



慢性阻塞性肺疾病吸烟病人纤维蛋白原B β -249C/T基因多态性

刘聪辉, 戈艳蕾, 李丽蕊, 张冲, 解宝泉, 王红阳, 王袁, 王玲, 黄超, 宋龙霞, 王昊辰

引用本文:

刘聪辉, 戈艳蕾, 李丽蕊, 等. 慢性阻塞性肺疾病吸烟病人纤维蛋白原B β -249C/T基因多态性[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(2): 201-204.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.017>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4基因多态性与Graves病复发的相关性研究

The correlation of the polymorphism of cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene and recurrence of Graves' disease

蚌埠医学院学报. 2015, 40(1): 14-16 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.01.005>

慢性阻塞性肺疾病急性发作期合并糖尿病病人血流变指标及凝血纤溶功能的变化

Change of hemorheology and coagulation fibrinolysis function in AECOPD patients complicated with diabetes mellitus

蚌埠医学院学报. 2018, 43(3): 388-390 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.03.032>

凝血指标和D-二聚体及FDP水平检测对骨折病人的临床意义

Clinical significance of the detection of coagulation index, D-dimer and FDP level in patients with fracture

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 249-251 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.031>

自然抗性相关巨噬细胞蛋白1基因与云南汉族人肺结核易感性的相关性研究

Study on the correlation of natural-resistance-associated macrophage protein 1 gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Yunnan Han population

蚌埠医学院学报. 2019, 44(10): 1301-1304 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.002>

AECOPD病人CO₂潴留与凝血指标变化的相关性分析

Correlation analysis of carbon dioxide retention with coagulation index in patients with AECOPD

蚌埠医学院学报. 2019, 44(3): 338-339 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.03.016>

慢性阻塞性肺疾病吸烟病人纤维蛋白原 B β -249C/T 基因多态性刘聪辉¹, 戈艳蕾², 李丽蕊², 张冲², 解宝泉², 王红阳², 王袁², 王玲², 黄超², 宋龙霞², 王昊辰²

[摘要] **目的:**探讨纤维蛋白原(Fg) B β -249C/T 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病及吸烟的相关性。**方法:**慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院病人 80 例作为病例组, 同期健康体检者 100 名作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血浆 Fg 水平, 采用放射免疫法测定 IL-8、TNF- α 水平; 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析技术分析 Fg B β -249C/T 位点基因多态性, 统计基因突变率。**结果:**Fg B β -249C/T 位点存在基因多态性。2 组中吸烟者 Fg、IL-8、TNF- α 水平和 Fg B β -249C/T 位点基因型突变比例及 CT + TT 型 Fg 水平均明显高于不吸烟者 ($P < 0.01$), 且病例组吸烟者 Fg、IL-8、TNF- α 水平、Fg B β -249C/T 位点基因型突变比例及 CT + TT 型 Fg 水平均明显高于对照组吸烟者 ($P < 0.01$)。**结论:**吸烟与 Fg B β -249C/T 基因多态性及慢性阻塞性肺疾病存在一定关联性, 选择性 Fg B β -249C/T 基因多态性位点的检测有助于临床上对慢性阻塞性肺疾病易患人群的筛查。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 吸烟; 气道炎症; 纤维蛋白原基因多态性

[中图分类号] R 563.9

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.017

Polymorphism of fibrinogen B β -249C/T gene in smokers with COPD

LIU Cong-hui¹, GE Yan-lei², LI Li-rui², ZHANG Chong², XIE Bao-quan², WANG Hong-yang²,

WANG Yuan², WANG Ling², HUANG Chao², SONG Long-xia², WANG Hao-chen²

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Respiratory, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation of the polymorphism of fibrinogen (Fg) B β -249C/T gene with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smoking. **Methods:** Eighty patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and 100 healthy subjects were divided into the case group and control group, respectively. The level of Fg, and levels of IL-8 and TNF- α was detected using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and radioimmunoassay, respectively. The polymorphism of Fg B β -249C/T gene was analyzed using polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism analysis technique, and the mutation rate of gene was calculated. **Results:** There was genetic polymorphism in Fg B β -249C/T locus. The levels of Fg, IL-8, TNF- α , gene mutation ratio of Fg B β -249C/T locus and type CT + TT Fg level in smokers were significantly higher than those in nonsmokers in two groups ($P < 0.01$), and the levels of Fg, IL-8, TNF- α , gene mutation ratio of Fg B β -249C/T locus and type CT + TT Fg level in smokers of case group were significantly higher than those in smokers of control groups ($P < 0.01$). **Conclusions:** Smoking is associated with the Fg B β -249C/T gene polymorphism and COPD. The selective polymorphism detection of the selective Fg B β -249C/T gene locus may help to screen COPD.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; smoking; airway inflammation; fibrinogen gene polymorphism

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是全球第四位的死亡原因, 致残及致死率高^[1-3]。在 COPD 病人的长期病程中, 急性加重反复发作, 而由于有害颗粒及气体 (吸烟) 的影响, 吸烟者急性加重的发病频率会高于不吸烟者, 戒烟可减少大约 1/3 的急性加重, 而且戒烟后全身炎症反应也会有所减轻。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 病人由于不同程度的缺

氧可以导致病人呈高凝状态, 血浆纤维蛋白原 (Fg) 水平上升, 国外研究证实 Fg 可作为 AECOPD 的血清学炎症标志物检测指标。迄今为止共发现 Fg B β 链基因有十余个多态性位点, 而 Fg B β -249C/T 可能与吸烟有关^[4-9]。但目前未见 Fg 基因多态性和 AECOPD 的相关性研究报道。本研究通过对 80 例 AECOPD 病人 Fg B β -249C/T 基因位点的多态性检测, 探讨 Fg B β -249C/T 基因多态性与 COPD 及吸烟的相关性, 为 AECOPD 基因治疗的发展提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院住院治疗的 AECOPD 病人 80 例, 其中男 57 例, 女 23 例, 年龄 55 ~ 79 岁, 吸烟 53 例, 不吸烟 27 例, 吸烟史 0 ~ 18 年, 所有病人

[收稿日期] 2017-08-07 [修回日期] 2018-11-02

[基金项目] 河北省科技厅项目 (172777122)

[作者单位] 华北理工大学附属医院 1. 内分泌科, 2. 呼吸科, 河北唐山 063000

[作者简介] 刘聪辉 (1981-), 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 王红阳, 硕士研究生导师, 教授。E-mail: tsmwhy@163.com

均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 COPD 诊治指南(2007 年修订版)^[1]。选取同期健康体检者 100 名作为对照组,其中男 81 例,女 19 例,年龄 54~80 岁,吸烟 59 例,不吸烟 41 例,吸烟史 0~16 年。2 组受试者均对本研究知情同意,2 组性别、年龄和吸烟史均具有可比性。

1.2 方法 采集受试者性别、年龄、吸烟史和高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死、肺栓塞等病史资料,采集病人的生化全项、血气分析、血浆 D-二聚体、凝血四项等临床检查资料。受试者清晨空腹采集静脉血,用于检测各项常规指标,另取血 3 mL 抗凝,低速离心分离白细胞,应用酚/氯仿法提取 DNA,进行 Fg + 多态性位点的基因型检测;吸取血浆采用酶联免疫吸附法检测 Fg 水平,采用放射免疫法测定 IL-8、TNF- α ,试剂盒均购自北京北方生物研究所。应用多聚合酶链反应扩增目的 DNA,限制性内切酶酶切扩增产物,将酶切产物在 8% (质量浓度)非变性聚丙烯酰胺凝胶上电泳,紫外灯下观察记录 FgB β 链-249C/T 多态性位点的基因型(依次为野生型、变异杂合子、变异纯合子),B β -249 为 CC、CT、TT 基因型。

1.3 统计学方法 采用 t (或 t')检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组受试者血浆 Fg 和 IL-8、TNF- α 水平比较 病例组 Fg、IL-8 和 TNF- α 水平均明显高于对照组 ($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 病例组与对照组 Fg、IL-8、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Fg/(mg/L)	IL-8/(μ g/L)	TNF- α /(μ g/L)
病例组	80	411.33 \pm 88.97	0.62 \pm 0.22	2.47 \pm 1.53
对照组	100	275.81 \pm 49.99	0.33 \pm 0.12	0.31 \pm 0.19
t'	—	12.17	10.60	12.55
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 2 组吸烟与不吸烟受试者的 Fg、IL-8、TNF- α 水平比较 病例组和对照组中,吸烟者 Fg 和 IL-8、TNF- α 水平均明显高于不吸烟者 ($P < 0.01$),且病例组吸烟者与不吸烟者的 Fg、IL-8、TNF- α 水平均分别明显高于对照组 ($P < 0.01$)(见表 2)。

2.3 2 组吸烟与不吸烟受试者的 FgB β -249C/T 基因突变率比较 2 组吸烟者 FgB β -249C/T 位点基因型突变比例均明显高于不吸烟者 ($P < 0.01$),且病例组吸烟者与不吸烟者 FgB β -249C/T 位点基因型

突变比例均明显高于对照组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 3)。

表 2 2 组吸烟与不吸烟受试者的 Fg、IL-8、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Fg/(mg/L)	IL-8/(μ g/L)	TNF- α /(μ g/L)
对照组				
吸烟	59	308.17 \pm 40.57	0.44 \pm 0.13	1.19 \pm 0.67
不吸烟	41	249.32 \pm 40.64	0.32 \pm 0.11	0.39 \pm 0.13
t	—	7.13	4.83	8.93 $^{\Delta}$
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
病例组				
吸烟	53	449.88 \pm 78.76 ^{**}	0.69 \pm 0.12 ^{**}	2.89 \pm 1.19 ^{**}
不吸烟	27	335.66 \pm 51.68 ^{**}	0.53 \pm 0.12 ^{**}	2.04 \pm 1.08 ^{**}
t	—	7.77	5.64	3.11
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

Δ 示 t' 值;与对照组比较^{*} $P < 0.01$

表 3 2 组吸烟与不吸烟受试者的 FgB β -249C/T 基因突变率比较 [n ;百分率(%)]

分组	n	CC	CT	TT	χ^2	P
对照组						
吸烟	59	7(11.8)	26(44.1)	26(44.1)	22.09	<0.01
不吸烟	41	4(9.8)	1(2.4)	36(88.8)		
病例组						
吸烟	53	6(11.3) ^{**}	39(73.6) ^{**}	8(15.1) ^{**}	24.86	<0.01
不吸烟	27	2(7.4) [*]	6(22.2) [*]	19(70.4) [*]		

与对照组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

2.4 2 组受试者是否吸烟及不同基因型间的 Fg 水平比较 除病例组吸烟与不吸烟者 CC 型 Fg 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外,2 组吸烟者 CC 型、CT + TT 型 Fg 水平均明显高于不吸烟者 ($P < 0.01$),且病例组 CC 型、CT + TT 型 Fg 水平均明显高于对照组吸烟者 ($P < 0.01$)(见表 4)。

3 讨论

COPD 为一种常见的慢性呼吸系统疾病,以气流受限为主要特征,与气道、肺实质和肺血管对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的持续性炎症反应有关。由于其死亡率高,目前已经成为比较严重的社会卫生问题,世界卫生组织预测到 2020 年 COPD 将成为全球第 5 大疾病负担和第 3 大死亡原因。而在 COPD 病人的长期病程中将反复急性发作,这种发作被认为与气道炎症有关。Fg 是一种主要由肝细胞合成并分泌到血液中的凝血因子,是判定凝血功能及血液流变学状态的重要指标,也是一种急性期

反应蛋白,在急性加重期有进一步造成病人发生血栓事件的可能,加重病情发展^[1-6]。

表 4 2 组受试者是否吸烟及不同基因型间的 Fg 水平比较($\bar{x} \pm s$;mg/L)

分组	n	CC	CT + TT
对照组			
吸烟	59	291.88 ± 46.84	311.70 ± 38.90
不吸烟	41	238.67 ± 3.21	251.67 ± 40.57
t	—	8.70 [△]	7.46
P	—	<0.01	<0.01
病例组			
吸烟	53	383.83 ± 71.90**	455.91 ± 76.84**
不吸烟	27	351.00 ± 22.63**	336.04 ± 53.57**
t	—	1.76 [△]	5.23
P	—	>0.05	<0.01

△示 t' 值;与对照组比较 **P < 0.01

COPD 的病理特征是慢性炎症,肺组织的慢性炎症伴随全身炎症反应,活化的炎症细胞释放各种炎性介质,包括 Fg、IL 和 TNF- α 等。而有研究显示 Fg 已经成为气道炎性标志物之一^[10-13]。迄今为止研究发现 FgB β 链基因共有十余个多态性位点,而 FgB β -249C/T 可能与吸烟有关。本研究中病例组和对照组受试者比较显示,2 组血浆 Fg、IL-8、TNF- α 水平差异均有统计学意义,病例组 Fg、IL-8、TNF- α 水平明显高于对照组,且吸烟者高于非吸烟者,提示 Fg、IL-8、TNF- α 水平和 AECOPD 病人尤其是吸烟病人的气道炎症可能存在关联。

目前,国内外对 FgB β -249C/T 位点多态性的研究多集中在与脑梗死冠心病的研究上,提出此位点基因多态性与吸烟及脑梗死及冠心病有关^[14-18],关于此位点与 AECOPD 的关联性研究,国内外均未见相关报道。本研究 2 组受试者中此位点均存在 CC、CT 和 TT 三种基因型。AECOPD 组 Fg 基因-249C/T 多态性分布分布 CT 基因型(突变杂合子)明显高于对照组;TT 基因型(突变纯合子)明显低于对照组;CC 基因型(野生型)与对照组相近。两组等位基因分布频率相近,但此位点 2 组 T 等位基因出现频率均高于 C 等位基因出现频率,这与我国南方正常汉族人群中此位点 T 等位基因频率分布为 61.89% 的报道^[4]一致,携带 CT 杂合子基因型人群 AECOPD 发病率可能高于携带 CC 野生基因型及 TT 纯合子基因型。本研究 AECOPD 吸烟组 CT 基因型明显高于无吸烟组及对照组吸烟者;而对照组吸烟者 CT 基因型明显高于无吸烟者,结果提示吸烟者 CT 杂

合子基因型频率高,FgB β -249C/T 基因多态性和吸烟相关。吸烟人群 FgB β -249 变异基因型者的血浆 Fg 水平明显高于野生基因型人群,表明 B β -249 位点变异基因型者吸烟可能导致血浆 Fg 水平及分子活性增强,引起血流动力学改变和肺部及气道的慢性炎症发生,进而导致 COPD 加重。吸烟可能通过促进 IL-8、TNF- α 等细胞因子分泌使 Fg 分子功能表达增强,因而成为 AECOPD 发病的重要危险因素。

综上,本研究结果提示吸烟与 FgB β -249C/T 基因多态性及 COPD 具有关联性。选择性 FgB β -249C/T 基因多态性位点的检测有助于临床上对吸烟者 COPD 易患人群的筛查。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志,2007,30(3):254.
- [2] GAN WQ, MAN SF, SENTHILSELVAN A, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Thorax*,2004,59(7):574.
- [3] VALVI D, MANNINO DM, MÜLLEROVA H, *et al.* Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012,7:173.
- [4] 王培蕊. 脑梗死急性期血浆纤维蛋白原水平与预后[J]. 中国实用医药,2017,12(3):79.
- [5] 虞珊珊,丁媛媛,宗明,等. 纤维蛋白原基因多态性位点与血浆纤维蛋白原 γ 水平及缺血性脑卒中的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(20):2932.
- [6] 王淑娟,元小冬,许亚茹,等. 吸烟与 FgB β -链基因多态性和功能表达的关系[J]. 中国神经免疫和神经病学杂志,2011,18(3):186.
- [7] MORGAN AD, SHARMA C, ROTHNIE KJ, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke [J]. *Chest*, 2017,14(5):754.
- [8] MORGAN AD, SHARMA C, ROTHNIE KJ, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: a systematic review protocol [J]. *BMJ Open*,2016,6(11):e011898.
- [9] 王德明,张徐宏. 超敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原的检测对急性脑梗死患者的临床价值[J]. 中国社区医师,2017,33(8):109.
- [10] 韦彬,黄进瑜,张献,等. 超敏 C 反应蛋白与纤维蛋白原水平变化对急性脑梗死的临床意义分析[J]. 世界临床医学,2017,11(7):37.
- [11] 张国平,王莉莉,王海燕. 急性脑梗死患者超敏 C-反应蛋白和纤维蛋白原水平的变化及临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2015,22(1):54.
- [12] 王永,李兰香,范远威,等. 慢阻肺急性加重期合并 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体及纤维蛋白原检测的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):325.

血清维生素 D 结合蛋白对急性胰腺炎的 预警效应及其变化机制研究

丁 虎

[摘要] **目的:**分析血清维生素 D 结合蛋白(DPB)在急性胰腺炎病人治疗过程中的预警效应,分析其产生相应变化的可能机制,为临床急性胰腺炎病人治疗方案的完善提供参考。**方法:**急性胰腺炎病人 86 例,根据就诊时病情严重程度分为轻度组 31 例、中度组 30 例和重度组 25 例,选取同期健康检查者 30 名为对照组,比较 4 组病人就诊后不同时间段的 DPB。随着病人病情的发展,对重度胰腺炎或者轻、中度转变为重度急性胰腺炎病人,采用改良 Marshall 评分系统评价器官功能衰竭程度,比较不同评分病人的 DPB 水平。**结果:**急性胰腺炎病人中,重度组病人 DBP 水平低于对照组($P < 0.05$),轻度组和中度组病人 DBP 水平与对照组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。轻度组病人治疗 1 周、2 周后 DBP 水平均高于治疗前($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);中、重度组病人治疗 2 周后 DBP 水平均高于治疗前($P < 0.05$)。Marshall 评分 3~4 分病人治疗 2 周后的 DBP 水平均高于 Marshall 评分 0 分病人($P < 0.05$)。**结论:**急性胰腺炎病人血清 DPB 水平与病人病情发展存在一定关联,具有一定预警作用和进一步研究的临床价值。

[关键词] 胰腺炎;血清维生素 D 结合蛋白;Marshall 评分

[中图分类号] R 576 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.018

Study on the early warning effect of serum vitamin D binding protein in acute pancreatitis, and its mechanism

DING Hu

(Department of Gastroenterology, Fangxian People's Hospital, Shiyang Hubei 442100, China)

[Abstract] **Objective:**To analyze the early warning effects of serum vitamin D binding protein(DPB) during the treatment of acute pancreatitis, analyze the possible mechanism for providing a reference in the improvement of acute pancreatitis treatment regimen. **Methods:**Eighty-six acute pancreatitis patients were divided into the mild group(31 cases), moderate group(30 cases) and severe group(25 case) according to the severity of disease at the time of visit, and 30 healthy people was set as the control group. The DPB at different time periods after treatment were compared among four groups. The degree of organ failure in severe pancreatitis patients or mild and moderate transforming into severe acute pancreatitis patients were evaluated using modified Marshall scoring system, and the DPB levels in different scores patients were compared. **Results:** Among the acute pancreatitis patients, the DPB level in severe group was significantly lower than that in control group($P < 0.05$), and the differences of the DBP levels between the mild and moderate groups, and control group were not statistically significant($P > 0.05$). The levels of DBP in mild group after 1 and 2 weeks of treatment were higher than that before treatment($P < 0.05$ and $P < 0.01$), and the levels of DBP in moderate and severe groups after 2 weeks of treatment were higher than that before treatment($P < 0.05$). The DBP level of patients with Marshall scores 3-4 after 2 weeks of treatment was higher than that of patients with Marshall score 0($P < 0.05$). **Conclusions:**The serum level of DPB in acute pancreatitis patients is related to the disease progression, which plays certain role in early warning and has clinical value for further research.

[Key words] pancreatitis; serum vitamin D binding protein;

[收稿日期] 2016-07-13 [修回日期] 2019-11-24

[作者单位] 湖北省十堰市房县人民医院 消化内科,442100

[作者简介] 丁 虎(1980-),男,主治医师。

[13] 周清,温冰.慢性阻塞性肺疾病患者动脉血气分析与血清 D-二聚体、纤维蛋白原及同型半胱氨酸的相关性[J].实用临床医药杂志,2015,19(1):26.

[14] 宋剑,陈丽珠,郑玉云,等.内蒙古地区人纤维蛋白原 β -249C/T 基因多态性与冠心病的相关性[J].包头医学院学报,2016,32(8):7.

[15] 霍绮雯,谭峰.脑梗死中医证型与纤维蛋白原相关基因多态性的研究[J].中国现代药物应用,2016,10(12):80.

[16] 西尔艾力·安尼瓦尔,阿斯亚·吾甫尔,古力那孜·阿不都

热合曼.纤维蛋白原、同型半胱氨酸、尿酸水平与冠心病相关性研究[J].中国基层医药,2016,23(2):306.

[17] 温安林.血浆纤维蛋白原与 C-反应蛋白检测在冠心病诊断中的价值[J].临床研究,2016,24(5):12.

[18] 赵春阳.纤维蛋白原及相关基因多态性与脑梗死类型的相关性研究[J].中国社区医师,2015,31(9):89.

(本文编辑 卢玉清)