

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.016>

## $\beta$ 2 肾上腺素能受体基因 A46G 和 C79G 多态性与慢性阻塞性肺疾病发病关系的荟萃分析

付敏, 谢伟见, 吴成明

(上海市闵行区吴泾医院呼吸内科, 上海 200241)

**[摘要]** 目的: 探讨 $\beta$ 2肾上腺素能受体基因(ADRB2)A46G, C79G多态性与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的相关性。方法: 首先通过检索PubMed和Embase来筛选符合要求的病例-对照研究, 再用RevMan 5.0软件进行一系列综合定量分析, 包括OR值, 95%可信区间(CI), 异质性的检验以及敏感性分析。通过Stata 12.0软件来检测发表偏倚。结果: 共收录9篇符合标准的研究, 其中, 对于ADRB2 A46G位点, 收集1 037名COPD患者和1 134名对照者, 对于ADRB2 C79G位点, 收集1 156名COPD患者和1 026名对照者。在总体分析中, 并没有发现这2个位点与COPD相关性有统计学意义。对于A46G位点, 在亚洲亚组中, 在隐性基因模型下, 发现该位点与COPD的相关性有统计学意义( $P=0.006$ ,  $OR=0.58$ , 95%CI 0.39~0.85)。对于C79G位点, 在亚洲亚组中, 在等位基因模型以及显性模型下, 均发现该位点与COPD有相关性(等位基因模型:  $P=0.04$ ,  $OR=1.29$ , 95%CI 1.02~1.65; 显性基因模型:  $P=0.03$ ,  $OR=1.34$ , 95%CI 1.02~1.76)。结论: 本研究发现在亚洲人群中ADRB2基因的A46G, C79G这2个位点与COPD易感性有关。

**[关键词]**  $\beta$ 2肾上腺素能受体基因; 慢性阻塞性肺疾病; 单核苷酸多态性; 荟萃分析

## A Meta-analysis on investigating the association of ADRB2 genetic polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease

FU Min, XIE Weijian, WU Chengming

(Department of Respiration, Wujing Hospital of Minhang District of Shanghai, Shanghai 200241, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between  $\beta$ 2-adrenergic receptor (ADRB2) genetic polymorphisms (A46G and C79G) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** To find out all the case-control studies, we conducted a computer retrieval of Medline and Embase databases. The association between these two polymorphisms and COPD was examined through quantitative analysis by RevMan 5.0 software. The analysis included the calculation of the pooled odds ratios (ORs) as well as 95% confidence interval (CI), the evaluation of the between-study heterogeneity and the performance of sensitivity analysis. The Stata 12.0 software

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-12

通信作者 (Corresponding author): 谢伟见, Email: 2316237956@qq.com

was performed to assess the publication bias. **Results:** Finally, 9 eligible articles involving 1 037 cases and 1 134 controls for A46G as well as 1 156 cases and 1 026 controls for C79G were collected. For all subjects, we found no statistical association between ADRB2 genetic polymorphisms and COPD risk. In the subgroup for Asian, a significant association was observed between A46G and COPD in the recessive model ( $P=0.006$ ,  $OR=0.58$ ,  $95\%CI\ 0.39-0.85$ ), and between C79G and COPD in allele comparison and dominant model (allele comparison:  $P=0.04$ ,  $OR=1.29$ ,  $95\%CI\ 1.02-1.65$ ; dominant model:  $P=0.03$ ,  $OR=1.34$ ,  $95\%CI\ 1.02-1.76$ ). **Conclusion:** Our meta-analysis provided limited evidence for the genetic association of ADRB2 A46G and C79G polymorphisms with COPD risk in Asian.

**Keywords**  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene; chronic obstructive pulmonary disease; single nucleotide polymorphism; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是老年人最常见的呼吸系统疾病之一,以不可逆的气道受限为特征。当今, COPD的发病率已经到世界第三位<sup>[1]</sup>。虽然吸烟已被证实是COPD发病最重要的环境因素,但是仅仅10%~20%的吸烟者会发展成气道阻塞<sup>[2]</sup>。多项研究<sup>[3-4]</sup>发现: COPD是一种由遗传因素与环境因素共同作用引起的多基因遗传性疾病,寻找相关的遗传基因,对探索疾病发生的病理生理机制有重要意义。最近的GWAS研究<sup>[5]</sup>发现多种COPD相关的易感基因。本研究重点关注 $\beta$ 2肾上腺素能受体( $\beta$ 2 adrenergic receptor, ADRB2)基因最热门的2个位点(A46G, rs1042713, Arg16Gly; C79G, rs1042714, Gln27Glu)。

位于气道平滑肌细胞里的ADRB2是一种G蛋白偶联跨膜受体<sup>[6]</sup>。在COPD患者中可以发现ADRB2基因的表达活性增加,进而会影响气道平滑肌细胞的调控,可能导致疾病的发生,据此推测,该基因可能是COPD易感的候选基因之一<sup>[7-8]</sup>。国内外多项研究已经在多个人群中探讨ADRB2基因的多态性位点与COPD的相关性,最常被研究是位于编码区的A46G和C79G位点,这2个位点被发现可能会影响ADRB2基因的结构,进而影响受体的表达。由于研究方法、研究人群等原因,各项研究结果差异较大,为进一步分析上述2个位点与COPD发病的相关性,现对ADRB2基因的A46G和C79G位点的研究进行Meta分析,以期对COPD的早期防治提供遗传学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

为更加全面地检索到国外杂志发表的探讨

ADRB2基因A46G, C79G多态性与COPD相关性的病例-对照研究,先按关键词“COPD OR chronic obstructive pulmonary disease”“polymorphism”“angiotensinogen OR ADRB2”在Medline和Embase英文数据库中检索。检索时间限定在2018年6月前。为防止遗漏任何符合标准的文献,检索原文时应该回顾文献的参考文献。为防止数据重复利用,仅仅样本量大的或者提供的信息最充足的文献才可以收录。如文献报道信息不全,则通过电子邮件联系相关作者进行核实。文献检索与相关数据的提取由2位研究人员同时独立进行,均采用盲法,汇总后若出现争议,由2位研究人员通过共同商议来最终确定。从收录文献中摘取的信息包括:第一作者,发表年份,受试者所在地区,对照组来源,吸烟情况,实验方法,每个人选文献的样本量,病例、对照组的各基因型、等位基因型的人数和频率等。

纳入标准:研究方法是设计严谨的病例-对照研究,研究内容是ADRB2基因多态性与COPD相关性,并可以分别提供病例以及对照组人群各基因型频率;对照组人群各基因型分布必须符合遗传学Hardy-Weinberg平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE);病例组为明确诊断的COPD患者。

排除标准:对照组人群各基因型分布不符合遗传学HWE;重复发表或重复研究数据;不能计算或提供各基因型的。

### 1.2 统计学处理

选择4种基因模型(等位基因模型,显性基因模型,隐性基因模型和纯合子模型)来评估基因位点多态性改变与COPD的相关性。采用国际循证医学协作组(the Cochrane

Collaboration)提供的专业统计分析软件RevMan 5.0进行一系列的综合定量分析。异质性检验按 $\alpha=0.10$ 水平进行Q检验得出<sup>[9]</sup>。当Q检验 $P>0.10$ ,采用Mantel-Haensze固定效应模型进行加权及数据合并;反之则采用Dersimonian-Laird随机效应模型进行校正、加权及合并数据<sup>[10]</sup>。数据合并采用Z检验,按 $\alpha=0.05$ 水平,并计算OR值。按照种族进行亚组分析,分为亚洲人群和欧洲人群,分别计算各亚组的异质性、OR值及95%CI。敏感性分析:对每一个位点的总体研究,逐步删除单项研究,观察单项研究是否对总体的OR值产生影响。运用STATA 12.0软件,检验2个位点所纳入文献的数据合并后的等位基因型频率,进而计算发表偏倚。采用Egger's线性回归模型,并绘制漏斗图, $t$ 检验按 $\alpha=0.05$ 水平进行。

## 2 结果

### 2.1 文献收录结果

通过对英文数据库搜索ADRB2基因的A46G, C79G多态性与COPD发病相关性研究的文献,初步筛选40篇相关文献。其中30篇文章并不符合纳入标准,后对剩余10篇研究的对照组基因型进行遗传学HWE检验,发现其中2篇<sup>[11-12]</sup>研究并不符合

HWE,也予排除。最终收集8篇满足入选标准的文献(9项研究)<sup>[13-20]</sup>,其中,对于ADRB2 A46G位点,共收集1 037名COPD患者和1 134名对照者;而对于ADRB2 C79G位点,共收集1 156名COPD患者和1 026名对照者。所有拟入选研究没有因无法获得原始数据而被删除。表1, 2是纳入文献的基本临床信息以及各基因型的分布情况。

### 2.2 总体及亚组分析结果

在2个位点的总体分析中,即合并所有入选文献的数据后,在各个研究模型下,并没有发现A46G和C79G这2个位点与COPD发病的相关性(表3)。但是,在按照种族的亚组分析中,对于A46G位点,在隐性基因模型下,发现亚洲人群与COPD发病有相关性( $P=0.006$ ,  $OR=0.58$ , 95%CI 0.39~0.85,表3,图1)。该统计结果显示:GG等位基因携带者有较低的COPD发病风险。对于C79G位点,在亚洲人群中,在等位基因模型以及显性模型下,均发现携带G基因型的人群罹患COPD的风险明显高于携带C等位基因的人群(等位基因模型: $P=0.04$ ,  $OR=1.29$ , 95%CI 1.02~1.65,表3,图2;显性基因模型: $P=0.03$ ,  $OR=1.34$ , 95%CI 1.02~1.76,表3,图3),即说明该位点与COPD的相关性有统计学意义。

表1 入选β2肾上腺素能受体基因A46G, C79G多态性与COPD患者人群相关性研究的文献的基本信息

Table 1 Characteristics of eligible studies considered in the meta-analysis of β2-adrenergic receptor gene A46G and C79G polymorphisms and COPD

作者	位点	年份	地区	对照组来源	吸烟情况	HWE	实验方法
Brogger等 <sup>[18]</sup>	A46G, C79G	2006	挪威	Healthy smokers	Smokers	Yes	TaqMan PCR
Hegab等 <sup>[19]</sup>	A46G, C79G	2004	日本	Healthy smokers	Smokers	Yes	TaqMan allelic discrimination
Hegab等 <sup>[19]</sup>	A46G, C79G	2004	埃及	Healthy smokers	Smokers	Yes	TaqMan allelic discrimination
Ho等 <sup>[20]</sup>	A46G, C79G	2001	中国	Healthy population	Not mentioned	Yes	allele-specific PCR
Li等 <sup>[13]</sup>	A46G, C79G	2018	中国	Healthy smokers	Smokers	Yes	SNaPshot genotyping
Matheson等 <sup>[17]</sup>	A46G, C79G	2006	澳洲	General population	Mixed	Yes	ARMS-PCR
Papatheodorou等 <sup>[15]</sup>	A46G, C79G	2010	希腊	Healthy volunteers	Smokers	Yes	Nanogen Nano Chip® 400
Vacca等 <sup>[16]</sup>	A46G	2009	德国	Healthy smokers	Smokers	Yes	allele-specific PCR
Zhao等 <sup>[14]</sup>	C79G	2017	中国	Healthy smokers	Smokers	Yes	TaqMan-labeled probes

表2 每个入选文献的样本量,  $\beta_2$ 肾上腺素能受体基因A46G, C79G多态性的3种基因型和等位基因频率在每篇文献中的分布情况

Table 2 Characteristics of studies and the distribution of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene A46G and C79G polymorphisms genotypes and alleles among chronic obstructive pulmonary disease of cases and controls in the meta-analysis

位点	文献	样本量		GG(A46G)/ GG(C79G)		GA(A46G)/ GC(C79G)		AA(A46G)/ CC(C79G)		G(A46G)/ G(C79G)等位 基因频率	
		病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组
A46G	Brogger等 <sup>[18]</sup>	238	239	79	90	121	109	38	40	0.59	0.60
	Hegab等 <sup>[19]</sup>	88	61	17	18	42	32	29	11	0.43	0.56
	Hegab等 <sup>[19]</sup>	106	72	46	23	46	33	14	16	0.65	0.55
	Ho等 <sup>[20]</sup>	65	41	8	7	48	19	9	15	0.49	0.40
	Li等 <sup>[13]</sup>	200	222	30	53	124	107	46	62	0.46	0.48
	Matheson等 <sup>[17]</sup>	39	221	9	98	21	102	9	21	0.50	0.67
	Papatheodorou 等 <sup>[15]</sup>	111	106	44	45	49	49	18	12	0.62	0.66
Vacca等 <sup>[16]</sup>	190	172	56	49	93	92	41	31	0.54	0.55	
C79G	Brogger等 <sup>[18]</sup>	245	244	66	70	130	131	49	43	0.53	0.56
	Hegab等 <sup>[19]</sup>	87	61	0	0	14	4	73	57	0.08	0.03
	Hegab等 <sup>[19]</sup>	106	72	12	4	41	13	53	55	0.31	0.15
	Ho等 <sup>[20]</sup>	65	41	7	7	20	10	38	24	0.26	0.29
	Li等 <sup>[13]</sup>	200	222	4	2	58	47	138	173	0.17	0.11
	Matheson等 <sup>[17]</sup>	83	221	12	53	37	109	34	59	0.37	0.49
	Papatheodorou 等 <sup>[15]</sup>	109	106	49	41	43	47	17	18	0.65	0.61
Zhao等 <sup>[14]</sup>	261	239	4	3	53	44	204	192	0.12	0.10	

### 2.3 敏感性分析结果

按照以上已介绍的方法统计发现: 对于A46G, 在总体人群中, 在隐性模型及纯合子模型, 去除Hegab等<sup>[19]</sup>的研究后, 研究的异质性和OR值均改变, 发现该位点与COPD有相关性(隐性模型:  $P(\text{异质性})=0.28$ ,  $P=0.005$ ,  $OR=0.75$ ,  $95\%CI 0.61\sim 0.91$ ; 纯合子模型:  $P(\text{异质性})=0.10$ ,

$P=0.03$ ,  $OR=0.73$ ,  $95\%CI 0.56\sim 0.96$ )。对于C79G位点, 在各个基因模型下, 并没有发现单篇研究影响总体的OR值。

### 2.4 发表偏倚结果

对于A46G位点,  $P=0.85$ ; C79G位点,  $P=0.15$ , 并没有发现发表偏倚(图4)。

表 3 β2 肾上腺素能受体基因 A46G, C79G 多态性与慢性阻塞性肺部发病相关性的 Meta 分析结果

Table 3 Results of the association of β2-adrenergic receptor gene A46G and C79G polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in different subgroups under various genetic contrasts

SNP	比较模型	人群	纳入研究量	$P_{(异质性)}$	统计模型	$P(Z \text{ 检验})$	OR	95% CI
A46G	等位基因模型 (G vs A)	总体	8	0.01	随机效应模型	0.35	0.90	0.73~1.12
		亚洲	3	0.06	随机效应模型	0.65	0.91	0.61~1.37
		欧洲	5	0.02	随机效应模型	0.47	0.90	0.68~1.20
	显性基因模型 [(GG+GA) vs AA]	总体	8	0.002	随机效应模型	0.86	0.96	0.64~1.46
		亚洲	3	0.004	随机效应模型	0.66	1.24	0.47~3.29
		欧洲	5	0.06	随机效应模型	0.47	0.85	0.54~1.32
	隐性基因模型 [GG vs (GA+AA)]	总体	8	0.08	随机效应模型	0.10	0.79	0.60~1.05
		亚洲	3	0.95	固定效应模型	0.006	0.58	0.39~0.85
		欧洲	5	0.07	随机效应模型	0.55	0.90	0.63~1.28
纯合子模型 (GG vs AA)	总体	8	0.02	随机效应模型	0.26	0.78	0.51~1.20	
	亚洲	3	0.12	固定效应模型	0.16	0.72	0.45~1.14	
	欧洲	5	0.02	随机效应模型	0.45	0.80	0.45~1.43	
C79G	等位基因模型 (G vs C)	总体	8	0.0005	随机效应模型	0.26	1.18	0.88~1.59
		亚洲	4	0.34	固定效应模型	0.04	1.29	1.02~1.65
		欧洲	4	0.0002	随机效应模型	0.69	1.10	0.69~1.77
	显性基因模型 [(GG+GC) vs CC]	总体	8	0.001	随机效应模型	0.31	1.22	0.83~1.78
		亚洲	4	0.36	固定效应模型	0.03	1.34	1.02~1.76
		欧洲	4	0.0004	随机效应模型	0.79	1.10	0.54~2.25
	隐性基因模型 [GG vs (GC+CC)]	总体	8	0.34	固定效应模型	0.94	0.99	0.76~1.28
		亚洲	4	0.74	固定效应模型	0.55	1.27	0.58~2.78
		欧洲	4	0.77	固定效应模型	0.12	0.96	0.73~1.27
纯合子模型 (GG vs CC)	总体	8	0.07	随机效应模型	0.94	0.98	0.59~1.63	
	亚洲	4	0.41	固定效应模型	0.87	1.07	0.48~2.37	
	欧洲	4	0.02	随机效应模型	0.91	0.96	0.48~1.92	

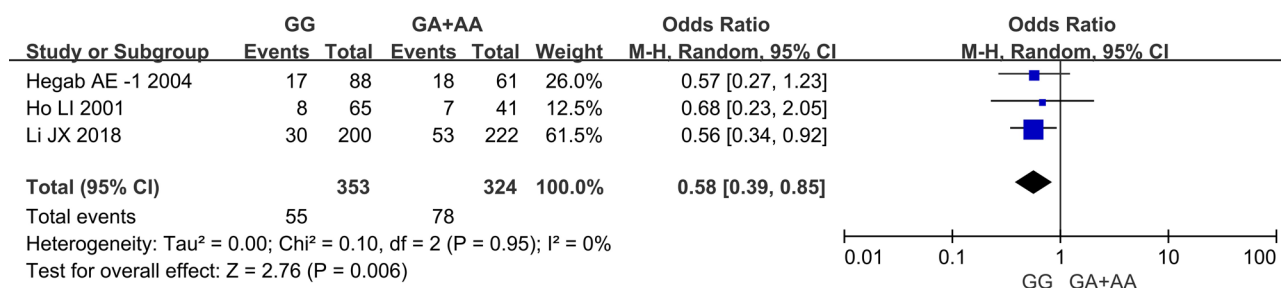


图1 亚洲人群中ADRB2基因A46G位点与COPD发病相关性比较(隐性基因模型)

Figure 1 Meta-analysis for the association between β2-adrenergic receptor gene A46G polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease comparing the recessive genetic model in the subgroup of the Asians

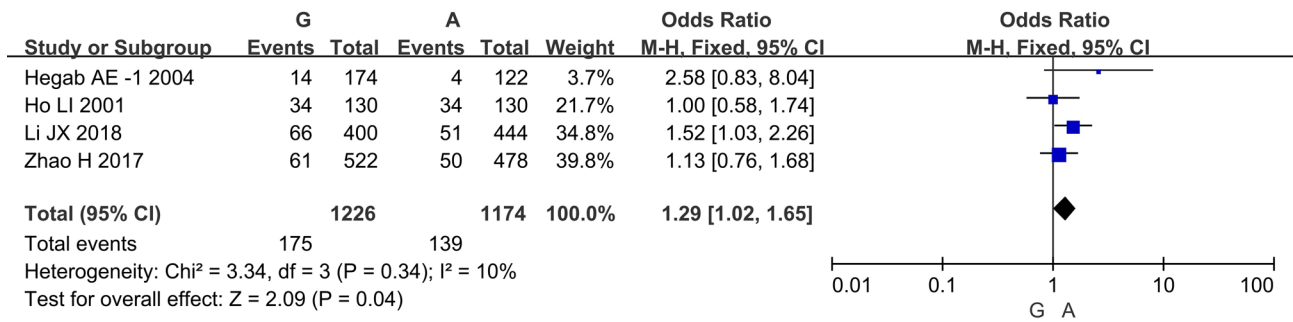


图2 亚洲人群中ADRB2基因C79G位点与COPD发病相关性比较(等位基因模型)

Figure 2 Meta-analysis for the association between  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene C79G polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease in allele comparison in the subgroup of the Asians

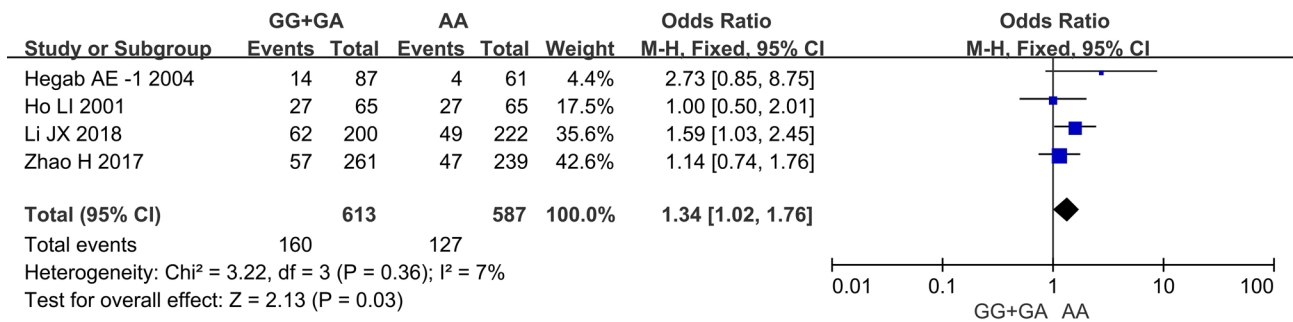


图3 亚洲人群中ADRB2基因C79G位点与COPD发病相关性比较(显性基因模型)

Figure 3 Meta-analysis for the association between  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene C79G polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease comparing the dominant genetic model in the subgroup of the Asians

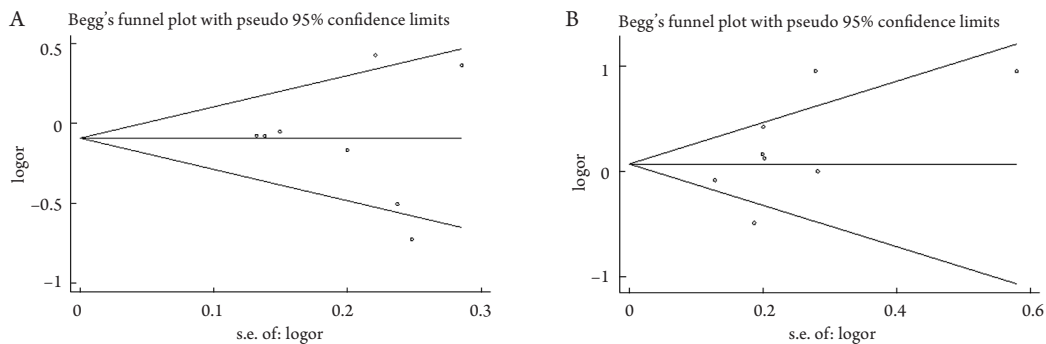


图4 Egger's 线性回归模型漏斗图

Figure 4 Egger's funnel plots

(A) A46G位点等位基因频率模型; (B)C79G位点等位基因频率模型。

(A) Egger's funnel plot for allele comparison of the A46G polymorphism; (B) Egger's funnel plot for allele comparison of the C79G polymorphism.

### 3 讨论

国内外关于ADRB2基因A46G, C79G位点与COPD发病关系的研究比较多, 但大都是小样本

而且研究间差异性很大, 争论较多, 导致其结果不太可信。鉴于单个研究的局限性, 对国内外研究进行Meta分析, 进而增加样本量和结果可信度, 同时进行亚组分析, 把同一种族的人群进行

统一分析, 减低源于种族之间的异质性, 增加统计学效力, 以此希望得出的统计学结果能更好地评估这2个位点与COPD的关联性。本研究发现: 在总体人群中, 并没有发现这A46G, C79G位点与COPD易感有显著联系。在亚组分析中, 对于A46G位点, 在亚洲人群中, 发现携带A等位基因可能是会增加COPD的发病风险, 这个结论与Wei等<sup>[21]</sup>的Meta分析得出的部分结论一致; 对于C79G, 该位点与COPD发病风险有相关性, 暗示携带G等位基因(变异型)的亚洲人群可能有更高的COPD发病风险, 是一种致病性的位点。

ADRB2定位于第5号染色体5q31~32, 长度约1.8 kb, 共编码413个氨基酸, 体外研究<sup>[22]</sup>发现: 它们通过偶联刺激性G蛋白(Gs), 使腺苷酸环化酶激活, 增加细胞内cAMP, 引起生理效应<sup>[23]</sup>。在体内, ADRB2可以调节儿茶酚胺类激素以及 $\beta$ 2肾上腺素能激动剂的活性<sup>[24]</sup>。在COPD患者中,  $\beta$ 2肾上腺素能激动剂有着重要的临床用途。它能抑制人类气道平滑肌细胞的增殖和中性粒细胞的炎性细胞的累积<sup>[25-26]</sup>。另外它能够刺激人类支气管上皮细胞的黏膜纤毛运动, 进而降低黏膜损伤<sup>[27-28]</sup>。因此, ADRB2对 $\beta$ 2肾上腺素能激动剂的反应性在调控气道高反应和COPD的发展中扮演非常重要的角色。研究<sup>[24,29]</sup>发现: 位于ADRB2的突变位点可能会影响上述两者的反应, 例如位于编码区的A46G和C79G位点。

本研究结果与许多研究<sup>[21,30-31]</sup>的结果一致。同时也应该谨慎地接受亚组分析的统计学结果。因为纳入亚组的研究数量较少(仅3篇), 且相对应的样本量不大, 会降低亚组分析的统计学效力, 进而可能出现假阳性的结果。鉴于此, 未来的大样本、多种族的研究对于进一步理解ADRB2基因多态性与COPD易感的关系非常必要。

不可否认, 本研究也有需要改进的地方: 亚组人群中纳入的文献数量和样本量相对较少, 这样就可能会减低统计效力, 使结果的可信度下降; 文章只研究单位点与疾病的关系, 没有考虑COPD是多基因多位点疾病, 各个基因各个位点可能会相互影响, 进而影响结果; 研究只考虑到基因与疾病的关系, 没考虑环境也会导致疾病的发生, 没有综合考虑这些因素, 这可能也会影响研究结论的可信度。

综上, 虽然在总体分析中并没有发现ADRB2基因A46G, C79G多态性变异与COPD的关系, 而在随后的亚组分析中, 发现亚洲人群中ADRB2基

因的A46G, C79G多态性与COPD发病有相关性, 可能暗示该人群中上述位点变异可能会导致COPD发病风险的增加。当然, 以后期待更多的多种族、大规模、多位点甚至多基因间联合的研究。只有如此才会深入的理解ADRB2基因A46G, C79G位点多态性变异与COPD的关联, 为疾病的防治工作以及未来的基因治疗, 提供更加完善的基础理论依据。

## 参考文献

1. Jiang Z, Knudsen NH, Wang G, et al. Genetic control of fatty acid beta-oxidation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(6): 738-748.
2. Weiss ST. Lung function and airway diseases[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(1): 14-16.
3. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(5): 500-505.
4. Sampsonas F, Karkoulas K, Kaparianos A, et al. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease, beyond a1-antitrypsin deficiency[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(24): 2857-2873.
5. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. NETT Genetics, ICGN, IPSE and COPD Gene Investigators. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and Meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 214-225.
6. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(3): 838-860.
7. Selivanova PA, Kulikov ES, Kozina OV, et al. Differential expression of the beta2-adrenoreceptor and M3-cholinoreceptor genes in bronchia mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108(1): 39-43.
8. Liggett SB. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor and asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(4 Pt 2): S156-S162.
9. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement[J]. *Syst Rev*, 2015, 4: 1.
10. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, et al. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness[J]. *Int J Evid Based Healthc*, 2015, 13(3): 196-207.
11. Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA, et al.  $\beta$ 2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies[J]. *European Respiratory Journal*, 2012, 39(3): S58-S66.
12. Hussein MH, Sobhy KE, Sabry IM, et al. Beta2-adrenergic receptor

- gene haplotypes and bronchodilator response in Egyptian patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Adv Med Sci*, 2017, 62(1): 193-201.
13. Li JX, Fu WP, Zhang J, et al. A functional SNP upstream of the ADRB2 gene is associated with COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 917-925.
  14. Zhao H, Wu X, Dong C L, et al. Association between ADRB2 genetic polymorphisms and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a Chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(8): 491-496.
  15. Papatheodorou A, Makrythanasis P, Kaliakatsos M, et al. Development of novel microarray methodology for the study of mutations in the SERPINA1 and ADRB2 genes-Their association with Obstructive Pulmonary Disease and Disseminated Bronchiectasis in Greek patients[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(1/2): 43-50.
  16. Vacca G, Schwabe K, Duck R, et al. Polymorphisms of the beta2 adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2009, 64(1): 3-10.
  17. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults[J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(11): 943-951.
  18. Brogger J, Steen VM, Eiken HG, et al. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(4): 682-688.
  19. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, et al. Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD[J]. *Chest*, 2004, 126(6): 1832-1839.
  20. Ho LI, Harn HJ, Chen CJ, et al. Polymorphism of the (beta)2-adrenoceptor in COPD in Chinese subjects[J]. *Chest*, 2001, 120(5): 1493-1499.
  21. Wei W, Ping LI, Yifei C, et al. Association between  $\beta$ 2-adrenergic receptor-16Arg/Gly gene polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: systematic review and Meta-analysis[J]. *Iran J Public Health*, 2014, 43(7): 877-888.
  22. Green SA, Turki J, Innis M, et al. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties[J]. *Biochemistry*, 1994, 33(32): 9414-9419.
  23. 楼煜清, 刘雅, 吴海, 等. 中国汉族人群 $\beta$ 2肾上腺素能受体基因多态性与原发性高血压关联的Meta分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(2): 136-142.  
LOU Yuqing, LIU Ya, WU Hai, et al. Relationship between genetic polymorphisms of  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene and essential hypertension risk among the Han Chinese population: A Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2011, 45(2): 136-142.
  24. Shore SA, Moore PE. Regulation of beta-adrenergic responses in airway smooth muscle [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003, 137(2/3): 179-195.
  25. Dekkers BG, Pehlic A, Mariani R, et al. Glucocorticosteroids and beta(2)-adrenoceptor agonists synergize to inhibit airway smooth muscle remodeling[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(3): 780-787.
  26. Mirza ZN, Kato M, Kimura H, et al. Fenoterol inhibits superoxide anion generation by human polymorphonuclear leukocytes via beta adrenoceptor-dependent and -independent mechanisms[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(5): 494-500.
  27. Dowling RB, Johnson M, Cole PJ, et al. Effect of fluticasone propionate and salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of the respiratory mucosa in vitro[J]. *Eur Respir J*, 1999, 14(2): 363-369.
  28. Wegner CD. Novel mechanistic targets for the treatment of sub-acute and chronic bronchitis[J]. *Curr Pharm Des*, 2001, 7(3): 199-212.
  29. Green SA, Turki J, Innis M, et al. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties[J]. *Biochemistry*, 1994, 33(32): 9414-9419.
  30. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, et al. Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD[J]. *Chest*, 2004, 126(6): 1832-1839.
  31. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults[J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(11): 943-951.

本文引用：付敏, 谢伟见, 吴成明.  $\beta$ 2肾上腺素能受体基因 A46G和C79G多态性与慢性阻塞性肺疾病发病关系的荟萃分析[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(10): 2151-2158. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.016

**Cite this article as:** FU Min, XIE Weijian, WU Chengming. A Meta-analysis on investigating the association of ADRB2 genetic polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(10): 2151-2158. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.016