

文章编号 1006-8147(2022)06-0663-04

论著

HDAC1、MAPK 水平与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者糖皮质激素抵抗的关系

刘春苗,牛春生,杨强

(天津医科大学宝坻临床学院,天津市宝坻区人民医院耳鼻喉科,天津 301800)

摘要 目的:探讨组蛋白去乙酰化酶1(HDAC1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)水平与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者糖皮质激素(GC)抵抗的关系。方法:选取2018年10月—2020年10月收治的CRSwNP患者60例,根据患者是否存在GC抵抗分为GC抵抗组($n=22$)和GC敏感组($n=38$)。测定两组GC治疗前、后HDAC1 mRNA及细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)、c-Jun N末端蛋白激酶(JNK)、p38MAPK mRNA水平。利用受试者工作特征(ROC)曲线分析HDAC1、p38MAPK、ERK、JNK对CRSwNP患者GC抵抗发生的预测价值。将有差异的单因素纳入Logistic模型,行量化赋值,明确CRSwNP患者GC抵抗发生的危险因素。结果:治疗后,GC抵抗组HDAC1 mRNA表达量显著低于GC敏感组,p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA表达量显著高于GC敏感组($t=18.425, 19.213, 18.721, 19.694$,均 $P<0.05$)。经ROC曲线分析,HDAC1 mRNA、p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA预测CRSwNP患者GC抵抗发生的曲线下面积分别为0.715(95%CI:0.570~0.860)、0.917(95%CI:0.849~0.985)、0.863(95%CI:0.754~0.971)、0.885(95%CI:0.795~0.973),均 $P<0.05$ 。经多因素Logistic回归分析证实,HDAC1 mRNA <0.660 (OR=1.386,95%CI:1.216~1.580)、p38MAPK mRNA ≥ 0.428 (OR=1.647,95%CI:1.342~2.021)、ERK mRNA ≥ 0.571 (OR=1.627,95%CI:1.234~2.145)、JNK mRNA ≥ 0.510 (OR=1.897,95%CI:1.342~2.682)是CRSwNP患者GC抵抗发生的危险因素。结论:HDAC1、MAPK水平与CRSwNP患者GC抵抗密切相关。

关键词 组蛋白去乙酰化酶1;丝裂原活化蛋白激酶;慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉;糖皮质激素

中图分类号 R363.2

文献标志码 A

Relationship between HDAC1,MAPK levels and glucocorticoid resistance in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps

LIU Chun-miao, NIU Chun-sheng, YANG Qiang

(Baodi Clinical College, Tianjin Medical University, Department of Otolaryngology, Tianjin Baodi Hospital, Tianjin 301800, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between histone deacetylase 1 (HDAC1) and mitogen activated protein kinase (MAPK) levels and glucocorticoid (GC) resistance in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods:** A total of 60 patients with CRSwNP in our hospital from October 2018 to October 2020 were selected and divided into GC resistance group ($n=22$) and GC sensitive group ($n=38$) according to whether the patients had GC resistance. HDAC1 mRNA, extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) mRNA, C-Jun N-terminal protein kinase (JNK) mRNA and p38MAPK mRNA levels in both groups were determined before and after GC treatment. ROC curve was used to analyze the predictive value of HDAC1 mRNA, p38MAPK mRNA, ERK mRNA and JNK mRNA on GC resistance in patients with CRSwNP. The single factor with difference was included in the Logistic model and quantitative assignment was performed to clarify the risk factors for GC resistance in patients with CRSwNP. **Results:** The expression of HDAC1 mRNA in GC resistant group was significantly lower than that in GC sensitive group, and the expression of p38MAPK mRNA, ERK mRNA and JNK mRNA were significantly higher than that in GC sensitive group ($t=18.425, 19.213, 18.721, 19.694$, all $P<0.05$). By ROC curve analysis, the areas under the curve of HDAC1 mRNA, p38MAPK mRNA, ERK mRNA and JNK mRNA predicting the occurrence of GC resistance in patients with CRSwNP were 0.715 (95%CI:0.570-0.860), 0.917 (95%CI:0.849-0.985), 0.863 (95%CI:0.754-0.971) and 0.885 (95%CI:0.795-0.973), respectively ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that HDAC1 mRNA <0.660 (OR=1.386, 95%CI:1.216-1.580), p38MAPK mRNA ≥ 0.428 (OR=1.647, 95%CI:1.342-2.021), ERK mRNA ≥ 0.571 (OR=1.627, 95%CI:1.234-2.145), JNK mRNA ≥ 0.510 (OR=1.897, 95%CI:1.342-2.682) were the risk factors for GC resistance in patients with CRSwNP. **Conclusion:** HDAC1 and MAPK levels are closely related to GC resistance in patients with CRSwNP.

Key words histone deacetylase 1; mitogen activated protein kinase; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; glucocorticoid

慢性鼻-鼻窦炎(CRS)是一种发生于鼻腔及鼻

窦黏膜的慢性炎症疾病,慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)是CRS较为严重的一种,可引发严重的头痛、流涕、嗅觉丧失、鼻塞等症状,对患者生活质

作者简介 刘春苗(1988-),女,主治医师,硕士,研究方向:耳鼻喉头颈外科;通信作者:杨强, E-mail: tjairan@sina.com。

量和身体健康具有较大影响^[1]。糖皮质激素(GC)是临床治疗 CRSwNP 的首选抗炎药物,对改善患者临床症状疗效较好,但部分患者对 GC 治疗不敏感,临床称之为 GC 抵抗,GC 抵抗的发生会直接影响 GC 的治疗效果,因此,了解影响 GC 抵抗发生的危险因素具有重要临床意义^[2-3]。组蛋白去乙酰化酶(HDACs)属于去乙酰化酶超家族,组蛋白去乙酰化酶 1(HDAC1)是 HDACs 中研究较多的一种,其水平的高低可反映组蛋白乙酰转移酶(HAT)和 HDAC 的动态平衡,HDACs 主要分布于细胞核中,参与机体炎症,可通过调节核因子(NF)- κ B 信号通路、Toll 样受体 4 (TLR4)-MyD88 信号通路发挥抗炎作用,其中组蛋白修饰是重要组成成分,组蛋白乙酰化/去乙酰化与基因活化密切相关^[4]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)、c-Jun N 末端蛋白激酶(JNK)、p38MAPK 3 个亚型,其信号通路主要存在于细胞内,可将细胞外的刺激信号转导至细胞核,参与细胞炎症、增殖、转化、分化及凋亡等多种生物学反应^[5]。段甦等^[6]通过 RT-PCR 及免疫组化染色检查发现 HDAC1 mRNA 及蛋白表达在鼻窦炎症鼻息肉患者鼻息肉中表达上调。同时王彤等^[7]对单纯 CRS 及 CRSwNP 患者 MAPK 信号通路进行检测,显示 MAPK 通路对鼻黏膜上皮细胞增殖作用在 CRS 中减弱。近年来有研究指出,HDAC1 和 MAPK 在临床中存在一定相关性^[8],因此笔者探讨 HDAC1、MAPK 信号传导通路中 ERK、JNK、p38MAPK 水平在预测 CRSwNP 患者 GC 抵抗中的价值。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月收治的 CRSwNP 患者 60 例,根据患者是否存在 GC 抵抗分为 GC 抵抗组($n=22$)和 GC 敏感组($n=38$),其中 GC 抵抗组男 12 例,女 10 例;年龄 25~69 岁,平均年龄(38.45 ± 2.31)岁;体重指数(BMI)为 19~26 kg/m²,平均 BMI (23.56 ± 2.10)kg/m²;GC 敏感组男 21 例,女 17 例;年龄 25~68 岁,平均年龄(38.15 ± 2.05)岁;BMI 为 19~26 kg/m²,平均 BMI (23.91 ± 2.34)kg/m²。性别、年龄、BMI 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。已获院医学伦理委员会批准(2018-7 号)。诊断标准:符合《慢性鼻-鼻窦炎诊断治疗指南》^[9]中 CRSwNP 诊断标准。入选标准:(1)符合 CRSwNP 诊断标准。(2)年龄 ≥ 18 岁。(3)入组前 3 个月未接受 GC 治疗。(4)签署知情同意书。排除标准:(1)变应性鼻炎。(2)免疫缺陷者。(3)合并严重肝、肺、肾及心血管疾病。

1.2 方法

(1)GC 抵抗标准:鼻内镜下钳夹活检法取治疗前组织标本。给予甲泼尼龙(天津天药业股份有限公司,国药准字:H20020224)口服,剂量为 24 mg/次,1 次/d,持续治疗 1 周后取鼻息肉组织作为 GC 治疗后的样本。对比治疗前后样本,采用鼻内镜下息肉 Lured-Kennedy 改良鼻内镜评分^[10]评估患者对 GC 治疗的反应,Lured-Kennedy 共评估 6 项,每项 0~2 分,总分为 12 分,其中 Lured-Kennedy 评分改善 ≥ 1 分为 GC 敏感,否则为 GC 抵抗。(2)mRNA 检测:常规 Trizol(购自美国 Invitrogen 公司)提取总细胞中 RNA,以荧光实时定量反转录聚合酶链反应(VQ-RT-PCR)逆转录 cDNA 测定 HDAC1 mRNA。VQ-RT-PCR 反应体系:5 \times 定量 PCR 缓冲液 10 μ L,上游引物、下游引物、荧光探针各 (10 pmol/ μ L)1 μ L,ddH₂O 30 μ L,cDNA 5 μ L,Taq 酶(2 U/ μ L) 1.5 μ L,总体积:50 μ L。反应条件:3 min 93 $^{\circ}$ C,45 s 93 $^{\circ}$ C,45 s 55 $^{\circ}$ C,共 40 个循环。反应结束后由计算机对荧光信号进行处理并绘制标准曲线,样本结果以相对循环阈值法由计算机读出。VQ-RT-PCR 试剂盒由德国 Qiagen 公司提供,以 Primer Premier 5.0 软件设计引物,采用 β -actin 和 GA PDH 进行双内参校正。HDAC1 引物和探针由美国 ABI 公司设计合成,治疗前后测定。MAPK 相关指标测定:取 GC 治疗前、后的鼻息肉组织,采用 VQ-RT-PCR 检测 p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA 表达量,测定流程同 HDAC1 mRNA。VQ-RT-PCR 引物序列列表见表 1。

表 1 VQ-RT-PCR 引物序列表

Tab 1 VQ-RT-PCR primer sequence list

	引物	引物序列 5'→3'
HDAC1mRNA	上游	CCGCATGACTCATAATTTGCTG
	下游	GACATGTTTTCTGGACGGATGGA
p38MAPK	上游	GGCTCTGGCCCTATGG
	下游	CCACACGTAACCCCGTTTTT
ERK	上游	CGTGACCTCAAGCCTTCCA
	下游	CCAGGCCAAAGTCACAGATCTT
JNK	上游	TACAGAGACCCGAGGTCATC
	下游	AGAGGATTTTTGTGGCAAACCA
β -actin	上游	TGGCACCAGCACAATGAA
	下游	CTAAGTCATAGTCCGCTAGAAGCA
GAPDH	上游	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC
	下游	TGGTGAAGACGCCAGTGG

注:HDAC1:组蛋白去乙酰化酶 1;p38MAPK:p38 丝裂原活化蛋白激酶;ERK:细胞外信号调节蛋白激酶;JNK:c-Jun N 末端蛋白激酶

1.3 统计学处理

选用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性,正态分布资料按 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较行

t 检验;偏态分布资料采用中位数 $[M(Q_1\sim Q_3)]$ 表示,两两比较行秩和检验;计数资料以(%)表示,组间行 χ^2 检验;利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HDAC1 mRNA、p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA 对 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的预测价值,多因素分析采取非条件 Logistic 逐步回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HDAC1、p38MAPK、ERK、JNK mRNA 水平比较 治疗前两组各指标水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后 GC 抵抗组 HDAC1 mRNA 表达量显著低于 GC 敏感组,p38MAPK、ERK、JNK mRNA 表达量显著高于 GC 敏感组(均 $P<0.05$),见表 2。

2.2 HDAC1 mRNA、p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA 预测 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的 ROC 曲线分析 经 ROC 曲线分析,HDAC1 mRNA、p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA 预测 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的曲线下面积分别为

0.715、0.917、0.863、0.885,均 $P<0.05$,见表 3。HDAC1 mRNA、p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA 预测 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的 ROC 曲线见图 1。

表 2 两组 HDAC1、p38MAPK、ERK、JNK mRNA 比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of HDAC1 mRNA, p38MAPK mRNA, ERK mRNA and JNK mRNA between the two groups($\bar{x}\pm s$)

项目	时点	GC 抵抗组 (n=22)	GC 敏感组 (n=38)	t	P
HDAC1	治疗前	0.33±0.02	0.34±0.04	1.093	0.279
	治疗后	0.55±0.03	0.84±0.07	18.425	0.000
p38 MAPK	治疗前	0.74±0.07	0.76±0.06	1.170	0.247
	治疗后	0.56±0.04	0.32±0.05	19.213	0.000
ERK	治疗前	0.91±0.07	0.93±0.08	0.975	0.333
	治疗后	0.78±0.06	0.51±0.05	18.721	0.000
JNK	治疗前	0.89±0.07	0.87±0.06	1.170	0.247
	治疗后	0.67±0.08	0.34±0.05	19.694	0.000

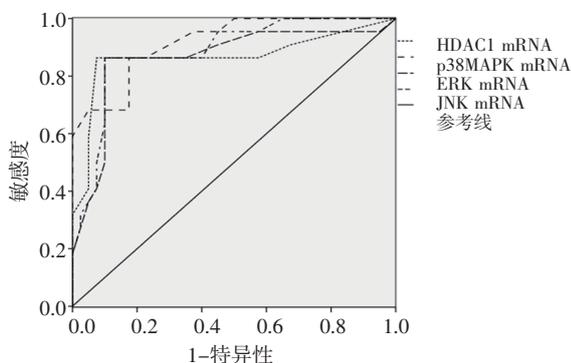
注:GC:糖皮质激素;HDAC1:组蛋白去乙酰化酶 1;p38 MAPK:p38 丝裂原活化蛋白激酶;ERK:细胞外信号调节蛋白激酶;JNK:c-Jun N 末端蛋白激酶

表 3 HDAC1 mRNA、p38MAPK mRNA、ERK mRNA、JNK mRNA 预测 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的 ROC 分析

Tab 3 ROC analysis of HDAC1 mRNA, p38MAPK mRNA, ERK mRNA and JNK mRNA predicting the occurrence of GC resistance in patients with CRSwNP

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	最佳截断值	敏感度	特异性
HDAC1	0.715	0.074	0.005	0.570-0.860	0.660	0.850	0.727
p38MAPK	0.917	0.035	0.000	0.849-0.985	0.428	0.864	0.825
ERK	0.863	0.055	0.000	0.754-0.971	0.571	0.864	0.900
JNK	0.885	0.045	0.000	0.795-0.973	0.510	0.864	0.900

注:CRSwNP:慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉;GC:糖皮质激素;HDAC1:组蛋白去乙酰化酶 1;p38 MAPK:p38 丝裂原活化蛋白激酶;ERK:细胞外信号调节蛋白激酶;JNK:c-Jun N 末端蛋白激酶



注:CRSwNP:慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉;GC:糖皮质激素;HDAC1:组蛋白去乙酰化酶 1;p38 MAPK:p38 丝裂原活化蛋白激酶;ERK:细胞外信号调节蛋白激酶;JNK:c-Jun N 末端蛋白激酶

图 1 HDAC1、p38MAPK、ERK、JNK mRNA 预测 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of HDAC1 mRNA, p38MAPK mRNA, ERK mRNA and JNK mRNA predicting the occurrence of GC resistance in patients with CRSwNP

2.3 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的多因素 Logistic 回归分析 将有差异的单因素纳入 Logistic 模型,行

量化赋值,因变量为是否发生 GC 抵抗(是=1,否=0),自变量为 HDAC1 mRNA ($<0.660=1, \geq 0.660=0$)、p38MAPK mRNA ($\geq 0.428=1, <0.428=0$)、ERK mRNA ($\geq 0.571=1, <0.571=0$)、JNK mRNA ($\geq 0.510=1, <0.510=0$)。经多因素 Logistic 回归分析证实,HDAC1 mRNA <0.660 、p38MAPK mRNA ≥ 0.428 、ERK mRNA ≥ 0.571 、JNK mRNA ≥ 0.510 是 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的危险因素,均 $P<0.05$,见表 4。

表 4 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的多因素 Logistic 回归分析

Tab 4 Multivariate Logistic regression analysis of GC resistance in patients with CRSwNP

因素	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HDAC1	0.326	0.067	23.905	0.000	1.386	1.216~1.580
p38MAPK	0.499	0.104	22.803	0.000	1.647	1.342~2.021
ERK	0.487	0.141	11.907	0.000	1.627	1.234~2.145
JNK	0.640	0.177	13.146	0.000	1.897	1.342~2.682

注:CRSwNP:慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉;GC:糖皮质激素;HDAC1:组蛋白去乙酰化酶 1;p38 MAPK:p38 丝裂原活化蛋白激酶;ERK:细胞外信号调节蛋白激酶;JNK:c-Jun N 末端蛋白激酶

3 讨论

GC 的抗炎效果由糖皮质激素受体(GR)介导, GR 主要有 GR α 和 GR β 两种亚型, GR α 含量在鼻黏膜中远大于 GR β , 其中 GR α 活化后可与 GC 结合产生 GR-GC 复合物, 复合物转移至细胞核中以同源二聚体形式与靶基因中 GC 反应元件结合, 在其他辅助因子参与下改变靶基因染色体, 使其发生重构并激活靶基因转录来发挥抗感染、抗炎、抑制免疫等生物学效应^[10-11]。而 GR β 无法与 GC 结合, 但可竞争性与 GR α 结合生成异源二聚体来减少 GR-GC 复合物的产生, 同时抑制 GR α 活性, 以此降低 GC 的抗炎效果, 因此, GR α /GR β 比值降低是 GC 抵抗发生的重要原因^[12]。另外, GR 可与其他转录因子如 NF- κ B、活化蛋白 1(AP-1)相互作用, 抑制炎症基因转录, 从而抑制炎症因子产生^[13]。

本研究中, GC 抵抗组 HDAC1 mRNA 显著低于 GC 敏感组, p38MAPK、ERK、JNK mRNA 表达量显著高于 GC 敏感组, 提示上述因素可能是导致 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的影响因素。组蛋白乙酰化由 HAT 和 HDAC 共同调节, 当机体 HDAC1 表达量下降, HAT 和 HDAC 动态平衡被打破, 组蛋白过乙酰化, 致使细胞内炎症相关基因转录增多, 炎症蛋白合成增加, 阻断了 GC 抗炎效果^[14-15]; HDAC1 表达量下降还可使去乙酰化的 NF- κ B 乙酰化, 激发 NF- κ B 活性, 导致活化的 GC 与 GR α 结合的反应元件能力下降, 使 GC 抗炎作用下降, 从而引发 GC 抵抗^[16-17]。

MAPK 信号通路可参与上游信号转导途径, 参与 GR 亚型的合成, 使 GR α /GR β 比值发生改变, 促使 GC 抵抗发生^[18]。同时 MAPK 信号通路被不同的细胞外和细胞内刺激激活, 如氧化应激、内质网应激等, 因此 MAPK 信号通路可以此调节细胞炎症、应激、分化、生长等病理和生理过程^[19]。MAPK 信号通路可被细菌病原体、促炎因子等激活, 激活后的 MAPK 信号通路可从脂质进入细胞核, 促使 NF- κ B 活化, 并调节相关基因表达来参与机体炎症反应, 促使促炎因子如白介素、肿瘤坏死因子 α 等产生, 诱发 GC 抵抗^[20]。

经多因素 Logistic 回归分析及 ROC 分析证实, HDAC1 mRNA <0.660 、p38MAPK mRNA ≥ 0.428 、ERK mRNA ≥ 0.571 、JNK mRNA ≥ 0.510 是 CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的危险因素。因此, 采用 GC 对 CRSwNP 患者进行治疗时, 临床需对上述因素予以关注, 异常者及时采取相应措施, 降低 GC 抵抗发生。

综上, CRSwNP 患者 GC 抵抗发生的机制较为复杂, HDAC1 及 MAPK 可直接或间接参与机体许多生理反应过程, 在 GC 抵抗发生中起重要作用。

参考文献:

- [1] HOPKINS C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *New Engl J Med*, 2019, 381(1):55-63.
- [2] CODISPOTI C D, MAHDAVINIA M. A call for cost-effectiveness analysis for biologic therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Ann Allergy Asthma Im*, 2019, 123(3):232-239.
- [3] 王明, 卜婷婷, 栾格, 等. MALAT1 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及对糖皮质激素治疗的反应性[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(2):183-188.
- [4] ARIUNGEREL G, JUNKO M, ERI M, et al. Histone deacetylase inhibitor induced radiation sensitization effects on human cancer cells after photon and hadron radiation exposure[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):496-496.
- [5] 曹路, 高宝安, 官莉, 等. 慢阻肺患者血清中组蛋白去乙酰化酶 2 IL-1 β IL-6 及 IL-17A 的水平及临床意义[J]. *河北医学*, 2019, 25(10):1585-1588.
- [6] 段甦, 韩新玲, 李颖, 等. 组蛋白去乙酰化酶在变应性鼻炎鼻黏膜上皮中的表达研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2021, 28(6):4.
- [7] 王彤, 臧洪瑞, 李云川, 等. MAPK 信号通路在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉和不伴鼻息肉的黏膜上皮修复机制中的作用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(21):1618-1622.
- [8] DONG ZY, ZHOU YR, WANG LX, et al. HDAC1 is indirectly involved in the epigenetic regulation of p38 MAPK that drive the lung cancer progression[J]. *Eur Rev Mmed Pharmacol Sci*, 2018, 22(18):5980-5986.
- [9] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年, 昆明) [J]. *中国医刊*, 2013, 48(11):103-105.
- [10] PARAGLIOLA R M, COSTELLA A, CORSELLO A, et al. A novel pathogenic variant in the N-terminal domain of the glucocorticoid receptor, causing glucocorticoid resistance[J]. *Mol Diagn Ther*, 2020, 24(4):473-485.
- [11] 吴戈, 兀威. 激素抵抗性哮喘发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(19):3791-3795.
- [12] 闫玉晓, 李宇宁. 激素抵抗型哮喘发病机制和维生素 D 对其部分机制的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(7):111-116.
- [13] 张云云, 姿鸿飞, 王成硕, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉治疗中糖皮质激素抵抗的机制[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(2):154-160.
- [14] LI J, TROCHE C, ZHANG J H, et al. A gain of function mutation in the NSD2 histone methyltransferase drives glucocorticoid resistance via blocking receptor auto-induction and BIM/Bmf expression in all[J]. *Blood*, 2019, 134(1):3758-3758.
- [15] 孙丹丹, 徐挺挺, 周王锋, 等. 罗红霉素对人支气管上皮细胞糖皮质激素抵抗的作用及其机制[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(28):2215-2219.
- [16] NICOLL J X, FRY A C, MOSIER E M, et al. MAPK, androgen, and glucocorticoid receptor phosphorylation following high-frequency resistance exercise non-functional overreaching[J]. *Eur J Appl Phys* (下转第 671 页)

参考文献:

- [1] VÁZQUEZ G,ZAMORA A,RAMOS R,et al. Acute myocardial infarction population incidence and mortality rates, and 28-day case-fatality in older adults. the regicor study[J]. *Rev Esp Cardiol*,2018,71(9):718-725.
- [2] 李睿,栾波,段娜,等. 辽西不同地区急性心肌梗死相关危险因素比较分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*,2018,10(3):49-52.
- [3] BARRETO J,KARATHANASIS S K,REMALEY A,et al. Role of LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) as a cardiovascular risk predictor:mechanistic insight and potential clinical use[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2021,41(1):153-166.
- [4] 董政,娄焕堃,梅佳慧,等. 载脂蛋白 E 基因多态性与炎症的相关性研究进展[J]. *中国临床实用医学*,2020,11(5):74-77.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*,2019,47(10):766-783.
- [6] WEIR C B,JAN A. BMI classification percentile and cut off points[J]. *Stat Pearls*,2021,5(9):3108-3114.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*,2019,24(1):24-56.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*,2018,38(4):292-344.
- [9] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*,2016,31(10):937-953.
- [10] ZHAN Q,MA X,HE Z. PEAR1 suppresses the proliferation of pulmonary microvascular endothelial cells via PI3K/AKT pathway in ALI model[J]. *Microvasc Res*,2020,5(128):1039-1041.
- [11] 王哲,胡琨,向倩,等. 血小板内皮聚集受体 1 基因多态性在中国心血管病患者和健康人中的分布差异[J]. *中国临床药理学杂志*,2019,35(8):14-16.
- [12] 马良鹏,梅明,刘剑敏,等. 武汉汉族人群阿司匹林抵抗易感基因血管内皮聚集受体-1rs12041331 位点多态性分析[J]. *中国临床药理学杂志*,2020,36(8):947-949.
- [13] YAO Y,TANG X F,HE C,et al. Effect of PEAR1 genetic variants on 1-year outcomes in chinese patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*,2018,25(5):454-459.
- [14] NIE X Y,LI J L,QIN S B,et al. Genetic mutations in PEAR1 associated with cardiovascular outcomes in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*,2018,5(163):77-82.
- [15] 李新,闫伟,冯军鹏,等. 女性冠心病患者 ApoE 基因多态性的差异化分析[J]. *临床心血管病杂志*,2018,295(1):17-22.
- [16] BEA A M,LAMIQUIZ I,MARCO V,et al. Lipid-lowering response in subjects with the p.(Leu167del) mutation in the APOE gene[J]. *Atherosclerosis*,2019,5(282):143-147.
- [17] ZHAO Y,YANG Y,XING R,et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and Apoe deficient rats [J]. *Atherosclerosis*,2018,4(271):26-35.

(2022-02-25 收稿)

(上接第 658 页)

- 初步调查对比分析[J]. *现代医药卫生*,2010,26(21):3267-3268.
- [19] 杨士田. D2AS 模型预测早期肝癌价值验证并 HBV 相关性肝癌的早期诊断与预测模型[D]. 河北医科大学,2019.
- [20] YIM H J. Is the tenofovir based therapy almighty for previous treatment failure in chronic hepatitis B?[J]. *Clin Mol Hepatol*,2016,22(2):238-240.
- [21] KE W X,LIU L,ZHANG C,et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection:a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*,2014,9(6):e98865.
- [22] ARENDS P,SONNEVELD M J,ZOUTENDIJK R,et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B:limited role for risk scores in Caucasians [J]. *Gut*,2015,64(8):1289-1295.
- [23] PAPANICOLAOU G V,DALEKOS G N,YURDAYDIN C,et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir [J]. *J Hepatol*,2015,62(2):363-370.
- [24] JUNG K S,KIM S U,SONG K,et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy [J]. *Hepatology*,2015,62(6):1757-1766.

(2022-04-28 收稿)

(上接第 666 页)

- iol,2019,119(10):2237-2253.
- [17] 刘春,邓述恺. 克拉霉素对烟雾暴露哮喘小鼠肺组织中组蛋白去乙酰化酶 2 及糖皮质激素受体 α 表达的影响[J]. *中国抗生素杂志*,2017,42(2):154-159.
- [18] 王振霖,吕海丽,张名霞,等. MAPK 通路参与鼻息肉上皮细胞中糖皮质激素受体的体外调控研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2015,50(10):829-835.
- [19] 梁丽,马佳韵,申海霁,等. p38MAPK 抑制剂对激素抵抗型哮喘患者肺泡巨噬细胞炎症因子的作用[J]. *临床肺科杂志*,2019,24(1):22-26.
- [20] 瞿敏,茅顺洪,缴宝杰,等. 甲泼尼龙对大鼠呼吸机相关肺损伤时 p38MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国急救医学*,2017,37(2):177-180.

(2022-01-17 收稿)