

综述

激素抵抗型哮喘发病机制和维生素 D 对其部分机制的影响

闫玉晓 综述 李宇宁 审校

(兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 糖皮质激素(GC)是目前最有效控制持续性哮喘的药物。然而,哮喘人群对GC治疗效果存在明显差异。激素抵抗型(SR)哮喘应用高剂量GC治疗效果不佳,且严重影响该类患者的生活质量,甚至危及生命。因此探究SR哮喘发病的具体机制及针对性治疗策略具有重要意义。近年来发现多种发病机制参与SR哮喘的发生发展,包括糖皮质激素受体(GR)与GC结合力的降低、GR β 表达的增加、核转录因子活化蛋白1(AP-1)和核因子- κ B(NF- κ B)的过度激活、组蛋白乙酰化的异常及免疫介导的细胞因子失调等。此外,国内外多项研究表明维生素D可提高SR哮喘人群对GC的敏感性。该文就SR哮喘发病机制及维生素D参与其相关机制综述如下。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 724-729]

[关键词] 哮喘; 激素抵抗; 分子机制; 维生素D; 儿童

Pathogenesis of steroid-resistant asthma and the influence of vitamin D

YAN Yu-Xiao, LI Yu-Ning. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China (Li Y-N, Email: 13993127126@163.com)

Abstract: Glucocorticoid (GC) is currently the most effective drug for controlling persistent asthma; however, there is a significant difference in the response to GC among patients with asthma. Steroid-resistant asthma is one of the subtypes of asthma and has poor response to high-dose GC treatment. It may affect the quality of life of patients and even threaten their lives. Therefore, it is of great significance to explore the pathogenesis of steroid-resistant asthma and related targeted treatment strategy. In recent years, a variety of pathogeneses have been found to participate in the development and progression of steroid-resistant asthma, including the reduction in the binding between GC receptor and GC, the increase in the expression of GC receptor β , over-activation of nuclear transcription factor activating protein 1 and nuclear factor- κ B, abnormality in histone acetylation, and immune-mediated cytokine dysregulation. In addition, many studies have shown that vitamin D can improve the sensitivity to GC among patients with steroid-resistant asthma. This article reviews the pathogenesis of steroid-resistant asthma and the influence of vitamin D.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(7): 724-729]

Key words: Asthma; Steroid resistance; Molecular mechanism; Vitamin D; Child

哮喘是一种异质性疾病,可分为多种临床亚型,且各亚型具有截然不同的分子机制。临床治疗主要是以糖皮质激素(glucocorticoid, GC)为基础的综合治疗。GC主要作用是关闭编码细胞因子、趋化因子、黏附分子、相关酶及活化受体等炎症基因,并激活相关抗炎基因共同控制哮喘症状。然而,部分哮喘人群即使长期或大量使用GC,哮喘症状

仍难以得到控制。此类对GC治疗不敏感的哮喘称为激素抵抗型(steroid-resistance, SR)哮喘,多属于中性粒细胞性哮喘(以中性粒细胞浸润为著)。其发生发展涉及免疫、糖皮质激素受体(GR)、组蛋白乙酰化及相关信号通路等多种分子机制,但具体机制尚未明确。另外,近年来多项研究表明针对哮喘治疗,维生素D(VD)与GC具有协同作用。

[收稿日期] 2019-01-16; [接受日期] 2019-05-22

[作者简介] 闫玉晓,女,硕士研究生。

[通信作者] 李宇宁,男,主任医师。Email: 13993127126@163.com。

VD通过参与免疫、GR、炎症通路及相关因子等多种机制改善SR哮喘人群存在的激素抵抗。

1 通过调节免疫机制

研究表明,SR哮喘的发生与Th17细胞高表达密切相关^[1]。在抗原呈递细胞产生的IL-1 β 和IL-23影响下,Th17细胞由CD4⁺淋巴细胞分化而成^[2-3]。其产生的IL-17(促炎性细胞因子之一)可能参与中性粒细胞主导的SR哮喘的发生发展^[2]。Chambers等^[4]研究表明,与激素敏感型(SS)哮喘人群相比,SR哮喘人群IL-17A的表达明显增高。另外,IL-17被证明是一种内皮细胞激活剂,可促进中性粒细胞趋化^[2]。有研究表明IL-17可诱导人支气管上皮细胞表达Muc5ac和Muc5b,进而促进GC抵抗发生^[3]。然而,Nanzer等^[5]研究发现VD可抑制Th17细胞因子产生;另一方面,也可抑制多种辅助淋巴细胞的发育和功能,包括Th17细胞^[6]。VD对Th17细胞的抑制作用由T细胞和树突状细胞介导。其中树突状细胞直接参与VD对Th17细胞的分化抑制^[7],并显著增加GC所诱导的IL-10(由单核细胞和部分淋巴细胞产生,是一种抗炎和免疫抑制性细胞因子。其可抑制T细胞和肥大细胞活化及促炎性细胞因子产生,同时抑制抗原呈递细胞的功能)产生^[4,6]。一系列研究表明,VD可通过调节免疫提升SR哮喘对GC的敏感性。

2 提高GR对GC的亲合力

GR是由两个高度同源的亚单位组成,即GR α 和GR β 。类固醇抵抗的发生可能涉及GC-GR α 亲和力的降低及核易位的减少^[8],二者均可致抗炎基因转录下调^[9]。GR α 是一配体激活转录因子,在激活状态下与糖皮质激素应答单位(glucocorticoid response element, GRE)结合,调节GR相关基因表达^[10]。而GR β 竞争性抑制GRE位点转录进而抑制GR α 介导的抗炎基因转录^[2]。另外,ER22/EK23突变时GR β 表达增加,从而影响GC-GR结合^[11]。

一些细胞因子可通过影响GR从而参与GC抵抗的发生。Vazquez-Tello等^[12]研究表明IL-2/IL-4诱导的GC抵抗与GR α 表达减少相关。有研究发现,部分SR哮喘人群的GR存在核易位缺陷而影响GR

与GRE间相互作用^[13],造成特定基因(如MKP-1)表达障碍,导致炎症介质产生失衡^[14]。GR-Ser226磷酸化(正常情况下GR-Ser211被磷酸化而活化)的发生可抑制GRE转录活性^[15]。Lan等^[16]研究发现VD可增强哮喘人群气道上皮细胞系和单核细胞系地塞米松所诱导的GR核易位,并减少GR下调所致影响^[17];另一方面,VD可增强单核细胞系GC-GR亲合力从而下调促炎因子的表达^[18]。

3 增强组蛋白乙酰化活性

有研究发现组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)可使GR去乙酰化^[2]。HDAC2表达的减少及活性的降低与SR哮喘的发生密切相关^[9]。GC-GR结合物招募并激活HDAC2,使多种炎症基因的表达下调进而减少炎症反应^[19]。另外,HDAC2与IL-17间存在相互调控机制。前者通过抑制气道炎症及成纤维细胞活性缓解IL-17所介导的气道重构^[20];反之,IL-17则通过PI3K- δ 通路的激活,将HDAC2磷酸化并下调其活性^[21]。二者互调机制参与气道中炎症反应及黏液高分泌性的发生发展^[20]。然而,VD受体与VD应答元件的结合使相关酶具有组蛋白乙酰化活性,从而促进基因转录^[14]。

4 炎症机制

4.1 减少中性粒细胞相关炎症

多种研究表明SR哮喘与中性粒细胞炎症有关^[22-23]。Suzuki等^[24]研究发现中性粒细胞性哮喘存在GC抵抗性和IL-17A依赖性。中性粒细胞被证明可释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[2],而TNF- α 在类固醇抵抗发生机制及中性粒细胞的招募中发挥关键作用^[25]。在人单核细胞,VD通过抑制Toll样受体(TLR)2和TLR4的表达,从而减少TNF- α 产生;另一方面,可通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活性进一步下调TNF- α 的表达^[6]。

4.2 降低干扰素- γ 与核因子- κ B水平

Chambers等^[4]研究表明与SS哮喘人群相比,SR哮喘人群的干扰素(IFN)- γ 水平明显增高。相关免疫细胞研究表明IFN- γ 是GC抵抗发生的可能诱因^[26]。其下游靶点CXCL10,通过同源受

体 CXCR3 影响 Th1 细胞功能, 另外, IRF5/IFN- γ /CXCL10 通路似乎参与 GC 抵抗性的调节^[27]。进一步研究表明, IFN- γ 诱导基因 (IFN- γ -inducible genes, IIGs) 对 GC 的差异灵敏度源于对 JAK/STAT 及 NF- κ B 信号通路的变量依赖性。GC 敏感的 IIGs 对核因子 - κ B (NF- κ B) 依赖性更高, 而 GC 抵抗的 IIGs 偏向依赖 JAK/STAT。另外, O'Connell 等^[26] 研究表明 IFN- γ 可调节 JAK/STAT 信号通路进而参与上皮细胞内 GC 抵抗的发生。而 VD 可明显下调 IFN- γ 水平^[28-29]。

另一方面, 在细胞核 NF- κ B 的过度活化可降低 GR-GRE 亲合力^[13]。然而多种研究发现 VD 可下调淋巴细胞中 NF- κ B 水平^[6,30]。另外, 有研究表明 VD 在单核细胞来源的树突状细胞中可抑制脂多糖 (LPS) 刺激相关的 NF- κ B 产生^[31]。VD 与 SR 哮喘人群 NF- κ B 的具体相关机制有待于进一步探究。

4.3 降低相关白细胞介素作用

IL-2 和 IL-4 的过度表达不仅降低靶细胞 GR α 表达, 同时影响 GC-GR 亲合力及核易位, 从而诱发 GC 抵抗^[11-12]。另外, Vazquez-Tello 等^[12] 研究发现 IL-17/IL-23 所致的 GR β 上调参与外周血单个核淋巴细胞 (PBMCs) 的类固醇抵抗。IL-17 可促进气道上皮细胞释放 IL-8 (趋化因子之一) 从而招募中性粒细胞发生趋化^[2]。有研究表明, 过敏反应所致气道炎症的 GC 抵抗是通过 IL-33/NH 细胞轴诱发。在气道炎症过程中合成的胸腺基质淋巴生成素 (TSLP) 通过调节信号转换过程和转录激活因子 5 (STAT5) 的表达及磷酸化, 进而诱导天然辅助细胞 (NH 细胞) 产生 GC 抵抗。因此, TSLP-STAT5 通路可能是哮喘 GC 抵抗的重要机制之一^[32]。另外, 在与 IL-33 (促进气道重塑的类固醇耐药性调解分子) 结合时, IL-2 和 TSLP 促进 2 型固有淋巴细胞 (ILC2s) 及 2 型细胞因子增殖。其中, TSLP 上调抗凋亡分子的表达并通过 ILC2s 在小鼠体内引起抵抗 GC 的气道炎症^[33-34]。而是否在人类参与同一机制调节有待于进一步探究。VD 通过增强可溶性 ST2 (IL-33 可溶性受体, 是一种诱导受体) 在上皮细胞和淋巴细胞中的表达, 从而抑制 IL-33 的作用^[33]。

4.4 作用于炎症通路

进一步研究表明天然炎症通路在 SR 哮喘发生发展中发挥关键作用^[8]。MAPK 是一种普遍存在

且高度保守的细胞质丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶, 被称为受体酪氨酸激酶、细胞因子受体、G 蛋白偶联受体、T 细胞受体 and B 细胞受体等多种上游信号通路分子的汇合点。其最终功能是通过磷酸化级联反应将环境刺激传递到细胞核, 从而产生协调的细胞反应。在哺乳动物细胞中有三种不同的 MAPK 通路: 细胞外信号调节激酶 (ERKs 或 p42/44 MAPK) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路和 p38 MAPK 通路。ERKs 通路通过有丝分裂和增殖刺激被激活, 而 JNK 和 p38 MAPK 通路 (应激激活的蛋白激酶) 对炎症和环境物理损伤刺激产生效应^[35]。

4.4.1 p38 MAPK 通路 Li 等^[36] 研究表明, SR 哮喘人群的 CD14⁺ 单核细胞中 p38 MAPK 磷酸化明显强于 SS 哮喘人群; 同时发现, SR 哮喘的发病与 p38 MAPK 通路的选择性活化相关。炎症细胞因子、趋化因子、生长因子及自由基的持续产生均可导致大量 MAPK 激活^[35]。其中 IL-2、IL-4 和 IL-13 可增强 p38 MAPK 活性导致 GR 磷酸化增加, 从而使核易位减少并降低 GR-GRE 亲合力, 降低抗炎效应^[2]。Lea 等^[37] 研究发现 p38 MAPK 抑制剂可协同提高哮喘人群巨噬细胞中 GC 作用。VD 在单核细胞来源的树突状细胞中可抑制 LPS 刺激相关的 p38 MAPK 信号通路的激活^[31], 并减少 p38 MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化, 而这一过程与 IL-6 表达水平的降低有关^[38]。

4.4.2 JNK 通路 JNK 可抑制 80%GR 启动子活性^[15]。JNK 被促炎性细胞因子激活后, 可直接介导 GR-Ser226 磷酸化, 抑制其核转移过程并降低 GR-GRE 亲合力^[19]。而 VD 可抑制 JNK 活化^[39]。

4.4.3 MAPK 磷酸酶 -1 有研究发现, GC 对中性粒细胞 MAPK 磷酸酶 -1 (MAPK phosphatase-1, MKP-1) (可抑制 MAPK 信号通路) 诱导的减弱可能是 SR 哮喘人群气道中性粒细胞炎症持续存在的重要原因^[40-41]。然而, VD 可有效诱导 MKP-1 的表达^[40]; Zhang 等^[14] 研究发现, 在单核细胞中 VD 可促进 GC 对 MKP-1 的诱导表达。此外, 熊安吉^[42] 研究发现, VD 可上调 MKP-1 及 IL-10 表达, 降低趋化因子 (FKN) 水平, 从而协同增强甲基强的松龙对哮喘小鼠气道的抗炎效应。但是否在人类发挥同一效应, 有待于进一步研究。

5 抑制 LPS 活性

LPS 活化肺巨噬细胞后产生的 IL-27 联合 IFN- γ 共同抑制 GR 核易位, 进而导致 GC 抵抗性炎症的发生^[8]。Zhang 等^[14] 研究发现, VD 和 GC 在参与外周血单个核细胞 (PBMCs) 抑制 LPS 产生细胞因子的过程中存在协同关系。另外, VD 可抑制 LPS 所诱导的活性氧产生, 同时减少上皮细胞内 TNF- α 和 NF- κ B 的产生^[16]。进而说明 VD 可从多途径减少中性粒细胞趋化反应的发生以降低 GC 抵抗效应。

6 通过调节核转录因子活化蛋白 1 信号通路

核转录因子活化蛋白 1 (AP-1) 是位于 JNK 信号通路下游的关键信号蛋白分子^[15]。在细胞核内过度活化的 AP-1 可干扰 GR-GRE 亲和力^[13]。JunB-Batf-IRF4 复合物与 IL-17 基因启动子上的 AP1-IRF 复合物结合, 可诱导 IL-17 基因的表达^[43], 进而参与 GC 抵抗。此外, AP-1 参与 LPS 所诱导的启动子活动, 进一步参与 GC 抵抗性炎症的发生及持续^[44]。VD 可抑制 SR 哮喘人群 T 淋巴细胞内 JNK/AP-1 信号通路而促进磷酸化 GR 的表达, 进而改善 GC 抵抗^[15]。

7 减少 Bcl-2 蛋白过表达

Bcl-2 蛋白的过度表达促进支气管肺泡灌洗液内中性粒细胞的持续存在^[45]。有研究表明 Bcl-2 蛋白抑制剂靶向诱导粒细胞凋亡从而缓解气道炎症反应的 GC 抵抗^[46]。卫承华^[47] 研究证实, VD 可下调 Bcl-2 基因的 mRNA 表达。另外, 桂明才等^[48] 研究结果表明, VD 通过降低 PI3K 及 Bcl-2 蛋白表达, 从而削弱 Bcl-2 蛋白的凋亡抑制作用, 进而促进细胞凋亡发生。

8 蛋白磷酸酶 2A 参与激素抵抗

蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 是真核生物体内一种重要的 Ser/Thr 蛋白磷酸酶, 其存在于体内胞浆, 具有广泛去磷酸化作用^[49]。其活性与 GC-GR 复合物的核易位密切相

关^[50]。有研究发现, 在 SR 哮喘人群存在 PP2A 表达的降低。而其表达及活性的降低均可导致 GR-Ser226 去磷酸化及核易位减少^[19], 同时可使 JNK 磷酸化增加^[51], 二者共同参与 GC 抵抗的发生发展。Kobayashi 等^[52] 研究表明, 在 JNK1 和 GR-Ser226 去磷酸化机制的调节中, PTP RR 作为调节酪氨酸磷酸化的蛋白酪氨酸磷酸酶 (在调节信号分子如 MAPK 中, 发挥重要作用) 家族成员之一, 与 PP2A 可能在 GC 抵抗的调节中发挥协同作用。

9 气道平滑肌细胞异常参与激素抵抗

1- 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是具有生物活性的细胞膜重要组成部分及鞘脂类代谢产物之一, 同时是调节细胞多种生物学功能的重要信号分子^[53]。Fuerst 等^[54] 研究发现, S1P 可诱导气道平滑肌细胞的 GC 抵抗, 其作用于 S1P2 和 S1P3 受体从而导致细胞内钙活化并调节细胞外信号传递及 Rho 相关激酶调控基因的表达, 然而以上 S1P 效应均不受 GC 抑制。另外有学者提出, 哮喘人群气道平滑肌细胞的异常参与 GC 抵抗机制^[55], 可能涉及 TNF- α 诱导 p38 MAPK 活性增加进而抑制抗炎基因转录^[2]。以上为哮喘 GC 抵抗机制提供了新思路。

10 其他参与激素抵抗机制

氧化应激不仅可引起 NF- κ B 和 AP-1 活性的增强^[56], 也可上调 PI3K- δ 的表达导致 HDAC2 活性下调, 从而降低 GR 活性^[2,11]。热休克蛋白 90 (HSP90) 是一种有助于防止其他蛋白质被破坏的伴侣蛋白^[19], 其是 GR 折叠、成熟、核易位及降解过程的必需分子^[57]。GC 对淋巴细胞增殖的抑制与 HSP90 mRNA 表达水平呈负相关^[58]。另外有研究表明, 急性病毒感染与 SR 哮喘的发生相关。鼻病毒被报告可通过不同机制诱导 JNK 和 NF- κ B 活化, 并通过减少 GR α 核易位参与 GC 抵抗^[59]。体外多种细胞 (如单核细胞、中性粒细胞和呼吸道上皮细胞) 研究表明, VD 可诱导血清抗菌肽人类阳离子抗菌蛋白 18 (hCAP18) (人类抗菌肽家族成员之一, 抗菌肽是参与哮喘肺部炎症调节及降低感染风险的关键物质) 的产生从而增强呼吸道

的抗菌能力^[6]。

11 展望

综上所述,免疫调节、炎症反应、GC 抗炎过程的分子调节及异常气道平滑肌细胞的参与等多种机制交互影响促进,共同参与SR哮喘的发生发展。同时,VD参与SR哮喘发病过程的多重调控,涉及免疫应答、炎症调节、GR、HDAC2、LPS及AP-1等机制,进一步说明其与GC对SR哮喘治疗存在协同性。然而,VD与PP2A、S1P及HSP90等机制相关性有待于进一步明确探究。深入探究SR哮喘的分子机制及VD在不同水平的调控机制,将有助于正确防治SR哮喘,提高人群生活质量,降低病死率。

[参 考 文 献]

- [1] Cosmi L, Liotta F, Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(1): 1-6.
- [2] Trevor JL, Deshane JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy[J]. *Allergy*, 2014, 69(7): 817-827.
- [3] Yang X, Jiang Y, Wang C. Does IL-17 respond to the disordered lung microbiome and contribute to the neutrophilic phenotype in asthma? [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6470364.
- [4] Chambers ES, Nanzer AM, Pfeffer PE, et al. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A(high) and IFN-gamma(high) immunophenotypes: potential benefits of calcitriol[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 628-637.
- [5] Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 297-304.
- [6] Kerley CP, Elnazir B, Faul J, et al. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 1: a review of potential mechanisms[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 32: 60-74.
- [7] Hamzaoui A, Berraies A, Hamdi B, et al. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(11): 873-879.
- [8] Maltby S, Tay HL, Yang M, et al. Mouse models of severe asthma: understanding the mechanisms of steroid resistance, tissue remodelling and disease exacerbation[J]. *Respirology*, 2017, 22(5): 874-885.
- [9] Vargas JE, Porto BN, Puga R, et al. Identifying a biomarker network for corticosteroid resistance in asthma from bronchoalveolar lavage samples[J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(7): 697-710.
- [10] 魏海霞, 范贤明. Th17细胞与激素抵抗型哮喘[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(11): 2068-2070.
- [11] Rodriguez JM, Monsalves-Alvarez M, Henriquez S, et al. Glucocorticoid resistance in chronic diseases[J]. *Steroids*, 2016, 115: 182-192.
- [12] Vazquez-Tello A, Halwani R, Hamid Q, et al. Glucocorticoid receptor-beta up-regulation and steroid resistance induction by IL-17 and IL-23 cytokine stimulation in peripheral mononuclear cells[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(2): 466-478.
- [13] Hansbro PM, Kim RY, Starkey MR, et al. Mechanisms and treatments for severe, steroid-resistant allergic airway disease and asthma[J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 41-62.
- [14] Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Vitamin D enhances glucocorticoid action in human monocytes: involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and mediator complex subunit 14[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(20): 14544-14553.
- [15] 杨海华, 龙丰, 李圣青, 等. 1,25-(OH)₂D₃对激素抵抗型哮喘患者T淋巴细胞JNK/AP-1和糖皮质激素受体的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16(2): 155-159.
- [16] Lan N, Luo G, Yang X, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111599.
- [17] Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, et al. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1317: 57-69.
- [18] Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1744-1752.
- [19] Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 636-645.
- [20] 赖天文. 组蛋白去乙酰化酶2及白介素17A在慢阻肺及哮喘中的分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [21] Irvin C, Zafar I, Good J, et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(5): 1175-1186.
- [22] Kim RY, Pinkerton JW, Essilfie AT, et al. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 283-297.
- [23] Mikami Y, Matsuzaki H, Horie M, et al. Lymphotoxin beta receptor signaling induces IL-8 production in human bronchial epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114791.
- [24] Suzuki Y, Maazi H, Sankaranarayanan I, et al. Lack of autophagy induces steroid-resistant airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1382-1389.
- [25] Dejager L, Dendoncker K, Eggermont M, et al. Neutralizing TNF α restores glucocorticoid sensitivity in a mouse model of neutrophilic airway inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(6): 1212-1225.
- [26] O'Connell D, Bouazza B, Kokalari B, et al. IFN- γ -induced JAK/STAT, but not NF- κ B, signaling pathway is insensitive to glucocorticoid in airway epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(4): L348-L359.
- [27] Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature

- underlies corticosteroid-resistant Th1 bias[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(13). pii: 94580.
- [28] Afsal K, Selvaraj P, Harishankar M. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 downregulates cytotoxic effector response in pulmonary tuberculosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 251-260.
- [29] Shirazi HA, Rasouli J, Ciric B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppressed experimental autoimmune encephalomyelitis through both immunomodulation and oligodendrocyte maturation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(3): 515-521.
- [30] 姬晓霖. 维生素 D 对糖皮质激素抵抗型慢性鼻—鼻窦炎治疗作用的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [31] Kundu R, Theodoraki A, Haas CT, et al. Cell-type-specific modulation of innate immune signalling by vitamin D in human mononuclear phagocytes[J]. *Immunology*, 2017, 150(1): 55-63.
- [32] Kabata H, Moro K, Fukunaga K, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2675.
- [33] Saglani S. Childhood severe asthma: new insights on remodelling and biomarkers[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24: 11-13.
- [34] Kabata H, Moro K, Koyasu S, et al. Mechanisms to suppress ILC2-induced airway Inflammation[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13 Suppl 1: S95.
- [35] Khorasanizadeh M, Eskian M, Gelfand EW, et al. Mitogen-activated protein kinases as therapeutic targets for asthma[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 112-126.
- [36] Li LB, Leung DY, Goleva E. Activated p38 MAPK in peripheral blood monocytes of steroid resistant asthmatics[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141909.
- [37] Lea S, Harbron C, Khan N, et al. Corticosteroid insensitive alveolar macrophages from asthma patients; synergistic interaction with a p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitor[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(5): 756-766.
- [38] Xu QA, Li ZF, Zhang P, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on macrophage cytokine secretion stimulated by porphyromonas gingivalis[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2016, 69(6): 482-487.
- [39] Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNF alpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(3): 729-737.
- [40] 黄懿洁, 鲁正荣. 婴幼儿喘息性疾病与维生素 D 的相关性 [J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(2): 61-63.
- [41] 王美佳. 支气管哮喘患者中性粒细胞激素反应性和血浆 CC10 水平与临床表型关系的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [42] 熊安吉. 不同剂量 1, 25(OH)₂D₃ 协同甲强龙对哮喘小鼠气道炎症的影响及机制 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [43] 郭海琴, 马文娴, 吴昌归. 重症哮喘发病机制的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(10): 1903-1909.
- [44] Hosoda H, Tamura H, Nagaoka I. Evaluation of the lipopolysaccharide-induced transcription of the human TREM-1 gene in vitamin D3-matured THP-1 macrophage-like cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5): 1300-1310.
- [45] Tian BP, Xia LX, Bao ZQ, et al. Bcl-2 inhibitors reduce steroid-insensitive airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 418-430.
- [46] 田宝平. 哮喘的免疫调节以及靶向治疗研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [47] 卫承华. 1, 25(OH)₂VitD₃ 对视网膜母细胞瘤细胞增殖、凋亡和 bax/bcl-2 基因表达的影响 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [48] 桂明才, 李兵, 戚思国, 等. 1, 25-二羟维生素 D3 通过 PI3K/AKT/Bcl-2 信号通路诱导喉癌细胞 Hep-2 细胞凋亡 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(11): 1422-1425.
- [49] 李方平, 赖星, 徐雪松, 等. PP2A 在调节性 T 细胞与 Kupffer 细胞中免疫调节的研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(8): 726-730.
- [50] Kobayashi Y, Mercado N, Barnes PJ, et al. Defects of protein phosphatase 2A causes corticosteroid insensitivity in severe asthma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e27627.
- [51] 曾山, 熊彬. 激素抵抗型哮喘与炎性因子相关性的研究进展 [J]. *广东医学*, 2017, 38(3): 478-480.
- [52] Kobayashi Y, Ito K, Kanda A, et al. Protein tyrosine phosphatase PTP-RR regulates corticosteroid sensitivity[J]. *Respir Res*, 2016, 17: 30.
- [53] 戴芳芳, 朱黎明, 戴爱国. 1-磷酸鞘氨醇与肺部疾病的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(1): 111-117.
- [54] Fuerst E, Foster HR, Ward JP, et al. Sphingosine-1-phosphate induces pro-remodelling response in airway smooth muscle cells[J]. *Allergy*, 2014, 69(11): 1531-1539.
- [55] Sousa AR, Marshall RP, Warnock LC, et al. Responsiveness to oral prednisolone in severe asthma is related to the degree of eosinophilic airway inflammation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(7): 890-899.
- [56] 蓝楠, 李国平. 氧化应激与重症哮喘研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(3): 508-510.
- [57] Marcinkowska E, Gocek E. Heat shock protein 90 interacts with vitamin D receptor in human leukemia cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1-2): 114-116.
- [58] 姚彬, 佟万成, 朱元珩, 等. 热休克蛋白 70、90 基因在糖皮质激素抵抗型哮喘患者血单个核细胞中的表达 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21(5): 289-292.
- [59] Papi A, Contoli M, Adcock IM, et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor kappaB and c-Jun N-terminal kinase activation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1075-1085.

(本文编辑: 万静)