



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.017

· 论著摘要 ·

# C5aR1 基因单核苷酸多态性与尿路感染易感性的相关性研究

曾星星 石宁 吴孟君 吴秋 涂然

**[摘要]** **目的** 探讨补体成分 5a 受体 1 (C5aR1) 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点多态性与尿路感染(UTI)的关系。**方法** 2022 年 6 月~2023 年 12 月于宜昌市中心人民医院肾病内科和荆门市人民医院泌尿科住院的疑似 UTI 患者 232 例,采用连接酶检测反应(LDR)对其 C5aR1 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点进行基因分型检测。依据 C5aR1 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点基因型分布及等位基因分布分析是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。比较 C5aR1 基因不同位点不同基因型的 UTI 发生率。采用在线分析软件 SNPSstats 分析 C5aR1 基因各位点间的连锁不平衡状态。**结果** 232 例患者 C5aR1 基因各位点分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P>0.05$ )。rs47314175 位点 GG 型占比高于 CC 型,但均较 GC 型低,GG 型 UTI 发生率高于 GC/CC 型;rs47313331 位点 GG 型占比低于 AA 和 AG 型,等位基因占比 A 高于 G,GG 型 UTI 发生率高于 AA/AG 型;rs47291561 位点 GG 型占比高于 GA 和 AA 型,等位基因占比 G 高于 A,GG 型 UTI 发生率高于 GA/AA 型( $P<0.001$ )。连锁不平衡分析结果显示,rs47314175 和 rs47313331、rs47314175 和 rs47291561、rs47313331 和 rs47291561 均处于连锁不平衡状态( $P<0.05$ )。**结论** C5aR1 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点多态性与 UTI 易感性可能相关。

**[关键词]** 尿路感染; 补体成分 5a 受体 1; 单核苷酸多态性; 连接酶检测反应分型; 等位基因

**[中图分类号]** R394.3

**[文献标识码]** A

尿路感染(UTI)是临床最常见感染性疾病之一<sup>[1]</sup>,主要由尿路致病性大肠杆菌(UPEC)、克雷伯氏菌、葡萄球菌、肠球菌及其他病原体感染引起,其中 UPEC 引起的 UTI 约占 80%<sup>[2-3]</sup>。大多数 UTI 病原体经由尿道外口进入尿道,继而上行进入膀胱引起膀胱炎。补体成分 5a 受体 1 (C5aR1) 是 G 蛋白偶联受体<sup>[4]</sup>,与配体补体成分 5a (C5a) 结合发挥作用<sup>[5]</sup>。研究表明 C5a/C5aR1 通过上调管腔表面上皮细胞末端  $\alpha$ -甘露糖基残基(大肠杆菌 1 型菌毛的潜在配体)的表达,增强尿路致病性大肠杆菌的黏附和定植<sup>[6-7]</sup>。鉴于以上研究,我们推测 C5aR1 单核苷酸多态性(SNP)可能在一定程度上解释人群 UTI 的易感性问题。本研究分析 C5aR1 基因 rs47314175G>C、rs47313331A>G、rs47291561G>A 位点多态性与 UTI 易感性的相关性,以期为临床治疗提供参考依据。

## 对象与方法

1. 对象:纳入 2022 年 6 月~2023 年 12 月于宜昌市中心人民医院肾病内科和荆门市人民医院泌尿科住院的疑似 UTI 患者 232 例,其中确诊 UTI 104 例中男 47 例、女 57 例,年龄 18~87 岁,平均年龄(59.82 $\pm$ 14.00)岁;最终排除 UTI 128 例中男

56 例、女 72 例,年龄 18~90 岁,平均年龄(61.74 $\pm$ 15.01)岁。排除标准:(1)既往有精神疾病及认知障碍不能配合或依从性及交流能力较差;(2)未开展研究前接受抗生素治疗或合并耻骨上导尿管、肾造瘘管及输尿管支架管;(3)合并其他慢性感染性疾病;(4)合并恶性肿瘤;(5)合并免疫及血液系统、内分泌疾病;(6)处于妊娠期、哺乳期、月经期;(7)重要脏器功能衰竭或功能障碍。UTI 诊断标准:清洁中段尿定量培养革兰氏阴性菌,以菌落计数 $\geq 10^5$ 每毫升菌落形成单位(CFU/ml)为真性细菌尿的诊断标准; $10^4 \sim 10^5$  CFU/ml 为可疑阳性,结合患者症状、体征进行综合判断,必要时进行复查; $\leq 10^4$  CFU/ml 怀疑为污染。革兰氏阳性菌以菌落计数 $\geq 10^4$  CFU/ml 为感染菌尿标准, $< 10^4$  CFU/ml 为无感染菌尿标准。真菌以两次培养以上菌落计数 $\geq 10^4$  CFU/ml 为感染菌尿标准, $< 10^4$  CFU/ml 为无感染菌尿标准。本研究经荆门市人民医院及宜昌市中心人民医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:留取空腹静脉血 2 ml 用于 DNA 提取。应用连接酶检测反应(LDR)检测 C5aR1 基因 rs47314175G>C、rs47313331A>G、rs47291561G>A 位点基因型。聚合酶链式反应体系为 15  $\mu$ l,含 2 $\times$  PCR Mix 7.5  $\mu$ l,10  $\mu$ M 首尾引物各 0.3  $\mu$ l,DNA 模板 1  $\mu$ l,去离子水补足至 15  $\mu$ l。扩增程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,94 $^{\circ}$ C 20 s、55 $^{\circ}$ C 20 s、72 $^{\circ}$ C 40 s 循环 35 次,72 $^{\circ}$ C 10 min。LDR 体系为 10  $\mu$ l,含 10 $\times$  Taq DNA ligase buffer 1  $\mu$ l,Taq DNA ligase 0.125  $\mu$ l,10  $\mu$ M 探针各 0.2  $\mu$ l,PCR 产物 3  $\mu$ l,去离子水补足至 10  $\mu$ l。LDR 循环程序:94 $^{\circ}$ C 20 s、58 $^{\circ}$ C 90 s 循环 30 次。取上述 LDR

基金项目:荆门市科技计划项目(2022YFYB016)

作者单位:443003 湖北省宜昌市中心人民医院(三峡大学第一临床医学院)神经内科(曾星星),肾病内科(吴孟君);荆门市人民医院(荆楚理工学院附属中心医院)泌尿外科(石宁、吴秋),医学检验科(涂然)

通讯作者:涂然,E-mail:stutry@163.com

产物 1 μl, 加上样 HiDi 9 μl, 95 ℃ 变性 3 min, 立即冰浴, 上测序仪, 应用 Gene Marker 软件分析测序结果。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以例和率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。C5aR1 基因相关位点间的连锁不平衡状态使用 SNPStats (<http://www.snpstats.net>) 在线分析软件完成, 以  $D'$  表示连锁不平衡程度。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

结 果

1. C5aR1 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点多态性分析: 232 例患者 C5aR1 基因 rs4731417、rs47313331、rs47291561 位点分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $\chi^2 = 1.681$ 、 $\chi^2 = 1.778$ 、 $\chi^2 = 0.042$ ,  $P > 0.05$ ), 具有群体代表性。rs47314175 位点 GG 型 (67 例, 28.88%) 占比高于 CC 型 (59 例, 25.43%), 但均较 GC 型 (106 例, 45.69%) 低 ( $P < 0.001$ )。rs47313331 位点 GG 型 (37 例, 15.95%) 占比低于 AA 型 (96 例, 41.38%) 和 AG 型 (99 例, 42.67%;  $P < 0.001$ )。rs47291561 位点 GG 型 (123 例, 53.02%) 占比高于 GA 型 (91 例, 39.22%) 和 AA 型 (18 例, 7.76%;  $P < 0.001$ )。rs47314175 位点等位基因占比 G (240 例, 51.72%) 和 C (224 例, 48.28%) 相一致, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。rs47313331 位点等位基因占比 A (291 例, 62.72%) 高于 G (173 例, 37.28%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。rs47291561 位点等位基因占比 G (337 例, 72.63%) 高于 A (127 例, 27.37%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。

2. C5aR1 基因不同位点基因型及等位基因的 UTI 发生率比较: rs47314175 GG 型 UTI 发生率高于 GC/CC 型, rs47313331 GG 型 UTI 发生率高于 AA/AG 型, rs47291561 GG 型 UTI 发生率高于 GA/AA 型 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 C5aR1 基因不同位点基因型及等位基因的 UTI 发生率比较[例, (%) ]

C5aR1 基因位点	基因型/等位基因	例数	UTI
rs47314175	GG	67	37 (55.22)
	GC/CC	165	67 (40.61) <sup>a</sup>
	G	240	120 (50.00)
	C	224	88 (39.29)
rs47313331	GG	37	25 (67.57)
	AA/AG	195	79 (40.51) <sup>a</sup>
	A	291	123 (42.27)
	G	173	85 (49.13)
rs47291561	GG	123	64 (52.03)
	GA/AA	109	40 (36.70) <sup>a</sup>
	G	337	165 (48.96)
	A	127	43 (33.86)

注: 与同基因位点 GG 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

3. C5aR1 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点之间连锁不平衡分析: 连锁不平衡分析结果显示, rs47314175 和 rs47313331 两位点处于连锁不平衡状态 ( $D' = 0.972$ ,  $P < 0.05$ )。rs47314175 和 rs47291561 两位点处于连锁不平衡状态 ( $D' = 0.315$ ,  $P < 0.05$ )。rs47313331 和 rs47291561 两位点处于连锁不平衡状态 ( $D' = 0.346$ ,  $P < 0.05$ )。

讨 论

UTI 是常见的感染性疾病, 在其发生发展的过程中宿主和病原体之间发生复杂的相互作用, 并最终决定感染能否发生。而在 UPEC 等非复杂性 UTI 病原体引发 UTI 的过程中, 病原体的黏附和定植是关键环节<sup>[8]</sup>。常见 UPEC 菌株的 1 型菌毛具有分子伴侣引导途径菌毛特征<sup>[9]</sup>, 对于 UPEC 在尿道中的定植和持续侵袭至关重要。宿主对 UPEC 定植和侵袭的起始反应状态不仅影响早期感染结果, 而且对决定宿主的 UTI 易感性也十分重要。现有研究结果表明 C5aR1 促进 UPEC 诱导的 UTI, 其机制为通过 C5a/C5aR1 增强 UPEC 的黏附和定植<sup>[6]</sup>。本研究结果显示 C5aR1 基因 rs47314175 GG 型 UTI 发生率高于 GC/CC 型, rs47313331 GG 型 UTI 发生率高于 AA/AG 型, rs47291561 GG 型 UTI 发生率高于 GA/AA 型。探究其原因, C5aR1 作为一种含末端  $\alpha$ -甘露糖基残基的糖蛋白, 其可能作为 UPEC 等病原体的碳水化合物配体<sup>[7]</sup>, 而 C5aR1 基因上述位点 G 等位基因的表型, 可能间接影响其介导 1 型菌毛依赖性细菌黏附与定植。

非编码区变异在疾病中的重要作用得到越来越多证明, 包括影响剪接<sup>[10]</sup>、转录<sup>[11]</sup>、翻译<sup>[12]</sup>、RNA 加工和稳定性<sup>[13]</sup>等发挥作用, 准确分类这些变异以确定其可能的致病作用, 对于提高诊断效率和提供有力的个体化基因诊断十分重要<sup>[14]</sup>。如金磊等<sup>[13]</sup>在对血管内皮生长因子 (VEGF) 基因 3' 非编码区 (3' UTR) 的 rs3025039 位点多态性与我国汉族人群缺血性卒中易感性关系的研究中发现, 携带 VEGF 基因 rs3025039 位点 TT 基因型的缺血性卒中患者预后较差, 其可作为缺血性卒中患者预后预测的生物学指标<sup>[13]</sup>。rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点均位于 C5aR1 基因 3' UTR, 推测上述位点 G 等位基因表型可能通过影响 RNA 的稳定性发挥作用, 但详细机制仍需进一步研究。

本研究的不足之处在于: 未排除患病时间差异及其他无法培养或微生物实验室不具备培养条件的病原体导致的假阴性, 可能存在选择性偏倚; 未对复发性 UTI 和病原体种类进行具体分析, 不同病原体感染可能与特定位置的基因多态性相关。综上所述, C5aR1 基因 rs47314175、rs47313331、rs47291561 位点的多态性与 UTI 易感性相关, 深入认识 UTI 易感性的潜在因素可为患者分类管理及风险程度划分提供科学依据。

参 考 文 献

[1] 周靖轩, 袁春玲, 向晨焱, 等. 尿路致病性大肠杆菌与宿主相互作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(1): 189-194.

[2] Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections; a global burden [J]. World J Urol, 2020, 38(11): 2669-2679.

[3] Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options [J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13(5): 269-284.

[4] Wisniewski S, Dragan P, Makal A, et al. Helix 8 in chemotactic receptors of the complement system [J]. PLoS Comput Biol, 2022, 18(7): e1009994.

[5] 井红艳. C5a 受体 C5aR1 在肿瘤发生发展及免疫治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(2): 161-166.

[6] Wu KY, Cao B, Wang CX, et al. The C5a/C5aR1 axis contributes to the pathogenesis of acute cystitis through enhancement of adhesion and colonization of Uropathogenic E. coli [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 824505.

[7] Li K, Wu KY, Wu W, et al. C5aR1 promotes acute pyelonephritis induced by uropathogenic E. coli [J]. JCI Insight, 2017, 2(24): 1-16.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.018

· 论著摘要 ·

# 重组人脑利钠肽联合比索洛尔对急性心肌梗死患者白细胞介素-17/白细胞介素-23 炎症轴、线粒体功能的影响

杨艳妮 刘聪龙 奚春艳 常秀红 张建婷

**[摘要]** **目的** 探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)联合比索洛尔在急性心肌梗死(AMI)患者中的应用效果。**方法** 将行经皮冠状动脉介入术(PCI)的 AMI 患者 90 例随机分为 A、B、C 三组,每组各 30 例。3 组患者均给予常规治疗,A 组给予 rhBNP 联合比索洛尔,B 组给予 rhBNP,C 组给予比索洛尔。比较 3 组患者一般临床资料、治疗前后实验室检查指标、白细胞介素(IL)-17/IL-23 炎症轴(IL-17、IL-23)、线粒体功能[白细胞端粒长度(LTL)、线粒体基因拷贝数(mtDNA-CN)]及超声心动图参数、不良反应及不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 3 组患者治疗前、治疗后 1 个月及治疗后 3 个月 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、IL-17、IL-23 水平及左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)均依次降低,LTL、mtDNA-CN 水平及左心室射血分数(LVEF)均依次升高( $P < 0.05$ )。与同期治疗后 1 个月及 3 个月比较,A 组、B 组及 C 组 NT-proBNP 水平均依次升高;B 组和 C 组 LTL、mtDNA-CN 水平及 LVEF 均低于同期 A 组,IL-17、IL-23 水平及 LVESV、LVEDV 均高于同期 A 组( $P < 0.05$ )。3 组患者不良反应及 MACE 发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** rhBNP 联合比索洛尔治疗 PCI 后 AMI 患者效果安全可靠,可调节 IL-17/IL-23 炎症轴及线粒体功能,减轻炎症及氧化应激反应,恢复心功能。

**[关键词]** 重组人脑利钠肽; 比索洛尔; 急性心肌梗死; 炎症轴; 线粒体功能

**[中图分类号]** R972

**[文献标识码]** A

急性心肌梗死(AMI)是冠心病中的严重病理类型,经皮冠状动脉介入术(PCI)是有效治疗方式,12h 内接受 PCI 可提升急救成功率,但因疾病复发引起致死、致残比率仍较高<sup>[1-2]</sup>。PCI 可迅速恢复患者冠状动脉血运,但不能完全纠正心肌重构,也无法改变病变诱因,术后患者仍面临心力衰竭、再发心肌梗死等病情严重进展的可能<sup>[3]</sup>,且 AMI 发生后会引发一系列炎症反应,白细胞介素(IL)-17/IL-23 炎症轴是重要的炎症调节通路,在 AMI 病理进程中被异常激活,其被激活后可促进大量炎症因子释放,加剧心肌细胞损伤,参与心室重构。此外,线粒体是心肌细胞能量供应的核心细胞器,AMI 发生后可引发心肌细胞能

量代谢紊乱,损伤线粒体结构及功能,加剧心肌细胞损伤。因此,有效减轻机体炎症反应、改善线粒体功能对 AMI 预后具有重要意义。比索洛尔是心力衰竭常用药物,可降低心肌耗氧、耗能,抑制心室重构;重组人脑利钠肽(rhBNP)可扩张冠状动脉,降低血管阻力,改善心肌缺血缺氧<sup>[4-6]</sup>。但目前关于两者应用于 AMI 患者 PCI 后的研究较少,且对 AMI 患者 IL-17/IL-23 炎症轴及线粒体功能影响的研究尚不够深入。基于此,本研究尝试探讨 rhBNP 联合比索洛尔对 AMI 患者 IL-17/IL-23 炎症轴及线粒体功能的影响,为临床优化 AMI 治疗方案提供参考。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 2 月~2022 年 3 月本院急诊收治的接受 PCI 治疗的 AMI 患者 90 例,其中男 52 例、女 38 例,年龄 57~77 岁,平均年龄( $67.74 \pm 3.32$ )岁。纳入标准:(1)临床确诊

基金项目:河北省卫生健康委员会科研基金资助项目(20232059)

作者单位:075000 河北省张家口市第一医院心血管内科(杨艳妮、奚春艳、常秀红),冠心病 ICU(刘聪龙、张建婷)

- [8] 魏寒松,王永宁,陈曼萍. 尿路感染中病原体致病因素的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2021,41(4):322-326.
- [9] Behzadi P. Classical chaperone-usher (CU) adhesive fimbriae; uropathogenic Escherichia coli(UPEC) and urinary tract infections (UTIs)[J]. Folia Microbiol,2020,65(1):45-65.
- [10] Wai HA, Lord J, Lyon M, et al. Blood RNA analysis can increase clinical diagnostic rate and resolve variants of uncertain significance[J]. Genet Med,2020,22(6):1005-1014.
- [11] Radziwon A, Arno G, Wheaton DK, et al. Single-base substitutions in the CHM promoter as a cause of choroideremia[J]. Hum Mutat,2017,38(6):704-715.
- [12] Wright CF, Quaipe NM, Ramos-Hernández L, et al. Non-coding region

- variants upstream of MEF2C cause severe developmental disorder through three distinct loss-of-function mechanisms[J]. Am J Hum Genet,2021,108(6):1083-1094.
- [13] 金磊,翁迎峰,汪玉洁,等. 血管内皮生长因子基因 3' 非翻译区多态性在缺血性脑卒中的作用及其机制研究[J]. 临床内科杂志,2017,34(1):55-59.
- [14] 刘石琳,彭栋,陈鹏,等. 核磷蛋白 1 与 Runt 相关转录因子 1 基因共突变对非急性早幼粒细胞白血病型急性髓系白血病患者化疗疗效及预后的影响[J]. 临床内科杂志,2022,39(10):688-691.

(收稿日期:2024-04-08)

(本文编辑:余晓曼)