

• 论 著 •

MMP1 基因 rs491152 多态性与 COPD 发生和发展的相关性分析*

唐李凤¹, 钟雪梅^{2#}, 马 涛², 弓 慧³, 郑爱芳², 解承鑫², 李菲菲³, 李 黎^{2,3△}

1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 喀什地区第一人民医院呼吸与危重症医学科, 新疆喀什 844000; 3. 喀什地区第一人民医院新疆感染性疾病(结核病)临床医学研究中心, 新疆喀什 844000

摘 要:目的 评估基质金属蛋白酶 1(MMP1) 基因 rs491152 多态性与维吾尔族人群慢性阻塞性肺疾病(COPD) 易感性及其与疾病进展的相关性。方法 选取 2018—2019 年喀什地区第一人民医院 541 例维吾尔族 COPD 患者作为病例组, 另选取同期 534 例健康者作为对照组。采用 48-Plex SNPscan 试剂盒对 MMP1 基因 rs491152 位点进行基因分型, 采用多因素 Logistic 回归分析评估 MMP1 基因 rs491152 多态性与 COPD 易感性及肺功能评估指标的相关性。结果 MMP1 基因 rs491152 G>A 多态性与 COPD 风险无相关性($P>0.05$), 该位点与肺功能严重程度评估指标之间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 MMP1 基因 rs491152 多态性可能不是预测中国维吾尔族非吸烟人群 COPD 发生和发展的重要标志物, 这项研究可为学者在制订 COPD 的诊疗决策时提供参考。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 基质金属蛋白酶 1; 遗传多态性; 维吾尔族

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.022 **中图法分类号:**R565;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2545-06 **文献标志码:**A

Analysis of the correlation of MMP1 gene rs491152 polymorphism with the occurrence and development of COPD*

TANG Lifeng¹, ZHONG Xuemei^{2#}, MA Tao², GONG Hui³, ZHENG Aifang²,
XIE Chengxin², LI Feifei³, LI Li^{2,3△}

1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Kashi, Kashi, Xinjiang 844000, China; 3. Clinical Research Center of Infectious Diseases (Pulmonary Tuberculosis), First People's Hospital of Kashi, Kashi, Xinjiang 844000, China

Abstract: Objective To evaluate the correlation between matrix metalloproteinase-1 (MMP1) gene rs491152 polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Uighur population and its correlation with disease progression. **Methods** A total of 541 Uighur COPD patients admitted in the First People's Hospital of Kashi from 2018 to 2019 were selected as the case group, and another 534 healthy people were selected as the control group. MMP1 gene rs491152 was genotyped using the 48-Plex SNPscan kit. Multivariate Logistic regression analysis was used to estimate the correlation between MMP1 gene rs491152 polymorphism and COPD susceptibility and pulmonary function evaluation indexes. **Results** The MMP1 gene rs491152 G>A polymorphism did not correlate with the risk of COPD ($P>0.05$), and there was no significant difference between this locus and evaluation indexes of the severity of pulmonary function ($P>0.05$). **Conclusion** MMP1 gene rs491152 polymorphism may not be an important marker to predict the occurrence and development of COPD in Chinese Uyghur nonsmokers. This study could provide reference for scholars in making treatment decisions on COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; matrix metalloproteinase-1; genetic polymorphism; Uyghur

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸道疾病, 位于中国主要死因的第 4 位^[1]。一项流行病学调查显示, 中国喀什地区农村 40 岁以上维吾尔族人群 COPD 的发病率高达 17.01%^[2], 明显高于全国平

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C016); 新疆维吾尔自治区科学技术厅天山青年计划(2019Q143)。

作者简介: 唐李凤, 女, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病相关方面的研究。 # 共同第一作者简介: 钟雪梅, 女, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病相关方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: lili5511@yeah.net。

均水平^[3]。遗传因素在 COPD 的发生和发展过程中起重要作用^[4],在中国维吾尔族人群中鉴定 COPD 相关的基因突变可以对其提供一定依据和理论基础,帮助理解这一现象。目前随着高通量测序技术的广泛应用,基因组学的研究可以把分子诊断策略广泛地应用于 COPD 的诊断和治疗中。蛋白质编码基因仅占人类基因组的 1% 左右,但包含所有突变的 85%,并且明显影响疾病的相关性状^[5],全外显子测序(WES)有助于获得对各种人类疾病的相关见解^[5]。本研究对 3 个维吾尔族 COPD 家系进行 WES,经过生物信息学分析,获得一个新的候选突变——基质金属蛋白酶 1 (MMP1) 基因 rs491152^[6]。蛋白酶-抗蛋白酶失衡是 COPD 的众多重要病理特征之一,抗蛋白酶相对缺乏,肺组织结构被分解破坏可导致终末气道扩张而引起肺气肿。MMPs 能够降解许多细胞外分子和生物活性分子,是降解细胞外基质的主要蛋白酶^[7]。MMP1 基因位于染色体 11q22.3,包含 10 个外显子,是 MMP 基因簇的一部分,在细胞外基质重塑中降解纤维性胶原。长期吸入香烟烟雾(CS)会诱发蛋白过度水解,CS 可能通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 信号转导通路^[8]和 Toll 样受体 4 信号级联反应^[9]介导 MMP1 表达增加,从而导致肺组织过多破坏,进而发展为肺气肿。多项研究表明,MMP1 在 COPD 患者血清中表达增加,且受 CS 的明显影响,提示 MMP1 在 COPD 的病理生理机制中发挥重要作用^[9-11]。单核苷酸多态性(SNP)是个体最常见的遗传变异,可能影响启动子活性(基因表达)、信使 RNA 构象及 mRNA 和(或)蛋白质的亚细胞定位,进而参与疾病的发生和发展^[12]。MMP1 基因 SNPs 可能与 COPD 的发生和发展密切相关^[13-15],但此前关于 MMP1 基因在 COPD 中的研究多集中在启动子中(-1607 1G/2G)的 rs1799750 SNP,且结论存在争议^[13-18]。更多多态性位点对于理解 MMP1 基因 SNPs 在 COPD 的发生和发展中的作用至关重要。此外,MMP1 基因 rs491152 多态性与 COPD 肺功能评估指标是否相关,能否成为未来预测 COPD 发生和发展的标志物,亟待进一步研究。本研究旨在通过基于喀什地区维吾尔族人群的病例对照研究来评估 MMP1 基因 rs491152 多态性与 COPD 发生和发展的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018—2019 年于喀什地区招募病例对照研究队列入组。541 例 COPD 患者(病例组)和 534 例健康对照者(对照组)均来自喀什地区第一人民医院,其中病例组男 280 例,女 261 例;对照组男 234 例,女 300 例。COPD 的诊断符合 COPD 全球倡议概述的诊断标准,即吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC)<70%^[19]。受试者的纳入和排除标准与 GONG 等^[20]报道一致。

所有受试者为 3 代以上居住在喀什地区的维吾尔族人群,年龄均大于 40 岁。录入所有受试者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟状况等基线资料。本研究通过喀什地区第一人民医院伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 MMP1 基因 rs491152 位点的来源 MMP1 基因 rs491152 位点来源于 COPD 家系的 WES,具体筛选说明详见 XU 等^[6]的研究报道。WES 被用于 3 个家庭共 9 名成员(8 名患者,1 名健康对照者)。通过 WANG 等^[21]研究(<https://annovar.openbioinformatics.org/>)进行突变注释,并将单核苷酸变异(SNV)在 1000 Genomes、COSMIC、ClinVar、esp6500、ExAC、ALL、GWAS Catalog 等不同数据库进行比较,从而得到更为准确的注释结果。之后对上述步骤获得的 SNV 进行生物信息学分析,包括致病性评估、GO 富集分析、通路富集分析及蛋白质相互作用网络分析等。最终筛选出在家系中患病与健康成员之间差异表达位点——MMP1 基因 rs491152。

1.3 DNA 提取及目标位点基因分型 于清晨时采集 1 075 例受试者空腹外周静脉血 5 mL,采用 Greiner 基因组 DNA 提取试剂盒(Greiner, Pleidelsheim, Germany)按照说明书步骤从全血中提取 DNA。NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)用于检测 DNA 纯度。采用 48-Plex SNPscan 试剂盒(Center for Genetic & Genomic Analysis, Genesky Biotechnologies Inc., Shanghai, China)对目标位点进行 Sanger 测序^[20]。分型成功率在 98% 以上。最后采用 ABI3730XL (ABI, USA)测序器和 Genemapper4.1 (Applied Biosystems, USA)分析位点多态性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。采用 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。采用 QQ 图对数据进行正态分布检验,年龄、BMI 符合近似正态分布,故组间比较采用 t 检验;FEV₁%、FEV₁/FVC 和家庭年收入不符合正态分布,故采用 Mann-Whitney U 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 PLINK 软件(2.0 版)按 5 个假设的遗传模型(加性、共显性、显性、隐性和等位基因)进行关联分析。分层模型用于吸烟状况、肺功能 FEV₁% 的亚组分析。采用校正混杂因素(年龄、性别和 BMI)的多因素 Logistic 回归分析评估 MMP1 基因 rs491152 SNP 与 COPD 易感性、肺功能严重程度的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组在煤炭暴露史、木炭暴露史和家庭年收入方面比较,差异均无统计学意义

($P>0.05$);两组在年龄、性别、BMI、吸烟状况、吸烟指数(SI, SI=每天吸烟支数 $\times$ 吸烟年数)、FEV₁%和FEV₁/FVC 方面比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验 分别对病例组和对照组中所检测到的 MMP1 基因 rs491152 基因型分布频率进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,结果显示,此多态性位点的基因型在对照组中分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$),具有群体代表性。

2.3 MMP1 基因 rs491152 与 COPD 风险的相关性分析 MMP1 基因 rs491152 位点在病例组和对照组的分型成功率分别为 98.89%(535/541)、99.63%(532/534)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,

rs491152 位点在所有遗传模型下与 COPD 风险比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 吸烟组和非吸烟组中 MMP1 基因 rs491152 的基因型分布及其与 COPD 风险的相关性分析 根据吸烟史进行亚组分析,采用校正年龄、性别和 BMI 后的多因素 Logistic 回归方法进行统计学分析,结果显示,非吸烟组和吸烟组中 rs491152 与 COPD 风险比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 MMP1 基因 rs491152 多态性与 COPD 患者肺功能损伤的关系 多因素 Logistic 回归分析结果显示,MMP1 基因 rs491152 多态性与肺功能严重程度评估指标之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	家庭年收入(元)	
		男	女				
病例组	541	280(51.76)	261(48.24)	61.11 $\pm$ 12.26	23.56 $\pm$ 4.22	16 939(10 294~23 442)	
对照组	534	234(43.82)	300(56.18)	54.86 $\pm$ 10.73	25.55 $\pm$ 4.17	15 298(9 762~23 057)	
P		0.009		<0.001	<0.001	0.197	

组别	n	吸烟状况			SI			
		从不吸烟	曾吸烟	当前吸烟	<1	$\geq 1\sim 400$	>400~800	>800
病例组	541	417(77.08)	23(4.25)	101(18.67)	417(77.08)	98(18.11)	16(2.96)	10(1.85)
对照组	534	465(87.08)	17(3.18)	52(9.74)	465(87.08)	52(9.74)	11(2.06)	6(1.12)
P		<0.001			<0.001			

组别	n	煤炭暴露史		木炭暴露史		肺功能指标	
		是	否	是	否	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC
病例组	541	513(94.82)	28(5.18)	519(95.93)	22(4.07)	69.00(53.92~82.00)	0.62(0.55~0.66)
对照组	534	516(96.63)	18(3.37)	500(93.63)	34(6.37)	86.00(74.00~98.00)	0.80(0.75~0.86)
P		0.144		0.090		<0.001	<0.001

表 2 MMP1 基因 rs491152 基因型和等位基因频率在病例组和对照组中的分布情况比较[n(%)]

位点	遗传模型	基因型	病例组 (n=535)	对照组 (n=532)	OR(95%CI) ^a	P ^a	OR(95%CI) ^b	P ^b
rs491152	共显性	G/G	444(83.0)	415(78.0)	1		1	
		G/A	80(15.0)	111(20.9)	0.67(0.49~0.93)	0.015	0.79(0.56~1.10)	0.165
		A/A	11(2.1)	6(1.1)	1.71(0.63~4.68)	0.293	1.93(0.67~5.52)	0.221
	显性	G/G	444(83.0)	415(78.0)	1		1	
		A/A,G/G/A	91(17.0)	117(22.0)	0.73(0.54~0.99)	0.041	0.85(0.61~1.17)	0.319
	隐性	G/G,G/G/A	524(97.9)	526(98.9)	1		1	
		A/A	11(2.1)	6(1.1)	1.84(0.68~5.01)	0.233	2.02(0.71~5.80)	0.190
	加性	—	—	—	0.81(0.62~1.07)	0.138	0.93(0.70~1.24)	0.612
	等位基因	G	968(90.5)	941(88.4)	1		1	
		A	102(9.5)	123(11.6)	0.81(0.61~1.06)	0.128	0.93(0.69~1.24)	0.603

注:^a 为未校正的多因素 Logistic 回归分析;^b 为校正年龄、性别和 BMI 后的多因素多因素 Logistic 回归分析。

表 3 MMP1 基因 rs491152 在吸烟组和非吸烟组中的遗传模型分析

位点	遗传模型	基因型	非吸烟组(<i>n</i> =874)				吸烟组(<i>n</i> =193)			
			病例组	对照组	OR(95%CI)	<i>P</i> ^a	病例组	对照组	OR(95%CI)	<i>P</i> ^a
			(<i>n</i> =411)	(<i>n</i> =463)			(<i>n</i> =124)	(<i>n</i> =69)		
rs491152	共显性	G/G	343	367	1		101	48	1	
		G/A	59	92	0.81(0.54~1.19)	0.283	21	19	0.53(0.26~1.07)	0.075
		A/A	9	4	3.16(0.92~10.88)	0.068	2	2	0.48(0.06~3.48)	0.464
	显性	G/G	343	367	1		101	48	1	
		A/A, G/A	68	96	0.76(0.54~1.07)	0.114	23	21	0.52(0.26~1.03)	0.061
	隐性	G/G, G/A	402	459	1		122	67	1	
		A/A	9	4	2.57(0.79~8.41)	0.119	2	2	0.55(0.08~3.99)	0.554
	加性	—	—	—	0.86(0.63~1.17)	0.335	—	—	0.57(0.31~1.05)	0.071
	等位基因	G	745	826	1		223	115	1	
		A	77	100	0.85(0.62~1.17)	0.322	25	23	0.55(0.29~1.07)	0.077

注:^a 为校正年龄、性别和 BMI 后的多因素 Logistic 回归分析。

表 4 MMP1 基因 rs491152 在病例组不同 FEV₁% 中的分布情况比较[*n*(%)]

位点	遗传模型	基因型	FEV ₁ %		OR(95%CI)	<i>P</i> ^a
			≥50%(<i>n</i> =411)	<50%(<i>n</i> =124)		
rs491152	共显性	G/G	337(82.0)	107(86.3)	1	0.290
		G/A	66(16.1)	14(11.3)	1.62(0.86~3.06)	
		A/A	8(1.9)	3(2.4)	0.89(0.23~3.44)	
	显性	G/G	337(82.0)	107(86.3)	1	0.173
		A/A,G/A	74(18.0)	17(13.7)	1.48(0.83~2.67)	
	隐性	G/G,G/A	403(98.1)	121(97.6)	1	0.800
		A/A	8(1.9)	3(2.4)	0.84(0.22~3.21)	
	加性	—	—	—	1.30(0.79~2.13)	0.290

注:^a 为校正年龄、性别和 BMI 后的多因素 Logistic 回归分析。

3 讨 论

COPD 是一种复杂的、多因素的、多基因的疾病^[22]。许多研究试图通过寻找突变来评估基因与 COPD 之间的关系。本研究对来自 3 个维吾尔族 COPD 家系的受试者进行了 WES,经过生物信息学分析,获得了在患者和健康成员间差异表达位点 MMP1 基因 rs491152。本研究在喀什地区维吾尔族人群中进一步评估了 MMP1 基因 rs491152 与 COPD 发生和发展的相关性,然而并没有观察到 MMP1 基因 rs491152 对 COPD 的致病或保护作用,并且与是否吸烟无关。在对 FEV₁% 的分层分析中发现,rs491152 SNP 也不影响肺功能的严重程度。

蛋白酶介导的弹性蛋白破坏的是肺实质中的主要结缔组织成分,被认为是肺气肿的一个重要特征^[22]。MMP1 基因主要作用底物为纤维性胶原,可降解细胞外基质中的胶原纤维^[7],从而在呼吸道组织重塑的调节过程中起重要作用。进行性肺泡损伤是由于选择性细胞外基质成分的降解,这可能与其不受

调控、过度的蛋白质水解有关^[23]。SNPs 与基因表达、功能、表型和疾病均有关^[12],识别基因中的许多变异并分析其影响可能会有助于更好地理解它们对基因功能和个体健康的影响。遗传证据表明,MMP1 基因启动子多态性-1607 1G/2G 与 COPD 易感性相关,突变纯合子 GG/GG 基因型是 COPD 的高危因素^[14-15]。JOOS 等^[13]研究发现,-1607 1G/2G 与连续吸烟者肺功能下降率相关,且-1607 GG 等位基因明显影响肺功能的快速下降率。然而,遗传研究并没有提供一致的结果。BCHIR 等^[18]研究表明,MMP1 基因 -1607 1G/2G、-519 A/G 可能不影响突尼斯人群 COPD 风险和疾病严重程度。在中国北方汉族、韩国人群中同样未观察到 MMP1 基因-1607 1G/2G 与 COPD 易感性的相关性^[16-17]。HERNANDEZ-MON-TOYA 等^[24]在 330 例有吸烟史 COPD 患者、658 例无吸烟史 COPD 患者和 150 例健康非吸烟者中评估了 MMP1 基因其他 3 个位点(rs470215、rs7125062、rs2071232),但这些 SNPs 与墨西哥人群 COPD 并不

相关。本研究在 1 075 例维吾尔族受试者中尝试寻找新突变,然而并未观察到 MMP1 基因 rs491152 SNP 与 COPD 易感性、严重程度之间的明显关联。此外,在本研究的吸烟分层分析中,MMP1 基因 rs491152 同样未显示出与 COPD 易感性明显关联。基于上述文献资料可发现,MMP1 基因 SNPs 与 COPD 的相关性仍存在争议,出现这种现象的原因可能是:样本量小、遗传异质性、环境(CS 暴露)异质性等。

本研究纳入的 COPD 样本为散发人群,覆盖了喀什地区下辖的大部分区域,在一定程度上降低了选择偏倚对结果的影响。在吸烟状况的亚组分析中观察到 rs491152 多态性与 COPD 易感性无明显相关性,而吸烟组的样本量较少,这只能表明 MMP1 基因 rs491152 可能不是预测非吸烟人群 COPD 易感性的重要标志物。鉴于 MMP1 基因参与 CS 相关的肺气肿病理机制,因此,有必要通过扩大吸烟组样本量来进一步评估二者的关系。值得注意的是,这项研究的人群验证是基于喀什的民族特征——维吾尔族,这并不意味着 rs491152 SNP 与其他人群的 COPD 无关,尤其是吸烟人群。

维吾尔族 COPD 家系 WES 筛选出一个 COPD 潜在的候选突变——MMP1 基因 rs491152,基于人群的病例对照研究却表明 MMP1 基因 rs491152 SNP 可能不是预测中国维吾尔族非吸烟人群 COPD 发生和发展的重要标志物。尽管 MMP1 基因与 CS 诱发的肺气肿密切相关,然而支持胶原分解参与 COPD 病理机制的证据不足,其在 COPD 发生和发展机制中的确切功能仍然是一个悬而未解决的问题。MMP1 基因 rs491152 SNP 与其他人群 COPD 的关系,尤其是吸烟人群,以及 MMP1 基因更多位点在 COPD 病理机制中的作用有待进一步探索。

参考文献

- [1] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [2] LI L, ZHONG X, ZHENG A, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in kashi region, northwestern China [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 655-663.
- [3] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717.
- [4] RAGLAND M F, BENWAY C J, LUTZ S M, et al. Genetic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Dis-

- ease. Insights from COPD gene[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(6): 677-690.
- [5] CHOI M, SCHOLL U I, JI W, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (45): 19096-19101.
- [6] XU J, LI L, REN J, et al. Whole-exome sequencing implicates the USP34 rs777591A > G intron variant in chronic obstructive pulmonary disease in a kashi cohort [J]. 2022, 9: 792027.
- [7] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [8] KIM H, LIU X, KOHYAMA T, et al. Cigarette smoke stimulates MMP-1 production by human lung fibroblasts through the ERK1/2 pathway [J]. *COPD*, 2004, 1(1): 13-23.
- [9] GERAGHTY P, DABO A J, D' ARMIENTO J. TLR4 protein contributes to cigarette smoke-induced matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (34): 30211-30218.
- [10] NAVRATILOVA Z, ZATLOUKAL J, KRIEGOVA E, et al. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2012, 17 (6): 1006-1012.
- [11] KRAEN M, FRANTZ S, NIHLEN U, et al. Matrix Metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e0211987.
- [12] SHASTRY B S. SNPs; impact on gene function and phenotype [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 578: 3-22.
- [13] JOOS L, HE J Q, SHEPHERDSON M B, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11 (5): 569-576.
- [14] IANBAEVA D G, KORYTINA G F, VIKTOROVA T V. Complex search for antiprotease-protease enzyme gene polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary diseases [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2004, 38(6): 973-979.
- [15] STANKOVIC M, NIKOLIC A, NAGORNI-OBRAĐOVIC L, et al. Gene-gene interactions between glutathione s-transferase m1 and matrix metalloproteinases 1, 9, and 12 in chronic obstructive pulmonary disease in serbians [J]. *COPD*, 2017, 14(6): 581-589.
- [16] ZHANG R B, HE Q Y, YANG R H, et al. Study on matrix metalloproteinase 1, 9, 12 polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease among Han nationality in northern China(下转第 2560 页)

关^[6]。抗-A1 还可能受 Rh 相关糖蛋白的影响,有文献报道了 1 例很独特的抗-A1,它只凝集 A 型 RhD+ 细胞,而且这例抗-A1 与 A1D+ 细胞反应强于 A2D+ 细胞,同时这例抗-A1 不与 A1D- 细胞反应,也不与 O 型 D+ 细胞反应^[6-7]。被认为是 Rh 相关蛋白影响了 A1 细胞在不同 RhD(+/-) 时与抗-A1 的反应情况,可能是因为膜外抗原三维构象改变所致^[8]。而抗-A1 有类同种抗体,类同种抗-A1 抗体可存在于 A1 型人血浆中,但与自身 A1 型红细胞不反应,可与其他人 A1 型红细胞反应,这种类同种抗-A1 抗体在理论上属于自身抗体,但其分子生物学结构目前还缺少研究报道。

本病例在鉴定其血型过程中,排除了亚型、冷抗体及同种抗体等多因素的干扰,进一步考虑是否为试剂抗体或者抗保养液抗体导致血型不一致,或存在 Tn 多细胞凝集或异体抗-A 抗体还是抗-A Leb 抗体或抗-HA 抗体或类抗-A1 抗体等多因素,并通过相关血型血清学技术手段一一验证。在试剂抗体或者抗保养液抗体试验过程中发现,患者血浆中存在一种和 A 抗原特异性反应的抗-A 抗体,该抗体可以被红细胞保养液增强,但也很容易被生理盐水洗脱,且亲和力不强。而抗保养液抗体一般反定型 Ac、Bc、Oc 都凝集(室温盐水弱凝集)、与自身 c 不反应、直接抗人球蛋白试验阴性、无冷抗体特性及能排除类同种抗体等特点,排除了并非为抗保养液抗体引起的正反定型血型不一致。同时,随机挑取 3 位健康 A 型献血者和 3 位健康 O 型献血者与本研究的患者进行交叉配血试验,本研究的患者血清与 3 位健康 A 型献血者用生理盐水配置的 2% 红细胞悬液在盐水和抗人球蛋白卡中

均为阴性,而凝聚胺为阳性,这种情况通常发生在弱冷抗体情况下,但弱冷抗体被保养液明显增强的案例少见报道。本研究的患者血清与 3 位健康 O 型献血者用生理盐水配置的 2% 红细胞悬液配血在 3 种介质中均无凝集、无溶血。

总之,ABO 血型鉴定极其重要,若存在正反定型不一致时,非常有必要采用血型血清学和分子生物学相结合的方法进行检测,以确保临床输血安全。

参考文献

[1] 王雅茹,李萌,何婷,等. ABO 血型 B 抗原减弱分子生物学及家系分析[J]. 临床血液学,2021,34(8):583-585.

[2] 袁慧铭,毛韵,刘艳,等. 1 例肝移植输血后产生抗-A1 抗体患者的 ABO 亚型血清分析[J]. 浙江医学,2017,39(9):747-749.

[3] 何鸣镝,许婷婷,沈钢. A1 型患者检测出自身抗-A1 一例[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(23):3271-3272.

[4] FUNG M K, GROSSMAN B J, HILLYER C D, 等. AABB 技术手册[M]. 18 版. 桂嵘,陈秉宇,黄远帅,译. 长沙:中南大学出版社,2019:584-586.

[5] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:118-137.

[6] 魏玲,莫春妍,姬艳丽,等. 罕见复合抗体抗-A1 Leb 的鉴定及其特征分析:附 1 例报告[J]. 中国输血杂志,2015,28(6):648-650.

[7] 杰夫·丹尼尔. 人类血型[M]. 2 版. 朱自严,译. 北京:科学出版社,2007:27-28.

[8] 刘素芳,苗天红,范道旺,等. A 型血肝移植患者产生抗-A 1 例[J]. 中国输血杂志,2012,25(3):278.

(收稿日期:2022-02-13 修回日期:2022-06-18)

(上接第 2549 页)

[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi,2005,26(11):907-910.

[17] LEE S Y, KIM M J, KANG H G, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinase-1, -9 and -12 genes and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population [J]. Respiration,2010,80(2):133-138.

[18] BCHIR S, NASR H B, ANES A B, et al. MMP-2 (-1306 C/T) polymorphism affects serum matrix metalloproteinase (MMP)-2 Levels and correlates with chronic obstructive pulmonary disease severity:a case-control study of MMP-1 and -2 in a tunisian population [J]. Mol Diagn Ther,2016,20(6):579-590.

[19] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med,2017,195(5):557-582.

[20] GONG H, REN J, XU J, et al. SMAD3 rs36221701 T>C

polymorphism impacts COPD susceptibility in the Kashi population[J]. Gene,2022,808:145970.

[21] WANG K, LI M, HAKONARSON H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data [J]. Nucleic Acids Res,2010,38(16):e164.

[22] JOHNSON S R. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone[J]. Thorax,2016,71(2):105-106.

[23] GHARIB S A, MANICONE A M, PARKS W C. Matrix metalloproteinases in emphysema [J]. Matrix Biol,2018,73:34-51.

[24] HERNANDEZ-MONTOYA J, PEREZ-RAMOS J, MONTANO M, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and protein levels in chronic obstructive pulmonary disease in a Mexican population [J]. Biomark Med,2015,9(10):979-988.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-20)