

# FXR 基因多态性与脓毒症的相关性研究

杨 晨 刘 瑜 陈阳希 郭 蕾 万文辉 赵玉生 王立群 黄 方

**摘要 目的** 探讨华北汉族人群法尼酯衍生物 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 基因多态性与脓毒症易感性和临床转归的相关性。**方法** 本研究采用病例 - 对照研究方法, 使用改良的多重连接酶检测反应技术 (iMLDR) 对 FXR 基因中 11 个常见的单核苷酸多态性 (SNP) 位点进行基因分型, 探讨华北汉族人群法尼酯衍生物 X 受体 (FXR) 基因多态性与脓毒症易感性和临床转归的相关性。**结果** rs1030454 AG/AG + GG 基因型发生脓毒症的风险较 AA 型低, 比值比和 95% 置信区间 [OR (95% CI)] 分别为 0.66 (0.45 ~ 0.97),  $P = 0.036$  和 0.69 (0.47 ~ 0.99),  $P = 0.046$ 。脓毒症患者中 rs56163822 TT 较 GG/GG + GT、rs7960501 CC 较 TT/TT + CT、rs17030270 GG 较 AA + AG、rs1111041 CC 较 TT + TC、rs17030295 TT 较 CC/CC + CT、T 等位基因型较 C、rs35735 TT 较 GG/GG + GT 发生重度器官功能障碍的风险高。rs1030454 AG + GG 较 AA、G 等位基因型较 A 发生重度器官功能障碍的风险低。rs35735 GT/GT + TT 较 GG、T 等位基因型较 G 死亡风险增高。没有发现基因多态性与脓毒症休克相关。**结论** 在华北汉族人群中, FXR 遗传多态性可能参与了脓毒症的发生和预后。

**关键词** 脓毒症 法尼酯衍生物 X 受体 单核苷酸多态性 易感性 临床转归

**中图分类号** R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.012

**Clinical Correlations between the Polymorphisms of FXR Gene and Sepsis.** Yang Chen, Liu Yu, Chen Yangxi, et al. Department of Geriatrics, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Jiangsu 210002, China

**Abstract Objective** To investigate the clinical relevance of farnesoid X receptor (FXR) gene polymorphisms with sepsis in Han population of North China. **Methods** Eleven common single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the FXR gene were genotyped in 303 septic patients and 303 controls using an improved multiplex ligation detection reaction (iMLDR) technique. Unconditional logistic regression analysis was used to evaluate the correlation between genotype with susceptibility to sepsis and clinical outcome (septic shock/organ dysfunction/death). **Results** The risk of sepsis in rs1030454 AG/AG + GG genotype was lower than that in AA genotype, and the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were 0.66 (0.45 - 0.97),  $P = 0.036$ ; 0.69 (0.47 - 0.99),  $P = 0.046$ . rs56163822TT compared with GG/GG + GT, rs7960501 CC compared with TT/TT + CT, rs17030270 GG compared with AA + AG, rs1111041 CC compared with TT + TC, rs17030295 TT compared with CC/CC + CT, T allele compared with C allele, rs35735 TT compared with GG/GG + GT, the former had a higher risk of serious organ dysfunction. Compared with AA and A allele, rs1030454 AG + GG and G allele had a lower risk of severe organ dysfunction. rs35735 GT/GT + TT compared with GG, T allele compared with G, increased the risk of death. No association was founded in gene polymorphisms and septic shock. **Conclusion** FXR genetic polymorphism may be involved in the occurrence and development of sepsis in the Han population of North China.

**Key words** Sepsis; Farnesoid X receptor; Single nucleotide polymorphisms; Susceptibility; Clinical outcome

FXR 属于核受体超家族成员之一, 主要存在于在人体肝脏、肠道等器官中, 在调节胆汁酸、脂质和葡萄糖平衡以及代谢等方面起着重要作用。此外, 越来越多的证据表明 FXR 具有抗炎作用<sup>[1]</sup>。NF -  $\kappa$ B

(nuclear factor -  $\kappa$ B) 通路是炎症过程中的经典通路, 可调节多种炎性细胞因子的转录表达。体内和体外脓毒症模型中 NF -  $\kappa$ B 均高表达<sup>[2,3]</sup>。FXR 激活后可通过干扰炎性转录因子 NF -  $\kappa$ B 或 AP - 1 (activator protein - 1) 的转录活性, 抑制肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ )、白介素 (IL) - 1 $\beta$ 、IL - 2、IL - 6、IL - 8 等的表达, 从而减轻炎症反应<sup>[4-6]</sup>。研究表明, 在生理状态下将野生小鼠肠道内的 FXR 基因敲除, 小鼠肠道促炎性细胞因子 TNF -  $\alpha$ 、IL - 1 $\beta$ 、IFN -  $\gamma$  的 mRNA 表达明显增加。脓毒症是重症监护病房患者发生急性肾损伤的重要原因, 脂多糖在脓毒症发病中具

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81701890); 全军保健专项基金资助项目 (17BJZ17, 13BJZ11); 南京军区医学卫生科研基金资助项目 (11MA101); 后勤科研项目 (CLB18J030)

作者单位: 210002 南京, 中国人民解放军东部战区总医院干部病房一、二科 (杨晨、刘瑜、陈阳希、郭蕾、万文辉、黄方), 保健办 (王立群); 100853 北京, 中国人民解放军总医院内科 (赵玉生)

通讯作者: 黄方, 电子信箱: huangfang1968@126.com

有重要作用,预先给予 FXR 激动剂奥贝胆酸能减轻大鼠脂多糖诱导的肾脏炎症和氧化应激,从而缓解脓毒症相关的急性肾损伤<sup>[7]</sup>。脓毒症的发病还与某些基因的多态性相关,如 TLR (Toll-like receptor)、IL-6、CD14、TNF- $\alpha$  和其他炎症相关的基因<sup>[8-10]</sup>。本文研究华北汉族人群中 FXR 基因中常见的 SNP 位点与脓毒症易感性和临床转归的相关性,为识别脓毒症高危患者提供依据。

### 资料与方法

1. 基本资料:连续收集 2011 年 6 月~2012 年 6 月中国人民解放军总医院急诊科收住的脓毒症患者,脓毒症的确诊参照 2001 年美国胸科医师学会 (ACCP) 和危重病医学会 (SCCM) 制定的脓毒症诊断和分级标准,同时收集体检中心的体检人员作为对照组<sup>[11]</sup>。纳入标准:①脓毒症诊断明确;②年龄 $\geq 18$  周岁;③籍贯为北京市及其周边地区(内蒙古自治区、天津市、山西省、河北省)的汉族人,相互之间无血缘关系;④病例资料和检验结果齐全。排除标准:①入院后 24h 内死亡;②患有 AIDS、自身免疫性疾病、器官移植后、恶性肿瘤等其他特殊疾病;③存在重要器官功能衰竭及接受激素或免疫抑制剂治疗;④曾使用过 TNF- $\alpha$  抗体、INF- $\gamma$  等可调节炎症过程的细胞因子;⑤孕妇。收集所有入组患者的社会人口学资料、既往史、吸烟、饮酒史。同时还收集脓毒症患者实验室检验结果、感染部位及诊断脓毒症的基本指标、脓毒症 24h 内急性生理与慢性健康 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分,采用 Marshall 标准计算住院期间最高 MODS 评分、临床结局<sup>[12]</sup>。本课题取得了中国人民解放军总医院医学伦理学委员会的批准,且全部入组者或其家属均签订了知情同意书。

2. 方法:SNP 位点的选择和基因分型在 PubMed 上检索 FXR 基因上与疾病相关的 SNPs 位点;然后通过 NCBI 的 dbSNP 数据库查找 FXR 基因功能区域(3' 和 5' 非翻译区域、外显子)的 SNPs 位点;最后在 HapMap 数据库中选择北京汉族人口样本,并以  $r^2 > 0.8$  为条件获取标签 SNPs。在以上 SNPs 位点中,选取中国人群次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) 大于 10% 的位点,最终得到 rs103045411、rs10860598、rs10860603、rs11110411、rs17030270、rs17030295、rs2025801、rs35735、rs3762108、rs56163822、rs7960501 共 11 个 SNPs,其中 rs3762108、rs56163822 位于 5' 非编码功能位点,其余均位于内含子中。入组者

静脉血 DNA 的提取使用德国 QIAGEN™ 试剂盒;基因分型采用连接酶检测反应进行(上海天昊生物科技有限公司)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验比较。各组间均采用  $\chi^2$  检验进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。采用非条件 Logistic 回归模型进行基因-疾病关联分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 脓毒症组与对照组的社会人口学资料和临床特征:共收集脓毒症患者 310 例和对照 309 例,最终符合条件的脓毒症患者和对照各为 303 例。脓毒症组平均年龄与对照组比较差异无统计学意义 ( $59.35 \pm 18.79$  岁 vs  $59.50 \pm 18.12$  岁,  $P = 0.693$ )。其中脓毒症组男性 187 例 (61.72%), 女性 116 例 (38.28%), 与对照组男性 169 例 (55.78%), 女性 134 例 (44.22%) 比较,差异无统计学意义 ( $P = 0.137$ )。与对照组比较,脓毒症组更多的合并慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ( $6.93\%$  vs  $3.30\%$ ,  $P = 0.043$ )。在 303 例脓毒症患者中,引起脓毒症的最常见的感染部位是肺部感染 (180 例, 59.41%), 其次是腹腔内感染 (83 例, 27.39%)、颅内感染 (2 例, 0.66%)、泌尿系感染 (3 例, 0.99%)、联合感染 (25 例, 8.25%) 和其他感染 (10 例, 3.30%)。微生物培养结果显示,革兰阴性菌 (85 例, 28.05%) 感染是常见的感染类型,其次为革兰阳性菌感染 (22 例, 7.26%)、真菌感染 (18 例, 5.94%)、混合感染 (76 例, 25.08%) 及未见感染者 (102 例, 33.66%)。器官功能障碍中呼吸系统是最常见的受累器官 (172 例, 56.77%), 其次是循环系统 (86 例, 28.38%)、肾脏 (71 例, 23.43%)、肝脏 (58 例, 19.14%)、中枢神经系统 (49 例, 16.17%) 及凝血系统 (18 例, 5.94%)。诊断脓毒症后 24h 内患者 APACHE II 评分为  $16.51 \pm 6.06$  分, MODS 评分为  $6.11 \pm 3.09$  分。脓毒症患者发生脓毒性休克的有 74 例 (24.42%), 重度器官功能障碍 65 例 (21.45%), 住院期间死亡 79 例 (26.07%)。

2. 脓毒症临床转归特征比较:脓毒症患者中发生脓毒性休克 74 例 (22.42%), 非休克 229 例 (75.58%)。休克组患者平均年龄为  $66.38 \pm 18.21$  岁,明显高于非休克组患者的  $56.78 \pm 18.38$  岁 ( $P = 0.000$ )。休克组患者 APACHE II 评分 ( $21.62 \pm 5.34$

分 vs 14.80 ± 5.20 分)、MODS 评分(9.03 ± 2.90 分 vs 5.13 ± 2.47 分)和病死率(86.49% vs 6.55%)明显高于非休克组( $P = 0.000$ )。重度器官功能障碍组患者 APACHE II 评分(22.06 ± 5.36 分 vs 14.97 ± 5.22 分)和病死率(36.92% vs 23.11%)明显高于轻度器官功能障碍组患者( $P = 0.000$ )。死亡组患者平均年龄(66.63 ± 17.24 岁 vs 56.47 ± 18.61 岁)、APACHE II 评分(20.38 ± 5.95 分 vs 15.11 ± 5.39 分)和 MODS 评分(8.13 ± 2.96 分 vs 5.37 ± 2.79 分)明显高于存活组( $P = 0.000$ )。

3. FXR 基因多态性与脓毒症易感性和临床转归的相关性:所有基因位点的频率分布均符合 Hardy - Weinberg 平衡。在校正年龄、性别、BMI、吸烟饮酒状态、基础疾病的影响因素后,采用非条件 Logistic 回归分析显示,rs1030454 AG/AG + GG 基因型发生脓毒症的风险较 AA 低[OR (95% CI)分别为 0.66 (0.45 ~ 0.97),  $P = 0.036$ ; 0.69 (0.47 ~ 0.99),  $P = 0.046$ ], 详见表 1。rs56163822 TT 较 GG/GG + GT[9.77(1.40 ~

68.15),  $P = 0.022$ ; 9.23(1.34 ~ 63.57),  $P = 0.04$ ], rs7960501 CC 较 TT/TT + CT[9.84 (1.41 ~ 68.71),  $P = 0.022$ ; 9.29 (1.35 ~ 64.06),  $P = 0.039$ ], rs17030270 GG 较 AA + AG[2.96(1.10 ~ 7.98),  $P = 0.036$ ], rs1111041 CC 较 TT + TC [2.39 (1.10 ~ 5.18),  $P = 0.028$ ], rs17030295 TT 较 CC/CC + CT [10.30 (1.48 ~ 71.90),  $P = 0.019$ ; 9.29 (1.35 ~ 64.06),  $P = 0.039$ ], T 较 C [2.08 (1.05 ~ 4.12),  $P = 0.035$ ], rs35735 TT 较 GG/GG + GT[3.10(1.03 ~ 9.36),  $P = 0.048$ ; 3.67 (1.27 ~ 10.57),  $P = 0.019$ ] 发生重度器官功能障碍的风险高。rs1030454 AG + GG 较 AA[0.45 (0.23 ~ 0.91),  $P = 0.026$ ]、G 较 A 发生重度器官功能障碍的风险低 [0.59 (0.36 ~ 0.96),  $P = 0.034$ ], 详见表 2。rs35735 GT/GT + TT 较 GG[2.21(1.18 ~ 4.13),  $P = 0.015$ ; 2.17(1.19 ~ 3.96),  $P = 0.01$ ]、T 较 G [1.70 (1.09 ~ 2.65),  $P = 0.018$ ] 死亡风险增高, 详见表 3。未发现变异与脓毒性休克相关。

表 1 FXR 基因多态性与脓毒症易感性的相关性[n(%)]

基因型/等位基因	脓毒症组	对照组	OR(95% CI)	P
AA	104(34.32)	80(26.40)	1	
AG	145(47.86)	164(54.13)	0.66 (0.45 ~ 0.97)	0.036
GG	54(17.82)	59(19.47)	0.77 (0.47 ~ 1.27)	0.300
AA	104(34.32)	80(26.40)	1	
AG + GG	199(65.68)	223(73.60)	0.69 (0.47 ~ 0.99)	0.046
AA + AG	249(82.18)	244(80.53)	1	
GG	54(17.82)	59(19.47)	1.00 (0.65 ~ 1.54)	0.990
A	353(58.25)	324(53.47)	1	
G	253(41.75)	282(46.53)	0.86 (0.67 ~ 1.09)	0.200

表 2 FXR 基因多态性与器官功能障碍的相关性[n(%)]

位点	基因型/等位基因型	轻度器官功能障碍组 (n = 238)	重度器官功能障碍组 (n = 65)	OR(95% CI)	P
rs56163822	GG	179(75.21)	50(76.92)	1	
	GT	55(23.11)	12(18.46)	1.26 (0.55 ~ 2.89)	0.570
	TT	4(1.68)	3(4.62)	9.77 (1.40 ~ 68.15)	0.022
	GG	179(75.21)	50(76.92)	1	
	GT + TT	59(24.79)	15(23.08)	1.53 (0.70 ~ 3.34)	0.290
	GG + GT	234(98.32)	62(95.38)	1	
	TT	4(1.68)	3(4.62)	9.23 (1.34 ~ 63.57)	0.040
	G	413(86.76)	112(86.15)	1	
	T	63(13.24)	18(13.85)	1.71 (0.87 ~ 3.35)	0.120
rs7960501	TT	180(75.63)	47(72.31)	1	
	TC	54(22.69)	15(23.07)	1.27 (0.55 ~ 2.90)	0.560
	CC	4(1.68)	3(4.62)	9.84 (1.41 ~ 68.71)	0.022
	TT	180(75.63)	47(72.31)	1	
	TC + CC	58(24.37)	18(27.69)	1.53 (0.70 ~ 3.35)	0.290
	TT + TC	234(98.32)	62(95.38)	1	
	CC	4(1.68)	3(4.62)	9.29 (1.35 ~ 64.06)	0.039

位点	基因型/等位基因型	轻度器官功能障碍组 (n = 238)	重度器官功能障碍组 (n = 65)	OR (95% CI)	P
rs17030270	T	414 (86.97)	109 (83.85)	1	0.120
	C	62 (13.03)	21 (16.15)	1.71 (0.87 ~ 3.36)	
	AA	118 (49.58)	27 (41.54)	1	
	AG	99 (41.60)	29 (44.62)	0.86 (0.42 ~ 1.76)	
	GG	21 (8.82)	9 (13.84)	2.74 (0.96 ~ 7.86)	
	AA + GG	118 (49.58)	27 (41.54)	1	
	AG + GG	120 (50.42)	38 (58.46)	1.09 (0.56 ~ 2.11)	
	AA + AG	217 (91.18)	56 (86.16)	1	
	GG	21 (8.82)	9 (13.84)	2.96 (1.10 ~ 7.98)	
rs1111041	A	335 (70.38)	83 (63.85)	1	0.036
	G	141 (29.62)	47 (36.15)	1.32 (0.81 ~ 2.14)	
	TT	72 (30.25)	14 (21.54)	1	
	TC	117 (49.16)	31 (47.69)	0.96 (0.41 ~ 2.25)	
	CC	49 (20.59)	20 (30.77)	2.32 (0.90 ~ 6.01)	
	TT + CC	166 (69.75)	51 (78.46)	1.30 (0.59 ~ 2.87)	
	TT + TC	189 (79.41)	45 (69.23)	1	
	CC	49 (20.59)	20 (30.77)	2.39 (1.10 ~ 5.18)	
	T	261 (54.83)	59 (45.38)	1	
rs17030295	C	215 (45.17)	71 (54.62)	1.50 (0.94 ~ 2.40)	0.089
	CC	183 (76.89)	47 (72.31)	1	
	CT	51 (21.43)	15 (23.08)	1.61 (0.70 ~ 3.72)	
	TT	4 (1.68)	3 (4.61)	10.30 (1.48 ~ 71.90)	
	CC + TT	183 (76.89)	47 (72.31)	1	
	CT + TT	55 (23.11)	18 (27.69)	1.94 (0.88 ~ 4.28)	
	CC + CT	234 (98.32)	62 (95.39)	1	
	TT	4 (1.68)	3 (4.61)	9.29 (1.35 ~ 64.06)	
	C	417 (87.61)	109 (83.85)	1	
rs35735	T	59 (12.39)	21 (16.15)	2.08 (1.05 ~ 4.12)	0.035
	GG	128 (53.78)	31 (47.69)	1	
	GT	95 (39.92)	24 (36.93)	0.67 (0.32 ~ 1.40)	
	TT	15 (6.30)	10 (15.38)	3.10 (1.03 ~ 9.36)	
	GG + GT	128 (53.78)	31 (47.69)	1	
	GT + GT	110 (46.22)	34 (53.85)	0.93 (0.47 ~ 1.82)	
	GG + GT	223 (93.70)	55 (84.62)	1	
	TT	15 (6.30)	10 (15.38)	3.67 (1.27 ~ 10.57)	
	G	351 (73.74)	86 (66.15)	1	
rs1030454	T	125 (26.26)	44 (33.85)	1.21 (0.73 ~ 2.01)	0.450
	AA	73 (30.67)	31 (47.69)	1	
	AG	118 (49.58)	27 (41.54)	0.49 (0.23 ~ 1.02)	
	GG	47 (19.75)	7 (10.77)	0.36 (0.12 ~ 1.03)	
	AA + GG	73 (30.67)	31 (47.69)	1	
	AG + GG	165 (69.33)	34 (52.31)	0.45 (0.23 ~ 0.91)	
	AA + AG	191 (80.25)	58 (89.23)	1	
	GG	47 (19.75)	7 (10.77)	0.53 (0.20 ~ 1.42)	
	A	264 (55.46)	89 (68.46)	1	
G	212 (44.54)	41 (31.54)	0.59 (0.36 ~ 0.96)		

## 讨 论

脓毒症目前仍是世界范围内因感染死亡的最主要原因,其发病机制尚未完全阐明。近年来,一些代谢相关核受体,如过氧化物酶体增殖物激活受体

(peroxisome proliferator - activated receptors, PPAR)、肝脏 X 受体(liver X receptors, LXR)、FXR 等的炎症保护作用引起了高度关注,可能成为感染性疾病和自身免疫性疾病治疗的新靶点<sup>[13-16]</sup>。既往在这一研究

表3 rs35735 FXR 基因多态性与死亡的相关性 [n(%)]

基因型/等位基因型	存活组 (n = 224)	死亡组 (n = 79)	OR(95% CI)	P
GG	130(58.04)	29(36.71)	1	
GT	78(34.82)	41(51.90)	2.21 (1.18 ~ 4.13)	0.015
TT	16(7.14)	9(11.39)	2.02 (0.70 ~ 5.85)	0.130
GG	130(58.04)	29(36.71)	1	
GT + TT	94(41.96)	50(63.29)	2.17 (1.19 ~ 3.96)	0.010
GG + GT	208(92.86)	70(88.61)	1	
TT	16(7.14)	9(11.39)	1.37 (0.50 ~ 3.79)	0.540
G	338(75.45)	99(62.66)	1	
T	110(24.55)	59(37.34)	1.70 (1.09 ~ 2.65)	0.018

人群中发现,PPAR 基因多态性与脓毒症易感性和重度器官功能障碍相关<sup>[17]</sup>。目前,还未见关于 FXR 基因多态性与脓毒症相关性的报道。

本研究在华北汉族人群中分析 FXR 基因上 11 个常见 SNP 位点与脓毒症的相关性,结果显示有 7 个 SNP 位点与脓毒症相关。rs1030454 (A→G) 能降低脓毒症和重度器官功能障碍的发生风险。rs35735 (G→T) 发生重度器官功能障碍和死亡的风险升高。rs56163822 (G→T)、rs7960501 (T→C)、rs17030270 (A→G)、rs11110411 (T→C)、rs17030295 (C→T) 发生重度器官功能障碍的风险增高。尚未发现 SNP 位点与脓毒性休克存在相关性。

FXR 基因 11 个 SNP 中,rs56163822 和 rs3762108 是两个非编码功能位点,其他 9 个均位于内含子。FXR 基因中非同义 (non - synonymous) SNP 罕见,提示 FXR 是遗传上非常保守的基因,对于维持器官功能和细胞稳态具有重要功能<sup>[18]</sup>。本研究中未发现 rs3762108 与脓毒症相关。阳性位点中 rs56163822 是位于 FXR 基因外显子 3 中、靠近转录起始位点的一个常见的、非编码功能多态。Liu 等<sup>[19]</sup>曾指出中国人群中该位点突变率为 14%,本研究对照组中该位点突变率为 14.03%,与其相近。rs56163822 的 T 基因携带者相对于 G/G 基因型个体肝脏中靶基因 SHP 表达明显下降,而与另一靶基因 BSEP 的表达则不相关,表明此位点对靶基因的表达的影响具有选择性<sup>[20]</sup>。Lut 等<sup>[21]</sup>在白种人群中发现 rs56163822 T 能增加肝硬化腹腔积液患者自发性细菌性腹膜炎的发生风险。Kovacs 等<sup>[22]</sup>研究结果提示在墨西哥男性人群中 rs56163822 T 对胆石症具有保护作用。而本研究中 rs56163822 TT 发生严重器官功能障碍的风险分别是 GG 和 GG + GT 的 9.77 倍和 9.23 倍,与脓毒症预后相关。研究表明,rs56163822 (G→T) 能够减少 FXR mRNA 翻译和降低对靶基因的转录功能<sup>[18]</sup>。而

FXR 不需要直接与靶基因结合,主要是通过干扰 NF - κB、AP - 1 对靶基因的转录产生抗炎作用<sup>[4-6]</sup>。因此,推测 rs56163822 (G→T) 通过减少 FXR mRNA 翻译和表达来影响脓毒症预后。本研究其他阳性位点 (rs1030454、rs1111041、rs17030270、rs17030295、rs35735、rs7960501) 均位于内含子中,且既往研究中较少报道。

综上所述,本研究首次在华北汉族人群中证明 FXR 基因上存在多个与脓毒症易感性和临床转归相关的 SNPs 位点,提示 FXR 基因多态性在脓毒症中具有重要作用。在基因水平的研究,可深度了解脓毒症复杂的发病机制,早期识别脓毒症高危患者,为脓毒症患者提供个性化治疗方案。未来还需扩大样本量、扩大研究人群,从而进一步验证所得结果,为脓毒症的诊疗提供新思路。

参考文献

- Hollman DAA, Milona A, van Erpecum KJ, et al. Anti - inflammatory and metabolic actions of FXR; insights into molecular mechanisms [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(11): 1443 - 1452
- 邹宪宝,李新宇,任屹,等. 脓毒症血清对人肺血管内皮细胞 NF - κB 表达的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2011, 17(3): 160 - 162
- Meng J, Jiang SJ, Jiang D, et al. Butorphanol attenuates inflammation via targeting NF - κB in septic rats with brain injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3 Suppl): 161 - 170
- Wang YD, Chen WD, Wang M, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor κB in hepatic inflammatory response [J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1632 - 1643
- Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, et al. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6251 - 6261
- Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, et al. Bile acids activated receptors regulate innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1853
- Zhu JB, Xu S, Li J, et al. Farnesoid X receptor agonist obeticholic acid inhibits renal inflammation and oxidative stress during lipopolysaccharide - induced acute kidney injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 838: 60 - 68

(下转第 112 页)

量较小,仍需要进一步扩大样本量,提高研究结果的准确性。

### 参考文献

- 徐金霞,吴兆晴. 子痫前期维生素 C 和 SVCT 的作用机制研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018,19(1):67-68
- 钟爱明,戴红平,宋敏荣,等. 孕妇血清维生素 A、维生素 E 水平与子痫前期的相关性研究[J]. 中国临床实用医学,2019,10(3):34-37
- 董琳娜,舒恋婷,王郁玲. 维生素 C 和维生素 E 水平与子痫前期的相关性[J]. 中华全科医学, 2019,17(8):1353-1355
- 李建焕,王玉,姚文,等. 孕期维生素 A、E 浓度与子痫前期的相关性研究[J]. 中国医师杂志,2019,21(7):966-968
- 肖玉霞,陈尚萍,杨小海,等. 子痫前期孕妇围生期并发症与孕期服用维生素 A、E 的关系[J]. 中国实用医刊,2019,46(4):8-10
- 陈益明,卢莎,何佩,等. 中孕期血清 AFP 和 free  $\beta$ -HCG 水平与子痫前期的相关性[J]. 温州医科大学学报,2017,48(2):115-118
- 马艳飞,王武亮,张庆,等. 孕妇血清 PAPP-A 水平与妊娠期糖尿病、子痫前期及胎儿宫内生长受限的相关性[J]. 中国实用医刊, 2019,46(9):39-42
- 王璐,黄莉. 维生素 A、E 水平对子痫前期妊娠结局的影响[J]. 中华全科医学,2019,17(7):1154-1156
- 陈丽珍,徐晓英. 孕期相关血清标志物与子痫前期的关系[J]. 安

徽医学, 2019,40(1):50-52

- 卜春艳,王颖,王徽,等. MTHFR 基因检测及孕期补充叶酸与子痫前期发病风险的相关分析[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(11):1414-1418
- 陈晓娟,谢艳艳,卢丹,等. vWF、vWF-cp 与子痫前期的关系及其临床意义[J]. 中国实用医刊,2019,46(14):11-14
- Karowicz-Bilińska A, Kowalska-Koprek U, Estemberg D, et al. Evaluation of soluble concentration Fas and Fas ligand in maternal and cord blood 3rd trimester of pregnancy[J]. Ginekologia Polska,2018, 89(3):142-146
- 刘冬玲,许琦,王雁,等. 26 周前发病的重度子痫前期患者的母儿结局及再孕管理[J]. 中国生育健康杂志,2019,30(5):411-414
- 何淑莹,周燕,张嵘,等. 孕期血清维生素 A、E 水平与子痫前期的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(24):5702-5704
- 李军,韩玲,董力. 子痫前期胎盘组织中维生素 E 的含量及与氧化应激损伤、凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报,2017,23(4):433-436
- 冯颖,薛淑媛,丁桂凤. 乌鲁木齐地区不同民族子痫前期患者 VEGF 单核苷酸多态性研究[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(8):26-28

(收稿日期:2020-03-23)

(修回日期:2020-03-29)

(上接第 53 页)

- Sutherland AM, Walley KR. Bench-to-bedside review: association of genetic variation with sepsis[J]. Critical Care, 2009, 13(2):210
- Özkan H, Köksal N, Cetinkaya M, et al. Serum mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and low MBL levels are associated with neonatal sepsis and pneumonia[J]. J Perinatol, 2012, 32(3):210
- Behnes M, Bertsch T, Hoffmann U. TIMP-1 gene polymorphism: are genetics able to predict outcome of septic patients? [J]. Critical Care, 2013, 17(4):170
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome[J]. Crit Care Med, 1995, 23(10):1638-1652
- Leopold Wager CM, Arnett E, Schlesinger LS. Macrophage nuclear receptors: emerging key players in infectious diseases [J]. PLoS Pathog, 2019,15(3):e1007585
- Ferreira AE, Sisti F, Sonego F, et al. PPAR- $\gamma$ /IL-10 axis inhibits MyD88 expression and ameliorates murine polymicrobial sepsis [J]. J Immunol, 2014, 192(5):2357-2365
- Ning L, Lou X, Zhang F, et al. Nuclear receptors in the pathogenesis and management of inflammation bowel disease [J]. Mediators Inflamm, 2019,2019:2624941
- Bijsmans IT, Guercini C, Ramos Pittol JM, et al. The glucocorticoid

mometasone furoate is a novel FXR ligand that decreases inflammatory but not metabolic gene expression[J]. Sci Rep, 2015,5:14086

- Liu Y, Wan W, Fang F, et al. Clinical relevance of peroxisome proliferator-activated receptor- $\eta$  gene polymorphism with sepsis[J]. J Clin Lab Anal, 2018,32(4):e22340
- Hu M, Fok BS, Wo SK, et al. Effect of common polymorphisms of the farnesoid X receptor and bile acid transporters on the pharmacokinetics of ursodeoxycholic acid [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(1):34-40
- Liu M, Wu XJ, Zhao GL, et al. Effects of polymorphisms in NR1H4, NR1H2, SLC01B1, and ABCG2 on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy Chinese volunteers[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 68(5):383-390
- Marzolini C, Tirona RG, Gervasini G, et al. A common polymorphism in the bile acid receptor farnesoid X receptor is associated with decreased hepatic target gene expression[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(8):1769-1780
- Lutz P, Berger C, Langhans B, et al. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis [J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(11):1047-1050
- Kovacs P, Kress R, Rocha J, et al. Variation of the gene encoding the nuclear bile salt receptor FXR and gallstone susceptibility in mice and humans[J]. J Hepatol, 2008, 48(1):116-124

(收稿日期:2019-12-22)

(修回日期:2020-01-16)