

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171183

基因变异与急性呼吸窘迫综合征易感性及预后的关联研究进展

陈 遥, 宋振举*

复旦大学附属中山医院急诊科, 上海 200032

[摘要] 近年来,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的遗传学机制被广泛研究。基因变异通过调节基因功能而影响 ARDS 的易感性和临床预后,被视为潜在的生物标志及靶标。然而基因变异与 ARDS 的发病机制的内在关联仍不明确。本文将主要探讨与基因变异(涉及炎症反应、微血管功能改变及凝血机制)与 ARDS 发病易感性和预后的相关性,为未来的研究提供参考。

[关键词] 基因变异;急性呼吸窘迫综合征;靶向治疗

[中图分类号] R 563.8 **[文献标志码]** A

Research progress on association between genetic variants and the susceptibility and outcomes of acute respiratory distress syndrome

CHEN Yao, SONG Zhen-ju*

Department of Emergency Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] The genetic mechanism of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been widely studied. Genetic variations influence the susceptibility and outcomes of ARDS *via* affecting the function of genes and are considered as the potential biomarkers and therapeutic targets. Nevertheless, the innate relationship between genetic variations and the pathogenesis of ARDS remains obscure. This review summarizes the latest studies on this topic concerning the influence of genetic variations on the inflammatory response, microvascular function, and coagulation mechanism, in hopes of bringing some illumination for the future studies.

[Key Words] genetic variation; acute respiratory distress syndrome; targeted therapy

ARDS 是一种以顽固性低氧血症为特征的弥漫性急性肺泡损伤。研究表明重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者中 ARDS 发病率达 10.4%,死亡率约 40%^[1]。基因变异是指由于突变等原因导致一个基因位点存在不同的基因型,其可影响疾病在携带特定基因型的群体中的特征。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是基因变异的常见类型,近年来研究发现多个基因的 SNPs 与 ARDS 的易感性与预后相关。本文从过度炎症反应、凝血/抗凝系统异常以及毛细血管内皮损伤的角度对相关研究做一综述。

1 参与调节炎症反应

基于一系列刺激因素而导致的系统性炎症反应被认为是 ARDS 产生的基础^[2]。SNP 可能通过改变基因的表达,调节其相应产物对炎症反应的促进或抑制作用,继而对 ARDS 的易感性及预后产生影响。

1.1 调节促炎基因表达

1.1.1 促炎白细胞介素(interleukin, IL)相关基因 白细胞介素在炎症活动、免疫调节等过程中起到重要作用。其中 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-15 等

[收稿日期] 2017-12-28 **[接受日期]** 2018-04-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81471840,81171837,31471190,31671317),上海市中医药三年行动计划(ZY3-CCCX3-3018,ZHYY-ZXYJH-201615),上海市卫计委重要薄弱学科建设项目(2016ZB0202),上海市卫计委青年研究基金(20134Y023),复旦大学附属中山医院骨干基金。Supported by the National Natural Science Foundation of China (81471840, 81171837, 31471190, 31671317), the Shanghai Traditional Medicine Development Project (ZY3-CCCX3-3018, ZHYY-ZXYJH-201615), Key Project of Shanghai Municipal Health Bureau (2016ZB0202), the Shanghai Municipal Planning Commission of Science and Research Fund (20134Y023) and the Zhongshan Hospital Distinguished Young Scholars.

[作者简介] 陈 遥,硕士生。E-mail: yc9311@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: song.zhenju@zs-hospital.sh.cn

具有促炎作用。IL-6 rs2069832 的 A 等位基因被发现与 ARDS 易感性增高有关。rs2069832 与 rs1800795 高度连锁,rs1800795 被认为影响了 ARDS 的预后及易感性,但与血浆 IL-6 浓度无显著关联。位于 IL-8 启动子区的 rs4073 多态性在隐性模型中显著减少了 ARDS 患者的生存天数,增加了呼吸机使用天数。ARDS 患者血浆 IL-8 水平的提高被认为是 rs4073 调节 IL-8 转录活性的结果。而高 IL-8 水平可导致 ARDS 的不良预后^[3]。

1.1.2 烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)基因 NAMPT 又称为前 B 细胞集落刺激因子 1 基因(PBEF1),其编码的蛋白质是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)生物合成途径的关键限速酶,也是细胞因子,可能对 IL-6、IL-8 表达具有促进作用^[4]。NAMPT rs59744560 (-1001G)增加了 ARDS 的易感性,rs61330082 (-1543T)则降低了易感性,并与患者的 28 d 死亡率相关^[3]。其中,-1543T 通过降低 NAMPT 表达,继而减轻其导致的炎症反应。-1001G 不调节 NAMPT 表达,其作用机制有待进一步研究^[5]。

1.1.3 多环芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)及细胞色素 P450 1A1(cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1, CYP1A1)基因 AhR 是一种配体激活的螺旋-环-螺旋转录因子,对细胞色素 P450 在内的外源性代谢酶的生物学功能有调节作用。AhR rs2066853 GA 及 AA 基因型的频率在 ARDS 患者中显著提高。CYP1A1 编码一组细胞色素 P450 酶的超家族。细胞色素 P450 蛋白是一种单加氧酶,对药物代谢,胆固醇、类固醇以及其他脂类的合成等一系列反应有催化作用。关联分析显示 CYP1A1 rs2606345 的 TG、GG 基因型携带者发生 ARDS 的可能性较小。同时,CYP1A1 rs2606345G/rs1048943A/rs4646903T 单倍型表现出对 ARDS 存在保护作用。CYP1A1 的功能受到 AhR 的调节。AhR-CYP1A1 信号通路对于肺部炎症反应存在放大作用,相关 SNPs 可能参与调节该通路的信号强度而影响了 ARDS 的易感性^[6]。

1.1.4 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)基因 TNF- α 是与 ARDS 密切相关的促炎细胞因子,参与调节细胞增殖、分化、凋亡、脂肪代谢以及凝血等生理过程。抗 TNF- α 治疗被认为有利于 ARDS 的病情及预后^[7]。TNF -308 GA 基因

型以及 A 等位基因对于儿童 ARDS 的结局存在有利影响。而儿童中 TNF -863 CA 基因型以及 A 等位基因携带者的 ARDS 易感性提高。当其与淋巴毒素 α (lymphotoxin- α , LTA)基因结合分析时,LTA+252A/TNF -863A/TNF -308G 单倍型使儿童 ARDS 易感性降低。+252G/-863C/-308A 对疾病结局存在有利作用^[8]。相关研究发现,-308A 等位基因具有较高转录活性^[9],而 -863A 等位基因与 TNF- α 转录活性降低有关^[10]。因此,相关基因多态性与 ARDS 的关系是否有年龄相关性值得进一步研究。

1.1.5 Toll-IL-1 受体域接头蛋白(TIR domain containing adaptor protein, TIRAP)基因 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)在固有免疫系统中有识别微生物病原的作用,每一类 TLR 均有一个负责信号转换的 Toll-IL-1 受体域。TIRAP 是一个参与 TLR4 信号通路的 TIR 调节蛋白,通过激活 NF- κ B、MAPK1、MAPK3 及 JNK 等途径,促进细胞因子分泌及炎症反应。有研究发现 TIRAP rs595209A 等位基因及 rs8177375G 等位基因的频率在脓毒症诱发 ARDS 患者中提高。同时,AG 单倍型(rs595209A、rs8177375G)增加了脓毒症诱发 ARDS 的易感性,CA 单倍型(rs595209C、rs8177375A)则相反。研究认为 rs595209 及 rs8177375 作为标签 SNP,对 ARDS 易感性的影响可能是对 TIRAP 其他 SNP 作用的体现,其对炎症反应的调节作用值得进一步探究^[11]。

1.2 调节抗炎基因表达

1.2.1 抗炎 IL 相关基因 抗炎 IL 包括 IL-4、IL-10、IL-13 等。IL-4 -589 T 等位基因与 IL-1 -431A 等位基因在 ARDS 患者中频率明显降低。相关等位基因导致 IL-4 及 IL-13 水平增高,因而抑制了炎症作用^[12]。IL-10 -1082G>A 多态性位于 IL-10 启动子区域。IL-10 -1082GG 基因型为 52 岁以下人群 ARDS 进展的危险因素,而对于 52 岁以上人群,则是保护因素。这可能由于不同年龄人群对炎症的反应不同。-1082GG 基因型还降低 ARDS 患者入 ICU 时的 APACHE-III 评分、器官衰竭评分以及 60 d 死亡率^[13]。有研究发现,在多聚 ADP 核糖合成酶-1 型[poly (ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]的调节下,IL-10 -1082A 等位基因使转录活性降低明显,而 G 等位基因则有着较高转录活性^[14]。

1.2.2 脂肪酸酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)基因 FAAH 有水解神经调节复合物花生四烯酸乙酰胺和油酰胺等脂肪酸酰胺的作用。rs324420SNP 位于FAAH第3外显子,导致385C/A的错意突变,与肺外因素导致的ARDS的易感性增高相关。高密度脂蛋白被认为对炎症具有保护作用。rs324420通过改变FAAH的脂代谢功能,导致高密度脂蛋白水平降低,因而促进了炎症反应^[15]。

1.2.3 脂联素(adiponectin, C1Q and collagen domain containing, ADIPOQ)基因 ADIPOQ 只在脂肪组织中表达。其编码的脂联素循环于血浆中参与代谢及内分泌过程,是一种抗炎脂肪因子。然而相关研究^[16]发现低脂联素水平与重症患者的生存改善相关。这可能因为脂联素在ARDS不同阶段存在不同效应。因此,高脂联素水平可能导致ARDS的不良预后。ADIPOR rs2082940 CC基因型的血浆脂联素水平较低^[17]。而TT基因型则在未调整模型中增加ARDS患者的60 d死亡率^[18],这可能与rs2082940突变型等位基因T导致高脂联素水平相关。脂联素与AdipoR1(ADIPOR1编码)与AdipoR2(ADIPOR2编码)受体结合。这些受体对脂联素的生物学作用有着调节作用。其中,ADIPOR2 rs1029629C等位基因在未调整的模型中与ARDS的进展有关,rs16928751A等位基因在未调整及多变量模型中与ARDS的进展有关^[18]。

1.2.4 肽酶抑制剂3(peptidase inhibitor 3, PI3)基因 PI3是一种抗菌肽。PI3 rs2664581多态性C等位基因与ARDS的易感性增高相关,该关联在脓毒症患者中尤其明显。同时,C等位基因表现出在ARDS发病时较高的PI3水平。人中性粒细胞弹性蛋白酶(human neutrophil elastase, HNE)被认为在ARDS病程中破坏内皮血管屏障的完整性,同时协助中性粒细胞向炎症部位迁移。PI3通过抑制HNE活动而减弱炎症反应。研究认为C等位基因导致的氨基酸置换产生大量缺陷型PI3,因而对于ARDS易感性无降低作用^[19-20]。

1.2.5 Duffy 抗原趋化因子受体(duffy blood group, chemokine receptor, DARC)基因 DARC是红细胞膜上的血型抗原,其在非洲裔人种多因基因突变而不表达。DRAC rs2814778多态性CC基因型(不表达DARC)与CT或TT基因型在非裔美国人中相比,60 d死亡率出现17%的绝对危险度增

加,脱离呼吸机天数以及无器官衰竭天数的中位数分别降低8 d和4.5 d。DARC被认为可以与促炎趋化因子结合而起到抑制炎症反应的作用,DARC表达缺失导致循环促炎因子IL-8水平升高,对ARDS产生不利影响^[21]。

1.2.6 酪氨酸激酶(tyrosine kinase, FER)基因 酪氨酸激酶调节细胞间黏着,并通过生长因子受体介导从细胞表面至细胞骨架的信号转导。有研究^[22]发现FER有抑制中性粒细胞趋化的作用。FER rs4957796 TT基因型相对于C等位基因携带者,因肺炎所致ARDS的90 d死亡率增加。rs4957796 T等位基因可能降低FER表达,加重炎症反应,从而影响肺炎所致ARDS的结局^[23]。

1.2.7 核因子- κ B1(nuclear factor kappa B subunit 1, NF- κ B1)基因 NF- κ B是转录调节因子,在ARDS的病程中被损伤因素激活后,促使肺泡巨噬细胞分泌一系列促炎细胞因子^[24]。然而,NF- κ B1编码相对分子质量105 000的蛋白质,同时通过共翻译过程产生一个具有抑制转录活性作用的相对分子质量50 000的蛋白(p50)。NF- κ B1启动子区的rs28362491四碱基对插入(ins)/缺失(del)多态性的del等位基因被认为降低启动子活性^[25]。有研究^[26]发现,与其他基因型相比,del/del基因型的ARDS患者在ICU住院期间的器官衰竭可能性大,60 d死亡率提高。65岁以下携带del/del基因型的ICU患者发展为ARDS的风险提高。del/del基因型患者的p50合成低下,导致NF- κ B复合体的抑制性同源二聚体降低,恶化ARDS患者的炎症状态^[26]。

1.2.8 集落刺激因子2(colony stimulating factor 2, CSF2)基因 CSF2对于粒细胞与巨噬细胞的合成、分化及功能有控制作用。CSF2通路被认为影响上皮细胞的信号转导及功能。CSF2缺乏会导致肺泡上皮屏障功能损害^[27]。CSF2 rs743564在隐性模型中显示出与ARDS死亡率有关联^[28],然而相关机制有待进一步研究。

2 参与调节微血管功能

在ARDS的发病过程中,肺毛细血管通透性增加,继而导致毛细血管内皮及肺泡上皮损伤。SNP改变了调节微血管生成及功能的相关基因的表达,对ARDS的病理生理过程产生了影响。

2.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF)基因 VEGF是血管生成的重要调节因子,有促进血管再生的作用。较高水平的 VEGF可能通过促进血管生成及保护肺泡上皮对 ARDS 患者的肺损伤修复起到一定作用。研究提示携带 VEGF +936TT 基因型是罹患 ARDS 的危险因素^[29],提高了 ARDS 的死亡率^[29-30]。+936T 等位基因患者的上皮细胞衬液(epithelial lining fluid, ELF)内 VEGF 水平降低^[31]与血浆 VEGF 水平降低有关^[29]。

2.2 1-磷酸鞘氨醇受体 3 (sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3)基因 1-磷酸鞘氨醇受体蛋白参与如肺微血管通透性及宿主免疫反应等 ARDS 的病理生理过程。高 S1PR3 转录活性会导致炎症反应对血管内皮屏障的破坏。S1PR3 启动子区的-1899G 等位基因和-1785C 等位基因降低了欧洲人种中与脓毒症相关 ARDS 的风险,亦降低了 S1PR3 的血浆浓度。尾侧同源盒转录因子 1 (caudal type homeobox transcription factor 1, Cdx1)及早期 B 细胞因子 1(early B-cell factor 1, Ebf1)与 S1PR3 的结合增强提高了其转录活性,因而增加了 ARDS 的风险。研究推测-1899G 等位基因与-1785C 分别阻断了 Cdx1 及 Ebf1 因子与启动子的结合^[32]。

2.3 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因 ACE 基因编码的血管紧张素转化酶在肾素-血管紧张素 (renin-angiotensin system, RAS)系统中催化血管紧张素 I 向有活性的血管紧张素 II 的转化。血管紧张素 II 是强效的血管收缩剂。RAS 被认为通过提高血管通透性影响 ARDS 的病理生理过程^[33]。根据 ACE 第 16 内含子一段 287 bp 的 Alu 重复序列的缺失与否,ACE 分为 I(插入型)及 D(缺失型),DD 基因型导致较高的 mRNA 水平及 ACE 活性^[34]。DD 基因型是亚洲人种高 ARDS 死亡率的危险因素^[35]。同时,DD 基因型较 ID 级 II 基因型的 ARDS 易感性提高,种族亚组分析显示其在高加索人种中提高了 ARDS 易感性,年龄亚组分析显示其在成人中与 ARDS 易感性提高有关^[36]。此外,血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)是血管紧张素 I 的前体,AGT rs699CC 基因型携带者被发现有更高的肺炎后 ARDS 易感性,且 C 等位基因与血浆 AGT 水平升高相关^[6]。

3 参与调节凝血机制

凝血机制的过度激活被认为与 ARDS 的不良预后相关。相关 SNP 改变了凝血物质的产生及其活性,参与了 ARDS 的疾病过程。

3.1 内皮蛋白 C 受体 (endothelial protein C receptor, EPCR)与血栓调节蛋白(thrombomodulin, THBD)基因 蛋白 C 是一种抗凝因子,活化的蛋白 C 可灭活凝血因子 V α 与 VIII α 而起到抗凝作用。EPCR 增强蛋白 C 的活化。THBD 为与凝血酶结合的内皮特异性 1 型膜受体。THBD 与凝血酶结合激活蛋白 C,继而减少凝血酶的形成。EPCR rs9574GC 及 CC 基因型提高了 ARDS 的死亡率。THBD rs1042580 GG 基因型及 rs3716123 CC 基因型与 ARDS 的高死亡率相关。研究^[37]推测相关 SNP 下调了 EPCR 及 THBD 的功能活性。

3.2 富亮氨酸重复序列 16A(leucine rich repeat containing 16A, LRRC16A)基因 LRRC16A 编码加帽蛋白 ARP2/3 及肌球蛋白-I 连接(CP, Arp2/3, myosin-I linker, CARMIL),这与以肌动蛋白为基础的细胞活动相关^[38]。LRRC16A 是一个血小板数量性状位点,而血小板减少被认为与 ARDS 的不良预后相关^[39]。rs7766874A>G 影响 ARDS 易感性,机制并非直接影响 ARDS 易感性,而是可能通过包括改变血小板数量介导、以血小板数量变化为条件、或与血小板数量的变化交互作用,rs7766874 可能与某些调节 CARMIL 功能的 SNP 存在连锁不平衡,因而对巨核细胞成熟及血小板功能产生影响^[40]。rs9358856 G>A 与收入 ICU 后的 28 d 及 60 d 的有利生存相关。携带 A 等位基因的患者在入 ICU 的 28 d 内血小板降低较轻微,提示良好预后。研究^[41]认为 rs9358856 降低了 CARMIL 活动及其下游的 F-肌动蛋白极化,因而阻断了血小板激活,减轻了循环中血小板数量的降低。

4 其他 ARDS 相关基因

4.1 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor, erythroid related factor 2, NRF2)基因 NRF2 是一个作用于抗氧化反应原件的转录因子,在氧化应激的情况下对机体具有保护作用。rs6721961 可降低 NRF2 启动子活性,与创伤导致的 ARDS 的易感性相关,单个 T 等位基因的比值比为 1.93^[42]。同

时 rs6721961 提高了 ARDS 的 28 d 死亡率^[3]。

4.2 Egl-9 家族缺氧诱导因子 1 (egl-9 family hypoxia inducible factor 1, EGLN1) 基因 EGLN1 又被称为脯氨酰羟化酶 2 (prolyl hydroxylases 2, PHD2)。其对于缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) α 中 4-羟脯氨酸的翻译后合成具有催化作用。HIF 是哺乳动物氧平衡的关键转录复合体。有研究^[43]显示, EGLN1 rs516651TT 基因型与 ARDS 患者 30 d 死亡率相关, 风险为 CC 基因型的 3.34 倍。其机制可能为 rs516651 调节了机体对缺氧的耐受性。

4.3 锌指蛋白 335 (zinc finger protein 335, ZNF335) 基因 ZNF335 编码的蛋白通过配体依赖的核激素受体促进转录激活, 同时与祖细胞增殖及自我更新有关。ZNF335 rs3848719G>A 被发现与 ARDS 患者的 APACHE-II 分值降低相关, 同时却与高加索人种的 ARDS 患者的 60 d 死亡率提高相关^[44]。ZNF335 影响细胞分化, 同时影响肺组织的基础生理机能以及神经信号, 可能因此参与 ARDS 的发病^[44]。

4.4 XK 相关蛋白 3 (XK-related protein, XKR3) 基因 XKR3 是 Kell 血型系统前体 XK 的同系物, 是一个假定的膜转运体, 同时是 Kell 血型系统 XK/Kell 复合物的一个部分。XKR3 rs9605146G>A 与 ARDS 的易感性提高相关^[44]。根据 Provean 预测, rs9605146 导致了 XKR3 一个从脯氨酸到亮氨酸的有害氨基酸编码变化。

4.5 芳香基硫酸酯酶 D (arylsulfatase D, ARSD) 基因 ARSD 表达硫酸酯酶家族的蛋白质。硫酸酯酶对于骨及软骨基质的正确合成至关重要。研究^[44]发现 ARSD rs78142020 与 ARDS 的易感性及 60 d 死亡率正相关。在 ARDS 病程中, 包括硫酸酯酶在内的肺脂质体酶的活性发生变化。研究推测 rs78142040 影响了 ARSD 差异表达, 继而影响与 ARDS 病理过程相关的硫酸酯酶活性^[44]。

4.6 POP 域 3 (popeye domain containing 3, POPDC3) 基因 POPDC3 主要在心肌及骨骼肌中表达, 编码一组 POP 家族蛋白质。POPDC3 rs1190286 与低 POPDC3 mRNA 水平有关。研究^[15]认为这可能是其降低肺源性 ARDS 易感性的一个机制。

5 结 语

基因多态性是当今极有研究价值的领域, 然而

许多 SNP 位点参与 ARDS 发病的作用机制尚不清楚, 值得进一步探究。致病因子、共存状况及环境暴露等均会影响对研究结果的解释。本文从炎症反应、微血管功能以及凝血机制等方面对相关基因多态性做了归类, 这些因素并不是孤立的。基因多态性之间的相互作用也可能产生不同的表型。基于连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 的相关理论, 一些由具有遗传紧密关联的 SNP 所构成的单倍型被发现。同时, 全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 不需要通过既定所知的病理机制推测相关基因多态性, 而能够高效在全基因组水平上寻找与疾病相关 SNP 位点, 对于寻找新位点及分析各位点的综合效应有很大价值^[45]。今后, 大样本的 GWAS 及相关分子机制的研究有助于生物标志物及靶向治疗位点的发现。

参考文献

- [1] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8):788-800.
- [2] AGGARWAL N R, KING L S, D'ALESSIO F R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(8):L709-L725.
- [3] O'MAHONY D S, GLAVAN B J, HOLDEN T D, et al. Inflammation and immune-related candidate gene associations with acute lung injury susceptibility and severity: a validation study[J]. PLoS One, 2012, 7(12):e51104.
- [4] OGNJANOVIC S, BRYANT-GREENWOOD G D. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187 (4): 1051-1058.
- [5] BAJWA E K, YU C L, GONG M N, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2007, 35 (5):1290-1295.
- [6] SALNIKOVA L E, SMELAYA T V, VESNINA I N, et al. Genetic susceptibility to nosocomial pneumonia, acute respiratory distress syndrome and poor outcome in patients at risk of critical illness [J]. Inflammation, 2014, 37 (2): 295-305.
- [7] MALAVIYA R, LASKIN J D, LASKIN D L. Anti-TNF- α therapy in inflammatory lung diseases[J]. Pharmacol Ther, 2017, 180:90-98.
- [8] AZEVEDO Z M, MOORE D B, LIMA F C, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) single nucleotide polymorphisms: importance in ARDS in septic

- pediatric critically ill patients[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(6):661-667.
- [9] KARIMI M, GOLDIE L C, CRUICKSHANK M N, et al. A critical assessment of the factors affecting reporter gene assays for promoter SNP function; a reassessment of -308 TNF polymorphism function using a novel integrated reporter system[J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(11):1454-1462.
- [10] SKOOG T, VAN'T HOOFT M, KALLIN B, et al. A common functional polymorphism (C → A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor- α (TNF- α) gene associated with reduced circulating levels of TNF- α [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(8):1443-1449.
- [11] SONG Z, TONG C, SUN Z, et al. Genetic variants in the TIRAP gene are associated with increased risk of sepsis-associated acute lung injury[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11:168.
- [12] BELOPOLSKAYA O B, SMELAYA T V, MOROZ V V, et al. Clinical associations of host genetic variations in the genes of cytokines in critically ill patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(3):531-541.
- [13] GONG M N, THOMPSON B T, WILLIAMS P L, et al. Interleukin-10 polymorphism in position -1082 and acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(4):674-681.
- [14] KANG X, KIM H J, RAMIREZ M, et al. The septic shock-associated IL-10 -1082 A > G polymorphism mediates allele-specific transcription *via* poly(ADP-Ribose) polymerase 1 in macrophages engulfing apoptotic cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7):3718-3724.
- [15] TEJERA P, MEYER N J, CHEN F, et al. Distinct and replicable genetic risk factors for acute respiratory distress syndrome of pulmonary or extrapulmonary origin[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(11):671-680.
- [16] KOCH A, SANSON E, VOIGT S, et al. Serum adiponectin upon admission to the intensive care unit may predict mortality in critically ill patients[J]. *J Crit Care*, 2011, 26(2):166-174.
- [17] SIITONEN N, PULKKINEN L, LINDSTRÖM J, et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations; the finnish diabetes prevention study[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12:5.
- [18] AHASIC A M, ZHAO Y, SU L, et al. Adiponectin gene polymorphisms and acute respiratory distress syndrome susceptibility and mortality[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89170.
- [19] TEJERA P, O'MAHONY D S, OWEN C A, et al. Functional characterization of polymorphisms in the peptidase inhibitor 3 (elafin) gene and validation of their contribution to risk of acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51(2):262-272.
- [20] TEJERA P, WANG Z, ZHAI R, et al. Genetic polymorphisms of peptidase inhibitor 3 (elafin) are associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(6):696-704.
- [21] KANGELARIS K N, SAPRU A, CALFEE C S, et al. The association between a DARC gene polymorphism and clinical outcomes in African American patients with acute lung injury [J]. *Chest*, 2012, 141(5):1160-1169.
- [22] KHAJAH M, ANDONEGUI G, CHAN R, et al. Fer kinase limits neutrophil chemotaxis toward end target chemoattractants[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5):2208-2216.
- [23] HINZ J, BÜTTNER B, KRIESEL F, et al. The FER rs4957796 TT genotype is associated with unfavorable 90-day survival in Caucasian patients with severe ARDS due to pneumonia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9887.
- [24] THOMPSON B T, CHAMBERS R C, LIU K D. Acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6):562-572.
- [25] KARBAN A S, OKAZAKI T, PANHUYSSEN C I, et al. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(1):35-45.
- [26] BAJWA E K, CREMER P C, GONG M N, et al. An NFKB1 promoter insertion/deletion polymorphism influences risk and outcome in acute respiratory distress syndrome among Caucasians[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e19469.
- [27] OVERGAARD C E, SCHLINGMANN B, DORSAINVIL WHITE S, et al. The relative balance of GM-CSF and TGF- β 1 regulates lung epithelial barrier function[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(12):L1212-L1223.
- [28] BROWN S M, GRISSOM C K, RONDINA M T, et al. Polymorphisms in key pulmonary inflammatory pathways and the development of acute respiratory distress syndrome[J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(3):155-162.
- [29] ZHAI R, GONG M N, ZHOU W, et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS[J]. *Thorax*, 2007, 62(8):718-722.
- [30] YANG S, CAO S, LI J, et al. Association between vascular endothelial growth factor +936 genotype and acute respiratory distress syndrome in a Chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2011, 15(10):737-740.
- [31] MEDFORD A R, GODINHO S I, KEEN L J, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor + 936 genotype and plasma/epithelial lining fluid vascular endothelial growth factor protein levels in patients with and at risk for ARDS[J]. *Chest*, 2009, 136(2):457-464.
- [32] SUN X, MA S F, WADE M S, et al. Functional promoter variants in sphingosine 1-phosphate receptor 3 associate with susceptibility to sepsis-associated acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013,

- 305(7):L467-L477.
- [33] YAMAMOTO T, WANG L, SHIMAKURA K, et al. Angiotensin II-induced pulmonary edema in a rabbit model [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1997,73(1):33-40.
- [34] LU X M, CHEN G J, YANG Y, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism affects outcome of local Chinese with acute lung injury [J]. *Respir Med*, 2011,105(10):1485-1490.
- [35] MATSUDA A, KISHI T, JACOB A, et al. Association between insertion/deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2012,13:76.
- [36] DENG X, ZHANG S, JIN K, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and acute respiratory distress syndrome [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015,16(4):780-786.
- [37] SAPRU A, LIU K D, WIEMELS J, et al. Association of common genetic variation in the protein C pathway genes with clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2016,20(1):151.
- [38] STARK B C, LANIER M H, COOPER J A. CARMIL family proteins as multidomain regulators of actin-based motility [J]. *Mol Biol Cell*, 2017,28(13):1713-1723.
- [39] REILLY J P, CHRISTIE J D. Linking genetics to ARDS pathogenesis: the role of the platelet [J]. *Chest*, 2015,147(3):585-586.
- [40] WEI Y, WANG Z, SU L, et al. Platelet count mediates the contribution of a genetic variant in LRRC16A to ARDS risk [J]. *Chest*, 2015,147(3):607-617.
- [41] WEI Y, TEJERA P, WANG Z, et al. A missense genetic variant in LRRC16A/CARMIL1 improves acute respiratory distress syndrome survival by attenuating platelet count decline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,195(10):1353-1361.
- [42] ACOSTA-HERRERA M, PINO-YANES M, BLANCO J, et al. Common variants of NFE2L2 gene predisposes to acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2015,19:256.
- [43] DÖTSCH A, EISELE L, RABELING M, et al. Hypoxia inducible factor-2 alpha and prolinhydroxylase 2 polymorphisms in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(6):pii:E1266.
- [44] SHORTT K, CHAUDHARY S, GRIGORYEV D, et al. Identification of novel single nucleotide polymorphisms associated with acute respiratory distress syndrome by exome-seq [J]. *PLoS One*, 2014,9(11):e111953.
- [45] CHRISTIE J D, WURFEL M M, FENG R, et al. Genome wide association identifies PPFIA1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma [J]. *PLoS One*, 2012,7(1):e28268.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军