

## 支气管哮喘患者 eotaxin-3 基因多态性对吸入糖皮质激素的影响\*

熊晓琦, 宋新宇<sup>△</sup>, 曾凡军, 孟丽霞, 阮玉姝, 李文新

(三峡大学第一临床医学院/湖北省宜昌市中心医院呼吸内科 443003)

**[摘要]** **目的** 探讨 eotaxin-3 单核苷酸多态性(SNP)对吸入糖皮质激素(ICS)治疗效果的影响,为 eotaxin-3 作为支气管哮喘治疗靶点提供临床依据。**方法** 收集哮喘患者( $n=196$ )及对照者( $n=196$ )的外周血标本,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测 eotaxin-3 +2497T>G, +77C>T 各种基因型,比较各种基因型的哮喘患者对 ICS 治疗的反应性和 ACT 评分的变化情况。**结果** 哮喘患者为 +2497 位 TG 基因型时,外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数、诱导痰 EOS 比例和外周血总 IgE 与 TT 型相比均明显下降,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TG 型哮喘患者的第 1 秒用力呼气容积下降 20% 所需的最低累积剂量(PD20)水平 $[(0.07\pm 0.03)\text{mg}]$ 明显高于 TT 型 $[(0.03\pm 0.01)\text{mg}]$ ,差异具有统计学意义( $t=2.45, P=0.048$ );而上述指标在 +77 位 3 种基因型间的差异均无统计学意义。+2497 位 TT 型哮喘患者在 ICS 治疗过程中,第 1 秒用力呼气量、PD20 值和 ACT 评分均较 TG 型哮喘患者明显改善,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** +2497 位 TT 型哮喘患者对 ICS 治疗更敏感,规律 ICS 治疗能显著改善该类患者的肺功能和临床症状评分。

**[关键词]** 哮喘; eotaxin-3; 单核苷酸多态性; 吸入糖皮质激素**[中图分类号]** R256.12**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)27-3786-03**Impact of eotaxin-3 gene polymorphisms on inhaled corticosteroids in patients with bronchial asthma\***Xiong Xiaochi, Song Xinyu<sup>△</sup>, Zeng Fanjun, Meng Lixia, Ran Yushu, Li Wenxin

(Department of Respiration, First Clinical College of Three Gorges University/ Yichang Municipal Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443003, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the impact of eotaxin-3 gene polymorphisms on the clinical effect of inhaled corticosteroids (ICS) to provide clinical basis for eotaxin-3 as the target spot for treating bronchial asthma. **Methods** One hundred and ninety-six cases of asthma and 196 cases as controls were selected from the outpatients and inpatients in our hospital. Peripheral blood samples were collected from the asthma patients and normal controls. PCR-RFLP was adopted to detect the genotypes of eotaxin-3 +2497T>G and +77C>T. The response of ICS treatment and the change situation of ACT scores were compared among asthmatic patients with various genotypes. **Results** Peripheral blood eosinophil(EOS) counts, EOS proportion and total IgE in the patients with TG genotype at +2497 locus were significantly decreased compared with those in the patients with TT genotype, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). The level of PD20 in asthmatic patients with TG genotype was significantly higher than that in the patients with TT genotype, the difference was statistically significant $[(0.07\pm 0.03)\text{mg} \text{ vs. } (0.03\pm 0.01)\text{mg}, t=2.45, P=0.048]$ ; whereas the above indicators had no statistical difference among 3 kinds of +77 genotypes. During ICS treatment process in the patients with TT genotype at +2497 locus, the FEV1%, PD20 value and ACT scores were significantly improved compared with those in the patients with TG genotype, the difference was statistically significant( $P<0.01$ ). **Conclusion** The asthmatic patients with TT genotype at +2497 locus were more sensitive to ICS treatment, regular ICS treatment can significantly improve the lung function and clinical symptom score in these patients.

**[Key words]** asthma; eotaxin-3; single nucleotide polymorphism; inhaled corticosteroids

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。目前认为嗜酸性粒细胞(EOS)是哮喘气道炎症发生的主要效应细胞<sup>[1]</sup>。EOS 趋化因子 eotaxin 因对 EOS 有很强的选择趋化性而得名, eotaxin 只与 CC 趋化因子受体 3(CC chemokine receptor3, CCR3)特异性地结合, eotaxin 释放后通过作用于 EOS 上高表达的 CCR3 受体, 不仅能诱导 EOS 向肺内迁移, 而且也能活化 EOS 使之脱颗粒释放活性物质, 对气道和肺组织造成损伤<sup>[2]</sup>。

近年来有研究表明, 不是所有的哮喘患者气道局部都是以 EOS 为主的慢性炎症, 临床上发现部分哮喘患者对吸入糖皮质激素(ICS)的治疗效果欠佳, 而气道以 EOS 浸润为主的哮喘

患者对激素治疗反应更好<sup>[3]</sup>。目前有研究发现 eotaxin 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与 EOS 的募集和血浆总 IgE 水平有关<sup>[4]</sup>, 因此 eotaxin 基因多态性可能通过影响哮喘患者气道局部 EOS 的聚集从而影响其对 ICS 的敏感性。因此, 本课题拟检测与 EOS 的募集、维持更为密切的 eotaxin-3 的 SNP(2497T>G, 77C>T), 并观察 eotaxin-3 +2497T>G, +77C>T 不同基因型的支气管哮喘患者对 ICS 治疗的反应性和临床症状改善情况, 为 eotaxin-3 作为哮喘治疗靶点提供临床参考。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在本医院就诊的 196\* 基金项目:湖北省教育厅科研计划项目(B2015254)。 作者简介:熊晓琦(1975—), 硕士, 副主任医师, 主要从事慢性气道疾病、肺癌方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: songxinyuhxk@126.com。

表 1 PCR-RFLP 各项参数设定

SNP 位点	引物序列 (5'→3')	PCR 反应条件	酶切产物长度(bp)
+77	上游 5'-TCAGGCAGGAGGAGTTG-3' 下游 5'-GGCTTGTGGCTGATTGG-3'	94 °C 5 min; 94 °C 45 s, 54 °C 30 s, 72 °C 30 s, 30 个循环; 72 °C 延伸 5 min	TT :247;CC:147,127;CT:247,147,127
+2497	上游 5'-GAAAGAGGCAAGAAAGTC-3' 下游 5'-AATCTGGGAGGAAACACC-3'	94 °C 5 min; 94 °C 45 s, 58 °C 30 s, 72 °C 30 s, 30 个循环; 72 °C 延伸 5 min	TT:217,135;TG:217,135,117

例哮喘患者作为哮喘组,其中男 92 例,女 104 例,平均(43.21±10.68)岁。196 例健康体检者作为对照组,其中男 90 例,女 106 例,平均年龄(45.32±13.35)岁。

**1.2 入组及排除标准** 年龄 18~60 岁,符合 GINA 诊断标准的患者为哮喘组,排除有吸烟史、糖皮质激素治疗史、肺部有实质性病变及近 4 周有上呼吸道感染病史者。无明显呼吸系统疾病者作为对照组,所有入组患者均签署知情同意书。

**1.3 标本的采集及肺功能测试** 采集血浆及诱导氮,受试者进行肺功能检测后,当第 1 秒用力呼气量(FEV1)/肺活量(FVC)为 50%~80%时,给予支气管激动剂乙酰甲胆碱吸入(累计最大剂量 2.505 mg),2 min 后重复进行肺功能检测,当 FEV1 下降 20%时,记录乙酰甲胆碱的用量,即第 1 秒用力呼气容积下降 20%所需的最低累积剂量(PD20)值。

**1.4 方法** 利用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测 eotaxin-3 基因 SNP:(1)用苯酚-氯仿法提取外周血白细胞基因组 DNA。(2)合成 eotaxin-3 基因+2497 位及+77 位引物,PCR 扩增目的基因片段,PCR 产物经内切酶 Eco105 I 酶切(表 1)。(3)酶切产物经 4% 琼脂糖凝胶电泳分离,全自动数码凝胶成像仪扫描分析结果。采用全自动血细胞计数仪测量 EOS,用化学发光法测定 IgE,仪器为瑞士罗氏 Cobas 601 全自动化学发光分析仪,均由本院检验科完成。

**1.5 临床症状评估** 所有哮喘患者在初诊、ICS(布地奈德)治疗第 4 周和第 8 周 3 个阶段共进行 3 次 ACT 问卷评分。

**1.6 统计学处理** 所有数据运用 SPSS 18.0 软件进行统计处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用百分率表示,计数资料组间比较以及 SNP 的 Hardy-Weinberg 平衡检验均采用  $\chi^2$  检验,两组之间均数比较采用 *t* 检验,多组之间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 eotaxin-3 +2497 位哮喘患者 TT、TG 基因型的临床特征** 经  $\chi^2$  检验,eotaxin-3 +2497 和+77 在对照组和哮喘组的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。+2497 位 TT 型和 TG 型哮喘患者在年龄、性别、体质量指数、发病年龄和病程方面比较均无明显差异,肺功能方面 TG 型哮喘患者的 PD20 水平[(0.07±0.03)mg]明显高于 TT 型[(0.03±0.01)mg],差异具有统计学意义( $t = 2.45, P = 0.048$ ),而两组 FEV1%预计值比较无明显差异(表 2,图 1)。哮喘患者为+2497 位 TG 基因型时,外周血 EOS 计数、诱导痰 EOS 比例和外周血总 IgE 与 TT 型相比均明显下降,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2,图 2。

表 2 eotaxin-3 +2497T>G 各种基因型哮喘患者的临床特征( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组	TT 型	TG 型	P
样本量	196	151	45	/
年龄(岁)	45.32±13.35	43.11±10.57	43.35±11.66	0.220

续表 2 eotaxin-3 +2497T>G 各种基因型哮喘患者的临床特征( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组	TT 型	TG 型	P
性别(男/女)	90/106	68/83	24/21	0.320
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.6±3.9	22.6±4.3	23.1±2.6	0.540
发病年龄(岁)	/	24±10	23±9	0.380
病程(d)	/	3±3	3±2	0.640
FEV1%预计值	93±12	81±13	83±16	0.650
PD20 值(mg)	/	0.03±0.01	0.07±0.03	0.048
总 IgE(IU/mL)	18±8	141±34	115±26	0.033
血 EOS 数目(×10 <sup>9</sup> )	0.10±0.02	0.89±0.12	0.65±0.16	0.012
诱导痰 EOS 比例(%)	0.23±0.16	11.30±5.60	4.20±2.40	0.009

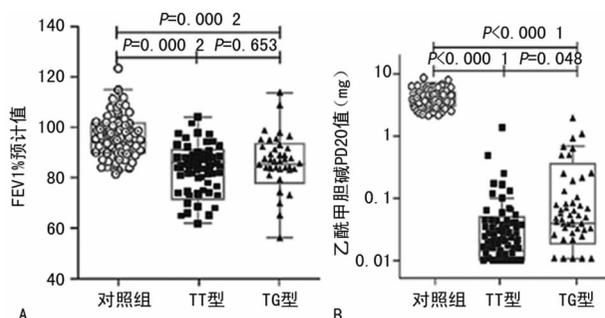


图 1 eotaxin-3+2497 位 TT 型和 TG 型与对照组的 FEV1%预计值比较

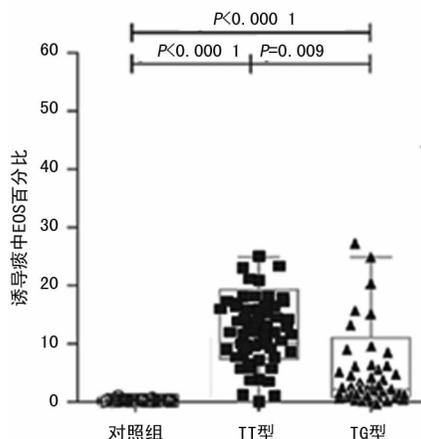


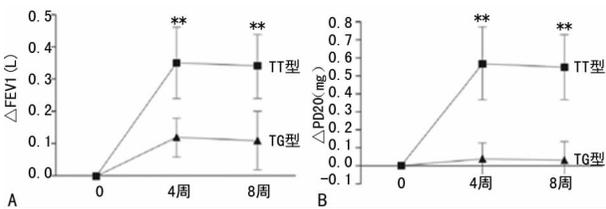
图 2 eotaxin-3 +2497 位 TT 型和 TG 型哮喘患者诱导痰中 EOS% 比较

**2.2 eotaxin-3+2497 位 TT 型和 TG 型支气管哮喘患者对 ICS 治疗的反应性** 经过 4 周和 8 周的吸入布地奈德治疗后,TT 型哮喘患者 FEV1[ $\Delta$ FEV1<sub>第4周} = (0.37 ± 0.13)L;  $\Delta$ FEV1<sub>第8周} = (0.35 ±</sub></sub>

0.11)L]和 PD20 值的增加量 $[\Delta PD20_{第4周} = (0.58 \pm 0.22) \text{mg}; \Delta PD20_{第8周} = (0.53 \pm 0.18) \text{mg}]$ 明显升高,而 TG 型哮喘患者在治疗第 4 周和 8 周时,FEV1 $[\Delta FEV1_{第4周} = (0.13 \pm 0.03) \text{L}; \Delta FEV1_{第8周} = (0.11 \pm 0.07) \text{L}]$ 和 PD20 值的变化 $[\Delta PD20_{第4周} = (0.04 \pm 0.02) \text{mg}; \Delta PD20_{第8周} = (0.03 \pm 0.01) \text{mg}]$ 均不显著,且两组间的差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ ),见表 3、图 3。

表 3 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型和 TG 型支气管哮喘患者 ICS 治疗后肺功能改善情况( $\bar{x} \pm s$ )

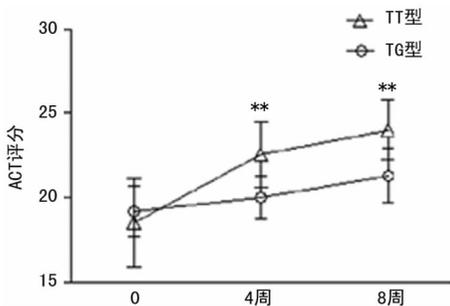
项目	TT 型哮喘患者	TG 型哮喘患者	P
$\Delta FEV1_{第4周}$ (L)	$0.37 \pm 0.13$	$0.13 \pm 0.03$	$< 0.01$
$\Delta FEV1_{第8周}$ (L)	$0.35 \pm 0.11$	$0.11 \pm 0.07$	$< 0.01$
$\Delta PD20_{第4周}$ (mg)	$0.58 \pm 0.22$	$0.04 \pm 0.02$	$< 0.01$
$\Delta PD20_{第8周}$ (mg)	$0.53 \pm 0.18$	$0.03 \pm 0.01$	$< 0.01$



A: FEV1; B: PD20; \*\*:  $P < 0.01$ , 与 TG 型比较

图 3 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型和 TG 型支气管哮喘患者 ICS 治疗第 4 周和 8 周 FEV1 和 PD20 的变化

2.3 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型和 TG 型支气管哮喘患者治疗前后临床症状的评估 TT 型哮喘患者在布地奈德吸入治疗第 4 周、8 周临床症状(包括喘息、呼吸困难和夜间发作次数)得到明显改善,ACT 评分较 TG 型哮喘患者明显改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 4。



\*\* :  $P < 0.05$ , 与 TG 型比较

图 4 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型和 TG 型哮喘患者 ICS 治疗第 4 周和 8 周 ACT 评分的变化

### 3 讨论

eotaxin 在支气管哮喘的发病过程中起着重要作用,其影响 EOS 的黏附、募集和脱颗粒,血清中 eotaxin 的表达水平与哮喘的急性发作及临床症状严重程度相关<sup>[5]</sup>。eotaxin-3 属于 eotaxin 基因家族亚家族成员之一,此外还包括:eotaxin-1 和 eotaxin-2,而人类 eotaxin-3 成熟体由 77 个氨基酸构成,eotaxin-3 是一种与 eotaxin-1、eotaxin-2 结构不同,但功能相似的 EOS 趋化因子,在体外 eotaxin-3 对 EOS 具有趋化作用及引起细胞内  $Ca^{2+}$  浓度快速、短暂升高。之前已有文献报道哮喘患者支气管黏膜 eotaxin-3 mRNA 表达是明显增高的<sup>[6]</sup>。近年来国内外已研究的哮喘患者 eotaxin SNP 有 eotaxin-1;67G>A,

1820A>C,1834T>G,1384G>A,576C>T,384A>G,426C>T;eotaxin-2:96G>A,179T>C,275C>T,304A>C,1923C>A,1926G>A;eotaxin-3:77C>T,2497T>G 等位点<sup>[7]</sup>。eotaxin-3 位于 7q11.23 染色体上,共有 3 个外显子,目前已经发现有 7 个 SNP 位点,其中有 5 个位于内含子区域,一个位于 5'-非编码区,另一个位于 3'-非编码区<sup>[8]</sup>。本文研究的 eotaxin-3 + 2497 和 +77 分别位于 3'-非编码区和内含子区域。

之前国内有研究发现,eotaxin-3 + 2497T>G 多态性与哮喘易感性、外周血 EOS 数量、IgE 水平相关,+77C>T 基因多态性与哮喘患者外周血 EOS 数量有关。而 Chae 等<sup>[9]</sup>在对 eotaxin 基因家族基因多态性与哮喘关系的研究中发现 eotaxin-3 + 2497 位点可能在 EOS 的募集和血浆总 IgE 水平的维持中起重要作用。这与本文笔者对 eotaxin-3 + 2497T>G 多态性的研究结果一致,而 +77C>T 基因多态性笔者并未发现与上述指标的相关性。外周血总 IgE 水平能用于评估哮喘患者的过敏状态,eotaxin-3 + 2497 位 TT 型哮喘患者外周血总 IgE 水平明显高于 TG 型哮喘患者,说明 TT 型哮喘患者对过敏原的敏感性高,更容易致敏。

在此基础上为了进一步探索 eotaxin-3 不同基因型支气管哮喘患者对 ICS 治疗的反应性,笔者对 eotaxin-3 + 2497 位的 TG 型和 TT 型支气管哮喘患者进行了吸入糖皮质激素反应试验比较,通过检测两种基因型支气管哮喘患者在吸入布地奈德治疗 8 周过程中肺功能指标 FEV1 和 PD20 值的变化情况,探讨支气管哮喘 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型和 TG 型与 ICS 治疗的不同反应性之间的关系。本研究结果发现 TT 型哮喘患者在 ICS 治疗后,肺功能 FEV1 和 PD20 值的增加量( $\Delta FEV1$  和  $\Delta PD20$ )明显升高,肺功能得到改善,而 TG 型哮喘患者的  $\Delta FEV1$  和  $\Delta PD20$  值并无明显改善。这表明 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型哮喘患者对 ICS 治疗的反应性更敏感,而这可能与 TT 型哮喘患者更易引起 EOS 聚集从而导致气道以 EOS 浸润为主有关,因此规律的 ICS 治疗能显著降低 TT 型哮喘患者的气道高反应性,改善肺功能。

同时笔者还对两种基因型哮喘患者治疗前后临床症状进行了评估,发现 TT 型哮喘患者在布地奈德吸入治疗第 4 周、8 周 ACT 评分较 TG 型哮喘患者明显改善,这部分患者的临床症状改善情况与其肺功能改善情况一致,从而进一步证实 eotaxin-3 + 2497 位 TT 型哮喘患者进行规律的 ICS 治疗能控制其哮喘发作频率和改善肺功能。

综上所述,本研究证实,eotaxin-3 + 2497 TT 型哮喘患者的发病基础可能与外周血 EOS 的增多和气道 EOS 局部浸润有关,此型哮喘患者对 ICS 的治疗更敏感,规律的 ICS 治疗能显著降低此型哮喘患者气道高反应性,改善肺功能和临床症状。

### 参考文献

- [1] Ahmadi Z, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, et al. An overlook to the characteristics and roles played by eotaxin network in the pathophysiology of food allergies: allergic asthma and atopic dermatitis[J]. Inflammation, 2016, 39 (3):1253-1267.
- [2] Borish L. The immunology of asthma: asthma phenotypes and their implications for personalized treatment[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 117(2):108-114.
- [3] Blanchard C. Molecular pathogenesis of(下转第 3791 页)

技术人员进行有效的沟通,提出可行的注射速率,从而降低渗漏发生率。

### 3.2 对比剂渗漏的预防措施

**3.2.1 心理护理及健康宣教** 在进行 CT 增强扫描检查前患者普遍存在紧张、恐惧心理,做好心理护理和健康宣教非常必要。检查前,应指导患者认真阅读“增强 CT 检查知情同意书”,并签字。详细询问病史、过敏史,给患者讲解检查的目的、意义、方法、配合过程、检查中对比剂渗漏的症状及可能出现的不良反应,指导患者正确应对,使其有充分的思想准备,消除恐惧和紧张心理并积极配合检查<sup>[6]</sup>。

**3.2.2 建立有效的静脉通道** 李素芬等<sup>[7]</sup>认为对血管条件差的患者应尽量采用留置针,以减少对比剂外渗的发生,本科室从 2006 年开始全部采用留置针穿刺,并尽可能安排经验丰富的护士从事该项工作。一般选择粗直、富有弹性,并能很好固定的血管,如头静脉、贵要静脉和肘正中静脉,避开四肢关节处、血管分叉及静脉窦处穿刺;对血管情况差的患者、老年患者、女性患者等在穿刺前可局部热敷,使较深的血管暴露出来再进行穿刺。穿刺成功后妥善固定,防止留置针滑脱。

**3.2.3 对比剂的外加温** 对比剂均用恒温箱加温至 37℃。将对对比剂加温至 37℃,不会破坏其稳定性,随着温度的升高,分子运动加快,其黏稠度也随之降低<sup>[8-9]</sup>,从而降低了高浓度药物外漏的发生率<sup>[10]</sup>。

**3.2.4 检查前及检查中的观察** 在为患者摆好体位,接好留置针后,预推生理盐水 20 mL 可预防渗漏的发生<sup>[11]</sup>。在推注生理盐水时,做到“一看、二摸、三询问”,“看”注射局部有无肿胀,“摸”血管,感知液体走向及局部有无渗漏肿胀,“询问”患者局部有无胀痛及不适,发现异常及时处理;在检查中推注对比剂时,尤其是女性及老年患者、冠状动脉及血管检查时认真观察患者的反应及高压注射器压力变化,以便及时停止注射,避免渗漏事件发生。

综上所述,对比剂渗漏与患者的性别、年龄、对比剂的浓度、注射速率,注射护士的经验等因素均存在相关性。揭示出对比剂渗漏的原因,能为预防对比剂渗漏指明方向,减少对比剂渗漏,有利于减轻患者痛苦,增加患者就诊的舒适度和安全感,从而提升护理质量,改善医患关系。然而,对比剂渗漏的原因错综复杂,气候、患者疾病、注射部位、注射护士工作责任心及情绪、患者安置留置针的等待时间长短等均可能导致对比剂渗漏率升高。针对这些情况,还有待进一步的研究。

### 参考文献

- [1] Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, et al. Frequency, management and outcome of extravasation of nonionic indicated contrast medium in 69 657 intravenous injections [J]. *Radiology*, 2007, 243(1): 80-87.
- [2] Sum W, Ridley LJ. Recognition and management of contrast media extravasation [J]. *Australasian Radiol*, 2006 (50): 549-552.
- [3] 卢蓉, 刘俊伶, 赵丽, 等. 持续质量改进降低增强 CT 检查中碘对比剂的渗漏 [J]. *西南国防医药*, 2015, 25(12): 1345-1347.
- [4] Khurana RN, Dupas B, Bressler NM. Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(7): 1376-1380.
- [5] 祝红线, 宋云龙, 樊红霞, 等. CT 增强扫描对比剂渗漏与注射速率的相关性及预防措施 [J]. *中国医学装备*, 2012, 9(11): 40-41.
- [6] 刘德素. CT 增强扫描对比剂碘帕醇大量渗漏 1 例的改进措施及护理体会 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(27): 103-104.
- [7] 李素芬, 郭秀娥. 静脉套管针用于防止高压注射器造影剂外渗的护理研究 [J]. *护士进修杂志*, 2004, 19(3): 209-210.
- [8] 夏良, 王玉锦. 对比剂与副反应关系的调查分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2001, 23(2): 220.
- [9] Davenport MS, Wang CL, Bashir MR, et al. Rate of contrast material extravasations and allergic-like reactions: effect of extrinsic warming of low-osmolality iodinated CT contrast material to 37 degrees C [J]. *Radiology*, 2012, 262(2): 475-484.
- [10] 张翔玲, 郑少燕, 周琇, 等. CT 增强检查对比剂外加温的应用及效果观察 [J]. *护理学报*, 2014, 21(9): 32-33.
- [11] 乔保莉. 使用预推法预防高压注射器造成的渗漏 [J]. *中国实用护理杂志*, 2004, 20(11): 44.

(收稿日期: 2016-12-14 修回日期: 2017-05-12)

(上接第 3788 页)

- eosinophilic esophagitis [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(4): 321-327.
- [4] Wu D, Zhou J, Bi H, et al. CCL11 as a potential diagnostic marker for asthma? [J]. *J Asthma*, 2014, 51(8): 847-854.
  - [5] Berkman N, Ohnona S, Chung FK, et al. Eotaxin-3 but not eotaxin gene expression is upregulated in asthmatics 24 hours after allergen challenge [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(6): 682-687.
  - [6] Lee JH, Moore JH, Park SW, et al. Genetic interactions model among Eotaxin gene polymorphisms in asthma [J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(10): 867-875.
  - [7] Komiya A, Nagase H, Yamada H, et al. Concerted expres-

sion of eotaxin-1, eotaxin-2, and eotaxin-3 in human bronchial epithelial cells [J]. *Cell Immunol*, 2003, 225(2): 91-100.

- [8] 高贵民, 吴健民, 崔天益, 等. eotaxin-3 基因多态性与变异性哮喘的相关性 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(2): 169-172.
- [9] Chae SC, Lee YC, Park YR, et al. Analysis of the polymorphisms in eotaxin gene family and their association with asthma, IgE, and eosinophil [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(1): 131-137.

(收稿日期: 2016-11-27 修回日期: 2017-04-25)