

CHI3L1 基因多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素疗效的关系^Δ

陈瑞东^{1*}, 谢 菲^{1#}, 赵 洁¹, 徐春艳¹, 咎春香², 田文秋¹, 伊文霞¹, 岳 彬¹ (1. 沧州市中心医院儿科, 河北 沧州 061000; 2. 沧州市中心医院儿保科, 河北 沧州 061000)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0327-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.017

摘 要 目的:探讨几丁质酶 3 类似物 1(*CHI3L1*) 基因多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素疗效的关系。方法:选取 2019—2020 年该院收治的 142 例支气管哮喘患儿为观察组,接受吸入性糖皮质激素治疗;另选取同期 92 例体检健康儿童为对照组。采用 Mass ARRAY-IPLEX 质谱阵列法检测 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点单核苷酸多态性,麦邦 MAS-99 肺功能检测仪检查观察组患儿治疗前后用力肺活量(FVC)、第 1 s 用力呼气容积(FEV₁)和 FEV₁/FVC。比较观察组和对照组患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型频率,观察组不同疗效患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型频率,观察组 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点各基因型患儿治疗前后肺功能指标差值。结果:观察组患儿 rs883125 位点 GG 基因分布频率明显高于对照组,rs4950928 位点 CC 基因分布频率明显低于对照组,CG 基因分布频率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患儿 rs10399805 位点基因型频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。142 例支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素治疗 12 周后,良好控制率为 69.01%(98/142);疗效良好组患儿 rs883125 位点 GG 基因分布频率明显低于疗效不良组,rs4950928 位点 CC 基因分布频率明显高于疗效不良组,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同疗效组患儿 rs10399805 位点基因型频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 rs883125 位点 CC 型、CG 型患儿治疗前后 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值明显高于 GG 型;rs4950928 位点 CC 型患儿治疗前后 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值明显高于 CG 型、GG 型,GG 型患儿治疗前后 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值明显高于 CG 型,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点各基因型患儿治疗前后 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 的差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:*CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 位点单核苷酸多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素的疗效相关。

关键词 儿童;支气管哮喘;吸入性糖皮质激素;几丁质酶 3 类似物 1;单核苷酸多态性;疗效

Correlation Between *CHI3L1* Gene Polymorphism and Efficacy of Inhaled Glucocorticoid in Children with Bronchial Asthma^Δ

CHEN Ruidong¹, XIE Fei¹, ZHAO Jie¹, XU Chunyan¹, ZAN Chunxiang², TIAN Wenqiu¹, YI Wenxia¹, YUE Bin¹ (1. Dept. of Pediatrics, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China; 2. Dept. of Children's Health Prevention, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the correlation between chitinase 3-like 1(*CHI3L1*) gene polymorphism and efficacy of inhaled glucocorticoid in children with bronchial asthma. **METHODS:** Totally 142 children with bronchial asthma treated in this hospital from 2019 to 2020 were extracted as the observation group and received inhaled glucocorticoid therapy. And 92 healthy children under physical examination during the same period were selected as the control group. Single nucleotide polymorphisms at rs883125, rs4950928, and rs10399805 of *CHI3L1* gene were detected by Mass ARRAY-IPLEX mass spectrometry array method. Forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in one second(FEV₁), FEV₁/FVC before and after treatment were detected in the observation group by micron MAS-99 pulmonary function tester. The genotype frequency of rs883125, rs4950928 and rs10399805 of *CHI3L1* gene was compared between the observation group and the control group. The genotype frequency of rs883125, rs4950928 and rs10399805 of *CHI3L1* gene was compared in the observation group with different curative effects. The difference of pulmonary function indicators at rs883125, rs4950928 and rs10399805 of *CHI3L1* gene was

Δ 基金项目:河北省医学科学研究项目(No. 20211650)

* 主治医师,硕士。研究方向:儿科呼吸。E-mail:hua573@126.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:儿科呼吸。E-mail:15903175601@163.com

compared in the observation group before and after treatment. RESULTS: The frequency of GG gene distribution at rs883125 was significantly higher in the observation group than in the control group, the frequency of CC gene distribution at rs4950928 was significantly lower than that in the control group, and the frequency of CG gene distribution was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$), and there was no difference in genotype frequency between two groups at rs10399805 ($P > 0.05$). After 12 weeks of inhaled glucocorticoid treatment in 142 children with bronchial asthma, the good control rate was 69.01% (98/142), the frequency of GG gene distribution at rs883125 in the good curative effect group was significantly lower than that in the poor curative effect group, and the CC gene distribution frequency at rs4950928 was significantly higher than that in the poor curative effect group, with statistically significant differences ($P < 0.05$), there was no statistically significant difference in the genotype frequency of rs10399805 in different therapeutic groups ($P > 0.05$). The difference of CC type, CG type FVC, FEV₁, FEV₁/FVC at rs883125 was significantly higher than that of GG type, the difference of CC type FVC, FEV₁, FEV₁/FVC at rs4950928 was significantly higher than that of CG type and GG type, the difference of GG type FVC, FEV₁, FEV₁/FVC at rs4950928 was significantly higher than that of CG type, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no difference in the difference of FVC, FEV₁, FEV₁/FVC at rs10399805 of *CHI3L1* gene in the observation group before and after treatment ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The single nucleotide polymorphisms at rs883125 and rs4950928 of *CHI3L1* gene are related to the efficacy of inhaled glucocorticoid in children with bronchial asthma.

KEYWORDS Children; Bronchial asthma; Inhaled corticosteroid; Chitinase 3-like 1; Single nucleotide polymorphism; Efficacy

支气管哮喘是儿童期最常见的慢性呼吸系统疾病,目前我国儿童支气管哮喘的诊治虽然取得了较大进展,但仍然有>20%的患儿未达到良好控制,其预防和治疗的相关领域一直是研究热点^[1-2]。《全球哮喘防治倡议》将支气管哮喘纳为异质性疾病范畴,认为多基因遗传因素在支气管哮喘发生发展中发挥重要作用^[3]。吸入性糖皮质激素为儿童支气管哮喘一线长期控制药物,但较多患儿对其治疗存在明显个体差异,考虑与个体遗传学组成差异有关^[4]。随着药物遗传学理论的逐渐成熟,至今已发现多种与吸入性糖皮质激素疗效相关的受体基因^[5-6]。几丁质酶 3 类似物 1 (*CHI3L1*) 为新近发现的一种支气管哮喘发生相关基因,其编码产物几丁质酶样蛋白 40 (YKL-40) 已被证实参与支气管哮喘气道炎症和重构^[7-8]。另有研究报道,吸入性糖皮质激素布地奈德能下调慢性阻塞性肺疾病小鼠肺组织 YKL-40 表达^[9]。因此,推测 *CHI3L1* 基因多态性可能影响吸入性糖皮质激素的疗效。rs883125、rs4950928 和 rs10399805 为 *CHI3L1* 基因常见位点,本研究旨在分析 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928、rs10399805 位点多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素疗效的关系,以期为指导临床个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019—2020 年我院收治的 142 例支气管哮喘患儿为观察组,其中男性 86 例,女性 56 例;年龄 2~12 岁,平均 (6.15±2.17) 岁;体重 11~45 kg,平均 (26.54±5.27) kg;身高 78~157 cm,平均 (114.36±10.74) cm。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[10] 中支气管哮喘诊断标准;(2)慢性中度持续期^[10];(3)年龄≤12 岁;

(4)临床资料完整;(5)患儿家属或监护人知情研究并签署同意书。排除标准:(1)急性或缓解期者;(2)间歇状态、轻度持续和重度持续者;(3)对本研究使用的药物过敏者;(4)先天气道、肺组织发育异常者;(5)合并支气管扩张、过敏性鼻炎、呼吸衰竭、肺结核和气道内阻塞性疾病者;(6)近 2 周内呼吸道感染史者;(7)近 4 周内糖皮质激素使用史者;(8)血液系统、免疫系统疾病者;(9)3 代直系亲属中有其他遗传性疾病者;(10)先天性心脏病者。另外,选取同期 92 例体检健康儿童为对照组,其中男性 52 例,女性 40 例;年龄 2~12 岁,平均 (6.24±2.09) 岁;体重 12~45 kg,平均 (26.75±5.36) kg;身高 77~158 cm,平均 (115.01±10.52) cm。两组儿童的一般资料具有可比性。本研究经伦理委员会批准。

1.2 *CHI3L1* 基因多态性检测

采集观察组患儿入院时和对照组儿童体检时静脉血 5 mL,置于依地酸二钠抗凝管中充分混匀,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),弃血清,余下血细胞,进行单核苷酸多态性检测:采用全血基因组 DNA 提取试剂盒(上海瓦兰生物科技有限公司,货号:wlb1311)提取 DNA,紫外分光光度法检测 DNA 纯度和浓度,提取纯化后基因组 DNA 样品定量稀释,进行聚合酶链反应(PCR),反应体系为 10×缓冲液 2 μL,去离子水 9 μL,特异性限制性内切酶 1 μL;反应条件为 94 ℃ 预变性 5 min,94 ℃ 变性 30 s,50 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 40 s,循环 45 次;琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物,将测序样品送至上海瓦兰生物科技有限公司纯化测序。通过美国国立生物技术信息中心大型数据库筛选 *CHI3L1* 基因,最终选定 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点,引物序列设计和合成由上海瓦兰生物科技有限公司完成,见表 1。采用 Mass

表 1 PCR 引物序列
Tab 1 PCR primer sequences

<i>CHI3L1</i> 基因位点	上游引物序列 5'-3'	下游引物序列 5'-3'
rs883125	CATTGCTGCTGCTGCTGGCT	TGGACACTGAATGAGGATCAA
rs4950928	GCTGAGCGGTGCGCGGACA	CCAGGCCCGTCCTTGAGTTCC
rs10399805	CCTACCTACTTGTAACAAA	TGGATCTTCATCCGATACG

1.3 治疗方法

观察组患儿接受常规止咳、化痰、平喘、维持电解质、纠正酸碱平衡和吸氧等对症治疗后,使用吸入用硫酸沙丁胺醇溶液[规格:2.5 ml:5 mg(以沙丁胺醇计)](<4 岁 1 次 0.25 mL,4~8 岁 1 次 0.5 mL,>8 岁 1 次 1 mL)+吸入用布地奈德混悬液(规格:2 mL:1 mg)(1 次 0.5 mL),雾化吸入,1 日 2 次,治疗 12 周。

1.4 肺功能检查

治疗前后使用麦邦 MAS-99 肺功能检测仪检查观察组患儿的用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)和 FEV₁/FVC 比值,计算治疗前后 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 的差值。

1.5 疗效评定标准

根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[10]评价观察组患儿治疗 12 周后近 4 周的哮喘症状控制水平。(1)<6 岁:①持续至少数分钟的日间症状>1 周 1 次;②夜间

因哮喘憋醒或咳嗽;③应急缓解药使用>1 周 1 次;④因哮喘而出现活动受限;良好控制为无上述各项;部分控制为存在①②项;未控制为存在③④项。(2)≥6 岁:①日间症状>1 周 2 次;②夜间因哮喘憋醒;③应急缓解药使用>1 周 2 次;④因哮喘而出现活动受限;良好控制为无上述各项;部分控制为存在①②项;未控制为存在③④项。良好控制患儿纳入疗效良好组,部分控制和未控制患儿纳入疗效不良组。

1.6 统计方法

选用 SPSS 26.0 统计学软件,基因型及等位基因频率进行 H-W 平衡检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间行 *t* 检验,多组间单因素方差分析,组间两两比较行 *q* 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型频率比较

CHI3L1 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型均符合 H-W 平衡定律。两组患儿 rs883125、rs4950928 位点基因型频率的差异有统计学意义(*P*<0.05);观察组患儿 rs883125 位点 GG 基因分布频率明显高于对照组,rs4950928 位点 CC 基因分布频率明显低于对照组,CG 基因分布频率明显高于对照组,上述差异均有统计学意义(*P*<0.05);两组患儿 rs10399805 位点基因型频率的差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 观察组与对照组患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型频率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of genotype frequency of rs883125, rs4950928 and rs10399805 of *CHI3L1* gene between the observation group and the control group [cases (%)]

组别	rs883125 位点			rs4950928 位点			rs10399805 位点		
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	TT	CT	CC
观察组(<i>n</i> =142)	85 (59.86)	35 (24.65)	22 (15.49 [*])	79 (55.63 [*])	56 (39.44 [*])	7 (4.23)	13 (9.15)	59 (41.55)	70 (49.30)
对照组(<i>n</i> =92)	66 (71.74)	24 (26.09)	2 (2.17)	70 (76.09)	18 (19.57)	4 (4.35)	6 (6.52)	37 (40.22)	49 (53.26)
χ^2	10.923			10.679			0.673		
<i>P</i>	0.004			0.005			0.714		

注:与对照组比较, **P*<0.05
Note: vs. the control group, **P*<0.05

2.2 观察组不同疗效患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型频率比较

观察组患儿均遵医嘱完成 12 周的治疗,其中 98 例哮喘症状控制良好,33 例部分控制,11 例未控制。疗效良好组与疗效不良组患儿 rs883125、rs4950928 位点基因型频率比较,差异有

统计学意义(*P*<0.05);疗效良好组患儿 rs883125 位点 GG 基因分布频率明显低于疗效不良组,rs4950928 位点 CC 基因分布频率明显高于疗效不良组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);疗效良好组与疗效不良组患儿 rs10399805 位点基因型频率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 3 不同疗效观察组患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点基因型频率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of genotype frequency of rs883125, rs4950928 and rs10399805 of *CHI3L1* gene in the observation group with different curative effects [cases (%)]

组别	rs883125 位点			rs4950928 位点			rs10399805 位点		
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	TT	CT	CC
疗效良好组(<i>n</i> =98)	66 (67.35)	25 (25.51)	7 (7.14 [*])	64 (65.31 [*])	30 (30.61)	4 (4.08)	9 (9.18)	40 (40.82)	49 (50.00)
疗效不良组(<i>n</i> =44)	19 (43.18)	10 (22.73)	15 (34.09)	15 (34.09)	26 (59.09)	3 (6.82)	4 (9.09)	19 (43.18)	21 (47.73)
χ^2	17.291			11.765			0.073		
<i>P</i>	<0.001			0.003			0.964		

注:与对照组比较, **P*<0.05
Note: vs. control group, **P*<0.05

2.3 治疗前后观察组患儿 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 和 rs10399805 位点各基因型肺功能指标的差值比较

治疗前后,观察组 *CHI3L1* 基因 rs883125、rs4950928 位点的患儿肺功能指标的差值比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$); rs883125 位点 CC 型、CG 型患儿的 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值明显高于 GG 型,rs4950928 位点 CC 型患儿的 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值明显高于 CG 型、GG 型,GG 型患儿的 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值明显高于 CG 型,上述差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗前后,观察组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点各基因型患儿 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 的差值比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4—6。

表 4 观察组 *CHI3L1* 基因 rs883125 位点各基因型患儿治疗前后肺功能指标的差值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of difference in pulmonary function indicators at rs883125 of *CHI3L1* gene in the observation group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

基因型	FVC/L	FEV ₁ /L	(FEV ₁ /FVC)/%
CC(<i>n</i> =85)	8.09±1.23 *	7.23±1.23 *	8.88±2.01 *
CG(<i>n</i> =35)	7.72±0.89 *	6.82±1.11 *	9.00±1.97 *
GG(<i>n</i> =22)	6.00±1.34	5.87±1.00	6.12±1.21
<i>F</i>	27.712	11.987	20.146
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 GG 型比较, * $P<0.05$
Note: vs. GG type, * $P<0.05$

表 5 观察组 *CHI3L1* 基因 rs4950928 位点各基因型患儿治疗前后肺功能指标的差值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of difference in pulmonary function indicators at rs4950928 of *CHI3L1* gene in the observation group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

基因型	FVC/L	FEV ₁ /L	(FEV ₁ /FVC)/%
CC(<i>n</i> =79)	9.04±1.23 **	9.12±1.87 **	11.87±2.01 **
CG(<i>n</i> =56)	5.00±1.01	4.89±1.23	5.64±1.00
GG(<i>n</i> =7)	7.86±1.23 *	6.09±1.11 *	9.23±1.38 *
<i>F</i>	203.535	114.221	231.677
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 CG 型比较, * $P<0.05$; 与 GG 型比较, # $P<0.05$;
Note: vs. CG type, * $P<0.05$; vs. GG type, # $P<0.05$

表 6 观察组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点各基因型患儿治疗前后肺功能指标的差值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 6 Comparison of difference in pulmonary function indicators at rs10399805 of *CHI3L1* gene in the observation group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

基因型	FVC/L	FEV ₁ /L	(FEV ₁ /FVC)/%
TT(<i>n</i> =13)	7.23±1.42	6.12±1.23	7.21±1.21
CT(<i>n</i> =59)	7.14±1.33	6.33±2.01	7.18±1.89
CC(<i>n</i> =70)	6.99±2.01	6.51±2.56	7.45±2.22
<i>F</i>	0.176	0.208	0.307
<i>P</i>	0.833	0.809	0.736

3 讨论

支气管哮喘为多种细胞和细胞组分共同参与的一种以气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,目前尚未完全明确其发病机制^[1]。但越来越多的研究结果表明,支气管哮喘是多基因带有遗传性的疾病,若父母一方患有支气管哮喘,子女患支气管哮喘的概率将增加 2~5 倍,其患病率随着亲缘关系靠近而增加^[11]。分子生物学和遗传学研究结果证实,基因多态性与

支气管哮喘发生发展密切相关。Averyanov 等^[12]的研究结果显示,细胞因子信号转导抑制因子 5 基因 rs6737848 位点与支气管哮喘发生有关。Lee 等^[13]的研究结果显示,肿瘤坏死因子 α 基因 rs1800629 位点与屋尘螨导致的支气管哮喘有关。

CHI3L1 基因位于染色体 1q31-32,根据其所处位置推测其可能在免疫反应中发挥作用,既往研究结果也表明,其编码产物 YKL-40 与炎症介质周围巨噬细胞堆积程度成正相关,能特异性识别外周 T 细胞,是炎症反应和免疫反应靶目标^[14]。全基因组关联研究结果发现,*CHI3L1* 基因多态性可能是儿童支气管哮喘的易感因素,其编码的 YKL-40 可能成为监测病情变化的标志物^[7]。但也有研究者认为,*CHI3L1* 基因多态性与支气管哮喘无关^[15]。本研究结果显示,观察组患儿 rs883125 位点 GG 和 rs4950928 位点 CG 基因分布频率明显高于对照组,rs4950928 位点 CC 基因分布频率明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),提示 rs883125 位点 GG 和 rs4950928 位点 CG 基因可能提高儿童患支气管哮喘风险,rs4950928 位点 CC 基因可能降低儿童患支气管哮喘风险,与文献报道一致^[16]。但本研究结果显示,观察组与对照组患儿 rs10399805 位点基因型频率分布的差异无统计学意义 ($P>0.05$),与既往研究报道存在差异。Sohn 等^[17]的研究结果指出,过敏患者 rs10399805 位点 T 型等位基因显著高于正常人群,且伴有 YKL-40 表达上调。Usemann 等^[18]的研究结果也显示,支气管哮喘患儿 rs10399805 位点 T 型等位基因显著高于正常儿童,与 YKL-40 表达、呼吸道症状和肺功能变化相关。考虑与种族、地域、环境、生活习惯和纳入标准等因素有关,且儿童处于生长发育阶段,各年龄段哮喘患儿的呼吸系统存在不同的解剖、生理、免疫和病理特点。

支气管哮喘基因多态性的发现为临床个体化治疗提供了新的思路,大多支气管哮喘患儿使用吸入性糖皮质激素后可获得良好控制,但部分患儿即使长期规范或大剂量使用吸入性糖皮质激素仍然不能获得良好控制^[19-20]。因此,有必要从个体遗传因素方面寻找可预测吸入性糖皮质激素敏感性的指标,以指导临床实现精准医疗。吸入性糖皮质激素给药后,药物可直接接触气道表明黏膜上皮细胞发挥抗炎、抗过敏反应和解痉平喘等作用^[4]。研究结果表明,黏膜炎症细胞中 *CHI3L1* 基因表达明显上调^[21]。且研究结果证实,YKL-40 参与支气管哮喘气道炎症和重构^[8]。因此,推测 *CHI3L1* 基因可能与吸入性糖皮质激素疗效有关。本研究结果显示,疗效良好组患儿 rs883125 位点 GG 基因分布频率明显低于疗效不良组,rs4950928 位点 CC 基因分布频率明显高于疗效不良组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),证实了先前的推测,说明 rs883125、rs4950928 位点与吸入性糖皮质激素疗效有关。不同疗效支气管哮喘患儿 rs10399805 位点基因型频率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示 rs10399805 位点与吸入性糖皮质激素疗效无关。气道阻力增加是支气管哮喘的主要病理生理特征,表现为肺通气功能指标 (FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC) 显著降低,因此,肺通气功能是确诊和评价支气管哮喘控制程度的重要依据^[1]。为进一步探讨 *CHI3L1* 基因多态性与吸入性糖皮质激素

素疗效的关系,本研究观察了肺功能指标改善情况,结果显示,rs883125 位点 CC 型、CG 型与 GG 型,rs4950928 位点 CC 型与 CG 型、GG 型,rs4950928 位点 GG 型与 CG 型患儿间的 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 差值的差异均有统计学意义($P<0.05$),进一步证实 rs883125、rs4950928 位点与吸入性糖皮质激素治疗后肺功能改善情况有关。

综上所述,CHI3L1 基因 rs883125、rs4950928 位点单核苷酸多态性与吸入性糖皮质激素疗效相关,建议对携带 rs883125 位点 GG 基因型和未携带 rs4950928 位点 CC 基因型的支气管哮喘患儿选用其他药物治疗。

参考文献

[1] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.

[2] HUANG K W, YANG T, XU J Y, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.

[3] 王宇璠,刘传合. 儿童支气管哮喘管理的新策略: 2020 全球哮喘创议解读[J]. 中国医刊, 2020, 55(10): 1065-1068.

[4] 申昆玲,邓力,李云珠,等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2018 年修订版)[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2): 95-107.

[5] 戴吉成,郭云艳,姜明宇,等. CRHR1 基因 rs1876828 位点的多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素疗效的相关性研究[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(1): 64-67.

[6] SALHI M, LAHMAR O, SALAH M O, et al. GLCCII and STIP1 variants are associated with asthma susceptibility and inhaled corticosteroid response in a Tunisian population [J]. J Asthma, 2021, 58(2): 197-206.

[7] ZHU Y T, YAN X, ZHAI C, et al. Association between risk of asthma and gene polymorphisms in CHI3L1 and CHIA: a systematic meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 193.

[8] LIU L, ZHANG X, LIU Y, et al. Chitinase-like protein YKL-40 correlates with inflammatory phenotypes, anti-asthma responsiveness and future exacerbations[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 95.

[9] 杨丽霞,贾钦尧,蒋莉,等. 布地奈德联合辛伐他汀对 COPD 大鼠肺组织 NE 及 YKL-40 表达的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(12): 2151-2155.

[10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.

[11] XU D, WANG Y S, CHEN Z M, et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0-14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 122.

[12] AVERYANOV A B, CHERCASHINA I I, NIKULINA S Y, et al. Association of SOCS5 gene polymorphism with allergic bronchial asthma[J]. Ter Arkh, 2019, 91(3): 27-30.

[13] LEE E, LEE S Y, PARK M J, et al. TNF- α (rs1800629) polymorphism modifies the effect of sensitization to house dust mite on asthma and bronchial hyperresponsiveness in children[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 115: 104467.

[14] KIM M J, SHIM D H, CHA H R, et al. Chitinase 3-like 1 protein plays a critical role in respiratory syncytial virus-induced airway inflammation[J]. Allergy, 2019, 74(4): 685-697.

[15] WU A C, LASKY-SU J, ROGERS C A, et al. Polymorphisms of chitinases are not associated with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(3): 754-757. e2.

[16] 李基明,张慧芬,沈晓丽,等. CHI3L1 基因单核苷酸多态性与儿童哮喘易感性的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 144-148.

[17] SOHN M H, LEE J H, KIM K W, et al. Genetic variation in the promoter region of chitinase 3-like 1 is associated with atopy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(6): 449-456.

[18] USEMANN J, FREY U, MACK I, et al. CHI3L1 polymorphisms, cord blood YKL-40 levels and later asthma development[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 81.

[19] BAAN E J, van den AKKER E L T, ENGELKES M, et al. Hair cortisol and inhaled corticosteroid use in asthmatic children[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(2): 316-321.

[20] MURPHY K R, HONG J G, WANDALSEN G, et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(6): 1815-1827.

[21] KANG M J, YOON C M, NAM M, et al. Role of chitinase 3-like-1 in interleukin-18-induced pulmonary type 1, type 2, and type 17 inflammation; alveolar destruction; and airway fibrosis in the murine lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(6): 863-871.

(收稿日期:2021-07-20 修回日期:2021-10-29)

(上接第 326 页)

[15] 郑力强. 艾司西酞普兰联合高频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后抑郁及神经功能恢复的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(6): 880-883.

[16] 张君,敦昌平,王文婷,等. 艾司西酞普兰的神经保护作用[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(3): 365-369.

[17] 孙景存. 艾司西酞普兰联合坦索罗辛在慢性骨盆综合征方面的应用[J]. 医学美学美容, 2020, 29(7): 87.

[18] 樊松,刘祎,虞勤舟,等. 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征患者抑郁症状的危险因素分析及预测模型构建[J]. 中国男科

学杂志, 2020, 34(4): 7-12.

[19] 丁虹璐,冯经纬,吴珍,等. 体外热电场治疗在男性慢性盆腔疼痛综合征中的应用[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2020, 14(1): 56-60.

[20] 于淼,闫凤武,李丹. 氟西汀与艾司西酞普兰对老年抑郁症外周血免疫 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(12): 1013-1017.

[21] 张然. 中西药联合治疗慢性前列腺炎疗效观察及不良反应分析[J]. 中医临床研究, 2019, 11(26): 78-80.

(收稿日期:2021-01-07 修回日期:2021-11-16)