

论著·临床研究

ADRB2、FCER2、IL-13 及 IL-4 基因多态性与环境因素
对儿童哮喘易感性交互影响*杨明明, 陈又华, 周 瑜[△]
(重庆市中医院儿科, 重庆 400021)

[摘要] 目的 探讨 $\beta 2$ 肾上腺素受体(ADRB2)rs1042713、免疫球蛋白 E 高亲和力受体 2(FCER2)rs28364072、白细胞介素-13(IL-13)rs20541 及 IL-4 rs2243250 4 种基因多态性、环境因素及其交互作用对重庆地区儿童哮喘发病的影响,旨在为儿童哮喘的早期诊断及有效防治提供科学依据。方法 选取 2020 年 11 月至 2022 年 9 月就诊于该院儿科哮喘门诊的哮喘患儿 88 例作为病例组,同期于该院儿童保健科健康体检的非哮喘健康儿童 80 例作为对照组。收集 2 组研究对象的人口学资料,运用多重聚合酶链反应结合高通量测序技术检测目标基因。使用 logistic 回归分析环境因素对儿童哮喘的影响,并采用广义多因子降维法深入探究基因与环境之间的交互作用。结果 蟑螂、宠物暴露是儿童哮喘发病的明显危险因素(优势比=2.791,3.055,95%可信区间 1.353~5.757,1.453~6.423, $P=0.005,0.003$)。2 组研究对象 rs1042713、rs28364072、rs20541 基因型分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);rs2243250 基因型分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。rs2836072 与 rs20541、rs1042713 位点的交互作用对儿童哮喘的发病具有明显影响,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 重庆地区蟑螂、宠物暴露是增加儿童哮喘风险的重要因素,rs1042713、rs2836072、rs20541 基因多态性与儿童哮喘的易感性密切相关,这些基因多态性与环境因素的交互作用共同影响着儿童哮喘的发病风险。

[关键词] 哮喘; 环境因素; ADRB2 rs1042713; FCER2 rs28364072; 白细胞介素-13 rs20541; 白细胞介素-4 rs2243250; 交互作用

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.22.005

中图法分类号:R725.6;R562.2+5

文章编号:1009-5519(2024)22-3800-05

文献标识码:A

**Interaction of the ADRB2 RS1042713, FCER2 RS28364072, IL-13 RS20541, and
IL-4 RS2243250 gene polymorphism and environmental factors
on the susceptibility to childhood asthma***YANG Mingming, CHEN Youhua, ZHOU Yu[△](Department of Pediatrics, Chongqing Traditional Chinese Medicine
Hospital, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate $\beta 2$ -adrenergic receptor (ADRB2) rs1042713, immunoglobulin E high affinity receptor 2 (FCER2) rs28364072, interleukin-13 (IL-13) rs20541 and interleukin-4 (IL-4) rs2243250 gene polymorphisms, environmental factors and their interactions on the incidence of childhood asthma in Chongqing, aiming to provide scientific basis for the early diagnosis and effective prevention and treatment of childhood asthma. **Methods** A total of 88 children with asthma who visited the pediatric asthma clinic of the hospital from November 2020 to September 2022 were selected as the case group, and 80 non-asthmatic healthy children who underwent physical examination in the children's health care department of the hospital during the same period were selected as the control group. The demographic data of the two groups were collected, and the target genes were detected by multiplex polymerase chain reaction (PCR) combined with high-throughput sequencing technology. Logistic regression was used to analyze the effect of environmental factors on childhood asthma, and generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR) was

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM317)。

作者简介:杨明明(1984—),硕士研究生,副主任医师,主要从事儿童哮喘及慢性咳嗽研究。 [△] 通信作者, E-mail: 2546267611@qq.com。

used to deeply explore the interaction between genes and environment. **Results** Cockroach exposure ($OR = 2.791, 95\%CI 1.353-5.757, P=0.005$) and pet exposure ($OR = 3.055, 95\%CI 1.453-6.423, P=0.003$) were significant risk factors for asthma in children, and the differences were statistically significant. There were significant differences in the genotype distribution of rs1042713, rs28364072 and rs20541 between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the genotype distribution of rs2243250 between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the genotype distribution of rs2243250 between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cockroach and pet exposure are important factors that increase the risk of childhood asthma in Chongqing, and the rs1042713, rs2836072 and rs20541 gene polymorphisms are closely related to the susceptibility to childhood asthma. The interaction of these gene polymorphisms and environmental factors affects the risk of childhood asthma.

[Key words] Asthma; Environmental factor; ADRB2 rs1042713; FCER2 rs28364072; IL-13 rs20541; IL-4 rs2243250; Interaction

儿童哮喘是最常见的慢性呼吸道疾病之一,主要特征包括慢性气道炎症、气道高反应性、气道重塑等^[1]。近年来,我国儿童哮喘患病率呈明显上升趋势,且部分儿童哮喘呈现出难治性特征^[2-3]。在这一背景下儿童哮喘的发病机制及早期防治策略成为医学研究的热点。随着基因组学研究的不断深入,哮喘已被证实为是一种多基因遗传疾病,其发病过程涉及多个基因与环境因素的复杂交互。遗传因素在哮喘的发病机制中占据着重要地位^[4-6]。既往研究表明,上海、内蒙古地区哮喘儿童 β_2 肾上腺素受体 (ADRB2)、免疫球蛋白 E (IgE) 高亲和力受体 1 (FCER1)、白细胞介素-13 (IL-13)、IL-4 等基因之间存在显著的交互作用,为预测儿童哮喘的发病风险提供了有力的遗传学依据^[7]。然而目前重庆地区儿童哮喘患儿基因与环境的交互作用的相关研究尚且不足。本研究探讨了 ADRB2 rs1042713、FCER2 rs28364072、IL-13 rs20541、IL-4 rs2243250 4 种基因多态性、环境因素及其交互作用对重庆地区儿童哮喘发病的影响,期望能为儿童哮喘的早期诊断及个体化治疗提供新的思路和科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 采用病例-对照研究选取 2020 年 11 月至 2022 年 9 月就诊于本院儿科哮喘门诊的哮喘患儿 88 例作为病例组,同期于本院儿童保健科体检的非哮喘健康儿童 80 例作为对照组。本研究获本院伦理委员会审批 (伦理批号:2021-ky-41)。

1.1.2 纳入标准 (1)符合中华医学会呼吸病学会制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》中的诊断标准^[1]; (2) 年龄 3~14 岁; (3) 重庆地区汉族儿童; (4) 对本研究知情并同意参加,均签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1) 合并自身免疫性疾病及遗传

代谢性疾病; (2) 合并支气管狭窄、气道软化等先天性气道发育异常; (3) 合并精神异常及发育迟缓。

1.2 方法

1.2.1 基因检测 采用多重聚合酶链反应 (PCR) 高通量测序 (NGS) 技术检测目标基因。治疗前采集研究对象外周静脉血 2 mL, 抗凝、离心、分离后提取基因组 DNA, 置 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存。经 PCR、扩增、纯化、引物延伸、纯化、点样等步骤最后通过基因测序仪对 ADRB2 rs1042713、FCER2 rs28364072、IL-13 rs20541、IL-4 rs2243250 4 个哮喘易感基因位点的单核苷酸多态性进行基因分型。ADRB2 rs1042713 位上游引物: $5\text{'-TC-CCTACACGACGCTCTCCGATCTATGGGGCAACCCGGGAA-3'}$, 下游引物: $5\text{'-AGTTCAGCGTGTGCTCTTCCGATCTACATGACGATGCCCATGCC-3'}$ 。FCER2 rs28364072 位上游引物: $5\text{'-TCCCTACACGACGCTCTCCGATCTAGAGGTTGGGTAGAGTGGGG-3'}$, 下游引物: $5\text{'-AGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTGCCTGTGACGACATGGAA G-3'}$ 。IL-13 rs20541 位上游引物: $5\text{'-AGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTITCTACTCATGTGCTGACCTCT-3'}$, 下游引物: $5\text{'-TCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTTGCAACTTCAATAGTCAGGT-3'}$ 。IL-4 rs2243250 位上游引物: $5\text{'-AGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTAGGCCTCACCTGATACGA-3'}$, 下游引物: $5\text{'-TCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTAGGTGGCATCTTGAAAC TG-3'}$ 。PCR 反应体系为 $20\text{ }\mu\text{L}$, 内含 Ready Reaction Premix $1\text{ }\mu\text{L}$, BigDye sequencing Buffer $3.5\text{ }\mu\text{L}$, 引物终浓度为 $0.1\text{ }\mu\text{mol/L}$, PCR 产物 20 ng , 超纯水定容至 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。反应条件: $96\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 1 min , $96\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 s , $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 s , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 4 min , 循环 25 次。PCR 产物经纯化后采用基因测序仪测序。

1.2.2 资料收集 收集 2 组研究对象的人口学资

料,包括年龄、性别、身高、体重、身体质量指数(BMI)等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 logistic 回归模型进行影响因素分析,并将单因素分析结果中有统计学意义的危险因素纳入多因素模型。计算优势比(OR)及 95% 可信区间(95% CI)。检验水准: $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用广义多因子降维法(GMDR)分析各种变量间的组合并判读较好的模型。

2 结果

2.1 2 组研究对象人口学特征比较 病例组患儿中男 42 例,女 46 例;平均年龄(5.08±2.32)岁;平均 BMI(20.72±1.71)kg/m²。对照组健康儿童中男 46 例,女 34 例;平均年龄(5.70±1.83)岁;平均 BMI(20.28±1.74)kg/m²。2 组研究对象性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 2 组单因素分析 2 组研究对象烟雾、蟑螂、宠物暴露,以及近期装修、空气净化器、每周更换床上用品背景,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 多因素 logistic 回归模型分析 蟑螂、宠物暴露是引起哮喘的危险因素(OR=2.791、3.055,95% CI 1.353~5.757、1.453~6.423, $P=0.005, 0.003$);空气净化器($\chi^2=0.401, 95\% CI 0.196 \sim 0.819, P=0.012$);每周更换床上用品为哮喘的保护因素,差异均有统计学意义(OR=0.292, 95% CI 0.141~0.605, $P=0.001$)。见表 2。

2.4 2 组研究对象 4 种基因频率比较 2 组研究对象 rs1042713、rs28364072、rs20541 基因型分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);rs2243250 基因型分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 GMDR 分析基因与环境暴露的交互作用 rs2836072 与 rs20541、rs1042713 位点的交互作用对儿童哮喘的发病具有明显影响,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 2 组单因素分析[n(%)]

指标	病例组(n=88)	对照组(n=80)	χ^2	P
烟雾暴露				
无	40(45.5)	27(33.8)	7.33	0.007
有	48(54.5)	53(66.3)		
蟑螂暴露				
无	31(35.2)	52(65.0)	14.86	<0.001
有	57(64.8)	28(35.0)		
宠物暴露				
无	41(46.6)	60(75.0)	14.106	<0.001
有	47(53.4)	20(25.0)		
近期装修				
无	44(50.0)	59(73.8)	10.390	0.006
有	44(50.0)	21(26.3)		
空气净化器				
无	60(68.2)	32(40.0)	13.434	<0.001
有	28(31.8)	48(60.0)		
每周更换床上用品				
无	61(69.3)	31(38.8)	15.806	<0.001
有	27(30.7)	49(61.3)		

表 2 多因素 logistic 回归模型分析

危险因素	偏回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95% CI
烟雾暴露	0.387	0.368	1.105	0.293	1.472	0.716~3.028
蟑螂暴露	1.026	0.369	7.714	0.005	2.791	1.353~5.757
宠物暴露	1.117	0.379	8.681	0.003	3.055	1.453~6.423
近期装修	0.054	0.182	0.090	0.765	1.056	0.739~1.509
空气净化器	-0.914	0.364	6.296	0.012	0.401	0.196~0.819
每周更换床上用品	-0.123	0.372	10.953	0.001	0.292	0.141~0.605

表 3 2 组研究对象 4 种基因型及等位基因分布比较[n(%)]

位点	基因型	病例组(n=88)	对照组(n=80)	χ^2	P
ADRB2 rs1042713	AA	36(40.9)	14(17.5)	31.430	<0.001
	AG	40(45.5)	23(28.8)		
	GG	12(13.6)	43(53.8)		
FCER2 rs28364072	AA	12(13.6)	6(7.5)	58.179	<0.001
	AG	62(70.5)	15(18.8)		

续表 3 2 组研究对象 4 种基因型及等位基因分布比较[n(%)]

位点	基因型	病例组(n=88)	对照组(n=80)	χ^2	P
IL-13 rs20541	GG	14(15.9)	59(73.8)	6.952	0.031
	AA	6(6.8)	18(20.5)		
	AG	52(59.1)	44(50.0)		
IL-4 rs2243250	GG	30(34.1)	26(29.5)	4.550	0.103
	CC	10(11.4)	19(23.8)		
	TC	42(47.7)	34(42.5)		
	TT	36(40.9)	27(33.8)		

表 4 GMDR 分析基因与环境暴露的交互作用

模型	训练样本准确性	检验样本准确性	交叉验证一致性	P
rs28364072	0.789 2	0.789 2	10/10	0.016 9
rs28364072 与 rs20541	0.815 5	0.797 2	9/10	0.014 9
rs1042713 与 rs28364072	0.867 2	0.773 3	6/10	0.025 1

3 讨 论

儿童哮喘作为一种常见的儿童慢性呼吸系统疾病,其发病机制的复杂性已被临床广泛研究。深入研究结果显示,遗传基因多态性、环境因素,以及其之间的交互作用导致的辅助性 T 淋巴细胞 Th1/Th2 免疫失调是哮喘发病的核心机制。借助全基因组关联研究的力量至今已揭示了近 100 个与哮喘发病密切相关的候选基因^[8]。特别值得一提的是鲍一笑等^[7]进行的对中国哮喘儿童的大规模研究识别出 ADRB2、FCER1B、IL-13、IL-4 作为预测儿童哮喘的最佳模型,为哮喘的早期预防和控制提供了新的视角。

对携带哮喘易感基因的儿童优化居住环境、减少高危环境暴露,以及实施早期干预措施有望实现对哮喘的早期控制,从而避免或减轻肺功能损害。近年来,越来越多的研究表明,生命早期环境因素的暴露与儿童哮喘存在密切的联系^[9-12]。本研究通过单因素和多因素 logistic 回归模型分析发现,蟑螂、宠物暴露是哮喘发病的风险因素,而空气净化器的使用和每周更换床上用品则为哮喘的保护因素。进一步强调了对有哮喘基因的儿童环境卫生的管理,尤其是减少蟑螂暴露、避免饲养宠物是降低哮喘发病风险的重要措施。同时,对有条件的家庭每周更换床上用品和安装空气净化器可作为减少哮喘发生及发作的有效保护策略。

儿童哮喘的发病是遗传因素与环境因素共同作用的结果,以 ADRB2 基因为例,这是一个由 1 239 个核苷酸组成的无内含子区,位于 5q31~q32 的哮喘易感片段内,在哮喘模型中的黏液化生和气道高反应性过程中发挥着重要作用。有研究发现,rs1042713、

rs1042174 是该基因最常见的单核苷酸多态性位点^[13-14]。鲍一笑等^[7]研究进一步证实,ADRB2 rs1042713 是汉族儿童哮喘的危险基因。本研究结果也显示,病例组患儿 ADRB2 rs1042713 的 AG 基因型分布频率明显高于对照组。此外 FCER1B 基因主要参与 IgE 介导的 I 型超敏反应,促进肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放炎症介质和细胞因子^[15];但关于其是否为儿童哮喘的风险因素目前尚存在争议。张炫炜等^[16]研究表明,哮喘患儿 FCER1B rs569108 基因的 A/G 突变率明显高于正常儿童组,且发现 AA 型患儿对吸入糖皮质激素表现出更佳的治疗反应。然而 BAI 等^[17]对贵州地区哮喘儿童的研究则表明,FCER1B 可能并非儿童哮喘的风险基因。本研究进一步发现,携带 FCER2rs28364072 的 AG 基因型儿童更易发展为哮喘,与张炫炜等^[16]研究结论一致。

在哮喘的发病机制中 IL-13、IL-14 两种细胞因子起着重要作用。IL-13 能促进 B 淋巴细胞的活化并调节 IgE 的合成,而 IL-14 能诱导 B 淋巴细胞合成 IgE。这两种细胞因子均可显著影响血清 IgE 水平,从而增加哮喘的发病风险。在不同种族的人群中 IL-13 rs20541 基因多态性已被证实与儿童哮喘的发病密切相关^[18]。在埃及哮喘患儿中 IL-13 rs20541 基因的 AA 基因型分布频率高于 AG、GG 型^[19]。在我国,曲相珍等^[20]发现,IL-13 rs20541 位点的基因型分布与蒙古族哮喘儿童的病情严重程度明显相关,提示该基因型可能作为蒙古族儿童哮喘的一个风险基因。本研究结果显示,病例组患儿 IL-13rs20541 AG 型的分布频率明显高于对照组,与埃及学者的研究结果有所不同。这种差异可能源于不同地域和种族人群的遗

传易感性的差异。值得注意的是与以往的研究结果不同,本研究在重庆地区的哮喘儿童中发现,2 组患儿 IL-4 rs2243250 基因多态性并未表现出明显的差异。提示 IL-4 rs2243250 可能并非重庆地区哮喘儿童的易感基因。但这一结论仍需通过更大样本量的研究进行验证。

为深入探究基因间及基因与环境之间的交互作用对儿童哮喘的影响,本研究采用 GMDR 方法分析了 rs28364072、rs20541、rs1042713 基因多态性,以及蟑螂、宠物暴露等环境因素的相互作用,结果显示,rs28364072 与 rs20541、rs1042713 存在显著的交互作用,进一步支持了儿童哮喘的发生是多基因相互交织、共同作用的结果。在基因与环境交互作用方面,本研究尚未发现上述 4 种基因多态性与蟑螂、宠物暴露存在明显的交互效应。可能受本研究样本量的限制,因此,未来需进一步扩大样本量进行更深入的探讨。

综上所述,rs28364072、rs20541、rs1042713 等基因多态性是重庆地区汉族儿童哮喘的易感基因,其交互作用在儿童哮喘的发生中起到了关键作用。同时,蟑螂、宠物暴露被识别为重庆地区哮喘儿童的高危环境因素,相反每周更换床上用品和安装空气净化器则被认为是哮喘儿童的保护因素。针对具有哮喘易感基因的患儿建议加强环境控制,以降低哮喘的发病风险。然而由于本研究的样本量有限,所得结论具有一定的局限性。因此,未来研究应致力于扩大样本量以更全面地揭示遗传、环境因素及其相互作用对儿童哮喘的影响机制。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 尹小梅,袁珂,王健,等. 难治性哮喘患儿个体化治疗的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(17):2540-2543.
- [3] 余文博,杨磊. 学龄前期儿童哮喘的诊断与治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报,2023,40(11):1091-1096.
- [4] SMOLNIKOVA M V, KASPAROV E W, MALINCHIK M A, et al. Genetic markers of children asthma: predisposition to disease course variants[J]. Vavilovskii Zhurnal Genet Selektstii, 2023, 27(4): 393-400.
- [5] VYAS N, TSOTETSIU C, ASTHA A, et al. The genetic basis of asthma: implications for clinical management and personalized treatment [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 643847.
- [6] LIANG J, SUN M, LI X, et al. Gene polymorphisms and asthma susceptibility in Chinese children: a case-control study [J]. BMC medical genetic, 2020, 21(1): 1-8.
- [7] 鲍一笑,白沙沙. 儿童支气管哮喘易感基因相关研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(4): 241-244.
- [8] 刘勇,陆婉秋. 198 例儿童哮喘 4 种基因多态性分布特征及个体化治疗效果分析[J]. 新医学, 2022, 53(9): 678-682.
- [9] 邓云天,熊文魁,朱芮,等. 生命早期环境因素暴露与儿童哮喘关系的病例对照研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(1): 44-51.
- [10] SHARMA R, HUMPHREY J L, FRUEH L, et al. Neighborhood violence and socioeconomic deprivation influence associations between acute air pollution and temperature on childhood asthma in New York city [J]. Environ Res, 2023, 231(Pt 3): 116235.
- [11] 曾晓铎,黄纯,梁明,等. 支气管哮喘患儿过敏情况及其与年龄、外周血嗜酸性粒细胞计数的关系[J]. 广西医学, 2023, 45(16): 1939-1943.
- [12] 洪建国. 我国儿童哮喘诊治现状和思考[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(5): 725-728.
- [13] LI N, CHEN J, XIE S, et al. Oral antibiotics relieve allergic asthma in post-weaning mice via reducing iNKT cells and function of ADRB2 [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1024235.
- [14] STOLK R F, BRUSE N, TER HORST R, et al. The impact of ADRB2 polymorphisms on immune responses and norepinephrine-induced immunosuppression [J]. J Leukoc Biol, 2023, 113(1): 84-92.
- [15] ZHENG Z, LI J, LIU Y, et al. Polymorphisms in the FCER2 gene have associations with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Thorac Dis, 2023, 15(2): 589-599.
- [16] 张炫炜,邴凡,姚建军. IL-13、IL-4 及 FCER1B 基因多态性对吸入糖皮质激素治疗儿童哮喘疗效的影响[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(12): 906-911.
- [17] BAI S, LU J, HUA L, et al. Prediction of asthma using a four-locus gene (下转第 3809 页)

- [13] 陈怡. 甲状腺激素与非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(1): 145-148.
- [14] 徐声润. 成人亚临床甲状腺功能减退症与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.
- [15] 梁惠卿, 庄琳伊, 郑燕茹, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者甲状腺功能与中医证型、肝组织纤维化程度的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(8): 943-947.
- [16] 魏军平, 徐明君, 李会敏. 重视甲状腺相关肝脏疾病的临床诊治[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(7): 1-6.
- [17] 田甜, 胡文炜, 李雪, 等. 甲状腺激素水平与非酒精性脂肪性肝病发生的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2357-2363.
- [18] 刘奕婷, 王巍. 正常甲状腺功能人群甲状腺激素水平与非酒精性脂肪肝的关系研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(25): 3088-3093.
- [19] 陈芳, 涂相林. 肝脏疾病与甲状腺功能状态[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(28): 2503-2509.
- [20] FAN H, LIU Z, ZHANG X, et al. Thyroid stimulating hormone levels are associated with genetically predicted nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9): 2522-2529.
- [21] CHEN P, HOU X, WEI L, et al. Free triiodothyronine is associated with the occurrence and remission of nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid women[J]. Eur J Clin Invest, 2019, 49(4): e13070.
- [22] 邵翠萍, 徐有青. 甲状腺激素与非酒精性脂肪性肝病的相关性分析[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1209-1212.
- [23] 李乔岳, 王莉, 明洁, 等. 西安地区人群甲状腺功能状态与非酒精性脂肪性肝病的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(4): 273-277.
- [24] 张杨. 肝功与血脂血清学指标水平检验在脂肪肝诊断中的应用[J]. 医学信息, 2020, 33(1): 169-170.
- [25] 杨春香. 肝功指标、血脂血清学指标水平检验在脂肪肝诊断中的临床价值[J]. 系统医学, 2022, 7(13): 27-31.
- [26] 邵幼林, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪的来源与去路[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(5): 316-320.
- [27] 朱瑞华. 广州市某社区老年居民血脂与非酒精性脂肪肝关系的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [28] 阚云龙, 李咏梅, 唐敏华, 等. 社区人群血脂水平与非酒精性脂肪肝病发病风险的队列研究[J]. 中国预防医学杂志, 2024, 25(5): 519-525.
- [29] 陈传懂, 谭素玲. 甲状腺功能亢进患者治疗前后血脂、甲状腺激素水平变化[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(3): 170-171.
- [30] XING Y, CHEN J, LIU J, et al. The impact of subclinical hypothyroidism on patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis[J]. Horm Metab Res, 2021, 53(6): 382-390.
- [31] 陈露, 刘珍容. 单纯性肥胖患者血脂、血糖及甲状腺激素水平相关性分析[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2023, 24(3): 342-345.

(收稿日期: 2024-03-22 修回日期: 2024-08-03)

(上接第 3804 页)

- model including IL-13, IL-4, FCER1B, and ADRB2 in children of Kazak nationality[J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 162.
- [18] OMRANINAVA M, ESLAMI M M, ASLANI S, et al. Interleukin 13 gene polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-regression and meta-analysis[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2022, 54(4): 150-167.
- [19] HAFEZ R A, HASSAN M E, HAGGAG M G, et al. Association of interleukin 13 rs20541 gene polymorphism and serum periostin with asthma and allergic conjunctivitis among Egyptian patients[J]. J Asthma Allergy, 2022, 15: 971-982.
- [20] 曲相珍, 王艳军, 杨香红. 儿童哮喘 IL-13、IL-14、ADRB2 及 FcER1B 基因多态性分析[J]. 当代临床医刊, 2023, 36(6): 611-613.

(收稿日期: 2024-02-08 修回日期: 2024-08-13)