

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.03.005  
文章编号: 1005-8982 (2021) 03-0024-07

呼吸系统疾病专题·论著

## 支气管哮喘患儿 *CHI3L1* 基因多态性与糖皮质激素疗效的关系研究

彭昊<sup>1</sup>, 龙博文<sup>2</sup>, 钟炜<sup>2</sup>, 李德优<sup>3</sup>

(萍乡市妇幼保健院 1. 儿科, 2. PICU, 3. 小儿呼吸内科, 江西 萍乡 337000)

**摘要:** **目的** 探讨 *CHI3L1* 基因 rs10399805、rs4950928、rs883125 位点单核苷酸多态性与支气管哮喘患儿糖皮质激素治疗疗效的关系。**方法** 选取2018年1月—2018年12月在萍乡市妇幼保健院儿科就诊的慢性中度持续期支气管哮喘患儿130例, 均接受布地奈德吸入治疗, 连续12周。另取同期在该院儿保科体检的健康儿童50例作为对照组。采用 TaqMan-PCR 反应检测 *CHI3L1* 基因 rs10399805、rs4950928、rs883125 位点单核苷酸多态性, 以及肺功能。**结果** 对照组与哮喘组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点基因型分布频率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组 rs4950928 位点 CC 基因型分布频率高于哮喘组 ( $P < 0.05$ )。对照组 rs883125 位点 GG 基因型分布频率低于哮喘组 ( $P < 0.05$ )。130 例患儿治疗后疗效良好 90 例 (69.23%), 疗效不良 40 例 (30.77%)。疗效良好组与疗效不良组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点基因型分布频率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。疗效良好组 rs4950928 位点 CC 基因型分布频率高于疗效不良组 ( $P < 0.05$ )。疗效良好组 rs883125 位点 GG 基因型分布频率低于疗效不良组 ( $P < 0.05$ )。rs10399805 位点 TT 型、CT 型和 CC 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。rs4950928 位点 CC 型、CG 型和 GG 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); CG 型和 GG 型低于 CC 型 ( $P < 0.05$ ), CG 型低于 GG 型 ( $P < 0.05$ )。rs883125 位点 CC 型、CG 型和 GG 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); CC 型和 CG 型高于 GG 型 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在萍乡地区儿童中, *CHI3L1* 基因 rs4950928 和 rs883125 位点基因多态性可能与哮喘易感性和糖皮质激素治疗效果有关。

**关键词:** 支气管哮喘/哮喘; *CHI3L1* 基因/基因; 多态性, 单核苷酸; 糖皮质激素; 儿童

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

## Correlation between *CHI3L1* gene polymorphism and effect of corticosteroids in children with asthma

Hao Peng<sup>1</sup>, Bo-wen Long<sup>2</sup>, Wei Zhong<sup>2</sup>, De-you Li<sup>3</sup>

(1. Department of Pediatrics, Pingxiang Maternal and Child Health Hospital Pingxiang, Jiangxi 337000, China; 2. Department of PICU, Pingxiang Maternal and Child Health Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337000, China; 3. Department of Pediatric Respiratory Medicine, Pingxiang Maternal and Child Health Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between chitinase 3-like 1 (*CHI3L1*) gene rs10399805, rs4950928, rs883125 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and the effect of corticosteroids in children with bronchial asthma. **Methods** From January 2018 to December 2018, 130 children with chronic moderate bronchial asthma who were treated in the pediatric department of our hospital were selected, and all received budesonide inhalation treatment for 12 weeks. Another 50 healthy children were selected as the control group. TaqMan-PCR was

收稿日期: 2020-07-05

used to detect single nucleotide polymorphisms at rs10399805, rs4950928, and rs883125 of *CHI3L1* gene, and lung function was evaluated. **Results** The frequency distribution of *CHI3L1* gene rs10399805 between the control group and the asthma group was compared using the  $\chi^2$  test, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The distribution frequency of CC genotype at rs4950928 in the control group was higher than in the asthma group ( $P < 0.05$ ). The frequency of GG genotype distribution at rs883125 locus between the control group and the asthma group was compared using the  $\chi^2$  test, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). frequency of GG genotype distribution at rs883125 locus in the control group was lower than in the asthma group. After treatment of 130 children, 90 cases (69.23%) had good prognoses, and 40 cases (30.77%) had poor prognoses. Comparison of the distribution frequency of *CHI3L1* gene rs10399805 gene between the good curative effect group and the poor curative effect group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The good curative effect group of the CC genotype distribution frequency at rs4950928 was higher than the poor curative effect group ( $P < 0.05$ ). The good effect group of the distribution frequency of GG genotype at rs883125 locus was lower than the poor effect group ( $P < 0.05$ ). The comparison of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC differences before and after treatment at rs10399805 site in TT group, CT group, and CC group patients, after analysis of variance, showed the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The comparison of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC difference before and after treatment in the CC group, CG group and GG group of rs4950928 locus showed the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the CC group, the differences of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC before and after treatment in the CG group and the GG group were lower ( $P < 0.05$ ); compared with the GG group, the differences of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC before and after treatment in the CG group were relatively lower ( $P < 0.05$ ). The comparison of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC difference before and after treatment at rs883125 site in CC group, CG group and GG group patients, after analysis of variance, showed the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the GG type group, the differences of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC before and after treatment in the CC and CG groups were higher ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In Pingxiang children, the rs4950928 and rs883125 polymorphisms of *CHI3L1* gene may be related to the susceptibility to asthma and the therapeutic effect of glucocorticoids.

**Keywords:** bronchial asthma/asthma; *CHI3L1* gene/gene; polymorphism, single nucleotide; adrenal cortex hormones; child

支气管哮喘(以下简称哮喘)是一类进行性气道慢性炎症性疾病,多见于儿童和青少年群体<sup>[1]</sup>。2014年,全球哮喘防治倡议将哮喘进一步纳入“异质性疾病”的范畴,认为多基因遗传因素对哮喘的发病具有十分重要的影响<sup>[2]</sup>。目前,临床上对哮喘患儿的治疗方式分为控制性治疗和缓解性治疗。其中糖皮质激素属于一线长期控制性药物,但是很多患儿对吸入性糖皮质激素治疗存在明显的个体差异性<sup>[3]</sup>,推测可能与个体的遗传学组成不同有关。近几年,随着药物遗传学理论的逐渐成熟,很多学者已经鉴定了多种与吸入性糖皮质激素疗效相关的糖皮质激素受体基因。2017年,ZHU等学者<sup>[4]</sup>通过一项全基因组关联研究发现 *CHI3L1* 基因多态性与哮喘发生风险密切相关。几丁质酶样蛋白40(chitinase-like protein, YKL-40)是 *CHI3L1* 基因编码产物,参与气道炎症反应和重塑过程<sup>[5]</sup>。而且杨丽霞等学者<sup>[6]</sup>证实布地奈德可影响大鼠模型血清 YKL-40 蛋白水平。因此笔者推测 *CHI3L1* 基因多态性可能通过影响炎症

反应和气道重塑而影响哮喘的发展及糖皮质激素的疗效。鉴于 *CHI3L1* 基因多态性与哮喘易感性及气道炎症反应之间的密切关系,本研究以江西省萍乡市妇幼保健院就诊的汉族哮喘患儿为研究对象,探讨 *CHI3L1* 基因多态性与哮喘患儿接受吸入性糖皮质激素治疗6个月后疗效的关系,为本地区哮喘患儿的个体化临床治疗提供药物遗传学标记及用药方案指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

前瞻性收集2018年1月—2018年12月在萍乡市妇幼保健院儿科就诊的慢性中度持续期哮喘患儿130例。其中,男性79例,女性51;年龄2~12岁,平均(6.45±2.29)岁。纳入标准:①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》<sup>[7]</sup>关于慢性中度持续期支气管哮喘的诊断标准;②哮喘严重程度≥3级;③近4周内无糖皮质激素局部

或全身用药史；④由患儿家长或法定监护人签署知情同意书，并遵医嘱完成治疗和随访。排除标准：①近2周内呼吸道感染病史者；②合并感染性疾病、免疫系统疾病、支气管肺炎、呼吸衰竭、肺结核及先天性心脏病患儿；③对糖皮质激素禁忌者。另取同期在本院儿保科体检的健康儿童50例为对照组，均无哮喘或变应性疾病史。其中，男性25例，女性25例；年龄2~12岁，平均(6.50±2.50)岁。哮喘患儿和对照组儿童的年龄、性别构成比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

## 1.2 治疗方案

哮喘组患儿给予常规对症治疗，包括止咳、化痰、解痉平喘、纠正酸碱平衡、维持电解质等，严重者给予吸氧；除此以外，雾化吸入布地奈德混悬液(英国Astra Zeneca公司，规格：2 ml:1 mg，批号：8339000) 0.5 mg和硫酸沙丁胺醇溶液(苏州葛兰素史克制药有限公司，规格：1 ml:5 mg，批号：C629118)，2次/d，10 min/次，连续治疗12周。

## 1.3 疗效观察

治疗12周后，观察患儿喘息、咳嗽、哮鸣、气促、胸闷等临床症状改善情况，根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》<sup>[7]</sup>，评估患儿治疗结束后4周内日间症状(<6岁：>1次/周；≥6岁：>2次/周)、夜间憋醒或咳嗽症状、应急缓解药物使用次数(<6岁：>1次/周；≥6岁：>2次/周)和活动能力。良好控制：症状完全缓解，偶发轻度发作且可自行缓解；部分控制：存在1、2项上述临床症状；未控制：存在3、4项上述临床症状。其中达到良好控制者视为疗效良好；部分控制者和未控制者视为疗效不良。

## 1.4 肺功能检查

治疗前和治疗12周后，采用Master Screen Paed肺功能检测仪(德国JAEGER公司)检测哮喘患儿肺功能，包括第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV<sub>1</sub>/FVC。

## 1.5 CHI3L1基因多态性检测

采集所有受试儿童肘静脉血5 ml，置于依地酸二钠(EDTA-Na)抗凝管中，3 000 r/min离心20 min分离血清和血细胞，将血细胞提取全血基因组

DNA并进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分型检测。基因多态性检测方法：①采用全血基因组DNA小量抽提试剂盒(上海生工生物工程有限公司)提取DNA。②采用紫外分光光度法对DNA纯度和浓度进行检测。③反应条件：94℃预变性5 min，94℃变性30 s，50℃退火30 s，延伸30 s，共循环35次，72℃继续延伸5 min，得到PCR扩增产物，取8 μl PCR扩增产物进行TaqMan-PCR反应。反应体系配制：2 μl 10× Buffer，1 μl特异性限制性内切酶，9 μl去离子水，于37℃反应12~14 h。④将PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳检测。⑤将50 μl测序样品送至上海生工生物工程有限公司进行纯化测序；并采用BLAST软件进行同源序列分析。等位基因频率=(2×纯合子个体数+杂合子个体数)/(2×受试儿童)。按照Hardy-Weinberg平衡法对群体代表样本进行分析。设计CHI3L1基因rs10399805、rs4950928、rs883125位点基因引物，引物由上海生工生物工程有限公司合成并提供。见表1。

表1 CHI3L1基因rs10399805、rs4950928、rs883125位点基因SNP分析

CHI3L1 基因位点	引物序列	长度/ bp
rs10399805	正向:5'-CCTACCTACTTGTAACAAA-3'	286
	反向:5'-TGGATCTTCATTCACATACG-3'	
rs4950928	正向:5'-GCTGAGGCGTGCCGCGGACA-3'	332
	反向:5'-CCAGGCCCGTCTTGAGTTC-3'	
rs883125	正向:5'-CATTGCTGTGTGCTGCTGGCT-3'	303
	反向:5'-TGGACAGTGAATGAGGATCAA-3'	

## 1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0软件统计。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，比较用 $t$ 检验或方差分析，进一步两两比较用LSD- $t$ 检验；计数资料以构成比(%)表示，比较用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hardy-Weinberg平衡检验

经Hardy-Weinberg平衡法检验，CHI3L1基因rs10399805、rs4950928、rs883125 3个基因位点处于

遗传平衡 ( $\chi^2=0.174$ 、1.125和0.073,  $P=0.843$ 、0.554和0.942), 具有群体代表性。

### 2.2 对照组与哮喘组儿童 *CHI3L1* 基因 SNP 位点的基因型分布频率

对照组与哮喘组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点基因型分布频率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组与哮喘组 rs4950928 位点基

因型分布频率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 对照组 CC 基因型分布频率高于哮喘组。对照组与哮喘组 rs883125 位点基因型分布频率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 对照组 GG 基因型分布频率低于哮喘组。见表 2 和图 1。

表2 对照组与哮喘组儿童 *CHI3L1* 基因 SNP 位点基因型分布频率比较 例(%)

组别	n	rs10399805			rs4950928			rs883125		
		TT	CT	CC	CC	CG	GG	CC	CG	GG
对照组	50	3(6.0)	20(40.0)	27(54.0)	38(76.0)	10(20.0)	2(4.0)	36(72.0)	13(26.0)	1(2.0)
哮喘组	130	12(9.2)	54(41.5)	64(49.2)	73(56.2)	51(39.2)	6(4.6)	78(60.0)	32(24.6)	20(15.4)
$\chi^2$ 值			0.636			6.278			6.394	
P 值			0.728			0.043			0.041	

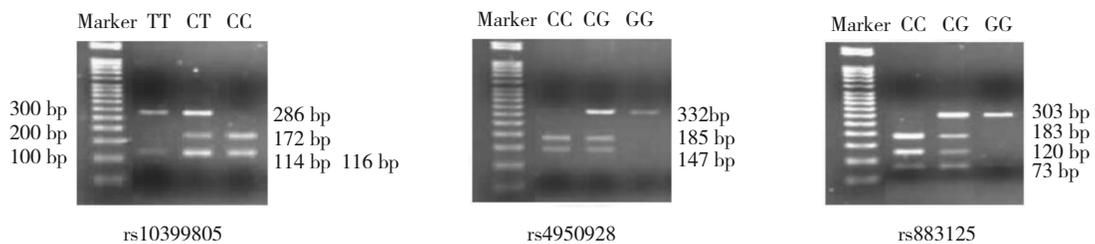


图1 *CHI3L1* 基因 SNP 位点基因多态性检测

### 2.3 疗效良好组与疗效不良组患儿 *CHI3L1* 基因 SNP 位点的基因型分布频率

所有 130 例慢性中度持续期哮喘患儿遵医嘱完成了本研究, 最后经检查, 90 例(69.23%)患儿获得良好控制, 作为疗效良好组; 另 40 例(30.77%)患儿获得部分控制或者未控制, 作为疗效不良组。疗效良好组与疗效不良组 *CHI3L1* 基因 rs10399805 位点基因型分布频率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计

学意义 ( $P>0.05$ )。疗效良好组与疗效不良组 rs4950928 位点基因型分布频率比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 疗效良好组 CC 基因型分布频率高于疗效不良组。疗效良好组与疗效不良组 rs883125 位点基因型分布频率比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 效良好组 GG 基因型分布频率低于疗效不良组。见表 3。

表3 疗效良好组与疗效不良组患儿 *CHI3L1* 基因 SNP 位点基因型分布频率比较 例(%)

组别	n	rs10399805			rs4950928			rs883125		
		TT	CT	CC	CC	CG	GG	CC	CG	GG
疗效良好组	90	8(8.9)	37(41.1)	45(50.0)	59(65.6)	27(30.0)	4(4.4)	61(66.7)	23(25.6)	6(6.7)
疗效不良组	40	4(10.0)	17(42.5)	19(47.5)	14(35.0)	24(60.0)	2(5.0)	17(42.5)	9(22.5)	14(35.0)
$\chi^2$ 值			0.085			10.980			17.498	
P 值			0.958			0.004			0.000	

## 2.4 3组 *CHI3L1* 基因位点患儿治疗前后肺功能指标比较

rs10399805 位点 TT 型、CT 型和 CC 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。rs4950928 位点 CC 型、CG 型和 GG 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); CG 型和 GG 型低于 CC 型 ( $P<0.05$ ), CG 型低于 GG 型 ( $P<0.05$ )。rs883125 位点 CC 型、CG 型和 GG 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), CC 型和 CG 型高于 GG 型 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 3组 *CHI3L1* 基因位点患儿治疗前后肺功能指标的差值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

基因位点	<i>n</i>	FEV <sub>1</sub> /L	FVC/L	FEV <sub>1</sub> /FVC/%
rs10399805				
TT	12	6.12 ± 1.23	7.23 ± 1.42	7.21 ± 1.21
CT	54	6.33 ± 2.01	7.14 ± 1.33	7.18 ± 1.89
CC	64	6.51 ± 2.56	6.99 ± 2.01	7.45 ± 2.22
<i>F</i> 值		2.076	0.260	0.304
<i>P</i> 值		0.129	0.771	0.738
rs4950928				
CC	73	9.12 ± 1.87	9.04 ± 1.23	11.87 ± 2.01
CG	51	4.89 ± 1.23	5.00 ± 1.01	5.64 ± 1.00
GG	6	6.09 ± 1.11	7.86 ± 1.23	9.23 ± 1.38
<i>F</i> 值		98.035	137.347	181.301
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
rs883125				
CC	78	7.23 ± 1.23	8.09 ± 1.23	8.88 ± 2.01
CG	32	6.82 ± 1.11	7.72 ± 0.89	9.00 ± 1.97
GG	20	5.87 ± 1.00	6.00 ± 1.34	6.12 ± 1.21
<i>F</i> 值		16.719	39.025	36.386
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

## 3 讨论

哮喘涉及的发病机制复杂, 尤其是遗传易感性、环境暴露和炎症反应属于最重要的致病因素。随着遗传学和分子生物学研究的深入, 越来越

多的基因多态性被证实与哮喘密切相关<sup>[8-10]</sup>。例如, 本院曾对 100 例健康儿童和 100 例哮喘患儿进行 *RORA* 基因多态性检测, 发现 rs11071559 和 rs7164773 位点基因型分布频率和等位基因频率存在统计学差异, 推断 *RORA* 基因多态性与哮喘的发生存在一定的关联<sup>[11]</sup>。另外李明基和陈敏等学者<sup>[12-13]</sup>通过 Mass ARRAY-IPLEX 质谱阵列技术证实 *CHI3L1* 基因多态性可能是儿童哮喘发生的易感因素, 而且由 *CHI3L1* 基因编码的 YKL-40 蛋白有望成为评价哮喘患儿病情严重程度及监测病情变化的一个新标志物。但是国外也有研究证实 *CHI3L1* 基因与哮喘可能无关<sup>[14]</sup>。

本研究通过 TaqMan-PCR 反应证实在萍乡市哮喘患儿中 *CHI3L1* 基因 rs4950928 和 rs883125 位点基因型分布频率与健康儿童不同, 但是并未发现 rs10399805 位点基因型分布频率的差异性分布, 这与国外 USEMANN 等学者<sup>[15]</sup>的研究结论不一致, 据推测可能是因为纳入样本量、纳入标准不同, 以及与种族、地域、环境、饮食等因素存在差异有关。随着基因多态性的发现, 也为临床个体化治疗提供了新的思路。吸入性糖皮质激素是目前临床上哮喘患儿首选的长期控制药物, 但是不同个体对激素的反应存在较大的差异, 部分患儿即使长期规范使用或加大剂量使用吸入性糖皮质激素, 仍然无法获得理想的临床缓解<sup>[16-18]</sup>。因此, 从个体遗传因素方面寻找预测吸入性糖皮质激素反应敏感性的指标对实现个体化治疗和精准医疗具有重要意义。

*CHI3L1* 基因位于人类染色体 1q31 ~ 1q32, 具有遗传高度保守性, 可广泛表达于人类各组织中。有学者发现, *CHI3L1* 基因在黏膜炎症细胞中表达明显上调<sup>[9]</sup>, 而且由 *CHI3L1* 基因编码的 YKL-40 蛋白在气道、心血管、神经、关节等相关炎症疾病中也发挥重要作用, 可作为炎症疾病预防和治疗的新靶点<sup>[20-22]</sup>。而糖皮质激素的作用机制为抑制炎症基因转录, 阻滞前炎症反应, 进而减轻炎症细胞聚集、浸润、活化等<sup>[23]</sup>。因此笔者推测 *CHI3L1* 基因可能与糖皮质激素治疗后的气道反应性存在一定的关联。本研究首次发现, 吸入性糖皮质激素治疗疗效良好组与疗效不良组患儿 *CHI3L1* 基因 rs4950928 和 rs883125 位点的基因型分布频率具有明

显差异。在用药一致、疗程一致、且使用剂量为推荐剂量的前提下,疗效良好组患儿 rs4950928 位点 CC 基因型分布频率明显高于疗效不良组患儿,同时 rs4950928 位点 CG 基因型分布频率和 rs883125 位点 GG 基因型分布频率明显低于疗效不良组患儿,从而证实了笔者之前的推测。肺功能检查是目前临床上用于评价哮喘严重程度的重要指标之一<sup>[24-25]</sup>,为了进一步证实 *CHI3L1* 基因多态性与吸入性糖皮质激素疗效的关系,笔者从肺功能改善角度发现,治疗前后 *CHI3L1* 基因 rs4950928 和 rs883125 位点不同基因型患儿 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值存在差异,例如 rs4950928 位点 CG 型和 GG 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值低于 CC 型,且 CG 型低于 GG 型;同时,rs883125 位点 CC 型和 CG 型患儿治疗前后 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 的差值高于 GG 型。说明 *CHI3L1* 基因 rs4950928 和 rs883125 位点基因多态性与肺功能有关,这可能也是影响糖皮质激素治疗疗效的原因之一。

综上所述,遗传因素在哮喘发生和治疗方面具有重要作用。通过对本院纳入的 130 例 2~12 岁慢性中度持续期哮喘患儿 *CHI3L1* 基因 rs10399805、rs4950928、rs883125 位点基因型进行分析,证实在萍乡市儿童中, *CHI3L1* 基因 rs4950928 和 rs883125 位点基因多态性可能与哮喘易感性和吸入性糖皮质激素反应敏感性有关,对携带 rs4950928 位点 C/G 基因型和 rs883125 位点 G/G 基因型的患儿,建议选择其他药物代替糖皮质激素,以提高患儿的治疗效果。

#### 参 考 文 献 :

- [1] KUIPERS E, WENSING M, WONG-GO E, et al. Adherence to guideline recommendations for asthma care in community pharmacies: actual and needed performance[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2019, 29(1): 26.
- [2] REDDEL H K, HURD S S, FITZGERALD J M, et al. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(5): 505-506.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 贺元,廖明芳,曲乐丰. YKL-40 在炎症性疾病中的作用及其信号通路研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(8): 883-888.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] MAKOUI M H, IMANI D, MOTALLEBNEZHAD M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: meta-analysis based on 17 case-control studies[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 124(1): 57-69.
- [9] CHEN W L, CUI J W, XIANG G A, et al. Association between MCP-1 -2518A>G polymorphism and asthma susceptibility: a meta-analysis[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(11): e8549.
- [10] ZHAO S L, ZHANG W, NIE X H. Association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 202.
- [11] 高伟霞,秦小菡,张靖,等. *RORA* 基因多态性与儿童哮喘的关联研究[J].临床肺科杂志,2018,23(12): 2211-2214.
- [12] 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.
- [13] 陈敏,赖天文,招轩娜,等. *CHI3L1* 基因多态性和血清 YKL-40 水平与支气管哮喘发病的关联性[J].吉林大学学报(医学版), 2014, 46(5): 1058-1063.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] KEARNS N, MAIJERS I, HARPER J, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma: a systemic review and meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(2): 605-617.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 李秀洪,林娜. *CHI3L1* 基因与支气管哮喘相关性的研究[J].右江医学,2019,47(4): 241-244.
- [20] GUERRA S, MELÉN E, SUNYER J, et al. A genetic and epigenetic regulation of YKL-40 in childhood[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(3): 1105-1114.
- [21] SUZUKI H, BOKI H, KAMIJO H, et al. YKL-40 promotes proliferation of cutaneous T-cell lymphoma tumor cells through extracellular signal-regulated kinase pathways[J]. J Invest

- Dermatol, 2020, 140(4): 860-868.
- [22] KNIHTILÄ H, KOTANIEMI-SYRJÄNEN A, PELKONEN A S, et al. Serum chitinase-like protein YKL-40 is linked to small airway function in children with asthmatic symptoms[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(8): 803-809.
- [23] FERNANDES R M, WINGERT A, VANDERMEER B, et al. Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e028511.
- [24] SARANZ R J, AGRESTA M F, LOZANO N A, et al. Relationship between rhinitis severity and lung function in children and adolescents without asthma[J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2019, 76(3): 164-169.
- [25] LO D K, BEARDSMORE C S, ROLAND D, et al. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study[J]. *Thorax*, 2020, 75(2): 101-107.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 彭昊, 龙博文, 钟炜, 等. 支气管哮喘患儿 *CHI3L1* 基因多态性与糖皮质激素疗效的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(3): 24-30.

**Cite this article as:** PENG H, LONG B W, ZHONG W, et al. Correlation between *CHI3L1* gene polymorphism and effect of corticosteroids in children with asthma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(3): 24-30.