

# 四位点儿童哮喘基因预测模型 与哮喘预测指数、FeNO 的关系探究

肖小兵<sup>1</sup> 谭奇良<sup>1</sup> 通讯作者 欧阳丽<sup>2</sup> 邓建荣<sup>1</sup> 何文英<sup>1</sup> 聂煜哲<sup>1</sup> 陈道朋<sup>1</sup> 黄粤华<sup>1</sup> 黄雪萍<sup>1</sup>

1 汕头大学附属粤北人民医院 广东 韶关 512000

2 前海人寿韶关医院 广东 韶关 512000

**摘要**：目的：探讨四个基因单核苷酸多态性（SNP）位点构成的儿童哮喘基因预测模型如何与哮喘预测指数（API）及呼出气一氧化氮（FeNO）相关联。方法：选取本院 2021 年 11 月至 2023 年 11 月儿科收治的 200 例哮喘患儿做为研究对象。利用激光解吸电离质谱对四个 SNP 位点进行基因分型，区分哮喘高危和低危型。回顾性分析患儿病例资料，检测其 FeNO 水平，分析哮喘高、低危组与 API 和 FeNO 的相关性。结果：高危组 95 例（47.5%），低危组 105 例（52.5%）。两组临床基本特征对比无统计学意义（ $P>0.05$ ）；高危组 API 阳性率显著高于低危组，且在严格和宽松标准下均具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；在 FeNO 水平方面，高危组患儿的 FeNO 值显著高于低危组（ $P<0.05$ ），高危组中 FeNO 值  $>35\text{ppb}$  的阳性率显著高于低危组（ $P<0.001$ ），其优势比为 3.93，95% 置信区间为 2.07-7.48。结论：四位点儿童哮喘基因预测模型与 API 和 FeNO 具有相关性，可为学龄前儿童哮喘风险评估提供参考。

**关键词**：儿童哮喘；四位点哮喘基因预测模型；API；FeNO；相关性

## Study on the relationship between four-locus asthma gene prediction model, asthma prediction index and FeNO in children

Xiaobing Xiao<sup>1</sup> Qiliang Tan<sup>1</sup> Corresponding author Li Ouyang<sup>2</sup> Jianrong Deng<sup>1</sup> Wenyong He<sup>1</sup> Yuzhe Nie<sup>1</sup>

Daopeng Chen<sup>1</sup> YueHua Huang<sup>1</sup> Xueping Huang<sup>1</sup>

1 North Guangdong People's Hospital Affiliated to Shantou University, Shaoguan 512000

2 Shaoguan Hospital of Qianhai Life Insurance, Shaoguan 512000

**Abstract**: Objective: To explore the relationship between asthma prediction index (API) and exhaled nitric oxide (FeNO) and the gene prediction model composed of four gene single nucleotide polymorphism (SNP) loci in childhood asthma. Methods: 200 children with asthma admitted to the Department of Pediatrics in our hospital from November 2021 to November 2023 were selected as the study objects. Four SNP loci were genotyped by laser desorption ionization mass spectrometry to distinguish high risk and low risk asthma types. The patient data of the children were retrospectively analyzed, the FeNO level was detected, and the correlation between API and FeNO was analyzed in the high and low risk groups of asthma. Results: 95 cases (47.5%) in high risk group and 105 cases (52.5%) in low risk group. There was no statistical significance in the comparison of clinical basic special detection between the two groups ( $P>0.05$ ). The positive rate of API in high-risk group was significantly higher than that in low-risk group, with statistical significance under strict and relaxed criteria ( $P<0.05$ ). In terms of FeNO level, the FeNO value in high-risk group was significantly higher than that in low-risk group ( $P<0.05$ ), and the positive rate of FeNO value  $>35\text{ppb}$  in high-risk group was significantly higher than that in low-risk group ( $P<0.001$ ), with odds ratio of 3.93 and 95% confidence interval of 2.07-7.48. Conclusion: The four-locus gene prediction model of childhood asthma is correlated with API and FeNO, which can provide reference for asthma risk assessment in preschool children.

**Key words**: Childhood asthma; Four-locus asthma gene prediction model; API; FeNO; Correlation

儿童哮喘是一种常见的慢性呼吸系统疾病，影响儿童的生活质量和发育，其发病机制涉及遗传和环境因素。近年来，ADRB2 rs1042713、FcER1B rs569108、IL13 rs20541 和 IL4 rs2243250 是四个特定的单核苷酸多态性（SNP）位点——因与免疫反应和气道反应性相关，成为研究重点。此外，哮喘预测指数（API）和呼出气一氧化氮（FeNO）

作为非侵入性指标，越来越多地用于评估哮喘风险和病情活性。目前，四位点基因预测模型与 API 及 FeNO 的关系及其在儿童哮喘风险评估中的作用仍需进一步研究。本研究旨在进一步验证四位点儿童哮喘基因预测模型的可靠性及其与 API 和 FeNO 的关系，并验证该模型的适用性，为儿童哮喘的早预防、早诊断提供依据。现报告如下。

表 1 哮喘预测指数

判定标准	严格 API (Strict API)	宽松 API (Loose API)
喘息发作次数	过去一年内至少 4 次或以上喘息发作	过去一年内至少 2 次或以上喘息发作
主要危险因素	至少满足 1 项主要危险因素： 父母有哮喘病史 医生确诊特异性皮炎 存在吸入性过敏原致敏（通过皮肤点刺试验或特异性 IgE 检测确诊）	满足 1 项主要危险因素或 1 项次要危险因素： 父母有哮喘病史 医生确诊特异性皮炎 存在吸入性过敏原致敏（通过皮肤点刺试验或特异性 IgE 检测确诊）
次要危险因素	若没有满足主要危险因素，需满足 2 项次要危险因素： 食物过敏原致敏 嗜酸性粒细胞比例 $\geq 4\%$ 非感冒引起的喘息发作	若没有满足主要危险因素，需满足 1 项次要危险因素： 食物过敏原致敏 嗜酸性粒细胞比例 $\geq 4\%$ 非感冒引起的喘息发作

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究对象为 2021 年 11 月至 2023 年 11 月本院收治的 200 例儿科哮喘患儿。纳入标准：（1）均于本院行哮喘无创基因检测；（2）经历过喘息发作；（3）两次喘息发作间需有连续 7 天无呼吸道症状；（4）患儿家属均知情并同意。排除标准：（1）合并先天性疾病者；（2）重要脏器存在衰竭者；（3）精神异常者；（4）中途退出者。

### 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集：记录患儿的基本信息，如年龄、性别、居住地等，同时详细记录首次喘息发作的年龄、喘息发作的频率、血清中 IgE 的水平、诱发喘息的因素、发作季节性，以及家族哮喘和过敏性鼻炎史，还有过敏原暴露情况、肺功能和呼出气一氧化氮的测定值。

1.2.2 利用磁珠法从儿童的口腔黏膜拭子中提取基因组 DNA，以进行 SNP 位点分析，并进行严格的质量检测，保存于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱。通过质谱技术分析 IL13 rs20541、IL4 rs2243250、ADRB2 rs1042713 和 FCER1B rs569108 这四个特定的 SNP 位点进行基因分型。基于 SNP 位点的基因检测结果，将未携带风险等位基因纯合子的个体作为对照组，其他基因型与之比较，若统计学差异显著 ( $P < 0.05$ ) 且  $OR > 1$ ，则判定为哮喘高危型。

1.2.3 哮喘预测指数 (API) 评估：针对 3 岁以内的喘息儿童，过去一年内发生了 4 次或更多的喘息发作，并且存在至少一个主要危险因素或两个次要危险因素，则 API 检测结果为阳性。

1.2.4 FeNO 测定与分组：根据年龄不同，采用潮气测试 (0-3 岁)、离线测试 (3-6 岁)、在线测试 (6 岁以上) 测定 FeNO 值。

1.2.5 宽松标准和严格标准的哮喘预测指数判定<sup>[4]</sup>：宽松标准和严格标准主要根据根据其过去一年内的喘息发作次数及是否符合特定的主要或次要危险因素，来判定其哮喘风险，见表 1。

### 1.3 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 25 软件对收集到的数据进行统计分析，主评估四个特定基因位点是否遵循 Hardy-Weinberg 平衡原则，并以“平均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )”格式展示计量数据，而计数数据则通过百分比来表示。在两组计量数据的对比中，使用独立样本 t 检验；对于计数数据的组间差异，采用 Pearson 卡方 ( $\chi^2$ ) 检验，并计算优势比 (OR) 及相应的 95% 置信区间 (CI)。所有统计分析均采用双侧检验，若  $P < 0.05$ ，则认为数据间的差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床结果

根据四位点哮喘基因预测模型，将 200 例患儿分为高危组和低危组。高危组 95 例 (47.5%)，低危组 105 例 (52.5%)。两组患儿的年龄、性别、首次喘息发作年龄、发作频率、血清 IgE 水平、家族哮喘史、过敏性鼻炎史等临床基线资料比较，有对比性且差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，详见表 2。

表 2 高危组和低危组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

变量	高危组 (n=95)	低危组 (n=105)	P 值
年龄 (岁)	5.22 $\pm$ 1.18	5.44 $\pm$ 2.02	0.354
性别 (男/女)	53/42	58/47	0.937
首次发作年龄 (岁)	3.12 $\pm$ 1.24	3.02 $\pm$ 1.46	0.604
发作频率 (次/年)	4.67 $\pm$ 1.52	4.35 $\pm$ 1.77	0.173
血清 IgE 水平 (IU/mL)	210.42 $\pm$ 95.76	198.34 $\pm$ 10.62	0.200
家族哮喘史 (%)	33.7%	31.4%	0.734
过敏性鼻炎史 (%)	42.1%	40.0%	0.763

### 2.2 不同风险型患儿严格和宽松标准 API 比较

根据 API 严格和宽松标准，将高危组和低危组的 API 阳性率进行比较。结果显示，高危组 API 阳性率显著高于低危组，且在严格和宽松标准下均具有统计学意

表 3 不同风险型患儿严格和宽松标准 API 比较

API 标准	高危组 (n=95)	低危组 (n=105)	P 值	优势比 (OR)	95% 置信区间 (CI)
严格标准 API 阳性	47 (49.5%)	27 (25.7%)	0.001	2.80	1.53-5.12
宽松标准 API 阳性	64 (67.4%)	43 (40.9%)	0.001	3.05	1.72-5.41

表 4 不同风险型患儿 FeNO 比较

FeNO 水平 (>35ppb)	高危组 (n=95)	低危组 (n=105)	P 值	优势比 (OR)	95% 置信区间 (CI)
阳性 (>35ppb)	42 (44.2%)	18 (17.1%)	0.001	3.93	2.07-7.48
阴性 (≤ 35ppb)	53 (55.8%)	87 (82.9%)			

义 (P<0.05), 见表 3。

### 2.3 不同风险型患儿 FeNO 比较

在 FeNO 水平方面, 高危组患儿的 FeNO 值显著高于低危组 (P<0.05), 高危组中 FeNO 值 >35ppb 的阳性率显著高于低危组 (P<0.001), 其优势比为 3.93, 95% 置信区间为 2.07-7.48, 表明高危基因型的患儿更容易表现出气道炎症, 见表 4。

### 3 讨论

哮喘的发病机制复杂, 受遗传和环境因素影响。研究发现, 特定的单核苷酸多态性 (SNP), 如 ADRB2 rs1042713、FcER1B rs569108、IL13 rs20541 和 IL4

rs2243250, 与哮喘的易感性相关<sup>[5-6]</sup>。高危基因携带者的哮喘预测指数 (API) 和呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平显著升高。ADRB2 突变降低 β2-肾上腺素能受体对激素的敏感性, 而 FcER1B 突变则加重气道炎症<sup>[7-8]</sup>。API 评估儿童未来哮喘风险, 结合基因检测可提高准确性, 帮助医生识别高风险儿童并采取干预措施。FeNO 水平是评估气道炎症的重要指标。

综上, 研究表明, 四个基因 SNP 位点与儿童哮喘相关, 基因突变显著影响哮喘预测指数 (API) 阳性率和呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平, 为哮喘的早期识别和个性化干预提供理论依据。

### 参考文献:

[1] 杨伟泽. 儿童哮喘吸入吸入性药物治疗依从性的临床研究进展 [J]. 中文科技期刊数据库 (文摘版) 医药卫生, 2023(9):145-148.

[2] 宋崑铭, 闫莉. 特异性免疫治疗在儿童哮喘中的应用 [J]. 临床医学进展, 2023,13(1):12-19

[3] 刘娟, 孙益, 张娟, 袁毅, 谭俊, 冯洋洋. FeNO 联合 IgE 检测对学龄前儿童哮喘的早期识别价值 [J]. 中国现代医生, 2022,60(24):36-39.

[4] 宋金香, 张念志. 基于生物信息学技术分析哮喘的差异基因、免疫细胞浸润及中药预测 [J]. 中医药临床杂志, 2023,35(09):1755-1764.

[5] 罗雅妮, 熊轶. 中重度哮喘和轻度哮喘差异表达 microRNA 及生物信息学分析 [J]. 解剖学研究, 2023,45(02):143-148+152.

[6] 杨艳, 卢慧娜, 陈霞, 等. 哮喘患儿 NR3C1 及 GLCCI1 基因多态性的临床预测价值 [J]. 中国药业, 2022,31(24):92-96.

[7] 苏松. 儿童哮喘四位点基因预测模型与哮喘预测指数、嗜酸性粒细胞、IgE、呼出气一氧化氮以及肺功能之间相关性研究 [D]. 吉林大学, 2022.

[8] 张平波, 鲍一笑, 徐敬, 等. 四位点儿童哮喘基因预测模型与哮喘预测指数和特应性的相关性研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2021,36(06):441-446.

△项目名称: 韶关市卫生健康科研项目 (项目编号: Y23057)