

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.006

血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的诊断价值

吉文丽

复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200433

摘要:目的 观察血清胎盘蛋白-13(PP-13)、胎盘生长因子(PLGF)和分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)检测对妊娠期糖尿病(GDM)不良妊娠结局的诊断效能。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月该院诊断的 GDM 患者 121 例为 GDM 组。选择同期在该院行产检的健康孕妇 78 例为正常妊娠组。根据糖化血红蛋白(HbA1c)水平,将 GDM 组患者分为糖尿病控制良好组、糖尿病控制不良组和高风险组;根据 GDM 组患者随访结局分为妊娠结局不良组、妊娠结局良好组。观察 GDM 组和正常妊娠组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿微量清蛋白(mAlb)水平的变化,采用单因素和多因素分析影响妊娠结局的因素,分析血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与血糖控制程度和不良妊娠结局的关系,以及其对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。**结果** GDM 组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于正常妊娠组($P<0.01$)。糖尿病控制良好组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平高于糖尿病控制不良组和高风险组($P<0.01$),尿 mAlb 水平低于糖尿病控制不良组和高风险组($P<0.01$)。妊娠结局不良组 GDM 患者的 HbA1c、空腹血糖、尿 mAlb 水平明显高于妊娠结局良好组($P<0.01$),而血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于妊娠结局良好组($P<0.01$),而两组年龄、孕周、体质指数和孕次差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 是不良妊娠结局的保护因素($P<0.05$),而尿 mAlb 是不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊娠结局的效能明显高于尿 mAlb($P<0.05$),联合检测的灵敏度为 96.4%,特异度 90.3%,曲线下面积(AUC)为 0.964,其明显高于单项指标 PP-13($Z=3.083, P<0.01$)、PLGF($Z=2.602, P<0.01$)和 SFRP5($Z=3.569, P<0.01$),而 3 项指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平与 GDM 患者糖尿病控制程度具有一定的联系,联合检测有助于提高对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。

关键词: 胎盘蛋白-13; 胎盘生长因子; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 妊娠期糖尿病; 不良妊娠结局

中图法分类号: R714.25

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0022-06

Diagnostic value of serum PP-13, PLGF and SFRP5 detection in adverse pregnant outcomes in gestational diabetes mellitus

JI Wenli

Department of Obstetrics, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic efficiency of serum placental protein-13 (PP-13), placental growth factor (PLGF) and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) detection in adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 121 patients with GDM diagnosed in this hospital from January 2020 to December 2021 were selected as the GDM group. Seventy-eight pregnancy patients undergoing the antenatal examination in this hospital during the same period were selected as the normal pregnancy group. The patients in the GDM group were divided into the diabetes good control group, diabetes poor control group and high risk group according to the HbA1c level; they were divided into the good pregnancy outcome group and poor pregnancy outcome group according to the follow up outcomes. The changes of serum PP-13, PLGF, SFRP5 and urinary microalbumin (mAlb) levels in the GDM group and normal pregnancy group were observed, the single factor and multiple factors were adopted to analyze the influencing factors of pregnant outcomes, and the relationship between the serum PP-13, PLGF, SFRP5 and urinary mAlb levels with the blood glucose control degree and adverse pregnancy outcomes were analyzed, and its diagnostic efficiency for adverse pregnancy outcomes occurrence in the patients with GDM was analyzed. **Results** The serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in the GDM group were significantly lower than those in the normal

pregnancy group ($P < 0.01$). The serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in the diabetes good control group were higher than those in the diabetes poor control group and high risk group ($P < 0.01$), and the urinary mAlb level was lower than that in the diabetes poor control group and high risk group ($P < 0.01$). The HbA1c, FBG and urinary mAlb levels in GDM patients of the poor pregnancy outcome group were significantly higher than those in the good pregnancy outcome group ($P < 0.01$), while the serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in the poor pregnancy outcome group were significantly lower than those in the good pregnancy outcome group ($P < 0.01$), but there was no statistically significant difference in the age, gestational age, BMI and gravidity between the two groups ($P > 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis found that serum PP-13, PLGF and SFRP5 were the protective factors for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$), while urinary mAlb was a risk factor for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$). The efficiency of serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in diagnosing the adverse pregnancy outcomes was significantly higher than that of urinary mAlb ($P < 0.05$). The sensitivity of combined detection was 96.4%, the specificity was 90.3%, and area under the curve (AUC) was 0.964, which was significantly higher than that of single indicator PP-13 ($Z = 3.083, P < 0.01$), PLGF ($Z = 2.602, P < 0.01$) and SFRP5 ($Z = 3.569, P < 0.01$), while there was no statistically significant difference in AUC among the three indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels have a certain relationship with the diabetes control degree in GDM patients, and their combined detection could help to improve the diagnostic efficiency of adverse pregnancy outcomes in the patients with GDM.

Key words: placental protein-13; placental growth factor; secreted frizzled-related protein 5; gestational diabetes mellitus; adverse pregnancy outcomes

妊娠期糖尿病(GDM)是女性在妊娠期发生的糖代谢异常疾病,为妊娠期的并发症,发病率为10%左右,并且有逐年增加的趋势^[1]。GDM的发病机制主要与胰岛素抵抗和 β 细胞功能缺陷等因素最终导致糖代谢紊乱有关^[2]。GDM常常会影响母婴的健康,可以增加胎儿宫内窘迫、早产和巨大儿等不良妊娠结局的发生率,但至今仍没有可以预测妊娠结局的客观指标。因此,探寻预测GDM不良妊娠结局的客观指标,已经成为学者们的研究热点之一。胎盘蛋白-13(PP-13)属于半乳凝素家族成员,其表达水平降低影响胎盘的氧合,有研究报道GDM组血清PP-13水平明显低于正常妊娠组,PP-13参与妊娠的病理生理过程^[3],但其水平是否与妊娠结局具有关系仍不清楚。血管胎盘生长因子(PLGF)属于血管内皮细胞生长因子家族,在GDM中表达水平明显降低,并且其与不良妊娠结局具有一定的关系^[4]。分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)是一种脂肪因子,对炎症和胰岛素抵抗均具有调控作用,其水平与GDM病情和肾功能损害具有密切关系^[5],而与妊娠结局的关系仍不清楚。本研究联合检测GDM患者血清PP-13、PLGF和SFRP5水平,观察其对不良妊娠结局的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2021年12月本院诊断的GDM患者121例作为GDM组。患者年龄22~35岁、平均 (27.33 ± 3.42) 岁,孕周23~29周、平均 (25.87 ± 1.31) 周,孕前体质量指数(BMI)为 $(20.33 \pm 1.65) \text{ kg/m}^2$,初产妇75例、经产妇46例。

选择同期在本院产检的健康孕妇78例作为正常妊娠组。研究对象年龄22~35岁、平均 (27.12 ± 3.17) 岁,孕周23~29周、平均 (25.69 ± 1.39) 周,孕前BMI为 $(20.44 \pm 1.59) \text{ kg/m}^2$,初产妇49例、经产妇29例。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。GDM组纳入标准:(1)符合GDM的诊断标准,①空腹血糖(FBG) $\geq 5.1 \text{ mmol/L}$;②餐后1h血糖 $\geq 10.0 \text{ mmol/L}$;③餐后2h血糖 $\geq 8.5 \text{ mmol/L}$,3个条件中符合任何一个条件,即可诊断。(2)均为单胎妊娠。(3)孕前无糖尿病和高血压等病史。GDM组排除标准:多胎妊娠;高血压、甲状腺功能异常等代谢性疾病;血液性和免疫性疾病;感染性疾病;恶性肿瘤;智力障碍或者精神性疾病;心脏、肺和肝脏等功能不全;宫颈功能不全;使用激素治疗和孕前有胰岛素抵抗。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的留取和检测 患者入院时和健康孕妇门诊产检时,留取肘部静脉血和清晨中段尿各5mL左右,放置在常温下,采用离心机离心后,取上清液放置在一80℃的冰箱中保存待测。采用全自动化学发光免疫分析仪测定糖化血红蛋白(HbA1c)和FBG水平;采用免疫比浊法测定尿液中的尿微量清蛋白(mAlb)水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清PP-13、PLGF和SFRP5水平。所有试剂盒由北京贝尔生物工程股份有限公司生产,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 分组 根据HbA1c水平将GDM组患者分为糖尿病控制良好组($\text{HbA1c} < 7.0\%$)、糖尿病控制不

良组(7.0%≤HbA1c<9.0%)和高风险组(HbA1c≥9.0%)。将 GDM 组患者中发生早产、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限和新生儿窒息等的归为妊娠结局不良组,其余为妊娠结局良好组。

1.3 观察指标 观察 GDM 组和正常妊娠组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平的变化,对妊娠结局的影响因素进行单因素和多因素分析,分析血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与血糖控制程度和不良妊娠结局的关系,以及其对 GDM 不良妊娠结局的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计处理和分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 法。计数资料采用百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析不良妊娠结局的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 GDM 发生不良妊娠结局

的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平比较 GDM 组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于正常妊娠组,尿 mAlb 水平明显高于正常妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与 GDM 糖尿病控制程度的关系 根据 HbA1c 水平,将 GDM 组患者分为糖尿病控制良好组 41 例、糖尿病控制不良组 45 例和高风险组 35 例。高风险组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于糖尿病控制不良组和糖尿病控制良好组($P<0.01$),而糖尿病控制不良组明显低于糖尿病控制良好组($P<0.01$);高风险组尿 mAlb 水平明显高于糖尿病控制不良组和糖尿病控制良好组($P<0.01$),而糖尿病控制不良组明显高于糖尿病控制良好组($P<0.01$)。见表 2。

表 1 各组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PP-13(pg/mL)	PLGF(pg/mL)	SFRP5(ng/mL)	尿 mAlb(mg/L)
GDM 组	121	93.56±10.09	55.22±9.86	13.08±3.71	16.07±4.73
正常妊娠组	78	126.72±23.28	98.39±21.39	18.26±4.27	14.51±3.27
<i>t</i>		139.773	316.395	95.503	33.105
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与 GDM 糖尿病控制程度的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PP-13(pg/mL)	PLGF(pg/mL)	SFRP5(ng/mL)	尿 mAlb(mg/L)
糖尿病控制良好组	41	114.51±8.96	65.88±5.36	17.10±2.20	11.53±2.17
糖尿病控制不良组	45	90.27±8.35 ^a	53.78±4.11 ^a	12.36±1.51 ^a	17.23±1.83 ^a
高风险组	35	73.23±11.50 ^{ab}	44.60±5.59 ^{ab}	9.29±2.22 ^{ab}	19.87±5.25 ^{ab}
<i>F</i>		180.291	173.785	152.023	65.272
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与糖尿病控制良好组比较,^a $P<0.01$;与糖尿病控制不良组比较,^b $P<0.01$ 。

2.3 影响 GDM 妊娠结局的单因素分析 GDM 患者随访结果:发生胎儿生长受限 9 例、新生儿窒息 1 例、早产 15 例和胎儿宫内窘迫 3 例,纳入妊娠结局不良组(28 例),其余为妊娠结局良好组(93 例)。妊娠结局不良组的 HbA1c、FBG、尿 mAlb 水平明显高于妊娠结局良好组($P<0.01$),而血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于妊娠结局良好组($P<0.01$),而两组年龄、孕周、BMI 和孕次比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 影响 GDM 妊娠结局的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入,根据是否发生不良妊娠结局进行二元 Logistic 回归分析,发现血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 是不良妊娠结局的保护因素($P<0.05$),而尿 mAlb 是不良妊娠结局的危险因素

($P<0.05$)。见表 4。

表 3 临床指标与 GDM 患者妊娠结局关系的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	妊娠结局良好组 (<i>n</i> =93)	妊娠结局不良组 (<i>n</i> =28)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	27.13±3.51	28.00±3.06	1.184	0.239
孕周(周)	25.81±1.27	26.07±1.44	0.938	0.350
BMI(kg/m ²)	20.44±1.67	19.96±1.58	1.356	0.178
孕次(次)	2.15±0.39	2.21±0.42	0.748	0.456
HbA1c(%)	5.42±1.09	6.66±1.04	3.234	0.002
FBG(mmol/L)	5.66±0.84	6.47±1.35	2.232	0.003
PP-13(pg/mL)	99.27±16.96	74.56±12.36	7.151	<0.001
PLGF(pg/mL)	58.07±9.10	45.78±5.42	8.830	<0.001
SFRP5(ng/mL)	14.09±3.50	9.74±2.09	8.097	<0.001
尿 mAlb(ng/L)	15.25±4.28	18.79±5.21	3.652	<0.001

表 4 影响 GDM 患者妊娠结局的多因素分析						
指标	β	标准差	Wald	P	OR	95%CI
HbA1c	0.750	0.441	2.893	0.089	2.117	0.892~5.025
FBG	0.567	0.375	2.290	0.130	1.764	0.846~3.678
PP-13	-0.092	0.032	8.026	0.005	0.912	0.856~0.972
PLGF	-0.161	0.062	6.806	0.009	0.851	0.754~0.961
SFRP5	-0.480	0.195	6.022	0.014	0.619	0.422~0.908
尿 mAlb	0.231	0.092	6.253	0.012	1.260	1.051~1.509

2.5 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊

表 5 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 单项及联合检测在诊断不良妊娠结局中的效能					
项目	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
PP-13	93.03 pg/mL	98.4	66.7	0.874	0.801~0.927
PLGF	50.09 pg/mL	85.7	82.8	0.881	0.809~0.932
SFRP5	11.84 ng/mL	89.3	80.6	0.867	0.793~0.922
尿 mAlb	17.12 mg/L	75.0	73.1	0.735	0.647~0.811
PP-13+PLGF+SFRP5	—	96.4	90.3	0.964	0.913~0.989

注：—表示无数据。

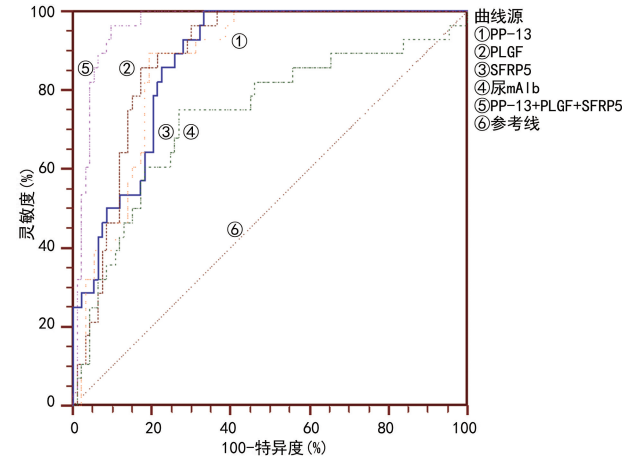


图 1 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨 论

GDM 患者在妊娠期发生糖脂代谢紊乱,导致机体对葡萄糖利用减少,脂肪氧化分解增加,从而引起自然流产、巨大儿、羊水过多和酮症等,严重威胁母婴的安全^[6]。妊娠结局与 GDM 具有密切联系,GDM 能够增加不良妊娠结局的发生率^[7]。因此,如何减少不良妊娠结局的发生,发掘对不良妊娠结局的预测因素是改善孕妇妊娠结局的关键。本研究单因素分析发现,妊娠结局不良组 GDM 患者的 HbA1c、FBG 和尿 mAlb 水平明显高于妊娠结局良好组($P<0.01$),而血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于妊娠结局良好组($P<0.01$),而两组年龄、孕周、BMI 和孕次差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 是不良妊娠

妊娠结局的效能 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊娠结局的效能明显高于尿 mAlb($P<0.05$)。根据妊娠结局采用 Logistic 回归进行拟合,得方程 $Y=-0.08\times X_{PP-13}-0.17\times X_{PLGF}-0.47\times X_{SFRP5}+20.13$,获得联合检测指标,联合检测的灵敏度为 96.4%,特异度为 90.3%,曲线下面积(AUC)为 0.964,明显高于单项指标 PP-13($Z=3.083, P<0.01$)、PLGF($Z=2.602, P<0.01$)和 SFRP5($Z=3.569, P<0.01$),而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5、图 1。

结局的保护因素,而尿 mAlb 是不良妊娠结局的危险因素。尿液中的 mAlb 水平主要由肾小球基底膜的通透性和肾脏的血流动力学决定,GDM 能够引起肾小球滤过膜发生改变,导致对电荷的选择性丧失,滤过膜的通透性升高,尿液中 mAlb 水平升高^[8]。现有研究发现,尿液中 mAlb 水平与妊娠期高血压严重程度具有密切相关性,并且与妊娠期高血压患者不良妊娠结局具有密切关系^[9],而是否与 GDM 不良妊娠结局具有关系,仍不清楚。本研究显示,血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能显著高于尿 mAlb,故本研究评估了血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平检测对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。

PP-13 是一种妊娠相关蛋白,由胎盘滋养细胞分泌,影响胎儿和胎盘的微环境。PP-13 可以与半乳凝素结合,在细胞增殖、炎症、免疫反应方面具有重要作用,在 GDM 的病理生理过程中也具有重要作用^[10]。PP-13 可以通过抗炎作用,从而调节免疫系统,而 PP-13 水平下调,导致妊娠期间发生胎盘炎症,从而影响 GDM 的发生、发展^[11]。本研究显示,GDM 组血清 PP-13 水平明显低于正常妊娠组,并且随着血糖控制程度的改善而升高,与文献^[12]报道血清 PP-13 水平与 GDM 具有密切联系一致。这说明血清 PP-13 水平是反映 GDM 血糖控制程度的重要指标。本研究显示,血清 PP-13 水平在妊娠结局不良组明显低于妊娠结局良好组,并且发现当血清 PP-13 水平低于截断值时,诊断不良妊娠结局的灵敏度为 98.4%,特异度为

66.7%, AUC 为 0.874, 说明血清 PP-13 水平对 GDM 患者不良妊娠结局具有较高的诊断效能。与文献[13]报道在妊娠并发症的研究中发现不良妊娠结局患者 PP-13 水平明显降低的结果一致, PP-13 是不良妊娠结局的独立保护因素, 对不良妊娠结局具有一定的诊断价值。

PLGF 是血管内皮生长因子成员, 参与滋养细胞的增殖和分化, 对胎盘血管的形成具有重要作用^[14]。血清 PLGF 是能够反映孕妇体内的胎儿发育情况的指标之一, PLGF 水平下降能够影响胎盘的正常功能和血流动力学, 导致母体对胎儿的营养物质供应减少或者出现中断, 严重者可引起胎儿早产、窒息, 甚至死亡^[15]。因此, 血清 PLGF 水平下降可能是导致不良妊娠结局的重要因素。本研究显示, GDM 组血清 PLGF 水平明显低于正常妊娠组, 并且随着 GDM 血糖控制程度的改善而升高, 同时还发现妊娠结局不良组血清 PLGF 水平明显低于妊娠结局良好组, 说明血清 PLGF 水平与 GDM 患者血糖控制程度有关, 是不良妊娠结局的保护因素。血清 PLGF 水平低于截断值时, 对 GDM 患者不良妊娠结局具有较高的诊断效能, 其灵敏度为 85.7%, 特异度为 82.8%, AUC 为 0.881, 与文献[16]报道血清 PLGF 水平下降与 GDM 发生不良妊娠结局具有相关性的结果一致。

SFRP5 是来源于脂肪的细胞因子, 对糖代谢具有调节作用, 与胰岛素抵抗具有密切关系。其调节血糖的机制是 SFRP5 水平下降通过激活 JNK 信号通路的活化, 激活炎症反应, 其对胰岛素的分泌具有抑制作用, 从而影响妊娠结局^[17]。现有研究证实 SFRP5 能够刺激 β 细胞的增殖, 降低机体的血糖水平^[18]。本研究显示, GDM 组血清 SFRP5 水平明显低于正常妊娠组, 并且随着 GDM 患者血糖控制程度的改善而升高, 说明血清 SFRP5 与 GDM 的发生、发展具有一定的联系, 与文献[19]报道的结果一致。本研究显示, 血清 SFRP5 水平在妊娠结局不良组明显低于妊娠结局良好组, 并且发现当血清 SFRP5 水平低于截断值时, 诊断 GDM 患者发生不良妊娠结局的灵敏度为 89.3%, 特异度为 80.6%, AUC 为 0.867, 说明血清 SFRP5 具有较高的诊断价值。本研究发现, PP-13、PLGF 和 SFRP5 联合检测对 GDM 不良妊娠结局具有更高的诊断效能, 其灵敏度为 96.4%, 特异度为 90.3%, 并且 AUC 为 0.964, 明显高于单项指标检测, 说明 3 项指标之间存在某种互补性, 其具体机制仍需要进一步研究。

综上所述, 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平与 GDM 患者糖尿病控制程度具有一定的联系, 联合检测有助于提高对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。

参考文献

- [1] GAO C, SUN X, LU L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in China's mainland: a systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162.
- [2] RASMUSSEN L, POULSEN C W, KAMPMANN U, et al. Diet and healthy lifestyle in the management of gestational diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3050-3057.
- [3] UNVERDORFEN L, HUTTENBRENNER R, KNABL J, et al. Galectin-13/PP-13 expression in term placentas of gestational diabetes mellitus pregnancies[J]. Placenta, 2015, 36(2): 191-198.
- [4] NUZZO A M, GIUFFRIDA D, MORETTI L, et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2312-2318.
- [5] OZTAS E, OZLER S, ERSOY E, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzled-related protein-5 levels[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(9): 1515-1519.
- [6] JUAN J, YANG H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24): 9517.
- [7] DALFRA M G, BURLINA S, DEL V G, et al. Genetics and epigenetics: new insight on gestational diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 602477.
- [8] JIN H. Increased levels of glycosylated hemoglobin, microalbuminuria and serum cystatin C predict adverse outcomes in high-risk pregnancies with gestational diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1281-1287.
- [9] 倪振旺, 沙晗. 血清 Cys-C、 β 2-MG 结合 mALB 检测与妊娠期高血压疾病不良结局相关性研究[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2020, 32(1): 5-7.
- [10] ZHAO B, HAN X, MENG Q, et al. Early second trimester maternal serum markers in the prediction of gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(4): 967-974.
- [11] TENENBAUM-GAVISH K, SHARABI-NOV A, BINY-AMIN D, et al. First trimester biomarkers for prediction of gestational diabetes mellitus[J]. Placenta, 2020, 101: 80-89.
- [12] 危丽华, 张新, 封伟, 等. 孕妇血清 PAPP-A、PP-13、 β -HCG 水平与妊娠期糖尿病、子痫前期的相关性临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 833-836.
- [13] UNVERDORFEN L, HUETTENBRENNER R, KNABL J, et al. Galectin-13/PP-13 expression in term placentas of gestational diabetes mellitus pregnancies[J]. Placenta, 2015, 36(2): 191-198.
- [14] TENENBAUM-GAVISH K, SHARABI-NOV A, BINY-AMIN D, et al. First trimester biomarkers for prediction of gestational diabetes mellitus[J]. Placenta, 2020, 101(1): 80-89.

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.007

ADAM33 基因 T2 位点多态性与支气管哮喘易感性的关联研究*

常永莉,张莉媛[△],王惠琴,王 冰,陈方园,李天浩

陕西中医药大学第二附属医院,陕西咸阳 712000

摘 要:**目的** 研究解整合素-金属蛋白酶 33(ADAM33)基因 T2 位点多态性与支气管哮喘易感性的关联性。**方法** 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在该院就诊并接受治疗的支气管哮喘患者 120 例作为研究组,选择同期在该院体检的健康者 120 例作为对照组,采用等位基因特异性聚合酶链反应技术及 DNA 测序方法检测两组 ADAM33 基因 T2 位点多态性。**结果** 研究组和对照组 ADAM33 基因 T2 位点 3 种基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$)。研究组与对照组 ADAM33 基因 T2 位点基因型(AA、AG、GG)频率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=7.001, P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点等位基因中,研究组 A 等位基因频率(15.42%)低于对照组(23.75%),差异有统计学意义($P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘患病风险($OR=0.875, P<0.05$)。与中度支气管哮喘患者相比,危重、重度支气管哮喘患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率差异无统计学意义($P>0.05$),中度、重度、危重支气管哮喘患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率高于轻度支气管哮喘患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素($P<0.05$)。**结论** 支气管哮喘与 ADAM33 基因位点多态性存在关联,ADAM33 基因 T2 位点与支气管哮喘易感性有关,ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘的患病风险,ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素。

关键词:解整合素-金属蛋白酶 33; T2 位点; 多态性; 支气管哮喘; 易感性; 等位基因特异性聚合酶链反应

中图法分类号:R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0027-05

Study of association between T2 locus polymorphism of ADAM33 gene and susceptibility to bronchial asthma*

CHANG Yongli, ZHANG Liyuan[△], WANG Huiqin, WANG Bing, CHEN Fangyuan, LI Tianhao

Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To study the association between the T2 locus polymorphism of A distintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) gene and the susceptibility to bronchial asthma. **Methods** One hundred and twenty patients with bronchial asthma treated in this hospital from December 2019 to December 2020 were selected as the study group, and 120 healthy people undergoing physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The allele specific polymerase chain reaction and DNA sequencing were used to detect the T2 locus polymorphism of ADAM33 gene in the two groups. **Results** The three genotypes of ADAM33 gene T2 locus in the study group and control group conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium law($P>0.05$). The frequencies of ADAM33 gene T2 locus genotypes (AA, Ag, GG) had statistical difference between the study group and control group ($\chi^2=7.001, P<0.05$). Among the alleles at T2 locus of ADAM33 gene, the frequency of A allele in the study group (15.42%) was lower than that in the control group (23.75%), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The decreasing of A allele in the T2 locus of ADAM33 gene could increase the risk of suffering from bronchial asthma ($OR=0.875, P<0.05$). Compared with the patients with moderate bronchial asthma, the AG genotype frequency at T2 locus of ADAM33 gene in the patients with critical, severe bronchial asthma had no statistical difference ($P>0.05$). The frequency of AG genotype frequency at T2 locus of ADAM33 gene in the patients with moderate, severe and critical bronchial asthma was higher than that in the patients with mild bronchial asthma, and the differ-

* 基金项目:陕西中医药大学第二附属医院学科创新团队项目(2020XKTD-C04)。

作者简介:常永莉,女,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:491880361@qq.com。

ences were statistically significant ($P < 0.05$). The AG genotype frequency increase at T2 locus of ADAM33 gene was a high risk factor affecting the severity of bronchial asthma ($P < 0.05$). **Conclusion** Bronchial asthma has the correlation with the ADAM33 gene locus polymorphism. The T2 locus of ADAM33 gene is associated with the susceptibility to bronchial asthma. The A allele frequency increase at T2 locus of ADAM33 gene could decrease the risk of bronchial asthma. The AG genotype frequency increase at T2 locus of ADAM33 gene is a high risk factor affecting the severity of bronchial asthma.

Key words: A distintegrin and metalloproteinase 33; T2 locus; polymorphism; bronchial asthma; susceptibility; allele specific polymerase chain reaction

支气管哮喘是临床常见呼吸系统疾病,呈家族聚集性,多种细胞及细胞组分参与发病,与多基因遗传有关。有资料显示,全球约有 3 亿人患有支气管哮喘,在我国有超过 3 000 万人患有支气管哮喘,该病发病率较高,严重影响患者生命质量^[1-2]。支气管哮喘的病因尚不明确,多认为环境暴露、遗传易感性相互作用决定着该病的发生和发展;环境因素是导致支气管哮喘发生及发展的重要因素,患者健康状况、精神心理状态、免疫状态、遗传因素等是影响易感性的重要因素,也是支气管哮喘发生、发展的主观条件^[3-4]。许多研究者致力于支气管哮喘的遗传病因学研究,并试图证明支气管哮喘的易感基因,由此帮助人们了解支气管哮喘的病理过程。解整合素-金属蛋白酶 33 (ADAM33)是膜锚定蛋白,参与细胞-基质、细胞-细胞相互作用的各种生物过程,ADAM33 基因单核苷酸多态性是近年研究热点。有研究探讨了支气管哮喘易感性、病情严重程度等与 ADAM33 基因单核苷酸多态性的关系,然而所得结果不尽相同,存在一定差异^[5-6],故本研究旨在探讨 ADAM33 基因 T2 位点多态性与支气管哮喘易感性的关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在本院就诊并接受治疗的支气管哮喘患者 120 例作为研究对象,纳入研究组。患者年龄 20~60 岁、平均(38.62±5.51)岁,男 61 例、女 59 例。纳入标准:(1)支气管哮喘诊断符合《支气管哮喘防治指南》(2016 版)^[7]标准,处于急性发作期;(2)年龄>18 岁;(3)临床病历资料及随访资料完整。排除标准:(1)合并肝、心、肾等脏器病变及血液系统等疾病者;(2)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、呼吸系统疾病者;(3)有血液系统疾病既往史者;(4)精神障碍无法正常沟通者。对纳入的患者进行病情分级后分组:轻度为步行、上楼时气短,可平卧,讲话可连续成句,呼吸频率轻度增加,呼吸末期有哮鸣音;中度为稍活动后出现气短,喜坐位,讲话以单词为主,时有焦虑或烦躁情绪,出汗,呼吸频率增加,可有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音响亮、弥漫;重度为休息时出现气短,端坐呼吸,讲话以单字为主,常有焦虑、烦躁情绪,大汗淋漓,呼吸

频率超过 30 次/分,常有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音响亮、弥漫;危重为不能讲话,意识模糊或嗜睡,胸腹矛盾运动,哮鸣音减弱乃至无。以上判断标准只需符合某一程度的某项指标即可分级,无须满足全部指标。将研究组分为轻度组(33 例),中度组(22 例),重度组(34 例),危重组(31)例。选取同期在本院体检的健康人群 120 例为对照组,年龄 20~59 岁、平均(38.53±5.41)岁,男 62 例、女 58 例。对照组研究对象无长期慢性咳嗽、呼吸困难、气喘等哮喘类症状及病史,无个人过敏疾病史及过敏反应家族史。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取两组研究对象肘静脉血 5 mL,加入乙二胺四乙酸二钠进行抗凝,将标本放于一 80 ℃冰箱保存。

1.2.2 基因组 DNA 提取 将标本取出,常温下放置 1~2 h 融解,取标本 300 μL,加入细胞裂解液 450 μL,封闭后用力震荡,充分混合后采用离心机(济南好来宝医疗器材有限公司,TGL-16M)以 8 000 r/min 离心 3 min,取细胞核沉淀物,加入缓解液 GS 200 μL,震荡至完全结合。样品中加入蛋白酶 K 溶液 15 μL,采用涡旋机(广州思硕机电设备有限公司,OX-0.66/8)涡旋 6 s,加入缓冲液 GB 15 μL,摇晃充分后,放入 65 ℃水浴锅(北京京创泰宁伟业科技发展有限公司,DZKW-A)恒温 5 min,充分摇晃至溶液变清亮。加入 70%乙醇溶液 200 μL,充分摇晃至出现沉淀物,将沉淀物放置于离心管,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,加入缓冲液 GD 500 μL,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,加入漂洗液 PW 650 μL,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,再加入漂洗液 PW 500 μL,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,再 8 000 r/min 离心 3 min,倒弃溶液。于室温倒置离心管于滤纸上,晾干沉淀物,加入洗脱缓解液 300 μL,轻微震荡,放置于 37 ℃恒温水浴锅 12 h,收集溶液,采用基因组 DNA 提取试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公

司)提取基因组 DNA。

1.2.3 等位基因特异性聚合酶链反应(PCR) PCR 反应体系 20.0 μL :提取基因组 DNA 1.0 μL ,上、下游引物共 0.32 μL ,2.5 mmol/L dNTP 1.6 μL ,TaqDNA 聚合酶(TaKaRa 公司)0.1 μL ,10 $\times$ Buffer 2.0 μL ,二甲基亚砷 1.0 μL ,荧光染料 Rox 0.2 μL ,荧光染料 SYBR 0.2 μL ,超纯净水 13.18 μL ,氯化镁(MgCl_2) 0.4 μL 。反应条件:变性,温度 95 $^{\circ}\text{C}$,时间 3 s;退火,温度 95 $^{\circ}\text{C}$,时间 15 s;延伸,温度 60 $^{\circ}\text{C}$,时间 45 s,35 个循环;终末延伸,温度 72 $^{\circ}\text{C}$,时间 10 min。PCR 产物扩增选择德国 Eppendorf 公司的实时荧光定量 PCR 系统,PCR 产物长度为 211 bp。上游引物:5'-CCCCAAGAAACTCAGTAAACG-3';下游引物:5'-GAGAAATGGTGGAGGGTAAAT-3'。采用限制性内切酶 NaR1 进行 T2 位点检测,总体系为 20.0 μL ,其中 10 $\times$ Buffer 2.0 μL ,去离子水 7.0 μL ,限制性内切酶 1.0 μL ,成功扩增的 PCR 产物 10.0 μL 。放置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱过夜,逐一滴入 2.5%琼脂糖凝胶梳孔,于电压槽 80 W 电压下进行电泳 30 min,于凝胶成像仪保存后进行图片分析。

1.2.4 DNA 序列测定 采用遗传分析仪(北京中盾安民分析技术有限公司,GA118-16A)对扩增好的 PCR 产物进行测序,并采用 NCBI 的 BLAST 软件与数据库进行同源性分析,验证正确性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数或率表示,Hardy-Weinberg 平衡定律检验、等位基因频率和组间基因型频率的比较采用 χ^2 检验,ADAM33 基因 T2 位点等位基因分布与支气管哮喘患病之间的关联、哮喘患者严重程度与其 T2 位点多态性的关系采用 Logistic 回归进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 ADAM33 基因 T2 位点 Hardy-Weinberg 平衡定律检验 采用 Hardy-Weinberg 平衡定律检验公式 $\chi^2=(O-C)^2/C$ 计算 ADAM33 基因 T2 位点 3 种基因型(AA、AG、GG) χ^2 值,发现研究组和对照组 ADAM33 基因 T2 位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率比较 研究组与对照组 ADAM33 基因 T2 位点基因型(AA、AG、GG)频率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=7.001,P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组 ADAM33 基因 T2 位点等位基因频率分布比较 ADAM33 基因 T2 位点等位基因频率分布比较中,研究组 A 等位基因频率(15.42%)低于对照组(23.75%),差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析结果提示,ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基

因频率降低可提升支气管哮喘患病风险($OR=0.875;95\%CI:0.758\sim0.920$,范围包括 1, $P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组 ADAM33 基因 T2 位点 Hardy-Weinberg 平衡定律的检验

组别	<i>n</i>	基因型	观察数(<i>n</i>)	期望数(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
研究组	120	AA	1	2.11	3.451	>0.05
		AG	35	45.01		
		GG	84	85.15		
对照组	120	AA	8	7.89	3.142	>0.05
		AG	41	41.32		
		GG	71	71.24		

表 2 两组 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	T2 位点基因型		
		AA	AG	GG
研究组	120	1(0.83)	35(29.17)	84(70.00)
对照组	120	8(6.67)	41(34.17)	71(59.16)

表 3 两组 ADAM33 基因 T2 位点等位基因频率分布[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	T2 等位基因		χ^2	<i>P</i>
		A	G		
研究组	120	37(15.42)	203(84.58)	4.482	0.034
对照组	120	57(23.75)	183(76.25)		

2.4 支气管哮喘患者严重程度与 ADAM33 基因 T2 位点多态性的关系 轻度组患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率(9.09%)低于中度组患者(36.36%)、重度组患者(32.35%)、危重组患者(41.94%),差异有统计学意义($\chi^2=6.136、5.482、9.197,P<0.05$);中度组患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率与重度组患者、危重组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素($OR=1.581;95\%CI:1.118\sim1.453;P<0.05$)。见表 4、5。

表 4 支气管哮喘患者严重程度与 ADAM33 基因 T2 位点多态性的关系(*n*)

T2 基因型	危重组 (<i>n</i> =31)	重度组 (<i>n</i> =34)	中度组 (<i>n</i> =22)	轻度组 (<i>n</i> =33)
AA	0	0	0	1
AG	13	11	8	3
GG	18	23	14	29

表 5 影响支气管哮喘严重程度的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
AA	-0.211	0.115	5.640	0.058	0.810	0.503~0.861
AG	0.458	0.085	8.524	0.004	1.581	1.118~1.742
GG	0.235	0.124	7.824	0.095	1.105	0.873~1.463

3 讨 论

支气管哮喘是由环境因素及遗传因素共同作用引起的气道慢性炎症。近年来,我国支气管哮喘发病率逐年增加,给患者、家属及社会带来沉重负担。大多数支气管哮喘患者经过吸入激素、支气管扩张剂等药物进行规范、足疗程的治疗可完全控制病情,但仍然有部分支气管哮喘患者病情难以控制,且病情迁延难愈,易复发。因此,研究支气管哮喘发病机制对该病的临床诊断及治疗具有重要意义^[8-10]。当环境因素损伤正常气道时,气道会启动组织修复及炎症反应,然而,对支气管哮喘而言,患者对气道损伤的敏感度降低,支气管组织修复的效率较低,修复进程较慢,这加重了支气管哮喘患者气道炎性反应,以及促进了气道重构^[11]。气道、血管和上皮平滑肌纤维增生,上皮基底膜纤维化,气道气流受限是支气管哮喘患者常见的病理学改变,由此产生气道重塑和不可逆性狭窄^[12-13]。支气管哮喘还受多基因遗传的影响,研究发现支气管哮喘的发生及发展与多种易感基因密切相关^[14]。

近年发现的支气管哮喘易感基因为 ADAM33 基因,ADAM33 丰富地表达于间质细胞及平滑肌细胞,较少表达于上皮细胞。ADAM33 基因位于 20 号染色体短臂(20p13),包含 21 个内含子和 22 个外显子,跨度为 14 kb,ADAM33 中包含 813 个氨基酸,通过内肽酶切割为成熟蛋白。ADAM33 前体蛋白含有细胞内糖蛋白结构域、跨膜结构域、解整合素结构域、金属蛋白酶结构域等保守的结构域,通过这些结构域在信号传导、细胞融合、金属蛋白酶活性调控等方面起重要作用。研究表明,支气管哮喘患者肺功能下降及气道高反应性与 ADAM33 蛋白水解酶活性提升相关,ADAM33 蛋白水解酶参与气道重塑和不可逆性狭窄等病理过程^[15-17]。支气管哮喘主要是由于气道气流受阻、气道平滑肌纤维增生等,导致气道重塑和不可逆性狭窄,而 ADAM33 mRNA 在支气管平滑肌细胞、肌纤维母细胞、成纤维细胞中呈高表达状态,提示支气管哮喘患者气道重塑和不可逆性狭窄很可能与 ADAM33 基因有关^[18]。PUXEDDU 等^[19]发现,ADAM33 基因可促进血管生成,ADAM33 基因是组织重塑基因,与气道重塑有关。

研究显示,ADAM33 基因的单核苷酸多态性与

支气管哮喘的遗传易感性有关,T2 位点位于第 20 个外显子,第 744 个氨基酸由脯氨酸变为丝氨酸,碱基改变是由 A 替代 G,单核苷酸多态性存在连锁不平衡,ADAM33 基因中的哪个单核苷酸多态性在支气管哮喘中起主导作用难以确定^[20-22]。本研究对研究组和对照组 ADAM33 基因 T2 位点 3 种基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡定律检验,结果均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),说明两组试验对象有很好的均衡性。研究组与对照组 ADAM33 基因 T2 位点基因型(AA、AG、GG)频率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 ADAM33 基因 T2 位点与支气管哮喘易感性有关。

JONGEPIER 等^[23]随访支气管哮喘患者 20 年,分析 ADAM33 基因的 9 种单核苷酸多态性对患者肺功能的影响,发现 ADAM33 基因不仅与支气管哮喘易感性有关,还与支气管哮喘患者疾病严重程度密切相关。本研究对危重、重度、中度、轻度支气管哮喘患者进行 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率分析,结果显示,中度、重度、危重支气管哮喘患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率高于轻度支气管哮喘患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素($P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点等位基因中,研究组 A 等位基因频率(15.42%)低于对照组(23.75%),差异有统计学意义($P<0.05$),提示 ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘患病风险($OR=0.875, P<0.05$)。李晓等^[24]对重度、中度、轻度支气管哮喘患者进行 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率及基因分布分析,发现 T2 位点等位基因中,支气管哮喘患者 A 等位基因频率高于健康人群,重度和中度支气管哮喘患者 AG 基因型频率均高于轻度支气管哮喘患者,得出罹患支气管哮喘的高危因素是 A 等位基因频率增加,影响支气管哮喘严重程度的高危因素是 AG 基因型增加,与本研究结果有所不同。

综上所述,支气管哮喘与 ADAM33 基因位点多态性存在关联:ADAM33 基因 T2 位点与支气管哮喘易感性有关,ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘的患病风险,ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型是影响支气管哮喘严重程度的高危因素。今后研究可选择更多位点探讨 ADAM33 基因单核苷酸多态性与支气管哮喘的关联,探讨其在支气管哮喘中的发病机制。

参考文献

[1] 刘朝晖,周海燕. MiR-192-5p 在支气管哮喘气道炎症中的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(16):2135-2138.

- [2] 胡昕,夏宇,齐曼古力·吾守尔,等. ADAM33 基因单核苷酸多态性与哮喘易感性关系的 Meta 分析[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(8):975-979.
- [3] 马兰红,白玲,李奇凤. 解整合素-金属蛋白酶 33 基因多态性与儿童支气管哮喘易感性及血浆炎症因子水平的关系[J]. 广西医学,2021,43(1):22-26.
- [4] 叶涵. ADAM33 基因 T2、S2 位点单核苷酸多态性与哮喘的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学,2009.
- [5] YANG P J, HOU M F, TSAI E M, et al. Breast cancer is associated with methylation and expression of the a disintegrin and metalloproteinase domain 33 (ADAM33) gene affected by endocrine-disrupting chemicals [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5):2766-2777.
- [6] NING X, ZHANG Y, WU H, et al. Genetic association of ADAM33 polymorphisms with childhood asthma in Chinese Han population: a case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(42):1-4.
- [7] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9):675-697.
- [8] 程培培,周启立,任磊,等. 支气管哮喘患儿血清 25 羟维生素 D3 水平变化及补充维生素 D 治疗对患儿发病、预后的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3):323-326.
- [9] 张栋,周俊强,郭翠翠. 硫酸特布他林联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管哮喘急性发作合并支气管肺炎的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(2):102-105.
- [10] BRANCHETT W J, STLTING H, OLIVER R A, et al. A T cell-myeloid IL-10 axis regulates pathogenic IFN- γ -dependent immunity in a mouse model of type 2-low asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2):666-678.
- [11] 赵雅婷,张焕萍. 痰嗜酸粒细胞在支气管哮喘气道炎症中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(10):1889-1893.
- [12] 吴永红,于集虹,左蕾. 沙美特罗替卡松吸入剂对支气管哮喘气道重构指标的干预作用[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(6):697-702.
- [13] 王涛,马义磊,周进. 沙美特罗替卡松吸入剂联合噻托溴铵粉吸入剂对哮喘患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(2):125-128.
- [14] HAN Y, JIA Q, JAHANI P S, et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1776.
- [15] KOZLIK P, ZUK J, BARTYZEL S, et al. The relationship of airway structural changes to blood and bronchoalveolar lavage biomarkers, and lung function abnormalities in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(1):15-28.
- [16] 邵路,贾艳云. ADAM33 基因多态性对慢性阻塞性肺疾病肺功能影响的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4):420-423.
- [17] 段翼远. ADAM33 表达调控对气道平滑肌力学行为影响及其机理研究[D]. 重庆:重庆大学, 2016.
- [18] VAN EERDEWEGH P, LITTLE R D, DUPUIS J, et al. Association of the Adam33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness[J]. *Nature*, 2002, 418(6896):426-430.
- [19] PUXEDDU I, PANG Y Y, HARVEY A, et al. The soluble form of a disintegrin and metalloprotease 33 promotes angiogenesis: implications for airway remodeling in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6):1400-1406.
- [20] LI W, LIANG R, HUANG H, et al. Effects of IFN- γ on cell growth and the expression of ADAM33 gene in human embryonic lung Mrc-5 fibroblasts in vitro [J]. *J Asthma*, 2018, 55(1):15-25.
- [21] 姜婷,严晓伟,王建荣. 乌鲁木齐地区汉族支气管哮喘儿童 ADAM33 基因 S2 位点与 TGF- β 1、ERK 水平相关性分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(12):33-36.
- [22] 迟翔宇,肖伟,王学群,等. ADAM33 基因多态性与支气管哮喘易感性的研究[J/CD]. 中华哮喘杂志(电子版), 2012, 6(1):12-16.
- [23] JONGEPIER H, BOEZEN H M, DIJKSTRA A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(5):757-760.
- [24] 李晓,张磊,汤昱,等. 从 ADAM33 基因 T2 位点多态性分析小儿支气管哮喘易感性及其严重程度的关系[J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(1):33-35.

(收稿日期:2022-02-23 修回日期:2022-08-08)

(上接第 26 页)

- [15] GORKEM U, TOGRUL C, ARSLAN E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(24):4159-4163.
- [16] 高翠玲,陈井丽. 维生素 D 和 PLGF 在妊娠期糖尿病患者中的表达及对妊娠结局及新生儿的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4):496-499.
- [17] 鞠佳桂,易敏. 分泌型卷曲相关蛋白 5、长链非编码 RNA 人肺腺癌转移相关转录本、脂肪因子网膜蛋白-1 在妊娠糖尿病患者中的表达及其对妊娠结局的预测价值[J]. 中国性科学, 2021, 30(11):96-99.
- [18] 刘晓丽,丁亚星,刘晓方. 血清分泌型卷曲相关蛋白 5 与妊娠糖尿病的相关性[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(1):63-65.
- [19] 李少华,何珏,徐妍. 血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 对妊娠期糖尿病患者肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2):196-199.

(收稿日期:2022-05-25 修回日期:2022-09-18)