

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.012

## SOCS5 基因多态性与哮喘患儿治疗效果及肺功能的关系研究

王明伟<sup>1</sup>, 王善涛<sup>2</sup>, 房有福<sup>1</sup>

潍坊市益都中心医院:1. 儿内科;2. 脊柱创伤骨科, 山东潍坊 262500

**摘要:**目的 分析细胞因子信号传导抑制因子 5(SOCS5)基因多态性与哮喘患儿治疗效果及肺功能的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月就诊于该院的 80 例哮喘患儿作为哮喘组,另选取同期在该院行健康体检的 80 例健康儿童作为健康组。采用单核苷酸多态性(SNP)基因分型检测试剂盒测定 SOCS5 基因 3 个不同位点的基因多态性。哮喘组接受沙美特罗替卡松干粉剂治疗,对比不同疗效患儿携带的 SOCS5 基因型及等位基因分布频率、不同 SOCS5 基因型患儿治疗前后肺功能的差异。结果 哮喘组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 C 等位基因、CC 基因频率高于健康组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );哮喘组、健康组 SOCS5 基因 rs41379147 位点、rs3768721 位点携带等位基因与基因型分布比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。根据治疗结果,哮喘组患者被分为疗效良好组(52 例)和疗效不良组(28 例)。疗效不良组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 C 等位基因、CC 基因型频率高于疗效良好组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );疗效不良组、疗效良好组 SOCS5 基因 rs41379147 位点、rs3768721 位点等位基因与基因型分布比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic 回归分析发现,SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 CC 基因型是哮喘发病和疗效不良的危险因素( $P < 0.05$ );3 个月后,哮喘组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 GG 基因型的患儿治疗的 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 水平高于 CG 基因型,CG 基因型患儿 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 水平高于 CC 基因型,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 SOCS5 基因 rs6737848 位点多态性与哮喘发生、疗效及肺功能密切相关,其中携带 CC 基因型可增加哮喘发生风险、降低疗效。

**关键词:**哮喘; SOCS5 基因多态性; 疗效; 肺功能

中图分类号:R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2510-06

**Study on the relationship between SOCS5 gene polymorphism and curative effect and lung function in children with asthma**WANG Mingwei<sup>1</sup>, WANG Shantao<sup>2</sup>, FANG Youfu<sup>1</sup>

1. Department of Pediatric Medicine; 2. Department of Spinal Trauma Orthopedics, Weifang Yidu Central Hospital, Weifang, Shandong 262500, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between suppressor of cytokine signaling 5 (SOCS5) gene polymorphism and the curative effect and lung function in children with asthma. **Methods** A total of 80 children with asthma visited this hospital from March 2021 to March 2022 were selected as asthma group, and 80 healthy children underwent physical examination in the same period were selected as health group. The single nucleotide polymorphism (SNP) genotype detection kit was used to determine the gene polymorphism of 3 sites of SOCS5 gene. The asthma group was treated with dry powder of salmeterol ticasone. The distribution frequencies of SOCS5 genotypes and alleles in children with different curative effects and the differences in lung function before and after treatment in children with different SOCS5 genotypes were compared. **Results** The frequencies of C allele and CC genotype at rs6737848 of SOCS5 gene in asthma group were higher than those in healthy group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the distribution of alleles and genotypes at rs41379147 and rs3768721 of SOCS5 gene in asthma group and healthy group ( $P > 0.05$ ). According to the treatment results, patients with asthma were divided into a good curative group (52 cases) and a poor curative group (28 cases). The frequencies of C allele and CC genotype at rs6737848 of SOCS5 gene in the group with poor curative effect were higher than those in the group with good curative effect, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the allele and genotypes distribution of SOCS5 gene at rs41379147 and rs3768721 between the group with poor curative effect and the group with good curative effect ( $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that CC genotype at rs6737848 in SOCS5 gene was a risk factor for asthma onset and poor curative effect ( $P < 0.05$ ). The children with GG genotype of SOCS5 gene at rs6737848 in the

asthma group had higher FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF levels than those with CG genotype after 3 months of treatment, and the children with CG genotype had higher FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF levels than those with CC genotype, and the differences were statistically significant. ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The polymorphism of SOCS5 gene at rs6737848 is closely related to the occurrence, curative effect and lung function of asthma, in which carrying CC genotype can increase the risk of asthma and reduce the curative effect.

**Key words:** asthma; suppressor of cytokine signaling 5 gene polymorphism; curative effect; lung function

支气管哮喘(简称哮喘)是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、气道上皮细胞、中性粒细胞等多种细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病<sup>[1-2]</sup>。哮喘多发于儿童,患儿常伴有反复发作性喘息、咳嗽、胸闷等症状,随着病情加重,可出现气道重塑,造成肺功能降低、气道高反应持续存在、不可逆性气流阻塞等<sup>[3-4]</sup>。目前,临床常采取长效  $\beta_2$  受体激动剂、糖皮质激素、支气管舒张剂等药物治疗,均有利于缓解气道炎症,降低气道反应性,改善肺功能,但其疗效存在明显的个体差异<sup>[5]</sup>。有研究发现,70%哮喘患儿经长效  $\beta_2$  受体激动剂、糖皮质激素等治疗后的治疗反应与遗传因素有关<sup>[6]</sup>。全球哮喘防治倡议于 2014 年,将哮喘纳入“异质性疾病”范畴,认为在哮喘的发生、发展中,多基因遗传因素发挥重要作用<sup>[7]</sup>。因此,寻找治疗哮喘反应性药物的遗传标记在提升疗效、改善肺功能中尤为关键。细胞因子信号传导抑制因子 5 (SOCS5)在介导哮喘气道炎症及高反应性、辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 类细胞失衡中具有重要意义,但临床上关于 SOCS5 基因多态性与哮喘患儿的疗效、肺功能关系的研究较少<sup>[8]</sup>。本研究以哮喘患儿为观察对象,分析 SOCS5 基因多态性与哮喘患儿接受长效  $\beta_2$  受体激动剂治疗 3 个月后疗效及肺功能的关系,旨在为哮喘个体化临床治疗提供用药指导方案及药物遗传学标记。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月就诊于本院的 80 例哮喘患儿作为哮喘组,纳入标准:符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》<sup>[9]</sup>中的诊断标准;年龄 4~12 岁;入组前 4 周内无糖皮质激素用药史。排除标准:伴有免疫系统疾病、感染性疾病、呼吸衰竭、支气管扩张、肺气肿、上气道机械性阻塞、先天性心脏病、肺结核;近 4 周内无呼吸道感染病史;有长效  $\beta_2$  受体激动剂禁忌证;对本研究用药过敏。另选取同期在本院行健康体检的 80 例健康儿童作为健康组,均无哮喘或其他过敏性疾病。哮喘组男 48 例,女 32 例;年龄 4~12 岁,平均(7.52±1.37)岁;体质量指数(22.13±1.52)kg/m<sup>2</sup>;病程 5 个月至 5 年,平均(2.95±0.75)年。健康组男 50 例,女 30 例;年龄 4~12 岁,平均(6.98±1.58)岁;体质量指数(22.64±1.39)kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄、体质量指数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属自愿签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 哮喘组给予吸入性沙美特罗替卡松干粉剂(规格:每吸 50  $\mu$ g 沙美特罗和 250  $\mu$ g 丙酸氟替卡松,生产厂家:Laboratoire GlaxoSmithKline,批准文号:国药准字 H20150324),1 吸/次,2 次/天。根据患儿病情给予硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(规格:100 微克/揆,200 揆/瓶,生产厂家:山东京卫制药有限公司,批准文号:国药准字 H20113348)治疗,以减轻患儿急性发作期症状,急性发作期后停用。共治疗 3 个月。

**1.2.2 基因多态性检测** 采集所有受检者 5 mL 外周静脉血(健康组于体检当天采集,哮喘组于治疗前 1 d 采集),采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,离心 20 min(转速为 3 000 r/min),分离血细胞及血清,采用全血基因组 DNA 小量提取试剂盒(购自广州博绅生物科技有限公司)提取血细胞中 DNA,通过紫外分光光度法(试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司)测定 DNA 纯度、浓度。PCR 反应总体积为 25  $\mu$ L。反应条件:95  $^{\circ}$ C 预变性 3 min,95  $^{\circ}$ C 变性 30 s,60  $^{\circ}$ C 退火 30 s,72  $^{\circ}$ C 延伸 60 s,共 39 个循环。PCR 扩增及延伸引物由 Array Designer 软件设计,由上海生工生物工程股份有限公司合成并提供。通过单核苷酸多态性(SNP)基因分型检测试剂盒(购自上海碧云天生物技术有限公司)对 SOCS5 基因 rs6737848、rs41379147、rs3768721 位点的基因多态性进行检测。

**1.2.3 疗效评估** 参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》<sup>[9]</sup>制订疗效评估标准:治疗 3 个月后,无日间症状、夜间憋醒或咳嗽等症状为完全缓解;哮喘偶尔轻度发作,肺部无细湿啰音和哮鸣音为良好控制;临床症状部分消失,哮喘发作次数减少,肺部有轻微细湿啰音和哮鸣音为部分控制;临床症状、哮喘发作次数未见明显缓解,肺部有明显细湿啰音和哮鸣音为疗效不良。疗效良好=完全缓解+良好控制+部分控制。

**1.2.4 肺功能** 通过全自动肺功能检测仪(型号:HI-801 型,生产厂家:日本捷斯特公司)测定患儿治疗前、治疗 3 个月后的用力呼气肺活量(FVC)、第 1 s 用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>),并计算 FEV<sub>1</sub>/FVC 比值。同时采用全自动峰速仪[型号:PEF-3 型,生产厂家:春妙(上海)医疗器械有限公司]测定最大呼气流量(PEF)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。基因多态性评估采用 Hardy-Weinberg 检

验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归进行危险因素分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组 SOCS5 基因不同位点等位基因与基因型分布比较** 经验证,两组 SOCS5 基因 rs6737848 位点、rs41379147 位点、rs3768721 位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,样本资料具有群体代表性。哮喘组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 C 等位基因、CC 基因型频率高于健康组,差异均有统计

学意义( $P < 0.05$ );但两组 SOCS5 基因 rs41379147 位点、rs3768721 位点携带等位基因与基因型分布比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1~3。

**2.2 哮喘组不同疗效 SOCS5 基因不同位点等位基因与基因型分布比较** 根据治疗结果,哮喘组患者被分为疗效良好组(52 例)和疗效不良组(28 例)。疗效不良组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 C 等位基因、CC 基因频率高于疗效良好组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );但两组 SOCS5 基因 rs41379147 位点、rs3768721 位点携带等位基因与基因型分布比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4~6。

表 1 两组 SOCS5 基因 rs6737848 位点等位基因与基因型分布比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CG	GG	C	G
健康组	80	27(33.75)	15(18.75)	38(47.50)	69(43.13)	91(56.88)
哮喘组	80	45(56.25)	20(25.00)	15(18.75)	110(68.75)	50(31.25)
$\chi^2$			15.195			21.313
P			0.001			<0.001

表 2 两组 SOCS5 基因 rs41379147 位点等位基因与基因型分布比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
健康组	80	20(25.00)	13(16.25)	47(58.75)	53(33.13)	107(66.88)
哮喘组	80	16(20.00)	20(25.00)	44(55.00)	52(32.50)	108(67.50)
$\chi^2$			2.028			0.014
P			0.363			0.905

表 3 两组 SOCS5 基因 rs3768721 位点等位基因与基因型分布[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		GG	GA	AA	G	A
健康组	80	40(50.00)	20(25.00)	20(25.00)	100(62.50)	60(37.50)
哮喘组	80	43(53.75)	22(27.50)	15(18.75)	108(67.50)	52(32.50)
$\chi^2$			0.918			0.879
P			0.632			0.348

表 4 哮喘组不同疗效 SOCS5 基因 rs6737848 位点等位基因与基因型分布比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CG	GG	C	G
疗效良好组	52	23(44.23)	16(30.77)	13(25.00)	62(59.62)	42(40.38)
疗效不良组	28	22(78.57)	4(14.29)	2(7.14)	48(85.71)	8(14.29)
$\chi^2$			8.889			11.541
P			0.012			0.001

**2.3 SOCS5 基因多态性对哮喘发病风险及疗效影响的 Logistic 回归分析** 以是否哮喘发病(是=1,否=0)、疗效(疗效不良=1,疗效良好=0)作为自变量。将表 1~6 中差异有统计学意义的指标进行赋值:

SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 CC 基因型(是=1,否=0),进行 Logistic 回归,结果显示 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 CC 基因型是哮喘发病、哮喘疗效不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 7。

表 5 哮喘组不同疗效 SOCS5 基因 rs41379147 位点等位基因与基因型分布比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
疗效良好组	52	10(19.23)	12(23.08)	30(57.69)	32(30.77)	72(69.23)
疗效不良组	28	6(21.43)	8(28.57)	14(50.00)	20(35.71)	36(64.29)
$\chi^2$			0.460			0.406
P			0.795			0.524

表 6 两组 SOCS5 基因 rs3768721 位点等位基因与基因型分布比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		GG	GA	AA	G	A
疗效良好组	52	28(53.85)	14(26.92)	10(19.23)	70(67.31)	34(32.69)
疗效不良组	28	15(53.57)	8(28.57)	5(17.86)	38(67.86)	18(32.14)
$\chi^2$			0.037			0.005
P			0.982			0.944

2.4 哮喘组不同 SOCS5 基因型患儿治疗前后肺功能指标水平比较 哮喘组携带不同 SOCS5 基因型患儿治疗 3 个月后的 FEV1、FEV1/FVC、PEF 水平均高于同一位点治疗前, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 哮喘组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 GG 基因型患儿的 FEV1、FEV1/FVC、PEF

水平高于 CG 基因型, CG 基因型患儿 FEV1、FEV1/FVC、PEF 水平高于 CC 基因型, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 哮喘组 SOCS5 基因 rs41379147、rs3768721 位点携带不同基因型的患儿治疗前后 FEV1、FEV1/FVC、PEF 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 8。

表 7 SOCS5 基因多态性对哮喘发病风险及疗效影响的 Logistic 回归分析

项目	因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
哮喘发病	rs6737848 位点 CC 基因型	1.440	0.390	13.627	<0.001	4.222	1.965~9.071
疗效不良	rs6737848 位点 CC 基因型	1.827	0.816	15.015	<0.001	6.217	1.256~30.774

表 8 哮喘组不同 SOCS5 基因型患儿治疗前后肺功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

位点	基因型	n	FEV1(L)		FEV1/FVC(%)		PEF(L/s)	
			治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
rs6737848	CC	45	1.62±0.31	1.82±0.35 <sup>a</sup>	52.43±4.75	57.62±5.38 <sup>a</sup>	4.28±0.53	4.62±0.58 <sup>a</sup>
	CG	20	1.65±0.29	1.96±0.48 <sup>ab</sup>	51.96±4.28	62.74±4.92 <sup>ab</sup>	4.19±0.48	5.29±0.57 <sup>ab</sup>
	GG	15	1.61±0.33	2.35±0.47 <sup>abc</sup>	52.72±5.02	70.69±6.88 <sup>abc</sup>	4.09±0.55	6.69±0.83 <sup>abc</sup>
	F		0.089	9.463	0.122	31.705	0.795	61.051
	P		0.915	<0.001	0.885	<0.001	0.455	<0.001
rs41379147	CC	16	1.59±0.32	1.93±0.58 <sup>a</sup>	52.08±5.31	59.63±6.34 <sup>a</sup>	4.26±0.42	5.36±0.48 <sup>a</sup>
	CT	20	1.62±0.28	2.02±0.61 <sup>a</sup>	51.86±4.98	61.72±5.76 <sup>a</sup>	4.03±0.57	5.15±0.62 <sup>a</sup>
	TT	44	1.61±0.38	1.95±0.63 <sup>a</sup>	52.76±5.06	58.99±6.32 <sup>a</sup>	4.38±0.62	5.48±0.53 <sup>a</sup>
	F		0.034	0.118	0.254	1.345	2.560	2.530
	P		0.967	0.889	0.776	0.267	0.084	0.086
rs3768721	GG	43	1.61±0.46	2.03±0.56 <sup>a</sup>	52.72±6.13	60.32±4.95 <sup>a</sup>	4.31±0.48	5.49±0.63 <sup>a</sup>
	GA	22	1.67±0.53	2.13±0.61 <sup>a</sup>	51.98±5.75	61.86±6.31 <sup>a</sup>	4.16±0.39	5.28±0.34 <sup>a</sup>
	AA	15	1.65±0.49	1.99±0.59 <sup>a</sup>	51.86±6.21	59.93±5.58 <sup>a</sup>	4.29±0.57	5.16±0.59 <sup>a</sup>
	F		0.121	0.316	0.171	0.747	0.749	2.343
	P		0.886	0.730	0.843	0.477	0.476	0.103

注:与同一位点治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同一位点 CC 基因型比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与同一位点 CG 基因型比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

哮喘本质是一种气道内变态反应性炎症、细胞因子异常诱发的免疫失衡性疾病,即以 Th2 型免疫反应增强、Th1 型免疫反应减弱为主要表现。因此,积极预防、调节 Th1/Th2 反应失衡在防治哮喘、抑制气道高反应性及炎症中尤为关键。

临床研究发现,由细胞因子受体介导的 JAK-STAT 信号传导在胶原合成、免疫调节、气道高反应性、嗜酸性粒细胞浸润、成纤维细胞增殖中发挥重要作用,并通过介导多种生长因子、细胞因子信号传导而影响 Th 细胞分化<sup>[10]</sup>。而 SOCS 是 JAK-STAT 信号通路负反馈调节的重要分子,其通过下调 JAK-STAT 信号通路表达水平,调节淋巴细胞、树突细胞、单核巨噬细胞等诸多免疫细胞的分化、发育、活化,进而对炎症因子释放、表达产生影响,参与哮喘、类风湿性关节炎等疾病的发病。SOCS5 位于染色体 2p21 上,主要表达于 Th1 细胞中,可负向调控 Th2 细胞分化、正向调控 Th1 细胞分化<sup>[11]</sup>。SOROKINA 等<sup>[12]</sup>研究发现,哮喘患儿血清中 SOCS1、SOCS3、SOCS5 水平上调,参与免疫反应过程。SHARMA 等<sup>[13]</sup>研究发现,SOCS5 沉默诱导 JAK-STAT 信号通路转导激活,可促进急性 T 淋巴细胞性白血病的发生。SEKI 等<sup>[14]</sup>在一项动物实验中报道,SOCS5 转基因小鼠可对白细胞介素(IL)-4 介导的 Th2 细胞分化产生抑制作用,表明 SOCS5 可负向调控 IL-4 依赖的信号通路。由此可以推测,在 Th1 分化环境中诱导的 SOCS5 在介导哮喘气道炎症发生及调节 Th1/Th2 失衡中具有重要意义。但目前关于 SOCS5 基因多态性是否与哮喘发生、发展及疗效有关,临床上尚无明确定论。

SALTYKOVA 等<sup>[15]</sup>于 2013 年首次报道 rs6737848 SOCS5 基因与哮喘的相关性,结果发现,该位点基因多态性与显性哮喘模型( $OR = 0.284, 95\%CI: 0.126 \sim 0.638, P = 0.02$ )、假性哮喘模型( $OR = 0.338, 95\%CI: 0.158 \sim 0.723, P = 0.05$ )相关。本研究中,Logistic 回归分析发现,携带 SOCS5 基因 rs6737848 位点 CC 基因型是哮喘发病和疗效不良的危险因素( $P < 0.05$ ),携带 CC 基因型患儿的哮喘发病风险增加 4.222 倍( $95\%CI: 1.965 \sim 9.071$ )、疗效不良风险增加 6.217 倍( $95\%CI: 1.256 \sim 30.774$ ),可见 SOCS5 基因 rs6737848 位点多态性与哮喘发生、发展密切相关,临床应将 rs6737848 位点携带 CC 基因型患儿作为重点筛查对象。AVERYANOV 等<sup>[16]</sup>针对 50 例健康对照者、59 例过敏性哮喘患者进行研究,结果发现,两组 SOCS5 基因 rs6737848 位点多态性分布差异明显,且纯合子型是过敏性哮喘的危险因素( $P < 0.05$ ),与本研究结论基本一致。本研究结果显示,哮喘组 SOCS5 基因 rs41379147、rs3768721 位点基因型分布频率相比健康组未见明显差异,表明 SOCS5 基因 rs41379147、rs3768721 位点多态性可能不是哮喘发生的易感位点,但也可能与本研究纳入样本量较少相关,故在下一步的研究中需扩大样本量以

验证本研究结论。本研究进一步发现,治疗 3 个月,哮喘组 SOCS5 基因 rs6737848 位点携带 GG 基因型患儿的 FEV1、FEV1/FVC、PEF 水平高于 CG 基因型,携带 CG 基因型患儿 FEV1、FEV1/FVC、PEF 水平高于 CC 基因型,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 rs6737848 位点 C→G 基因型突变可能对哮喘患儿的肺功能具有保护作用,在沙美特罗替卡松干粉剂治疗中可获益。而 rs41379147、rs3768721 位点的基因突变与哮喘患儿疗效、肺功能无明显相关性( $P > 0.05$ )。

综上所述,SOCS5 基因 rs6737848 位点多态性与哮喘发生、疗效及肺功能密切相关,其中 rs6737848 位点携带 CC 基因型可增加哮喘发生风险、降低疗效。但本研究尚存在一定不足,如观察时间较短、样本量较小且来源单一,且研究样本的遗传背景不同可能影响结果,故在随后的研究中应延长观察时间、扩大样本量及来源范围,并从基因功能方面进一步探讨 SOCS5 基因多态性与哮喘的相关性。

### 参考文献

- [1] 徐庆荣,宋丽,张艳. CTLA-4 基因多态性与儿童支气管哮喘易感性及外周血 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IgE 的关系[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(1): 38-42.
- [2] 陈倩. 沙丁胺醇,异丙托溴铵联合硫酸镁治疗儿童支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(7): 35-38.
- [3] CHEN X, RAO S Q, GAO B H, et al. Effect of early vitamin D supplementation on asthma and the possible mechanisms[J]. Genet Mol Res, 2015, 26(7): 14136-14143.
- [4] 薛满, 喻钧. 不同联合药物雾化吸入方案对儿童支气管哮喘急性发作治疗效果及安全性的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(3): 550-553.
- [5] 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.
- [6] KEDZIERSKI L, TATE M D, HSU A C, et al. Suppressor of cytokine signaling (SOCS)5 ameliorates influenza infection via inhibition of EGFR signaling[J]. Elife, 2017, 6: e20444.
- [7] 陈晓彬, 万力生, 李佳曦, 等. 代谢组学生物标记物在儿童支气管哮喘中的作用[J]. 吉林中医药, 2020, 40(5): 143-146.
- [8] 李艳春, 成焕吉, 宋芬乐, 等. rs2201841、rs11805303 基因多态性与儿童支气管哮喘相关性的研究[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(8): 609-611.
- [9] 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.
- [10] 邓小玉, 张秀峰. SOCS3 调控 Th17 细胞分化参与重症哮喘发病机制的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(1): 98-100.
- [11] YANG L, XUE J, MENG X et al. Effects of total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge on the SOCS/JAK/STAT inflammatory signaling path-(下转第 2519 页)

参考文献

[1] MAGEE L A, BROWN M A, HALL D R, et al. The 2021 international society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 148-169.

[2] MAGEE L A, SINGER J, LEE T, et al. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome analysis of control of hypertension in pregnancy study data [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 19: 87-93.

[3] JIN Y, JIA T, WU X, et al. The predictive value of microRNA in early hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP)[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 7288-7293.

[4] YANG H L, ZHANG H Z, MENG F R, et al. Differential expression of microRNA-411 and 376c is associated with hypertension in pregnancy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(4): e7546.

[5] OGOYAMA M, TAKAHASHI H, SUZUKI H, et al. Non-Coding RNAs and prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy [J]. *Cells*, 2022, 11 (15): 2428.

[6] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2015, 4(4): 206-213.

[7] GAROVIC V D, DECHEND R, EASTERLING T, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: A scientific statement from the american heart association[J]. *Hypertension*, 2022, 79(2): e21-e41.

[8] ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1): e26-e50.

[9] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, KROFTA L. Cardiovascular disease-associated microRNA dysregulation during the first trimester of gestation in women with chronic hypertension and normotensive women subsequently developing gestational hypertension or preeclampsia with or without fetal growth restriction[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 256.

[10] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, HYMPANO-

VA L, et al. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood[J]. *Thromb Res*, 2016, 137: 126-140.

[11] INJINARI N, AMINI-FARSANI Z, YADOLLAHI-FARSANI M, et al. Apoptotic effects of valproic acid on miR-34a, miR-520h and HDAC1 gene in breast cancer[J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119027.

[12] GENG W, SONG H, ZHAO Q, et al. miR-520h Stimulates drug resistance to paclitaxel by targeting the OTUD3-PTEN axis in breast cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9512793.

[13] SHAHIDI M, NAZARI F, GHANBARIAN H, et al. miR-146b-5p and miR-520h expressions are upregulated in serum of women with recurrent spontaneous abortion [J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(5): 1716-1732.

[14] CHANG Y W, CHEN M W, CHIU C F, et al. Arsenic trioxide inhibits CXCR4-mediated metastasis by interfering miR-520h/PP2A/NF-kappaB signaling in cervical cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (Suppl 4): S687-S695.

[15] DENG Y, XIONG Y, LIU Y. miR-376c inhibits cervical cancer cell proliferation and invasion by targeting BMI1 [J]. *Int J Exp Pathol*, 2016, 97(3): 257-265.

[16] NAKAOKA T, SAITO Y, SAITO H. Aberrant DNA methylation as a biomarker and a therapeutic target of cholangiocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1111.

[17] ZHENG Y, LI Z, YANG S, et al. CircEXOC6B suppresses the proliferation and motility and sensitizes ovarian cancer cells to paclitaxel through miR-376c-3p/FOXO3 Axis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(9): 802-814.

[18] FU G, YE G, NADEEM L, et al. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor-beta and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion [J]. *Hypertension*, 2013, 61(4): 864-872.

(收稿日期: 2023-01-28 修回日期: 2023-03-29)

(上接第 2514 页)

way in the kidneys of diabetic nephropathy model mice [J]. *Eur J Inflamm*, 2019, 17(2): 1-12.

[12] SOROKINA L N, MINEEV V N, LIM V V. Role of negative regulators of SOCS1, SOCS3, and SOCS5 gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(3): 43-47.

[13] SHARMA N D, NICJLC K, KANG H, et al. Epigenetic silencing of SOCS5 potentiaes JAK-STAT signaling and progression of T-cella- cute lymphabhabstic lenkemia[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(6): 1931-1946.

[14] SEKI Y, INOUE H, NAGATA N, et al. SOCS-3 regu-

lates onset and maintenance of T(H)2-mediated allergic responses[J]. *Nat Med*, 2003, 9(8): 1047-1054.

[15] SALTYSKOVA I V, FREDIN M B, BRAGINE E I, et al. Association of polymorphism Rs6737848 in the Socs5 gene with bronchial asthma[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2013, (7): 53-56.

[16] AVERYANOV A B, CHERCASHINA I I, NIKULINA S Y, et al. Analysis of association of socs5 gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(3): 27-30.

(收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-04-02)