

• 论 著 •

CYP1A2 基因单核苷酸多态性与前列腺增生术后尿路感染风险的关系*

符秀林¹, 史 南¹, 刘 睿¹, 甘海忠²

海南省儋州市人民医院:1. 泌尿外科;2. 感染科, 海南儋州 571799

摘 要:目的 探讨细胞色素 P450 酶 1A2(CYP1A2)单核苷酸多态性(SNP)与前列腺增生术后尿路感染易感性的关系。方法 将 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于该院就诊和治疗的行经尿道前列腺等离子双极电切术(TUPKRP)的前列腺增生患者 82 例纳入研究,根据是否发生尿路感染分为感染组($n=19$)和非感染组($n=63$)。提取 2 组患者外周血 DNA,通过实时荧光定量 PCR、聚合酶链反应-限制性片段长度多态分析(RFLP-PCR)获取 CYP1A2 基因 SNP 位点 rs12558163 的基因型。采用 Logistic 回归分析该 SNP 位点的基因型、等位基因,抗菌药物使用、侵入性操作是否为尿路感染的危险因素。结果 CYP1A2 rs12558163 位点有 3 种基因型(AA、AG 和 GG 型),基因分型检测成功率 100%。感染组 CYP1A2 rs12558163 位点 AA、AG 和 GG 基因型频率分别为 73.68%、15.79%、10.53%,非感染组 CYP1A2 rs12558163 位点 AA、AG 和 GG 基因型频率分别为 14.29%、47.62%、38.10%,感染组 AA 基因型频率高于非感染组($P<0.05$)。以 AG 基因型为参考,携带 CYP1A2 rs12558163 AA 基因型者尿路感染风险增加($OR=1.542, 95\%CI:1.149\sim1.895, P<0.05$),携带 CYP1A2 rs12558163 GG 基因型者尿路感染风险无明显改变($OR=1.108, 95\%CI:0.895\sim1.317, P>0.05$);以 AG+AA 基因型为参考,携带 CYP1A2 rs12558163 AA 基因型者尿路感染风险增加($OR=1.488, 95\%CI:1.130\sim1.769, P<0.05$)。以携带 G 等位基因者为参考,携带 A 等位基因者尿路感染风险增加($OR=1.394, 95\%CI:0.1065\sim1.723, P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示,CYP1A2 rs12558163 AA 基因型导致尿路感染发生的危险性大于等位基因 A($P<0.05$)。结论 CYP1A2 rs12558163 位点等位基因 A 可能增加前列腺增生术后尿路感染风险。

关键词:细胞色素 P450 酶 1A2; 单核苷酸基因多态性; 前列腺增生; 术后尿路感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.007

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2022)07-0801-05

文献标志码:A

Association of CYP1A2 gene single nucleotide polymorphism with risk of urinary tract infection after benign prostatic hyperplasia*

FU Xiulin¹, SHI Nan¹, LIU Rui¹, GAN Haizhong²

1. Department of Urology; 2. Department of Infectious Diseases, Danzhou

People's Hospital, Danzhou, Hainan 571799, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between cytochrome P450 1A2(CYP1A2) single nucleotide polymorphism(SNP) and susceptibility to urinary tract infection after benign prostatic hyperplasia. **Methods** A total of 82 patients with benign prostatic hyperplasia who underwent transurethral plasmakinetic resection of prostate(TUPKRP) from January 2017 to December 2020 in the hospital were enrolled in the study, and divided into infected group($n=19$) and non-infected group($n=63$) according to the presence or absence of urinary tract infection. Peripheral venous blood DNA was extracted, and genotypes at the SNP site rs12558163 of CYP1A2 gene were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP). Logistic regression was used to analyze whether the genotype and allele of the SNP locus, the use of antibiotics, and invasive procedures were risk factors for urinary tract infection. **Results** The CYP1A2 rs12558163 locus has 3 genotypes(AA, AG and GG), and the genotype detection success rate was 100%. The frequencies of AA, AG, and GG at CYP1A2 rs12558163 in the infected group were 73.68%,

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200315)。

作者简介:符秀林,男,医师,主要从事泌尿外科相关疾病的临床研究。

本文引用格式:符秀林,史南,刘睿,等.CYP1A2 基因单核苷酸多态性与前列腺增生术后尿路感染风险的关系[J]. 国际检验医学杂志,

15.79%, and 10.53%, respectively, and the frequencies of AA, AG, and GG at CYP1A2 rs12558163 in the non-infected group were 14.29%, 47.62%, and 38.10%, respectively. The frequency of AA in the infected group was higher than that in the non-infected group ($P < 0.05$). Taking the AG genotype as reference, the risk of urinary tract infection increased in CYP1A2 rs12558163 AA genotype carriers ($OR = 1.542, 95\% CI: 1.149-1.895, P < 0.05$), while the risk of urinary tract infection didn't significantly changed in CYP1A2 rs12558163 GG genotype carriers ($OR = 1.108, 95\% CI: 0.895-1.317, P > 0.05$); taking the AG+AA genotype reference, the risk of urinary tract infection increased in the CYP1A2 rs12558163 AA genotype carriers ($OR = 1.488, 95\% CI: 1.130-1.769, P < 0.05$). Taking the G allele as reference, the risk of urinary tract infection increased in the A allele carriers ($OR = 1.394, 95\% CI: 1.065-1.723, P < 0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that the risk of urinary tract infection caused by CYP1A2 rs12558163 locus AA gene was higher than that of allele A ($P < 0.05$). **Conclusion** Allele A of CYP1A2 rs12558163 may be associated with the susceptibility of urinary tract infection after TUPKRP.

Key words: Cytochrome p450 1A2; single nucleotide polymorphism; benign prostatic hyperplasia; postoperative urinary tract infection

前列腺增生以手术治疗为主,经尿道前列腺等离子双极电切术(TUPKRP)应用于疾病治疗具有恢复快、安全、有效等优点,但 TUPKRP 术后发生尿路感染概率较高^[1]。尿路感染病情发展快,进一步进展可造成顽固性感染,影响临床疗效及患者生存质量。近年研究发现,TUPKRP 术后尿路感染风险存在个体差异^[2-3]。细胞色素 P450 酶(CYP450)是一类微粒体混合功能氧化酶系统家族,CYP1A2 为重要成员之一,参与许多内源性、外源性物质的生物转化及药物代谢过程^[4]。CYP1A2 基因位于 15 号染色体,包括 7 个外显子和 6 个内含子,CYP1A2-163C>A 位于第 1 内含子-163 位点下游区,是 C→A 的点突变,此突变可导致 CYP1A2 活性增加^[5]。迄今为止已发现了 CYP1A2 至少 14 个单核苷酸多态性(SNP)位点,研究最多的为 CYP1A2 * 1C(-3860G>A)和 CYP1A2 * 1F(-163C>A)^[6-7]。SNP 在 CYP1A2 酶活性个体差异的产生中起决定性作用,但关于 CYP1A2 的 SNP 与前列腺增生术后尿路感染风险的关系尚缺乏研究。因此,本课题组纳入了 82 例前列腺增生术后患者进行了此项研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2020 年 12 月于本院诊治的行 TUPKRP 的前列腺增生患者 82 例纳入研究。根据是否发生尿路感染分为感染组($n=19$)和非感染组($n=63$),尿路感染的诊断符合《医院感染诊断标准》^[8]。纳入标准:(1)经临床症状、体征、超声检查及术后病理证实为良性前列腺增生;(2)年龄 45~80 岁;(3)有 TUPKRP 适应证并对手术耐受;(4)受试者和(或)家属均对本研究知情同意并签署知情书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)既往有盆腔或(和)尿道手术史者;(3)术前合并严重感染者;(4)严重沟通障碍和(或)精神疾病者。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 采集纳入研究者外周血标本,分离血清及血细胞,置于 -20°C 冰箱中保存备用。取外周血 500 μL 于 2 mL 离心管中,加入 900 μL 磷酸三丁酯(TBP)溶液,振荡混匀,室温下放置 10~15 min,13 000 r/min 离心 10 min,弃上清直至沉淀为淡红色或无色后加入 200 μL Tris-EDTA(TE)缓冲液并振荡混匀;依次加入 300 μL 2-甲基-2-丙硫醇(TBM)溶液、蛋白酶 K 5 μL 、RNA 酶 A 2 μL ,振荡混匀,55 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 25~30 min;反复离心 5 次,用 40 μL 洗脱液进行第二次洗脱,获得 DNA,以分光光度计下检测 A_{260}/A_{280} 为 1.7~1.9 者为提取合格。

1.2.2 聚合酶链反应-限制性片段长度多态(RFLP-PCR)分析 引物序列参照参考文献[6-7],rs12558163 位点上游引物 5'-TCC CCT GTG ATT CAG ATC CC-3',下游引物 3'-CAT TCC CAC ATC TCT GCT CC-5';PCR 反应体系总体积 50 μL ,扩增体系:DNA 模板 1 μL ,上下游引物各 0.5 μL ,SYBR Premix Ex Taq 10 μL ,加无核酶水补充至 20 μL ;反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 15 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火延伸 30 s,45 次循环;结束反应后随机抽取约 10% 样本 PCR 扩增后双向测序,比对测序所得基因型和酶切所得基因型。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 χ^2 拟合优度检验研究对象的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。采用 Logistic 回归分析术后尿路感染发生的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

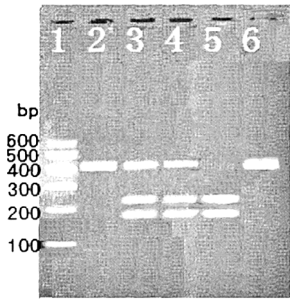
2 结果

2.1 感染组、非感染组临床资料比较 两组间年龄、

体质量指数、有吸烟史、饮酒史、高血脂、高血压、糖尿病者所占比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);感染组抗菌药物使用 >2 种、侵入性操作 >2 次的百分比高于未感染组($P<0.05$),见表 1。

表 1 感染组、非感染组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	感染组 ($n=19$)	非感染组 ($n=63$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	63.44 $\pm$ 6.23	62.47 $\pm$ 6.45	0.579	0.564
体质量指数(kg/m ²)	23.15 $\pm$ 1.77	22.78 $\pm$ 1.64	0.846	0.400
有吸烟史	12(63.16)	45(71.43)	0.471	0.492
有饮酒史	10(52.63)	40(63.49)	0.724	0.395
有高血脂	6(31.58)	24(38.10)	0.267	0.605
有高血压	5(26.32)	22(34.92)	0.489	0.484
有糖尿病	5(26.32)	23(36.51)	0.674	0.412
抗菌药物使用 >2 种	13(68.42)	25(39.68)	4.849	0.028
侵入性操作 >2 次	12(63.16)	23(36.51)	4.238	0.040

2.2 DNA 提取及基因分型检测 分光光度计测定提取的 DNA A_{260}/A_{280} 位于 1.7~1.9,水平为 60~120 ng/ μ L,所有提取的 DNA 均符合要求;PCR 扩增产物可见清晰的 DNA 酶切片段,各条带清晰、整洁、无异常杂带干扰,可清晰、准确辨别各基因型,见图 1。基因分型检测成功率 100%。



注:泳道 1 为分子标准带;泳道 1、6 为 AA 基因型(426 bp);泳道 3、4 为 AG 基因型(180、250、426 bp 3 条带);泳道 5 为 GG 基因型(180、250 bp 2 条带)。

图 1 CYP1A2 基因 rs12558163 位点酶切电泳图

2.3 CYP1A2 基因 rs12558163 位点基因型 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 rs12558163 位点存在野生型 GG、杂合型 AG、突变型 AA 3 种基因型,感染组分别有 2、3、14 例,未感染组分别有 24、30、9 例,其基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P>0.05$),见表 2。

2.4 单因素 Logistic 回归分析尿路感染发生的危险因素 感染组 CYP1A2 rs12558163 位点 AA、AG 和 GG 基因型频率分别为 73.68%、15.79%、10.53%;非感染组 CYP1A2 rs12558163 位点 AA、AG 和 GG 基因型频率分别为 14.29%、47.62%、38.10%;感染组 AA 基因型频率高于非感染组($P<0.05$)。以携带

AG 基因型者为参考,携带 AA 基因型者尿路感染风险增加($OR=1.542, 95\%CI: 1.149\sim 1.895, P<0.05$),携带 GG 基因型者尿路感染风险差异无统计学意义($OR=1.108, 95\%CI: 0.895\sim 1.317, P=0.302$)。以携带 AG+GG 基因型者为参考,携带 AA 基因型者尿路感染风险增加($OR=1.488, 95\%CI: 1.130\sim 1.769, P<0.05$)。以携带 G 等位基因者为参考,携带 A 等位基因者尿路感染风险增加($OR=1.394, 95\%CI: 1.065\sim 1.723, P<0.05$)。抗菌药物使用 >2 种、侵入性操作 >2 次增加了尿路感染风险($OR>1, P<0.05$)。见表 3。

表 2 CYP1A2 基因 rs12558163 位点基因型遗传平衡检验结果						
基因型	感染组(<i>n</i> = 19)			未感染组(<i>n</i> = 63)		
	实际频数	理论频数	<i>P</i>	实际频数	理论频数	<i>P</i>
AA	14	17.73	0.352	9	21.71	0.087
AG	3	1.25		30	30.55	
GG	2	0.02		24	10.75	

表 3 感染发生的单因素 Logisitic 回归结果				
项目	感染组 ($n=19$)	未感染组 ($n=63$)	P	$OR(95\%CI)$
基因型[$n(\%)$]				
AG	3(15.79)	30(47.62)	—	1.000
AA	14(73.68)	9(14.29)	0.001	1.542(1.149~1.895)
GG	2(10.53)	24(38.10)	0.302	1.108(0.895~1.317)
合并基因型[$n(\%)$]				
AG+GG	5(26.32)	54(85.71)	—	1.000
AA	14(73.68)	9(14.29)	0.001	1.488(1.130~1.769)
等位基因(n)				
G	31	48	—	1.000
A	7	54	0.007	1.394(1.065~1.723)
抗菌药物使用(n)				
0~2 种	6	38	—	1.000
>2 种	13	25	0.026	1.007(1.001~2.368)
侵入性操作(n)				
0~2 次	7	40	—	1.000
>2 次	12	23	0.015	1.135(1.027~1.741)

注:—表示无数据。

2.5 多因素 Logisitic 回归分析尿路感染发生的危险因素 CYP1A2 rs12558163 AA 型基因和等位基因 A 为尿路感染发生的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.6 感染发生的多元线性回归分析 所有研究对象作为一个整体,将尿路感染发生作为因变量,年龄、体质量指数及吸烟史、饮酒史、高血脂、高血压、糖尿病、

抗菌药物使用>2 种、侵入性操作>2 次,CYP1A2 rs12558163 位点 AA 基因型、A 等位基因作为自变量,拟合多元线性回归方程,采用多元线性逐步回归分析法,最终进入方程的因素分别是侵入性操作>2 次、CYP1A2 rs12558163 位点 AA 型基因、等位基因 A。根据标准化回归系数的绝对值大小,CYP1A2 rs12558163 位点 AA 型基因导致尿路感染发生的危险性大于等位基因 A($P<0.05$);侵入性操作>2 次不影响尿路感染的发生($P>0.05$),见表 5。年龄、体质质量指数及吸烟史、饮酒史、高血脂、高血压、糖尿病、抗菌药物使用>2 种的构成比均未能进入回归方程,故未在表格中列出。

表 4 感染发生的多因素 Logisitic 回归结果					
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
AA 基因	1.579	0.597	1.003	0.008	4.851(1.506~15.626)
A 等位基因	1.689	0.607	2.729	0.005	5.412(1.646~17.800)
抗菌药物使用	2.638	0.996	1.011	0.078	1.302(0.684~1.497)
侵入性操作	3.953	1.279	2.547	0.112	1.069(0.244~1.896)

表 5 感染发生的多元线性回归结果					
自变量	偏回归系数	SE	标准偏回归系数	t	P
常数	15.963	6.236	—	4.998	0.004
AA 基因	9.744	3.025	1.687	3.223	0.026
A 等位基因	12.222	4.021	0.001	4.258	0.015
侵入性操作	3.002	1.256	0.056	1.021	0.094

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

前列腺增生 TUPKRP 术后发生尿路感染的概率较高。尿路感染发病机制较复杂,可能与人体 SNP 位点改变氨基酸编码或转录等过程有关。较多研究已证实了 SNP 位点与疾病调控间的关系,CYP450 广泛存在于内质网和线粒体中,CYP1A2 可被多环芳香烃强烈诱导与特异性结合位点结合,导致活性、转录水平发生改变。CYP450 酶在 85%~90% 大肠癌细胞和干细胞中呈高表达水平,是瘤细胞生长、繁殖的关键步骤,而 CYP1A2 基因的 rs752632 位点的等位基因 G 和基因型 GG 在瘤细胞中呈显著的高频率分布^[9]。EITAN 等^[10]将 CYP450 反转录酶转染至 CYP450 酶阴性的肿瘤细胞内发现,转染后的细胞体外增殖能力显著增强,动物体内转移侵袭能力显著增加。HAN 等^[5]通过实时荧光定量 PCR 检测发现:前列腺癌组织中 CYP450 酶反转录酶 mRNA 及蛋白质水平升高,其中 CYP450 基因位点 rs265303860 位点 GG、AG 基因频率高于对照组。有研究报道,CYP450 酶的催化活性与基因型有关,酶活性的个体差异可能是导致疾病易感性不同的原因之一^[11]。

CYP1A2 基因 C→A 的点突变是导致 CYP1A2 活性增加的主要机制之一^[12]。CYP1A2 基因参与雌激素、雄激素的代谢,而其中雌、雄激素水平变化与前列腺癌发生、发展关系密切,同时影响着癌症患者体内炎症因子的表达和感染的发生。从上述研究报道可以看出,CYP450 酶催化后的 CYP1A2 基因可能对前列腺增生患者 TUPKRP 术后尿路感染的易感性具有重要调控作用。

张仁云等^[13]研究发现,在尿路感染人群中,CYP1A2 基因—125A>C 突变纯合子的酶活性为其他基因型组的 1.6 倍;而 CYP1A2 基因—125A>C 突变等位基因在健康非吸烟者中酶活性与其他基因型组比较无明显差异($P>0.05$)。另外,梁鑫鸿等^[14]研究发现,感染组 CYP1A2 基因位点 rs20695143—859 等位基因 A 频率及基因型 AA 频率高于非感染组,考虑 CYP1A2 基因位点 rs20695143—859 等位基因 A 可能为前列腺增生术后尿路感染的易感基因。目前已发现 CYP1A2 基因的 14 个 SNP 位点,对临床有较大价值的为 CYP1A2 * 1C (—3860G>A) 和 CYP1A2 * 1F (—163C>A)。本研究发现 rs12558163 AA 基因型增加了尿路感染发生的风险,增加趋势基本符合梁鑫鸿等^[13]的研究,但梁鑫鸿等^[14]未对其可能的机制作进一步研究。本研究进一步通过多因素分析发现:CYP1A2 基因位点 rs12558163 等位基因 A 为尿路感染的危险因素,提示其与尿路感染易感性相关。本研究结果与刘大军等^[15]的报道有所差异,该学者指出在尿路感染易感女性群体中,并未发现 CYP1A2 的 SNP 与感染发生风险的相关性。出现结果的偏倚考虑与病例纳入有一定关系,尿路感染发病机制较复杂,基因型可受到纳入病例地区、接触环境等不同的影响;另外,本研究的样本量较少,可对结果造成一些误差。本研究采用 RFLP-PCR 对 CYP1A2 的 SNP 位点基因型进行分析,证实了 CYP1A2 rs12558163 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,说明该基因检测具有群体代表性,研究可行度较高。以 AG 基因型为参照时,AA 基因型增加了尿路感染风险,而 GG 与尿路感染风险无关;进一步以 AG+GG 基因型为参照,AA 基因型增加了尿路感染风险;以等位基因 G 为参照时,等位基因 A 可导致尿路感染风险增加。这与国内李峰等^[16]和国外 ELMER 等^[17]的报道一致。本研究通过多元线性回归分析排除了多种可能的自变量对尿路感染发生的影响,CYP1A2 等位基因 A 是尿路感染发生的独立危险因素,分析其作用机制:CYP1A2 基因对炎症水平、机体创伤后免疫调节、急性期反应有一定调控作用,其 SNP 位点的突变增加了感染的风险。

综上所述, CYP1A2 基因 SNP 位点 rs12558163 等位基因 A 可能与前列腺增生术后尿路感染易感性相关。

参考文献

[1] 关胜,徐皖江,蔡万松,等. 不同手术方案治疗高危良性前列腺增生症患者的疗效对比研究[J]. 中国性科学, 2019, 7(8):14-18.

[2] LEILEI K E, RENYI S, QIWANG Z, et al. Correlative factors of uroleukocytosis after transurethral resection of prostate with plasmakinetic energy[J]. Chin J Human Sexuality, 2019, 9(2):78-80.

[3] SCHWARTZMAN M L, BALAZY M, MASFERRER J, et al. 12(R)-hydroxycosatetraenoic acid: a cytochrome-P450-dependent arachidonate metabolite that inhibits Na⁺, K⁺-ATPase in the cornea[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 84(22):8125-8129.

[4] CHAN T S, YU H, MOORE A, et al. Meeting the challenge of predicting hepatic clearance of compounds slowly metabolized by cytochrome P450 using a novel hepatocyte model, HepatoPac[J]. Drug Metab Dispos, 2019, 47(1):58-66.

[5] HAN P Z, CAO D H, ZHANG X L, et al. Association between TP53 gene codon72 polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(25):e16135.

[6] DOBRINAS M, CORNUZ J, ONEDA B, et al. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility[J]. World J Clin Cases, 2011, 90(1):117-125.

[7] DOBRINAS M, CORNUZ J, PEDRIDO L, et al. Influence of cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility by smoking[J]. Pharmacogenet Genomics, 2012, 22(2):143-151.

[8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学, 2003, 16(7):460-465.

[9] HEIDARI Z, SAGHEB H M, HAKIMI A, et al. Evalua-

tion of immunohistochemical expression of survivin and its correlation with —31G/C gene polymorphism in colorectal cancer[J]. Med electron microscopy, 2019, 52(2):82-89.

[10] EITAN L N, RABABAH D M, ALGHAMDI M A, et al. Association of CYP gene polymorphisms with breast cancer risk and prognostic factors in the Jordanian population[J]. BMC, 2019, 11(20):148.

[11] 李清,甄亚钦,曹文利,等. 柴胡皂苷-白芍总苷对大鼠肝微粒体 CYP450 酶活性及肝功能的影响[J]. 中成药, 2019, 8(12):665-668.

[12] WANG W, YU H, QIN H, et al. Bisphenol A degradation pathway and associated metabolic networks in Escherichia coli harboring the gene encoding CYP450[J]. J Hazard Mater, 2020, 388:121737.

[13] 张仁云,杨楹,邹连勇,等. 中国汉族人群 CYP2D6, CYP3A5, CYP1A2 基因多态性研究[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(2):53-56.

[14] 梁鑫鸿,毛祖杰,李炎铭,等. 前列腺增生术后尿路感染患者血清炎症因子, miRNA-15a, miRNA-34b 和 miRNA-103 及 CYP1A2 基因多态性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7):143-147.

[15] 刘大军,商惠萍,李德天,等. 表面活性蛋白 D 基因单核苷酸多态性及其蛋白水平与成年女性尿路感染易感性的相关性研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2015, 7(2):99-103.

[16] 李峰,陈胜龙,谢喜,等. 前列腺增生患者术后并发尿路感染的病原菌分布, 耐药性和危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(16):165-169.

[17] ELMER L C G, STREIT J A, TAKACS E B, et al. Urinary tract infection and drug-resistant urinary tract infection after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection versus sacral neuromodulation[J]. Int Urogynecol J, 2020, 31(5):871-879.

(收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-01-28)

(上接第 800 页)

[16] 王晓敏,吴柱国,李涛. 胰岛素样生长因子 1 在糖尿病性心血管疾病中的研究进展[J]. 广东医学, 2019, 40(7):1025-1030.

[17] YAKAR S, LIU J L, FERNANDEZ A M, et al. Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity[J]. Diabetes, 2001, 50(5):1110-1118.

[18] NILSSON E, CAO Y, LINDHOLM B, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A predicts survival in end-stage renal disease-confounding and modifying effects of cardiovascular disease, body composition and inflammation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(6):971-977.

[19] ROJAS-RODRIGUEZ R, ZIEGLER R, DESOUSA T, et al. PAPPa-mediated adipose tissue remodeling mitigates

insulin resistance and protects against gestational diabetes in mice and humans[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(571):eaay4145.

[20] TALASAZ Z H, SADEGHI R, ASKARI F, et al. First trimesters pregnancy-associated plasma protein-A levels value to predict gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(2):181-189.

[21] TUMMINIA A, SCALISI N M, MILLUZZO A, et al. Maternal diabetes impairs insulin and igf-1 receptor expression and signaling in human placenta[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2021, 12:621680.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-12-28)