[5] 李苏伟. 先天性心脏病并发肺炎患儿死亡病例临床分析[J]. 哈尔滨医药, 2011, 31(4): 263.
[6] 何周梅, 廖伟, 常琴, 等. 儿童先天性心脏病合并下呼吸道感染痰培养及药敏结果分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(22): 2800-2803.
[7] 彭静, 张勇, 龙元, 等. 左向右分流型先天性心脏病合并下呼吸道感染患儿痰培养病原菌特点及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(2): 46-49.
[8] 董燕, 李艳, 乔俊英, 等. 儿童先天性心脏病并肺部感染痰培养及药敏结果分析[J]. 中国社区医师, 2013, 15(2): 23-25.
[9] VELISSARIOU I M. The use of fluoroquinolones in children: recent advances [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 4(5): 853-860.
[10] VAN DEN OEVER H L, VERSTEEGH F G, THEWESSEN E A, et al. Ciprofloxacin in preterm neonates: case report and review of the literature [J]. Eur J Pediatr, 1998, 157(10): 843-845.
[11] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Appropriate use of fluoroquinolones in children [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(4): 341-346.
[12] 刘丽梅, 袁拥华, 谢梦瑶, 等. 左氧氟沙星全身给药儿童骨关节不良事件的系统评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(3): 193-197.
[13] BACCI C, GALLI L, DE MARTINO M, et al. Fluoroquinolones in children: update of the literature [J]. J Chemother, 2015, 27(5): 257-265.
[14] 邹心, 张光莉, 周干, 等. 万古霉素治疗儿童革兰阳性球菌重症肺炎血药浓度与疗效分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(8): 570-574.
[15] 杨南竹, 吴玉秋, 员相华. 利奈唑胺与万古霉素治疗儿童耐甲氧西林金葡菌感染疗效的 Meta 分析[J]. 天津医药, 2012, 40(5): 507-510.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2019-09-20 修回日期:2019-10-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.12.006

· 论著 ·

ADRB2 AA 基因型对抗胆碱能药物治疗儿童哮喘的疗效影响

涂彩霞[1],任丹阳[1],李云巍[1],张泉[1],沈建玲[1],李振坤[2], 严爱花[1],宗静[1],李发双[1],李惠英[1](1.昆明医科大学附属儿童医院,云南昆明 650228;2.昆明医科大学第二附属医院,云南昆明 650101)

[摘要]**目的**:研究 *ADRB2*(rs1042713) AA 基因型对抗胆碱能药物治疗儿童哮喘的应答相关性。**方法**:选取昆明市儿童医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月首次诊断的 237 例哮喘患儿中的 80 例 *ADRB2*(rs1042713) AA 基因型患儿,随机分为试验组和对照组各 40 例。试验组患儿予以吸入性糖皮质激素联合抗胆碱能药物治疗,对照组患儿予以吸入性糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂治疗,分别于治疗前后比较两组患儿儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分、肺功能、药物应答情况。**结果**:治疗后试验组较对照组 C-ACT 评分、肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中段流量(MMEF)]改善较大,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后试验组 39 例哮喘患儿中 18 例有应答,对照组 38 例哮喘患儿中 7 例有应答,试验组药物应答率是对照组的 3.8 倍($P<0.05$, OR = 3.80, 95% CI: 1.35 ~ 10.68)。**结论**:*ADRB2*(rs1042713)基因多态性对药物应答存在差异,且 AA 基因型对抗胆碱能药物应答较好。

[关键词]*ADRB2*;基因多态性;抗胆碱能药物;儿童;哮喘
[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)12-0019-04

Effects of *ADRB2* AA Genotype on Efficacy of Anticholinergic Drugs in the Treatment of Children with Asthma

Tu Caixia[1], Ren Danyang[1], Li Yunwei[1], Zhang Quan[2], Shen Jianling[1], Li Zhenkun[2], Yan Aihua[1], Zong Jing[1], Li Fashuang[1], Li Huiying[1](1. *Children's Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming* 650228, *China*; 2. *The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming* 650101, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To study the correlation between the response of *ADRB2* (rs1042713) AA genotype to anticholinergic drugs in the treatment of children with asthma. **Methods**: Eighty children with *ADRB2* (rs1042713) AA genotype among 237 children with asthma first diagnosed in Children's Hospital of Kunming Medical University from Jun. 2017 to Jun. 2019 were randomly divided into the experimental group and the control group, with 40 children in each group. The experimental group was treated with inhaled glucocorticoid combined with anticholinergic drugs, while the control group received inhaled glucocorticoid combined with long-acting β_2

基金项目:云南省卫生科技计划资助项目,编号 2018NS0174;昆明市卫生科技人才培养项目,编号 2019 后备人选-32。
作者简介:涂彩霞(1990.12-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学与药物基因组学研究,E-mail: Tu_caixia@163.com。
通讯作者:李惠英(1980.04-),女,硕士,副主任药师,主要从事药事管理研究,E-mail: lihuiying@etyy.cn。

agonist. Children's asthma control test (C-ACT) scores, pulmonary function and drug response were compared between two groups before and after treatment. **Results**: After treatment, the improvements of C-ACT score and pulmonary function (forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow (PEF) and maximum midexpiratory flow (MMEF)) in the experimental group were better than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, 18 out of 39 children with asthma in the experimental group responded, and 7 out of 38 children with asthma in the control group responded, the response rate of the experimental group was 3.8 times that of the control group ($P<0.05$, OR = 3.80, 95% CI: from 1.35 to 10.68). **Conclusion**: *ADRB2* (rs1042713) gene polymorphism has different responses to drugs, and AA genotype responds better to anticholinergic drugs.

[**Keywords**] *ADRB2*; polymorphism; anticholinergic drugs; children; asthma

β_2肾上腺素能受体(ADRB2)由 *ADRB2* 基因编码,广泛存在于支气管上皮细胞中[1]。有研究发现,*ADRB2* 基因多态性会影响基因表达、蛋白质功能和对配体的应答[1-2],从而影响以该受体为作用靶点的支气管扩张剂的药物疗效。有研究表明,携带 *ADRB2* A 等位基因的哮喘患儿使用长效 β_2受体激动剂(LABA)后,使哮喘恶化风险增加[3-4];也有文献报道,*ADRB2* AA 基因型哮喘患儿使用长效 β_2受体激动剂治疗效果不佳[5-6]。近年来,抗胆碱能药物在儿童哮喘中的相关研究及专家共识在不断更新[7-11],但主要集中于它的临床疗效及与 β_2受体激动剂疗效比较等方面,而从药物基因组学角度探讨抗胆碱能药物在哮喘患儿中的疗效影响的报道却十分罕见。Park H W 等[12]研究发现,在成人哮喘患者中 *ADRB2* AA 基因型者对抗胆碱能药物应答较好。本课题组前期研究也发现 2 例 *ADRB2* AA 基因型难治性哮喘患儿停用 β_2受体激动剂、给予噻托溴铵后,哮喘得到明显控制[13],对该现象进一步探索,发现给予吸入性糖皮质激素(ICS)与 LABA 规律治疗时未能控制的难治性哮喘患儿,用药方案调整为 ICS 联合吸入性抗胆碱能药物后,*ADRB2* AA 型患儿哮喘显著改善[14]。因此,为进一步验证 *ADRB2* AA 基因型对抗胆碱能药物的应答情况,本研究旨在比较首次诊断为哮喘且 *ADRB2* 基因型为 AA 型的患儿对抗胆碱能药物和 LABA 的应答是否有差异,以期为儿童哮喘的个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月昆明医科大学附属儿童医院门诊收治的首次诊断为哮喘的 237 例患儿为观察对象,均同意进行抗哮喘应答基因检测,包括 *ADRB2*(rs1042713)基因型检测。根据纳入标准,共有 80 例患儿符合 *ADRB2*(rs1042713) AA 基因型。本研究经我院医学伦理委员会批准。

1.2 哮喘患儿纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)有典型的哮喘症状:如反复喘息、咳嗽、气促、胸闷等;(2)同时至少具备以下 1 项:①证实存在可逆性气流受限;②支气管激发试验阳性;③最大呼气峰流量(PEF)日间变异率≥13%;(3)常规胸片检查无异常;(4)患儿或家长签署知情同意书;(5) *ADRB2* (rs1042713, Arg16Gly, 46G>A)检测结果为 AA 型;(6)首次诊断哮喘;(7)年龄 4 ~ 17 岁。

排除标准:(1)未按要求按时随访;(2)肺功能检测缺失;(3)哮喘合并肺部感染或肺炎。

1.3 分组与治疗

80 例 *ADRB2* AA 型哮喘患儿,随机分为试验组、对照组。试验组给予 ICS [布地奈德吸入粉雾剂(芬兰 Orion Corporation Orion Pharma, Espoo Plant 公司,规格:200 μg×200 吸),6 岁及以上儿童,每次 1 ~ 2 吸,每日 1 ~ 2 次;或丙酸氟替卡松吸入气雾剂(西班牙 Glaxo Wellcome S. A. 公司,规格:125 μg×60 揿),每次 1 ~ 2 吸,每日 1 ~ 2 次]联合抗胆碱能药物[吸入用异丙托溴铵气雾剂(Inhaled ipratropium bromide, ⅡB,德国 Boehringer Ingelheim 公司,规格:20 μg×200 揿),每日 1 ~ 2 揿,每日 3 ~ 4 次]。治疗 8 周。

对照组给予 ICS 与 LABA 复合制剂[布地奈德福莫特罗粉吸入剂(瑞士 AstraZenecaAB 公司,规格:布地奈德 80 μg∶富马酸福莫特罗 4.5 μg),每次 1 ~ 2 吸,每日 2 次,或沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国 Glaxo Wellcome Production 公司,规格:沙美特罗 50 μg∶丙酸氟替卡松 100 μg),4 岁及以上儿童,每次 1 ~ 2 吸,每日 2 次]。治疗 8 周。

1.4 评价指标

1.4.1 儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分 对纳入研究的患儿在治疗前及用药后 8 周进行 C-ACT 问卷评分[15]。C-ACT 是通过回答问题方式进行打分,包括 7 个问题,由患儿独立完成第 1 ~ 4 题,每个问题评分标准分为 0、1、2、3 分 4 个等级;患儿家属完成后第 5 ~ 7 题,每个问题分为 0、1、2、3、4、5 分 6 个等级。哮喘控制情况分级:≤19 分未控制、20 ~ 22 分部分控制、23 ~ 27 分控制。

1.4.2 肺功能指标 对纳入研究的患儿在治疗前及治疗后 8 周进行肺功能指标检查,包括第一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC、最大呼气流量(PEF)、最大呼气中段流量(MMEF)。

1.4.3 药物应答 ΔFEV1 ≥12% 认为对药物有应答,ΔFEV1 = [(用药后 FEV1 - 用药前 FEV1)/用药前 FEV1] × 100%[6]。

1.5 *ADRB2*(rs1042713)基因分型

用荧光染色原位杂交技术检测 *ADRB2*(rs1042713)基因型。采集患儿静脉血于乙二胺四乙酸抗凝管中。取 1×NH_4Cl(北京华夏时代)1 000 μL,加入血液样本 200 μL,混匀、静置、离心,保留沉淀,加入核酸纯化试剂(北京华夏时代),混匀、静置,加到 *ADRB2*(rs1042713)测序反应通用试剂(北京华夏时代)中,上机检测。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件。对本研究筛选时的样本检测结果进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,$P>0.05$ 时,符合该遗传平衡;采用成组 t 检验对两组各指标进行比较,$P<0.05$ 为差异有统计学意义;采用 χ^2 检验对两组药物应答情况进行比较,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

共 237 例哮喘患儿进行 *ADRB2*(rs1042713)基因型检测,GG 39 例、GA 117 例、AA 81 例,基因型实际频数与 Hardy-Weinberg 的理论频数比较差异无统计学意义($\chi^2=0.09$, $P>0.05$),见表 1。

表 1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

分组	例数	*ADRB2* rs1042713		
		GG	GA	AA
实际频数	237	39(16.46%)	117(49.37%)	81(34.18%)
理论频数	237	40.11	114.78	82.11

2.2 治疗前两组体质量指数(BMI)、C-ACT 评分、肺功能指标比较

符合纳入标准的 80 例 *ADRB2*(rs1042713)基因型为 AA 型患儿中,3 例未按要求随访,因此只有 77 例患儿(试验组 39 例,对照组 38 例)纳入统计。两组患儿各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 治疗后两组 C-ACT 评分、肺功能指标比较

治疗 8 周后,试验组 C-ACT 评分、FEV1、FVC、PEF、MMEF 水平改善较大,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。提示在 *ADRB2*(rs1042713)AA 基因型患儿中,试验组哮喘控制情况优于对照组。

表 2 *ADRB2*(rs1042713)AA 型哮喘患儿入组时一般情况比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄/岁	BMI	C-ACT 评分/分	肺功能				
						FEV1/mL	FVC/mL	FEV1/FVC/%	PEF/(mL/s)	MMEF/(mL/s)
试验组	39	25/14	9.46±2.57	16.67±1.26	18.33±4.01	97.36±15.12	100.82±14.05	97.05±8.36	91.44±21.53	73.67±27.09
对照组	38	23/15	8.76±3.15	16.73±1.61	18.97±3.65	95.47±15.25	98.92±13.48	96.61±9.15	87.16±15.91	74.50±25.13
χ^2 或 t		-	1.07	-0.18	-0.73	0.55	0.61	0.22	0.99	-0.14
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 *ADRB2*(rs1042713)AA 型哮喘患儿治疗后两组 BMI、C-ACT 评分、肺功能指标比较

组别	BMI	C-ACT 评分/分	肺功能				
			FEV1/mL	FVC/mL	FEV1/FVC/%	PEF/(mL/s)	MMEF/(mL/s)
试验组	16.79±1.23	23.36±2.33	107.23±15.54	105.26±13.64	101.72±6.99	101.56±18.22	87.46±24.33
对照组	16.99±1.56	21.87±2.52	99.97±13.90	99.08±13.49	100.92±9.66	93.68±15.60	77.00±20.65
t	-0.65	2.70	2.16	2.00	0.42	2.04	2.03
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.4 试验组与对照组药物应答情况比较

对两组药物应答情况进行统计分析发现,试验组 39 例哮喘患儿中 18 例 ΔFEV1≥12%,提示有应答,对照组 38 例哮喘患儿中 7 例 ΔFEV1≥12%,提示有应答。χ^2 检验结果显示试验组的药物应答率是对照组的 3.80 倍(OR=3.80, 95% CI: 1.35, 10.68, $P<0.05$)。

3 讨论

哮喘是儿童常见疾病之一[16]。在临床实践中,尽管使用 ICS+LABA 规范治疗仍有 10%~20% 患儿哮喘控制不佳[17-18],对于该类患儿可考虑停用 LABA,使用替代疗法更有益于病情控制[18-19]。但如何识别患儿是否需进行替代治疗,应选择何种药物替代已然成为重点和难点。由于 70% 的药物治疗应答差异是由基因多态性引起的[17],因此,从基因多态性角度研究机体是否对药物应答存在差异是十分必要的。*ADRB2*(rs1042713)基因多态性与哮喘发生风险、严重程度等相关性已被大量报道[6,20-23],与药物疗效相关性研究较少[5-6,12],而与抗胆碱能药物应答相关的研究仅有 2 篇[12,14]。由于均为 G 蛋白耦联受体的肾上腺素能受体和胆碱能受体作用机制相似,二者互相影响,因此,ADRB2 功能改变会影响如胆碱能受体等调节气道收缩的受体的信号转导及功能[12]。

本研究中 39 例 GG 型,117 例 GA 型,81 例 AA 型,基因频率依次为 16.46%、49.37%、34.18%,符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验($P>0.05$),即所选取样本具有代表性。C-ACT 评分是哮喘治疗效果判断的依据之一[15]。肺功能测定是哮喘确诊和评估病情严重程度和控制水平的依据之一[24]。有研究表明,在 AA 基因型哮喘患儿中,孟鲁司特钠联合吸入性氟替卡松治疗组肺功能改善情况较沙美特罗联合吸入性氟替卡松治疗组大,哮喘控

制更佳[5]。本研究结果与 Lipworth B J 等[5]研究一致：治疗前试验组与对照组在性别、年龄、BMI、C-ACT 评分、肺功能等方面比较差异无统计学意义，但治疗后 C-ACT、FEV1、FVC、PEF、MMEF 均改善较明显（$P<0.05$），提示试验组较对照组治疗效果更佳。此外，有文献报道可经检测 *ADRB2* 基因型来预测抗胆碱能药物的应答情况[12]，该研究中 AA 基因型患者的药物应答率为 61.9%，而 GA 和 GG 基因型的药物应答率只有 25.4%。同样，本课题组前期研究也发现 AA 型难治性哮喘患儿对抗胆碱能药物应答率为 65.7%，GA 型仅为 34.3%[14]。本研究结果也表明，试验组 39 例 AA 基因型哮喘患儿中 18 例有应答，对照组 38 例哮喘患儿中 7 例有应答，试验组药物应答率是对照组的 3.8 倍，提示 AA 基因型患儿对抗胆碱能药物应答较好。

综上所述，本研究结果与 Lipworth B J 等[5]和 Park H W 等[12]研究一致，即 *ADRB2*（rs1042713）基因多态性与药物治疗应答有相关性，且 AA 基因型对抗胆碱能药物应答较长效 β_2 受体激动剂好。提示在患儿用药前进行该基因检测，可作为药物选择的参考指标，为抗胆碱能药物在儿童哮喘的个体化治疗、哮喘患儿的哮喘控制及生活质量改善等方面提供依据。

参考文献：

[1] LITONJUAA A, GONG L, DUAN Q L, et al. Very important pharmacogene summary *ADRB2* [J]. Pharmacogenet genomics, 2010, 20(1): 64-69.

[2] KUSHNIR V M, CASSELL B, GYAWALI C P, et al. Genetic variation in the beta-2 adrenergic receptor (*ADRB2*) predicts functional gastrointestinal diagnoses and poorer health-related quality of life [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(3): 313-323.

[3] TUMER 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.

[4] ZUURHOUT M J, VIJVERBERG S J, RAAIJMAKERS J A, 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.

[5] LIPWORTH B J, BASU K, DONALD H P, et al. Tailored second-line therapy in asthmatic children with the Arg (16) genotype [J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(8): 521-528.

[6] BANDARU S, AKKA J, MARRI V K, et al. Analysis of *ADRB2* (Arg16Gly) gene variant with susceptibility, pharmacogenetic response and disease severity in South Indian asthmatics [J]. Inflammation, 2015, 38(6): 2146-2155.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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..

[12] PARK H W, YANG M S, PARK C S, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in *ADRB2* as a potential marker to predict response [J]. Allergy, 2009, 64(5): 778-783.

[13] 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.

[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] 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.

[16] 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.

[17] CHUNG L P, WATERER G, THOMPSON P J. Pharmacogenetics of β_2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β-agonists and asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(3): 312-326.

[18] WENZEL S, FORD L, PEARLMAN D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels [J]. N Engl J Med, 2013, 368(26): 2455-2466.

[19] PETERS S P, KUNSELMAN S J, ICITOVIC N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1715-1726.

[20] LIANG S Q, CHEN X L, DENG J M, 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.

[21] 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.

[22] DE PAIVA A C, MARSON F A, RIBEIRO J D, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2014, 10(1): 8.

[23] HUA L, ZUO X B, BAO Y X, et al. Four-locus gene interaction between *IL-13*, *IL-4*, *FCER1B*, and *ADRB2* for asthma in Chinese Han children [J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(4): 364-371.

[24] 王莹莹. 儿童哮喘与哮喘合并过敏性鼻炎肺通气功能、呼出气 NO 及 C-ACT 评分水平的评估[D]. 吉林: 吉林大学, 2019.

（编辑：曾敏莉）

（收稿日期：2020-12-15　修回日期：2021-02-07）