

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00479

# 白细胞介素-10 基因启动子多态性与子宫内膜异位症遗传易感性的相关性

何佩, 林俊, 张信美, 邓琳, 马俊彦

浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006

**摘要:** 为了探讨中国汉族妇女白细胞介素-10(IL-10)启动子的基因多态性与子宫内膜异位症(EMs)遗传易感性的关系, 文章应用扩增阻滞突变系统-聚合酶链反应(ARMS-PCR)结合 DNA 测序法, 以及聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分析方法, 对 119 例不同期别的 EMs 组患者和 120 例随机抽取的汉族妇女进行了 IL-10-1082G/A、-819T/C 和-592A/C 的基因多态性分析。结果表明: EMs 组-1082 等位基因频率和基因型分布与对照组比较, 差异无显著( $P>0.05$ ), 而 EMs 组-819C 或-592C、-819CC 和 TC 或-592CC 和 AC 的等位基因或基因型频率均显著高于对照组( $P<0.05$ ); 另外, III-IV 期 EMs 患者-819C 或-592C、-819CC 和 TC 或-592CC 和 AC 的等位基因或基因型频率又显著高于 I-II 期 EMs 患者和对照组( $P<0.01$ )。这表明 IL-10-819T/C 和-592A/C 位点多态性与中国汉族妇女 EMs 发病的易感性有一定关系。

**关键词:** 子宫内膜异位症; 白细胞介素-10; 多态性; 遗传易感性

## Relationship between IL-10 promoter gene polymorphisms and the susceptibility to endometriosis

HE Pei, LIN Jun, ZHANG Xin-Mei, DENG Lin, MA Jun-Yan

The Obstetrics and Gynecology Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China

**Abstract:** The purpose of this study was to investigate the relationship between IL-10 promoter gene polymorphism and the susceptibility to endometriosis (EMs) in Chinese population. Amplification refractory mutation system polymerase chain reactions (ARMS-PCR) and DNA sequencing were performed to detect polymorphism of -1082G/A site and PCR-RFLP was used to determine the genotypes in -819T/C and -592A/C sites. One hundred and nineteen Chinese women with different stage EMs and 120 controls were employed in this study. Although there were no significant differences in the polymorphism of -1082 site between two groups ( $P>0.05$ ), the frequencies of -819C, -592C alleles and -819 CC+TC, -592 CC+AC genotypes were significantly increased in EMs patients compared with the controls ( $P<0.05$ ). The frequencies of -819C, -592C alleles and -819 CC+TC, -592 CC+AC genotypes were significantly increased in III-IV EMs patients compared with I-II EMs or controls ( $P<0.01$ ). This suggests that polymorphisms of IL-10-819 (T/C) and -592 (A/C) may be associated with the susceptibility to EMs in Chinese population.

**Keywords:** endometriosis; IL-10; polymorphism; susceptibility

收稿日期: 2008-10-24; 修回日期: 2009-01-13

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(编号: 2002-302756)资助

作者简介: 何佩(1971-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 妇产科。E-mail: hepei2@sina.com

通讯作者: 林俊(1957-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 普通妇科。E-mail: linjun@zju.edu.cn

子宫内膜异位症(EMs)是育龄妇女的常见病。近年研究发现, EMs的发病可能与患者宿主个体的遗传易感性有关。白细胞介素-10(IL-10)是一种具有多种免疫抑制及刺激功能的重要免疫调节因子。研究发现, EMs患者腹腔液中IL-10的蛋白表达水平明显增高<sup>[1]</sup>。IL-10基因启动子区域存在3个单核苷酸多态性(-1082G/A、-819T/C和-592A/C)位点, 其基因多态性与IL-10基因转录和蛋白表达水平相关<sup>[2]</sup>。Kitawaki等<sup>[3]</sup>首次报道在日本EMs患者中发现IL-10-592CC和-592C频率有升高现象, 但无统计学意义。为此, 本研究对中国汉族妇女群体中IL-10基因启动子的多态性进行检测, 以探讨其与EMs发病的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

EMs组: EMs患者119例为2005年1月至12月间在浙江大学医学院附属妇产科医院住院经病理组织学证实的病例, 平均年龄为36.5岁。对照组: 选择同期在浙江大学医学院附属妇产科医院进行常规体检的妇女120例作为对照组, 平均年龄为38.1岁。两组均为无血缘关系的浙江籍汉族妇女, 无自身免疫性疾病, 否认遗传病家族史, 两组年龄及月经周期分布无显著性差异。事先均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基因组DNA提取

EMs患者在手术麻醉前抽取空腹外周静脉血2 mL, 对照组在体检时抽取空腹外周静脉血2 mL, 按E.Z.N.A.®Blood DNA Kit的说明书抽提淋巴细胞基因组DNA。

#### 1.2.2 多态性位点基因型分析

PCR引物参照文献[4, 5]设计。-1082G/A位点基因型采用扩增阻滞突变系统聚合酶链反应(ARMS-PCR)结合DNA测序法。引物序列 primer A sense 5'-A CTACTAAGGCTTCTTTGGGAA-3', primer G sense 5'-CTACTAAGGCTTCTTTGGGAG-3', primer antisense 5'-CAGTGCCAACTGAGAATTTGG-3'。扩增长度258 bp。PCR条件: 94 预变性5 min, 94 变性45 s, 62 复性45 s, 72 延伸45 s, 10个循环; 94

变性45 s, 58 复性45 s, 72 延伸45 s, 25个循环; 最后再72 延伸10 min。根据特定的引物对是否能扩增出相应的片段, 确定是否存在该等位基因, 每个样本分别经不同的引物对扩增两次后确定基因型。

-592A/C和-819T/C位点的基因型采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法测定。-592A/C位点引物序列(Forward) 5'-CCTAGGTCA CAGTGACGTGG-3', (Reverse) 5'-GGTGAGCACT ACCTGACTAGC-3'。扩增长度412 bp。PCR条件: 94 预变性5 min, 94 变性45 s, 60 复性30 s, 72 延伸45 s, 35个循环; 最后再72 延伸10 min。PCR产物经限制性内切酶 *Rsa* 酶切后确定基因型。-819T/C位点引物序列(Forward) 5'-TCATTCTAT GTGCTGGAGATGG-3', (Reverse) 5'-TGGGGGAA GTGGGTAAGAGT-3'。扩增长度209 bp。PCR条件: 94 预变性5 min, 94 变性45 s, 60 复性45 s, 72 延伸45 s, 10个循环; 94 变性45 s, 56 复性45 s, 72 延伸45 s, 25个循环; 最后再72 延伸10 min。PCR产物经限制性内切酶 *Mae* 酶切后确定基因型。

#### 1.2.3 EMs患者分期方法

按1985年修订的美国生育学会分期法(AFS)将EMs进行分期。其中Ⅰ期49例, Ⅱ期70例。

#### 1.2.4 统计学方法

基因分布进行Hardy-Weinberg平衡检验。采用 $\chi^2$ 检验进行组间数据比较分析。数据均用SPSS 12.0统计软件处理。当检验的 $P < 0.05$ 认为有显著性差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 多态性位点检测方法及基因型确定

-1082G/A位点基因型见图1, 样本分别经等位基因A、G引物对扩增两次均见相应片段的为AG型, 仅见A引物对扩增片段的为AA型, 仅见G引物对扩增片段的为GG型。-1082G/A位点不同基因型的测序图谱见图2。-592A/C位点PCR产物经酶切后分为3种基因型: CC型仅见412 bp片段, AA型可见236 bp和176 bp两种片段, AC型可见412 bp、236 bp和176 bp 3种片段(图3)。-819T/C位点PCR产物经

酶切后分为 3 种基因型: *TT* 型仍为 209 bp 的片段, *CC* 型为 125 bp 和 84 bp 两种片段, *TC* 型可见 209 bp、125 bp 和 84 bp 3 种片段(图 4)。

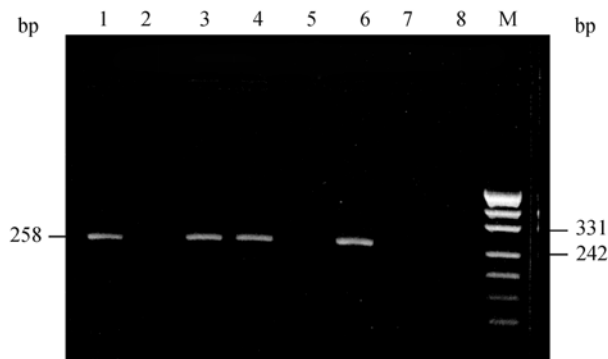


图1 ARMS-PCR法扩增 IL-10-1082 位点基因片段所显示的基因型

1、2: 表示同一样本分别经 G 和 A 引物对扩增后显示的片段, 因仅见 G 引物对扩增的片段, 故为 *GG* 型; 3、4: 同一样本分别经 G 和 A 引物对扩增两次均见相应片段, 为 *AG* 型; 5、6: 表示同一样本分别经 G 和 A 引物对扩增后显示的片段, 因仅见 A 引物对扩增的片段, 故为 *AA* 型; 7、8: 阴性对照; M: pUC19 DNA/*Msp* Marker。

## 2.2 IL-10 启动子基因多态性的频率分布

EMs 组和对照组经 Hardy-Weinberg 平衡检验, 结果显示  $P>0.05$ , 表明所选群体中 IL-10 基因已达遗传平衡。-1082 位点与-592 位点存在连锁关系; -819 位点 *T* 等位基因与-592 位点 *A* 等位基因紧密连锁; -819 位点 *C* 等位基因与-592 位点 *C* 等位基因紧密连锁。根据 IL-10 启动子多态与蛋白水平的关系, 分别将-819、-592 位点基因型分组: -819*CC*+*TC* 型和 *TT* 型, -592*CC*+*AC* 型和 *AA* 型。结果显示: -1082 位点等位基因频率和基因型频率在各组间无显著差异( $P>0.05$ ); -819*C*、-819*CC* 或 *TC* 和-592*C*、-592*CC* 或 *AC* 的频率在 EMs 组中显著高于对照组( $P<0.05$ ), 其中 - 期 EMs 患者与对照组无显著差异( $P>0.05$ ), 而 - 期 EMs 患者-819*C*、-819*CC* 或 *TC* 及-592*C*、-592*CC* 或 *AC* 的频率显著高于 - 期和对照组( $P<0.01$ )。(表 1, 表 2)

## 2.3 IL-10 启动子基因多态性的单倍型和单倍型组合的频率分布

EMs 组和对照组 IL-10 启动子多态位点存在 3 种单倍型 *GCC*、*ACC*、*ATA*, 有 6 种单倍型组合 *GCC/GCC*、*GCC/ACC*、*GCC/ATA*、*ACC/ACC*、*ACC/ATA*、

*ATA/ATA*。两组中均以 *ACC/ACC*、*ACC/ATA*、*ATA/ATA* 多见, 其次为 *GCC/ACC* 和 *GCC/ATA*, *GCC/GCC* 最少见(表 3)。

## 3 讨论

国内外大量研究发现, 在 EMs 患者腹腔液中 IL-10 的表达明显增高。推测 IL-10 一方面作为强效的 B 细胞生长、分化促进因子, 可能是 EMs 患者自身抗体增高的部分原因, 参与了 EMs 的体液免疫; 另一方面 IL-10 可能通过抑制 NK 细胞活性及 T 细胞增殖, 使清除异位内膜细胞功能削弱, 细胞毒性 T 淋巴细胞对异位内膜细胞的杀伤活性降低, 从而参与了 EMs 患者的细胞免疫<sup>[6]</sup>。因此, IL-10 在 EMs 的发病过程中可能发挥着重要作用。

个体表达 IL-10 的能力主要取决于其遗传背景。研究发现在体外, 刺激不同个体的全血细胞, 其产生 IL-10 的能力显著不同<sup>[7]</sup>, 根源在于 IL-10 基因启动子区的多态导致其 mRNA 合成率不同<sup>[8]</sup>。IL-10 基因位于染色体 1q31-32<sup>[9]</sup>。新近发现 IL-10 基因启动子区域-1082*G/A*、-819*C/T* 和-592*C/A* 位点的单核苷酸基因多态性(SNP)与 IL-10 基因的转录活性以及血浆中 IL-10 的水平相关。IL-10 基因的各基因型分别对应于不同的 IL-10 分泌水平: *GCC/GCC* 为高分泌型, *GCC/ACC* 和 *GCC/ATA* 为中分泌型, *ACC/ACC*、*ACC/ATA* 和 *ATA/ATA* 为低分泌型<sup>[10]</sup>。研究发现不同地区不同人种 IL-10 基因启动子 SNP 位点等位基因频率存在差异。

众多研究表明 IL-10-819*T* 等位基因与-592*A* 等位基因紧密连锁<sup>[11-13]</sup>。本研究证实在中国汉族妇女人群中-819*C/T* 位点、IL-10-1082*G/A* 位点与 IL-10-592*C/A* 位点存在连锁关系。即-819*C* 与-592*C* 紧密连锁, -819*T* 与-592*A* 紧密连锁; 如-592 位点为 *A*, 则-1082 位点必然为 *A*。本研究群体中共发现 *GCC*、*ACC*、*ATA* 3 种单倍型, 6 种单倍型组合即 *GCC/GCC*、*GCC/ACC*、*GCC/ATA*、*ACC/ACC*、*ACC/ATA*、*ATA/ATA*, 与廖宝平等<sup>[14]</sup>、吕铁明等<sup>[10]</sup> 及白人人种报道<sup>[1, 15]</sup> 一致。其具体分布与国内报道类似<sup>[10, 16]</sup>, 以 *ATA/ATA*、*ACC/ATA*、*ACC/ACC* 占多数, 其次为 *GCC/ATA*、*GCC/ACC*, 而 *GCC/GCC* 最少。国内也有报道<sup>[16]</sup> 在中国汉族人群中发现其他较少见单倍型如 *ATC*、*ACA*、*GTC* 和 *GCA*, 这可能与地域、环境以及所选样本的差异等有关。

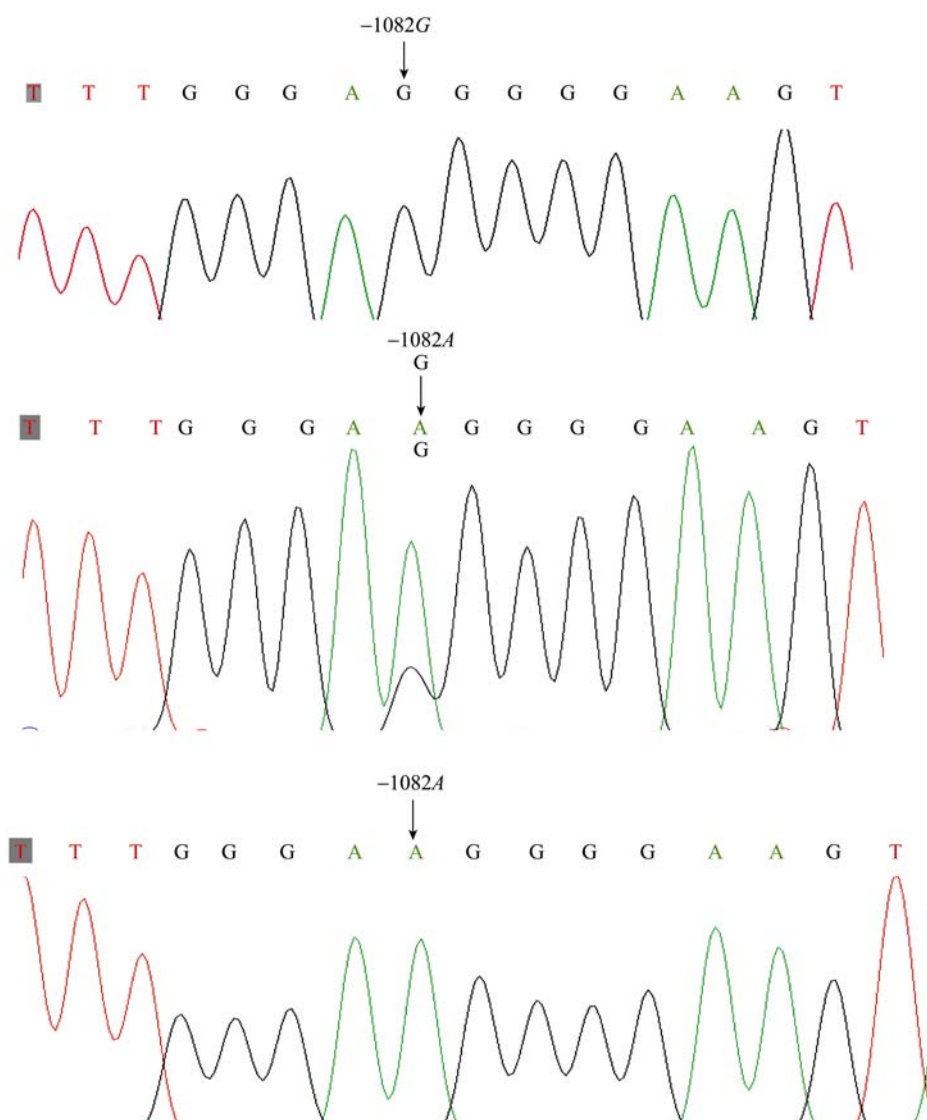


图 2 IL-10-1082GG 型(A)、IL-10-1082AG 型(B)、IL-10-1082AA 型(C)的测序图谱

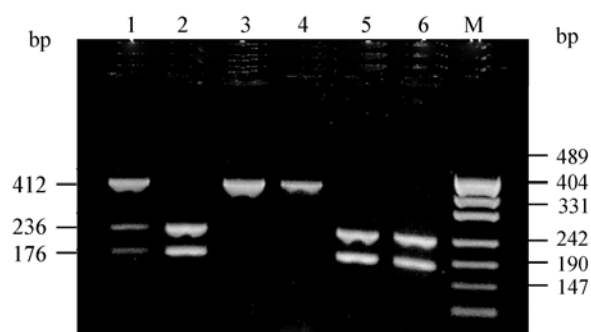


图 3 IL-10-592 位点基因片段经 *Rsa* I 酶切后显示的基因型

1: AC; 2、5、6: AA; 3、4: CC; M: pUC19 DNA/*Msp*I Marker。

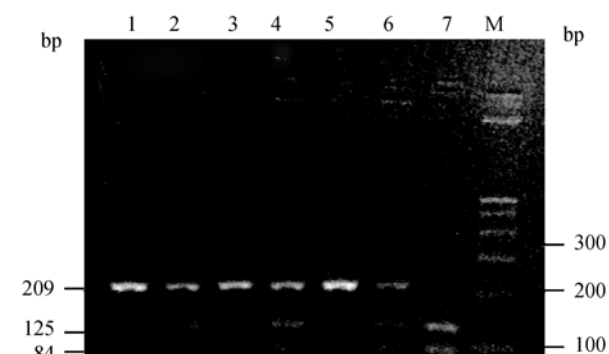


图 4 IL-10-819 位点基因片段经 *Mae*III 酶切后显示的基因型

1、3、5: TT; 2、4、6: TC; 7: CC; M: 100 bp DNA ladder I。

表 1 EMs 组和对照组 IL-10 启动子多态位点各等位基因频率的比较(n, %)

组别	-1082		-819		-592	
	A	G	T	C	A	C
EMs 组(n=119 × 2)	221(92.9)	17(7.1)	132(55.5)	106(44.5)*	132(55.5)	106(44.5)*
- (n=49 × 2)	92(93.9)	6(6.1)	67(68.4)	31(31.6)	67(68.4)	31(31.6)
- (n=70 × 2)	129(92.1)	11(7.9)	65(46.4)	75(53.6)▲	65(46.4)	75(53.6)▲
对照组(n=120 × 2)	227(94.6)	13(5.4)	159(66.2)	81(33.8)	159(66.2)	81(33.8)

\*与对照组比较,  $P<0.05$ ,  $OR(95\%CI)=1.564(1.039-2.354)$ ; ▲与对照组比较,  $P<0.01$ ,  $OR(95\%CI)=2.247(1.417-3.562)$ ; 与 - 比较,  $P<0.01$ ,  $OR(95\%CI)=2.494(1.453-4.279)$ 。

表 2 EMs 组和对照组 IL-10-819、-592 位点基因型频率的比较(n, %)

组别	-819		-592	
	CC+TC	TT	CC+AC	AA
EMs 组(n=119)	84(70.6)*	35(29.4)	84(70.6)*	35(29.4)
- (n=49)	27(55.1)	22(44.9)	27(55.1)	22(44.9)
- (n=70)	57(81.4)▲	13(18.6)	57(81.4)▲	13(18.6)
对照组(n=120)	66(55.0)	54(45.0)	66(55.0)	54(45.0)

\*与对照组比较,  $P<0.05$ ,  $OR(95\%CI)=1.983(1.107-3.552)$ ; ▲与对照组比较,  $P<0.01$ ,  $OR(95\%CI)=3.623(1.727-7.576)$ ; 与 - 比较,  $P<0.01$ ,  $OR(95\%CI)=3.571(1.567-8.000)$ 。

表 3 EMs 组和对照组 IL-10 启动子多态位点单倍型组合的分布(n, %)

组别	单倍型组合					
	GCC/GCC	GCC/ACC	GCC/ATA	ACC/ACC	ACC/ATA	ATA/ATA
EMs 组(n=119)	1(0.8)	5(4.2)	10(8.4)	16(13.4)	52(43.7)	35(29.4)
- (n=49)	0(0.0)	2(4.1)	4(8.2)	2(4.1)	19(38.8)	22(44.9)
- (n=70)	1(1.4)	3(4.3)	6(8.6)	14(20.0)	33(47.1)	13(18.6)
对照组(n=120)	0(0.0)	3(2.5)	10(8.3)	13(10.8)	40(33.3)	54(45.0)
合计(n=239)	1(0.5)	8(3.3)	20(8.4)	29(12.1)	92(38.5)	89(37.2)

Kitawaki等<sup>[3]</sup>首次研究了日本人IL-10 的基因多态性和EMs遗传易感性的关系, 结果显示IL-10-1082 基因型和等位基因频率在二组间无差异, EMs组IL-10-592CC基因型频率和-592C等位基因频率升高, 但无统计学意义, 而且发现IL-10 -592CC基因型和C等位基因在anti-CA126阳性EMs患者中显著不同。Hsieh等<sup>[17]</sup>报道, 在台湾人中IL-10-627A等位基因与EMs遗传易感性相关。本研究结果显示, EMs患者与对照组间IL-10-819T/C和-592A/C 位点等位基因频率、基因型分布频率存在显著差异。即EMs患者-819C、-819CC或TC及-592C、-592CC或AC的频率显著高于对照组。其中 - 期EMs患者IL-10 启动子多态与对照组无显著差异; 而 - 期EMs患者IL-10-819C、-819CC或TC及-592C、-592CC或AC的频率显著高于对照组和 - 期EMs患者。携带有-819C和-592C者患EMs的危险性是-819T和-592A者的 1.564 倍, 患 - 期EMs的相对危险性为2.247 倍; IL-10-819 CC或TC及-592CC或AC基因型携带者患EMs风险相对较高

( $OR=1.983$ ), 患 - 期EMs 的风险相对更高( $OR=3.623$ ), 说明中国汉族妇女EMs易感性与IL-10-819 T/C和-592A/C位点多态性相关。

可见, IL-10 基因启动子 SNP 与子宫内膜异位症的遗传易感性相关, 且在不同人群中得出的结论有差异。进一步结合检测 IL-10 的蛋白水平, 深入探索 IL-10 基因启动子多态性与子宫内膜异位症遗传易感性的关系, 将为阐明子宫内膜异位症的发病机理以及为未来的临床免疫基因治疗提供依据。

参考文献(References):

[1] Tabibzadeh S, Becker JL, Parsons AK. Endometriosis is associated with alterations in the relative abundance of proteins and IL-10 in the peritoneal fluid. *Front Biosci*, 2003, 8: a70-a78.[\[DOI\]](#)

[2] Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E, Craighead N, DiMercurio BS, Koziol DE, Harlan DM, Kirk AD, Blair PJ. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated



- peripheral blood lymphocytes. *Transplantation*, 2001, 72 (8): 1444–1450. [\[DOI\]](#)
- [3] Kitawaki J, Obayashi H, Ohta M, Kado N, Ishihara H, Koshiha H, Kusuki I, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Honjo H. Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol*, 2002, 47(1): 12–18. [\[DOI\]](#)
- [4] Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell EE. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology*, 1999, 30(2): 526–530. [\[DOI\]](#)
- [5] Perrey C, Turner SJ, Pravica V. ARMS-PCR methodologies to determine IL-10, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and TGF- $\beta$ 1 gene polymorphisms. *Trans Immun*, 1999, 7: 127–128. [\[DOI\]](#)
- [6] Gallinelli A, Chiossi G, Giannella L, Marsella T, Genazzani AD, Volpe A. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: relationships with lymphocyte subsets. *Gynecol Endocrinol*, 2004, 18(3): 144–151. [\[DOI\]](#)
- [7] Reussl E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Rittner C, Höhler T. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors—a twin study. *Genes Immun*, 2002, 3(7): 407–413. [\[DOI\]](#)
- [8] Bialecka M, Klodowska-Duda G, Kurzawski M, Slawek J, Opala G, Bialecki P, Safranow K, Drozdziak M. Interleukin-10 gene polymorphism in Parkinson's disease patients. *Arch Med Res*, 2007, 38(8): 858–63. [\[DOI\]](#)
- [9] Opdal SH. IL-10 gene polymorphisms in infectious disease and SIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004, 42(1): 48–52. [\[DOI\]](#)
- [10] 吕铁明, 谭建明, 欧良明, 王庆华, 曾章新. 细胞因子基因多态性与细胞因子水平关系的研究. 中华器官移植杂志, 2002, 23(5): 266–268.
- [11] Ma SL, Tang NL, Lam LC, Chiu HF. The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(7): 1005–1010. [\[DOI\]](#)
- [12] Kusumoto K, Uto H, Hayashi K, Takahama Y, Nakao H, Suruki R, Stuver SO, Ido A, Tsubouchi H. Interleukin-10 or tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms and the natural course of hepatitis C virus infection in a hyperendemic area of Japan. *Cytokine*, 2006, 34(1-2): 24–31. [\[DOI\]](#)
- [13] Scarpelli D, Cardellini M, Andreozzi F, Laratta E, Hribal ML, Marini MA, Tassi V, Lauro R, Perticone F, Sesti G. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in Caucasian Italian subjects. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1529–1533. [\[DOI\]](#)
- [14] 廖宝平, 孙筱放, 潘倩莹, 周华, 吴学诗, 陈欣洁. 广东汉族人群细胞因子基因多态性研究. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(4): 13–15.
- [15] Zhang J, Chen H, Hu L, Fu J, Zhang H, Chen Y. Correlation between polymorphism of IL-4 and IL-10 gene promoter and childhood asthma and their impact upon cytokine expression. *Natl Med J China*, 2002, 82(2): 114–118.
- [16] 胡瑞成, 徐永健, 张珍祥, 谢俊刚. 白细胞介素-10 基因启动子多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关系. 中华医学遗传学杂志, 2003, 20(6): 504–507.
- [17] Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tai CT, Ho M. Association of an A allele for interleukin-10 -627 gene promoter polymorphism with higher susceptibility to endometriosis. *J Reprod Med*, 2003, 48(9): 735–738.

## • 遗传咨询 •

### 先天性眼球震颤的遗传几率

问：我是一女性先天性眼球震颤患者，无家族病史。想向您咨询所生子女的患病遗传几率的问题，以及目前有没有相应的基因检查办法可以避免遗传给后代？

答：先天性眼球震颤(congenital nystagmus)是指先天性的眼球有节律的不自主的摆动，分为摆动型和冲动型，常常伴发斜视。该病是一种遗传异质性疾病，遗传方式包括 X 连锁(NYS1, NYS5)，常染色体显性(NYS2, NYS3, NYS4)和常染色体隐性。其中 NYS1 型致病基因已阐明。此外，某些眼部疾病或者 X 连锁遗传病也可以表现为先天性眼球震颤，如眼白化病、色盲等。散发患者可由新发生突变所引起，多以常染色体显性方式遗传给后代。你需要到眼科做详细检查，确定临床分型，进一步通过基因诊断可能确诊某种亚型，再根据其遗传方式，判断所生子女的患病几率。如果基因诊断结果能明确你的基因突变类型，可以通过产前基因诊断方法明确怀孕后胎儿是否为患者。

(中国科学院遗传与发育生物学研究所 张喆、李巍)