

支气管哮喘发病机制的研究新进展

吴志豪¹, 曹海霞^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院儿科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月20日; 发布日期: 2023年4月27日

摘要

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种因素综合影响所致的以气道重塑、气道高反应性和气道慢性炎症为特征的一种异质性疾病, 严重影响了患者的身心健康以及生活质量。近年来, 国内外关于支气管哮喘发病机制的研究取得了重大进展, 本文重点从外源性发病因素(包括生物因素、生态环境因素、营养因素、社会-心理因素)以及内源性发病因素(包括免疫因素、遗传因素)总结支气管哮喘发病机制的新发现, 以期对哮喘的进一步研究及潜在问题提供帮助。

关键词

支气管哮喘, 发病机制, 研究进展

New Advances in the Study of the Pathogenesis of Bronchial Asthma

Zhihao Wu¹, Haixia Cao^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 20th, 2023; published: Apr. 27th, 2023

Abstract

Bronchial asthma (asthma) is a heterogeneous disease characterized by airway remodeling, airway hyperresponsiveness and chronic airway inflammation caused by a combination of factors, which seriously affects the physical and mental health as well as the quality of life of patients. In

*通讯作者。

recent years, significant progress has been made in the research on the pathogenesis of bronchial asthma at home and abroad. In this paper, we focus on the new findings on the pathogenesis of bronchial asthma from exogenous pathogenic factors (including biological factors, ecological and environmental factors, nutritional factors, and socio-psychological factors) and endogenous pathogenic factors (including immune factors and genetic factors), in order to provide help for further research and potential problems of asthma.

Keywords

Bronchial Asthma, Pathogenesis, Research Progress

Copyright © 2023 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. 引言

支气管哮喘是由多种因素引起的儿科常见慢性呼吸道疾病, 据最近一次关于我国儿童支气管哮喘流行病学的报道显示患病率为 3.3%, 与 2010 年的全国普查结果相比高出 0.28%, 提示我国哮喘儿童仍处于明显上升态势[1]。近年来, 关于支气管哮喘发病机制的研究取得了重大进展, 本文重点从外源性发病因素(包括生物因素、生态环境因素、营养因素、社会-心理因素)以及内源性发病因素(包括免疫因素、遗传因素)总结支气管哮喘发病机制的新发现, 为哮喘的进一步研究及潜在问题提供帮助。

2. 外源性发病因素

2.1. 生物因素

2.1.1. 呼吸道微生物群在支气管哮喘发病机制中的作用

据 Lukkarinen 等对 127 例哮喘儿童的相关危险因素进行调查研究, 结果显示儿童过敏性哮喘与鼻病毒的感染相关, 非过敏性哮喘与呼吸道合胞病毒感染相关, 这表明鼻病毒与呼吸道合胞病毒诱发哮喘的机制可能不同[2]。Wisniewski 对 52 名高度过敏和非过敏的难治性哮喘儿童支气管肺泡灌洗液进行研究, 结果发现哮喘患儿下呼吸道显示出主要的辅助性 T 细胞(T helper cells, TH) 1 炎症反应特征, 且与是否过敏无关。这提示呼吸道病原体可能是推动 Th1 炎症反应引起发病的重要因素[3]。除此之外, 有研究者发现呼吸道内带革兰阴性菌的哮喘患儿的肺功能(FEV1)要明显高于呼吸道内带革兰阳性菌的患儿, 这提示哮喘随着病情的发展可能引起微生物群的不同, 反过来微生物群的不同可能也会诱使哮喘病情的进一步发展[4]。但呼吸道微生物群诱发哮喘的发病机制依然需要更多的研究加以确定。

2.1.2. 肠道微生物群在支气管哮喘发病机制中的作用

近年来已有文章指出肠道微生物群的失衡可能会诱导哮喘患病风险的增加。Zegarra-Ruiz 等研究发现在年轻小鼠中, 肠道微生物定植导致肠道树突细胞将微生物抗原从肠道运送到胸腺, 继而推动了 T 细胞的扩增[5]。另有一项研究通过建立卵白蛋白(Ovalbumin, OVA)诱导的小鼠哮喘模型, 结果发现早期暴露于不同的微生物环境会影响小鼠的肠道微生物定植, 且生命早期肠道菌群的多样性可能通过调节 Th1/Th2 平衡来预防哮喘的气道炎症[6]。除此之外, 有研究者发现当肠道微生物群的失衡时, 病原体可通过黏膜免疫引起的 Th2 免疫反应参与哮喘疾病的发生[7]。但目前肠道微生物群影响哮喘的机制尚未完全明确,

仍需更多研究进行明确。

2.2. 生态环境因素

杨昕等通过调查发现 PM2.5 的暴露与哮喘患者就诊量具有明显相关性, 同时, 研究者建立哮喘动物模型并对其进行 PM2.5 的短期暴露, 观察 PM2.5 对气道炎症反应的影响, 结果发现 PM2.5 可以诱导粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、白细胞介素(interleukin, IL)-33 等炎症因子表达增加, 进而参与到哮喘的发生过程中。同时, 该研究者也调查发现月均温度与哮喘患者就诊人次呈负相关, 但动物实验的结果却表明环境温度的差异并没有引起显著的气道炎症改变, 尚需更多研究进行证实[8]。此外, 有研究表明哮喘与烟草烟雾暴露、接触室内过敏原、家庭装修材料(如油漆等)、潮湿、灰尘、霉菌、房屋低通风等环境因素具有很强的关联[9] [10]。

2.3. 营养因素

营养对维持生命活动具有重要的调节作用, 现已认为营养不足与营养过剩(即肥胖)都与哮喘的发生密切相关。Chen 等通过建立早期营养不足动物模型, 结果发现早期营养不足上调了雷帕霉素 1 的机械靶向糖酵解, 并诱导 CD4+ T 细胞 TH2 细胞因子基因座中的非编码保守 DNA 序列 1 的 DNA 低甲基化, 进而导致哮喘的易感性增加[11]。同样, 随着近年来肥胖与哮喘的患病人数同步增高, 使得越来越多的研究者对肥胖在哮喘发病过程中的作用机制进行了探究, 其可能的发病机制有: 1) 脂肪的堆积作用不仅可以使肺脏的呼吸运动功能受到限制, 也能通过影响肺泡表面活性物质的作用而使气道阻力升高。2) 肥胖会促使体内瘦素(Leptin)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 、IL-6 等炎症物质的生成, 使机体形成一种慢性炎症状态[12]。3) 肥胖型哮喘参与的炎症反应主要以 Th1、Th17 细胞和中性粒细胞等浸润为主。4) 肥胖会导致肠道微生物群的失衡, 引起哮喘的发生[13]。尽管已有许多关于肥胖型哮喘的研究报道, 但关于肥胖型哮喘的机制仍未完全阐明, 尚需进一步探索。

2.4. 社会 - 心理因素

近年来社会 - 心理因素对哮喘发病的影响已受到研究者的重视, 有文章指出心理情绪(如兴奋、恐惧、焦虑、抑郁等)、性格特征、应激等对哮喘的发生发展具有重要影响, 同样哮喘也会对心理产生反作用, 即当哮喘发病时会使患者产生抑郁等负面心理情绪[14]。另有多篇文章报道社会心理压力与哮喘发病具有密切的相关性, 其主要作用机制包括: 1) 当大脑受到社会心理压力刺激时, 会通过刺激组胺以及 P 物质等神经肽的分泌促使肥大细胞的活性增加, 进而引起机体气道炎症反应[15]。2) 社会心理压力可以通过刺激机体内下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴促使内源性糖皮质激素的分泌, 进而诱导 Th2 型以及 Th17 型免疫反应参与哮喘的发生发展过程。3) 社会心理压力可以通过刺激自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)诱导乙酰胆碱的释放增加, 并通过乙酰胆碱与其受体发生反应进而引起机体气道重塑的发生。4) 社会心理压力引起的哮喘与 PKA/PKC 信号通路中抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)的释放密切相关。5) 动物模型实验中发现在受到社会心理压力刺激下, 哮喘的发生与整合素 $\beta 4$ 的缺乏具有很强的关联。6) 社会心理压力可以通过刺激腺苷酸环化酶激活多肽 1 受体 1 (adenylate-cyclase activating polypeptide 1 receptor type 1, ADCYAP1R1)基因启动子的甲基化以及遗传变异参与到哮喘的发生发展过程中[16]。7) 母亲产前受到的社会心理压力与子代哮喘的风险增加密切相关[17]。除此之外, Fattore 等通过对拉丁美洲城市中心的哮喘患者进行调查, 结果发现社会经济不平等(用基尼系数衡量)、人类发展水平(用人类发展指数衡量)以及家庭拥挤程度与哮喘的患病率密切相关[18]。

3. 内源性发病因素

3.1. 免疫因素

3.1.1. 炎症细胞在支气管哮喘发病机制中的作用

1) 淋巴细胞: 当机体受到抗原刺激时会使辅助性 T 细胞(Th 细胞)出现分泌紊乱, 引起 Th1 与 Th2 细胞因子失衡, 进而影响机体免疫功能。Th1 细胞调控的干扰素(Interferon, IFN)- γ 、IL-12 和 IL-2 等因子, 参与 IV 型超敏反应等过程; Th2 细胞调控 IL-13、IL-5 和 IL-4 等因子, IL-4 可以通过诱导 IgE 的合成、刺激肥大细胞、诱导 CD23mRNA 的转录以及促进细胞间黏附分子-1 (Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞粘附分子 1 (Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等分子表达参与哮喘的发病 [19]。2) 肥大细胞(Mast Cell, MC): 在过敏性哮喘中, MC 可以分泌的多种介质以及细胞因子(如组胺、IL-5、类胰蛋白酶、GM-CSF 等)参与到气道损伤与重塑的病理生理过程。除此之外, MC 可以与气道上皮细胞以及气道平滑肌密切沟通, 对哮喘患者的呼吸道炎症反应与气道高反应性具有重要调节作用。3) 肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM): AM 驻留在肺实质中, 当 AM 受到刺激时, 会上调诱导型一氧化氮合酶、toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、p38 丝裂原激活蛋白激酶、IL-1、IL-8、IL-17 和 IL-10 信号及其趋化因子 C-X-C 基序配体 1 等物质, 而下调与细胞周期和生长、DNA 损伤和修复、胰岛素受体和瘦素信号相关的基因参与到哮喘的发生发展过程 [20]。4) 中性粒细胞: Andersson 等研究发现中性粒细胞计数与哮喘患儿的肺功能(FEV1% 预测值)呈正相关 [21]。另有研究者发现中性粒细胞可以释放 DNA 胞外陷阱 (Neutrophil Extracellular Traps, NET), NET 与哮喘病情严重程度有关 [22]。此外, 还有研究者对中性粒细胞性哮喘患者的细胞因子进行研究, 结果发现中性粒细胞的募集与体内 IL-17 的升高相关, 中性粒细胞性哮喘与 Th2/Th17 低表型有关 [23]。5) B 细胞: Oliveria 等对过敏性哮喘患者的痰液进行细胞学研究, 结果发现其中带有 IgE 的 B 细胞、记忆 B 细胞等明显增加, 但在血液中无明显差别 [24]。当异常抗原侵入时, 调节性 B 细胞计数在外周血中变多, 在骨髓中计数变少, 提示哮喘患者的气道炎症改变可能与调节性 B 细胞参与的免疫应答反应降低相关 [25]。6) 树突状细胞: 有一项研究通过建立哮喘动物模型, 结果发现 TNF- α 诱导蛋白 3 可以调控树突状细胞向 TH2/TH17 细胞的分化方向 [26]。另一项研究对浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)在异常抗原引起哮喘发病中的作用, 结果发现当异常抗原刺激时 pDCs 会诱发炎症反应, 而耗尽 pDCs 则可以起到预防哮喘的作用 [27]。此外, Mishra 等嗜酸粒细胞性哮喘患者与正常人的外周骨髓系树突状细胞(myeloid dendritic cell, mDCs)中低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP-1)的水平差异进行探究, 结果发现前者的 LRP-1 明显低于后者, 提示 LRP-1 可能是哮喘发病的重要风险因素 [28]。

3.1.2. 气道非炎症细胞在支气管哮喘发病机制中的作用

1) 支气管上皮细胞(Bronchial epithelial cell, BEC): 当抗原刺激时, BEC 会促使 IL-33、IL-25 和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的产生, 这些细胞因子会诱导过敏性炎症的发生, 并发挥着连接先天和适应性气道粘膜免疫的“桥梁”作用 [29]。除此之外, 有研究者发现 BEC 可表达可溶性白细胞介素 1 受体样 1 蛋白 ST2 (Interleukin 1 receptor-like 1), 当 ST2 受到 TNF- α 抑制减少时, 可能会增加游离的 IL-33, 进而导致气道炎症反应 [30]。2) 气道平滑肌细胞(Airway smooth muscle cell, ASMC): 近年来有研究表明 ASMC 不仅可以通过 Rho 激酶通路引起气道的收缩、狭窄, 也可以分泌细胞因子、趋化因子以及细胞黏附因子等参与到哮喘的气道炎症反应以及气道重塑过程 [31]。Kaur 等发现 ASMC 可以与 MC 紧密联系, 一方面可以合成 IL-33, 参与到哮喘的发生发展过程中, 另一方面也可以表达 IL-33 受体 ST2, IL-33 可以直接促进 MC 的激活以及 ASMC 的“伤口修复”反应, 并通过上调 MC 衍生的 IL-13 间接促进 ASMC 的收缩, 进而导致气道变窄 [32]。

3.1.3. 短链脂肪酸在支气管哮喘发病机制中的作用

短链脂肪酸水平的升高对哮喘具有预防保护作用, 已有多项研究表明其主要机制包括: 1) 短链脂肪酸通过抑制组蛋白脱乙酰酶(Histone deacetylase, HDAC), 进而抑制细胞因子及过敏原等引起的气道收缩。2) 短链脂肪酸可以激活 G-蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPR) 41 和 GPR43, 进而调节气道炎性反应。3) 有研究者发现可以通过诱导细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)途径, 进而使短链脂肪酸水平增加可以缓解气道炎症反应[33]。4) 短链脂肪酸可以通过调节嗜酸性粒细胞以及 ILC2 等方式改善哮喘患者的气道高反应[34]。

3.1.4. 维生素 D 在支气管哮喘发病机制中的作用

近年来维生素 D 对哮喘发病的影响受到了研究者们的关注。程培培等在常规治疗哮喘的基础上加用维生素 D 的治疗后发现与对照组相比可以明显缓解哮喘儿童的临床症状, 改善哮喘患儿的预后[35]。多项研究表明维生素 D 参与哮喘的发病机制主要包括: 1) 维生素 D 可以降低 IFN- γ 、IL-2、IL-5、IL-13 的表达水平以及转录时可抑制 IL-17A 以缓解气道炎症反应。2) 维生素 D 可以通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路调节哮喘发病发展过程以及发挥一定的抗病毒作用。3) 维生素 D 可以通过调节整合素金属蛋白酶(A disintegrin and metalloproteases, ADAM) 33 参与哮喘遗传学缓解气道重塑[36]。

3.2. 遗传因素

3.2.1. 遗传学

现已认为哮喘的易感性有很强的遗传因素, 识别与哮喘相关的特定基因位点, 探索其影响哮喘的发病机制, 将有助于更好地理解哮喘发病相关的生物途径。已有多项研究发现了影响哮喘的基因位点: 1) 哮喘的异质性与不同种族背景的人有关, 非裔美国人的 5p15 和 17p11.1-q11.2; 白种人的 11p15 和 19q13; 西班牙裔的 2q33 和 21q21。2) 哮喘易感性与 ORMDL3/GSDMB、IL33、IL1RL1、IL18R1、SMAD3、IL2RB 以及 PYHIN1 基因有关。3) 哮喘风险位点与免疫细胞增强子标记相关, 如: IL33(rs2381416)、IL1RL1(rs10173081)、TSLP(rs1837253)、IL13(rs20541) [37]。4) 有研究者通过对外周血单个核细胞基因表达聚类分析, 结果发现 GNA15 具有一定的预测哮喘预后的作用[38]。5) 基因-环境的相互作用, 如: 单核苷酸多态性(SNP)rs117902240 与尘螨暴露密切相关[39]; 在 rs7216389 高危 TT 基因型的儿童中, 从出生起接触猫和(或)狗与哮喘患病率较低相关[40]。

3.2.2. 表观遗传学

表观遗传学是在不改变 DNA 序列的情况下影响基因表达的学科。多项研究发现哮喘相关的表观遗传学机制: 1) 嗜酸性粒细胞修饰的目标基因在哮喘的病理生理学中是低甲基化的, 如: 与气道重塑相关的基因(COL15A1, RB1, FOXP1, CCDC19)、与表面活性剂分泌相关的基因(ACOT7, PPT2)、与气道中一氧化氮产生相关的基因(ACP5)、与细胞因子产生和信号传递相关的基因(IL5RA, DICER1)以及与血液中吞噬作用相关的基因(SERPINC1)在哮喘病人中都有甲基化程度下降的特征[41]。此外, 嗜碱性粒细胞和肥大细胞的组氨酸脱羧酶(Histidine decarboxylase, HDC)基因的低甲基化与组胺的形成增加密切相关, 进而影响哮喘的免疫炎症反应。2) 单核细胞的目标基因是高甲基化的改变, 如: NRG1, SYNM, TBX5, FAM19A4 都是通过高甲基化参与气道重塑等过程。此外, Th17 细胞系通过染色质结构的重塑参与到哮喘的表观遗传学中[37]。3) 气道细胞 DNA 甲基化可用于预测特应性和特应性哮喘[42]。4) 组蛋白修饰在哮喘发病机制中起着重要作用, 如: 组蛋白 H3 赖氨酸 18(Histone H3 lysine 18, H3K18)乙酰化增加了哮喘病患者上皮细胞中 EGFR 和 STAT6 的表达。5) 微小非编码 RNA (microRNA, miRNA)作为基因表达的调节器, 其可以通过调节相关细胞、细胞因子、受体、信号通路以及 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用等方式对哮喘的发病具有重要影响作用[43]。

4. 总结

尽管研究者们已经对支气管哮喘有了更加深入的研究,但目前仍有许多机制尚未完全阐明,如支气管哮喘的肠道微生态机制、遗传学以及肥胖型哮喘的机制等方面仍需更多研究进行探索。如今,随着组学生物技术(如基因组学、表型组学等)的蓬勃发展以及国内外研究者的不懈努力,相信支气管哮喘精准化时代的来临将指日可待。

参考文献

- [1] 肖惠迪, 书文, 李梦龙, 等. 中国 2011-2018 年儿童哮喘患病率 Meta 分析[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(8): 1208-1211.
- [2] Lukkarinen, M., Koistinen, A., Turunen, R., *et al.* (2017) Rhinovirus-Induced First Wheezing Episode Predicts Atopic But Not Nonatopic Asthma at School Age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 988-995. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.991>
- [3] Wisniewski, J.A., Muehling, L.M., Eccles, J.D., *et al.* (2018) T_H1 Signatures Are Present in the Lower Airways of Children with Severe Asthma, Regardless of Allergic Status. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 2048-2060. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.020>
- [4] Hentschke, I., Graser, A., Melichar, V.O., *et al.* (2017) IL-33/ST2 Immune Responses to Respiratory Bacteria in Pediatric Asthma. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 43426. <https://doi.org/10.1038/srep43426>
- [5] Zegarra-Ruiz, D.F., Kim, D.V., Norwood, K., *et al.* (2021) Thymic Development of Gut-Microbiota-Specific T Cells. *Nature*, **594**, 413-417. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03531-1>
- [6] Qian, L.-J., Kang, S.-M., Xie, J.-L., *et al.* (2017) Early-Life Gut Microbial Colonization Shapes Th1/Th2 Balance in Asthma Model in BALB/c Mice. *BMC Microbiology*, **17**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1044-0>
- [7] Zhu, T.H., Zhu, T.R., Tran, K.A., Sivamani, R.K. and Shi, V.Y. (2018) Epithelial Barrier Dysfunctions in Atopic Dermatitis: A Skin-Gut-Lung Model Linking Microbiome Alteration and Immune Dysregulation. *British Journal of Dermatology*, **179**, 570-581. <https://doi.org/10.1111/bjd.16734>
- [8] 杨昕. 抗生素暴露与环境因素影响哮喘发病的临床与基础研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [9] Sun, Y., Hou, J., Sheng, Y., *et al.* (2019) Modern Life Makes Children Allergic. A Cross-Sectional Study: Associations of Home Environment and Lifestyles with Asthma and Allergy among Children in Tianjin Region, China. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **92**, 587-598. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1395-3>
- [10] Castner J, Barnett R, Moskos L H, *et al.* (2021) Home Environment Allergen Exposure Scale in Older Adult Cohort with Asthma. *Canadian Journal of Public Health*, **112**, 97-106. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00335-0>
- [11] Chen, X., Lin, H., Yang, D., *et al.* (2019) Early-Life Undernutrition Reprograms CD4⁺ T-Cell Glycolysis and Epigenetics to Facilitate Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 2038-2051. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.999>
- [12] Mangova, M., Lipek, T., vom Hove, M., *et al.* (2020) Obesity-Associated Asthma in Childhood. *Allergologie Select*, **4**, 76-85. <https://doi.org/10.5414/ALX02178E>
- [13] 张瀚文, 翁育清. 肥胖型哮喘发病机制及治疗进展[J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(2): 200-202.
- [14] 申艳, 李凯. 心理及社会因素对支气管哮喘影响的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2784-2787.
- [15] Miles, O.W. and Maren, S. (2019) Role of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in PTSD: Insights from Preclinical Models. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **13**, Article 68. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00068>
- [16] 朱贝贝. 社会心理压力对儿童哮喘的影响及机制[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(5): 338-342.
- [17] Lee, A., Leon Hsu, H.-H., Mathilda, Y.-H., *et al.* (2018) Prenatal Fine Particulate Exposure and Early Childhood Asthma: Effect of Maternal Stress and Fetal Sex. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1880-1886. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.017>
- [18] Fattore, G.L., de Souza Teles Santos, C.A. and Barreto, M.L. (2015) Socioeconomic and Environmental Determinants of Adolescent Asthma in Urban Latin America: An Ecological Analysis. *Cadernos de Saúde Pública*, **31**, 2367-2378. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00101414>
- [19] 黄纯, 周林英, 谭丽琴, 等. 儿童支气管哮喘发病机制及相关治疗新进展[J]. 中国社区医师, 2019, 35(32): 6-8.
- [20] Leite-de-Moraes, M., Belo, R., Dietrich, C., Soussan, D., Aubier, M. and Pretolani, M. (2020) Circulating IL-4, IFN γ and IL-17 Conventional and Innate-Like T-Cell Producers in Adult Asthma. *Allergy*, **75**, 3283-3286.

- <https://doi.org/10.1111/all.14474>
- [21] Andersson, C.K., Adams, A., Nagakumar, P., *et al.* (2017) Intraepithelial Neutrophils in Pediatric Severe Asthma Are Associated with Better Lung Function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1819-1829. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.022>
- [22] Granger, V., Taille, C., Roach, D., *et al.* (2020) Circulating Neutrophil and Eosinophil Extracellular Traps Are Markers of Severe Asthma. *Allergy*, **75**, 699-702. <https://doi.org/10.1111/all.14059>
- [23] Liu, W., Liu, S., Verma, M., *et al.* (2017) Mechanism of T_H2/T_H17-Predominant and Neutrophilic T_H2/T_H17-Low Subtypes of Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1548-1558. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.032>
- [24] Oliveria, J.-P., Salter, B.M., Phan, S., *et al.* (2017) Asthmatic Subjects with Allergy Have Elevated Levels of IgE+ B Cells in the Airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 590-593. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.981>
- [25] Oliveria, J.-P., El-Gammal, A.I., Yee, M., *et al.* (2018) Changes in Regulatory B-Cell Levels in Bone Marrow, Blood, and Sputum of Patients with Asthma Following Inhaled Allergen Challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1495-1498. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.013>
- [26] Vroman, H., Bergen, I.M., van Hulst, J., *et al.* (2018) TNF- α -Induced Protein 3 Levels in Lung Dendritic Cells Instruct T_H2 or T_H17 Cell Differentiation in Eosinophilic or Neutrophilic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1620-1633. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.012>
- [27] Chairakaki, A.D., Saridaki, M.I., Pyrillou, K., *et al.* (2018) Plasmacytoid Dendritic Cells Drive Acute Asthma Exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 542-556. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.032>
- [28] Mishra, A., Yao, X., Saxena, A., *et al.* (2018) Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 Attenuates House Dust Mite-Induced Eosinophilic Airway Inflammation by Suppressing Dendritic Cell-Mediated Adaptive Immune Responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 1066-1079. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.044>
- [29] Hong, H., Liao, S., Chen, F., Yang, Q. and Wang, D.-Y. (2020) Role of IL-25, IL-33, and TSLP in Triggering United Airway Diseases toward Type 2 Inflammation. *Allergy*, **75**, 2794-2804. <https://doi.org/10.1111/all.14526>
- [30] Kaur, D., Chachi, L., Gomez, E., *et al.* (2020) ST2 Expression and Release by the Bronchial Epithelium Is Downregulated in Asthma. *Allergy*, **75**, 3184-3194. <https://doi.org/10.1111/all.14436>
- [31] 周晓鹰, 魏涛. 哮喘疾病中肥大细胞与气道平滑肌细胞的相互作用[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2018, 30(4): 87-92.
- [32] Kaur, D., Gomez, E., Doe, C., *et al.* (2015) IL-33 Drives Airway Hyper-Responsiveness through IL-13-Mediated Mast Cell: Airway Smooth Muscle Crosstalk. *Allergy*, **70**, 556-567. <https://doi.org/10.1111/all.12593>
- [33] 吴玉苗, 吴要伟, 朱万青, 等. 短链脂肪酸与儿童哮喘的关系及治疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(16): 37-42.
- [34] Thio, C.L.-P., Chi, P.-Y., Lai, A.-C.-Y. and Chang, Y.-J. (2018) Regulation of Type 2 Innate Lymphoid Cell-Dependent Airway Hyperreactivity by Butyrate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 1867-1883. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.032>
- [35] 程培培, 周启立, 任磊, 等. 支气管哮喘患儿血清 25 羟维生素 D3 水平变化及补充维生素 D 治疗对患儿发病、预后的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 323-326.
- [36] 秦欣, 李爱民. 维生素 D 及其受体在儿童哮喘发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(13): 96-99.
- [37] Ntontsi, P., Photiades, A., Zervas, E., Xanthou, G. and Samitas, K. (2021) Genetics and Epigenetics in Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2412. <https://doi.org/10.3390/ijms22052412>
- [38] 李丹, 范宇杭, 李耕旭, 等. GNA15 对重型哮喘患儿预后的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(6): 758-762.
- [39] Forno, E., Sordillo, J., Brehm, J., *et al.* (2017) Genome-Wide Interaction Study of Dust Mite Allergen on Lung Function in Children with Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 996-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.967>
- [40] Stokholm, J., Chawes, B.L., Vissing, N., Bønnelykke, K. and Bisgaard, D. (2018) Cat Exposure in Early Life Decreases Asthma Risk from the 17q21 High-Risk Variant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1598-1606. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.044>
- [41] Hudon Thibeault, A.A. and Laprise, C. (2019) Cell-Specific DNA Methylation Signatures in Asthma. *Genes*, **10**, Article No. 932. <https://doi.org/10.3390/genes10110932>
- [42] Forno, E., Wang, T., Qi, C., *et al.* (2019) DNA Methylation in Nasal Epithelium, Atopy, and Atopic Asthma in Children: A Genome-Wide Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 336-346.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)

- [43] 李星, 李竹英, 田春燕, 张伟. microRNA 与支气管哮喘相关性及中药调控机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 209-215.