

· 论 著 ·

## Mina 基因单核苷酸多态性与儿童变应性哮喘关联研究\*

陈 芸, 杨锡强<sup>△</sup>, 黄 英, 刘恩梅, 王莉佳

(重庆医科大学附属儿童医院免疫研究室, 重庆 400014)

**摘要:**目的 研究 Mina 基因单核苷酸多态性(SNPs)与重庆地区汉族儿童变应性哮喘的相关性。方法 采用病例对照研究。基质辅助激光解吸电离飞行质谱技术(MALDI-TOF)进行 Mina 位点基因分型,以观察各位点不同基因型和等位基因频率在哮喘组和对照组中的分布差异。显性和隐性遗传模型用来比较哮喘组和正常组 rs4857304 位点基因型之间的差异。结果 共纳入支气管哮喘患儿 202 例,对照组 191 例。Mina 的 rs4857304 位点在哮喘组和对照组等位基因频率比较,差异有统计学意义( $P=0.0199$ ),哮喘组 rs4857304 位点等位基因 T 频率高于对照组。通过隐性遗传模型分析发现,rs4857304 位点主要等位基因 T 纯合型,即 TT 型和 GG+GT 型相比,在两组比较差异有统计学意义( $P=0.0282$ , $OR=1.568$ , $95\%CI=1.048\sim 2.346$ )。结论 Mina 基因 rs4857304 位点与儿童变应性哮喘相关。

**关键词:**儿童;哮喘;基因型;Mina 基因

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.31.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)31-3121-03

## Associations of Mina gene polymorphisms with children atopic asthma in chongqing Han population\*

Chen Yun, Yang Xiqiang<sup>△</sup>, Huang Ying, Liu Enmei, Wang Lijia

(Lab of Clinical Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

**Abstract:**Objective To study the associations of the single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of Mina gene rs832081, rs832078, rs4857304, rs9879532, rs17374916, rs1532206 with children asthma in Chongqing Han people. **Methods** A case-control study was applied to observe the distributions of SNPs of Mina gene in the asthmatic patients and controls. 202 cases of asthmatic children and 191 controls were included. SNP genotyping was performed by means of matrix assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry method (MALDI-TOF). The recessive and dominant genetic model analysis was used to study the differences of rs4857304 genotypes. **Results** Among the six SNPs, only rs4857304 of Mina gene of wheezing patients presented with a significantly higher portion of T allele frequencies ( $P=0.0199$ ). By the recessive genetic model analysis found that the proportion of the main allele homozygous TT of rs4857304 was higher than the proportion of GT+TT type ( $P=0.0282$ ,  $OR=1.568$ ,  $95\%CI=1.048-2.346$ ). **Conclusion** Mina gene rs4857304 has high relationship with children atopic asthma.

**Key words:** child; asthma; genotype; Mina gene

支气管哮喘是一种与环境因素相关的具有家族聚集倾向的多基因疾病。目前发现许多免疫学机制参与支气管哮喘发病。辅助性 T 细胞 2(Th2)偏移机制仍是过敏体质和支气管哮喘等喘息性疾病发病的主要免疫学机制,因此关于 Th2 偏移遗传背景研究是支气管哮喘遗传背景研究的重要内容。

人 Mina 基因位于染色体 3q11.2,由 12 个内含子共 30 kb 碱基构成。目前大多数研究发现,Mina 基因主要在肿瘤的发病和预后中发挥重要作用<sup>[1-3]</sup>。2009 年 Hemmers 和 Mowen<sup>[4]</sup>报道,Mina 基因转录启动子的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)在小鼠模型中能够调节机体白细胞介素-4(IL-4)的表达水平,从而与 Th2 偏移相关的疾病(如支气管哮喘、寄生虫感染等)发病相关。而 Mina 基因位点的 SNPs 是否与人类 Th2 偏移疾病的发病有关,目前国内尚未见报道。因此本课题组采取病例对照方法对 Mina 基因 SNPs 与重庆地区儿童变应性哮喘之间的关联进行研究。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 从 2009 年 11 月至 2010 年 5 月收集到重庆医科大学附属儿童医院就诊,年龄在 5.1~14.6 岁之间哮喘儿童 202 例(哮喘组)。诊断哮喘的依据为全球哮喘防治倡议

(the global initiative for asthma,GINA)<sup>[5]</sup>。收集同期因为骨科小手术到该医院住院治疗患儿 191 例(对照组),均无过敏性疾病史和 I 级亲属过敏性疾病家族史。所有研究对象均为汉族。本研究得到重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会支持。

## 1.2 方法

**1.2.1 DNA 提取** 采集枸橼酸钠抗凝外周静脉血 2 mL 于 -20℃ 冰箱保存,以备提取 DNA。DNA 提取试剂盒购自德国天根公司,所有操作步骤均按照说明书进行。

**1.2.2 SNPs 多态位点的选择** 标签 SNPs 用 Haploview version 4.0(人类单倍体型分析软件 4.0 版)软件通过 TAGGER 程序计算<sup>[6]</sup>。采用成对标签方法,2 个位点之间  $r^2=0.8$  作为分界点,通过 HapMap Phase II(国际人类基因组单体型图计划,第二阶段)(北京人,中国)数据库查找 SNPs 信息。若几个 SNPs 位点的  $r^2 \geq 0.8$ ,就认为这些位点可以相互替代,即是标签 SNPs。在本研究中,通过该方法共查找到 6 个标签 SNPs,他们的 rs 号分别是 rs832081(C/T)、rs832078(C/T)、rs4857304(G/T)、rs9879532(C/T)、rs17374916(A/G)和 rs1532206(A/G),以上 rs 位点均可在美国国立生物技术信息中心(NCBI)数据库中找到。

\* 基金项目:国家“十一五”科技支撑计划项目(2007BAI24B05)。

<sup>△</sup>通讯作者, Tel:(023)63624479; E-mail:xiqiang@163.com。

表 1 Mina 基因多态位点 PCR 引物和单碱基延伸引物序列

基因位点	上游	下游
rs9879532	5'-ACG TTG GAT GGG AAT TGG TTG TAG GAG AAG-3'	5'-ACG TTG GAT GTC CTC TAT GCT CCA AGA GTC-3'
rs17374916	5'-ACG TTG GAT GGG AAG CCT AAT ACA AAC TTG G-3'	5'-ACG TTG GAT GGA GGA ATT AGC TGA GGC CTG-3'
rs1532206	5'-ACG TTG GAT GCC CAA GAC ATC TAC TAC CTG-3'	5'-ACG TTG GAT GGA CTC AAT TAA AGA TGC AGG-3'
rs832081	5'-ACG TTG GAT GGG CAG CTA CTG AAA AAG AAC-3'	5'-ACG TTG GAT GGG TCT TTA ATA AGA TGA GGT C-3'
rs832078	5'-ACG TTG GAT GAA CCT GAG CCC CTA AGA ATG-3'	5'-ACG TTG GAT GGC AAA CAA TAG GCA GCT TAG-3'
rs4857304	5'-ACG TTG GAT GCC AGT TTT CCC TCT GGA TTG-3'	5'-ACG TTG GAT GTG TAA CAA GGT TGC CCA GAC-3'

**1.2.3 基因分型** 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 引物和单碱基延伸引物都是用 Assay Designer (Sequenom) 软件包设计, 见表 1。SNPs 分型是利用美国 Sequenom 公司的 MassARRAY 系统完成, 该系统是基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术 (MALDI-TOF)。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 15 min, 94 °C 变性 20 s, 56 °C 退火 30s, 72 °C 延伸 1 min, 共 45 个循环, 最后 72 °C 延伸 3 min。PCR 扩增后, 针对 SNPs 的单碱基延伸反应在下列条件下进行: 94 °C 预变性 30 s; 94 °C 变性 5 s, 52 °C 退火 5 s, 80 °C 延伸 5 s, 共 40 个循环, 最后 72 °C 3 min。用 MALDI-FOT 技术最终结果由 MassARRAY RT 软件系统 (版本号 3.0.0.4) 实时读取, 并由 MassARRAY Typer 软件系统 (版本号 3.4) 完成基因分型分析。

**1.2.4 统计学处理** 所有位点每组分别进行哈迪-温伯格 (Hardy-Weinberg) 平衡检验,  $P > 0.001$  符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。假设某一 SNPs 位点有 2 个等位基因 a 和 b, 主要基因纯合型 aa 和杂合型 ab, 以及次要基因纯合型 bb, 被依次标记为 (0, 1 和 2)。因此隐性遗传是用模型来比较 aa 型和 ab + bb 基因型之间的差异。显性遗传模型用来比较 aa + ab 型和 bb 型之间基因型的差异。所有统计分析采用 SPSS 17.0 和 Haploview 4.0 软件进行。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。TT 型与 GT + GG 基因型采用卡方检验进行比较分析。计算结果用相对危险度 (odds ratio, OR) 和 95% 可信区间 (95% CI) 表示。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 哮喘组 202 例, 平均年龄 (6.97 ± 2.85) 岁, 男女比例为 106/96, 所有患儿均至少 1 项过敏原为 SPTs 阳性。对照组 191 例, 平均年龄 (8.14 ± 3.13) 岁, 男女比例 109/82。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**2.2 不同 SNPs 位点基因型和等位基因分布频率与儿童变应性哮喘的关系** 经 Hardy-Weinberg 平衡检验, 所有位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。哮喘组 rs4857304 位点等位基因 T 分布频率高于对照组 ( $P = 0.0199$ ,  $OR = 1.477$ ,  $95\% CI = 1.062 \sim 2.052$ )。而其余位点等位基因频率和基因型分布在哮喘组和对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 哮喘组和对照组连锁不平衡方块和单倍体频率比较** 连锁不平衡分析提示在 6 个 Mina 基因 SNPs 位点中, 有 4 个位点形成单倍型, 并分别位于 2 个单倍型方块中 ( $D = 1.0$ ), 见图 1。其中 rs832078 和 rs1532206 位点位于 Block 1, rs17374916 和 rs9879532 位于 Block 2。单倍型分析提示哮喘组和对照组之间倍体频率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组之间频率超过 5% 的主要单倍型见表 3。

表 2 不同 SNPs 位点基因型和等位基因分布频率与儿童变应性哮喘的关系 [ $n(\%)$ ]

基因位点	基因型及等位基因	哮喘组	对照组
rs17374916	基因型 AGAAGG	37(18.3)	48(25.1)
		162(80.2)	140(73.3)
	等位基因 AG	3(1.5)	3(1.6)
		361(89.4)	328(85.9)
rs4857304	基因型 TTGGGT	123(61.8)	97(50.8)
		7(3.5)	13(6.8)
	等位基因 TG	69(34.7)	81(42.4)
		315(79.1)☆	275(72.0)
rs832078	基因型 CCTTCT	148(73.6)	142(74.0)
		4(2.0)	2(1.1)
	等位基因 TC	49(24.4)	46(24.2)
		345(85.8)	330(86.8)
rs832081	基因型 CCCT	186(92.1)	181(94.8)
		16(7.9)	10(5.2)
	等位基因 TC	16(4.0)	10(2.6)
		388(96.0)	372(97.4)
rs9879532	基因型 CCTTCT	15(7.6)	13(7.1)
		97(49.0)	85(46.2)
	等位基因 TC	86(43.4)	86(46.7)
		280(70.7)	256(69.6)
rs1532206	基因型 AGAAGG	116(29.3)	112(30.4)
		99(49.7)	98(51.3)
	等位基因 AG	51(25.6)	53(27.7)
		49(24.6)	40(20.9)
		201(50.5)	204(53.4)
		197(49.5)	178(46.6)

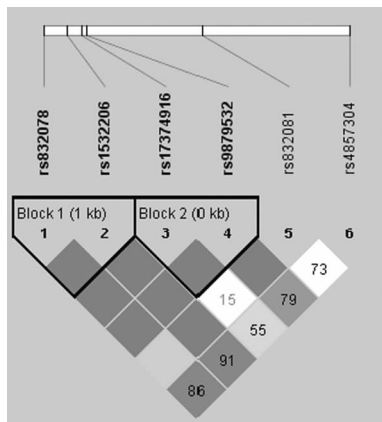
☆:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

**2.4 rs4857304 位点主要等位基因纯合型与其他基因型频数在哮喘组和正常组之间的比较** 通过隐性遗传模型分析发现, rs4857304 位点主要等位基因 T 纯合型, 即 TT 型和 GG + GT 型频数, 2 组相比差异有统计学意义 ( $P = 0.0282$ ,  $OR = 1.568$ ,

95%CI=1.048~2.346),见表 4。而显性遗传模型分析发现,主要等位基因纯合及杂合型即 TT+GT 型与其他基因型即 GG 型的基因频数,在哮喘组和对对照组比较差异无统计学意义( $P=0.141,OR=0.499,95\%CI=0.195\sim 1.280$ )。

表 3 哮喘组和对对照组 Mina 基因的单倍体频率比较

Block	单倍体	频率(%)		F	P
		哮喘组	对照组		
Block 1	CA	0.505	.534	0.664	0.4151
	CG	0.353	0.334	0.312	0.5762
	TG	0.143	0.132	0.169	0.6807
Block 2	AT	0.707	0.695	0.127	0.7215
	AC	0.187	0.163	0.736	0.3909
	GC	0.106	0.141	2.214	0.1368



不同的 SNPs 位点用相应的 rs 号标注他们在染色体的位置于该图顶部。采用黑色加粗的方框标注单倍体。小方框图块用不同的颜色代表连锁不平衡程度。红色: $r^2=1$ ,代表完全连锁;过渡颜色: $0 < r^2 < 1$ ,代表不完全连锁;白色: $r^2=0$ ,没有连锁遗传关系。

图 1 SNPs 位点在染色体的分布和位置

表 4 rs4857304 位点主要等位基因纯合型与其他基因型频数比较分析[n(%)]

组别	TT	GG+GT
基因型	123(0.618) *	76(0.382)
哮喘组	97(0.508)	94(0.492)

\* : $P < 0.05$ ,与对照组比较。

### 3 讨论

过敏体质与支气管哮喘发病具有密切关联<sup>[7]</sup>。关于过敏体质与哮喘的相关性研究是支气管哮喘发病机制研究的重要内容<sup>[8-9]</sup>。本研究选取 Mina 基因研究其基因多态性与哮喘的关联,可以帮助理解 Th2 偏移机制在哮喘发病中的作用。

Mina 基因编码蛋白为 Mina53<sup>[10]</sup>,该蛋白主要位于细胞核中,参与 C-myc 诱导的细胞生长。C-myc 是目前广泛研究的原癌基因<sup>[11-12]</sup>。目前日本和美国科学家发现 Mina53 蛋白参与调节初始 T 淋巴细胞 IL-4 的生成,且 Mina 蛋白的表达量与 IL-4 的表达成剂量依赖负相关关系<sup>[13]</sup>。而机体 Mina53 蛋白表达量与 Mina 基因启动子区域 SNPs 直接相关,所以推测 Mina 基因多态性参与 Th2 相关疾病,如支气管哮喘等。

研究结果显 Mina 基因所有 6 个位点中,仅 rs4857304 位

点的 T 等位基因在哮喘组频率高于正常组频率,但 2 组比较差异无统计学意义,提示其可能参与哮喘发病。进一步通过隐性遗传模型分析发现,rs4857304 位点主要等位基因 T 纯合型,即 TT 型和 GG+GT 型频数,在 2 组相比较差异有统计学意义( $P=0.0282,OR=1.568,95\%CI=1.048\sim 2.346$ ),提示在隐性遗传模型下 Mina 基因 rs4857304 的基因多态性参与变应性哮喘发病。

关于变应性哮喘目前已发现很多易感基因,只有很少的基因位点能够被重复研究,因此可能该类研究对于哮喘这样一种具有复杂表型的疾病,单个基因或位点难以解释支气管哮喘相关疾病的发病机制<sup>[14]</sup>,而进一步选取 IL-4 基因等 Th2 偏移相关基因进行多基因、多位点以及基因-基因之间交互作用<sup>[15]</sup>,甚至进一步的基因-环境因素研究对该类疾病研究意义重大<sup>[16]</sup>。此外结合显性或隐性遗传模型等遗传方法学的分析,可以进一步帮助理解基因位点多态性在复杂表型疾病发病中的作用。

### 参考文献:

- [1] Fukahori S, Yano H, Tsuneoka M, et al. Immunohistochemical expressions of Cap43 and Mina53 proteins in neuroblastoma[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42 (11): 1831-1840.
- [2] Ishizaki H, Yano H, Tsuneoka M, et al. Overexpression of the myc target gene Mina53 in advanced renal cell carcinoma[J]. Pathol Int, 2007, 57(10): 672-680.
- [3] Tsuneoka M, Fujita H, Arima N, et al. Mina53 as a potential prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21): 7347-7356.
- [4] Hemmers S, Mowen KA. Th2 bias: Mina tips the balance [J]. Nat Immunol, 2009, 10(8): 806-808.
- [5] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- [6] Montpetit A, Nelis M, Laflamme P, et al. An evaluation of the performance of tag SNPs derived from HapMap in a Caucasian population[J]. PLoS Genet, 2006, 2(3): e27.
- [7] Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(2): 261-270.
- [8] Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2010, 21(7): 1008-1014.
- [9] Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111 (1): 66-71.
- [10] Tsuneoka M, Koda Y, Soejima M, et al. A novel myc target gene, mina53, that is involved in cell proliferation [J]. J Biol Chem, 2002, 277(38): 35450-35459.
- [11] Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, et al. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis [J]. Oncogene, 2002, 21(21): (下转第 3126 页)

二硫键共价结合而成的异源二聚体<sup>[8]</sup>。一级结构 P40 有 306 个氨基酸,含 4 个理论糖基化位点和 10 个半胱氨酸;P35 有 197 个氨基酸,含 3 个理论糖基化位点和 7 个半胱氨酸<sup>[9]</sup>。hs IL-12 是一个多功能的免疫调节因子,具有较强的抗肿瘤和抗转移的作用<sup>[10]</sup>,而且不良反应小。

提高蛋白表达量的首要因素,是选择适合的载体与宿主菌<sup>[11]</sup>。本研究选用了 T7 表达系统中的 pET28a 表达载体。pET 系列载体以 T7 为启动子,可使目的基因得到高效转录与翻译。由于该表达系统在目的表达产物的 N 端融合了一段 6 个组氨酸标签序列,有利于天然条件下用金属螯合层析进行融合蛋白的纯化,本实验使用 Ni<sup>2+</sup>-NTA 纯化目的蛋白,Ni<sup>2+</sup> 与组氨酸结合,在纯化过程中分辨率高、选择性好、操作方便,可获得的重组蛋白纯度高。而组氨酸标签相对分子质量小,无生物活性,一般对重组蛋白的功能无影响。与其他表达系统相比,大肠杆菌表达系统蛋白表达量高,容易纯化,且具有遗传背景清楚、成本低、培养周期短、抗污染能力强等特点<sup>[12]</sup>。

本实验成功将 hscIL-12 克隆入原核表达载体 pET28a (+) 中,在大肠杆菌 BL21 (DE3) 获得高效表达。表达产物以包涵体的形式存在,包涵体的形成,可使在胞内表达的外源蛋白不易被细菌的蛋白酶所降解,同时也有利于重组蛋白的分离纯化。包涵体经过洗涤、溶解、Ni<sup>2+</sup>-NTA 纯化以及蛋白质的复性等步骤后,获得了纯度约为 95% 的重组 hscIL-12 蛋白,蛋白质印迹表明重组蛋白具有 hscIL-12 抗原活性。经纯化、复性后的表达产物进行体外实验表明,表达 hscIL-12 能刺激 PBMC 产生 IFN- $\gamma$ ,提示该重组蛋白具有生物学活性。本研究成功实现 hscIL-12 蛋白在原核系统中的表达,为其进一步的理论研究和临床应用奠定基础。

#### 参考文献:

- [1] Cao XF, Leonard K, Lynne I, et al. Interleukin 12 stimulates IFN-mediated inhibition of tumor-induced regulatory T-cell proliferation and enhances tumor clearance [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 8700-8709.
- [2] Zhang C, Zhang J, Niu J, et al. Interleukin-12 improves cytotoxicity of natural killer cells via upregulated expression of NKG2D [J]. *Hum Immunol*, 2008, 69(8): 490-500.
- [3] Nascimento DS, do Vale A, Tomas AM, et al. Cloning, promoter analysis and expression in response to bacterial

exposure of sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) interleukin-12 p40 and p35 subunits [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44 (9): 2277-2291.

- [4] 陈坚,薛绪潮,方国恩,等.米非司酮调控的单链鼠白介素 12 真核表达载体的构建及鉴定[J]. *生物学杂志*, 2008, 25 (6): 17-21.
- [5] 徐林,张凤,周涯,等.小鼠 CD25 分子胞外段的原核表达载体的构建及表达鉴定[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32 (3): 278-281.
- [6] 钟刚强,杨斯皓,贾钰铭,等. pGEX-4T-2-TK 原核表达质粒的构建及其表达[J]. *重庆医学*, 2010, 39 (9): 1036-1038.
- [7] 王彦,吴奎,毕玉田,等. FasL 和 Der p2 双基因共表达真核表达载体的构建及其在树突状细胞中的表达[J]. *重庆医学*, 2010, 39(20): 2697-2699
- [8] Lesinski GB, Badgwell B, Zimmerer J, et al. IL-12 pretreatments enhance IFN-alpha-induced Janus kinase-STAT signaling and potentiate the antitumor effects of IFN-alpha in a murine model of malignant melanoma [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7368-7376.
- [9] Sinclair G, Choy FYM. Synonymous codon usage bias and the expression of human glucocerebrosidase in the methylotrophic yeast, *pichia pastoris* [J]. *Protein Expr Purif*, 2002, 26(1): 96-105.
- [10] Takeda K, Suzuki T, Shimada SI, et al. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota [J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 146(1): 109-115.
- [11] Knutson KL, Disis ML. IL-12 enhances the generation of tumour antigen-specific Th1 CD4 T cells during ex vivo expansion [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135(2): 322-329.
- [12] Nemeckova S, Sroller V, Hainz P, et al. Experimental therapy of HPV16 induced tumors with IL12 expressed by recombinant vaccinia virus in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2003, 12 (5): 789-796.

(收稿日期:2011-05-09 修回日期:2011-07-14)

(上接第 3123 页)

3414-3421.

- [12] Pelengaris S, Khan M, Evan G. c-MYC: more than just a matter of life and death [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(10): 764-776.
- [13] Okamoto M, Van Stry M, Chung L, et al. Mina, an Il4 repressor, controls T helper type 2 bias [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(8): 872-879.
- [14] Melen E, Umerkajeff S, Nyberg F, et al. Interaction between variants in the interleukin-4 receptor alpha and interleukin-9 receptor genes in childhood wheezing: evi-

dence from a birth cohort study [J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(11): 1391-1398.

- [15] Chan IH, Leung TF, Tang NL, et al. Gene-gene interactions for asthma and plasma total IgE concentration in Chinese children [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117 (1): 127-133.
- [16] Vercelli D. Gene-environment interactions in asthma and allergy: the end of the beginning [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(2): 145-148.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-05-12)