

## 基质金属蛋白酶-9-1562C/T 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病患病风险的 Meta 分析

邵之霆<sup>1</sup>, 张天骄<sup>1</sup>, 苏秋铭<sup>1</sup>, 陈天骄<sup>1</sup>, 周荣秒<sup>2</sup>, 黄 茜<sup>2</sup>, 曹诗茹<sup>2</sup>, 霍向然<sup>2</sup>, 王 娜<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> 河北医科大学临床医学系, 河北 石家庄 050011; <sup>2</sup> 河北医科大学第四医院分子生物学研究室, 河北 石家庄 050011)

**[摘要]** 目的: 运用 Meta 分析的方法综合评价基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9)-1562C/T(rs3918242) 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 易感性的关系。方法: 通过计算机检索 PubMed、EMBASE、FMJS 和 CNKI 数据库, 并结合文献追溯、手工检索等方法, 收集所有符合纳入标准的病例对照研究。应用 Meta 分析合并 MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 易感性关系的 OR 值, 并进行亚组分析、敏感性分析和文献的发表偏倚检验。结果: 本次 Meta 分析共纳入 13 篇文献, 累计病例 2 295 例, 对照 2 539 例。结果显示, MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 患病风险有关(显性遗传模型: OR=1.40, 95%CI: 1.03~1.91, P=0.03); 按人种行亚组分析, 结果表明 MMP-9-1562C/T 多态性可增加亚洲人 COPD 患病风险(显性遗传模型: OR=1.80, 95%CI: 1.04~3.11, P=0.04)。本研究所纳入的研究均可靠且没有发表偏倚。结论: 本 Meta 分析结果表明, MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 的易感性有关, 并以显性遗传模型发挥作用。

**[关键词]** Meta 分析; 基质金属蛋白酶-9; rs3918242; 基因多态性; 慢性阻塞性肺疾病

**[中图分类号]** R563

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)10-1357-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20171033

## Meta-analysis of association between -1562C/T polymorphism of the MMP-9 promoter and COPD risk

Shao Zhiting<sup>1</sup>, Zhang Tianjiao, Su Qiuming, Chen Tianjiao, Zhou Rongmiao<sup>2</sup>, Huang Xi<sup>2</sup>, Cao Shiru<sup>2</sup>, Huo Xiangran<sup>2</sup>, Wang Na<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011; <sup>2</sup>Department of Molecular Biology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To assess the association between -1562C/T polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) promoter and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility using a comprehensive meta-analysis. **Methods:** We searched for all case-control studies on the association between MMP-9-1562C/T and COPD susceptibility using the PubMed, EMBASE, FMJS, and CNKI. Additional studies were identified by a hand search of references of original studies or review articles on this topic. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated by using the random-effects model and fixed-effects model. Publication bias test, subgroup analysis, and sensitivity analysis were also performed. **Results:** A comprehensive meta-analysis was conducted on 13 case-control studies comprising 2 295 cases and 2 539 controls. Results showed that -1562C/T polymorphism of the MMP-9 promoter was associated with the risk for COPD (dominant model: OR=1.40 [1.03, 1.91], P=0.03). In addition, MMP-9-1562C/T polymorphism increased risk for COPD among Asians (dominant model: OR=1.80 [1.04, 3.11], P=0.04). All the studies included in this meta-analysis were reliable and without publication bias. **Conclusion:** These findings indicate that -1562C/T of the MMP-9 gene had an association with COPD susceptibility, and playing a role in dominant gene model.

**[Key words]** Meta-analysis; MMP-9; rs3918242; polymorphism; COPD

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(07): 1357-1361]

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pul-

monary disease, COPD) 是严重的慢性呼吸系统疾病, 以不完全可逆和进行性的呼吸气流受限为特征。由于其患病率及病死率均很高, 已成为全球范围的一个重要的公共卫生问题。COPD 是一种多基因遗传

**[基金项目]** 河北省杰出青年科学基金培育项目(H2015206471)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: hbykdxwn@163.com

的慢性疾病,其发病机制尚未完全明了。目前唯一确定的遗传因素为遗传性 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏,这种遗传性AAT缺乏与早年发生肺气肿密切相关,且吸烟增加其发病危险,但其患病率很低,仅占COPD患者的2%<sup>[1]</sup>。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)基因是最近研究的一大热门。MMP是肽酶类含锌蛋白酶家族成员,由于其可降解细胞外基质并调控胞外信号网络,因此MMP基因的多态性在COPD的发生、发展过程中发挥了重要作用<sup>[2]</sup>。过去几年中,有多篇文章报道MMP-9-1562C/T与COPD易感性之间的关系,但结论迥异<sup>[1,3-14]</sup>。因此,有必要应用Meta分析以便纳入各个独立研究的数据进行汇总、分析,从而定量地了解两者之间的关系。本文旨在采用Meta分析方法对已发表的MMP-9-1562C/T多态性与COPD发病风险的病例对照研究结果进行综合分析,总体评价两者间的关系,以期为COPD易感性提供循证医学证据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

检索PubMed、EMBASE、FMJS和CNKI(截止日期2015年12月)数据库,并结合文献追溯、手工检索等方法,搜集所有有关MMP-9基因和COPD易感性之间关系的研究。检索使用的关键词有:基质金属蛋白酶,MMP-9,matrix metalloproteinase 9;基因多态性,rs3918242,1562C/T,SNPs;慢性阻塞性肺疾病,chronic obstructive pulmonary disease,COPD。检索论文限定英语和汉语,未发表论文未纳入。

### 1.2 方法

所有数据由两位研究者独立提取,经相互核对及检查确认无误。从文章中提取的信息有:第一作者、发表年份、研究国家(地区)、研究人种、病例组和对照组样本量、基因型测序方法、研究设计方案和Hardy-Weinberg平衡检验结果。

### 1.3 统计学方法

对各研究的原始数据进行整理,以OR值和95%CI作为每个研究结果的研究效应测定指标。采用5种统计模型:显性模型(CT+TT vs.CC)、隐性遗传模型(TT vs.CT+CC)、共显性基因模型(CT vs.CC)、等位基因模型(T vs.C)和纯合子比较模型(TT vs.CC),并以固定效应模型或随机效应模型计算OR值。

根据文献中已有的数据,分别按照不同人种及

国家(地区)进行亚组分析。在每一亚组中,应用基于 $\chi^2$ 的Q检验计算异质性, $P \leq 0.05$ 有显著性意义。如果 $P \leq 0.05$ ,应用Inverse variance随机效应模型进行OR值合并;如果 $P > 0.05$ ,则用Mantel-Haenszel固定效应模型进行数据合并。同时也用I<sup>2</sup>值来评价异质性, $I^2 < 25%$ 、 $25\% \sim 75%$ 和 $> 75%$ 分别为低、中、高异质性。

采用Begg和Egger回归不对称检验进行发表偏倚分析。为了评价结果的稳定性,采用一次减少1篇文献的方法来进行敏感性分析。所有分析均应用Stata 13.0和Review Manage 5.3完成,所有的P值均为双尾检验结果。

## 2 结果

### 2.1 纳入标准和文献特征

使用病例对照研究方法;研究内容为MMP-9-1562C/T多态和COPD易感性之间关系。因此,本Meta分析最终纳入13篇文献,累计病例2295例,对照2539例。纳入文献的样本量相差悬殊(从110例到825例不等)。其中8篇文献的研究来自亚洲人种,其余5篇来自高加索人种。除Lee等<sup>[10]</sup>的研究采用ABI sequencer测序方法外,其余研究基因测序方法均采用PCR-RFLP(表1)。

### 2.2 Meta分析结果

对13篇病例-对照研究的数据整体上进行异质性检验,结果显示存在高度异质性(表2),因而采用随机效应模型进行数据合并。MMP-9-1562C/T多态性与COPD易感性关系Meta分析结果:显性遗传模型(CT+TT vs.CC):OR=1.40,95%CI:1.03~1.91, $P=0.03$ ;隐性遗传模型(TT vs.CT+CC):OR=1.22,95%CI:0.85~1.74, $P=0.28$ ;等位基因模型(T vs.C):OR=1.32,95%CI:1.02~1.71, $P=0.04$ ;共显性模型(CT vs.CC):OR=1.40,95%CI:1.03~1.91, $P=0.03$ ;纯合子比较模型(TT vs.CC):OR=1.34,95%CI:0.93~1.93, $P=0.11$ 。结果表明:MMP-9-1562C/T多态性与COPD发病风险有关,并可能以显性遗传模型发挥作用;等位基因T相较C可增加患病风险(图1)。

### 2.3 异质性分析

为了探讨异质性来源,进行了Meta回归分析,结果未发现异质性来源。为寻找异质性的来源,按人种分为“高加索人种”和“亚洲人种”两类行亚组分析,结果见表2。

### 2.4 发表偏倚分析

如表3所示,所有基因模型的Egger回归法、

Begg 秩相关法  $P$  值均大于 0.05, 提示 Meta 分析中无明显发表偏倚。

根据敏感性分析相关方法, 按 1 次剔除 1 篇文章进行分析, 结果没有 1 篇文章剔除后可使整体异质性明显下降, 提示 Meta 分析结果较稳定。

2.5 敏感性分析

表 1 本篇 Meta 分析中纳入研究的特征

Table 1 Characteristics of the studies included in this meta-analysis

第一作者	发表年份	国家(地区)	人种	基因型鉴定方法	研究设计方案	样本量( $n$ ) (病例组/对照组)	病例组( $n$ )			对照组( $n$ )			HWE
							CC	CT	TT	CC	CT	TT	
Hua <sup>[1]</sup>	2012	中国	亚洲人	PCR-RFLP	HB	180/180	120	60	0	162	16	2	0.04
Cheng <sup>[3]</sup>	2009	中国台湾	亚洲人	PCR-RFLP	HB	184/212	76	81	27	124	72	16	0.23
Ito <sup>[4]</sup>	2005	日本	亚洲人	PCR-RFLP	HB	84/85	63	19	2	60	24	1	0.41
Schirmer <sup>[5]</sup>	2009	巴西	高加索人	PCR-RFLP	HB	89/97	74	14	1	81	16	0	0.38
Tesfaigzi <sup>[6]</sup>	2006	美国	高加索人	PCR-RFLP	HB	119/253	82	31	6	192	55	6	0.40
张荣葆 <sup>[7]</sup>	2005	中国	亚洲人	PCR-RFLP	HB	147/120	106	41	0	98	19	3	0.10
Zhou <sup>[8]</sup>	2004	中国台湾	亚洲人	PCR-RFLP	HB	100/100	86	14	0	98	2	0	0.92
Joos <sup>[9]</sup>	2002	美国	高加索人	PCR-RFLP	HB	284/306	199	81	4	224	76	6	0.88
Lee <sup>[10]</sup>	2001	日本	亚洲人	ABI 测序	HB	301/333	234	59	1	226	81	9	0.60
Minematsu <sup>[11]</sup>	2001	日本	亚洲人	PCR-RFLP	HB	45/65	25	18	2	50	14	1	0.99
Korytina <sup>[12]</sup>	2008	俄罗斯	高加索人	PCR-RFLP	HB	318/319	248	64	6	241	74	4	0.53
Korytina <sup>[13]</sup>	2012	俄罗斯	高加索人	PCR-RFLP	HB	391/434	300	85	6	330	98	6	0.67
韩卫军 <sup>[14]</sup>	2006	中国	亚洲人	PCR-RFLP	HB	60/52	25	26	9	26	20	6	0.48

PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应; HB: 医院内研究; HWE: Hardy-Weinberg 平衡检验  $P$  值。

表 2 MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 易感性的 Meta 分析结果

Table 2 Meta-analysis of -1562C/T polymorphism in MMP-9 and COPD susceptibility

组别	关联研究			异质性检验			模型
	OR (95%CI)	Z 值	P 值	$\chi^2$ 值	P 值	$I^2$ (%)	
整体							
T vs.C	1.32(1.02~1.71)	2.08	0.04	51.26	<0.001	77.0	R
CT vs.CC	1.40(1.03~1.91)	2.14	0.03	52.73	<0.001	77.0	R
TT vs.CC	1.34(0.93~1.93)	1.58	0.11	16.39	0.13	33.0	F
TT+CT vs.CC	1.40(1.03~1.91)	2.17	0.03	54.97	<0.001	78.0	R
TT vs.CT+CC	1.22(0.85~1.74)	1.09	0.28	14.34	0.21	23.0	F
亚洲人种							
T vs.C	1.58(1.00~2.51)	1.96	0.05	43.75	<0.001	84.0	R
CT vs.CC	1.84(1.06~3.18)	2.17	0.03	42.64	<0.001	84.0	R
TT vs.CC	1.33(0.84~2.12)	1.22	0.22	14.32	0.03	58.0	F
TT+CT vs.CC	1.80(1.04~3.11)	2.11	0.04	45.61	<0.001	85.0	R
TT vs.CT+CC	1.16(0.74~1.82)	0.63	0.53	12.45	0.05	52.0	F
高加索人种							
T vs.C	1.06(0.90~1.24)	0.69	0.49	3.18	0.53	0.0	F
CT vs.CC	1.02(0.85~1.23)	0.25	0.80	2.92	0.57	0.0	F
TT vs.CC	1.35(0.75~2.43)	1.01	0.31	2.10	0.72	0.0	F
TT+CT vs.CC	1.04(0.87~1.25)	0.47	0.64	3.09	0.54	0.0	F
TT vs.CT+CC	1.33(0.74~2.39)	0.96	0.34	2.07	0.72	0.0	F

OR: 比值比; CI: 可信区间; R: 随机效应模型; F: 固定效应模型。

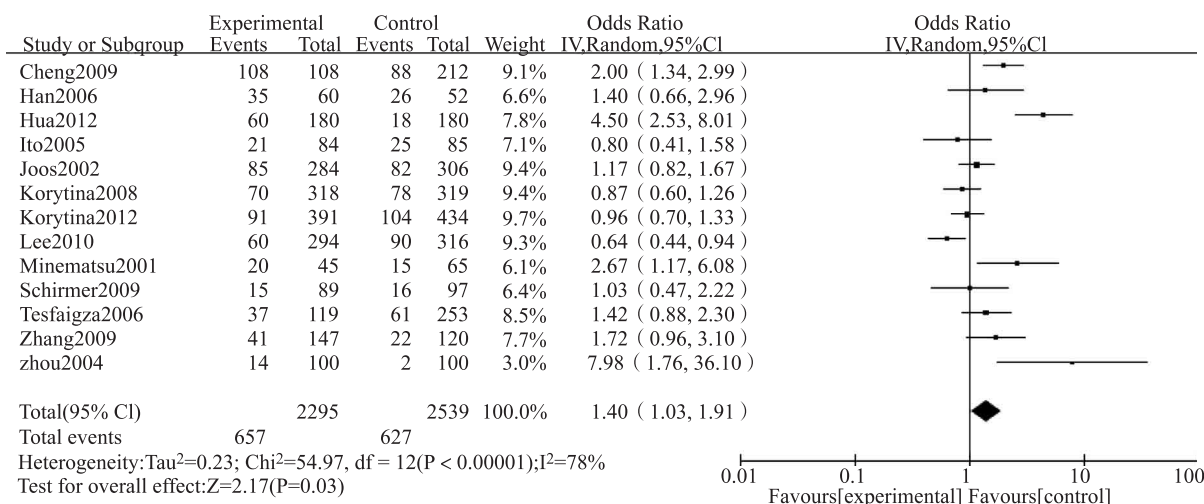


图 1 利用随机效应模型分析(显性遗传模型)

Figure 1 Analysis of random effects model (dominant genetic model)

表 3 发表偏倚检验

Table 3 Tests of publication bias

组别	Begg 检验		Egger 检验	
	Z 值	P 值	t 值	P 值
T vs.C	0.79	0.43	1.69	0.12
CT vs.CC	1.65	0.10	1.47	0.07
TT vs.CC	0.75	0.45	-1.99	0.08
CT+TT vs.CC	1.40	0.16	2.00	0.07
TT vs.CT+CC	0.89	0.37	-1.89	0.09

### 3 讨论

COPD 是以持续性气流受限为主要特征的一组疾病,主要表现为呼气流速不可逆性下降,常继发于慢性支气管炎、细胞外基质破坏和肺组织弹性成分破坏<sup>[15]</sup>,正在成为全世界范围内的一大主要死亡原因。目前,本病公认的基本致病机制为肺组织内蛋白酶和抗蛋白酶的失衡<sup>[16]</sup>。由于迄今为止对其尚无特效治疗方法,因此本病对全球经济社会发展造成了沉重的负担<sup>[17]</sup>,故对本病的发生、发展规律进行深入研究 and 探索显得尤为迫切和必要。烟草被认为是导致慢性阻塞性肺疾病的重要原因<sup>[18]</sup>。然而,研究结果表明,仅 15%~20%的长期吸烟者最终发生 COPD<sup>[19]</sup>。不断积累的证据表明,COPD 的发生有着明显的家族聚集性<sup>[20]</sup>。这提示遗传因素可能在本病的发生发展中扮演了重要角色。

在导致或促进 COPD 发生的候选基因中,MMP 引起了研究者的广泛关注,并被认为是 COPD 发生机制中的重要因素之一,此观点基于蛋白酶-抗蛋白酶失衡假说。基质金属蛋白酶组织抑制因子

(tissue inhibitors of MMP,TIMP)、转录调控机制和潜在酶原激活机制三者共同将 MMP 的蛋白水解活性严格控制在正常水平。由此可见,MMP、TIMP 与 COPD 的发生、发展有着密切的联系<sup>[21-23]</sup>。

MMP-9 是 MMP 家族的重要成员之一,主要由肺泡内巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞共同分泌产生,在某些条件下亦可由肺组织细胞产生<sup>[24]</sup>。不少研究已经证实 MMP-9 在肺组织内具有极其重要的生物学功能,这体现在其对基质成分的蛋白水解作用上,例如对细胞外基质蛋白和抗蛋白酶的水解作用等<sup>[25]</sup>。越来越多的证据表明 MMP-9 与 COPD 的易感性关系密切<sup>[26]</sup>。研究发现,MMP-9 在 COPD 患者肺组织内均有高水平的表达,并且导致了患者痰液的生成<sup>[16,22]</sup>。感染过程中某些调节因素如细胞因子等可提高 MMP-9 的产生<sup>[27]</sup>。此外,吸烟者的肺泡巨噬细胞较不吸烟者释放更多的 MMP-9<sup>[21]</sup>,可见 MMP-9 还与吸烟诱发 COPD 机制相关。研究证实,MMP-9-1562C/T 多态性是导致 MMP-9 表达水平异常增高的主要原因<sup>[28]</sup>。在此基础上,进一步分析 MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 易感性之间的关系,以便为临床医学等专业的研究、工作提供循证医学依据。

本文利用 Meta 分析方法对 MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 易感性之间的关系作系统分析,共计纳入了 13 篇研究,文章来源覆盖亚洲、欧洲和美洲,涉及 6 个国家或地区;搜集文献截至 2015 年 12 月,故本文可较全面、系统地当前有关 MMP-9-1562C/T 多态性与 COPD 易感性之间关系、符合 Meta 分析纳入标准的(中文或英文)研究作统计学分析。本文结论证实 MMP-9-1562C/T 多态性与



COPD 易感性有关(显性遗传模型:OR=1.40,95%CI:1.03~1.91, $P=0.03$ ;等位基因模型:OR=1.32,95%CI:1.02~1.71, $P=0.04$ )。由于人种差异可能会影响整体统计结果,本文用多种基因遗传模型按人种分类进行亚组分析,结果表明 MMP-9-1562C/T 多态性可增加亚洲人 COPD 易感性(显性遗传模型:OR=1.80,95%CI:1.04~3.11, $P=0.04$ ),而对高加索人 COPD 易感性则无显著影响。由于本文采用的显性遗传模型统计结果异质性较大,对此进行了 Meta 回归分析、亚组分析、发表偏倚检测、敏感性分析,但均未从中发现异质性的来源;为此再次对各纳入研究作深入考察,但未发现明显的致异质性因素。故此为本 Meta 分析的局限性之一。我们认为这可能是由于目前针对该课题的研究尚较少,导致本 Meta 分析可纳入文章量不足。因此具体异质性的来源尚需待日后获得更多研究后再作进一步探讨。

#### [参考文献]

[1] Hua DM, Ding LY, Wang Z, et al. Association of MMP9 polymorphisms with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Ethnic Tibetan population[J]. *Int J Respir*, 2010, 30 (19): 1157-1160

[2] Churg A, Zhou S, Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39 (3): 197-209

[3] Cheng SL, Yu CJ, Yang PC. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biochem Genet*, 2009, 47 (7/8): 591-601

[4] Ito I, Nagai S, Handa T, et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (11):1378-1382

[5] Schirmer H, Basso Da Silva L, Teixeira PJ, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms: lack of association with chronic obstructive pulmonary disease in a Brazilian population[J]. *Genet Mol Res*, 2009, 8 (3): 1028-1034

[6] Tesfaigzi Y, Myers OB, Stidley CA, et al. Genotypes in matrix metalloproteinase 9 are a risk factor for COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1 (3): 267-278

[7] 张荣葆,何权瀛,杨瑞红,等. 中国北方汉族人基质金属蛋白酶 1、9、12 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26 (11): 907-910

[8] Zhou M, Huang SG, Wan HY, et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of South China [J]. *Chin Med J*, 2004, 117 (10):

1481-1484

[9] Joos L, He JQ, Shepherdson MB, 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

[10] Lee SY, Kim MJ, Kang HG, 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

[11] Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289 (1): 116-119

[12] Korytina GF, Akhmadishina LZ, Ianbaeva DG, et al. Polymorphism in promoter regions of matrix metalloproteinases (MMP1, MMP9, and MMP12) in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Genetika*, 2008, 44 (2): 242-249

[13] Korytina GF, Tselousova OS, Akhmadishina LZ, et al. Association of MMP3, MMP9, Adam33, and TIMP3 polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and its progression [J]. *Mol Biol*, 2012, 46 (3): 438-449

[14] 韩卫军,况九龙,饶纬华. 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关系研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29 (4): 277-278

[15] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Gold executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (6): 532-555

[16] Ohnishi K, Takagi M, Kurokawa Y, et al. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema [J]. *Lab Invest*, 1998, 78 (9): 1077-1087

[17] Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 1999, 5 (2): 93-99

[18] Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis[J]. *Annu Rev Med*, 1989, 40: 411-429

[19] Hoshino Y, Nagai S, Koyama H, et al. Airflow limitation in Japanese smokers: significance of serum neutrophil elastase/alpha(1)-proteinase inhibitor ratio and FEV(1) (% pred) adjusted by pack-years [J]. *Respiration*, 2000, 67 (4): 372-377

[20] Kueppers F, Miller RD, Gordon H, et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a  
(下转第 1368 页)

- casian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 163(1): 39–42
- [7] Goodarzi MO, Jones MR, Li X, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts [J]. *J Med Genet*, 2012, 49(2): 90–95
- [8] Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): E1342–E1347
- [9] Gammoh E, Arekat MR, Saldhana FL, et al. DENND1A gene variants in Bahraini Arab women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gene*, 2015, 560(1): 30–33
- [10] Brower MA, Jones MR, Rotter JI, et al. Further investigation in europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): E182–E186
- [11] Ha L, Shi Y, Zhao J, et al. Association study between polycystic ovarian syndrome and the susceptibility genes polymorphisms in Hui Chinese women [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126505
- [12] Del Villar K, Miller CA. Down-regulation of DENND1A, a TNF receptor binding protein, correlates with neuronal cell death in Alzheimer's disease brain and hippocampal neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(12): 4210–4215
- [13] Olszanecka-Glinianowicz M, Banag M, Zahorska-Markiewicz B, et al. Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 133(2): 197–202
- [14] Marat AL, Mcpherson PS. The connectin family, Rab35 guanine nucleotide exchange factors interfacing with the clathrin machinery [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10627–10637
- [15] Marat AL, Dokainish H, Mcpherson PS. DENN domain proteins: regulators of Rab GTPases [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 13791–13800
- [16] Mcallister JM, Modi B, Miller BA, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(15): E1519–E1527

[收稿日期] 2016-05-20

(上接第 1361 页)

- matched pair study [J]. *Am J Med*, 1977, 63(3): 336–342
- [21] Lim S, Roche N, Oliver BG, et al. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1355–1360
- [22] Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD [J]. *Chest*, 2000, 117(3): 684–694
- [23] Russell RE, Culpitt SV, Dematos C, et al. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26(5): 602–609
- [24] Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, et al. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(5 Pt 1): 1666–1672
- [25] Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2004, 364(9435): 709–721
- [26] Selman M, Cisneros-Lira J, Gaxiola M, et al. Matrix metalloproteinases inhibition attenuates tobacco smoke-induced emphysema in Guinea pigs [J]. *Chest*, 2003, 123(5): 1633–1641
- [27] Leber TM, Balkwill FR. Regulation of monocyte MMP-9 production by TNF-alpha and a tumour-derived soluble factor (MMP-9) [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78(6): 724–732
- [28] Zhang B, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 1999, 99(14): 1788–1794

[收稿日期] 2016-05-09