

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.06.019

综述

哮喘治疗药物生物通路的基因多态性研究进展

郭丹丹 综述 郑湘榕 审校

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

[摘要] 哮喘治疗药物生物通路的基因多态性研究是指运用遗传药理学的方法, 如全基因组关联研究(GWAS)、候选基因研究(CGS)、基因组测序、混合作图分析、连锁不平衡等来发现、确定并重复认证哮喘患者某一个或多个基因多态性位点(SNPs)联合影响药物疗效的研究, 以期为患者提供效益最大、副作用最低、花费最少的医疗策略, 从而实现个体化医疗。哮喘的主要治疗药物包括 β_2 受体激动剂、糖皮质激素、白三烯调节剂及其他等, 该文就这些哮喘常用药物的生物通路多态性位点分析研究成果做一综述, 以期对未来的哮喘遗传药理研究提供一定的指导, 使得哮喘的个体化医疗能够更快实现。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(6): 567-573]

[关键词] 哮喘; 遗传药理; 多态性位点; 个体化医疗

Research advances in gene polymorphisms in biological pathways of drugs for asthma

GUO Dan-Dan, ZHENG Xiang-Rong. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: zxr_168@126.com)

Abstract: The studies on gene polymorphisms in biological pathways of the drugs for the treatment of asthma refer to the studies in which pharmacogenetic methods, such as genome-wide association studies, candidate gene studies, genome sequencing, admixture mapping analysis, and linkage disequilibrium, are used to identify, determine, and repeatedly validate the effect of one or more single nucleotide polymorphisms on the efficacy of drugs. This can provide therapeutic strategies with optimal benefits, least side effects, and lowest costs to patients with asthma, and thus realize individualized medicine. The common drugs for asthma are β_2 receptor agonists, glucocorticoids, and leukotriene modifiers. This article reviews the research achievements in polymorphisms in biological pathways of the common drugs for asthma, hoping to provide guidance for pharmacogenetic studies on asthma in future and realize individualized medicine for patients with asthma soon.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(6): 567-573]

Key words: Asthma; Pharmacogenetics; Single nucleotide polymorphism; Individualized medicine

哮喘是儿童时期最常见的慢性呼吸系统疾病之一, 全世界约有3亿哮喘患者, 且其患病率呈急剧上升趋势^[1-2]。2010年流行病学调查显示, 我国儿童支气管哮喘患病率为3.02%, 较10年前上升了50%^[3]。虽然全球支气管哮喘防治指南(Global Initiative for Asthma, GINA)不断更新进步, 由于个体差异, 临床上部分难治性哮喘患者仍不能得到良好的症状控制。提高哮喘患者的症状控制率对家庭、社会、国家乃至全世界来说仍是一个极其任重而道远的课题。庆幸的是, 哮喘的个体化

医疗工程为解决这一课题带来了新的希望。目前哮喘的主要治疗药物包括: ① β_2 受体激动剂, 包含短效 β_2 受体激动剂(short-acting β_2 -agonist, SABA)如非诺特罗、左旋沙丁胺醇等; 中长效 β_2 受体激动剂, 如维蓝特罗、茚达特罗等; 长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 -agonist, LABA), 如沙美特罗、福莫特罗等。②糖皮质激素, 包括全身用药型及吸入型(inhaled corticosteroids, ICS)。③白三烯调节剂, 可分为白三烯受体1阻断剂和5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)抑制剂。④其他:

[收稿日期] 2016-01-03; [接受日期] 2016-04-05

[作者简介] 郭丹丹, 女, 硕士研究生。

包括茶碱类、抗胆碱能药物、肥大细胞膜稳定剂、抗 IgE 单克隆抗体等。尽管可选药物种类较多，多数患者仍不能避免哮喘反复发作，更有部分患者出现严重毒副作用^[4]。通过哮喘治疗药物的基因多态性与疗效的关联研究将有助于制定哮喘个体化的治疗方案，以期最大化药物疗效而最小化药物相关的副作用，真正实现哮喘的个体化医疗。

1 β_2 受体激动剂途径

β_2 受体激动剂是一种极为常用的儿童哮喘用药，其中 SABA 主要用于缓解急性发作，其气雾剂或者干粉剂吸入 5~10 min 即可见效，口服用药 15~30 min 起效；LABA 主要与 ICS 联合作为控制症状的治疗。自从 20 世纪 60 年代有关 β_2 受体激动剂的致死性事件报告以来，儿童哮喘患者使用 β_2 受体激动剂治疗仍有争议。以往的研究认为这些致死性事件只与高剂量的 SABA 相关，然而在 1993 年英国 Serevent National Surveillance Trial (SNS) 机构以及 2005 年美国哮喘沙莫特罗多中心调查发现，LABA 也可能与这些罕见的致死性事件相关^[5-6]。这部分患者体内是否包含有特殊的基因多态性位点，增加了对 β_2 受体激动剂严重副作用的易感性？自 20 世纪中叶以来大量的多中心研究为解决此问题做了深入探索。有关 β_2 受体激动剂通路的研究主要集中在 β_2 肾上腺素受体 (β_2 -adrenergic receptor gene, ADRB2) 途径，和一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 途径。

1.1 β_2 肾上腺素受体 (ADRB2) 途径

β_2 受体激动剂进入体内后，先与胞膜上的 ADRB2 结合，激活 G 蛋白受体，活化腺苷酸环化酶，胞内 cAMP 浓度升高，导致气道平滑肌舒张。ADRB2 基因位于染色体 5q31-32，无内含子，其编码的蛋白在气道平滑肌中含量丰富。目前发现 ADRB2 基因有近 50 个多态性位点，其中研究得最多的是 16 号氨基酸多态性位点 Gly16Arg。通常情况下，人类 ADRB2 基因编码 16 号氨基酸 Gly，表型为 Gly16Gly；当 +46 位碱基 A 被 G 取代，则编码氨基酸为 Arg，若只发生于一条染色体，表型为 Gly16Arg；若发生于两条染色体，则表型为 Arg16Arg。

体外实验发现，在 β_2 受体激动剂刺激下，

Arg16Arg 组能够引起 β_2 受体表达水平下调^[7]。在儿童哮喘的研究发现，Arg16Arg 纯合子个体单次使用 SABA 表现为明显的支气管扩张^[8]。这一点在随后的小样本研究中也得到了证实^[9]。然而，2004 年 Israel 等^[10] 报告了第一项关于此多态性位点的前瞻性随机对照研究，他们根据基因分型不同将受试对象分为 Arg16Arg 组、Gly16Gly 组以及对照组，随机接受 SABA 或者安慰剂治疗，以晨起呼气峰流速 (peak expiratory flow rate, PEFr) 作为评判指标，跟踪记录 20 周，发现 Arg16 纯合子组的 PEFr 相比于对照组无明显变化；相反，Gly16 纯合子组 PEFr 相比于对照组明显增高。但是，2010 年 Bleecker 和 2015 年 Shah、Bandaru 等人^[11-13] 的研究提示，此多态性位点与 SABA 或 LABA 引起的 PEFr 并无明显关联。国内 Fu 等发现 Arg16 纯合子能增加对哮喘的易感性，但尚未发现其与药物反应性之间的关联^[14]。

不同研究中 Arg16Gly 多态性对 SABA 反应性不同，这可能与药代动力学相关，也有可能与体内复杂的炎症反应网络等相关，尚需进一步研究。Arg16Gly 多态性位点能够影响 SABA 的疗效，它是否对 LABA 也有类似作用呢？

2009 年 Wechsler 等^[15] 一项包含 42 名 Arg16Arg 成人哮喘患者及 45 名 Gly16Gly 成人哮喘患者的前瞻性随机对照实验，患者随机使用 ICS 联合 LABA 或者安慰剂治疗 18 周，结果表明 Arg16Arg 组患者以及 Gly16Gly 组患者均有 PEFr 的改善；他们还发现，Gly16Gly 组患者对于抗胆碱药 (醋甲酰胆碱) 的支气管扩张反应强于 Arg16Arg 组。最近 Wechsler 等^[16] 报道，Gly16Arg 多态性位点不影响成人哮喘患者对 LABA 或者抗胆碱能药物联合 ICS 治疗的反应性。一项包含 179 名 Arg16 纯合子个体、182 名 Arg16Gly 杂合子个体和 182 名 Gly16 纯合子个体的更大样本成人哮喘研究，随机选用单独沙莫特罗或沙莫特罗与 ICS 联合的治疗方案，发现无论是否联合使用 ICS，3 组的 PEFr 差异无显著性^[17]。表明成人哮喘患者 Arg16Gly 多态性与 LABA 的疗效无明显关联。而在儿童哮喘当中的关联性还有待进一步证实。

Arg16Gly 为 ADRB2 基因一个最常见的多态性位点，据报道其杂合子在美国约有 40%~50% 的变异率，亚洲人群则含有更高的 Arg16Arg 比例^[17]。

已有大量研究表明 Arg16Arg 多态性能引起患者对 β_2 受体激动剂反应性下降^[7,10]，临床中这部分患者因加大 β_2 受体激动剂用量而容易导致全身性副作用的发生。然而临床中 β_2 受体激动剂的严重副作用事件发生率不到 1%，且在各种族间发生率未发现明显差异^[18]，这提示很可能存在另一个极其罕见但具有极强生物学效应的变异位点影响着哮喘患者对 β_2 受体激动剂的反应。在不同种族的哮喘患者 ADRB2 基因组测序中发现了少量变异率小于 5% 的多态性位点，Thr164Ile 就是其中一例。Green 等^[19-20] 研究发现，Thr164Ile 多态位点对 SABA 的反应表现为配体受体结合力下降；在体外此多态性位点对 LABA 表现出了类似反应。随后在一项超过 60000 人的临床试验中发现，Thr164Ile 与肺功能下降、哮喘临床发作等相关^[21]。2014 年 Ortega 等^[22] 在不同种族 ADRB2 罕见变异位点与 LABA 反应性关系的研究发现，Thr164Ile 变异与哮喘急性发作相关，尤其是与哮喘相关的住院率有明显的关联：使用 LABA 治疗时，Thr164Ile 变异型较普通型患者住院率明显增高；而不使用 LABA 时 Thr164Ile 变异型哮喘患者的住院率为 0。由此说明，Thr164Ile 变异与 LABA 的共同暴露增加了哮喘患者的住院率，此位点可作为这部分人群的遗传学标记位点之一，暗示着哮喘的临床表现是基因与环境共同作用的结果，也说明理想的哮喘个体化医疗必须考虑基因与环境之间的相互作用。

其他基因也能影响 β_2 受体激动剂的药物疗效。促肾上腺皮质激素释放激素受体 2 (corticotropin-releasing hormone receptor 2, CRHR2) 基因定位于 7p14.3，其编码蛋白也能通过激活腺苷酸环化酶及蛋白激酶 A 引起支气管舒张效应。2008 年 Poon 等^[23] 在 3 个不同种族哮喘患者（包含 607 名哮喘儿童）对 CRHR2 基因 28 个多态性位点的关联研究发现，5 个多态性位点与 SABA 的急性气道平滑肌舒张效应相关。而 Drake 等^[24] 的一项全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 表明，在 CRHR2 附近的基因也能影响哮喘患者对 SABA 的反应。这说明 β_2 受体途径的基因标记不仅需考虑基因本身、基因与环境的相互作用，还应包括基因与基因之间的相互作用。

1.2 一氧化氮合酶 (NOS) 途径

NOS 能够在一定条件下催化左旋精氨酸生成一氧化氮 (nitric oxide, NO)。NO 为内源性支气管舒张剂，能引起支气管舒张。精氨酸酶 (arginase, ARG) 基因 1 (ARG1) 定位于 6q23，ARG2 定位于 14q24.1，均含 8 个外显子。ARG1 和 ARG2 均能够分解代谢左旋精氨酸，生成鸟氨酸和尿素。因此，ARG1 和 ARG2 与 NOS 存在底物竞争性抑制的关系。当 ARG1 和 ARG2 发生编码信息改变时，其分解代谢左旋精氨酸的能力降低，从而有利于一氧化氮合酶过程。ARG1 和 ARG2 基因多态性是一氧化氮合酶途径研究的热点。Litonjua 等在 209 例使用吸入性 β_2 受体激动剂的儿童哮喘研究中发现，ARG1 基因多态性与吸入性 β_2 受体激动剂引起的支气管舒张效应明显相关^[25]。随后 Vonk 等一项类似的成人哮喘研究证实了此结果，且认为 ARG1 和 ARG2 基因多态性还与哮喘的严重性相关^[26-28]。另外，Iordanidou 等^[29] 在一项包含 81 名哮喘儿童的研究中发现，编码 NOS3 的基因内部多态性位点 Asp298Glu 可作为 ICS 联合 LABA 治疗疗效判定的生物学标记之一。

2 糖皮质激素途径

糖皮质激素是 GINA 推荐的哮喘一线药物。绝大部分哮喘儿童对糖皮质激素敏感，但有小部分患者对激素不敏感或耐药。这部分患者长期使用糖皮质激素，不但不能有效控制症状，甚至可能诱发哮喘急性发作。如果能预先推测哮喘儿童对糖皮质激素的反应性将能很好地解决这个问题，将影响哮喘患者糖皮质激素疗效的基因多态性位点总结如下。

2.1 激素合成通路基因

肾上腺皮质由中胚层发育而来。胚胎时期，核转录因子（如 T 基因等）能促进中胚层的形成及分化。由下丘脑分泌的促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 进入垂体前叶，与促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 (CRHR1) 结合，在伴侣蛋白如应激介导磷酸化蛋白 1 (stress-inducible protein 1, STIP1 等) 协同下，通过促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 促进糖皮质

激素的分泌。

T 基因定位于 6q27, 其编码蛋白为一种胎源性的核转录因子, 能够影响中胚层的形成及分化。2012 年 Tantisira 等^[30]运用 GWAS 方法发现, T 基因中的两个多态性位点 (rs3127412 和 rs6456042) 也能影响 ICS 引起的肺功能变化。

CRHR1 基因定位于 17q21.31, 其编码蛋白为促肾上腺皮质激素释放激素的受体, 两者结合后可引起下游皮质激素释放增多。Tantisira 等^[31]在 3 个独立的临床试验共计 1117 名哮喘患者 (包含 211 名儿童) 中发现, 有 2 个 CRHR1 多态性位点 (rs1876828 和 rs242941) 能够影响吸入型糖皮质激素对肺功能的效应。

STIP1 作为伴侣蛋白加速糖皮质激素的合成, 定位于 11q13。Hawkins 等^[32]发现, STIP1 基因中 3 个多态性位点 (rs6591838、rs2236647、rs1011219) 与 ICS 改善肺功能有关。

2.2 炎症基因

糖皮质激素途径可与其他药物作用途径相互影响。腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase type 9, ADCY9) 基因定位于 16p13.3, 其编码蛋白能分解 ATP 产生 cAMP, 最终引起支气管舒张。ADCY9 对多种因素敏感, 如微环境 pH 值、钙离子变化等。一项儿童哮喘管理工程 (childhood asthma management program, CAMP) 研究发现, ADCY9 多态性位点 Met722Ile (rs2230739) 与 LABA 联合 ICS 治疗的疗效相关^[33]。随后韩国的一项 LABA 联合 ICS 的研究也得到了类似的结果^[34]。

TBX21 (T-box21) 编码的蛋白为 Th1 细胞特异性的调节转录因子, 它能调节 Th1 细胞的细胞因子 (主要是 IFN- γ) 分泌。一项候选基因研究发现, 调节原始 T 细胞分化的基因 TBX21 (定位于 17q21.32) 的多态性位点 His33Glu (rs2240017) 与哮喘患儿 ICS 治疗后的气道高反应性变化有关^[35]。成人哮喘的研究也发现 TBX21 多态性与患者对 ICS 的治疗反应相关^[36]。

糖皮质激素介导的转录因子 1 基因 (glucocorticoid induced 1, GLCCI1) 定位于 7p21.3, 与糖皮质激素介导的细胞凋亡相关。2011 年 Tantisira 等^[37]通过 GWAS 方法发现 GLCCI1 的一个多态性位点 (rs37972) 与使用 ICS 治疗的肺功能变化相关; 同时, 细胞实验证实 rs37972 基因多

态性能导致基因表达水平的降低。

2.3 哮喘易感性基因

ORMDL3 基因作为一种哮喘易感基因, 定位于 17q12。来自欧洲白种人的实验发现, 儿童哮喘易感基因 ORMDL3 多态性位点 rs2872507 也与 ICS 治疗后的肺功能改变相关^[38]。表明糖皮质激素途径同时受其他作用途径的影响, 基因与基因的相互作用也能影响药物疗效。

2.4 药代动力学基因

除了通路基因的多态性外, 影响药代动力学的基因也能影响个体对药物的反应性。CYP3A4 基因定位于 7q21.1, 其编码蛋白为细胞色素 P450 家族成员之一, 为一种单氧酶, 参与体内多种药物的降解代谢过程。Stockmann 等^[39]一项包含 734 名哮喘儿童的研究, 通过候选基因测定 CYP3A4/CYP3A5/CYP3A7 与 ICS (吸入性氟替卡松) 的关联, 发现 CYP3A4 基因 22 位氨基酸位点多态性与治疗后的哮喘症状控制率相关, 此多态性位点能够降低肝脏 CYP3A4 蛋白表达水平, CYP3A4 活性降低, 体内药物浓度增高, 从而提高哮喘患者对 ICS 的反应性, 增加哮喘的控制率。

综上, 通路基因如 T 基因、CRHR1、STIP1, 炎症基因如 ADCY9、TBX21、GLCCI1, 哮喘易感性基因如 ORMDL3, 药代动力学基因如 CYP3A4 等均可影响哮喘患者对 ICS 的治疗反应。然而, 根据 Ortega 等^[18]的预测, 目前已发现的像 GLCCI1 等基因位点的突变或多态性等对 ICS 治疗反应的影响所占比例不到 6.6%, 可能还有许多其他的未考虑到的影响因素如遗传因素 (如表观遗传)、环境因素等。这些因素可能通过基因与基因相互作用、基因与环境相互作用以及其他方式起作用, 仍待进一步研究。

决定 ICS 治疗反应的整体图谱应在更大人群样本的多层面、多中心、多系统研究中绘制, 且需同时考虑其他药物其他作用通路的影响, 这对儿童哮喘的个体化医疗的实现是必须的。

3 白三烯受体途径

3.1 通路基因

白三烯调节剂作为比较常见的儿童哮喘联合用药, 近年来其遗传药理学的研究也引发了广大

科研工作者的兴趣。白三烯合成途径的限速酶为5-脂氧合酶,此酶由 ALOX5 基因编码,定位于 10q11.2。Drazen 等研究发现,在 ALOX5 启动子区域的串联重复序列可使 ALOX5 基因表达下降,从而导致对白三烯调节剂反应性降低,且在使用 5-脂氧合酶抑制剂 ABT-761 后发现这个启动子区域的多态性与白三烯调节剂对肺功能的变化相关^[40]。随后更大范围的候选基因研究发现, ALOX5 基因启动子的其他多态性位点也能影响孟鲁司特对哮喘儿童的疗效。例如 Lima 的研究发现, ALOX5 (rs2115819) 多态性与哮喘患者对孟鲁司特引起的 FEV1 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) 变化相关^[41]。

白三烯 C4 合酶 (LTC4S) 和白三烯 A4 水解酶 (LTA4H) 为白三烯合成过程的作用酶, LTC4S 基因多态性位点 rs730012 和 LTA4H 基因多态性位点 rs2660845 与哮喘症状的频率相关^[42-44]。2013 年 Mougey 等^[45]对 270 例哮喘儿童的研究发现,在 ALOX5 启动子区域比较少见的重复等位基因序列 (3/4/6 个等位重复序列) 与野生型 (5 个等位基因重复序列) 相比较,患者尿液中含有更高浓度的 LTE4,体内白三烯合成增加,这部分患者对孟鲁司特的疗效更好;进一步研究发现,这部分患者 86% 是来自于非洲的美裔患者,暗示着从非洲祖先来源的基因多态性可能影响着哮喘儿童的症状严重性以及对白三烯药物的反应性。

3.2 药代动力学基因

影响药代动力学的基因也可能影响哮喘儿童体内的白三烯调节途径。生物个体内的白三烯水平受肠内载体介导转运功能的影响,这种转运受组织离子通道载体家族 2B1 基因 (SLCO2B1) 编码。此基因定位于 11q13,其变异 (Arg312Gln rs12422149) 能够影响胞液中白三烯的水平,且在包含 80 名哮喘患者的临床试验中证实此变异与孟鲁司特作用后的哮喘症状控制率相关^[46]。但是小样本健康人群的研究未发现 SLCO2B1 多态性对孟鲁司特药代动力学的影响^[47-48]。其他的能够影响药代动力学的基因如细胞色素 P450 相关基因等是否有影响,仍需进一步实验证实^[49-50]。

4 展望

哮喘中有关遗传因素影响药物疗效的研究正在世界各地大规模开展,已取得了相当可贵的结果,但是哮喘的个体化医疗仍处于起步阶段。临床较为广泛使用的哮喘个体化治疗的生物制剂 IL-4 受体拮抗剂—匹曲白滞素 (IL-4 受体单克隆抗体),主要针对于痰液或者血液中嗜酸性粒细胞数较高的患者,它能阻断 IL-4 和 IL-13 通路,纠正过敏反应过程,较好地控制部分患者的哮喘症状。哮喘的靶向生物治疗是昂贵的,因此有必要将特殊生物试剂严格限定于有阳性生物学标记的患者,且最好根据个体的药代动力学设定用药方法。

随着遗传药理学研究深入,近年来新兴了很多更好的研究大样本多层次数据的方法,有助于正确分析错综复杂的基因 SNPs 网络在儿童哮喘中的地位。目前多个研究中心已经发现了大量的 SNPs 与儿童哮喘的疗效相关,但这些研究多是单因素或几个因素联合分析,而患者是一个整体,如何将这相对零散的基因变异或多态性位点全部纳入进行综合分析将是一个需要攻克的难题。

5 结论

儿童哮喘的遗传药理学研究有望为哮喘儿童提供个体化医疗的理论依据,争取最大化治疗反应而最小化副作用,为个体选择最优的治疗策略,减轻个人、家庭以及社会的负担。

目前的研究结果发现了许多可能是生物标记位点的变异基因或者 SNPs,但尚需在更大样本量的个体中重复认证。但基于之前的研究发现,不同种族不同环境暴露的群体标记基因可能不同,同一个标记基因只能在某亚群中有指导意义,故不能盲目扩大样本量,而应根据群体分层研究。对哮喘个体而言,某一药物的反应性是体内多通路、多基因相互整合的结果,因此将所有研究结果整合是极其重要的。未来的遗传药理学需要依靠临床医师、生物学家、药理学家、统计学家等等的共同努力,运用大数据的、更全面的分析方法,以期最终为儿童哮喘患者提供真正的个体化医疗。

[参 考 文 献]

- [1] Duan QL, Tantisira KG. Pharmacogenetics of asthma therapy[J]. *Current Pharm Des*, 2009, 15(32): 3742-3753.
- [2] 洪建国, 曲政海, 谢宁. 序言及总论 [M]// 曲政海, 林荣军, 孙向红. 儿童支气管哮喘. 北京: 人民军医出版社, 2014: 1-12.
- [3] 孙金霞, 崔玉宝. 哮喘的遗传学研究进展 [J]. *医学综述*, 2014, 20(01): 3-7.
- [4] Hizawa N. Pharmacogenetics of beta 2-agonists[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(3): 239-246.
- [5] Castle W, Fuller R, Hall J, et al. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment[J]. *BMJ*, 1993, 306(6884): 1034-1037.
- [6] Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol[J]. *Chest*, 2006, 129(1): 15-26.
- [7] Shahane G, Parsania C, Sengupta D, et al. Molecular insights into the dynamics of pharmacogenetically important N-terminal variants of the human β 2-adrenergic receptor[J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10(12): e1004006.
- [8] Choudhry S, Ung N, Avila PC, et al. Pharmacogenetic differences in response to albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma[J]. *Respir Crit Care Med*, 2005, 171(6): 563-570.
- [9] Bandaru S, Akka J, Marri VK, 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.
- [10] Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebocontrolled cross-over trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9444): 1505-1512.
- [11] 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.
- [12] Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, et al. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate[J]. *Respir Crit Care Med*, 2010, 181(7): 676-687.
- [13] Bandaru S, Akka J, Marri VK, 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.
- [14] Fu WP, Zhao ZH, Zhong L, et al. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β 2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China[J]. *Respirology*, 2011, 16(8): 1221-1227.
- [15] Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, et al. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to long-acting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotypestratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial[J]. *Lancet*, 2009(374): 1754-1764.
- [16] Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, et al. Anticholinergic vs long-acting β -agonist in combination with inhaled corticosteroids in black adults with asthma: The BELT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(16): 1720-1730.
- [17] Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies[J]. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2118-2125.
- [18] Ortega VE, Meyers DA, Bleecker ER. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2015, 8: 9-22.
- [19] Green SA, Cole G, Jacinto M, et al. A polymorphism of the human beta 2- adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor[J]. *Biol Chem*, 1993, 268(31): 23116-23121.
- [20] Green SA, Rathz DA, Schuster AJ, et al. The Ile164 beta(2)-adrenoceptor polymorphism alters salmeterol exosite binding and conventional agonist coupling to G(s)[J]. *Pharmacol*, 2001, 421(3): 141-147.
- [21] Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA, et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3): 558-566.
- [22] Ortega VE, Hawkins GA, Moore WC, et al. Effect of rare genetic variants inADRB2 on risk of severe exacerbations and symptom control during longacting beta agonist treatment in a multiethnic asthma population[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 204-213.
- [23] Poon AH, Tantisira KG, Litonjua AA, et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor-2 genetic variants with acute bronchodilator response in asthma[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(5): 373-382.
- [24] Drake KA, Torgerson DG, Gignoux CR, et al. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 370-378.
- [25] Litonjua AA, Lasky-Su J, Schneiter K, et al. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts[J]. *Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 688-694.
- [26] Sy HY, Ko FWS, Chu HY, et al. Asthma and bronchodilator responsiveness are associated with polymorphic markers of ARG1, CRHR2 and chromosome 17q21[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(7): 517-524.
- [27] Vonk JM, Postma DS, Maarsingh H, et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(3): 179-186.
- [28] Duan QL, Gaume BR, Hawkins GA, et al. Regulatory haplotypes in ARG1 are associated with altered bronchodilator response[J]. *Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4): 449-454.
- [29] Iordanidou M, Paraskakis E, Tavridou A, et al. G894T polymorphism of eNOS gene is a predictor of response to combination of inhaled corticosteroids with long-lasting beta2-

- agonists in asthmatic children[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(12): 1363-1372.
- [30] Tantisira KG, Damask A, Szeffler SJ, et al. Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(12): 1286-1291.
- [31] Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13): 1353-1359.
- [32] Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(6): 1376-1383.
- [33] Tantisira KG, Small KM, Litonjua AA, et al. Molecular properties and pharmacogenetics of a polymorphism of adenylyl cyclase type 9 in asthma: interaction between beta-agonist and corticosteroid pathways[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(12): 1671-1677.
- [34] Kim SH, Ye YM, Lee HY, et al. Combined pharmacogenetic effect of ADCY9 and ADRB2 gene polymorphisms on the bronchodilator response to inhaled combination therapy[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(3): 399-405.
- [35] Ye YM, Lee HY, Kim SH, et al. Pharmacogenetic study of the effects of NK2R G231E G>A and TBX21 H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(6): 693-701.
- [36] Lopert A, Rijavec M, Zavbi M, et al. Asthma treatment outcome in adults is associated with rs9910408 in TBX21 gene[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2915.
- [37] Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(13): 1173-1183.
- [38] Berce V, Kozmus CE, Potočnik U. Association among ORMDL3 gene expression, 17q21 polymorphism and response to treatment with inhaled corticosteroids in children with asthma[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 13(6): 523-529.
- [39] Stockmann C, Fassl B, Gaedigk R, et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6): 1222-1227.
- [40] Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment[J]. *Nat Genet*, 1999, 22(2): 168-170.
- [41] Lima JJ, 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.
- [42] Kotani H, Kishi R, Mouri A, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(1): 112-116.
- [43] 蔡畅, 周美茜, 李玉苹, 等. 支气管哮喘患者白三烯基因多态性与抗白三烯治疗的相关性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(5): 362-366.
- [44] Nwokoro C, Pandya H, Turner S, et al. Parent-determined oral montelukast therapy for preschool wheeze with stratification for arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5) promoter genotype: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Efficacy Mech Eval*, 2015, 2(6): 1-10.
- [45] Mougey E, Lang JE, Allayee H, et al. ALOX5 polymorphism associates with increased leukotriene production and reduced lung function and asthma control in children with poorly controlled asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(5): 512-520.
- [46] Mougey EB, Feng H, Castro M, et al. Absorption of montelukast is transporter mediated: a common variant of OATP2B1 is associated with reduced plasma concentrations and poor response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(2): 129-138.
- [47] Kim KA, Lee HM, Joo HJ, et al. Effects of polymorphisms of the SLCO2B1 transporter gene on the pharmacokinetics of montelukast in humans[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(11): 1186-1193.
- [48] Tapaninen T, Karonen T, Backman JT, et al. SLCO2B1 c.935G>A single nucleotide polymorphism has no effect on the pharmacokinetics of montelukast and aliskiren[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(1): 19-24.
- [49] Dahlin A, Litonjua A, Lima JJ, et al. Genome-wide association study identifies novel pharmacogenomic loci for therapeutic response to montelukast in asthma. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129385.
- [50] Dahlin A, Litonjua A, Irvin CG, et al. Genome-wide association study of leukotriene modifier response in asthma. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(2): 151-157.

(本文编辑: 俞燕)