

# 支气管哮喘患儿 RNase3 基因多态性及其表达水平与气道炎症程度及糖皮质激素疗效的关系研究

马慧敏, 周晓静, 卢东城, 闫玉姣 (邯郸市妇幼保健院小儿神经内科, 河北邯郸 056000)

**摘要:** 目的 探究支气管哮喘 (BA) 患儿核糖核酸酶 A3 (RNase3) 基因多态性及其表达水平与气道炎症程度及糖皮质激素疗效的关系。方法 选取 2022 年 6 月 ~ 2024 年 6 月邯郸市妇幼保健院收治的 110 例 BA 患儿作为研究对象, 根据入院时病情严重程度分为轻度组 ( $n=64$ ) 和中重度组 ( $n=46$ ), 同期在该院进行健康体检的儿童为对照组 ( $n=82$ )。采用分子量阵列基因分析 (MassArray) 系统检测 RNase3 基因 rs2073342 位点基因分型; 荧光定量聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测 RNase3 mRNA 表达水平。收集患儿临床资料, 对比各组基因分型及等位基因频率差异; 非条件 Logistic 回归分析 RNase3 基因多态性与 BA 易感性的关系。结果 与轻度组比较, 中重度组白细胞介素-6 (IL-6) ( $21.49 \pm 3.01 \text{ ng/L}$  vs  $13.21 \pm 2.84 \text{ ng/L}$ ), 降钙素原 (PCT) ( $19.16 \pm 4.02 \mu\text{g/L}$  vs  $9.94 \pm 3.15 \mu\text{g/L}$ ) 明显升高 ( $t=-14.568, -12.952$ ), 用力肺活量 (FVC)、呼吸流量峰值 (PEF)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 明显降低 ( $t=2.534, 3.304, 2.011$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。对照组和观察组 RNase3 基因 rs2073342 位点基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ( $\chi^2=0.402, 0.689$ , 均  $P>0.05$ ), 具有群体代表性。与对照组、轻度组比较, 中重度组 CC, CA 基因型频率高 ( $\chi^2=35.008, 23.079$ ), 与对照组比较, 轻度组 CC, CA 基因型频率高 ( $\chi^2=7.725$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。与轻度组相比, 中重度组 rs2073342 位点携带 C 等位基因 BA 患儿外周血单个核细胞 RNase3 mRNA 表达水平升高, 差异具有统计学意义 ( $t=-19.622, P<0.05$ ); 同组内 rs2073342 位点携带 C 基因 BA 患儿外周血单个核细胞 RNase3 mRNA 表达水平高于未携带 C 基因患儿 ( $t=4.169, 22.608$ , 均  $P<0.05$ )。非条件 Logistic 回归分析显示, RNase3 基因携带等位基因 C 或显性模型 (CC vs CA+AA) 是 BA 患儿重症的危险因素 ( $P<0.05$ ); 基因型 AA 携带者经糖皮质激素治疗后总有效率最高, 基因型 AA 携带者治疗效果显著优于基因型 AC 与 CC, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=11.858, P<0.05$ )。结论 BA 患儿外周血 RNase3 mRNA 表达随病情加重明显上调, rs2073342 位点携带等位基因 C 或显性模型 (CC vs CA+AA) 是 BA 患儿重症的危险因素, 基因型 AA 携带者治疗效果更优。

**关键词:** 支气管哮喘; 核糖核酸酶 A3; 基因多态性; 糖皮质激素; 气道炎症

**中图分类号:** R562.25; Q786 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-164-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.031

## Relationship between RNase3 Gene Polymorphism and Its Expression Level with Airway Inflammation and Glucocorticoid Efficacy in Children with Bronchial Asthma

MA Huimin, ZHOU Xiaojing, LU Donge, YAN Yujiao (Department of Pediatric Neurology, Handan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Handan, 056000, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between ribonuclease A3 (RNase3) gene polymorphism and its expression level with airway inflammation and glucocorticoid efficacy in children with bronchial asthma (BA). **Methods** A total of 110 children with bronchial asthma admitted to Handan Maternal and Child Health Hospital June 2022 to June 2024 were selected as the study objects. According to the severity of the condition at admission, they were divided into mild group ( $n=64$ ), moderate to severe group ( $n=46$ ), and children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group ( $n=82$ ). Molecular weight array gene analysis (MassArray) was used to detect the genotyping of RNase3 gene rs2073342 locus. Quantitative real-time PCR (RT-PCR) was used to detect the expression level of RNase3 mRNA. The clinical data of the children were collected, and the differences of genotype and allele frequency were compared. The relationship between RNase3 gene polymorphism and BA susceptibility was analyzed by unconditioned Logistic regression. **Results** Compared with the mild group, IL-6 ( $21.49 \pm 3.01 \text{ ng/L}$  vs  $13.21 \pm 2.84 \text{ ng/L}$ ) and PCT ( $19.16 \pm 4.02 \mu\text{g/L}$  vs  $9.94 \pm 3.15 \mu\text{g/L}$ ) in the moderate and severe group were significantly increased ( $t=-14.568, -12.952$ ), while FVC, PEF and FEV1 were significantly decreased ( $t=2.534, 3.304, 2.011$ ), and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The genotype distribution of

**基金项目:** 河北省卫生健康委科研项目, 项目编号: 20230631。

**作者简介:** 马慧敏 (1984-), 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 神经系统、呼吸系统及消化系统疾病, E-mail: mhm741738796@qq.com。

RNase3 gene rs2073342 in both control and study groups was consistent with Hardy-Weinberg balance law ( $\chi^2=0.402, 0.689$ , all  $P>0.05$ ), indicating population representation. Compared with the control group and the mild group, the CC, CA genotype frequencies were higher in moderate to severe group ( $\chi^2=35.008, 23.079$ ), Compared with the control group, the frequency of CC and CA genotypes in mild group was higher ( $\chi^2=7.325$ ), the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). Compared with mild group, RNase3 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of children with C gene BA at rs2073342 in moderate to severe group was higher, and the difference was statistically significant ( $t=-19.622, P<0.05$ ). In the same group, the mRNA expression level of RNase3 in peripheral blood mononuclear cells of the children with C gene BA at rs2073342 was higher than that of the children without C gene ( $t=4.169, 22.608$ , all  $P<0.05$ ). Unconditional Logistic regression results showed that RNase3 gene carrying allele C or dominant model (CC vs CA+AA) was a risk factor for severe disease in BA children ( $P<0.05$ ). The total effective rate of genotype AA carriers was the highest after glucocorticoid therapy, and the therapeutic effect of genotype AA carriers was significantly better than that of genotype AC and CC, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=11.858, P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of RNase3 mRNA in peripheral blood of BA children increased significantly with the exacerbation of the disease. Carrier of allele C or dominant model (CC vs CA+AA) is a risk factor for severe disease in BA children. Genotype AA carriers had better therapeutic effect.

**Keywords:** bronchial asthma; ribonuclease A3; gene polymorphism; glucocorticoid; airway inflammation

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 以气道炎症和气道高反应性为特征, 是小儿群体常见的呼吸系统疾病, 主要症状为咳嗽、胸痛、喘息等, 一般分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期<sup>[1]</sup>。当前发病机制尚未阐明, 可能与遗传机制、免疫调节机制相关, 而药物治疗反应的差异可能与基因单核苷酸多态性 (SNP) 有关。因此, 对 BA 患儿行早期风险筛查对疾病的干预与治疗至关重要。核糖核酸酶 A3 (ribonuclease A3, RNase3) 基因是核糖核苷酸超家族之一, 位于 14 号染色体上, 作为 BA 的易感基因, 负责编码嗜酸性阳离子蛋白, 这种蛋白存在于嗜酸性粒细胞膜表面的颗粒样物质<sup>[2]</sup>。当 BA 发作时, 嗜酸性粒细胞被激活并脱颗粒, 释放蛋白破坏气道上皮的完整性, 使气道黏膜屏障功能减弱, 从而增加气道对各种过敏原和刺激物的敏感度<sup>[3]</sup>。糖皮质激素是目前治疗支气管哮喘最有效的抗炎药物, 能够减少 BA 的发作频率和严重程度, 轻度哮喘患者通过规律使用低剂量糖皮质激素吸入剂, 可以使哮喘发作次数从每年平均 4 ~ 6 次减少到 1 ~ 2 次<sup>[4-5]</sup>。故本研究通过分析 BA 患儿 RNase3 基因多态性及其表达水平与气道炎症程度及糖皮质激素疗效的关系, 旨在早期发现 BA 易感人群, 以期为临床高效治疗提供指导。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 6 月 ~ 2024 年 6 月邯郸市妇幼保健院收治的 110 例 BA 患儿作为研究对象 (观察组), 其中男性 68 例, 女性 42 例, 平均年龄  $4.80 \pm 1.32$  岁, 体重指数  $15.61 \pm 2.08 \text{kg/m}^2$ ; 根据入院时病情严重程度分为轻度组 ( $n=46$ ) 和中重度组 ( $n=64$ )。纳入标准: ①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》中 BA 的诊断标准<sup>[6]</sup>; ②首次发病; ③临床资料完整。排除标准:

①近一个月内有使用抗生素、糖皮质激素制剂史; ②支气管畸形或畸形发育者; ③并发肾衰竭、呼吸系统其他疾病者。以同期在邯郸市妇幼保健院进行健康体检的儿童为对照组 ( $n=82$ ), 其中男性 45 例, 女性 37 例, 平均年龄  $4.65 \pm 1.44$  岁, 体重指数  $15.38 \pm 2.12 \text{kg/m}^2$ 。观察组与对照组在性别、年龄、体重指数方面差异无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.749, 0.752, 0.934$ , 均  $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准并取得所有患儿及其监护人的同意 (审批文号: 20220601B)。

1.2 仪器与试剂 超微量分光光度计 (Thermo 公司, NanoDrop2000); 实时荧光聚合酶链反应仪 (美国 ABI 公司, ABI 7500); 纳库伦呼吸分析仪 (无锡市尚沃医疗电子股份有限公司, sunvou); Trizol (上海齐源生物科技有限公司); 逆转录试剂盒 (Thermo 公司, 4368825); IL-6 ELISA 试剂盒 (碧云天生物公司, P1325)。

## 1.3 方法

1.3.1 资料收集: 收集所有 BA 病例基础资料, 包括年龄、性别、体重指数; 肺功能 [用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 呼吸流量峰值 (peak expiratory flow, PEF), 第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)]; 气道炎症指标 [白细胞介素 -6 (IL-6), 降钙素原 (PCT)]。

1.3.2 治疗方法: 参考《糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 (2018)》<sup>[7]</sup>, 针对轻度组病例使用低剂量吸入布地奈德混悬液 (国药标准 H20140475; 规格 2 ml: 1 mg) 雾化治疗, 即 0.5 mg/次, 2 次/天, 于 12 min 给药完毕; 中重度组病例采用高剂量吸入布地奈德混悬液雾化治疗, 1.2 mg/次, 2 次/天, 于 12 min 给药完毕; 两组雾化疗程均为 2 周。在雾化周期结束后整体评估结果,

显著：咳嗽、呼吸困难等症状基本消失，FEV1 较治疗前增加 25%；有效：上述症状改善，FEV1 较治疗前增加 15% ~ 25%；无效：上述症状无好转<sup>[8]</sup>。

1.3.3 样本采集与处理：采集所有受试者清晨空腹外周血 3ml 于 EDTA 抗凝真空管中，2 000r/min 离心 10 min，取上清采用酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒检测 IL-6；采用化学发光法 (ECL) 检测 PCT；取沉淀按照 DNA 提取试剂盒操作说明提取所有样本的基因组 DNA，超微量紫外分光光度计检测 DNA 的浓度和纯度。

#### 1.3.4 RNase3 基因 SNP 检测：使用 MassArray 系 表 1

基因	上游引物	下游引物
rs2073342	5'-GTAGATTCGGGTGCCTTTAC-3'	5'-GCAACTACATAGAACCTCCTTC-3'
rs2073342 延伸引物	5'-CACTGTGACCTCATAAATCCAGGTGCA-3'	

1.3.5 RNase3 mRNA 水平检测：取病例清晨空腹外周血 2ml 于 EDTA 抗凝真空管中，4 ℃ 条件下 2 000 r/min 离心 10 min 取中间白膜细胞，Trizol 法进行总 RNA 的提取，逆转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA，以 cDNA 为模板进行 RT-PCR 反应，实验过程中设定的扩增参数为 93℃ 22 s，95℃ 12 s，65℃ 20 s，40 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参 (上游引物：5'-ACAGCAACAGGGTGGTGGAC-3'；下游引物：5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3')，按照  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 RNase3 mRNA 相对表达量。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以  $n(\%)$  表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示，组间比较采用独立样本  $t$  检验或单因素方差分析；Hardy-Weinberg 遗传平衡度检验对样本代表性进行评估， $P \geq 0.05$  认为基因型频率符合遗传平衡定律；非条件 Logistic 回归分析 RNase3 基因多态性与 BA 易感性的关系。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 轻度组与中重度组气道炎症与肺功能相关指标比较 见表 2。与轻度组比较，中重度组 IL-6，PCT 明显升高，FVC，PEF，FEV1 明显降低，差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 4 对照组、轻度组和中重度组的 RNase3 基因多态性比较 [ $n(\%)$ ]

项目	对照组 ( $n=82$ )	轻度组 ( $n=46$ )	中重度组 ( $n=64$ )	对照组 vs 轻度组		对照组 vs 中重度组		轻度组 vs 中重度组		
				$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$	$P$	
基因型	CC	5(6.10)	7(15.22)	30(46.68)	7.725	0.021	35.008	< 0.001	23.074	< 0.001
	CA	55(67.07)	35(76.09)	19(29.69)						
	AA	22(26.83)	4(8.70)	15(23.44)						
等位基因	C	65(39.63)	49(53.26)	79(61.72)	2.419	0.120	10.657	0.001	0.671	0.413
	A	99(60.37)	43(46.74)	49(38.28)						

#### 2.4 不同 RNase3 基因型患儿外周血单个核细胞

统对 RNase3 基因 rs2073342 位点进行分型。经过 PCR 反应：95℃ 4min，94℃ 25s，55℃ 32s，72℃ 1min，共 40 个循环。然后采用碱性磷酸酶去除 PCR 产物中游离的脱氧核苷酸：37℃ 25min，80℃ 10min，再进行单碱基延伸反应：95℃ 120s，[95℃ 30 s，(60℃ 35s，70℃ 5s)] 共 38 个循环。加入室温干燥纯化后的树脂，纯化单碱基延伸产物后行芯片点样，质谱仪分析芯片，Typer4.0 软件解析基因分型结果。RNase3 基因 rs2073342 位点的引物序列见表 1，由生工生物工程 (上海) 有限公司合成。

表 2 轻度组与中重度组气道炎症与肺功能相关指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	轻度组 ( $n=46$ )	中重度组 ( $n=64$ )	$t$	$P$
IL-6 (ng/L)	13.21 $\pm$ 2.84	21.49 $\pm$ 3.01	-14.568	0.000
PCT ( $\mu$ g/L)	9.94 $\pm$ 3.15	19.16 $\pm$ 4.02	-12.952	0.000
FVC (L)	2.08 $\pm$ 0.41	1.84 $\pm$ 0.54	2.534	0.013
PEF (L/s)	3.97 $\pm$ 0.43	3.71 $\pm$ 0.39	3.304	0.001
FEV1 (L)	1.52 $\pm$ 0.41	1.38 $\pm$ 0.32	2.011	0.046

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡度检验 见表 3。对照组和观察组 RNase3 基因 rs2073342 位点基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ( $\chi^2=0.402$ ，0.689，均  $P > 0.05$ )，具有群体代表性。

表 3 RNase3 基因 rs2073342 位点 Hardy-Weinberg 遗传平衡度检验

SNP	基因型	对照组 ( $n=82$ )		观察组 ( $n=110$ )	
		实际频数	理论频数	实际频数	理论频数
rs2073342	CC	24(29.27)	26(31.71)	37(33.64)	40(36.36)
	CA	36(43.90)	32(39.02)	54(49.09)	48(43.64)
	AA	22(26.83)	24(29.27)	19(17.27)	22(20.00)

2.3 对照组、轻度组和中重度组 RNase3 基因多态性比较 见表 4。与对照组、轻度组比较，中重度组 CC，CA 基因型频率高，差异具有统计学意义 ( $\chi^2=35.008$ ，23.079，均  $P < 0.05$ )；与对照组比较，轻度组 CC，CA 基因型频率高，差异具有统计学意义 ( $\chi^2=7.725$ ， $P < 0.05$ )。

RNase3 mRNA 表达比较 见表 5。与轻度组相比，

中重度组 rs2073342 位点携带 C 基因 BA 患儿外周血单个核细胞 RNase3 mRNA 表达水平升高, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 同组内 rs2073342 位

点携带 C 基因 BA 患儿外周血单个核细胞 RNase3 mRNA 表达水平高于未携带 C 基因患儿 ( $t=4.169, 26.667$ , 均  $P<0.05$ )。

表 5 不同 RNase3 基因型患儿 PBMC 的 RNase3 mRNA 表达比较

项目	轻度组 (n=46)	中重度组 (n=64)	t	P	
RNase3 基因 rs2073342 位点	携带 C 基因	2.15 ± 0.42	3.95 ± 0.51	-19.622	0.000
	未携带 C 基因	1.81 ± 0.36	1.83 ± 0.38	-0.278	0.781

2.5 RNase3 基因多态性与 BA 易感性的分析 见表 6。采用非条件 Logistic 回归校正性别、年龄后分析结果

显示, 携带 RNase3 基因 C 或显性模型 (CC vs CA+AA) 是 BA 患儿重症的危险因素 ( $\chi^2=11.858, P<0.05$ )。

表 6 RNase3 基因 rs2073342 位点多态性在不同遗传模型下易感性的关联分析

SNP	模型	基因型	初始 OR(95%CI)	P	校正后 OR(95%CI)	P
RNase3 基因	共显性	CC	1.000	—	1.000	—
		CA	0.921(0.113~1.933)	0.184	0.865(0.287~1.946)	0.211
		AA	0.527(0.311~0.943)	0.015	0.541(0.274~0.884)	0.027
	显性	CC	1.000	—	1.000	—
		CA+AA	0.877(0.197~0.974)	0.021	0.785(0.257~0.948)	0.011
	隐性	AA	1.000	—	1.000	—
	CA+CC	0.524 (0.216~0.841)	0.037	0.567(0.295~0.874)	0.058	

2.6 RNase3 基因 rs2073342 位点与糖皮质激素疗效的关联分析 见表 7。基因型 AA 携带者经糖皮质激素治疗后总有效率最高, 基因型 AA 携带者治疗总有效率显著优于基因型 AC 与 CC, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=11.858, P<0.05$ )。

表 7 RNase3 基因 rs2073342 位点与糖皮质激素疗效的关联分析 [n (%) ]

rs2073342 位点	CC (n=37)	CA (n=54)	AA (n=19)
显效	9 (24.32)	28 (51.85)	16 (84.21)
有效	12 (32.43)	16 (29.63)	2 (10.53)
无效	16 (43.24)	10 (18.52)	1 (5.26)
总有效率	21 (56.76)	44 (81.48)	18 (94.74)

### 3 讨论

BA 是由肥大细胞、淋巴细胞及 T 淋巴细胞等相互作用共同参与的气道慢性炎症, 也是由多个基因、基因环境交互作用引起的复杂性疾病<sup>[9]</sup>。对于多种哮喘易感基因位点的挖掘, 可为该病的防治提供新策略。RNase3 存在单核苷酸多态性, 其中胞嘧啶多态性可导致多肽 p.R124T 中精氨酸取代苏氨酸氨基酸, 从而消除了嗜酸性阳离子蛋白的细胞毒性<sup>[10]</sup>。至此本研究从分子遗传学角度寻找 BA 的易感基因, 探究 RNase3 基因多态性与 BA 发病风险的相关性, 进而为后续探索其发病机制提供依据。

有研究表明, 在嗜酸性粒细胞性鼻窦炎人群血清样本中发现嗜酸性阳离子蛋白水平显著上升, 与疾病活动度呈显著正相关, 且可诱导鼻腔上皮细胞生成基质金属蛋白酶, 再经上皮-间质转化途径调控剔出-合并-重排-简化的病理过程, 参与局部嗜酸性炎症<sup>[11]</sup>。本研究 BA 患儿 RNase3 基

因 rs2073342 位点分布差异, 显示轻度组 RNase3 基因 rs2073342 位点 C, A 等位基因频率与中重度组无差异, 考虑本研究纳入样本量较少, 结果存在一定偏颇。进一步比较显示, 中重度组患儿 RNase3 mRNA 水平显著高于轻度组, 这表明 BA 患儿可能存在明显的 EOS 激活与 EOS 气道炎症<sup>[12]</sup>。在呼吸道感染后反复喘息的患儿中, 病原体感染和超敏反应相关炎症反应可导致 EOS 活化, 嗜酸性阳离子蛋白是 EOS 激活后释放的毒性蛋白, 引起支气管平滑肌收缩、粘液分泌物过多和微血管渗漏, 可直接反映气道内 EOS 的活化程度, 其可损伤气道上皮, 诱导肥大细胞释放组胺, 导致气道反应性增高<sup>[13]</sup>。非条件 Logistic 回归分析, 携带等位基因 C 或显性模型 (CC vs CA+AA) 是 BA 重症的危险因素, 说明 RNase3 基因 rs2073342 位点多态性与儿童发生 BA 有关, 携带 C 基因可能增加儿童 BA 易感风险。此外, 携带 C 基因者无论何种病情程度其外周血 RNase3 mRNA 表达均高于未携带 C 基因者, 基因型 AA 携带者经糖皮质激素治疗总有效率最高。说明 rs2073342 多态性可通过影响 RNase3 基因的转录和翻译来影响其产物嗜酸性阴离子蛋白功能的发挥, 从而影响 BA 易感性<sup>[14]</sup>。当 RNase3 介导的信号通路过度活化, 可刺激 Th2 型免疫, 其主要的细胞因子 IL-5, IL-13 分泌增加, 刺激 B 淋巴细胞加快炎症反应; 同时激活 EOS 活性促进哮喘炎症反应, 加剧气道变态反应, 导致组织损伤<sup>[15]</sup>。

综上所述, BA 患儿外周血中 RNase3 mRNA 表达随病情加重明显上调, 携带等位基因 C 或显性模型 (CC vs CA+AA) 是 BA 患儿重症的危险因素,

基因型 AA 携带者治疗效果更优, 该结果为进一步认识支气管哮喘与易感基因位点间的关系, 为支气管哮喘早期风险筛查、干预举措及治疗方案提供参照依据。但本研究样本量偏少, 患儿观察时间较短, 未来拟进一步观察 RNase3 基因更多点位的变化, 深入探索关于 RNase3 的靶向治疗策略, 为精准治疗提供参考, 改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] 韩雪娇, 刘红红, 邢宁宁, 等. 支气管扩张伴支气管哮喘患者血清中 micro RNA-146 水平表达与肺功能相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2):100-104.  
HAN Xuejiao, LIU Honghong, XING Ningning, et al. Correlation analysis between the expression level of micro RNA-146 in serum and lung function in patients with bronchiectasis and bronchial asthma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2):100-104.
- [2] 钱孔嘉, 徐红贞, 陈志敏, 等. 支气管哮喘患儿肺康复临床研究进展 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2023, 52(4):518-525.  
QIAN Kongjia, XU Hongzhen, CHEN Zhimin, et al. Advances in pulmonary rehabilitation for children with bronchial asthma [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2023, 52(4):518-525.
- [3] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma [J]. Cell, 2021, 184(6):1469-1485.
- [4] LU Lu, WEI Ranlei, PRATS-EJARQUE G, et al. Human RNase3 immune modulation by catalytic-dependent and independent modes in a macrophage-cell line infection model [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78(6):2963-2985.
- [5] FETTRELET T, GIGON L, KARAULOV A, et al. The enigma of eosinophil degranulation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(13):7091.
- [6] 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.  
The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children (2016) [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54(3):167-181.
- [7] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 (2018 年修订版) [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2):95-107.  
SHEN Kunling, DENG Li, LI Yunzhu, et al. Expert consensus on the use of aerosol inhalation therapy of glucocorticoids in pediatrics (2018 revision) [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2018, 36(2):95-107.
- [8] 邓春晓, 于永敏, 张士克. 糖皮质激素联合蛤蚧定喘丸治疗支气管哮喘缓解期患者的效果观察 [J]. 青岛医药卫生, 2022, 54(6):415-418.  
DENG Chunxiao, YU Yongmin, ZHANG Shike. Effect of glucocorticoids combined with Gijie Dingchuan pills on patients with bronchial asthma in remission stage [J]. Qingdao Medical Journal, 2022, 54(6):415-418.
- [9] SIDDIQUI S, BACHERT C, BJERMER L, et al. Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease [J]. the Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 152(4):841-857.
- [10] ADU B, DODOO D, ADUKPO S, et al. Polymorphisms in the RNASE3 gene are associated with susceptibility to cerebral malaria in Ghanaian children [J]. PLoS One, 2011, 6(12):e29465.
- [11] BASSIOUNI W, ALI MAM, SCHULZ R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease [J]. the FEBS Journal, 2021, 288(24):7162-7182.
- [12] KOBAYASHI Y. Eosinophils and airway inflammation [J]. Arerugi, 2024, 73(5):375-379.
- [13] LESUER W E, KIENZL M, OCHKUR S I, et al. Eosinophils promote effector functions of lung group 2 innate lymphoid cells in allergic airway inflammation in mice [J]. the Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 152(2):469-485, e10.
- [14] LEDDA A G, COSTANZO G, SAMBUGARO G, et al. Eosinophil cationic protein variation in patients with asthma and CRSwNP treated with dupilumab [J]. Life (Basel, Switzerland), 2023, 13(9):1884.
- [15] GUIDI R, WEDELES C, XU Daqi, et al. Argonaute3-SF3B3 complex controls pre-mRNA splicing to restrain type 2 immunity [J]. Cell Reports, 2023, 42(12):113515.  
收稿日期: 2024-10-12  
修回日期: 2025-01-24

#### (下转第 163 页)

- Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(6): e126155.
- [15] KOURTZELIS I, LI Xiaofei, MITROULIS I, et al. DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation [J]. Nature Immunology, 2019, 20(1): 40-49.
- [16] HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. DEL-1-regulated immune plasticity and inflammatory disorders [J]. Trends in Molecular Medicine, 2019, 25(5): 444-459.
- [17] ZIOGAS A, MAEKAWA T, WIESSNER J R, et al. DHEA inhibits leukocyte recruitment through regulation of the integrin antagonist DEL-1 [J]. Journal of Immunology, 2020, 204(5): 1214-1224.
- [18] 张莹, 吴展陵, 涂平华. 不同炎症细胞表型在频繁发作的慢阻肺急性加重期患者中的临床特征差异 [J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5):713-717, 731.  
ZHANG Ying, WU Zhanling, TU Pinghua. Clinical characteristics of different inflammatory cell phenotypes in patients with frequent AECOPD [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2023, 28(5): 713-717, 731.
- [19] CIMINIERI C, WOEST M E, REYNAERT N L, et al. IL-1 $\beta$  induces a proinflammatory fibroblast microenvironment that impairs lung progenitors' function [J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2023, 68(4): 444-455.
- [20] KIM D Y, LEE S H, FU Yan, et al. Del-1, an endogenous inhibitor of TGF- $\beta$  activation, attenuates fibrosis [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 68.  
收稿日期: 2024-03-05  
修回日期: 2024-07-01