

ADRB2(rs1042713)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘患儿疗效的影响^Δ

任丹阳^{1*},涂彩霞¹,李惠英¹,李云巍¹,李明²,叶冬梅²,沈建玲¹,郭品¹,李远丽³,徐涛⁴,张泉^{2#}(1.昆明医科大学附属儿童医院药剂科,昆明 650228;2.昆明医科大学附属儿童医院呼吸科,昆明 650228;3.昆明医科大学海源学院药学院,昆明 650106;4.安徽医科大学药学院,合肥 230032)

中图分类号 Q343.1⁺2;R256.12 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3265-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.17

摘要 目的:研究ADRB2(rs1042713)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘患儿疗效的影响。方法:选取2016年11月—2019年7月昆明市儿童医院门诊就诊的171例难治性哮喘患儿,统计其ADRB2(rs1042713)基因型分布及其抗胆碱能药物临床疗效[哮喘控制测试(C-ACT)评分、第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中断流量(MMEF)],对不同基因型患儿使用抗胆碱能药物治疗的应答效果进行统计分析。结果:171例难治性哮喘患儿中,148例患儿给予抗胆碱能药物治疗,其中71例ADRB2(rs1042713)AA基因型患儿中50例有应答,77例ADRB2(rs1042713)GA基因型中36例有应答。统计结果分析表明,71例AA基因型患儿使用抗胆碱能药物治疗后C-ACT评分、FEV1、FVC、PEF、MMEF改善较大,与GA基因型患儿比较差异有统计学意义($P<0.05$);AA基因型对抗胆碱能药物的应答率是GA基因型的2.71倍[OR=2.71,95%CI(1.38,5.34), $P=0.005$]。结论:ADRB2(rs1042713)基因多态性检测对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘具有一定指导意义,其中AA基因型的应答较好。

关键词 难治性哮喘;ADRB2(rs1042713);基因多态性;抗胆碱能药物;儿童

- [15] 林昶,杨欣,朱臻,等.新疆红花挥发油GC-MS分析及药理作用的分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):104-111.
- [16] 庄振杰,李佳容,黄慈辉,等.基于网络药理学的女贞子-黄芪药对的抗癌机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):195-202.
- [17] 邹迪新,王昭懿,杨冉冉,等.五子衍宗丸网络药理机制初探[J].中药材,2018,41(12):2893-2900.
- [18] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等.网络药理学研究中的网络分析技术[J].国际药学研究杂志,2016,43(3):399-409.
- [19] YU G, WANG W, WANG X, et al. Network pharmacology-based strategy to investigate pharmacological mechanisms of Zuojinwan for treatment of gastritis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):292.
- [20] 白海玉,刘宝忠,霍金海.基于液质联用技术的野菊花中黄酮成分分析[J].中国中医药科技,2018,25(6):56-60.
- [21] NIU Y, YIN L, LUO S, et al. Identification of the anti-oxidants in flos chrysanthemi by HPLC-DAD-ESI/MS (n) and HPLC coupled with a post-column derivatisation system[J]. *Phytochem Anal*, 2012, 24(1):59-68.
- [22] 向青,王小花,林慧,等. HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS 法的银黄颗粒主要成分定性定量研究[J].中成药,2015,37(1):105-112.
- [23] 任青措,余羊羊,切尼项毛,等.藏药沙棘总黄酮防治慢性支气管炎的网络药理学研究[J].中国药房,2018,29(22):3119-3124.
- [24] 宋丽.中国北方地区汉族人群PIK3CG基因多态性与冠心病的关联研究[D].长春:吉林大学,2012.
- [25] 李欣,王欢欢,许静,等.基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS及网络药理学的复方黄柏液治疗糖尿病足活性成分研究[J].中国中药杂志,2019,44(10):2110-2117.
- [26] 徐婷,麦葭沂,向俊,等.“黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究[J].中药材,2017,40(9):2195-2201.
- [27] 彭艳梅,张静怡,崔慧娟,等.基于网络药理学分析止痒平肤液治疗靶向药相关皮疹和皮肤瘙痒的分子机制[J].中医杂志,2018,59(19):1674-1678.
- [28] 崔艳.菊花提取物抑制小鼠高脂性脂肪肝形成及其机制研究[D].苏州:苏州大学,2014.
- [29] 孙向珏,沈汉明,朱心强.菊花提取物抗肿瘤作用的研究进展[J].中草药,2008,39(1):148-151.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81700522);云南省卫生科技计划项目(No.2018NS0174);昆明市卫生科技人才培养项目(No.2019-后备人选-32)

* 主管药师,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:主任医师。研究方向:儿童哮喘的诊疗。电话:0871-63308948。E-mail:zhangquan@etyy.cn

(收稿日期:2019-07-01 修回日期:2019-09-15)

(编辑:唐晓莲)

Effects of *ADRB2* (*rs1042713*) Gene Polymorphism on Therapeutic Efficacy of Anticholinergic Drugs in the Treatment of Refractory Asthma Pediatric Patients

REN Danyang¹, TU Caixia¹, LI Huiying¹, LI Yunwei¹, LI Ming², YE Dongmei², SHEN Jianling¹, GUO Pin¹, LI Yuanli³, XU Tao⁴, ZHANG Quan² (1.Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650228, China; 2.Dept. of Respiration, Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650028, China; 3.School of Pharmacy, Haiyuan College, Kunming Medical University, Kunming 650106, China; 4.School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of *ADRB2* (*rs1042713*) gene polymorphism on therapeutic efficacy of anticholinergic drug in the treatment for refractory asthma pediatric patients. METHODS: 171 children with refractory asthma were selected from outpatient department of Kunming Children's Hospital during Nov. 2016 to Jul. 2019. The distribution of *ADRB2* (*rs1042713*) genotype, the clinical efficacy [asthma control test (C-ACT) score, FEV₁, FVC, PEF, maximal mid-expiratory flow (MMEF)] of anticholinergic drug were analyzed statistically; the response of different genotypes to the use of anticholinergic drug were also analyzed statistically. RESULTS: 148 of 171 refractory asthmatics pediatric patients were administered anticholinergic drug, among them 50 of the 71 *AA* genotype and 36 of the 77 *GA* genotype responded to anticholinergic drug treatment. Statistical analysis showed that 71 children with *AA* refractory asthma had improved C-ACT score, FEV₁, FVC, PEF and MMEF, there was statistical significance, compared with *GA* genotype ($P < 0.05$); the response rate of the *AA* genotype to anticholinergic drugs was 2.71 times that of the *GA* genotype [OR=2.71, 95% CI (1.38, 5.34), $P=0.005$]. CONCLUSIONS: The detection of *ADRB2* (*rs1042713*) gene polymorphism has some guiding significance in the treatment of refractory asthma with anticholinergic drugs, and the response of *AA* genotype is better.

KEYWORDS Refractory asthma; *ADRB2*(*rs1042713*); Gene polymorphism; Anticholinergic drug; Children

β_2 肾上腺素受体(β_2 adrenergic receptor, *ADRB2*)是鸟苷酸结合蛋白偶联受体家族的一员,广泛存在于支气管上皮、肺部免疫细胞中。研究发现,*ADRB2*基因的表达及功能可影响 β 受体激动剂和茶碱类药物、抗胆碱能药物等以*ADRB2*为作用靶点的支气管扩张剂的药物效应^[1-2]。*ADRB2*的基因多态性与支气管哮喘(以下简称哮喘)易感性、哮喘恶化等相关性已被大量研究^[3-10],而与药物治疗应答相关性研究相对较少。有研究表明,与*ADRB2* *GG*基因型相比,携带*ADRB2* *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 β_2 受体激动剂可增加哮喘恶化的风险^[10-12]。也有研究表明,部分哮喘患者存在对 β_2 受体激动剂应答较弱,而对抗胆碱能药物应答较好的现象^[13]。近年来,从国内有关抗胆碱能药物治疗儿童哮喘的专家共识^[14-15]和临床疗效观察评价等报道^[16-18]可见,国内逐渐开始意识到抗胆碱能药物在儿童哮喘治疗中的作用,但从药物基因组学角度,研究关于*ADRB2*基因多态性与抗胆碱能药物应答的相关性报道较少。本课题组前期发现^[19],在2例难治性哮喘患儿中,*ADRB2* *AA*基因型患儿停用 β_2 受体激动剂,给予噻托溴铵后,患儿哮喘得到明显控制。因此,为了验证*ADRB2* *AA*基因型患儿使用抗胆碱能药物治疗难治性哮喘是否应答较好,本文采用回顾性研究方法,研究了*ADRB2*(*rs1042713*)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘疗效的影响,以期对抗胆碱能药物治疗儿童哮喘提供参考。

1 研究对象与方法

1.1 难治性哮喘患儿纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)需满足难治性哮喘的定义:采用包括吸入性糖皮质激素(ICS)和长效 β_2 受体激动剂两种或更多种的控制药物,规范治疗至少6个月仍不能达到良好控制的哮喘^[20]。良好控制是指不包括以下任意一项:(≥ 6 岁儿童)日间症状 > 2 次/周、夜间因咳嗽憋醒、应急缓解药使用 > 2 次/周、因哮喘而出现活动受限;(< 6 岁儿童)持续至少数分钟的日间症状 > 1 次/周、夜间因哮喘憋醒或咳嗽、应急缓解药使用 > 1 次/周、因哮喘而出现活动受限^[21];(2)常规胸片无异常;(3)入组前有稳定的肺功能,即入组前至少2次第1秒用力呼气量(FEV₁)变异率 $\leq 5\%$;(4)患儿或家长签署知情同意书,同意采集静脉血进行*ADRB2*(*rs1042713*)基因检测。

排除标准:(1)未按要求按时随访、肺功能缺失;(2)规范治疗6个月内哮喘达到良好控制,或未规范治疗患儿;(3)哮喘合并肺部感染或肺炎患儿。

1.2 病例来源

选取2016年11月—2019年7月昆明市儿童医院门诊收治的难治性哮喘患儿为观察对象。根据纳入标准和排除标准,共有171例患儿纳入本研究,诊断均为难治性哮喘,年龄6~14岁,其中男性89例、女性82例。

1.3 治疗方法

171名哮喘患儿原始治疗方案均按照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[21]中规定治疗方案进

行治疗:吸入性糖皮质激素(ICS)+长效 β_2 受体激动剂的复合制剂[布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞士 AstraZeneca AB 公司,进口药品注册标准:JX20120202,规格:布地奈德 80 μg ;富马酸福莫特罗 4.5 μg ,用法用量:6岁及6岁以上,每次2吸,每日2次)、沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国 Glaxo Wellcome Production 公司,进口药品注册标准:JX20150018,规格:沙美特罗 50 μg ;丙酸氟替卡松 100 μg ,用法用量:每次1吸,每日2次)]。

1.4 临床指标

1.4.1 儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分 对所有纳入研究的难治性哮喘患儿使用抗胆碱能药物前(现场询问)、用药后8周(电话回访)进行C-ACT问卷评分^[22]。C-ACT是通过回答问题方式进行打分,共包含7个问题,其中1~4题由患儿独立完成,每个问题评分标准分为4个等级,分别为0、1、2、3分;后3题由患儿家属完成,每个问题评分标准分为6个等级,分别为0、1、2、3、4、5分;问卷总分27分,评分越高表示哮喘控制越好,评分标准为: ≤ 19 分为未控制;20~22分为部分控制;23~27分为控制。

1.4.2 肺功能指标 对所有纳入研究的难治性哮喘患儿使用抗胆碱能药物前、用药后8周进行肺功能检查,肺功能指标包括FEV₁、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中断流量(MMEF)。以上述指标实测值与预测值(根据患儿年龄、体质量等计算机自动生成预测值)的比值评价患儿哮喘严重程度^[22],评价标准见表1。

表1 哮喘严重程度评价标准(实测值/预测值,%)

Tab 1 Evaluation criteria of asthma severity (measured value/predicted value, %)

指标	哮喘严重程度			
	正常	轻度	中度	重度
FEV ₁ ,L	>80	60~80	40~60	<40
FVC,L	>80	60~80	40~60	<40
FEV ₁ /FVC,%	>92	60~92	40~60	<40
PEF,L/s	>65	55~65	45~55	<45
MMEF,L/s	>80	60~80	40~60	<40

1.4.3 抗胆碱能药物应答 抗胆碱能药物应答以使用抗胆碱能药物后至少连续8周 $\Delta\text{FEV}_1 \geq 15\%$ ^[13]为标准进行评价, $\Delta\text{FEV}_1 = [(\text{FEV}_1_{\text{用药后}} - \text{FEV}_1_{\text{用药前}}) / \text{FEV}_1_{\text{用药前}}] \times 100\%$ 。

1.5 ADRB2(rs1042713)基因分型

1.5.1 检测方法 用荧光染色原位杂交测序的方法测定患儿白细胞中ADRB2(rs1042713)基因分型。采集患儿静脉血2 mL于EDTA抗凝管中,混合均匀后,得血液样本。取红细胞裂解液(1×NH₄Cl,北京华夏时代基因科技发展有限公司)1 000 μL 置于1.5 mL EP管中,加入血液样本200 μL ,封管标记,混合均匀并静置5 min至红细

胞充分裂解(混合液澄清透明)。将裂解好的混合液以3 500 r/min离心5 min,弃上清液,保留下层白色沉淀,用红细胞裂解液清洗2~3次,弃上清液,根据白细胞量加入核酸纯化试剂(商品名:耀金保,北京华夏时代基因科技发展有限公司)20~50 μL ,混匀,静置30 min,得待检测混悬液。取1.8 μL 待检测混悬液,加入至ADRB2(rs1042713)测序反应通用试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司)管中,封管标记,放入TL998A荧光检测仪(分子诊断仪,西安天隆科技有限公司)中相应位置。使用Microseq微测序检测平台程序,根据所测SNPs位点选择62温度通道,设置相应检测名称和检测基因类型,运行检测,检测结束后根据ADRB2(rs1042713)位点相应质控进行基因型判读。

1.5.2 调整方案 依据Park HW等^[13]的研究,ADRB2(rs1042713)AA基因型和ADRB2(rs1042713)GA基因型患儿对 β_2 受体激动剂的应答不佳,而ADRB2(rs1042713)GG基因型对 β_2 受体激动剂应答较好,故ADRB2(rs1042713)GG基因型患儿不做为研究对象。所以根据ADRB2(rs1042713)基因型结果,调整ADRB2(rs1042713)AA、GA基因型患儿治疗方案为:布地奈德吸入粉雾剂(芬兰 Orion Corporation Orion Pharma, Espoo Plant 公司,进口药品注册标准:JX20050212,规格:200 μg ,用法用量:6岁及6岁以上,每次1~2吸,每日1~2次)+抗胆碱能药物{异丙托溴铵气雾剂[上海勃林格殷格翰药业有限公司,批准文号:国药准字J20090031,规格:10 mL(每揞20 μg),用法用量:每日1~2揞,每日3~4次]}。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。采用吻合度检验考察基因型分布是否与哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡定律一致,吻合度检验是运用 χ^2 检验来衡量基因型数目的观察值(实际频数)与该位点上全部基因型频率分布在符合Hardy-Weinberg平衡定律时的预期值(预测频数)之间的吻合程度。采用方差分析对治疗前ADRB2(rs1042713)AA、GA基因型患儿的体质量指数(BMI)、C-ACT评分、肺功能指标进行比较;采用 χ^2 检验对ADRB2(rs1042713)AA、GA基因型患儿的抗胆碱能药物应答情况进行比较;比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示相对危险度,采用方差分析对ADRB2(rs1042713)AA、GA基因型患儿使用抗胆碱能药物后C-ACT评分、肺功能指标进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 吻合度检验结果

171名患儿的ADRB2(rs1042713)基因型的实际频

数与Hardy-Weinberg平衡定律下的预测频数差异无统计学意义($P>0.05$),表明本研究的基因型频数分布符合Hardy-Weinberg平衡定律,选取的样本具有代表性。在171例患儿中,*ADRB2(rs1042713)*GG、AA、GA基因型患儿分别为23、71、77例,其中23例*ADRB2(rs1042713)*GG基因型患儿未使用抗胆碱能药物,因此不纳入统计,只有148例患儿使用抗胆碱能药物纳入统计。171例患儿*ADRB2(rs1042713)*基因型分布情况见表2。

表2 171例患儿*ADRB2(rs1042713)*基因型分布情况
Tab 2 Distribution of *ADRB2(rs1042713)* genotype of 171 pediatric patients

指标	例数	<i>ADRB2(rs1042713)</i> ,例数(占比,%)		
		GG	GA	AA
实际频数	171	23(13.45)	77(45.03)	71(41.52)
预测频数	171	22.12	78.76	70.12
χ^2			0.06	
<i>P</i>			0.77	

2.2 148例患儿使用抗胆碱能药物治疗前BMI、C-ACT评分、肺功能指标比较

71例*ADRB2(rs1042713)*AA基因型患儿与77例*ADRB2(rs1042713)*GA基因型患儿比较,抗胆碱能药物治疗前BMI、C-ACT评分、FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF、MMEF差异无明显变化($P>0.05$)。*ADRB2(rs1042713)*不同基因型患儿治疗前的临床指标比较见表3。

表3 *ADRB2(rs1042713)*不同基因型患儿治疗前的临床指标比较($\bar{x}\pm s, n=148$)

Tab 3 Comparison of clinical indexes among pediatric patients with different genotypes of *ADRB2(rs1042713)* before treatment($\bar{x}\pm s, n=148$)

基因型	例数	BMI	C-ACT评分	实测值/预测值,%				
				FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	MMEF
AA	71	16.78±1.36	16.01±2.34	71.39±11.84	68.50±15.53	73.83±11.90	66.21±10.96	71.48±18.54
GA	77	16.87±1.49	15.94±2.27	74.80±15.77	73.31±16.53	72.50±16.86	71.24±17.05	68.06±20.83
<i>F</i>		0.16	0.04	0.97	1.65	0.17	1.86	0.83
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 148例患儿使用抗胆碱能药物治疗后BMI、C-ACT评分、肺功能指标比较

与77例*ADRB2(rs1042713)*GA基因型患儿比较,71例*ADRB2(rs1042713)*AA基因型患儿抗胆碱能药物治疗后C-ACT评分、FEV1、FVC、PEF、MMEF改善幅度更大,两种基因型患儿的指标间,差异均有统计学意义($P<0.05$)。且71例*ADRB2(rs1042713)*AA基因型患儿的临床指标均恢复正常,提示*ADRB2(rs1042713)*AA基因型患儿使用抗胆碱能药物后,哮喘控制情况优于*ADRB2(rs1042713)*GA基因型患儿。*ADRB2(rs1042713)*不同基因型患儿使用抗胆碱能药物后临床指标比较见表4。

表4 *ADRB2(rs1042713)*不同基因型患儿使用抗胆碱能药物后临床指标比较($\bar{x}\pm s, n=148$)

Tab 4 Comparison of clinical indexes among pediatric patients with different genotypes of *ADRB2(rs1042713)* after anticholinergic drugs treatment($\bar{x}\pm s, n=148$)

基因型	例数	BMI	C-ACT评分	实测值/预测值,%				
				FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	MMEF
AA	71	16.97±1.23	23.27±1.99	106.31±7.00	93.67±12.46	92.99±11.38	87.64±11.38	100.37±10.13
GA	77	16.99±1.42	16.39±2.70	76.74±15.45	76.98±14.27	90.65±15.22	72.26±15.75	65.72±16.08
<i>F</i>		0.01	308.05	128.71	37.16	2.11	22.44	99.32
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.4 148例患儿对抗胆碱能药物应答比较

148例患儿使用抗胆碱能药物后,71例*ADRB2(rs1042713)*AA基因型患儿中,50例患儿的 Δ FEV1 \geq 15%,提示有应答;77例*ADRB2(rs1042713)*GA基因型患儿中,36例患儿的 Δ FEV1 \geq 15%,提示有应答。 χ^2 检验结果显示,*ADRB2(rs1042713)*AA基因型患儿对抗胆碱能药物的应答率是*ADRB2(rs1042713)*GA基因型患儿的2.71倍[OR=2.71, 95% CI (1.38, 5.34), $P=0.005$]。*ADRB2(rs1042713)*不同基因型患儿使用抗胆碱能药物的应答情况比较见表5。

表5 *ADRB2(rs1042713)*不同基因型患儿使用抗胆碱能药物的应答情况比较($n=148$)

Tab 5 Comparison of the response to anticholinergic drugs among pediatric patients with different genotypes of *ADRB2(rs1042713)* ($n=148$)

基因	基因型	应答,例数(占比,%)	无应答,例数(占比,%)	<i>P</i>	OR(95%CI)
<i>ADRB2(rs1042713)</i>	AA	50(65.7)	21(28.6)	0.005	2.71(1.38, 5.34)
	GA	36(34.3)	41(71.4)		

3 讨论

3.1 儿童哮喘用药与*ADRB2*

哮喘是一种以反复发作的咳嗽、喘息、胸闷、气促及呼吸困难为表现、儿童时期最常见的慢性气道炎症性疾病^[21,23-24]。全国儿科哮喘协作组曾先后进行过三次全国规模的儿童哮喘流行病学调查,提示我国儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势^[25]。哮喘的病因及发病机制极为复杂,涉及到遗传、特应性体质、环境、饮食、气道高反应性、性别、肥胖、药物等多个方面^[26]。哮喘不仅影响个人的生活质量,也给家庭及社会造成了沉重的精神和经济负担,亦消耗着巨大的医疗卫生资源^[27]。儿童哮喘具有高发病率、高复发率、高危险性的特点,作为儿童呼吸科最常见的疾病,一直以来都是儿童呼吸领域研究的热点和难点。虽然全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)^[27]中的方案得到大力普及和推广,我国也在及时地更新《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》,但

是对哮喘的病因、发病机制、诊断及治疗等还存在许多盲点,抗生素的滥用和人们对激素的恐惧心理仍很严重,这就需要医务工作者的进一步努力。正因如此,尽快发现新的生物学靶点及探索新的治疗方法已经成为药师和儿童呼吸科的重要关注内容。

儿童哮喘的长期治疗药物主要包括:ICS和口服糖皮质激素、长效吸入性 β_2 受体激动剂(LABA)、白三烯受体拮抗剂(LTRA)等^[21]。在临床实践中,在上述药物常规治疗下,部分患儿哮喘还是控制不佳,即难治性哮喘病例还是比较常见,这可能是由于存在个体差异所致,因此,进行更深入地研究和探索是十分必要的。*ADRB2*是鸟苷酸结合蛋白(G蛋白)偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPCRs)家族的一员,广泛存在于支气管上皮、细支气管平滑肌、黏膜下腺、肺动脉内皮细胞、肺动脉平滑肌和肺泡壁中,也出现在肺部免疫细胞(如肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸性细胞、中性粒细胞和淋巴细胞)中。*ADRB2*位于人染色体5q31-32,编码413个氨基酸,在其启动子区域单核苷酸多态性较多,除*rs1042713*(A46G)外,研究较多的还有*rs1042714*(C79G)、*rs1800888*(C491T)、Arg19Cys(T-47C)等^[28]。研究发现,*ADRB2*(*rs1042713*)基因的表达及功能可影响以 β_2 -肾上腺素受体为作用靶点的支气管扩张剂(包括 β 受体激动剂、茶碱类、抗胆碱类药物等)的药物效应,也与哮喘、肥胖、心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、创伤后应激障碍等的发生发展存在潜在的关系^[1-2,28]。

3.2 本研究结果与其他研究结果的一致性

近年从基因角度探索基因多态性与疾病易感性、病情恶化、药物应答的相关性已逐渐引起人们的关注,而选取的样本具有代表性是进行基因相关研究的前提。本研究中,171例患儿*ADRB2*(*rs1042713*)基因型检测结果为:GG基因型23例、GA基因型77例、AA基因型71例,基因型频率GG基因型13.45%、GA基因型45.03%、AA基因型41.52%,对其进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验得 $\chi^2=0.09$, $P>0.05$,即基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡,表明本研究选取的样本具有代表性。

儿童哮喘控制测试评分能在短期内对患儿哮喘控制状态进行科学评估,可作为哮喘治疗效果判断的依据之一^[22]。肺功能是用于评价哮喘发病及预后的重要客观指标,哮喘患者临床主要表现为气道功能下降及气流进出气道功能受限,因此,通过测定肺功能将有助于反映哮喘患者病情进展及预后情况^[29]。有研究表明,*ADRB2*的基因多态性与 β_2 受体激动剂的治疗应答有关,与沙美特罗+吸入性氟替卡松治疗组比较,孟鲁司特钠+吸入性氟替卡松治疗组的AA基因型难治性哮喘患儿的

哮喘控制更佳,肺功能改善更好^[11];也有研究报道,检测*ADRB2*可预测抗胆碱能药物(噻托溴铵)的应答情况,在AA基因型的21例患者中,有13例应答,应答率为61.9%,在GA和GG基因型的59例患者中,有15例应答,应答率为25.4%^[13]。抗胆碱能药物属于支气管舒张剂,通过与呼吸道胆碱能受体竞争性结合,阻断乙酰胆碱的活性而舒张气道^[30],临床主要使用短效抗胆碱能药物异丙托溴铵和长效抗胆碱能药物噻托溴铵。由于有研究表明,与AA基因型相比,携带GG基因型的哮喘患儿对沙丁胺醇或沙美特罗应答较好^[11],且本课题组前期也发现*ADRB2*(*rs1042713*)GG基因型患儿对 β_2 受体激动剂应答较好,因此,本研究中23例*ADRB2*(*rs1042713*)GG基因型患儿未使用抗胆碱能药物,均不进行使用抗胆碱能药物后各基因型间C-ACT评分、肺功能指标、药物应答的统计分析。*ADRB2*(*rs1042713*)AA基因型使用抗胆碱能药物后应答率为65.7%,而*ADRB2*(*rs1042713*)GA基因型应答率为34.3%,*ADRB2*(*rs1042713*)AA基因型对药物的应答率是*ADRB2*(*rs1042713*)GA基因型的2.71倍,表明在采用包括ICS和长效 β_2 受体激动剂等药物不能达到良好控制的难治性哮喘患儿中,*ADRB2*(*rs1042713*)AA基因型较*ADRB2*(*rs1042713*)GA基因型对抗胆碱能药物的应答好。本研究对71例*ADRB2*(*rs1042713*)AA基因型和77例*ADRB2*(*rs1042713*)GA基因型患儿使用抗胆碱能药物后C-ACT评分及肺功能指标变化情况进行统计分析,发现在用药前*ADRB2*(*rs1042713*)AA、GA基因型患儿间各指标处于同一水平基础上,用药后*ADRB2*(*rs1042713*)AA基因型患儿较GA基因型患儿的C-ACT评分、FEV1、FVC、PEF、MMEF改善明显($P<0.05$),以上表明*ADRB2*(*rs1042713*)AA基因型可能对抗胆碱能药物的应答高于GA基因型。

4 结语

与Park HW等^[13]的研究一致,本研究结果表明,*ADRB2*(*rs1042713*)基因多态性与抗胆碱能药物应答具有相关性,且AA基因型对抗胆碱能药物的应答较好。这将为确定抗胆碱能药物在儿童哮喘长期控制中的重要地位提供重要依据。同时也提示在患儿用药前进行相关基因检测,可作为药物选择的参考指标,从而实现抗哮喘药物的个体化治疗。

参考文献

- [1] 毛艳梅,周宏灏. β_2 肾上腺素受体遗传多态性研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 37(3): 229-232.
- [2] ORTEGA VE. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management[J]. *Clin Genet*, 2014, 86(1): 12-20.
- [3] TIAN M, LIANG H, QIN QZ, et al. *ADRB2* polymorphis-

- ms in allergic asthma in Han Chinese children[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(4): 367-372.
- [4] LIANG SQ, CHEN XL, DENG JM, et al. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104488.
- [5] PETROVIC-STANOJEVIC N, TOPIC A, NIKOLIC A, et al. Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to beta-agonists[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(6): 639-646.
- [6] DE PAIVA AC, MARSON FA, RIBEIRO JD, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014. DOI: 10.1186/1710-1492-10-8.
- [7] HUA L, ZUO XB, BAO YX, et al. Four-locus gene interaction between IL13, IL4, FCER1B, and ADRB2 for asthma in Chinese Han children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(4): 364-371.
- [8] BANDARU S, TARIGOPULA P, AKKA J, et al. Association of beta2 adrenergic receptor (Thr164Ile) polymorphism with Salbutamol refractoriness in severe asthmatics from Indian population[J]. *Gene*, 2016, 592(1): 15-22.
- [9] SCICHILONE N, CAPONETTO C, FAGONE E, et al. The Arg/Arg polymorphism of the ADRB2 is associated with the severity of allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(6): 1251-1252.
- [10] TURNER S, FRANCIS B, VIJVERBERG S, et al. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β 2-receptor polymorphism: a meta-analysis stratified by treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 107-113.
- [11] 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.
- [12] 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 β 2-agonists: results of the PACMAN cohort [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(16): 1965-1971.
- [13] PARK HW, YANG MS, PARK CS, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatic and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 778-783.
- [14] 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.
- [15] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(4): 373-379.
- [16] 郭梅, 荆安龙. β 2受体激动剂与抗胆碱能药物治疗儿童哮喘的评价[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(21): 3008-3010.
- [17] 黄娟, 陈颖, 龙珍, 等. 抗胆碱能药物: 噻托溴铵治疗儿童哮喘疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(13): 2005-2008.
- [18] 王卫, 苏国云, 谢颖. 抗胆碱能药物在治疗儿童哮喘的气道炎症管理的疗效[J]. 中国实用医药, 2018, 13(26): 110-111.
- [19] 任丹阳, 李云巍, 涂彩霞, 等. ADRB2、GLCCI1、FCER2基因检测在2例难治性哮喘患儿个体化用药中的实践[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 659-662.
- [20] 林江涛. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2011, 5(1): 1-7.
- [21] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 等. 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.
- [22] 任晓红. C-ACT对门诊定期随访管理及辅助评价儿童哮喘控制水平的价值[J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(3): 308-314.
- [23] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(二): 肺容积和通气功能[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(10): 744-750.
- [24] 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.
- [25] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [26] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学: 上册[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 706-709.
- [27] GINA. 2017 GINA report, global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (2017-03-20) [2019-07-29]. <http://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2074020>.
- [28] 涂彩霞, 李惠英, 任丹阳, 等. ADRB2基因多态性在疾病中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(6): 412-415.
- [29] 舒敬奎, 戴路明, 方利洲, 等. β 2-AR基因多态性对哮喘患者沙美特罗替卡松吸入治疗疗效的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2): 310-313.
- [30] ROGERS L, HANANIA NA. Role of anticholinergics in asthma management: recent evidence and future need[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(1): 103-108.

(收稿日期: 2019-07-24 修回日期: 2019-10-16)

(编辑: 邹丽娟)