临 床 症 状 为 下 唇 凹 陷、腭 裂 或 者 唇 腭 裂。本 家 系 中, *IV*<sub>2</sub>、*IV*<sub>3</sub> 表 现 为 唇 腭 裂, *III*<sub>1</sub>、*II*<sub>5</sub> 表 现 为 下 唇 两 侧 唇 凹 陷, 其 余 成 员 表 型 均 正 常, 结 合 该 家 系 的 全 外 显 子 组、Sanger 测 序 结 果 以 及 生 物 信 息 学 分 析 结 果, 该 家 系 符 合 VWS 的 表 现 形 式。VWS 在 该 家 系 中 不 同 成 员 表 现 度 不 一 样, 充 分 体 现 了 它 的 临 床 异 质 性。由 于 临 床 上 并 不 是 每 位 VWS 患 者 都 具 备 典 型 的 临 床 特 征, 如 唇 裂、腭 裂 等, 仅 仅 依 靠 临 床 表 现 有 时 易 误 诊 或 漏 诊, 因 此 对 该 类 患 者 进 行 致 病 基 因 检 测 显 得 尤 为 必 要。

*IRF6* 基 因 定 位 在 1q32 ~ q41, 是 编 码 干 扰 素 调 节 转 录 因 子 家 族 的 成 员 之 一<sup>[21]</sup>, 家 族 成 员 共 享 高 度 保 守 的 氨 基 末 端 螺 旋-转 角-螺 旋 DNA 结 合 结 构 域 和 较 不 保 守 的 羧 基 末 端 蛋 白 结 合 结 构 域<sup>[13]</sup>。该 基 因 在 人 体 口 面 部 的 生 长 发 育、上 皮 的 分 化 和 组 织 的 修 复 中 起 着 不 可 忽 视 的 作 用。有 文 献 报 道 *IRF6* 基 因 的 致 病 突 变 分 布 并 不 随 机, 分 布

于3,4,7,9号外显子的错义突变占80%<sup>[13]</sup>。其中3号和4号外显子为高度保守的DNA结合区域,7号和9号外显子为蛋白质结合区域。所以本家系中,发生在4号外显子的突变很有可能通过抑制IRF6基因本身的DNA结合功能而影响了IRF6蛋白的表达,从而表现出唇腭裂、下唇凹陷等临床特征。截至目前,HGMD(2018.4版)收录IRF6基因突变共342种,其中错义突变217种,微小缺失49种,小片段插入/重复、剪接突变均为26种,大片段缺失、调控区突变均为7种,小片段插入突变6种,大片段插入/缺失突变2种,其中319种突变已经明确为致病突变。本研究首次发现国内家系中IRF6基因的突变位点c.263A>G(p.N88S),该突变位点目前在gnomAD和ClinVar数据库均未记录,MutationTaster、PROVEAN软件预测结果均为有害,PolyPhen-2预测为“可能有害”,2015年美国医学遗传学与基因组学学会指南将该变异评级为“可能致病”。

本研究通过对VWS一家系的临床特征和基因突变遗传学研究,首次在中国人群中发现IRF6:c.263A>G突变导致VWS,丰富了VWS的基因突变谱,为该家系的胚胎植入前遗传学诊断和产前诊断提供了科学依据。截至目前,HGMD(2018.4版)数据库在全球范围内仅收录VWS1患者238例。VWS临床表现形式多样,同时具有临床异质性,导致该病不能及时诊断。因此,临床上如果遇到唇腭裂、唇凹陷或者瘻管患者,在排除染色体畸变、微缺失和微重复后,应进行基因测序,明确致病基因。在此基础上对该家系进行优生指导,避免出生缺陷。

## 参考文献

- [1] GOWANS L, OSENI G, MOSSEYP A, et al. Novel GREM1 variations in sub-Saharan African patients with cleft lip and/or cleft palate [J]. **Cleft Palate Craniofac J**,2018,55(5):736-742.
- [2] BROWN N L, KNOTT L, HALLIGAN E, et al. Microarray analysis of murine palatogenesis: temporal expression of genes during normal palate development [J]. **Dev Growth Differ**,2003,45(2):153-165.
- [3] WANG Y, SUN Y, HUANG Y, et al. Association study between Van der Woude syndrome causative gene GRHL3 and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chinese cohort [J]. **Gene**, 2016,588(1):69-73.
- [4] TAN E C, LIM E C, LEES T. *De novo* 2.3 Mb microdeletion of 1q32.2 involving the Van der Woude syndrome locus [J]. **Mol Cytogenet**,2013,6:31.
- [5] ANGIERO F, FARRONATO D, FERRANTE F, et al. Clinical, histomorphological and therapeutic features of the Van der Woude syndrome: literature review and presentation of an unusual case [J]. **Eur J Paediatr Dent**,2018,19(1):70-73.
- [6] TAN E C, LIM H W, LIM E, et al. A novel interferon regulatory factor 6 mutation in an Asian family with Van der Woude syndrome [J]. **Cleft Palate Craniofac J**,2017,54(4):442-445.
- [7] BUTALI A, MOSSEY P A, ADEYEMOW L, et al. Novel IRF6 mutations in families with Van Der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome from sub-Saharan Africa [J]. **Mol Genet Genomic Med**, 2014,2(3):254-260.
- [8] BURDICK A B. Genetic epidemiology and control of genetic expression in Van der Woude syndrome [J]. **J Craniofac Genet Dev Biol Suppl**,1986,2:99-105.
- [9] LI S, ZHANG X, CHEN D, et al. Association between genotype and phenotype of virulence gene in Van der Woude syndrome families [J]. **Mol Med Rep**,2018,17(1):1241-1246.
- [10] LAM A K, DAVID D J, TOWNSENDG C, et al. Van der Woude syndrome: dentofacial features and implications for clinical practice [J]. **Aust Dent J**, 2010,55(1):51-58.
- [11] SARODE G S, DESAI R S, SARODE S C, et al. Van der Woude syndrome with an unusual intraoral finding [J]. **Indian J Dent Res**,2011,22(1):164-165.
- [12] FAKHOURI W D, RAHIMOV F, ATTANASIO C, et al. An etiologic regulatory mutation in IRF6 with loss- and gain-of-function effects [J]. **Hum Mol Genet**,2014,23(10):2711-2720.
- [13] LESLIE E J, KOBOLDT D C, KANGC J, et al. IRF6 mutation screening in non-syndromic orofacial clefting: analysis of 1521 families [J]. **Clin Genet**, 2016,90(1):28-34.
- [14] DE LIMA R L, HOPER S A, GHASSIBE M, et al. Prevalence and nonrandom distribution of exonic mutations in interferon regulatory factor 6 in 307 families with Van der Woude syndrome and 37 families with popliteal pterygium syndrome [J]. **Genet Med**,2009,11(4):241-247.
- [15] LITTLE H J, RORICK N K, SU L I, et al. Missense mutations that cause Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome affect the DNA-binding and transcriptional activation functions of IRF6 [J].

**Hum Mol Genet**,2009,18(3):535-545.

- [16] LESLIE E J, MARAZITA M L. Genetics of cleft lip and cleft palate [J]. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**,2013,163C(4):246-258.
- [17] ZUCCHERO T M, COOPER M E, MAHERB S, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate [J]. **N Engl J Med**,2004,351(8):769-780.
- [18] VAN DER WOUDE A. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate [J]. **Am J Hum Genet**,1954,6(2):244-256.
- [19] BAKER B R. A family with bilateral congenital pits

of the inferior lip [J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**,1964,18:494-497.

- [20] BURDICK A B, MA L A, DAI Z H, et al. Van der Woude syndrome in two families in China [J]. **J Craniofac Genet Dev Biol**,1987,7(4):413-418.
- [21] WU-CHOU Y H, LO L J, CHENK T, et al. A combined targeted mutation analysis of IRF6 gene would be useful in the first screening of oral facial clefts [J]. **BMC Med Genet**,2013,14:37.

[本文编辑 沈敏余方]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2019 年本刊常用专业词汇缩写

世界卫生组织 World Health Organization, WHO  
 加强监护病房 intensive care unit, ICU  
 磁共振成像 magnetic resonance imaging, MRI  
 计算机体层摄影 computed tomography, CT  
 正电子发射计算机体层摄影 positron emission tomography CT, PET-CT  
 自然杀伤细胞 natural killer cell, NK 细胞  
 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus, HIV  
 信使核糖核酸 messenger RNA, mRNA  
 无特定病原体 specific pathogen free, SPF  
 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶 streptavidin-peroxidase, SP  
 苏木精(素)-伊红染色 hematoxylin-eosin staining, HE 染色  
 聚合酶链反应 polymerase chain reaction, PCR  
 逆转录聚合酶链反应 reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR  
 酶联免疫吸附测定 enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA  
 二辛可宁酸法 bicinchoninic acid method, BCA 法  
 放射免疫沉淀法 radio immunoprecipitation assay, RIPA  
 四甲基偶氮唑盐 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide, MTT  
 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gelelectrophoresis, SDS-PAGE  
 小牛血清 bovine calf serum, BCS

胎牛血清 fetal bovine serum, FBS  
 磷酸盐缓冲液 phosphate buffered saline, PBS  
 含吐温 20 的磷酸盐缓冲液 phosphate buffered saline with Tween<sup>®</sup> 20, PBST  
 吐温 20 三乙醇胺缓冲盐水溶液 tris buffered saline with Tween<sup>®</sup> 20, TBST  
 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase, HRP  
 腺苷三磷酸 adenosine triphosphate, ATP  
 二甲基亚砷 dimethyl sulfoxide, DMSO  
 乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA  
 异硫氰酸荧光素 fluorescein isothiocyanate, FITC  
 碘化丙啶 propidium iodide, PI  
 焦碳酸二乙酯 diethyl pyrocarbonate, DEPC  
 苯甲基磺酰氟 phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF  
 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride, PVDF  
 肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor, TNF  
 转化生长因子 transforming growth factor, TGF  
 白细胞介素 interleukin, IL  
 白细胞分化抗原 cluster of differentiation, CD  
 人类白细胞抗原 human leukocyte antigen, HLA  
 核因子 κB nuclear factor-κB, NF-κB  
 辅助性 T 细胞 helper T cell, Th 细胞  
 受试者工作特征曲线 receiver operating characteristic curve, ROC 曲线  
 曲线下面积 area under the curve, AUC  
 可信区间 confidence interval, CI