·综述·

文章编号:1673-5501(2007)01-0043-12

哮喘候选基因的研究进展

印根权 综述 赵顺英 江载芳 审校

支气管哮喘(简称哮喘)是一个多基因遗传性疾病,遗传因素与环境因素共同作用,决定哮喘的发生和发展。目前国、内外学者应用多种分子生物学方法,对哮喘的候选基因进行了大量研究,结果发现与人类哮喘有关的候选基因有261个,分布在22对常染色体和1对性染色体上,本文就国内鲜有报道的候选基因作如下综述。

1 参与哮喘气道炎症的基因

哮喘是气道慢性炎症性疾病,因而在哮喘候选基因的研究中,与气道炎症发生有关的基因则一直是哮喘遗传研究的焦点。

1.1 1q21-22的死亡相关蛋白3(DAP3)、1p25.2-25.3的环氧合酶2(COX-2)、1p13.1-21.3的甲壳酶(CHIA)和1p31-p22的钙激活氯通道1(CLCA1)等基因涉及哮喘气道炎症 2004年,Hirota等[1]研究了表达于正常支气管上皮细胞,与气道上皮细胞凋亡有关的DAP3基因,发现该基因参与气道炎症和气道重塑,IFN-γ诱导其表达。共检测了1 293例受试者(305例变应性哮喘患儿,322例变应性哮喘成人患者,95例非变应性哮喘成人患者,571名没有变应性疾病的随机对照个体)DAP3基因的单核苷酸多态性(SNPs):-20632 G/T、15900A/G、21573A/G和27657G/C,结果发现成人哮喘与-20632G/T具有较强的相关性,OR=1.87,95% CI:1.20~2.92,P=0.005 1,而哮喘患儿中未发现有相关性,这一相关性在高血清IgE(>250 IU·mL^{-1})的成人患者中更加显著,OR=2.40,95% CI:1.44~4.00,P=0.000 61。研究结果显示DAP3基因突变可能与成人哮喘发病有关,可致气道炎症和气道重塑。

经过环氧化酶途径产生的前列腺素,也可介导哮喘炎症。COX-2是一重要的诱导酶。位于COX-2启动子区域的激活蛋白1结合位点的一个SNPs:-765G/C,显著降低启动子活性,降低基因表达。2004年,Szczeklik等[2]通过该SNPs影响外周血单核细胞产生前列腺素E_2、D_2(PGE_2/PGD_2)的研究,共纳入857例研究对象,包括对阿司匹林诱发(或不耐受)哮喘(AIA)患者112例,阿司匹林耐受性哮喘(ATA)患者198例,对照人群547名,发现波兰克拉科夫地区哮喘患者的COX-2 -765C纯合子与女性哮喘发生有关,OR=3.08,95% CI:1.35~6.63,P=0.01。CC纯合子中单核细胞产生的2种前列腺素水平超过GG纯合子的10倍,而且这一倍比关系在脂多糖(LPS)刺激下并不会改变。而2004年,Shi等[3]应用PCR和限制性长度多态性分析(RFLP)研究了澳大利亚高加索哮喘人群的基因多态性,发现该基因的-765C等位基因多态性出现在约30%的哮喘患者和非哮喘对照组,而-765G->C多态性与哮喘发生、哮喘严重程度、人群的特应性和AIA并不相关。

CHIA是裂解壳质的酶,大鼠哮喘模型显示酸性哺乳动物CHIA涉及哮喘的病理生理过程。作用于IL-13的下游区,CHIA可以消除Th2细胞炎症,降低支气管高反应性,减少嗜酸性粒细胞的产生。2005年,Bierbaum等[4]研究发现CHIA非编码区多态性rs3818822及单倍体与哮喘相关。然而Boot等[5]研究发现鼠和人类肺表达CHIA的方式不同,认为将CHIA作为抗哮喘药物靶标值得商榷。

发现于小牛支气管的CLCA蛋白,因介导气管和其他分泌上皮组织中钙依赖的氯化物传导,而命名为钙依赖氯通道,不仅影响氯化物的传导、上皮分泌,还影响细胞凋亡、细胞间黏附、细胞周期控制,还可影响血压和哮喘患者的黏液分泌。2002年,Toda等[6]发现哮喘患者气道上皮CLCA1 mRNA$^+$细胞、IL-9R$^+$细胞、IL-9$^+$细胞较正常对照组增加,同时发现IL-9可以上调CLCA1基因表达。2004年,Kamada等[7]筛查了日本384例哮喘患儿、480例哮喘成人患者和672名对照人群中CLCA1基因SNPs,发现908 +2199G/A、1087-754C/A、1533+997A/C、2787T/C可影响人群的哮喘易感性。

1.2 2q14.2的白介素1拮抗受体(IL-1RN)稳定内环境,减轻或消除哮喘气道炎症,2p24的钾电压门控通道延缓校正蛋白S3(KCNS3)影响哮喘炎症介导的气道高反应性 IL-1RN基因编码的IL-1RN蛋白是抗炎症细胞因子,在维持炎症和抗炎症细胞因子之间的平衡中具有重要作用,可与IL-1α、IL-1β竞争结合IL-1R1,消除或减轻IL-1的生物效应,因而IL-1RN基因可以作为消除或减轻哮喘气道炎症和高反应性的有效靶标。Gohlke等[8]鉴定了IL-1RN基因

作者单位 首都医科大学附属北京儿童医院 北京,100045
通讯作者 赵顺英,E-mail:zhaoshunying2001@yahoo.com.cn

SNPs，其中 rs2234678、rs878972 和 rs454078（P 分别为 0.01、0.05 和 0.006）与德国哮喘患者有关，rs2234678、rs878972（P 分别为 0.03 和 0.04）与意大利哮喘患者有关。

气道高反应性是哮喘主要临床症状之一，其病理基础就是气道炎症。研究显示 2 号染色体 p 端区域与气道高反应性有显著关联，这一区域编码 KCNS3 基因是哮喘的一个候选基因。2005 年，Hao 等[9]筛选了中国人群 48 个类原始淋巴细胞系的 DNA 样品，证实该基因的 rs1031771G 等位基因（OR = 1.42，P = 0.006）和 rs1031772T 等位基因（OR = 1.40，P = 0.018）与哮喘患者的气道高反应性显著相关，并检测到单倍体也与哮喘疾病具有显著相关性（P = 0.006）。

1.3 3p25 的过氧化物酶增生物激活受体 γ（PPARγ）调节炎症基因表达 PPAR 家族通过调节炎症基因表达，从而调节哮喘的气道炎症。2004 年，Nie 等[10]应用共免疫沉淀和染色质免疫沉淀检测方法，检测结果显示 PPARγ 与糖皮质激素受体单独或协同抑制 PPARγ 激动剂、糖皮质激素、β_2受体激动剂诱导的趋化因子表达，尤其是抑制嗜酸性粒细胞趋化因子（eotaxin）的基因转录。2005 年，Kobayashi 等[11]应用 RT-PCR 检测 9 例哮喘患者与 6 名健康对照人群的 PPARγ 基因表达基线和过敏原激发 24 h 后的表达，结果发现健康人肺泡巨噬细胞高表达 PPARγ mRNA 和蛋白，而哮喘患者表达显著降低，从基线到激发后 PPARγ mRNA 表达下降（中位数下降 45%，P = 0.008），而且免疫荧光染色显示肺泡巨噬细胞 PPARγ 蛋白和嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞无关。因而认为肺泡巨噬细胞的 PPARγ 不适当下调是哮喘患者肺内环境失调的一个潜在因素，可以引起哮喘患者持久的气道炎症。

1.4 8p23.2-23.1 的防卫素 β_1（DEFβ_1） 防卫素是抗微生物肽，参与气道炎症和气道高反应性。2005 年，Levy 等[12]发现 8 号染色体上的 DEFβ_1 基因 5′端的 SNPs：g. −1816 T/C（P = 0.025）和基因内 SNPs： IVS + 692 G/A（P = 0.054）与哮喘有关，单体型腺嘌呤-胞嘧啶-胸腺嘧啶-腺嘌呤（ACTA）和哮喘显著关联（P = 0.024），且有明显的性别差异。

1.5 14q32.1 的 α1-抗糜蛋白酶（AACT）、14q11.2 的肥大细胞糜蛋白酶（CMA1）基因 Malerba 等[13]对意大利人群 14q 上编码 AACT 的基因进行扫描和传递不平衡检验，发现该基因与该基因位点邻近的基因与变应性哮喘易感性有关，其编码的 AACT 是一种急性反应相蛋白，参与哮喘气道的炎症反应。

表达哮喘气道炎症和重塑的重要调节剂——CMA1 基因，是用于研究特应性哮喘遗传素质理想的候选基因。2005 年，Sharma 等[14]发现 CMA1 基因下游 254 bp 处重复多态性（TG）（n）（GA）（m）与印度人群哮喘易感性有关，但 Iwanaga 等[15]和 Sharma 等[14]都发现 CMA1 基因启动子区域多态性（−1903G/A）与哮喘易感性和严重性无关，却参与调节变应性哮喘或湿疹患者的 IgE 水平。

1.6 16q21 的趋化因子样因子 1（CKLF1） CKLF1 是一新的细胞因子，CKLF1 的 cDNA 全长含有 530 bp 编码 99 个具有 CC 基序的氨基酸残基，与其他 CC 家族的趋化因子相似。重组体 CKLF1 显示白细胞趋化活性和刺激鼠骨骼肌细胞增殖。为进一步了解 16 号染色体上 CKLF1 基因是否涉及炎症和增殖，2004 年，Tan 等[16]首先构建 CKLF1 表达质粒：pCDI- CKLF1，通过电穿孔术注入平滑肌细胞，分别在注入后第 1、2、3 和 4 周取得肺组织标本。光学显微镜观察肺的病理改变。结果发现给予 BALB/c 小鼠 CKLF1 质粒 DNA 单一肌肉注射，引起小鼠支气管周围淋巴细胞浸润、上皮脱落、胶原沉积、支气管平滑肌细胞增殖和肺纤维化，引起急性肺炎和间质性肺纤维化，与慢性持续性哮喘、急性呼吸窘迫综合征和严重急性呼吸器官综合征的病理变化相似。提示 CKLF1 在这些重要疾病的发病中具有重要作用。本研究还显示了基因电转移在评估新基因功能中的作用，这是哮喘遗传研究的又一个有效方法。

1.7 17q11.2-12 的 RANTES（regulated on activation normal T-cells expressed and secreted）介导病毒引起的气道炎症 RANTES 是 CC 基序细胞因子家族成员之一，介导病毒诱导的气道炎症，并可加重哮喘症状。2004 年，Ieki 等[17]利用 RT-PCR 和 ELISA 测定气道上皮细胞系 BEAS-2B 和正常人支气管上皮细胞中 17 号染色体上的 RANTES mRNA 及蛋白表达水平，电泳迁移变动率分析和双荧光素酶检验方法评估转录调节机制。结果发现 dsRNA 激活核因子 κB（NF-κB）和 IFN 调节因子（IRFs），随后激活了气道上皮细胞的 RANTES 启动子的转录和蛋白表达。证明了 RANTES 在介导病毒引起气道炎症中的作用。2005 年，Leung 等[18]发现 RANTES 基因启动子 G − 401A 多态性与中国儿童对猫（OR = 2.35，95% CI = 1.15 ~ 4.77，P = 0.010）、霉菌变应原（OR = 3.82，95% CI = 1.24 ~ 12.14，P = 0.007）的致敏作用和降低第 1 秒用力呼气量（FEV1）有关。通过家系关联研究和特异的病例对照研究，2005 年，Al-Abdulhadi 等[19]发现 RANTES 基因 −403G -> A 多态性与变应性疾病和哮喘有关。

1.8 22q11.23 的巨噬细胞迁移抑制因子（MIF） MIF 是一多效性淋巴细胞和巨噬细胞的细胞因子，在先天免疫中起重要作用，参与炎症性和自身免疫性疾病的发生。变应性疾病易感基因研究鉴定出人类染色体 22q11，为编码 MIF 基因所在位点。2005 年，Mizue 等[20]发现 MIF 遗传缺陷型小鼠有很少的肺部炎症和较低的气道高反应性。MIF 遗传缺陷也导致特异 IgE、IgG1 和 IgG2a 滴度降低，Th2 细胞因子如 IL-5 浓度降低，支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞数量降低。与野生型小鼠相比，MIF 基因敲除（MIF-KO）小鼠的抗原特异 T 细胞水平降低。同时对 151 例轻至重度白人

哮喘患者的研究显示,低表达 MIF 5-CATT 等位基因与轻度哮喘有关。2004 年,Hizawa 等[21]发现 MIF 基因启动子区域多态性 -173G/C 和 -794 [CATT]5-8 重复序列与日本人群变应性疾病有关。由此可见,MIF 拮抗剂可以用于控制哮喘的气道炎症,该基因有望成为变应性疾病的治疗靶标。

2 氧化应激基因与哮喘

氧化应激也是炎症的一个重要组成部分,作为以慢性气道炎症为特征的、复杂的遗传性疾病,抗氧化防御反应的基因也可能是哮喘的候选基因。

2.1 谷胱苷肽-S-转移酶(GST)基因家族 GST 超家族的 4 种酶 GSTM1 (1p13.3)、GSTT1 (22q11.23)、GSTP1 (11q13)和 GSTA1(6p12.1)涉及抗氧化防御反应。2004 年,Aynacioglu 等[22]研究了参与氧化应激 GST 基因与哮喘和特应性疾病相连锁的研究,发现 GSTP1 Ile105Val 多态性和哮喘易感性显著相关,而 GSTP1 Val105Val 可以降低哮喘的发生,说明该基因多态性及其不同表达水平与哮喘、特异性疾病和肺功能有关。在一项以 246 个丹麦变应性哮喘家系为基础的传递不平衡分析中,Brasch-Andersen 等[23]检测到 3 种酶与哮喘有关。发现携有 2 个 GSTM1 拷贝量的哮喘患者所占比例较低 ($P<0.0005$),而显著增高达 10 倍表达量者仅见于过敏性哮喘患者中($P<0.00005$),还发现 GSTT1 和有位点缺失的等位基因(null allele)与后代哮喘的发生有关($P=0.019$),过敏性哮喘患者中可以发现相同的 GSTT1 位点缺失的等位基因传递不平衡($P=0.021$)。因此可以认为 GSTM1 和 GSTT1 基因缺失可能是哮喘发生的危险因素。2004 年,Romieu 等[24]应用抗氧化剂维生素 C 和维生素 E 缓解因臭氧降低 FEF(25-75)的墨西哥高臭氧地区 158 例哮喘患儿的研究中,发现臭氧对具有 GSTM1 基因缺失哮喘患儿的小气道有害,抗氧化剂补充给药疗法很有益处。2004 年,Tamer 等[25]通过 RT-PCR 检测 103 名无亲缘关系的健康个体,101 例哮喘患者(64 例具有特应性体质、37 例非特应性体质患者)的 GSTT1、GSTM1 和 GSTP1 基因多态性。结果发现 GSTT1 和 GSTM1 基因缺失和 GSTP1 Val/Val 多态性在哮喘的发生中具有重要作用,可能通过介导亲电子代谢,其中间代谢产物损伤细胞,产生氧化应激,导致哮喘发生。2005 年,Lee 等[26]通过问卷调查,收集中国台湾南部 3 个社区的 266 名 4 年级和 9 年级儿童的口腔黏膜样品,应用 PCR 检测哮喘和非哮喘人群中 GSTT1 和 GSTM1 基因表型。多元逻辑回归校正潜在的混杂因素,发现 GSTP1-105 可以预测儿童哮喘的发生,GSTM1 多态性可以改变这一患病风险。

2003 年,Child 等[27]研究了哮喘患儿中 GSTP1 基因多态性(Val105/Val105、Ile105/Val105、Ile105/Ile105)与母亲同样基因多态性的关系,支持母亲遗传的假说。2005 年,Carroll 等[28]在 145 个高加索家族研究中发现父亲 GSTP1 基因型对后代没有影响,母亲的 GSTP1 基因多态性(Val105/Val105、Ile105/Val105、Ile105/Ile105、Ala114/Val114, Ala114/Ala114)与后代肺功能显著相关,认为母亲 GSTP1 的基因型可能是引起儿童哮喘的一个特殊危险因素,儿童基因型依赖于母亲基因型,也支持母亲遗传假说。

2.2 与机体氧化应激有关的 12q24 的 nNOS 基因 形成反应性氧自由基是氧化应激后炎症的主要表现。具有重要的生物功能的 NO 分子被认为是与氧化应激有关的气道炎症的一个标志,其浓度近似于支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞所占百分数。与一氧化氮合酶(NOS)相关的一组酶:endotelial (eNOS, NOS3,位于 7q36), neuronal (nNOS, NOS1,位于 12q24) 和 inducibile NOS (iNOS, NOS2,位于 17q11)参与精氨酸合成 NO 的过程,因而可能也参与哮喘机体的氧化应激。Shao 等[29]报道了日本人群中与哮喘和变应性疾病相连锁的 nNOS 基因内含子 2 的 GT 重复序列($P=0.0082$)。2004 年,Holla 等[30]发现 NOS1 基因外显子 29 的 5266C/T 多态性与总血清 IgE 水平增加有关。2005 年,Leung 等[31]发现 NOS1 多态性 C5266T 和内含子 20 的 AAT 重复序列影响中国哮喘患儿血浆 IgE 浓度。

2.3 6q25.3 的锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD)与氧自由基的清除 氧自由基可损伤生物膜,加重炎症反应,SOD 是自由基清除酶系统中最重要成员,可以保护细胞免受自由基的损伤。已有研究发现 SOD 的抑制作用可以增加体外哮喘上皮细胞的死亡和卵裂,增加 caspases 系列酶活性,caspases 系列酶则是细胞凋亡级联反应的关键酶,由于哮喘气道上皮细胞凋亡和脱落,可以引起气道高反应性和气道重塑,因而 SOD 的活性丧失可加重哮喘症状。2005 年,Comhair 等[32]应用 caspase-9 和 caspase-3 进行原位凋亡检测显示哮喘肺凋亡上皮细胞增加,并检测到哮喘患者的 SOD 水平降低。但是,2004 年,Kinnula 等[33]通过研究证实 SOD 基因家族 Cu,Zn-SOD (SOD1)、Mn-SOD (SOD2)和 EC-SOD (SOD3)的基因突变与哮喘易感性无关。2006 年,Holla 等[34]也发现 Mn-SOD 基因 Ala-9Val 多态性似乎不是捷克高加索人群哮喘的易感因素。目前认为,SOD 基因家族多态性可能不参与哮喘发病,但其表达产物活性丧失则在哮喘气道高反应性和气道重塑中起一定作用。

3 介导哮喘 T 细胞分化的基因

已知,哮喘患者体内的 T 辅助细胞(Th)在变应原的刺激下易倾向于分化为 Th2 细胞,进而刺激 B 细胞合成 IgE 增多,直接参与气道炎症反应中嗜酸性粒细胞的调控,释放 IL-3、IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等细胞因子,促使气道内肥大细胞的分化、增殖,参与气道变应性炎症的调节。因此,调节 T 细胞分化的基因也将影响哮喘疾病的发生和发展。

3.1 介导 T 细胞分化的信号传导子及转录激活子(STAT)

基因家族 缺乏 STAT4 的小鼠不能介导 IL-12 诱导的 Th1 分化，而主要表现出 Th2 表型。2005 年，Park 等[35]发现 STAT4 基因内含子 12 区多态性（+90089T/C）和两个单倍体（BLOCK2-ht1、BLOCK2-ht2）可能是产生尘螨特异 IgE 的一个遗传因素。2005 年，Shin 等[36]发现多转录区域的 CREB、OCTI 和 SP1 基序显著降低 STAT4 启动子活性，虽然 20% ~ 35% 哮喘患者 STAT4 启动子 5′端有一个 SNP（-149A/G），但这一多态性对启动子活性没有作用。应用 DNA 甲基化酶抑制剂治疗后，T 细胞上 STAT4 表达显著增加；切除临近 STAT4 启动子的调控元件甲基化位点后，该基因转录活性增强，成为哮喘治疗的又一个靶点。

在 IL-4 和 IL-13 介导的哮喘患者嗜酸性粒细胞浸润、IgE 升高、气道高反应性及黏液高分泌中，STAT6 基因编码的蛋白是不可缺少的，并参与 Th2 细胞的分化和 IgE 的类别转换。Duetsch[37]等研究了 108 对高加索人群同胞兄妹的情况，筛选了 STAT6 基因的全部 23 个外显子和部分相邻内含子及启动区域基因多态性，结果发现了 16 个 SNPs 和外显子 1 上 GT 重复序列，除了 A1 ~ A4，还有 A5，其中位于 18 内含子的 SNPs 与 IgE 增高有重要关系，GT 重复序列与血嗜酸性粒细胞计数改变有关。2004 年，Schedel 等[38]研究显示，通过 IL-4/IL-13 途径，德国哮喘患儿 STAT6 基因内含子 2（C2892T）和 3′端非转录区（T12888C）多态性显著提高血清 IgE 水平。2004 年，Weidinger 等[39]则发现德国哮喘成人患者 STAT6 基因 2 号内含子（rs324011）多态性与总血清 IgE 水平有显著相关。

3.2 5q33 的 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白（TIM）1、3 介导 T 细胞的免疫反应 2004 年，Tamer 等[40]发现 TIM-3 的 -574T→G 多态性可能与变应性疾病如哮喘和过敏性鼻炎有关。2005 年，de Souza 等[41]发现 T 细胞分化过程中异位表达 TIM-1 可以显著增加 IL-4 水平，而不是 IFN-γ 的细胞数量。而且，TIM-1 表达提供了一个共刺激信号，可以增加 IL-4 启动子和离体核因子的活性 T 细胞或激活蛋白 1 元件（NFAT/AP-1）表达。2005 年，Encinas 等[42]通过卵清蛋白激发建立小鼠哮喘模型，卵清蛋白激发前，应用 TIM-1 鼠抗体及对照抗体对 BALB/c 小鼠进行预处理。激发前、后 TIM-1 鼠抗体组及对照抗体组的支气管肺泡灌洗液中炎症细胞的降低差异具有统计学意义，同时，引流的淋巴细胞中抗原特异的 Th2 细胞因子 IL-10 和 IL-13 也显著降低，而 Th1 细胞因子 IFN-γ 似乎不受影响。而且还发现 TIM-1 鼠抗体组，肺杯状细胞增生、黏液分泌和 IL-10 的表达均显著降低。

3.3 17 q21.32 的 T-bet 基因（TBX21）参与 T 细胞免疫反应 位于 17q21.32 的哮喘候选基因 TBX21，表达 T-box 家族中 Th1 特异的转录因子 T-bet，调节 IFN-γ 表达在 T 细胞上。缺乏 TBX21 基因的小鼠具有人类哮喘相似的多种生理表现如气道高反应性和炎症特征。2005 年，Akahoshi 等[43]发现该基因启动子多态性（-1993T→C）在与外显子 1 中同义密码 390A→G 多态性的不平衡连锁中，与 AIA 显著相关[AIA，$P = 0.004$，$P(c) = 0.016$]，这一关联也在另一患有鼻息肉的哮喘独立样本中得到证实（$P = 0.008$）。而且，-1993T→C 也增加了特殊核蛋白与覆盖 -1993 位点的 TBX21 结合位点的亲和力，增加 TBX21 基因的转录活性。表明除抗原诱导过量 Th2 反应以外，在具有 -1993T→C 多态性个体的气道中增加 T-bet（和随后的 IFN-γ）产生，能够引起一定的哮喘相关表型的发生，如 AIA。2004 年，Tantisira 等[44]在一项历经 4 年的儿童哮喘临床试验中发现，TBX21 编码区的谷氨酰胺替代 33 位组氨酸蛋白可以显著改善患儿的 PC20（使 FEV1 下降 20% 的激发剂浓度）。并观察到这一改善仅发生在随机吸入皮质激素的哮喘患儿，且试验结束后，这些患儿的 PC20 平均值位于正常范围，说明该基因突变显著增强吸入皮质激素对气道高反应性的改善。

3.4 参与 T 细胞调节的基因 2q33 的 T 细胞共刺激因子（ICOS）、细胞毒 T 细胞抗原 4（CTLA4），Xp11.23 的叉头盒 3（FOXP3） 可诱导 ICOS 是 Th2 细胞形成的一个重要的调节因素，与 Th2 介导的疾病有关，如哮喘和变应性疾病。2005 年，Shilling 等[45]鉴定了 11 个突变体，2 个启动子区域与变应性疾病和血清 IgE 水平有关。而且相应的外周血单核细胞（PBMCs）的培养发现，Th2 细胞因子、IL-4、IL-5、IL-13 和 TNF-α 水平均较对照组增加。显示 ICOS 是一个变应性疾病的易感基因，可能通过 Th2 分化起作用。

2q33 区域包含了 CTLA-4 候选基因，调节 T 细胞活性和分化。2004 年，Yang 等[46]鉴定了中国女性 CTLA-4（+49）位点多态性与总血清 IgE 水平和变应性鼻炎有关。2004 年，Munthe-Kaas 等[47]通过对 3 个欧洲国家的 364 个哮喘家族的传递不平衡分析，显示 SNPs：MH30、-1147CT、+49AG、CT60、JO31、JO30、JO27_1 均显著与总血清 IgE 水平、变应性致敏（普通过敏原皮肤点刺试验阳性）、哮喘、肺功能（FEV1 低于预计值的 80%）有关，但与乙酰胆碱激发的支气管气道高反应性无关。从而认为 CTLA-4 的作用是降低哮喘患者的肺功能而不是哮喘本身（气道高反应性），其多态性对变应性疾病具有潜在的致病因素。

T 调节细胞（Treg）抑制细胞因子和转录因子 FOXP3 的表达。平衡免疫反应，维持对抗原和变应原的外周耐受。皮质激素影响由 FOXP3 和细胞因子表达的 Treg 细胞活性。2004 年，Karagiannidis 等[48]发现 Xp11.23 染色体上（GT）n 微卫星启动子多态性与 FOXP3 mRNA 表达和总 IgE 水平无关。但发现吸入糖皮质激素、全身应用糖皮质激素或两种方式同时应用的哮喘患者中 FOXP3 mRNA 表达显著增加，且 FOXP3 表达与 IL-10 mRNA 表达密切相关。全身应用糖皮质激素后，$CD25^+$ 记忆 $CD4^+$ T 细胞和 $CD4^+$ T 细胞表达 FOXP3 mRNA 暂时性显著增加。并发现在短期

和长期体外培养中,糖皮质激素诱导FOXP3和IL-10表达。可以看出糖皮质激素不仅具有免疫抑制和抗炎作用,还可以通过FOXP3依赖机制,促进或启动T细胞向T_R1细胞分化。将糖皮质激素暂时诱导Treg活性转化到一个稳定表型的策略,可以改善变态反应和哮喘的治疗。

4 与哮喘卫生假说有关的基因

过去10年变应性疾病患病率的增加,是与发达国家人群缺乏微生物接触有关(卫生假说)。细菌信号对于免疫系统的成熟具有重要作用,接触内毒素可以保护儿童不患哮喘和变应性疾病,编码识别细菌成分的受体基因多态性可以改变宿主对微生物成分的免疫反应。因而参与识别病原相关识别模式(PAMPs)的Toll样受体(TLR)基因家族、NOD基因家族与哮喘的卫生假说有关,另外5号染色体上介导T细胞免疫反应的TIM1基因似乎也与哮喘发病的卫生状况有关。

4.1 TLR基因家族 Toll样受体家族(TLRs)是进化保守的先天免疫受体、微生物分子的配体,TLR识别PAMPs,作为机体先天免疫的一部分,在微生物激发的先天免疫反应引起的各种炎症性疾病中起作用。

2005年,Ritter等[49]利用人工合成病毒dsRNA介导的促炎症反应,检测出多种细胞因子分泌增加,该病毒和这些细胞因子诱导TLRs中TLR1、TLR2、TLR3的表达,并增加普通TLR接头蛋白MyD88和IRAK-2基因表达。发现因病毒激发的小气道上皮细胞强烈的炎症反应,引起了TLR表达和TLR信号分子表达,从而影响肺上皮细胞对病毒和细菌感染的免疫反应,影响Th1和Th2细胞介导的肺部炎症,引发哮喘和慢性阻塞性肺疾病。

2005年,Hoffjan等[50]发现儿童哮喘与4p14的TLR6基因多态性(Ser249Pro)有微弱的相关性($P=0.03$),认为TLR6基因突变可能在儿童哮喘形成中起作用。2004年,Tantisira等[51]从24例非洲裔美国人、23例欧洲裔美国人、24例西班牙裔美国人的DNA样本中鉴定出TLR6的53个SNPs,22个等位基因频率>5%。3种人群中SNPs的差异有统计学意义,3种人群中的11个SNPs引起氨基酸改变,包括一个频率>5%的SNPs,发现SNP较少的等位基因(Ser249Pro)与哮喘相关,OR=0.38,95% CI:0.16~0.87,$P=0.01$。

4p14的TLR10表达在肺和B细胞。TLR10作为TLRs成员,也是一个潜在的哮喘候选基因,2004年,Lazarus等[52]测定了47名个体序列,显示该基因的78个SNPs,通过欧洲裔美国人的病例对照研究(517例患者,519名对照),发现2个SNPs(c. +1031G>A,c. +2322A>G)与哮喘有关,这2个SNPs也与一个家族的气道高反应性有关。

2004年,Eder等[53]发现生活在澳大利亚和德国农场的儿童中,携带有4q32的TLR2/-16934 T等位基因的儿童比携带有AA基因型的儿童诊断哮喘的概率明显要低(3% *vs* 13%,$P=0.012$)、哮喘症状较少(3% *vs* 13%,$P=0.012$)且具有较少的变应性致敏(14% *vs* 27%,$P=0.023$)和花粉热症状(3% *vs* 14%,$P=0.01$)。在非农场的农村儿童中没有类似发现。因而认为TLR2的遗传变异在农场儿童哮喘和变应性疾病的易感性中是一个主要的决定因素。2004年,Homma等[54]发现地塞米松协同TNF-α和IFN-γ可增强TLR2 mRNA和蛋白表达,而且应用肽聚糖刺激后,IL-6、IL-8和防卫素β_2显著诱导细胞表面TLR2功能性表达增加,提示吸入糖皮质激素可以增强机体的防御机制。

2004年,Yang等[55]对英国高加索哮喘家系研究发现,携有9q32-33的TLR4 Asp/Gly或TLR4 Gly/Gly基因型的哮喘患者变应性严重程度的评分($\bar{x}=1.8$,$s=1.1$,$n=39$)显著高于携有TLR4 Asp/Asp基因型患者($\bar{x}=1.2$,$s=1.0$,$n=279$)($P=0.003$),但发现总IgE、FEV1、乙酰胆碱激发的FEV1降低及哮喘严重程度与基因多态性无关($P>0.05$)。2004年,Fageras Bottcher等[56]发现TLR4(Asp299Gly)多态性引起LPS诱导的IL-12、IL-10降低,与瑞典儿童哮喘,特别是变应性哮喘有关,但与过敏性鼻炎、结膜炎无关。2005年,Adjers等[57]也证实芬兰女性TLR4和IL-4基因增加患哮喘的风险,TLR4等位基因G(如单体型AG或GG)与高IgE水平有关。2005年,Sackesen等[58]则发现变应性哮喘患儿中,携有TLR4-TT基因型者的总IgE水平显著低于携有TLR4-CC、TLR4-CT基因型者,OR=0.5,95% CI:0.28~0.90,$P=0.021$。轻度变应性哮喘患者更频繁地出现TLR4-A896G和TLR4-C1196T多态性(P分别为0.032和0.018),CD14和TLR4基因突变的共同效果并不改善这一相关性,支持TLR4基因多态性与轻度哮喘有关的观点。

4.2 NOD基因家族 半胱氨酸天冬氨酸酶募集区4(CARD4,NOD1)是一个细胞内病原相关识别模式,该基因存在于7p14染色体上。2005年,Hysi等[59]研究发现该基因多态性$ND_1+32656$与澳大利亚哮喘患者有关($P=0.02$),而$ND_1+18915$($P=0.02$)和$ND_1+27606$($P=0.01$)多态性与英国哮喘患者有关。

半胱氨酸天冬氨酸酶募集区15(CARD15,NOD2)基因多态性与克隆病有关,其与特应性表型的关系在哮喘患儿中已有报道。2005年,Weidinger等[60]利用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱进行1 875名德国成人16q21的CARD15基因分型,测定他们总IgE和变应原特异IgE水平。结果发现携有rs1077861T等位基因的个体哮喘危险性降低(OR=0.648,$P=0.013$),而存在rs3135500A等位基因的个体哮喘危险性显著增加(OR=1.374,$P=0.023$)。而且CARD15单倍体可以保护个体不发生哮喘(OR=0.326,$P=0.003$),携有rs5743266 A等位基因或

rs2066842 T 等位基因的个体发生变应性鼻炎、结膜炎危险性显著降低。rs2066845 位点多态性与血清总 IgE 水平增高显著相关(OR = 2.155, P = 0.006)。提示由于不适当的免疫反应引起的 CARD15 基因突变不仅与自身免疫性疾病有关,还与特应性疾病有关。

4.3 5 号染色体上介导 T 细胞免疫反应的 TIM1 基因 如前所述,5 号染色体上的 TIM1、TIM3 基因调节 Th1、Th2 细胞介导的免疫反应。2004 年,McIntire 等[61]进行的流行病学调查发现,甲型肝炎病毒(HAV)感染降低变应性疾病发生的风险,观察到 TIM-1 或 HAV 与他们共同的天然配体的结合影响 T 细胞分化,发生 Th2 细胞引起的变态反应。由于过去 30 年工业化国家 HAV 感染发生率显著降低,哮喘等变应性疾病发生率明显上升,这种 TIM-1 和 HAV 之间的相互作用又从另一个角度提供了卫生假说的分子遗传学依据。

5 哮喘与 IgE

IgE 升高已被确定为哮喘的危险因素,即使在非过敏性哮喘患者中也是如此。体内总 IgE 水平和特异性 IgE 水平增高是变应性哮喘的共同特征,其水平的高低和变应性的严重程度呈正相关。通过 IgE 发挥作用的染色体基因则在哮喘发生中具有重要作用。

5.1 5q32 的 SPINK5(serine protease inhibitor Kazal type 5)基因 SPINK5 基因编码丝氨酸蛋白酶抑制剂 LEKTI (lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor),可以诱发以 IgE 介导的变应性疾病。2005 年,Rihs 等[62]发现该基因多态性(Glu420Lys)与哮喘、变应性皮炎等变应性疾病相关。2004 年,Moffatt 等[63]也发现哮喘及变应性皮炎的患者较对照组携有基因型 SPINK5 Glu420Lys 的基因频率增高,OR = 4.56, 95% CI = 1.370 ~ 15.12, P = 0.007,而且该多态性与德国哮喘患儿显著相关,OR = 1.77, 95% CI = 1.02 ~ 3.06, P = 0.041,还显著增加哮喘风险和症状,OR = 2.06; 95% CI = 1.01 ~ 4.20, P = 0.047。但 2005 年,Jongepier 等[64]证实 SPINK5 的 SNPs(−785 A/G, Asn368Ser 和 Lys 420Glu)与哮喘和变应性疾病无关。

5.2 13q14.3 的 PHD 锌指蛋白 11(PHF11)基因 已有许多研究证实了染色体 13q14 与哮喘和变应性疾病连锁。Malerba 等[13]对意大利哮喘人群的基因组扫描,显示了哮喘患者的 IgE 水平与基因 D13S156 多位点连锁,支持染色体 13q14 基因与 IgE 水平相关。Zhang 等[65]报道了与哮喘 IgE 水平有关的 13 号染色体基因区域,鉴定了 PHF11 基因的 3 个 SNPs 和含 3 个标志的单体型基因,结果表明该基因与哮喘等变应性疾病关联。2005 年,Jang 等[66]通过家族关联研究,发现 2 个 PHF11 的 SNPs(rs2247119 T > C、rs1046295 G > A)与澳大利亚儿童特应性皮炎显著相关,提示该基因是变应性疾病新的重要调节因素。

6 与哮喘气道重塑有关的基因

6.1 基质金属蛋白酶家族(MMPs)和 MMP-9 的抑制剂参与哮喘的气道重塑 细胞外基质如Ⅳ型胶原、弹性蛋白和层黏连蛋白可抑制平滑肌细胞增殖;纤维连接蛋白、Ⅰ型胶原可促进平滑肌细胞增殖,而平滑肌增厚是气道重塑的重要表现,可以引起气道高反应性,增加气道阻力。MMPs 降解细胞外基质蛋白,参与气道炎症,引起慢性哮喘肺组织的气道重塑。

2004 年,Lavigne 等[67]发现 11q22.2-22.3 的 MMP-12 可以由培养的正常人支气管上皮细胞表达和分泌,并被 TNF-α、表皮生长因子(EGF)和 IFN-γ 调节。2005 年,Xie 等[68]也发现 11 号染色体的 MMP-12 mRNA 和蛋白表达在气道平滑肌细胞上,而且 IL-1β 和 TNF-α 上调这一效应。

MMP-9 为明胶酶,可降解基质中的Ⅳ型胶原、Ⅴ型胶原、纤维连接蛋白和层黏连蛋白等,已有研究证实 20q11.2-13.1 的 MMP-9 参与哮喘发病;而基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的成员 TIMP-1(基因位于 X 染色体上)可抑制 MMP-9,抑制基质降解,引起气道壁上细胞外基质的沉积。正常情况下,MMP-9 和 TIMP-1 两者之间的平衡保持了正常基质的稳定。2005 年,Ganter 等[69]发现 MMP-9 基因中 −T1702A, −C1562T, R279Q 和 +C6T 多态性与 231 例儿童哮喘没有关联。2005 年,Lose 等[70]也发现 MMP-9 −1562C > T 和 836G > A (Arg279Gln)与澳大利亚人群哮喘(P ≥ 0.15)或哮喘严重程度(P ≥ 0.13)无关。TIMP-1 434T > C (Phe124Phe)基因型与女性(P = 0.094)或男性(P = 0.207)哮喘无关。由于该研究人群中,MMP-9 −861C > T 和 TIMP-1 323C > T (Pro87Pro)基因信息并不丰富(最少等位基因频率 < 1%),没有检测到 MMP-9 −1702T > A 和 TIMP-1 595C > T (Ser178Phe)基因型。检测到另一个新的多态性 TIMP-1 536C > T (Ile158Ile)与女性哮喘显著相关(P = 0.011; OR = 5.54, 95% CI = 1.66 ~ 34.4),但与男性哮喘无关(P = 1.0)。并发现 TIMP-1 536C > T 与 TIMP-1 434T > C 连锁不平衡,单倍体分析显示与哮喘关联(P = 0.014)。这一检测结果支持蛋白酶和抗蛋白酶平衡在这一疾病中有作用的假说,但需进一步研究检测两个基因更多的多态性与哮喘发病的关系。

6.2 19p13.3 的血栓素 A_2 受体($TBXA_2R$)基因 哮喘气道慢性炎症细胞如淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的浸润,可导致持续气道高反应性。血栓素 A_2($TBXA_2$)和 $TBXA_2R$ 参与气道平滑肌细胞收缩,在气道增厚和气道重塑中起重要作用,导致严重哮喘发生。已发现 $TBXA_2R$ 拮抗剂和 TBX 合成酶抑制剂在治疗哮喘有效。2005 年,Hong 等[71]认为 IL-5 和 $TBXA_2R$ 基因是韩国变应性哮喘患儿疾病的调整基因。他们发现韩国变应性哮喘患儿的 $TBXA_2R$ (T924C)和 IL-5 (T−746C)多态性都是哮喘严重程度的标记,而与哮喘本身的存在无关,携带有 2 个基因多态性的变应性哮喘

患儿症状较重，出现严重哮喘表现。2005年，Kim等[72]发现韩国AIA患者中C等位基因频率$TBXA_2R$ +795T>C显著高于ATA患者（$P=0.03$）。$TBXA_2R$ +795T>C多态性也与吸入阿司匹林后AIA患者FEV1百分比降低程度有关（$P=0.009$），AIA患者中有+795 C等位基因纯合子者FEV1百分比较携有$TBXA_2R$ +795 CT或TT基因型者明显降低。AIA患者中携有$TBXA_2R$ +795T>C等位基因和HLA-DPB1*0301两者的频率显著高于ATA患者（29.4% *vs* 7.3%，$P=0.008$，OR=5.3）。结论是$TBXA_2R$基因+795T>C多态性显著增加阿司匹林诱发的支气管收缩反应，可以引起AIA表型。

6.3 6p12的血管内皮生长因子（VEGF）介导哮喘气道炎症和重塑血管的形成 VEGF是引起变应性疾病和Th2炎症的重要介质。2004年，Baluk等[73]利用由气道上皮CC10启动子驱动的、tet-on诱导的转基因系统，观察了VEGF引起哮喘等炎症性疾病血管发生的进程和逆转。应用VEGF 1 d后，小静脉出现内皮芽生，向上皮生长；3~5 d后新生血管非常丰富；7 d时血管密度达到最初的2倍，许多新生血管比正常明显增大，有孔，贯穿上皮。尽管此时他们的外膜细胞表面和基底膜已经成熟，但当撤去VEGF后，新生血管在3 d内开始退化，显示生长停滞，管腔堵塞，充满炎症细胞、上皮细胞和外膜细胞退缩和凋亡，28 d后血管密度回到正常状态。该研究显示了6号染色体的VEGF基因介导哮喘炎症和气道重塑血管形成和退化的自然动态过程。由于哮喘的气道重塑存在黏膜下新血管的形成，因而调节血管生成的VEGF基因则有望成为哮喘治疗的又一个靶点。

7 结语

2006年是人类完成哮喘和变应性疾病基因易感位点筛选计划的第10年，也是全世界范围内解开这些具有复杂表型疾病遗传基础的第10个年头。2006年初，Ober等[74]经过浏览大量文献，得出如下结论：迄今为止，共有492篇文献报道了118个基因与哮喘或变应性疾病表型相关，其中54个基因在2~5个独立样本中得以重复，15个基因（GSTM1、IL-10、CTLA4、SPINK5、LTC4S、LTA、GRPA、NOD1、CC16、GSTP1、STAT6、NOS1、CCL5、$TBXA_2R$、TGFβ1）在6~10个样本中得以重复，10个基因（IL-4、IL-13、CD14、$ADR\beta_2$、HLA-DRβ1、HLA-DQβ1、TNF、FCER1β、IL-4RA、ADAM33）在>10个样本中得到重复，因而认为在6个或更多的独立样本中得以重复的25个基因与哮喘或变应性疾病表型相关，是真正的哮喘或变应性疾病的易感基因（表1列出了部分哮喘基因及相应染色体位点）。

但是，可能没有一个基因将是所谓的“哮喘”基因，这是基因-基因、基因-环境之间相互作用的结果。哮喘和变应性疾病具有明显的多样化表型，所有的易感因素、发病年龄、病情的严重程度均受许多与环境因素相互作用的生物过程的影响。不同哮喘个体中同一个基因可能以不同途径起作用，具有不同的功能；或一个特殊表型受几个易感基因的控制，而其中的一个基因对疾病发生的作用可能是相当小的；也可能一个更小的基因亚型决定个体是否患病。

所以，要能够完全揭示哮喘的遗传学基础不是一件易事，需要多中心、大样本和全球范围的团结协作。但无论如何，随着人类基因组计划的完成和人类基因组多样性计划的实施，哮喘相关基因研究仍是未来的发展方向。通过这些研究可以揭示影响哮喘发病的具体途径和环节；确定哮喘易感个体，尽早进行预防和干预；确定遗传因素对药物作用的影响和不同个体对药物反应的差异，为临床合理用药、基因治疗提供理论依据。

表1 部分哮喘相关基因及相应染色体位点

染色体位点	基因英文缩写	基因英文全称	基因中文译名
在>10个样本中得以重复的10个哮喘相关基因及相应染色体位点			
5q31	IL-13	interleukin 13	白介素13
5q31.1	IL-4	interleukin 4	白介素4
5q31.1	CD14	CD14 molecule	CD14分子
5q31-32	$ADR\beta_2$	adrenergic, beta-2, receptor, surface	β_2肾上腺素表面受体
6p21.3	HLA-DRβ1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1	Ⅱ类主要组织相容性抗原DRβ1
6p21.3	HLA-DQβ1	major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1	Ⅱ类主要组织相容性抗原DQβ1
6p21.3	TNF	tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2)	肿瘤坏死因子
11q13	FCER1β,MS4A2	Fc fragment of IgE, high affinity I, receptor for; beta polypeptide	高亲和力IgE Fc受体β
16p11.2-12.1	IL-4RA,IL-4R	interleukin 4 receptor	白介素4受体
20p13	ADAM33	ADAM metallopeptidase domain 33	ADAM金属肽酶33
在6~10个样本中得以重复的15个哮喘相关基因及相应染色体位点			
1p13.3	GSTM1	glutathione S-transferase M1	谷胱甘肽-S-转移酶M1
1q31-32	IL-10	interleukin 10	白介素10
2q33	CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4	细胞毒T细胞抗原4

续表 1　部分哮喘相关基因及相应染色体位点

染色体位点	基因英文缩写	基因英文全称	基因中文译名
5q32	SPINK5	serine protease inhibitor, Kazal-type, 5	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 型 5
5q35	LTC4S	leukotriene C4 synthase	白三烯 4 合酶
6p21.3	LTA	lymphotoxin alpha	淋巴细胞毒素 α
7p14.3	GRPA, NPSR1	G protein-coupled receptor for asthma susceptibility, neuropeptide S receptor 1	哮喘易感蛋白偶联受体，神经肽-S-受体 1
7p14-15	CARD4, NOD1	caspase recruitment domain family, member 4	半胱氨酸天冬氨酸酶募集区 4
11q12.3-13.1	CC16, SCGB1A2	secretoglobin, family 1A, member 1	分泌球蛋白家族 1A 成员 1
11q13	GSTP1	glutathione S-transferase pi	谷胱甘肽-S-转移酶 π1
12q13	STAT6	signal transducer and activator of transcription 6	信号传导子及转录激活子 6
12q24.2-24.31	NOS1, nNOS	nitric-oxide synthase 1-neuronal	一氧化氮合酶 1
17q11.2-12	CCL5, RANTES	chemokine ligand 5	趋化因子配体 5
19p13.3	$TBXA_2R$	thromboxane A_2 receptor	血栓素 A_2 受体
19q13.1	TGF-β1	transforming growth factor, beta 1	转化生长因子 β1
在 2 ~ 5 个样本中得以重复的 54 个哮喘相关基因及相应染色体位点			
1q21.2	TM3, TPM3	tropomyosin 3	肌凝蛋白 3
2p24	KCNS3	potassium voltage-gated channel delayed-rectifier protein S3	钾电压门控通道延缓校正蛋白 S3
2p25	ACP1	acid phosphatase 1, soluble	可溶的酸性磷酸酯酶 1
2q14	IL-1β	interleukin 1, beta	白介素 1β
2q14	IL-1α	interleukin 1, alpha	白介素 1α
2q14.1	DPP10	dipeptidyl-peptidase 10	二肽基肽酶 10
2q14.2	IL-1RN	interleukin 1 receptor antagonist	白介素 1 受体拮抗基因
3p21	CCR5	chemokine receptor 5	趋化因子受体 5
3p26-p24	IL-5Rα	interleukin 5 receptor, alpha	白介素 5 受体 α
4p14	TLR6	toll-like receptor 6	Toll 样受体 6
4p14	TLR10	toll-like receptor 10	Toll 样受体 10
4q32	TLR2	toll-like receptor 2	Toll 样受体 2
5q31.1	CSF2	colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	集落刺激因子 2
5q31.1	IL-5	interleukin 5	白介素 5
5q31.1-q33.1	IL-12B	interleukin 12B	白介素 12B
5q32.2	TIM-1	T cell immunoglobulin and mucin 1	T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白 1
6p21.2-p12	PAFAH, PLA2G7	phospholipase A2, group VII	磷脂酶 A2，第 7 基因族
6p21.3	HLA-DQα1	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1	Ⅱ类主要组织相容性抗原 DQα1
6p21.3	HLA-DPβ1	major histocompatibility complex, class II, DP beta 1	Ⅱ类主要组织相容性抗原 DPβ1
6p21.3	TAP1	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B	ATP-结合盒转运蛋白 1，亚单位 B
6p21.3	HLA-G	HLA-G histocompatibility antigen, class I, G	Ⅰ类组织相容性抗原 G
6p24.1	EDN1	endothelin 1	内皮素 1
6q23-q24	IFN -γR1	interferon gamma receptor 1	干扰素 γ 受体 1
7q11.23	CCL26	chemokine (C-C motif) ligand 26	趋化因子配体 26
7q11.23	CCL24	chemokine (C-C motif) ligand 24	趋化因子配体 24
7q31.2	CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	囊性纤维化跨膜通道调节因子
7q36	NOS3, eNOS	nitric-oxide synthase 3-endothelial	一氧化氮合酶 3
8p22	NAT2	N-acetyltransferase 2	N-乙酰转移酶 2
8p23.2-23.1	$DEFβ_1$	defensin, beta 1	防卫素 $β_1$
9q32-q33	TLR4	toll-like receptor 4	Toll 样受体 4
9q33-q34	C5	complement component 5	补体成分 5
10p15	GATA-3	GATA binding protein 3	GATA 结合蛋白 3
10q11.2	ALOX5	arachidonate 5-lipoxygenase	花生四烯酸 5-脂氧合酶
11q12-q13.3	CRTH2, GPR44	G protein-coupled receptor 44	G 蛋白偶联受体 44
11q22.2-22.3	IL-18	interleukin 18	白介素 18

续表1 部分哮喘相关基因及相应染色体位点

染色体位点	基因英文缩写	基因英文全称	基因中文译名
12p13	AICDA	activation-induced cytidine deaminase	活性诱导的胞嘧啶核苷脱氨酶
12q13.11	VDR	vitamin D receptor	维生素D受体
12q15	IFN-γ	interferon gamma	干扰素γ
13q14.12-21.1	CYSLTR2	cysteinyl leukotriene receptor 2	半胱氨酰白三烯受体2
13q14.3	PHF11	PHD finger protein 11	PHD锌指蛋白11
14q11.2	CMA1	chymase 1, mast cell	肥大细胞糜蛋白酶1
14q11.2	TCRα/δ	T cell receptor alpha/delta locus	T细胞受体α/δ位点
14q22.1	PTGDR	prostaglandin D_2 receptor (DP)	前列腺素D_2受体(DP)
16q21	CARD15,NOD2	caspase-recruitment domain containing protein 15	半胱氨酸天冬氨酸酶募集区15
17q11.2-q12	NOS2A	nitric oxide synthase 2A (inducible, hepatocytes)	一氧化氮合酶2α
17q12-q22	CRHR1	corticotropin releasing hormone receptor 1	促肾上腺皮质素释放激素受体1
17q21.1-21.2	CCL11	chemokine ligand 11	趋化因子配体11
17q21.31	STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	信号传导子及转录激活子3
17q21.32	TBX21	T-box 21	T盒21
17q21.32	ITGβ_3	integrin, beta 3	整合素β_3
17q23.3	ACE	angiotensin I converting enzyme 1	血管紧张素I转化酶1
19p13.3-p13.2	C3	complement component 3	补体成分3
22q11.23	GSTT1	glutathione S-transferase theta 1	谷胱甘肽-*S*-转移酶θ1
22q11.23	MIF	macrophage migration inhibitory factor	巨噬细胞游走抑制因子
在1个样本中得以重复的39个哮喘相关基因及相应染色体位点			
1p13.1-21.3	CHIA,AMCase	chitinase, acidic	酸性甲壳酶
1p25.2-25.3	COX-2,PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase	前列腺素内过氧化物合酶
1p31-p22	CLCA1	chloride channel, calcium activated, family member 1	钙激活氯通道1
1p32-31	VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1	血管细胞黏附分子1
1q21-22	DAP3	death associated protein 3	死亡相关蛋白3
1q22-q25	SELP	selectin P	选择蛋白P
1q42-q43	AGT	angiotensinogen	血管紧张素原
1q43	CHRM3	cholinergic receptor, muscarinic 3	胆碱能受体,毒蕈碱3
2q22.1	HNMT	histamine N-methyltransferase	组织胺-*N*-甲基转移酶
2q32.2-32.3	STAT4	signal transducer and activator of transcription 4	信号传导子及转录激活子4
2q33	ICOS	inducible T-cell costimulator	可诱导的T细胞共刺激因子
2q35	IL-8Rα	interleukin 8 receptor, alpha	白介素8受体α
3p21.3	CCR_3	chemokine (C-C motif) receptor 3	趋化因子受体3
3p21.3	TLR9	toll-like receptor 9	Toll样受体9
4q13-21	IL-8	interleukin 8	白介素8
4q13-q21	MUC7	mucin 7	黏蛋白
4q22.3	PGDS	prostaglandin D2 synthase	前列腺素D_2合成酶
4q31	IL-15	interleukin 15	白介素15
4q31.23	EDNRA	endothelin receptor type A	内皮素受体A
4q34.1-q35.1	IRF2	interferon regulatory factor 2	干扰素调节因子2
5q31.1	IRF1	interferon regulatory factor 1	干扰素调节因子1
5q31.1	IL-3	interleukin 3	白介素3
5q32	UGRP1,SCGB3A2	uteroglobin-related protein 1	子宫珠蛋白相关受体1
5q33.3	CYFIP2	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2	细胞质脆性X综合征相互作用蛋白2
6p24.1	EDN1	endothelin 1	内皮素1
9q31	IKAP,IKBKAP	inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells	B细胞多肽基因增强子κ轻链抑制剂
10q11.1	SDF1,CXCL12	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	趋化因子配体121
11p14.3-p12	ST2	suppression of tumorigenicity 2	肿瘤抑制因子2
12p13.31	$C3AR_1$	complement component 3a receptor 1	补体成分3α受体1

续表 1 部分哮喘相关基因及相应染色体位点

染色体位点	基因英文缩写	基因英文全称	基因中文译名
13q12	FLAP, ALOX5AP	arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein	花生四烯酸酯-5-脂氧化酶激活蛋白
14q22	$PTGER_2$	prostaglandin E receptor 2	前列腺素 E 受体 2
14q32.1	AACT, SERPINA3	serpin peptidase inhibitor, clade A, member 3	丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3
17q11.2-q12	MCP1, CCL2	monocyte chemoattractant protein-1	单核细胞趋化蛋白 1
19p13.1	IL-12Rβ1	interleukin 12 receptor, beta 1	白介素 12 受体 β_1
19q13.33	SSCE, KLK7	kallikrein-related peptidase 7	激肽释放酶相关肽酶 7
21q22.11	IFN-γR_2	interferon gamma receptor 2	干扰素 γ 受体 2
Xp11.3-11.23	TIMP-1	inhibitor of metalloproteinase-1	金属蛋白酶组织抑制剂 1
Xq13	$CXCR_3$	chemokine receptor 3	趋化因子受体 3
Xq24	IL-13Rα_1	interleukin 13 receptor, alpha 1	白介素 13 受体 α_1
本文新检索的 9 个哮喘候选基因及其相应染色体位点			
3p25	PPARγ	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	过氧化物酶增生物激活受体 γ
5q33.3	TIM3	T cell immunoglobulin and mucin 3	T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白 3
6p12	VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
6q25.3	SOD2, Mn-SOD	manganese superoxide dismutase	锰-超氧化物歧化酶
16q21	CKLF-1	chemokine-like factor 1	趋化因子样因子 1
20q11.2-13.1	MMP-9	matrix metallopeptidase 9	基质金属肽酶 9
Xp11.23	FOXP3	forkhead box P3	叉头盒 P3
Xq28 and Yq12	SYBL-1	synaptobrevin-like protein 1	突触小泡蛋白 1
Yq11	CD24	signal transducer CD24	信号转导蛋白 CD24

参考文献

[1] Hirota T, Obara K, Matsuda A, et al. Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma. J Hum Genet, 2004, 49(7): 370-375

[2] Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2): 248-253

[3] Shi J, Misso NL, Duffy DL, et al. A functional polymorphism in the promoter region of the cyclooxygenase-2 gene is not associated with asthma and atopy in an Australian population. Clin Exp Allergy, 2004, 34(11): 1714-1718

[4] Bierbaum S, Nickel R, Koch A, et al. Polymorphisms and haplotypes of acid mammalian chitinase are associated with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(12): 1505-1509

[5] Boot RG, Bussink AP, Verhoek M, et al. Marked differences in tissue-specific expression of chitinases in mouse and man. J Histochem Cytochem, 2005, 53(10): 1283-1292

[6] Toda M, Tulic MK, Levitt RC, et al. A calcium-activated chloride channel (HCLCA1) is strongly related to IL-9 expression and mucus production in bronchial epithelium of patients with asthma. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(2): 246-250

[7] Kamada F, Suzuki Y, Shao C, et al. Association of the hCLCA1 gene with childhood and adult asthma. Genes Immun, 2004, 5(7): 540-547

[8] Gohlke H, Illig T, Bahnweg M, et al. Association of the interleukin-1 receptor antagonist gene with asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(11): 1217-1223

[9] Hao K, Niu T, Xu X, et al. Single-nucleotide polymorphisms of the KCNS3 gene are significantly associated with airway hyperresponsiveness. Hum Genet, 2005, 116(5): 378-383

[10] Nie M, Corbett L, Knox AJ, et al. Differential regulation of chemokine expression by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: interactions with glucocorticoids and beta2-agonists. J Biol Chem, 2005, 280(4): 2550-2561

[11] Kobayashi M, Thomassen MJ, Rambasek T, et al. An inverse relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and allergic airway inflammation in an allergen challenge model. Ann Allergy Asthma Immunol, 2005, 95(5): 468-473

[12] Levy H, Raby BA, Lake S, et al. Association of defensin beta-1 gene polymorphisms with asthma. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(2): 252-258

[13] Malerba G, Patuzzo C, Trabetti E, et al. Chromosome 14 linkage analysis and mutation study of 2 serpin genes in allergic asthmatic families. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(4): 654-658

[14] Sharma S, Rajan UM, Kumar A, et al. A novel (TG)n(GA)m repeat polymorphism 254 bp downstream of the mast cell chymase (CMA1) gene is associated with atopic asthma and total serum IgE levels. J Hum Genet, 2005, 50(6): 276-282

[15] Iwanaga T, McEuen A, Walls AF, et al. Polymorphism of the mast cell chymase gene (CMA1) promoter region: lack of association with asthma but association with serum total immunoglobulin E levels in adult atopic dermatitis. Clin Exp Allergy, 2004, 34(7): 1037-1042

[16]Tan YX, Han WL, Chen YY, et al. Chemokine-like factor 1, a novel cytokine, contributes to airway damage, remodeling and pulmonary fibrosis. Chin Med J (Engl), 2004, 117(8):1123-1129

[17]Ieki K, Matsukura S, Kokubu F, et al. Double-stranded RNA activates RANTES gene transcription through co-operation of nuclear factor-kappaB and interferon regulatory factors in human airway epithelial cells. Clin Exp Allergy, 2004, 34(5):745-752

[18]Leung TF, Tang NL, Lam CW, et al. RANTES G-401A polymorphism is associated with allergen sensitization and FEV1 in Chinese children. Respir Med, 2005, 99(2):216-219

[19]Al-Abdulhadi SA, Helms PJ, Main M, et al. Preferential transmission and association of the -403 G -> A promoter RANTES polymorphism with atopic asthma. Genes Immun, 2005, 6(1):24-30

[20]Mizue Y, Ghani S, Leng L, et al. Role for macrophage migration inhibitory factor in asthma. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(40):14410-14415

[21]Hizawa N, Yamaguchi E, Takahashi D, et al. Functional polymorphisms in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor and atopy. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(9):1014-1018

[22]Aynacioglu AS, Nacak M, Filiz A, et al. Protective role of glutathione - S-transferase P1 (GSTP1) Val105Val genotype in patients with bronchial asthma. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(2):213 217

[23]Brasch-Andersen C, Christiansen L, Tan Q, et al. Possible gene dosage effect of glutathione- S-transferases on atopic asthma: using real-time PCR for quantification of GSTM1 and GSTT1 gene copy numbers. Hum Mutat, 2004, 24(3):208-214

[24]Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. Thorax, 2004, 59(1):8-10

[25]Tamer L, Calikoglu M, Ates NA, et al. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. Respirology, 2004, 9(4):493-498

[26]Lee YL, Hsiue TR, Lee YC, et al. The association between glutathione S-transferase P1, M1 polymorphisms and asthma in Taiwanese schoolchildren. Chest, 2005, 128(3):1156-1162

[27]Child F, Lenney W, Clayton S, et al. The association of maternal but not paternal genetic variation in GSTP1 with asthma phenotypes in children. Respir Med, 2003, 97(12):1247-1256

[28]Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Maternal glutathione S-transferase GSTP1 genotype is a specific predictor of phenotype in children with asthma. Pediatr Allergy Immunol, 2005, 16(1):32-39.

[29]Shao C, Suzuki Y, Kamada F, et al. Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. J Hum Genet, 2004, 49(3):115-122

[30]Holla LI, Schuller M, Buckova D, et al. Neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism and IgE-mediated allergy in the Central European population. Allergy, 2004, 59(5):548-552

[31]Leung TF, Liu EK, Tang NL, et al. Nitric oxide synthase polymorphisms and asthma phenotypes in Chinese children. Clin Exp Allergy, 2005, 35(10):1288-1294

[32]Comhair SA, Xu W, Ghosh S, et al. Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. Am J Pathol, 2005, 166(3):663-674

[33]Kinnula VL, Lehtonen S, Koistinen P, et al. Two functional variants of the superoxide dismutase genes in Finnish families with asthma. Thorax, 2004, 59(2):116-119

[34]Holla LI, Kankova K, Vasku A. Functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene in patients with asthma. Clin Biochem, 2006, 39(3):299-302

[35]Park BL, Cheong HS, Kim LH, et al. Association analysis of signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) polymorphisms with asthma. J Hum Genet, 2005, 50(3):133-138

[36]Shin HJ, Park HY, Jeong SJ, et al. STAT4 expression in human T cells is regulated by DNA methylation but not by promoter polymorphism. J Immunol, 2005, 175(11):7143-7150

[37]Duetsch G, Illig T, Loesgen S, et al. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism - screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. Hum Mol Genet, 2002, 11(6):613-621

[38]Schedel M, Carr D, Klopp N, et al. A signal transducer and activator of transcription 6 haplotype influences the regulation of serum IgE levels. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(5):1100-1105

[39]Weidinger S, Klopp N, Wagenpfeil S, et al. Association of a STAT 6 haplotype with elevated serum IgE levels in a population based cohort of white adults. J Med Genet, 2004, 41(9):658-663

[40]Tamer L, Calikoglu M, Ates NA, et al. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. Respirology, 2004, 9(4):493-498

[41]de Souza AJ, Oriss TB, O'malley KJ, et al. T cell Ig and mucin 1 (TIM-1) is expressed on in vivo-activated T cells and provides a costimulatory signal for T cell activation. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(47):17113-17118

[42]Encinas JA, Janssen EM, Weiner DB, et al. Anti-T-cell Ig and mucin domain-containing protein 1 antibody decreases TH2 airway inflammation in a mouse model of asthma. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(6):1343-1349

[43]Akahoshi M, Obara K, Hirota T, et al. Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma. Hum Genet, 2005, 117(1):16-26

[44]Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(52):18099-18104

[45] Shilling RA, Pinto JM, Decker DC, et al. Cutting edge: polymorphisms in the ICOS promoter region are associated with allergic sensitization and Th2 cytokine production. J Immunol, 2005, 175(4): 2061-2065

[46] Yang KD, Liu CA, Chang JC, et al. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. Clin Exp Allergy, 2004, 34(1): 32-37

[47] Munthe-Kaas MC, Carlsen KH, Helms PJ, et al. CTLA-4 polymorphisms in allergy and asthma and the TH1/TH2 paradigm. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2): 280-287

[48] Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(6): 1425-1433

[49] Ritter M, Mennerich D, Weith A, et al. Characterization of Toll-like receptors in primary lung epithelial cells: strong impact of the TLR3 ligand poly(I:C) on the regulation of Toll-like receptors, adaptor proteins and inflammatory response. J Inflamm (Lond), 2005, 2(1): 16

[50] Hoffjan S, Stemmler S, Parwez Q, et al. Evaluation of the toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism in patients with asthma, atopic dermatitis and chronic obstructive pulmonary disease. BMC Med Genet, 2005, 6(1): 34

[51] Tantisira K, Klimecki WT, Lazarus R, et al. Toll-like receptor 6 gene (TLR6): single-nucleotide polymorphism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma. Genes Immun, 2004, 5(5): 343-346

[52] Lazarus R, Raby BA, Lange C, et al. TOLL-like receptor 10 genetic variation is associated with asthma in two independent samples. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(6): 594-600

[53] Eder W, Klimecki W, Yu L, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(3): 482-488

[54] Homma T, Kato A, Hashimoto N, et al. Corticosteroid and cytokines synergistically enhance toll-like receptor 2 expression in respiratory epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 31(4): 463-469

[55] Yang IA, Barton SJ, Rorke S, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism and severity of atopy in asthmatics. Genes Immun, 2004, 5(1): 41-45

[56] Fageras Bottcher M, Hmani-Aifa M, Lindstrom A, et al. A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12 (p70) responses in Swedish children. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(3): 561-567

[57] Adjers K, Karjalainen J, Pessi T, et al. Epistatic effect of TLR4 and IL4 genes on the risk of asthma in females. Int Arch Allergy Immunol, 2005, 138(3): 251-256

[58] Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. Allergy, 2005, 60(12): 1485-1492

[59] Hysi P, Kabesch M, Moffatt MF, et al. NOD1 variation, immunoglobulin E and asthma. Hum Mol Genet, 2005, 14(7): 935-941

[60] Weidinger S, Klopp N, Rummler L, et al. Association of CARD15 polymorphisms with atopy-related traits in a population-based cohort of Caucasian adults. Clin Exp Allergy, 2005, 35(7): 866-872

[61] McIntire JJ, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM-1, a novel allergy and asthma susceptibility gene. Semin Immunopathol, 2004, 25(3-4): 335-348

[62] Rihs HP, Kowal A, Raulf-Heimsoth M, et al. Rapid detection of the SPINK5 polymorphism Glu420Lys by real-time PCR technology. Clin Chim Acta, 2005, 355(1-2): 185-189

[63] Moffatt MF. SPINK5: a gene for atopic dermatitis and asthma. Clin Exp Allergy, 2004, 34(3): 325-327

[64] Jongepier H, Koppelman GH, Nolte IM, et al. Polymorphisms in SPINK5 are not associated with asthma in a Dutch population. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(3): 486-492

[65] Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, et al. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. Nat Genet, 2003, 34(2): 181-186

[66] Jang N, Stewart G, Jones G. Polymorphisms within the PHF11 gene at chromosome 13q14 are associated with childhood atopic dermatitis. Genes Immun, 2005, 6(3): 262-264

[67] Lavigne MC, Thakker P, Gunn J, et al. Human bronchial epithelial cells express and secrete MMP-12. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324(2): 534-546

[68] Xie S, Issa R, Sukkar MB, et al. Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 in human airway smooth muscle cells. Respir Res, 2005, 6(12): 148

[69] Ganter K, Deichmann KA, Heinzmann A. Association study of polymorphisms within matrix metalloproteinase 9 with bronchial asthma. Int J Immunogenet, 2005, 32(4): 233-236

[70] Lose F, Thompson PJ, Duffy D, et al. A novel tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) polymorphism associated with asthma in Australian women. Thorax, 2005, 60(8): 623-628

[71] Hong SJ, Lee SY, Kim HB, et al. IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(4): 758-763

[72] Kim SH, Choi JH, Park HS, et al. Association of thromboxane A2 receptor gene polymorphism with the phenotype of acetyl salicylic acid-intolerant asthma. Clin Exp Allergy, 2005, 35(5): 585-590

[73] Baluk P, Lee CG, Link H, et al. Regulated angiogenesis and vascular regression in mice overexpressing vascular endothelial growth factor in airways. Am J Pathol, 2004, 165(4): 1071-1085

[74] Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun, 2006, 7(2): 95-100

（收稿日期：2006-10-20　修回日期：2006-11-24）
（本文编辑：丁俊杰）