

• 论 著 •

MMP-3、ORMDL3 基因多态性与儿童呼吸道合胞病毒感染性毛细支气管炎的相关性研究*

丁 波, 杨新军[△], 李智敏, 李雅莉
三二〇一医院儿科, 陕西汉中 723000

摘 要:目的 探讨基质金属蛋白酶(MMP)-3、黏蛋白 1 样蛋白质 3(ORMDL3)基因多态性与儿童呼吸道合胞病毒(RSV)感染性毛细支气管炎的相关性。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 5 月该院收治且诊断为 RSV 感染性毛细支气管炎的 63 例患儿作为观察组,参照呼吸系统评分标准进行病情评估后将观察组又分为轻度组(20 例)、中度组(30 例)和重度组(13 例);另选取同期配对的 50 例健康体检儿童作为对照组。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性检测 MMP-3 基因 rs522616、rs679620 位点和 ORMDL3 基因 rs7216389、rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况,分析其基因多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎病情严重程度的相关性。**结果** 观察组 MMP-3 基因 rs679620 位点 AG 基因型和 A 等位基因频率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其基因型和等位基因分布情况与疾病易感性和病情严重程度均明显相关($P<0.05$);重度组 MMP-3 基因 rs679620 位点 AG 基因型频率均明显高于轻度组和中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MMP-3 基因 rs522616 位点基因型和等位基因分布情况与疾病易感性和病情严重程度均无明显相关性($P>0.05$)。观察组 ORMDL3 基因 rs7216389 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其基因型和等位基因分布情况与疾病易感性明显相关($P<0.05$),与病情严重程度无相关性($P>0.05$);ORMDL3 基因 rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况与疾病易感性和病情严重程度均无明显相关性($P>0.05$)。**结论** MMP-3 基因 rs679620 位点多态性和 AG 基因型与 RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性和病情严重程度均有关;ORMDL3 基因 rs7216389 位点多态性仅与 RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性有关。MMP-3、ORMDL3 基因多态性检测对儿童 RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性和病情严重程度评估有临床指导意义。

关键词:基质金属蛋白酶-3; 黏蛋白 1 样蛋白质 3; 基因多态性; 呼吸道合胞病毒; 毛细支气管炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.011

中图法分类号:R562.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2491-05

文献标志码:A

Correlation between MMP-3 and ORMDL3 gene polymorphisms and children with respiratory syncytial virus infectious bronchiolitis*

DING Bo, YANG Xinjun[△], LI Zhimin, LI Yali

Department of Pediatrics, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract:**Objective** To explore the correlation between matrix metalloproteinase (MMP)-3, mucin-1-like protein 3 (ORMDL3) gene polymorphism and children with respiratory syncytial virus (RSV) infectious bronchiolitis. **Methods** A total of 63 children diagnosed with RSV infectious bronchiolitis in the hospital from January 2020 to May 2021 were selected as the observation group. They were divided into mild group (20 cases), moderate group (30 cases) and severe group (13 cases) according to respiratory system score. Another 50 healthy children during the same period were selected as the control group. Polymerase chain reactivity restriction fragment length polymorphism was used to detect the genotype and allele distribution at rs522616 and rs679620 of MMP-3 gene and rs7216389 and rs2603332 of ORMDL3 gene. The correlation between the gene polymorphism and the severity of RSV infectious bronchiolitis was analyzed. **Results** The frequencies of AG genotype and A allele at rs679620 locus of MMP-3 gene in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), and genotype and allele distribution had significant correlation with disease susceptibility and disease severity ($P<0.05$). The frequency of AG genotype at rs679620 locus of MMP-3 gene in the severe group was significantly higher than those in mild and moderate groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Genotype and allele distribution of rs522616 locus had no significant correlation with disease susceptibility and disease sever-

* 基金项目:白求恩·医学科学研究基金资助项目(SCE135BN)。

作者简介:丁波,男,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:908709728@qq.com。

ity ($P>0.05$). The frequencies of TT genotype and T allele at rs7216389 locus of ORMDL3 gene in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Genotype and allele distribution had significant correlation with disease susceptibility ($P<0.05$). But had no correlation with the severity of the disease ($P>0.05$). Genotype and allele distribution of rs2603332 locus of ORMDL3 gene had no significant correlation with disease susceptibility and disease severity ($P>0.05$). **Conclusion** The polymorphism of rs679620 locus and AG genotype of MMP-3 gene is related to disease susceptibility and disease severity of RSV infectious bronchiolitis. Polymorphism at rs7216389 of ORMDL3 gene is only associated with disease susceptibility to RSV infectious bronchiolitis. The detection of MMP-3 and ORMDL3 gene polymorphisms has clinical guiding significance in evaluating disease susceptibility and disease severity of children's RSV infectious bronchiolitis.

Key words: matrix metalloproteinase-3; mucin-1-like protein 3; gene polymorphism; respiratory syncytial virus; bronchiolitis

毛细支气管炎是 2 岁以下婴幼儿常见的呼吸道感染性疾病,以 1~6 个月婴儿多发,最常见的病原体是呼吸道合胞病毒(RSV)^[1]。据相关报道,1/3~1/2 的毛细支气管炎患儿后期会进展为哮喘,RSV 感染性毛细支气管炎患儿罹患哮喘的概率明显增加^[2]。有研究发现,遗传因素是哮喘的基本病因,毛细支气管炎患者患病后 3 年发生哮喘的概率达 54%,认为其与哮喘存在共同的遗传基础^[3]。有研究表明,基因多态性与 RSV 感染后哮喘的发生存在相关性,提示遗传因素在毛细支气管炎的发生和发展中有重要作用^[4]。既往有研究证实,位于 17q21 染色体的血清类黏蛋白 1 样蛋白质 3(ORMDL3)基因多态性与儿童哮喘相关,以单核苷酸多态性(SNP)rs7216389 位点为主要代表,被认为是哮喘的标志性基因^[5]。基质金属蛋白酶(MMP)是一种蛋白水解酶,有研究表明其家族异常表达与哮喘患儿气道高反应和病情严重程度有关,证实 MMP-9 基因多态性与婴幼儿慢性炎症性疾病有关^[6]。RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性与 MMP-3 启动子区 1171 5A/6A 基因、1171 6A/6A 基因多态性及 MMP-9 启动子区 1562 C/T 基因多态性有关,证实 MMPs 基因多态性在儿童 RSV 感染性毛细支气管炎的发生和发展中意义重大^[7]。基于此,本研究拟探讨 MMP-3、ORMDL3 基因多态性与儿童 RSV 感染性毛细支气管炎病情严重程度及疾病易感性的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 5 月本院收治且诊断为 RSV 感染性毛细支气管炎的 63 例患儿作为观察组,其中男 36 例,女 27 例,平均年龄(8.2 ± 2.4)个月。参照呼吸系统评分标准^[8]进行病情评估后将观察组又分为轻度组[20 例(<7 分)]、中度组[30 例($7\sim9$ 分)]和重度组[13 例(>9 分)]。另选取同期配对的 50 例健康体检儿童作为对照组,其中男 30 例,女 20 例,平均年龄(7.9 ± 2.3)个月,无毛细支气管炎、哮喘病史及相关家族史。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员会批准,家属均知

情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:毛细支气管炎诊断参考《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)》^[9]中的标准,鼻拭子 RSV 抗原检测呈阳性;年龄 2~24 个月,既往无哮喘病史;临床资料完整。排除标准:支气管、肺组织发育不良,以及先天性心脏病和心血管畸形等基础疾病;早产及双胞胎;合并免疫缺陷疾病或使用免疫抑制剂、激素的患儿;过敏性疾病家族史;心肺等重要脏器功能不全;合并其他慢性呼吸道疾病等。

1.3 方法

1.3.1 仪器与试剂 9700 型聚合酶链反应(PCR)仪、3730XL DNA 测序仪(美国 ABI 公司);离心机(PMC-860,美国 Tomy 公司);MassARRAY Typer 系统(美国 Sequenom 公司);反转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司);合成引物及探针[中国宝生物(大连)工程有限公司]。

1.3.2 PCR-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)检测 MMP-3、ORMDL3 基因多态性 采集所有受试者外周静脉血约 3 mL,抗凝,以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清保存,送检;采用 DNA 检测试剂盒提取 DNA,采用 PCR-RFLP 检测 MMP-3、ORMDL3 基因多态性。根据 Primer-Blast 软件设计基因引物序列,采用 Blast 进行引物比对以减少非特异性扩增,见表 1;PCR 反应体系:DNA 模板 1.0 μ L,引物 1.0 μ L,10 $\times$ Taq 缓冲液 2.5 μ L,dNTPs 2.0 μ L,Taq 酶 0.2 μ L,加 ddH₂O 至总体积为 20.0 μ L;PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 60 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,循环 35 次;37 $^{\circ}$ C 对 PCR 产物进行酶切,采用 MassARRAY Typer 系统分析基因分型,操作步骤按照检测试剂盒及仪器说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡法验证研究样本 MMP-3、ORMDL3 基因 SNP 基因型的遗传平衡状态。以 $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

表 1 MMP-3、ORMDL3 基因 SNP 引物序列

基因	位点	引物序列
MMP-3	rs522616	F:5'-GGCAGCAGGCGAAAAGCTTG-3'
		R:5'-GGAGCAAAACGTGATGCGCA-3'
	rs679620	F:5'-AGCGAATGACTAAGAACTGCA-3'
		R:5'-CCTGTAGCAGAAAAATTCAAGC-3'
ORMDL3	rs7216389	F:5'-GCAACGCTGCAAAGTCAGAAAGAT-3'
		R:5'-GCAACGGTGCAAAGTCAGAAACAC-3'
	rs2603332	F:5'-GACAGTTTGCTGTCACATG-3'
		R:5'-GCAGCTTATCAAACGAGATC-3'

2 结 果

2.1 SNP 基因型分布平衡检验 rs522616、rs679620、rs7216389、rs2603332 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P=0.856、0.648、0.574、0.348$),表明该样本基因频率已达到遗传平衡,具有群体代表性。

2.2 MMP-3 基因多态性分析

2.2.1 观察组和对照组 MMP-3 基因 rs522616、rs679620 位点基因型和等位基因分布情况比较 观察组 MMP-3 基因 rs522616 位点基因型和等位基因分布情况与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);MMP-3 基因 rs679620 位点基因型和等位基因分布情况与对照组比较,差异均有统计学意义($P<$

0.05),其中 AG 基因型和 A 等位基因频率均明显高于对照组,GG 基因型和 G 等位基因频率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2.2 轻度组、中度组和重度组 MMP-3 基因 rs522616、rs679620 位点基因型和等位基因分布情况比较 MMP-3 基因 rs522616 位点基因型和等位基因分布情况与观察组患儿病情严重程度和疾病易感性均无明显相关性($P>0.05$);MMP-3 基因 rs679620 位点基因型和等位基因分布情况与观察组患儿病情严重程度和疾病易感性均明显相关($P<0.05$),重度组 MMP-3 基因 rs679620 位点 AG 基因型频率均明显高于轻度组和中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其等位基因分布情况在不同严重程度组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 ORMDL3 基因多态性分析

2.3.1 观察组和对照组 ORMDL3 基因 rs7216389、rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况比较 观察组 ORMDL3 基因 rs7216389 位点基因型和等位基因分布情况与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 TT 基因型和 T 等位基因频率均明显高于对照组,CT 基因型和 C 等位基因频率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组 ORMDL3 基因 rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 2 观察组和对照组 MMP-3 基因 rs522616、rs679620 位点基因型和等位基因分布情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	rs522616 基因型			rs522616 等位基因		rs679620 基因型			rs679620 等位基因	
		AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G
观察组	63	23(36.5)	31(49.2)	9(14.3)	77(61.1)	49(38.9)	8(12.7)	37(58.7)	18(28.6)	53(42.1)	73(57.9)
对照组	50	18(36.0)	26(52.0)	6(12.0)	62(62.0)	38(38.0)	3(6.0)	21(42.0)	26(52.0)	27(27.0)	73(73.0)
χ^2			0.155			0.019		6.735			5.532
<i>P</i>			0.926			0.892		0.034			0.019

表 3 轻度组、中度组和重度组 MMP-3 基因 rs522616、rs679620 位点基因型和等位基因分布情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	rs522616 基因型			rs522616 等位基因		rs679620 基因型			rs679620 等位基因	
		AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G
轻度组	20	7(35.0)	9(45.0)	4(20.0)	23(57.5)	17(42.5)	3(15.0)	7(35.0)	10(50.0)	13(32.5)	27(67.5)
中度组	30	11(36.7)	15(50.0)	4(13.3)	37(61.7)	23(38.3)	5(16.7)	19(63.3)	6(20.0)	29(48.3)	31(51.7)
重度组	13	5(38.5)	7(53.8)	1(7.7)	17(65.4)	9(34.6)	0(0.0)	11(84.6)	2(15.4)	11(42.3)	15(57.7)
χ^2			1.031			0.427		10.392			2.470
<i>P</i>			0.905			0.808		0.034			0.291

表 4 观察组和对照组 ORMDL3 基因 rs7216389、rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	rs7216389 基因型			rs7216389 等位基因		rs2603332 基因型			rs2603332 等位基因	
		CC	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T
观察组	63	3(4.8)	20(31.7)	40(63.5)	26(20.6)	100(79.4)	36(57.1)	23(36.5)	4(6.4)	95(75.4)	31(24.6)
对照组	50	5(10.0)	25(50.0)	20(40.0)	35(35.0)	65(65.0)	25(50.0)	20(40.0)	5(10.0)	70(70.0)	30(30.0)
χ^2			6.310			5.838		0.819			0.824
<i>P</i>			0.043			0.016		0.664			0.361

2.3.2 轻度组、中度组和重度组 ORMDL3 基因 rs7216389、rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况比较 ORMDL3 基因 rs7216389 位点基因型和等位基因分布情况与疾病易感性明显相关($P<0.05$),

与病情严重程度无关($P>0.05$); ORMDL3 基因 rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况与疾病易感性和病情严重程度均无明显相关性($P>0.05$), 见表 5。

表 5 轻度组、中度组和重度组 ORMDL3 基因 rs7216389、rs2603332 位点基因型和等位基因分布情况比较[n(%)]

组别	n	rs7216389 基因型			rs7216389 等位基因		rs2603332 基因型			rs2603332 等位基因	
		CC	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T
轻度组	20	1(5.0)	7(35.0)	12(60.0)	9(22.5)	31(77.5)	11(55.0)	8(40.0)	1(5.0)	30(75.0)	10(25.0)
中度组	30	1(3.3)	9(30.0)	20(66.7)	11(18.3)	49(81.7)	18(60.0)	11(36.7)	1(3.3)	47(78.3)	13(21.7)
重度组	13	1(7.7)	4(30.8)	8(61.5)	6(23.1)	20(76.9)	7(53.8)	4(30.8)	2(15.4)	18(69.2)	8(30.8)
χ^2			0.559			0.374		2.427			0.815
P			0.968			0.830		0.658			0.665

3 讨 论

毛细支气管炎作为婴幼儿常见的下呼吸道感染性疾病,据流行病学报道显示,约 70% 的患儿出生后 1~12 个月会发生 RSV 感染,约 90% 以上的 2 岁幼儿均感染过 RSV,RSV 亦是毛细支气管炎后期进展为哮喘的重要危险因素^[2,10]。因此,由 RSV 引发的各类儿童疾病目前仍是公共卫生领域研究的重点方向。基因多态性是指同一个生物群体中存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因^[8]。随着对基因遗传学的深入研究,人们逐渐意识到疾病易感性及病情严重程度与基因遗传多态性关系密切,发现多个 RSV 感染性毛细支气管炎遗传易感标记,如编码白细胞介素(IL)-4、IL-8 和表面活性蛋白的基因、白三烯 C4 等^[11],这表明人类基因多态性在阐明人体对疾病易感性、疾病临床表现的多样性及遗传性疾病的分子机制中有重大意义,与致病基因连锁的多态性位点可作为遗传病的诊断标记。毛细支气管炎后继发哮喘具有家族聚集性,RSV 感染性毛细支气管炎与哮喘具有共同的遗传易感性^[3]。近年来,基因多态性与临床表型多样性的联系逐渐受到广泛关注,因此,积极探讨基因 SNP 与毛细支气管炎易感性及病情严重程度的相关性有重要意义。

人类遗传过程中 SNP 是一种常见的形式,DNA 序列多态性可引起个体对病原菌感染的易感性发生差异^[12]。MMPs 是一种蛋白水解酶,目前已知的有 1~28 号,主要对细胞外基质起降解和调节其动态平衡的作用,对转录水平中的表达调控作用至关重要^[13]。MMP-3 是 MMPs 家族的关键酶,目前有关其基因多态性的研究主要以 2 号外显子 rs679620 位点、5'端转录调控区 rs522616 位点及启动子区 1171 5A/6A 位点为主,发现 MMP-3 基因上的 SNP rs522616 和 rs679620 位点的基因型和等位基因的改变可能会导致不同人群 MMPs 活性及表达不同,导致某些疾病在不同人群中的严重性及易感性存在差异,证实 MMP-3 基因多态性在肺部疾病的发生和发展中起重

要作用。在 RSV 感染性疾病的研究中,HIRAKAWA 等^[14]在 RSV 感染的人鼻黏膜上皮细胞中证实 RSV 感染会促进 MMP-3 表达。SCHUURHOF 等^[15]研究发现,RSV 感染性毛细支气管炎患儿 rs522616 位点等位基因 A 频率明显升高,提示其多态性与 RSV 感染密切相关,该位点等位基因 A 可能通过促进 MMP-3 表达,引起 MMP-3 及其组织抑制剂表达失衡,加重肺组织损伤,进而造成 RSV 感染。吴用等^[7]报道显示,MMP-3 的 1171 5A/6A 基因和 1171 6A/6A 基因多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎易感性相关。本研究通过对 MMP-3 基因上的 rs679620、rs522616 位点检测发现,观察组患儿 MMP-3 基因 rs679620 位点 AG 基因型和 A 等位基因频率均明显高于对照组,且重度组 AG 基因型频率均明显高于轻度组和中度组,表明 MMP-3 基因 rs679620 位点多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性和病情严重程度均明显相关,携带 AG 基因型和 A 等位基因的患儿更易发病且病情较重;MMP-3 基因 rs522616 位点基因型和等位基因分布在不同组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但并不表明其多态性对 RSV 感染性毛细支气管炎的发生和发展无明显影响。鉴于 RSV 感染性毛细支气管炎病理机制复杂,本研究纳入部分样本进行分析,MMP-3 基因 rs522616 位点基因表达不可避免可能受其他未知多因素的影响,还需进一步深入探讨。

ORMDL3 基因能够通过改变内质网 Ca^{2+} 浓度,促进非折叠蛋白反应,是内在的炎症通路^[16]。有研究证实,ORMDL3 基因 SNP 与儿童哮喘关系密切,发现其 rs7216389 位点碱基 C→T 的改变可影响 ORMDL3 表达,而 rs4794820 位点参与气道高反应性调节及上皮细胞炎症,在哮喘发病中作用明显^[5]。王玲等^[17]研究报道显示,ORMDL3 上的 rs7216389 C 等位基因是哮喘的保护基因,T 等位基因是哮喘的易感基因。刘丽红等^[18]研究发现,哮喘患者 SNP rs7216389 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率均明显

高于健康人群,是哮喘发病的高危基因型。胡慧婷等^[19]研究发现,GSDMB/ORMDL3 基因上的 rs4794820 位点 AA 基因型和 rs7216389 位点 CC 基因型降低了哮喘的发病风险,rs4794820 位点 GG 基因型和 rs7216389 位点 TT 基因型则提高了哮喘的发病风险。本研究分析了 ORMDL3 基因的 SNP rs7216389 和 rs2603332 位点与 RSV 感染性毛细支气管炎的关系显示,观察组患儿 ORMDL3 基因 rs7216389 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率均明显高于对照组,但与病情严重程度无明显相关性,提示 ORMDL3 基因 rs7216389 位点是哮喘与毛细支气管炎易感性的共同遗传基因,TT 基因型是二者发病的高危基因型;ORMDL3 基因 rs2603332 位点基因型和等位基因分布与 RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性和病情严重程度均无相关性,证实 ORMDL3 基因多态性仅与毛细支气管炎易感性有关,与病情严重程度无明显相关性。本研究结果表明,MMP-3、ORMDL3 基因多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎发病关系密切,对其 SNP 位点的研究有助于评估毛细支气管炎患儿对 RSV 的疾病易感性和病情严重程度,也可为毛细支气管炎的预防和治疗提供更多分子标志物,具有积极的临床意义。此外,基因的 SNP 位点一般具有多个,本研究分别选取了与哮喘相关性较强的 2 个 SNP 位点,并探讨其与 RSV 感染性毛细支气管炎的关系,故对于 MMP-3、ORMDL3 基因多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎发生和发展的关系还需从不同角度继续探讨。

MMP-3 基因 rs679620 位点多态性及 AG 基因型与疾病易感性和病情严重程度均有关;ORMDL3 基因 rs7216389 位点多态性与疾病易感性有关。MMP-3、ORMDL3 基因多态性检测对儿童 RSV 感染性毛细支气管炎疾病易感性和病情严重程度评估具有临床指导意义。

参考文献

- [1] KARAMPATAS K,KONG J,COHEN J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis[J]. Br J Hosp Med(Lond),2019,80(5):278-284.
- [2] 刘军,谢正德. 毛细支气管炎的病原学及临床流行病学特征[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(9):729-732.
- [3] 杨男,尚云晓. 毛细支气管炎与哮喘的关系[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(9):737-742.
- [4] CHAMBLISS J M,ANSAR M,KELLEY J P, et al. A polymorphism in the catalase gene promoter confers protection against severe RSV bronchiolitis [J]. Viruses, 2020,12(1):57.
- [5] ZEINALY I,VOSSOUGH N,KOMI D, et al. Investigating the association of orosomucoid 1-like 3(ORMDL3) gene polymorphism (rs12603332) with susceptibility to

- allergic asthma in iranian northwestern azeri population [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2018,17(6):526-532.
- [6] 康平,孙晓敏,赵少聪,等. 基质金属蛋白酶-9 及金属蛋白酶组织抑制剂 1 在呼吸道合胞病毒毛细支气管炎进展为哮喘中的意义[J]. 实用医学杂志,2020,36(22):3135-3139.
- [7] 吴用,孙冕,林容. 婴幼儿呼吸道合胞病毒感染性毛细支气管炎的易感性与 MMP-3 和 MMP-9 基因多态性[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(9):1427-1430.
- [8] 董明瑛,陶炳铜. 白三烯 C4 合成酶基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎易感性及疗效的相关性[J]. 中国儿童保健杂志,2021,29(5):545-549.
- [9] 刘恩梅,陈慧中,钱渊. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)[J]. 中华儿科杂志,2015,53(3):168-171.
- [10] 罗琴,董梅,黄芳,等. 人呼吸道合胞病毒研究进展[J]. 疾病监测,2020,35(9):850-855.
- [11] 侯沛君,滑超,王金荣,等. 哮喘易感基因在婴幼儿喘息中的多态性研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(9):660-663.
- [12] LEE M, JU Y J, CHOI S, et al. Single nucleotide polymorphism assay for genetic identification of lophophora williamsii[J]. J Forensic Sci,2020,65(6):2117-2120.
- [13] MOHAMMADHOSAYNI M,KHOSROJERDI A,LORIAN K, et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) family gene polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis [J]. BMC Neurol, 2020,20(1):218.
- [14] HIRAKAWA S,KOJIMA T,OBATA K, et al. Marked induction of matrix metalloproteinase-10 by respiratory syncytial virus infection in human nasal epithelial cells [J]. J Med Virol,2013,85(12):2141-2150.
- [15] SCHUURHOF A,BONT L,HODEMAEKERS H M, et al. Proteins involved in extracellular matrix dynamics are associated with respiratory syncytial virus disease severity [J]. Eur Respir J,2012,39(6):1475-1481.
- [16] DAVIS D L,GABLE K,SUEMITSU J, et al. The ORMDL/Orm-serine palmitoyltransferase (SPT) complex is directly regulated by ceramide:reconstitution of SPT regulation in isolated membranes[J]. J Biol Chem,2019,294(13):5146-5156.
- [17] 王玲,魏妍荣,王丽霞,等. ORMDL3 基因多态性位点与乌鲁木齐地区维吾尔族人群支气管哮喘的关联分析[J]. 临床检验杂志,2019,37(2):92-96.
- [18] 刘丽红,郭文才,周江,等. ORMDL3 基因 rs7216389 多态性与中国人哮喘易感性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2015,15(2):170-175.
- [19] 胡慧婷,杨帆,汪亚君,等. 中国南方汉族人群哮喘与 GSDMB/ORMDL3 基因多态性[J]. 中国公共卫生,2016,32(4):502-506.