

单核苷酸多态性与脓毒症遗传易感性的关系

盛梦秋¹ 张玉² 侯铁英²

¹广东省人民医院(广东省医学科学院),广东省心血管病研究所,广州 510080; ²广东省人民医院(广东省医学科学院)检验科,广州 510080

通信作者:侯铁英, Email: houtieying@gdph.org.cn

【摘要】 脓毒症是由感染引起的宿主反应失调导致严重器官功能损害的临床综合征,病情严重,病死率高,是感染导致死亡的主要原因。单核苷酸多态性(SNP)是人类可遗传变异中最常见的一种,与脓毒症的遗传易感性、早期诊断、病情发展和预后密切相关。本文就 CD14、Toll 样受体(TLR)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL-1、IL-6)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、血管紧张素转换酶(ACE)等基因多态性与脓毒症遗传易感性的关系进行综述,以期在脓毒症早期预测及诊断、治疗等方面有启示作用。

【关键词】 单核苷酸多态性; 脓毒症; 遗传易感性

基金项目: 广东省自然科学基金(2020A1515010136)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200922-00641

Relationship of single nucleotide polymorphisms and genetic susceptibility to sepsis

Sheng Mengqiu¹, Zhang Yu², Hou Tieying²

¹Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Science), Guangdong Provincial Institute of Cardiovascular Diseases, Guangzhou 510080, Guangdong, China; ²Department of Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Science), Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Hou Tieying, Email: houtieying@gdph.org.cn

【Abstract】 Sepsis is a clinical syndrome caused by the host reaction disorder induced by infection, which leads to serious organ function damage. Sepsis is a serious disease with high mortality, which is the main reason of death caused by infection. Single nucleotide polymorphisms (SNP) is one of the most common genetic variants in human, and is closely related to the genetic susceptibility, early diagnosis, disease development and prognosis of sepsis. This article makes a review on the relationship between CD14, Toll like receptor (TLR), tumor necrosis factor (TNF), interleukins (IL-1 and IL-6), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), angiotensin converting enzyme (ACE) and other gene polymorphisms and genetic susceptibility of sepsis, in order to affect in sepsis on the early prediction, diagnosis, and treatment.

【Key words】 Single nucleotide polymorphism; Sepsis; Genetic susceptibility

Fund program: Guangdong Natural Science Foundation of China (2020A1515010136)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200922-00641

脓毒症是机体对感染反应失调引起的病理生理变化,涉及基因多态性、全身炎症网络效应、免疫功能障碍、凝血功能异常、组织损伤以及宿主对不同感染病原微生物及其毒素的异常反应等多个方面,严重时可发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和脓毒性休克,其发病率和病死率均较高^[1-2]。2018 年 5 月,中国急诊专家就提出“中国预防脓毒症行动”(preventing sepsis campaign in China, PSCC)^[3],而且脓毒症存活患者出院后仍承受着不同程度的生理、身体及心理挑战^[4]。2008 年有学者提出脓毒症的病情变化及疾病严重程度取决于机体的反应性^[5],有个体反应差异;而分子遗传学的发展解决了临床医生对脓毒症患者个体反应差异的长期困扰,利用生物信息进一步研究脓毒症的遗传、诊断、治疗及预后已成为研究重点之一。现就病情发展涉及的相关细胞因子进行综述,以期在脓毒症早期预测及诊断、治疗等方面提供一些启示。

1 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与脓毒症遗传易感性

SNP 是指基因水平上由单个核苷酸变异引起的 DNA 序

列多态性,它是人类可遗传变异中最常见的一种,占有已知基因多态性的 90% 以上。SNP 在人类基因组中广泛存在,平均每 300 个碱基对中就有 1 个,其总数可达 300 万个甚至更多。随着对人类基因组认识的不断深入,了解各个基因的功能、基因变异序列、基因与产物之间的相互作用以及基因与环境之间的相互作用越来越重要,其中 SNP 不仅可以作为遗传标记,也可以通过连锁分析定位疾病基因,作为揭示人类复杂疾病致病原因的重要途径,因而成为研究的重点。随着研究的深入,SNP 与许多疾病的易感性、发生发展、治疗及预后等有关,具有重要科研价值^[6]。

1988 年, Sorensen 等^[7]随访收集了 1924 至 1926 年丹麦共 960 个收养家庭和正常家庭的相关信息,重点研究了相同死亡原因的危险因素,发现遗传是家庭成员总体病死率的主要影响因素,尤其是感染相关性疾病导致的病死率与遗传背景明显相关,强调了基因型在感染易感性中的作用。流行病学研究表明,脓毒症的结局有很强的遗传因素影响,而分子遗传学可以解释临床上脓毒症患者疾病易感性、身体耐受及治疗反应等不同方面存在的明显个体差

异。随着对 SNP 的深入研究,研究者们越来越认识到对脓毒症遗传易感性研究的重要性,发现与脓毒症相关的遗传易感基因能更好地对脓毒症进行预警和治疗,从而降低病死率,改善患者预后。

2 先天免疫相关基因 SNP 与脓毒症遗传易感性

2.1 CD14: CD14 是主要表达于巨噬细胞和单核细胞表面的膜糖蛋白,是多种微生物产物的受体,也是介导内毒素应答反应的重要受体,参与了脓毒症发生过程中的信号转导。德国学者的一项研究表明,CD14 启动子中 C-159T 多态性与脓毒症的发生或病死率无关^[8];而 Gibot 等^[9]在研究中发现,CD14 启动子 159TT 基因型在脓毒症组中的频率明显高于对照组,与脓毒症遗传易感性和结局有关;Wang 等^[10]发现,我国脓毒症患者中 CD14 的 CC 等位基因(rs2563298)与脓毒症遗传易感性有关。

2.2 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR): TLR 是参与天然免疫的一类重要的蛋白质分子,目前发现有 10 种亚型,是连接特异性免疫与非特异性免疫的“桥梁”,能非特异性识别外来微生物,激活机体产生免疫应答,引起一系列免疫炎症反应。研究显示,TLR 中 rs5743867 的次要 C 等位基因与脓毒症风险降低显著相关^[11],但荟萃分析结果表明,TLR 基因中的 rs4986790 和 rs4986791 多态性与脓毒症遗传易感性无关^[12],这与先前一些研究结果正好相反^[13-14]。也有研究表明,TLR4 基因缺乏可提高脓毒症模型小鼠的存活率^[15]。

3 细胞因子相关基因 SNP 与脓毒症遗传易感性

3.1 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF): 巨噬细胞产生的 TNF 为 TNF- α , T 淋巴细胞产生的 TNF 为 TNF- β , TNF- α 是在脓毒症致病过程中起直接作用的炎症因子。研究表明,与 GG 基因型相比,携带 AA 等位基因的患者脓毒症发病率更高^[16]。Georgescu 等^[17]研究显示,TNF- α -238G/A、TNF- α -308G/A 和 TNF- α -376G/A 基因多态性均与脓毒症的发生发展无关,但确定脓毒症存活者和脓毒性休克患者 TNF- α 血浆水平较脓毒症患者升高与 G 等位基因相关。Tang 等^[18]研究显示,TNF2 在脓毒性休克患者中与 TNF- α 高表达及高病死率呈正相关。

3.2 白细胞介素 -1 (interleukin-1, IL-1): IL-1 家族包含 2 种抗炎细胞因子(IL-37、IL-38),2 种受体拮抗剂(IL-1ra、IL-36ra)和 7 种配体激动剂(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-18)。IL-1 家族成员对细胞间信号转导发挥多效性作用,导致促炎或抗炎反应。IL-1 家族成员通过与其受体家族中的特定受体结合而引发有效的炎症和免疫反应,其活性被天然抑制剂抑制,其大量释放可造成炎症和组织损伤,因此被认为是脓毒症的早期标志物^[19]。Zhang 等^[20]针对 IL-1 多态性研究的相关文献进行了分析,总结出 IL-1A-889、IL-1B+3954 和 IL-1RN 的可变串联重复序列(variable number tandem repeat, VNTR)可能与脓毒症遗传易感性有关,但 IL-1B-511、IL-1B-31 与脓毒症遗传易感性无关,还需扩大样本量进一步研究。

3.3 IL-6: IL-6 也是白细胞间相互作用的细胞因子之一,对

巨噬细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞具有潜在的刺激作用,并能引起发热和急性期反应。研究显示,IL-6 启动子多态性(rs1800795 -174 G/C)与脓毒症的发生无关,而 GG 纯合基因型与脓毒症存活率的改善显著相关^[21]。Mao 等^[22]发现,IL-6 -174CC 基因型与脓毒症易感性相关,在普通肺炎患者中,含有 CC 基因型患者发生脓毒症的概率也更高。

4 内皮相关基因 SNP 与脓毒症遗传易感性

4.1 血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1): PAI-1 由内皮细胞合成并释放入血,可促进凝血功能,脓毒症患者 PAI-1 活性及含量均发生明显改变。PAI-1 的基因定位于 7 号染色体长臂 2 区 1.3~2.0 带,有 3 种基因型 4G/4G、4G/5G、5G/5G,其中关于 PAI-1 -675 4G/5G 基因多态性的研究最多。Li 等^[23]回顾既往研究,通过荟萃分析比较 4G/4G、5G/5G、4G/5G,结果显示,4G/5G 多态性与脓毒症风险存在显著相关性,是脓毒症发病和死亡的危险因素。Tipoe 等^[24]研究纳入了 4 467 例脓毒症患者,结果显示,死亡者 PAI-1 水平显著高于存活者[优势比(odds ratio, OR)=3.93, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 2.31~6.67, $P<0.0001$],表明 PAI-1 是脓毒症患者疾病严重程度及预后的重要预测指标。而 Lorente 等^[25]则发现,PAI-1 与脓毒症的相关性在确诊 1 周内最显著,但未发现 PAI-1 基因多态性与脓毒症的相关性。

4.2 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE): ACE 在人体内广泛分布,对维持心血管稳态有着重要作用,其相关基因位于 17q23 上, I/D 基因型与脓毒症相关报道最多。Cogulu 等^[26]用反向杂交测定法对 88 例脓毒症患儿和 287 例健康儿童 287 bp Alu 重复序列片段进行测定,尽管未发现脓毒症与 ACE I/D 多态性相关的显著差异,但仍得出携带 DD 基因型患者与脓毒症严重程度有关的结论。另有研究表明,ACE 的 I/D 基因多态性与脓毒症的严重程度和预后无关^[27]。

5 结语

脓毒症的发病机制复杂,涉及机体多个器官功能的改变,脓毒症的发病过程包括各种细胞因子和转导通路蛋白,但其病理生理过程仍未完全清楚。随着基因测定技术的发展,研究者逐渐发现遗传因素在脓毒症发病和预后中起着重要作用^[3],早期评估、预防及个体化治疗应当受到重视,成为重点研究方向^[28]。目前对于 SNP 与脓毒症遗传易感性的研究已经获得大量的候选基因,但对于脓毒症的诊断、治疗和预后仍未有大的突破。目前有关脓毒症遗传易感性的研究,不同人群、不同区域及不同分析方法可得出不同的结果,个体遗传差异可解释一部分原因。但有研究者指出,脓毒症基因多态性研究大多在基因分型方法上存在严重错误,且很少对技术进行可靠检查,造成假阴性结果的产生,且大多研究病例数不足,基因多态性的研究方法大多为病例对照研究,人群本身就存在遗传差异,使得假阳性率升高^[29]。从近年研究可以看出,大多数研究者力图通过荟萃分析及其他校正方法来减少病例数少、数据分析缺陷引起的差异。除

此之外,脓毒症发病机制涉及的通路和因子众多,不排除其他因子在疾病过程中发挥作用导致脓症患者相同的治疗反应和预后。

6 展望

脓毒症遗传易感性的研究毫无疑问拓展了人们对脓毒症的发生、发展、治疗和预后的进一步认识,并且可以猜想,大量的遗传变异相关研究信息在脓毒症的发病机制上可以起到一定的启示作用。目前研究尚处于初级阶段,有望在未来帮助我们了解个体的 SNP 对疾病易感性、药物治疗反应及预后的影响,从而能够早期制定个体化治疗方案,根据获得的患者遗传信息调整药物选择和剂量并预测结果,有效降低病死率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5): 380–386. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *中国急救医学*, 2018, 38 (9): 741–756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [3] Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctors Association, Shock and Sepsis Professional Committee of Chinese Research Hospital Association. Chinese guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock (2018) [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2018, 38 (9): 741–756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (5): 518–530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.
- [5] Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Care International Exchange Promotion Association, Emergency Medical Branch of Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association Emergency Medical Branch, et al. Consensus of Chinese experts on early prevention and blocking of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (5): 518–530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.
- [6] Huang CY, Daniels R, Lembo A, et al. Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome [J]. *Int J Qual Health Care*, 2019, 31 (3): 191–198. DOI: 10.1093/intqhc/mzy137.
- [7] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (6): 323–325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001.
- [8] Li ZJ. The strategy of combined traditional Chinese and Western medicine for treatment of sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2008, 15 (6): 323–325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001.
- [9] Brookes AJ. The essence of SNPs [J]. *Gene*, 1999, 234 (2): 177–186. DOI: 10.1016/S0378-1119(99)00219-X.
- [10] Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318 (12): 727–732. DOI: 10.1056/NEJM198803243181202.
- [11] Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, et al. The common functional C(-159)T polymorphism within the promoter region of the lipopolysaccharide receptor CD14 is not associated with sepsis development or mortality [J]. *Genes Immun*, 2000, 1 (6): 405–407. DOI: 10.1038/sj.gene.6363691.
- [12] Gibot S, Cariou A, Drouet L, et al. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (5): 969–973. DOI: 10.1097/00003246-200205000-00003.
- [13] Wang H, Wei Y, Zeng Y, et al. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population [J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 123. DOI: 10.1186/s12881-014-0123-4.
- [14] Song Z, Yin J, Yao C, et al. Variants in the Toll-interacting protein gene are associated with susceptibility to sepsis in the Chinese Han population [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R12. DOI: 10.1186/cc9413.
- [15] Liu R, Mo YY, Wang HL, et al. The relationship between toll like receptor 4 gene rs4986790 and rs4986791 polymorphisms and sepsis susceptibility: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38947. DOI: 10.1038/srep38947.
- [16] Barber RC, Aragaki CC, Rivera-Chavez FA, et al. TLR4 and TNF-alpha polymorphisms are associated with an increased risk for severe sepsis following burn injury [J]. *J Med Genet*, 2004, 41 (11): 808–813. DOI: 10.1136/jmg.2004.021600.
- [17] Shalhoub S, Junker CE, Imahara SD, et al. Variation in the TLR4 gene influences the risk of organ failure and shock posttrauma: a cohort study [J]. *J Trauma*, 2009, 66 (1): 115–123. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181938d50.
- [18] Cao C, Chai Y, Shou S, et al. Toll-like receptor 4 deficiency increases resistance in sepsis-induced immune dysfunction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 169–176. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.006.
- [19] Baghel K, Srivastava RN, Chandra A, et al. TNF-α, IL-6, and IL-8 cytokines and their association with TNF-α-308 G/A polymorphism and postoperative sepsis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18 (8): 1486–1494. DOI: 10.1007/s11605-014-2574-5.
- [20] Georgescu AM, Banescu C, Azamfirei R, et al. Evaluation of TNF-α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 221. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6.
- [21] Tang GJ, Huang SL, Yien HW, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (8): 2733–2736. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00008.
- [22] Ge Y, Huang M, Yao YM. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 45: 24–34. DOI: 10.1016/j.cytogr.2018.12.004.
- [23] Zhang AQ, Pan W, Gao JW, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a Meta-analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 8. DOI: 10.1186/1471-2350-15-8.
- [24] Schlüter B, Raufhake C, Erren M, et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (1): 32–37. DOI: 10.1097/00003246-200201000-00005.
- [25] Mao ZR, Zhang SL, Feng B. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6 -174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis [J]. *Biomarkers*, 2017, 22 (2): 106–112. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1210677.
- [26] Li L, Nie W, Zhou H, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G polymorphism and sepsis: a Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e54883. DOI: 10.1371/journal.pone.0054883.
- [27] Tipoe TL, Wu W, Chung L, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 for predicting sepsis severity and mortality outcomes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1218. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01218.
- [28] Lorente L, Martín MM, Borreguero-León JM, et al. Sustained high plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels are associated with severity and mortality in septic patients [J]. *Thromb Res*, 2014, 134 (1): 182–186. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.04.013.
- [29] Cogulu O, Onay H, Uzunkaya D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in children with sepsis and septic shock [J]. *Pediatr Int*, 2008, 50 (4): 477–480. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02583.x.
- [30] Tsantes A, Tsangaris I, Kopterides P, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism and circulating ACE levels are not associated with outcome in critically ill septic patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 50 (2): 293–299. DOI: 10.1515/CCLM.2011.752.
- [31] 黄伟, 秦永新, 代晓明. 2019 国际重症医学回顾与展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191213-00001.
- [32] Huang W, Qin YX, Dai XM. Breakthroughs in global critical care medicine 2019 [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191213-00001.
- [33] Clark MF, Baudouin SV. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32 (11): 1706–1712. DOI: 10.1007/s00134-006-0327-y.

(收稿日期: 2020-09-22)