论　著

哮喘患儿*IL-22*、*RAD50*基因多态性与易感性的关系

侯颖莹[1]，赵惯军[2]，贾耀丽[2]，王　艳[3]
1.平顶山市第一人民医院 普儿一科(平顶山 467000)；
2.平顶山市第一人民医院 新生儿重症监护病区(平顶山 467000)；3.郑州大学附属儿童医院 急诊医学科(郑州 450000)

【摘　要】目的 探讨哮喘患儿白介素-22(*IL-22*)、*RAD50*基因多态性与疾病易感性的关系。**方法** 选取2019年1月至2021年1月河南省平顶山市第一人民医院收治的哮喘患儿76例作为观察组，另选取同期体检健康的儿童62例作为对照组，收集两组背景资料，以聚合酶链式反应结合直接测序法检测*IL-22*(rs17224704位点、rs2227473位点)、*RAD50*(rs6871536位点 、rs17166050位点)基因多态性，并对影响儿童哮喘的发生因素进行回归分析。**结果** 两组出生方式、1岁内抗生素使用次数、饲养宠物、家族过敏史、家族哮喘史、被动吸烟等项目比较差异有统计学意义($P<0.05$)；两组*IL-22*基因rs17224704位点、rs2227473位点等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$)，*RAD50*基因rs6871536位点、rs17166050位点基因型、等位基因频率比较差异有统计学意义($P<0.05$)；rs17224704位点、rs2227473位点存在交互作用($P<0.05$)；*Logistic*回归分析显示，有家族过敏史、家族哮喘史儿童发生哮喘的风险增加($P<0.05$)，*IL-22*基因rs17224704位点携带等位基因A的儿童发生哮喘风险较携带T的儿童增加($P<0.05$)，*RAD50*基因rs6871536位点携带等位基因C的儿童发生哮喘风险较携带T的儿童增加($P<0.05$)。**结论** *IL-22*基因rs17224704位点基因多态性、*RAD50*基因rs6871536位点基因多态性与儿童哮喘的易感性密切相关。

【关键词】哮喘；儿童；基因多态性；白介素-22；*RAD50*
【中图分类号】R562.2+5　　**文献标志码** A　　DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.012

Relationship between *IL-22*、*RAD50* gene polymorphisms and susceptibility of childhood asthma

HOU Yingying[1], *ZHAO Guanjun*[2], *JIA Yaoli*[2], *WANG Yan*[3]
1.*The First General Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, China*; 2.*Neonatal Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, China*; 3.*Department of Emergency Medicine, Children 's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China*

【Abstract】Objective To analyze the relationship between interleukin-22 (*IL-22*) and *RAD50* gene polymorphisms and susceptibility in children with asthma. **Methods** 76 children with asthma admitted to our hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the observation group, and 62 healthy children who underwent physical examination during the same period were were selected as the control group. The background information of the two groups was collected. *IL-22* (rs17224704, rs2227473) and *RAD50* (rs6871536, rs17166050) gene polymorphisms were detected using polymerase chain reaction and direct sequencing. Regression analysis was performed to identify factors influencing the occurrence of childhood asthma. **Results** There were statistically significant differences between the two groups in terms of birth method, antibiotic use frequency before the age of one, pet ownership, family history of allergies, family history of asthma, and passive smoking ($P<0.05$). The two groups showed statistically significant differences in the allele frequencies of rs17224704 and rs2227473 on *IL-22* gene, as well as in the genotype and allele frequencies of rs6871536 and rs17166050 on *RAD50* gene ($P<0.05$). There was an interaction effect between rs17224704 and rs2227473 ($P<0.05$). *Logistic* regression analysis found that children with a family history of allergies or asthma had an increased risk of asthma ($P<0.05$). Children carrying the A allele at rs17224704 on *IL-22* gene had an increased risk of asthma compared to those carrying the T allele ($P<0.05$), while children carrying the C allele at rs6871536 on *RAD50* gene had an increased risk of asthma compared to those carrying the T allele ($P<0.05$). **Conclusion** The polymorphisms of rs17224704 on *IL-22* gene and rs6871536 on *RAD50* gene were closely associated with susceptibility to childhood asthma.

【Key words】 Asthma; Child; Gene polymorphism; Interleukin-22; *RAD50*

基金项目：2022年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220743)
通信作者：侯颖莹，E-mail:251034973@qq.com
引用本文：侯颖莹，赵惯军，贾耀丽，等. 哮喘患儿*IL-22*、*RAD50*基因多态性与易感性的关系[J].西南医科大学学报，2023，46(3)：242-246.
DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.012

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的呼吸道疾病[1]。流行病学调查研究显示，我国哮喘的患病率为0.5% ~ 5.8%[2]。近年来，哮喘的发病率呈逐年上升的趋势，儿童哮喘在过去十年的发病率上升了64.52%。哮喘具有反复发作、迁延难愈的特点，不仅影响儿童身体健康和日常活动，还会对生长发育和心理造成不利影响[3]。

哮喘是一种受遗传、环境因素双重影响的多基因复杂性疾病[4]。变应原、运动等环境因素是哮喘发病的重要诱因，遗传因素则可影响个体对哮喘的易感性[5]。THOMSEN[6]等的双生子试验发现，哮喘的遗传度达到36%~78%。哮喘作为多基因遗传性疾病，单个基因对哮喘的表型影响有限，多个基因的累积效应构成了哮喘的遗传性。寻找哮喘的易感基因并分析基因间的相互作用对儿童哮喘的预防、诊断和治疗具有重要作用。白介素-22（interleukin-22，IL-22）是主要由T细胞和自然杀伤细胞合成和分泌的细胞因子。有研究指出，IL-22在诱导呼吸道炎症和形成气道高反应性方面发挥重要作用[7]。*RAD50*基因可编码DNA修复蛋白，还能调控白介素-13等相邻基因的表达[8]。动物试验发现，*RAD50*基因突变对哮喘小鼠气道炎症有明显的缓解作用，白介素-4、白介素-13、白介素-25等炎症因子在*RAD50*基因突变小鼠的表达水平也出现明显的下降，提示*RAD50*基因可能与哮喘的发生发展有关[9]。本研究选取*IL-22*、*RAD50*基因的4个位点，探讨二者基因多态性与儿童哮喘易感性的关系，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月在河南省平顶山市第一人民医院收治的哮喘患儿76例作为观察组，年龄8个月~14岁，平均年龄（6.51 ± 2.13）岁。纳入标准：①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》[10]诊断标准；②获得患儿及家属知情同意；③本研究符合《赫尔辛基宣言》。排除标准：合并心血管系统疾病、神经系统疾病、自身免疫障碍、恶性肿瘤等。另选取同期体检健康的儿童62例作为对照组，纳入标准：①体检健康；②依据观察组患儿性别和年龄进行匹配。

1.2 方法

1.2.1 背景资料收集 收集两组年龄、性别、出生方式、出生时体重、喂养方式、1岁内抗生素使用次数、宠物饲养情况、家族过敏史、家族哮喘史、被动吸烟等情况。

1.2.2 实验室检测 取两组受试对象静脉血3 mL，采用天根公司生产的血液基因组提取试剂盒提取基因组DNA。使用美国GE公司生产的紫外分光光度计测定DNA浓度及纯度。经Hapmap检索*IL-22*、*RAD50*基因组序列SNP位点，选取*IL-22*基因的rs17224704位点、rs2227473位点，*RAD50*基因的rs6871536位点、rs17166050位点。使用Primer 5.0软件设计各位点引物序列。引物由上海生工生物公司合成。PCR反应体系如下：上下游引物各1 μL，2 × Taqman通用预混物5 μL，全基因组模板1 μL，ddH_2O 2 μL，共计10 μL。反应设置条件：95 ℃ 8 min，42个循环，95 ℃ 10 s，65 ℃ 25 s，72 ℃ 10 s。PCR产物经琼脂糖凝胶电泳检测后选取对应条带送交上海生工生物公司测序。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据，等位基因频率和位点基因型采用Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验，计数资料用率表示，采用χ^2检验，符合正态分析计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，采用独立t检验，影响儿童哮喘发生的危险因素分析采用Logistic回归分析。$P < 0.05$提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组出生方式、1岁内抗生素使用次数、饲养宠物、家族过敏史、家族哮喘史、被动吸烟等情况比较差异有统计学意义（$P < 0.05$），年龄、性别、出生时体重、喂养方式比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表1。

表1 两组基线资料比较[n(%)]

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups [n (%)]

因素	观察组（n = 76例）	对照组（n = 62例）	χ^2/t	P
年龄(岁)	6.51 ± 2.13	6.37 ± 2.20	0.954	0.876
性别(男)	45(59.21)	39(62.90)	2.423	0.284
出生方式[n(%)]			4.225	0.040
顺产	32(42.11)	37(59.68)		
剖宫产	44(57.89)	25(40.32)		
出生时体重(kg)	3.52 ± 1.20	3.29 ± 1.16	1.228	0.759
喂养方式[n(%)]			2.810	0.246
母乳喂养	32(42.11)	30(48.39)		
混合喂养	35(46.05)	25(40.32)		
人工喂养	9(11.84)	7(11.29)		
1岁内抗生素使用次数	3.52 ± 1.01	2.36 ± 0.53	11.084	< 0.001
饲养宠物[n(%)]			5.071	0.024
是	28(36.84)	12(19.35)		
否	48(63.16)	50(80.65)		
家族过敏史[n(%)]			31.384	< 0.001
有	51(67.11)	12(19.35)		
无	25(32.89)	50(80.65)		
家族哮喘史[n(%)]			30.315	< 0.001
有	43(56.57)	7(11.29)		
无	33(43.42)	55(88.71)		
被动吸烟[n(%)]	47(61.84)	19(30.65)	13.321	< 0.001

2.2 两组 *IL-22* 基因型及等位基因频率分布

两组 *IL-22* 基因 rs17224704 位点、rs2227473 位点基因型比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表2；两组 *IL-22* 基因 rs17224704 位点、rs2227473 位点等位基因频率比较差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表3。

表2 两组 *IL-22* 基因型分析

Table 2 *IL-22* genotype analysis of the two groups

组别	*n*	rs17224704位点			rs2227473位点		
		AA	AT	TT	AA	AG	GG
观察组	76	67(88.16)	5(6.58)	4(5.26)	6(7.89)	5(6.58)	65(85.53)
对照组	62	47(75.80)	6(9.68)	9(14.52)	12(19.35)	4(6.45)	46(74.19)
χ^2		4.157			4.241		
P		0.126			0.120		

表3 两组 *IL-22* 基因等位基因频率分布

Table 3 Allele frequency distribution of *IL-22* gene in the two groups

组别	*n*	rs17224704位点		rs2227473位点	
		A	T	A	G
观察组	76	139(91.45)	13(8.55)	17(11.18)	135(88.82)
对照组	62	100(80.65)	24(19.35)	28(22.58)	96(77.42)
χ^2		6.852		6.502	
P		0.009		0.011	

2.3 两组 *RAD50* 基因型及等位基因频率分布

两组 *RAD50* 基因 rs6871536 位点、rs17166050 位点基因型、等位基因频率比较差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表4、表5。

表4 两组 *RAD50* 基因型分析

Table 4 *RAD50* genotypes in the two groups

组别	*n*	rs6871536位点			rs17166050位点		
		CC	CT	TT	AA	AG	GG
观察组	76	14(18.42)	25(32.89)	37(48.68)	2(2.63)	22(28.95)	52(68.42)
对照组	62	8(12.90)	11(17.74)	43(69.35)	9(14.52)	24(38.71)	29(46.77)
χ^2		6.172			9.752		
P		0.046			0.008		

表5 两组 *RAD50* 基因等位基因频率分布

Table 5 Allele frequency distribution of *RAD50* gene in the two groups

组别	*n*	rs6871536位点		rs17166050位点	
		C	T	A	G
观察组	76	53(34.87)	99(65.13)	28(18.42)	124(81.58)
对照组	62	27(21.77)	97(78.23)	42(33.87)	82(66.13)
χ^2		5.694		8.614	
P		0.017		0.003	

2.4 基因-基因交互作用与儿童哮喘易感性分析

将分组引入因变量，位点基因型及其交互项引入 Logistic 回归模型自变量，其他因素作为控制变量，分析 *IL-22* 基因与 *RAD50* 基因之间的交互作用，结果显示，在相乘模型中 rs17224704 位点、rs2227473 位点存在交互作用，交互项有统计学意义（$P < 0.05$），其余交互项未观察到统计学意义（$P > 0.05$），见表6。

表6 基因-基因交互作用与儿童哮喘易感性分析

Table 6 Analysis of gene-gene interaction and susceptibility to asthma in children

IL-22 基因 * *RAD50* 基因	β	SE	Wald χ^2	*OR*（95% *CI*）	*P*
rs17224704位点 * rs2227473位点	0.913	0.379	5.803	2.492(1.185～5.237)	0.016
rs17224704位点 * rs6871536位点	19.214	8746	0.00	0.00	0.999
rs17224704位点 * rs17166050位点	0.762	0.459	2.765	2.143(0.871～5.268)	0.098
rs2227473位点 * rs6871536位点	−0.647	0.566	1.307	1.910(0.630～5.791)	0.254
rs2227473位点 * rs17166050位点	4.921	1 526	0.00	0.00	0.997
rs6871536位点 * rs17166050位点	0.095	0.106	0.803	1.100(0.893～1.354)	0.371

2.5 影响儿童发生哮喘的多因素回归分析

以儿童是否发生哮喘赋值（发生 = 1，未发生 = 0），纳入出生方式、1岁内抗生素使用次数、饲养宠物、家族过敏史、家族哮喘史、被动吸烟、*IL-22* 基因 rs17224704 位点等位基因频率（A = 0，T = 1）、*IL-22* 基因 rs2227473 位点等位基因频率（A = 0，G = 1）、*RAD50* 基因 rs6871536 位点基因型（CC = 0，CT = 1，TT = 2）、rs6871536 位点等位基因频率（C = 0，T = 1）、rs17166050 位点基因型（AA = 0，AG = 1，GG = 2）、rs17166050 位点等位基因频率（A = 0，G = 1）等指标进行 Logistic 回归分析，结果显示，有家族过敏史、家族哮喘史儿童发生哮喘的风险增加（$P < 0.05$），*IL-22* 基因 rs17224704 位点携带等位基因 A 的儿童发生哮喘风险较携带 T 的儿童增加（$P < 0.05$），*RAD50* 基因 rs6871536 位点携带等位基因 C 的儿童发生哮喘风险较携带 T 的儿童增加（$P < 0.05$），见表7。

3 讨论

哮喘易感基因的筛选和确定，不仅是哮喘发生高危人群诊断和制定干预决策的科学依据，也是哮喘发病机制研究、靶向基因及药物治疗的基础[11]。随着哮喘易感基因研究的不断深入，已发现大量易感基因与哮喘的发生密切相关。BRANDT[12]等在排除了对照组中既往有哮喘家族史和过敏症状的儿童，实行更佳严谨的对照关联研究发现，表面活性蛋白 D 基因的 rs721917 位点的 C/C 基因携带儿童罹患哮喘的风险降低。钟丹丹[13]等的研究发现，哮喘患者血清 IL-18 水平降低，携带（−607C/A）AA 基因型的人群罹患哮喘风险增加。*STAT3* 基因内含子 11rs2293152C/G 的多态性与川南地区儿童哮喘的易感性相关，可作为儿童哮喘潜

表7 影响儿童哮喘发生的Logistic回归分析

Table 7 Logistic regression analysis of asthma in children

因素	β	SE	Wald χ^2	*OR*(95% *CI*)	*P*
出生方式	0.275	0.179	2.360	1.317(0.927～1.870)	0.125
1岁内抗生素使用次数	0.319	0.226	1.992	1.376(0.883～2.142)	0.159
饲养宠物	0.193	0.087	4.921	1.123(1.023～1.438)	0.127
家族过敏史	0.341	0.146	5.455	1.406(1.056～1.872)	0.019
家族哮喘史	0.176	0.065	7.332	1.192(1.050～1.354)	0.007
被动吸烟	0.307	0.194	2.504	1.359(0.929～1.988)	0.114
rs17224704位点					
A/T	0.569	0.274	4.312	1.766(1.032～3.022)	0.038
rs2227473位点					
A/G	1.450	0.951	2.325	4.263(0.661～27.494)	0.128
rs6871536位点					
CC				1.000(ref.)	
CT	0.641	0.409	2.456	1.898(0.852～4.232)	0.118
TT	−0.429	0.347	1.528	1.536(0.778～3.032)	0.217
C/T	0.887	0.423	4.397	2.428(1.060～5.563)	0.036
rs17166050位点					
AA				1.000(ref.)	
AG	0.270	0.179	2.275	1.310(0.922～1.860)	0.132
GG	−0.352	0.284	1.536	1.422(0.815～2.481)	0.216
A/G	0.209	0.173	1.459	1.232(0.878～1.730)	0.228

在预测性标志物之一[14]。

*IL-22*基因于2000年经Dumoutier在研究T淋巴细胞时首次发现。*IL-22*基因长约6 kb，定位于染色体12q15上。*IL-22*基因编码的蛋白经剪切、修饰作用后可与其受体结合，发挥多种生物学效应[15]。动物试验发现，与正常小鼠对比，哮喘模型小鼠外周血IL-22水平显著增加，差异有统计学意义；进一步对肺组织分析发现，哮喘组*IL-22* mRNA水平、IL-22蛋白表达水平也明显高于正常对照组[16]。张国伟[17]等的研究指出，哮喘患者治疗前外周血IL-22呈现较高水平，经雾化吸入治疗后患者临床症状明显缓解，血清IL-22显著降低。TAUBE[18]等的对比研究发现，*IL-22*基因剔除的哮喘小鼠模型较正常哮喘小鼠模型肺部炎性反应明显减轻，炎性细胞、嗜酸性细胞数目显著降低，支气管管腔狭窄和平滑肌细胞增生等气道重塑现象明显减轻。以上研究表明，*IL-22*的表达与哮喘的炎症状态及气道重构有关，其在哮喘的疾病发生发展中扮演重要角色。有研究显示，*IL-22*基因多态性与肿瘤、炎症反应性疾病的易感性有关。但*IL-22*基因多态性与儿童哮喘的易感性尚未见报道。本研究选取rs17224704、rs2227473两个与炎症相关的SNPs位点，经对比研究发现，哮喘患儿rs17224704位点等位基因A携带频率显著高于正常对照组；进一步行Logistic回归分析发现，rs17224704位点携带等位基因T的儿童罹患哮喘的风险降低，结合上述数据推测，*IL-22*基因rs17224704位点多态性可能对其表达水平有一定影响，rs17224704位点携带等位基因A的儿童*IL-22*基因转录水平或活性较携带等位基因T的儿童更高，接触过敏原等环境刺激后气道炎症反应更为强烈，因而具有更高的易感性。

*RAD50*基因位于染色体5q31.1区域，其编码的大分子蛋白是DNA双链断裂的主要感受器，并参与DNA修整恢复、信号转导等一系列环节。此外，*RAD50*基因靠近白介素-3、白介素-4、白介素-5、白介素-13等炎症因子的编码区域，上述炎症因子的可刺激B淋巴细胞分泌免疫球蛋白E(IgE)，与嗜酸性粒细胞，肥大细胞结合后可引起组胺的释放，从而引发哮喘[19]。目前*RAD50*通过引起Th2t细胞对呼吸道上皮细胞炎症反应从而诱发哮喘的途径已经得到证实[20]。一项纳入1 707例儿童的研究显示，在排除人口学差异、环境暴露等多方面的干扰因素后发现，*RAD50*基因多态性对儿童哮喘的发生具有显著预测价值(AUC = 0.70)[21]。MURK[22]等的研究显示，*RAD50*基因rs2750347位点的基因多态性与哮喘的发生风险具有关联性。于美丽[23]等利用质谱SNP技术对160例儿童的对比研究发现，哮喘患儿*RAD50*基因rs6871536位点基因型与等位基因频率与正常儿童存在显著差异，与本研究结果相近。Logistic回归分析结果显示，*RAD50*基因rs6871536位点等位基因C频率增加是儿童罹患哮喘的独立危险因素，综合上述因素推测原因如下：①执行错配修复功能时增加哮喘相关易感基因突变频率，激发转录活性；②调控临近炎症因子的转录效率和转录活性，从而影响机体的免疫反应性，形成过敏性体质，增加哮喘易感性。目前认为单一基因对哮喘易感性的影响效果有限，多基因之间的交互作用在哮喘的发生和发展中具有重要作用。本研究对选取的4个基因位点进行分析，结果显示，rs17224704位点与rs2227473位点存在交互作用，说明多基因的相互作用、相互积累发挥的功能可能高于单个基因的效用。

本研究结果显示，具有家族过敏史和家族哮喘史是儿童哮喘发生的独立危险因素。具有家族过敏史的儿童一般伴随着机体对尘螨、花粉等特定物质产生高反应性。这种高反应性针对不同的部位表现形式各异，如过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、荨麻疹等。过敏体质儿童受到外界变应原刺激时机体IgE数量异常升高，哮喘的发生风险大大增加[24]。哮喘在临床表现的家族聚集性很早就受到关注。近年来随着遗传学的发展，哮喘的多基因遗传性得到普遍证实。有研究指出，父母均患哮喘的儿童哮喘发生率为42.1% ～ 60.5%，直系血亲无哮喘病史的儿童发病率只有6% ～ 9%左右[25]。胡倩[26]等的研究发现，直系亲属患有哮喘是哮喘患病的独立危险因素，证实家族遗传对儿童罹患哮喘具有重要影响，因此具有哮喘家族史的儿童应日常

提高防护能力。具有家族过敏史和哮喘史的儿童应避免接触过敏原，做好日常防护和监测，防止哮喘的发生。本研究样本量较小，结果还需扩大样本量进行验证，并深入研究。

4 结论

*IL-22*基因rs17224704位点、*RAD50*基因rs6871536位点基因多态性均与儿童哮喘易感性密切相关，*IL-22*基因rs17224704位点携带等位基因A的儿童发生哮喘风险较携带T的儿童增加，*RAD50*基因rs6871536位点携带等位基因C的儿童发生哮喘风险增加。

5 参考文献

[1] GARC A-RIVERO JL. The microbiome and asthma[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56(1): 1-2.
[2] HUANG KW, YANG T, XU JY, *et al*. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.
[3] 孙新，吴华杰，鲍一笑，等. 中国儿童哮喘标准化门诊建设现状与探索[J]. 中华实用儿科临床杂志，2021，36(7): 514-519.
[4] 刘春华，邬丽莎，李莉华. HLA-DPB1等位基因与四川汉族人哮喘的关联研究[J]. 泸州医学院学报，2006，29(4): 305-308
[5] 何权瀛. 支气管哮喘临床诊治:现状与未来[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2019，18(1): 1-4.
[6] THOMSEN SF, VAN DER SLUIS S, KYVIK KO, *et al*. Increase in the heritability of asthma from 1994 to 2003 among adolescent twins[J]. Respir Med, 2011, 105(8): 1147-1152.
[7] LIU LX, YUE DM, HU L, *et al*. Relationship between interleukin-13 rs20541 single nucleotide polymorphisms and therapeutic efficacy in children with asthma[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520929179.
[8] LI XN, HOWARD TD, ZHENG SL, *et al*. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2): 328-335. e11.
[9] CHEN J, ZHANG J, HU H, *et al*. Polymorphisms of RAD50, IL33 and IL1RL1 are associated with atopic asthma in Chinese population[J]. Tissue Antigens, 2015, 86(6): 443-447.
[10] 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.
[11] BAAN EJ, DE SMET VA, HOEVE CE, *et al*. Exploratory study of signals for asthma drugs in children, using the EudraVigilance database of spontaneous reports[J]. Drug Saf, 2020, 43(1): 7-16.
[12] BRANDT EB, MINGLER MK, STEVENSON MD, *et al*. Surfactant protein D alters allergic lung responses in mice and human subjects[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(5): 1140-1147.e2.
[13] 钟丹丹，马红慧，刘加顺. IL-18水平表达及IL-18基因多态性与哮喘病的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志，2019，35(4): 480-484.
[14] 钟芳芳，任丹薇，杨友，等. STAT3基因多态性与儿童支气管哮喘易感性的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志，2019，34(16): 1215-1218.
[15] DUMOUTIER L, LOUAHED J, RENAULD JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9[J]. J Immunol, 2000, 164(4): 1814-1819.
[16] 王明磊，王文革，张俊红. 黄芪甲苷对哮喘模型小鼠气道炎症及IL-22的影响[J]. 军事医学，2017，41(7): 581-585.
[17] 张国伟，林志强，庄锡彬. 沙丁胺醇注射液联合硫酸镁注射液雾化吸入治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(2): 99-101.
[18] TAUBE C, TERTILT C, GYÜLVESZI G, *et al*. IL-22 is produced by innate lymphoid cells and limits inflammation in allergic airway disease[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21799.
[19] SIROUX V, BOUDIER A, NADIF R, *et al*. Association between asthma, rhinitis, and conjunctivitis multimorbidities with molecular IgE sensitization in adults[J]. Allergy, 2019, 74(4): 824-827.
[20] CHEN J, ZHANG J, HU H, *et al*. Polymorphisms of RAD50, IL33 and IL1RL1 are associated with atopic asthma in Chinese population[J]. Tissue Antigens, 2015, 86(6): 443-447.
[21] KRAUTENBACHER N, KABESCH M, HORAK E, *et al*. Asthma in farm children is more determined by genetic polymorphisms and in non-farm children by environmental factors[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(2): 295-304.
[22] MURK W, WALSH K, HSU LI, *et al*. Attempted replication of 50 reported asthma risk genes identifies a SNP in RAD50 as associated with childhood atopic asthma[J]. Hum Hered, 2011, 71(2): 97-105.
[23] 于美丽，马兆越. RAD50、CDHR3、CYP27B1基因多态性与儿童哮喘易感性的关系[J]. 山东医药，2016，56(13): 59-61.
[24] 张胜红，刘忠. 辽西地区0～14岁儿童哮喘流行病学 调查及其危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志，2018，28(29): 64-68.
[25] 蒋静，李雪梅，谢伍刚，等. 重庆地区儿童支气管哮喘遗传及环境影响因素调查研究[J]. 重庆医科大学学报，2020，45(12): 1739-1742.
[26] 胡倩，吴松泽，刘春涛. 成都地区14岁以上人群哮喘患病率及相关危险因素的流行病学调查[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2020，19(2): 183-189.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-01-09;修回日期:2023-02-20)