

慢性阻塞性肺疾病遗传易感性研究进展

王梦莹 刘冬静 黄辉 吴涛 曹卫华 李立明

100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

通信作者:吴涛, Email:twu@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.12.023

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性非传染性疾病,以不完全可逆的气流受限呈进行性发展为特征。COPD 患病率和死亡率均较高,造成的疾病负担严重。COPD 存在个体易感性,遗传因素在 COPD 的发生中发挥重要作用,但大部分遗传因素与 COPD 之间的关联存在不一致性。本文对 COPD 遗传易感因素的研究进展进行综述。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;遗传易感因素

A review on the genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease Wang Mengying, Liu Dongjing, Huang Hui, Wu Tao, Cao Weihua, Li Liming
Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wu Tao, Email: twu@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) refers to a common complex disease characterized by progressive and incomplete reversible airflow limitation. COPD is one of the leading causes on morbidity and mortality in China. Genetic risk factors play important roles on the occurrence of COPD. However, the genetic risk factors of COPD remain unknown, to some extent. The aim of this review is to provide a comprehensive overview on literature concerning the most promising findings related to genetic risk factors of COPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Genetic risk factors

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以不完全可逆的气流受限呈进行性发展为特征的疾病,并且这种气流受限和有害气体或颗粒物导致的肺部炎症反应有关^[1]。COPD 由于患病率和死亡率较高,造成的疾病负担严重,已成为全世界范围内的主要公共卫生问题之一。《全球疾病负担研究》公布,到 2020 年,COPD 将位于世界疾病负担的第五位^[2]。全世界 30 岁以上人群中,COPD 的患病率从 1990 年的 10.7% 上升到 2010 年的 11.7%^[3]。美国 COPD 导致的死亡在全死因顺位中居于第三位^[4]。在中国,COPD 在慢性病中同样占有重要地位,严重危害人民的身心健康,40 岁以上中国人群 COPD 的患病率为 8.2%^[5]。COPD 可以根据表现型和严重程度分为不同的亚型,如根据肺功能情况,COPD 可以分为轻度、中度、重度以及极重度,COPD 的病因研究常与肺功能、慢性支气管炎和肺气肿等表型联系起来^[1,6]。

吸烟是 COPD 的主要环境危险因素,与不吸烟者相比,吸烟者 COPD 的患病风险较高,且更加容易出现肺功能异常^[7-8]。此外,被动吸烟也会导致 COPD,且随着暴露量的增加,患病风险逐渐增大^[9]。职业暴露也是 COPD 的环境危险因素之一,职业性暴露于气体、灰尘和蒸汽等都会导致 COPD 患病风险增加,这可能与工作环境中的有毒有害物质

导致的气道高反应性有关^[10-11]。

除环境危险因素外,遗传因素也影响其发病风险。COPD 存在家族聚集性,COPD 患者亲属与非 COPD 对照亲属相比有较高的复发风险比^[12]。双生子研究表明,COPD 具有较高的遗传度^[13]。此外,在暴露于相同环境的人群中,只有小部分人会患 COPD^[14]。这些都提示 COPD 存在个体易感性,遗传因素在 COPD 的发生中发挥重要作用。

目前已经有大量针对 COPD 的候选基因关联研究、全基因组关联研究(GWAS),后 GWAS 时代外显子测序、标准基因集合关联等新的研究方法也被用于 COPD 遗传易感因素的探索。本文将对这一问题进行综述。

一、候选基因关联研究

炎症、氧化应激-抗氧化应激和蛋白酶-抗蛋白酶等通路在 COPD 的发生过程中发挥重要作用。COPD 的候选基因关联研究主要针对这些通路相关基因展开。

1. 炎症相关基因:肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, *TNF*),可编码促进炎症细胞因子,参与细胞分化、凋亡等一系列生物过程。动物实验研究发现,*TNF* 基因多态性和肺部炎症以及肺气肿有关^[15]。Gingo 等^[16]研究发现 *TNF* 单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNP)-308G/A 会增加高加索人群 COPD 的易感性。胡国平等^[17]通过 Meta 分析

未发现高加索人群中 *TNF*-308G/A 和 COPD 发病风险存在关联,而在亚洲人群中发现了显著关联。

转化生长因子 B1 (Transforming growth factor-beta1, *TGFBI*), 位于 19q13.1 上, 可以编码多种细胞因子。Su 等^[18] 在中国人群中发现 *TGFBI* 基因多态性和 COPD 存在显著关联, Zhang 等^[19] 对 *TGFBI* 相关研究进行了 Meta 分析, 发现高加索人群中 *TGFBI* 基因和 COPD 相关。此外, 多项研究发现 *TGFBI* 基因多态性和肺气肿以及肺功能下降有关^[20-21]。

维生素 D 结合蛋白 (Vitamin D-binding protein, VDBP): 由 *GC* 基因编码, 在肺部慢性炎症中发挥重要作用。研究发现 *GC1F* 基因可以增加亚洲人群 COPD 的患病风险, 但在高加索人群中可能具有保护作用^[22-23]。

2. 氧化应激-抗氧化应激相关基因: 谷胱甘肽 S 转移酶 (Glutathione S-transferases, GSTs): 是一种重要的 II 相生物转化酶, 可以促进谷胱甘肽和亲电子物质结合从而保护机体免受氧化应激的损害^[24]。GST 有多种亚型, 其中已有多项针对 *mu*(*GSTM*), *pi*(*GSTP*) 和 *theta*(*GSTT*) 亚型基因与 COPD 发病风险的关联研究。多项研究发现 *GSTP1* 和 *GSTM1* 基因多态性和 COPD 的发生存在关联^[25]。*GSTT1* 单独作用不会增加 COPD 的患病风险, 但 *GSTM1* 和 *GSTT1* 联合空白基因型会增加亚洲人群 COPD 的发病风险^[26-27]。此外, *GSTM1*, *GSTP1* 在 COPD 患者氧化还原平衡方面发挥重要作用, 不仅和 COPD 的发生有关, 而且和肺气肿和肺功能下降有关^[28]。

微粒体环氧化物酶 (Microsomal epoxide hydrolase, EPHX1): 位于 1 号染色体上, 是一种重要的生物转化酶, 可以清除体内的环氧化物, 在抗氧化方面发挥重要作用。EPHX1 是影响 COPD 发生过程的重要候选基因之一, 存在高度多态性。EPHX1 基因可以影响 COPD 患者体内的氧化还原平衡过程, 和 COPD 的发生存在关联^[29-30]。EPHX1 113 基因多态性和 EPHX1 139 基因多态性可以增加亚洲人群 COPD 易感性^[31]。此外, Budhi 等^[32] 研究发现 EPHX1 基因多态性和日本人群肺气肿有关。

3. 蛋白酶和抗蛋白酶基因相关基因: 丝氨酸蛋白酶抑制剂家族基因 1 (Serpine family A member 1, *SERPINA1*) 位于 14q32.1 染色体上, 主要功能是编码 α -1 抗胰蛋白酶。 α -1 抗胰蛋白酶的主要作用是保护肺部纤维结缔组织, 防止中性粒细胞弹性蛋白酶对肺部的破坏。 α -1 抗胰蛋白酶缺乏可导致 COPD 的发生。已有多项研究证明 *SERPINA1* 基因多态性是 COPD 的遗传易感因素^[33-36]。

基质金属蛋白酶 12 (matrix metalloproteinase, MMP12): 属于 MMPs 家族中的一员, 能降解细胞外基质中的蛋白质, 参与组织重塑和修复。Hunninghake 等^[37] 研究发现 *MMP12* 基因多态性 (rs2276109) 会降低吸烟者 COPD 的易感性。Haq 等^[38] 在欧洲人群中进行了一项病例对照研究, 发现 *MMP12* 单体型和 COPD 的严重程度有关。

二、全基因组关联研究

候选基因研究时代, 虽然有很多基因被证实与 COPD 或其表型有关, 但由于样本量有限、疾病表型定义不明和不同

种族之间的异质性等原因, 使得研究结果难以在其他研究中得到重复。为了改善候选基因关联研究的局限性, 自 2009 年以来, 不少研究者采用大样本的 GWAS 研究探索 COPD 的易感基因。有关 COPD 的 GWAS 主要结果见表 1。

1. 候选区域 15q25: 包括多个和 COPD 易感性有关的基因。CHRNA3/5 和 IREB2 是该区域重要的候选基因, 研究者将 GWAS 研究结果与表达数量性状基因座的研究结果结合起来分析, 发现染色体 15q25 区域的 SNPs 和血液以及唾液组织中 CHRNA3 和 IREB2 的表达有关^[39]。CHRNA3/5 和 IREB2 基因与 COPD 之间的关联已经在多个种族的人群中得到证实。Pillai 等^[40] 在 2009 年利用 Norway 队列中的 823 例病例和 810 名对照开展 COPD 领域的第一个 GWAS 研究, 发现了 CHRNA3/5 基因多态性与 COPD 存在关联 rs8034191 ($P=1.48 \times 10^{-10}$), 并在 ICGN、NETT-NAS 和 ECOCOPD 队列人群中证实了这一结果。Cho 等^[41-42] 先后在 2010 年和 2012 年通过在美洲和欧洲地区人群中进行大样本的 GWAS 研究, 再次发现 CHRNA3/5 和 IREB2 基因与 COPD 之间的关联。Cho 等^[43] 在 2014 年通过合并分析来自 COPDGene、ECLIPSE、NETT-NAS、GenKOLS 和 ICGN 等多个队列的 GWAS 数据, 证实 CHRNA3 基因多态性和 COPD 之间的关联, 且这种关联在重度 COPD 中更加显著。此外, Wilk 等^[44] 针对 GWAS 开展 Meta 分析研究发现 CHRNA3/5 基因多态性和肺部气流受限有关。CHRNA3/5 是尼古丁胆碱能受体的亚单位, 胆碱能受体存在于支气管上皮细胞和气道炎症反应细胞, 该受体对尼古丁比较敏感, 当气道受到慢性烟草刺激时, 受体的表达会上调, 可能影响 COPD 的易感性^[45]。IREB2 在肺组织高度表达, 主要作用是维持细胞的铁代谢平衡^[46], 其影响 COPD 发生的具体机制还有待进一步研究。

2. 候选区域 4q31: 多项 GWAS 研究发现, 染色体 4q31 区域的 HHIP 基因附近存在多个和 COPD 有关的位点, 并在多个人群中得到验证。Pillai 等^[40] 在 2009 年首次通过 GWAS 研究, 发现 HHIP 的 rs1828591 ($P=1.47 \times 10^{-7}$) 和 rs13118928 ($P=1.67 \times 10^{-7}$) 与 COPD 存在关联。HHIP 基因多态性和 COPD 之间的关联在多个 GWAS 研究中得到证实, 并且研究者发现这种关联与中到重度 COPD 相比, 在重度 COPD 中更加显著^[41-43]。Lao 等^[47] 通过动物实验研究发现, HHIP 基因单倍体缺陷会加速吸烟诱导的气道扩张, 继而引起肺气肿的发生。此外, Wilk 等^[48] 研究发现 HHIP 基因多态性还和肺功能有关。HHIP 蛋白所在的信号通路在肺部形态形成以及损伤反应中发挥重要作用, HHIP 基因多态性可能通过改变 HHIP 蛋白在肺组织的表达, 从而影响 COPD 的发生^[49]。

3. 候选区域 4q22: 2010 年 Cho 等^[41] 针对 4 个 GWAS 开展 Meta 研究, 首次发现 4q22 染色体上 FAM13A 基因多态性和 COPD 的发生存在关联 rs7671167 ($P=8.6 \times 10^{-8}$), 并在 COPDGene、ECOCOPD、ICGNS 3 个队列人群中得到验证。Cho 等^[42] 在 2012 年再次发现 FAM13A 的 rs7671167 和 COPD 之间的关联。2014 年 Cho 等^[43] 在欧洲和美洲人群中纳入 6 633 例中到重度 COPD 病例和 5 704 名对照, 利用 GWAS 分

表 1 COPD 全基因组关联研究的设计与结果

文献	年份	纳入研究 ^a	研究类型	样本量	研究地点	区域	基因	主要 SNPs ^e	效应等位基因	OR 值(95%CI)	P 值	
[40]	2009	Norway	病例对照	823/810 ^b	欧洲	15q25	<i>CHRNA3</i>	rs8034191	C	-	1.48 × 10 ⁻¹⁰	
			ICGN	家系研究				606/1 285 ^c	美洲	<i>CHRNA5</i>	rs1051730	T
		NETT-NAS	病例对照	389/472 ^b	4q31	<i>HHIP</i>	rs1828591	A	-	1.47 × 10 ⁻⁷		
			ECOCOPD	家系研究			127/822 ^d	rs13118928	A	-	1.67 × 10 ⁻⁷	
[41]	2010	Norway	病例对照	838/791 ^b	欧洲	4q22	<i>FAM13A</i>	rs7671167	C	0.76(0.68 ~ 0.84)	8.60 × 10 ⁻⁸	
			NETT-NAS	病例对照				366/414 ^b	美洲	15q25	<i>CHRNA3</i>	rs1903003
		ECLIPSE	病例对照	1 736/175 ^b	rs1062980	C	0.76(0.70 ~ 0.86)	4.81 × 10 ⁻⁷				
		COPDGene	病例对照	502/504 ^b	<i>CHRNA5</i>	rs1828591	G	0.77(0.70 ~ 0.86)				8.38 × 10 ⁻⁷
		ICGN	家系研究	983/1 876 ^c								
		ECOCOPD	家系研究	127/822 ^d	rs13118928	A	0.77(0.70 ~ 0.86)	8.38 × 10 ⁻⁷				
[42]	2012	ECLIPSE	病例对照	1 764/178 ^b	欧洲	19q13	<i>RAB4B</i>	rs7937	C	0.73(0.63 ~ 0.83)	2.88 × 10 ⁻⁹	
			NETT-NAS	病例对照				373/435 ^b	美洲	<i>EGLN2</i>	rs2604894	A
		GenKOLS	病例对照	863/808 ^b	14q32	<i>RIN3</i>	rs754388	C	1.28(1.18 ~ 1.39)	5.25 × 10 ⁻⁹		
			COPDGene	病例对照			499/501 ^b	11q22 ^f	<i>MMP12</i>	rs626750	G	1.36(1.23 ~ 1.51)
		ICGN	家系研究	983 / 1 876 ^c	4q22	<i>FAM13A</i>	rs1964516			C	0.73(0.66 ~ 0.81)	1.88 × 10 ⁻⁹
							rs7671167	C	0.73(0.66 ~ 0.81)	2.22 × 10 ⁻⁹		
							rs11858836	A	1.29(1.13 ~ 1.47)	1.35 × 10 ⁻⁶		
							rs13180	C	0.78(0.70 ~ 0.86)	2.02 × 10 ⁻⁶		
[43]	2014	COPDGene	病例对照	3 633/4 283 ^b	欧洲	15q25	<i>CHRNA3</i>	rs12914385	T	1.28(1.20 ~ 1.36)	6.38 × 10 ⁻¹⁴	
			ECLIPSE	病例对照				1 764/178 ^b	美洲	<i>FAM13A</i>	rs4416442	C
		NETT-NAS	病例对照	373/435 ^b	4q31	<i>HHIP</i>	rs13141641	T	1.27(1.19 ~ 1.36)	1.57 × 10 ⁻¹²		
			GenKOLS	病例对照			863/808 ^b	11q22 ^f	<i>TGFB2</i>	rs4846480	A	1.26(1.16 ~ 1.37)
		ICGN	家系研究	983 / 1 876 ^c	17q	<i>PDE4D</i>	rs16878037	T	112.6(16.3 ~ 777.8)	1.66 × 10 ⁻⁶		
							病例对照	173/171 ^b				

注：^a研究人群用于该研究的验证，^b病例/对照，^c先证者/同胞，^d先证者/亲属，^e单核苷酸多态性，^f对照与前几个位点相同，病例为 3 497 例重度 COPD 患者。GenKOLS: Bergen, Norway COPD Cohort; NETT-NAS: Normative Aging Study and National Emphysema Treatment Trial; ECLIPSE: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints; ECOCOPD: Boston Early-Onset COPD Study; COPDGene: COPDGene study; ICGN: International COPD Genetics Network study

析发现 *FAM13A* 的 rs4416442 和 COPD 之间存在关联,并用多个样本的 Meta 分析进行了验证。Guo 等^[50]在中国汉族人群独立样本中证实了 *FAM13A* 和 COPD 之间的关联。Kim 等^[51]研究发现 *FAM13A* 基因突变会影响肺部 *FAM13A* 的表达,可作为 *FAM13A* 表达的调控原件。已经有研究证实 AKT 和 COPD 的发生有关^[52],最新一项研究发现,AKT 可以调节 *FAM13A* 的磷酸化,继而导致 *FAM13A* 细胞质的封存,这可能是 *FAM13A* 影响 COPD 发生的原因^[53]。

4. GWAS 研究发现的其他候选基因:Cho 等^[42]在 2012 年通过 ECLIPSE、NETT-NAS、GenKOLS 和 COPDGene 4 个人群 GWAS 研究的 Meta 分析,发现 19q13 染色体区域 rs7937 ($P=2.88 \times 10^{-9}$)和 COPD 存在全基因组水平的关联。19q13 区域主要包括 *RAB4B*、*GLN2*、*MIA* 和 *CYP2A6* 基因。Cho 等^[43]在 3 497 重度 COPD 患者和 5 704 名对照中进行 GWAS 研究发现 11q22 染色体区域 *MMP12* 基因 ($P=2.6 \times 10^{-9}$)和 1q41 染色体区域的 *TGFB2* 基因 ($P=8.3 \times 10^{-9}$)和 COPD 存在关联,这两个基因与 COPD 之间的关联在候选基因时代已被多个研究所证实。此外,该研究还在 6 633 例中到重度 COPD

病例和 5 704 名对照中开展 GWAS 研究,发现 *RIN3* 基因和 COPD 之间存在关联 rs754388 ($P=5.25 \times 10^{-9}$),*RIN3* 是新发现的基因位点,其与 COPD 之间的关联还需要进一步的探索。Yoon 等^[54]在韩国人群中纳入 102 例病例和 544 名对照进行 GWAS 研究,发现 17q 染色体的 *PDE4D* 基因和 COPD 存在关联,并在韩国人群成功验证。

三、COPD 遗传易感因素研究展望

1. 不同亚型的研究:模糊的亚型定义是 COPD 候选基因研究结果不一致的主要原因之一,针对 COPD 的亚型和严重程度进行更细化的分类,以降低研究结果的异质性,更好地对致病基因进行定位。

2. 新研究方法的应用:后 GWAS 时代,许多新的研究方法被用于 COPD 遗传易感性研究。外显子测序(阵列)是研究疾病罕见突变位点的重要方法。Hobbs 等^[55]在 2016 年通过外显子阵列研究发现 *IL27* 的一个新突变位点和 COPD 存在关联。Qiao 等^[56]利用家系研究设计结合外显子测序方法探索重度 COPD 的罕见致病位点。基因集合分析和 GWAS 网络分析的发展提供了识别人类表型分子过程的新方法,更

加有利于GWAS结果的解释和分析。McDonald等^[57]在基因集合分析的基础上将标准基因集合关联研究用于COPD分子网络的探索 and 传统通路分析,发现了一些可能影响COPD易感性的新位点。全基因组测序、外显子测序和标准基因集合关联等方法将在未来COPD致病基因探索方面发挥重要作用。

3. 致病机制的探索:COPD遗传易感因素研究不仅要在统计学意义上发现疾病的易感基因,更需要从生物学机制上解释基因多态性影响疾病发生的过程。未来的研究需要通过动物实验等基础研究进一步探索基因突变影响COPD发生的生物学机制,并利用人群模型进行验证。

综上所述,目前仅发现少数有关联的COPD候选基因,更多的遗传易感因素还需进一步的探索。在候选基因研究和GWAS研究的基础上,利用新的研究方法和策略探索COPD的致病位点,并对已发现的证据比较充分的候选基因进行生物学机制的验证是未来的工作重点和方向。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future Trends [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
- [2] Lopez AD, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990–2020 [J]. *Nat Med*, 1998, 4(11): 1241–1243. DOI: 10.1038/3218.
- [3] Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2015, 5(2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
- [4] Miniño AM, Murphy SL, Xu J, et al. Deaths: final data for 2008 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2011, 59(10): 1–126.
- [5] Zhong NS, Wang C, Yao WZ, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (8): 753–760. DOI: 10.1164/rccm.200612-1749OC.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8–17.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, Branch of Chinese Medical Association of Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines (Revised Edition 2007) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2007, 30(1): 8–17.
- [7] Wang BY, Xiao D, Wang C. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population: a meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(2): 165–175. DOI: 10.1111/crj.12118.
- [8] Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population [J]. *Thorax*, 2006, 61(11): 935–939. DOI: 10.1136/thx.2006.062802.
- [9] Fischer F, Kraemer A. Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke [J]. *BMC Public Health*, 2015, 15: 1202. DOI: 10.1186/s12889-015-2489-4.
- [10] Eisner MD, Balmes J, Katz PP, et al. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Environ Health*, 2005, 4 (1): 7. DOI: 10.1186/1476-069X-4-7.
- [11] Hagstad S, Backman H, Bjerg A, et al. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden—Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor [J]. *Respir Med*, 2015, 109 (11): 1439–1445. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.012.
- [12] Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Family aggregation of pulmonary function measurements [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1984, 129(1): 8–11. DOI: 10.1164/arrd.1984.129.1.8.
- [13] Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, et al. Genetic influences on chronic obstructive pulmonary disease—a twin study [J]. *Respir Med*, 2010, 104 (12): 1890–1895. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.004.
- [14] Bossé Y. Updates on the COPD gene list [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 607–631. DOI: 10.2147/COPD.S35294.
- [15] Lundblad LKA, Thompson-Figueroa J, Leclair T, et al. Tumor necrosis factor- α overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(12): 1363–1370. DOI: 10.1164/rccm.200410-1349OC.
- [16] Gingo MR, Silveira LJ, Miller YE, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(5): 1005–1012. DOI: 10.1183/09031936.00100307.
- [17] 胡国平, 彭公永, 胡锦兴, 等. 肿瘤坏死因子 α -308基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的荟萃分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(8): 588–594. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2007.08.007.
Hu GP, Peng GY, Hu JX, et al. Association of tumor necrosis factor alpha 308 G/A gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2007, 30 (8): 588–594. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2007.08.007.
- [18] Su ZG, Wen FQ, Feng YL, et al. Transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26 (6): 714–720. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1973.tb05507.x.
- [19] Zhang L, Chang WW, Ding H, et al. Transforming growth factor- β 1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15 (10): 1301–1307. DOI: 10.5588/ijtld.10.0295.
- [20] Ito M, Hanaoka M, Droma Y, et al. The association of transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms with the emphysema phenotype of COPD in Japanese [J]. *Intern Med*, 2008, 47 (15): 1387–1394. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1116.
- [21] Yucesoy B, Kurzius-Spencer M, Johnson VJ, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with rate of decline in lung function [J]. *J Occup Environ Med*, 2008, 50(6): 642–648. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31816515e1.
- [22] Xiao M, Wang T, Zhu T, et al. Dual role of vitamin D-binding protein 1F allele in chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 3534–3540. DOI: 10.4238/2015.April.17.1.
- [23] Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, et al. Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *Respirology*, 2015, 20 (2): 219–225. DOI: 10.1111/resp.12448.
- [24] Hu G, Yao W, Zhou Y, et al. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(12): 1474–1481.
- [25] Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3): 526–534. DOI: 10.1093/hmg/ddp519.

- [26] Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, et al. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(7): 618–631. DOI: 10.1164/rccm.200905-0722OC.
- [27] Xue H, Su J, Sun K, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphism and COPD risk in smokers: an updated analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 5033–5042. DOI: 10.1007/s11033-011-1300-6.
- [28] Lakhdar R, Denden S, Knani J, et al. Combined analysis of *EPHX1*, *GSTP1*, *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphisms in relation to chronic obstructive pulmonary disease risk and lung function impairment [J]. *Dis Markers*, 2011, 30(5): 253–263. DOI: 10.3233/DMA-2011-0782.
- [29] Cheng SL, Yu CJ, Chen CJ, et al. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 818–824. DOI: 10.1183/09031936.04.00104904.
- [30] Lakhdar R, Denden S, Mouhamed MH, et al. Correlation of *EPHX1*, *GSTP1*, *GSTM1*, and *GSTT1* genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(4): 195–204. DOI: 10.3109/01902148.2010.535093.
- [31] Hu GP, Shi Z, Hu JX, et al. Association between polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase and COPD: results from meta-analyses [J]. *Respirology*, 2008, 13(6): 837–850. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01356.x.
- [32] Budhi A, Hiyama K, Isobe T, et al. Genetic susceptibility for emphysematous changes of the lung in Japanese [J]. *Int J Mol Med*, 2003, 11(3): 321–329. DOI: 10.3892/ijmm.11.3.321.
- [33] Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(26): 2749–2757. DOI: 10.1056/NEJMc0900449.
- [34] Hersh CP, Dahl M, Ly NP, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in α_1 -antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis [J]. *Thorax*, 2004, 59(10): 843–849. DOI: 10.1136/thx.2004.022541.
- [35] Dahl M, Hersh CP, Ly NP, et al. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a Meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(1): 67–76. DOI: 10.1183/09031936.05.00135704.
- [36] Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency [J]. *Lancet*, 1985, 325(8421): 152–154. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)91916-6.
- [37] Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. *MMP12*, lung function, and COPD in high-risk populations [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(27): 2599–2608. DOI: 10.1056/NEJMoa0904006.
- [38] Haq I, Chappell S, Johnson SR, et al. Association of *MMP-12* polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of *MMPs-1, 9* and *12* in a European population [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 7. DOI: 10.1186/1471-2350-11-7.
- [39] Castaldi PJ, Cho MH, Zhou XB, et al. Genetic control of gene expression at novel and established chronic obstructive pulmonary disease loci [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(4): 1200–1210. DOI: 10.1093/hmg/ddu525.
- [40] Pillai SG, Ge DL, Zhu GH, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000421. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000421.
- [41] Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in *FAM13A* are associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(3): 200–202. DOI: 10.1038/ng.535.
- [42] Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13 [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(4): 947–957. DOI: 10.1093/hmg/ddr524.
- [43] Cho MH, McDonald ML, Zhou XB, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 214–225. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70002-5.
- [44] Wilk JB, Shrine NRG, Loefer LR, et al. Genome-wide association studies identify *CHRNA5/3* and *HTR4* in the development of airflow obstruction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(7): 622–632. DOI: 10.1164/rccm.201202-0366OC.
- [45] Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(1): 2249–2255. DOI: 10.2147/COPD.S80227.
- [46] Zumbrennen-Bullough KB, Becker L, Garrett L, et al. Abnormal brain iron metabolism in *Irp2* deficient mice is associated with mild neurological and behavioral impairments [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98072. DOI: 10.1371/journal.pone.0098072.
- [47] Lao TT, Glass K, Qiu WL, et al. Haploinsufficiency of Hedgehog interacting protein causes increased emphysema induced by cigarette smoke through network rewiring [J]. *Genome Med*, 2015, 7(1): 12. DOI: 10.1186/s13073-015-0137-3.
- [48] Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000429. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000429.
- [49] Chuang PT, Kawcak T, McMahon AP. Feedback control of mammalian Hedgehog signaling by the Hedgehog-binding protein, *Hip1*, modulates *Fgf* signaling during branching morphogenesis of the lung [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(3): 342–347. DOI: 10.1101/gad.1026303.
- [50] Guo Y, Lin H, Gao K, et al. Genetic analysis of *IREB2*, *FAM13A* and *XRCC5* variants in Chinese Han patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(2): 284–287. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.042.
- [51] Kim WJ, Lim MN, Hong Y, et al. Association of lung function genes with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lung*, 2014, 192(4): 473–480. DOI: 10.1007/s00408-014-9579-4.
- [52] Bozinovski S, Vlahos R, Hansen M, et al. Akt in the pathogenesis of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1(1): 31–38.
- [53] Jin ZG, Chung JW, Mei WY, et al. Regulation of nuclear-cytoplasmic shuttling and function of Family with sequence similarity 13, member A (*Fam13a*), by B56-containing PP2As and Akt [J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(6): 1160–1173. DOI: 10.1091/mbc.E14-08-1276.
- [54] Yoon HK, Hu HJ, Rhee CK, et al. Polymorphisms in *PDE4D* are associated with a risk of COPD in non-emphysematous Koreans [J]. *COPD*, 2014, 11(6): 652–658. DOI: 10.3109/15412555.2014.898045.
- [55] Hobbs BD, Parker MM, Chen H, et al. Exome array analysis identifies a common variant in *IL27* associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(1): 48–57. DOI: 10.1164/rccm.201510-2053OC.
- [56] Qiao DD, Lange C, Beaty TH, et al. Exome sequencing analysis in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12): 1353–1363. DOI: 10.1164/rccm.201506-1223OC.
- [57] McDonald ML, Mattheisen M, Cho MH, et al. Beyond GWAS in COPD: probing the landscape between gene-set associations, genome-wide associations and protein-protein interaction networks [J]. *Hum Hered*, 2014, 78(3/4): 131–139. DOI: 10.1159/000365589.

(收稿日期:2016-07-12)

(本文编辑:王岚)