

论 著

芳香烃受体信号通路相关基因多态性及 mRNA
在子宫内膜异位症发病中的相互作用

刘娟, 陈灿明, 徐杨, 张伟, 张磊

(江苏省扬州市妇幼保健院 妇产科, 江苏 扬州, 225000)

摘要:目的 探讨芳香烃受体(AhR)信号通路相关基因[AHR、AhR核异位蛋白(ARNT)、细胞色素P450 1A1(CYP1A1)、AhR阻遏蛋白(AhRR)、谷胱甘肽S转移酶1(GSTP1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]多态性及mRNA在子宫内膜异位症(EMT)发病中的相互作用。方法 选择手术病理确诊为EMT的25例患者为病例组,25例非EMT患者为对照组。实时定量PCR法检测mRNA表达,定量PCR为基础的高分辨率熔解曲线(PCR-HRM)法检测基因多态性,采用单纯病例研究方法对基因-基因交互作用进行分析。结果 病例组中AhR mRNA、GSTP1 mRNA和IL-1 β mRNA水平较对照组显著增高($P < 0.01$)。病例组中ARNT mRNA水平显著高于对照组($P < 0.05$)。携带CYP1A1 rs4646903 CC突变基因型的个体发生EMT的危险度是TT纯合野生型的7.5倍(95% CI: 1.29 ~ 43.69),其他基因多态性的分布组间比较无显著差异($P > 0.05$)。CYP1A1 6235 T/C突变型与ARNT 522 G/C突变型($OR = 9.33$, 95% CI: 1.47 ~ 59.48)、GSTP1313 A/G突变型($OR = 13.50$, 95% CI: 1.34 ~ 135.98)存在协同作用。AHR 1661 G/A突变型与AhRR 565 C/G突变型存在协同作用($OR = 13.50$, 95% CI: 1.34 ~ 159.98),其他基因位点未见交互作用。结论 携带CYP1A1 rs4646903 CC基因型的个体发生EMT的风险性较高,CYP1A1 6235 T/C与ARNT 522 G/C突变型间的联合作用以及CYP1A1 6235 T/C与GSTP1313 A/G突变型间的联合作用与EMT的发病有关。

关键词: 子宫内膜异位症; 基因多态性; 基因-基因交互作用; 信号通路; 基因突变

中图分类号: R 711.71 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)13-001-05 DOI: 10.7619/jcmp.201913001

Interaction between aromatic hydrocarbon receptor
signaling pathway-related gene polymorphism
and its mRNA in the development of endometriosis

LIU Juan, CHEN Canming, XU Yang, ZHANG Wei, ZHANG Lei

(Department of Gynecology and Obstetrics, Yangzhou Maternal and Child Health
Care Hospital, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

ABSTRACT: Objective To explore the interaction between aromatic hydrocarbon receptor (AhR) signaling pathway-related genes [AHR, AhR nuclear heterotopic protein (ARNT), cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), AhR repressor protein (AhRR), glutathione S-transferase 1 (GSTP1), interleukin-1 β (IL-1 β)] polymorphism and messenger RNA (mRNA) in endometriosis pathogenesis (EMT). **Methods** A total of 25 patients with endometriosis confirmed by surgery and pathology were selected as case group ($n = 25$), and 25 non-EMT patients were selected as control group ($n = 25$). Gene polymorphism were detected by Polymerase Chain Reaction-High Resolution Melt (PCR-HRM) method, and expressions of mRNA were detected by real-time quantitative PCR in both groups. The gene-gene interactions were analyzed based on the simple-case-study method. **Results** The levels of AhR, GSTP1 and IL-1 β mRNAs in case group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The level of ARNT mRNA in case group increased significantly when compared with that in control group ($P < 0.05$). The risk of EMT in patients with CYP1A1 rs4646903 CC mutation genotype was 7.5 times higher than patients with homozygous wild genotype TT (95% CI:

1.29 to 43.69), and there were no significant differences in frequencies of other genotypes between case group and control group ($P>0.05$). The synergistic role of mutated CYP1A1 6235 T/C and mutated ARNT 522 G/C gene increased the risk of endometriosis ($OR=9.33$, 95% CI: 1.47 to 59.48), and the risk of disease also increased when combined with mutated CYP1A1 6235 T/C and mutated GSTP1313 A/G gene ($OR=13.50$, 95% CI: 1.34 to 135.98). Moreover, combined with mutated AHR 1661 G/A and AHRR 565 C/G appeared to cause a significant increase in endometriosis ($OR=13.50$, 95% CI: 1.34 to 159.98). No interaction was found at other loci. **Conclusion**

Patients with CYP1A1 rs4646903 CC gene has a high risk in developing endometriosis. The combined mutated genotypes (CYP1A1 6235 T/C and ARNT 522 G/C, CYP1A1 6235 T/C and GSTP1313 A/G) might be related with susceptibility to endometriosis.

KEY WORDS: endometriosis; gene polymorphism; gene-gene interaction; signaling pathway; gene mutation

子宫内膜异位症(EMT)简称内异症,是育龄女性的常见病和多发病,严重影响女性的生活和健康^[1-3]。研究^[4-7]发现 EMT 可能与二噁英暴露有关,但其具体机制不明,对其进行分子学研究^[8-10]发现,二噁英促内异症发展可能是通过改变芳香烃受体(AhR)介导的信号通路中相关基因的表达。EMT 疾病的复杂性需要考虑到基因-基因交互关系在疾病中的作用。本研究探讨 AhR 信号通路相关基因 [AHR、AhR 核异位蛋白 (ARNT)、细胞色素 P450 1A1 (CYP1A1)、AhR 阻遏蛋白 (AhRR)、谷胱甘肽 S 转移酶 1 (GSTP1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)] 的基因多态性,基因的 mRNA 以及基因-基因交互作用与 EMT 发病的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例-对照研究,病例组为 2016 年 12 月—2019 年 1 月扬州市妇幼保健院经手术病理确诊的卵巢 EMT 患者 25 例,平均年龄 (38.46 $\pm$ 8.74) 岁。对照组为同期因盆腔包块在扬州市妇幼保健院经手术病理确诊非 EMT 患者 25 例,平均年龄 (39.96 $\pm$ 18.68) 岁。病例组纳入标准: ① 手术病理确诊 EMT; ② 临床病例资料完整。排除标准: ① 存在交流沟通障碍或精神疾病患者; ② 哺乳期; ③ 拒绝参加临床调查者; ④ 存在血缘或亲属关系。根据 1997 年美国生育学会 (AFS) 提出的“修正子宫内膜异位症分期法”对 EMT 进行分期。2 组年龄、职业、生育史等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。所有患者均告知研究目的并签署知情同意

书。研究方案经院伦理委员会审查并通过。

1.2 研究方法

1.2.1 实时定量 PCR 法检测 mRNA 表达: 采集静脉血 1 mL 加 1 mL Trizol 后室温放置 5 min, 放入 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱,按照百泰克《血液 (液体样本) 总 RNA 快速提取试剂盒使用手册》完成总 RNA 提取,提取 RNA 进行逆转录,用实时定量 PCR 技术检测 AHR、ARNT、CYP1A1、GADPH、GSTP1 和 IL-1 β 共 6 个基因的 mRNA 表达水平,引物由上海启因生物科技有限公司设计合成,看家基因选择 GAPDH。实验操作严格按照产品说明书进行。引物序列见表 1。

表 1 引物序列及 PCR 产物大小

引物	序列	长度
GAPDH	正义引物: CAATGACCCCTTCATTGACC;	106 bp
	反义引物: GACAAGCTTCCCGTTCTCAG	
AHR	正义引物: ACATCACCTACGCCAGTCG;	94 bp
	反义引物: CGCTTGGAAGGATTTGACTTGA	
ARNT	正义引物: TGA CTCTGTTTGAAC CAGC;	95 bp
	反义引物: CTGCTCACGAAGTTTATCCACAT	
CYP1A1	正义引物: TCGGCCACGGAGTTTCTTC;	141 bp
	反义引物: GGT CAGCATGTGCCCAATCA	
GSTP1	正义引物: CATCTACCAACTATGAGGCG;	81 bp
	反义引物: AGCAGGCTCTCAAAAGGCTTC	
IL-1 β	正义引物: ATGATGGCTTATTACACTGGCAA	132 bp
	反义引物: GTCGGAGATTCCTAGCTGGA	

1.2.2 AHR、ARNT、CYP1A1、GSTP1、IL-1 β 基因多态性检测: 抽取 2 组静脉血 2 mL, 置于含有乙二胺四乙酸二钠 (EDTA) 抗凝的 5 mL 试管,用盐析法提取 DNA,采用定量 PCR 为基础的高分辨率熔解曲线 (PCR-HRM) 法检测 AHR、ARNT、CYP1A1、GSTP1、IL-1 β 基因单核苷酸位点,包括 AHRG 1661A: rs2066853, ARNT G522C: rs2228099,

AHRR C565G: rs2292596, CYP1A1 T6235C: rs4646903, GSTP1 A313G: rs1695, IL-B C3953T: rs1143634。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理。计量资料采用均数 ± 标准差表示, 2 组间计量资料用 *t* 检验进行分析。病例组 and 对照组基因多态位点基因型频率分别行 Hardy-Weinberg 平衡检验, *P* > 0.05 表明所选样本已达遗传平衡。计数资料用率表示,用卡方检验或 Fisher 确切概率法分析组间各基因型频率分布的差异,计算优势比(*OR*)及 95% 可信区间(95% *CI*)。用单纯病例研究方法,采用非条件 Logistic 多元回归模型中交互作用的相乘模型分析基因-基因之间的交互作用, *P* <

0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

所有患者中近半数人员职业为职员(48.00%), 其他职业还包括教师、农民、服务人员、医护人员、个体、学生、退休和无业。病例组与对照组在年龄、职业、生育和规律月经方面差异无统计学意义(*P* > 0.05)。病例组中大部分患者为中重型,内异症分期Ⅲ~Ⅳ期(19/25,76.00%)。

2.1 病例组与对照组 mRNA 的表达水平

与对照组比较,病例组中 AHR mRNA、GSTP1 mRNA 和 IL-1β mRNA 水平显著增高(*P* < 0.01)。病例组中 ARNT mRNA 水平显著高于对照组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 病例组与对照组 6 个基因 mRNA 的表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AHR mRNA	AHRR mRNA	ARNT mRNA	CYP1A1 mRNA	GSTP1 mRNA	IL-1β mRNA
病例组	25	3.05 ± 1.00 * *	0.50 ± 0.01	1.14 ± 0.34 *	0.94 ± 0.33	4.26 ± 0.28 * *	6.88 ± 0.72 * *
对照组	25	0.89 ± 0.26	0.53 ± 0.03	1.00 ± 0.33	0.56 ± 0.15	0.49 ± 0.02	0.41 ± 0.01

与对照组比较, * *P* < 0.05, * * *P* < 0.01。

2.2 病例组与对照组各基因位点频率分布的比较

6 个基因多态性位点的基因频率分布在病例组和对照组中均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,纳入样本符合人群代表性。病例组与对照组中 AHR 1661 G/A 以 GA 基因型最常见; AA 基因型最少见, ARNT 522 G/C 以 CG 基因型最常见, GG 基因型少见; AHRR 565 C/G 以 CG 基因型最

常见, GG 基因型最少见; GSTP1313 A/G 以基因型 AA 最常见, GG 最少见。IL-1β 3953 C/T 全部为野生型基因 CC 型,未见基因突变。CYP1A1 6235 T/C 以 TC 基因型最常见,然而携带突变基因型 CC 患者 EMT 的危险度是纯合野生型的 7.5 倍(95% *CI* 为 1.29 ~ 43.69)。其他基因型的分布无显著差异(*P* > 0.05),见表 3。

表 3 AHR、ARNT、AHRR、CYP1A1、GSTP1、IL-1β 基因多态性在病例组与对照组中分布[*n*(%)]

基因型		病例组	对照组	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
AHR 1661 G/A (rs2066853)	GG	5(20.00)	5(20.00)	Referent	1.00
	GA	12(48.00)	18(72.00)	0.67(0.16 ~ 2.81)	0.58
	AA	8(32.00)	2(8.00)	4.00(0.55 ~ 29.10)	0.17
	GA, AA	20(80.00)	20(80.00)	1.00(0.25 ~ 4.00)	1.00
ARNT 522 G/C (rs2228099)	GG	5(20.00)	8(32.00)	Referent	
	CG	10(40.00)	12(48.00)	2.40(0.61 ~ 9.38)	0.21
	CC	10(40.00)	5(20.00)	3.20(0.68 ~ 15.07)	0.14
	CG, CC	20(80.00)	17(68.00)	0.53(1.15 ~ 1.93)	0.34
AHRR 565 C/G (rs2292596)	CC	5(20.00)	10(40.00)	Referent	
	CG	18(72.00)	15(60.00)	0.37(1.00 ~ 1.45)	0.37
	GG	2(8.00)	0	—	—
	CG, GG	20(80.00)	15(60.00)	0.44(0.02 ~ 9.03)	0.598
CYP1A1 6235 T/C (rs4646903)	TT	8(32.00)	10(40.00)	Referent	
	TC	5(20.00)	13(52.00)	0.48(0.12 ~ 1.93)	0.30
	CC	12(48.00)	2(8.00)	7.50(1.29 ~ 43.69)	0.03
	TC, CC	17(68.00)	15(60.00)	1.41(0.44 ~ 4.52)	0.56
GSTP1 313 A/G (rs1695)	AA	15(60.00)	15(60.00)	Referent	
	AG	8(32.00)	10(40.00)	1.25(0.39 ~ 4.04)	0.71
	GG	2(8.00)	0	—	—
	AG, GG	10(40.00)	10(40.00)	—	—
IL-1β 3953 C/T (rs1143634)	CC	25(100.00)	25(100.00)	—	—

2.3 各基因型在 EMT 发病中的交互作用

CYP1A1 6235 T/C 突变型与 ARNT 522 G/C ($OR = 9.33, 95\% CI: 1.47 \sim 59.48$)、GSTP1313 A/G 突变型($OR = 13.50, 95\% CI: 1.34 \sim 135.98$)存

在协同作用。AHR 1661 G/A 突变型与 AHRR 565 C/G 突变型存在协同作用($OR = 13.50, 95\% CI: 1.34 \sim 159.98$), 其他基因位点未见交互作用。见表 4。

表 4 基因-基因在 EMT 发病中的交互作用

基因型		基因位点		OR(95% CI)
		TT	TC + CC	
CYP1A1 6235 T/C	ARNT 522 G/C CG + CC	10	15	9.33(1.47 ~ 59.48)
	GSTP1 313 A/G AG + GG	10	15	13.50(1.34 ~ 135.98)
AHR 1661 G/A	AHRR 565 C/G CG + GG	GG	GA + AA	13.5(1.34 ~ 159.98)
		5	20	

3 讨 论

二噁英对人体的毒害作用主要是由 AhR 介导。AhR 与二噁英具有高度亲和力,未与二噁英结合的 AhR 位于细胞浆,处于一种非活化状态,与二噁英结合的 AhR 转入细胞核与 ARNT 相互作用而形成转录激活因子,结合到靶基因的 DNA 基序生物异源物质效应元件(XRE),启动靶基因转录,研究较多的靶基因包括细胞色素 P450 基因组、谷胱甘肽 S 转移酶(GSTP)、炎症细胞因子如白介素 1 等。另外, AhR 阻遏蛋白(AhRR)也会被 AhR 激活,竞争性地与 ARNT 结合,作用于靶基因,遏制 AhR-ANRT 对基因的转录^[12]。二噁英和 EMT 的发病的关系可能与这些解毒代谢途径相关基因的多态性有关。

3.1 单个基因多态性与 EMT 的关系

本研究检测了 AhR 介导的信号通路中 6 个基因 6 个位点的单核苷酸多态性的基因型分型。就单个基因而言,只有 1 个基因的单核苷酸多态性位点与 EMT 发病有关联,即携带 CYP1A1-6235 T/C 突变型 CC 基因型患 EMT 的风险增加($OR = 7.50, 95\% CI: 1.29 \sim 43.69$)。CYP1A1 属于细胞色素 P450 酶系(CYP450s),是二噁英重要的 I 相代谢酶,其功能是激活无活性的前致癌物为致癌物。因机体的细胞在复制过程中会发生基因突变,所以可能导致细胞色素 CYP1A1 表现出多态性,对环境毒素的催化特性不同,在机体表现为发生疾病的不同易感性。研究^[13]发现和携带 CYP1A1 MspI 基因型(-/-)的女性相比,携带 CYP1A1 MspI(+/-)和(+/-)的女性有 40% 的风险发生 EMT。此外,国内学者^[14]报道吉林市汉族妇女中 CYP1A1Exon7 的 Ile/Val、Val/Val 基

因型与 EMT 的易感性有关。但也有文献^[15-17]报道了不一样的结果,否认二者之间存在关联性。研究结果的不一致可能与研究人群、基因型、遗传背景、种族差异、样本量以及环境污染暴露程度不同等多个因素有关。本研究人群中未发现其他的单个基因多态性和内异症之间的关系,与部分文献^[15, 18]结果一致。

3.2 联合基因多态性和 EMT 的关系

本研究发现 CYP1A1 6235 T/C 与 ARNT 522G/C,CYP1A1 6235 T/C 与 GSTP1 313 A/G 基因突变型之间的协同作用增加 EMT 的发病风险($OR = 9.33, 95\% CI: 1.47 \sim 59.48; OR = 13.50, 95\% CI: 1.34 \sim 135.98$),比 CYP1A1 6235 T/C 单个基因多态性增加内异症的风险更大($OR = 7.50, 95\% CI: 1.29 \sim 43.69$)。国内学者^[19]报道吉林市汉族妇女 CYP1A1 Exon7 的 Ile/Val、Val/Val 基因型及 GSTM1 空白基因型二者的协同作用与 EMT 的易感性有关。另有学者^[20]报道 CYP1A1 基因 MspI 多态性本身可能与维吾尔族及汉族内异症发病无关,而 CYP1A1/MspI 合并 GSTM1(-/-)基因型可能与维吾尔族内异症发病有关。近期的 1 篇 Meta 分析^[21]也得出类似结论。CYP1A1 和 GSTP1 同属于解毒代谢酶,根据功能分为 I 相代谢酶和 II 相代谢酶。CYP1A1 属于 I 相代谢酶,其主要功能是激活活化环境毒物并结合形成亲电子中间产物,呈现毒性。GSTP1 属于 II 相代谢酶,其主要功能是将 I 相代谢酶活化的毒物解毒,转化为无毒物质排出。因此如果编码 I 和 II 相代谢酶的某个基因位点多态性,可能会造成酶活性的改变,使得毒性物质提前被激活或解毒能力降低,不能转变成无毒物质排出体外,从而使机体对疾病的易感性增加。另外,本研

究发现 AHR1661 G/A 与 AHRR565 C/G 基因突变型间的协同作用与 EMT 的易感性有关。AHRR 的主要作用是拮抗 AhR 介导的信号途径,但基因位点上多态性改变,可能会引起功能异常。在台湾的汉族人群中调查也发现野生型 AhR 和突变型的 AHRR 间协同作用增加近 3 倍的内异症发病风险^[22]。

3.3 基因多态性和基因 mRNA 表达

炎性细胞因子白细胞介素-1β (IL-1β) 与 EMT 的发病有关^[23]。本研究发现 EMT 患者血液中 IL-1β mRNA 的含量明显增高。但 IL-1β 基因 3953 位点 CC 基因型与内异症发病风险无关,本研究结果与其他中国汉族人群的报道^[24-26] 相符。其原因是本研究仅检测 IL-1β 基因上一个位点,而基因上分布多个 SNP,推测可能是基因序列上其他位点的改变调节了 IL-1β 的转录,据报道 IL-1β 表达与 3953 位点多态性之间无相关性^[27-29],需要探索其他功能性位点。本研究中 CYP1A1 基因的多态性与内异症易感性有关,同时也检测出病例组中 CYP1A1mRNA 水平高于对照组。此外,本研究结果表明内异症患者血液中 AhR mRNA 和 GSTP1 mRNA 水平明显增加,但这些基因的多态性仅在与其他基因多态性联合作用时才表现出与疾病易感的相关性。另外,病例组中 ARNT mRNA 水平较在对照组中明显增加,该基因的多态性与疾病无相关性,但其与 CYP1A1 基因多态性突变型基因间的交互作用与疾病的发生风险有关。考虑到基因位点上的改变可能会影响基因的转录,继而出现表达的异常,所以本研究检测基因 SNP 同时检测相应基因的 mRNA,但出现的结果较复杂,对这一现象的解释可能需要离体试验及扩大样本量进一步验证。

参考文献

[1] 李雷,冷金花. 子宫内膜异位症相关生活质量的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(45): 3593-3596.

[2] Smarr M M, Kannan K, Buck Louis G M. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis[J]. Fertil Steril, 2016, 106(4): 959-966.

[3] Porpora M G, Ingelido A M, di Domenico A, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis[J]. Chemosphere, 2006, 63(8): 1361-1367.

[4] De Felip E, Porpora M G, di Domenico A, et al. Dioxin-like compounds and endometriosis: a study on Italian and Belgian women of reproductive age[J]. Toxicol Lett, 2004, 150(2): 203-209.

[5] Hoffman C S, Small C M, Blanck H M, et al. Endometriosis among women exposed to polybrominated biphenyls[J]. Ann Epidemiol, 2007, 17(7): 503-510.

[6] Rier S E, Martin D C, Bowman R E, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin[J]. Fundam Appl Toxicol, 1993, 21(4): 433-441.

[7] 刘娟,任慕兰. 二噁英对小鼠异位子宫内膜中 IL-1β 表达的影响[J]. 中国妇幼保健研究, 2011, 22(2): 162-164.

[8] Wen X, Xiong Y, Qu X L, et al. The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies[J]. Gynecol Endocrinol, 2019: 1-6.

[9] 陈苏,周子寒,阳晓敏,等. 环境内分泌干扰物暴露与子宫内膜异位症[J]. 现代预防医学, 2018, 45(22): 4058-4061.

[10] 沈杨,刘娟,任慕兰,等. 二噁英对小鼠异位子宫内膜影响的分子机制研究[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(5): 608-613.

[11] 曹现岭,孙振高. 子宫内膜异位症的遗传学发病机制研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(1): 67-70, 82.

[12] 庞明沙,过倩萍,伍会健,等. 细胞内 AhR 信号转导通路的机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(13): 2567-2570.

[13] Guo S W. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 124(2): 134-143.

[14] 安晓盼,杨丽萍,刘淑娟,等. CYP1A1 基因多态性与吉林籍汉族女性子宫内膜异位症易感性的研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(14): 2174-2176.

[15] Matsuzaka Y, Kikuti Y Y, Goya K, et al. Lack of an association human dioxin detoxification gene polymorphisms with endometriosis in Japanese women: results of a pilot study[J]. Environ Health Prev Med, 2012, 17(6): 512-517.

[16] Juo S H, Wang T N, Lee J N, et al. CYP17, CYP1A1 and COMT polymorphisms and the risk of adenomyosis and endometriosis in Taiwanese women[J]. Hum Reprod, 2006, 21(6): 1498-1502.

[17] Babu K A, Reddy N G, Deendayal M, et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and their relationship with advanced stages of endometriosis in South Indian women[J]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(3): 167-172.

[18] 王玉凤,宗利丽,赵欣,等. 中国南方妇女 AhR 和 ARNT 基因多态性与子宫内膜异位症的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2011, 28(2): 195-198.

[19] 杨丽萍,安晓盼. 吉林市汉族妇女 GSTM1 基因和 CYP1A1 基因 Exon7 位点多态性与子宫内膜异位症易感性的研究[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(18): 2556-2559.

如果患者平均动脉压过高、衰竭器官数量比较少且急性生理学与慢性健康状况 (APACHE II) 评分较低、血容量基本可维持精确平衡的情况,或者患者年事已高,身体负担极其严重、预后不佳,可优先选择连续性肾脏替代治疗方法,以达到提高生存率,改善预后的目的^[14-15]。

综上所述,连续性肾脏替代疗法能够显著提高重症急性肾衰竭患者的临床治疗效果和存活率,改善肾功能,降低并发症发生率和病死率。

参考文献

[1] 于长青,林洪丽,王可平,等. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰竭的比较[J]. 中国血液净化, 2019, 4(3): 40-43.

[2] 张丽春. 比较连续性肾脏替代治疗(CRRT)与间歇性血液透析治疗(IHD)对重症急性肾衰竭的治疗效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(9): 21-22.

[3] 潘峰,蔡庆莉,李金喜,等. 连续性肾脏替代疗法与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰竭的临床效果对比分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(24): 46-47.

[4] 范孟静. 连续性肾脏替代疗法与间歇性血液透析疗法对于治疗重症急性肾衰竭的临床疗效[J]. 智慧健康, 2018, 4(12): 112-114.

[5] 谢宏杰,陈松. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰竭的效果评价[J]. 中外医学研究, 2018, 16(9): 15-16.

[6] 谭立清. 腹膜透析与连续性肾脏替代疗法治疗脑出血并

急性肾衰竭的疗效比较[J]. 广西医学, 2018, 25(9): 1373-1374.

[7] 李向英. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析对重症急性肾衰竭的疗效比较[J]. 中国医药指南, 2017, 15(36): 165-166.

[8] 张海霞,刘冰. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰竭的效果分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(26): 61-63.

[9] 王星利. 连续性肾脏替代治疗对重症急性肾衰竭患者疗效及肾功能的影响[J]. 中医临床研究, 2017, 9(13): 132-133.

[10] 安凌春,高杨,黄春泉. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰竭的效果研究[J]. 中国当代医药, 2017, 24(13): 60-62.

[11] 周俊. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析对重症急性肾衰竭的临床效果[J]. 临床医学, 2017, 37(4): 58-59.

[12] 刘强,许琳. 连续性肾脏替代疗法与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰竭的临床效果对比[J]. 华西医学, 2017, 32(3): 392-394.

[13] 王芳,马志芳. 连续性肾脏替代疗法治疗急性肾衰竭患者临床疗效的评价[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 27(S1): 29-30.

[14] 董娟,张晓琴. 连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析治疗急性肾衰竭的效果对比[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 1(2): 36-38.

[15] 易亮. 连续性肾脏替代治疗与间隙性血液透析治疗重症急性肾衰竭疗效对比[J]. 吉林医学, 2018, 36(6): 1051-1052.

(上接第 5 面)

[20] 陈志芳,丁岩,林仁勇,等. CYP1A1 MspI 多态性及其合并 GSTM1 基因缺失与子宫内膜异位症的关系[J]. 现代妇产科进展, 2005, 14(4): 285-288.

[21] Fan W, Huang Z Y, Xiao Z, et al. The cytochrome P4501A1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis[J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(10): 1373-1383.

[22] Wu C H, Guo C Y, Yang J G, et al. Polymorphisms of dioxin receptor complex components and detoxification-related genes jointly confer susceptibility to advanced-stage endometriosis in the taiwanese han population[J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67(2): 160-168.

[23] 任伟俏,孙高高,李晶,等. 子宫内膜异位症患者血清 CD38、缩宫素、白介素-1 β 表达情况及相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(7): 1660-1663.

[24] 温洁,邓琳,张信美,等. 白细胞介素-1 家族基因多态性与子宫内膜异位症的相关性研究[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2006, 35(6): 653-657.

[25] 王志红,赵虎,袁博,等. 子宫内膜异位症相关卵巢癌和卵巢子宫内异位症患者血清 CA125 和 Smac 水平比较[J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(1): 18-20.

[26] 杨颖,李华,万红丽. 核酪蛋白激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶底物在子宫内膜异位症相关卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(11): 35-39.

[27] Dominici R, Malferrari G, Mariani C, et al. The Interleukin 1-beta exonic (+3953) polymorphism does not alter in vitro protein secretion[J]. Exp Mol Pathol, 2002, 73(2): 139-141.

[28] 钱欢欢,戴辉华,林明娟,等. 子宫内膜异位症相关恶性肿瘤的研究进展[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2019, 39(3): 442-447.

[29] 汤桑桑,沈源明,万小云. 子宫内膜异位症相关卵巢癌发生机制的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 788-791.