

# 哮喘药物基因组学的全基因组关联研究进展

王 钦, 任 洛, 刘恩梅\*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

## 摘 要

支气管哮喘(简称哮喘)是一种复杂的多因素疾病。哮喘患者对药物的治疗反应具有个体差异, 部分原因由遗传因素决定。药物基因组学主要是研究人类基因组信息与药物反应之间的关系。全基因组关联研究(GWAS)可以分析大样本量及复杂疾病与基因的关联, 是药物基因组学研究的新方法。目前, 哮喘的GWAS已经指出一些具有潜在希望的基因变异。本文就抗哮喘药物治疗反应性相关GWAS的研究进行综述, 以介绍哮喘药物基因组学的进展。

## 关键词

哮喘, 药物基因组学, GWAS

# Advances in Genome-Wide Association Study on Asthma Pharmacogenomics

Qin Wang, Luo Ren, Enmei Liu\*

Department of Respiratory Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Mar. 28<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Bronchial asthma is a complex multifactorial disease. Individual differences in the therapeutic response to medications in asthmatics are partly determined by genetic factors. The focus of pharmacogenomics is on the relationship between human genomic information and drug response. Ge-

\*通讯作者。

文章引用: 王钦, 任洛, 刘恩梅. 哮喘药物基因组学的全基因组关联研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1724-1732. DOI: 10.12677/acm.2024.143900

nome-wide association studies (GWAS), which can analyze the relationship between complex diseases and genes in large sample sizes, are a novel approach to pharmacogenomic research. GWAS have identified some potentially promising genetic variants for asthma. This article provides a review of studies on GWAS related to therapeutic responsiveness to anti-asthma medications in order to present advances in asthma pharmacogenomics.

## Keywords

Asthma, Pharmacogenomics, GWAS

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

哮喘是一种常见的慢性气道炎症性疾病[1], 全球疾病负担(GBD)研究指出, 2019年约有2.62亿人患有哮喘, 46.1万人死亡[2]。2017年我国调查结果显示城区哮喘总体控制率为28.5% [3], 低于其他发达国家和地区。哮喘主要使用药物治疗, 但药物疗效存在个体差异。药物的吸收、作用、代谢、清除受到编码人体内药物代谢酶、转运体、受体等蛋白的一系列基因调控, 药物基因组学通过确定与药物疗效相关的特定遗传位点并进一步揭示这些位点影响药物反应的分子机制, 以此指导疾病个体化用药[4], 例如有队列研究发现在 rs1042713 携带 A 等位基因的患儿使用 LABA 的哮喘恶化风险比使用 LTRA 者更高[5]。因此, 哮喘药物相关的药物基因组学研究对于哮喘的个体化治疗具有重大指导意义。

## 2. 哮喘药物基因组学 GWAS 概况

自基因多态性研究开展以来, 发表了许多评估哮喘治疗反应性的病例对照研究及 meta 分析。随着遗传学的发展及基因测序技术的进步, 全基因组关联研究(GWAS)成为疾病遗传学研究的新方法[6]。GWAS 通过对大规模的群体 DNA 样本进行全基因组高密度遗传编辑分型, 从而寻找与复杂疾病相关的遗传因素[7]。在 GWAS 的贡献下, 研究人员将其与可能的药物靶点联系起来开发新的靶点药物, 且能帮助预测靶点的“副作用” [8]。

## 3. 哮喘药物基因组学 GWAS 进展

目前国内外在哮喘药物基因组学领域的研究主要涉及三类常见的抗哮喘药物, 包括吸入性皮质类固醇、 $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂及白三烯调节剂。

### 3.1. 吸入性皮质类固醇(ICS)相关 GWAS

ICS 是控制症状和预防恶化最常用、最有效的药物, 大多数患者对糖皮质激素的反应良好, 约 5%~10% 患者反应不明显, 导致哮喘难以控制, 被称为激素抵抗性哮喘患者[9] [10], 迫切需要找到有效的替代治疗策略, 了解遗传多态性对治疗反应的影响可以帮助提高他们的疗效和生活质量。

最早关于 ICS 反应的 GWAS 主要在高加索人群中进行, 2011 年 Tantisira 等[11]发表了第一个 ICS 药物基因组学 GWAS, 发现糖皮质激素诱导的转录物 1 (GLCCI1)基因的 rs37972 与 ICS 治疗后肺功能的变化有关, 并且验证了 rs37972 会下调 GLCCI1 在淋巴细胞中的表达。2012 年发表的第二个 GWAS

[12]没有发现一个 SNP 达到全基因组阈值,但在成人验证队列中鉴定出了位于 T 基因功能区的 rs3099266、rs1134481 和 rs2305089 与 FEV1%的变化有关。2014 年发表的第三个 GWAS [13]发现 LOC728792 基因的 rs2388639、F-box 和富含亮氨酸重复蛋白 7 (FBXL7)基因的 rs10044254 以及横纹肌肉瘤 2 相关转录物(RMST)基因的 rs1558726 与儿童患者哮喘症状评分变化有关,但在成人队列中没有得到验证。另外, Wu 等[14]的 GWAS 报告锌指蛋白基因(ZNF432)的 rs3752120 可调节高加索儿童 FEV1 反应。2015 年第一个将哮喘恶化作为结果的 GWAS [15]发现帽甲基转移酶 1 (CMTR1)基因是使用 ICS 的高加索患者哮喘恶化的新候选基因。这些基因里鉴定出的 SNP 中, rs10044254 是唯一达到全基因组意义的 SNP。

2017 年, Mosteller 等[16]发表了一项以欧洲人群为主的大规模 GWAS,却没有发现一个 SNP 满足全基因组阈值。2019 和 2021 年, Hernandez-Pacheco 等先后对儿童和青少年哮喘患者进行 ICS 反应的 GWAS [17] [18], 分别以肺功能和哮喘恶化作为结局指标, 共发现 25 个 SNP 与混合人群的 ICS 反应相关, 其中位于编码载脂蛋白 B 信使核糖核酸编辑催化多肽 3 (APOBEC3B-APOBEC3C)基因间区域内的 rs5995653 和位于编码  $\alpha$ -2 $\delta$  亚基和 WNT 家族成员 5A (CACNA2D3-WNT5A)基因间区域内的 rs67026078 在欧洲人群中得到验证, 但在拉丁裔/西班牙裔、非裔美国人或亚洲人中没有得到验证。

目前没有发现亚洲人群中有关 ICS 的大规模 GWAS。2014 年 Park 等[19]用 GWAS 评估 189 名韩国成人哮喘患者, 发现尿囊素酶(ALLC)基因的 rs11123610 与 FEV1%变化有关, 并在验证队列中还发现了另外 5 个有关的 SNP (rs17017879、rs7558370、rs6754459、rs17445240 和 rs13418767)。

另外, Wang 等[20]利用 GWAS 的药效学模型, 分析源自健康协会哮喘资源项目(SHARP)的数据, 观察到了 5 个位点对 ICS 剂量依赖性反应之间的全基因组意义关联, 强调了最佳 ICS 剂量对于基于患者基因组成的个性化哮喘治疗的重要性(如表 1)。

**Table 1.** ICS-related GWAS

**表 1.** 关于 ICS 反应的 GWAS

作者	研究对象	ICS 反应指标	单核苷酸多态性位点(基因)
Tantisira <i>et al.</i> 2011 [11]	发现阶段: 高加索儿童(CAMP 试验, 118 组儿童及其父母) 验证阶段: 高加索儿童(CARE 试验, n = 101), 成人(成人研究, n = 385; LOCCS, n = 185; SOCS/CLIC, n = 264)	FEV1 的变化	rs37972、rs37973 (GLCCI1, 7p21.3)
Tantisira <i>et al.</i> 2012 [12]	发现阶段: 高加索儿童(CAMP 和 CARE 试验, n = 239)和成人(ACRN 试验, n = 179) 验证阶段: 成人(n = 407)	FEV1%的变化	rs3099266、rs1134481 and rs2305089 (T 基因, 6q27)
H. Park <i>et al.</i> 2014 [13]	发现阶段: 白种人儿童(CAMP, n = 124) 验证阶段: 白种人儿童(CARE, n = 77)和成年人(LOCCS, n = 110; ACRN, n = 110)	自我报告的日记卡哮喘症状评分	rs1558726 (RMST, 12q21), rs2388639 (LOC728792) and rs10044254 (FBXL7, 5p15.1)
Wu <i>et al.</i> 2014 [14]	发现阶段: 高加索儿童(CAMP, n = 581) 验证阶段: 高加索成人(LOCCS, n = 227)	FEV1 的变化	rs3752120 (ZNF432, 位于 19 号染色体)
Dahlin <i>et al.</i> 2015 [15]	发现阶段: 高加索哮喘患者(BioVU, n = 369) 验证阶段: 高加索哮喘患者(PMRPN, n = 437)	哮喘恶化	rs2395672、rs279728 和 rs4271056 (CMTR1) rs6467778 (TRIM24) rs2691529 和 rs9303988 (MAGI2)
Mosteller <i>et al.</i> 2017 [16]	12 岁及以上患者(来自 26 个国家 7 个多中心临床研究, n = 2672, 约 70%欧洲血统)	FEV1 的变化	没有一个遗传变异满足全基因组意义

续表

Hernandez-Pacheco <i>et al.</i> 2019 [17]	发现阶段: 8 至 21 岁的儿童和青少年, 西班牙裔/拉丁裔(GALA II, n = 854)和非裔美国人(SAGE, n = 493) 验证阶段: 欧洲儿童及青少年混合人群(PACMAN, n = 654; follow MAGICs, n = 147; PASS, n = 402; ESTATe, n = 102; BREATHE, n = 210; SLOVENIA, n = 182)	过去 6 或 12 个月内是否存在至少一次哮喘恶化发作	rs5995653 (APOBEC3B-APOBEC3C)
Hernandez-Pacheco <i>et al.</i> 2021 [18]	发现阶段: 2~25 岁的欧洲儿童和年轻人(PACMAN, n = 654; follow MAGICs, n = 147; PASS, n = 402; ESTATe, n = 102; BREATHE-PAGES, n = 540; GoSHARE, n = 472; SLOVENIA, n = 182; BREATHE, n = 182) 验证阶段: 欧洲人群(ALSPAC, n = 258; CAMP, n = 175; BAMSE, n = 105)和非欧洲人群(GALA 的拉丁裔/西班牙裔美国人, n = 854; SAGE 的非裔美国人, n = 493; SCSGES 的亚裔, n = 426)	过去 6 或 12 个月内是否存在至少一次哮喘恶化发作	rs67026078 (CACNA2D3-WNT5A)
T. Park <i>et al.</i> 2014 [19]	发现及验证阶段: 韩国成人中度哮喘患者(n = 189)	FEV1%的变化	rs17445240、rs13418767、rs6754459、rs17017879、rs7558370、rs11123610 (ALLC, 2q35)
Wang <i>et al.</i> 2015 [20]	发现阶段: 轻度至中度成人哮喘患者(DICE 试验, n = 120) 验证阶段: 轻度至中度成人哮喘患者(IMPACT 试验, n = 225; SOCS 试验, n = 79; SLIC 试验, n = 106)	FEV1%的变化	6 号染色体上的 rs6924808、rs10481450; 11 号染色体上的 rs1353649 和 15 号染色体上的 rs2230155

### 3.2. 短效 $\beta_2$ 受体激动剂(SABA)相关 GWAS

哮喘患者的 SABA 反应性通常由支气管扩张剂反应(BDR)来衡量。遗传关联研究报告了很多 BDR 有关的候选基因, 包括  $\beta_2$  肾上腺素受体(ADRB2) [21]、促肾上腺皮质激素释放激素受体 2 (CRHR2) [22]、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) [23]、精氨酸酶 1 (ARG1) [24]等。

在以欧洲血统为主的哮喘队列中进行的 GWAS 确定了多个基因, 如: 第一个用于 BDR 的 GWAS [25], 在非西班牙裔白人患者中发现位于智人精子发生相关的富含丝氨酸 2 类(SPATS2L)基因附近的 rs295137 最显著相关。随后 Duan 等[26]发现 10 号染色体上的 rs11252394 与非西班牙裔白人患者的 BDR 有关。虽然这两个 GWAS 鉴定出的一些常见变异在独立队列中被复制, 但没有一个达到全基因组意义。近期, Israel 等[27]确定了位于染色体 2p16.2 上的 4 个 SNP 与 BDR 有全基因组水平关联, 由此鉴定出第一个具有全基因组意义的新基因座, 编码锚蛋白重复序列和含有细胞因子信号抑制因子(SOCS)盒的蛋白 3 的基因(ASB3)。

拉丁美洲人群的 GWAS [28]重复了一些发现, 确定了新型人群特异性关联, 特别是在溶质载体基因(SLC)中的两个罕见变异 rs1281748 和 rs1281743 与墨西哥人 BDR 增加有关。此外, 该研究还通过外加剂图谱鉴定出一种在肺和支气管上皮细胞中表达的新候选基因 SLC22A15。

在非裔美国人中的第一个 BDR 的 GWAS [29]确定了一种新的基因 SPATA13-AS1, 但它没有在欧洲血统人群被验证, 这也表明 BDR 可能部分由人群特异性变异决定。随后 Spear 等[30]发现染色体 9q21 上的 rs73650726 G 等位基因与非裔美国人 BDR 增加有关。Mak 等[31]在非裔美国人和拉丁裔队列中确定了

位于 5p15.2 的罕见变异 rs35661809 与 BDR 有全基因组关联, 还检查了之前报道的 BDR 相关变异, 没有发现显著的关联[32]。值得注意的是这些研究提示了人群特异性的影响, 但是我们没有检索到针对亚洲人群的 BDR 相关 GWAS (如表 2)。

**Table 2.** SABA-related GWAS  
**表 2.** 关于 SABA 反应的 GWAS

作者	研究对象	BDR 指标	单核苷酸多态性位点(基因)
Himes <i>et al.</i> 2012 [25]	发现阶段: 非西班牙裔白人(CAMP, n = 546; LOCCS, n = 135; LODO, n = 114; Sepracor, n = 401; CARE, n = 207; ACRN, n = 241) 验证阶段: 白人(SARP, n = 552; DAG, n = 550)	支气管扩张剂前后 FEV1 值之间的百分比差异	rs295137 (SPATS2L)
Duan <i>et al.</i> 2014 [26]	发现阶段: 非西班牙裔白人儿童(CAMP, n = 403) 主要验证群体: 非西班牙裔白人成人(AT, n = 444; LOCS, n = 165; LODO, n = 155) 辅助验证群体: 儿童和成人(CARE, n = 215; ACRN, n = 241; GACRS, n = 592)	支气管扩张剂前后 FEV1 值之间的百分比差异	10 号染色体上的 rs11252394; rs6988229 (COL22A1); rs1522113 (CLOCK)
Israel <i>et al.</i> 2015 [27]	发现阶段: 白种人儿童(CAMP, n = 315; CARE, n = 178)和成年人(ACRN, n = 231)。 验证人群: 中至重度哮喘患者(n = 439)	支气管扩张剂前后 FEV1 值之间的百分比差异	rs350729、rs1840321、rs1384918 和 rs1319797 (ASB3, 2p16.2)
Padhukasahasram <i>et al.</i> 2014 [29]	发现阶段: 12~56 岁健康非裔美国人(n = 328) 初始验证阶段: 12~56 岁非裔美国人(SAPPHIRE, n = 1073) 其他验证阶段: 健康的非裔美国人(n = 149), 健康的欧洲裔美国人个体(n = 178), 患有哮喘的非裔美国人(n = 1, 968)和欧洲裔美国人(n = 556)	支气管扩张剂前后 FEV1 值之间的百分比差异	SPATA13-AS1 基因
Spear <i>et al.</i> 2019 [30]	发现阶段: 8~21 岁非裔美国人(SAGE I 和 II, n = 949)和拉丁裔美国人(GALA II, n = 1830) 验证阶段: 8~40 岁拉丁裔美国人患者(GALA I, 波多黎各人 = 247, 墨西哥人 = 169)、12~16 岁非洲裔美国人(SAPPHIRE, n = 1325; SARP, n = 290)	支气管扩张剂前后 FEV1 值之间的百分比差异	rs73650726 (9q21); rs7903366, rs7070958 和 rs7081864 (PRKG1 内含子中)
Mak <i>et al.</i> 2018 [31]	发现阶段: 拉丁裔美国人(GALA II, n = 966), 非裔美国人(SAGE II, n = 475) 验证阶段: 5 个独立人群(GALA I、SAGE I、HPR、SAPPHIRE 和 CHOP)	BDR (分为高/低药物反应者)	rs17834628 和 rs35661809 (DNAH5、LINC02220、LINC01194, 5p15.2)

### 3.3. 长效 $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)相关 GWAS

对于低剂量 ICS 控制不佳的患者, GINA 指南建议增加 ICS 剂量或加用 LABA, 不建议单独使用 LABA [33] [34]。遗传因素也被认为在决定 LABA 的反应中起重要作用, 目前已发表的 LABA 药物遗传学研究主要是候选基因研究, 包括 ADRB2 [35]、腺苷酸环化酶 9 型(ADCY9) [36]、崩解素和金属蛋白酶 33 (ADAM33)基因[37]等。

2021 年, Slob 等人[38]进行 GWAS 的 meta 分析, 合并六个哮喘队列, 没有发现 SNPs 对儿童使用 LABA 期间哮喘恶化的影响, 但确定了 3 个提示性 SNP, 其中两个独立的 SNPs 靠近 T 盒转录因子 3 (TBX3)

和肾上腺素 A 型受体 7 (EPHA7) 基因, 有研究报告这两个基因与 SABA 反应有关。据我们所知, 这篇研究包含的所有 GWAS 以前从未发表过, 且目前尚未检索到更多关于 LABA 的 GWAS。

### 3.4. 白三烯调节剂(LTM)

白三烯调节剂(LTM)包括白三烯受体拮抗剂(LTRA)和白三烯抑制剂两种。LTRA 阻止白三烯与半胱氨酸白三烯受体 1 结合, 比白三烯抑制剂更常用于哮喘的治疗。关于 LTM 反应的候选基因研究最初集中在白三烯途径内的基因[39], 例如编码 5-脂氧合酶(ALOX5)、白三烯 A4 水解酶(LTA4H)、白三烯 C4 合酶(LTC4S)和半胱氨酸白三烯受体 1 (CysLTR1)的基因。

Dahlin 等[40] 2016 年发表的 GWAS 是对 LTM 临床反应的首次全基因组分析, 评估了两项齐留通试验和两项孟鲁司特队列的数据, 发现 rs517020 与对孟鲁司特和齐留通的不良反应相关, 而 rs12436663 仅与对齐留通的反应较差有关, 携带两种变异等位基因的患者在使用齐留通治疗后显示肺功能恶化, 而仅携带一个或没有变异等位基因的患者表现出肺功能增加(如表 3)。

**Table 3.** LTM-related GWAS

**表 3.** 关于 LTM 反应的 GWAS

作者	研究对象	LTM 反应指标	单核苷酸多态性位点(基因)
Dahlin <i>et al.</i> 2016 [40]	发现阶段: 中度成年哮喘患者(Abbott 1, n = 304, 85.2%高加索人) 验证阶段: 12 岁及以上哮喘患者(Abbott 2, n = 222, 84.2%高加索人) 额外验证: 15 岁及以上哮喘患者(LOCCS, n = 210, 77.1%高加索人), 6 岁及以上哮喘患者(LODO, n = 122, 88.5%高加索人)	FEV1 的变化	rs517020 (位于 GLT1D1 基因的内含子区域); rs12436663: (位于 MRPP3 基因的内含子区域)

### 3.5. 靶点药物

目前已研发出针对炎症介质的单克隆抗体和小分子化学合成药物, 包括奥马珠单抗、美泊利单抗、度普利尤单抗等在临床取得较好的疗效[41]。El-Husseini 等[42]总结了 2007~2019 年发表的哮喘 GWAS 的所有发现, 这些研究主要是以欧洲血统人群为主, 共报告了 128 个哮喘相关的 SNP, 利用表达数量性状位点(eQTL)定位和编码变异, 将 SNP 与可能的药物靶点联系起来, 通过药品重新定位, 最终确定了 22 个靶点, 其中 10 个是哮喘的新靶点: 3 个靶点的药物已经上市, 分别为靶向 HDAC3 的 tucidinostat 和 vorinostat, 靶向 IL6R 的 sarilumab 和 tocilizumab, 以及靶向 SLC22A5 的诺氟沙星; 1 个靶点(APOA2)的药物处于 3 期临床试验; 5 个靶点处于 2 期临床试验, 分别靶向 ERBB3、NOD2、TLR6、LTA、PSMB9; 1 个靶点(EP300)的药物处于 1/2 期临床试验。针对某种靶向药物, 哪些特定的患者能获益仍需要更多大样本临床研究进行验证。

## 4. 总结与展望

我们的综述列出了 10 个评估 ICS 反应、7 个评估 SABA 反应、1 个评估 LABA 反应、1 个评估 LTM 反应的 GWAS, 这是比较全面的, 但在近 5 年没有新的关于抗哮喘药物的 GWAS 发表。根据可获得的信息, 我们没有发现有足够证据支撑的药物反应基因位点。在已发现的潜在基因中, GLCCI1 基因可能在提示 ICS 治疗反应具有较大潜力, GLCCI1 可能是糖皮质激素诱导细胞凋亡的早期标志物[43], rs37973 导致 GLCCI 表达降低可能会减少炎症细胞凋亡, 导致对吸入性糖皮质激素的临床反应降低, 并且有相关

的候选基因研究对 GWAS 结果进行验证, 在中国[44]和日本[45]患者中得到阳性的结果。ADRB2 基因与 SABA/LABA 反应的关系是候选基因研究的热点[46] [47], 这与 GWAS 结果不一致, 同样还有许多在候选基因研究中评估的 SNPs 都没有在 GWAS 中被鉴定出来, 这可能是 GWAS 的样本量较小或者某些 SNP 在 GWAS 中没有进行分型。另外, 我们的综述虽然没有发现显著的种族差异, 但部分研究提示了治疗反应的人群异质性, 大部分研究都是针对欧洲人群, 几乎没有在亚洲人群中进行的 GWAS, 因此在以后需要其他种族参与者的更大规模的研究[48] [49]。

GWAS 的出现为探索人类基因与疾病的关联提供了一个全新的途径, 具有可以识别低频变异和快速分析大规模基因序列数据的优点, 能发现从前的研究中未发现的基因及染色体区域, 可以为研究疾病发病机制、新药研发等提供线索, 但是从已发表研究中可以看出 GWAS 也存在很多的不足, 处理大样本数据的同时也带来人群混杂的缺点, 会导致假阳性、假阴性结果的出现。GWAS 研究结果只提示表面的联系, 不能提供完整的信息, 不一定能确定因果变异, 结果不稳定, 不同的研究方法或人群均有可能产生不同的结果, 且无法解释基因变异与表型之间的机制[50]。GWAS 之后的后续分析和验证也非常重要, 即使 GWAS 鉴定出有关联的基因但很少能有阳性的验证结果, 故目前能提供的临床预测价值有限。

哮喘是复杂的多基因疾病, GWAS 为哮喘的发病及治疗反应上提供了众多的线索, 在哮喘的药物基因组学方面还没有明确的发现, 基于基因检测来预测哮喘药物不良反应有可能实现哮喘的个性化治疗, 这是未来重要的研究方向, 还需要保证 GWAS 数据来源及统计学方法的精确性来提供更为准确的信息, 以及设计完善的验证性试验, 这些都还具有挑战性。

## 基金项目

重庆市教委科学技术研究项目(KJZD-M202200404)。

## 参考文献

- [1] Mims, J.W. (2015) Asthma: Definitions and Pathophysiology. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **5**, S2-S6. <https://doi.org/10.1002/alr.21609>
- [2] (2020) Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, **396**, 1204-1222.
- [3] 林江涛, 王文巧, 周新, 等. 我国 30 个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(7): 494-498.
- [4] Roden, D.M., McLeod, H.L., Relling, M.V., et al. (2019) Pharmacogenomics. *The Lancet*, **394**, 521-532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31276-0)
- [5] Turner, S., Francis, B., Vijverberg, S., et al. (2016) Childhood Asthma Exacerbations and the Arg16  $\beta$ 2-Receptor Polymorphism: A Meta-Analysis Stratified by Treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 107-113.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.045>
- [6] Ober, C. and Yao, T.C. (2011) The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective. *Immunological Reviews*, **242**, 10-30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x>
- [7] Dehghan, A. (2018) Genome-Wide Association Studies. *Methods in Molecular Biology*, **1793**, 37-49. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_4)
- [8] Adikusuma, W., Chou, W.H., Lin, M.R., et al. (2022) Identification of Druggable Genes for Asthma by Integrated Genomic Network Analysis. *Biomedicines*, **10**, Article No. 113. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010113>
- [9] Barnes, P.J., Greening, A.P. and Crompton, G.K. (1995) Glucocorticoid Resistance in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **152**, S125-S140. [https://doi.org/10.1164/ajrccm/152.6\\_Pt\\_2.S125](https://doi.org/10.1164/ajrccm/152.6_Pt_2.S125)
- [10] Henderson, I., Caiazzo, E., McSharry, C., et al. (2020) Why Do Some Asthma Patients Respond Poorly to Glucocorticoid Therapy? *Pharmacological Research*, **160**, Article ID: 105189. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105189>
- [11] Tantisira, K.G., Lasky-Su, J., Harada, M., et al. (2011) Genomewide Association between GLCC11 and Response to Glucocorticoid Therapy in Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 1173-1183. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911353>

- [12] Tantisira, K.G., Damask, A., Szeffler, S.J., *et al.* (2012) Genome-Wide Association Identifies the T Gene as a Novel Asthma Pharmacogenetic Locus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1286-1291. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2061OC>
- [13] Park, H.W., Dahlin, A., Tse, S., *et al.* (2014) Genetic Predictors Associated with Improvement of Asthma Symptoms in Response to Inhaled Corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 664-669.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1042>
- [14] Wu, A.C., Himes, B.E., Lasky-Su, J., *et al.* (2014) Inhaled Corticosteroid Treatment Modulates ZNF432 Gene Variant's Effect on Bronchodilator Response in Asthmatics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 723-728.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.037>
- [15] Dahlin, A., Denny, J., Roden, D.M., *et al.* (2015) CMTR1 Is Associated with Increased Asthma Exacerbations in Patients Taking Inhaled Corticosteroids. *Immunity, Inflammation and Disease*, **3**, 350-359. <https://doi.org/10.1002/iid3.73>
- [16] Mosteller, M., Hosking, L., Murphy, K., *et al.* (2017) No Evidence of Large Genetic Effects on Steroid Response in Asthma Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 797-803.E7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.032>
- [17] Hernandez-Pacheco, N., Farzan, N., Francis, B., *et al.* (2019) Genome-Wide Association Study of Inhaled Corticosteroid Response in Admixed Children with Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, **49**, 789-798. <https://doi.org/10.1111/cea.13354>
- [18] Hernandez-Pacheco, N., Vijverberg, S.J., Herrera-Luis, E., *et al.* (2021) Genome-Wide Association Study of Asthma Exacerbations despite Inhaled Corticosteroid Use. *European Respiratory Journal*, **57**, Article ID: 2003388.
- [19] Park, T.J., Park, J.S., Cheong, H.S., *et al.* (2014) Genome-Wide Association Study Identifies ALLC Polymorphisms Correlated with FEV<sub>1</sub> Change by Corticosteroid. *Clinica Chimica Acta*, **436**, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.04.023>
- [20] Wang, Y., Tong, C., Wang, Z., *et al.* (2015) Pharmacodynamic Genome-Wide Association Study Identifies New Responsive Loci for Glucocorticoid Intervention in Asthma. *The Pharmacogenomics Journal*, **15**, 422-429. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.83>
- [21] Finkelstein, Y., Bournissen, F.G., Hutson, J.R., *et al.* (2009) Polymorphism of the ADRB2 Gene and Response to Inhaled Beta-Agonists in Children with Asthma: A Meta-Analysis. *Journal of Asthma*, **46**, 900-905. <https://doi.org/10.3109/02770900903199961>
- [22] Poon, A.H., Tantisira, K.G., Litonjua, A.A., *et al.* (2008) Association of Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-2 Genetic Variants with Acute Bronchodilator Response in Asthma. *Pharmacogenetics and Genomics*, **18**, 373-382. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282fa760a>
- [23] Dragicevic, S., Kosnik, M., Divac Rankov, A., *et al.* (2018) The Variants in the 3' Untranslated Region of the Matrix Metalloproteinase 9 Gene as Modulators of Treatment Outcome in Children with Asthma. *Lung*, **196**, 297-303. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0113-y>
- [24] Litonjua, A.A., Lasky-Su, J., Schneiter, K., *et al.* (2008) ARG1 Is a Novel Bronchodilator Response Gene: Screening and Replication in Four Asthma Cohorts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 688-694. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1363OC>
- [25] Himes, B.E., Jiang, X., Hu, R., *et al.* (2012) Genome-Wide Association Analysis in Asthma Subjects Identifies SPATS2L as a Novel Bronchodilator Response Gene. *PLOS Genetics*, **8**, E1002824. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002824>
- [26] Duan, Q.L., Lasky-Su, J., Himes, B.E., *et al.* (2014) A Genome-Wide Association Study of Bronchodilator Response in Asthmatics. *The Pharmacogenomics Journal*, **14**, 41-47. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.5>
- [27] Israel, E., Lasky-Su, J., Markezich, A., *et al.* (2015) Genome-Wide Association Study of Short-Acting  $\beta$ 2-Agonists. A Novel Genome-Wide Significant Locus on Chromosome 2 near ASB3. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 530-537. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1426OC>
- [28] Drake, K.A., Torgerson, D.G., Gignoux, C.R., *et al.* (2014) A Genome-Wide Association Study of Bronchodilator Response in Latinos Implicates Rare Variants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 370-378. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.043>
- [29] Padhukasahasram, B., Yang, J.J., Levin, A.M., *et al.* (2014) Gene-Based Association Identifies SPATA13-AS1 as a Pharmacogenomic Predictor of Inhaled Short-Acting Beta-Agonist Response in Multiple Population Groups. *The Pharmacogenomics Journal*, **14**, 365-371. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.49>
- [30] Spear, M.L., Hu, D., Pino-Yanes, M., *et al.* (2019) A Genome-Wide Association and Admixture Mapping Study of Bronchodilator Drug Response in African Americans with Asthma. *The Pharmacogenomics Journal*, **19**, 249-259. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0042-4>
- [31] Mak, A., White, M.J., Eckalbar, W.L., *et al.* (2018) Whole-Genome Sequencing of Pharmacogenetic Drug Response in



- Racially Diverse Children with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 1552-1564. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2529OC>
- [32] Perez-Garcia, J., Espuela-Ortiz, A., Lorenzo-Diaz, F., *et al.* (2020) Pharmacogenetics of Pediatric Asthma: Current Perspectives. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **13**, 89-103. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S201276>
- [33] GINA Executive and Science Committee (2023) Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023. <http://www.gina.com>
- [34] Reddel, H.K., Bacharier, L.B., Bateman, E.D., *et al.* (2022) Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *European Respiratory Journal*, **59**, Article ID: 2102730. <https://doi.org/10.1183/13993003.02730-2021>
- [35] Zuurhout, M.J., Vijverberg, S.J., Raaijmakers, J.A., Koenderman, L., Postma, D.S., Koppelman, G.H. and Maitland-van der Zee, A.H. (2013) Arg16 ADRB2 Genotype Increases the Risk of Asthma Exacerbation in Children with a Reported Use of Long-Acting  $\beta$ 2-Agonists: Results of the PACMAN Cohort. *Pharmacogenomics*, **14**, 1965-1971. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.200>
- [36] Kim, S.H., Ye, Y.M., Lee, H.Y., *et al.* (2011) Combined Pharmacogenetic Effect of ADCY9 and ADRB2 Gene Polymorphisms on the Bronchodilator Response to Inhaled Combination Therapy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **36**, 399-405. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2010.01196.x>
- [37] Liang, S., Wei, X., Gong, C., *et al.* (2013) A Disintegrin and Metalloprotease 33 (ADAM33) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis. *Human Immunology*, **74**, 648-657. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.01.025>
- [38] Slob, E., Richards, L.B., Vijverberg, S., *et al.* (2021) Genome-Wide Association Studies of Exacerbations in Children Using Long-Acting Beta2-Agonists. *Pediatric Allergy and Immunology*, **32**, 1197-1207. <https://doi.org/10.1111/pai.13494>
- [39] Farzan, N., Vijverberg, S.J., Arets, H.G., *et al.* (2017) Pharmacogenomics of Inhaled Corticosteroids and Leukotriene Modifiers: A Systematic Review. *Clinical & Experimental Allergy*, **47**, 271-293. <https://doi.org/10.1111/cea.12844>
- [40] Dahlin, A., Litonjua, A., Irvin, C.G., *et al.* (2016) Genome-Wide Association Study of Leukotriene Modifier Response in Asthma. *The Pharmacogenomics Journal*, **16**, 151-157. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.34>
- [41] 朱桂萍, 叶伶, 金美玲. 支气管哮喘靶向治疗的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(7): 529-535.
- [42] El-Husseini, Z.W., Gosens, R., Dekker, F., *et al.* (2020) The Genetics of Asthma and the Promise of Genomics-Guided Drug Target Discovery. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 1045-1056. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30363-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30363-5)
- [43] Chapman, M.S., Askew, D.J., Kuscuoğlu, U., *et al.* (1996) Transcriptional Control of Steroid-Regulated Apoptosis in Murine Thymoma Cells. *Molecular Endocrinology*, **10**, 967-978. <https://doi.org/10.1210/mend.10.8.8843413>
- [44] Hu, C., Xun, Q., Li, X., *et al.* (2016) GLCCI1 Variation Is Associated with Asthma Susceptibility and Inhaled Corticosteroid Response in a Chinese Han Population. *Archives of Medical Research*, **47**, 118-125. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.04.005>
- [45] Izuhara, Y., Matsumoto, H., Kanemitsu, Y., *et al.* (2014) GLCCI1 Variant Accelerates Pulmonary Function Decline in Patients with Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *Allergy*, **69**, 668-673. <https://doi.org/10.1111/all.12400>
- [46] Hikino, K., Kobayashi, S., Ota, E., *et al.* (2021) A Meta-Analysis of the Influence of ADRB2 Genetic Polymorphisms on Albuterol (Salbutamol) Therapy in Patients with Asthma. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 1708-1716. <https://doi.org/10.1111/bcp.14570>
- [47] Slob, E., Vijverberg, S., Palmer, C., *et al.* (2018) Pharmacogenetics of Inhaled Long-Acting Beta2-Agonists in Asthma: A Systematic Review. *Pediatric Allergy and Immunology*, **29**, 705-714. <https://doi.org/10.1111/pai.12956>
- [48] Ortega, V.E. and Meyers, D.A. (2014) Pharmacogenetics: Implications of Race and Ethnicity on Defining Genetic Profiles for Personalized Medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.040>
- [49] Cazzola, M., Calzetta, L., Matera, M.G., *et al.* (2018) How Does Race/Ethnicity Influence Pharmacological Response to Asthma Therapies? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **14**, 435-446. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1449833>
- [50] Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., *et al.* (2019) Benefits and Limitations of Genome-Wide Association Studies. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 467-484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>