

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.03.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 03-0044-08

综述

精准医学时代的上皮屏障功能障碍 与支气管哮喘的研究进展*

麦麦提图孙·亚力坤^{1,2}, 谢聪², 杨恺¹, 何杰敏¹, 董竞成^{1,2}

(1. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 2. 复旦大学中西医结合研究院, 上海 200032)

摘要: 支气管哮喘是一种异质性显著的慢性呼吸道疾病, 其发病率在全球范围内持续攀升。呼吸道上皮屏障的结构完整性和稳态维持对哮喘的发生、发展具有重要意义。上皮层集物理阻隔、免疫监视和抗氧化防御于一体, 当紧密连接、黏附连接或桥粒受损时, 可触发局部慢性炎症、微生物群失衡及气道重塑。遗传学和表观遗传学研究进一步揭示了原钙黏蛋白1、钙黏蛋白相关家族成员3等上皮高表达易感基因及DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA失调在哮喘易感性中的关键作用。临床T2-high型和T2-low型免疫表型均与上皮屏障功能障碍密切相关, 但在炎症细胞谱系、药物反应与重塑模式上存在差异。靶向胸腺基质淋巴细胞生成素、白细胞介素(IL)-33、IL-4/IL-13及IL-5生物制剂可改善重症哮喘的症状控制和结构损伤; 同时, 组蛋白去乙酰化酶调节剂和基于miRNA的治疗策略等表观遗传疗法正展现出新的应用前景。未来通过整合遗传-表观遗传特征与屏障功能评估, 可望实现更为精细的分型诊断和个体化干预, 从而推动哮喘精准医学的持续发展。

关键词: 哮喘; 上皮屏障; 紧密连接; 表观遗传; 生物制剂; 精准医学
中图分类号: R562 **文献标识码:** A

Epithelial barrier dysfunction and bronchial asthma in the era of precision medicine: recent advances*

Maimaititusun Yalikusun^{1,2}, Xie Cong², Yang Kai¹, He Jie-min¹, Dong Jing-cheng^{1,2}

(1. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Institutes of Integrative Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Bronchial asthma is a highly heterogeneous chronic airway disease with a steadily rising global prevalence. Emerging evidence positions epithelial barrier integrity as a central determinant of asthma development and progression. The airway epithelium executes coordinated physical, immune-surveillance, and anti-oxidative functions; disruption of tight junctions, adherens junctions, or desmosomes initiates chronic inflammation, microbiome dysbiosis, and airway remodeling. Genome-wide studies have identified barrier-enriched susceptibility genes—such as protocadherin-1, cadherin-related family member 3, while epigenome-wide analyses highlight DNA methylation, histone modifications, and microRNA dysregulation as pivotal regulators of disease risk. Clinically, both Type 2-high and Type 2-low phenotypes share epithelial barrier dysfunction yet differ markedly in inflammatory cell profiles, pharmacologic responsiveness, and remodeling patterns. Biologic agents targeting TSLP, IL-33, IL-4/IL-13, and IL-5 have reshaped the management of severe asthma by attenuating exacerbations and mitigating structural damage; concurrently, histone deacetylase modulators and microRNA-based approaches are

收稿日期: 2025-08-25

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82474264, No: 82174170)

[通信作者] 董竞成, E-mail: jcdong2004@126.com

emerging as innovative epigenetic interventions. Integration of genetic and epigenetic signatures with robust barrier assessments is anticipated to refine phenotypic stratification and enable truly personalized therapies, driving the next phase of precision medicine in asthma.

Keywords: asthma; epithelial barrier; tight junction; epigenetics; biologics; precision medicine

哮喘是一种常见的慢性非传染性呼吸道疾病,全球有接近3亿患者,中国患病率极高^[1]。哮喘发病率存在显著的地域差异:在快速城市化地区,由于过敏体质普遍、吸烟率上升及空气污染加剧,哮喘患病率持续攀升;尤其在低中等收入国家,增长幅度最为明显,这与化石燃料排放、生活方式“西化”、诊疗水平参差不齐及诊断标准不统一等因素密切相关,进一步加重了当地公共卫生负担^[2]。在过去10余年,环境污染物如细颗粒物、香烟烟雾等持续累积,尤其是大气颗粒物暴露,使得呼吸道上皮屏障损伤及继发免疫失衡成为哮喘病理生理研究的热点^[3-5]。上皮屏障假说认为,长期暴露于上述有害因子中可破坏屏障完整性,诱发局部炎症反应、微生物群失衡及修复障碍,从而促发或加重哮喘及其他过敏-自身免疫疾病^[3,6]。

在病理生理学层面,哮喘的核心表现为气流受限,其根源在于慢性气道炎症引发的支气管壁重塑及腔隙狭窄。嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、树突状细胞、2型先天淋巴样细胞(innate lymphoid cells type 2, ILC2)及肥大细胞等在气道黏膜聚集并激活,形成“炎症-高反应性-黏液高分泌-重塑”恶性循环,进而引起呼吸困难、咳嗽、喘息与胸闷等症状^[7]。临床上哮喘呈现出显著的异质性。传统上哮喘主要分为外源性(过敏性)与内源性(非过敏性)两大类:前者多见于儿童和青少年,对吸入性糖皮质激素反应良好;后者常见于成人,其炎症表型更为复杂^[7]。基于发病年龄、病程、急性加重频率、肺功能、症状控制、生物标志物及治疗反应等参数,哮喘现被进一步细分为过敏性、非过敏性、晚发性、持续性气流受限型、肥胖相关型等亚型。免疫学研究证实,辅助性T细胞2型(T-helper 2, Th2)及其分泌的白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5(Interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-13(Interleukin-13, IL-13)在嗜酸性炎症和气道高反应性中起核心作用;肥大细胞、嗜碱细胞、ILC2及部分自然杀伤细胞、自然杀伤T细胞亦参与其

中,形成2型高(T2-high型)免疫表型^[8-9]。然而,仅约50%患者属于T2-high型炎症,剩余患者表现为2型低(T2-low型)免疫表型,常伴有中性粒细胞增多或肥胖相关的全身炎症^[10]。

总之,哮喘并非单纯的免疫细胞介导性疾病,而是涉及上皮屏障功能障碍、环境暴露与免疫失衡相互作用的复杂疾病。本文将从以下4个方面进行系统综述:①呼吸道上皮屏障的结构与生理功能;②多种环境因素对屏障的损伤机制;③遗传及表观遗传调控;④新兴靶向治疗策略。通过深入探讨这些关键问题,旨在为哮喘的精准防治提供理论依据和研究方向。

1 呼吸道上皮屏障的多重生理功能与疾病防护机制

呼吸道上皮组织具有多重防护功能,其作用不仅限于传统意义上的物理屏障。该生物界面通过物理防护、免疫调节和氧化应激应答三大机制,构建复杂的保护系统。该屏障不仅能隔离外界环境,还能主动识别并抵御病原体和有害化合物,从而维持内环境稳态。这种动态防御网络可实时响应环境变化,保障呼吸道健康。

1.1 物理屏障作用与黏液纤毛清除机制

呼吸系统通过物理屏障与黏液纤毛清除双重机制发挥防护功能。上皮细胞紧密排列,并通过紧密连接(tight junctions, TJs)结构形成连续屏障,有效阻止病原体 and 有害物质渗入深层组织。这种选择性通透特性使上层能够阻隔病原微生物对黏膜下层的侵袭,显著降低感染率^[11]。当上皮受损时,基底细胞迅速增殖分化以修复组织,维持屏障完整性。屏障功能的破坏将显著增加病原体入侵概率,导致局部炎症反应及感染发生。呼吸道自我清洁功能主要由黏液纤毛清除系统实现。该系统由杯状细胞和黏液腺分泌的黏液层构成,可吸附空气中的颗粒和病原体。纤毛通过协调的节律性运动将黏液层推向咽喉,最终通过咳嗽或吞咽排出体外。“黏液纤毛梯度”现象在维持下呼吸

道清洁方面至关重要,属于先天免疫系统的重要组成部分。纤毛运动与黏液分泌间的动态平衡对系统功能至关重要。然而,在慢性吸烟病史、对过敏原的变态反应及原发性纤毛运动障碍等病理状态下,纤毛运动可能发生异常,导致黏液滞留,从而增加慢性呼吸道疾病的易感性。

1.2 免疫监视与免疫效应功能

呼吸道黏膜不仅具有物理屏障功能,还在免疫监控中发挥关键作用。多种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),如 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR),广泛分布于上皮细胞表面,能够高效识别微生物特征分子^[12]。当病原体入侵时,上皮组织迅速启动固有免疫反应,释放 α 型和 λ 型干扰素等抗病毒蛋白,并分泌白细胞介素-33(Interleukin-33, IL-33)、白细胞介素-25(Interleukin-25, IL-25)、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等,从而激发抗病毒防御并促进免疫细胞趋化^[13]。这些信号分子促使中性粒细胞和巨噬细胞等效应细胞聚集至感染部位,清除病原体,同时激活抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs),实现固有免疫和特异性免疫的协同作用。值得注意的是,APCs能够穿越上皮细胞TJs,获取环境抗原,揭示了黏膜免疫监控系统的多重功能和精密调控^[13]。

呼吸道黏膜通过多重免疫防御机制实现保护功能。呼吸道上皮分泌多种抗菌肽(如防御素)、酶(如溶菌酶)和免疫球蛋白(如分泌型免疫球蛋白A),构成重要的固有免疫防线^[14]。此外,上皮细胞与支气管相关淋巴组织的协同作用对维持黏膜免疫稳态至关重要^[15]。

1.3 抗氧化防御功能

呼吸道长期暴露于高氧环境、香烟烟雾、大气污染及病原体感染等环境中,容易遭受活性氧(reactive oxygen species, ROS)的攻击。为应对ROS的攻击,上皮组织形成了完善的抗氧化体系,包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化酶等酶类,以及谷胱甘肽和维生素C/E等非酶类成分。在氧化应激时, Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like epichlorohydrin-associated protein-1, Keap1)-核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)复合体解离,使

Nrf2进入细胞核,启动抗氧化基因的转录,增强ROS的清除能力,有效防止脂质过氧化、蛋白质氧化和遗传物质的损伤。临床研究表明,慢性阻塞性肺病患者气道上皮中Nrf2信号显著减弱,抗氧化能力下降,更易遭受氧化损伤。这进一步证明了抗氧化机制在呼吸道稳态维持中的重要性。

呼吸道上皮通过物理屏障、免疫防御和抗氧化机制的协同作用,构建了有效的防护网络,抵御病原体和环境毒素的入侵。若上述防御机制功能受损,屏障完整性和防御效能将下降,将进一步导致慢性气道炎症及呼吸系统疾病的发生。因此,深入研究呼吸道上皮屏障的结构和功能,对揭示哮喘等呼吸系统疾病的发病机制及开发靶向治疗策略具有重要的科学意义。

2 上皮细胞间连接调控气道屏障稳态机制

呼吸道上皮细胞通过高度特化的连接复合体实现相互黏附,这些结构在维持屏障的结构完整性和选择通透性方面发挥着核心作用^[15]。上皮细胞间的连接复合体主要由TJs、黏附连接(adherens junctions, AJs)和桥粒3部分组成。本文详细论述上述类型连接的分子组成及其在屏障功能维持中的作用机制。

2.1 TJs

电镜观察显示, TJs的跨膜成分主要包括Claudin蛋白家族、Occludin和连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAMs),这些蛋白在细胞膜之间形成交织网络,使相邻细胞膜紧密贴合^[16]。目前已在人类组织中鉴定出27种Claudin亚型,其中Claudin-1、Claudin-3、Claudin-4和Claudin-7主要构建致密屏障,而Claudin-2、Claudin-10和Claudin-17则形成特异性离子通道^[13]。在TJs系统中, Occludin主要参与结构稳定与功能调控, JAM-A通过同源互作,不仅增强结构完整性,还参与了细胞极性调节^[16]。在细胞质内侧, TJs相关蛋白,如闭锁小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、ZO-2、ZO-3及Cingulin蛋白,通过其PSD95/DlgA/ZO-1(PDZ)结构域与跨膜蛋白胞质结构域结合,并锚定至肌动蛋白骨架,从而形成贯穿细胞的信号网络。

作为细胞间的重要结构, TJs具有2项核心生

理功能。首先,其作为选择性屏障,精确调控水溶性物质和离子通过细胞间隙的渗透过程;其次,其结构具有空间隔离功能,能够有效维持上皮细胞膜顶侧域与基底域之间的极性分布,从而阻止膜蛋白的随机迁移。当TJs受损或相关蛋白表达异常时,上皮渗透性显著增加,病原体和外源物质更易穿透屏障,进而诱发炎症及病理变化。

2.2 AJs

AJs位于TJs之下,其跨膜核心成分包括E-钙黏蛋白和Nectin家族蛋白。E-钙黏蛋白通过其胞外结构域的钙依赖性同源结合,确保细胞间稳固黏附。在胞内,E-钙黏蛋白的胞质尾部与 α -连环蛋白、 β -连环蛋白及p120-连环蛋白相互作用。其中, β -连环蛋白直接结合E-钙黏蛋白, α -连环蛋白作为桥梁连接 β -连环蛋白与肌动蛋白,从而整合跨膜连接与细胞骨架,为细胞间提供稳定结构支撑^[17]。E-钙黏蛋白表达缺失或AJs破坏可导致上皮结构松散,甚至诱发上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),进而参与上皮损伤与慢性炎症的发生。

2.3 桥粒

桥粒位于黏附连接下方,由Desmoglein、Desmocollin等桥粒钙黏蛋白通过钙依赖性相互作用形成,构成稳固的细胞间连接以抵御机械应力^[18]。桥粒功能异常可破坏上皮稳定性,导致细胞分离并引发相关疾病^[18]。

以上3类连接结构协同作用,共同维持呼吸道上皮屏障的稳态。深入解析这些连接的分子机制,有助于阐明哮喘等呼吸道疾病的病理机制,并为开发针对上皮屏障的靶向治疗提供理论支持。

3 遗传与表观遗传机制

3.1 遗传易感性

近年来,大规模的全基因组关联研究发现了多个关键的哮喘易感基因,其在气道上皮细胞中高度表达,并直接影响上皮屏障的结构与功能^[19]。其中,原钙黏蛋白1维持上皮细胞的连接与完整性,变异可能导致TJs破坏并干扰转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad家族成员3信号通路,促使上皮细胞异常转化,从而提高哮喘风险^[20]。钙黏蛋白相关家族成员3是另一重要

易感基因,在气道纤毛细胞中特异表达,且其C529Y突变与儿童鼻病毒C型诱导的严重哮喘发作高度相关。此外,TSLP、IL-33和黏蛋白5AC/黏蛋白5B等位点的新发现凸显了上皮屏障在黏液分泌与免疫调控中的关键作用^[21]。

3.2 表观遗传调控

环境因素通过表观遗传机制(DNA甲基化与组蛋白修饰)调控哮喘相关基因的表达,在疾病的发生、发展中发挥重要作用。研究表明,哮喘患者的气道上皮及免疫细胞中存在显著的表观遗传变化,特别是Th2细胞相关基因(IL-4、IL-13)的低甲基化状态与其高表达及嗜酸性炎症密切相关^[1]。此外,气道上皮细胞中的组蛋白修饰,如组蛋白H3第18位赖氨酸乙酰化和组蛋白H3第9位赖氨酸的三甲基化水平升高,表明染色质的促炎转录活化状态与哮喘的发生相关^[19]。尘螨、病毒感染和空气污染等环境暴露可诱导气道上皮细胞中特定位点的DNA甲基化变化,持续激活炎症通路,进一步加剧哮喘的症状。微小RNA(microRNA, miRNA)的表达失调也在哮喘患者中普遍存在,已成为潜在的表观遗传治疗靶点。

4 临床表型、上皮屏障障碍与气道重塑的关系

4.1 过敏性哮喘(T2-high型)

T2-high型哮喘的主要特征包括嗜酸性粒细胞性炎症、IgE水平升高及对环境过敏原的敏感性,其发病机制主要由Th2淋巴细胞介导。此类患者的气道上皮屏障功能显著减弱,尘螨等环境过敏原中的蛋白酶可直接破坏上皮细胞间的TJs结构。此外,Th2型细胞因子(如IL-4、IL-13)能抑制E-钙黏蛋白的合成,从而进一步削弱上皮屏障功能^[22]。损伤的上皮细胞释放警报分子(如IL-33、IL-25、TSLP),引发免疫反应并形成正反馈循环,导致气道高反应性和黏液分泌异常。最终,这一过程导致气道重塑和急性发作风险增加。

4.2 非过敏性哮喘(T2-low型)

T2-low型哮喘具有显著的异质性,其炎症反应以中性粒细胞为主导,通常与环境污染、病原体刺激或长期吸烟等慢性暴露相关^[23]。与T2-high型哮喘相似,T2-low型哮喘也表现为上皮屏障的损

伤,但这种损伤主要由慢性刺激或病原体的持续感染引起,而非过敏原诱导^[24]。在此过程中,中性粒细胞和巨噬细胞释放的炎症因子持续破坏上皮结构,抑制其修复,最终形成难以逆转的恶性循环^[24]。患者常伴有病毒或细菌的反复感染,持续的病原体刺激进一步恶化上皮屏障功能。

4.3 上皮屏障功能障碍与气道重塑

气道上皮的修复能力和屏障维持对气道重塑具有决定性作用。研究表明,哮喘患者普遍存在修复功能障碍,特别是上皮细胞受损后,修复过程中可能存在诸如细胞间连接损伤等问题^[11,25]。研究表明,TGF- β 信号通路在该过程中显著激活,不仅促进 EMT,还导致基质胶原沉积、平滑肌增生及黏液细胞增殖^[26]。实验证据显示,上皮来源的 TSLP 在组织重塑中发挥多重作用。TSLP 不仅可激活炎症级联,还能调控成纤维细胞活性,促使其分泌基质降解酶和胶原蛋白^[22]。此外,TSLP 还通过特定信号通路诱导呼吸道上皮发生 EMT,并表达相应分子标志物。气道上皮屏障损伤是连接哮喘临床表型与气道重塑的关键环节,深入研究其分子机制有助于制订针对不同哮喘亚型的精准治疗策略。

5 靶向上皮屏障的哮喘治疗新策略

5.1 生物制剂的应用与进展

生物制剂通过干预关键炎症介质,显著改变了重症哮喘的临床管理模式。TSLP 是气道上皮细胞分泌的重要报警因子,在过敏性与非过敏性哮喘的病理过程中均发挥预警作用,可激活多条炎症信号通路的级联反应^[27,28],其单克隆抗体 tezepelumab 在近期临床研究中取得了突破性进展^[29]。tezepelumab 通过阻断上皮源性 TSLP,抑制炎症反应的初始阶段,不仅有效控制嗜酸性炎症,还能显著降低 T2-low 等多种哮喘亚型的急性发作频率^[30]。此外,IL-33 也由受损上皮释放,可驱动嗜酸性及嗜中性炎症反应。上皮分泌的 IL-33 具有治疗潜力,其抗体 itepekimab 在临床试验中有效控制了激素减量期的哮喘恶化,并显著改善肺功能。在广泛应用的生物制剂中,dupilumab 靶向气道上皮 IL-4 受体 α 亚基,阻断 IL-4 与 IL-13 信号通路。由于 IL-4/IL-13 直接参与上皮屏障损伤和气道高反

应,阻断其信号可缓解过多黏液分泌和气道收缩。因此,dupilumab 在减少嗜酸性哮喘急性发作频率和改善肺功能方面疗效显著^[31]。IL-5 抑制剂在减少嗜酸性粒细胞浸润和抑制气道重塑方面疗效显著。值得注意的是,当前多项研究评估了该类生物制剂对气道结构和长期预后的影响^[32-33]。

5.2 表观遗传调控治疗的前景

表观遗传调控作为一种创新干预手段,有望显著提升哮喘治疗的精准性。研究表明,以组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)为靶点的药物可通过调节染色质开放状态来影响炎症基因表达与气道反应性。这些药物能够显著提高 HDAC2 活性,恢复对激素的敏感性,因此,增强 HDAC2 活性可能成为一种具有前景的治疗策略。此外,哮喘患者的气道上皮中存在 miRNA 表达失调。研究学者尝试通过模拟或抑制 miRNA 来纠正异常表达,从而调控下游炎症通路及结构细胞功能^[19]。然而,表观遗传疗法在哮喘临床中的应用仍处于初步探索阶段,其靶向特异性、安全性及长期疗效仍需进一步验证。随着对表观遗传调控机制在哮喘发病中作用的深入研究,该治疗手段有望继生物制剂之后,成为哮喘治疗的又一重要突破。

5.3 靶向上皮屏障信号通路的分子治疗

当气道上皮屏障受损时,固有免疫信号通路会出现异常激活。在此过程中,核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和 TLR 发挥着关键作用。哮喘患者气道上皮中 NF- κ B 通路呈现过度活跃状态,这种过度活跃会诱导 IL-8 等促炎因子的释放,从而加剧炎症浸润和屏障损伤。此外,上皮细胞表面的 PRRs (如 TLR4、TLR9) 能够识别微生物分子模式。这些受体一旦被激活,便会通过髓样分化因子 88 等途径触发 NF- κ B 等下游炎症信号,最终导致先天免疫反应失控和屏障功能紊乱^[34]。

基于上述机制,干预 NF- κ B 通路已成为哮喘治疗的新策略之一。直接抑制 NF- κ B 活性或增强其负向调节,可减轻慢性气道炎症,促进屏障修复。动物实验已验证这一策略。例如,通过基因递送提高内源性 NF- κ B 抑制因子 A20 的表达,可显著降低哮喘小鼠气道中 IL-5、IL-13 等 Th2 炎症

因子水平及炎症细胞浸润^[35]。此外,抑制NF- κ B信号还能减少Th2/Th17细胞产生的IL-4、IL-17等致炎因子,改善气道高反应性和组织损伤,有助于维持上皮屏障稳态^[36]。这些结果表明,靶向NF- κ B通路在控制过度炎症方面具有重要潜力。该策略对NF- κ B介导的顽固性气道炎症哮喘表型尤为有效。

另一方面,TLR4通路作为上皮屏障免疫应答的重要靶点之一,具有显著的治疗潜力。通过阻断TLR4与其共受体髓系分化蛋白2的相互作用,可有效抑制下游炎症信号的传导。例如,新型分化蛋白-2(myeloid differentiation protein 2, MD-2)抑制剂L6H21在卵清蛋白致敏哮喘小鼠模型中,显著减轻了气道高反应性、炎症浸润和黏液分泌。该药物通过干扰TLR4/MD-2复合物的形成,抑制了过度活化的MAPK/NF- κ B信号通路^[37]。此外,在屋尘螨慢性哮喘模型中,无论是通过遗传手段还是药物抑制TLR4,均能减少气道嗜酸性炎症和高敏反应,减轻气道重塑,并提高屏障完整性^[38]。目前,TLR4拮抗剂主要处于动物实验或早期临床阶段,如Eritoran在脓毒症试验中的应用。这些研究结果表明,靶向TLR4通路可能在内毒素诱发的非典型哮喘中发挥重要作用,为难治性哮喘提供了新的干预靶点。

此外,激活上皮来源的特定TLR通路以重塑免疫反应也是一种新策略,其中TLR9是典型靶点之一。TLR9主要识别细菌和病毒DNA中的无甲基化CpG序列,激活后可诱导I型干扰素产生,并促进Th1型免疫应答。基于这一机制,吸入式TLR9激动剂被用于纠正哮喘中过度的Th2炎症反应。代表药物AZD1419(一种合成CpG寡核苷酸)已在中重度哮喘患者的II期临床试验中评估。患者每周吸入给药,以替代常规激素治疗。结果显示,该药耐受性良好,能在一定程度上降低气道中嗜酸性粒细胞等II型炎症指标,但未显著改善哮喘控制水平^[39]。这一结果表明,TLR9免疫疗法在当前方案下疗效有限。研究者推测,这可能与患者表型及试验设计有关。后续分析指出,在经典特异性(Th2-high型)哮喘以外的亚组或疾病早期,适当激活TLR9通路仍可能促进抗病毒/Th1免疫,抑制过度Th2反应,实现免疫稳态重建。

针对上皮屏障信号通路的治疗策略(如NF-

κ B、TLR4、TLR9通路的抑制或调节)能够有效降低气道慢性炎症,促进免疫稳态和屏障修复,在难治性或非典型哮喘的治疗中展现出潜在价值^[41]。特别是在传统疗法难以控制的顽固性气道炎症(如以嗜中性粒细胞为主的非2型哮喘)中,这些新型靶点干预有望减少IL-8、肿瘤坏死因子- α 等难治性炎症因子的产生,改善屏障完整性,为患者提供新的治疗思路 and 希望。

6 结论与展望

哮喘的病理生理过程具有显著的多样性特征,其中呼吸道黏膜屏障功能障碍已被确认为疾病进展的关键因素。在遗传易感性的基础上,呼吸道上皮屏障功能失调增强了环境刺激物(如过敏原、病原体及有害物质)的致敏效应,进而诱发持续性炎症及气道结构的病理性改变^[41]。上皮组织作为环境刺激与免疫应答之间的关键界面,其在哮喘发病中的作用不容忽视。全面解析环境暴露、微生物群落、遗传因素与表观遗传调控在上皮组织中的交互机制,对于揭示哮喘多样性的成因及演变规律具有重要意义。最新研究发现,生命早期的环境暴露可通过调节呼吸道微生物群及上皮表观遗传状态,长期影响个体对哮喘的易感性,这一现象值得深入研究^[40]。

随着精准医学的发展,哮喘治疗模式正经历深刻变革。基于遗传特征、表观遗传标志、屏障功能评估及微环境分析的多维个体化治疗策略,有望成为未来临床实践的重要方向。具体而言,对于T2-high型患者,靶向TSLP、IL-33等上游因子及IL-4/IL-13通路的治疗已显示出显著疗效;而对于T2-low型,联合IL-17通路抑制与TGF- β 阻断剂可能更具应用前景。通过整合遗传学、表观遗传学及微环境数据的综合表型分析方法,有望为精准医疗提供更可靠的决策依据。气道上皮屏障在哮喘病理机制中占据关键地位,这一发现为未来的研究创新和治疗突破指明了方向。深入研究上皮屏障功能障碍与不同炎症表型及气道重塑之间的关联机制,不仅有助于推动哮喘的早期精准干预,更为实现疾病的长期防控和改善患者预后奠定了理论基础。

参 考 文 献 :

- [1] JAYASOORIYA S M, DEVEREUX G, SORIANO J B, et al. Asthma: epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention and treatment[J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13(8): 725-738.
- [2] MEGHJI J, MORTIMER K, AGUSTI A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 928-940.
- [3] AKDIS C A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 739-751.
- [4] 岳挥宇, 王晶. 气道上皮屏障损伤在 PM2.5 诱发慢性呼吸系统疾病中的作用及其防治研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(6): 1011-1015.
- [5] 迪拉拉·吐尔逊, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 钟雪梅, 等. MicroRNA-195/497 对香烟烟雾提取物诱导的人支气管上皮细胞中 TGF- β 表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 1-8.
- [6] D'AMATO G, AKDIS C A. Desert dust and respiratory diseases: further insights into the epithelial barrier hypothesis[J]. *Allergy*, 2022, 77(12): 3490-3492.
- [7] VENKATESAN P. 2023 GINA report for asthma[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(7): 589.
- [8] GAUVREAU G M, BERGERON C, BOULET L P, et al. Sounding the alarm—the role of alarmin cytokines in asthma[J]. *Allergy*, 2023, 78(2): 402-417.
- [9] 郑卉爽, 徐迎阳, 李丽莎, 等. 过敏性哮喘免疫调节机制[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2023, 17(5): 472-480.
- [10] MENZIES-GOW A, CORREN J, BOURDIN A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(19): 1800-1809.
- [11] HEIJINK I H, KUCHIBHOTLA V N S, ROFFEL M P, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development[J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 1902-1917.
- [12] 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.
- [13] NUR HUSNA S M, TAN H T T, MD SHUKRI N, et al. Nasal epithelial barrier integrity and tight junctions disruption in allergic rhinitis: overview and pathogenic insights[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663626.
- [14] 宋慧娟, 肖政, 余万军, 等. 基于血清炎症标志物构建儿童肺炎支原体肺炎合并胸腔积液的预警模型[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(21): 15-21.
- [15] LINFIELD D T, RADUKA A, AGHAPOUR M, et al. Airway tight junctions as targets of viral infections[J]. *Tissue Barriers*, 2021, 9(2): 1883965.
- [16] CHELAKKOT C, GHIM J, RYU S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(8): 1-9.
- [17] GAO N N, REZAEI F. Airway epithelial cell junctions as targets for pathogens and antimicrobial therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2619.
- [18] HELTINGS P W, STEELANT B. Epithelial barriers in allergy and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1499-1509.
- [19] CALVÉN J, AX E, RÅDINGER M. The airway epithelium—a central player in asthma pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8907.
- [20] KOZU Y, GON Y, MARUOKA S, et al. Protocadherin-1 is a glucocorticoid-responsive critical regulator of airway epithelial barrier function[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 80.
- [21] ZHANG Y M. From gene identifications to therapeutic targets for asthma: focus on great potentials of *TSLP*, *ORMDL3*, and *GSDMB*[J]. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*, 2023, 1(3): 139-147.
- [22] VARRICCHI G, POTO R, LOMMATZSCH M, et al. Biologics and airway remodeling in asthma: early, late, and potential preventive effects[J]. *Allergy*, 2025, 80(2): 408-422.
- [23] KANEMITSU Y, FUKUMITSU K, KUROKAWA R, et al. Increased capsaicin sensitivity in patients with severe asthma is associated with worse clinical outcome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(9): 1068-1077.
- [24] HINKS T S C, LEVINE S J, BRUSSELLE G G. Treatment options in type-2 low asthma[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2000528.
- [25] 姚庆美, 陈玥, 黎友伦, 等. 重症哮喘气道上皮细胞损伤机制及潜在生物治疗靶点[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(12): 899-903.
- [26] HALWANI R, AL-MUHSEN S, AL-JAHDALI H, et al. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2): 127-133.
- [27] GAUVREAU G M, SEHMI R, AMBROSE C S, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(8): 777-792.
- [28] EBINA-SHIBUYA R, LEONARD W J. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1): 24-37.
- [29] CARR T F, MOORE W C, KRAFT M, et al. Efficacy of Tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma across multiple clinically relevant subgroups in the NAVIGATOR study[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(7): 2978-2990.
- [30] CAMINATI M, BUHL R, CORREN J, et al. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma[J]. *Allergy*, 2024, 79(5): 1134-1145.
- [31] WECHSLER M E, RUDDY M K, PAVORD I D, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1656-1668.
- [32] DIVER S, KHALFAOUI L, EMSON C, et al. Effect of Tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised,

- placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(11): 1299-1312.
- [33] SVERRILD A, HANSEN S, HVIDTFELDT M, et al. The effect of Tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM)[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(1): 2101296.
- [34] SINGH S, DUTTA J, RAY A, et al. Airway epithelium: a neglected but crucial cell type in asthma pathobiology[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(4): 808.
- [35] YOKOYAMA Y, TAMACHI T, IWATA A, et al. A20 (Tnfrsf25) expressed in CD4⁺ T cells suppresses Th2 cell-mediated allergic airway inflammation in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 629: 47-53.
- [36] LIU Y, XU K, YAO Y, et al. Current research into A20 mediation of allergic respiratory diseases and its potential usefulness as a therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1166928.
- [37] GE X T, XU T T, WANG M Y, et al. Chalcone-derivative L6H21 attenuates the OVA-induced asthma by targeting MD2[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 65.
- [38] HOU L X, SONG S J, XIAO B, et al. Deficiency of toll-like receptor 4 attenuates airway inflammation and remodeling in an ovalbumine-induced mouse asthma model[J]. *J Thorac Dis*, 2025, 17(3): 1491-1501.
- [39] PSALLIDAS I, BACKER V, KUNA P, et al. A phase 2a, double-blind, placebo-controlled randomized trial of inhaled TLR9 agonist AZD1419 in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(3): 296-306.
- [40] DAVIDSON E J, YANG I V. Role of epigenetics in the development of childhood asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(2): 132-138.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 麦麦提图孙·亚力坤, 谢聪, 杨恺, 等. 精准医学时代的上皮屏障功能障碍与支气管哮喘的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(3): 44-51.

Cite this article as: MAIMAITITUSUN Y L K, XIE C, YANG K, et al. Epithelial barrier dysfunction and bronchial asthma in the era of precision medicine: recent advances[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(3): 44-51.