

# 血清IgE在哮喘和慢性阻塞性肺疾病进展中的作用

刘 健

海军军医大学第一附属医院(上海长海医院), 上海

收稿日期: 2021年9月25日; 录用日期: 2021年10月18日; 发布日期: 2021年10月27日

---

## 摘 要

哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是两种常见的、以慢性气道炎症为主要特征的呼吸系统疾病。相关研究发现, IgE (immunoglobulin E)在哮喘和COPD的疾病进展中都起着重要作用, 因为它与两种疾病的呼吸道症状、肺功能、细菌和病毒感染、气道重塑和支气管反应性相关。本文通过对相关研究的整理, 分析IgE (包括特异性IgE和总IgE)在COPD和哮喘中的作用, 探寻两种疾病在治疗方式上的异同。

## 关键词

COPD, 哮喘, IgE, 特异性, 过敏

---

# The Role of IgE in COPD and Asthma

Jian Liu

The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Changhai Hospital), Shanghai

Received: Sep. 25<sup>th</sup>, 2021; accepted: Oct. 18<sup>th</sup>, 2021; published: Oct. 27<sup>th</sup>, 2021

---

## Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are two prevalent chronic airway inflammatory diseases. IgE production appears to play an important role in the development of both COPD and asthma, as it has been associated with respiratory symptoms, lung function, bacterial and viral infections, airway remodeling and bronchial hyperreactivity in both diseases. The aim of this review is to summarize all current data concerning the role of specific and total IgE in COPD and asthma and to highlight similarities and differences in view of possible therapeutic interventions.

## Keywords

COPD, Asthma, IgE, Atopy, Allergy

Copyright © 2021 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

哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是常见的慢性气道炎性疾病, 它们的共同特点是血清总 IgE (immunoglobulin E)和特异性 IgE 水平升高[1]。哮喘主要由 Th2 因子介导, 涉及肥大细胞、嗜酸粒细胞和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞等多种炎性细胞和细胞成分, 这种炎症与气道高反应性相关, 长期发作可引起气道狭窄与气道重塑, 出现可逆性气流受限, 与遗传因素密切相关, 一般年轻人患病率较高[2]。而 COPD 是由 Th1 细胞因子介导的, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等多种因子和细胞参与的气道、肺实质及肺血管慢性炎性疾病, 是一组以气流受限为特征的肺部疾病, 气流受限不完全可逆, 呈进行性发展, 最终导致肺功能下降, 一般老年人、吸烟者高发[3]。

## 2. 哮喘和 COPD 的特异性

变应性哮喘(又叫过敏性哮喘)是最常见的哮喘类型, 其发病与接触特异性变应原有关。过敏性哮喘患者的症状大多呈季节性变化, 而且, 虽然过敏性哮喘在任何年龄均可出现, 但往往比非过敏性哮喘患者更年轻[4]。此外, 运动性支气管痉挛在过敏性哮喘中比非过敏性哮喘更为频繁和严重[5]。

Putchu 等的荟萃分析发现[6], SPIROMICS 队列中 35% 的 COPD 患者(N = 403)和 COPD Gene 队列中 36% 的 COPD 患者(N = 696)出现特异性, 即在研究中检测出对 10 种室内和室外过敏原中的任何一种存在过敏。在两个队列中, COPD 患者的特异性状态与哮喘特征(通过已确诊 COPD 患者的哮喘自我报告进行定义)之间有近 50% 的重叠。

最近的一项亚洲队列研究证明了这一点[7], 即与对照相比, COPD 患者暴露于多种过敏原(花粉、室内尘螨、蟑螂和真菌)时, 其产生的特异性 IgE 显著增加。另一方面, 虽然研究未证明 COPD 患者的致敏状态与 COPD 患者 GOLD 分期(肺功能)之间的关联, 但具有高致敏状态 COPD 患者则表现出更差的临床结果, 症状严重、肺功能差和恶化率增加。此外, 与对照组相比, 高致敏状态 COPD 患者对空气真菌出现过敏的次数增加, 会对许多室外空气真菌(裂叶菌、曲霉、青霉、枝孢菌等)出现全身 IgE 反应。该研究还表明, 室内空气和物体表面过敏原的丰度与 COPD 症状呈正相关, 与肺功能呈负相关, 表明室内空气和物体表面是真菌过敏原的潜在来源

另一项研究表明[8], 对于 COPD 患者, 血清中 IL-1 $\beta$  和 IgE 的水平与疾病严重程度的相关, 并且 IgE 和 IL-1 $\beta$  的产生可能与吸烟有关。IL-1 $\beta$  是一种非常重要的促炎细胞因子, 可介导炎症反应, 可能会随着 IgE 水平的升高, 而在单核细胞中被诱导表达。然而, 在该研究中, 没有观察到 IL-1 $\beta$  和 IgE 之间的直接相关性, 这也可能是样本量小的原因导致的(30 名 COPD 患者, 30 名健康对照者)。

1961 年荷兰提出的假说[9]指出, 哮喘和 COPD 有共同的危险宿主因素, 包括气道高反应性和特异性, 疾病表现也取决于外部因素, 如暴露于过敏原。事实上, 在一些 COPD 患者中发现的支气管上皮 Th2 炎症基因的表达特征表明, 其可能与哮喘有共同的机制[10]。这意味着 Th2 介导的气道反应在没有哮喘临

床史的 COPD 患者中也可能很重要。Bozek 等人指出, 哮喘和 COPD 中存在类似的细胞因子, 这可能表明 Th2 和 Th1 细胞都参与了这些疾病的免疫病理[11]。

### 3. 哮喘和 COPD 的特应性和病毒感染

通过观察性研究发现, 1 岁婴儿发生过敏反应与婴儿时期呼吸道病毒感染有关, 幼儿时期的严重呼吸道感染则往往导致儿童后期较高的哮喘患病风险[12]。病毒感染和过敏性疾病之间的联系并非不合理, 因为许多由于病毒感染而引发的免疫反应, 包括针对病毒病原体的特异性 IgE 的产生[13]。因此, 抗 IgE 治疗被证明可以防止哮喘患者的病毒感染的发作。

病毒感染可以将 Th1 细胞、CD8 细胞和中性粒细胞等几种细胞类型吸引到炎症部位, 从而参与患者的过敏反应。此外, 病毒感染会影响参与过敏反应的受体的表达, 并诱导多种炎症介质, 包括 TGF- $\beta$ 、中性粒细胞弹性蛋白酶和多种细胞因子, 从而影响对肺的重塑过程。因此, 病毒感染可能对患儿尚处于发育中的肺结构产生长期影响, 进而导致肺生长障碍和功能缺失, 并增加气道狭窄和哮喘恶化的风险[14]。

虽然, 目前对于病毒感染期间 IgE 产生的机制尚不清楚, 但在严重的病毒感染, 然而, 在严重的病毒感染中, 抗病毒的 Th1 偏向反应可能促使 Th2 的特应性反应, 病毒和特应性之间的联系似乎是通过产生 IgE 来实现的[15]。

有观点认为呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Virus, RSV)增加 Th2 对空气过敏原的敏感性[16]。有研究表明, 病毒感染产生的 IgE 的水平与 RSV 症状的严重程度之间存在相关性[17]。在出生后的前 6 个月内因严重 RSV 感染需要住院治疗的婴儿患哮喘的风险增加了近 20 倍[18]。

出生第一年感染人类副流感病毒的儿童在第二年患哮喘的几率更高。一项研究发现[19], 感染 RSV、流感或副流感病毒的 3 个月以下婴儿, 其 Th2 细胞因子显著增加, 这意味着 RNA 呼吸道病毒在推动特应性倾向的能力方面存在相似性。一项对 90,000 名儿童进行的队列发现[20], 在非冬季月份发生细支气管炎的儿童患哮喘的风险增加。此外, 在冬季病毒高峰前 4 个月出生的患者患哮喘的风险增加[21], 这表明病毒感染的时间在早发性哮喘的发展中起着重要作用。

越来越多的证据表明, 病毒性呼吸道感染是 COPD 恶化的主要危险因素。大多数 COPD 急性加重是由细菌或病毒感染或两者结合引发的, 40%~80%经常需要住院治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病(acute exacerbations of COPD, AECOPD)归因于病毒性呼吸道感染[22]。与没有症状的 AECOPD 相比, 有普通感冒相关症状的 AECOPD 具有发作更突然、恢复时间更长[23]。此外, 与急性加重次数较少的 COPD 患者相比, 急性加重次数较多的 COPD 患者发生感冒症状的次数几乎翻了一倍[24], 并且感冒症状的存在与 AECOPD 的风险相关[25]。

### 4. 哮喘和 COPD 的特应性和细菌感染

哮喘发作和细菌感染有关, 在临床实践中发现, 70%因哮喘发作而住院的患者存在病毒和细菌感染[26]。

金黄色葡萄球菌是一种常见的革兰氏阳性球菌, 其广泛存在于空气、水、灰尘及人和动物的排泄物中。它是一种人兽共患病病原菌, 可导致人和动物的多种疾病。目前已发现了至少 20 种血清学上不同的葡萄球菌超抗原, 包括葡萄球菌肠毒素(SE) A 到 V。在葡萄球菌肠毒素中, SEA 和 SEB 的特征最好, 也被认为是超级抗原, 因为它们能够与 T 细胞受体  $\beta$  链上的多种可变区结合, 并刺激大量的 T 细胞活化[27]。这种大规模 T 细胞激活的结果是导致急性毒性休克。此外, SEA 和 SEB 诱导多克隆 IgE 形成(SEA-IgE 和 SEB-IgE), 与青少年过敏性多发病相关[28], 它们也可激活 B 细胞、嗜酸性粒细胞、上皮细胞等, 导致在局部组织中产生细胞因子风暴并出现强烈的炎症反应[29]。

金黄色葡萄球菌常常定植于患有 Th2 偏向疾病的患者中, 例如特应性皮炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎[30]。它释放促进细菌入侵和定植并对粘膜环境产生免疫抑制作用的蛋白质[31]。哮喘患者对各种金黄色葡萄球菌分泌的蛋白具有更高的 IgE 反应性。有证据表明[32], 金黄色葡萄球菌持续寄生在患者的鼻腔粘膜, 受到生物膜的保护或隐藏在免疫细胞内(121), 并不断产生一系列因子, 启动和加重偏向 Th2 的免疫反应。长期暴露于金黄色葡萄球菌分泌的蛋白也可能阻碍炎症的解决, 维持炎症出现时间。

致敏葡萄球菌肠毒素与哮喘的严重程度相关[33], 包括哮喘恶化、哮喘控制和哮喘发作。而目前只有一项研究[34]将 SE-IgE 的增加与 COPD 加重和 COPD 控制联系起来, 但没有对 COPD 患者的过敏情况进行说明。

## 5. 哮喘和 COPD 的特应性和气道炎症、气道重塑及气道高反应性

气道炎症、气道高反应性和气道重塑是哮喘的 3 个主要特征。在慢性炎症刺激下, 组织反复损伤与修复, 导致支气管管壁结构发生改变, 称为气道重塑。在过敏性哮喘中, IgE 通过增加气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cells, ASMC) 的促炎胶原和纤连蛋白的沉积并刺激增殖来增加气道重塑[35]。当 ASMC 在体外暴露于过敏患者的血清时, 它们的增殖以及 I 型胶原蛋白(48 小时)和纤连蛋白(24 小时)的沉积都会被激活。所有这些都可以通过将 ASMC 暴露于经过抗 IgE 抗体(奥马珠单抗)预处理 1 小时的过敏血清来预防[36]。

哮喘患者气道上皮细胞表达 Fear I 和 FceR II, 并参与形成气道炎症和重塑。内皮素 1 是气道上皮细胞纤维化的重要介质之一, 可促进上皮细胞纤维化进程[37]。体外研究结果显示, FceR II 活化表达与内皮素 1 的形成和释放相关。TGF- $\beta$  可刺激成纤维细胞转化为肌成纤维细胞。TGF- $\beta$  和内皮素 1 的水平随纤维母细胞增殖而增加, 阻断这些生长因子可抑制纤维母细胞增殖。FceR I 活化表达可促进气道 15 碳四烯酸释放增加, 促进气道上皮下细胞外基质分泌增多, 气道壁增厚, 参与气道重塑[38]。在哮喘小鼠模型中, 基底膜气道上皮细胞广泛纤维化, 支气管和血管周围炎症细胞浸润增加, 而且哮喘小鼠血清总 IgE 水平较对照组显著增加[39]。该结果进一步佐证血清总 IgE 与哮喘气道重塑相关。

气道重塑也是 COPD 的一个公认特征。COPD 患者的肺部有几种病理变化, 包括: 气道壁和气道平滑肌层的厚度(虽然没有达到哮喘的程度)、血管密度增加、粘液分泌过多、上皮细胞化生、粘膜下腺体增大、终末和呼吸性细支气管丧失、肺泡增大和破坏, 以及中性粒细胞炎症和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润[40]。然而, 特应性对 COPD 患者气道重塑的影响尚无相关研究。更好地了解这个问题对临床具有重要意义, 因为它可以帮助我们对特应性和非特应性 COPD 患者分别给予适当的医疗干预。

气道高反应性(Airway Hyper Reactivity, AHR)又称支气管高反应性, 是指气道本身对各种特异性或非特异性刺激的反应性异常增高, 主要表现为气道平滑肌的过早或过强的收缩反应、支气管痉挛和黏液腺体分泌的亢进[41]。AHR 是支气管哮喘的重要特征之一, 是一种反映哮喘患者气道功能异常状态的关键指标, 并可评价哮喘患者的病情和预后。AHR 的发生机制较为复杂, 一般认为与基因调控、气道炎症、Th1/Th2 失衡、神经调节、气道平滑肌异常和重构等有关。但是气道反应性增高并非都见于哮喘, 也可见于其他疾病。虽然 COPD 程度低于哮喘, 但两者支气管敏感性和气道反应性均有增高, 结合 Dmin/Cmin 和 sd 以及剂量反应曲线可反映出哮喘和 COPD 患者气道反应性特征, 为临床诊断和治疗评价提供可参考的信息[42]。

## 6. 总结和展望

在这篇综述中, 我们对 IgE 在 COPD 和哮喘中的作用进行了综述。IgE 的产生在这两种疾病的发生和发展中都起着重要作用。IgE 不仅参与形成哮喘和 COPD 气道炎症和气道高反应性, 而且在哮喘气道



重塑中扮演着重要的角色。气道重塑可加重气道高反应性，并引起肺功能持续下降。此外，婴儿期的过敏性反应和病毒感染影响之后的哮喘以及 COPD 发病风险。抗 IgE 治疗对于预防哮喘和 COPD 发展的有效性和安全性已得到大量国际多中心临床研究数据的强力支持。总之，IgE 为认识哮喘和 COPD 提供了新的视角，抗 IgE 治疗则为今后的治疗提供了新的理念和愿景。

## 参考文献

- [1] 唐先发. 特应性疾病共同易感位点及其交互作用研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [2] George, L. and Brightling, C.E. (2016) Eosinophilic Airway Inflammation: Role in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **7**, 34-51. <https://doi.org/10.1177/2040622315609251>
- [3] Albertson, T.E., Chenoweth, J.A., Pearson, S.J. and Murin, S. (2020) The Pharmacological Management of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome (ACOS). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21**, 213-231. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1701656>
- [4] Romanet-Manent, S., Charpin, D., Magnan, A., Lanteaume, A. and Vervloet, D. (2002) Allergic vs. Nonallergic Asthma: What Makes the Difference. *Allergy*, **57**, 607-613. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x>
- [5] Virdekow, J.-C., Kroegel, C., Walker, C. and Matthys, H. (1994) Cellular and Immunological Markers of Allergic and Intrinsic Bronchial Asthma. *Lung*, **172**, 313-314. <https://doi.org/10.1007/BF00172846>
- [6] Putcha, N., Fawzy, A., Matsui, E., Liu, M., Bowler, R., Woodruff, P., et al. (2020) Clinical Phenotypes of Atopy and Asthma in COPD: A Meta-Analysis of SPIROMICS and COPD Gene. *Chest*, **158**, 2333-2345.
- [7] Tiew, P.Y., Ko, F.W.S., Pang, S.L., Matta, S.A., Sio, Y.Y., Poh, M.E., et al. (2020) Environmental Fungal Sensitisation Associates with Poorer Clinical Outcomes in COPD. *European Respiratory Journal*, **56**, Article ID: 2000418. <https://doi.org/10.1183/13993003.00418-2020>
- [8] Singh, B., Arora, S. and Khanna, V. (2010) Association of Severity of COPD with IgE and Interleukin-1 Beta. *Monaldi Archives for Chest Disease*, **73**, 86-87. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2010.303>
- [9] Sluiter, H.J., Koeter, G.H., de Monchy, J.G., Postma, D.S., de Vries, K. and Orie, N.G. (1991) The Dutch Hypothesis (Chronic Non-Specific Lung Disease) Revisited. *European Respiratory Journal*, **4**, 479-489.
- [10] Christenson, S.A., Steiling, K., van den Berge, M., et al. (2015) Asthma-COPD Overlap. Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 758-766. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1458OC>
- [11] Bozek, A. and Rogala, B. (2018) IgE-Dependent Sensitization in Patients with COPD. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **25**, 417-420. <https://doi.org/10.26444/aaem/83413>
- [12] Sigurs, N.A. (2002) Cohort of Children Hospitalised with Acute RSV Bronchiolitis: Impact on Later Respiratory Disease. *Paediatric Respiratory Reviews*, **3**, 177-183. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(02\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(02)00191-4)
- [13] Tam, J.S., Jackson, W.T., Hunter, D., Proud, D. and Grayson, M.H. (2013) Rhinovirus Specific IgE Can Be Detected in Human Sera. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **132**, 1241-1243. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.011>
- [14] van Rij, L.S., van Kessel, C.H., Boogaard, I. and Lambrecht, B.N. (2005) Respiratory Viral Infections and Asthma Pathogenesis: A Critical Role for Dendritic Cells? *Journal of Clinical Virology*, **34**, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.07.002>
- [15] Koraka, P., Murgue, B., Deparis, X., et al. (2003) Elevated Levels of Total and Dengue Virus-Specific Immunoglobulin E in Patients with Varying Disease Severity. *Journal of Medical Virology*, **70**, 91-98. <https://doi.org/10.1002/jmv.10358>
- [16] Sigurs, N. (2001) Epidemiologic and Clinical Evidence of a Respiratory Syncytial Virus-Reactive Airway Disease Link. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, S2-S6. [https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.supplement\\_1.2011109](https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.supplement_1.2011109)
- [17] Welliver, R.C. and Duffy, L. (1993) The Relationship of RSV-Specific Immunoglobulin E Antibody Responses in Infancy, Recurrent Wheezing, and Pulmonary Function at Age 7-8 Years. *Pediatric Pulmonology*, **15**, 19-27. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950150104>
- [18] Sigurs, N., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., Kjellman, B. and Bjorksten, B. (1995) Asthma and Immunoglobulin E Antibodies after Respiratory syncytial Virus Bronchiolitis: A Prospective Cohort Study with Matched Controls. *Pediatrics*, **95**, 500-505.
- [19] Kristjansson, S., Bjarnarson, S.P., Wennergren, G., et al. (2005) Respiratory Syncytial Virus and Other Respiratory

- Viruses during the First 3 Months of Life Promote a Local TH2-Like Response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **116**, 805-811. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.07.012>
- [20] Carroll, K.N., Wu, P., Gebretsadik, T., *et al.* (2009) Season of Infant Bronchiolitis and Estimates of Subsequent Risk and Burden of Early Childhood Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **123**, 964-966. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.011>
- [21] Wu, P., Dupont, W.D., Griffin, M.R., *et al.* (2008) Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early childhood Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 1123-1129. <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-579OC>
- [22] Kim, E.Y., Battaile, J.T., Patel, A.C., You, Y., Agapov, E., Grayson, M.H., *et al.* (2008) Persistent Activation of an Innate Immune Response Translates Respiratory Viral Infection into Chronic Lung Disease. *Nature Medicine*, **14**, 633-640. <https://doi.org/10.1038/nm1770>
- [23] Aaron, S.D., Donaldson, G.C., Whitmore, G.A., *et al.* (2012) Time Course and Pattern of COPD Exacerbation Onset. *Thorax*, **67**, 238-243. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200768>
- [24] Hurst, J.R., Donaldson, G.C., Wilkinson, T.M., *et al.* (2005) Epidemiological Relationships between the Common Cold and Exacerbation Frequency in COPD. *European Respiratory Journal*, **26**, 846-852. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00043405>
- [25] Johnston, N.W., Olsson, M., Edsbacker, S., *et al.* (2017) Colds as Predictors of the Onset and Severity of COPD Exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 839-848. <https://doi.org/10.2147/COPD.S127146>
- [26] Iikura, M., Hojo, M., Koketsu, R., *et al.* (2015) The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice. *PLoS ONE*, **10**, e0123584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123584>
- [27] Balaban, N. and Rasooly, A. (2000) Staphylococcal Enterotoxins. *International Journal of Food Microbiology*, **61**, 1-10. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(00\)00377-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(00)00377-9)
- [28] Huvenne, W., Hellings, P.W. and Bachert, C. (2013) Role of Staphylococcal Superantigens in Airway Disease. *International Archives of Allergy and Immunology*, **161**, 304-314. <https://doi.org/10.1159/000350329>
- [29] Bachert, C. and Zhang, N. (2012) Chronic Rhinosinusitis and Asthma: Novel Understanding of the Role of IgE "Above Atopy". *Journal of Internal Medicine*, **272**, 133-143. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02559.x>
- [30] Sachse, F., Becker, K., von Eiff, C., Metzke, D. and Rudack, C. (2010) *Staphylococcus aureus* Invades the Epithelium in Nasal Polyposis and Induces IL-6 in Nasal Epithelial Cells *In Vitro*. *Allergy*, **65**, 1430-1437. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02381.x>
- [31] Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K.B., Chan, S.M., Munoz-Planillo, R., Hasegawa, M., *et al.* (2013) Staphylococcus Delta-Toxin Induces Allergic Skin Disease by Activating Mast Cells. *Nature*, **503**, 397-401. <https://doi.org/10.1038/nature12655>
- [32] Teufelberger, A.R., Nordengrun, M., Braun, H., *et al.* (2018) The IL-33/ST2 Axis Is Crucial in Type 2 Airway Responses Induced by *Staphylococcus aureus*-Derived Serine Protease-Like Protein D. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 549-559.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.004>
- [33] Kim, S.H., Yang, S.Y., You, J., *et al.* (2016) Association of Specific Immunoglobulin E to Staphylococcal Enterotoxin with Airway Hyperresponsiveness in Asthma Patients. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **79**, 295-301. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.4.295>
- [34] Martorano, L.M. and Grayson, M.H. (2018) Respiratory Viral Infections and Atopic Development: From Possible Mechanisms to Advances in Treatment. *European Journal of Immunology*, **48**, 407-414. <https://doi.org/10.1002/eji.201747052>
- [35] Roth, M., Zhong, J., Zumkeller, C., S'Ng, C.T., Goulet, S. and Tamm, M. (2013) The Role of IgE-Receptors in IgE-Dependent Airway Smooth Muscle Cell Remodelling. *PLoS ONE*, **8**, e56015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056015>
- [36] Roth, M., Zhao, F., Zhong, J., Lardinois, D. and Tamm, M. (2015) Serum IgE Induced Airway Smooth Muscle Cell Remodeling Is Independent of Allergens and Is Prevented by Omalizumab. *PLoS ONE*, **10**, e0136549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136549>
- [37] Aubier, M. (2010) Severe Asthma: New Therapeutic Targets. *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine*, **194**, 1009-1019. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)32230-7](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32230-7)
- [38] Deurloo, D.T., van Berkel, M.A., van Esch, B.C., *et al.* (2003) CD28/CILA4 Double Deficient Mice Demonstrate Crucial role for Er7 Costimulation in the Induction of Allergic Lower Airways Dim. *Clinical & Experimental Allergy*, **33**, 1297-1304. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01757.x>
- [39] Tan, J., Wang, L., He, Y. and Chen, L. (2006) All Roads Lead to Rome: Pathways of NKT Cells Promoting Asthma.

---

*Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*, **54**, 335-340.

<https://doi.org/10.1007/s00005-006-0041-z>

- [40] Papakonstantinou, E., Savic, S., Siebeneichler, A., *et al.* (2019) Pilot Study to Test the Feasibility of Histological Characterisation of Asthma-COPD Overlap. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801941.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.01941-2018>
- [41] 张景鸿, 李超乾. 支气管哮喘气道高反应性机制的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(3): 304-307.
- [42] 刘岩, 孙铁英, 张洪胜, 李佩珍. 哮喘与慢性阻塞性肺疾病气道反应性研究[J]. 中国医刊, 2006, 41(1): 36-37.