

GLCCI1 基因 rs37973 位点多态性对 ICSs 治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠效果的影响^Δ

邱彦^{1*}, 董雅芬¹, 于平², 王建¹, 卞晓岚^{2#} (1. 上海市浦东新区人民医院药剂科, 上海 201200; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R977.1; R563

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2023)20-2535-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.16



摘要 目的 探讨 *GLCCI1* 基因 rs37973 位点多态性与哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠 (ACO) 患者使用吸入性糖皮质激素 (ICSs) 后应答反应的相关性。方法 纳入 2019 年 4 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日就诊于上海市浦东新区人民医院并首次诊断为 ACO 的患者 173 例。所有患者均使用沙美特罗替卡松吸入粉雾剂, 每天 2 次, 持续 24 周。测定患者的 rs37973 位点基因型和肺功能指标 [第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、FEV₁/用力肺活量 (FVC)、FEV₁ 占预计值百分比 (FEV₁%pred)] 及肺功能改善情况 (ΔFEV₁ 和 ΔFEV₁%pred)。结果 共有 111 例患者完成了 24 周随访及肺功能检测, 其中, *GLCCI1* 基因 rs37973 位点 AA 型 42 例、AG 型 52 例、GG 型 17 例。治疗 12、24 周后, 患者的肺功能指标总体情况均显著优于治疗前患者的基线肺功能指标 ($P < 0.05$)。治疗 24 周后, AA 型、AG 型患者的肺功能改善情况均显著优于 GG 型, 且 AA 型患者的 ΔFEV₁%pred 显著优于 AG 型 ($P < 0.05$)。治疗 12、24 周后, 吸烟史 ≤ 20 包年患者的肺功能改善情况均显著优于吸烟史 > 20 包年患者, 且吸烟史 ≤ 20 包年患者中仅 AA 型患者的 ΔFEV₁%pred 显著优于 AG 型 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后, 吸烟史 > 20 包年患者中, AA 型和 AG 型患者肺功能改善情况均显著优于 GG 型, 且 AA 型患者的 ΔFEV₁%pred 显著优于 AG 型 ($P < 0.05$); 治疗 24 周后, AA 型和 AG 型患者的肺功能改善情况均显著优于 GG 型 ($P < 0.05$)。结论 *GLCCI1* 基因 rs37973 位点 GG 型 ACO 患者对 ICSs 的治疗反应较其他基因型差, 其中吸烟史 > 20 包年的患者反应更差。

关键词 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠; 糖皮质激素诱导转录蛋白 1 抗体; 单核苷酸多态性; 吸入性糖皮质激素

Influence of *GLCCI1* gene rs37973 polymorphism on the efficacy of ICSs in the treatment of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap

QIU Yan¹, DONG Yafen¹, YU Ping², WANG Jian¹, BIAN Xiaolan² (1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China; 2. Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the association between the functional *GLCCI1* gene rs37973 polymorphism and inhaled corticosteroids (ICSs) response in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). **METHODS** Totally 173 newly diagnosed ACO patients were recruited from Shanghai Pudong New Area People's Hospital during April 1st, 2019 to December 31st, 2020. All patients were treated with Salmeterol fluticasone inhalation powder, twice a day, for 24 weeks. The genotype of rs37973 locus was determined, and lung function indicators [forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁/forced vital capacity (FVC), the percentage of FEV₁ to expected value (FEV₁%pred)], and lung function improvement (ΔFEV₁ and ΔFEV₁%pred) were all detected. **RESULTS** Totally 111 patients completed the whole 24-week follow-up and lung function detection. Among them, there were 42 cases of AA genotype, 52 cases of AG genotype, and 17 cases of GG genotype. After 12, 24 weeks of treatment, lung function indexes of patients were significantly better than baseline lung function indexes before treatment ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, ACO patients with AA and AG genotypes showed significantly better lung function improvement than GG genotype, and ΔFEV₁%pred of AA genotype was significantly better than AG genotype ($P < 0.05$). After 12, 24 weeks of treatment, the improvement of lung function in patients with a smoking history ≤ 20 pack year was significantly better than those with a smoking history > 20 pack year, and among patients with a smoking history ≤ 20 pack year, only AA genotype had significantly better FEV₁%pred than AG genotype ($P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, among patients with a smoking history > 20 pack year, the improvement of lung function in AA genotype and AG genotype was significantly better than GG genotype, and the FEV₁%pred in AA genotype was significantly better than AG genotype ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, the improvement of lung function of AA genotype and AG genotype was significantly better than GG genotype ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS** GG genotype of *GLCCI1* gene rs37973 locus is associated with the poor

^Δ基金项目 上海市浦东新区卫生健康委员会领先人才培养计划 (No. PWRL2020-08)

* 第一作者 主任药师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: qiuayan@shpdph.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: bianxiaolan@medmail.com.cn

treatment response to ICSs in patients with ACO, especially in patients with smoking history >20 pack year.

KEYWORDS asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap; glucocorticoid-induced transcript 1; single nucleotide polymorphisms; inhaled corticosteroids

哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)都是常见的慢性气道炎症性疾病。据统计,全球约有哮喘患者2.6亿人、COPD患者2.1亿人^[1],且部分患者既有COPD的临床表现,又有哮喘的疾病特征。2014年,《慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)》和《全球哮喘防治倡议(GINA)》联合提出哮喘-COPD重叠综合征(asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome, ACOS)的概念,即持续的气流受限,并同时具备哮喘与COPD的多项临床特征^[2],但ACOS作为单一疾病定义存在较大争议。2017年,GOLD和GINA又共同提出“哮喘-COPD重叠(asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap, ACO)”术语,用以描述同时具有哮喘和COPD疾病特征的患者^[3]。与单纯的哮喘或COPD相比,ACO患者的肺功能更差,急性加重更频繁,呼吸道症状更严重,带来的社会和经济负担更大^[4-5]。

吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICSs)联合支气管扩张剂为治疗ACO的推荐方案^[6]。然而,不同患者对ICSs的应答存在较大的个体差异^[7]。一项全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)表明,在非西班牙裔白种人中,*GLCCI1*基因rs37973位点突变与哮喘患者对ICSs的应答显著下降具有相关性^[8]。近期研究表明,rs37973位点多态性不仅与哮喘患者使用ICSs的短期或长期临床疗效差异相关,还与COPD患者对ICSs的应答差异相关^[9-10]。目前,关于ACO患者基因特征相关性的报道较少^[11]。为进一步了解ACO患者的临床疾病特点和遗传学相关特征,本研究探讨了*GLCCI1*基因rs37973位点多态性与ACO患者使用ICSs应答反应的相关性,旨在为ACO患者使用ICSs的疗效预测及个体化治疗方案的优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的主要纳入标准包括:(1)年龄≥40岁,存在持续气流受限[使用支气管扩张剂后,第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值<0.70];(2)吸烟史(或同等空气污染暴露,如燃料烟雾、职业粉尘等)>10年;(3)40岁以前诊断为哮喘或者使用支气管扩张剂后FEV₁改善>0.4 L。次要纳入标准包括:(1)有特应性疾病(如过敏性结膜炎、特应性皮炎、过敏性鼻炎等)病史;(2)14 d内支气管舒张试验阳性≥2次;(3)外周血嗜酸性粒细胞计数≥0.3×10⁹ L⁻¹。满足主要标准3项和次要标准至少1项者纳入本研究^[6]。

本研究的排除标准为:(1)14 d内有急性加重事件(呼吸道症状急性恶化)者;(2)4周内接受过系统性糖皮质激素治疗(口服或者静脉用药)者;(3)除COPD及哮喘外,合并其他慢性肺部疾病者。

1.2 研究对象

选取2019年4月1日至2020年12月31日就诊于上海市浦东新区人民医院并首次诊断为ACO的173例患者,其中,62例患者因各种原因(如中途要求退出、失访、拒绝配合检测等)未能完成24周的随访,最终纳入111例。111例ACO患者中,男性75例(67.57%)、女性36例(32.43%),年龄(66.32±13.74)岁,体重指数(body mass index, BMI)(23.04±3.93) kg/m²,吸烟史(31.27±12.75)包年,78例(70.27%)患者吸烟史超过20包年。患者基本资料见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,伦理批件号为:prylz2020-079b。所有患者均签署了知情同意书。

表1 ACO患者的基本资料

指标	总体	rs37973位点分型		
		AA	AG	GG
样本量[例(%)]	111(100)	42(37.84)	52(46.85)	17(15.32)
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	66.32±13.74	68.14±16.47	64.81±12.15	66.47±10.76
男性[例(%)]	75(67.57)	30(71.43)	35(67.31)	10(58.82)
BMI($\bar{x}\pm s$)/(kg/m ²)	23.04±3.93	23.91±4.17	22.20±3.59	23.12±3.73
吸烟史($\bar{x}\pm s$)/包年	31.27±12.75	30.60±13.10	32.22±13.31	29.18±11.40
吸烟史>20包年[例(%)]	78(70.27)	30(71.43)	37(71.15)	11(64.71)
FEV ₁ ($\bar{x}\pm s$)/L	1.39±0.35	1.47±0.36	1.37±0.32	1.28±0.37
FEV ₁ %pred($\bar{x}\pm s$)/%	49.71±12.22	52.22±12.66	48.99±11.33	45.68±13.05
FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$)	0.50±0.09	0.49±0.10	0.51±0.08	0.47±0.08
外周血嗜酸性粒细胞计数($\bar{x}\pm s$)/(×10 ⁹ L ⁻¹)	0.23±0.15	0.22±0.17	0.25±0.15	0.24±0.15

FEV₁%pred:FEV₁占预计值百分比。

1.3 用药方法

所有患者均使用沙美特罗替卡松吸入粉雾剂(法国 Glaxo Wellcome Production, 批准文号 H20150325, 每泡含昔萘酸沙美特罗 50 μg 与丙酸氟替卡松 500 μg, 递送剂量为昔萘酸沙美特罗 47 μg 与丙酸氟替卡松 460 μg), 每天2次, 每次1吸, 持续24周。

1.4 观察指标

采用MS-Diffusion型肺功能仪(德国 Jeager 公司)测定肺功能, 肺功能指标包括FEV₁、FVC、FEV₁%pred^[12]。以ICSs治疗后肺功能指标与基线指标的差值作为肺功能改善指标, 分别用ΔFEV₁和ΔFEV₁%pre表示。

1.5 基因型检测方法

采集患者外周静脉血 2 mL, 采用基因组 DNA 提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司)提取 DNA, 于-80 °C 保存。rs37973 位点多态性检测采用 MassARRAY DNA 质谱阵列基因分析系统(美国 Agena Bioscience 公司)完成

分型。引物序列如下:前引物(1st-PCR)ACGTTGGA-TGCACGAGCAGACCAATTTGAC;后引物(2nd-PCR)ACGTTGGATGCGGGAGCAATTAATGTAAGG;单碱基延伸反应物(UEP_SEQ)GGCAATTAATGTAAGGA-TCTTCATC。聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)条件为:95℃预变性2 min;95℃变性30 s, 56℃退火30 s, 72℃延伸60 s, 72℃最终延伸5 min, 共45个循环。

1.6 统计学方法

使用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。等位基因频率通过Hardy-Weinberg平衡检验比较实际分布与理论分布的差异,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数及构成比(%)表示。计量资料两组间比较采用t检验;多组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA),组间两两比较采用Bonferroni检验(假定方差齐性)和Tamhane's T2检验(假定方差不齐)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者GLCCI1基因rs37973位点基因分型结果

GLCCI1基因rs37973位点AA型患者有42例(37.84%),AG型有52例(46.85%),GG型有17例(15.32%),符合Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$)。结果见表1。

2.2 治疗前患者的基线肺功能

2.2.1 治疗前患者基线肺功能指标的总体情况

治疗前,患者的基线总体FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC分别为(1.39±0.35)L、(49.71±12.22)%、0.50±0.09。各基因型患者的基线肺功能指标及外周血嗜酸性粒细胞计数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2.2.2 治疗前不同吸烟史患者的基线肺功能指标比较

治疗前,吸烟史≤20包年患者的基线总体FEV₁和FEV₁%pred分别为(1.55±0.22)L、(54.92±7.82)%,均显著优于吸烟史>20包年患者[FEV₁和FEV₁%pred分别为(1.33±0.37)L、(47.51±13.09)%, $P<0.05$]。但二者的基线总体FEV₁/FVC[吸烟史≤20包年患者为(0.50±0.08),吸烟史>20包年患者为(0.49±0.09)]比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.3 治疗前不同吸烟史各基因型患者的基线肺功能指标比较

治疗前,吸烟史≤20包年患者中,AA+AG型患者的基线FEV₁和FEV₁%pred均显著优于GG型患者($P<0.05$)(图1A、图1B),但二者的基线FEV₁/FVC(AA+AG型为0.51±0.08,GG型为0.49±0.08)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。吸烟史>20包年患者中,AA+AG型患者的基线FEV₁、FEV₁%pred与GG型患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(图1C、图1D);而AA+AG型患

者的基线FEV₁/FVC显著优于GG型患者(AA+AG型为0.51±0.09,GG型为0.45±0.07, $P<0.05$)。

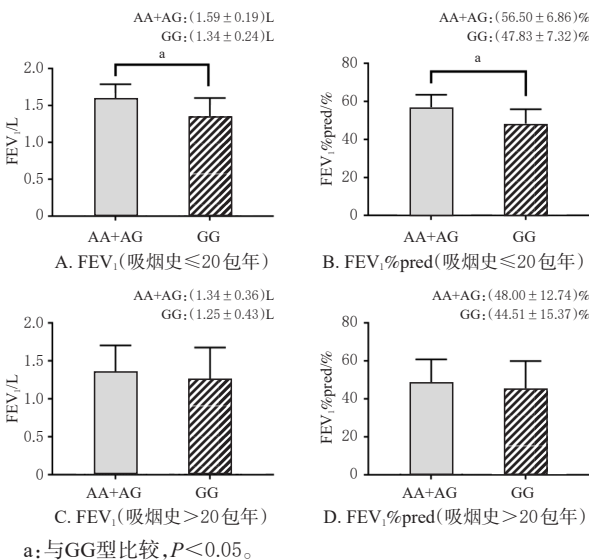


图1 治疗前不同吸烟史各基因型患者的基线肺功能

2.3 治疗后患者的肺功能

2.3.1 治疗后患者肺功能指标的总体情况

治疗12周后,患者的总体FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC分别为(1.57±0.37)L、(55.22±12.84)%和0.52±0.09;治疗24周后,患者的总体FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC分别为(1.64±0.35)L、(57.67±12.45)%和0.53±0.09,上述肺功能指标总体情况均显著优于治疗前患者的基线肺功能指标总体情况($P<0.05$)。

2.3.2 治疗后各基因型患者肺功能指标比较

治疗12、24周后,AA型患者FEV₁、FEV₁%pred均显著高于GG型患者($P<0.05$);AA型与AG型、AG型与GG型患者的FEV₁、FEV₁%pred及各基因型患者的FEV₁/FVC比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 治疗后各基因型患者肺功能指标结果($\bar{x} \pm s$)

肺功能指标	治疗时间	rs37973位点分型		
		AA	AG	GG
FEV ₁ /L	12周	1.67±0.40 ^a	1.57±0.32	1.35±0.31
	24周	1.75±0.36 ^a	1.64±0.31	1.39±0.33
FEV ₁ %pred/%	12周	59.39±14.24 ^a	54.16±11.12	48.15±10.84
	24周	62.51±12.81 ^a	56.46±10.85	49.45±11.42
FEV ₁ /FVC	12周	0.52±0.10	0.53±0.08	0.49±0.09
	24周	0.54±0.11	0.54±0.10	0.50±0.09

a: 与GG型比较, $P<0.05$ 。

2.3.3 治疗后各基因型患者肺功能改善情况

治疗12周后,各基因型患者的肺功能改善情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗24周后,AA型、AG型患者的肺功能改善情况均显著优于GG型,且AA型患者的 Δ FEV₁%pred显著优于AG型($P<0.05$)。结果见图2。

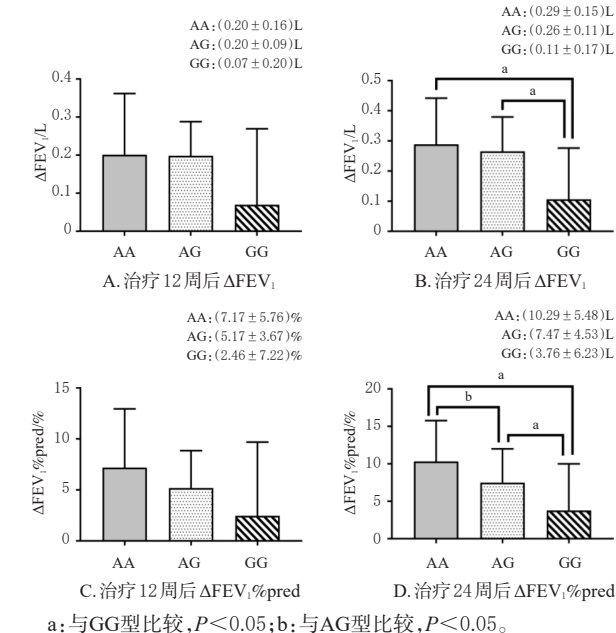


图2 治疗后各基因型患者的肺功能改善情况

2.3.4 治疗后不同吸烟史各基因型患者的肺功能改善情况

治疗12、24周后,吸烟史 ≤ 20 包年患者的肺功能总体改善情况均显著优于吸烟史 > 20 包年患者($P < 0.05$)。治疗12、24周后,吸烟史 ≤ 20 包年患者中,仅AA型患者的 $\Delta FEV_1\%pred$ 显著优于AG型($P < 0.05$);其他各基因型患者的肺功能改善情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗12周后,吸烟史 > 20 包年患者中,AA型和AG型患者的 ΔFEV_1 、 $\Delta FEV_1\%pred$ 均显著优于GG型,且AA型患者的 $\Delta FEV_1\%pred$ 显著优于AG型($P < 0.05$);治疗24周后,AA型和AG型患者的 ΔFEV_1 、 $\Delta FEV_1\%pred$ 均显著优于GG型($P < 0.05$)。结果见表3。

表3 不同吸烟史各基因型患者肺功能改善情况($\bar{x} \pm s$)

吸烟史	肺功能改善指标	治疗时间	总体	rs37973位点分型		
				AA	AG	GG
≤ 20 包年	$\Delta FEV_1/L$	12周	0.24 ± 0.08^a	0.27 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.17 ± 0.14
		24周	0.29 ± 0.11^a	0.34 ± 0.09	0.30 ± 0.11	0.19 ± 0.09
	$\Delta FEV_1\%pred/\%$	12周	7.58 ± 3.20^a	9.39 ± 1.87^b	6.70 ± 2.65	6.15 ± 5.04
		24周	9.64 ± 4.17^a	11.94 ± 3.05^b	8.83 ± 4.47	7.03 ± 3.45
> 20 包年	$\Delta FEV_1/L$	12周	0.16 ± 0.16	0.17 ± 0.18^c	0.18 ± 0.10^c	0.01 ± 0.21
		24周	0.23 ± 0.16	0.27 ± 0.17^c	0.25 ± 0.12^c	0.06 ± 0.19
	$\Delta FEV_1\%pred/\%$	12周	4.64 ± 5.85	6.29 ± 6.54^{bc}	4.55 ± 3.88^c	0.45 ± 7.61
		24周	7.26 ± 5.98	9.63 ± 6.11^c	6.92 ± 4.50^c	1.98 ± 6.81

a: 与吸烟史 > 20 包年比较, $P < 0.05$; b: 与AG型比较, $P < 0.05$; c: 与GG型比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

20世纪50年代,医学工作者发现某些患者可能同时患有哮喘和COPD的情况^[13]。1961年,“荷兰假说”被提出,该假说认为哮喘和COPD是同一气道阻塞性疾病在不同阶段的表现^[6,14],但这个假说在学术界存在争议。2014年,GOLD和GINA联合提出ACOS后,截至2020

年,关于此类患者的研究较2014年前增加了5倍之多^[15]。

*GLCCI1*位于第7号染色体短臂2区1带第3亚带(7p21.3),在全身多个组织器官中均有表达。糖皮质激素诱导转录蛋白1抗体(glucocorticoid induced transcript 1, *GLCCI1*)可被糖皮质激素诱导,被认为是糖皮质激素诱导凋亡的早期标志物之一^[8,16]。位于*GLCCI1*基因启动子区域的rs37973位点单核苷酸突变,可能会下调*GLCCI1*基因的表达,减少炎症细胞因子凋亡,从而导致机体对ICSs的治疗反应较差^[8]。此外,*GLCCI1*基因突变被认为是肺功能下降(FEV_1 每年下降 ≥ 30 mL)的危险因素之一^[17]。rs37973位点多态性显性模型(AA+AG vs. GG)分析结果表明,采取类似的治疗措施,GG型哮喘患者肺功能下降更快^[7-9]。本研究发现,虽然治疗前各基因型患者肺功能指标未见显著性差异,但在吸烟患者中,AA+AG型患者的部分肺功能指标优于GG型,表明吸烟、基因型可能是影响患者肺功能的因素。在COPD患者中,rs37973位点多态性也可能是预测患者对ICSs治疗反应的潜在因子^[10]。目前认为,可能存在同时影响哮喘和COPD的遗传学因素和环境因素^[18]。本研究结果显示,各基因型患者的基线肺功指标无明显差异,但治疗24周后,AA型和AG型患者的肺功能改善情况均显著优于GG型,这提示野生纯合子(AA型)和杂合子(AG型)患者对ICSs的治疗反应优于突变纯合子(GG型)患者,位点基因多态性与ICSs治疗的疗效相关。在24周的随访中,除个别患者出现口咽部不适、声音嘶哑外,未见严重不良反应发生。

既往研究表明,吸烟状态与肺功能加速恶化有关^[19]。本研究中发现,吸烟史对各基因型患者的基线肺功能指标和ICSs治疗反应均有影响。吸烟史 ≤ 20 包年患者的基线总体 FEV_1 和 $FEV_1\%pred$ 均显著优于吸烟史 > 20 包年患者;治疗12、24周后,吸烟史 ≤ 20 包年患者的肺功能总体改善情况显著优于吸烟史 > 20 包年患者。此外,治疗12、24周后,吸烟史 > 20 包年患者中的AA型和AG型患者的肺功能改善情况均优于GG型。这提示,在合并重度吸烟史的患者中,AA型和AG型患者对ICSs应答较GG型更好。

本研究的局限性为:(1)ACO尚无统一的诊断标准,这可能会增加纳入患者之间的差异性。在ACO患者中,有两种亚型被提出,一种是吸烟相关的COPD合并2型辅助性T细胞(type 2 helper T, Th2)介导的Th2型炎症表现患者,称为Th2型COPD(或者嗜酸性粒细胞型COPD);一种是哮喘患者有吸烟史或者长期空气污染暴露,逐步表现出COPD的临床特征^[20]。目前尚无法明确区分这两种亚型,而这两种亚型的患者对ICSs的应答可能存在差异,从而增加研究结果的偏倚。(2)在ACO患者中尚缺乏关于ICSs疗效的GWAS研究。本研究仅关

注了单核苷酸多态性,纳入的样本量较少,不能完全解释ICSs应答的个体差异,且ACO患者经ICSs治疗的临床获益机制还需进一步研究。(3)基于药物的易获得性,本研究以沙美特罗替卡松代表ICSs,所得结果是否可外推到其他ICSs暂不清楚。(4)支气管扩张剂联合ICSs治疗可能会影响ICSs的疗效。在后续研究中,本课题组将进一步完善 *GLCCI1* 基因 rs37973 位点单倍型研究和体外荧光素酶报告基因试验,并评价突变位点对 *GLCCI1* 基因表达及炎症细胞因子凋亡的影响,以探索不同基因型对ICSs应答差异的机制。

综上所述,*GLCCI1* 基因 rs37973 位点 GG 型 ACO 患者对ICSs的治疗反应较其他基因型差,其中吸烟史>20包年的患者反应更差。

参考文献

- [1] GBD Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 59: 101936.
- [2] Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) [EB/OL]. [2022-12-23]. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_ACOS_2015.pdf.
- [3] WOODRUFF P G, VAN DEN BERGE M, BOUCHER R C, et al. American Thoracic Society/national heart, lung, and blood institute asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap workshop report[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 375-381.
- [4] VAZ FRAGOSO C A, MURPHY T E, AGOGO G O, et al. Asthma-COPD overlap syndrome in the US: a prospective population-based analysis of patient-reported outcomes and health care utilization[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 517-527.
- [5] HIKICHI M, HASHIMOTO S, GON Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO[J]. *Allergol Int*, 2018, 67(2): 179-186.
- [6] SIN D D, MIRAVITLLES M, MANNINO D M, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 664-673.
- [7] JANG A S, LEE J H, PARK S W, et al. Factors influencing the responsiveness to inhaled glucocorticoids of patients with moderate-to-severe asthma[J]. *Chest*, 2005, 128(3): 1140-1145.
- [8] TANTISIRA K G, 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.
- [9] RIJAVEC M, ŽAVBI M, LOPERT A, et al. *GLCCI1* polymorphism rs37973 and response to treatment of asthma with inhaled corticosteroids[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018, 28(3): 165-171.
- [10] LEI Y, GAO Y P, CHEN J K, et al. *GLCCI1* rs37973: a potential genetic predictor of therapeutic response to inhaled corticosteroids in Chinese chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42552.
- [11] HARDIN M, CHO M, MCDONALD M L, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(2): 341-350.
- [12] MILLER M R, HANKINSON J, BRUSASCO V, et al. Standardisation of spirometry[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2): 319-338.
- [13] CGS Report. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions [J]. *Thorax*, 1959, 14(4): 286-299.
- [14] POSTMA D S, WEISS S T, VAN DEN BERGE M, et al. Revisiting the Dutch hypothesis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 521-529.
- [15] MIRAVITLLES M. Asthma-COPD overlap (ACO) PRO-CON debate. ACO: call me by my name[J]. *COPD*, 2020, 17(5): 471-473.
- [16] CHAPMAN M S, QU N, PASCOE S, et al. Isolation of differentially expressed sequence tags from steroid-responsive cells using mRNA differential display[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1995, 108(1/2): R1-R7.
- [17] IZUHARA Y, MATSUMOTO H, KANEMITSU Y, et al. *GLCCI1* variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids[J]. *Allergy*, 2014, 69(5): 668-673.
- [18] POSTMA D S, KERKHOF M, BOEZEN H M, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(12): 1588-1594.
- [19] ANTHONISEN N R, CONNETT J E, MURRAY R P. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(5): 675-679.
- [20] MIRAVITLLES M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): 1700506.

(收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-09-22)

(编辑:陈 宏)