doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.02.010

· 论著 ·

# 维吾尔族支气管哮喘患儿白三烯 C4 合成酶基因多态性分析

王婷婷,赵婷,冯杰,李红健(新疆维吾尔自治区人民医院药学部,新疆维吾尔自治区临床药学研究所,新疆乌鲁木齐 830001)

[摘要]**目的**:分析白三烯 C4 合成酶(LTC4S)基因 A-444C 位点基因型和等位基因在新疆维吾尔族支气管哮喘患儿中的分布频率,并比较其与不同种族支气管哮喘患儿间的分布差异,为制定维吾尔族支气管哮喘患儿哮喘个体化用药方案提供依据。**方法**:采用荧光染色原位杂交方法检测 190 例维吾尔族支气管哮喘患儿的 LTC4S A-444C 基因多态性,并与国内外不同种族支气管哮喘患儿的该位点基因多态性进行比较,分析基因型频率和等位基因频率间是否存在差异性。**结果**:190 例新疆维吾尔族支气管哮喘患儿中,LTC4S A-444C 三种基因型 CC、AC 和 AA 的分布频率分别为 6.8%、49.0% 和 44.2%;A、C 等位基因频率分别为 68.7%、31.3%。维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 的基因型、等位基因频率与韩国、澳大利亚及中国东北地区汉族支气管哮喘患儿差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:新疆维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 的基因型与等位基因的分布频率与国内外不同种族支气管哮喘患儿存在较大差异性。该研究结果可以指导维吾尔族支气管哮喘患儿临床个体化用药,使哮喘临床用药更具有针对性、高效性和安全性。

[关键词]白三烯 C4 合成酶;白三烯受体拮抗剂;支气管哮喘;维吾尔族
[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)02-0031-03

## Polymorphism Analysis of Leukotriene C4 Synthase Gene in Uygur Children with Bronchial Asthma

Wang Tingting, Zhao Ting, Feng Jie, Li Hongjian (*Department of pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Urumqi* 830001, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the distribution of genotype and allele frequencies of leukotriene C4 synthetase (LTC4S) gene A-444C in Uygur children with bronchial asthma, and to compare the distribution differences in children with bronchial asthma from different ethnic groups, so as to provide basis for the development of individualized asthma medication program for Uygur children with bronchial asthma. **Methods**: LTC4S A-444C genotype was detected by fluorescence insitu hybridization in 190 cases of Uygur children with bronchial asthma. The genotype of 190 cases of Uygur children with bronchial asthma was compared with other children with bronchial asthma from different ethnic groups at home and abroad, then the difference in genotype and allele frequencies were analyzed. **Results**: Of the 190 cases of Uygur children with bronchial asthma, the distribution frequencies of LTC4S A-444C of CC, AC and AA genotype were respectively 6.8%, 49.0% and 44.2%, the allele frequencies of A and C were respectively 68.7% and 31.3%. The genotype and allele frequencies of LTC4S A-444C in Uygur children with bronchial asthma were significantly different from those children with bronchial asthma from Korean, Australian and the northeast of China ($P<0.05$). **Conclusion**: The genotype and allele frequencies of LTC4S A-444C in Uygur children with bronchial asthma is quite different from those of children with bronchial asthma from different ethnic groups at home and abroad. This study can guide the clinical individualized medication of children with Uighur bronchial asthma, and make the clinical medication of asthma more targeted, efficient and safer.

[**Keywords**] leukotriene C4 synthetase; leukotriene receptor antagonist; bronchial asthma; Uygur

支气管哮喘作为一种常见的、复杂的异质性多基因遗传的呼吸道疾病,近 30 年来其发病率和病死率仍逐年上升[1-2],特别是儿童发病率亦呈逐年上升的趋势,目前中国儿童哮喘患病率为 1.54%[3]。小儿哮喘是儿童期最常见的慢性疾病,如缺乏积极治疗,哮喘的反复发作可导致 1/3 ~ 1/2 患儿迁延至成人,并严重影响患儿的身心健康。新疆由于气候干燥、昼夜温差大等特点,是儿童支气管哮喘高发地区之一,患病率为 1.11%[4]。半胱氨酰或硫肽白三烯(CysLT)作用于人气道中的 CysLT1 受体,是哮喘发病过程中重要的炎症介质,而白三烯 C4 合成酶(LTC4S)是生成 CysLT 的关键酶。目前,白三烯受体拮抗剂广泛应用于儿童哮喘的治疗,但不同个体间药物疗效有明显的差异。研究发现 LTC4S A-444C 基因多态性与哮喘患者肺功能下降、病情严重程度及应用白三烯受体拮抗剂的临床反应相关[5]。本研究首次分析 LTC4S A-444C 基因在我国新疆维吾尔族支气管哮喘患儿中的分布情况,为今后维吾尔族支气管哮喘患儿哮喘药物疗效预测和合理使用提供个体化治疗理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 4 月至 2018 年 4 月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院,符合 2009 年全球哮喘创议(Global

作者简介:王婷婷(1989.03-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学及个体化用药研究,E-mail:tingleixin@163.com。
通讯作者:李红健(1970.06-),男,硕士,主任药师,主要从事临床药学及个体化用药研究,E-mail:leehongjian@sina.com。

Initiative for Asthma, GINA)委员会修订的儿童哮喘诊断标准、无直接血缘关系并确诊为支气管哮喘的维吾尔族患儿共 190 例,年龄 5 ~ 16 岁。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准,所有患儿家长均签署知情同意书。

### 1.2　研究方法

1.2.1　样本收集　所有患儿取外周静脉血 2 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(上海沪西分析仪器厂有限公司);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　精密量取灭菌注射用水 900 μL 与预处理溶液 100 μL 混合于 1.5 mL 离心管中,在 EDTA 抗凝管中加入全血标本 200 μL,涡旋混合,静置 5 min 后,以转速 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 μL,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 μL 分别加入 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。

### 1.3　统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件。用 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 $\chi^2$ 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　LTC4S 基因在新疆维吾尔族支气管哮喘患儿中的分布

190 例新疆维吾尔族支气管哮喘患儿中,LTC4S A-444C 三种基因型 CC、AC 和 AA 的分布频率分别为 6.8%、49.0% 和 44.2%;A、C 等位基因频率分别为 68.7%、31.3%,维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 基因型频率和等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),说明本研究研究对象具有群体代表性。

### 2.2　新疆维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 基因型、等位基因频数和频率分布与其他地区支气管哮喘患儿的比较

将本研究中的新疆维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 的基因型与等位基因频率分别与韩国、澳大利亚、美国及中国东北地区汉族支气管哮喘患儿比较,其中与韩国、澳大利亚及中国东北地区汉族支气管哮喘儿童比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),与美国支气管哮喘儿童比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

**表 1　新疆维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 基因型、等位基因频数和频率分布与其他地区比较**

| 地区 | 例数 | LTC4S A-444C 基因型/例(%) | | | $\chi^2$ | $P$ | 等位基因/例(%) | | $\chi^2$ | $P$ | 数据来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AA | AC | CC | | | A | C | | | |
| 中国新疆(维吾尔族) | 190 | 84(44.2) | 93(49.0) | 13(6.8) | / | / | 261(68.7) | 119(31.3) | / | / | 本研究 |
| 中国东北(汉族) | 105 | 75(71.4) | 27(25.7) | 3(2.9) | 20.2* | <0.01 | 177(84.3) | 33(15.7) | 17.2* | <0.01 | 文献[6] |
| 韩国 | 864 | 583(67.5) | 261(30.2) | 20(2.3) | 39.8* | <0.01 | 1 427(82.6) | 301(17.4) | 37.7* | <0.01 | 文献[7] |
| 澳大利亚 | 779 | 103(57.5) | 66(36.9) | 10(5.6) | 6.6* | <0.05 | 872(56.0) | 686(44.0) | 20.3* | <0.01 | 文献[8] |
| 美国 | 180 | 85(47.2) | 79(43.9) | 16(8.9) | 1.2* | >0.05 | 249(69.2) | 111(30.8) | 0.2* | >0.05 | 文献[9] |

注:* 与中国新疆维吾尔族哮喘患儿比较

## 3　讨论

目前,关于 CysLT 在哮喘发病机制中的作用有了更新的认识,CysLT 主要由嗜酸粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞及嗜碱粒细胞产生,其生物活性包括引起气道平滑肌收缩、气道高反应性、血浆渗出、黏液分泌亢进和嗜酸粒细胞聚集等。白三烯受体拮抗剂是非激素类抗炎药物,其优点是口服使用方便、不含激素、副作用小,包括孟鲁司特、扎鲁司特和普鲁司特等,在临床上应用广泛。糖皮质激素不能抑制白三烯在哮喘患者气道中的所有炎症,而白三烯受体拮抗剂可从激素外途径控制炎症,与激素起协同抗炎效应[10]。

LTC4S 是生成 CysLT 的关键酶,在 LTC4S 基因启动子区存在一个-444 位点,当 LTC4S A-444C 位点发生 A→C 等位基因变异时,会伴随着 CysLT 合成的增强,也与个体间白三烯受体拮抗剂反应的差异性相关。携带 C 等位基因的哮喘患者服用白三烯受体拮抗剂后 FEV1 提高 14%,而未携带 C 等位基因的患者仅提高 3%。携带 C 等位基因的患者服用孟鲁司特后哮喘急性发作的危险比携带 A 等位基因的患者降低 76%[11]。LTC4S A-444C 基因多态性会影响哮喘发作的严重程度以及患者对治疗药物的敏感性。支气管哮喘发生机制复杂,由遗传、环境共同作用而引起,其中遗传因素占 50% ~ 80%[12]。新疆南疆地区全年降雨量少,气候干燥,且维吾尔族家庭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维吾尔族儿童支气管哮喘的潜在病因。

基于 LTC4S 基因多态性及其种族分布差异特征,本研究首次将新疆地区维吾尔族支气管哮喘患儿的 LTC4S A-444C 位点基因多态性进行研究,并将本研究结

果与国内东北地区及国外支气管哮喘患儿的 LTC4S A-444C 位点基因多态性进行比较分析,结果显示新疆维吾尔族支气管哮喘患儿 LTC4S A-444C 的基因型、等位基因频率与韩国、澳大利亚及中国东北地区汉族支气管哮喘儿童比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

目前我国儿童哮喘的总体控制水平不理想,但经过规范化治疗,80% 患儿可达到完全控制,实现并维持哮喘临床控制治疗的目标[13]。通过测定 LTC4S A-444C 基因型,可以预测哮喘发作的严重程度以及患儿对白三烯受体拮抗剂的敏感性,并指导维吾尔族哮喘患儿临床个体化用药,在获得疗效的同时,减轻患儿痛苦、减少医疗费用。新疆地区维吾尔族支气管哮喘患儿的 LTC4S A-444C 位点基因多态性与国内外不同种族支气管哮喘患儿存在较大的差异性,因此,在研究 LTC4S A-444C 位点与儿童支气管哮喘发病机制及药物疗效的关系时,新疆地区的民族差异是不容忽视的重要因素,应为特殊表型的哮喘患儿提供最佳的个体化治疗方案,使哮喘临床用药更具有针对性、高效性和安全性。

**参考文献:**


[1] National Institute of Health (NIH). National Heart, Lung and blood Institute (NHLBI) /World Health Organization (WHO). Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for asthma [M]. Umoted States: NIH Publication, 2011: 1-55.

[2] 王雪玉, 陈雅祺, 张敏, 等. 孟鲁司特钠联合玉屏风颗粒治疗小儿支气管哮喘的临床观察[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(4): 31-34.

[3] 王卫平, 毛萌, 李廷玉, 等. 儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 217.

[4] 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.

[5] 潘明鸣, 孙铁英, 张洪胜. 白三烯 C4 合成酶 A-444C 基因多态性与支气管哮喘关系的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(3): 180-184.

[6] 廖世峨, 魏兵, 于晓晴, 等. LTC4S rs730012 基因多态性与东北儿童哮喘关系研究[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(12): 887, 890.

[7] KANG M J, KWON J W, KIM B J, et al. Polymorphisms of the PTGDR and LTC4S influence responsiveness to leukotriene receptorantagonists in Korean children with asthma [J]. J Hum Genet, 2011, 56(4): 284-289.

[8] BIZZINTINO J A, KHOO S K, ZHANG G, et al. Leukotriene pathway polymorphisms are associated with altered cysteinyl leukotrieneproduction in children with acute asthma [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009, 81(1): 9-15.

[9] SAYERS I, BARTON S, RORKE S, et al. Allelic association and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene (LTC4S) in asthma [J]. Thorax, 2003, 58(5): 417-424.

[10] 路智红, 宋俊峰, 李玉琴. 5-脂氧化酶在哮喘发病机制及治疗中作用的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(4): 315-317.

[11] LIMA J J, ZHANG S, GRANT A, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(4): 379-385.

[12] MERSHA T B, MARTIN L J, BIAGINI MYERS J M, et al. Genomic architecture of asthma differs by sex [J]. Genomics, 2015, 106(1): 15-22.

[13] 胡文娟, 曾娜, 孙华君, 等. 基于哮喘症状控制水平分级管理系统的哮喘患儿药学规范化管理新模式研究[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 34-38.


(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-08-10 修回日期:2019-08-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.02.011

**· 论著 ·**

# 注射用盐酸万古霉素与注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠配伍禁忌及相关文献分析

刘小会,刘佳,林文兰,刘军,徐保平 (首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045)

**[摘要]目的:**检索万古霉素和头孢哌酮钠/舒巴坦钠相关配伍禁忌文献,预防临床输注药物时配伍禁忌的发生。**方法:**通过 1 例万古霉素和头孢哌酮钠/舒巴坦钠序次输注产生白色沉淀的案例,检索两种药物相关配伍禁忌文献并进行分析,为临床合理使用万古霉素和头孢哌酮钠/舒巴坦钠提供参考。**结果:**万古霉素与 12 种药物有配伍禁忌,均出现白色浑浊或沉淀,其中只有 1 种药物(头孢地嗪)说明书提示有配伍禁忌。头孢哌酮钠/舒巴坦钠与 21 种药物有配伍禁忌,2 种出现变色(红色),19 种出现白色浑浊或沉淀,其中只有 3 种药物(依替米星、庆大霉素、亚胺培南/西司他丁钠)说明书有提示。**结论:**万古霉素与头孢哌酮钠/舒巴坦钠有配伍禁忌,必须分开输注;对于文献中提到的药物在与万古霉素或头孢哌酮钠/舒巴坦钠同时使用时需要科学安排输注顺序或者采用间隔冲管的方式。

**[关键词]**万古霉素;头孢哌酮钠/舒巴坦钠;配伍禁忌

**[中图分类号]**R969.3 **[文献标识码]**A **[文章编号]**1672-108X(2020)02-0033-04

**基金项目:**科技部国家科技重大专项课题,编号 2017ZX09304029005。

**作者简介:**刘小会(1986.02-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: liuxiaohui5077@163.com。

**通讯作者:**徐保平(1967.11-),女,博士,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: xubaopingbch@163.com。