

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.010
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0050-06

MMP-9 和 COX-2 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究

门翔¹, 尚喜雨²

(1. 河南省南阳市中心医院 呼吸内科, 河南 南阳 473000; 2. 南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473000)

摘要: 目的 探讨 MMP-9 和 COX-2 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病的关系。**方法** 选取 71 例慢性阻塞性肺疾病患者 (COPD 组) 和同期 63 例急性呼吸道感染和健康体检者 (NC 组) 作为研究对象, PCR-RFLP 法测定 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 多态性, 分析不同基因型与 COPD 的关系。**结果** NC 组与 COPD 组 MMP-9 (R279Q) 基因、COX-2 (1195G>A) 的 GG、AA 基因型差异有统计学意义 ($P=0.010$ 和 0.021), G、A 等位基因频率差异有统计学意义 ($P=0.000$)。MMP 基因 R279Q 位点的 G 等位基因频率 [$\hat{OR}=2.24$ (95%CI: 1.59, 7.03) $P=0.000$], COX-2 基因 1195G>A 位点的 A 等位基因频率 [$\hat{OR}=2.12$ (95%CI: 1.57, 6.82) $P=0.024$] 为 COPD 的危险因素。MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 基因多态性与 FEV1%pred、FEV1/FVC、MMP-9 及 COX-2 具有相关性 ($P=0.015$ 、 0.018 、 0.009 、 0.009 、 0.021 、 0.017 、 0.015 和 0.000)。**结论** MMP-9 基因 R279Q 位点、COX-2 基因 1195G>A 位点多态性为 COPD 的危险因素, 与 FEV1%pred、FEV1/FVC 下降及 MMP-9、COX-2 升高相关。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 基质金属蛋白酶 9; 环氧合酶 2; 基因多态性

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Association of MMP9 and COX2 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease

Xiang Men¹, Xi-yu Shang²

(1. Department of Respiratory Medicine, Nanyang City Center Hospital, Nanyang, Henan 473000, China;
2. Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between MMP9 and COX2 gene polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** A total of 71 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD group) and 63 cases of acute respiratory infection and healthy persons as the objects of study. PCR-RFLP method was used to determine the polymorphisms of MMP9 (R279Q) and COX2 (1195G>A). The relationships between different genotypes and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were analyzed. **Results** Differences in MMP9 gene R279Q and GG and AA genotypes of COX2 (1195G>A) between the NC group and the COPD group had statistical significance ($P=0.010$ and 0.021), the differences in the frequency of G and A alleles had statistical significance ($P=0.000$). The G allele frequency at MMP9 R279Q locus ($\hat{OR}=2.24$, 95% CI: 1.59-7.03, $P=0.000$) and the A allele frequency of COX2 gene 1195G>A locus ($\hat{OR}=2.12$, 95% CI: 1.57-6.82, $P=0.024$) were the risk factors for COPD. MMP9 R279Q and COX2 1195G>A polymorphisms had correlations with FEV1%pred, FEV1/FVC, MMP-9 and COX-2 ($P=0.015$, 0.018 , 0.009 , 0.009 , 0.021 , 0.017 , 0.015 and 0.000 respectively). **Conclusions** MMP9 gene R279Q and COX2 gene 1195G>A polymorphisms are the independent risk factors for COPD, and correlated with decrease of FEV1%pred and FEV1/FVC and increase of MMP-9 and COX-2.

收稿日期: 2017-02-16

[通信作者] 尚喜雨, E-mail: shangxiyu163@163.com; Tel: 13525660096

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; matrix metalloproteinase 9; cyclooxygenase 2; gene polymorphism

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是以持续气道阻塞为临床表现的一种慢性进展性疾病, 气道和肺内对有害物质有慢性炎症反应增强的表现^[1]。目前, COPD 死亡率居全球第 4 位, 世界疾病经济负担指数居全球第 5 位, 该病严重危害人民的健康。COPD 的发病机制十分复杂, 环境和遗传因素日益受到重视。研究发现^[2], 炎症反应贯穿 COPD 的发生发展过程。有报道指出, 基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, *MMP-9*)、环氧合酶 2 (Cyclooxygenase 2, *COX-2*) 与 COPD 的发生密切相关^[3-4], 但目前对于 *MMP-9* (R279Q)、*COX-2* (1195G>A) 与 COPD 的关系研究报道较少。本研究旨在探讨上述 2 种基因多态性与 COPD 的关系, 从而为临床基因靶向治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 1 月 -2016 年 4 月在南阳市中心医院呼吸科住院诊治的 COPD 患者 71 例 (COPD 组), 其中, 男性 49 例, 女性 22 例, 年龄 45 ~ 76 岁, 平均 (64.22 ± 7.08) 岁, 通过体格检查、询问病史、胸部 CT 或 X 射线胸片同时结合肺功能、心电图等证实为 COPD, 所有患者均符合 2007 年版《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准; 另选取同一时期在本院呼吸科门诊就诊的急性呼吸道感染和健康体检者 63 例 (NC 组), 其中, 男性 40 例, 女性 23 例, 年龄 42 ~ 71 岁, 平均 (62.41 ± 6.89) 岁, 均未出现慢性咳嗽、咳痰、气短史等, 经胸部 CT 或 X 射线胸片和肺功能 (FEV1/FVC>70%) 检查排除 COPD。

1.2 一般临床资料及生化指标检测

询问并记录所有受试对象年龄、性别、吸烟史、吸烟指数, 记录肺功能指标: 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (percentage of forced expiratory volume in 1 second, FEV1%pred), FEV1/FVC (受试对象吸入支气管扩张剂沙丁胺醇 15 min 后检测)。抽取患者外周静脉血 5 ml, 置于含有乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 的真空管中, 离心后获得血浆, 采用 ELISA 检测血浆中 *MMP-9*。

1.3 外周血标本及 DNA 提取

采集受试对象外周静脉血 5 ml, 置于含有 EDTA

的真空管中, -80℃ 冰箱中保存。取血标本 2 ml, 采用基因组 DNA 快速提纯试剂盒 (Promega 生物试剂公司, 美国) 提取 DNA, 保存于 -40℃ 冰箱中备用。

1.4 聚合酶链式反应 - 限制性片段长度多态性应用

1.4.1 引物合成 按照相关文献 [5] 设计引物, 由上海英骏生物科技工程有限公司合成。采用 Light Scanner Primer Design 软件设计 *MMP-9* 和 *COX-2* 基因相应位点引物, 均采用小片段扩增引物。聚合酶链反应 (PCR) 引物: 其中 *MMP-9* (R279Q) (G) 正向: 5'-CATCGCTACTATTCTGGCCTTAAAGCGCATA-3', 反向: 5'-GGCCTATAAGGGCCGAGCGGGTCTAGGCCATC-3', PCR 产物片段的长度在 237 bp; *COX-2* (1195G>A) (G) 正向: 5'-CCGGTACATGGCCTATTAACGTGCATACGG-3', 反向: 5'-CGTTGCGCAATGCTGACCGATCA-3', PCR 产物片段的长度在 124 bp。

1.4.2 目的基因扩增 PCR 扩增体系为 25 ml, 其中含有 5 ml PCR 混合物, 正反向引物各 0.5 ml, 1 ml LC Green 和 1 ml DNA 模板, 剩余加入双蒸水。*MMP-9* (R279Q) 的扩增反应条件为: 95℃ 预变性 2 min, 94℃ 变性 30 s, 56℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 45 s, 94℃ 变性 30 s, 30℃ 退火 30 s, 共计 40 个循环, 完成后采用 73℃ 延伸 5 min, 限制性内切酶为 *Msp I*; *COX-2* (1195G>A) 的扩增反应条件为: 95℃ 预变性 2 min, 93℃ 变性 30 s, 55℃ 退火 30 s, 73℃ 延伸 45 s, 93℃ 变性 45 s, 45℃ 退火 30 s, 共计 40 个循环, 完成后采用 72℃ 延伸 5 min, 限制性内切酶为 *Rsa I*。取 PCR 产物 10 μl, 在含有 2% 琼脂糖凝胶上电泳, 溴化乙锭染色, 紫外线透射仪观察 PCR 扩增是否成功, 鉴定其特异性。全部测序均由 ABI3100 测序分析仪 (美国 ABI 公司) 完成。为准确测定基因分型结果, 随机选取 10% 的样本采用直接测序法进行验证。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料以 % 表示, 采用 χ^2 检验。群体基因型采用 Hardy-Weinberg 平衡检验。基因多态性与 COPD 的遗传效应之间的相关性采用非条件的 Logistic 回归分析, 并经多重检验 *P* 值的 Bonferroni 进行校正。ROC 曲线分析 *MMP-9*、*COX-2* 对 COPD 的预测价值,

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及生化指标检测结果

两组 FEV1%pred、FEV1/FVC 比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$), COPD 组低于 NC 组, 两组 MMP-9 及 COX-2 比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$), COPD 组高于 NC 组。见表 1。

2.2 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 基因型及扩增结果

MMP-9 (R279Q) 位点酶切中呈现 1 条亮的且长度为 124 bp 的条带为 AA 型, 出现 58、66 和 124 bp 3 条亮带的为 GA 型, 出现在 58 和 66 bp 2 条带为 GG 型; COX-2 (1195G>A) 位点酶切中呈现 1 条亮的且长度为 237 bp 的条带为 AA 型, 出现 53、220 和 237 bp

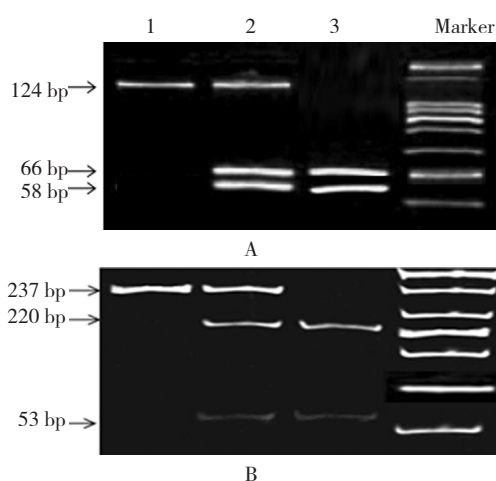
3 条亮带的为 GA 型, 出现在 53 和 220 bp 2 条带为 GG 型。随机选取 MMP-9 (R279Q) 基因型、COX-2 (1195G>A) 的 PCR 扩增产物行基因测序, 结果显示碱基的改变与酶切结果一致。见图 1。

2.3 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 基因型分布比较

NC 组与 COPD 组 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 位点 G、A 等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 说明符合群体代表性。NC 组与 COPD 组 MMP-9 (R279Q) 基因 GG、AA 基因型差异有统计学意义 ($P = 0.010$), G、A 等位基因频率差异有统计学意义 ($P = 0.000$); NC 组与 COPD 组 COX-2 (1195G>A) 基因 GG、AA 基因型差异有统计学意义 ($P = 0.021$), G、A 等位基因频率差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。见表 2。

表 1 两组一般临床资料及生化指标检测结果

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 (是/否)	吸烟指数/ (>400 支/年, $\bar{x} \pm s$)	FEV1/ (%, $\bar{x} \pm s$)	FEV1/FVC/ (%, $\bar{x} \pm s$)	MMP-9/ ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	COX-2/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
NC 组 ($n = 63$)	40/23	62.41 \pm 6.89	33/30	689.3 \pm 263.5	92.28 \pm 15.17	81.64 \pm 9.87	49.68 \pm 8.59	72.46 \pm 7.28
COPD 组 ($n = 71$)	49/22	64.22 \pm 7.08	38/33	726.8 \pm 271.2	31.63 \pm 10.51	50.73 \pm 7.49	103.27 \pm 11.18	134.38 \pm 11.53
χ^2/t 值	1.033	1.354	1.431	0.964	24.822	26.574	19.873	16.427
P 值	0.432	0.323	0.251	0.493	0.000	0.000	0.000	0.000



1: AA 型; 2: GA 型; 3: GG 型图; A: MMP-9 (R279Q) 基因, B: COX-2 (1195G>A) 基因

图 1 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 基因扩增电泳图

2.4 COPD 危险因素的多变量回归分析

将临床资料与生化检测指标中差异有统计

学意义的因素行多变量的 Logistic 回归分析, 以子 COPD 为因变量, 以 FEV1%pred、FEV1/FVC、MMP-9 和 R279Q 基因的 G 等位基因频率、COX-2 和 1195G>A 的 A 等位基因频率为自变量。结果显示, FEV1%pred [$\hat{OR} = 1.462$ (95%CI: 1.163, 2.892) $P = 0.015$], FEV1/FVC [$\hat{OR} = 1.617$ (95%CI: 1.228, 3.413) $P = 0.003$], MMP-9 [$\hat{OR} = 1.682$ (95%CI: 1.334, 3.072) $P = 0.028$], R279Q 基因的 G 等位基因频率 [$\hat{OR} = 2.241$ (95%CI: 1.592, 7.029) $P = 0.000$], COX-2 [$\hat{OR} = 1.967$ (95%CI: 1.359, 3.438) $P = 0.019$], 1195G>A 基因的 A 等位基因频率 [$\hat{OR} = 2.123$ (95%CI: 1.571, 6.817) $P = 0.024$] 为 COPD 的危险因素。

2.5 MMP-9、COX-2 对 COPD 的预测价值

ROC 曲线分析显示, Youden 指数在最大时, MMP-9、COX-2 临界值分别为 53.26 $\mu\text{g/L}$ 、75.15 ng/ml, 曲线 AUC 显示, MMP-9、COX-2 的 AUC 分别为 0.754、0.779 ($P = 0.017$ 和 0.012)。见图 2、表 3。

2.6 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 与 COPD 影响因素的关系

相关性分析结果显示, MMP-9 (R279Q)、COX-2

(1195G>A) 基因多态性与 FEV1%pred、FEV1/FVC、MMP-9 及 COX-2 具有相关性 ($P=0.015, 0.018, 0.009, 0.009, 0.021, 0.017, 0.015$ 和 0.000)。见表 4。

表 2 两组 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 基因型分布比较

基因名称	NC 组	COPD 组	OR 值	(95%CI)		χ^2 值	P 值
				下限	上限		
基因位点 MMP-9 (R279Q)							
AA	26 (41.27)	15 (21.13)	1.000	-	-		
GA	27 (42.86)	22 (30.99)	0.495	0.264	1.224	8.973	0.010
GG	10 (15.87)	34 (47.88)	0.865	0.487	1.659		
A	79 (62.70)	52 (36.62)	1.000	-	-	14.293	0.000
G	47 (37.30)	90 (63.38)	0.614	0.439	1.376		
COX-2 (基因位点 1195G>A)							
GG	29 (46.03)	19 (26.76)	0.564	0.375	1.217		
GA	20 (31.75)	23 (32.39)	1.000	-	-	7.759	0.021
AA	14 (22.22)	29 (40.85)	0.762	0.546	1.394		
G	78 (61.90)	61 (42.96)	1.000	-	-	11.338	0.000
A	48 (38.10)	81 (57.04)	0.691	0.486	1.428		

表 3 MMP-9、COX-2 诊断效能分析

检测指标	敏感性 /%	特异性 /%	阳性预测值 /%	阴性预测值 /%	诊断准确率 /%	Youden 指数	AUC 统计量				诊断临界值
							AUC 值	P 值	95%CI		
									下限	上限	
MMP-9	76.9	81.5	84.7	82.1	81.1	0.702	0.754	0.010	0.659	0.814	53.26
COX-2	78.2	83.6	85.3	83.3	82.4	0.731	0.779	0.010	0.688	0.835	75.15

表 4 MMP-9 (R279Q)、COX-2 (1195G>A) 与 COPD 影响因素的关系 例 (%)

影响因素	MMP-9 (R279Q)					COX-2 (1195G>A)				
	AA	GA	GG	χ^2 值	P 值	GG	GA	AA	χ^2 值	P 值
FEV1%pred										
$\geq 80\%$ ($n=23$)	11 (15.49)	7 (9.86)	5 (7.04)	7.619	0.015	11 (15.49)	7 (9.86)	5 (7.04)	8.062	0.021
$<80\%$ ($n=48$)	4 (5.63)	15 (21.13)	29 (40.85)			8 (11.27)	16 (22.54)	24 (33.80)		
FEV1/FVC										
$\geq 70\%$ ($n=25$)	10 (14.08)	9 (12.68)	6 (8.45)	8.143	0.018	13 (18.31)	8 (11.27)	4 (5.63)	8.534	0.017
$<70\%$ ($n=46$)	5 (7.04)	13 (18.31)	28 (39.44)			6 (8.45)	15 (21.13)	25 (35.21)		
MMP-9										
<53.26 ($n=27$)	10 (14.08)	11 (15.49)	6 (8.45)	9.128	0.009	13 (18.31)	8 (11.27)	6 (8.45)	10.363	0.015
≥ 53.26 ($n=44$)	5 (7.04)	11 (15.49)	28 (39.44)			6 (8.45)	15 (21.13)	23 (32.39)		
COX-2										
<75.15 ($n=21$)	9 (12.68)	7 (9.86)	5 (7.04)	9.556	0.009	9 (12.68)	7 (9.86)	5 (7.04)	11.24	0.000
≥ 75.15 ($n=50$)	6 (8.45)	15 (21.13)	29 (40.85)			10 (14.08)	16 (22.54)	24 (33.80)		

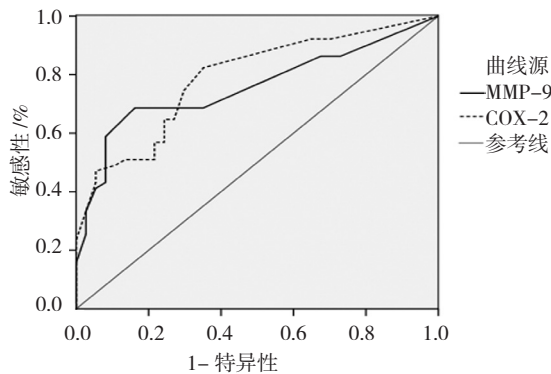


图 2 MMP-9、COX-2 的 ROC 曲线

3 讨论

COPD 是一种临床表现为不完全可逆、呈进行性发展的气流阻塞为特征的疾病, 该病主要是由长期气道阻塞导致患者肺泡缺氧以及二氧化碳潴留, 引起肺血管收缩、肺血管重构, 从而导致肺动脉高血压、易出现 COPD 患者出现右心衰竭和死亡^[6]。肺血管重塑是导致 COPD 进一步发生恶化的关键原因, 导致肺血管重塑的原因有慢性炎症、低氧或者缺氧等。低氧导致肺内高血压, 从而促进肺动脉纤维母细胞和内皮细胞的促有丝分裂因子、生长因子的释放, 而这些因子的释放进一步促进平滑肌细胞、成纤维细胞的增殖并进一步刺激细胞外基质的产生, 导致肺动脉血管壁增厚, 加重气道阻塞^[7]。随着分子生物学的不断发展, 环境和基因因素在 COPD 的发生、发展过程中存在着相互影响, 关系很复杂。研究 COPD 的易感基因其相关因素对于防治 COPD 具有重要意义: ①通过研究 COPD 的易感基因可以确定 COPD 发生发展的相关基因, 从而寻找基因治疗的靶点; ②对易感基因人群进行早期筛查和诊断, 有助于早期应用药物进行干预, 同时根据不同个体制定个体化 COPD 治疗方案。

COPD 的发病机制目前尚不清楚。基质金属蛋白酶 (MMPs) 是蛋白酶/抗蛋白酶系统中的重要成员, 与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、高血压、2 型糖尿病、肺癌、COPD 以及肿瘤转移等有一定的关系^[8], MMPs 成员中 MMP-1、9 和 12 均与 COPD、肺气肿的发生发展密切相关, 其中 MMP-9 是位于染色体 20q11 和 2q13.1, 具有 13 个外显子和 9 个内含子^[9]。目前有研究报道^[10], MMP-9 基因 C-1 562T 位可能存在 C 突变成 T, 而这种突变将影响到 MMP-9 基因的转录从而引发疾病, 也有研究证实了 MMP-9 基

因 R279Q 位点多态性可能为 COPD 易感性的危险因素。本研究在以往研究的基础上, 证实了 MMP-9 基因 R279Q 位点多态性与 COPD 相关, 值得提出的是本研究进一步探讨了 MMP-9 基因 R279Q 位点 A 突变成 G 基因与 FEV1%pred、FEV1/FVC 降低以及 MMP-9、COX-2 升高相关, 说明 MMP-9 基因 R279Q 位点多态性对 COPD 患者肺功能、炎症反应有明显的刺激作用, 导致 COPD 的发生发展。

COX-2 是由花生四烯酸代谢过程中的重要限速酶, 在前炎症因子的刺激下, 机体处于验证状态后其呈高表达^[11]。有文献报道指出, COX-2 与多种炎症介质相互参与了 COPD 患者气道炎症反应过程, 如 IL-1、MMP-2、MMP-9 等^[12], 这也是本研究选择 COX-2、MMP-9 作为研究对象的原因, 旨在探讨二者相互作用促进 COPD 的发生发展。COX-2 基因的表达及其稳定性受到启动子区和 3' 端非编码区的多种转录调控因子的影响, 因此其调控区域可能存在多态性改变从而影响基因表达, 进而改变机体对疾病的易感性。目前有研究报道指出^[13], COX-2 基因 765G>C 位点基因多态性可能为 COPD 的易感基因位点。目前对于 COX-2 基因 1195G/A 基因位点与膀胱癌、老年人阿司匹林抵抗有关^[14], 而与 COPD 的关系研究报道较少。通过本研究发现, COX-2 基因 1195G>A 的 A 等位基因频率为 COPD 的危险因素, 进一步研究证实发现, COX-2 (1195G>A) 基因多态性与 FEV1%pred、FEV1/FVC、MMP-9 及 COX-2 具有相关性, 说明 MMP-9 基因 R279Q 位点多态性对 COPD 患者肺功能、炎症反应有明显的刺激作用, 导致 COPD 的发生发展。

需要指出的是, 本研究采用 ROC 曲线分析 MMP-9、COX-2 对 COPD 的预测价值, 主要有 2 个方面的原因: ① MMP-9、COX-2 均已证实通过参与炎症反应, 导致 COPD 的发生发展, 通过绘制 ROC 曲线分析 2 者在 COPD 中的预测价值, 为临床诊断 COPD 进程提供依据; ②绘制 ROC 曲线, 分析获得 MMP-9、COX-2 的最佳临界值, 从而有利于临床 COPD 的发生, 也便于 MMP-9 基因 R279Q 位点、COX-2 基因 1195G>A 位点与 MMP-9、COX-2 的关系研究。

综上所述, MMP-9 基因 R279Q 位点、COX-2 基因 1195G>A 位点多态性为 COPD 的危险因素, 与 FEV1%pred、FEV1/FVC 下降及 MMP-9、COX-2 升高相关。

参 考 文 献:

- [1] ABDEL-KAWY H S. Montelukast versus dexamethasone treatment in a guinea pig model of chronic pulmonary neutrophilic inflammation[J]. COPD, 2016, 13(4): 455-463.
- [2] 元慧琴,张连连,邢利平,等.慢性阻塞性肺疾病患者应用异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗前后血清中 TGF- β 和 MMP-9 水平的变化及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(4): 777-782.
- [3] PIETRAS T, SZEMRAJ J, PANEK M, et al. Functional polymorphism of cyclooxygenase-2 gene (G-765C) in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3): 2163-2167.
- [4] BCHIR S, NASR H B, HAKIM I R, et al. Matrix metalloproteinase-9 (279R/Q) Polymorphism is associated with clinical severity and airflow limitation in tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(6): 375-387.
- [5] YU Z G, WANG B Z, CHENG Z Z. The association of genetic polymorphisms of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(9):433-441.
- [6] NAJJAR I, FAGARD R. STAT1 and pathogens, not a friendly relationship[J]. Biochimie, 2010, 92(5): 425-444.
- [7] MORENO P R, PURUSHOTHAMAN K R, FUSTER V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability[J]. Circulation, 2002, 105(21): 2504-2511.
- [8] 花德米,丁兰瑛,旺宗,等.西藏地区藏族人类基质金属蛋白酶-9 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的研究[J].国际呼吸杂志,2010,30(19): 1157-1160.
- [9] JIANG S, YANG Z H, CHEN Y Y, et al. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): 15026272.
- [10] CHEN L, WANG T, LIU L, et al. Matrix metalloproteinase-9 -1562C/T promoter polymorphism confers risk for COPD: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60523.
- [11] CHEN L J, XU W, TAOOKA Y, et al. Cyclooxygenase 2 1195G > A polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease in Japanese and Chinese patients[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(12): 2215-2221.
- [12] CHAKRABORTI A K, GARG S K, KUMAR R, et al. Progress in COX-2 inhibitors: A journey so far[J]. Curr Med Chem, 2010, 17: 1563-1593.
- [13] 陈丽君,李俊爱,许旺,等.环氧化酶-2-765 位点单核苷酸多态性与宁夏人群慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J].宁夏医科大学学报,2015,37(2): 193-196.
- [14] 朱佳庚,苏江浩,徐郑,等.环氧化酶-2 基因-1195G>A 和-765G>C 多态性与膀胱癌发病风险的关系[J].中华全科医学,2014,12(12): 1900-1902.

(张西倩 编辑)