

# 哮喘患者气道上皮屏障功能受损的机制

吴 梦<sup>1</sup>, 李敏超<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年3月22日; 录用日期: 2022年4月16日; 发布日期: 2022年4月26日

## 摘 要

支气管哮喘是一类异质性疾病, 发病机制主要与气道免疫 - 炎症、气道高反应性、气道重塑等相关。其中气道上皮屏障是呼吸道抵御外界有害物质的首要防线, 发挥着化学、物理及免疫屏障的功能, 是病理改变的主要部位之一。近年来已有许多研究发现哮喘患者的气道上皮屏障均受到不同程度的损害。气道上皮屏障的损伤与变应原、呼吸道感染、环境污染等因素息息相关, 其中各种细胞因子、模式受体、信号通路参与其中。本篇综述主要介绍了气道上皮屏障的结构和分子组成, 探讨上皮屏障功能障碍在哮喘发病机制中的作用以及简单介绍目前改善气道上皮屏障的一些治疗方法。

## 关键词

哮喘, 气道上皮细胞, 屏障功能, 损伤机制

# Mechanism of Impaired Airway Epithelial Barrier Function in Patients with Asthma

Meng Wu<sup>1</sup>, Minchao Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Apr. 16<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 26<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Bronchial asthma is a heterogeneous disease, and its pathogenesis is mainly related to airway immune-inflammation, airway hyperresponsiveness and airway remodeling. Among them, airway epithelial barrier is the primary defense of respiratory tract against external harmful substances,

\*通讯作者。

plays the function of chemical, physical and immune barrier, and is one of the main parts of pathological changes. In recent years, many studies have found that the airway epithelial barrier in patients with asthma is damaged to varying degrees. The damage of airway epithelial barrier is closely related to allergen, respiratory tract infection and environmental pollution, among which various cytokines, model receptors and signaling pathways are involved. This review mainly introduces the structure and molecular composition of airway epithelial barrier, discusses the role of epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis of asthma, and briefly introduces some current treatments for improving airway epithelial barrier.

## Keywords

Asthma, Airway Epithelial Cells, Barrier Function, Damage Mechanism

Copyright © 2022 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. 前言

支气管哮喘(哮喘)是由多种细胞以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病,临床表现为反复发作的喘息、气急,伴或不伴胸闷或咳嗽等症状,同时伴有气道高反应性和可逆的气流受限,随着病情反复及病程延长可导致气道结构改变,即气道重塑[1],导致患者肺功能不可逆性受损及活动耐量持续下降。据全球疾病负担研究表明有 2.7 亿人左右患有哮喘,尽管全球范围内哮喘患病率从 3.9% 下降至 3.6% 左右,但哮喘每年仍造成约 40 多万人死亡[2] [3]。根据最近公布的一项在中国的全国性调查显示,20 岁以上人群的哮喘患病率为 4.2%,约 7.2% 的患者曾在过去 1 年内至少 1 次因哮喘急性加重住院治疗[4]。哮喘给患者造成了不同程度的工作和活动障碍,给医药卫生保健系统也带来了沉重负担。哮喘的发病机制主要包括气道免疫-炎症反应、气道高反应性及气道重塑。气道免疫-炎症反应主要分为 2 型炎症反应及非 2 型炎症反应,2 型炎症已被认为是驱动哮喘的炎症-免疫机制之一,主要由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、Th2 细胞(T helper 2 cells, Th2)、2 型固有淋巴细胞(Type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)和免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE)介导,且 2 型免疫反应主要由 Th2 细胞分泌白介素(Interleukin, IL)-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子、IgE 的产生、嗜酸性粒细胞增多等因素参与[5]。2 型细胞因子介导的哮喘的典型特征包括气道嗜酸性粒细胞性炎症、粘液分泌增多、气道高反应性,且病情易反复及恶化[6]。气道高反应性(Airway hyperresponsiveness, AHR)是指气道对各种刺激因子如变应原、病原体、空气污染、运动等因素所呈现的高敏感状态,病理表现为气道平滑肌(Airway smooth muscle, ASM)过强或过早的收缩反应。目前普遍认为气道炎症是引起 AHR 的重要机制之一,多种炎症因子及炎症介质的释放可引起气道上皮损伤、上皮下神经末梢裸露等从而导致气道高反应性。气道重塑包括如气道上皮改变、粘液腺增生、上皮纤维化、粘膜下基质沉积、ASM 肥大和增生等呼吸道的各种结构变化。由于气道上皮屏障功能降低,其对吸入病原体、过敏原和污染物的敏感性增加,触发了上述炎症级联反应[7]。任何外界刺激引起哮喘的发病首先需破坏气道上皮屏障,从而进一步引起上述病理生理机制,故气道上皮在哮喘的发生发展中占据重要地位。

## 2. 气道上皮屏障的构成及功能

气道上皮屏障从功能角度主要由化学屏障、免疫屏障和物理屏障构成,从结构方面来说由气道上皮

表面液、上皮细胞及上皮细胞间的连接构成[8]。

## 2.1. 气道上皮细胞表面液

气道上皮表面覆盖有厚 10~20  $\mu\text{m}$  的薄层液体称为气道表面液体, 这些液体主要是由黏液和浆液组成, 黏液层含有许多物质包括 sIgA、防御素、抗菌肽、溶菌酶等; 浆液层维持正常的纤毛运动和转运功能[9] [10]。当有害物质进入气道时, 可黏附于黏液层, 黏液层里的防御素及溶菌酶能分别针对细菌肽聚糖和螯合铁发挥杀菌或抑菌的作用[11], 后随着上皮纤毛细胞的纤毛在浆液层中作周期性摆动, 将黏附于黏液层的有害物质排出气道。正常生理情况下, 气道黏膜下腺体及杯状细胞分泌的粘蛋白(Mucin, MUC) 5B 和 MUC5AC 保持一定的平衡, 但 MUC5AC 在哮喘中表达上调, 故形成哮喘粘液高分泌的基础[12] [13]。气道上皮细胞表面液体还可以补充呼吸过程中丢失的水分。从功能角度而言主要起到化学屏障及物理屏障的作用。

## 2.2. 气道上皮细胞

气道上皮细胞主要由基底细胞、纤毛细胞和分泌细胞三类细胞组成。基底细胞有助于将上皮细胞固定在底层基质上, 其包括一类具有多能干细胞特征的细胞, 这些细胞可以转化为纤毛和分泌细胞[14]。纤毛细胞的特征是以定向的方式, 从肺部到喉部清除黏膜上的分泌物及异物。分泌细胞包括杯状细胞、浆液细胞、棒状细胞及神经内分泌细胞等。其中杯状细胞通过分泌黏蛋白与诸如微生物、炎症细胞或污染物颗粒等物质结合来发挥清洁气道的功能[15]。此外, 气道上皮细胞是免疫调节作用的主力军, 即当外界致敏原刺激气道时, 气道上皮细胞表面存在的模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)则被激活, 经过一系列的信号转导促进在细胞核内的 NF- $\kappa$ B 等转录因子的转录, 使气道上皮细胞产生干扰素、促炎细胞因子、趋化因子、上皮源性细胞因子等, 进而诱导 Th2 型炎症反应[16]。故从功能角度而言气道上皮细胞主要发挥免疫屏障的作用。

## 2.3. 气道上皮细胞之间的连接

气道上皮细胞排列在气道表面, 相邻的上皮细胞之间的连接维持着气道上皮屏障的完整性, 主要由紧密连接、黏附连接及桥粒构成, 形成了一个连续性的、高度可调节的物理屏障, 分隔气道上皮下的组织与外界刺激源[17]。紧密连接(Tight Junctions, TJs)是位于细胞最顶端的细胞连接, 主要由跨膜蛋白 occludin、claudin 家族以及胞质支架蛋白 ZO-1、-2 和-3 组成, 具有对大分子物质和离子的选择性通透性[18]。黏附连接(Adherence Junctions, AJs)多位于紧密连接的下方, 执行多种功能, 包括起始和稳定细胞粘附, 调节肌动蛋白细胞骨架, 细胞内信号和转录调节, 主要由 E 钙粘蛋白(E-cadherin)、catenin 蛋白家族成员(包括 p120-catenin、 $\beta$ -catenin 和  $\alpha$ -catenin)构成一个复合体, 这些蛋白共同控制着黏附连接的形成、维持和功能[18]。桥粒位于上皮细胞的中点周围, 通过与中间纤维细胞骨架的紧密接触, 为气道上皮提供机械稳定性。最后, 半粒小体帮助上皮细胞层附着在基膜上[19]。TJs 和 AJs 都参与了许多信号转导级联反应。当外界有害物质刺激机体后引起 TJs 的破坏, 可导致病原体、过敏原等更易透过气道上皮产生多种细胞因子、发生各种细胞信号传导[20], 而分布于气道上皮上的 E-cadherin 可以与 T 淋巴细胞、树突状细胞相互作用产生一系列免疫反应, 促进炎症的发生发展[21]。从功能角度而言气道上皮细胞主要起到物理屏障及免疫屏障的作用。

## 3. 哮喘气道上皮屏障功能受损的病因与机制

### 3.1. 各种过敏原、微生物、有害颗粒及气体、物理刺激对气道上皮的攻击

1) 过敏原: 许多体外研究已经证明含有半胱氨酸、丝氨酸或天冬氨酸蛋白酶类的过敏原如屋尘螨

(House dust mite, HDM)、真菌或花粉等能够直接或间接地破坏气道上皮物理、化学、免疫屏障导致气道嗜酸性粒细胞性炎症、肥大细胞增多、杯状细胞增生、气道重塑等病理生理改变[22]。

2) 微生物: 细菌和病毒性呼吸道感染也是导致气道上皮屏障破坏的因素之一, 例如鼻病毒[23]和冠状病毒[24]可以破坏气道上皮细胞之间的连接而增加病毒侵袭力, 促进炎症反应。然而一些益生菌则可与免疫细胞相互作用, 刺激或抑制各种免疫反应并且调节紧密连接和黏附连接的表达从而使有缺陷的上皮屏障恢复[25]。

3) 环境因素: 如香烟、空气污染、职业有害气体对气道上皮屏障有密切影响。有研究显示, 正常人支气管上皮细胞接触香烟后, 上皮细胞之间连接的缺失、跨膜电阻明显下降[26]。在一项最近的暴露于香烟的支气管上皮细胞的研究表明, 暴露后活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的产生可破坏气道上皮屏障功能, 并诱导气道高反应[27]。Li Han 等人[26]用臭氧预构支气管上皮细胞损伤模型, 在实验中发现 E-cadherin 通过抑制  $\beta$ -catenin、转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)及其靶基因来调节上皮间充质化, 最终促进气道上皮细胞的修复。除此以外, 另外柴油尾气、洗涤剂 etc 可引起哮喘患者 Th17 细胞介导的气道炎症, 产生 ROS, 促进支气管上皮细胞和杯状细胞的活化, 从而增强气道炎症、粘液生成和气道重塑[6]。

4) 物理刺激: 当肺长期吸入冷空气后, 肺内的冷敏感通道随之被激活, 气道上皮细胞会分泌大量细胞因子, 从而加重气道的炎症, 导致基质蛋白沉积, 造成气道上皮损伤和异常修复[28]。Jia Zhou [29]等人的动物研究表明, 气道高压也可引起 TJs 的破坏而造成气道上皮损伤。

### 3.2. 哮喘气道上皮屏障功能受损的机制

1) 化学屏障受损: 在小鼠和人类支气管上皮细胞培养模型中均提示 MUC5AC 受 IL-13、IL-4 和表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路的调控[11]。不同的刺激可通过不同的途径引起粘液分泌增多, 如香烟烟雾等空气污染物可通过 EGFR 通路诱导黏液分泌增加[27]; 过敏原能通过蛋白酶激活受体 2 (Protease activates receptor 2, PAR2)刺激上皮细胞分泌 IL-5、IL-13 等细胞因子促使粘液分泌增多[22]; 当肺长期吸入有害的冷空气后, 肺内的冷敏感通道随之被激活, 气道上皮细胞会分泌大量细胞因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-4、IL-13 激活炎症反应的通路, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、IL-4、IL-8 等趋化因子促使炎性细胞大量募集、分化[28], 且可能经由瞬时受体电位通道蛋白 M8 (Transient receptor potential melastatin 8, TRPM8)/蛋白激酶 C/豆蔻酰化富丙氨酸激酶 C 底物(Myristoylated alanine-rich kinase C substrate, MARCKS)信号转导途径诱导 MUC5AC 的合成和分泌增加[30], 从而损害气道上皮的化学屏障功能。

2) 物理屏障受损: 物理屏障主要由上皮细胞之间的连接构成, 其中 TJs 和 AJs 发挥着主要作用。多种外界因素会导致紧密连接及黏附连接的破坏会导致气道上皮物理屏障的受损、上皮通透性增加, 上皮屏障通透性的增加可能使过敏原、病原体和空气污染物更容易穿透气道上皮, 从而激活后续的免疫反应, 导致病情加重[31]。通过对哮喘患者的支气管上皮细胞活检已经观察到连接 ZO-1 和 occludin 的转录丢失、屏障通透性的增加[32]。Claudin 是紧密连接中能决定气道上皮紧密连接通透性的蛋白, 其中 Claudin-18 是一种肺特异性紧密蛋白, 在一项对哮喘患者的研究中发现哮喘组 Claudin-18 的表达水平降低, 尤其是在 2 型哮喘患者中下降更加明显, 这可能与 IL-13 抑制气道上皮细胞中 Claudin-18 的表达有关[33]。另外, 哮喘患者的血浆 claudin-4 和 claudin-5 水平升高, 尤其是在急性发作期间, 并且发现它们的表达水平与肺功能呈负相关, 与 IgE 水平和嗜酸性粒细胞百分比呈正相关[34]。紧密连接的破坏加速了上皮的通透性, 使过敏原很容易渗入呼吸道粘膜下层进行下一步免疫 - 炎症反应。一些过敏原含有半胱氨酸蛋白酶活性, 可直接裂解上皮紧密连接的关键分子(如 occludin 和 claudin), 从而破坏气道上皮物理屏障[31] [35]。Saito

等人[36]最近发现, 在 HDM 刺激的支气管上皮细胞中, 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1, PGC-1) 和 E-cadherin 的表达显著减少, 经研究后发现 HDM 通过 PAR2/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/PGC-1a 这一途径破坏了 E-cadherin。PGC-1 是核激素受体过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (Peroxisome proliferator activated receptor, PPAR $\gamma$ ) 的转录共激活因子, 参与线粒体生物合成等多条代谢途径[37]。线粒体生物发生和热休克蛋白 90 $\alpha$  也被证明通过不同的信号通路参与了 HDM 诱导的气道上皮屏障功能障碍[37] [38]。呼吸道感染也是导致气道上皮物理屏障破坏的因素之一, 有研究表明病毒产生的双链 DNA (Double-stranded RNA, dsRNA) 通过直接拆卸 AJs 和 TJs 的结构, 并重组肌动蛋白细胞骨架来破坏气道上皮物理屏障, 却并不影响蛋白的表达, 而不同的细胞因子可通过降低 TJs 蛋白的水平来破坏气道上皮连接的完整性[39]。但是其他微生物例如以乳酸菌为主的益生菌可以上调胃肠道上皮的 TJs 和 AJs 的表达, 从而使有缺陷的上皮屏障恢复, 但在气道中, 益生菌对上皮连接的调节机制的报道有限[25]。有研究显示, 正常人支气管上皮细胞接触香烟后, 香烟生成的透明质酸片段可与其受体结合并通过 RhoA/Rho 激酶通路来抑制 E-cadherin 基因及蛋白的表达, 导致上皮细胞之间 AJs 的缺失, 跨膜电阻明显下降, 从而促进哮喘的发生与发展[26]。除此以外, 一些空气污染物如柴油、化学挥发剂、洗涤剂等可以通过产生活性氧、下调 TJs 的表达等途径破坏气道上皮屏障。不同的物理刺激对气道上皮物理屏障的影响不同。当鼻腔伴有某些病理性改变时, 鼻腔对温度的调节能力则会变差, 冷空气便不能进行良好热交换就进入气道, 干燥的冷空气导致气道上皮损伤、纤毛摆动减弱; 除此以外, 冷空气可通过冷刺激敏感相关受体释放大量细胞因子引起气道炎症, 使气道上皮细胞的桥粒形成减少、细胞内的线粒体损伤, 细胞内 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 比例失调, 最终导致气道上皮细胞的坏死及凋亡。哮喘急性发作期由于气道痉挛、水肿和粘液阻塞导致呼气末正压升高, Jia Zhou [29] 等人对小鼠研究发现, 气道高压可通过一种支气管上皮的压力感受器 piezo-1 引起 Ca<sup>2+</sup> 升高, 随后通过钙蛋白酶引起 TJs 的破坏。

气道上皮屏障损伤后的修复能力是维持气道上皮屏障完整的关键之一。哮喘患者气道上皮细胞中增殖细胞核抗原 (Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) mRNA 水平升高, 反映出较强的增殖能力, 但其修复功能明显失调[40]。从细胞结构上看, 哮喘患者的气道上皮细胞显示出更为低分化的表型, 而且分化出更多的基底细胞和杯状细胞。若气道上皮屏障破损, 那么破损处周围的分泌细胞可去分化, 而纤毛细胞可以转分化为鳞状细胞以暂时覆盖破损处, 相邻的基底细胞则能迅速迁移至破损处使其再次上皮化, 再进行增殖和分化[41] [42]。另外, 哮喘上皮细胞分泌更多的纤溶酶原激活物抑制剂-1、IL-1 $\beta$ 、IL-10 及 IL-13, 这些细胞因子在气道上皮的增殖、分化和修复中起着关键作用[43]。

3) 免疫屏障受损: 免疫屏障主要指气道上皮细胞具有免疫调节作用, 在正常情况下, 气道上皮结构完整能够维持气道微环境的稳定。气道上皮细胞表达许多 PRRs, 能对外界有害刺激迅速作出反应, 分泌上皮细胞因子包括 IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素 (Thymic matrix lymphocyte, TSLP) 以及趋化因子, 这些细胞因子均可介导或支持 Th2 型炎症的发展。一方面, IL-25、IL-33、TSLP 能激活树突状细胞, 将抗原呈递至淋巴结中激活幼稚 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞, 再迁移至 B 细胞区分化为滤泡辅助性 T 细胞, 进入循环后促进 Th2 细胞的成熟及 B 细胞转化为浆细胞产生 IgE, 随后 Th2 细胞进一步迁移到气道上皮和上皮粘膜并且分泌 IL-5 和 IL-13; 另一方面, IL-25、IL-33、TSLP 还可以作用于肥大细胞、嗜碱性粒细胞, 释放出 IL-4、IL-5、IL-13 从而介导气道炎症和气道重塑, 使个体容易发生哮喘和哮喘加重[5]。含有半胱氨酸、丝氨酸或天冬氨酸蛋白酶类的过敏原激活 PAR2, 刺激气道上皮细胞分泌 IL-25、IL-33、TSLP, 随后进一步诱导 ILC2s 产生 IL-5、IL-13 从而导致气道免疫炎症的发生, 导致嗜酸性粒细胞性炎症、肥大细胞增多、杯状细胞增生、气道重塑等病理生理改变[22]。Hu Yahui 等人[44] 的体外细胞实验表明, HDM 通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositide 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 (Protein kinase, PK) B 信号通路刺激 PKB、TSLP 在支气管上皮细胞中的表达, 削弱支气管上皮细胞 E-cadherin 重分布的能力, 抑制 TSLP

表达可减轻变应原诱导的气道高反应性、气道炎症、Th2 细胞因子(包括 IL-4 和 IL-5)的水平, 并通过抑制 PKB 信号通路的磷酸化防止 E-cadherin 和  $\beta$ -catenin 的异位及重分布。此外, 感染可以诱导支气管上皮细胞释放细胞因子及趋化因子, 从而刺激干扰素  $\gamma$  (Interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$  的释放, 产生广泛的抗病毒活性[45]。一些物理刺激也能引起气道免疫屏障受损。如冷空气可通过激活冷敏感通道 TRPM8 促使气管上皮细胞会分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-13 等促炎细胞因子介导炎症反应的通路从而放大炎症反应[28]。

#### 4. 治疗与展望

在目前的哮喘治疗方法中, 糖皮质激素仍然处于一线治疗的地位。糖皮质激素能通过引起 TJs 的重新分布增强气道屏障的完整性[46]。之前已有研究证明了长效  $\beta$ -2 受体激动剂对气道上皮屏障的保护作用[47]。孟鲁司特可以抑制半胱氨酰白三烯诱导的人气道上皮细胞 TJs 和 AJs 的破坏, 尤其是在阿司匹林性哮喘患者中[48]。过敏原特异性免疫疗法能够通过抑制 IL-25 表达和内质网应激来恢复暴露于 HDM 的小鼠中受损的气道上皮完整性[49]。短链脂肪酸中的丙酸和丁酸也能够恢复 HDM 诱导的支气管上皮屏障功能障碍, 并被建议用于哮喘的潜在治疗[50]。尽管关于益生菌在恢复气道上皮屏障完整性方面的潜力的证据有限, 但有研究表明, 在动物模型和体外培养的支气管上皮细胞中, 气道上皮通透性都会降低[25]。总之, 气道上皮屏障受损的机制仍在研究当中, 诱导气道上皮屏障功能损伤的不同因素对应的机制可能存在差异性, 未来针对气道上皮屏障损伤的靶向药物治疗将会是研究热点。

#### 参考文献

- [1] Asthma Group of Chinese Throacic Society (2020) Guidelines for Bronchial Asthma Prevent and Management (2020 Edition). *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **43**, 1023-1048.
- [2] Soriano, J.B., *et al.* (2020) Prevalence and Attributable Health Burden of Chronic Respiratory Diseases, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 585-596.
- [3] Viegi, G., Maio, S., Fasola, S. and Baldacci, S. (2020) Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **33**, 171-177. <https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1576>
- [4] Huang, K., Yang, T., Xu, J., *et al.* (2019) Prevalence, Risk Factors, and Management of Asthma in China: A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **394**, 407-418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31147-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31147-X)
- [5] Fahy, J.V. (2015) Type 2 Inflammation in Asthma—Present in Most, Absent in Many. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
- [6] Boonpiyathad, T., *et al.* (2019) Immunologic Mechanisms in Asthma. *Seminars in Immunology*, **46**, Article ID: 101333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
- [7] Pain, M., Bermudez, O., Lacoste, P., *et al.* (2014) Tissue Remodelling in Chronic Bronchial Diseases: From the Epithelial to Mesenchymal Phenotype. *European Respiratory Review*, **23**, 118-130. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004413>
- [8] 游曼清, 王宋平. 气道上皮屏障在支气管哮喘防御机制中的研究进展[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(5): 345-349.
- [9] Manzanares, D., Gonzalez, C., Ivonnet, P., *et al.* (2011) Functional Apical Large Conductance, Ca<sup>2+</sup>-Activated, and Voltage-Dependent K<sup>+</sup> Channels Are Required for Maintenance of Airway Surface Liquid Volume. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 19830-19839. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.185074>
- [10] Nicolas, P. (2009) Multifunctional Host Defense Peptides: Intracellular-Targeting Antimicrobial Peptides. *The FEBS Journal*, **276**, 6483-6496. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07359.x>
- [11] Kuperman, D.A., Huang, X., Koth, L.L., *et al.* (2002) Direct Effects of Interleukin-13 on Epithelial Cells Cause Airway Hyperreactivity and Mucus Overproduction in Asthma. *Nature Medicine*, **8**, 885-889. <https://doi.org/10.1038/nm734>
- [12] Evans, C., Kim, K., Tuvim, M.J. and Dickey, B.F. (2009) Mucus Hypersecretion in Asthma: Causes and Effects. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **15**, 4-11. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da8d3>
- [13] Kirkham, S., Sheehan, J.K., Knight, D., Richardson, P.S. and Thornton, D.J. (2002) Heterogeneity of Airways Mucus: Variations in the Amounts and Glycoforms of the Major Oligomeric Mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochemical*

- Journal*, **361**, 537-546. <https://doi.org/10.1042/bj3610537>
- [14] Zaragosi, L., Deprez, M. and Barbry, P. (2020) Using Single-Cell RNA Sequencing to Unravel Cell Lineage Relationships in the Respiratory Tract. *Biochemical Society Transactions*, **48**, 327-336. <https://doi.org/10.1042/BST20191010>
- [15] Ma, J., Rubin, B.K. and Voynow, J.A. (2018) Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest Journal*, **154**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.008>
- [16] Loxham, M., Davies, D.E. and Blume, C. (2014) Epithelial Function and Dysfunction in Asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, **44**, 1299-1313. <https://doi.org/10.1111/cea.12309>
- [17] Gon, Y. and Hashimoto, S. (2018) Role of Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Pathogenesis of Asthma. *Allergy International*, **67**, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.011>
- [18] Campbell, H.K., Maiers, J.L. and DeMali, K.A. (2017) Interplay between Tight Junctions & Adherens Junctions. *Experimental Cell Research*, **358**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.061>
- [19] Walko, G., Castañón, M.J. and Wiche, G. (2015) Molecular Architecture and Function of the Hemidesmosome. *Cell and Tissue Research*, **360**, 529-544. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2216-6>
- [20] Georas, S.N. and Rezaee, F. (2014) Epithelial Barrier Function: At the Front Line of Asthma Immunology and Allergic Airway Inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 509-520. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.049>
- [21] Nawijn, M.C., Hackett, T.L., Postma, D.S., *et al.* (2011) E-Cadherin: Gatekeeper of Airway Mucosa and Allergic Sensitization. *Trends in Immunology*, **32**, 248-255. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.03.004>
- [22] Jacquet, A. (2011) Interactions of Airway Epithelium with Protease Allergens in the Allergic Response. *Clinical & Experimental Allergy*, **41**, 305-311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03661.x>
- [23] Sajjan, U., *et al.* (2008) Rhinovirus Disrupts the Barrier Function of Polarized Airway Epithelial Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **178**, 1271-1281. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-136OC>
- [24] Shepley-Mc Taggart, A., Sagum, C.A., Oliva, I., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Envelope (E) Protein Interacts with PDZ-Domain-2 of Host Tight Junction Protein ZO1. *PLoS ONE*, **16**, e0251955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251955>
- [25] Martens, K., Pugin, B., De Boeck, I., *et al.* (2018) Probiotics for the Airways: Potential to Improve Epithelial and Immune Homeostasis. *Allergy*, **73**, 1954-1963. <https://doi.org/10.1111/all.13495>
- [26] Forteza, R.M., Casalino-Matsuda, S.M., Falcon, N.S., *et al.* (2012) Hyaluronan and Layilin Mediate Loss of Airway Epithelial Barrier Function Induced by Cigarette Smoke by Decreasing E-Cadherin. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 42288-42298. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.387795>
- [27] Yamamoto, N., *et al.* (2021) Incense Smoke-Induced Oxidative Stress Disrupts Tight Junctions and Bronchial Epithelial Barrier Integrity and Induces Airway Hyperresponsiveness in Mouse Lungs. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 7222. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86745-7>
- [28] 崔海洋, 马壮, 孙文武. 冷空气诱发支气管哮喘的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(5): 558-561.
- [29] Zhou, J., Zhou, X.D., Xu, R., *et al.* (2021) The Degradation of Airway Epithelial Tight Junctions in Asthma under High Airway Pressure Is Probably Mediated by Piezo-1. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 637790. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.637790>
- [30] 李敏超, 尤列·皮尔曼, 周向东. MARCKS 磷酸化对冷刺激诱导人气道上皮细胞 MUC5AC 分泌的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(5): 447-452.
- [31] Lambrecht, B.N. and Hammad, H. (2014) Immunology, Allergens and the Airway Epithelium Response: Gateway to Allergic Sensitization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 499-507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.036>
- [32] Xiao, C., *et al.* (2011) Defective Epithelial Barrier Function in Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **128**, 549-556.E12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.038>
- [33] Sweerus, K., *et al.* (2017) Claudin-18 Deficiency Is Associated with Airway Epithelial Barrier Dysfunction and Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 72-81.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.035>
- [34] Lee, P.H., Kim, B.G., Lee, S.H., *et al.* (2018) Alteration in Claudin-4 Contributes to Airway Inflammation and Responsiveness in Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **10**, 25-33.
- [35] Kumamoto, J., Tsutsumi, M., Goto, M., *et al.* (2016) Japanese Cedar (*Cryptomeria japonica*) Pollen Allergen Induces Elevation of Intracellular Calcium in Human Keratinocytes and Impairs Epidermal Barrier Function of Human Skin *ex Vivo*. *Archives of Dermatological Research*, **308**, 49-54. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1602-y>
- [36] Saito, T., Ichikawa, T., Numakura, T., *et al.* (2021) PGC-1 $\alpha$  Regulates Airway Epithelial Barrier Dysfunction Induced by House Dust Mite. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01672-5>

- [37] 周峥嵘, 等. PGC-1 $\alpha$  研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28(4): 362-366.
- [38] Dong, H.M., Le, Y.Q., Wang, Y.H., *et al.* (2017) Extracellular Heat Shock Protein 90 $\alpha$  Mediates HDM-Induced Bronchial Epithelial Barrier Dysfunction by Activating RhoA/MLC Signaling. *Respiratory Research*, **18**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0593-y>
- [39] Rezaee, F., Meednu, N., Emo, J.A., *et al.* (2011) Polyinosinic: Polycytidylic Acid Induces Protein Kinase D-Dependent Disassembly of Apical Junctions and Barrier Dysfunction in Airway Epithelial Cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **128**, 1216-1224.E11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.035>
- [40] Kicic, A., *et al.* (2016) Impaired Airway Epithelial Cell Responses from Children with Asthma to Rhinoviral Infection. *Clinical & Experimental Allergy*, **46**, 1441-1455. <https://doi.org/10.1111/cea.12767>
- [41] Hasan, S., Sebo, P. and Osicka, R. (2018) A Guide to Polarized Airway Epithelial Models for Studies of Host-Pathogen Interactions. *The FEBS Journal*, **285**, 4343-4358. <https://doi.org/10.1111/febs.14582>
- [42] Wang, H., He, L., Liu, B., *et al.* (2018) Establishment and Comparison of Air-Liquid Interface Culture Systems for Primary and Immortalized Swine Tracheal Epithelial Cells. *BMC Cell Biology*, **19**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12860-018-0162-3>
- [43] Ladjemi, M., *et al.* (2018) Bronchial Epithelial IgA Secretion Is Impaired in Asthma. Role of IL-4/IL-13. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 1396-1409. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0561OC>
- [44] Hu, Y., *et al.* (2017) TSLP Signaling Blocking Alleviates E-Cadherin Dysfunction of Airway Epithelium in a HDM-Induced Asthma Model. *Cellular Immunology*, **315**, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.02.003>
- [45] 柴园园, 徐佳雨, 刘莉. 气道上皮细胞在哮喘肺部炎症中的屏障作用和免疫调节作用[J]. 医学综述, 2021, 27(13): 2509-2515.
- [46] Sekiyama, A., Gon, Y., Terakedo, M., *et al.* (2012) Glucocorticoids Enhance Airway Epithelial Barrier Integrity. *International Immunopharmacology*, **12**, 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.006>
- [47] Coraux, C., Kileztky, C., Polette, M., *et al.* (2004) Airway Epithelial Integrity Is Protected by a Long-Acting Beta2-Adrenergic Receptor Agonist. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **30**, 605-612. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2003-0056OC>
- [48] Trinh, H., Pham, D., Choi, Y., *et al.* (2018) Epithelial Folliculin Enhances Airway Inflammation in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Clinical & Experimental Allergy*, **48**, 1464-1473. <https://doi.org/10.1111/cea.13253>
- [49] Yuan, X., Wang, J., Li, Y., *et al.* (2018) Allergy Immunotherapy Restores Airway Epithelial Barrier Dysfunction through Suppressing IL-25-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Asthma. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 7950. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26221-x>
- [50] Richards, L.B., Li, M., Folkerts, G., *et al.* (2020) Butyrate and Propionate Restore the Cytokine and House Dust Mite Compromised Barrier Function of Human Bronchial Airway Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 65. <https://doi.org/10.3390/ijms22010065>