

· 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 disintegrin 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 disintegrin 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-80 °C 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 μ L,加入细胞裂解液 450 μ L,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 μ L,震荡至完全结合。样品中加入蛋白酶 K 溶液 15 μ L,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 μ L,摇晃充分后,放入 65 °C 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 μ L,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 μ L,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,加入漂洗液 PW 650 μ L,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,再加入漂洗液 PW 500 μ L,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 μ L,轻微震荡,放置于 37 °C 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 ,二甲亚砜 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($OR = 0.875; 95\% CI: 0.758 \sim 0.920$,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	n	基因型	观察数(n)	期望数(n)	χ^2	P
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	n	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	n	T2 等位基因		χ^2	P
		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($OR = 1.581; 95\% CI: 1.118 \sim 1.453; P < 0.05$)。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 (n=31)	重度组 (n=34)	中度组 (n=22)	轻度组 (n=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症反应,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)