

读者·作者·编者园地

编者按：“*MyD88*和*TICAM1*基因多态性及其交互作用与儿童社区获得性肺炎的关联研究”这篇文章发表在本刊本期第 791~799 页。该文被评为本期优秀论文。本刊邀请了西安交通大学第一附属医院周熙惠教授为该文做了点评，供读者阅读参考。

关于“*MyD88*和*TICAM1*基因多态性及其交互作用与儿童社区获得性肺炎的关联研究”一文的专家点评

儿童社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）是一种具有重要临床意义的常见疾病，脓毒症是住院 CAP 患儿主要的死亡原因。探讨儿童 CAP 易感因素和并发脓毒症的早期预警指标对降低病死率有一定意义。目前已知患儿的年龄、病原体种类、微生物菌株毒力和伴随的疾病是儿童 CAP 的重要危险因素，同时遗传变异也会影响宿主的反应，影响疾病的严重程度和预后。由于免疫失调和炎症反应被认为是脓毒症的核心表现，因此很多研究探讨参与炎症途径的基因与脓毒症遗传易感性的关系。Toll 样受体 4（Toll-like receptors 4, TLR4）是机体识别病原微生物的关键受体，活化后的 TLR4 通过激活下游髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88, MyD88）依赖途径或者 Toll 样受体衔接分子 1（Toll-like receptor adaptor molecule 1, TICAM1）依赖途径，介导炎症因子的合成释放。既往关于基因多态性和肺炎易感性的研究多为回顾性的小样本研究，也罕见关于基因交互作用与肺炎易感性和严重程度的研究。该研究前瞻性地对 2015 年 8 月—2017 年 9 月一家医院 375 例 CAP 患儿和 306 例健康体检儿童的 *MyD88* 和 *TICAM1* 基因的 9 个标签位点进行分型，并采用 logistic 回归分析评价各位点基因型及其交互作用与儿童 CAP 的关联，研究发现 *MyD88* 和 *TICAM1* 基因多态性及其交互作用与儿童 CAP 密切相关，对儿童 CAP 的发生及病情发展具有协同作用。

该研究结果为阐述上述基因及其介导的免疫途径在儿童 CAP 炎症损伤过程中的作用提供了理论基础，也为重症 CAP 的预防和治疗提供了潜在的靶点。然而，该文关于基因多态性在 CAP 中的作用的研究结果具有争议，一些研究结果难以复制，例如该文提到：Sahiner 等研究显示，rs4807000 位点多态性影响内毒素对体外 IgE 合成的调控，与哮喘患儿气道高反应性及喘息密切相关，但本研究分析结果却并未发现这 2 个外显子位点与 CAP 病情发展相关联。由于 TLR4 是脓毒症发生与发展的启动点，其水平与促炎因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及抗炎因子白细胞介素-10 水平密切相关。在今后的研究中，如果能够采用 RT-PCR 法和 Western blot 法检测研究对象血清 TLR4、MyD88 和 TICAM1 mRNA 和蛋白表达水平，将 TLR4 及其下游通路的变化与基因多态性相结合，以及将 TLR4 及其下游通路的变化与部分炎症介质水平的变化相结合，有助于更好地诠释 *TLR4* 基因多态性对蛋白表达及炎症水平的影响，*TLR4* 基因多态性作为 CAP 和脓毒症早期预测指标的价值和意义将更为显著。

该研究探讨了基因型交互作用与儿童 CAP 的关联。经典的识别交互作用的方法为分层分析，通过对可疑交互因素分层，若各层之间的效应值不同，则可能存在交互作用。但鉴于各层效应值的差异可能是抽样误差所致，因此下一步还可以对误差进行检测。

（点评人：周熙惠）