

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.004

FcεR1α 基因多态性与过敏性鼻炎的关系分析^{*}

焦红叶,吴明海,施 涛,许 莉,陈 伟,程 友[△]
东部战区总医院耳鼻咽喉头颈外科,江苏南京 210002

摘 要:**目的** 分析免疫球蛋白(Ig)E 高亲和力受体 α 段(FcεR1α)基因 rs2427827 位点的单核苷酸多态性(SNP)分布情况,并探讨其与过敏性鼻炎(AR)的关系。**方法** 采取病例对照研究方法,选择 2019 年 1 月至 2020 年 7 月于该院耳鼻咽喉头颈外科就诊并确诊为 AR 的 151 例患者为 AR 组,选取同期健康体检志愿者 108 例为对照组。采集所有受试者外周抗凝血 3 mL 并提取血液 DNA,采用 Mass ARRAY iPLEX GOLD 分型技术检测两组 FcεR1α 基因 rs2427827 位点多态性;采用 Logistic 回归分析影响 AR 易感性的相关因素。**结果** AR 组 FcεR1α 基因 rs2427827 位点 CC 基因型频率为 66.2%,尽管高于对照组的 65.7%,但是差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,突变杂合基因型 TC($P=0.226,OR=2.15,95\%CI:0.63\sim7.85$)与突变纯合基因型 CC($P=0.262,OR=1.97,95\%CI:0.61\sim6.90$)均与 AR 的发病无关。突变等位基因型 C 与野生等位基因型 T 进行比较,发现没有增加 AR 的患病风险,差异无统计学意义($P=0.603,OR=1.12,95\%CI:0.72\sim1.75$)。**结论** FcεR1α 基因多态性与 AR 无明显相关性,但由于样本条件的限制,有必要扩大样本量和样本选择范围,以便进一步研究。

关键词:单核苷酸多态性; 免疫球蛋白 E 高亲和力受体 α 段; 过敏性鼻炎; 免疫球蛋白 E
中图法分类号:R765.21 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)11-1454-04

Analysis of relationship between FcεR1α gene polymorphisms and allergic rhinitis^{*}

JIAO Hongye, WU Minghai, SHI Tao, XU Li, CHEN Wei, CHENG You[△]

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Abstract:**Objective** To analyze the α segment of IgE high-affinity receptor (FcεR1α) gene single nucleotide polymorphisms (SNP) at the rs2427827 site, and to explore its relationship with allergic rhinitis (AR).
Methods By using the case-control group method, 151 patients with AR diagnosed in the otolaryngology head and neck surgery department of this hospital from January 2019 to July 2020 were selected as the AR group, and 108 healthy volunteers undergoing physical examination at the same period were selected as the control group. Three mL of anticoagulant peripheral blood was collected in all subjects and blood DNA was extracted, the FcεR1α gene polymorphisms at rs2427827 site in the two groups were detected by Mass ARRAY iPLEX GOLD typing technique; the Logistic regression was used to analyze the relevant factors affecting the AR susceptibility. **Results** The CC genotype frequency of FcεR1α gene rs2427827 site was 66.2%, although which was higher than that in the control group by 65.7%, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the Logistic regression analysis results revealed that the mutant heterozygous genotype TC ($P=0.226, OR=2.15, 95\%CI:0.63-7.85$) and the mutant homozygous genotype CC ($P=0.262, OR=1.97, 95\%CI:0.61-6.90$) had no correlation with the onset of AR. The comparison between mutant allelotype C and wild allelotype T found that the risk suffering from AR was not increased, and the difference was not statistically significant ($P=0.603, OR=1.12, 95\%CI:0.72-1.75$). **Conclusion** The FcεR1α gene SNP has no significant correlation with AR, but due to the limitations of sample conditions, it is necessary to expand the sample size and sample selection range for further investigation.

Key words: single nucleotide polymorphism; FcεR1α; allergic rhinitis; IgE

过敏性鼻炎(AR)是过敏性个体暴露于过敏原后,产生免疫球蛋白(Ig)E,并与 IgE 高亲和力受体 α

^{*} 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20161388)。

作者简介:焦红叶,女,主治医师,主要从事感音神经性耳聋的发病机制研究。 [△] 通信作者, E-mail:chengyou2002@126.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220506.1450.014.html>(2022-05-07)

段(FcεR1α)结合,由多种细胞因子介入的鼻腔黏膜慢性非感染性超敏反应性疾病。该病患病率呈逐年上升趋势,严重影响患者的生活质量^[1-2]。尽管学者们一直在积极研究,但 AR 的病因仍不清楚。阐述其致病机制,提出有效的治疗方法,是当前亟待解决的问题。

目前已经证实单核苷酸多态性(SNP)与 AR 发病之间存在相关性^[3],通过改变 SNP 可引起基因表达程度的变化,进而增加患病的可能性^[4]。已有研究表明,FcεR1α 启动子区 rs2427827 与血清中总的 IgE 水平具有高度关联性^[5]。在目前研究背景下,笔者推测 FcεR1α 基因 rs2427827 位点的遗传多态性在 IgE 介导的 AR 诱导和维持中起着核心作用。因此,本研究使用 Mass Array 法对候选基因位点的 SNP 进行研究,进一步探讨 AR 患者的易感性是否与该位点的 SNP 有关,以评估 FcεR1α 基因多态性所带来的 AR 发生风险,期望为该病的基因治疗提供思路,并尽早采取有效措施避免患病。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参照我国 AR 诊断和治疗指南中相关诊断标准^[6],选取 2019 年 1 月至 2020 年 7 月于本院耳鼻咽喉头颈外科就诊并确诊为 AR 的患者 151 例为 AR 组,其中男 86 例、女 65 例,年龄 16~69 岁、中位年龄 42 岁。将同期本院募集的健康体检志愿者 108 例设为对照组,其中男 67 例、女 41 例,年龄 18~70 岁、中位年龄 37 岁,健康体检志愿者均无过敏性疾病史或相关疾病且皮肤点刺试验(SPT 试验)阴性。所有入选的受试者均为我国汉族人群,相互之间无近亲血缘关系,确保两组的一般资料,如年龄、性别等具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审议后通过,所有参与者知情同意并签署知情同意书。

AR 组纳入标准:(1)临床表现,出现打喷嚏、流清水样鼻涕、鼻塞、鼻痒等症状至少两项;(2)专科查体,鼻腔黏膜苍白水肿,而且鼻腔内可见水样的分泌物;(3)SPT 试验阳性;(4)可伴眼痒、结膜充血、咽痒等不适症状;(5)血清特异性抗体 IgE 为阳性结果。AR 组排除标准:(1)合并自身免疫性疾病,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等;(2)有其他如哮喘、特异性皮炎等变态反应性疾病史;(3)血管运动性鼻炎或急性鼻炎发作期;(4)其他危重的全身器质性疾病。

1.2 仪器与试剂 Mass Array 点样仪由美国 Sequenom 公司提供,Sequenom Mass Array 系统由美国 Sequenom 公司提供,UVP 凝胶成像系统由上海书俊仪器设备有限公司提供,PCR 扩增仪由美国 ABI 公司提供,Nano Drop2000 分光光度仪购自美国 Thermo Fisher 科技有限公司,Wizard® 基因组 DNA 纯化试剂盒由美国 Promega 公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及 DNA 提取 收集 AR 组和对照组研究对象的一般资料,所有研究对象于清晨空腹采

集外周抗凝全血 4 mL 于 EDTA 抗凝管内,并对其编号,严格按 DNA 提取试剂盒(Promega 公司,美国)使用说明提取全血基因组 DNA。

1.3.2 基因分型 (1)引物设计。rs2427827 引物序列如下,2nd-PCR(5'-3')引物序列为 ACGTTG-GATGCACCTGGCATATGTTTGGTA, 1st-PCR(5'-3')引物序列为 ACGTTGGATGCAACTTAG AAAAGTGGGATGC,UEP_SEQ(5'-3')引物序列为 CCCTTTGCTGCTGTTTTATTCTGC。(2)配制 PCR 反应混合物液 4.0 μL:10×PCR 缓冲液 0.5 μL,HotStar Taq (5 U/μL) 0.1 μL, MgCl₂ (25 mmol/L) 0.4 μL,PCR primer mix 1.0 μL, dNTP mix(25 mmol/L) 0.1 μL, ddH₂O 1.9 μL;将包含基因组 DNA 样本 20~50 ng,每条扩增引物 0.5 pmol, 0.1 μL 的 25 mmol/L dNTPs 共 1.0 μL 样本混合物加入已配制好的 PCR 反应板中,每个 PCR 反应体系的总体积为 5.0 μL。(3)PCR 扩增条件:94℃预变性 4 min;94℃ 20 s,56℃退火 30 s,72℃延伸 1 min,如此反复共 45 次循环;最后 72℃延伸 3 min;4℃维持。(4)SNP 分型:使用虾碱性磷酸酶(SAP)将 PCR 反应产物处理后进行单碱基延伸,点样芯片并置入质谱仪进行检测、分析。应用 Typer4.0 专用软件进行处理,通过 Mass Array iPLEX GOLD 分型技术进行 FcεR1α 基因 rs2427827 位点基因型及等位基因分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用例数或百分率表示,两组性别差异的比较采用 χ^2 检验;参照 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律验证两组基因型频率是否具有代表性;使用 Logistic 回归对影响 AR 易感性的相关因素进行分析,计算各参数的优势比(OR)和 95%CI。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同性别人群相关指标比较 AR 组和对照组不同性别人群 FcεR1α 基因 rs2427827 位点基因型及等位基因频率之间比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组不同性别人群 FcεR1α 基因 rs2427827 位点基因型和等位基因频率比较[n(%)]

基因型/ 等位基因	对照组(<i>n</i> = 108)		AR 组(<i>n</i> = 151)	
	男	女	男	女
T	24(17.9)	20(24.4)	32(18.6)	24(18.5)
C	110(82.1)	62(75.6)	140(81.4)	106(81.5)
TT	4(6.0)	3(7.3)	2(2.3)	3(4.6)
CC	47(70.1)	24(58.5)	56(65.1)	44(67.7)
TC	16(23.9)	14(34.1)	28(32.6)	18(27.7)

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律验证 依据 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,对 FcεR1α 基因

rs2427827 位点各基因型进行验证,结果显示各基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),表明样本的选取均符合随机抽样,具有代表性,可用于下一步的遗传关联分析。

2.3 AR 组与对照组 FcεR1α 基因 rs2427827 位点基因型分布情况 AR 组和对照组样本 FcεR1α 基因 rs2427827 位点共发现 3 种基因型,分别为突变纯合基因型 CC、突变杂合基因型 TC、野生纯合基因型 TT,该位点的 CC 基因型在 AR 组中具有更高的频率,但是与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 AR 组与对照组 FcεR1α 基因 rs2427827 位点基因型和等位基因频率比较[n(%)]			
基因型/等位基因	对照组($n=108$)	AR 组($n=151$)	P
T	44(20.4)	56(18.5)	—
C	172(79.6)	246(81.5)	0.603
TT	7(6.5)	5(3.3)	—
CC	71(65.7)	100(66.2)	0.262
TC	30(27.8)	46(30.5)	0.226

注:—表示无数据。

2.4 FcεR1α 基因 rs2427827 位点多态性与 AR 发病的关系 对 rs2427827 位点多态性与 AR 之间的关系进行 Logistic 回归分析,结果显示,与野生纯合基因型 TT 相比,突变杂合基因型 TC($P=0.226$, $OR=2.15$, $95\%CI:0.63\sim7.85$)与突变纯合基因型 CC($P=0.262$, $OR=1.97$, $95\%CI:0.61\sim6.90$)均与 AR 的发病无关。突变等位基因型 C 与野生等位基因型 T 进行比较,发现没有增加 AR 的患病风险,差异无统计学意义($P=0.603$, $OR=1.12$, $95\%CI:0.72\sim1.75$)。

3 讨论

AR 是一种由遗传、免疫和环境等多种因素共同发挥作用而导致的疾病^[7]。近年来,AR 在我国的发病率为 10%~23%^[8],临床表现主要为流涕、鼻痒、打喷嚏和鼻塞等症状,对患者的生活、学习乃至睡眠都会产生不利影响。同时,患者在诊治过程中又会产生很大开销,加重了其精神和社会经济负担,有的患者甚至会进展为哮喘或其他慢性呼吸道疾病。因此,AR 致病机制的研究对该病的诊治和预防具有深远价值。

AR 的发病机制极为复杂,近年来,在基因组学不断发展的背景下,学者们可以通过筛查易感基因从遗传学角度去剖析 AR。有研究表明,AR 具有家族聚集性及遗传倾向性^[9]。IgE 是 AR 最具特征的递质,它可以介导细胞因子,如组胺、白三烯等的释放。总 IgE 水平升高可导致哮喘、鼻炎和过敏性皮炎等疾病。基因被怀疑对 IgE 水平有很大影响,50%~80%的血清 IgE 水平受遗传因素控制。在 AR 发生过程中,

IgE 与其高亲和力受体 α 亚基结合、聚集交联,交联的 FcεR1α 可促使细胞脱颗粒、释放血管活性物质,进而导致相应的病理改变和临床表现^[10]。该受体在肥大细胞及嗜酸性粒细胞表面充分表达。FcεR1 基因是由 1 条 α 链(FcεR1α-抗体结合位点)、1 条 β 链(FcεR1β-放大下游信号)和两条二硫键连接的 γ 链(FcεR1γ-下游信号起始的位置)组成的四聚体复合物。最近一项大规模的基于人群的全基因组关联(GWA)研究表明,编码 IgE 高亲和力受体 α 链的 FcεR1α 基因的功能性变体可调节 IgE 的总产生量,FcεR1α 受体基因在 IgE 合成和 IgE 介导的免疫应答中起着重要作用^[5]。另外还有研究者已经对 FcεR1α 基因变异与过敏性疾病(如过敏性皮炎和哮喘)之间的关系进行了大量研究,发现 rs2427827 位点的基因多态性与 IgE 相关过敏性疾病有关,可以调节总 IgE 的产生^[11]。还有报道显示,FcεR1α 基因 α 链缺陷小鼠中没有发生过敏反应,这间接说明 α 亚单位参与 FcεR1 介导的过敏反应^[12]。因此,笔者推测 FcεR1α 启动子区的 SNP(rs2427827 中的 TC/CC)与 IgE 介导的 AR 密切相关。

本研究结果显示,AR 组和对照组样本 FcεR1α 基因 rs2427827 位点共发现 3 种基因型,分别为突变纯合基因型 CC、突变杂合基因型 TC、野生纯合基因型 TT,该位点的 CC 基因型在 AR 组中的频率较高,表明 FcεR1α 基因 rs2427827 位点的 SNP 与 AR 的发生有关。然而,这种关联并没有统计学意义($P>0.05$)。这种不一致可能是由于不同基因来源造成的,FcεR1α 基因 rs2427827 位点多态性分布因不同地区和人群的生活环境和其他因素的差异而异。本研究结果还表明,不同性别患者中,FcεR1α 基因 rs2427827 位点 TT、TC、CC 基因型,以及 T、C 等位基因频率之间差异无统计学意义($P>0.05$)。以上研究结果表明,性别与 AR 发病风险没有相关性,究其原因可能是性别差异对免疫系统功能方面的影响不大,其详细机制仍待深入研究。

近年来,多种基因的多态性与 AR 的关系研究已有了明确的成果,但是不同国家和地区所得到的研究结论不尽相同^[13],本研究的结果也与以往的研究不同,说明 SNP 的分布具有明确的种族和地域特点^[14]。分析其中原因可能与以下几点有关:(1)AR 属于多基因遗传性疾病;(2)AR 的致病原因相对复杂,受到环境及遗传因素的相互影响;(3)不同学者样本选择上的差别;(4)不同地区人群基因的多态性。考虑以上因素,在将来的研究中,需要纳入更多的样本进行研究,以验证不同地区、种族人群的多种基因之间的相互作用。

综上所述,本研究使用病例对照的方法,对 FcεR1α 基因的 SNP 与 AR 易感性的关系进行了分析。可能由于 AR 的表型繁多,每个阶段涉及的分子

不同,样本量较少,样本选择范围有限以及不同的暴露环境、遗传异质性和种族差别,导致本研究并未发现 FcεR1α 基因 rs2427827 位点的多态性与 AR 之间的相关性。

参考文献

[1] WANG J, ZHANG Y, LI B, et al. Asthma and allergic rhinitis among young parents in China in relation to outdoor air pollution, climate and home environment[J]. *Sci Total Environment*, 2021, 751(1): 141734-141739.

[2] BOUSQUET J, AGACHE I, ANTO J M, et al. Google Trends terms reporting rhinitis and related topics differ in European countries[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1261-1266.

[3] CHEN M L, ZHAO H, HUANG Q P, et al. Single nucleotide polymorphisms of IL-13 and CD14 genes in allergic rhinitis: a Meta-analysis[J]. *Euro Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(6): 1491-1500.

[4] KARUNAS A S, FEDOROVA Y Y, GIMALOVA G F, et al. Association of gasdermin B gene GSDMB polymorphisms with risk of allergic diseases[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(6): 1-17.

[5] CROSSON T, WANG J C, DOYLE B, et al. FcεR1-expressing nociceptors trigger allergic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(6): 2330-2342.

[6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 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.

[7] ELLIE A S, SUN Y, HOU J, et al. Prevalence of childhood asthma and allergies and their associations with per-

inatal exposure to home environmental factors: a cross-sectional study in Tianjin, China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8): 4131-4135.

[8] ZHANG Y, LAN F, ZHANG L. Advances and highlights in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3383-3389.

[9] CUI Q, LI J, WANG J. The assessment of TNF-α gene polymorphism association with the risk of allergic rhinitis in the Chinese Han population[J]. *Int J Gene Med*, 2021, 14(9): 5183-5192.

[10] KITAURA J, SONG J, TSAI M, et al. Evidence that IgE molecules mediate spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεR1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(22): 12911-12916.

[11] ROSHANIZADEH Z, GHANDIL P, KHODADADI A, et al. Genetic association study of CTLA4 and FCεRIα polymorphisms in asthmatic patients in the southwestern region of Iran[J]. *Nucle Nucleot Nucleic Acid*, 2021, 40(9): 914-925.

[12] PALIKHE N S, KIM S H, CHO B Y, et al. Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma[J]. *Respira Med*, 2008, 102(8): 1132-1139.

[13] ZHANG W, XU Y. Association between vitamin D receptor gene polymorphism rs2228570 and allergic rhinitis[J]. *Pharmacogen Persona Med*, 2020, 13(8): 327-335.

[14] LI J Y, ZHANG Y, ZHANG L. Association between single nucleotide polymorphisms in NOS2 gene and house dust mite-sensitive allergic rhinitis[J]. *J Capit Med Univ*, 2018, 39(1): 51-56.

(收稿日期: 2021-11-16 修回日期: 2022-03-08)

(上接第 1453 页)

[4] COCHRANE C, SZCZEPNY A, WATKINS D, et al. Hedgehog signaling in the maintenance of cancer stem cells[J]. *Cancers*, 2015, 7(3): 1554-1585.

[5] 孟斌, 付凯. 淋巴瘤病理诊断新进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(14): 613-619.

[6] 高倩雯, 刘陶文. 恶性肿瘤中 Hedgehog 信号通路的表现遗传调控研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(9): 1276-1280.

[7] ZHAO Y, TONG C, JIANG J. Hedgehog regulates smoothed activity by inducing a conformational switch[J]. *Nature*, 2007, 450(7167): 258-252.

[8] SIGAFOOS A, PARADISE B, FERNANDEZ-ZAPICO M. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease[J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3410.

[9] XIE J, MURONE M, LUOH S, et al. Activating smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma[J]. *Nature*, 1998, 391(6662): 90-92.

[10] TAN I L, WOJCINSKI A, RALLAPALLI H, et al. Lateral cerebellum is preferentially sensitive to high sonic hedgehog signaling and medulloblastoma formation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(13): 3392-3397.

[11] MARÉCHAL R, BACHET J, CALOMME A, et al. Sonic hedgehog and Gli1 expression predict outcome in resected pancreatic adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1204-1215.

[12] ALAM M M, SOHONI S, KALAINAYAKAN S P, et al. Cyclopamine tartrate, an inhibitor of Hedgehog signaling, strongly interferes with mitochondrial function and suppresses aerobic respiration in lung cancer cells[J]. *Bmc Cancer*, 2016, 16(1): 1-10.

[13] SANDHIYA S, MELVIN G, KUMAR S, et al. The dawn of hedgehog inhibitors: vismodegib[J]. *J Pharmacol Pharmacoth*, 2013, 4(1): 4-7.

[14] BURNES, CELESTE B. Sonidegib; first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(13): 1559-1566.

[15] ATWOOD S, SARIN K, WHITSON R, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(3): 342-353.

[16] HOY S. Glasdegib; first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(2): 207-213.

(收稿日期: 2021-10-10 修回日期: 2022-02-22)