

ADRB2基因调控区多态性对SABA治疗儿童哮喘急性发作疗效的影响^Δ

张世楠*, 魏兵#, 蔡明轩, 廖世峨, 尤瑄, 支艳杰(中国人民解放军北部战区总医院新生儿科, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.4;R256.12;Q343.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)06-0714-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.14



摘要 目的 探究ADRB2基因调控区多态性对短效 β_2 受体激动剂(SABA)治疗儿童哮喘急性发作疗效的影响。方法 选取2016年10月—2020年10月就诊于中国人民解放军北部战区总医院的急性轻中度发作且接受SABA治疗7 d的支气管哮喘患儿127例,检测其基因型分布,比较不同基因型患儿治疗后肺功能指标的改善情况和疗效,并考察基因多态性高阶交互作用对疗效的影响。结果 127例患儿中,rs2895795位点TT、TA、AA型分别有80、44、3例,rs11168070位点CC、CG、GG型分别有93、32、2例,rs12654778位点GG、GA、AA型分别有41、64、22例,均符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。治疗后,rs2895795位点TA型患儿的最高呼气流量占预计值百分比(PEF%pred)、用力呼气75%肺活量时的瞬间流量占预计值百分比(FEF75%pred)改善率均显著低于TT型($P<0.05$);rs11168070位点CG型患儿的PEF%pred、FEF75%pred改善率均显著低于CC型($P<0.05$);rs12654778位点GA、AA型患儿的PEF%pred改善率均显著低于GG型($P<0.05$)。各位点不同基因型患儿治疗前后呼出气一氧化氮差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。rs2895795位点TT型患儿的显效比例是TA+AA型患儿的2.358倍($P<0.05$),ADRB2基因多态性高阶交互作用对哮喘患儿的疗效没有明显影响($P>0.05$)。结论 支气管哮喘患儿ADRB2基因调控区多态性与SABA用于哮喘患儿急性发作的疗效相关,rs2895795、rs11168070、rs12654778位点野生型患儿的肺功能改善更明显,且rs2895795位点TT型患儿接受SABA治疗的效果更好。

关键词 哮喘急性发作;ADRB2;基因调控区多态性;短效 β_2 受体激动剂;疗效;儿童

Effects of *ADRB2* gene regulatory region polymorphism on the efficacy of SABA in the treatment of acute asthma attack in children

ZHANG Shinan, WEI Bing, CAI Mingxuan, LIAO Shie, YOU Xuan, ZHI Yanjie (Dept. of Neonatology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the effects of *ADRB2* gene regulatory region polymorphism on the efficacy of short-acting beta 2 receptor agonists (SABA) in the treatment of acute asthma attack in children. **METHODS** A total of 127 children with acute mild to moderate bronchial asthma who received SABA treatment for 7 days in the General Hospital of Northern Theater Command from October 2016 to October 2020 were selected to detect their genotype distribution and compare the improvement of pulmonary functional indicators and curative effect among different genotypes. The effect of the high-order interaction of gene polymorphism on therapeutic effect was investigated. **RESULTS** Among 127 children, there were 80, 44 and 3 cases of TT, TA and AA types at locus rs2895795, 93, 32 and 2 cases of CC, CG and GG types at locus rs11168070, and 41, 64 and 22 cases of GG, GA and AA types at locus rs12654778, respectively, in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($P>0.05$). After treatment, the improvement rate of the peak expiratory flow in percent predicted value (PEF% pred) and the improvement rate of the forced expiratory flow at 75% vital capacity in percent predicted value (FEF75%pred) in children with TA type were significantly lower than that of TT type at locus rs2895795 ($P<0.05$); the improvement rates of PEF%pred and FEF75%pred in children with CG type were significantly lower than that of CC type at locus rs11168070 ($P<0.05$); the improvement rates of PEF%pred in children with GA and AA type were significantly lower than that of GG type at locus rs12654778 ($P<0.05$). The differences in fractional exhaled nitric oxide before and after treatment were not statistically significant among different genotypes at each locus ($P>0.05$). The proportion of remarkable improvement of children with TT type at locus rs2895795 was 2.358 times that of children with TA+AA type ($P<0.05$), and there was no significant effect of higher-order interaction of *ADRB2* polymorphism on the efficacy in children with asthma ($P>0.05$). **CONCLUSIONS**

^Δ 基金项目 辽宁省民生科技计划项目(No.2021JH2/10300060); 沈阳市科技计划项目(No.20-205-4-062)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:儿童哮喘。电话:024-28851129。E-mail:we1357we@163.com

通信作者 主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:儿童哮喘的基础及临床。电话:024-28851129。E-mail:weib71@sina.com

Polymorphisms in the regulatory region of the *ADRB2* gene in children with bronchial asthma are associated with the efficacy of SABA in the treatment of acute asthma attack in children. At locus rs2895795, rs11168070 and rs12654778, the improvement of lung function of children with wild-type is

more obvious, and the efficacy of SABA treatment on children with TT type is better at locus rs2895795.

KEYWORDS acute asthma attack; *ADRB2*; gene regulatory region polymorphism; short-acting beta 2 receptor agonists; efficacy; children

支气管哮喘是儿童较常见的慢性疾病之一^[1]。尽管儿童哮喘的日常管理取得了巨大进步,但在气道炎症和环境刺激的双重作用下,患儿仍存在急性发作的可能^[2]。短效 β_2 受体激动剂(short-acting beta 2 receptor agonist, SABA)是治疗支气管哮喘急性发作的一线药物,主要包括沙丁胺醇和特布他林。研究指出,SABA可选择性地结合细胞表面的 β_2 肾上腺素能受体(β_2 adrenergic receptor, β_2 AR),通过G蛋白偶联传递信息,激活腺苷酸环化酶,从而将三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)转变成3,5-环磷酸腺苷(3,5-cyclic adenosine monophosphate, cAMP),进而使平滑肌细胞内cAMP含量增高;cAMP作为第二信使,可激活蛋白磷酸酶,使底物磷酸化,并使细胞内游离钙减少,从而舒张气道平滑肌,改善哮喘患儿的气道狭窄并降低其呼吸道阻力^[3-4]。SABA的有效性已得到证实,然而仍有很多接受该药治疗的哮喘患儿的症状无法得到有效缓解。研究发现,SABA治疗支气管哮喘的疗效存在较大的个体差异,且与药物作用通路和支气管哮喘发病通路相关基因的突变有关^[5-6],提示支气管哮喘相关易感基因的多态性可能会影响SABA的疗效。

β_2 AR的编码基因*ADRB2*位于人染色体5q31-q32,与支气管哮喘易感性相关^[7]。有研究指出,*ADRB2*基因编码区单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)对接受SABA治疗者的支气管扩张反应有影响^[8],但尚未有研究探讨*ADRB2*基因调控区SNPs与SABA疗效的相关性。本课题组前期相关研究证实,*ADRB2*基因调控区的rs2895795、rs11168070、rs12654778多态性位点与哮喘易感性相关^[9]。本研究拟进一步验证*ADRB2*基因调控区SNPs与SABA疗效的相关性,旨在为哮喘药物疗效预测和个体化精准医疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取2016年10月—2020年10月就诊于中国人民解放军北部战区总医院的支气管哮喘患儿为研究对象,纳入标准包括:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》的诊断标准^[10];(2)轻、中度哮喘急性发作;(3)东北地区汉族儿童。排除标准包括:(1)合并心、肝、肾等重要器官疾病者;(2)未完成肺功能检测者;(3)对研究药品过敏者。本研究方案经该院伦理委员会审核批准[批件号为伦审Y(2020)054号]。

1.2 基因型检测方法

抽取哮喘患儿外周静脉血2 mL至乙二胺四乙酸抗凝管中,于-80℃保存,待检。采用血液/细胞/组织基

因组DNA提取试剂盒(离心柱型)[天根生化科技(北京)有限公司]提取DNA。以连锁不平衡系数 ≥ 0.8 为标准,在NCBI HapMap数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中查询并下载*ADRB2*基因rs2895795、rs11168070、rs12654778位点的SNPs信息,采用Primer 3软件设计得rs2895795位点上游引物5'-GCCAGGATCTTTTGCTTTCTATAGCTT-3'和下游引物5'-AATCCTTTCATC-TGCTGGATAGTTTGT-3',rs11168070位点上游引物5'-GCCACAGAAGAGCCAAAAGCTC-3'和下游引物5'-ACCACTGCTTCCCGCTACC-3',rs12654778位点上游引物5'-GTTTGTCTTGCCCGCTTTCT-3'和下游引物5'-CCCCACATTCGGAAGGAAACG-3'。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。随后,对所得DNA进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增。PCR反应体系(总体积20 μ L)包括10 \times PCR反应缓冲液14 μ L、3.0 mmol/L Mg^{2+} 1 μ L、0.3 mmol/L dNTP混合液1 μ L、Taq酶1 μ L、DNA模板1 μ L、多重PCR引物2 μ L。PCR扩增条件为95℃预变性2 min;94℃变性20 s,65℃退火40 s,72℃延伸15 min,共35个循环。PCR产物经纯化后,由上海天昊生物科技有限公司完成测序、分型。

1.3 治疗方法

根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[10],所有患儿均接受常规治疗,包括解痉平喘、化痰止咳、氧疗及抗感染等。具体治疗方案包括:吸入用硫酸沙丁胺醇溶液[GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd., 国药准字HJ20160060,规格2.5 mL:5 mg(以沙丁胺醇计)]每次2.5 mg(体质量 ≤ 20 kg)或5 mg(体质量 > 20 kg),或硫酸特布他林雾化吸入用溶液(瑞典AstraZeneca AB公司,注册证号H20140108,规格2 mL:5 mg)每次2.5 mg(体质量 ≤ 20 kg)或5 mg(体质量 > 20 kg),雾化吸入,每天2次;在上述基础上,加用吸入用布地奈德混悬液(澳大利亚AstraZeneca Pty Ltd.,注册证号H20140475,规格2 mL:1 mg)1 mg,雾化吸入,每天2次。所有患儿均连续治疗7 d。

1.4 肺功能指标检测方法

于治疗前及治疗7 d时,采用Master Screen型肺功能仪(德国Jaeger公司)对纳入哮喘患儿的肺功能指标进行检测,主要包括:第1秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in the first second in percent predicted value, FEV1%pred)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second)/用力肺活量(forced vital capacity)[简称一秒率(FEV1/FVC%)]、最

高呼气流量占预计值百分比(peak expiratory flow in percent predicted value, PEF%pred)、用力呼气25%肺活量时的瞬间流量占预计值百分比(forced expiratory flow at 25% vital capacity in percent predicted value, FEF25%pred)、用力呼气50%肺活量时的瞬间流量占预计值百分比(FEF50%pred)、用力呼气75%肺活量时的瞬间流量占预计值百分比(FEF75%pred);同时,计算各指标改善率:指标改善率=(治疗后数值-治疗前数值)/治疗前数值×100%。

1.5 呼出气一氧化氮检测方法

采用NIOX VERO型一氧化氮分析仪(英国Circas-sia公司),参照《肺功能检查及呼出气一氧化氮在儿童支气管哮喘规范化管理中的应用》的要求^[11],由专业人员在治疗前及治疗7 d时分别对纳入患儿进行呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)检测,并计算FeNO差值:FeNO差值=治疗前数值-治疗后数值。检测前2 h,患儿应禁食含亚硝酸盐的食物;检测前1 h,应禁食、禁水并避免剧烈运动、被动吸烟。

1.6 疗效评定方法

疗效判定标准包括——显效:症状体征基本消失或明显缓解,呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)较治疗前增加>90%;有效:症状体征有所缓解,PEF较治疗前增加80%~90%;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%^[12]。

1.7 数据收集及统计学方法

收集纳入患者的基线信息、肺功能等指标和疗效指标,采用SPSS 21.0软件对上述数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。对于单向有序的分类计数资料,多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。采用Hardy-Weinberg平衡检验以验证入组样本的群体代表性。多因素分析采用多元Logistic回归模型。应用广义多因子降维(generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR)法分析*ADRB2*基因多态性高阶交互作用对SABA疗效的影响。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 哮喘患儿的基线情况

本研究按纳入与排除标准选择哮喘急性发作患儿139例,其中临床资料不全者8例、未完成基因检测者4例,最终纳入127例。127例患儿中,男性79例、女性48例,年龄为(7.3±1.3)岁,身体质量指数为(17.1±3.2) kg/m²; *ADRB2*基因rs2895795位点TT、TA、AA型分别有80、44、3例,rs11168070位点CC、CG、GG型分别有93、32、2例,rs12654778位点GG、GA、AA型分别有41、64、22例。具体基线情况见表1。

表1 127例哮喘患儿的基线情况

位点	基因型	例数	年龄($\bar{x} \pm s$) / 岁	性别(男性/女性) / 例	身体质量指数($\bar{x} \pm s$) / (kg/m ²)	过敏史(有/无) / 例
rs2895795	TT	80	7.1±1.0	50/30	16.9±3.0	44/36
	TA	44	7.8±1.7	27/17	17.3±3.4	21/23
	AA	3	7.0±3.0	2/1	17.3±6.0	2/1
	F/H		4.081	0.041	0.198	0.834
	P		0.130	0.980	0.821	0.659
rs11168070	CC	93	7.3±1.3	57/36	17.1±3.2	51/42
	CG	32	7.6±1.5	20/12	17.3±3.4	15/17
	GG	2	6.5±0.7	2/0	13.8±1.5	1/1
	F/H		1.987	1.240	1.089	2.603
	P		0.370	0.538	0.340	0.272
rs12654778	GG	41	7.4±1.1	29/12	17.4±3.0	20/21
	GA	64	7.2±1.3	35/29	16.8±3.1	38/26
	AA	22	7.6±1.6	15/7	17.4±3.8	9/13
	F/H		2.627	3.116	0.472	0.607
	P		0.269	0.211	0.625	0.738

2.2 Hardy-Weinberg平衡检验结果

*ADRB2*基因rs2895795、rs11168070、rs12654778位点均处于遗传平衡状态($P>0.05$),即纳入样本具有群体代表性。结果见表2。

表2 *ADRB2*基因SNPs的Hardy-Weinberg平衡检验结果

位点	基因型	实测值/例(%)	理论值/例(%)	χ^2	P
rs2895795	TT	80(63.0)	82(64.6)	1.223	0.543
	TA	44(34.6)	40(31.5)		
	AA	3(2.4)	5(3.9)		
rs11168070	CC	93(73.2)	93(73.2)	0.142	0.858
	CG	32(25.2)	31(24.4)		
	GG	2(1.6)	3(2.4)		
rs12654778	GG	41(32.3)	42(33.1)	0.125	0.939
	GA	64(50.4)	62(48.8)		
	AA	22(17.3)	23(18.1)		

2.3 不同基因型哮喘患儿肺功能指标改善率及FeNO差值比较

治疗后,*ADRB2*基因rs2895795、rs11168070不同基因型患儿的PEF%pred改善率、FEF75%pred改善率和rs12654778位点不同基因型患儿的PEF%pred改善率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,rs2895795位点TA型患儿的PEF%pred、FEF75%pred改善率均显著低于TT型患儿($P<0.05$);rs11168070位点CG型患儿的PEF%pred、FEF75%pred改善率均显著低于CC型患儿($P<0.05$);rs12654778位点GA、AA型患儿的PEF%pred改善率均显著低于GG型患儿($P<0.05$)。各位点不同基因型患儿治疗前后的FeNO差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表3~表5。

2.4 不同基因型哮喘患儿疗效比较

127例哮喘患儿经治疗后,93例(73.2%)为显效,27例(21.3%)为有效,7例(5.5%)为无效,总有效率为94.5%。*ADRB2*基因rs2895795位点不同基因型患儿的疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$),且两两比较差异亦有统计学意义($P<0.05$)。结果见表6。

表3 *ADRB2*基因 rs2895795 位点不同基因型患儿肺功能改善率和 FeNO 差值比较($\bar{x} \pm s$)

基因型	例数	FEV1%pred改善率/%	FEV1/FVC%改善率/%	PEF%pred改善率/%	FEF25%pred改善率/%	FEF50%pred改善率/%	FEF75%pred改善率/%	FeNO差值/ppb
TT	80	27.45 ± 10.60	24.57 ± 11.53	42.01 ± 17.41	26.14 ± 20.01	37.58 ± 15.47	40.00 ± 18.71	24.06 ± 19.01
TA	44	30.02 ± 7.93	22.19 ± 9.12	30.43 ± 16.06*	26.22 ± 18.46	36.78 ± 18.22	28.14 ± 20.74*	20.05 ± 10.00
AA	3	24.77 ± 6.05	21.24 ± 2.38	30.95 ± 17.96	13.41 ± 2.35	17.59 ± 14.24	21.58 ± 15.53	37.00 ± 12.12
F		1.200	0.787	6.864	0.639	2.134	6.093	1.988
P		0.305	0.458	0.001	0.530	0.123	0.003	0.141

a: 与TT型患儿比较, $P < 0.05$

表4 *ADRB2*基因 rs11168070 位点不同基因型患儿肺功能改善率和 FeNO 差值比较($\bar{x} \pm s$)

基因型	例数	FEV1%pred改善率/%	FEV1/FVC%改善率/%	PEF%pred改善率/%	FEF25%pred改善率/%	FEF50%pred改善率/%	FEF75%pred改善率/%	FeNO差值/ppb
CC	93	27.66 ± 10.29	24.69 ± 11.24	40.20 ± 17.22	25.86 ± 20.02	37.80 ± 16.41	38.94 ± 21.39	23.39 ± 17.98
CG	32	30.44 ± 7.70	20.74 ± 8.56	31.60 ± 17.89*	26.72 ± 17.51	35.67 ± 16.41	26.40 ± 11.87*	21.34 ± 11.74
GG	2	22.30 ± 6.05	22.61 ± 0.33	21.51 ± 10.46	12.38 ± 2.17	10.56 ± 10.45	17.94 ± 20.07	30.00 ± 0.00
F		1.370	1.668	3.815	0.518	2.818	3.849	0.364
P		0.258	0.193	0.025	0.597	0.064	0.024	0.696

a: 与CC型患儿比较, $P < 0.05$

表5 *ADRB2*基因 rs12654778 位点不同基因型患儿肺功能改善率及 FeNO 差值比较($\bar{x} \pm s$)

基因型	例数	FEV1%pred改善率/%	FEV1/FVC%改善率/%	PEF%pred改善率/%	FEF25%pred改善率/%	FEF50%pred改善率/%	FEF75%pred改善率/%	FeNO差值/ppb
GG	41	27.50 ± 10.69	25.31 ± 10.89	46.67 ± 16.87	23.25 ± 14.18	34.70 ± 14.39	36.52 ± 18.25	24.81 ± 17.67
GA	64	27.50 ± 10.69	25.31 ± 10.89	34.68 ± 16.82*	28.84 ± 23.25	38.48 ± 17.55	36.87 ± 23.15	21.56 ± 17.16
AA	22	27.50 ± 10.69	25.31 ± 10.89	30.00 ± 15.78*	22.07 ± 12.96	36.00 ± 17.82	29.34 ± 12.23	23.68 ± 11.71
F		0.831	1.413	9.339	1.584	0.678	1.230	0.504
P		0.438	0.247	<0.001	0.209	0.510	0.296	0.605

a: 与GG型患儿比较, $P < 0.05$

表6 不同基因型哮喘患儿疗效比较[例(%)]

位点	基因型	显效	有效	无效	H	P
rs2895795 ^a	TT	64(80.0)	12(15.0)	4(5.0)	6.891	0.032
	TA	26(59.1)	15(34.1)	3(6.8)		
	AA	3(100)	0(0)	0(0)		
rs11168070	CC	72(77.4)	16(17.2)	5(5.4)	4.268	0.118
	CG	19(59.4)	11(34.4)	2(6.3)		
	GG	2(100)	0(0)	0(0)		
rs12654778	GG	32(78.0)	6(14.6)	3(7.3)	0.527	0.768
	GA	46(71.9)	14(21.9)	4(6.3)		
	AA	15(68.2)	7(31.8)	0(0)		

a: 不同基因型患儿两两比较, $P < 0.05$

2.5 影响哮喘患儿疗效的多因素分析

以疗效(显效=1,有效=2,无效=3)作为因变量,哮喘患儿的基因型作为自变量,其中*ADRB2*基因rs2895795位点基因型按野生TT型、突变TA+AA型(TT型=1,TA+AA型=2)进行二分类,rs11168070位点基因型按野生CC型、突变CG+GG型(CC型=1,CG+GG型=2)进行二分类,rs12654778位点基因型按野生GG型、突变GA+AA型(GG型=1,GA+AA型=2)进行二分类,赋值后纳入多元Logistic回归模型进行分析。结果显示,rs2895795位点TT型患儿的显效比例是TA+AA型患儿的2.358倍($P < 0.05$)。结果见表7。

表7 基因多态性对疗效的影响

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	比值比	95%置信区间	P
rs2895795位点TT型 ^a	0.858	0.406	4.462	2.358	(0.062, 1.654)	0.035
rs11168070位点CC型 ^b	0.695	0.427	2.651	2.004	(0.142, 1.532)	0.103
rs12654778位点GG型 ^c	0.317	0.440	0.519	1.373	(0.546, 1.180)	0.471

a: 以TA+AA型为参照; b: 以CG+GG型为参照; c: 以GA+AA型为参照

2.6 基因多态性高阶交互作用对疗效的影响分析

以*ADRB2*基因rs2895795、rs11168070、rs12654778位点为变量,SABA疗效为结局变量,同时调整性别、年龄、身体质量指数、过敏史协变量对模型的干扰,考察基因多态性高阶交互作用对疗效的影响。结果显示,*ADRB2*基因多态性高阶交互作用对哮喘患儿疗效没有明显影响($P > 0.05$)。结果见表8。

表8 *ADRB2*基因多态性高阶交互作用对疗效的影响

最佳组合模型	训练样本准确度	测试样本准确度	交叉验证一致性	P
rs2895795	0.585 3	0.503 3	8/10	0.623
rs2895795 rs12654778	0.591 2	0.545 4	10/10	0.377
rs2895795 rs12654778 rs11168070	0.591 2	0.543 5	10/10	0.377

3 讨论

哮喘是一种异质性疾病,随着药物基因组学的发展,研究者发现遗传因素与药物疗效密切相关。*ADRB2*基因是与SABA疗效最相关的基因^[8]。目前,在*ADRB2*基因中发现了9个SNPs位点,其中rs1042713和rs1042714是较为常见的2个位点,其突变可使该基因编码的细胞外氨基末端区域发生氨基酸交换,使受体蛋白第16位的精氨酸突变为甘氨酸,或者使受体蛋白第27位的谷氨酸突变为谷氨酰胺^[13]。既往研究表明,*ADRB2*基因编码区多态性也可影响儿童哮喘药物的疗效^[14-15]。随着研究的深入,学者发现相关基因调控区突变可使哮喘通路中H1组蛋白及其产物、白细胞介素33(interleukin-33, IL-33)及其产物发生改变^[16-17],从而对免疫失调及脂肪酸代谢产生影响^[18]。理论上而言,这些基因调控区的多态性均会影响哮喘患儿对SABA的反应。2018

年的一项研究显示,在 *ADRB2* 基因调控区存在与哮喘相关的基因突变,这种变异会改变编码蛋白的结构及功能^[19],提示 *ADRB2* 基因调控区多态性极有可能与支气管哮喘药物的疗效相关。

肺功能可用于量化患者对 SABA 的反应,并受环境和遗传因素的影响。研究表明,哮喘主要累及小气道,轻度哮喘患者普遍存在小气道功能障碍^[20]。另有研究表明,与 FEV1%pred 相比,FEF25%pred、FEF50%pred、FEF75%pred 在反映哮喘患者气道高反应性和疾病控制水平方面更加敏感^[21-22]。本研究发现,治疗后,*ADRB2* 基因 rs2895795、rs11168070 位点不同基因型哮喘患儿的 FEF75%pred 改善率均存在明显差异,且野生型患儿的改善率更高,说明哮喘患儿小气道功能参数与上述遗传因素相关,可根据哮喘患儿的基因型预测其对 SABA 的反应。PEF%pred 本身变异度大,是一个非常敏感的指标,可用于评估药物的疗效^[23]。本研究发现,经治疗后,*ADRB2* 基因 rs2895795 位点 TT 型、rs11168070 位点 CC 型和 rs12654778 位点 GG 型患儿的 PEF%pred 改善率均更高,提示上述野生型哮喘患儿使用 SABA 的效果可能较好。一项基于美国得克萨斯州休斯顿古吉拉特印第安人等 8 个种群的研究表明,rs12654778 位点 AA 型人群 β_2 AR 的表达水平较低,这可能是突变型哮喘患儿肺功能指标改善有限的原因^[24];但也有研究显示,*ADRB2* 基因的 SNPs 与肺功能水平无关^[25],故本研究结果尚有待相关试验予以验证。

ADRB2 基因的 rs2895795、rs11168070、rs12654778 这 3 个位点均位于启动子区域。有研究表明,该区域的突变会影响 SABA 靶点—— β_2 AR 的表达^[26]。本研究发现,*ADRB2* 基因 rs2895795 位点的多态性与 SABA 疗效相关;进一步的回归分析结果显示,rs2895795 位点 TT 型患儿的显效比例是 TA+AA 型患儿的 2.358 倍,但基因多态性高阶交互作用对 SABA 的疗效没有明显影响。这提示 *ADRB2* 基因上游启动子区域 SNPs (rs2895795) 与 SABA 疗效相关,TT 型患儿对 SABA 敏感性可能更高。但本研究并未发现 rs11168070、rs12654778 这 2 个位点与哮喘患儿的临床转归有关。

本研究的局限之处在于并未进一步分析 *ADRB2* 基因单倍型与 SABA 疗效的相关性。此外,本研究样本时效性有限,且只阐述了 *ADRB2* 基因调控区多态性与 SABA 疗效的关系,尚不能完全阐释该多态性与 β_2 AR 激动剂疗效的关系,还有待后续研究予以完善。

综上所述,支气管哮喘患儿 *ADRB2* 基因调控区多态性与 SABA 用于哮喘患儿急性发作的疗效相关,rs2895795、rs11168070、rs12654778 位点野生型患儿的肺功能改善更明显,且 rs2895795 位点 TT 型患儿接受 SABA 治疗的效果更好。哮喘患儿用药前可进行相关基因检测,有助于其哮喘急性发作的个体化治疗。

参考文献

- [1] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN S E, et al. Asthma [J]. Lancet, 2018, 391(10122): 783-800.
- [2] DENLINGER L C, HEYMANN P, LUTTER R, et al. Exacerbation-prone asthma [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2): 474-482.
- [3] 卜晓凡, 赵京. β_2 受体激动剂及其在哮喘治疗中的应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(6): 12-15.
- [4] KAMINSKY D A, CHAPMAN D G. Asthma and lung mechanics [J]. Compr Physiol, 2020, 10(3): 975-1007.
- [5] SLOB E M A, VIJVERBERG S J H, PALMER C N A, et al. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: a systematic review [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2018, 29(7): 705-714.
- [6] VIJVERBERG S J H, FARZAN N, SLOB E M A, et al. Treatment response heterogeneity in asthma: the role of genetic variation [J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(1): 55-65.
- [7] KARIMI L, VIJVERBERG S J, ENGELKES M, et al. *ADRB2* haplotypes and asthma exacerbations in children and young adults: an individual participant data meta-analysis [J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(9): 1157-1171.
- [8] HIKINO K, KOBAYASHI S, OTA E, et al. A meta-analysis of the influence of *ADRB2* genetic polymorphisms on albuterol (salbutamol) therapy in patients with asthma [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(4): 1708-1716.
- [9] 蔡明轩, 魏兵, 廖世峨, 等. *ADRB2* 基因调控区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, 2021, 23(11): 1132-1140.
- [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] 张惠琴, 张静静, 刘雨东, 等. 肺功能检查及呼出气一氧化氮在儿童支气管哮喘规范化管理中的应用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 419-424.
- [12] 蔡亲武, 杨子江, 王昌乐. 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.
- [13] TAYLOR D R. Pharmacogenetics of beta2-agonist drugs in asthma [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2006, 31(2/3): 247-258.
- [14] SLOB E M, MAITLAND-VAN DER ZEE A H, KOPPELMAN G H, et al. Precision medicine in childhood asthma [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019, 19(2): 141-147.
- [15] GARCÍA-MENAYA J M, CORDOBÉS-DURÁN C, GARCÍA-MARTÍN E, et al. Pharmacogenetic factors affecting asthma treatment response: potential implications for drug therapy [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 520.

(下转第 723 页)