

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.02.009

论著·临床研究

胞浆型磷脂酶 A2 多态性与儿童支气管哮喘发生及孟鲁司特疗效的相关性

郭青¹ 沈照波² 孙晓敏¹ 陈丹¹ 康平²

(郑州大学附属儿童医院 / 河南省儿童医院 / 郑州儿童医院
1. 西区普内一病区; 2. 呼吸科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探究胞浆型磷脂酶 A2 (PLA2G4) 基因 rs932476 位点多态性与儿童支气管哮喘发生及白三烯受体拮抗剂孟鲁司特治疗反应性的相关性。**方法** 收集支气管哮喘患儿 128 例为病例组, 100 例健康儿童为对照组。比较两组儿童 PLA2G4 基因 rs932476 位点基因型及等位基因分布。病例组患儿采用常规治疗 + 孟鲁司特方案治疗 2 个月。比较病例组患儿治疗前后血清白三烯 B4 (LTB4) 及炎症因子白细胞介素-4 (IL-4)、免疫球蛋白 E (IgE) 和 γ -干扰素 (IFN- γ)、肺功能和呼出气一氧化氮 (FeNO) 的水平。**结果** PLA2G4 基因 rs932476 位点基因型及等位基因频率在病例组和对照组之间及不同严重程度哮喘组之间的分布差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后 AA 型患儿总有效率高于 GG 型, 差异有统计学意义。与治疗前相比, 治疗后各基因型患儿血清 IgE 和 IL-4 水平降低, IFN- γ 水平升高 ($P<0.05$)。治疗后 GG 型患儿血清 IL-4 水平高于 AA 型, IFN- γ 的水平低于 AA 型。治疗后, 各基因型患儿的肺功能参数升高, 其中 AA 型患儿显著高于 GG 型; 而 FeNO 水平治疗后明显下降, 其中 AA 型患儿明显低于 GG 型。病例组治疗前血清 LTB4 水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后病例组血清 LTB4 水平明显降低 ($P<0.05$), 其中 GG 基因型患儿 LTB4 水平高于 AA 型 ($P<0.05$)。**结论** PLA2G4 基因 rs932476 位点多态性与儿童支气管哮喘的易感性及病情严重程度无关, 但对白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的疗效有一定的影响, 其机制可能与影响 LTB4 水平有关。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 155-160]

[关键词] 支气管哮喘; 胞浆型磷脂酶 A2; 基因多态性; 白三烯 B4; 孟鲁司特; 儿童

Association of cytoplasmic phospholipase A2 gene polymorphism with bronchial asthma and response to montelukast in children

GUO Qing, SHEN Zhao-Bo, SUN Xiao-Min, CHEN Dan, KANG Ping. Department of West District General Internal Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China (Sun X-M, Email: 13513892805@163.com)

Abstract: Objective To study the association of cytoplasmic phospholipase A2 (PLA2G4) rs932476 polymorphism with the development of bronchial asthma and the response to montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in children. **Methods** A total of 128 children with bronchial asthma were enrolled as case group, and 100 healthy children were enrolled as control group. The genotype and allele frequencies of PLA2G4 rs932476 were compared between the two groups. The children in the case group were administered with montelukast except routine treatment for 2 months, and the changes in serum levels of leukotriene B4 (LTB4), interleukin-4 (IL-4), immunoglobulin E (IgE), and interferon gamma (IFN- γ), pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) after treatment were observed. **Results** There were no significant differences in the genotype and allele frequencies of PLA2G4 rs932476 between the case and control groups, as well as between the groups with different severities of asthma ($P>0.05$). After treatment, the children with AA genotype had a significantly higher overall response rate than those with GG genotype. After treatment, the case group had significant reductions in the serum levels of IgE and IL-4 and a significant increase in the level of IFN- γ ($P<0.05$). After treatment, the children with GG

[收稿日期] 2018-09-11; [接受日期] 2018-12-27

[作者简介] 郭青, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 孙晓敏, 女, 主任医师。Email: 13513892805@163.com。

genotype had a higher serum level of IL-4 and a lower level of IFN- γ than those with AA genotype. After treatment, the case group had significant increases in pulmonary function parameters, and the children with AA genotype had significantly higher parameters than those with GG genotype. The case group had a significant reduction in the level of FeNO, and the children with AA genotype had a significantly lower level than those with GG genotype after treatment. The case group had a significantly higher serum level of LTB4 than the control group before treatment ($P<0.05$). After treatment the case group had a significant reduction in the serum level of LTB4 ($P<0.05$). The children with GG genotype had a significantly higher level of LTB4 than those with AA genotype after treatment ($P<0.05$).

Conclusions PLA2G4 rs932476 polymorphism is not associated with the susceptibility and severity of bronchial asthma in children, but it may have certain influence on children's response to the leukotriene receptor antagonist montelukast, possibly by affecting the level of LTB4. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(2): 155-160]

Key words: Bronchial asthma; Cytoplasmic phospholipase A2; Gene polymorphism; Leukotriene B4; Montelukast; Child

儿童支气管哮喘是由多种炎症细胞及细胞因子共同参与的一种以呼吸道变应性和非特异性气道高反应性为特征的多因性慢性炎症疾病,在全球范围内的发生率逐年增加^[1]。研究表明,白三烯作为一种重要的气道炎症介质参与哮喘发病的多个环节,通过增加气道炎症和气道高反应性,导致难治性哮喘的发生^[2-3],而白三烯受体拮抗剂也已广泛应用于儿童哮喘的治疗。近年的研究表明,白三烯受体拮抗剂临床疗效存在个体差异,与白三烯 C4 合成酶、5-脂氧化酶等多种基因多态性呈明显相关性^[4]。胞浆型磷脂酶 A2 基因 (PLA2G4) 能够编码胞浆型磷脂酶 A2 (cPLA2), 水解膜磷脂, 释放花生四烯酸, 产生白三烯等二十烷酸类炎症介质、参与气道高反应性, 与哮喘等慢性气道炎症的发生发展密切相关^[5], 因此推测 PLA2G4 基因多态性可能通过影响 cPLA2 的表达或活性而影响白三烯等物质的合成, 从而影响哮喘的发生发展以及白三烯受体拮抗剂的疗效。目前已有研究证实 PLA2G4 基因是成人哮喘的易感基因^[6], 但 PLA2G4 基因多态性与儿童哮喘发生及白三烯受体拮抗剂疗效是否有关尚不清楚。因此, 本研究拟通过分析河南汉族支气管哮喘患儿与健康儿童 PLA2G4 基因 rs932476 位点基因型和等位基因频率的差异及孟鲁司特治疗后的疗效差异, 探讨 PLA2G4 基因 rs932476 位点多态性与儿童支气管哮喘发生及白三烯受体拮抗剂疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例来自于 2015 年 10 月至 2017 年 10 月郑州大学附属儿童医院诊治的持续性哮喘患儿。纳

入标准: (1) 符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组修订的《支气管哮喘防治指南》中持续性哮喘的诊断标准^[7], 非急性发作期患儿; (2) 入组前 2 周末使用免疫调节剂治疗; (3) 治疗依从性良好, 临床资料完整; (4) 河南省汉族儿童。排除标准: (1) 合并其他严重疾病 (结核、麻疹、水痘等传染病以及先天性心脏病、免疫缺陷病、肝肾功能衰竭、遗传代谢性疾病等); (2) 合并慢性支气管炎、支气管扩张等疾病; (3) 对本研究中的药物过敏, 不宜接受本研究方案的患者。最终纳入支气管哮喘患儿 128 例为病例组, 其中男 68 例, 女 60 例; 年龄 2~5 岁, 平均 3.2 ± 1.1 岁。按照慢性持续期哮喘病情严重程度进行分级^[7]: 轻度患儿 23 例, 中度 77 例, 重度 28 例。选择同期在我院体检的健康儿童 100 例为对照组, 其中男 55 例, 女 45 例, 年龄 1~5 岁, 平均 3.0 ± 1.0 岁。两组受试儿童在年龄、性别等一般资料的比较中差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经郑州大学附属儿童医院伦理委员会批准, 患儿家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

病例组患儿根据疾病的发作及严重程度给予常规的雾化平喘、祛痰止咳, 以及抗感染、吸入糖皮质激素等对症治疗: 喘息发作时吸入沙丁胺醇, 合并感染者进行抗感染治疗等。所有患儿睡前口服孟鲁司特纳 (顺尔宁, 杭州默沙东有限公司, 国药准字: J20140167), 每天 4 mg/次, 连续治疗 2 个月。2 个月后若病情稳定, 可遵医嘱逐步减少药物用量。

1.3 PLA2G4 基因 rs932476 位点基因型的检测

抽取受试者清晨空腹外周静脉血 3 mL 于抗凝采血管中, -20°C 保存备用。采用全血基因

组 DNA 提取试剂盒（北京天根生化科技有限公司）提取 DNA，采用 NCBI 中 Primer Blast 设计并筛选 PCR 引物。PLA2G4A rs932476 上游引物：5'-CCTTCTTCTAACAGCAGGAGGA-3'，下游引物：5'-CTAAAGATTGGGAGGGTGGGATC-3'，由上海生工生物工程有限公司合成引物。PCR 反应条件：94℃预变性 4 min，94℃变性 30 s，60℃退火 30 s，72℃延伸 15 s，共 30 个循环。采用纯化试剂盒纯化 PCR 产物，纯化后的 DNA 片段送上海生工生物工程有限公司进行 DNA 测序鉴定基因型。

1.4 疗效评价

观察患儿喘息、哮鸣、咳嗽等症状情况，参照文献评定标准^[8]评价其临床疗效。临床控制：症状完全缓解，偶尔轻度发作可自行缓解；显效：症状明显缓解，发作次数显著减少（与同期相比减少 2/3）；好转：症状有所缓解，发作次数减少（与同期相比减少 1/3）；无效：症状无明显改善甚至加重。总有效率 = （临床控制 + 显效 + 好转）/ 总病例数 × 100%。

1.5 观察指标

分别于治疗前及疗程结束后，采集病例组患儿静脉血，3000 r/min 离心 10 min 分离血清，-20℃保存待用。采用酶联免疫法检测受试者血清中白三烯 B4（LTB4）、免疫球蛋白 E（IgE）、白细胞介素-4（IL-4）及 γ-干扰素（IFN-γ）的水平，严格按照 ELISA 试剂盒（购自上海酶联生物科技有限公司）说明书进行操作。

采用瑞典 NIOX 气道炎症检测仪，采集患儿平静时的呼出气体经采样管道至检测仪，检测呼出气一氧化氮（FeNO）水平；而后采用德国 JAEGER 公司生产的 Master Screen 肺功能仪检测患儿平静状态下的潮气呼吸肺功能参数：达峰时间

比（TPTEF/TE）和达峰容积比（VPEF/VE）。

1.6 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均值 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，治疗前后的比较行配对样本 *t* 检验；多组间比较行单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK 检验。计数资料采用构成比（%）表示，组间比较采用卡方检验，组间两两比较采用卡方分割法，调整检验水准为 0.0167。对于单向有序的分类计数资料，多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 rs932476 位点基因型及基因频率的比较

两组受试者 PLA2G4 基因 rs932476 位点的基因型及等位基因的频率如表 1 所示。经卡方检验，两组基因型频率的分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。AA、AG、GG 基因型及等位基因频率在病例组和对照组之间的分布差异无统计学意义（*P* > 0.05）。以是否患病为因变量，以基因型为自变量进行 logistic 回归分析，显示 AG 和 GG 基因型相对于 AA 基因型的发病风险分别为 1.197 和 1.433 倍，C 等位基因携带者相对于 A 等位基因携带者的发病风险为 1.218 倍，但差异均无统计学意义（*P* > 0.05）。同时将病例组患儿按照哮喘的严重程度分为 3 类：轻度、中度和重度。rs932476 位点基因型及等位基因频率在不同程度哮喘组的分布如表 2 所示。由表中可以看出，rs932476 位点基因型及等位基因频率与哮喘严重程度无明显的相关性（*P* > 0.05）。

表 1 病例组和对照组 PLA2G4 基因 rs932476 位点的基因型及等位基因的分布 [例（%）]

组别	例数	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
对照组	100	47(47.0)	40(40.0)	13(13.0)	134(67.0)	66(33.0)
病例组	128	53(41.4)	54(42.2)	21(16.4)	160(62.5)	96(37.5)
χ^2 值			0.902			0.993
<i>P</i> 值			0.637			0.319
OR(95%CI)		1	1.197(0.679~2.110)	1.433(0.647~3.173)	1	1.218(0.826~1.796)
<i>P</i> 值		—	0.534	0.376	—	0.319

表 2 不同严重程度哮喘患儿 rs932476 位点的基因型及等位基因的分布 [例(%)]

组别	例数	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
轻度哮喘	23	10(43)	10(43)	3(13)	30(65)	16(35)
中度哮喘	77	33(43)	35(45)	9(12)	101(66)	53(34)
重度哮喘	28	10(36)	9(32)	9(32)	29(52)	27(48)
χ^2 值		6.585			3.513	
<i>P</i> 值		0.161			0.173	

2.2 PLA2G4 基因多态性与孟鲁司特疗效的关系

病例组 128 例哮喘患儿治疗 2 个月后, 其中 41 例 (32.0%) 得到临床控制, 37 例 (28.9%) 显效, 34 例 (26.6%) 好转, 16 例 (12.5%) 无效。不同基因型对应疗效分布如表 3 所示, 可以看出, 不同基因型患儿的疗效分布差异无统计学意义, 但 AA 基因型者总有效率显著高于 GG 型 ($P<0.0167$)。

治疗前后各基因型对应血清炎症因子水平的变化如表 4 所示。与治疗前相比, 治疗后各基因型患儿血清 IgE 和 IL-4 水平降低, IFN- γ 水平升高 ($P<0.05$)。治疗前各基因型患儿间血清 IgE、

IL-4 及 IFN- γ 水平差异无统计学意义, 治疗后 GG 型患儿血清 IL-4 水平高于 AA 型, IFN- γ 的水平低于 AA 型 ($P<0.05$)。

治疗前后各基因型患儿的肺功能参数及 FeNO 水平检测结果如表 5 所示, 从表 5 中可以看出, 治疗前各基因型患儿的肺功能参数 TPTEF/TE 和 VPEF/VE 及 FeNO 水平差异无统计学意义。治疗后, 各基因型患儿的肺功能参数升高, 其中 AA 型患儿显著高于 GG 型; 而 FeNO 水平治疗后明显下降, 其中 AA 型患儿明显低于 GG 型 ($P<0.05$)。

表 3 不同基因型患儿的临床疗效的比较 [例(%)]

组别	例数	疗效				总有效率
		临床控制	显效	好转	无效	
AA 型	53	20(38)	17(32)	12(23)	4(8)	49(92)
AG 型	54	17(31)	16(30)	14(26)	7(13)	47(87)
GG 型	21	4(19)	4(19)	7(33)	6(29)	15(71) ^a
H/χ^2 值		8.229				19.928
<i>P</i> 值		0.222				<0.001

注: a 示与 AA 型组比较, $P<0.0167$ 。

表 4 不同基因型患儿治疗前后炎症因子的变化 ($\bar{x} \pm s$)

基因型分组	例数	IgE (IU/mL)		IL-4 (pg/mL)		IFN- γ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AA 型	53	243 $\pm$ 46	95 $\pm$ 24 ^a	33 $\pm$ 6	15 $\pm$ 3 ^a	15 $\pm$ 4	28 $\pm$ 3 ^a
AG 型	54	247 $\pm$ 44	99 $\pm$ 23 ^a	35 $\pm$ 7	16 $\pm$ 3 ^a	14 $\pm$ 4	27 $\pm$ 3 ^a
GG 型	21	259 $\pm$ 47	109 $\pm$ 29 ^a	36 $\pm$ 8	18 $\pm$ 3 ^{a,b}	13 $\pm$ 4	26 $\pm$ 3 ^{a,b}
<i>F</i> 值		0.778	2.424	1.728	6.313	1.530	6.293
<i>P</i> 值		0.462	0.093	0.182	0.002	0.220	0.002

注: a 示与治疗前相比, $P<0.05$; b 示与 AA 基因型患儿相比, $P<0.05$ 。[IgE] 免疫球蛋白 E; [IL-4] 白细胞介素 -4; [IFN- γ] γ -干扰素。

表 5 不同基因型患儿治疗前后肺功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

基因型分组	例数	TPTEF/TE (%)		VPEF/VE (%)		FeNO (ppb)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AA 型	53	24 $\pm$ 5	31 $\pm$ 6 ^a	24 $\pm$ 6	33 $\pm$ 4 ^a	26 $\pm$ 9	18 $\pm$ 7 ^a
AG 型	54	24 $\pm$ 6	29 $\pm$ 5 ^a	25 $\pm$ 4	31 $\pm$ 4 ^a	26 $\pm$ 8	19 $\pm$ 6 ^a
GG 型	21	25 $\pm$ 5	28 $\pm$ 3 ^{a,b}	25 $\pm$ 5	29 $\pm$ 4 ^{a,b}	27 $\pm$ 6	22 $\pm$ 6 ^{a,b}
<i>F</i> 值		0.454	3.797	0.842	7.629	0.210	3.127
<i>P</i> 值		0.636	0.025	0.433	0.001	0.811	0.047

注: a 示与治疗前相比, $P<0.05$; b 示与 AA 基因型患儿相比, $P<0.05$ 。[TPTEF/TE] 达峰时间比; [VPEF/VE] 达峰容积比; [FeNO] 呼气一氧化氮。

2.3 PLA2G4 基因多态性与血清 LTB4 水平的关系

对照组与病例组两组间及组内各基因型对应血清 LTB4 水平如表 6 所示。可以看出, 病例组治疗前血清 LTB4 水平明显高于对照组 ($t=32.611$,

$P<0.001$); 治疗后病例组中血清 LTB4 水平明显降低 ($P<0.05$); 对照组与病例组两组组内 GG 基因型患儿 LTB4 水平高于 AA 型, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 6 不同组间及不同基因型患儿间血清 LTB4 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	总体 LTB4	各基因型 LTB4				
			AA	AG	GG	F 值	P 值
对照组	100	8.7 ± 2.3	8.1 ± 1.9	9.0 ± 2.6	10.1 ± 2.4^c	4.961	0.009
病例组							
治疗前	128	29.6 ± 6.4^b	28.8 ± 6.0	29.3 ± 5.7	33.4 ± 6.4^c	4.763	0.010
治疗后	128	15.1 ± 5.3^a	14.3 ± 4.6^a	15.2 ± 4.7^a	18.2 ± 5.9^{ac}	4.685	0.011

注: a 示与治疗前相比, $P<0.05$; b 示与对照组相比, $P<0.05$; c 示与 AA 基因型患儿相比, $P<0.05$ 。[LTB4] 白三烯 B4。

3 讨论

白三烯是花生四烯酸经 5-脂加氧酶途径代谢产生的炎性介质, 在哮喘的发生发展的过程中, 抗原-抗体等刺激因素能够激活炎性细胞中的磷脂酶 A2, 催化膜磷脂水解成花生四烯酸, 进而被 5-脂加氧酶氧化为不稳定的环氧化物白三烯 A4 (LTA4), 在 LTA4 水解酶作用下水解 LTB4 或在白三烯 C4 合成酶的催化下形成 LTC4 等半胱氨酸白三烯 (CysLTs), 诱导支气管痉挛, 引起气道炎症和气道高反应性^[9-10]。作为白三烯合成途径的相关酶类, cPLA2 可能会影响花生四烯酸的含量进而影响白三烯的产生。因此推测其编码基因 PLA2G4 多态性可能会影响 cPLA2 的表达或活性而影响白三烯的合成及哮喘的发生发展。既往研究表明, PLA2G4 是多种疾病的潜在易感基因^[11-12]。de Jong 等^[13]研究通过全基因组分析发现 PLA2G4 基因多态性能够激活 p38MAPK 通路, 导致肺功能受损, 进而引发慢性阻塞性肺部疾病。Rava 等^[14]研究发现 PLA2G4 基因多态性是成人哮喘的易感基因。本研究发现对照组和病例组中 PLA2G4 基因 rs932476 位点 GG 型血清 LTB4 的水平明显高于 AA 型, 但该位点各基因型及等位基因频率在病例组和对照组及不同程度哮喘组中的分布差异均无统计学意义, 提示该位点多态性可能与白三烯的合成有关, 但与哮喘的易感性及严重程度可能不相关。造成该结果的原因可能是:

- (1) 哮喘是多基因遗传病, 存在遗传异质性;
- (2) 该位点多态性可能与其他功能多态性位点存

在连锁不平衡; (3) 该基因产物 cPLA2 的激活和调节机制较为复杂, 受遗传和环境的共同调控; (4) 多种 PLA2 相互作用共同参与类花生酸的产生和白三烯的合成^[15-17]。

孟鲁司特作为白三烯特异性拮抗剂, 能够与白三烯受体特异性结合, 抑制白三烯炎症通路从而减轻气道炎症, 调节气道功能, 有效改善哮喘临床症状, 成为哮喘治疗中的重要药物之一^[18]。但白三烯拮抗剂在不同哮喘患儿中存在明显的疗效异质性, 目前已知 LTC4S 和 ALOX5 等基因多态性均可能影响其疗效^[19-20]。本研究主要探究了 PLA2G4 基因 rs932476 位点多态性与孟鲁司特疗效的相关性, 结果显示, 孟鲁司特治疗后 AA 型患儿的总有效率明显高于 GG 型患儿, AA 型患儿血清炎症因子 IL-4 的水平明显低于 GG 型, 而 IFN- γ 水平明显高于 GG 型, 同时 AA 型患儿的肺功能参数 TPTEF/TE 和 VPEF/VE 显著高于 GG 型, 而 FeNO 水平低于 GG 型。这些结果显示孟鲁司特对 AA 型患儿炎症反应的控制及肺功能的改善均优于 GG 型, 提示该位点多态性可能对孟鲁司特的疗效有一定的影响。因此建议临床上针对 GG 基因型患儿在口服孟鲁司特的同时应加用糖皮质激素等非特异性 PLA2 拮抗剂, 进一步抑制炎症反应, 改善哮喘症状。同时本研究还发现, 病例组治疗前血清 LTB4 水平明显高于对照组; 治疗后病例组中血清 LTB4 水平明显降低; 治疗后 GG 型患儿血清 LTB4 水平显著高于 AA 型。因此推测该位点多态性对孟鲁司特疗效的影响可能是通过某种途径影响血清 LTB4 水平实现的。

综上所述, PLA2G4 基因 rs932476 位点多态性可能与儿童支气管哮喘的易感性及病情严重程度无关, 但对白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的疗效有一定的影响, 其机制可能与其对 LTB₄ 的影响有关, 具体的作用机制还有待进一步研究。本研究的不足之处在于, 本研究仅检测了 PLA2G4 基因 rs932476 位点多态性, 可能会对结果造成一定的偏倚性; 同时本研究受样本量及地域的影响, 不能够完全阐述该基因多态性与哮喘发生的关系, 需要进一步多中心、大规模的研究, 以更全面了解哮喘的发病机制及药物基因组学, 为哮喘的临床用药提供理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [2] Boyce JA, Barrett NA. Cysteinyl leukotrienes: an innate system for epithelial control of airway smooth muscle proliferation?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(5): 496-497.
- [3] Liu M, Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases[J]. Allergol Int, 2015, 64(1): 17-26.
- [4] 袁姝华, 殷勇, 董文芳, 等. 哮喘儿童白三烯受体调节剂临床疗效与白三烯 C₄ 合成酶及 5-脂氧化酶基因的相关性 [J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(12): 1126-1131.
- [5] 雒云祥, 吴瑞萍, 程红颖, 等. 胞质型磷脂酶 A₂α 与慢性阻塞性肺疾病的关系 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(6): 460-462.
- [6] 刘春丽, 梁标. 磷脂酶 A₂ 与支气管哮喘 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2001, 21(2): 76-78.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [8] 莫丽慧, 钟丽花. 孟鲁司特联合布地奈德治疗支气管哮喘患儿的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1981-1984.
- [9] 王文雅, 林江涛. 参与白三烯合成的酶基因多态性与支气管哮喘 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 93-96.
- [10] 张哲栋, 黄春洪, 张心怡. 磷脂酶 A₂ 家族与慢性气道疾病的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2936-2938.
- [11] Su KP, Huang SY, Peng CY, et al. Phospholipase A₂ and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon-α-induced depression by regulating polyunsaturated fatty acids levels[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(6): 550-557.
- [12] Yu Y, Zhang M, Pan Y, et al. PLA2G4A mutants modified protective effect of tea consumption against colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(8): 1005-1013.
- [13] de Jong K, Vonk JM, Imboden M, et al. Genes and pathways underlying susceptibility to impaired lung function in the context of environmental tobacco smoke exposure[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 142.
- [14] Rava M, Ahmed I, Kogevinas M, et al. Genes interacting with occupational exposures to low molecular weight agents and irritants on adult-onset asthma in three European studies[J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(2): 207-214.
- [15] Lee IT, Lin CC, Cheng SE, et al. TNF-α induces cytosolic phospholipase A₂ expression in human lung epithelial cells via JNK1/2- and p38 MAPK-dependent AP-1 activation[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e72783.
- [16] Pniewska E, Sokolowska M, Kupryś-Lipińska I, et al. The step further to understand the role of cytosolic phospholipase A₂ alpha and group X secretory phospholipase A₂ in allergic inflammation: pilot study[J]. Biomed Res Int, 2014: 670814.
- [17] Hallstrand TS, Lai Y, Hooper KA, et al. Endogenous secreted phospholipase A₂ group X regulates cysteinyl leukotrienes synthesis by human eosinophils[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(1): 268-277. e8.
- [18] Song W, Zhang Y, Wang J, et al. Antagonism of cysteinyl leukotriene receptor 1 (cysLTR1) by montelukast suppresses cell senescence of chondrocytes[J]. Cytokine, 2018, 103: 83-89.
- [19] 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.
- [20] 荆小袁, 陆敏. 哮喘个体化治疗的药物遗传学 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(9): 673-676.

(本文编辑: 邓芳明)