

GLCCI1基因多态性与吸入性糖皮质激素治疗慢性气道疾病疗效的研究进展

王珏^{1*}, 丁琦², 权瑞宇¹, 魏霞^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安市第九医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月21日; 录用日期: 2022年9月15日; 发布日期: 2022年9月23日

摘要

支气管哮喘(哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)是临床上常见的慢性气道炎症性疾病, 均可出现气流受限的病理生理学改变。吸入性糖皮质激素(ICS)在慢性气道疾病的治疗中发挥重要的抗炎作用。研究发现慢阻肺和哮喘患者对ICS的治疗反应存在个体差异。糖皮质激素诱导转录因子1基因(GLCCI1)是糖皮质激素生物合成通路上的一个诱导基因, 其基因多态性能够影响这两类慢性气道疾病对ICS治疗的反应性。本文对近年关于GLCCI1基因多态性与ICS治疗哮喘和慢阻肺疗效的研究进展作一综述, 旨在为ICS的精准治疗提供新思路。

关键词

支气管哮喘, 慢性阻塞性肺疾病, 吸入性糖皮质激素, GLCCI1基因多态性, 精准医学

Research Progress of GLCCI1 Gene Polymorphism and the Efficacy of Inhaled Glucocorticoids in the Treatment of Chronic Airway Diseases

Jue Wang^{1*}, Qi Ding², Ruiyu Quan¹, Xia Wei^{2#}

¹Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 21st, 2022; accepted: Sep. 15th, 2022; published: Sep. 23rd, 2022

*第一作者。

#通讯作者 Email: wx2005hope@126.com

文章引用: 王珏, 丁琦, 权瑞宇, 魏霞. GLCCI1 基因多态性与吸入性糖皮质激素治疗慢性气道疾病疗效的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8671-8677. DOI: 10.12677/acm.2022.1291252

Abstract

Bronchial asthma (asthma) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common clinical chronic airway inflammatory diseases, both of which can present pathophysiological changes of airflow limitation. Inhaled corticosteroids (ICS) play an important anti-inflammatory role in the treatment of chronic airway disease. Studies have found individual differences in the response of COPD and asthma patients to ICS treatment. Glucocorticoid-inducible transcription factor 1 gene (GLCCI1) is an inducible gene in the glucocorticoid biosynthesis pathway, and its gene polymorphism can affect the responsiveness of these two types of chronic airway diseases to ICS therapy. This article reviews the recent research progress on GLCCI1 gene polymorphism and the efficacy of ICS in the treatment of asthma and COPD, aiming to provide new ideas for the precise treatment of ICS.

Keywords

Bronchial Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inhaled Glucocorticoids, GLCCI1 Gene Polymorphism, Precision Medicine

Copyright © 2022 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

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺, Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和支气管哮喘(哮喘)是临床中常见的两类慢性气道疾病。我国 ≥ 20 岁成人中哮喘和慢阻肺的患病率分别为4.2% [1]和8.6% [2]。哮喘作为一种多基因遗传性疾病,具有家族聚集倾向,有很高的遗传率[3];遗传易感性[4]同样参与了慢阻肺发病过程。近年来这两类疾病的患病率和死亡率呈上升趋势,已成为威胁公众健康的重要慢性疾病[1] [4]。吸入性糖皮质激素(inhaled glucocorticoids, ICS)局部抗炎作用强,在哮喘和COPD两类慢性气道疾病的治疗中占据重要的地位,由于异质性,两类患者对ICS的治疗反应性不同,寻找ICS敏感的适宜人群一直是临床面临的难题。并且长期大剂量ICS治疗可能会导致口咽念珠菌病、声音嘶哑[5],肺炎[6]、骨质疏松等[7]不良反应发生。因此,ICS用于慢性气道疾病患者的治疗时有必要进行个体化评估。哮喘的药物基因组学研究发现[8],糖皮质激素诱导转录因子1基因(glucocorticoid-induced transcript 1 gene, GLCCI1)与ICS治疗反应性相关。考虑到慢阻肺和哮喘均存在基因遗传学背景,因此有学者将GLCCI1基因多态性与ICS治疗反应之间的关联扩展到COPD,认为GLCCI1与ICS治疗慢阻肺疗效之间亦存在一定相关性。本文就目前国内外关于GLCCI1 rs37972、rs37973位点基因多态性与ICS治疗两类慢性气道疾病疗效的相关性作一综述。

2. GLCCI1 的相关概述

2.1. GLCCI1 的结构及功能

GLCCI1是糖皮质激素生物合成通路上一个诱导基因,位于第7号染色体,大小为125,530 bp [9],它是一种蛋白质编码基因,在肺组织细胞和免疫细胞中均有表达[10],糖皮质激素可诱导GLCCI1表达增

加[9]。研究发现, 支气管哮喘患者在接受糖皮质激素治疗后, 其体内 *GLCCI1* 表达显著增强[11]。糖皮质激素可通过凋亡的方式抑制炎症细胞的炎症反应, 而细胞凋亡是治疗慢性气道炎症的关键机制, 该基因可能在糖皮质激素诱导细胞凋亡的早期发挥着重要作用[12]。*GLCCI1* 表达的降低可能会影响糖皮质激素对炎症细胞的凋亡作用, 因此这就使作用于哮喘中的淋巴细胞和嗜酸粒细胞凋亡减少, 从而导致 ICS 的疗效下降[8]。

2.2. *GLCCI1* 基因多态性

基因多态性, 亦称为遗传多态性, 是指在一个生物群体中同时或经常存在 2 种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因。通常被分为 DNA 片段长度多态性、DNA 重复序列多态性和单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) [13]。SNP 主要为基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性, 是个体中最普遍的遗传变异, 被广泛应用于群体遗传学、疾病相关基因定位研究中, 并在疾病的早期诊断、预防、治疗, 指导临床用药等方面发挥重要的作用[14]。哮喘的药物基因组学对 120 个不同基因的 500 多个位点 SNP 的研究中发现[8], *GLCCI1* rs37972、rs379739 位点基因多态性与哮喘易感性及激素治疗反应均存在潜在关联。

3. *GLCCI1* 基因多态性和哮喘

ICS 是哮喘治疗的基石, 但是 ICS 在哮喘中的治疗反应存在个体差异[15]。研究显示[16], 70% 的遗传因素与哮喘患者吸入 ICS 后的治疗反应性相关, 因此遗传基因的多态性在哮喘个体化治疗中的作用就显得尤为重要。鉴于此, 近年来临床诊疗模式逐渐向精准医学过渡, 其中药物基因组学[17]作为精准医学的一个分支, 是指在用药前将基因变异或基因表达作为疾病的生物标记物, 以确定哪些患者可能受益于或不受益于特定治疗, 从而指导临床医师制定个体化用药方案。

3.1. *GLCCI1* rs37972 位点与哮喘

首个关于哮喘药物基因组学的全基因组关联分析研究 (genome-wide association study, GWAS) [18] 发现, *GLCCI1* 基因的多态性位点是影响哮喘患者对糖皮质激素治疗反应的决定性因素。该研究通过评估 935 例白种成人哮喘患者使用糖皮质激素治疗的疗效, 发现 *GLCCI1* rs37972 位点存在着野生纯合型 (CC)、杂合型 (CT) 和突变纯合型 (TT) 3 种基因表型, 其中 CC 基因型患者经 ICS 治疗后的第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second expiration, FEV1) 改善最明显, TT 基因型患者改善最不明显。国内研究也得出了一致结论, 许玉竹[19]等发现在我国汉族成人哮喘患者中也存在 *GLCCI1* 基因 rs37972 位点的多态性, 其中 CT 和 TT 基因型哮喘患者接受 ICS 治疗 6 个月后, FEV1 平均改善率显著低于 CC 基因型哮喘患者。除了肺功能明显改善外, 临床症状方面, 郝珉[20]在对吸入布地奈德治疗 12 周前后的 102 例 5~14 岁支气管哮喘患儿中发现, CC 基因型患者哮喘控制测试 (asthma control test, ACT) 评分改善最为显著。

综上所述, 经 ICS 治疗后, 与野生纯合型基因 (CC) 相比, 携带 *GLCCI1* rs37972 的突变纯合型基因 (TT) 的哮喘患者对 ICS 治疗的反应较差, 而野生杂合型基因 (CT) 反应居中。*GLCCI1* 基因 rs37972 位点多态性与哮喘患者 ICS 治疗疗效间存在一定相关性。

3.2. *GLCCI1* rs37973 位点与哮喘

研究发现[21], *GLCCI1* rs37972C/T 和 rs37973A/G 存在明显的连锁不平衡 (两位点不同基因座的等位基因之间非随机的关联), rs37972 和 rs37973 两位点基因突变均与 *GLCCI1* 表达减少相关[22]。因此, *GLCCI1* rs37973 与哮喘患者 ICS 治疗疗效间亦存在一定的相关性。

在哮喘患儿病例研究中, 丁颖[23]等发现 *GLCCI1* 基因 rs37973 位点均存在着野生纯合型(AA)、杂合型(AG)和突变纯合型(GG) 3 种多态性, 分布无显著差异。患儿经过 ICS12 周的治疗后, AA 型的患儿对 ICS 治疗的反应性较好, 具体体现在 β 受体激动剂使用时间更少、升级治疗的比例更低及 FEV1 的改善率更为显著。Hu [24]等研究发现与健康儿童相比, 哮喘儿童 *GLCCI1*mRNA 表达减少, 而在使用 ICS 治疗 12 周后 *GLCCI1*mRNA 表达增加; 在 FEV1 及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in one second as percentage of predicted volume, FEV1%pred)等肺功能指标中, AA 基因型患儿改善最为显著。以上结论在朱双桂[25]以及日本学者的研究[22]中均得到证实。在嗜酸性粒细胞占比方面, 李晓辉[26]等发现哮喘患儿经 ICS 治疗后, AA 型组嗜酸性粒细胞百分比高于 AG 型组、GG 型组, 且 3 组患者 FEV1、FEV1%pre 高于治疗前, 并且 AA 型组 FEV1、FEV1%pred 改变量大于 AG 型组、GG 型组。在症状改善方面, 3 组支气管哮喘症状积分(日间和夜间)低于治疗前。

在成人哮喘的研究中, 同样也发现了相同的结论。邱玉明[27]等对 153 例成人哮喘患者的研究中发现, 患者存在 *GLCCI1* 基因 rs37973 位点多态性现象, 其中 GG 型患者经 ICS 治疗后 FEV1%pred 降低较为明显, AA 基因型哮喘患者 ICS 治疗后肺功能改善情况优于 AG、GG 基因型哮喘患者。王星翹[28]等人发现在肺功能改善最为显著的 AA 型患者中, 不良反应发生率也得到了有效控制。周淑新[22]发现, 接受 ICS 治疗的 GG 型患者 FEV1 平均增加仅是接受相同治疗 AA 型患者的 1/3, 且发生不良风险明显要高{OR = 2.36, 95% CI (1.27, 4.41)}。

在中国的不同民族中, 李静[29]等通过对新疆地区 152 例哮喘患者使用 ICS 的治疗反应中发现, *GLCCI1* rs37973 各基因型中 AA 基因型汉族患者明显多于维族患者, 而 AG 基因型维族患者明显多于汉族患者($P < 0.05$), GG 基因型在汉族与维族患者中分布相近($P > 0.05$)。GLCCI1 AA 型、AG 型与 GG 型患者治疗后的 FEV1、一秒率(forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity, FEV1/FVC)、呼气峰流速(Peak expiratory flow, PEF)均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 而 GG 型与 AA 型/AG 型相比, ICS 治疗后的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)与治疗前变化相近, 无明显改变。此外通过对研究人群 *GLCCI1* 各相同基因型的维汉患者 ICS 治疗后肺功能指标的比较发现, *GLCCI1* AA 型、AG 型与 GG 型的汉族与维族患者经治疗后的各项肺功能指标变化无明显差别($P > 0.05$)。

综上所述, *GLCCI1* 基因 rs37973 位点各基因型在我国汉族和维族分布特点不同。经过 ICS 治疗后, 成人与儿童哮喘患者 *GLCCI1* rs37973 位点各基因型的治疗效果均存在差异, 其中基因型表现为野生纯合基因型(AA)的患者相比其他两型患者在肺功能和临床症状得到了显著的改善, 且不良反应发生更少。

4. COPD 与基因多态性

COPD 也是一种具有异质性的慢性气道疾病。药物基因组学的开展有助于 COPD 患者的个体化治疗, 实现真正的精准医学。

国际慢阻肺遗传学联盟最新研究发现[30] 82 个与 COPD 相关的基因位点, 其中 α 尼古丁乙酰胆碱受体、刺猬因子相互作用蛋白(HHIP)等基因与肺功能变化相关, 而某些基因如编码基质金属蛋白酶-12 (MMP12)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)的基因的多态性与 COPD 遗传易感性相关。 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症(AAT deficiency, AATD) [31]的诊断和治疗作为 COPD 个体化治疗的范例, 证明了 COPD 药物基因组学的临床应用, 可谓真正实现了 COPD 的精准治疗——研究发现[32], 严重的 AATD 患者基因表型通常为 ZZ 型, 此型患者可从每周 60 mg/kg 剂量静脉注射人血 AAT 蛋白的强化疗法中获益, 基因表型为 MZ 的患者则并不适用强化治疗。不过, AATD 患者在我国极为罕见, 因此对临床指导意义并不大。目前除外 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)作为 COPD 药物基因组学唯一充分应用, 仍没有足够的证据证明 COPD 药物基因组学的临床应用。

遗传易感性、异常的炎症反应等众多因素参与 COPD 发病过程[4]，控制慢性炎症是治疗 COPD 的关键环节。然而以 ICS 治疗 COPD 疗效存在明显的个体差异。GLCCI1 基因多态性用于评估 ICS 治疗反应已在哮喘中得到了深入研究，哮喘与 COPD 均有基因基础和环境因素作用的背景。有学者[33] [34]将 GLCCI1 基因多态性与哮喘患者 ICS 治疗疗效之间的关系扩展到 COPD，认为 GLCCI1 基因多态性在 COPD 患者 ICS 治疗疗效中可能同样发挥重要作用。

4.1. GLCCI1 rs37972 位点与 COPD

van den Berge 等[33]观察了 63 名荷兰 COPD 患者 GLCCI1 rs37972 多态性(CC/TT/CT)在 ICS 治疗反应中的作用。发现在吸入氟替卡松与沙美特罗联合治疗后，携带野生纯合型基因(CC)的中重度患者的 FEV1 改善情况优于野生纯合型基因(TT)患者($3.7\% \pm 4.9\%$ vs $-1.7\% \pm 6.9\%$, $P = 0.02$)，这一结论同 GLCCI1 基因多态性与哮喘的研究结论相一致，提示 GLCCI1 基因多态性亦与 ICS 治疗 COPD 反应性关系密切。因此，以 GLCCI1 基因多态性评估哮喘患者 ICS 治疗的疗效可能同样适用于 COPD 人群。迄今为止，大多数 COPD 的药物基因组学研究都是在欧洲人群中进行的，在我国缺乏相关临床研究，但是 COPD 是一个全球性的问题，未来应在我国人群中开展大量研究。

4.2. GLCCI1 rs37973 位点与 COPD

Lei Yuan [34]等的研究中对 204 名中国稳定期 COPD 患者 GLCCI1 rs37973 进行了基因分型(AA/AG/GG)，在吸入丙酸氟替卡松/沙美特罗组合治疗 24 周后，通过对肺功能变化的影响，发现携带 GG 基因型患者的 FEV1 及 FEV1%pred 改善明显劣于 AA 或 AG 基因型的患者，GLCCI1 rs37973 的 GG 基因型可能与我国 COPD 患者 ICS 疗效下降有关。与之前的哮喘研究一致，Lei Yuan [36]等认为 GLCCI1 基因 rs37973 多态性有可能成为中国 COPD 患者 ICS 治疗反应的新遗传预测因子。目前对能够预测 COPD ICS 治疗反应性的生物学标志物知之甚少，但此研究为 COPD 的个体化治疗提供了新的思路，GLCCI1 基因多态性作为一个潜在的生物学标志物，还需要更多的临床研究去验证。

5. 小结与展望

COPD 和哮喘都是气道阻塞性疾病，二者存在相似的炎症背景。COPD 对 ICS 的反应通常不如哮喘，这可能部分是由于涉及 COPD (中性粒细胞、巨噬细胞)和哮喘(嗜酸细胞)的关键炎症细胞存在明显差异造成的。GLCCI1 基因位点多态性与 ICS 治疗哮喘疗效存在差异，然而，其与 ICS 治疗 COPD 疗效的相关性尚缺乏更多证据支持，因此需要进行大规模、多种族以及多中心的前瞻性研究，以得出更可靠的结论。

嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)作为关键的炎症细胞，在慢性气道疾病中发挥着重要作用。以往认为慢阻肺的炎症细胞主要包括 CD8⁺ T 细胞、中性粒细胞及巨噬细胞。但近期研究表明，高达 40% 的 COPD 患者同样存在嗜酸性粒细胞炎症[35] [36]，因此，以 EOS 升高为特征的 EOS 型 COPD 是一种重要的 COPD 表型[37]。GOLD2021 (慢性阻塞性肺疾病全球倡议，global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) [4] 将血 EOS $\geq 300/\mu\text{L}$ 作为 ICS 治疗的指征，但也强调将此值视为一个估计值，而非能够预测患者不同治疗获益的精确阈值，因此以 EOS 作为使用 ICS 的指征受到限制。由此可见，以 EOS 作为生物标志物来指导 ICS 的治疗具有不可或缺的作用，但是由于疾病的异质性，COPD 患者根据 EOS 使用 ICS 的疗效仍存在个体差异，难以满足临床医生对 ICS 治疗疗效精准判断的需求。GLCCI1 基因多态性则是在个体基因变异的层次上来证明遗传因素对 ICS 治疗疗效的影响，在 COPD 的个体化治疗管理中具有积极的作用。基于此，在临床工作中将 EOS 与 GLCCI1 基因多态性结合起来，慢性气道疾病的个体化治疗是目前不断追求的目标和方向。GLCCI1 基因多态性作为一种新型的生物标志物，将为寻找适宜 ICS 治疗的特异

性人群以及 ICS 的精准用药提供更多的参考意见。

基金项目

西安市“科技+”行动计划——医学研究项目(20YXYJ0001(6)); 西安市创新能力强基计划——医学研究项目(21YXYJ0070)。

参考文献

- [1] Huang, K., Yang, T., Xu, J., *et al.* (2019) Prevalence, Risk Factors, and Management of Asthma in China: A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **394**, 407-418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31147-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31147-X)
- [2] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [3] 朱琳, 邓婕, 宋洪涛. 抗哮喘药的药物基因组学研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(10): 856-859.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031>
- [5] Pinto, C.R., Almeida, N.R., Marques, T.S., *et al.* (2013) Local Adverse Effects Associated with the Use of Inhaled Corticosteroids in Patients with Moderate or Severe Asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **39**, 409-417. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400003>
- [6] Eric, B., Tim, H., Santiago, Q., *et al.* (2011) Overall Asthma Control Achieved with Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy for Patients on Different Treatment Steps. *Respiratory Research*, **12**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-38>
- [7] Mathioudakis, A.G., Amanetopoulou, S.G., Gialmanidis, I.P., *et al.* (2013) Impact of Long-Term Treatment with Low-Dose Inhaled Corticosteroids on the Bone Mineral Density of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Aggravating or Beneficial? *Respirology: Official Journal of the Asian Pacific Society of Respirology*, **18**, 147-153. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x>
- [8] Ozlem, K., Niloufar, F., Esra, B., *et al.* (2019) Genetic Associations of the Response to Inhaled Corticosteroids in Asthma: A Systematic Review. *Clinical and Translational Allergy*, **9**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0239-2>
- [9] 朱丽丽, 张海邻, 李昌崇. 糖皮质激素抗支气管哮喘治疗的药物基因组学研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 51-56. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.01.009>
- [10] 洪菲萍, 杨一民. 糖皮质激素治疗支气管哮喘的药物基因组学研究进展[J]. 广西医学, 2020, 42(7): 879-882.
- [11] 荀秋芬, 胡成平. 支气管哮喘患者吸入性糖皮质激素疗效与基因多态性研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(21): 1670-1673. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.21.016>
- [12] 任丹阳, 李云巍, 涂彩霞, 等. ADRB2、GLCC11、FCER2 基因检测在 2 例难治性哮喘患儿个体化用药中的实践[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 659-662. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.21>
- [13] 张微, 冯琳琳, 平昭. 单核苷酸多态性检测技术研究进展[J]. 生物技术通讯, 2016, 27(6): 879-883. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0002.2016.06.030>
- [14] Al-Romaih, K.I., Genovese, G., Al-Mojalli, H., *et al.* (2011) Genetic Diagnosis in Consanguineous Families with Kidney Disease by Homozygosity Mapping Coupled with Whole-Exome Sequencing. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **58**, 186-195. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.01.025>
- [15] 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>
- [16] Palmer, L.J., Silverman, E.S., Weiss, S.T., *et al.* (2002) Pharmacogenetics of Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **165**, 861-866. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2109096>
- [17] Hersh, C.P. (2019) Pharmacogenomics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **13**, 459-470. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1601559>
- [18] 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>
- [19] 许玉竹. GLCC11 基因多态性与哮喘患者吸入型糖皮质激素的治疗反应性的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2014. <https://doi.org/10.7666/d.D613343>
- [20] 郝珉, 路苓, 李媛媛, 等. GLCC11 和 CRHR1 基因单核苷酸多态性对支气管哮喘患儿吸入糖皮质激素后肺功能的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(35): 120-122. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4393.2020.35.050>
- [21] KIzuhara, Y., Matsumoto, H., Kanemitsu, Y., *et al.* (2014) GLCC11 Variant Accelerates Pulmonary Function Decline in Patients with Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *Allergy*, **69**, 668-673. <https://doi.org/10.1111/all.12400>
- [22] 周淑新. WONCA 研究论文摘要汇编——GLCC11 与糖皮质激素哮喘疗法反应的基因组相关[J]. 中国全科医学, 2011, 14(36): 4227.
- [23] 丁颖, 陆敏, 董晓艳, 等. GLCC11 基因多态性对吸入型糖皮质激素治疗儿童哮喘疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 26(6): 353-358.
- [24] Hu, C.P., Xun, Q.F., Li, X.Z., *et al.* (2016) GLCC11 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>
- [25] 朱双柱, 陈强, 万慕媛, 等. 儿童哮喘吸入性糖皮质激素疗效评价与 GLCC11、FCER2 基因多态性的研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(14): 118-123. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2021.14.029>
- [26] 李晓辉, 李奕, 赵二要. GLCC11 基因 rs37973 位点多态性与支气管哮喘患儿糖皮质激素治疗效果及肺功能的关系[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(10): 51-55. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2021.10.012>
- [27] 邱玉明, 李剑雄, 李慧. 153 例汉族哮喘患者 GLCC11 基因 rs37973 位点多态性及吸入糖皮质激素治疗反应[J]. 山东医药, 2016, 56(39): 94-96. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2016.39.032>
- [28] 王星翹, 尹琴, 王天祺, 等. 哮喘患者 GLCC11 基因检测指导吸入糖皮质激素的安全性用药效果[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 34-36. <https://doi.org/10.7619/jcmp.201701010>
- [29] 李静, 马丽娟, 袁圆, 等. 吸入性糖皮质激素布地奈德相关基因多态性与哮喘疗效的关系[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1250-1258. <https://doi.org/10.12092/j.issn.1009-2501.2021.11.005>
- [30] Sakornsakolpat, P., Prokopenko, D., Lamontagne, M., *et al.* (2019) Genetic Landscape of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identifies Heterogeneous Cell-Type and Phenotype Associations. *Nature Genetics*, **51**, 494-505.
- [31] Hersh, C.P. (2017) Diagnosing alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The First Step in Precision Medicine. *F1000Research*, **6**, Article No. 2049. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12399.1>
- [32] Chapman, K.R., Burdon, J.G.W., Piitulainen, E., *et al.* (2015) Intravenous Augmentation Treatment and Lung Density in Severe $\alpha 1$ Antitrypsin Deficiency (RAPID): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **386**, 360-368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60860-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60860-1)
- [33] van den Berge, M., Hiemstra, P.S. and Postma, D.S. (2011) Genetics of Glucocorticoids in Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2434-2435. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1112547>
- [34] Lei, Y., Gao, Y.P., Chen, J.K., *et al.* (2017) GLCC11 rs37973: A Potential Genetic Predictor of Therapeutic Response to Inhaled Corticosteroids in Chinese Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 42552. <https://doi.org/10.1038/srep42552>
- [35] Singh, D., Bafadhel, M., Brightling, C.E., *et al.* (2020) Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **202**, 660-671. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2384PP>
- [36] Hastie, A.T., Martinez, F.J., Curtis, J.L., *et al.* (2017) Association of Sputum and Blood Eosinophil Concentrations with Clinical Measures of COPD Severity: An Analysis of the SPIROMICS Cohort. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 956-967. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0)
- [37] Zysman, M., Deslee, G., Caillaud, D., *et al.* (2017) Relationship between Blood Eosinophils, Clinical Characteristics, and Mortality in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 1819-1824. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129787>