

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.05.009
文章编号: 1005-8982 (2025) 05-0053-07

综述

重度哮喘的生物标志物研究进展*

刘辉^{1,2}, 孔晓梅^{1,2}

(1. 山西医科大学 医学科学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院
呼吸与危重症医学科, 山西 太原 030001)

摘要: 重度哮喘是复杂异质性慢性炎症疾病。近年来,伴随着对重度哮喘发病机制认识的不断深入,其生物标志物的研究取得了显著性进展,其诊断和治疗策略也得到了显著改善。每一种生物标志物都以其独特的方式为重度哮喘的精准医疗提供重要信息。结合国内外最新的研究进展,该文综述了现有及未来可能改善重度哮喘诊疗的新兴组学生物标志物,这些标志物能快速揭示疾病的病理生理过程,进而为精准诊断和个体化治疗提供可靠依据。

关键词: 重度哮喘; 生物标志物; 未来方向

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

Advances in biomarker research for severe asthma*

Liu Hui^{1,2}, Kong Xiao-mei^{1,2}

(1. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;
2. Department of Respiratory Critical Care Medicine, Shanxi Medical University Affiliated
First Hospital, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: Severe asthma, characterized as a complex and heterogeneous chronic inflammatory disease, has witnessed significant advancements in biomarker research alongside a deepening understanding of its pathogenesis in recent years. These advancements have markedly improved diagnostic and therapeutic strategies for this condition. Each biomarker contributes uniquely to precision medicine in severe asthma by providing critical insights into its molecular underpinnings. This review synthesizes the latest global research progress on existing and emerging omics-based biomarkers that hold promise for refining the management of severe asthma. These biomarkers rapidly elucidate disease-specific pathophysiological pathways, thereby offering robust evidence to guide precision diagnosis and tailored therapeutic approaches. Furthermore, we highlight future directions in biomarker discovery, emphasizing their potential to overcome current limitations in phenotyping and therapeutic resistance.

Keywords: severe asthma; biomarkers; future directions

重度哮喘是一种复杂的慢性呼吸道疾病,具有反复喘息、气短、咳嗽等多种临床特征,对患者的生活质量、日常生活及心理健康有明显影响^[1]。近年来,基于炎症类型的不同,哮喘被进一步细化为不同的表型或内型,其中,对高辅助性 T 细胞

2 型(T helper cell 2, Th2)哮喘与低 Th2 哮喘的区分尤为重要。具体而言,高 Th2 哮喘的显著特征是气道中存在高水平的 2 型免疫反应,这种炎症反应模式与一系列特定的临床症状、疾病进展速度及对特定治疗药物的反应密切相关。低 Th2 哮喘则是

收稿日期: 2024-08-23

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82370024)

[通信作者] 孔晓梅, E-mail: kongxm@sxmu.edu.cn; Tel: 18835157355

不以显著 2 型免疫反应为主要特征的类型,其发病机制更为复杂多样,可能涉及中性粒细胞等其他免疫细胞的参与^[2]。识别哮喘的不同类型或特征有助于为特定哮喘类型制订更精准的治疗方案。尽管吸入糖皮质激素和支气管扩张剂是常用的哮喘治疗方法,但对重度哮喘患者的治疗效果有限,病情仍可能加重,因此需要新的治疗方法来更有效地控制重度哮喘。生物标志物具有高特异性和高敏感性,能在机体受到严重损害前发出信号,被视为潜在的诊断和治疗工具。本文聚焦生物标志物在重度哮喘中的应用,分析其诊断与疗效监测价值,并展望研究前景与挑战,从而优化重度哮喘管理策略。

1 重度哮喘的病理生理机制

与轻中度哮喘相比,重度哮喘气道上皮损伤更严重,多种炎症细胞和炎症因子会异常产生和释放。这些异常会导致 Th2 型细胞因子的表达水平增加,如白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4) 等,进一步促进 2 型炎症的发生。同时,部分重度哮喘气道可见中性粒细胞浸润增加,伴随着转化生长因子 β 和 IL-6 表达增加,这些因素均会促进气道重塑的发生。重度哮喘的气道重塑出现得更早也更为严重,其上皮层及平滑肌层明显增厚,外周血中的成纤维细胞数量也明显高于一般哮喘患者。重度哮喘气道的血管增生扩张和基底膜增厚更显著,气道弹性下降,这些病理改变可导致气流受限不可逆,肺功能进行性下降,症状更严重且难以控制。此外,遗传因素也与重度哮喘的严重程度及其病理、病理生理改变相关,从而影响激素治疗的反应性。研究者们正在探索青蒿琥酯等新疗法以改善重度哮喘患者的激素抵抗问题,这些新疗法有望提供更好的治疗效果。简而言之,重度哮喘的病理生理更为复杂,涉及炎症、气道重塑和遗传等因素,需要针对性的治疗策略^[2]。

2 疾病表型特征生物标志物

2.1 高 Th2 哮喘生物标志物

2.1.1 嗜酸性粒细胞 (Eosinophil, EOS) 我国重度哮喘患者中,痰 EOS 表型 (痰 EOS% \geq 2.5%) 占比达 76.8%,这表明其在我国重度哮喘患者中占主导

地位^[3]。痰 EOS 是识别哮喘气道炎症的金标准,可预测哮喘急性发作及调整吸入性糖皮质激素的剂量,近年来已逐渐引起研究人员与临床医师的关注和重视^[4]。在用诱导痰液 EOS 计数作为治疗指南的情况下,其能显著降低哮喘发作的风险,减少住院率和降低吸入糖皮质激素的剂量^[5]。

2.1.2 血 EOS 在哮喘中, EOS 不仅是炎症反应中的重要效应细胞,还是过敏性炎症反应中的抗原递呈细胞。血液 EOS 计数因其检测方法方便被广泛用^[6]。通过研究 2010 年的血液 EOS 计数预测 2011 年的哮喘情况,发现计数 \geq 400 个/mm³ 的患者在未来 1 年内哮喘控制不佳,表现为哮喘加重率更高、发作更频繁、急诊室访问和住院治疗次数更多,以及吸入药物次数更频繁^[7]。在临床试验中,血 EOS 计数可作为使用生物制剂 (如美泊珠单抗)^[8] 治疗患者的一种选择。通过这些治疗,可显著降低血 EOS 计数和患者的哮喘发作风险。但其不是 Th2 型气道炎症的特异标志物,血 EOS 计数增加与 EOS 炎症相关,其也出现在特应性皮炎和过敏性疾病中。

2.1.3 呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) FeNO 是由气道细胞产生的,其浓度与炎症细胞数高度相关。在 BUSSE 等^[9] 的研究中,基线 FeNO 水平越高的患者发生重度哮喘的风险也更高,且这种关联受吸烟史、发病时的年龄等因素的影响。而且 FeNO 是检测 Th2 型气道炎症的特异性标志物,临床用于预测患者对吸入性皮质类固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 治疗的反应,以指导 ICS 的使用。在临床,FeNO 和 EOS 与哮喘患儿的呼吸道总阻力、中心呼吸道阻力、周边弹性阻力及响应频率均呈正相关,同时两者均与肺功能指标呈正相关。此外,FeNO 和 EOS 结合后的敏感性和特异性更高,可以用于预测哮喘的发生^[10]。对 EOS 水平 $>$ 300 cells/mL 且 FeNO 水平 \geq 50 ppb 的患者采用度普利尤单抗治疗,可以显著降低严重急性发作事件的发生率,并能更好地改善第一秒用力呼气容积效果^[11]。

2.1.4 免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 过敏性哮喘的发病机制包括 2 个连续阶段:敏感化阶段和反应阶段。在敏感化阶段,患者首次接触过敏原时,会使特异性 Th2 细胞并产生大量 IgE 抗体。这些 IgE 分子与免疫球蛋白 Fc 受体结合,引发一系

列炎症反应,导致急性早发型反应和晚期反应。在慢性阶段,反复暴露于过敏原会导致气道重塑和气流受限^[12]。

高IgE与哮喘之间存在关联。一项为期1年的大型前瞻性队列研究的数据验证了这个结果,IgE系数高的患者具有更高的空气炎症程度,更容易发生哮喘急性加重事件,在随访期内发病风险更高,患者哮喘控制情况、肺功能和气道炎症程度较差,且使用药物治疗更频繁^[13]。此外,高IgE水平与哮喘、湿疹、过敏性鼻炎等疾病的发病率有关。存在更多的过敏史和家族哮喘病史^[14]。在临床,总IgE水平用来识别可能是奥马珠单抗候选人的患者,奥马珠单抗可以阻断IgE与受体的结合,即可阻断游离IgE与高亲和力Fc受体之间的相互作用,从而减少炎症反应的发生^[12]。

2.1.5 骨膜蛋白(periostin) periostin是一种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,在组织/器官发育或修复过程中发挥关键作用。研究发现,periostin沉积在哮喘患者的增厚基底膜上,并且与ECM蛋白的定位相同,表明periostin是支气管哮喘中基底膜增厚的新成分;还发现periostin是过敏性炎症的一个参与因素,可以作为高Th2哮喘的生物标志物^[15]。

一项回顾性研究发现,血清periostin水平与血液EOS、年龄均呈正相关,与体重和一秒率均呈负相关。分析比较不同生物标志物与气流限制之间的关联时,发现高血清periostin水平与固定性气流受限的相关性更强,血清periostin水平是唯一一个与气流限制显著相关的生物标志物^[16]。periostin还可作为哮喘生物治疗反应的预测标志物,在重度哮喘患者中,高基线水平者接受来瑞组单抗治疗后,哮喘发作率明显下降,第一秒用力呼气容积值显著提升。同时,低水平者未出现副作用,为难治性哮喘治疗开辟了新的途径^[17]。

2.2 低Th2哮喘生物标志物

2.2.1 中性粒细胞 中性粒细胞在骨髓中由骨髓前体产生,这一过程受粒细胞集落刺激因子的调节^[18]。高强度运动等因素都会增加中性粒细胞计数,这些刺激可引起气道损伤,随后导致toll样受体的释放,诱导中性粒细胞向Th1和Th17反应转移,从而产生IL-8、干扰素- γ (interferon- γ ,

IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),进一步加重气道炎症反应^[19]。

2.2.2 细胞因子 IL-6是一种促炎细胞因子,PETERS等^[20]在2个队列的横断面研究中发现高水平的血浆IL-6与肥胖、代谢疾病、肺功能下降及更频繁的哮喘发作均有关。此外,即使控制体质量指数等因素的影响,高IL-6组的患者仍然表现出更严重的哮喘症状。IL-17可促进哮喘患者的中性粒细胞炎症,这些细胞因子还可诱导黏膜细胞化生,增加气道平滑肌质量,从而导致气道狭窄^[21]。但随着检测技术的进步和成本的降低,未来有望在哮喘的诊断和治疗中发挥更大的作用。

2.2.3 其他低Th2哮喘生物标志物 在重度低Th2哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中,观察到Th17相关的细胞因子(IL-6)及Th1相关的细胞因子(TNF- α 、IFN- γ)明显升高^[22]。TNF- α 和IFN- γ 的组合可以促进ICS抵抗,IFN- γ 通过增强核因子 κ B信号通路来增强TNF- α 的作用,从而影响哮喘炎症反应^[23]。此外,高敏感性C反应蛋白(high sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)水平与哮喘的严重程度呈正相关,在接受吸入性皮质激素治疗后,患者的血清hs-CRP水平明显降低。而且血清hs-CRP水平能够有效区分哮喘控制状态^[24]。未来需要更多的研究来评估这些潜在的生物标志物在临床环境中是否适用。

3 新兴组学生物标志物

3.1 基因组学

基因组学涉及基因组遗传变异等相关的研究,大多数复杂疾病(如哮喘)的遗传研究都集中在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)上。由于多态性的模式,从数十万个SNP中可以推断出数百万个遗传变异。因此,全基因组关联研究为学者们打开了一扇通往研究复杂疾病的大门,高效发现新的遗传变异与疾病之间的关联,能够识别不同人群中的遗传差异、稀有变异及重复序列变异。然而,由于多重测试问题、样本量不足等问题,其使用仍然受到限制^[25]。

DONG等^[26]确定了11个重要的哮喘相关基因,如N-乙酰氨基葡萄糖6-磷酸合成酶2[glucosamine(N-acetyl)6-phosphate synthetase 2, GNPT2]等,在重

度哮喘的表达模式有显著差异。分析英国生物库数据,又发现了 72 个与哮喘相关的位点,其中最显著的是位于 17q12-q21 上的 *gasdermin B* 基因,其与哮喘风险呈正相关^[27]。此外,PIVIDORI 等^[28]对儿童和成人哮喘的基因组关联研究,发现儿童和成人哮喘可能有不同的遗传机制,进一步发现儿童期发病的疾病驱动更多是由过敏和上皮屏障功能失调基因所驱动,而成人哮喘的病因更集中在肺部,并且具有环境决定性和免疫介导机制的特点。尽管上述一些研究已经发现了许多与哮喘相关的遗传变异,但仍有很多未知的因素需要进一步探索。例如继续深入研究已知的遗传变异如何影响哮喘发病机制,以及如何将这些信息应用于临床诊断和治疗中。

3.2 表观遗传学

哮喘易感性受遗传基因位点影响显著,探究这些位点如何分子层面影响发病风险,对于理解哮喘发病的生物学路径至关重要。其中,脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)甲基化作为重要的表观遗传调控方式,在哮喘的免疫反应和基因表达中发挥着调节作用,为深入研究哮喘提供了新视角。

鼻腔上皮中的 DNA 甲基化信号与儿童哮喘和过敏有显著关联,这些信号可以准确地识别出患有哮喘或过敏的儿童^[29]。而且 DNA 甲基化水平的变化与肺功能指标(如一秒率)有强烈的关联,这些指标与哮喘气流下降有关。其通过调节基因表达来影响哮喘的严重程度和肺功能^[30]。进行鼻腔全基因组关联分析发现多个与哮喘、过敏性和气道炎症相关的差异甲基化位点和区域,哮喘、IgE 和 FeNO 与鼻腔甲基化的加速老化有关。以年龄作为对照变量,发现 DNA 甲基化与哮喘、过敏性疾病和肺功能之间存在相关性,并且这种相关性随着年龄的增长而增强^[31]。此外, DNA 甲基化受多种因素的影响,性别、年龄、环境等因素均可改变基因的 DNA 甲基化水平。早期的环境暴露,特别是空气污染和烟草烟雾,可能会导致基因甲基化的变化,从而增加患哮喘的风险。这些发现为哮喘的预防和治疗提供了新的视角^[32]。

3.3 转录组学

转录组学通过核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)

测序等高通量方法研究所有 RNA 转录物。大多数转录组学研究都集中在微小核糖核酸(microRNA, miRNA)上,miRNA 可以影响生物过程,如塑造气道结构、产生细胞因子和免疫介质及控制防御机制,从而影响哮喘的发生、发展^[33]。一些 miRNA 能直接或间接地调控病毒复制和免疫应答,从而导致哮喘症状加重^[34]。同样, microRNA-133a 和 microRNA-488 这 2 种 miRNA 可以直接靶向胰岛素样生长因子 1 受体基因,降低其表达水平可抑制气道重塑相关基因的表达、减轻气道高反应性和气道炎症。此外 let-7 家族的 miRNA 可以通过靶向 IL-13 来限制其的表达,从而减少 EOS 计数和气道高反应性,这些 miRNA 在调节 CD4⁺T 细胞极化和哮喘病理生理过程中起着重要作用^[35]。此外, CAÑAS 等^[36]研究发现,在重度嗜酸性哮喘患者中, microRNA-1246、microRNA-5100 和 microRNA-338-3p 这 3 种 miRNA 的表达水平发生变化。这些 miRNA 与丝裂原活化蛋白激酶信号传导途径相关,影响双特异性磷酸酶 1 等多个与哮喘相关的基因。贝那利珠单抗治疗后,这 3 种 miRNA 的表达水平降低,其中 microRNA-1246 的表达水平与哮喘发作次数呈负相关,与嗜酸性粒细胞计数呈正相关。总之,这些新策略为哮喘的深入研究提供了新的思路和方法,然而,由于个体差异和疾病异质性的存在,单一 miRNA 并不能完全解释疾病的发病机制,需要进一步深入研究。

3.4 代谢组学

代谢组学旨在分析生物样品的完整代谢物组成。通过高通量分析技术,如质谱或核磁共振波谱进行,用于寻找不同哮喘内型的生物标志物,以及对治疗的反应。研究发现多种代谢物及其参与的代谢途径与哮喘的发生发展密切相关,涉及脂质代谢、氨基酸代谢、能量代谢及氧化还原平衡等多个方面。这些代谢异常可能是哮喘炎症反应和气道高反应性的驱动力^[37]。在严重哮喘患者中,程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD1)是 EOS 产生的一种抗炎脂质介质。其 EOS 生物合成 PD1 的能力显著降低。导致 PD1 作为一种自我调节机制的缺失可能加剧了炎症反应^[38]。此外,通过质谱在哮喘患者中发现 10 种脂质物种的异常表达,其中某些磷脂酰乙醇胺和鞘磷脂与其严重程度呈

正相关,而某些甘油三酸酯和磷脂酰肌醇与其严重程度呈负相关。这些脂质可能被认为是潜在的哮喘脂质生物标志物^[39]。同时,通过质谱和电子鼻技术分析不同类型呼出气体中的挥发性有机化合物,可以有效区分出哮喘患者,甚至能够在某些情况下预测患者的病情变化和治疗反应^[40]。然而,代谢组学研究还需要进一步优化标准化收集和分析方法,以便更好地理解哮喘的发生机制和诊断治疗。目前,针对哮喘的代谢组学研究还存在许多挑战和限制,需要更多的研究来解决这些问题。

3.5 微生物组学

气道微生物群落组成和多样性与支气管高反应性具有明显相关性,具体而言,哮喘患者的微生物群落在物种组成、丰度、多样性等方面与健康人存在显著差异^[41]。而且呼吸道微生物群落结构和多样性在不同炎症表型的哮喘存在显著差异^[42]。研究发现,不同年龄段、宠物等因素与鼻腔微生物群落结构有关,并且与哮喘症状的发生、发展相关^[43]。微生物多样性随着年龄的增长而减少,可能与机会性感染的增加有关^[42]。更多地接触微生物组会增加对哮喘和过敏的防护。例如在农场长大、与宠物接触和接触细菌内毒素等条件可降低哮喘风险。坚持良好的生活方式和环境卫生对预防哮喘和过敏性疾病非常重要^[44]。此外,GOLEVA等^[45]发现,在对激素疗法不敏感的哮喘患者中,细菌种类的数量增加,尤其是革兰阴性菌,如嗜血杆菌,能够抑制细胞对激素的反应,使激素疗法失效。调节气道微生物群可提高哮喘患者激素治疗的疗效。

4 临床应用、未来研究方向与挑战

生物标志物对于重度哮喘患者至关重要,检测特定的生物标志物不仅可以及早识别高风险患者和患者疾病严重程度,还能监测治疗反应,这种动态监测有助于实现更为精准的治疗。目前有多种生物标志物可用于诊断和监测重度哮喘,但未来需深化探索新生物标志物以优化哮喘诊断与监测,聚焦发现哮喘相关的新标志物和改善筛查与治疗效果^[46],例如组织学研究或能揭示哮喘更多的机制与标志物。同时,还需标准化并验证生物

标志物的临床应用,制订统一测试流程和指南,推动其在重度哮喘管理中的普及应用^[47]。

5 总结

随着对哮喘病理生理机制认识的不断深入,传统的“一刀切”哮喘治疗模式正在向更精确、更个性化的治疗转变。源于样本、设计、分析等多种因素的差异以至于哮喘生物标志物研究观点不一。因此临床应用时应考虑这些差异,促进标准化以确保结果可靠。总体而言,未来研究应聚焦其在各哮喘类型中的作用及治疗决策应用,平衡多样性与一致性的同时推动个性化治疗,从而提升患者生活质量。

参 考 文 献 :

- [1] WANG E, WECHSLER M E, TRAN T N, et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry[J]. *Chest*, 2020, 157(4): 790-804.
- [2] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 重度哮喘诊断与处理中国专家共识(2024)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(20): 1759-1789.
- [3] ZHANG Q L, FU X H, WANG C Z, et al. Severe eosinophilic asthma in Chinese C-BIOPRED asthma cohort[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(2): e710.
- [4] KOREVAAR D A, WESTERHOF G A, WANG J F, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(4): 290-300.
- [5] PETSKY H L, LI A, CHANG A B. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD005603.
- [6] CHOI B S. Eosinophils and childhood asthma[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2021, 64(2): 60-67.
- [7] ZEIGER R S, SCHATZ M, LI Q, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2014, 2(6): 741-750. e4.
- [8] KATZ L E, GLEICH G J, HARTLEY B F, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(4): 531-536.
- [9] BUSSE W W, WENZEL S E, CASALE T B, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10):

- 1165-1173.
- [10] 李东丽, 陈斐斐, 孟扬琴. FeNO、EOS 与喘息性支气管炎患儿肺功能的相关性及对哮喘的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(23): 22-27.
- [11] PAVORD I D, DENIZ Y, CORREN J, et al. Baseline FeNO independently predicts the dupilumab response in patients with moderate-to-severe asthma[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2023, 11(4): 1213-1220. e2.
- [12] PALOMARES Ó, SÁNCHEZ-RAMÓN S, DÁVILA I, et al. dIvergEnt: how IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1328.
- [13] YUAN Y L, ZHANG X, LIU L, et al. Total IgE variability is associated with future asthma exacerbations: a 1-year prospective cohort study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(7): 2812-2824.
- [14] AZIZ D A, BAJWA R A, OMAR M, et al. Immunoglobulin Ige levels and clinical dynamics of asthma in children and adolescents[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2023, 35 (Suppl)(4): S752-S756.
- [15] IZUHARA K, ARIMA K, OHTA S, et al. Periostin in allergic inflammation[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(2): 143-151.
- [16] TAKAHASHI K, MEGURO K, KAWASHIMA H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics[J]. *J Asthma*, 2019, 56(3): 236-243.
- [17] HANANIA N A, NOONAN M, CORREN J, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies[J]. *Thorax*, 2015, 70(8): 748-756.
- [18] KOLACZKOWSKA E, KUBES P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 159-175.
- [19] CHANG H S, LEE T H, JUN J A, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(1): 29-40.
- [20] PETERS M C, MCGRATH K W, HAWKINS G A, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(7): 574-584.
- [21] CHANG Y, AL-ALWAN L, RISSE P A, et al. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation[J]. *FASEB J*, 2012, 26(12): 5152-5160.
- [22] XIE Y, ABEL P W, CASALE T B, et al. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(2): 467-479.
- [23] BRITT R D Jr, THOMPSON M A, SASSE S, et al. Th1 cytokines TNF- α and IFN- γ promote corticosteroid resistance in developing human airway smooth muscle[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L71-L81.
- [24] MONADI M, FIROUZJAH I, HOSSEINI A, et al. Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study[J]. *Caspian J Intern Med*, 2016, 7(1): 37-42.
- [25] PETERSEN B S, FREDRICH B, HOEPPNER M P, et al. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing[J]. *BMC Genet*, 2017, 18(1): 14.
- [26] DONG Z Z, MA Y L, ZHOU H, et al. Integrated genomics analysis highlights important SNPs and genes implicated in moderate-to-severe asthma based on GWAS and eQTL datasets[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 270.
- [27] VALETTE K, LI Z L, BON-BARET V, et al. Prioritization of candidate causal genes for asthma in susceptibility loci derived from UK biobank[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 700.
- [28] PIVIDORI M, SCHOETTLER N, NICOLAE D L, et al. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(6): 509-522.
- [29] FORNO E, WANG T, QI CC, et al. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(4): 336-346.
- [30] DESSIE E Y, DING L L, MERSHA T B. Integrative analysis identifies gene signatures mediating the effect of DNA methylation on asthma severity and lung function[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 15.
- [31] CARDENAS A, SORDILLO J E, RIFAS-SHIMAN S L, et al. The nasal methylome as a biomarker of asthma and airway inflammation in children[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3095.
- [32] SHEIKHPOUR M, MALEKI M, EBRAHIMI VARGOORANI M, et al. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 65.
- [33] KIERBIEDŹ-GUZIŁ N, SOZAŃSKA B. miRNAs as modern biomarkers in asthma therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11499.
- [34] GIL-MARTÍNEZ M, LORENTE-SOROLLA C, NAHARRO S, et al. Advances and highlights of miRNAs in asthma: biomarkers for diagnosis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1628.
- [35] WEIDNER J, BARTEL S, KILIÇ A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma[J]. *Allergy*, 2021, 76(6): 1661-1678.
- [36] CAÑAS J A, VALVERDE-MONGE M, RODRIGO-MUÑOZ J M, et al. Serum microRNAs as tool to predict early response to benralizumab in severe eosinophilic asthma[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 76.
- [37] WANG C, JIANG S Y, ZHANG S Y, et al. Research progress of metabolomics in asthma[J]. *Metabolites*, 2021, 11(9): 567.
- [38] MIYATA J, FUKUNAGA K, IWAMOTO R, et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 353-360.e2.
- [39] JIANG T C, DAI L L, LI P F, et al. Lipid metabolism and identification of biomarkers in asthma by lipidomic analysis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(2):

- 158853.
- [40] SAVITO L, SCARLATA S, BIKOV A, et al. Exhaled volatile organic compounds for diagnosis and monitoring of asthma[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(21): 4996-5013.
- [41] SHARMA A, LAXMAN B, NAURECKAS E T, et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1214-1227.e7.
- [42] TAYLOR S L, LEONG L E X, CHOO J M, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 94-103.e15.
- [43] ZHOU Y J, JACKSON D, BACHARIER L B, et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5714.
- [44] CHUNG K F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 1071-1081.
- [45] GOLEVA E, JACKSON L P, HARRIS J K, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(10): 1193-1201.
- [46] KOCH L. Biomarker benchmarking[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(12): 714.
- [47] SHUMNALIEVA R, ERMENCHEVA P, KOTOV G, et al. New biomarkers for systemic necrotizing vasculitides[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(8): 2264.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘辉, 孔晓梅. 重度哮喘的生物标志物研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(5): 53-59.

Cite this article as: LIU H, KONG X M. Advances in biomarker research for severe asthma[J]. 2025, 35(5): 53-59.