

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108054

论著·临床研究

ADRB2基因调控区多态性与儿童哮喘易感性的相关性研究

蔡明轩 魏兵 廖世峨 付金月 刘亚军 李令雪

(中国人民解放军北部战区总医院, 辽宁沈阳 110016)

[摘要] **目的** 研究 β_2 肾上腺素受体(β_2 -adrenergic receptor, *ADRB2*)基因调控区rs11168070、rs17108803、rs2053044、rs12654778、rs11959427和rs2895795位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)/单倍型与儿童哮喘的关系,从而进一步探索儿童哮喘的发病机制。**方法** 前瞻性选取2016年10月至2020年10月就诊的哮喘儿童143例(哮喘组),其中轻度61例(轻度组),中重度82例(中重度组);137例健康儿童作为对照组。采集两组儿童外周静脉血,应用SNaPshot SNP技术检测所有儿童*ADRB2*基因调控区rs11168070、rs17108803、rs2053044、rs12654778、rs11959427和rs2895795位点SNP并分析单倍型,比较哮喘组和对照组儿童*ADRB2*基因调控区6个位点SNP/单倍型与哮喘易感及病情程度的关系。**结果** 哮喘组和对照组儿童*ADRB2*基因调控区6个位点存在多态性,其中rs2895795(-1429T/A)、rs2053044(-1023G/A)和rs12654778(-654G/A)位点基因型及等位基因频率分布差异有统计学意义($P<0.05$)。*ADRB2*基因调控区6个位点SNP存在连锁不平衡,构成的单倍型TATGCT、TATGGC和AGTGCT与儿童哮喘易感相关,其中TATGCT和TATGGC是儿童哮喘的危险因素(分别 $OR=1.792$ 、 1.946 , $P<0.05$),而AGTGCT是保护性因素($OR=0.523$, $P<0.05$)。**结论** *ADRB2*基因调控区SNP/单倍型与儿童哮喘易感性相关,其构成的单倍型TATGCT和TATGGC是儿童哮喘的危险因素,AGTGCT是保护性因素。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(11): 1132-1140]

[关键词] 哮喘; *ADRB2*基因; 易感性; 单核苷酸多态性; 单倍型; 儿童

Association between *ADRB2* regulatory region polymorphisms and susceptibility to childhood asthma

CAI Ming-Xuan, WEI Bing, LIAO Shi-E, FU Jin-Yue, LIU Ya-Jun, LI Ling-Xue. General Hospital of the Northern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Shenyang 110016, China (Wei B, Email: weib71@sina.com)

Abstract: Objective To study the association of β_2 -adrenergic receptor (*ADRB2*) regulatory region single nucleotides polymorphism (SNP)/haplotypes at rs11168070, rs17108803, rs2053044, rs12654778, rs11959427, and rs2895795 loci with childhood asthma. **Methods** A total of 143 children with asthma who attended the hospital from October 2016 to October 2020 were enrolled as the asthma group, among whom 61 children had mild symptoms (mild group) and 82 children had moderate-to-severe symptoms (moderate-to-severe group). A total of 137 healthy children were enrolled as the control group. Peripheral venous blood samples were collected from the two groups. The SNaPshot SNP technique was used to analyze the SNP and haplotypes of the *ADRB2* regulatory region at rs11168070, rs17108803, rs2053044, rs12654778, rs11959427, and rs2895795 loci in all children. The asthma group and the control group were compared in terms of the association of *ADRB2* regulatory region SNP and haplotypes at the above six loci with susceptibility to asthma and severity of asthma. **Results** Polymorphisms were observed in the *ADRB2* regulation region at the above six loci in both the asthma group and the control group, with significant differences between the two groups in the distribution of genotype and allele frequencies at rs2895795 (-1429T/A), rs2053044(-1023G/A), and rs12654778 (-654G/A) loci ($P<0.05$). Linkage disequilibrium of SNP was observed at the six loci of the *ADRB2* regulatory region.

[收稿日期] 2021-08-12; [接受日期] 2021-09-01

[基金项目] 沈阳市科学技术计划(20-205-4-062); 辽宁省自然科学基金指导计划(20180550936)。

[作者简介] 蔡明轩,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 魏兵,女,主任医师。Email: weib71@sina.com。

The haplotypes of TATGCT, TATGGC, and AGTGCT were associated with susceptibility to childhood asthma, among which TATGCT and TATGGC were risk factors for childhood asthma ($OR=1.792$ and 1.946 respectively, $P<0.05$), while AGTGCT was a protective factor ($OR=0.523$, $P<0.05$). **Conclusions** SNP/haplotype of the *ADRB2* regulatory region is associated with the susceptibility to childhood asthma. The haplotypes of TATGCT and TATGGC formed by such SNP/haplotype are risk factors for childhood asthma, while AGTGCT is a protective factor.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(11): 1132-1140]

Key words: Asthma; *ADRB2* gene; Susceptibility; Single nucleotide polymorphism; Haplotype; Child

支气管哮喘（简称哮喘）是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病，也是儿童时期最常见的慢性气道疾病之一^[1]。哮喘的患病率呈逐年上升趋势，我国儿童哮喘发病率从1990年的0.91%至2010年的3.02%^[2-3]，近二十年间“翻了两番”。2013年，一项国际研究发现6~7岁和13~14岁儿童哮喘的患病率已分别达到11.7%和14.1%^[4]。哮喘已经成为全球范围内严重的公共卫生问题之一，然而哮喘的发病机制尚未明确，目前认为哮喘是由基因与环境因素之间复杂的相互作用导致的多基因遗传性疾病。越来越多的研究集中于哮喘的分子生物学和遗传学上，预知基因单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）/单倍型与儿童哮喘易感性相关的研究成为热点领域。

染色体5q31-q33是与哮喘有关的主要基因座之一， β_2 肾上腺素受体（ β_2 -adrenergic receptor, *ADRB2*）基因是一个由1 239个核苷酸组成的无内含子区，其位于5q31-q32的哮喘易感片段内^[5]。该基因大部分功能性启动子位于ATG起始密码子上游549 bp片段内，该片段呈现多种遗传多态性^[6]。目前，对*ADRB2*基因SNP与哮喘的相关性研究多是位于编码区多态性位点的研究，对*ADRB2*基因调控区SNP研究较少。单个多态性位点作为疾病遗传学指标有一定的局限性，单倍型的分析比单个多态性位点更适合哮喘表型的相关研究，国内外有关*ADRB2*调控区单倍型与儿童哮喘表型的研究未见报道。我们拟研究中国东北地区汉族儿童*ADRB2*基因调控区rs11168070（-468C/G）、rs17108803（-839T/G）、rs2053044（-1023G/A）、rs12654778（-654G/A）、rs11959427（-367T/C）、rs2895795（-1429T/A）位点SNP/单倍型与儿童哮喘易感的关系，从而进一步探索儿童哮喘的发病机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性研究，选取2016年10月至2020年10月就诊于本院的哮喘急性发作期患儿152例，去除信息填写不详者9例，共纳入143例为哮喘组，均符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》的诊断标准^[1]。入组年龄5~12岁，平均年龄（ 7.1 ± 1.4 ）岁；女52例，男91例。根据哮喘急性发作严重程度分为轻度组61例，中重度组82例。对照组儿童选取同期于我院儿童保健诊室体检的健康儿童137例，年龄5~12岁，平均年龄（ 7.2 ± 1.6 ）岁；女54例，男83例。所有入组儿童均为东北地区汉族儿童，三代内无血缘关系，入组前4周无呼吸道感染史。哮喘组和对照组儿童年龄（ $t=0.781$, $P=0.435$ ）和性别（ $\chi^2=0.277$, $P=0.599$ ）差异均无统计学意义。本研究经本院伦理委员会批准[伦审Y（2020）054号]，所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 引物设计及合成

应用在线Primer3软件设计引物，延伸引物用于单碱基延伸，引物信息见表1。

1.3 DNA提取

收集两组受检儿童静脉血2 mL于EDTA抗凝管，存于-80℃冰箱待检。DNA提取采用TIANGEN公司血液/细胞/组织基因组DNA提取试剂盒（离心柱型）。

1.4 目的基因SNP分型

采用SNaPshot SNP技术，对*ADRB2*基因调控区6个位点进行等位基因的检测，行三重PCR扩增，取0.5 μ L纯化后的延伸产物，与0.5 μ L片段化分析标准品及9 μ L高度去离子甲酰胺混匀，于95℃变性5 min后放置于ABI3730XL测序仪上进行测序，*ADRB2*基因调控区6个位点电泳峰型见图1~6，箭头所指即为基因型所在位置，单个箭头为纯合型，两个箭头为杂合型。

表 1 引物信息

引物名称	序列 5'-3'	延伸引物	产物长度 (bp)
rs17108803	F-CATCCGTGTCTGTGTCGCTCTG R-CAAAGTCACCCCTGTCCAACACA	CAAGCCAGCGTGTGTTTACTT	138
rs2053044	F-GCATACCCCGCTCCAGATAAA R-GGCAAGAGCACAGGAGGTGACT	GCGAGTGTGCTGAGGAAATC	141
rs11168070	F-GCCACAGAAGACCCAAAAGCTC R-ACCACTGCTTCCCGGCTACC	CCCGGGTTGGCTGGTAAG	97
rs12654778	F-GTTTGTCTTCTGGCCGCTTTCT R-CCCCACATTGGAAGGAAACG	TGTGGGACCGTCTGTACGA	220
rs11959427	F-CCTCCAGCTTTAGCCCTCTGG R-GTACGGGAACCTTCGGCCAAT	GGAGCCGGGAGGAAGAGGAC	189
rs2895795	F-GCCAGGATCTTTGCTTTCTATAGCTT R-AATCCTTTCATCTGCTGGATAGTTTGT	GTATACCAAGTCTCATAATTCTTACAGAATTG	170

注：F 为上游引物；R 为下游引物。

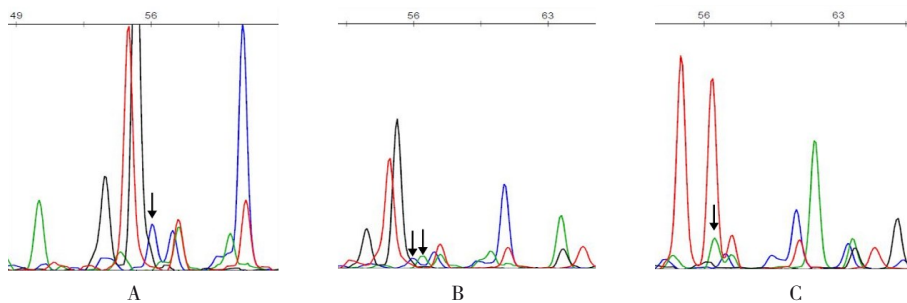


图 1 rs2053044 位点电泳峰型图 A 为 GG 基因型；B 为 GA 基因型；C 为 AA 基因型。

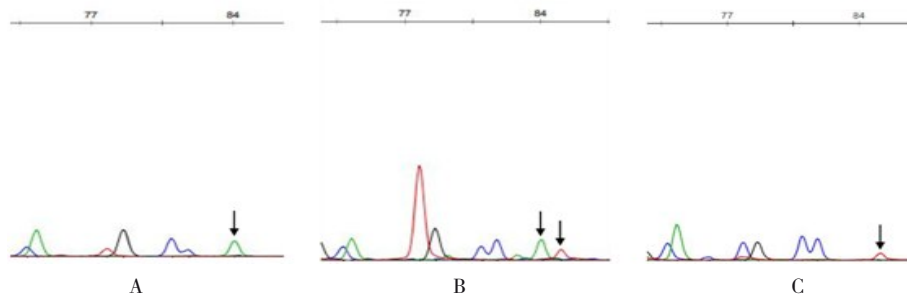


图 2 rs2895795 位点电泳峰型图 A 为 AA 基因型；B 为 TA 基因型；C 为 TT 基因型。

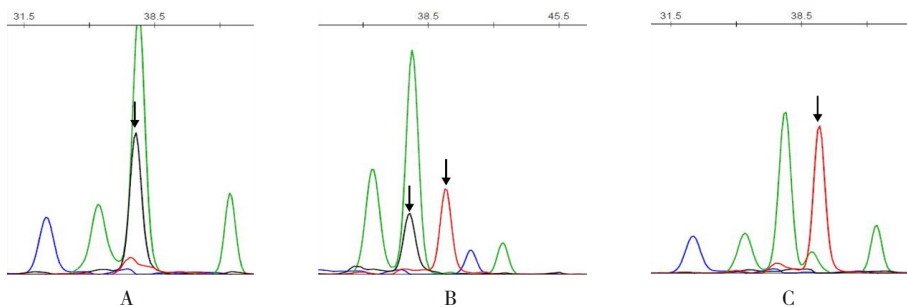


图 3 rs12654778 位点电泳峰型图 A 为 GG 基因型；B 为 GA 基因型；C 为 AA 基因型。

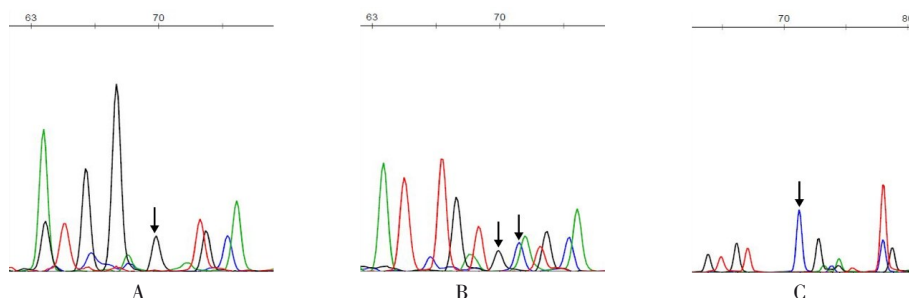


图 4 rs11168070 位点电泳峰型图 A 为 CC 基因型；B 为 CG 基因型；C 为 GG 基因型。

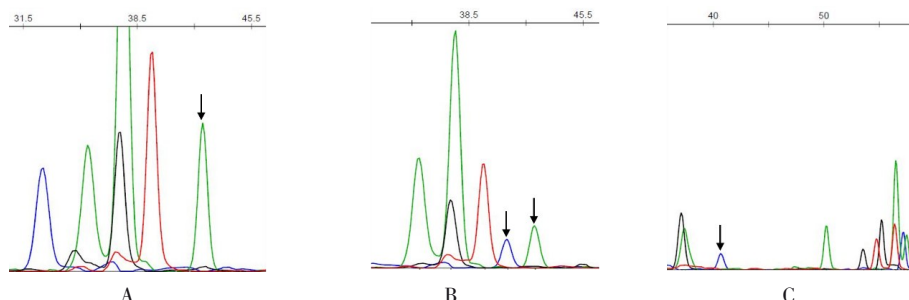


图 5 rs11959427 位点电泳峰型图 A 为 TT 基因型；B 为 TC 基因型；C 为 CC 基因型。

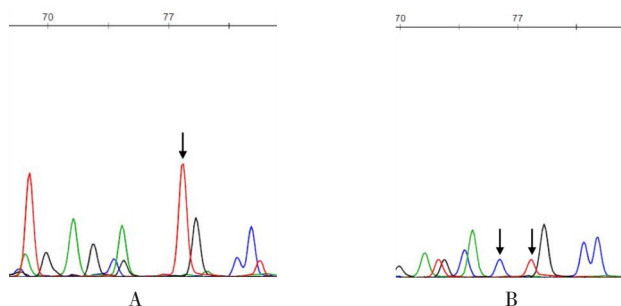


图 6 rs17108803 位点电泳峰型图 A 为 TT 基因型；B 为 GT 基因型。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 率的比较采用卡方检验; 应用二元 logistic 回归分析 *ADRB2* 基因 6 个位点 SNP/单倍型与哮喘相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。连锁不平衡及单倍型分析采用 Haploview 软件。运用 Hardy-Weinberg 平衡检验以验证入组样本的群体代表性, $P > 0.05$ 为群体代表性好。

2 结果

2.1 两组群体代表性

应用 Hardy-Weinberg 平衡检验检测两组 rs11168070、rs17108803、rs2053044、rs12654778、rs11959427、rs2895795 位点的基因型频率, 哮喘组 P 值分别为 1.000、1.000、0.448、0.448、1.000、0.377, 对照组 P 值分别为 1.000、0.192、0.826、1.000、1.000、1.000, 两组研究样本符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 提示群体代表性好。

2.2 *ADRB2* 基因 6 个位点基因型及等位基因在哮喘组和对照组中的分布

rs2895795、rs2053044 和 rs12654778 位点基因型及等位基因频率在两组儿童中的分布差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), rs11168070、rs17108803 和 rs11959427 位点基因型及等位基因频率在两组儿童中差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。进一步经二元 logistic 回归分析显示, rs2895795、rs2053044 和 rs12654778 位点中携带 A 等位基因者患哮喘的风险 *OR* 分别为 0.443 (95%CI: 0.259~0.756)、2.124 (95%CI: 1.232~3.661) 和 2.087 (95%CI: 1.260~3.457) (表 2)。

表 2 ADRB2 基因调控区 6 个位点基因型及等位基因在两组中的分布及 logistic 回归分析 [n (%)]

基因型及等位基因	对照组 (n=137)	哮喘组 (n=143)	χ^2	P_1	OR(95%CI)	P_2
rs2895795						
TT	55(40.1)	89(62.2)			1	
TA	64(46.7)	51(35.7)	20.092	<0.001	0.492(0.299~0.811)	0.005
AA	18(13.1)	3(2.1)			0.103(0.029~0.366)	<0.001
T*	174(63.5)	228(79.7)			1	
A*	100(36.5)	58(20.3)	9.085	0.003	0.443(0.259~0.756)	0.003
rs2053044						
GG	89(65.0)	57(39.9)			1	
GA	42(30.7)	74(51.7)	17.721	<0.001	2.751(1.662~4.554)	<0.001
AA	6(4.4)	12(8.4)			3.123(1.109~8.790)	0.031
G*	220(80.3)	188(65.7)			1	
A*	54(19.7)	98(34.3)	7.498	0.006	2.124(1.232~3.661)	0.006
rs17108803						
TT	131(95.6)	135(94.4)			1	
TG	6(4.4)	8(5.6)	0.217	0.641	1.294(0.437~3.831)	0.641
GG	0(0)	0(0)				
T*	268(97.8)	278(97.2)			1	
G*	6(2.2)	8(2.8)	0.106	0.745	1.285(0.282~5.851)	0.745
rs12654778						
GG	76(55.5)	45(31.5)			1	
GA	50(36.5)	74(51.7)	17.295	<0.001	2.500(1.494~4.181)	<0.001
AA	11(8.0)	24(16.8)			3.685(1.650~8.227)	0.001
G*	202(73.7)	164(57.3)			1	
A*	72(26.3)	122(42.7)	8.291	0.004	2.087(1.260~3.457)	0.004
rs11168070						
CC	112(81.8)	107(74.8)			1	
GC	24(17.5)	34(23.8)	2.044	0.360	1.483(0.825~3.664)	0.188
GG	1(0.7)	2(1.4)			2.093(0.187~23.426)	0.549
C*	248(90.5)	248(86.7)			1	
G*	26(9.5)	38(13.3)	0.997	0.318	1.462(0.692~3.088)	0.318
rs11959427						
TT	111(81.0)	110(76.9)			1	
TC	26(19.0)	32(22.4)	1.497	0.473	1.242(0.695~2.220)	0.473
CC	0(0)	1(0.7)				
T*	248(90.5)	252(88.1)			1	
C*	26(9.5)	34(11.9)	0.421	0.516	1.287(0.600~2.761)	0.516

注: P_1 为 χ^2 检验的P值, P_2 为logistic回归分析的P值。*等位基因哮喘组 n=286, 对照组 n=274。

2.3 ADRB2 基因调控区 6 个位点基因型与儿童哮喘严重程度的关系

6 个位点基因型在哮喘轻度组和中重度组分布的分析显示, rs2895795 和 rs11168070 位点基因型

在病情严重程度组间差异有统计学意义 ($P<0.05$); rs2053044、rs12654778、rs17108803 和 rs11959427 位点基因型在轻度组和中重度组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 *ADRB2* 基因调控区 6 个位点基因型与儿童哮喘严重程度的关系 [n (%)]

基因型	轻度组 (n=61)	中重度组 (n=82)	χ^2	P
rs2895795				
TT	26(43)	63(77)	17.419	<0.001
TA	33(54)	18(22)		
AA	2(3)	1(1)		
rs2053044				
GG	30(49)	27(33)	4.550	0.103
GA	28(46)	46(56)		
AA	3(5)	9(11)		
rs17108803				
TT	58(95)	77(94)	0.092	0.761
TG	3(5)	5(6)		
GG	0(0)	0(0)		
rs12654778				
GG	18(30)	27(33)	0.718	0.698
GA	34(56)	40(49)		
AA	9(15)	15(18)		
rs11168070				
CC	53(87)	54(66)	8.641	0.013
CG	8(13)	26(32)		
GG	0(0)	2(2)		
rs11959427				
TT	49(80)	61(74)	1.252	0.535
TC	12(20)	20(24)		
CC	0(0)	1(1)		

2.4 *ADRB2* 基因调控区 rs2895795、rs2053044、rs17108803、rs12654778、rs11168070、rs11959427 组成的单倍型分布与儿童哮喘的关系

经 Haploview 软件分析发现，哮喘组和对照组儿童 *ADRB2* 基因调控区 6 个位点间均存在连锁不平衡，连锁强度见图 7，共构成 5 种单倍型（表 4），哮喘组中频率最高的是 TGTACT（42.7%）。单倍型 TATGCT、TATGGC 和 AGTGCT 的频率在哮喘组和对照组分布差异有统计学意义（分别 $\chi^2=6.554$ 、5.403、11.297，均 $P<0.05$ ）；通过二元 logistic 回归分析结果显示，其中单倍型 TATGCT 和 TATGGC 患哮喘的风险 OR 分别为 1.792（95%CI: 1.142~2.812， $P<0.05$ ）和 1.946（95%CI: 1.102~3.438， $P<0.05$ ）；单倍型 AGTGCT 患哮喘的风险 OR 为 0.523（95%CI: 0.357~0.765， $P<0.05$ ）。

2.5 *ADRB2* 基因调控区 6 个位点单倍型在哮喘严重程度组中的分布

单倍型 TATGCT 和 AGTGCT 频率在轻度组和中

重度组间分布差异有统计学意义（分别 $\chi^2=6.075$ 、4.858，均 $P<0.05$ ），其中单倍型 TATGCT 在中重度组分布频率较轻度组高，为轻度组的 1.885 倍，差异有统计学意义（ $\chi^2=6.075$ ， $P<0.05$ ）；单倍型 AGTGCT 在轻度组分布频率较中重度组高，为中重度组的 1.671 倍，差异有统计学意义（ $\chi^2=4.858$ ， $P<0.05$ ）；单倍型 TATGGC、AGGGCT 和 TGTACT 分布频率在两组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 5。

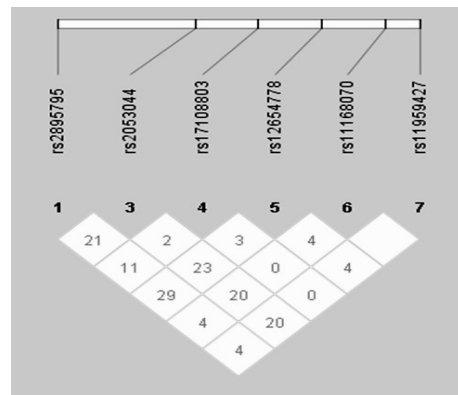


图 7 连锁不平衡强度图 白色小方框中数值为连锁不平衡系数 (D') 的百分数，数值越大表示连锁性越强，没有数值表示 $D'=1$ ，代表完全连锁不平衡。数字 1、3、4、5、6、7 代表位点在基因片段上所在位置顺序。

表 4 *ADRB2* 基因调控区 6 个位点单倍型与哮喘的 logistic 回归分析 [n (%)]

单倍型	对照组 (n=274)	哮喘组 (n=286)	OR(95%CI)	P
AGGGCT	11(4.0)	6(2.1)	0.512(0.187~1.405)	0.194
AGTGCT	91(33.2)	59(20.6)	0.523(0.357~0.765)	0.001
TATGCT	36(13.1)	61(21.3)	1.792(1.142~2.812)	0.011
TATGGC	20(7.3)	38(13.3)	1.946(1.102~3.438)	0.022
TGTACT	116(42.3)	122(42.7)	1.013(0.725~1.417)	0.939

注：单倍体的构成顺序为 rs2895795，rs2053044，rs17108803，rs12654778，rs11168070，rs11959427。

表 5 *ADRB2* 基因调控区 6 个位点单倍型在哮喘不同严重程度中的分布 [n (%)]

单倍型	轻度组 (n=122)	中重度组 (n=164)	χ^2	P
TATGCT	17(13.9)	43(26.2)	6.075	0.014
TATGGC	19(15.6)	18(11.0)	1.424	0.233
AGGGCT	1(0.8)	7(4.3)	2.996	0.083
AGTGCT	31(25.4)	25(15.2)	4.858	0.028
TGTACT	54(44.3)	71(43.3)	0.072	0.788

3 讨论

哮喘是一种病因复杂具有异质性的慢性呼吸系统疾病，其发病机制被认为是全球性医学领域的难点问题。伴随研究的逐渐深入，大多数学者认为哮喘是由遗传因素和环境因素长期相互作用所致，其中遗传因素约占48%~79%^[7-8]。Khan等^[9]针对双胞胎和有兄弟姐妹的家庭进行研究，结果显示哮喘的遗传方式不遵循孟德尔遗传学定律，表现为家庭聚集的趋势。*ADRB2*在肺组织、支气管平滑肌细胞和支气管上皮细胞中高度表达并调节肺功能，*ADRB2*基因SNP/单倍型可以改变*ADRB2*的功能^[10-13]。*ADRB2*基因5'调控区内含开放性阅读框架，编码*ADRB2*基因上游启动子区的一个多肽，已证明该区域有个常见的SNP，即-47位点上的C突变为T，导致编码的第19位精氨酸变为半胱氨酸^[14]。

本研究分析*ADRB2*基因调控区6个位点SNP与儿童哮喘易感性的关系，rs2895795位点检测出TT、TA和AA 3种基因型，与Cai等^[15]研究新疆哈萨克族和维吾尔族人群*ADRB2*调控区基因多态性结果一致，其中AA基因型在哮喘组中明显低于对照组，提示rs2895795位点SNP与儿童哮喘易感相关，次等位基因A降低儿童患哮喘的风险，是儿童哮喘易感的保护性因素，我们推测可能由于次等位基因A参与了正向调节*ADRB2*基因启动子活性，使*ADRB2*活性及表达增加。本研究rs2053044位点检测出G和A两种等位基因，次等位基因频率(minor allele frequency, MAF)在哮喘组和对照组儿童中有明显差异，携带次等位基因A且为AA基因型时儿童患哮喘的风险增高，提示次等位基因A与儿童哮喘易感相关，是儿童哮喘的危险因素，与Skouen等^[16]的研究结果相似，但de Souza Tesch等^[17]对巴西人群*ADRB2*基因rs2053044位点SNP分析时未发现该位点SNP改变*ADRB2*基因的表达，考虑结论差异可能与地域因素有关。本研究中rs17108803位点只检测出TT和GT两种基因型，未检测到GG基因型，TT和TG基因型频率在哮喘组和对照组分布无差异，提示该位点SNP与儿童哮喘易感不相关。rs12654778位于*ADRB2*基因上游654 bp处，存在GG、GA和AA 3种基因型，MAF分布在哮喘组和对照组儿童中有显著差异，与Li等^[18]研究结论相似，本研究提示rs12654778位点SNP与儿童哮喘易感相关，携带次等位基因A且为

AA基因型时儿童患哮喘的风险增高。rs11168070位点有CC、CG、GG 3种基因型，分析得出该位点SNP与儿童哮喘易感不相关，Sio等^[19]研究316名亚洲人群中发现rs11168070位点G等位基因增强了*ADRB2*的表达，这与研究结果不一致，考虑可能与种族差异和样本量大小有关。本研究rs11959427位点共检测出TT、CT和CC 3种基因型，未发现该位点SNP与儿童哮喘易感相关。

本研究显示rs2895795和rs11168070位点SNP在轻度组和中重度组有明显差异，表明上述2个位点与哮喘病情严重程度相关。这与Ramphul等^[20]关于毛里求斯、印度和中国3个不同地域的385名哮喘儿童*ADRB2*基因调控区SNP影响*ADRB2*启动子的活性导致该基因差异性表达的研究结果相似。但不同的是，陈慧芬等^[21]研究未发现*ADRB2*基因多态性位点与哮喘病情严重程度有关。一项基于欧洲人群的多中心纵向队列研究通过随访604名哮喘患儿10年发现*ADRB2*基因SNP与哮喘病情严重程度有关^[22]。本研究中rs11168070位点SNP与儿童哮喘易感不相关，进一步分析时发现该位点SNP与儿童哮喘病情程度相关，考虑该位点可能参与了某种未知的机制，从而改变了*ADRB2*基因的表达。本研究并未发现rs11959427、rs17108803、rs12654778和rs2053044位点SNP与哮喘病情程度有关。

连锁不平衡又称为等位基因关联，是指同一条染色体上的两个等位基因非随机相关。目前对单倍型的研究较少，中国人群和其他种族人群之间与哮喘易感性有关的单倍型频率存在差异^[23-24]。一项针对墨西哥人群中421名哮喘儿童和430名健康儿童的病例对照研究发现*ADRB2*基因AGGACC、AGGAAG、TGAGAG、AGGAAC和AAGGAG单倍型与儿童时期哮喘易感性有关^[25]。Liu等^[26]基于中国汉族人群*ADRB2*基因研究得出单倍型CCGGC促进了哮喘发生的结论。Akparova等^[27]在哈萨克族人群中分析*ADRB2*基因16和27多态性位点组成的单倍型时发现Arg16Gly/Gln27Gln和Arg16Gly/Gln27Glu单倍型在哈萨克族哮喘患者中更为常见。Chung等^[28]针对2 979例白种人的病例对照研究显示*ADRB2*基因上11个位点中有3个多态性位点存在连锁不平衡，构成的单倍型ATA和AGG与哮喘易感性有关。Tian等^[29]对298例哮喘儿童和304例健康儿童研究发现*ADRB2*基因47和79位点SNP构成的单倍型可能增加儿童哮喘的易感性。Shah

等^[30]研究112例南印度人群 *ADRB2* 基因 SNP 与哮喘的发生时发现 GGCG 单倍型致哮喘的发生增加了 3.1 倍, GGCG 单倍型与哮喘风险增加有关。本研究对 *ADRB2* 基因调控区 6 个多态性位点构成的单倍型进行分析, 发现单倍型 TATGCT、TATGGC 和 AGTGCT 与儿童哮喘易感相关, 其中单倍型 TATGCT 是儿童哮喘的危险因素, 且 TATGCT 者患中重度哮喘较多, 单倍型 AGTGCT 是儿童哮喘的保护因素, 进一步分析病情程度时发现携带 AGTGCT 单倍型者患哮喘的程度较轻, 表明 TATGCT 和 AGTGCT 与哮喘严重程度相关。

ADRB2 基因多态性广泛存在于不同地域、不同种族人群中, 其变异的复杂性和潜在性可能决定着哮喘的大量或部分表型, 本研究发现 *ADRB2* 基因调控区 SNP/单倍型与中国东北地区儿童哮喘易感性相关, 其构成的单倍型 TATGCT 和 TATGGC 是儿童哮喘的危险因素, 为探讨中国哮喘遗传机制提供了循证医学依据。但本研究样本量相对较小, 需加大样本量做进一步研究。此外, 本研究仅检测了 *ADRB2* 基因调控区的 6 个多态性位点, 并未对其他位置多态性位点进行分析和完整单倍型的研究, 其他位置可能存在某些具有功能性的多态性位点, 多基因联合研究对哮喘遗传机制的揭示有重要的意义, 或许可成为以后的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] 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. PMID: 26957061. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [2] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127. PMID: 14759318. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2003.02.014.
- [3] 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. PMID: 24406223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
- [4] Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (Isaac) phase three: a global synthesis[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2013, 41(2): 73-85. PMID: 22771150. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
- [5] Kersten ET, Koppelman GH. Pharmacogenetics of asthma: toward precision medicine[J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(1): 12-20. PMID: 27764000. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000335.
- [6] Green SA, Turki J, Bejarano P, et al. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995, 13(1): 25-33. PMID: 7598936. DOI: 10.1165/ajrcmb.13.1.7598936.
- [7] Su MW, Tung KY, Liang PH, et al. Gene-gene and gene-environmental interactions of childhood asthma: a multifactor dimension reduction approach[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30694. PMID: 22355322. PMCID: PMC3280263. DOI: 10.1371/journal.pone.0030694.
- [8] Yu X, Wang LW, He Q, et al. Correlation study on β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms and asthma susceptibility: evidence based on 57 case-control studies[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3908-3925. PMID: 31115019. DOI: 10.26355/eurrev_201905_17820.
- [9] Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, et al. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data[J]. Allergy, 2018, 73(1): 17-28. PMID: 28618023. DOI: 10.1111/all.13228.
- [10] Senn S. Childhood asthma exacerbations and *ADRB2* polymorphism: caution is needed[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(5): 1954-1955. PMID: 29523418. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.023.
- [11] Alghobashy AA, Elsharawy SA, Alkholy UM, et al. β_2 adrenergic receptor gene polymorphism effect on childhood asthma severity and response to treatment[J]. Pediatr Res, 2018, 83(3): 597-605. PMID: 29658513. DOI: 10.1038/pr.2017.304.
- [12] Sahi PK, Shastri S, Lodha R, et al. *ADRB2* polymorphism and salbutamol responsiveness in northern Indian children with mild to moderate exacerbation of asthma[J]. Indian Pediatr, 2016, 53(3): 211-215. PMID: 27029682. DOI: 10.1007/s13312-016-0822-3.
- [13] Salas-Martínez MG, Saldaña-Alvarez Y, Cordova EJ, et al. Genetic variability of five *ADRB2* polymorphisms among Mexican Amerindian ethnicities and the mestizo population[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225030. PMID: 31790415. PMCID: PMC6886845. DOI: 10.1371/journal.pone.0225030.
- [14] Herrera-Luis E, Hernandez-Pacheco N, Vijverberg SJ, et al. Role of genomics in asthma exacerbations[J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(1): 101-112. PMID: 30334825. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000533.
- [15] Cai WJ, Yin L, Cheng J, et al. Relationship between the single nucleotide polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor 5'-regulatory region and essential hypertension in Chinese Kazakh ethnic minority group[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7): 8358-8366. PMID: 26339405. PMCID: PMC4555733.
- [16] Skouen JS, Smith AJ, Warrington NM, et al. Genetic variation in the beta-2 adrenergic receptor is associated with chronic musculoskeletal complaints in adolescents[J]. Eur J Pain, 2012, 16(9): 1232-1242. PMID: 22416031. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00131.x.
- [17] de Souza Tesch R, Ladeira Bonato L, Quinelato V, et al. Evaluation of genetic risk related to catechol-O-methyltransferase (COMT) and β_2 -adrenergic receptor (*ADRB2*) activity in different diagnostic subgroups of

- temporomandibular disorder in Brazilian patients[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 49(2): 237-243. PMID: 31285095. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.06.027.
- [18] Li JX, Fu WP, Zhang J, et al. A functional SNP upstream of the *ADRB2* gene is associated with COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 917-925. PMID: 29588580. PMCID: PMC5859892. DOI: 10.2147/COPD.S151153.
- [19] Sio YY, Matta SA, Ng YT, et al. Epistasis between phenylethanolamine N-methyltransferase and β 2-adrenergic receptor influences extracellular epinephrine level and associates with the susceptibility to allergic asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(3): 352-363. PMID: 31855300. DOI: 10.1111/cea.13552.
- [20] Ramphul K, Lv J, Hua L, et al. Single nucleotide polymorphisms predisposing to asthma in children of Mauritian Indian and Chinese Han ethnicity[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(5): 394-397. PMID: 24838642. PMCID: PMC4075307. DOI: 10.1590/1414-431x20143751.
- [21] 陈慧芬, 邱玉英. *ADRB2* 基因多态性/单倍型与中国南方汉族人群支气管哮喘相关表型的关系[J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(7): 485-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2015.07.002.
- [22] Rebordosa C, Kogevinas M, Guerra S, et al. *ADRB2* Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(5): 1029-1035. PMID: 21436355. DOI: 10.1183/09031936.00146310.
- [23] Leung TF, Ko FWS, Sy HY, et al. Differences in asthma genetics between Chinese and other populations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1): 42-48. PMID: 24188974. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.018.
- [24] Scaparrotta A, Franzago M, Marcovecchio ML, et al. Role of *THRB*, *ARG1*, and *ADRB2* genetic variants on bronchodilators response in asthmatic children[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, 32(3): 164-173. PMID: 30855197. DOI: 10.1089/jamp.2018.1493.
- [25] Martínez-Aguilar NE, Del Río-Navarro BE, Navarro-Olivos E, et al. *SPINK5* and *ADRB2* haplotypes are risk factors for asthma in Mexican pediatric patients[J]. *J Asthma*, 2015, 52(3): 232-239. PMID: 25233048. DOI: 10.3109/02770903.2014.966913.
- [26] Liu ZQ, Jiao Y, Liu CJ, et al. Association between polymorphisms and haplotypes of the beta-2 adrenergic receptor gene and asthma in a Chinese Han population[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3812-3817. PMID: 25419437. PMCID: PMC4238519.
- [27] Akparova A, Aripova A, Abishev M, et al. An investigation of the association between *ADRB2* gene polymorphisms and asthma in Kazakh population[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(6): 514-520. PMID: 32034992. DOI: 10.1111/crj.13160.
- [28] Chung LP, Baltic S, Ferreira M, et al. Beta2 adrenergic receptor (*ADRB2*) haplotype pair (2/4) is associated with severe asthma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93695. PMID: 24691493. PMCID: PMC3972120. DOI: 10.1371/journal.pone.0093695.
- [29] Tian M, Liang H, Qin QZ, et al. *ADRB2* polymorphisms in allergic asthma in Han Chinese children[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(4): 367-372. PMID: 26633084. DOI: 10.1002/alr.21673.
- [30] Shah NJ, Vinod Kumar S, Gurusamy U, et al. Effect of *ADRB2* (adrenergic receptor β 2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma[J]. *J Asthma*, 2015, 52(8): 755-762. PMID: 25985706. DOI: 10.3109/02770903.2015.1012589.

(本文编辑: 王颖)