

本文引文格式:卜昆鹏,周康康,黄山珊,等. *mTOR* 基因单核苷酸多态性在广西抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者与健康对照中的差异性分析[J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(3): 427-432.

【论著与临床报道】

## *mTOR* 基因单核苷酸多态性在广西抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者与健康对照中的差异性分析

卜昆鹏<sup>1</sup>, 周康康<sup>2</sup>, 黄山珊<sup>3</sup>, 何佩耕<sup>1</sup>, 薛超<sup>2</sup>

1. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西南宁 530021;
2. 广西医科大学第二附属医院肾内科, 广西南宁 530007;
3. 广西医科大学教务处, 广西南宁 530021)

**摘要:**目的 本研究旨在比较 *mTOR* 基因 rs1034528 位点的单核苷酸多态性在广西抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 患者与健康对照者中的分布差异。方法 共纳入 208 例对照者和 183 例 AAV 患者, 收集相关临床资料, 采用多重 PCR 结合高通量测序技术检测 *mTOR* 基因 rs1034528 位点的单核苷酸多态性 (SNPs), 并分析病例组和对照组等位基因和基因型频率、人口学特征之间的差异, 以及 AAV 患者临床资料与其等位基因和基因型频率之间的关系。结果 *mTOR* 基因多态性位点 rs1034528 的 3 种基因型频率在 AAV 组和对照组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。AAV 患者中 *mTOR* rs1034528 的 3 种基因型在白细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞计数、血小板计数和 BVAS 评分方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。然而, 3 种基因型中, CC 型的血红蛋白最高, 其次是 GG 型, GC 型最低, 三者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); *mTOR* rs1034528 不同基因型之间, 蛋白尿和肌痛发生率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 广西人群中 *mTOR* 基因多态性位点 rs1034528 与 AAV 遗传易感性可能无关, 可能与蛋白尿和肌痛的发生有关。

**关键词:** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 多态性; 单核苷酸多态性; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

**中图分类号:** R593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2025)03-0427-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.009

### Differential analysis of *mTOR* gene single nucleotide polymorphisms between patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and healthy controls in Guangxi

BU Kunpeng<sup>1</sup>, ZHOU Kangkang<sup>2</sup>, HUANG Shanshan<sup>3</sup>, HE Peigeng<sup>1</sup>, XUE Chao<sup>2</sup>

1. Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, Guangxi, China;
2. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, Guangxi, China;
3. Academic Affairs Office, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the distribution differences of single nucleotide polymorphisms (SNPs) at the rs1034528 locus of the *mTOR* gene between patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) and healthy controls in Guangxi. **Methods** A total of 208 healthy controls and

**基金项目:** 广西自然科学基金面上项目区域高发疾病研究联合专项资助(2025GXNSFAA069007); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(02601220035X); 广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY2025075)

**第一作者:** 卜昆鹏, 副主任医师, 研究方向: ANCA 相关性血管炎的基础与临床及肿瘤相关性肾损伤, E-mail: bukunpeng2008@163.com

**通讯作者:** 薛超, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 肾脏内科临床诊治及科研工作、肾病分子遗传与免疫方向, E-mail: xuechao@stu.gxmu.cn

183 AAV patients were included. Relevant clinical data were collected. Multiplex PCR combined with high-throughput sequencing technology was used to detect SNPs at the rs1034528 locus of the *mTOR* gene. The differences in allele and genotype frequencies, as well as demographic characteristics between the case group and the control group, were analyzed. Additionally, the relationships between the clinical data of AAV patients and their allele and genotype frequencies were investigated. **Results** There was no statistically significant difference in the frequencies of the three genotypes at the *mTOR* gene polymorphism locus rs1034528 between the AAV group and the control group ( $P > 0.05$ ). Among AAV patients, there were no statistically significant differences in white blood cell count, neutrophil count, red blood cell count, platelet count, and Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) among the three genotypes of *mTOR* rs1034528 ( $P > 0.05$ ). However, among the three genotypes, the hemoglobin level was the highest in the CC genotype, followed by the GG genotype, and the lowest in the GC genotype, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). There were also statistically significant differences in the incidence of proteinuria and myalgia among different genotypes of *mTOR* rs1034528 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The *mTOR* gene polymorphism locus rs1034528 may not be associated with the genetic susceptibility to AAV in the Guangxi population, but it may be related to the occurrence of proteinuria and myalgia.

**Key words:** anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; polymorphism; single nucleotide polymorphism; mammalian target of rapamycin

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎(associated vasculitis, AAV)是一种系统性自身免疫性疾病,其特征为小、中型血管的炎症和损伤,包括显微镜下多血管炎(MPA)、肉芽肿性多血管炎(GPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)等亚型<sup>[1]</sup>。虽然过去几十年很多学者都对其进行了不同切入点的广泛深入研究,但到目前为止对于 AAV 的发病机制和病因仍然不清楚。目前研究一致支持 AAV 的病因与遗传、感染、药物和职业暴露等多种因素相关的观点<sup>[2-3]</sup>。AAV 起病急、进展快,严重的患者可出现全身多器官功能障碍,如未能及时诊断和治疗该病,会导致预后不佳,甚至死亡。全基因组关联研究(GWAS)已经证实了遗传因素在 AAV 发病中的重要作用<sup>[4-5]</sup>。LYONS P A 等<sup>[6]</sup>通过欧洲人群 GWAS,首次报道 PR3-ANCA 阳性血管炎与 HLA-DP、PRTN3、SERPINA1 的关联性, MPO-ANCA 阳性血管炎与 HLA-DQ 的关联性。纳入欧洲多中心队列,明确 HLA-DP 和 SERPINA1 的 SNP 位点与 MPO-ANCA 阳性血管炎的强相关性<sup>[7]</sup>;然而,这些研究并没有充分阐明 AAV 的确切致病机制。

自噬是一种在进化过程中保存下来的生物学现象,已被证实受自噬相关蛋白的调节。它通过利用溶酶体水解酶在细胞内促进过度或受损的细胞器、蛋白质和入侵病原体的降解,在维持细胞稳态中发挥着至关重要的作用<sup>[8]</sup>。然而,当自噬过度激活或失调时,它会导致正常细胞内细胞器的降解,导致细胞异常,甚至细胞死亡<sup>[9]</sup>。许多研究表明<sup>[10]</sup>,自噬受损与 AAV 具有显著关联。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, *mTOR*)基因全程参与自噬的开

始、发展和终止,是这一细胞自主活动过程中的关键调节因子。它控制 ULK1 和 VPS34 的活性,以及 TFEB/TFE3 的细胞内分布和溶酶体微管重组,从而影响自噬的各个方面<sup>[11]</sup>。此外,有证据将 *mTOR* 基因与自身免疫性疾病联系起来<sup>[12-13]</sup>。目前的大多数研究认为自身免疫性疾病可能存在遗传易感位点。但 *mTOR* 基因多态性与自身免疫性疾病 AAV 发病之间的相关性尚未确定。因此,通过研究 *mTOR* 基因多态性位点与 AAV 遗传易感性之间的相互关系有着非常重要的意义。本研究通过病例对照研究的方法,探讨 *mTOR* 基因 rs1034528 位点多态性与广西地区 AAV 易感性以及临床表现的相关性。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究共纳入了 2012 年至 2023 年在广西医科大学第一附属医院和第二附属医院(原广西医科大学第一附属医院西院)接受门诊和住院治疗的 AAV 患者 183 例,即 AAV 组,包括男性 72 例和女性 111 例。对照组为同期在体检中心体检的性别、年龄相仿的健康人群,共 208 例,即对照组,包括男性 81 例和女性 127 例。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①MPO-ANCA 患者,AAV 患者诊断标准均严格参照 2018 年增编的 2012 年 Chapel Hill 国际血管炎命名会议标准<sup>[5]</sup>。②所有研究受试者均是三代以上在广西的人群。排除标准:其他自身免疫性疾病、肿瘤、感染、药物引起的血管炎患者。

1.3 外周血基因组 DNA 的提取和保存 用含有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管收集研究对象外周静脉血 2 mL,使用全血基因组 DNA 提取试剂盒(上海纽思格

生物医学科技有限公司提供)提取 DNA,操作步骤严格按照说明书进行。将提取合格的 DNA 样品,放置于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱保存用于后续实验。

1.4 SNP 位点选取 从 1000 genome(<http://grch37.ensembl.org/>)下载 ATG10 基因的位点信息,并使用 Haploview 4.2 软件筛选 SNP 位点,入选标准为:①最小等位基因频率(MAF) $\geq 0.05$ ;②Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检测  $P > 0.05$ 。在美国国家生物信息中心(NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)查询 MAF、SNP 位置等相关信息,搜索与自身炎症性、自身免疫性疾病相关的 *mTOR* 基因多态性位点。本研究纳入 1 个 *mTOR* 基因 SNP 位点:rs1034528。

1.5 SNP 基因分型 本研究采用以双蒸水为阴性对照,以多重 PCR 联合高通量测序技术(伯豪生物有限公司)检测 SNP 位点基因型,使用 HiSeq XTen 测序仪(Illumina, San Diego, CA)进行测序。作为质控,随机抽取 DNA 质量较高的 15% 样本进行了重复分析,

质量控制样本的符合率达到 100%。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,偏态分布的计量资料以  $[M(P_{25} \sim P_{75})]$  表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,两样本均数的比较采用 *t* 检验,多个样本均数的比较采用方差分析,多重比较后的组间两两比较采用 Bonferroni 校正法;计数资料以例数(*n*)和百分率(%)表示,组间比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。基因型频率和等位基因频率的计算、Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检验抽样对象的群体代表性及其与疾病风险关系的分析,均通过 SHEsis 在线软件(<http://analysis.bio-x.cn>)完成。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料分析 分析结果显示 AAV 组和对照组在性别方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在年龄、血压、血肌酐、24 h 尿蛋白、血尿酸等方面差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 AAV 组及健康对照组的人口统计学特征

项目	AAV 组	对照组	$\chi^2/H$	<i>P</i>
总人数	183	208	—	—
性别(男/女)	72/111	81/127	0.007 <sup>a</sup>	0.935
年龄/岁	53.38(43.25~64.00)	51.06(44.00~58.75)	3.519 <sup>b</sup>	$< 0.001$
SBP/kPa	18.44(16.00~20.77)	16.70(15.33~17.73)	4.597 <sup>b</sup>	$< 0.001$
DBP/kPa	10.75(9.36~11.73)	10.22(9.33~11.03)	2.109 <sup>b</sup>	0.035
SCR/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	427.53(125.00~534.00)	69.27(58.00~81.00)	13.135 <sup>b</sup>	$< 0.001$
24 h UPR/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	1523.73(416.28~1013.95)	21.29(9.13~23.15)	14.222 <sup>b</sup>	$< 0.001$
UA/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	431.07(312.50~521.75)	329.93(252.50~396.50)	5.320 <sup>b</sup>	$< 0.001$

注: a 为  $\chi^2$  检验用于分析分类变量组间差异; b 为总体偏态分布的两组定量资料组间差异的比较采用 Mann Whitney *U* 检验。偏态分布的计量资料以  $[M(P_{25} \sim P_{75})]$  表示。SBP:收缩压;DBP:舒张压;SCR:血肌酐;24 h UPR:24 h 尿蛋白;UA:血尿酸。

2.2 等位基因频率、基因型分布及 HWE 分析 如表 2 所示。本研究共对 391 例样本进行完全的基因分型,无论是 AAV 组还是对照组的基因型频率均符合哈迪-温伯格平衡( $P > 0.05$ ),说明研究对象有普遍性。研究发现 *mTOR* 基因 rs1034528 位点的等位基因频率和基因型频率在 AAV 组和对照组之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 AAV 组与对照组中 *mTOR* 基因 SNP 位点的基因型分布

组别	GG	GC	CC
AAV 组	123(67.21)	57(31.15)	3(1.64)
对照组	139(66.82)	62(29.81)	7(3.38)
$\chi^2$	1.194		
<i>P</i>	0.551		

注:表内计数资料数据用  $[n(\%)]$  表示。

2.3 AAV 患者 *mTOR* rs1034528 位点不同基因型与临床资料之间的差异性分析 如表 3 所示,AAV 患者中,*mTOR* rs1034528 的 3 种基因型在白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、红细胞计数(RBC)、血小板(PLT)和伯明翰血管炎活动性评分(BVAS)水平方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但是在 3 种基因型中,血红蛋白(HB)差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。根据表 4,*mTOR* rs1034528 不同基因型的肌痛和蛋白尿发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );GG 型和 GC 型的患者出现蛋白尿的频率较高,而 CC 型的患者较少出现蛋白尿;GG 型和 GC 型的患者肌痛出现的概率较小,而 CC 型的患者似乎更容易出现肌痛( $P < 0.05$ )。但是 3 种基因型在血尿、咳嗽、皮疹、发热、水肿、关节痛、咯血和消瘦等症状的出现方面,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 *mTOR* rs1034528 基因型与实验室指标的比较结果

指标	GG ( <i>n</i> = 123)	GC ( <i>n</i> = 57)	CC ( <i>n</i> = 3)	<i>P</i>
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	8.65(5.86~10.70)	7.99(4.97~10.45)	11.82(7.84~NA)	0.083 <sup>a</sup>
NEU/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	7.09(4.10~8.74)	6.36(3.41~7.79)	8.33(4.72~NA)	0.342 <sup>a</sup>
RBC/( $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$ )	2.96(2.29~3.52)	2.96(2.16~3.76)	4.06(1.83~NA)	0.091 <sup>a</sup>
HB/(g $\cdot L^{-1}$ )	91.01(63.10~97.20)	79.55(59.60~101.00)	115.00(104.00~NA)	0.049 <sup>a</sup>
PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	290.90(202.00~353.00)	326.17(185.50~350.40)	463.00(237.00~NA)	0.280 <sup>a</sup>
BVAS	16.55(13.00~20.00)	17.28(15.00~20.00)	13.00(11.00~NA)	0.096 <sup>a</sup>

注:<sup>a</sup>为总体非正态分布使用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 偏态分布的计量资料以 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ] 表示, NA: 因样本量不足, 无法可靠计算第 75 百分位数 ( $P_{75}$ )。

表 4 *mTOR* rs1034528 基因型和临床症状的比较结果

症状	GG	GC	CC	$\chi^2$	<i>P</i>
	( <i>n</i> = 123)	( <i>n</i> = 57)	( <i>n</i> = 3)		
血尿				3.860	0.145
有	91(73.98)	46(80.70)	1(33.33)		
无	32(26.02)	11(19.30)	2(66.67)		
蛋白尿				7.280	0.026
有	88(71.54)	49(85.96)	1(33.33)		
无	35(28.46)	8(14.04)	2(66.67)		
发热				0.127	0.938
有	34(27.64)	17(29.82)	1(33.33)		
无	89(72.36)	40(70.18)	2(66.67)		
咳嗽				2.091	0.352
有	51(41.46)	23(40.35)	0(0.00)		
无	72(58.54)	34(59.65)	3(100.00)		
水肿				2.443	0.295
有	52(42.28)	26(45.61)	0(0.00)		
无	71(57.72)	31(54.39)	3(100.00)		
皮疹				1.240	0.538
有	6(4.88)	5(8.77)	0(0.00)		
无	117(95.12)	52(91.23)	3(100.00)		
关节痛				2.707	0.258
有	21(17.07)	5(8.77)	0(0.00)		
无	102(82.93)	52(91.23)	3(100.00)		
肌痛				7.226	0.027
有	4(3.25)	2(3.51)	1(33.33)		
无	119(96.75)	55(96.49)	2(66.67)		
咯血				0.658	0.720
有	12(9.76)	4(7.02)	0(0.00)		
无	111(90.24)	53(92.98)	3(100.00)		
消瘦				1.1719	0.423
有	32(26.02)	10(17.54)	1(33.33)		
无	91(73.98)	47(82.46)	2(66.67)		

注: 表内计数资料数据用 [*n* (%)] 表示;  $\chi^2$  检验用于分析分类变量组间差异。

### 3 讨论

单核苷酸多态性(SNPs)是基因水平上的单个核苷酸突变引起的 DNA 序列发生变化, 在特定基因组位点上出现超过 1% 的突变率。目前, 公共 SNP 数据库记录了超过 1 000 万个 SNPs, 最多见的遗传变异是 SNPs。这些 SNPs 在将序列变异与表型变异联系起来方面发挥着至关重要的作用, 从而有助于深入了解

人类生理和解开疾病的分子基础。SNPs 在群体遗传学和医学研究中具有重要意义, 无论它们对基因产物的生物功能的影响如何。它们是检测连锁不平衡和寻找遗传多态性的独特标记。此外, SNPs 在预测各种疾病、预测和评估治疗反应、确定疾病发展的风险因素以及阐明疾病病因和治疗反应的个体差异方面得到广泛应用。此外, 它们有助于识别与复杂疾病相关的易感基因<sup>[14]</sup>。

研究发现 HLA 的基因多态性对东亚血统的病例和斯堪的纳维亚的 MPO-AAV 病例的影响是不同的, 可能是因为人种不同所导致的<sup>[15]</sup>。PRTN3 基因上游编码 PR3 的单核苷酸多态性位点 (rs62132293) 与 PR3-ANCA 相关性血管炎之间存在相关性, 特别是 G 等位基因的出现, 导致患者血浆中 PR3 水平增高, 同时可能导致 PR3-ANCA 患者的复发风险增高<sup>[16]</sup>。补体替代途径在 ANCA 相关性血管炎的易感性和严重程度方面起着关键性的作用, 同时靶向 FHR-1 可能会成为 AAV 治疗中新补体替代途径的特异性治疗靶点<sup>[17]</sup>。在印度北部的 AAV 患者中, PR3-AAV 患者具有较强的遗传相关性, 而且 PR3- aAAV 与 MPO-AAV 具有不同的遗传背景<sup>[18]</sup>。巴西的研究发现 SERPINA1 基因的 SNP (rs7151526, rs28929454) 与 AAV 患者的死亡率增加有关, 可能提示 SERPINA1 基因的 SNP 位点导致病情快速进展<sup>[19]</sup>。

本研究首次通过病例对照分析, 在符合纳入标准的 AAV 患者和健康对照中研究了 *mTOR* rs1034528 位点多态性与广西 AAV 易感性的关系。采用多重 PCR 技术联合高通量测序技术在 183 例 AAV 患者 (AAV 组) 和 208 例健康体检者 (对照组) 中对 *mTOR* rs1034528 位点进行基因分型。统计分析显示, AAV 组和对照组在性别分布方面差异无统计学意义, 而在年龄构成分布、血压、肌酐、24 h 尿蛋白、血尿酸方面差异性有统计学意义, 这主要可能是因为 AAV 患者已经发生病变, 体内代谢紊乱, 与正常对照相比相关指标异常。哈迪-温伯格遗传平衡检验 AAV 组与健康对照, 说明研究对象具有普遍性, 但同时发现该

SNP 位点的等位基因频率和基因型频率差异均无统计学意义。

AAV 患者的临床表现根据受侵犯的器官而有所不同,肾、肺和皮肤等器官最常受累,也可能表现为多系统受累。肾脏受累的 AAV 患者常表现为蛋白尿、血尿和管型尿。本研究发现 AAV 患者中 *mTOR* 基因 rs1034528 基因的 3 种分型在蛋白尿的发生中存在统计学差异。此前的研究有表明,肾小球足细胞的损伤在蛋白尿的发生机制中起着至关重要的作用<sup>[20]</sup>。此外,还观察到肾小球组织学病变的存在和肾功能异常与这种现象密切相关。一般来说,在正常人体内,足细胞是终末分化细胞。然而,当这些细胞持续暴露于不利的外部条件时,它们会发生不可逆的损伤。因此,实施细胞内降解系统以维持其内部环境的稳定性至关重要。值得注意的是,自噬在调节哺乳动物糖脂代谢方面发挥着重要作用,与肾脏疾病的发展密切相关,尤其是足细胞损伤和蛋白尿。足细胞自噬过程中的信号传导、自噬运动和囊泡融合等过程,均与 PI3K/AKT 通路相关<sup>[21]</sup>。*mTOR* 是调节自噬的关键激酶,其活性受 PI3K/AKT 通路调节<sup>[22]</sup>。因此,推测 *mTOR* 基因多态性中 GG 和 GC 基因型的患者可能通过改变后续蛋白质的表达,调节 PI3K/AKT/*mTOR* 信号通路调控足细胞的自噬,导致足细胞损伤,从而导致蛋白尿的出现,而 CC 基因型的患者,可能对后续蛋白的功能表达不会产生深远影响,从而对 PI3K/AKT/*mTOR* 信号通路不会产生影响,足细胞保持正常,较少导致蛋白流出。当然结果仍待更多大型的全基因组研究及进一步实验来证实。此外本研究还发现 AAV 患者中 *mTOR* 基因 rs1034528 基因分型在肌痛的发生中存在统计学差异。研究发现因为 *mTOR* 通路位于细胞生长的中心,在生长、代谢、疾病的发展中均有重要的作用,全面了解这一代谢途径将有助于相关疾病的治疗<sup>[23-25]</sup>,特别是在小鼠肌肉蛋白质合成和肌肉质量调节中起到关键性的作用<sup>[26]</sup>,*mTOR* 基因主要通过炎症反应介导肌肉疼痛的发生,同时研究发现小鼠运动过后肌肉疼痛的出现有 *mTOR* 基因的参与<sup>[27]</sup>,有研究表明细菌代谢物 SCFAs 可以减轻与年龄相关的肌肉损失和功能障碍,体内和体外均涉及蛋白质合成相关的 *mTOR* 信号通路<sup>[28]</sup>;还有一些研究认为 Akt/*mTOR* 通路及其下游靶点 p70S6K 和 phase-1/4e-bp1 的激活是调控骨骼肌纤维大小的必要条件,Akt/*mTOR* 通路的激活可以对抗废用引起的肌肉萎缩,可能与肌肉疼痛相关<sup>[29]</sup>;肌肉疼痛是很多自身免疫性疾病的外在表现,其出现的主要原因是自身免疫性疾病中细胞免疫及体液免疫因为过度活化,通过炎症反应会攻击自身的肌肉组织导致出现肌痛;GG 和 GC 基因

型的患者可能通过抑制 *mTOR* 基因所表达蛋白的功能,来抑制炎症反应,导致患者不容易出现肌痛,而 CC 基因型的患者可能通过增强 *mTOR* 基因的蛋白过表达,导致炎症反应加剧,患者更容易出现肌痛。当然上述问题的可能机制仍需要大样本的数据进行验证。

综合上述,*mTOR* 基因 rs1034528 位点在广西地区人群中存在多态性,但可能与其遗传易感性不相关,其多态性可能与蛋白尿、肌痛的发生相关。

#### 参考文献:

- [1] AL-HUSSAIN T, HUSSEIN MH, CONCA W, et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis[J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(4): 226-234.
- [2] TERVAERT J W, STEGEMAN C A, KALLENBERG C G. Silicon exposure and vasculitis[J]. Curr Opin Rheumatol, 1998, 10(1): 12-17.
- [3] WATTS R A, SCOTT D G. L32. ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? [J]. Presse Med, 2013, 42(4 Pt 2): 591-593.
- [4] LYONS P A, PETERS J E, ALBERICI F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5120.
- [5] BROGAN P, ELEFTHERIOU D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(2): 187-198.
- [6] LYONS P A, RAYNER T F, TRIVEDI S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(3): 214-223.
- [7] LYONS PA, PETERS JE, ALBERICI F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5120.
- [8] GALLUZZI L, BAEHRECKE E H, BALLABIO A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. Embo j, 2017, 36(13): 1811-1836.
- [9] WANG L L, LAW H K. The role of autophagy in lupus nephritis[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25154-25167.
- [10] TANG S, ZHANG Y, YIN S W, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with autophagy-related signalling in ANCA-associated vasculitis [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 180(3): 408-418.
- [11] ZHU Z, YANG C B, IYASWAMY A, et al. Balancing *mTOR* signaling and autophagy in the treatment of parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 728.
- [12] HE J J, MA J, REN B R, et al. Advances in systemic lupus erythematosus pathogenesis via *mTOR* signaling pathway[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(2): 314-320.
- [13] WYMAN B, PERL A. Metabolic pathways mediate path-

- ogenesis and offer targets for treatment in rheumatic diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(2):184-191.
- [14] ERICHSEN H C, CHANOCK S J. SNPs in cancer research and treatment[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(4):747-751.
- [15] CHRISTIAN LUNDTAFT, ANN KNIGHT, JENNIFER R S MEADOWS, et al. The HLA region in ANCA-associated vasculitis: characterisation of genetic associations in a Scandinavian patient population [J], *RMD Open*, 2024, 10(2):e004039.
- [16] CHEN D P, AIELLO C P, MCCOY D, et al. PRTN3 variant correlates with increased autoantigen levels and relapse risk in PR3-ANCA versus MPO-ANCA disease [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4):e166107.
- [17] LUCIENTES-CONTINENTE L, FERNÁNDEZ-JUÁREZ G, MÁRQUEZ-TIRADO B, et al. Complement alternative pathway determines disease susceptibility and severity in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1):177-188.
- [18] SINGH J, SHARMA A, RANI L, et al. Distinct HLA and non-HLA associations in different subtypes of ANCA-associated vasculitides in North India [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(7):958-965.
- [19] GIARDINI H A M, CAPARBO V F, CASTRO I, et al. Polymorphisms of the SERPINA1 gene are associated with higher mortality in a Brazilian cohort of ANCA-associated vasculitis patients[J]. *Clinics*, 2024, 79:100524.
- [20] REISER J, SEVER S. Podocyte biology and pathogenesis of kidney disease[J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64:357-366.
- [21] YU S, LI Y. Dexamethasone inhibits podocyte apoptosis by stabilizing the PI3K/Akt signal pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:326986.
- [22] LI D, LU Z Y, XU Z W, et al. Spironolactone promotes autophagy via inhibiting PI3K/AKT/mTOR signalling pathway and reduce adhesive capacity damage in podocytes under mechanical stress[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(4):e00355.
- [23] YANG M M, LU Y M, PIAO W L, et al. The translational regulation in mTOR pathway[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6):802.
- [24] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2):361-371.
- [25] YOU J S, ANDERSON G B, DOOLEY M S, et al. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice [J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(9):1059-1069.
- [26] JOHNSON S C, RABINOVITCH P S, KAEBERLEIN M, et al. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease[J]. *Nature*, 2013, 493(7432):338-345.
- [27] DROSEN M E, BULBULE S, GOTTSCHALK G, et al. Inactivation of ATG13 stimulates chronic demyelinating pathologies in muscle-serving nerves and spinal cord [J]. *Immunol Res*, 2025, 73(1):27.
- [28] LIU C R, WONG P Y, WANG Q J, et al. Short-chain fatty acids enhance muscle mass and function through the activation of mTOR signalling pathways in sarcopenic mice[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024, 15(6):2387-2401.
- [29] BODINE S C, STITT T N, GONZALEZ M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(11):1014-1019.

收稿日期:2025-02-17;修回日期:2025-04-14

(本文编辑 覃黎黎)