

· 临床研究 ·

基质金属蛋白酶-9 rs3918242、rs17576 位点基因多态性与矽肺易感性的关系

吴传文¹, 陈鹏², 隆素素², 刘和亮^{3*}

¹长沙医学院公共卫生学院卫生检验系, ²医学统计与流行病学系, 湖南 长沙 410219; ³华北理工大学医学实验研究中心, 河北 唐山 063000

[摘要] 目的:探讨基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9 rs3918242、rs17576 位点基因多态性与湖南郴州地区某锡矿男性接尘作业人员矽肺易感性的关系。方法:采用1:1配对病例-对照研究方法,以确诊的186例矽肺患者为病例组,以健康接尘工人为对照组,按同年龄、同性别、同工种、相同累计接尘工龄进行配对,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法检测MMP-9基因 rs3918242与rs17576两位点基因型,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定外周血MMP-9水平。结果:病例组MMP-9 rs3918242位点C/C、C/T、T/T基因型频率分别为38.7%、34.4%、26.9%,C、T等位基因频率分别为55.9%、44.1%,对照组C/C、C/T、T/T基因型频率分别为57.5%、25.8%、16.7%,C、T等位基因频率分别为70.4%、29.6%,两组基因型与等位基因频率分布差异均有统计学意义($P < 0.05$),且病例组C/T、T/T基因型以及T等位基因频率均显著高于对照组。rs17576位点基因型与等位基因频率在两组间分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。II、III期矽肺病例组T等位基因频率显著高于对照组,携带T等位基因群体外周血MMP-9水平显著高于CC基因型群体。结论:MMP-9 rs3918242位点基因多态性可能与矽肺发生及其严重程度有关,而rs17576位点基因多态性可能与矽肺易感性无关。

[关键词] 矽肺;基质金属蛋白酶-9;基因多态性;易感性

[中图分类号] R135.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-349-06

doi:10.7655/NYDXBNS20190307

Association of matrix metalloproteinases-9 gene polymorphisms at rs3918242 and rs17576 with susceptibility to silicosis

Wu Chuanwen¹, Chen Peng², Long Susu², Liu Heliang^{3*}

¹Department of Sanitary Inspection, ²Department of Medical Statistics and Epidemiology, Public Health School, Changsha Medical University, Changsha 410219; ³Medical Research Center, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMP)-9 (rs3918242 and rs17576) and silicosis susceptibility of male workers who exposed to industrial dust with silicosis in Hongzhou, Hunan province. **Methods:** This case-control study included 186 silicosis patients and 186 individuals exposed to industrial dust but without silicosis (the control group), who were strictly matched with the case group for age, gender, work type and cumulative length of dust exposure. The rs3918242 and rs17576 polymorphisms of MMP-9 were detected in all participants using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Meanwhile, plasma levels of total MMP-9 were analyzed by ELISA. **Results:** Frequencies of C/C, C/T and T/T genotypes of MMP-9 rs3918242 locus were 38.7%, 34.4%, and 26.9% in the case group, significantly different from frequencies of 57.5%, 25.8%, and 16.7% in the control group, respectively ($P < 0.05$). Frequencies of C and T alleles were 55.9% and 44.1% in the case group, significantly different from frequencies of 70.4% and 29.6% in the control group, respectively ($P < 0.05$). Frequencies of C/T, T/T genotype and T allele in the case group were significantly higher than those in the control group. There was no significant difference in the distribution of rs17576 loci genotype and allele frequency between two groups ($P > 0.05$). Furthermore,

[基金项目] 国家自然科学基金(81673119)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: 2498022497@qq.com

frequencies of T allele of silicosis patients in the II and III stages were significantly higher than those of the control group, and circulating levels of total MMP-9 were also significantly higher in subjects with T allele than those in subjects with CC genotype. **Conclusion:** MMP-9 rs3918242 polymorphism is significantly associated with silicosis and the severity of pulmonary fibrosis, and the polymorphism of rs17576 loci may not be related to silicosis susceptibility.

[Key words] silicosis; matrix metalloproteinases-9; gene polymorphism; susceptibility

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03): 349-354]

矽肺是由于长期吸入含游离二氧化硅浓度较高粉尘所引起的以肺组织炎症反应及弥散性纤维化为主要病理改变的一种全身性疾病,目前仍然是国内外最严重的职业卫生问题。近几年发病率呈上升趋势,但其发病机制尚未完全阐明,且无理想治疗方法,患者最终因呼吸衰竭而死亡^[1-2]。大量流行病学调查表明,某些基因多态性可能与矽肺易感性有关联^[3-5]。有研究表明,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9 基因 rs3918242 位点突变会改变人群该基因表达水平,携带突变等位基因群体外周血中 MMP-9 水平明显高于携带野生纯合基因型群体^[6]。此外,Zuo 等^[7]研究发现,MMP-9 在肺损伤后的纤维化过程中发挥重要作用,与 Chauhan 等^[8]结论一致。然而,目前国内外尚未见 MMP-9 基因多态性与矽肺相关性的报道,rs3918242 与 rs17576 位点分别位于 MMP-9 基因启动子和外显子区域,两位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能影响机体 MMP-9 的表达水平与活性^[9],从而改变矽肺发病风险,本研究旨在探讨其作为矽肺易感人群早期筛选生物标志物的可行性,并为矽肺的针对性预防提供一定理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取湖南省郴州市某锡矿接矽尘作业人员为研究对象;以 186 例根据我国最新《尘肺病诊断标准》(GBZ70-2015)确诊的 I 期、II 期、III 期矽肺病例为病例组;按同年龄、同性别、同工种、相同累计接尘工龄进行配对,选择符合条件的 186 例健康接尘工人为对照组。所选研究对象均为汉族男性,且无血缘关系及其他心、肝、脾、肺、肾等部位的重大疾病,所有研究对象均签署知情同意书,并且该研究获得了医学伦理委员会的批准。

DNA 提取试剂盒(北京艾德莱生物技术公司),引物合成(Invitrogen 公司,美国),2×Master Mix(北

京艾德莱生物技术公司),限制性内切酶 *Sph* I、*Msp* I (NEB 公司,美国),PCR 扩增仪、电泳仪、凝胶成像系统(Bio-Rad 公司,美国),人 MMP-9 ELISA 试剂盒(北京博凌科为生物科技公司)。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查及样本采集

采用调查问卷以面对面询问方式收集研究对象基本资料,内容包括一般情况、吸烟饮酒情况、既往病史、职业病诊断史、工作单位、工作车间、工种(钻工、爆破工、挖掘工、破碎工等)、工龄、接矽尘年限、职业防护等。现场采集研究对象空腹肘静脉血 5 mL,加入 EDTA 抗凝管,用于提取基因组 DNA,检测 MMP-9 基因型。

1.2.2 SNP 位点选择

查阅相关文献,发现 MMP-9 rs 3918242、rs17576 位点与慢性阻塞性肺疾病^[27]、特发性肺纤维化^[28]、肿瘤^[9,29]、脑损伤^[24]、自身免疫性疾病^[25]、炎症相关疾病^[26,30]等发病风险均有关联,本研究拟探讨其与矽肺的易感性,最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)(rs 3918242/rs17576 for Chinese in database)=0.46/0.39。

1.2.3 基因型检测

采用小量全血基因组 DNA 提取试剂盒提取抗凝全血 DNA。PCR 扩增采用 25 μL 反应体系,经 96 °C 变性、适合温度退火、72 °C 延伸,共扩增 35 个循环。取 PCR 扩增产物 37 °C 水浴酶切、电泳观察结果。rs3918242 与 rs17576 两位点引物序列、退火温度及 PCR 扩增产物大小见表 1。

1.2.4 外周血 MMP-9 水平检测

采用双抗体夹心法,取血浆加入样品孔孵育,洗板、加生物素标记抗体与 HRP 标记的亲合素孵育、显色,用酶标仪测定吸光度值,根据标准曲线定量。

1.3 统计学方法

采用 Excel 软件建立数据库,用 SPSS22.0 对数据进行统计分析,选用拟合优度 χ^2 检验分析基因型频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,

表1 rs3918242与rs17576两位点PCR扩增引物序列、退火温度及扩增产物

SNP ID	引物序列(5'→3')	退火温度(°C)	产物大小(bp)
rs3918242	上游 GCCTGGCACATAGTAGGCC	60	435
	下游 CTCCTAGCCAGCCGGCATC		
rs17576	上游 ACCATCCATGGGTCAAAGAA	57	296
	下游 GGGCTGAACCTGGTAGACAG		

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率表示,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

186例矽肺病例均为汉族男性;年龄41~52岁,平均年龄45.6岁;工龄10~31年,平均工龄20.8年;发病年龄39~48岁,平均发病年龄为45.7岁。工种构成情况为凿岩工占43%,爆破工占19%,运输工占31%,其他工种(包括破碎、球磨、浮选等)占7%。对照组186例均为汉族男性,年龄40~53岁,平均年龄46.3岁;工龄9~30年,平均工龄21.6年。对照组与矽肺组一一配对,工种构成相同,两组间吸烟、饮酒状况及接尘浓度的分布差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。经 χ^2 检验,对照组两位点基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡($P > 0.05$),说明样本群体代表性良好。

表2 研究对象基本特征

Table 2 Demographic characteristics of subjects enrolled

变量	对照组	矽肺组	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	46.3 ± 10.2	45.6 ± 9.8	0.35
吸烟(n)			0.19
是	89	91	
否	97	95	
饮酒(n)			0.28
是	69	66	
否	117	120	
工龄($\bar{x} \pm s$,年)	21.6 ± 5.9	20.8 ± 7.6	0.43
接尘浓度($\bar{x} \pm s$,mg/m ³)	1.25 ± 0.60	1.21 ± 0.30	0.38

2.2 MMP-9 rs3918242与rs17576位点基因型与等位基因频率在病例组与对照组的分布

MMP-9 rs3918242位点基因型与等位基因频率在矽肺组与对照组间分布的差异均有统计学意义($P < 0.05$),且矽肺组C/T、T/T基因型以及T等位基因频率均显著高于对照组,但rs17576位点基因型与等位基因频率在两组间分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表3,4)。

2.3 MMP-9 rs3918242位点基因多态性与矽肺分期间的关系

MMP-9 rs3918242位点T等位基因频率在对照组与各亚组间分布的差异均有统计学意义,且Ⅱ、Ⅲ期矽肺组T等位基因频率显著高于对照组(表5)。

2.4 MMP-9 rs3918242位点基因多态性与外周血MMP-9水平间的关系

矽肺组与对照组MMP-9 rs3918242位点C/T、T/T基因型群体外周血MMP-9水平均高于C/C基因型群体水平,且差异均有统计学意义($P < 0.05$,表6)。

3 讨论

尘肺是我国目前最严重的职业卫生问题,近几年平均每年新发尘肺病例已接近3万例,新发矽肺病例超过万例^[10],消除矽肺已成为国内外职业病防治工作的主要目标^[11]。矽肺是一种多因素疾病,环境粉尘暴露是矽肺发生的直接病因^[12],但接矽尘作业人员在同样粉尘暴露条件下,有些工人患病而有些工人却不患病,此现象提示矽肺的发生不仅与环境因素有关,还在一定程度上受到遗传因素的影响^[13]。本研究拟探讨MMP-9 rs3918242与rs17576位点基因多态性与湖南郴州地区某锡矿汉族男性人群矽肺易感性的关系。

MMP是一类依赖于Ca、Zn等金属离子的蛋白酶类超家族,目前MMP家族已发现26个成员,家族各成员基本结构相似,均由疏水信号肽序列、前肽区等5个功能不同的结构域组成^[14-15]。MMP包括胶原酶、明胶酶、基质降解素等6类,MMP-9属于一种被糖化的IV型胶原酶类,分子量为92 kDa^[16],在体内广泛表达,来源于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、肿瘤细胞等多种细胞,在细胞外基质降解、组织器官结构重塑、炎症反应、器官纤维化、肿瘤侵袭与转移等多种生理与病理活动过程中发挥重要作用^[17-18],与呼吸系统^[19-20]、神经系统^[21]、心血管系统^[22]等多种疾病的发生、发展密切相关。MMP-9基因定位于20号染色体q11.2~13.1,大小为26~27 kb,包括13个外显子和9个内含子,含有

表3 rs3918242与rs17576位点基因型频率分布结果
Table 3 Genotypic frequencies of rs3918242 and rs17576 in two groups (n=186)

基因型	对照组[n(%)]	矽肺组[n(%)]	OR(95% CI)	P值
rs3918242				
显性模型				
C/C	107(57.5)	72(38.7)	1.00	<0.001
C/T+T/T	79(42.5)	114(61.3)	1.69(1.25~2.13)	
相加模型				
C/C	107(57.5)	72(38.7)	1.00	0.028
C/T	48(25.8)	64(34.4)	1.26(1.09~1.48)	
隐性模型				
CC+CT	155(83.3)	136(73.1)	1.00	0.156
T/T	31(16.7)	50(26.9)	1.09(0.87~1.36)	
rs17576				
显性模型				
A/A	95(51.1)	92(49.5)	1.00	0.076
A/G+G/G	91(48.9)	94(50.5)	1.26(0.93~1.68)	
相加模型				
A/A	95(51.1)	92(49.5)	1.00	0.109
A/G	57(30.6)	61(32.8)	1.12(0.84~1.35)	
隐性模型				
A/A+A/G	152(81.7)	153(82.3)	1.00	0.163
G/G	34(18.3)	33(17.7)	0.96(0.65~1.30)	

表4 rs3918242与rs17576位点等位基因频率分布结果
Table 4 Allele frequencies of rs3918242 and rs17576 in two groups (n=186)

组别	rs3918242[n(%)]		rs17576[n(%)]	
	C	T	A	G
对照组	262(70.4)	110(29.6)	247(66.4)	125(33.6)
矽肺组	208(55.9)	164(44.1)	245(65.9)	127(34.1)
OR(95%CI)	1.88(1.38~2.56)		0.85(0.62~1.29)	

rs3918242、rs17576 等多个 SNP 位点^[23]。最新研究表明^[24-26]，MMP-9 rs3918242 位点突变与脑损伤、自身免疫性疾病、急性胰腺炎等疾病的发病风险有关

表5 rs3918242位点等位基因频率在对照组与不同期别矽肺组间的分布结果

Table 5 Comparison of allele frequencies of rs3918242 between control group and silicosis group with different stages (n=186)

组别	rs3918242[n(%)]		OR(95%CI)
	C	T	
对照组	262(70.4)	110(29.6)	1.00
I期矽肺组	97(67.4)	47(32.6)	1.15(1.08~1.62)
II、III期矽肺组	111(48.7)	117(51.3)	2.51(1.96~3.05)

联。本研究探讨了MMP-9 rs3918242与rs17576位

表6 rs3918242位点各基因型群体外周血MMP-9水平测定结果
Table 6 MMP-9 levels in peripheral blood of population with different rs3918242 genotypes ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

基因型	对照组(n=186)	矽肺组(n=186)	t值	P值
显性模型				
C/C	206.00 ± 11.09	235.00 ± 12.56	13.862	<0.001
C/T+T/T	329.60 ± 13.14	425.00 ± 13.97		
相加模型				
C/C	206.00 ± 11.09	235.00 ± 12.56	2.356	0.028
C/T	263.00 ± 12.78	302.00 ± 13.01		
隐性模型				
CC+CT	229.50 ± 12.07	276.80 ± 13.63	2.079	0.036
T/T	398.00 ± 13.63	518.00 ± 15.81		

点的突变是否会改变矽肺的发病风险。结果表明,病例组 rs3918242 位点 C/C、C/T、T/T 基因型频率分别为 38.7%、34.4%、26.9%, C/T、T/T 基因型频率高于对照组,而 C/C 基因型频率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且病例组 T 等位基因频率为 44.1%,也高于对照组(29.6%),进一步计算 T 等位基因相对于 C 等位基因的 OR 值为 1.88,其 95%CI 为 1.38~2.56。以上结果提示,rs3918242 位点的 SNP 可能与矽肺发生有关联,携带 T 等位基因人群矽肺发病风险增高。Jiang 等^[27]研究发现,该位点多态性与慢性阻塞性肺疾病的易感性有关联,突变等位基因会增加人群慢性阻塞性肺疾病的发病风险,Zhang 等^[28]指出,该位点多态性与特发性肺纤维化的发生也存在关联。另有文献报道,rs3918242 位点 SNP 还与垂体腺瘤、慢性牙周炎等多种疾病的易感性有关^[29-30]。但 Ajmera 等^[30]却认为,T 等位基因可能是慢性牙周炎的保护因素,与本研究结论刚好相反,可能是所研究疾病种类不同所致。此外,该位点基因型频率在本研究样本人群中的分布情况与其他研究也不尽相同,可能是研究对象有种族与地区差异。但 rs17576 位点基因型与等位基因频率在矽肺组与对照组间分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$),本研究尚未发现该位点突变与矽肺易感性有关联。Ho 等^[31]研究发现,在台湾地区 65 岁以下人群中,rs17576 位点 SNP 与自发性脑出血的易感性有关($P=0.05$),该结论还有待验证。另外,本研究发现 rs3918242 位点突变还与矽肺严重程度具有相关性,与 C 等位基因相比,携带 T 等位基因群体更容易发展为重度矽肺,OR 值为 2.51。携带 T 等位基因群体外周血 MMP-9 水平显著高于 CC 基因型群体,与 Opstad 等^[6]结论基本一致,Amezcu-Guerra 等^[32]检测了墨西哥地区 55 例银屑病患者及 41 例对照血清 MMP-9 水平,得出了类似结论。可以推断,MMP-9 可能促进肺纤维化的发生与发展进程,rs3918242 位点突变正是通过上调 MMP-9 基因表达而增加矽肺发病风险。

综上所述,本研究发现 MMP-9 rs3918242 位点基因多态性与矽肺发生及其严重程度有关,T 等位基因可能增加人群矽肺发病风险,并加剧疾病恶化,但尚未观察到 rs17576 位点基因多态性与矽肺发生的相关性。此结论有待大样本调查研究作进一步验证。

[参考文献]

[1] Shtraichman O, Kramer MR. Artificial stone silicosis: the

israel epidemic, current view [J]. Harefuah, 2017, 156 (8):517-521

- [2] Rosengarten D, Fox BD, Fireman E, et al. Survival following lung transplantation for artificial stone silicosis relative to idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Ind Med, 2017, 60(3):248-254
- [3] Corbett EL, Mozzato-Chamay N, Butterworth AE, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor- α gene promoter may predispose to severe silicosis in black South African miners [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(5):690-693
- [4] Li Z, Xue J, Yan S, et al. Association between tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism and silicosis susceptibility: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(10):e76614
- [5] 吴传文,张秀峰,刘和亮,等. 表面活性蛋白-D rs3088308、rs721917 位点基因多态性与矽肺易感性的关系[J]. 南方医科大学学报,2016,36(7):1004-1007
- [6] Opstad TB, Arnesen H, Pettersen AA, et al. The MMP-9 -1562 C/T polymorphism in the presence of metabolic syndrome increases the risk of clinical events in patients with coronary artery disease [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e106816
- [7] Zuo WL, Zhao JM, Huang JX, et al. Effect of bosentan is correlated with MMP-9/TIMP-1 ratio in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Biomed Rep, 2017, 6(2):201-205
- [8] Chauhan PS, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin inhibits pulmonary fibrosis by modulating matrix metalloproteinase-9(MMP-9)in ovalbumin-induced chronic asthma [J]. Inflammation, 2017, 40(1):248-258
- [9] Hu CL, Weng FZ, Li L, et al. Association between MMP-9 -1562 C/T polymorphism and susceptibility to digestive cancers: a meta-analysis [J]. Gene, 2018, 673(10):88-94
- [10] 国家卫生和计划生育委员会关于. 职业病防治工作情况的通报[EB/OL].[2018-12-04]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s5899t/201712/c46227a95f054f5fa75a40e4db05bb37.shtml>
- [11] Rosner D. The long struggle to protect workers' lungs against silicosis [J]. Milbank Q, 2014, 92(2):191-194
- [12] McCulloch J. Archival sources on asbestos and silicosis in Southern Africa and Australia [J]. J Public Health Policy, 2018, 39(1):18-21
- [13] Fang GF, Fan XY, Shen FH. The relationship between polymorphisms of interleukin-4 gene and silicosis [J]. Biomed Environ Sci, 2011, 24(6):678-682
- [14] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry [J]. Circ Res, 2003, 92(8):827-839

- [15] Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(3): 207-214
- [16] Abraham M, Shapiro S, Karni A, et al. Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) are preferentially expressed by Th1 *vs.* Th2 cells[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 163(1/2): 157-164
- [17] Sharov AA, Schroeder M, Sharova TY, et al. Matrix metalloproteinase-9 is involved in the regulation of hair canal formation[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(1): 257-260
- [18] Dziembowska M, Milek J, Janusz A, et al. Activity-dependent local translation of matrix metalloproteinase-9[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(42): 14538-14547
- [19] Li Y, Lu Y, Zhao Z, et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Res Med Sci*, 2016, 21(3): 12
- [20] 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
- [21] Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy[J]. *J Neurochem*, 2016, 139(Suppl 2): 91-114
- [22] Medeiros NI, Gomes JAS, Correa-Oliveira R. Synergic and antagonistic relationship between MMP-2 and MMP-9 with fibrosis and inflammation in Chagas' cardiomyopathy[J]. *Parasite Immunol*, 2017, 39(8): e12446
- [23] Li T, Lv Z, Jing JJ, et al. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 15-32
- [24] Prasetyo E, Asadul Islam A, Hatta M, et al. The profile of MMP-9, MMP-9 mRNA expression, -1562 C/T polymorphism and outcome in high-risk traumatic brain injury: the effect of therapeutic mild hypothermia[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2017, 57(11): 612-619
- [25] Li J, Lin SY, Lv YB, et al. Association study of MMP-9 -1562C/T gene polymorphism with susceptibility to multiple autoimmune diseases: a meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(1): 105-112
- [26] Zhen GD, Zhao LB, Wu SS, et al. Associations of MMP-2 and MMP-9 gene polymorphism with ulinastatin efficacy in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): 1-10
- [27] Jiang S, Yang ZH, Chen YY, et al. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 1-10
- [28] Zhang HT, Fang SC, Wang CY, et al. MMP-9 1562C>T gene polymorphism and efficacy of glucocorticoid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19(11): 591-597
- [29] Glebauskienė B, Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, et al. Does MMP-9 gene polymorphism play a role in pituitary adenoma development? [J]. *Dis Markers*, 2017, 1: 5839528
- [30] Ajmera DH, Singh P, Zhu Y, et al. A meta-analysis of MMP-9 promoter -1562 C/T polymorphism on susceptibility of chronic periodontitis[J]. *Springerplus*, 2016, 5(4): 526
- [31] Ho WM, Chen CM, Lee YS, et al. Association of MMP-9 haplotypes and TIMP-1 polymorphism with spontaneous deep intracerebral hemorrhage in the Taiwan population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125397
- [32] Amezcua-Guerra LM, Bojalil R, Espinoza-Hernandez J, et al. Serum of patients with psoriasis modulates the production of MMP-9 and TIMP-1 in cells of monocytic lineage[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(7): 1-10

[收稿日期] 2018-04-09