

芳基硫酸酯酶 D 基因 rs1043269 单核苷酸多态性与肺炎的关联研究

黄奕源^{1,2}, 柳逸萍³, 边雪⁴, 林继伟⁵, 刘晓姝^{1,2}

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)呼吸与危重症学科, 四川 成都 610072; 3. 成都市第三人民医院, 四川 成都 610014; 4. 川投西昌医院, 四川 西昌 615000; 5. 四川省凉山州第一人民医院, 四川 西昌 615000

【摘要】 目的 探讨芳基硫酸酯酶 D (Arylsulfatase D, ARSD) 基因的单核苷酸多态性与肺炎的相关性。**方法** 对 2021 年 7 月至 2023 年 9 月四川省人民医院诊治的 50~80 岁 595 例肺炎患者以及 426 例健康体检者 ARSD 基因进行分型, 因 ARSD 基因位于 X 染色体上, 因此将数据按照男性和女性分组, 排除性别对单核苷酸多态性(SNP)分布的潜在影响, 采用 logistic 回归分析评价 ARSD 基因 rs1043269 基因型与肺炎的关联。**结果** 男性肺炎组与健康组等位基因频率差异无统计学意义 ($P>0.05$); 女性肺炎组与健康组三种基因型频率差异无统计学意义 ($P>0.05$); rs1043269 G 等位基因与女性肺炎的风险降低显著关联 ($P<0.001$)。**结论** ARSD 基因 rs1043269 与女性肺炎风险降低相关。

【关键词】 肺炎; 芳基硫酸酯酶 D; 单核苷酸多态性; 易感性; 关联

【中图分类号】 R563

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0173-05

Study on the association between the rs1043269 single nucleotide polymorphism of the arylsulfatase D gene and the pneumonia HUANG Yi-yuan^{1,2}, LIU Yi-ping³, BIAN Xue⁴, LIN Ji-wei⁵, LIU Xiao-shu^{1,2} 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054 China; 2. Department of Respiratory and Critical Care, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610014, China; 4. ChuantouXichang Hospital, Xichang 615000, China; 5. The First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

【Corresponding author】 LIU Xiao-shu

【Abstract】 Objective To investigate the association between the single-nucleotide polymorphisms in the arylsulfatase D (ARSD) gene and the pneumonia. **Methods** Genotyping of the ARSD gene was performed on 595 pneumonia patients aged 50-80 years old and 426 healthy individuals who underwent physical examinations in our hospital between July 2021 and September 2023. Since the ARSD gene was located on the X chromosome, the data were grouped separately by sex to exclude the potential influence of gender on the distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs). Logistic regression analysis was used to evaluate the association between the ARSD rs1043269 genotype and the pneumonia. **Results** There was no statistically significant difference in allele frequencies between the male pneumonia group and the healthy control group. There was no statistically significant difference in the frequencies of the three genotypes between the female pneumonia group and the healthy control group. The rs1043269 G allele was significantly associated with a reduced risk of pneumonia in women ($P<0.001$). **Conclusions** The ARSD gene rs1043269 is associated with a reduced risk of pneumonia in women.

【Key words】 Pneumonia; Arylsulfatase D; Single nucleotide polymorphism; Susceptibility; Association

肺炎是由感染或非感染因素引起的肺实质炎症^[1]。目前已有研究表明,肺炎的发病机制涉及病原体侵入与定植、病原体与宿主相互作用、炎症反应及组织损伤、免疫逃逸与慢性化等^[2~5]。近年来,肺炎与基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)相关的研究也呈增长趋势。芳基硫酸酯酶 D (arylsulfatase D, ARSD) 基因属于硫酸酯酶(sulfatase)家族,位于人类 X 染色体上^[6],编码一种溶酶体酶,参与硫酸酯类化合物的代谢。硫酸酯酶家族在调节免疫应答、炎症反应及病原体与宿主相

互作用中具有潜在功能^[7],其成员异常表达已被报道与肺部疾病相关^[8]。ARSD 基因在肺组织中亦有表达^[9],提示其可能通过影响溶酶体功能或硫酸化修饰等相应机制参与肺炎发生发展。Rs1043269 是 ARSD 基因第二外显子编码区的 SNP,它可能通过影响剪接或改变氨基酸序列来影响蛋白功能,为潜在功能性多态位点,但目前尚无研究证实 rs1043269 与肺炎有显著关联。本研究将回顾性分析并探讨 ARSD 基因 rs1043269 SNP 与中国汉族人群肺炎易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2021 年 7 月至 2023 年 9 月四川省人民医院诊治的 595 例肺炎患者(肺炎组),

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2022YFS0265)

【通讯作者】 刘晓姝

以及同期 426 例健康体检者(对照组)。肺炎组纳入标准:①符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[1] 中社区获得性肺炎的临床诊断定义,具备典型肺部感染症状、影像学表现及实验室检查依据;②年龄 50~80 岁;③汉族人群。排除标准:①不同意参加研究者;②少数民族人群;③妊娠者;④ HIV 感染者;⑤肺结核或其他肺部特殊少见病原体感染患者;⑥合并严重心、肝、肾、凝血功能障碍患者;⑦恶性肿瘤晚期患者;⑧自身免疫性疾病需长期服用激素或免疫抑制剂者。健康组纳入标准:①完善胸部影像学检查(胸部 CT/胸片)、炎症标志物检查(血常规、C 反应蛋白、降钙素原等),排除亚临床肺部感染、隐匿性肺部炎症、陈旧性肺部活动性病变,确认肺部组织结构正常、无炎症反应征象;②年龄 50~80 岁;③汉族人群。排除标准:①不同意参加研究者;②少数民族人群。本研究经四川省人民医院伦理委员会批准[(批准

号:伦审(研)2023 年第 581 号)]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 使用医院信息系统查询包括患者年龄、性别、既往史、病程等一般资料,以及收集患者血常规、肝肾功、凝血及感染指标等数据。

1.2.2 基因位点选择 ①基于 HapMap 数据库所提供的中国北京汉族人群(Han Chinese in Beijing, China, CHB)的基因数据信息,在 ARSD 基因的上游 3000 bp 和下游 300 bp 范围内筛选最小等位基因频率(minimum allele frequency, MAF) > 5%,连锁不平衡值 r^2 位于 0.8~1 的 SNP;②利用美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的 SNP 数据库对 ARSD 基因位点的相关文献进行检索,筛选出易感 SNP 位点,将筛选出的 SNP 位点进行 MAF in CHB 值核实检验,最终筛选出 ARSD 基因的 rs1043269 作为本次研究的位点。见表 1。

表 1 ARSD 基因 SNP 位点信息

基因	SNP 位点	染色体位置	等位基因	突变形式	MAF
ARSD	rs1043269	chrX:2850320	T/G	内含子变体	0.481

1.2.3 样本处理 收集每位入组者外周血 2 ml 于含 EDTA 的试管中,并对上述血液样本进行 4000 r/10 min 离心,离心后将上层血浆及下层血细胞分别取出冻存于 -80 ℃ 冰箱中。

1.2.4 DNA 提取 按照天根血液基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)的操作说明书提供的步骤提取血细胞基因组 DNA。

1.2.5 SNP 分型 使用 SNPscanTM 试剂盒(目录号:G0104K, Genesky Inc)。该技术基本原理是采用连接酶连接反应的高特异性实现对 SNP 位点等位基因的识别。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 描述,组间比较采用 Wilcoxon Mann whitney U 检验;计数资料以例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 分析肺炎患者易感性的影响因素;各位点基因多态性检验采用 Hardy-Weinburg 平衡吻合度检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征比较 如表 2 所示,健康组与肺炎组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组性别比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),肺炎组男性患者更多。因 ARSD 基因位于 X 染色体上,故将数据按照男性和女性分组,排除性别对 SNP 分布的潜在影响。比较肺炎亚组的人口学特征,可见高血

压、慢性阻塞性肺疾病(COPD)男性患者显著多于女性患者($P < 0.05$);男性患者和女性患者糖尿病数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 健康组与肺炎组人口学特征比较

项目	健康组	肺炎组	统计量	P
年龄(岁)	67(50,80)	66(50,80)	$Z = 0.862$	0.389
性别(男/女, n)	262/164	413/182	$\chi^2 = 10.263$	0.001

表 3 肺炎组内人口学特征比较 [$n(\%)$]

病种	男性	女性	χ^2	P
高血压	157(38.0)	85(46.7)	3.952	0.047
糖尿病	85(20.6)	33(18.1)	0.477	0.490
COPD	57(13.8)	14(7.7)	4.487	0.034

2.2 ARSD 基因 SNP rs1043269 与肺炎易感性的关联分析

2.2.1 男性 ARSD 基因 SNP rs1043269 等位基因分布与肺炎易感性的关联 如表 4 所示,在男性中,与健康组比较,肺炎组 ARSD 基因 SNP rs1043269 G/T 的等位基因频率比较差异无统计学意义($P = 0.832$);rs1043269 的 G/T 等位基因分布比较差异亦无统计学意义($P = 0.912$)。

2.2.2 女性 ARSD 基因 SNP rs1043269 与肺炎易感性的关联分析 如表 5 所示,在女性中,与健康组比较,肺炎组 ARSD 基因 SNP rs1043269 G/T 的等位基因频率比较差异无统计学意义($P = 0.484$);三

种基因型频率比较差异无统计学意义($P=0.179$)。两组间的显性模型频率及隐性模型频率差异均无统计学意义($P=0.216, 0.819$)。与 T 等位基因比

较,携带 G 等位基因的女性肺炎发生风险显著降低($OR=0.543, 95\%CI:0.403-0.733, P<0.001$),即 G 等位基因为女性肺炎的保护因素。

表 4 男性 ARSD 基因 SNP rs1043269 等位基因分布与肺炎易感性的关联分析 [$n(\%)$]

SNP	模型		肺炎组	健康对照组	OR	95%CI	P^*	χ^2	$P^{\#}$
rs1043269	等位基因	G	189(45.8)	105(40.1)	0.981	0.695~1.383	0.912	0.045	0.832
		T	173(41.9)	98(37.4)					

χ^2 检验; * Logistic 回归分析

表 5 女性 ARSD 基因 SNP rs1043269 模型分布与肺炎易感性的关联分析 [$n(\%)$]

SNP	模型		肺炎组	健康对照组	OR	95%CI	P^*	χ^2	$P^{\#}$
rs1043269	显性模型	GG	67(36.8)	71(43.3)	1.259	0.837~1.893	0.268	1.518	0.216
		TG+TT	114(62.7)	92(56.1)					
	隐性模型	TT	70(38.5)	65(39.6)	0.953	0.638~1.425	0.816	0.052	0.819
		GG+TG	111(61.0)	98(59.8)					
	等位基因	G	178(48.9)	169(51.6)	0.543	0.403~0.733	<0.001	0.489	0.484
		T	184(50.6)	157(47.9)					
	基因型	TT	70(38.5)	65(39.6)	1.190	0.982~1.443	0.076	3.439	0.179
		TG	44(24.2)	27(16.5)	1.065	0.843~1.347	0.780		
		GG	67(36.8)	71(43.3)	1.022	0.875~1.195	0.596		

χ^2 检验; * Logistic 回归分析

3 讨论

目前尚无直接证明 ARSD 基因与肺炎关联的证据,但有研究表明,同属于芳基硫酸酯酶家族的 ARSA 的缺陷会导致异染性脑白质营养不良,患者可能因溶酶体功能障碍而出现呼吸道感染风险增加^[10]。ARSB 通过调节硫酸皮肤素代谢,可能影响肺纤维化进程^[11]。ARSA、ARSB、ARSD 三者共同点为均需活性位点将半胱氨酸(Cys)氧化为甲酰甘氨酸(FGly),该修饰由 SUMF1 基因编码的甲酰甘氨酸生成酶(formylglycine-generating enzyme, FGE)催化,FGly 是硫酸酯酶催化活性的关键残基,缺乏 SUMF1 会导致所有硫酸酯酶失活^[12],且三者均催化硫酸酯键的水解^[13]。因此,三者可能共同调节硫酸化分子网络,这为 ARSD 基因与肺炎风险的可能关联提供了证据。

此外,ARSD 基因与肺炎的风险也可能与肺泡 II 型上皮细胞(AT2 细胞)相关。AT2 细胞是肺泡上皮的干细胞,既能增殖分化为 I 型细胞修复结构,也能分泌表面活性物质维持稳定,是肺损伤修复的核心^[14]。X 染色体失活逃逸的基因在 AT2 细胞中普遍存在,且 AT2 细胞的基因表达谱在男性和女性之间存在显著差异^[15]。考虑到 ARSD 基因在女性 AT2 细胞中的潜在表达优势,且男性与女性 X 染色体基因剂量效应有差异,G 等位基因可能通过增强 ARSD 的表达,促进 AT2 细胞的存活、增殖或分化,从而在肺炎发生后加速肺泡上皮屏障修复。这一设想与肺炎病理改变相符,即肺泡上皮损伤导致的炎症渗出和气体交换障碍^[16],上皮修复能力直

接决定了疾病转归。

此外,ARSD 可通过去硫酸化修饰调控硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)的结构与功能,进而参与肺泡-毛细血管屏障稳态及炎症反应的精细调节。HS 作为细胞表面及胞外基质中丰富的糖胺聚糖,其硫酸化模式决定其与蛋白配体的结合亲和力及下游生物学效应^[17]。在肺组织中,HS 一方面通过静电屏障及与 claudin-5、occludin 等紧密连接蛋白的相互作用维持上皮-内皮屏障完整性^[18];另一方面,其硫酸化状态可调控与 IL-8、VEGF 等炎症/血管活性因子的结合能力,影响中性粒细胞募集及微血管通透性^[19]。动物模型证实,HS 链的过度降解可导致基底膜电荷屏障破坏、肺泡-毛细血管渗漏增加,并放大 LPS 诱导的 ALI^[20]。ARSD 对 HS 2-O-硫酸基团的特异性水解可改变 HS 与生长因子/趋化因子的相互作用强度^[21],进而影响肺上皮修复信号或抑制 TLR4-NF- κ B 炎症轴的过度激活^[22]。本研究发现 ARSD 主等位基因 G 与女性肺炎风险降低相关,推测 rs1043269 位点(尤其是 G 等位基因)可能与 ARSD 的功能改变有关,进而通过影响 HS 的硫酸化修饰,维持肺泡屏障稳定,从而降低女性肺炎风险。这一机制有待后续实验验证。

除此以外,雌激素信号通路也可能在其中发挥关键调控作用。已有研究证实,ARSD 是雌激素受体 α (ER α)的直接下游靶基因^[23]。在激素应答型细胞中,ER α 可直接驱动 ARSD 高表达^[24]。这意味着雌激素信号可上调 ARSD 的转录水平。ARSD 属于芳基硫酸酯酶家族,该家族成员参与类固醇激素

的硫酸酯代谢^[25]。虽然 ARSD 的确切代谢底物尚待明确,但其酶活性可能直接影响局部组织中的雌激素生物利用度。G 等位基因可能通过影响 ARSD 的转录效率或酶活性,增强 ARSD 对雌激素信号的响应。因女性体内雌激素水平更高,该效应仅在女性中显现,从而解释了女性与肺炎特异性遗传关联。且目前已有研究^[26]直接证明了雌激素在肺炎中的保护作用:雌性小鼠在肺炎模型中炎症消退更快,表现为肺炎炎症更轻、调节性 T 细胞(Tregs)数量更多,Treg 细胞特异性雌激素受体 β (ER β) 敲除可消除雌激素的保护效应,体外雌激素处理的 Treg 细胞过继转移可挽救肺炎诱导的肺损伤,该机制与本研究的发现契合:若 G 等位基因增强 ARSD 表达,而 ARSD 又受 ER α 调控,那携带 G 等位基因的女性可能在雌激素存在下,通过 ER β -Treg 轴获得更强的肺炎保护。综上,ARSD 可能协同雌激素通过 ER β -Treg 轴促进肺炎消退,但这一机制也需进一步的实验验证。

此外,男性与女性肺炎患者两种基础病(高血压、COPD)的数量存在显著差异,与该位点主要影响男性易感性无关,我们认为因该 SNP 位于 X 染色体上,其对于肺炎易感性的影响在男性中是独立于基础病(高血压、COPD)的。并且由于上述两种基础病在男性和女性中的差异为性别固有特征,已有相关研究^[27,28]表明高血压、COPD 在男性中更常见;其次,本文研究已按性别分层分析,在分层后,男性肺炎组和女性肺炎组的基础疾病分布差异不会引入性别混杂。

本研究存在一定的局限性:第一,仅纳入中国汉族人群,结果能否推广至其他民族尚不明确。第二,样本量较小,且受试者年龄局限于 50~80 岁,可能存在偏倚。第三,仅分析了 ARSD 基因的一个 SNP 位点,未涵盖其他可能与肺炎相关的位点。

综上所述,本研究得出了 ARSD 基因与肺炎有关联这一结论,并且推测 ARSD 基因 rs1043269 SNP 可能降低中国汉族女性人群患肺炎的风险,但这一结论还需进一步证据支持与验证。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
- [2] Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection [J]. N Engl J Med,2008,358(7):716-727.
- [3] Cilloniz C, Torres A, Gabarrús A, et al. Microbial and host factors that cause ventilator-associated pneumonia [J]. Lancet Respir Med, 2022,10(3):320-334.
- [4] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers,2019,5(1):18.

- [5] Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen [J]. Clin Microbiol Rev,2004,17(4):697-728.
- [6] Lin Y, Fan L, Zhang R, et al. ARSD is responsible for carcinoma and amyloidosis of breast epithelial cells [J]. Eur J Cell Biol,2022,101(2):151199.
- [7] Benjdia A, Berteau O. Sulfatases and radical SAM enzymes: emerging themes in glycosaminoglycan metabolism and the human microbiota [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol,2016,51(1):1-18.
- [8] Al-Husinat L, Al-Odat A, Al-Shorman A, et al. Advancing omics technologies in acute respiratory distress syndrome: paving the way for personalized medicine [J]. Intensive Care Med Exp,2025,13(1):61.
- [9] Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Tissue-based map of the human proteome [J]. Science,2015,347(6220):1260419.
- [10] Gondré-Lewis MC, Lassman CR, Popko B. Arylsulfatase A deficiency causes seminolipid accumulation and a lysosomal storage disorder in Sertoli cells [J]. J Lipid Res,2016,57(5):787-798.
- [11] Ferrante C, Campanella C, Merlo D, et al. Sulfatases and glycosaminoglycans in lung fibrosis [J]. Matrix Biol,2021,95:1-15.
- [12] Dierks T, Dickmann L, Schmidt B, et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C α -formylglycine generating enzyme [J]. Cell,2003,113(4):435-444.
- [13] Parenti G, Meroni G, Ballabio A. The sulfatase gene family: a growing multigene family [J]. Hum Mutat,1997,10(6):405-415.
- [14] Mason RJ, Greene K, Voelkel NF, et al. The history and mystery of alveolar epithelial type II cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung [J]. Physiol Rev,2020,100(2):735-776.
- [15] Sierra I, Python S, Weiner A, et al. Unusual X chromosome inactivation maintenance in female alveolar type 2 cells is correlated with increased numbers of X-linked escape genes and sex-biased gene expression [J]. Stem Cell Rep,2023,18(2):367-381.
- [16] Long ME, Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. Clin Sci (Lond), 2022,136(6):447-464.
- [17] Esko JD, Lindahl U. Molecular diversity of heparan sulfate [J]. J Clin Invest,2001,108(2):169-173.
- [18] Haeger SM, Liu X, Han X, et al. Epithelial heparan sulfate contributes to alveolar barrier function and is shed during lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2018,59(3):363-374.
- [19] Oshima K, King SI, McMurtry SA, et al. Endothelial heparan sulfate proteoglycans in sepsis: the role of the glycocalyx [J]. Semin Thromb Hemost,2021,47(3):274-282.
- [20] Zhang Y, Xu F, Guan L, et al. Histone H4 induces heparan sulfate degradation by activating heparanase in chlorine gas-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Respir Res,2022,23(1):14.
- [21] Justo T, Smart N, Dhoot GK. Context-dependent Sulf1/Sulf2 functional divergence in endothelial cell activity [J]. Int J Mol Sci, 2022,23(7):3769.
- [22] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury [J]. Front Immunol,2020,11:1722.
- [23] Lin Y, Li C, Xiong W, et al. ARSD, a novel ER α downstream target gene, inhibits proliferation and migration of breast cancer cells via activating Hippo/YAP pathway [J]. Cell Death Dis, 2021,12(11):1048.
- [24] Zhang L, Wang Y, Li J, et al. ARSD, a novel ER α downstream target gene, inhibits proliferation and migration of breast cancer cells via activating Hippo/YAP pathway [J]. Cell Death Dis, 2021,12(10):1685.