

本文引文格式:张研,林娜,刘运广. PLCE1 基因多态性与广西壮族儿童 PNS 相关性研究[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(5): 553-558.

【论著与临床报道】

PLCE1 基因多态性与广西壮族儿童 PNS 相关性研究

张研¹, 林娜², 刘运广²

(1. 右江民族医学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院儿科, 广西 百色 533000)

摘要:目的 对壮族儿童原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, PNS)患者磷脂酶 CE1(Phospholipase CE1, PLCE1)的基因序列进行检测,探究 PLCE1 基因多态性与广西壮族儿童 PNS 的关系。方法 收集广西壮族 PNS 患儿血液样本 108 例、健康体检儿童 100 例,采用目标基因捕获联合二代测序技术对样本的 PLCE1 基因进行测序,将检测到的单核苷酸多态性(SNP)位点进行关联分析,探究该基因的 SNP 与 PNS 易感性的关系。结果 ①对本实验中的 PNS 组及对照组中检测出的 19 个 SNP 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检测,显示 HWE 结果均为 $P > 0.05$ 。② PLCE1 的 SNP 位点 rs11187828 各基因型经 χ^2 检验及 Logistic 回归分析显示在正常组及 PNS 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且在单倍体关联分析中,该位点上 CGACTA 单倍型的频率在上述两组中差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论

① PLCE1 基因多态性与广西壮族儿童的 PNS 发生有关。② PLCE1 基因的多态位点 rs11187828 可能会增加中国广西壮族儿童 PNS 的易感性。

关键词: 儿童; 肾病综合征; 磷脂酶 CE1; 单核苷酸多态性; 壮族

中图分类号: R725 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)05-0553-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.004

Correlation between PLCE1 gene polymorphism and PNS in children of the Guangxi Zhuang ethnic group

Zhang Yan¹, Lin Na², Liu Yunguang²

(1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Youjiang Medical
University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To detect the gene sequence of Phospholipase CE1 (PLCE1) in Guangxi Zhuang ethnic children with primary nephrotic syndrome (PNS) so as to investigate the relation between PLCE1 gene polymorphism and PNS in Guangxi Zhuang ethnic children. **Methods** Blood samples were collected from 108 Guangxi Zhuang ethnic children with PNS and 100 healthy children. The target gene capture combined with second-generation sequencing technology was used to sequence the gene PLCE1 of the samples. The detected loci of single nucleotide polymorphism (SNP) were mapped to conduct correlation analysis so as to explore the relation between SNP of this gene and the susceptibility to SNP. **Results** ① Hardy-Weinberg balance test was carried out for the 19 SNP loci detected out from the PNS group and control group, and all HWE results were $P > 0.05$. ② The chi-square test and Logistic regression analysis of the SNP locus rs11187828 genotypes of PLCE1 showed statistically significant differences between the normal group and the PNS group ($P < 0.05$). And in the haploid association analysis, there was statistically significant difference in the frequency of CGACTA haplotype at this locus between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** ① PLCE1 gene polymorphism is related to the occurrence of PNS in Guangxi Zhuang ethnic children. ② The polymorphic locusr11187828 of

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460143)

第一作者简介: 张研(1994-),女,硕士,住院医师,研究方向:儿童肾脏疾病, E-mail: 2269284366@qq.com

通讯作者简介: 刘运广(1962-),男,学士,二级教授,博士研究生导师,研究方向:儿童肾脏疾病, E-mail: lyg9226@163.com

PLCE1 may increase the susceptibility to PNS in children of Guangxi Zhuang ethnic group in China.

Key words: children; nephrotic syndrome; phospholipase CE1; single nucleotide polymorphism; Zhuang ethnic group

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白的通透性增高、大量血浆蛋白从尿中丢失而导致一系列病理生理改变的一种临床综合征。儿童原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, PNS)占小儿时期NS总数的90%以上^[1],是儿童最常见的且严重影响正常生长发育的免疫介导的肾小球疾病^[2-3]。由于医学技术的进步及人类遗传变异数据库的更新^[4],基因分析已成为一种更精确的诊断方法^[5]。筛选PNS的发生发展中起关键作用的基因,并给予特异性干预,对治疗PNS具有重要意义。目前已报道的单基因突变可导致NS的基因已超过39个^[2],磷脂酶CE1(Phospholipase CE1, PLCE1)属于其中之一。PLCE1基因定位于人第10号染色体长臂23区(10q23),全长334.4 kb,共有34个外显子,编码PLCE1蛋白,该蛋白作为一种信号分子,分布在全身多个系统及器官中,参与多条信号转导通路,保证细胞的各种生命活动正常进行。目前就PLCE1基因导致儿童PNS的机制,大部分学者认为PLCE1是通过家族性常染色体隐性遗传导致儿童PNS的发生^[6-7]。国内外对于PLCE1多态性的研究现多集中在消化系统及癌症相关性疾病,如其多态性可增加食管鳞癌^[8]、结直肠癌^[9]、胃癌^[10-11]、胆囊癌^[12]等的易感性,但对PLCE1多态性与儿童PNS的发生及其易感性是否有关的研究甚少。本研究采用目标基因捕获结合第二代测序技术,对108例壮族PNS患儿及100例壮族健康儿童血液进行全DNA测序,旨在分析PLCE1多态性与壮族儿童PNS的相关性,对PNS的诊治提供进一步的理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2015年7月—2017年9月在右江民族医学院附属医院进行体检的健康壮族儿童100例,及同时期住院的壮族PNS儿童108例,诊断符合儿童PNS诊断标准^[13],即①大量蛋白尿:24 h尿蛋白定量 ≥ 50 mg/kg,随机或晨尿蛋白/肌酐(mg/mg) ≥ 2.0 ,1周内3次尿蛋白定性(3+~4+);②低蛋白血症:血浆白蛋白 < 25 g/L;③高脂血症:血浆胆固醇高于5.7 mmol/L;④不同程度水肿;⑤排除继发性因素^[14]。以上①和②是诊断的必要条件。两组研究对象三代均为壮族,相互之间无血缘关系,家族中无肾脏疾病患者。在年龄及性别组成上两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据知情同意原则,告知患儿家长研究目的及风险等,取得同意并签署知情同意书,本

研究经过右江民族医学院伦理委员会批准。

1.2 基因组DNA的提取 按照使用说明利用DNeasy血液和组织DNA提取试剂盒(QIAGEN, Hilden, 德国)提取DNA。计算260 nm与280 nm处吸光度的比率来测试DNA纯度。

1.3 FastTarget目标区域测 以标准人基因组为模板,扩增获得PLCE1目标区域的引物。利用带有Index序列的引物,通过PCR扩增向末端引入特异性标签序列,获得最终的FastTarget测序文库,文库的片段经验证及摩尔浓度精确定量后进行高通量测序,最终获得FastQ数据。

1.4 数据筛选和分析 对原始数据进行比对及校正,将所有单核苷酸多态性(SNP)位点与dbSNP、千人基因组、ESP6500、ExAC03、ExAC03_EAS、gnomAD、Hrcr1Kaviar_20150923数据库进行比对分析,评估其变异频率、功能特征、保守性等。根据样本多态性位点的基因型及表型,采用Hardy-Weinberg遗传平衡定律评估样本有无群体代表性、plink分析软件进行关联分析、Haploview软件进行连锁不平衡分析。使用数学工具如Logistic回归、 χ^2 检验等进行统计分析。 χ^2 分析设4个分析模型(Codominant、Dominant、Recessive、Allele)对每个位点进行分析。Logistic回归以单个位点为单位,按5个假设的遗传模型(Dominant、Recessive、Log-additive、HOM/HET)进行关联分析,快速地找到最有生物学意义的SNP位点。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg平衡检验 本研究样本中共检出19个SNP位点,对其进行Hardy-Weinberg平衡检测,均为 $P > 0.05$,说明样本符合Hardy-Weinberg平衡定律,具有群体代表性,见表1。

2.2 χ^2 检验 对上述位点进行 χ^2 检验,rs11187828位点在Dominant及Allele模型中显示 $P < 0.05$, $OR = 7.654$,差异有统计学意义,见表2、表3。

2.3 Logistic回归分析 对上述位点进行Logistic回归分析,rs11187828在Dominant、Log-additive模型显示 $P < 0.05$, $OR = 14.78$,差异有统计学意义,见表4、表5。

2.4 连锁不平衡分析 使用haploview软件对上述位点进行连锁不平衡分析,发现多对强连锁不平衡位点($D' > 0.75$, $r^2 > 0.33$),其中rs2274223与rs11187850接近完全连锁不平衡($D' = 1.00$, $r^2 = 0.99$),见图1~图2。

表 1 PLCE1 多态位点的 Hardy-Weinberg 平衡检验

SNP ID	Freq_Alt (1000g)	HWE Case	HWE Control	HWE
rs2911857	0.552516	0.651802743	1	0.864013382
rs10882386	0.367013	0.503270206	0.083003673	0.599295611
rs17109671	0.460463	0.509765892	0.213617864	0.89737569
rs17109674	0.378195	0.61620186	0.085014454	0.598194612
rs17417407	0.201078	0.60177647	1	0.703127388
rs11187828	0.100839	1	1	1
rs10786156	0.485224	1	0.188275519	0.357939635
rs3740360	0.0828674	0.493180213	0.629128448	0.40421243
rs41291134	0.0652955	1	1	1
rs2274224	0.486222	0.741226695	0.283215991	0.358700075
rs2274225	0.278355	0.723479205	0.661397316	0.580510879
rs7084339	0.317292	0.271323169	0.336645295	0.105134296
rs3736901	0.230232	0.064563917	1	0.114117362
rs3740365	0.0882588	0.641246663	0.459139647	0.311265053
rs3765524	0.307907	0.176820954	0.2171938	0.047075793
rs2274223	0.298522	0.370304106	0.215270941	0.096974172
rs11187850	0.236422	0.271865007	0.332666498	0.140235365
rs3831084	0.213059	0.370304106	0.215270941	0.096974172
rs11187870	0.0784744	0.19468772	0.216804629	0.050493307

表 2 PLCE1 基因 SNP 位点的 χ^2 检验结果

SNP	Codominant	Dominant	Recessive	Allele
rs17109674	0.1286	0.9002	0.05941	0.3871
rs3736901	0.3024	0.3368	0.1441	0.1655
rs17109671	0.267	0.6397	0.1858	0.6941
rs10786156	0.2457	0.101	0.7943	0.1954
rs17417407	0.4577	0.8003	0.2122	0.6653
rs75283731	NA	0.2922	NA	0.3061
rs11187850	0.3944	0.2042	0.4331	0.1966
rs11187870	0.5544	0.2858	0.6648	0.3171
rs2911857	0.8598	0.778	0.7156	0.9367
rs2274223	0.4286	0.1964	0.6524	0.2318
rs3740365	0.2773	0.123	0.4224	0.1242
rs3831084	0.4286	0.1964	0.6524	0.2318
rs10882386	0.1134	0.7389	0.06345	0.4799
rs7084339	0.4717	0.2759	0.4224	0.2495
rs11187828	NA	0.02325	NA	0.02483
rs3740360	0.2382	0.1282	0.2674	0.1026
rs2274225	0.9972	0.9739	0.9579	0.9982
rs2274224	0.4769	0.224	0.6959	0.2866
rs3765524	0.4299	0.2241	0.4761	0.2247

表 3 多态性位点 rs11187828 的 χ^2 检验

SNP	Model	Genotype	Case	Control	ChiScore	OR (95% CI)	P-value
rs11187828	Codominant	A/A	100	99	NA		NA
		A/C	8	1			
		C/C	0	0			
	Dominant	A/A	100	99	5.149		0.02325
		A/C-C/C	8	1			
	Recessive	A/A-A/C	108	100	NA		NA
		C/C	0	0			
	Allele	A	208	199	5.036	7.654(0.9487~61.75)	0.02483
		C	8	1			

表 4 PLCE1 基因 SNP 位点的 Logistic 回归分析结果

SNP	Dominant	Recessive	Additive	HOM	HET
rs17109674	0.9002	0.06377	0.3779	0.1462	0.4635
rs3736901	0.3375	0.1631	0.1892	0.1506	0.6129
rs17109671	0.6398	0.1884	0.6916	0.434	0.3496
rs10786156	0.1018	0.7944	0.2096	0.3695	0.09932
rs17417407	0.8004	0.9993	0.6577	0.9993	0.9343
rs75283731	0.2954	NA	0.2954	NA	NA
rs11187850	0.2047	0.4366	0.1739	0.3254	0.2636
rs11187870	0.2862	0.6656	0.2846	0.538	0.319
rs2911857	0.778	0.7159	0.9372	0.7851	0.6811
rs2274223	0.197	0.6533	0.2058	0.5022	0.2219
rs3740365	0.1238	0.4261	0.1121	0.2968	0.1653
rs3831084	0.197	0.6533	0.2058	0.5022	0.2219
rs10882386	0.7389	0.06784	0.4721	0.1778	0.3455
rs7084339	0.2763	0.4261	0.2246	0.335	0.3531
rs11187828	0.03375	NA	0.03375	NA	NA
rs3740360	0.1289	0.274	0.0932	0.1854	0.1994
rs2274225	0.9739	0.9579	0.9982	0.975	0.9572
rs2274224	0.2246	0.6961	0.3021	0.4109	0.2509
rs3765524	0.2247	0.4795	0.1952	0.3729	0.2768

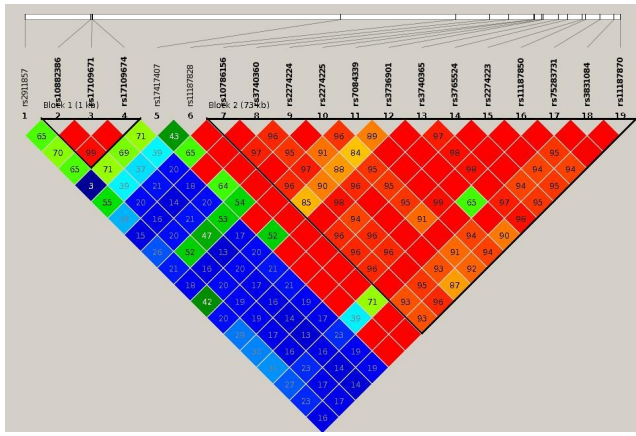
表 5 多态性位点 rs11187828 的 Logistic 回归分析

SNP	Model	Genotype	Case	Control	OR (95% CI)	P-value
rs11187828	Codominant	A/A	100	99	—	—
		A/C	8	1	NA(NA-NA)	NA
		C/C	0	0	NA(NA-NA)	NA
	Dominant	A/A	100	99	14.78(1.23~177.6)	0.03375
		A/C-C/C	8	1		
	Recessive	A/A-A/C	108	100	NA(NA-NA)	NA
C/C		0	0			
Additive	—	—	—	14.78(1.23~177.6)	0.03375	

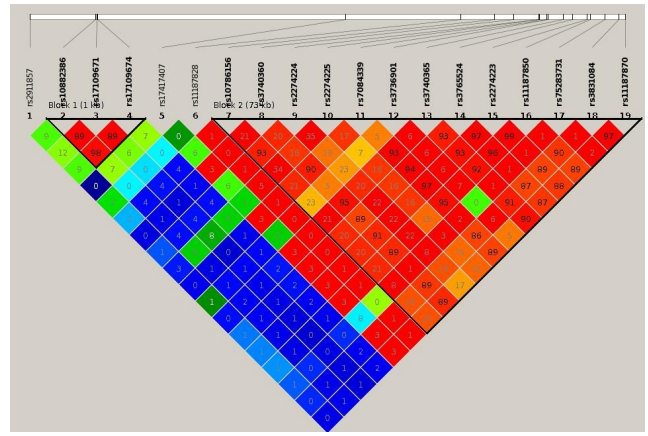
2.5 单倍型分析 对有较强关联性的 Block 进行单倍型分析及 Logistic 回归的关联分析。PLCE1-2 中单倍型 CGACTA 的分布频率在两组间差异有统计学意义 ($OR = 13.8756, P < 0.05$), 见表 6。

3 讨论

SNP 是人类基因组最常见的基因变异形式, 是指人群中分布概率大于 1% 的单核苷酸变异^[15], 平均每 500~1000 个碱基对中就有 1 个, 估计其总数可达 300



注:未标记数据的 D',r2 位点关联值为 1。
图 1 haploview 连锁不平衡分析 D'



注:未标记数据的 D',r2 位点关联值为 1。
图 2 haploview 连锁不平衡分析 r2

表 6 PLCE1 基因单倍型关联分析结果

Hap	SNPS	HAPLOTYPE	case_F	control_F	OR (95% CI)	Pr
PLCE1-1	rs10882386;rs17109671;rs17109674	GCG	3(0.014)	7(0.036)	0.4201	0.3619
		ACA	83(0.384)	71(0.366)	1.0716	0.7984
		GTG	129(0.597)	115(0.593)	0.9914	0.9742
PLCE1-2	rs11187828;rs10786156;rs3740360; rs2274224;rs2274225;rs7084339	ACAGCA	86(0.398)	69(0.359)	1.136	0.6355
		AGCCCG	48(0.222)	54(0.281)	0.9078	0.7584
		AGACTA	68(0.315)	64(0.333)	0.7219	0.2569
		CGACTA	6(0.028)	1(0.005)	13.8756	0.0367
PLCE1-3	rs3736901;rs3740365;rs3765524; rs2274223;rs11187850	CATGG	49(0.227)	55(0.284)	0.8297	0.5415
		ATCAA	36(0.167)	26(0.134)	1.0185	0.9598
		CTCAA	125(0.579)	110(0.567)	1.1164	0.676
PLCE1-4	rs3740365;rs3765524;rs2274223;rs11187850; rs75283731;rs3831084;rs11187870	TCAAA-G	11(0.051)	7(0.036)	1.398	0.5936
		TCAAG-G	146(0.676)	129(0.672)	0.8393	0.5418
		ATGGGTC	49(0.227)	54(0.281)	0.8722	0.6633

注:case_F 指 case 样本单倍型的数量与频率,control_F 指 control 样本单倍型的数量与频率。

万个甚至更多^[16]。由于 SNP 的高遗传稳定性,某些碱基的改变并不会改变翻译后氨基酸的表达及蛋白质的结构,不会导致疾病的发生,但有研究表明^[17],SNP 可能改变染色质重塑和三维染色体交互作用。由于单核苷酸在 SNPs 处的转移可能增强或降低转录因子与调控位点(由这些 SNPs 形成)的亲合力,同时他们可能促进或抑制位于不同染色体上的调控位点之间的环和/或桥的形成(3D 染色体交叉对话),使其在调节基因表达和易受病态影响方面需要另一层调控机制。通过 SNP 关联或连锁分析,在定位疾病的易感基因、推断疾病易感相关性中发挥重要作用^[18]。

国外报道^[19-20],儿童 NS 的发病率为 1 ~ 3/10 万人口,患病率为 16/10 万人口。我国南方地区最常见的 5 种病理类型中,局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)是最常见的病理类型,检出率为 5.6%,占儿童 NS 的 20%^[21-22]。PLCE1 蛋白定位在细胞膜上,该蛋白通过与相关蛋白或受体相互作用,从而调控细胞的生长、增殖、分化、凋亡等生物学功能,因此该蛋白表达或分布

异常可能会参与肾脏、心脏、神经系统疾病甚至肿瘤的发生发展过程^[23]。研究表明^[24],PLCE1 基因与家族性 NS 关系密切,提示 PLCE1 基因在肾血管球的发生中起重要作用。现有的研究大多认为^[25-26],PLCE1 导致儿童 PNS 的机制为 PLCE1 单基因突变导致的家族性常染色体隐性遗传型 NS。对于 PLCE1 基因 SNP 位点是否会引起 PNS 发病或增加其易感性尚不明确。本研究通过采用目标基因捕获结合第二代测序技术对广西壮族 108 例 PNS 患儿及 100 例健康儿童进行全 DNA 检测。研究中所有样本符合 H-W 平衡,样本具有群体代表性。PNS 组中有 8 名患儿及 1 名健康儿童体内存在 rs11187828 位点,对该位点进行 χ^2 检验,显示其在 PNS 组及对照组中的分布差异有统计学意义,在 Logistic 回归分析中 Dominant、Log-additive 两模型上的差异有统计学意义,在单倍型关联性分析中该位点上 CGACTA 单倍型的分布频率在两组间差异有统计学意义。综上所述,提示 PLCE1 基因多态性与广西壮族儿童 PNS 发生有关,多态位点 rs11187828

可能会增加中国广西壮族儿童 PNS 的易感性。

基因多态性位点的分析对疾病的易感性评估、早期诊断、预防和治疗等方面均有实际的意义及运用前景^[27]。在药物治疗方面,由于药物代谢酶和药物作用靶点基因特性的变化可影响药物在体内的浓度及靶组织对药物的敏感性,导致个体对药物的疗效及不良反应存在差异^[28],PLCE1 基因突变导致的 PNS 大多对激素耐药,我们可以通过研究 PLCE1 基因突变或多态性位点对药物作用的靶组织或代谢酶存在的影响,探究药物在不同遗传变异个体中的药物代谢动力学差异,为临床实施个体化药物治疗提供理论基础^[29],在药物基因组学以及人类进化史方面也有重要意义。在基因干预治疗方面,以 PLCE1 基因 SNP 与 PNS 的易感性为例,应用基因沉默、基因置换、基因校正、基因封闭或灭活等技术,将 PNS 易感基因的 SNP 错义位点进行针对性治疗,使危险性 SNP 转化为保护性 SNP,就能从基因水平上抑制 PNS 的发生,从而实现基因水平的精准治疗。

参考文献:

[1] 徐虹,李国民,龚一女,等. 儿童激素抵抗、依赖及复发肾病综合征的治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志,2013,2(1): 11-17.

[2] Hashmi JA, Safar RA, Afzal S, et al. Whole exome sequencing identification of a novel insertion mutation in the phospholipase C ϵ -1 gene in a family with steroid resistant inherited nephrotic syndrome[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(6): 5095-5100.

[3] Meng LZ, Cao S, Lin N, et al. Identification of a Novel ACTN4 Gene Mutation Which Is Resistant to Primary-Nephrotic Syndrome Therapy[J]. Biomed Res Int, 2019: 5949485.

[4] McInerney-Leo AM, Marshall MS, Gardiner B, et al. Whole exome sequencing is an efficient and sensitive method for detection of germline mutations in patients with pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2014, 80(1): 25-33.

[5] Tang C, Zhou D, Tan R, et al. Auxiliary genetic analysis in a Chinese adolescent NPH family by single nucleotide polymorphism screening[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(3): 1115-1124.

[6] Hameed A, Mir A, Nasir M, et al. Bioinformatics evaluation of NPHS2 deletion mutation associated with congenital nephrotic syndrome in a consanguineous Pakistani family[J]. Clin Genet, 2015, 87(6): 599-601.

[7] Kari JA, Bockenbauer D, Stanescu H, et al. Consanguinity in Saudi Arabia: a unique opportunity for pediatric kidney research[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2): 304-310.

[8] Tian J, Liu CY, Liu GC, et al. Cumulative evidence for as-

sociation between genetic polymorphisms and esophageal cancer susceptibility: A review with evidence from meta-analysis and genome-wide association studies[J]. Cancer Med, 2019, 8(3): 1289-1305.

[9] Zhang Y, Gong Y, Du S, et al. The association between phospholipase C epsilon gene (PLCE1) polymorphisms and colorectal cancer risk in a Chinese Han population: a case-control study[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 19360-19366.

[10] Yuan JJ, Li YY, Tian TT, et al. Risk prediction for early-onset gastric carcinoma: a case-control study of polygenic gastric cancer in Han Chinese with hereditary background[J]. Oncotarget, 2016, 7(23): 33608-336015.

[11] Malik MA, Srivastava P, Zargar SA, et al. Phospholipase C epsilon 1 (PLCE1) haplotypes are associated with increased risk of gastric cancer in Kashmir Valley[J]. Saudi J Gastroenterol, 2014, 20(6): 371-377.

[12] Sharma KL, Rai R, Srivastava A, et al. A multigenic approach to evaluate genetic variants of PLCE1, LXRs, MMPs, TIMP, and CYP genes in gallbladder cancer predisposition[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8597-8606.

[13] 刘爱民. 儿童原发性肾病综合征诊治循证指南(试行)解读[J]. 浙江医学, 2010, 32(8): 1139-1140.

[14] Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO [J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(3): 415-426.

[15] Li XY, Li XX, Jiang M, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in PLCE1 for Cancer Risk of Different Types: A Meta-Analysis[J]. Front Oncol, 2018, 8: 613.

[16] 张明会, 史惠蓉. 单核苷酸多态性与卵巢上皮性癌的治疗及预后评估的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(11): 876-878.

[17] Taqi MM, Waseem D, Ismatullah H, et al. In silico transcriptional regulation and functional analysis of dengue shock syndrome associated SNPs in PLCE1 and MICB genes[J]. Funct Integr Genomics, 2016, 16(3): 335-345.

[18] Lawrenson K, Iversen ES, Jonathan T, et al. Common variants at the CHEK2 gene locus and risk of epithelial ovarian Cancer [J]. Carcinogenesis, 2015, 36(11): 1341-1353.

[19] Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome [J]. Indian J Pediatr, 2012, 79(8): 1045-1055.

[20] Ernould S, Godron A, Nelson JR, et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Incidence, clinical presentation, and outcome in the county of Gironde, France [J]. Arch Pediatr, 2011, 18(5): 522-528.

[21] Sperry ZJ, Na K, Parizi SS, et al. Flexible microelectrode array for interfacing with the surface of neural ganglia [J]. J Neural Eng, 2018, 15(3): 036027.

[22] Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(3): 502-517.

- [23] Malik MA, Srivastava P, Zargar SA, et al. Phospholipase C epsilon 1 (PLCE1) haplotypes are associated with increased risk of gastric cancer in Kashmir Valley [J]. Saudi J Gastroenterol, 2014, 20(6): 371-377.
- [24] Guo LY, Yang N, Hu D, et al. PLCE1 rs2274223 polymorphism and susceptibility to esophageal cancer: a meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(21): 9107-9112.
- [25] Hameed A, Mir A, Nasir M, et al. Bioinformatics evaluation of NPHS2 deletion mutation associated with congenital nephrotic syndrome in a consanguineous Pakistani family [J]. Clin Genet, 2015, 87(6): 599-601.
- [26] Kari JA, Bockenbauer D, Stanescu H, et al. Consanguini-

ty in Saudi Arabia: a unique opportunity for pediatric kidney research [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2): 304-310.

- [27] Obeidat M, Hao K, Bossé Y, et al. Molecular mechanisms underlying variations in lung function: a systems genetics analysis [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(10): 782-795.
- [28] 蒋刘, 戴朴, 韩东一. 单核苷酸多态性在人类基因组学发展中的应用 [J]. 中华耳科学杂志, 2017, 15(2): 239-244.
- [29] Amankwah EK, Lin HY, Tyrer JP, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Gene Variants and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk [J]. Genet Epidemiol, 2015, 39(8): 689-697.

收稿日期: 2020-07-17; 修回日期: 2020-08-21

(上接第 552 页)

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 194-195.
- [2] 肖晓, 姚香草, 余亚茹, 等. 鸡骨草的资源调查与生药学鉴定 [J]. 药学实践杂志, 2019, 37(4): 318-321.
- [3] 詹树春, 邱汉松, 黄歆波. 中药鸡骨草汤治疗胆总管结石术后黄疸的临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(7): 50-52.
- [4] 梁耿, 韦凯东. 鸡骨草醇提物对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响 [J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 606-608.
- [5] 贺茂林. 鸡骨草总皂苷抗人肝癌 HepG2 细胞活性 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [6] 姚香草, 薛兢兢, 肖晓, 等. 鸡骨草总皂苷对化学性及免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2071-2074.
- [7] 林壮民, 何秋燕, 周秀, 等. 鸡骨草中抗炎药效物质基础辨识研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1825-1827.

- [8] 怒特. 鸡骨草总黄酮碳苷三个主要活性成分保肝降脂作用研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2016.
- [9] 张蕾. 养肝, 这些茶饮汤水少不了 [N]. 人民政协报, 2020-04-29(7).
- [10] 李庭树, 黄锁义. 鸡骨草的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 226-234.
- [11] 袁旭江, 霍务贞, 鲁湘鄂, 等. 鸡骨草叶黄酮类成分 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 673-677.
- [12] LI H, SONG ZJ, DAI YP. Antioxidative activity of flavonoids from *abrus cantoniensis* against ethanol-induced gastric ulcer in mice [J]. Planta Med, 2015, 81(10): 784-790.
- [13] 徐柯心, 贾子尧, 王宝丽, 等. 鸡骨草化学成分研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 125-129.
- [14] 于苗苗. 鸡骨草化学成分研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2019.

收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-08-04