

# 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性关系研究的新进展

季宏志 许西琳<sup>△</sup>

(石河子大学医学院第一附属医院呼吸内科 新疆 石河子 832000)

**摘要** 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一组气流受限为特征的肺部疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展。它受遗传因素、环境因素以及遗传-环境相互作用的影响。目前,虽然其确切的病因及发病机制不甚明了,但是近年来的研究表明 COPD 是一种多基因调控的疾病。本文综述了几个较为重要的遗传基因多态性与 COPD 易感性关系的近期研究进展。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病;多态性;遗传易感性

**中图分类号** R563.3 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)23-4569-03

## Research Advance on Correlation between Polymorphism of Genetic Gene and Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ji Hong-zhi, XU Xi-lin<sup>△</sup>

(Department of Respiration, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Province, 832000, China)

**ABSTRACT:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a slowly progressing lung disease characterized by irreversible airflow limitation in the lungs. COPD is a complex disease which is influenced by genetic factors, environmental agents, and gene-environmental interactions. At present, although the etiological factor and pathogenesis of COPD are uncertain, in recent years, studies have shown that COPD was a multi-gene regulated disease. This paper summarizes the relation of several important genetic gene polymorphisms and the susceptibility of COPD.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease; Polymorphisms; Genetic susceptibility

**Chinese Library Classification (CLC):** R563.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)23-4569-03

### 前言

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有高发病率、高死亡率的疾病。其气流受限不完全可逆,并呈进行性发展,这与肺部对烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关<sup>[1]</sup>。它主要累及肺,但也可引起全身(或肺外)的不良效应,如营养不良、肌肉萎缩、骨质疏松、心血管疾病、2型糖尿病、贫血及抑郁等<sup>[2]</sup>。现在广泛认为吸烟是引起本病发生、发展的主要环境危险因素,但仅有10%~20%的慢性重度吸烟者发展成为有症状的COPD,这表明存在不同个体对香烟损伤易感性的差异,且与机体的遗传因素有关,目前越来越多的资料证明COPD是一种多基因遗传性疾病<sup>[3]</sup>。但是遗传因素在COPD发生、发展中的作用,以及它们是如何影响临床转归的,目前还知之甚少。本文就近年来COPD与一些重要易感基因之间关系的研究作一综述。

### 1 COPD与蛋白酶及抗蛋白酶基因

#### 1.1 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha_1$ -AT)基因

$\alpha_1$ -AT存在丰富的基因多态性,它有近一百多种基因变

体,称为PI(蛋白酶抑制)系统。 $\alpha_1$ -AT是血浆蛋白酶(中性粒细胞弹性蛋白酶、组织酶G和蛋白酶3等)的主要抑制剂,而这些血浆蛋白酶可引起弹性蛋白和某些胶原的降解,从而影响肺功能。目前已经证实先天性 $\alpha_1$ -AT的缺乏与COPD的发生有着密切的关系。

目前已经确定 $\alpha_1$ -AT有90余种不同的基因型<sup>[4]</sup>。根据凝胶电泳的速度可将 $\alpha_1$ -AT分为三种变异,主要有M、S、Z。而野生型等位基因的变异又可分为M1、M2、M3和M4,在90%的人群中可发现此基因型<sup>[5]</sup>。现已有研究论证不同基因型ZZ、SZ、MZ、SS、MS所引起的平均 $\alpha_1$ -AT血浆浓度分别减少到野生型MM基因型的16%、51%、83%、93%和97%的水平。其中ZZ纯合子所导致的 $\alpha_1$ -AT缺乏最为严重,并且ZZ纯合子的病人肺功能(FEV1%)下降较快,即使不吸烟的病人也是如此<sup>[4,5]</sup>。研究表明在人群中ZZ基因型的频率为0.3%~4.5%,并且这种基因型仅占COPD病例的1%~2%。在外显子5上Z等位基因存在G→A的单核苷酸置换,从而导致多肽链Glu342→Lys342的改变,已改变的蛋白将对抗酶的降解,致使它在肝细胞内质网中聚集,从而降低了血浆中 $\alpha_1$ -AT的浓度<sup>[6]</sup>。

有研究证明,在不吸烟人群中,基因型为MZ与MM人的肺功能以及临床症状有较大的差别。然而此在吸烟人群的研究结果却存在较大的争议,但已经证明基因型为MZ较基因型为MM的人的FEV1%下降速度要快<sup>[4,5,7]</sup>。

#### 1.2 COPD与基质金属蛋白酶(MMPs)基因多态性

MMPs家族包括一系列结构和功能相似的蛋白水解酶共

作者简介 季宏志(1984-)男,硕士研究生,主要研究方向:呼吸系统疾病, E-mail: ji\_hongzhi@sina.cn

<sup>△</sup>通讯作者:许西琳,教授,主任医师,

E-mail: xuxilin@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-11-21 接受日期:2011-12-18)

三十多种<sup>[8,9]</sup>,在炎症反应时的组织修复与重塑过程中起着重要的作用<sup>[10]</sup>。它们由中性粒细胞、肺巨噬细胞和气管上皮细胞所产生,能够降解肺实质外成分,包括弹性蛋白、胶原蛋白和蛋白多糖等,而且它还能引起 $\alpha_1$ -AT的失活及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的激活,它可被基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)抑制,其中MMP-1、MMP-9和MMP-12被认为与COPD尤其是肺气肿的发病有关<sup>[11]</sup>。D'Armiento等发现过度表达人类MMP-1的转基因鼠的肺部的病理改变与人类的阻塞性肺气肿极为相似<sup>[12]</sup>。另外,敲除MMP-12基因的小鼠较野生小鼠在香烟的刺激下更不易发生肺气肿。此研究证实了MMP-12作为肺组织损伤的危险因素是由烟雾所诱发的<sup>[13]</sup>。目前对MMPs基因多态性的研究主要集中在MMP-9上,Itto等发现MMP-9上的-1562位的T等位基因改变与COPD患者(特别伴肺气肿型的)有显著联系,其基因变异能显著影响粒细胞的吞噬功能<sup>[14]</sup>。Mine-matsu等研究显示日本吸烟的人群中MMP-9启动子多态性(C-1562T)和肺气肿形成之间有关系。他们报道胸部CT扫描诊断肺气肿的患者T等位基因频率要高于非肺气肿患者。且C/T或T/T基因型的患者比C/C基因型的患者肺的气体交换能力低,肺气肿的变化更明显。表明MMP-9(C-1562T)多态性是日本人由于吸烟所致肺气肿形成的易感基因<sup>[15]</sup>。Zhou等研究表明,MMP-9启动子-1562位的多态性可能与中国南方汉族人群COPD易感性相关<sup>[16]</sup>。

## 2 COPD与氧化/抗氧化酶系基因多态性

氧化/抗氧化酶失衡是COPD重要的发病机制之一。正常人体也存在抗氧化机制,体内正常的氧化抑制酶主要包括微粒体环氧化水解酶(MEPHX)、血红素氧合酶(HO)、谷胱甘肽S转移酶(GST)、细胞色素P450酶、细胞外超氧化歧化酶(EC-SOD)。这些正常的氧化抑制酶通过水解氧化代谢产物,并使之失活,具有能对抗或中和由氧化压力造成的高氧化损伤,维持体内氧化/抗氧化的动态平衡。而因遗传变异造成氧化抑制物的生成减少或活性下降的患者体内氧化/抗氧化的动态平衡将被破坏,引发氧化性病理损伤。

### 2.1 微粒体环氧化水解酶(MEPHX)

MEPHX可催化各种外源性环氧化物水解,参与对外来异型物质、氧化物和反应性氧化物中间产物在肺中的首过代谢,是一种重要的抗氧化解毒酶。但是MEPHX活性并不稳定,该酶活性可随着基因结构的变异而发生改变。MEPHX基因有两个突变位点,外显子3发生点突变(Tyr113→His)后的表型为慢等位基因,而外显子4发生点突变(His→193Arg)后的表型为快等位基因。英国学者Smith等研究发现MEPHX慢等位基因纯合子在COPD患者中的频率明显高于对照组,从而说明该酶的基因多态性与英国人的COPD易感性可能有一定关系<sup>[17]</sup>。

### 2.2 血红素氧合酶(HO)

HO作为内源性一氧化碳(CO)合成的限速酶和关键酶,它的活性可直接影响内源性CO的生成量。CO作为新的信使分子和血管舒张因子已引起人们的注意。低氧性肺动脉高压是COPD发展为肺心病的重要环节。研究证实,CO可有效降低肺动脉压<sup>[18]</sup>。因此HO-1缺乏会使其对肺的保护作用减小,肺功能快速衰竭。人类HO-1基因5'端区域的(GT)<sub>n</sub>核苷酸重复使其

具有长度多态性。短的GT重复序列可使HO-1基因启动子活性增加,而GT重复序列越长,HO-1活性越低、生成越少。法国学者研究显示,(GT)<sub>n</sub>的重复序列≥33的人群与气道阻塞和肺功能的下降都有关系,在吸烟人群中尤其显著<sup>[19]</sup>。

### 2.3 细胞外超氧化歧化酶(EC-SOD)

目前发现的超氧化物基因主要有三种:铜锌超氧化物歧化酶(CuZnSOD)、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、细胞外超氧化物歧化酶(EC-SOD),其编码产物清除反应性氧物种(ROS)。Mak JC等对MnSOD基因多态性和功能活性水平在COPD患者和健康对照组中进行了比较,发现MnSOD基因的不同基因型和等位基因频率在患者和对照组中间的分布经统计学分析差异无统计学意义<sup>[20]</sup>。韩轶群等研究发现,CuZnSOD和MnSOD两种基因的多态性在健康对照者和COPD患者中分布无统计学差异,其基因的突变与COPD的发病无相关性<sup>[21]</sup>。而EC-SOD在肺部表达的浓度高,尤其是大气道周围和肺泡旁,已经阐明它对肺起着保护作用,尤其在肺部炎症期间。EC-SOD基因多态性位于碱基637位C→G,使得第213位氨基酸Arg→Gly。通过减低EC-SOD酶与卵磷脂的亲合力,导致血浆中EC-SOD的水平增加,从而使EC-SOD酶的抗氧化活性降低。Juul K等的研究表明此变异会降低吸烟人群发展为COPD的危险性<sup>[22]</sup>。Folz等曾报道155例COPD患者有30%EC-SOD血清水平增高,阻塞性、限制性肺疾病患者尤为明显<sup>[23]</sup>。

## 3 COPD与转化因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)基因多态性

TGF- $\beta$ 1是一种多功能生长因子,可以调节细胞增殖,诱导细胞分化,增加细胞间基质蛋白如胶原蛋白和纤维连接素合成。TGF- $\beta$ 1基因定位于人类染色体19q13.1-13.3,其编码区含有7个外显子和6个内含子。TGF- $\beta$ 1的表达受TGF- $\beta$ 1基因多态性的调控。TGF- $\beta$ 1的基因多态性主要是位点多态性。迄今为止,人们已经在该基因上发现了多个SNP位点。其中研究比较多的位点主要集中在启动子区、第一外显子和3'非编码区。Hersh等研究表明,启动子区域的SNP(C→T,-509)提高了启动子的功能,从而增加了TGF- $\beta$ 1的表达水平,另一个SNP(C→T)存在于613位置,它也增加了TGF- $\beta$ 1的水平<sup>[24]</sup>。Wu等研究发现TGF- $\beta$ 1基因+869位点的TT基因型与COPD有关联。+869位点的C等位基因与TGF- $\beta$ 1的生成增加有关,它可能是COPD的保护性因子<sup>[25]</sup>。但也有研究发现TGF- $\beta$ 1与COPD的发生无相关,Ogawa等研究了TGF- $\beta$ 1基因上的三个SNP位点:-509 C/T、+869 T/C和+915 G/C,结果发现这些位点与COPD的发生无关联<sup>[26]</sup>。中国香港Mak等的研究显示,TGF- $\beta$ 1基因-509 C/T和+869 T/C位点的多态性与中国香港吸烟人群中COPD发生的易感性增加无关<sup>[27]</sup>。

虽然已经证实遗传因素是COPD的一个重要发病机制,但是目前为止却仅有少数的特定基因确定与COPD的发生有明确的关系。这些候选基因编码的蛋白在COPD的发病中作用不尽相同,主要包括:1)异生代谢与抗氧化酶机制;2)蛋白酶与抗蛋白酶机制;3)炎症机制和4)气道高反应性。近年来,众多易感基因的发现说明COPD是一种多基因性疾病。但可能存在种族、遗传、环境、实验设计及实验分析上的差异,这还需要我们进一步深入的研究,提供更有力的证据,从而进一步提高对本

病的认识和诊治水平。

### 参考文献(References)

- [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(2007年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 8-17  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Society of Respiratory Diseases. The guidelines of Chronic obstructive pulmonary disease's diagnosis and treatment [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30: 8-17
- [2] Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorax Soc, 2005, 2: 367-370
- [3] Teramoto S. COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors [J]. Intern Med, 2007, 46: 77-79
- [4] Tzortzaki EG, Tsoumakidou M, Makris D, et al. Laboratory markers for COPD in "susceptible" smokers [J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 364: 124-138
- [5] Ekeowa UI, Gooptu B, Belorgey D, et al. alpha1-Antitrypsin deficiency, chronic obstructive pulmonary disease and the serpinopathies [J]. Clin Sci, 2009, 116: 837-850
- [6] Blanco I, Fernandez E, BustiUo EF, et al. Alpha1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys [J]. Clin Genet, 2001, 60: 31-41
- [7] Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population [J]. Ann Intern Med, 2002, 136: 270-279
- [8] Back M, Ketelhuth DF, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52: 410-428
- [9] Louhelainen N, Stark H, Mazur W, et al. Elevation of sputum matrix metalloproteinase-9 persists up to 6 months after smoking cessation: a research study [J]. BMC Pulm Med, 2010, 10: 13
- [10] Crosby LM, Waters CM. Epithelial Repair Mechanisms in the Lung [J]. Lung Cellular and Molecular Physiology, 2010, 298: L715-731
- [11] Wallace AM, Sandford AJ. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases functional importance in the development of chronic obstructive pulmonary disease? [J]. Pharmacogenomics, 2002, 2(3): 167-175
- [12] D'Armiento J, Dalal SS, Okada Y, et al. Collagenase expression in the lungs of transgenic mice causes pulmonary emphysema [J]. Cell, 1992, 71: 955-961
- [13] Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. Science, 1997, 277: 2002-2004
- [14] Ito I, Nagai S, Handa T, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism associated with upper lung dominant emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(11): 1378-1382
- [15] Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema [J]. Biophys Res Commun, 2001, 289: 116-119
- [16] Zhou M, Huang SG, Wan HY, et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China. Chin Med J (En91), 2004, 117: 1481-1484
- [17] Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema [J]. Lancet, 1997, 350(9078): 630-633
- [18] 王关嵩, 黄春基, 钱桂生, 等. 一氧化碳对低氧肺动脉高压的效应 [J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(11): 1178-1181  
Wang Guan-song, Huang Chun-ji, Qian Gui-sheng, et al. Effect of exogenous carbon monoxide on the hypoxic pulmonary arterial hypertension in the rat [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2000, 16(11): 1178-1181
- [19] Guenegou A, Leynaert B, Benessiano J, et al. Association of lung function decline with the heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism in a general population sample. Results from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), France [J]. J Med Genet, 2006, 43: e43
- [20] Mak JC, Ho SP, Yu WC, et al. Polymorphisms and functional activity in superoxide dismutase and catalase genes in smokers with COPD. Eur Respir J, 2007, 30: 684-690
- [21] 韩轶群, 薛玉文, 李传芬, 等. 超氧化物歧化酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关系 [J]. 山东大学学报(医学版), 2001, 45(19): 940-943  
Han Yi-qun, Xue Yu-wen, Li Chuan-fen, et al. The association between genetic polymorphism of superoxide dismutase and chronic obstructive pulmonary diseases [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2001, 45(19): 940-943
- [22] Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Marklund S, et al. Genetically increased antioxidative protection and decreased chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173: 858-864
- [23] Folz RJ, Crapo JD, Peno-Green LA. Elevated levels of extracellular superoxide dismutase in chronic lung disease and characterization of genetic variants [J]. Chest, 1997, 111(6S): 74S
- [24] Hersh CP, Demeo DL, Lazarus R, et al. Genetic association analysis of function impairment in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173: 977-984
- [25] Wu L, Chau J, Young RP, et al. Transforming growth factor-beta 1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2004, 59: 126-129
- [26] Ogawa E, Ruana J, Connett JE, et al. Transforming growth factor-beta 1 polymorphisms, airway responsiveness and lung function decline in smokers [J]. Respir Med, 2007, 101: 938-943
- [27] Mak JC, Chan-Yeung MM, Ho SP, et al. Elevated plasma TGF-beta (I) levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Med, 2009, 103: 1083-1089