



安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: EDNRA 基因多态性与汉族男性先天性双侧输精管缺如的相关性研究
作者: 彭玉婉, 贺小进, 杨晓玉, 王晶, 王彬彬, 汤冬冬, 魏兆莲, 曹云霞
网络首发日期: 2026-04-11
引用格式: 彭玉婉, 贺小进, 杨晓玉, 王晶, 王彬彬, 汤冬冬, 魏兆莲, 曹云霞. EDNRA 基因多态性与汉族男性先天性双侧输精管缺如的相关性研究[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260411.1245.004>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

EDNRA 基因多态性与汉族男性先天性双侧输精管缺如的相关性研究

彭玉婉¹，贺小进²，杨晓玉³，王晶⁴，王彬彬⁴，汤冬冬⁵，魏兆莲⁵，曹云霞⁵

(安徽医科大学第一附属医院¹妇产科、⁵生殖医学中心，合肥 230032；²上海市第一人民医院生殖医学中心，上海 200080；³江苏省人民医院生殖医学中心，南京 210009；⁴国家人口计划生育科研所，北京 100081)

摘要 目的 探究内皮素 A 型受体基因 (*EDNRA*) 与先天性双侧输精管缺如 (CBAVD) 之间的关联。**方法** 收集汉族男性 124 例患有 CBAVD 病例人群和 100 例健康汉族对照人群。采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性技术 (PCR - RFLP) 和直接测序方法检测 *EDNRA* 基因中的两个单核苷酸多态性位点 (rs5335、rs1801708) 在两组人群中的频率分布。**结果** 两个多态性位点的等位基因、基因型频率在两组间差异无统计学意义 (rs1801708: $P=0.220\ 2$ 、 $0.163\ 2$; rs5335: $P=0.805\ 8$ 、 $0.818\ 6$)，单体型 rs1801708-rs5335 AG 在两组中差异有统计学意义 ($P=0.008\ 6$, $OR=2.178$, 95% $CI: 1.207\sim 3.929$)，单体型 rs1801708-rs5335 GG 在两组中差异也有统计学意义 ($P=0.038\ 5$, $OR=0.671$, 95% $CI: 0.460\sim 0.980$)，Bonferroni 校正后结果单倍型 A-G $P=0.008\ 558 < 0.0125$ ，仍然显著，单倍型 G-G 不显著。**结论** *EDNRA* 单体型 rs1801708-rs5335 AG 与 CBAVD 的发生发展有正相关性。

关键词 输精管/畸形；先天性双侧输精管缺如；内皮素受体 A 基因；单核苷酸多态性；单体型；汉族男性

中图分类号 R 697.25

文献标志码 A

Relationship between *EDNRA* gene polymorphisms and congenital bilateral absence of the vas deferens in the male Han Chinese population

Peng Yuwan¹, He Xiaojin², Yang Xiaoyu³, Wang Jing⁴, Wang Binbin⁴, Tang Dongdong⁵,
Wei Zhaolian⁵, Cao Yunxia⁵

(¹Department of Obstetrics and Gynecology, ⁵Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Reproductive Medicine Center, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080; ³Reproductive Medicine Center, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210009; ⁴National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081)

Abstract Objective To investigate the association between endothelin receptor type A gene (*EDNRA*) and congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD). **Methods** This case-control study consisted of 124 subjects with CBAVD and 100 fertile controls. **Results** Two single nucleotide polymorphisms (SNPs: rs5335 and rs1801708) in the *EDNRA* gene were genotyped via PCR, PCR-RFLP analysis, and direct sequencing. No significant differences existed between *EDNRA*

polymorphisms and CBAVD phenotype (rs1801708: $P=0.220\ 2, 0.163\ 2$; rs5335: $P=0.805\ 8, 0.818\ 6$). However, the rs1801708-rs5335 haplotype AG was notably associated with an increased risk of CBAVD ($P=0.0086, OR=2.178, 95\% CI: 1.207-3.929$). A significantly protective effect of rs1801708-rs5335 haplotype GG on CBAVD ($P=0.0385, OR=0.671, 95\% CI: 0.460-0.980$) was observed. After Bonferroni correction, the result for haplotype A-G remained significant ($P=0.008\ 558 < 0.0125$), while haplotype G-G was not significant. **Conclusion** The rs1801708-rs5335 AG haplotype of *EDNRA* is a potential risk factor for CBAVD development in Han Chinese.

Key words vas deferens / abnormality; congenital bilateral absence of the vas deferens; endothelin receptor type A; single nucleotide polymorphism; haplotype; Han Chinese males

Fund program Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2024AH030028)

Corresponding author Cao Yunxia, E-mail: caoyunxia6@126.com

先天性双侧输精管缺如 (congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD) 是导致梗阻性无精子症 (obstructive azoospermia, OA) 的主要原因之一, 作为囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 的孤立性生殖系统表型^[1], 其发生发展与囊性纤维化跨膜传导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) 基因的突变存在密切关联^[2], 且存在显著种族差异: 高加索人群 *CFTR* 突变检出率高, 而以汉族为代表的亚洲人群突变检出率低、突变类型独特^[2-3], 仍有部分 CBAVD 患者未检测到明确的 *CFTR* 突变^[4], 提示非 *CFTR* 基因及环境因素参与疾病发生^[5]。目前已有研究^[5-6]证实 *ADGRG2*^[4]等非 *CFTR* 基因与 CBAVD 相关, 内皮素 A 型受体基因 (endothelin receptor type A gene, *EDNRA*) 作为 CF 相关易感基因, 其多态性与欧洲、印度人群 CBAVD 发病相关, 且可调控细胞增殖、炎症反应等生理过程^[7], 但其与汉族男性 CBAVD 的关联尚未明确。鉴于汉族 CBAVD 患者存在独特的遗传背景^[2-3], 该研究通过分析 *EDNRA* 基因 rs5335、rs1801708 位点的基因型及单倍型与汉族男性 CBAVD 的关联性, 探讨该基因在汉族人群 CBAVD 中的遗传作用, 为亚洲人群 CBAVD 的遗传机制研究提供新证据, 探索潜在的遗传筛查标记。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2009 年 7 月至 2012 年 1 月, 于安徽医科大学第一附属医院、江苏省人民医院生殖医学中心共纳入 124 例汉族男性 CBAVD 患者及 100 例健康汉族男性对照。病例组由两名高年资男科医师根据体检、超声、精液常规等临床资料诊断。全部患者行染色体核型 (46, XY), Y 染色体微缺失均正常, 排除单侧输精管缺如、输精管闭锁等其他生殖道畸形; 无严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病、染色体异常及明确的生殖系统外伤或手术史; 每位参与者均已获得知情同意。每位患者均进行 3 次精液分析 (体积 < 2.0 mL), 评估异常的精液参数。精液以 1500 r/min

离心 7 min, 通过高倍显微镜进行分析, 未捕获到精子。病例组通过经皮附睾精子抽吸术 (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA) 或睾丸精子抽吸术 (testicular sperm aspiration, TESA), 在附睾或睾丸中发现了大量精子。对照组由 100 名先前育有 1 个或多个孩子的正常精子症男性组成。所有研究流程均遵循《赫尔辛基宣言》相关伦理准则, 研究方案经安徽医科大学伦理委员会审查并批准 (审批编号: ECAMU2008035)。

1.2 实验方法

使用 QIAamp 基因组 DNA 试剂盒 (Qiagen, 德国希尔德 Hilden) 提取外周血基因组 DNA。将所有 DNA 样本的浓度标准化为 25~30 ng/ μ L。采用聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性技术 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR - RFLP) 分析和直接测序检测单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) rs5335 (C + 70G) 和 rs1801708 (G - 231A) 的基因型。使用 GENETOOL 软件 (www.biotoools.com) 设计 rs5335 和 rs1801708 的 PCR 扩增引物: 5'-CAGCCATAAGGACAGCAT-3' (正向) 和 5'-GCTGAATACAACACGCA-3' (反向); 5'-CGCTGGTCTGACGATTGT-3' (正向) 和 5'-CTTGGCTACCCTTGGCAT-3' (反向)。rs5335 的 PCR 热循环条件为 95 °C 预变性 3 min, 40 个循环 (95 °C 变性 25 s、61 °C 退火 40 s、72 °C 延伸 30 s), 最后 72 °C 进行 7 min 的终延伸。PCR 产物使用限制性内切酶 Tsp45I (New England Biolabs 公司, 北京) 在 65 °C 下消化 2 h, 然后在 4% 的琼脂糖凝胶上进行电泳, 以鉴定 C 等位基因。Tsp45I 基因型分为 GG、CG 和 CC, 在凝胶上分别显示为 1 条 258 bp 的片段以及 164 bp 和 94 bp 的两条片段 (图 1)。rs1801708 的 PCR 热循环条件为 95 °C 预变性 3 min, 40 个循环 (95 °C 变性 35 s、59 °C 退火 40 s、72 °C 延伸 40 s, 最后在 72 °C 进行 7 min 的延伸步骤。rs1801708 的基因型分为 AA、AG 和 GG 3 种, 测序图见图 2。

1.3 统计学处理

统计分析使用在线 SHEsis 软件 (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>) 和 SPSS 软件 (SPSS 25.0) 进行。卡方分析用于比较 CBAVD 患者与对照组之间 EDNRA 等位基因和基因型频率的差异, 验证对照组的 Hardy-Weinberg 平衡, 以及计算临床非连续性变量。临床参数采用 *t* 检验和方差分析 (ANOVA) 进行计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 单倍型分析 *P* 值经 Bonferroni 校正, 校正后的显著性阈值: $\alpha_{\text{corrected}} = 0.05 / 4 = 0.0125$ 。采用倾向性评分匹配校正混杂因素 (所用软件: R 包 MatchIt)。

2 结果

2.1 临床数据及 rs5335、rs1801708 多态性位点在病例-对照组中关联性分析

除了平均年龄 [(29.85 \pm 5.25) vs (33.23 \pm 4.65) 岁, $P < 0.01$] 外, CBAVD 患者与对照组在吸烟状况、吸烟年数、饮酒、辐射暴露、化学品接触、体质量指数 (body mass index, BMI)、右侧睾丸体积和左侧睾丸体积方面差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 纳入研究对象的临床基本资料 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]
Tab. 1 Characteristics of the study population [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

Characteristic	controls ($n=100$)	CBAVD ($n=124$)
Age (years)	33.23 \pm 4.65	29.85 \pm 5.25
Smoking		
Yes	48 (48.00)	57 (45.96)
No	52 (52.00)	67 (54.04)
Smoking years	4.64 \pm 5.38	3.75 \pm 4.99
Radiation		
Yes	4 (4.00)	2 (1.61)
No	96 (96.00)	122 (98.39)
Alcohol drinking		
Yes	40(40.00)	9 (7.26)
No	60 (60.00)	115 (92.74%)
Chemicals		
Yes	2 (2.00)	1 (0.81)
No	98 (98.00)	123(99.19)
BMI	24.13 \pm 3.14	23.24 \pm 3.36
Right testicle volume (mL)	14.93 \pm 2.65	15.41 \pm 3.09
Left testicle volume (mL)	14.84 \pm 2.70	15.34 \pm 3.18

本研究中两个 SNPs 的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P > 0.05$);rs5335 位点的 GG、CG、CC 3 种基因型及 G、C 等位基因频率,在两组间的分布差异均无统计学意义,rs1801708 位点的基因型与等位基因频率分布趋势与之一致,组间比较亦无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 rs1801708 和 rs5335 多态性位点在 CBAVD 组和对照组的关联性分析

Tab.2 Association analysis between rs1801708, rs5335 and CBAVD

Parameters	CBAVD ($n=124$)	controls ($n=100$)	χ^2 (df)	P value	OR (95% CI)
rs1801708					
AA	25 (0.202)	11 (0.110)	3.624 7 (2)	0.1632	-
AG	47 (0.379)	45 (0.450)			-
GG	52 (0.419)	44 (0.440)			-
A	97 (0.391)	67 (0.335)	1.503 0 (1)	0.2202	1.275 1 (0.864 2-1.881 4)
G	151 (0.609)	133 (0.665)			-
rs5335					

Parameters	CBAVD (n=124)	controls (n=100)	χ^2 (df)	P value	OR (95% CI)
CC	26 (0.210)	18 (0.180)	0.400 3 (2)	0.818 6	-
CG	60 (0.484)	52 (0.520)			-
GG	38 (0.306)	30 (0.300)			-
C	112 (0.452)	88 (0.440)	0.060 4 (1)	0.805 8	1.048 0 (0.720 4–1.524 7)
G	136 (0.548)	112 (0.560)			-

2.2 单倍体分析

rs1801708 和 rs5335 变体的两种显著单倍型与 CBAVD 高度相关 (表 3)。rs1801708-rs5335 单倍型 AG 与 CBAVD 风险增加显著相关 ($P = 0.0086$)，Bonferroni 校正后结果单倍型 A-G $0.0086 < 0.0125$ ，仍然显著。rs1801708-rs5335 单倍型 GG 与 CBAVD 风险降低可能相关 ($P = 0.0385$)，但 Bonferroni 校正后单倍型 G-G 不显著。

表 3 EDNRA 基因单倍型分析及关联检验 (Bonferroni 校正后)

Tab.3 Haplotype analysis of EDNRA variants in the case-control study

Haplotype	CBAVD (freq)	Controls (freq)	Odds ratio (95% CI)	Original P-value	Result after Bonferroni correction
A C*	54.07(0.218)	49.46(0.247)	0.849 (0.546–1.318)	0.464 842	not significant (>0.0125)
A G*	42.93(0.173)	17.54(0.088)	2.178 (1.207–3.929)	0.008 558	significant (<0.0125)
G C*	57.93(0.234)	38.54(0.193)	1.277 (0.807–2.019)	0.295 190	not significant (>0.0125)
G G*	93.07(0.375)	94.46(0.472)	0.671 (0.460–0.980)	0.038 529	not significant (>0.0125)

Note: A One block was produced, and the order of the haplotypes was rs1801708 and rs5335; *: The indicated haplotypes could be compared; Boldface indicates original $P < 0.05$; The significance threshold after Bonferroni correction: $\alpha = 0.05/4 = 0.0125$; Comparing the original P -value with 0.0125, the P -value of

haplotype A-G (0.008 558) was still significant ($<0.012 5$), while haplotype G-G was not significant; Data were expressed as n (frequency).

2.3 病例-对照组 PSM 校正

病例组和对照组基本资料中年龄、饮酒情况差异显著，故采用倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 校正混杂因素 (所用软件: R 包 MatchIt)，匹配后还剩 148 例，病例组和对照组各 74 例，所有基本资料的组间差异均不显著，具体结果如表 4 所示。基于匹配后数据的 *EDNRA* 单倍型分析结果显示，经 Bonferroni 校正后，AG 单倍型显著，其余单倍型均不显著，具体结果见表 5。

表 4 纳入研究对象的临床基本资料 (倾向性评分匹配校正混杂因素后) [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

Tab.4 Clinical baseline data of included study subjects (after propensity score matching to correct confounding factors) [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

Characteristic	Case ($n=74$)	Control ($n=74$)	<i>P</i> value
Age (years)	30.85 \pm 6.24	32.53 \pm 4.61	0.065
Alcohol drinking			0.265
Yes	9 (12.2)	15 (20.3)	
No	65 (87.8)	59 (79.7)	
Smoking			0.487
Yes	34 (45.9)	28 (38.9)	
No	40 (54.1)	44 (61.1)	
Smoking years	3.82 \pm 5.30	3.72 \pm 5.33	0.908
Radiation			0.975
Yes	2 (2.7)	3 (4.2)	
No	72 (97.3)	69 (95.8)	
Chemicals			1.000
Yes	1 (1.4)	1 (1.4)	
No	73 (98.6)	71 (98.6)	
BMI	23.39 \pm 3.52	23.73 \pm 3.29	0.542
Left testicle volume (mL)	15.38 \pm 2.93	15.01 \pm 2.84	0.447
Right testicle volume (mL)	15.42 \pm 2.86	15.14 \pm 2.74	0.547

表5 *EDNRA*单倍型分析（倾向性评分匹配校正混杂因素后）

Tab.5 *EDNRA* haplotype analysis (after correcting confounding factors by propensity score matching)

Haplotype	Frequency		CBAVD vs Controls	
	CBAVD (freq)	Controls (freq)	Odds ratio (95% CI)	P value
G G	55.06(0.372)	67.64(0.457)	0.714 (0.448-1.137)	0.156
G C	30.04(0.203)	39.52(0.267)	0.710 (0.413-1.222)	0.217
A C	33.89(0.229)	27.38(0.185)	1.287 (0.728-2.274)	0.386
A G	29.01(0.196)	13.47(0.091)	2.533 (1.259-5.098)	0.009

2.4 荟萃分析

通过 PubMed 及 HighWire 等数据库检索 *EDNRA* 基因与 CBAVD 关联相关文献，检出土耳其人群 *EDNRA* 基因 rs5335 多态性位点阳性基因型 CC，在西班牙人群未发现阳性基因型。印度人群中 rs5335 的 CC 等位基因与对照组相比显著差异 ($P < 0.05$)，rs1801708 位点则均未发现阳性基因型。这项荟萃分析纳入了 224 例 CBAVD 患者和 201 例对照。对于 rs5335 基因型分布中的 CC 基因型与 CG + GG 基因型，合并比值比 (odds ratio, OR) 为 2.76，95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 1.208 ~ 3.033； $P = 0.006$ ， $I^2 = 16.6\%$ (图 1)。对于 rs1801708 基因型分布中的 AA 基因型与 AG + GG 基因型，OR 为 0.12，95% CI 为 0.274 ~ 3.157； $P = 0.907$ ， $I^2 = 56.7\%$ (图 2)。荟萃分析显示，CC 基因型是 CBAVD 的危险因素。rs1801708 的 AA 基因型在 CBAVD 患者和对照之间不存在显著关联。

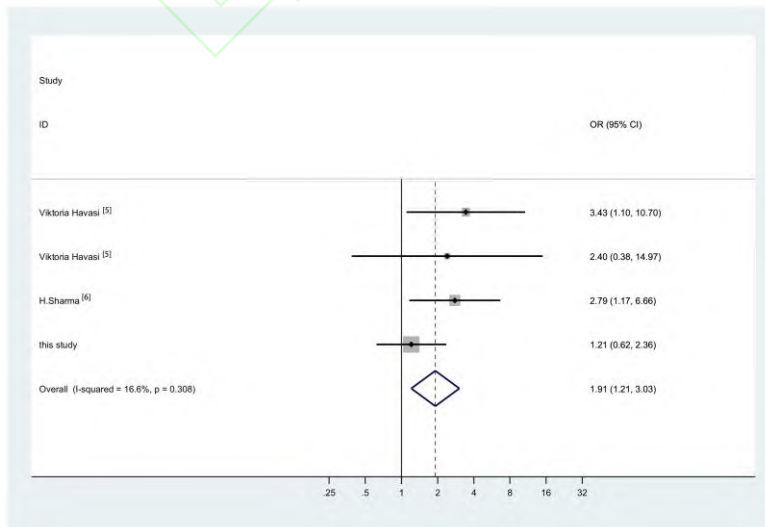


图 1 rs5335(cc-cggg)
Fig. 1 rs5335(cc-cggg)

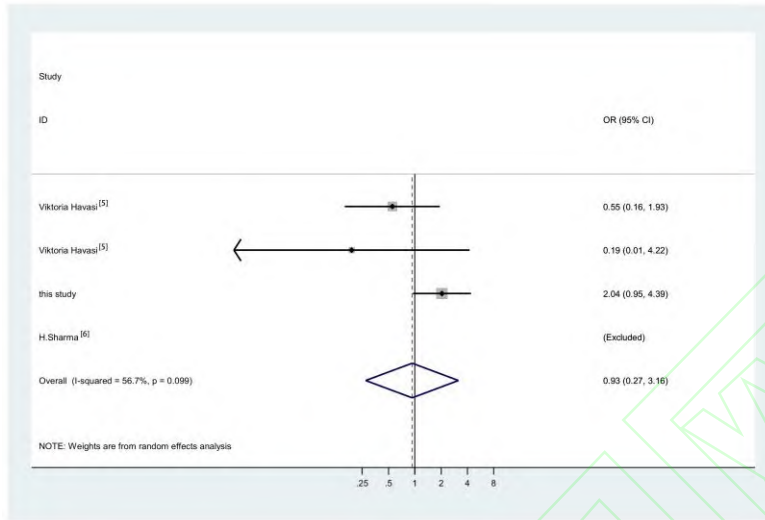


图 2 rs1801708(aa-aggg)
Fig. 2 rs1801708(aa-aggg)

3 讨论

EDNRA 的主要生物学作用涉及血管收缩、细胞增殖、细胞凋亡和 CF 表型，其介导的信号通路在多器官发育及疾病发生中发挥重要作用。功能分析显示，ET-A 受体在肺泡上皮中的表达高于另一种主要的 ET-1^[8]受体 ET-B^[9]，而 EDN1/*EDNRA* 通路可通过多种机制调控细胞功能，如激活 STAT3 磷酸化促进肿瘤细胞增殖迁移^[10]，还可能通过 NLRP3 介导的炎症通路影响大动脉粥样硬化性卒中易感性^[11]。

在 CF 相关研究中，欧洲和美国 3 个队列的证据表明，*EDNRA* 基因 rs5335 多态性与 CF 患者肺功能密切相关，CC 基因型与不良肺部表型关联，且有害 C 等位基因的 *EDNRA* mRNA 表达高于保护性 G 等位基因^[12]，而抑制内皮素途径的药物可改善血管收缩，进一步证实内皮素通路与 CF 的密切关联^[13]。在 CBAVD 遗传研究中，欧洲研究^[5]显示 rs5335 的 CC 基因型可能是 CBAVD 形成风险的潜在标志物，但未发现 rs1801708 与 *TGF-β1* 基因型分布存在关联；印度研究^[6]也发现 CBAVD 患者中 rs5335 的 CC 基因型显著更普遍，推测修饰基因参与干扰输精管形成。

种族遗传背景异质性是疾病关联基因谱差异的核心因素，本研究针对汉族男性群体的发现进一步印证了这一规律。与欧洲、印度相关研究相比，本研究样本量更大，但未发现 rs5335、rs1801708 两个 SNP 与 CBAVD 存在显著关联，推测结果不一致可能源于多方面因素：一是种族差异导致的基因型频率分布不同；二是 *EDNRA* 与 *CFTR* 基因可能存在协同作用，但 *CFTR* 在中国人群中的低频率分布增加了评估难度^[14]；三是 rs5335 可能作为 miRNA 靶点影响欧洲男

性 CBAVD 外显率，而汉族男性 CBAVD 患者 *EDNRA* 基因内可能存在其他 miRNA 靶点^[15]；四是基因-环境相互作用的潜在影响。

单倍型分析可检测单个 SNP 分析无法发现的潜在关联，本研究中，rs1801708-rs5335 单倍型 AG 与 CBAVD 风险增加显著相关，单倍型 GG 可能具有潜在保护作用，该发现尚未在其他种族群体中报道。结合亚洲人群特有的生殖发育相关基因调控网络特征，如 *CFTR* 基因中 5T、p.I556V 等特异性突变的高频率^[2-3]，这一结果不仅为汉族 CBAVD 的遗传病因提供了新视角，也提示 *EDNRA* 单倍型可能成为区分亚洲与其他种族 CBAVD 遗传特征的标志性位点，丰富了 CF 相关生殖畸形的种族特异性遗传机制理论。

尽管本荟萃分析中，rs5335 的 CC 基因型是 CBAVD 的危险因素，但仍需考虑一些局限性。在进一步的回顾性研究中，可能需要更多的病例对照数量。如果检测到更多单倍型，应在进一步分析中纳入单倍型信息。本研究存在一定局限性：未对病例组进行 *CFTR* 基因及 *ADGRG2* 等其他非经典致病基因筛查，可能引入混杂风险；样本量仍有扩大空间，且未纳入更多单倍型信息进行分析。后续研究需扩大样本量，联合 *CFTR* 基因测序，排除突变阳性病例后重复验证 *EDNRA* 单倍型与 CBAVD 的关联，或通过分层分析明确其在 *CFTR* 突变阴性 CBAVD 患者中的病因学贡献，同时关注基因-环境相互作用的影响。

作为首次针对中国男性人群开展的 *EDNRA* 基因与 CBAVD 关联研究，本研究填补了汉族人群相关研究空白，为后续探索 CBAVD 遗传机制提供了新方向。基于现有遗传和功能证据，*EDNRA* 在 CF 和 CBAVD 表型中发挥重要作用，未来研究应聚焦汉族人群中 *EDNRA* 更多多态性与 CBAVD 的关联，采用全基因组关联分析、功能分析等先进策略，揭示其发病机制及与 *CFTR*、*ADGRG2* 等基因的协同作用，为临床基因检测及子代患病风险评估提供指导。

参考文献

- [1] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders[J]. J Cyst Fibros, 2011, 10(Suppl 2): S86-S102. doi:10.1016/S1569-1993(11)60014-3.
- [2] Luo S, Feng J, Zhang Y, et al. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in Chinese congenital absence of vas deferens patients[J]. Gene, 2021, 765: 145045. doi:10.1016/j.gene.2020.145045.
- [3] 汤莹, 张湧波, 吴丹红, 等. 13 例先天性双侧输精管缺如不育患者的致病基因突变检测[J]. 北京大学学报(医学版), 2024, 56(5): 763-74. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2024.05.003.
- [3] Tang Y, Zhang Y B, Wu D H, et al. Detection of pathogenic gene mutations in thirteen cases of congenital bilateral absence of vas deferens infertility patients[J]. J Peking Univ Health Sci, 2024, 56(5): 763-74. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2024.05.003.

- [4] Patat O, Pagin A, Siegfried A, et al. Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene *ADGRG2* cause an X-linked congenital bilateral absence of vas deferens[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 437-42. doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.012.
- [5] Havasi V, Rowe S M, Kolettis P N, et al. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2122-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.11.044.
- [6] Sharma H, Mavuduru R S, Singh S K, et al. Heterogeneous spectrum of mutations in CFTR gene from Indian patients with congenital absence of the vas deferens and their association with cystic fibrosis genetic modifiers[J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(9): 827-35. doi:10.1093/molehr/gau047.
- [7] Michael J R, Markewitz B A. Endothelins and the lung[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(3): 555-81. doi:10.1164/ajrccm.154.3.8810589.
- [8] 贾卓然, 代曼玉, 梁士楚, 等. 内皮素-1 调控 SOCC/TGF- β 参与房颤大鼠发生心房纤维化[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(3): 429-35. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.010.
- [8] Jia Z R, Dai M Y, Liang S C, et al. Endothelin-1 regulates SOCC/TGF- β and involved in atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(3): 429-35. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.010.
- [9] Jain R, Shaul P W, Borok Z, et al. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37(1): 38-47. doi:10.1165/rcmb.2006-0353OC.
- [10] Lee Y J, Jung E, Choi J, et al. The EDN1/EDNRA/ β -arrestin axis promotes colorectal cancer progression by regulating STAT3 phosphorylation[J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(1): 13. DOI:10.3892/ijo.2022.5461 doi:10.3892/ijo.2022.5461.
- [11] Xu Z, Zhou Q, Liu C, et al. EDNRA affects susceptibility to large artery atherosclerosis stroke through potential inflammatory pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25173. doi:10.1038/s41598-024-76190-7.
- [12] Darrah R, McKone E, O' Connor C, et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity[J]. *Physiol Genomics*, 2010, 41(1): 71-7. doi:10.1152/physiolgenomics.00185.2009.
- [13] Henno P, Maurey C, Danel C, et al. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endothelin-1[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(6): 1329-37. doi:10.1183/09031936.00186908.
- [14].Darrah R TV, Smith P, Goddard K, et al. Variants in the endothelin receptor A gene associate with increased expression level,increased cell proliferation and more severe pulmonary disease in CF females Paper presented at the North American Cystic Fibrosis Conference, Anaheim, California, USA, 2007.

[15] Amato F, Seia M, Giordano S, et al. Gene mutation in microRNA target sites of CFTR gene: a novel pathogenetic mechanism in cystic fibrosis?[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60448. doi:10.1371/journal.pone.0060448.

