

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2022. 04. 001

· 论 著 ·

新疆地区疑似支气管哮喘学龄前儿童低亲和力 IgE 受体、白三烯 C4 合成酶基因多态性分析

王婷婷,冯杰,赵婷,马兰红,孙力,于鲁海,李红健(新疆维吾尔自治区人民医院,乌鲁木齐 830001)

[摘要]目的:探讨低亲和力 IgE 受体(*FCER2*)基因 T2206C 位点、白三烯 C4 合成酶(*LTC4S*)基因 A-444C 位点基因型和等位基因在新疆地区哈萨克族、汉族、维吾尔族疑似支气管哮喘学龄前儿童中分布特征的差异性,为新疆不同民族学龄前支气管哮喘儿童的早期诊断提供参考。**方法:**采用荧光染色原位杂交方法检测 245 例新疆疑似支气管哮喘学龄前儿童(哈萨克族 48 例、维吾尔族 68 例、汉族 129 例)的 *FCER2* T2206C 及 *LTC4S* A-444C 基因多态性,分析基因型频率和等位基因频率在不同民族及不同地区相同民族间是否存在差异。**结果:**新疆地区汉族患儿与维吾尔族、哈萨克族患儿 *LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。新疆地区汉族儿童与维吾尔族、哈萨克族患儿 *FCER2* T2206C 基因型频率及等位基因频率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**新疆不同民族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 的基因型与等位基因的分布频率存在差异。本研究为进一步探讨儿童支气管哮喘分子诊断方法、疾病预测及防治奠定了基础。

[关键词]低亲和力 IgE 受体;白三烯 C4 合成酶;学龄前儿童;支气管哮喘;新疆

[中图分类号]R725. 6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)04-0001-04

IgE Low-Affinity Receptor and Leukotriene C4 Synthase Gene Polymorphisms in Preschool Children with Suspected Bronchial Asthma in Xinjiang

Wang Tingting, Feng Jie, Zhao Ting, Ma Lanhong, Sun Li, Yu Luhai, Li Hongjian (People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the distribution characteristics of IgE low-affinity receptor (*FCER2*) gene T2206C locus and leukotriene C4 synthase (*LTC4S*) gene A-444C locus genotypes and alleles in preschool children with suspected bronchial asthma of Xinjiang Kazak, Han and Uygur nationality, so as to provide early diagnosis reference for preschool children with bronchial asthma of different nationalities in Xinjiang. **Methods:** *FCER2* T2206C and *LTC4S* A-444C gene polymorphisms were detected by fluorescence staining in situ hybridization in 245 preschool children with suspected bronchial asthma in Xinjiang (48 cases of Kazak, 68 cases of Uygur and 129 cases of Han nationality). Differences of genotype frequency and allele frequency among different nationalities and different regions were analyzed. **Results:** There were statistically significant differences in *LTC4S* A-444C genotype frequency and allele frequency among children of Han, Uygur and Kazak nationality ($P<0.05$). There was no significant difference in *FCER2* T2206C genotype and allele frequency among children of Han, Uygur and Kazak nationality ($P>0.05$). **Conclusion:** There were significant differences in the distribution frequency of *LTC4S* A-444C genotype and allele in preschool children with suspected bronchial asthma of different nationalities in Xinjiang. This study lays a foundation for further exploration of molecular diagnostic methods, disease prediction and prevention and treatment of children with bronchial asthma.

[Keywords] IgE low-affinity receptor; leukotriene C4 synthase; preschool children; bronchial asthma; Xinjiang

支气管哮喘是儿童时期最常见的慢性气道疾病,患儿可出现呼吸困难、胸闷及气道痉挛等症状^[1],严重危害儿童身心健康。新疆是我国儿童支气管哮喘的高发地区之一,患病率为 1.11%^[2]。儿童支气管哮喘往往起病于 3 岁前,肺功能损害多发于学龄前(<6 岁)儿童^[3]。因学龄前儿童不能较好地配合完成肺功能等相关检查,目前尚无特异性检测方法和指标作为<6 岁支气管哮喘患儿诊断的确诊依据。学龄前儿童支气管哮喘控制治疗应尽早开始^[4-6],坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则。白三烯 C4 合成酶(*LTC4S*)是半胱氨酸白三烯(Cys-

LTs)合成中的重要酶之一,Cys-LTs 为有效的促炎介质,可促进平滑肌收缩致气道高反应性,引起微血管通透性增加,黏液分泌亢进等。*LTC4S* 基因可编码 *LTC4S* 蛋白,在支气管哮喘的发展中发挥关键作用,*LTC4S* A-444C 基因多态性被认为是支气管哮喘的危险因素^[7]。低亲和力 IgE 受体(*FCER2*)基因的功能为调节 IgE 生成、B 细胞生长和分化、抗原呈递与细胞黏附等,主要表达在气道平滑肌细胞、淋巴细胞和嗜酸粒细胞等,其中 *FCER2* T2206C 位点负责编码 *FCER2* 与 IgE 结合^[8]。有研究发现 *FCER2* T2206C 多态性与 IgE 水平及支气管哮

作者简介:王婷婷(1989.03-),女,硕士,主管药师,主要从事临床个体化用药研究,E-mail: tingleixin@163.com。

通讯作者:李红健(1970.08-),男,硕士,主任药师,主要从事临床个体化用药研究,E-mail: leehongjian@sina.com。

喘发作严重程度相关^[9]。儿童支气管哮喘的发病风险涉及多种基因共同调控,本研究探讨了 *FCER2* T2206C、*LTC4S* A-444C 基因在我国新疆地区维吾尔族、汉族、哈萨克族支气管哮喘患儿中的分布情况,对支气管哮喘易感基因的深入研究可为新疆不同民族学龄前儿童支气管哮喘的诊断提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[1]诊断标准,选取 2017 年 4 月至 2020 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的有喘息等呼吸道症状的 245 例疑似支气管哮喘的学龄前儿童(哈萨克族 48 例、维吾尔族 68 例、汉族 129 例),本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准,且患儿家属均已签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄<6 岁。(2)喘息儿童如具有以下临床特点,高度提示支气管哮喘:①发作频率>1 次/月;②活动诱发的咳嗽或喘息;③非病毒感染导致的间歇性夜间咳嗽;④喘息症状持续至 3 岁以后;⑤抗支气管哮喘治疗有效,但停药后复发。(3)患儿间无亲缘关系。

1.2 研究方法

1.2.1 样本收集 所有患儿取外周静脉血 1 mL 置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,1~2 h 内送检。

1.2.2 仪器与试剂 TL998A 型荧光检测仪(西安天隆科技有限公司);荧光染色原位杂交及染色体核型分析系统(北京华夏时代基因科技发展有限公司);XW-3 微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器有限公司);Centrifuge 5430R 低温离心机(德国 Eppendorf 公司);血液样本预处理溶液、核酸纯化试剂、测序反应试剂盒(北京华夏时代基因科技发展有限公司)。

1.2.3 基因型检测方法 精密吸取灭菌注射用水 900 μ L 与预处理溶液 100 μ L 混合于 1.5 mL 离心管中,在 EDTA 抗凝管中加入全血标本 200 μ L,涡旋混合,静置 5 min 后,以 3 500 r/min 离心 5 min(离心半径 6.5 cm),去上清液,保留底部富集的白细胞沉淀;加入核酸纯化试剂 50 μ L,反复吹打混匀,室温静置 20~40 min,得白细胞混悬液;吸取上述白细胞混悬液 2.0 μ L 分别加入 *FCER2*

T2206C、*LTC4S* A-444C 位点测序反应试剂中,充分混匀,置于荧光检测仪中,采用荧光原位杂交技术进行检测,经荧光染色原位杂交及染色体核型分析系统直接读取基因分型结果。

1.2.4 基因型频率比较分组 根据儿童支气管哮喘易感性对 *LTC4S* A-444C、*FCER2* T2206C 基因型进行分组,其中 *LTC4S* A-444C AA 型为突变组,AC+CC 型为未突变组^[10],*FCER2* T2206C TT 型为突变组,CT+CC 型为未突变组^[11]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件,以 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性,基因型频率和等位基因频率采用基因计数法计算,计数资料以百分率表示,组间基因型频率和等位基因频率比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *LTC4S* A-444C、*FCER2* T2206C 基因型频率和等位基因频率分布

新疆维吾尔族、汉族、哈萨克族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C、*FCER2* T2206C 基因型频率和等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),提示本研究对象具有群体代表性。

2.2 *LTC4S* A-444C 基因型在不同民族及地区支气管哮喘患儿中的分布

245 例新疆维吾尔族、汉族、哈萨克族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中维吾尔族与汉族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$),哈萨克族与汉族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$),但维吾尔族与哈萨克族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。将新疆汉族疑似支气管哮喘学龄前儿童与辽宁汉族疑似支气管哮喘学龄前儿童比较,*LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 *LTC4S* A-444C 基因在不同民族及地区支气管哮喘患儿中的分布

例(%)

民族	例数	<i>LTC4S</i> A-444C 基因型		χ^2	P	等位基因		χ^2	P	信息来源
		AA	AC+CC			A	C			
维吾尔族	68	35(51.5)	33(48.5)			101(74.3)	35(25.7)			
新疆汉族	129	90(69.8)	39(30.2)*	13.750	<0.05	216(83.7)	42(16.3)*	10.860	<0.05	本研究
哈萨克族	48	20(41.7)	28(58.3) [#] Δ			66(68.8)	30(31.3) [#]			
辽宁汉族	215	153(71.2)	62(28.8) [▲]	0.783	>0.05	363(84.4)	67(15.6) [#]	0.059	>0.05	文献[11]

注:*与维吾尔族比较, $P<0.05$;[#]与新疆汉族比较, $P<0.05$; Δ 与维吾尔族比较, $P>0.05$;[▲]与新疆汉族比较, $P>0.05$

2.2 *FCER2* T2206C 基因在不同民族及地区支气管哮喘患儿中的分布

245 例新疆维吾尔族、汉族、哈萨克族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *FCER2* T2206C 基因型频率及等位基因频

率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。将新疆汉族疑似支气管哮喘学龄前儿童与云南汉族疑似支气管哮喘学

龄前儿童比较,*FCER2* T2206C 基因型频率及等位基因频率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 *FCER2* T2206C 基因在不同民族及地区支气管哮喘患儿中的分布 例(%)

民族	例数	<i>FCER2</i> T2206C 基因型		χ^2	<i>P</i>	等位基因		χ^2	<i>P</i>	信息来源
		AA	AC+CC			A	C			
维吾尔族	68	29(42.6)	39(57.4)			89(65.4)	47(34.6)			
新疆汉族	129	59(45.7)	70(54.3)	0.310	>0.05	169(65.5)	89(34.5)	0.370	>0.05	本研究
哈萨克族	48	20(41.7)	28(58.3)			66(68.8)	30(31.3)			
云南汉族	82	31(37.8)	51(62.2)*	1.289	>0.05	106(64.6)	58(35.4)*	0.033	>0.05	文献[12]

注: * 与新疆汉族比较, $P>0.05$

3 讨论

新疆是我国儿童支气管哮喘高发地区之一,地理环境具有气候干燥、昼夜温差大等特点,饮食习惯、居住条件等相对特殊,大部分居民有在家中铺地毯的生活习惯(地毯可引起室内尘螨滋生),以上因素被认为是诱发新疆儿童支气管哮喘的潜在病因。因支气管哮喘遗传方式复杂,不同民族人群和个体在疾病易感性方面表现出一定差异。随着人类基因组学与分子生物学技术的发展,从分子水平开展支气管哮喘易感性的研究逐渐成为研究热点。儿童支气管哮喘发病风险涉及多种基因共同调控,对支气管哮喘易感基因的深入研究可为学龄前儿童支气管哮喘诊断提供参考。学龄前儿童支气管哮喘控制治疗应尽早开始^[46],并坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则,主要包括急性发作期快速缓解症状,慢性持续期和临床缓解期防止症状加重和预防复发。《儿童哮喘国际共识》^[13]提出需加大力度了解儿童哮喘的发病机制,同时一级预防的重点应深入研究婴幼儿期的发病特点。

目前尚未发现关于 *FCER2*、*LTC4S* 基因多态性在新疆不同民族疑似支气管哮喘学龄前儿童中的报道,本研究以新疆疑似支气管哮喘学龄前儿童为研究对象,分析维吾尔族、汉族、哈萨克族患儿 *FCER2* T2206C 及 *LTC4S* A-444C 的基因多态性分布情况,结果显示,维吾尔族、汉族、哈萨克族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 基因型频率及等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。*LTC4S* A-444C 是否是儿童支气管哮喘风险基因尚存在一定的争议,Elsmén E 等^[14]报道印度儿童 *LTC4S* A-444C 基因多态性与过敏性哮喘发病明显相关,但 Alexander E K 等^[15]并未发现韩国儿童 *LTC4S* A-444C 基因多态性与哮喘发病具有相关性。

目前,国内有研究报道 *FCER2* T2206C 与对照组突变基因型 TC+CC、CC 均能增加哮喘的相对危险性^[10]。*LTC4S* A-444C 中重度哮喘组 AC+CC 基因型频率明显高于对照组和轻度哮喘组^[11]。本研究将新疆地区汉族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 基因多态性与辽宁地区汉族支气管哮喘患儿比较, *FCER2* T2206C 基因多态性与云南地区汉族支气管哮喘患儿比较,上述基因型频率及等位基因频率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示不同地区汉族确诊与未确诊支气管哮喘的

患儿,其 *LTC4S* A-444C、*FCER2* T2206C 基因多态性分布一致, *LTC4S* A-444C 基因和 *FCER2* T2206C 基因是汉族学龄前儿童支气管哮喘风险基因。

综上所述,新疆不同民族疑似支气管哮喘学龄前儿童 *LTC4S* A-444C 的基因型与等位基因的分布频率均存在一定差异, *FCER2* T2206C 基因型频率及等位基因频率均无差异,且 *LTC4S* A-444C、*FCER2* T2206C 是汉族学龄前儿童的支气管哮喘风险基因。通过对新疆不同民族学龄前儿童进行哮喘风险基因筛查或支气管哮喘早期诊断,及早对支气管哮喘患儿实施干预或治疗,可提高患儿生存质量、减轻患儿家属心理负担。本研究为进一步探索儿童支气管哮喘分子诊断方法、疾病预测及防治研究奠定基础,从总体上提高新疆学龄前儿童支气管哮喘的诊疗水平。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.

[2] 金克, 多力坤·木扎帕尔, 马香萍, 等. 乌鲁木齐市儿童哮喘患病情况调查及相关因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(6): 559-561.

[3] TSE S M, CHAUHAN B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze [J]. Lancet, 2014, 383(9928): 1593-1604.

[4] BAUR X, SIGSGAARD T, AASEN T B, et al. Guidelines for the management of work-related asthma [J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 529-545.

[5] TAI A, TRAN H, ROBERTS M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(6): 1572-1578.

[6] O'BYRNE P M, PEDERSEN S, LAMM C J, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(1): 19-24.

[7] TORRES-GALVAN S M, CUMPLIDO J A, BUSE T N, et al. 5-Lipoxygenase pathway gene polymorphisms: lack of association with asthma in a Spanish population [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009, 19: 453-458. doi: 10.1089/jir.2008.0013.

[8] ACHARYA M, BORLAND G, EDKINS A L, et al. CD23/FCER2: molecular multi-tasking [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(1): 12-23.

[9] TANTISIRA K G, SILVERMAN E S, MARIANI T J, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120

- (6): 1285-1291.
- [10] 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.
- [11] 廖世峨, 魏兵, 马明, 等. 白三烯 C4 合成酶基因多态性与儿童哮喘易感性及孟鲁司特疗效关联研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(8): 835-842.
- [12] 叶冬梅, 李明, 张泉, 等. *ADRB2*、*GLCCII*、*FCER2* 基因多态性与小儿哮喘治疗效果以及患儿肺功能的关系[J]. 当代医学, 2019, 25(24): 11-15.
- [13] 向莉, 许巍, 姚瑶, 等. 儿童哮喘国际共识[J]. 中国实用儿科临床杂志, 2014, 29(1): 67-76.
- [14] ELSMÉN E, KÄLLÉN K, MARSÁL K, et al. Fetal gender and gestational-age-related incidence of pre-eclampsia [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006, 85(11): 1285-1291.
- [15] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. Thyroid, 2017, 27(3): 315-389.
- (编辑: 邓境)
- (收稿日期: 2020-03-31 修回日期: 2020-05-19)

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.04.002

· 论 著 ·

《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录(2020 版)》儿童专用中成药现状调研

高悦, 江军飞 (上海市松江区中心医院, 上海 201600)

[摘要] 目的:通过对《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录(2020 版)》(以下简称 2020 版《医保目录》)中儿童专用中成药的现状进行调查, 查找儿童专用中成药存在的问题并提出改进措施。**方法:**以 2020 版《医保目录》所收录的 75 种儿童专用中成药的说明书作为研究对象, 对说明书中各项信息进行收集、统计与分析。**结果:**2020 版《医保目录》儿科专用中成药以内科用药为主(85.33%), 处方药味组成以 3~10 个为主(58.67%); 含毒性成分药品 34 种, 其中 11 种为非处方药(OTC); 说明书中不良反应、禁忌证、注意事项、药物相互作用标注“尚不明确”的占比分别为 74.67%、78.67%、21.33%、65.33%。**结论:**儿童专用中成药说明书中关于患儿安全、合理用药的信息不够完善, 亟需改进, 建议将说明书的完善程度作为药品纳入国家医保目录的考量指标之一。

[关键词] 医保目录; 儿童; 中成药; 药品说明书; 合理用药**[中图分类号]** R95**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1672-108X(2022)04-0004-04

Investigation on Current Status of Chinese Patent Medicine for Children in National Basic Medical Insurance, Occupational Injury Insurance and Maternity Insurance Catalogue (2020 Edition)

Gao Yue, Jiang Junfei (Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China)

[Abstract] Objective: To probe into the problems of Chinese patent medicine for children and put forward improvement measures through the investigation of current status of Chinese patent medicine for children in the National Basic Medical Insurance, Occupational Injury Insurance and Maternity Insurance Catalogue (2020 Edition) (hereinafter referred to as the 2020 Edition of Medical Insurance Catalogue). **Methods:** Taking the instructions of 75 kinds of Chinese patent medicine for children included in the 2020 Edition of Medical Insurance Catalogue as the research object, the information in the instructions was collected, counted and analyzed. **Results:** In the 2020 Edition of Medical Insurance Catalogue, Chinese patent medicine for children were mainly used for internal medicine (85.33%). The number of preparation components was mainly from 3 to 10 (58.67%). There were 34 kinds of drugs containing toxic components, 11 kinds of which were over the counter (OTC). The proportions of adverse drug reactions, contraindications, cautions and drug interactions labeled “not clear” in the instructions were respectively 74.67%, 78.67%, 21.33% and 65.33%. **Conclusion:** The instructions for Chinese patent medicine for children are not perfect enough to provide safe and rational drug use information for children, so it is urgent to further improve the connotation of the instructions. It is suggested that the completeness of instructions should be considered as one of the indicators for the inclusion of drugs in the national medical insurance catalogue.

[Keywords] medical insurance catalogue; children; Chinese patent medicine; drug instructions; rational drug use

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目(区属), 沪卫计药政(2018)9 号。

作者简介: 高悦(1984.11-), 女, 大学本科, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: gynjmu@163.com。

通讯作者: 江军飞(1974.11-), 男, 大学本科, 主管药师, 主要从事医院药学工作, E-mail: 18918288806@189.cn。