

GLCCI1基因在儿童激素抵抗性哮喘的研究进展

刘婉君, 胡景伟*

内蒙古医科大学赤峰临床医学院儿科, 内蒙古 赤峰

收稿日期: 2024年9月7日; 录用日期: 2024年9月30日; 发布日期: 2024年10月9日

摘要

支气管哮喘是中国儿童常见的慢性肺部疾病, 对于哮喘急性期的药物治疗主要是全身应用糖皮质激素(GC)、哮喘缓解期的药物主要是吸入性糖皮质激素(ICS), 其中有一部分成人、儿童使用GC治疗后效果仍然不理想, 这不利于哮喘儿童的治疗及预后。有越来越多的研究表明糖皮质激素诱导的转录本1(GLCCI1)基因在哮喘发生及GC治疗中发挥重要作用。本文将在GLCCI1基因多态性在糖皮质激素抵抗性哮喘(SRA)的影响方面进行阐述。

关键词

GLCCI1基因, 糖皮质激素抵抗性哮喘, 糖皮质激素

Research Progress of GLCCI1 Gene in Children with Hormone-Resistant Asthma

Wanjun Liu, Jingwei Hu*

Department of Pediatrics, Chifeng Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Chifeng Inner Mongolia

Received: Sep. 7th, 2024; accepted: Sep. 30th, 2024; published: Oct. 9th, 2024

Abstract

Bronchial asthma is a common chronic lung disease in Chinese children. For acute stage of asthma, systemic glucocorticoid (GC) is the main drug treatment, and for asthma remission stage, inhaled glucocorticoid (ICS) is the main drug treatment. Some adults and children still have unsatisfactory

*通讯作者。

文章引用: 刘婉君, 胡景伟. GLCCI1 基因在儿童激素抵抗性哮喘的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 200-204.
DOI: 10.12677/acm.2024.14102640

effects after GC treatment, which is not conducive to the treatment and prognosis of children with asthma. More and more studies have shown that glucocorticoid-induced transcript 1 (GLCCI1) gene plays an important role in asthma development and GC treatment. This article will discuss the effect of GLCCI1 gene polymorphism on glucocorticoid-resistant asthma (SRA).

Keywords

GLCCI1 Gene, SRA, GC

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

哮喘是儿童时期常见的慢性呼吸系统疾病, 其反复发作影响患儿学习、生活、生长发育, 也会增加成人期患 COPD 的风险[1], 给家庭及社会带来较大的精神和经济负担[2]。儿童支气管哮喘的发病率呈增多的趋势, 但其诊断与控制水平仍然不高[3]。我国《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》明确指出, 儿童哮喘急性发作早期应用大剂量 ICS 有助于控制急性发作[3], ICS 也是稳定期哮喘的维持治疗的首选药物, 大多数哮喘患儿在使用 GC 后短期内临床症状及病理生理变化得到明显好转, 为激素敏感性哮喘(steroid sensitive asthma, SSA); 但也有部分患者对大剂量的 GC 治疗临床反应差, 疗效不理想, 为激素抵抗性哮喘(steroid resistant asthma, SRA) [4]或难治性哮喘(refractory asthma, RA) [5]。这部分哮喘患者几乎全部已经进展至重度哮喘阶段, 其小气道的结构和功能不可逆转[6]。

2. GLCCI1 基因和 GLCCII 蛋白

GLCCII 是一个蛋白偶联基因[7], 位于第七号染色体短臂 2 区 1 带第 3 亚带(7p21.3) [8], 包括 8 个外显子[9], 是在一个使用逆转录酶的人体组织中表达的[10], 在全身多个组织器官中均有表达。Kiuchi [11]等人通过敲低胸腺细胞中的 GLCCI1 基因导致凋亡激活, 推测 GLCCII 在 DP T 细胞中作为抗凋亡分子发挥作用。几乎所有的疾病均与此基因有关[12], 其基因序列存在多个单核苷酸多态性位点(SNP) [8]。在周淑新的研究汇报中提出[13]在 534 290 SNPs 中 rs37972 和 rs37973 两者均与 GLCCII 表达减少相关。此基因在肺细胞和免疫细胞中表达, 在哮喘条件下使用糖皮质激素, GLCCII 的表达会增加[14]。Kiuchi [11]等人首次指出 GLCCII 是一种微管蛋白相关蛋白, 是 GC 作用时增强表达的转录物, 在胸腺的 DP T 细胞中大量表达, 在氨基酸残基 200~204 处具有该序列。

3. GLCCI1 基因多态性在儿童 SRA 的作用机制

3.1. GLCCII 基因与哮喘发生的关系

在 2017 年邱玉明[15]等人提出我国汉族哮喘患者及健康者 GLCCII 基因 rs37973 位点均存在基因多态现象(其基因表型包括 AA、AG 和 GG), 相对 A 等位基因而言, 突变 G 等位基因能显著增加哮喘发生的风险。该文章只提出了哮喘的发生与 rs37973 位点的 G 等位基因存在有关, 并没有研究 GLCCII 基因体与哮喘治疗效果的关系。由于这些文章都是基于中国汉族成人, GLCCII 基因 rs37973 位点的 G 等位基因对于儿童哮喘的发生及 ICS 的疗效还需进一步研究证实。

Xun [16]等人后来又发现 GLCCII 不仅仅影响 GC 的治疗还参与哮喘的发生, 在此文章中还提到

GLCC1 基因表达增强可以与 WD 重复结构域 45 B(WDR 45 B)结合抑制 GLCCI1 的表达从而抑制气道上皮细胞(AEC)的自噬, 表达减少可促进 AEC 的自噬。Fucan [17]等人的研究提出 IL4 会诱导 B 细胞的自噬, B 细胞自噬通过多种机制参与哮喘的发生及恶化哮喘的发展, 薛庆辉等人[18]研究发现, 在重度及危重度哮喘组中存在严重的细胞自噬。在陈芬[19]的研究中发现, 哮喘患儿病情越严重, IL4 值越高。IL4 是否可以作为诊断 SRA 的相关因子还需进一步研究。GLCCI1 表达缺乏通过诱导促炎型巨噬细胞活化进而加重哮喘并诱导激素敏感性降低[20]。如果找到细胞自噬的特异性因子, 有助于哮喘的诊断及更好的治疗。

3.2. GLCCI1 与哮喘严重程度的关系

Hu [21]等人研究表明, 哮喘患者肺功能变化与 GLCCI1 表达变化呈显著正相关。Keita Hirai [22]等人的研究提出 GLCCI1 rs37973 基因变异体与哮喘对 GC 治疗的反应有关, 与哮喘严重程度之间没有关系。在后来 Jiang [23]等人的研究中首次提出哮喘患者存在 GLCCI1 低甲基化, GLCCI1 基因 5'-UTR 甲基化与其表达呈正相关, 该基因的甲基化或表达改变可能影响 T 或 B 淋巴细胞的功能, 进而影响哮喘的进展。他们发现在众多 CPG 位点中发现 CpG47 与哮喘严重程度独立相关, CpG47 与 FEV1 具有良好的一致性, 并预测哮喘严重程度的生物标志物, 但是预测的准确性还尚未见报道, 还需进一步验证。

3.3. GLCCI1 在 ICS 治疗中的作用机制

早在 1996 年 Izuhara [24]等人提出 GLCCI1 基因是接受长期 ICS 治疗的日本哮喘患者肺功能下降的风险因素。现在对于 GLCCI1 导致 GC 疗效差的机制的研究越来越多。Huang [25]等人提出, GLCCI1 基因可以作为汉族哮喘患儿 ICS 疗效的特异性因子。Li [26]等人的研究表明 rs37973 突变基因型患者对 ICS 治疗反应差可能与哮喘患者肾上腺素和皮质醇浓度较低有关。然而, rs37973 如何影响肾上腺分泌的确切机制还需要更深入的研究。该研究是在中国汉族成人中做的实验, 由于成人和儿童的生理基础和激素分泌水平的不同, 此观点是否能应用于中国儿童, 还需要深入研究证明。蒋媛媛等人[20]通过实验提出 GLCCI1 表达的缺乏会使 GC 疗效明显减弱, 这种 GC 不敏感现象与哮喘患者促炎型巨噬细胞增加有直接关系。在 2021 年 Hu [27]等人研究发现, GLCCI1 缺陷通过增加 IRF1 (干扰素调节因子 1)-GRIP1 (糖皮质激素受体相互作用蛋白 1)复合物和 IRF3-GRIP1 复合物结合而减少 GR-GRIP1 结合导致 GC 不敏感。GLCCI1 基因 rs37973 位点可能会下调 GLCCI1 基因的表达, 减少炎症细胞因子凋亡, 从而导致机体对 ICS 的治疗反应较差[8]。在 2021 年李晓辉等人的研究中提出[28]以 GLCCI1 基因 rs37973 位点的 AA 基因型哮喘患儿肺功能(第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1 占预计值百分比(FEV1%pred)、当 FEV1 下降至基线的 20%时患儿累计吸入刺激物的剂量(PD20-FEV1))改善情况最为明显, 在哮喘患儿的 GLCCI1 基因 rs37973 位点(AA 型、AG 型、GG 型)中以 AA 基因型患儿气道炎症病变最为严重有关, 故治疗后肺功能好转更加明显。在之后 2023 年 Feng [29]等人的研究提出, 由于 rs37973 位点的 G 等位基因的存在 GLCCI1 基因体减弱了 ICS 的疗效。

4. 小结

目前 GLCCI1 基因对 GC 疗效的研究越来越多, 但是对该基因如何影响 GC 发挥作用的机制还需继续深入研究。有人提出 GLCCI1 可能在一定程度上被认为是 ICS 疗效的预测因子, 其中 G 等位基因的存在会增加哮喘发生的风险; GLCCI1 甲基化位点可能有助于检测哮喘和哮喘严重程度; 找到细胞自噬的特异性因子, 也有助于哮喘的诊断及治疗。进行基因检测会增加对该患儿哮喘患病风险、治疗效果以及严重程度的评估, 可以更好地个体化地治疗哮喘。

基金项目

基金编号: 2021MS8130。

参考文献

- [1] Haktanir Abul, M. and Phipatanakul, W. (2019) Severe Asthma in Children: Evaluation and Management. *Allergology International*, **68**, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.007>
- [2] Asher, M.I., Rutter, C.E., Bissell, K., Chiang, C., El Sony, A., Ellwood, E., *et al.* (2021) Worldwide Trends in the Burden of Asthma Symptoms in School-Aged Children: Global Asthma Network Phase I Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **398**, 1569-1580. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01450-1)
- [3] 吴嘉婴, 洪建国. 儿童支气管哮喘诊断和防治指南(2016 年版)更新要点[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 512-517.
- [4] 吴迎爽, 薛向东, 王大伟, 等. 支气管哮喘患儿对糖皮质激素的反应性与PVT1的相关性研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(24): 4143-4146.
- [5] 李锦秀, 包爱华. 激素抵抗性哮喘的发病机制及治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(12): 1898-1902.
- [6] 张仕清, 张倩. 上皮间质转化与重度哮喘糖皮质激素抵抗的关系研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(2): 163-168.
- [7] 李亚如. GLCCI1 通过 STAT3 调控内质网应激抑制糖尿病小鼠视网膜 Müller 细胞炎症[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2023.
- [8] 李晶晶, 高文博, 田英娜, 等. GLCCI1 基因多态性对糖皮质激素治疗下呼吸道感染临床疗效的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2752-2756.
- [9] 杜甜甜, 付希安, 孙勇虎, 等. 中国汉族大疱性皮肤病 GLCCI1 变异体与糖皮质激素不敏感无相关性[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(12): 724-726.
- [10] 马业. 哮喘患儿 CRHR1、GLCCI1 不同基因分型对吸入糖皮质激素敏感性分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [11] Kiuchi, Z., Nishibori, Y., Kutsuna, S., Kotani, M., Hada, I., Kimura, T., *et al.* (2019) GLCCI1 Is a Novel Protector against Glucocorticoid-Induced Apoptosis in T Cells. *The FASEB Journal*, **33**, 7387-7402. <https://doi.org/10.1096/fj.201800344r>
- [12] 王星翹, 尹琴, 王天祺, 等. 哮喘患者 GLCCI1 基因检测指导吸入糖皮质激素的安全性用药效果[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 34-36
- [13] 周淑新. WONCA 研究论文摘要汇编——GLCCI1 与糖皮质激素哮喘疗法反应的基因组相关[J]. 中国全科医学, 2011, 14(36): 4227.
- [14] 任丹阳, 李云巍, 涂彩霞, 等. ADRB2、GLCCI1、FCER2 基因检测在 2 例难治性哮喘患儿个体化用药中的实践[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 659-662.
- [15] 邱玉明, 李剑雄, 李慧. GLCCI1 基因 rs37973 位点多态性与哮喘的相关性[J]. 广东医学, 2017, 38(S1): 22-24.
- [16] Xun, Q., Kuang, J., Yang, Q., Wang, W. and Zhu, G. (2021) GLCCI1 Reduces Collagen Deposition and Airway Hyper-Responsiveness in a Mouse Asthma Model through Binding with WD Repeat Domain 45b. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 6573-6583. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16658>
- [17] Xia, F., Deng, C., Jiang, Y., Qu, Y., Deng, J., Cai, Z., *et al.* (2018) IL4 (Interleukin 4) Induces Autophagy in B Cells Leading to Exacerbated Asthma. *Autophagy*, **14**, 450-464. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1421884>
- [18] 薛庆辉. miR-130a-3p 通过靶向调节自噬相关蛋白 7 影响儿童支气管哮喘的 Th1/Th2 平衡和气道重塑[J]. 福建医科大学学报, 2023, 57(4): 252-257.
- [19] 陈芬. 急性支气管哮喘患儿血清白三烯 B₄、白介素 17 和肺功能的变化及临床意义[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(20): 174.
- [20] 蒋媛媛. GLCCI1 负向调控 M1 巨噬细胞活化参与哮喘激素敏感性降低机制[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [21] Hu, C.P., Xun, Q.F., Li, X.Z., *et al.* (2018) Effects of Glucocorticoid-Induced Transcript 1 Gene Deficiency on Glucocorticoid Activation in Asthmatic Mice. *Chinese Medical Journal*, **131**, 2817-2826.
- [22] Hirai, K., Shirai, T., Rachi, Y., Uehara, S., Ueda, M., Nakatani, E., *et al.* (2019) Impact of Gene Expression Associated with Glucocorticoid-Induced Transcript 1 (GLCCI1) on Severe Asthma and Future Exacerbation. *Biological and*

- Pharmaceutical Bulletin*, **42**, 1746-1752. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00476>
- [23] Jiang, Y., Xun, Q., Wan, R., Deng, S., Hu, X., Luo, L., *et al.* (2021) GLCCI1 Gene Body Methylation in Peripheral Blood Is Associated with Asthma and Asthma Severity. *Clinica Chimica Acta*, **523**, 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.09.006>
- [24] Voegel, J.J., Heine, M.J., Zechel, C., Chambon, P. and Gronemeyer, H. (1996) TIF2, a 160 Kda Transcriptional Mediator for the Ligand-Dependent Activation Function AF-2 of Nuclear Receptors. *The EMBO Journal*, **15**, 3667-3675. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00736.x>
- [25] Huang, J., Hu, X., Zheng, X., Kuang, J., Liu, C., Wang, X., *et al.* (2020) Effects of STIP1 and GLCCI1 Polymorphisms on the Risk of Childhood Asthma and Inhaled Corticosteroid Response in Chinese Asthmatic Children. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01332-2>
- [26] Xun, Q., Hu, C., Li, X., Hu, X., Qin, L., He, R., *et al.* (2019) GLCCI1 rs37973 Is Associated with the Response of Adrenal Hormone to Inhaled Corticosteroids in Asthma. *World Allergy Organization Journal*, **12**, Article ID: 100017. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100017>
- [27] Hu, X., Deng, S., Luo, L., Jiang, Y., Ge, H., Yin, F., *et al.* (2021) GLCCI1 Deficiency Induces Glucocorticoid Resistance via the Competitive Binding of IRF1: GRIP1 and IRF3: GRIP1 in Asthma. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 686493. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.686493>
- [28] 李晓辉, 李奕, 赵二要. GLCCI1 基因 rs37973 位点多态性与支气管哮喘患儿糖皮质激素治疗效果及肺功能的关系[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(10): 51-55.
- [29] Feng, W., Pu, W., Li, J., Yuan, Y., Yan, M., Yuan, S., *et al.* (2023) The *glcci1* rs37973 Variant and the Efficacy of Inhaled Corticosteroids in the Treatment of Asthma: A Meta-Analysis. *The Clinical Respiratory Journal*, **17**, 568-579. <https://doi.org/10.1111/crj.13627>