

FCER2(rs28364072)多态性对吸入用布地奈德治疗儿童哮喘疗效的影响

涂彩霞¹ 李惠英¹ 张泉² 沈建玲¹ 李明² 李云巍¹ 任丹阳¹

(昆明市儿童医院 1.药剂科;2.呼吸科 昆明 650228)

摘要 目的:研究 FCER2 基因 rs28364072 多态性对吸入用布地奈德治疗哮喘患儿疗效的影响。方法:选取 2016 年 11 月~2020 年 12 月昆明市儿童医院门诊就诊的 143 例哮喘患儿,给予吸入用布地奈德治疗 3 个月,分析 FCER2 rs28364072 不同基因型患儿治疗后的主要临床指标,包括儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分、肺功能[第 1 秒用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)以及 FEV_1/FVC]、呼出气一氧化氮($FeNO$)及嗜酸性粒细胞(EOS)。结果:治疗前,AA、AG 及 GG 基因型哮喘患儿的 C-ACT 评分、肺功能、 $FeNO$ 浓度及 EOS 百分比差异无统计学意义($P>0.05$)。吸入用布地奈德治疗 3 个月后,AA 基因型哮喘患儿的 C-ACT、 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 、 $FeNO$ 浓度及 EOS 百分比等指标均治疗前明显降低($P<0.05$);而 GG 基因型哮喘患儿治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:FCER2 基因 rs28364072 位点多态性可能与哮喘患儿使用吸入用布地奈德治疗反应存在一定相关性。

关键词 哮喘;儿童;FCER2 rs28364072;基因多态性;疗效

中图分类号:R968 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)06-0395-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.06.006

Effects of FCER2(rs28364072) Gene Polymorphism on the Therapeutic Efficacy of Inhalation of Budesonide in Children with Asthma

Tu Caixia¹, Li Huiying¹, Zhang Quan², Shen Jianling, Li Ming², Li Yunwei¹, Ren Danyang¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Respiratory, Kunming Children's Hospital, Kunming 650228, China

ABSTRACT Objective: To study the effects of FCER2 (rs28364072) gene polymorphism on therapeutic efficacy of inhalation of budesonide in the treatment for asthma pediatric patients. **Methods:** Totally 143 children with asthma diagnosed in the outpatient department of Kunming children's hospital were selected between November 2016 to December 2020. After inhalation budesonide treatment for 3 months, the response of different genotypes to the use of inhalation of budesonide therapy were analyzed. The main clinical indicators were as follows: C-ACT, pulmonary function (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC), $FeNO$ and EOS. **Results:** Before treatment, there were no significant differences in BMI, C-ACT score, lung function, $FeNO$ and EOS in AA, AG and GG genotype group ($P>0.05$). However, after three months of treatment, the FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $FeNO$ and EOS percentage in asthmatic children with AA genotype decreased than before the treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical difference in asthmatic children with GG genotype ($P>0.05$). **Conclusion:** The rs28364072 polymorphism of FCER2 gene may be correlated with the response of children with asthma to inhalation of budesonide.

KEY WORDS Asthma; Children; FCER2 rs28364072; Gene polymorphism; Curative effect

哮喘是儿童时期最常见的慢性炎性气道疾病,其特征是气道高反应性和可逆性气道阻塞^[1,2]。目前治疗哮喘的有效药物包括吸入用糖皮质激素(ICS)和全身用糖皮质激素、白三烯调节药和长效吸入用 β_2 受体激动药等^[3]。当前我国儿童哮喘的诊治虽已取得较大进展,但仍有约 30%的城市儿童哮喘未能得到及时诊断,20%以上的儿童哮喘未达到良好控制^[4],甚

至在临床实际诊疗过程中,存在疗效不佳哮喘加重的情况。研究发现,FCER2 基因 rs28364072 位点多态性与 ICS 具有相关性^[5~9],与 AG 和 AA 基因型相比,GG 基因型的第 1 秒用力呼气量(FEV_1)升高水平最低,即携带 GG 基因型的哮喘儿童对 ICS 反应较差^[9]。但在国内患儿中尚未见相关研究报道。因此,本文针对 FCER2 基因 rs28364072 与 ICS 的关系进行研究,

基金项目:云南省卫生科技计划项目(编号:2018NS0174);昆明市卫生科技人才培养项目(编号:2019-后备人选-32)

通信作者:任丹阳 Tel:13759562561 E-mail:rendy007@126.com

以期明确哮喘患儿 FCER2 基因 rs28364072 位点基因型,预测其对 ICS 的应答情况,为哮喘患儿选择最佳的治疗方案提供依据。

1 对象与方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[10]诊断为轻、中度哮喘,且未被控制^[10]的6~12岁患儿;(2)至少1个月未接受哮喘日常治疗或已停止接受治疗;(3)1个月内未接受ICS治疗或全身使用激素;(4)接受肺功能检测;(5)接受FCER2 rs28364072基因检测。

1.1.2 排除标准 满足以下任意一条的哮喘患儿被排除在本研究之外:(1)有其他慢性疾病如先天性心脏病、肾病综合征或慢性肾小球肾炎等;(2)未按要求按时随访、肺功能缺失;(3)哮喘合并肺部感染或肺炎患儿。

1.2 病例来源

本研究经我院伦理委员会批准,选取在昆明市儿童医院2016年11月~2020年12月来我院门诊就诊的符合入组标准的哮喘患儿为研究对象。共纳入143例患儿,其中男86例,女57例,年龄6~12岁。

1.3 样本量估算

根据《医学统计学》^[11]对实验研究进行样本量估计,当 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$, $\pi_0 =$ 中国南方健康人群中 rs28364072 突变率, $\pi =$ 哮喘人群中 rs28364072 突变率时, $n = 63.7$,而本文共纳入143例,样本量符合要求。

1.4 治疗方法

根据《全球哮喘防治倡议GINA(2016年版)》^[12]和 Hanh 等^[13]的文献,结合临床医师诊断,对哮喘患儿病情严重程度分级,并根据指南^[10]推荐给予不同剂量的布地奈德吸入粉雾剂(Orion Corporation Orion Pharma, Espoo Plant, 规格:200 μ g/吸,批号:1703534、1716143),轻度患儿给予低剂量(200 μ g qd)、中度患儿给予中高剂量(≥ 400 μ g qd)。治疗观察期为3个月,期间可根据需要使用短效 β_2 受体激动药(SABA)。

1.5 临床指标

1.5.1 儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分 纳入患儿分别在用药前(现场询问)、用药后3个月(电话回访)进行C-ACT问卷评分。问卷总分27分,评分越高表示哮喘控制越好,评分标准: ≤ 19 分为未控制;20~22分为部分控制;23~27分为控制^[14]。

1.5.2 肺功能指标 纳入患儿分别在用药前、用药后3个月进行肺功能检查,指标包括FEV₁、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC。

1.5.3 其他指标 包括呼出气一氧化氮(FeNO)和嗜酸性粒细胞(EOS)。FeNO即呼出气流速为50 ml·s⁻¹时的一氧化氮浓度,反映哮喘患儿气道的II型炎症^[15],分别在用药前后检测并比较不同基因型患儿的FeNO水平变化。外周血EOS属多功能白细胞,可作为评估慢性气道炎症的指标^[16],分别在用药前后检测并比较不同基因型患儿EOS计数及百分比变化情况。

1.6 FCER2 基因 rs28364072 分型

用荧光染色原位杂交测序的方法测定白细胞中目标SNPs位点^[14]。采集血液样本后,向混匀的血液样本200 μ l中加入红细胞裂解液1000 μ l,混合均匀并静置5min至混合液澄清透明。将混合液以680 \times g离心5min,弃上清液,留下下层白色沉淀,用红细胞裂解液清洗2~3次,加入核酸纯化试剂20~50 μ l(核酸纯化试剂具体的量根据白细胞量的多少决定),混匀,静置30min。取1.8 μ l混悬液加入ADRB2 rs1042713测序反应试剂管中,封管标记,放入TL998A荧光检测仪(分子诊断仪)中相应位置。打开计算机中Microseq微测序检测平台程序,设置相应检测通道和检测基因类型,运行检测。

1.7 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。计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析对治疗前FCER2基因rs28364072 GG、GA、AA基因型患儿的体质指数(BMI)、C-ACT评分、肺功能指标、FeNO及EOS进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;治疗前后比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

143例哮喘患儿的FCER2基因rs28364072位点基因型分布为GG型12例(8.4%),AG型74例(51.7%),AA型57例(39.9%)。等位基因分布为G 98(34.3%),A 188(65.7%)。其Hardy-Weinberg

遗传平衡检验结果见表1 ($P>0.05$),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,表明本组样本人群具有较好的代表性。

2.2 不同基因型患儿治疗前各项指标比较

FCER2 基因 rs28364072 位点 3 种不同基因型的患儿在使用吸入用布地奈德治疗前,BMI、C-ACT 评分、FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC、FeNO 浓度、EOS 等

指标比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

表 1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果

分组	例数	基因型频率			等位基因频率	
		GG(P ²)	AG(2pq)	AA(q ²)	G(p)	A(q)
实际频数	143	12 (0.084)	74 (0.517)	57 (0.399)	98/286 (0.343)	188/286 (0.657)
理论频数	143	16.79 (0.117)	64.42 (0.450)	61.79 (0.432)		

表 2 FCER2(rs28364072) 不同基因型患儿治疗前的临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

基因型	例数	BMI (kg·m ⁻²)	C-ACT 评分(分)	PF(实测值/预测值,%)			FeNO(ppb)	EOS	
				FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC		计数(10 ⁹ ·L ⁻¹)	百分比(%)
GG	12	16.21±1.19	16.42±1.98	69.17±24.08	68.42±24.40	81.92±15.41	26.58±3.53	0.46±0.12	5.37±0.29
AG	74	16.99±1.30	15.96±2.28	73.80±22.07	70.01±22.80	84.54±13.32	23.45±2.40	0.36±0.03	4.71±0.40
AA	57	17.19±1.35	15.89±2.45	72.53±19.27	71.84±22.60	86.35±9.16	24.33±3.31	0.40±0.04	5.09±0.46

2.3 不同基因型患儿治疗前后 C-ACT 评分变化比较

治疗后,12 例 GG 基因型患儿和 74 例 AG 型患儿的 C-ACT 评分较治疗前有下降的趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),57 例 AA 型患儿治疗后 C-ACT 评分较治疗前升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 FCER2(rs28364072) 不同基因型患儿治疗前后的 C-ACT 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

基因型	例	治疗前	治疗后
GG	12	16.42±1.98	15.42±2.11
AG	74	15.96±2.28	15.50±2.93
AA	57	15.89±2.45	19.03±2.72 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 不同基因型患儿治疗前后肺功能指标变化比较

治疗后,AA 型患儿的 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 等指标均较治疗前升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$);而 AG 型和 GG 型患儿的上述指标治疗后较治疗前有升高趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

表 4 FCER2(rs28364072) 不同基因型患儿治疗前后的肺功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

基因型	例	时点	PF(实测值/预测值,%)		
			FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC
GG	12	治疗前	69.17±24.08	68.42±24.40	81.92±15.41
		治疗后	71.50±20.55	71.83±16.46	85.25±14.05
AG	74	治疗前	73.80±22.07	70.01±22.80	84.54±13.32
		治疗后	76.50±16.14	73.35±18.41	88.45±11.64
AA	57	治疗前	72.53±19.27	71.84±22.60	86.35±9.16
		治疗后	90.82±20.72 ^a	87.93±16.77 ^a	91.58±5.64 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 不同基因型患儿治疗前后 FeNO 指标变化比较

治疗后不同基因型患儿的 FeNO 浓度均较治疗前下降,AA 和 AG 型患儿差异有统计学意义 ($P<0.05$),而 GG 型患儿无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

表 5 FCER2(rs28364072) 不同基因型患儿治疗前后 FeNO 指标比较(ppb, $\bar{x}\pm s$)

基因型	例	治疗前	治疗后
GG	12	26.58±3.52	22.33±3.37
AG	74	23.45±2.40	18.35±1.71 ^a
AA	57	24.33±3.31	18.54±2.37 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 不同基因型患儿治疗前后 EOS 指标变化比较

治疗后,不同基因型患儿的 EOS 计数和百分比均较治疗前降低,但 EOS 计数仅 AG 型患儿差异有统计学意义 ($P<0.05$),AA 及 GG 型患儿差异无统计学意义 ($P>0.05$);EOS 百分率则 AA 型及 AG 型差异有统计学意义 ($P<0.05$),GG 型差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 6。

表 6 FCER2(rs28364072) 不同基因型患儿治疗前后 EOS 指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

基因型	例	时点	EOS 计数(10 ⁹ ·L ⁻¹)	EOS 百分比(%)
GG	12	治疗前	0.43±0.12	5.37±1.30
		治疗后	0.38±0.07	4.68±0.89
AG	74	治疗前	0.36±0.03	4.71±0.40
		治疗后	0.29±0.03 ^a	3.89±0.36 ^a
AA	57	治疗前	0.40±0.04	5.09±0.46
		治疗后	0.33±0.04	4.28±0.58 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

儿童哮喘常为特异性、IgE 介导的^[17],以慢性气

道炎症为特征^[18]。哮喘中 IgE 的关键调节因子是低亲和力 IgE 受体,也称为 CD23。CD23 是一种 C 型凝集素,在 B 细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、滤泡树突状细胞和血小板上表达^[19]。该受体的激活抑制 IgE 的产生,从而导致 IgE 调节的免疫反应的下调^[5]。CD23 受体由 IgE 受体 II (FCER2) 基因的 Fc 片段编码,FCER2 基因是一种低亲和力的受体,位于第 19 号染色体短臂 13.3 区域,编码 FCER II/CD23 (低亲和性免疫球蛋白 E 受体) 积分膜糖蛋白,有 11 个外显子^[20-22]。研究发现,FCER2 的变体可以修饰 IgE 的合成^[23],可见,FCER2 在哮喘中占有重要地位。

有文献报道,在哮喘患者中,FCER2 中的 rs28364072 多态性不仅与 IgE 升高、病情加重、每日吸入 ICS 需求增加和肺功能不良有关^[8,24,25],还与哮喘的严重程度和激素的应答有关^[7,8,26]。国内外均有研究表明,FCER2 基因 rs28364072 位点多态性与哮喘具有相关性,并且影响哮喘患儿 ICS 治疗效果^[5-7,13],并明确在哮喘治疗前应进行 FCER2 基因 rs28364072 位点的基因分型。本研究结果表明,不同基因型哮喘患儿在治疗前,各临床指标间差异均无统计学意义($P>0.05$),经过 3 个月的吸入用布地奈德治疗后,AA 型患儿 C-ACT 评分、FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 较治疗前升高($P<0.05$)。以上结果提示,在哮喘患儿中,FCER2 基因 rs28364072 位点多态性可能会导致对吸入用糖皮质激素的治疗反应下降。且成人患者的相关研究也得出同样的结论^[6]。值得注意的是,GG 和 AG 型患儿,治疗 3 个月后,C-ACT 评分较治疗前略有下降,原因不排除由于该评分设置的问题中,部分问题需要由患儿自己完成,出现波动属于正常现象,且 GG 型组样本数较少,所受影响可能更大,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。

FeNO 目前被认为是气道 II 型炎症的生物标志物^[13,27],能反映气道炎症水平,评估抗炎效果,预测病情恶化^[15]。有研究发现,FCER2 基因突变者,有更高的 FeNO 水平^[13]。本研究结果显示,经 3 个月的治疗后,AA 和 AG 型的 FeNO 水平较治疗前显著下降($P<0.05$),而 GG 型差异无统计学意义($P>0.05$)。EOS 参与哮喘的发生、发展^[16],是介导儿童哮喘的主要炎症细胞,可反映气道炎症情况^[28],也是哮喘恶化严重程度的标志物^[29]。有研究证实,嗜酸性粒细胞与 FeNO 水平密切相关^[13]:FeNO 水平较高的患儿,其嗜酸性粒细胞也高^[9,30]。本研究中,AA、AG、GG 型患儿 EOS 计数在治疗后均有降低,但

仅 AG 型患儿差异有统计学意义($P<0.05$);此外,AA、AG 型 EOS 百分比治疗前显著降低($P<0.05$);然而,GG 型患儿无论是 EOS 计数还是百分比,差异都无统计学意义($P>0.05$)。以上结果再次提示,FCER2 GG 型对吸入性布地奈德治疗反应不佳,哮喘患儿气道炎症未得到明显改善。

然而,本研究也存在一些局限:样本量有限,还需进一步扩大样本量对结果进行复制;此外,本研究只初步预测不同基因型可能对吸入用糖皮质激素敏感性不同,但如何根据基因型进行个体化治疗还有待研究。虽然哮喘的治疗效果并不十分理想,且目前国内外关于 FCER2 基因 rs28364072 位点多态性以及其与哮喘 ICS 治疗之间相关性的研究相对较少,但随着医学和科技的不断进步,相信在未来会有很大的研究进展,最终可以真正实现哮喘的个体化治疗,进而提高哮喘药物的疗效,达到对哮喘病情的良好控制,减轻社会及家庭的经济负担。

参 考 文 献

- 1 Li SX, Liu JL, Zhou JF, et al. Urinary metabolomic profiling reveals biological pathways and predictive signatures associated with childhood asthma [J]. J Asthma Allergy, 2020, 13:713-724
- 2 陈倩. 沙丁胺醇、异丙托溴铵联合硫酸镁治疗儿童支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(7):31-34
- 3 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
- 4 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717
- 5 Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, et al. FCER2 T2206C valiant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children [J]. Allergy, 2011, 66(12): 1546-1552
- 6 邱玉明, 李剑雄, 肖少娴, 等. 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
- 7 李剑雄, 邱玉明, 李慧, 等. 哮喘患者 FCER2 基因 T2206C 位点多态性与吸入糖皮质激素治疗反应的相关性[J]. 广东医学, 2017, 38(19): 2969-2971
- 8 Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(6):

- 1285-1291
- 9 Duong-Quy S, Le-Thi-Minh H, Nguyen-Thi-Bich H, et al. Correlations between exhaled nitric oxide, rs28364072 polymorphism of FCER2 gene, asthma control, and inhaled corticosteroid responsiveness in children with asthma [J]. *J Breath Res*, 2020, 15(1): 016012
- 10 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
- 11 颜虹, 徐勇勇. *医学统计学*[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 252-253
- 12 Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. (2016) [2016-11-23]. <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 13 Hanh NTB, Huong DTL, Vu TT, et al. Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children [J]. *J Asthma Allergy*, 2016, 9:163-170
- 14 任丹阳, 涂彩霞, 李惠英, 等. 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[J]. *中国药房*, 2019, 30(23): 3265-3270
- 15 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(06): 417-423
- 16 王建红. 支气管哮喘患者外周血嗜酸性粒细胞及血清总IgE的变化与肺功能的关系[J]. *医学信息*, 2021, 34(13): 104-106
- 17 Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, et al. Asthma phenotypes and IgE responses[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 304-319
- 18 Global Initiative For Asthma (GINA) for asthma management and prevention[EB/OL]. (2018) [2020-03-21]. <http://www.ginasthma.org/>. 2018
- 19 Kijimoto-Ochiai S. CD23 (the low-affinity IgE receptor) as a C-type lectin: a multidomain and multifunctional molecule [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(4): 648-664
- 20 Sharma N, Dixit P, Awasthi S, et al. Genetic variations of the FCER2 gene and asthma susceptibility in north Indian children: a case-control study [J]. *Biomarkers*, 2013, 18(8): 660-667
- 21 Karimi L, Vijverberg SJH, Farzan N, et al. FCER2 T2206C variant associated with FENO levels in asthmatic children using inhaled corticosteroids: the PACMAN study [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(11):1429-1436
- 22 Szalai R, Matyas P, Varszegi D, et al. Admixture of beneficial and unfavourable variants of GLCCII and FCER2 in Romn samples can implicate different clinical response to corticosteroids[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11): 7665-7669
- 23 Laitinen T, Ollikainen V, Lazaro C, et al. Association study of the chromosomal region containing the FCER2 gene suggests it has a regulatory role in atopic disorders[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(3 Pt 1):700-706
- 24 Koster ES, Maitland ZA, Tavendale R, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children[J]. *Allergy*, 2011, 66(12):1546-1552
- 25 Rogers AJ, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, et al. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(8): 1231-1242
- 26 Chan MA, Gigliotti NM, Aubin BG, et al. FCER2 (CD23) asthma-related single nucleotide polymorphisms yields increased IgE binding and Egr-1 expression in human B cells [J]. *Ain J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(2): 263-269
- 27 Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. (2020) [2020-3-21]. <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 28 吴琳琳, 黄晗, 叶乐平. 学龄期儿童哮喘检测呼出气一氧化氮、肺功能及外周血嗜酸性粒细胞的价值[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(10): 1501-1505
- 29 Esmaeilzadeh H, Nouri F, Nabavizadeh SH, et al. AUBIN B G, et al. Can eosinophilia and neutrophil-lymphocyte ratio predict hospitalization in asthma exacerbation? [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1): 16
- 30 陈希, 郭梓君, 郑佩燕, 等. 哮喘并过敏性鼻炎儿童血清总IgE、外周血嗜酸性粒细胞、过敏原致敏程度与呼出气一氧化氮间的关系[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(15): 2501-2505

(2021-12-15 收稿 2022-04-20 修回)