

# ADRB2、GLCC1、FCER2 基因检测在 2 例难治性哮喘患儿个体化用药中的实践<sup>Δ</sup>

任丹阳<sup>1\*</sup>, 李云巍<sup>1</sup>, 涂彩霞<sup>1</sup>, 沈建玲<sup>1</sup>, 宗静<sup>1</sup>, 严爱花<sup>1</sup>, 徐涛<sup>2</sup>, 李惠英<sup>1#</sup>(1.昆明医科大学附属儿童医院药剂科, 昆明 650228; 2.安徽医科大学药学院, 合肥 230032)

中图分类号 R562.2<sup>5</sup>; Q344<sup>12</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0659-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.21

**摘要** 目的:研究 ADRB2、GLCC1、FCER2 基因检测在难治性哮喘患儿个体化药物治疗中的应用价值。方法:临床药师参与 2 例难治性哮喘患儿的治疗,综合分析其致病因子(变应原、呼吸道感染的病原体)、肺功能检测指标和家族史等诱发哮喘的危险因素后,建议行抗哮喘药物相关基因[β<sub>2</sub>肾上腺素受体(ADRB2)、糖皮质激素诱导转录体 1 基因(GLCC1)、低亲和力免疫球蛋白 E(IgE)受体(FCER2)]检测,并根据检测结果分别提出增加吸入用糖皮质激素给药剂量、停用 β<sub>2</sub>受体激动药、加用抗胆碱能药物等建议。结果:临床医师采纳临床药师建议,综合基因检测结果及患儿临床因素优化难治性哮喘治疗方案后,2 例患儿病情稳定,发作次数明显减少。结论:基因检测可为哮喘患儿个体化治疗方案的制订提供依据。

**关键词** 难治性哮喘;基因检测;临床药师;个体化药物治疗

## Practice of ADRB2, GLCC1, FCER2 Gene Detection in Individualized Medication of 2 Children with Refractory Asthma

REN Danyang<sup>1</sup>, LI Yunwei<sup>1</sup>, TU Caixia<sup>1</sup>, SHEN Jianling<sup>1</sup>, ZONG Jing<sup>1</sup>, YAN Aihua<sup>1</sup>, XU Tao<sup>2</sup>, LI Huiying<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650228, China; 2. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the value of ADRB2, GLCC1, FCER2 gene detection in individualized medication of children with refractory asthma. METHODS: Clinical pharmacists participated in therapy for 2 cases of refractory asthma, and comprehensively analyzed risk factors as its pathogenic factors (allergens and pathogens of respiratory infections), lung function indexes and family history. It was suggested to conduct anti-asthmatic drugs gene [β<sub>2</sub>-adrenergic receptor (ADRB2), glucocorticoid induced transcriptional 1 gene (GLCC1), low affinity IgE receptor (FCER2)] testing. According to detection results, the suggestions were put forward such as increasing the dose of Glucocorticoid for inhalation, stopping β<sub>2</sub> receptor agonist, additionally using anticholinergic drug. RESULTS: The clinical physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. After optimizing refractory asthma therapy plan according to the results of gene testing and clinical factors, 2 patients were stable and the number of seizures decreased significantly. CONCLUSIONS: Gene test can provide evidence for the formulation of individualized therapy in asthma children.

**KEYWORDS** Refractory asthma; Gene test; Clinical pharmacists; Individualized drug therapy

支气管哮喘是一种以反复发作的咳嗽、喘息、胸闷及呼吸困难为表现的、儿童时期最常见的慢性气道炎症性疾病<sup>[1-2]</sup>。哮喘控制药物是通过抗炎作用达到控制哮喘的目的,需要每日用药并长期使用,主要包括吸入用糖皮质激素和全身用糖皮质激素、白三烯调节剂和长效吸入型 β<sub>2</sub>受体激动药等<sup>[2]</sup>。难治性哮喘是指采用包括吸入中高剂量糖皮质激素和长效 β<sub>2</sub>受体激动药两种或更多种的控制药物规范治疗至少 3~6 个月仍不能达到良好控制的哮喘<sup>[2]</sup>。在门诊随诊患儿中,难治性哮喘病例比较多见。哮喘是一种由遗传因素和环境因素相互作

用而形成的多基因遗传疾病,发病有明显的家族聚集现象,遗传度达 70%~80%<sup>[3]</sup>。而给予及时的正规治疗和给予合适的给药剂量,对于哮喘的控制至关重要。已有研究报道,糖皮质激素诱导转录体 1 (GLCC1) 基因检测有助于临床进行个体化治疗,有针对性的给药可显著提高治疗效果并降低不良反应发生率<sup>[4]</sup>, β<sub>2</sub>肾上腺素受体 (ADRB2) 基因检测可预测噻托溴铵的应答情况<sup>[5]</sup>, 低亲和力免疫球蛋白 E (IgE) 受体 (FCER2) 基因 rs28364072 位点多态性与 IgE 水平及哮喘发作严重程度相关<sup>[6-7]</sup>。本文通过介绍临床药师参与难治性哮喘的治疗,探讨基因检测在难治性哮喘患儿个体化药物治疗中的应用价值,进一步确定抗哮喘药物相关基因种类。

### 1 病例 1

#### 1.1 病例资料与原治疗方案

患儿,男,13岁,因“哮喘4年复诊”于2017年7月24

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81700522)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学与药物基因组学。电话:0871-63308948。E-mail:rendy007@126.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药事管理。电话:0871-63309256。E-mail:chongch\_9@126.com

日来昆明医科大学附属儿童医院门诊就诊,就诊前,已吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂(商品名:信必可都保)治疗1年,口服孟鲁司特钠颗粒(商品名:顺尔宁)治疗1年,家庭雾化1年,期间每周4~5次急性发作,每晚口服1次醋酸泼尼松片(商品名:强的松)才能控制喘息,已休学1年。过敏原为室内灰尘。

## 1.2 治疗过程

患儿来院后行气道炎症指标检测和肺功能检查,结果见表1[表中气道炎症指标包括呼出气一氧化氮(FeNO);肺功能指标包括第一秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)、用力呼气流量分别取25%、50%、75%肺活量的呼气流速(FEF25-75)、最大呼气中段流量(MMEF)]。

表1 病例1气道炎症指标和肺功能检查结果

Tab 1 Results of airway inflammation indicators and lung function test in case 1

指标	指标						
	FeNO,ppb	FEV1,%	FVC,%	FEV1/FVC,%	PEF,%	FEF25-75,%	MMEF,%
结果	59	39.4	49.3	79.1	47.2	28/20/19	18.7

由表1检查结果可以看出,该患儿为混合性肺通气功能障碍,且哮喘频繁发作,属难治性哮喘,故医师要求进行抗哮喘药物相关基因检测,结果见表2。

表2 病例1抗哮喘药物基因检测结果

Tab 2 Results of genet test of anti-asthmatic drugs in case 1

序号	检测基因	检测位点	检测结果
1	ADRB2	46G>A(rs1042713)	AA
2	GLCC1	-1106G>A(rs37973)	GA
3	FCER2	2206A>G(rs28364072)	AA

根据表2结果,临床药师建议该患儿停止使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂,更改治疗方案为布地奈德吸入粉雾剂(商品名:本而畅)200 μg,每次1吸,每日2次;噻托溴铵粉吸入剂(商品名:思力华)18 μg,每日1吸;孟鲁司特钠颗粒5 mg,每晚口服1次。临床医师采纳临床药师建议。患儿回家每天监测其PEF值,1个月后该患儿来院复查,PEF监测个人最佳值为60%(>65%为正常),临床症状明显改善,1个月内急性发作减少为2次,夜间症状减少,目前已返校。

## 2 病例2

### 2.1 病例资料与原治疗方案

患儿,男,10岁,因“哮喘4年复诊”于2017年7月28日来我院门诊就诊,就诊前吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂(商品名:舒利迭)治疗4年,现隔日1吸。剧烈运动后咳嗽、喘息,可正常活动,有过敏性鼻炎。

### 2.2 治疗过程

患儿来院后行气道炎症指标检测和肺功能检查,结果见表3。

由表3结果可以看出,该患儿为阻塞性肺通气功能障碍,小气道功能改变。医师要求进行抗哮喘药物相关

基因检测,结果见表4。

表3 病例2气道炎症指标和肺功能检查结果

Tab 3 Results of airway inflammation indicators and lung function test in case 2

指标	指标						
	FeNO,ppb	FEV1,%	FVC,%	FEV1/FVC,%	PEF,%	FEF25-75,%	MMEF,%
结果	42	70.00	93.00	87.00	83.00	70/51/40	49.00

表4 病例2抗哮喘药物基因检测结果

Tab 4 Results of gene test of anti-asthmatic drugs in case 2

序号	检测基因	检测位点	检测结果
1	ADRB2	46G>A(rs1042713)	AA
2	GLCC1	-1106G>A(rs37973)	GG
3	FCER2	2206A>G(rs28364072)	AG

根据表4结果,临床药师建议该患儿停止使用噻托溴铵粉吸入剂,更改治疗方案为布地奈德吸入粉雾剂200 μg,每次2吸,每日2次;沙美特罗替卡松粉吸入剂18 μg,每日1吸。临床医师采纳临床药师建议。1个月后电话随访,该患儿PEF监测达到110%左右,临床症状明显改善,1个月内哮喘未发作。

## 3 分析与讨论

### 3.1 基因检测的必要性

GLCC1是一种蛋白质编码基因,在肺细胞和免疫细胞中表达,在哮喘条件下使用糖皮质激素,GLCC1的表达会增加<sup>[8]</sup>。有研究表明,GLCC1可能是糖皮质激素诱导凋亡的早期标志物<sup>[9]</sup>。ADRB2基因位于第5号染色体q31~q32,这个染色体区域与哮喘及相关表型密切相关。在正常气道中,ADRB2发挥着多种重要的生理作用,比如扩张气道、增强纤毛清除功能、保护气道等作用<sup>[10]</sup>。FCER2基因编码低亲和力IgE受体,与IgE水平升高、严重哮喘恶化和基因表达下降有关<sup>[11-12]</sup>。故开展抗哮喘药物相关基因检测可为儿童哮喘个体化治疗提供有力的依据。

### 3.2 基因检测的对象

吸入用糖皮质激素具有很好的抗炎作用,可直接作用于呼吸道,是长期治疗持续性哮喘首选的气道抗炎药<sup>[2]</sup>。吸入用糖皮质激素可使严重哮喘的发生率降低,但对部分哮喘患者的控制仍不理想,这可能由于个体对激素应答情况不同,因此,对初次诊断哮喘、首次用药的患儿进行基因检测,可了解患儿对激素应答效果,按照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》推荐的给药剂量范围<sup>[2]</sup>,结合基因检测结果给予有针对性的治疗方案和给药剂量。有研究表明,β<sub>2</sub>受体激动药也存在对部分患者应答较弱的现象<sup>[3]</sup>,通过基因检测也可预知该患儿对该药是否有应答效果。对于难治性哮喘患儿进行基因检测就显得更加必要。

### 3.3 基因导向的个体化给药

哮喘对患儿及其家庭、社会有很大的影响,虽然目前哮喘尚不能根治,但通过有效的哮喘防治教育与管

理,建立医患之间的伙伴关系,可以实现哮喘的临床控制,因此,临床药师在指导临床用药时,参考基因检测结果的同时,还要考虑患儿的用药依从性、家族史、过敏史及其他诱发因素。近些年来,*ADRB2*的基因多态性已被大量研究,且国内外哮喘患儿中*ADRB2*(rs1042713)的研究比较成熟,其与沙丁胺醇或沙美特罗的治疗应答有直接关系。同GG基因型相比,携带AA基因型的哮喘患儿对沙丁胺醇或沙美特罗应答较低,使用长效 $\beta_2$ 受体激动药可增加哮喘恶化的风险<sup>[13-14]</sup>。*GLCC1*(rs37973)与糖皮质激素应答息息相关,有研究报道,同AA基因型相比,携带GG基因型的哮喘患者对糖皮质激素应答较弱,而携带GA基因型的哮喘患者对糖皮质激素应答居中;G等位基因和*GLCC1*的表达有关,在糖皮质激素刺激的人细胞中,同AA基因型相比,GG基因型的表达更低<sup>[8,15]</sup>。因此,在糖皮质激素应答方面,*GLCC1*可能扮演重要的角色,其机制可能是通过调节*GLCC1*基因表达完成的。*FCER2*基因与长期使用糖皮质激素哮喘恶化的风险有关,AA基因型和AG基因型的哮喘患者长期使用糖皮质激素哮喘恶化的风险低,而GG基因型的哮喘患者长期使用糖皮质激素哮喘恶化的风险高。

### 3.4 病例分析

病例1和病例2两个患儿的*ADRB2*基因型均为AA,表明2例患儿对 $\beta_2$ 受体激动药均应答较弱。对于病例1,*GLCC1*的基因检测结果为GA型,结合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》,临床药师建议停用布地奈德福莫特罗粉吸入剂( $\beta_2$ 受体激动药与糖皮质激素的复合制剂),调整治疗方案为使用中剂量的糖皮质激素(布地奈德吸入粉雾剂200  $\mu\text{g}$ ,每次1吸,每日2次)+噻托溴铵粉吸入剂+孟鲁司特钠颗粒。噻托溴铵属于长效抗胆碱能药物,通过阻断毒蕈碱型受体(M受体)起到舒张气道作用,但噻托溴铵吸入后起效时间相对较缓慢,在吸入后约30 min起效,120 min达最大效应,药效持续超过24 h。因其独特的药理作用,噻托溴铵成为世界上首个每日用药1次的吸入性抗胆碱能药物,极大地提高了患者用药依从性<sup>[16]</sup>。因此,从患儿依从性角度,临床药师建议使用噻托溴铵粉吸入剂抗哮喘;且该患儿哮喘发作比较严重、频繁,又有过敏性鼻炎,故临床药师建议继续使用孟鲁司特钠颗粒进行抗炎治疗。经过1个月的治疗,该患儿哮喘发作频次减少,且已经返校。

对于病例2,*GLCC1*的基因型检为GG型,结合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》,临床药师建议停止使用沙美特罗替卡松粉吸入剂,更改治疗方案为使用高剂量的糖皮质激素(布地奈德吸入粉雾剂200  $\mu\text{g}$ ,每次2吸,每日2次)+噻托溴铵粉吸入剂;患儿没有过敏史,且激素量已达到抗炎作用,故不需加用孟鲁司特钠颗粒。1个月后电话随访,该患儿PEF监测达到正常值范围内,

临床症状明显改善,一个月内哮喘未发作。

病例1和病例2的*FCER2*基因型检测结果分别为AA、AG,长期使用糖皮质激素哮喘恶化的风险低,因此,发生不良反应的可能性低。

除了关注患儿肺功能情况、临床症状外,临床药师还应建立哮喘患儿病例档案,对哮喘患儿进行随访,同家长建立长期伙伴关系,有利于建立家长的自信心,同时也利于提高患儿用药的依从性,叮嘱家长减少触诱发危险因素,主要为一些致病因子——变应原、呼吸道感染的病原体、花粉、药物和食物添加剂、被动吸烟等。病例1、病例2两个患儿均已建立档案,临床药师首先通过电话随访及时了解患儿控制情况,并反馈给临床医师,同临床医师共同商定下一步的治疗方案,经过2例成功的案例,为以后哮喘的治疗打下基础,基于基因检测的哮喘治疗可能会提高哮喘的控制率。

### 4 结语

目前哮喘的发病机制尚不明确,但就目前研究看,遗传因素、临床因素等个体差异是导致哮喘控制不佳的主要原因。从药物遗传学和药物基因组学知识库(PharmGKB)中查询可知,在中国人中,*GLCC1*的G风险等位基因频率为42.86%,*ADRB2*的A风险等位基因频率为54.65%,因此,大约有一半中国人对糖皮质激素和 $\beta_2$ 受体激动药存在应答不佳的现象。基因检测可为个体化抗哮喘治疗方案提供依据,是临床药师开展个体化药学服务的工作切入点之一,特别是对首次诊断为哮喘、首次用药的患儿进行基因检测,可以使哮喘得到及时的控制,降低加重的风险,同时减少资源的浪费。但基因检测只是临床决策的依据之一,临床药师在基因检测的基础上,应建立病例档案,定期进行电话回访,综合评估患儿用药依从性、药物疗效及不良反应等临床因素和循证药学证据,与临床医师共同优化抗哮喘治疗方案,以期获得更好的治疗效果,同时减少不良反应的发生,提高哮喘控制率。

### 参考文献

- [1] 蔡亲武,杨子江,王昌乐,等.布地奈德或丙酸倍氯米松联合特布他林治疗小儿轻中度哮喘急性发作的疗效和安全性比较[J].中国药房,2017,28(24):3368-3371.
- [2] 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.
- [3] 鲁衍强,李瑛,郭文竹,等.哮喘相关基因研究进展[J].新医学,2013,44(4):227-230.
- [4] 王星翘,尹琴,王天祺,等.哮喘患者*GLCC1*基因检测指导吸入糖皮质激素的安全性用药效果[J].实用临床医药杂志,2017,21(1):34-36.
- [5] PARK HW, YANG MS, PARK CS, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in *ADRB2* as a potential marker to predict response[J]. *Allergy*, 2009,

# 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎的成本-效用分析

张崖冰<sup>1\*</sup>, 胡善联<sup>2,3</sup>, 何江江<sup>2,3</sup> (1.上海应用技术大学人文学院, 上海 201418; 2.上海市卫生和健康发展研究中心, 上海 200040; 3.复旦大学公共卫生学院, 上海 200032)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0662-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.22

**摘要** 目的:评价重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(国产商品名:益赛普)治疗类风湿关节炎的经济性。方法:通过文献检索查找国外重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白的“头对头”研究文献或在中国对重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白与英夫利西单抗和阿达木单抗进行比较的文献,对其成本进行本土化转换,并把效果指标转化成质量调整生命年(QALY),然后进行成本-效用分析(CUA)和增量成本-效用分析(ICUR)。结果:得到3篇符合要求的文献,对第1篇Wu B等(2012年)报道内容的转化研究显示,益赛普、英夫利西单抗和阿达木单抗的CUA分别是4.82、3.66、10.46万元/QALY, ICUR分别是11.98、11.64、31.34万元/QALY;对第2篇Santos-Moreno P等(2015年)报道内容的转化研究显示,益赛普、英夫利西单抗和阿达木单抗的CUA分别是9.31、11.82、24.92万元/QALY, ICUR分别是11.75、15.13、32.79万元/QALY;对第3篇Santos-Moreno P等(2016年)报道内容的转化研究显示,益赛普、英夫利西单抗和阿达木单抗的CUA分别是10.70、13.16、27.38万元/QALY, ICUR分别是13.96、17.25、36.98万元/QALY。益赛普的ICUR均小于3倍2015年人均国内生产总值(14.81万元)。结论:从对这3篇文献的研究结果来看,与英夫利西单抗和阿达木单抗比较,益赛普治疗类风湿关节炎具有更高的经济性。

**关键词** 重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白;类风湿关节炎;成本-效用分析;增量成本-效用分析

- 64(5):778-783.
- [6] 邱玉明,李剑雄,肖少娴. FCER2基因rs28364072位点多态性与哮喘的相关性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(3): 346-349.
- [7] KOSTER ES, MAITLAND DER ZEE AH, TAVENDALE R, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children[J]. *Allergy*, 2011, 66(12):1546-1552.
- [8] HU C, XUN Q, LI X, et al. GLCCI1 variation is associated with asthma susceptibility and inhaled corticosteroid response in a Chinese han population[J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(2):118-125.
- [9] AL-MUHSEN S, VAZQUEZ-TELLO A, JAMHAWI A, et al. Rs37972 and rs37973 single-nucleotide polymorphisms in the glucocorticoid-inducible 1 gene are not associated with asthma risk in a Saudi Arabian population[J]. *J Asthma*, 2015, 52(2):115-122.
- [10] GUO XQ, ZHENG HY, MAO CG, et al. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016, 34(1):11-20.
- [11] SZALAI R, MATYAS P, VARSZEGI D, et al. Admixture of beneficial and unfavourable variants of GLCCI1 and FCER2 in Roma samples can implicate different clinical response to corticosteroids[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11):7665-7669.
- [12] FARZAN N, VIJVERBERG SJ, ARETS HG, et al. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(2):271-293.
- [13] LIPWORTH BJ, BASU K, DONALD HP, et al. Tailored second-line therapy in asthmatic children with the Arg (16) genotype[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(8):521-528.
- [14] ZUURHOUT MJ, VIJVERBERG SJ, RAAIJMAKERS JA, et al. Arg16 ADRB2 genotype increases the risk of asthma exacerbation in children with a reported use of long-acting  $\beta_2$ -agonists: results of the PACMAN cohort[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(16):1965-1971.
- [15] TANTISIRA KG, LASKY-SU J, HARADA M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(13):1173-1183.
- [16] 鲍一笑,陈志敏,程能能,等.吸入抗胆碱能药物治疗儿童喘息性疾病专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(4):241-244.

\*高级经济师,博士。研究方向:医疗保险、卫生经济和卫生政策等。E-mail:yabing\_zhang@hotmail.com

(收稿日期:2017-11-07 修回日期:2017-12-21)  
(编辑:邹丽娟)