

DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202121317

· 论 著 ·

CysLTR1 基因多态性与孟鲁司特治疗变应性鼻炎 患儿反应性的关系

范嘉佳, 刘海兵, 龙苹苹, 袁洛花, 白莉, 樊军

(四川省妇幼保健院 四川省妇女儿童医院 耳鼻咽喉科, 四川 成都 610000)

摘 要: **目的** 探讨半胱氨酰白三烯受体 1 (*CysLTR1*) 基因多态性与孟鲁司特治疗变应性鼻炎患儿反应性的关系。**方法** 前瞻性选取 2018 年 1 月—2021 年 4 月就诊的变应性鼻炎患儿 310 例,男 173 例,女 137 例。均接受孟鲁司特治疗 1 个月。收集患儿基线资料、临床资料、实验室资料、肺功能指标等,以聚合酶链式反应 (PCR) 技术检测两组 *CysLTR1* (927T/C、434 T/C) 基因多态性,采用 Logistic 回归分析评价 *CysLTR1* 多态性与孟鲁司特治疗变应性鼻炎患儿反应性之间的关系。**结果** 治疗后,根据治疗反应性分为反应性良好组和反应性不良组。反应性不良组 45 例 (14. 52%), 反应性良好组 265 例 (85. 48%)。两组患儿年龄、性别、家族史等一般资料对比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患儿体重指数、合并哮喘比例、血清 25 羟维生素 D3 [25 (OH) D3]、*CysLTR1* 434 T/C 多态性对比差异具有统计学意义 ($P<0.05$); Logistic 回归分析显示体重指数 ($OR=1.520, 95\% CI=1.045\sim2.211$)、合并哮喘 ($OR=97.737, 95\% CI=10.656\sim896.442$)、*CysLTR1* 434 T/C 多态性中与 TT 型比较, CT 型 ($OR=62.486, 95\% CI=6.440\sim606.304$)、CC 型 ($OR=159.229, 95\% CI=15.457\sim1640.252$) 是孟鲁司特治疗反应性的危险因素; 血清 25 (OH) D3 ($OR=0.673, 95\% CI=0.568\sim0.797$) 是孟鲁司特治疗反应性的保护因素 (P 均 <0.05)。**结论** *CysLTR1* 基因多态性与孟鲁司特治疗变应性鼻炎患儿的反应性相关。

关 键 词: 变应性鼻炎; 半胱氨酰白三烯受体 1; 孟鲁司特; 基因多态性; 治疗反应性

中图分类号: R765. 21

Correlation between *CysLTR1* gene polymorphism and montelukast response in children with allergic rhinitis

FAN Jiajia, LIU Haibing, LONG Pingping, YUAN Luohua, BAI Li, FAN Jun
(Department of Otolaryngology, Sichuan Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610000, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between cysteiy leukotriene receptor 1 (recombinant cysteinyl leukotriene receptor 1, *CysLTR1*) gene polymorphism and montelukast treatment responsiveness in children with allergic rhinitis (AR). **Methods** A total of 310 children with AR treated in our hospital from Jan 2018 to Apr 2021 we prospectively selected. All children received montelukast treatment. According to the treatment response, they were divided into good response group and poor response group. Their baseline data, general clinical data, laboratory data, lung function indicators were collected. Polymerase chain reaction (PCR) was adopted to detect *CysLTR1* (927T/C、434T/C) gene polymorphism, and Logistic regression analysis to evaluate the relationship between *CysLTR1* polymorphism and the montelukast treatment response in AR. **Results** After treatment, 265 cases (85. 48%) had good response and 45 (14. 52%) had poor response. The differences in general data such as age, gender, family history between the two groups were statistically insignificant (all $P>0.05$). The differences in body mass index, proportion of combined asthma, serum 25 - hydroxyvitamin D3 [25 - hydroxyvitamin D3, 25 (OH) D3], and *CysLTR1* 434 T/C polymorphism between the two groups were statistically significant (all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the body mass index ($OR=1.520, 95\% CI=1.045\sim2.211$), combined asthma ($OR=97.737, 95\% CI=10.656\sim896.442$), *CysLTR1* 434 T/C polymorphism [CT type ($OR=62.486, 95\% CI=6.440\sim606.304$), CC type ($OR=159.229, 95\% CI=15.457\sim$

第一作者简介: 范嘉佳, 女, 主治医师。
通信作者: 刘海兵, Email: liu5o113@126. com

1 640.252)] were risk factors for montelukast treatment response, and serum 25(OH)D3($OR=0.673$, 95% $CI=0.568\sim0.797$) was a protective factor for montelukast treatment response (all $P<0.05$). **Conclusion** CysLTR1 gene polymorphism is associated with montelukast treatment responsiveness in children with AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Cysteinyl leukotriene receptor 1; Montelukast; Genetic polymorphism; Treatment responsiveness

变应性鼻炎是影响儿童身体健康最常见的慢性疾病之一,全球范围报道的变应性鼻炎发病率约为23%,且呈逐年上升趋势^[1-2],我国多个中心城市统计自报患病率为8.7%~24.1%,在儿童中更高^[3]。鼻炎可出现顽固性鼻塞,导致患儿睡眠障碍和长期慢性缺氧,对儿童全身各系统器官的发育造成不同程度的影响,尤其是中枢神经系统,严重者甚至出现智力下降、反应迟钝^[4]。

在参与变应性鼻炎病理生理的炎症介质中,半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)在炎症细胞的积累中具有重要作用^[5],可通过花生四烯酸代谢的5-脂氧合酶途径产生。先前的报道揭示细胞CysLTs的效应通过细胞表面CysLTR的CysLTR1和CysLTR2起作用。孟鲁司特作为CysLTR1拮抗剂,是治疗变应性鼻炎的常用药物。然而,孟鲁司特治疗反应性在不同的变应性鼻炎患者中表现出不同的差异,这一差异与个体的基因多态性密不可分。已有研究证实^[6]白三烯合成途径基因编码蛋白的单核苷酸多态性与临床对CysLTR1拮抗剂反应的变化有关;Furuhata等^[7]发现日本哮喘合并鼻炎患者对孟鲁司特临床反应的差异性是由白三烯途径的候选基因的遗传变异所造成的;Tojima等^[8]的研究显示,变应性鼻炎患者CysLTR1基因启动子其间接变应表达可能与变应性鼻炎人群中对感染的易感性有关。鉴于上述研究,笔者团队对CysLTR1基因多态性与变应性鼻炎患儿孟鲁司特治疗反应性的相关性展开研究,旨在为变应性鼻炎患儿的治疗提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:①符合变应性鼻炎的诊断标准^[9],以鼻痒、鼻塞、打喷嚏等为主要临床表现;②年龄6~12岁;③皮肤点刺试验有明确变应原。排除标准:①入组前接受过激素类或抗组胺类药物;②免疫缺陷疾病者;③合并恶性肿瘤者;④合并急慢性鼻窦炎。前瞻性选取2018年1月—2021年4月我院收

治的310例变应性鼻炎患儿为研究对象,经医院伦理委员会批准,患儿家属均签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集患儿一般资料(年龄、性别构成、体重指数、哮喘史、被动吸烟、家族史、变应性鼻炎严重程度、皮肤点刺试验、变应原),其中变应性鼻炎严重程度参照《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)》^[10]判断,轻型:症状轻微对生活质量无明显影响;重型:症状明显且明显影响生活质量;皮肤变应原点刺试验:参照《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》^[11]中操作步骤和判断标准进行。测试包括:尘螨(屋尘螨、粉尘螨)、花粉类、动物毛屑(猫毛、狗毛等)、食物等。

1.2.2 实验室资料 抽取空腹静脉血2 mL,采用AU5800型全自动生化仪(美国贝克曼库尔特公司)酶联免疫法检测免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、血清25(OH)D3、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)及 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)水平。抽取4 mL空腹静脉血与肝素钠抗凝负压真空管中,取300 μ L全血做流式细胞分析。采用CytoFLEX流式细胞检测仪检测调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)以CD4+Foxp3表示。

1.2.3 肺功能 采用肺功能仪检测平静状态下达峰时间比(time to peak expiratory flow/time to expiratory, TPTEF/TE)、采用NIOX VERO型呼出气一氧化氮分析仪测量呼出气一氧化氮(exhaled nitric oxide, FeNO)、用力呼气量占用力肺活量比值(forced expiratory volume/forced vital capacity%, FEV1/FVC%)、呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF%)预计值。

1.2.4 CysLTR1 基因多态性 ①抽取研究对象空腹外周静脉血3 mL于乙二胺四乙酸的血液收集管中,采用德国QIAGEN公司生产的人外周血DNA提取试剂盒,提取细胞基因组DNA,置于-20℃环境下保存。采用由上海生工生物工程技术有限公司合成的聚合酶链式反应引物;②聚合酶链式反应反应体系:25 μ L、模板DNA 0.5、5 μ L缓冲剂,0.5 μ L脱氧核苷三磷酸,上、下游引物均0.5 μ L、

17.25 μLH₂O、0.25 μLTaq 聚合酶,混匀并做离心处理。③反应条件:预变性 10 min(94 ℃)、变性 30 s(96 ℃)、退火 30 s(60 ℃)、延伸 30 s(72 ℃),35 次循环后 72 ℃再延伸 3 min,用 2% 琼脂糖凝胶电泳 40 min 放置扩增产物,限制性内切酶 Ban II 1 μL,电泳、EB 染色后在 7 500 荧光实时定量聚合酶链式反应下判断基因型。聚合酶链式反应产物用 3% 的琼脂糖电泳测定扩增结果进行 DNA 测序和基因型鉴定。

1.2.5 治疗方案 均予以环境控制、健康教育,根据疾病的严重程度,常规接受鼻腔和漱口水、抗组胺药或糖皮质激素治疗。同时睡前口服 5 mg 孟鲁司特钠咀嚼片(杭州默沙东制药分装 J20130054),持续治疗 1 个月。

1.3 疗效评价

治疗 1 个月后随访,鼻痒、鼻塞、流涕等症状完全缓解,偶尔轻度发作可自行缓解为临床控制;上述症状明显缓解,发作次数显著减少(与同期相比减少 1/2)为有效;症状无明显改善甚至加重为无效^[12],将临床控制和有效判定为治疗反应性良好,无效判定为治疗反应性不良。总有效率=(临床控制+显效+好转)/总病例数×100%。临床控制和有效为反应性良好患儿,治疗无效为反应性不良患儿。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验比较组间差异,等级资料采用 Wilcoxon 符号秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;进行多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 孟鲁司特治疗变应性鼻炎疗效

治疗 1 个月后,临床控制 105 例,有效 160 例,无效 45 例,其中反应性良好 265 例(85.48%);反应性不良 45 例(14.52%)。

2.2 两组一般资料对比

反应性良好组与反应性不良组患儿体重指数、合并哮喘比例对比差异具有统计学意义($P < 0.05$),年龄、性别、家族史、被动吸烟、变应性鼻炎严重程度、变应原、皮肤点刺试验、生活地区对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 1。

2.3 两组实验室指标

两组患儿 IgE、IL-4、ECP、IFN- γ 、Treg、TPTEF/TE、FEV1/FVC%、PEF% 预计值、FeNO 对比差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 25(OH)D3 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 1 两组一般资料对比 [例(%)]

项目	反应性不良组($n=45$)	反应性良好组($n=265$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	8.11 $\pm$ 1.63	8.33 $\pm$ 1.71	0.831 ^a	0.409
性别(男/女,例)	21/24	152/113	1.783 ^b	0.182
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	20.26 $\pm$ 1.36	19.64 $\pm$ 1.11	2.899 ^a	0.005
合并哮喘	20(44.44)	52(19.62)	13.292 ^b	0.000
家族史	15(33.33)	65(24.53)	1.558 ^b	0.212
被动吸烟	12(26.67)	49(18.49)	1.627 ^b	0.202
变应性鼻炎严重程度			2.299 ^b	0.129
轻型	22(48.89)	98(36.98)		
重型	23(51.11)	167(63.02)		
变应原				
食物	10(22.22)	40(15.09)	1.445 ^b	0.229
尘螨	20(44.44)	90(33.96)	1.846 ^b	0.174
花粉类、动物皮毛类	35(77.78)	180(67.92)	1.757 ^b	0.185
皮肤点刺试验			1.497 ^c	0.134
2+	16(35.56)	125(47.17)		
3+	15(33.33)	78(29.43)		
4+	14(31.11)	62(23.40)		
生活地区			0.926 ^b	0.629
城市	21(46.67)	136(51.32)		
市郊	15(33.33)	70(26.42)		
乡镇	9(20.00)	59(22.26)		

注:^a 独立样本 t 检验;^b χ^2 检验;^c Wilcoxon 两样本秩和检验。

2.4 CysLTR1 基因多态性对比

两组 CysLTR1 434 T/C 多态性对比差异具有统计学意义($P<0.05$),CysLTR1 927T/C 多态性对比差异无统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表 3。

2.5 变应性鼻炎患儿孟鲁司特治疗反应性的 Logistic 回归分析

以孟鲁司特治疗反应性为因变量(1 = 不良,0 = 良好),Logistic 回归分析显示体重指数($OR =$

1.520,95% $CI = 1.045 \sim 2.211$)、合并哮喘($OR = 97.737$,95% $CI = 10.656 \sim 896.442$)、CysLTR1 434 T/C 多态性中与 TT 型比较,CT 型($OR = 62.486$,95% $CI = 6.440 \sim 606.304$)、CC 型($OR = 159.229$,95% $CI = 15.457 \sim 1\,640.252$)为孟鲁司特治疗反应性的危险因素;血清 25(OH)D3($OR = 0.673$,95% $CI = 0.568 \sim 0.797$)为孟鲁司特治疗反应性的保护因素(P 均 <0.05)。具体数据见表 4、5。

表 2 两组患儿实验室指标及肺功能检查比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	反应性不良组($n=45$)	反应性良好组($n=265$)	t	P
实验室资料				
IgE (IU/mL)	121.26 $\pm$ 20.23	119.26 $\pm$ 21.66	0.607 ^a	0.546
IL-4 (pg/mL)	19.23 $\pm$ 2.85	18.49 $\pm$ 3.01	1.597 ^a	0.115
ECP (μ g/L)	18.76 $\pm$ 2.96	17.99 $\pm$ 2.85	1.622 ^a	0.110
IFN- γ (pg/mL)	19.25 $\pm$ 3.25	20.07 $\pm$ 2.96	1.585 ^a	0.119
血清 25(OH)D3 (ng/mL)	26.57 $\pm$ 2.63	29.77 $\pm$ 2.84	7.457 ^a	0.000
Treg(%)	2.12 $\pm$ 0.36	2.15 $\pm$ 0.40	0.508	0.613
肺功能				
TPTEF/TE (%)	28.15 $\pm$ 1.52	28.41 $\pm$ 1.67	1.045 ^a	0.300
FeNO(ppb)	28.52 $\pm$ 3.24	27.88 $\pm$ 3.19	1.228 ^a	0.224
FEV1/FVC (%)	84.26 $\pm$ 10.24	85.71 $\pm$ 10.31	0.877 ^a	0.384
PEF% 预计值 (%)	83.11 $\pm$ 10.37	84.01 $\pm$ 9.59	0.544 ^a	0.589

表 3 两组患儿 CysLTR1 基因多态性对比 [例(%)]

项目	反应性不良组($n=45$)	反应性良好组($n=265$)	χ^2	P
CysLTR1 927T/C 多态性(rs320995)				
基因分型			4.638	0.098
TT(0)	9(20.00)	90(33.96)		
CT(1)	16(35.56)	62(23.40)		
CC(2)	20(44.44)	113(42.64)		
CysLTR1 基因 434 T/C 多态性(rs321029)				
基因分型			11.685	0.003
TT(0)	10(22.22)	120(45.28)		
CT(1)	14(31.11)	80(30.19)		
CC(2)	21(46.67)	65(24.53)		

表 4 变应性鼻炎患儿孟鲁司特治疗反应性相关因素 Logistic 分析的赋值表

相关因素	变量	赋值
体重指数	X1	连续变量,实测值
合并哮喘	X2	是=1,否=0
血清 25(OH)D3	X3	连续变量,实测值
NOS3 T786C 多态性	X4	设置哑变量,以 TT=0 为参照,CT=1,CC=2
孟鲁司特治疗反应性	Y	反应不良=1,反应良好=0

3 讨论

变应性鼻炎在儿童时期起病,随年龄增长,其患病率逐渐增高^[13]。国际儿童哮喘与变态反应研

究^[14]系统评价了 233 个中心、98 个国家中近 12 万名儿童的变应性疾病流行病学,发现 6~7 岁年龄组、13~14 岁组儿童变应性鼻炎总患病率分别为 8.5%、14.6%。由此可见变应性鼻炎在儿童中发病不容忽视。口服孟鲁司特是变应性鼻炎的一线治疗药物,但其在不同变应性鼻炎患儿中存在明显的疗效异质性,这一点与遗传因素在变应性鼻炎发病中发挥作用有关^[15]。单核苷酸多态性是基因组内某一核苷酸位置上存在两种或以上不同的碱基,近年来,由单核苷酸多态性研究委员会与美国国立人类基因组研究发现^[16],单核苷酸变异能够为研究多基因复杂疾病及个体间患病风险与药物反应的不同提

表 5 变应性鼻炎患儿孟鲁司特治疗反应性的 Logistic 回归分析

自变量	β	标准误	Wald	P	OR	95% CI	
						下限	上限
体重指数	0.419	0.191	4.806	0.028	1.520	1.045	2.211
合并哮喘	4.582	1.131	16.423	0.000	97.737	10.656	896.442
血清 25(OH)D3	-0.396	0.086	21.053	0.000	0.673	0.568	0.797
<i>CysLTR1</i> 434 T/C 多态性(rs321029)							
TT	-	-	18.740	0.000	-	-	-
CT	4.135	1.159	12.719	0.000	62.486	6.440	606.304
CC	5.070	1.19	18.156	0.000	159.229	15.457	1640.252
常量	-3.390	4.615	0.540	0.463	-	-	-

供新方法。目前已有研究证实白三烯合成酶基因(LTC4S、ALOX5)等基因多态性均可能影响其疗效^[17],而 CysLTs 作为变应性鼻炎发病过程中最重要的炎症介质之一,其主要受体 *CysLTR1* 基因多态性与变应性鼻炎患儿孟鲁司特治疗反应性的相关性也逐步受到关注。

体重指数与变应性鼻炎疗效之间的联系也已被证明,大多数前瞻性研究表明,肥胖先于变应性鼻炎发展,基于台湾儿童健康研究^[18]对 6~11 岁儿童生长轨迹及 12 岁时变应性鼻炎纵向研究数据,肥胖可能会机械性限制膈肌及肺扩张,导致肺功能受损,这些关联的潜在机制可能包括肺的异常生长和发育,或免疫或肥胖相关的全身炎症反应,进而影响治疗效果。Tajima 等^[19]研究报道称,在肥胖个体中,受试者孟鲁司特治疗反应性明显降低,这与本研究相符。另外,变应性鼻炎是免疫失调的结果,受多种遗传和环境的影响,和哮喘不再被视为独立的失调,目前的理论认为这两者是炎症的延续^[20],涉及单一的共同途径,部分学者将其称之为“一个气道,一种疾病”,本研究也证实合并哮喘($OR = 97.737$, $95\% CI = 10.656 \sim 896.442$)为孟鲁司特治疗反应性的危险因素。

血清 25(OH)D3 的代谢产物可对 Th2 细胞介导的气道变应性炎症反应进行抑制,动物实验显示^[21],变应性鼻炎小鼠维生素 D 水平与 IL-4 呈显著负相关;较低的维生素 D 水平与较高的 AR 患病率相关($OR = 0.75$, $95\% CI = 0.58 \sim 0.98$)^[22];Joudi 等^[23]的研究证实,维生素 D 的血清水平可评估成年变应性鼻炎患者皮下变应原免疫疗法的临床疗效。本研究显示,血清 25(OH)D3($OR = 0.673$, $95\% CI = 0.568 \sim 0.797$)为孟鲁司特治疗反应性的保护因素,其可能与血清 25(OH)D3 能促进外周血单核细胞受体激活,进而使免疫抑制作用增强,从而减轻气道炎症、增强激素免疫抑制作用有关。进一步说明

对变应性鼻炎患儿补充维生素 D 的重要性。

既往研究显示^[24],*CysLTR1* 启动子区的 634C>T 单核苷酸多态性可能是阿司匹林不耐受哮喘合并鼻炎患者 CysLTR 拮抗剂不同预测需求的有用遗传标记;Trinh 等^[25]发现孟鲁司特治疗后 T(434)等位基因纯合宽型携带者的总有效率显著高于 C(434)等位基因纯合变异携带者,在 Athari 等^[26]的研究中,*CysLTR1* 多态性与哮喘/鼻炎之间的关联发现 *CysLTR1* 的启动子区域相对于转录起始位点从 -665~-30 bp。本研究证实了 *CysLTR1* 434 T/C 多态性中 CT 型($OR = 62.486$, $95\% CI = 6.440 \sim 606.304$)、CC 型($OR = 159.229$, $95\% CI = 15.457 \sim 1640.252$)为孟鲁司特治疗反应性的危险因素,也进一步提示 *CysLTR1* (434 T/C)的多态性对孟鲁司特的临床疗效有一定影响。

综上所述,*CysLTR1* 基因多态性与变应性鼻炎患儿孟鲁司特治疗反应性相关。由于区域的影响,本研究无法完全解释 *CysLTR1* rs321029 与变应性鼻炎发生发展的关系,且样本量相对较少,为更好地了解变应性鼻炎的发病机制和药物基因组学,还应扩大样本量探索更多的区域为儿童变应性鼻炎药物治疗的临床应用提供理论依据。

参考文献:

[1] Kalmarzi RN, Ataee P, Fathollahpour A, et al. The prevalence of allergic rhinitis among Iranian children: A systematic review and meta-analysis[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020,20(2):189-197.

[2] de Oliveira TB, Moscon JG, Ferreira E, et al. Prevalence of symptoms of asthma and allergic rhinitis in children in Southern Brazil: a ten-year monitoring study[J]. J Asthma,2020,57(4):373-380.

[3] Passali D, Bellussi LM, Damiani V, et al. The impact of allergic rhinitis in clinical practice: an Italian Survey[J]. Acta Biomed, 2020,91(1-S):19-27.

- [4] 吴俊志, 张震, 喻望博, 等. 南充市儿童变应性鼻炎伴发哮喘的影响因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(6): 670–675.
- [5] Shen C, Chen F, Wang H, et al. Individualized treatment for allergic rhinitis based on key nasal clinical manifestations combined with histamine and leukotriene D4 levels[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2020, 86(1): 63–73.
- [6] Ueno H, Koya T, Takeuchi H, et al. Cysteinyl leukotriene synthesis via phospholipase A2 group IV mediates exercise-induced bronchoconstriction and airway remodeling[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(1): 57–66.
- [7] Furuhashi M, Otsuka Y, Kaneita Y, et al. Factors associated with the development of childhood asthma in Japan: A nationwide longitudinal study[J]. Matern Child Health J, 2020, 24(7): 911–922.
- [8] Tojima I, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Evidence for the induction of Th2 inflammation by group 2 innate lymphoid cells in response to prostaglandin D(2) and cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2019, 74(12): 2417–2426.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年, 重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7–8.
- [10] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6–24.
- [11] 向莉, 赵京, 鲍一笑, 等. 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1215–1223.
- [12] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(3): 134–135.
- [13] Ozoh OB, Aderibigbe SA, Ayuk AC, et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222281.
- [14] Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad SH, et al. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN Workshop Report: The indoor environment and childhood asthma-implications for home environmental intervention in asthma prevention and management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(4): 933–949.
- [15] Testa D, Di Bari M, Nunziata M, et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 129(31): 109759.
- [16] Wu L, Yavas G, Hong H, et al. Direct comparison of performance of single nucleotide variant calling in human genome with alignment-based and assembly-based approaches[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10963.
- [17] Munck Af Rosenschöld M, Johannesson P, Nikitidis A, et al. Discovery of the oral leukotriene C4 synthase inhibitor (1S,2S)–2–((5–((5-Chloro-2,4-difluorophenyl)(2-fluoro-2-methylpropyl)amino)-3-methoxy-pyrazin-2-yl) carbonyl) cyclopropanecarboxylic acid (AZD9898) as a new treatment for asthma[J]. J Med Chem, 2019, 62(17): 7769–7787.
- [18] Chen YC, Liou TH, Chen PC, et al. Growth trajectories and asthma/rhinitis in children: a longitudinal study in Taiwan[J]. Eur Respir J, 2017, 49(1): 1600741.
- [19] Tajima H, Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019, 19(1): 7–11.
- [20] Lemonnier N, Melén E, Jiang Y, et al. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents[J]. Allergy, 2020, 75(12): 3248–3260.
- [21] Fang X, Xie Q, Zhang X. Serum vitamin D level in mice with allergic rhinitis is correlated with inflammatory factors[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3351–3356.
- [22] Kim YH, Kim KW, Kim MJ, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2016, 27(6): 580–590.
- [23] Joudi M, Farid Hosseini R, Khoshkhui M, et al. Effects of serum vitamin D and efficacy of subcutaneous immunotherapy in adult patients with allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(6): 885–893.
- [24] Matsumoto H, Kanemitsu Y, Nagasaki T, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin sensitization involvement and its association with the *CysLTR1* variant in different asthma phenotypes[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 118(2): 197–203.
- [25] Trinh H, Lee SH, Cao T, et al. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(12): 1169–1178.
- [26] Athari SS. Targeting cell signaling in allergic asthma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2019, 4(18): 45.

(收稿日期: 2021–08–19)

本文引用格式: 范嘉佳, 刘海兵, 龙苹苹, 等. *CysLTR1* 基因多态性与孟鲁司特治疗变应性鼻炎患儿反应性的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(2): 72–77. DOI: 10.11798/j.issn.1007–1520.202121317

Cite this article as: FAN Jiajia, LIU Haibing, LONG Pingping, et al. Correlation between *CysLTR1* gene polymorphism and montelukast response in children with allergic rhinitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022, 28(2): 72–77. DOI: 10.11798/j.issn.1007–1520.202121317