

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.033>

不同炎症表型哮喘常用生物学标志物进展

屈小雪, 刘雅莉, 王健美 综述 张薇 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 支气管哮喘是由多种细胞及炎症介质参与引起的综合征。支气管哮喘根据炎症介质参与程度不同分为不同的炎症表型, 其各自又有相对特异的生物学标志物, 通过对这些生物学标志物的监测进而了解、评估哮喘的控制情况, 可指导哮喘针对性治疗和更完善的管理。

[关键词] 哮喘; 炎症表型; 生物学标志物

Progress in common biomarkers for different inflammatory phenotype asthma

QU Xiaoxue, LIU Yali, WANG Jianmei, ZHANG Wei

(Department of Respiration, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Bronchial asthma is a syndrome caused by the involvement of a variety of cells and inflammatory mediators. Bronchial asthma is divided into different inflammatory phenotypes according to the degree of involvement of inflammatory mediators. Each of them has relatively specific biomarkers. By monitoring these biomarkers, the control situation of asthma can be understood and evaluated to guide targeted treatment of asthma and more perfect management.

Keywords asthma; inflammatory phenotype; biomarkers

支气管哮喘是一种常见的慢性气道炎症疾病, 是以气道高反应性及慢性气道炎症为主要特征的异质性疾病, 主要表现为对多种刺激因素的高反应性及多变的气流受限以及病情进展而出现气道重构。哮喘是一个严重的全球健康问题, 至少影响3亿人, 全球经济负担很高^[1]。尽管哮喘的治疗取得了重大进展, 但目前仍有许多人死于哮喘。世界卫生组织统计每年约有25万人因哮喘过早死亡。冯晓凯等^[2]2014年完成的相关调查显示我国的哮喘控制现状及哮喘病死率也并不乐观。哮

喘发病率在逐年上升。事实上大部分的哮喘可预防, 经过长期规范的治疗和管理, 哮喘的发病率及病死率可以得到很大改观。

哮喘的发病机制十分复杂, 不同的哮喘炎症表型有不同的临床特征和治疗反应性。因哮喘的高发病率、病死率、反复发作的特性, 尽早探讨其发病原因并进行早期正确诊治显得极为重要。根据气道内浸润的炎症细胞的种类将哮喘分成不同的炎症表型^[3], Simpson等^[4]2006年以嗜酸性细胞和痰中性粒细胞的比例来确定, 将气道炎症表

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-11

通信作者 (Corresponding author): 张薇, Email: weipoza@163.com

型分为嗜酸性粒细胞型(痰嗜酸性粒细胞 $\geq 3\%$ 和痰中性粒细胞 $< 61\%$)、中性粒细胞型(痰中性粒细胞 $\geq 61\%$ 或痰嗜酸性粒细胞 $< 3\%$)、混合粒细胞型(痰嗜酸性粒细胞 $\geq 3\%$ 痰中性粒细胞 $\geq 61\%$)和寡粒细胞型(痰中性粒细胞 $< 61\%$ 和痰嗜酸性粒细胞 $< 3\%$);但当其受到呼吸道感染、过敏原暴露等诱发哮喘急性发作时,气道内炎症细胞的计数可能会发生变化,气道炎症表型也可能出现改变。

1 嗜酸性粒细胞型哮喘

嗜酸性粒细胞表型哮喘是临床上最常见的炎症表型,且该类型的哮喘研究的较广泛也比较深入,常用的有痰嗜酸性粒细胞、血嗜酸性粒细胞、血清IgE、血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、血清骨膜素,随着近些年对于哮喘研究的进一步加深,一些新的生物标志物进入人们的视野。

1.1 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞是一种多功能白细胞,参与炎症反应的发病机制,主要包括过敏性疾病和寄生虫感染嗜酸性粒细胞在哮喘发病机制中的作用是由于它们能够通过分泌多种阳离子蛋白、脂质介质和细胞因子/趋化因子介导终端效应功能和先天免疫反应。此外,嗜酸性粒细胞能够通过细化T细胞、树突状细胞和肥大细胞来连接先天和适应性免疫反应^[5]。气道嗜酸性粒细胞的增多和聚集是嗜酸性哮喘的典型表现,临床上痰液嗜酸性粒细胞已是国际公认检测嗜酸性哮喘的检查指标,其数目与哮喘的严重程度有直接关系。然而,诱导痰的要求很高,获得的标本质量参差不齐,后续的处理和分析专业技术要求较高,结果往往不尽如人意。血液嗜酸性粒细胞更方便,采取标本容易,也更容易在临床广泛应用。嗜酸性粒细胞增多的患者表现为哮喘更严重,反映在肺功能更差,对醋甲胆碱的支气管反应性较高,哮喘控制和生活质量较差,并且在前一年发作次数较多。DREAM研究以及Yancey等^[6]的研究结果表明血液嗜酸性粒细胞是治疗严重嗜酸性粒细胞型哮喘的关键药效学生物标志物,与未来哮喘发作的风险增加呈正相关,可用于预测、评估、哮喘的发作并指导治疗方案的选择,以选择更为有力的抗炎治疗^[7]。

1.2 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白

嗜酸性粒细胞阳离子蛋白主要是由被激活的

嗜酸性粒细胞所释放的蛋白物质,其与较多过敏性疾病、血液病、寄生虫病及某些恶性肿瘤的发病机制中发挥重要作用。研究^[8]证实嗜酸性粒细胞阳离子蛋白参与支气管哮喘的发展和进展。嗜酸性粒细胞被激活后释放嗜酸性粒细胞阳离子蛋白,它通过诱导肥大细胞释放组胺介导支气管上皮细胞和角质细胞损伤、脱落,从而改变黏膜的通透性,并使感觉神经纤维暴露,导致气道高反应性,并通过慢性损伤使气道出现慢性的不可逆的反应。Pronk-Admiraal等^[9]通过一项纵向研究中得出当不能进行高反应性检测时,测量血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白浓度或血液嗜酸性粒细胞将是监测皮质类固醇治疗效果的替代方法。其可因为哮喘病情的加重而出现表达增加,在病情得到有效控制后,血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白表达可降低^[10]。

1.3 免疫球蛋白 E(IgE)

IgE介导I型超敏反应,是过敏反应重要的中间产物和生物标志物,主要由浆细胞合成和分泌。IgE受体分布于机体的嗜碱性粒细胞、肥大细胞等多种细胞膜表面。当外来抗原进入机体时,浆细胞分泌的IgE与IgE受体结合,刺激嗜碱性粒细胞等炎性细胞活化,进而引起I型超敏反应。IgE发挥的作用贯穿于过敏性哮喘病理生理的各个阶段。随着对IgE在过敏性哮喘的病理生理学中所起的作用的理解不断加深,发现血清IgE水平不仅对哮喘严重程度有预测及评估作用,也可与其他生物标志物联合用于哮喘患者和非哮喘患者的鉴别^[11],临床上针对IgE分子展开的治疗亦开始广泛开展。对于部分难治性哮喘患者,临床上的常规治疗,如长期使用吸入性糖皮质激素、应用白三烯受体阻断剂及抗胆碱能药物并不能缓解或只能部分缓解哮喘的临床症状。因此阻断IgE的治疗也成为近几年研究的热点。如奥马珠单抗^[12],它通过阻碍IgE与效应细胞的高亲和力IgE受体结合,进而避免肥大细胞和嗜碱性粒细胞的活化,可减少血液中的嗜酸性粒细胞数,能够抑制早发相哮喘反应,并有助于预防和逆转气道重塑。这也侧面证实了IgE在诊断哮喘及预测评估哮喘中的价值。

1.4 FeNO

FeNO是一种无创性的检查,简便易行,NO由多种细胞产生,包括上皮细胞、炎症细胞、平滑肌细胞,NO的合成是通过组成和诱导NO合成酶介导的,FeNO的测量越来越普遍。FeNO水平

与痰液或血嗜酸性粒细胞水平呈正相关^[13]。FeNO在以嗜酸型气道炎症为特征的哮喘中较高,在某些哮喘表型(如嗜中性粒细胞性哮喘)中则不会升高^[14]。即使在病情较轻的阶段,通过气道NO检测即可发现高浓度的NO呼出,这与气道上皮细胞诱导NO合成酶的高度表达有关系,也与嗜酸性炎症有关^[15],此时可通过呼出气的浓度进行分层,从而拟定激素的用量。研究发现FeNO比痰嗜酸性粒细胞计数对ICS更敏感,FeNO的数值影响在治疗上对于药物的增减具有重要指导意义,有助于对哮喘的长期管理^[16-17]。2016年柳叶刀发表的委员会共识和欧美变态反应、哮喘与免疫学会发表的共识都^[18]强调FeNO除了评估应用糖皮质激素外,还适合评估IgE, IL-4, IL-5与IL-13单克隆抗体靶向药物的反应性,适合评价个体精准医疗,可用于监测评估气道炎症、发病风险与抗炎治疗。

1.5 血清骨膜蛋白

骨膜蛋白是由白细胞介素IL-4和IL-13诱导的一种细胞外基质蛋白,存在于气道上皮细胞和肺成纤维细胞中,它与呼吸道嗜酸性粒细胞增多症密切相关。它不仅可运用于诊断上,也可应用在哮喘患者的分类中。Izuhara^[19]研究分析后指出:血清骨膜蛋白对支气管哮喘组织有重塑作用,骨膜蛋白可以预测吸入皮质类固醇的耐药性或治疗的反应性,进而开发出了支气管哮喘的分层用药。Takahashi等^[20]研究发现:血清骨膜蛋白可能作为一种生物标志物用于嗜酸性气道炎症和气流受限在ICS治疗,血清骨膜素升高与哮喘肺功能加速下降有关,嗜酸性粒细胞阳离子蛋白介导气道上皮和细胞破坏,诱导肥大细胞释放组胺等造成气道炎症,它参与促进大量组织损伤修复,也参与上皮纤维化,从而重构气道。骨膜蛋白在长骨骨膜中表达,也在许多其他组织和器官中表达^[21],包括心、肾、皮肤和肺,由于机械应力或损伤而增强。这是需要我们在应用中需要关注的鉴别问题。Parulekar等^[22]及多个的哮喘临床试验已经证实血清骨膜蛋白在预测lebrikizumab和omalizumab等生物制剂靶向治疗的反应方面也具有价值。

1.6 呼吸气息凝结

在哮喘患儿的呼吸气息凝结(exhaled breath condensate, EBC)中可检测包括酯质过氧化物(异前列腺素、乙烷)过氧化氢、白三烯、NO及NO相关产物如亚硝酸盐等,血管活性胺类物质、pH

值、温度、microRNA谱和其他细胞因子,EBC是在冷却呼出的空气后收集到的微滴,即使在患有严重疾病的儿童中也很容易进行。如白三烯是花生四烯酸经5-酯氧酶途径合成代谢的一系列产物,其中LTC₄, LTD₄等主要由嗜酸性粒细胞产生,具有加重气道炎症反应,加强气道重构及嗜酸性粒细胞气道募集的作用以及亚硝基硫醇等^[23]。呼出的凝析液挥发物的分析,可以区分出医学诊断为哮喘的个体,确定那些需要皮质类固醇治疗的个体^[24]。

1.7 挥发性有机化合物

评估挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOC)是研究哮喘气道炎症的另一种有前途的代谢组学方法。VOC分析是从呼出的空气中捕捉气体分子(如乙醇、丙酮、异戊二烯、苯等碳氢化合物),这些气体分子来自3个主要来源:外部环境,以及人体和非人体的内源性代谢过程(微生物群)。VOCs是诊断和监测哮喘等儿童肺部疾病的一种安全、无创、易于取样的工具。回顾性研究^[25]表明:呼出的VOCs是诊断哮喘的有前途的生物标志物,几种化合物(主要是烷烃)可能与哮喘炎症显著相关。Klaassen等^[26]对98例儿童的研究发现:呼出的VOCs信息和炎症基因的表达可显著提高学龄前儿童哮喘的准确诊断然而,与不同呼吸分析技术的标准化相关的各种局限性仍然存在,需要进一步的前瞻性队列研究来验证并在临床场景中引入呼出VOC分析。

1.8 高迁移率组框型 1

来自儿童重症哮喘队列研究^[27]表明:哮喘、炎症、AHR和重塑的病理生理异常可能同时发生。高迁移率组框型1(high-mobility group box 1, HMGB1)是alarmins家族的炎症标志物,在感染性和非感染性炎症性疾病中启动并持续免疫反应,参与感染或凋亡, HMGB1通过坏死细胞的被动释放或巨噬细胞、树突状细胞和NK细胞的主动产生在细胞外释放。HMGB1上调炎症细胞因子的合成,引发炎症细胞的趋化作用, HMGB1通过诱导Th2型应答的优势,促进中性粒细胞炎症,可加重急性变应性哮喘气道嗜酸性炎症。关于HMGB1在呼吸道中的致病性作用,在不同程度哮喘的儿童中,这种蛋白的含量增加程度出现不同程度的变化, HMGB1是儿童过敏性哮喘的敏感生物标志物外HMGB1水平的下降与治疗反应的成功有显著相关性^[28]。

1.9 尿溴酪氨酸

溴酪氨酸人体中的酪氨酸经嗜酸性粒细胞的过氧化氢酶氧化而来, 通常在尿液中稳定存在, 是反映嗜酸性粒细胞活化的高特异性指标。尿溴酪氨酸水平在哮喘患者中较高, 与哮喘控制和肺功能呈正相关, 可预测病情恶化的程度^[29]。Cowan^[30]的研究发现高FeNO值和高尿溴酪氨酸水平的组合最能预测ICS治疗的良好反应。

1.10 嗜酸性粒细胞衍生神经毒素

嗜酸性粒细胞衍生神经毒素(eosinophil derived neurotoxins, EDN)是一种由嗜酸性粒细胞合成的阳离子颗粒蛋白, 具有核糖核酸酶活性, 可降解某些病毒的RNA基因组。EDN还具有调节树突状细胞迁移的免疫调节功能^[31], 嗜酸性粒细胞蛋白和嗜酸性过氧化物酶是哮喘病理生理学中最重要的蛋白。EDN和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白几乎都是由嗜酸性粒细胞产生的。因此, EDN或嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平的任何变化都将直接反映嗜酸性炎症的变化。Kim等^[32]发现哮喘组与非哮喘组相比, EDN的水平明显在哮喘中明显升高, 且性质稳定。

2 中性粒细胞型哮喘

中性粒细胞型哮喘与难治性哮喘、重症哮喘、致死性哮喘密切相关。与嗜酸粒细胞型哮喘相比在临床上主要表现为更差的肺功能、更长的病程、诱导痰及血清中更高的中性粒细胞及炎症因子水平, 对激素治疗的反应更差^[33]。中性粒细胞型哮喘的发病与空气污染的加重、吸烟、感染、糖皮质激素等药物的使用等多个因素有关。

2.1 中性粒细胞数

中性粒细胞型哮喘的一个特征为痰液中中性粒细胞数升高, 中性粒细胞在哮喘的早期阶段释放许多炎症介质, 肥胖、吸烟、胃食管反流、药物也与呼吸道中性粒细胞增多有关^[34], 而这些也恰恰是很多难治性哮喘患者的疾病特征。先前研究^[35]表明: 嗜中性粒细胞炎症在严重哮喘中的作用, 包括引起气道狭窄、气道重塑, 中性粒细胞弹力酶介导的黏液分泌增多, 以及气道损伤、阻塞, 黏液分泌过多、气道重塑等。中性粒细胞也可以通过活化表达MMP-9增多, 加重小气道重构, 中性粒细胞数目的多少可以说是嗜中性粒细胞气道炎症的一个直观反应。

2.2 IL-17

IL-17与哮喘气道内中性粒细胞数目增多有关。IL-17是Th17细胞分泌的细胞因子, IL-17通过促进释放中性粒趋化因子的释放^[36]以及IL-8, IL-6等的分泌使中性粒细胞在气道聚集, 一系列级联反应, 出现严重的气道炎症。作为Th17细胞的特异性因子IL-17, 可诱导体内单核巨噬细胞等产生多种前炎症因子, 介导机体过敏反应和自身免疫性疾病的发生, 同时, 其募集、活化中性粒细胞的生物学功能与中性细胞炎症与气道重塑有关^[37], 尤其是在严重哮喘和糖皮质激素抵抗型的患者中。Hasegawa等^[38]的研究证实IL-17的产生与哮喘严重程度呈正相关。IL-17还能够促进气道上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞分泌。其他一系列炎症介质进一步导致中性粒细胞浸润, 同时还能促进促纤维和促血管生长因子的产生, 通过对IL-17的监测的数值的高低可明确患者是否存在严重的炎症介质的浸润气道重构的程度。

2.3 IL-8

IL-8是嗜中性粒细胞的趋化和激活因子, 哮喘患者中痰中IL-17 mRNA水平与IL-8 mRNA水平相关, IL-17显著影响了IL-8和IL-6表达的转录后调控, 在重症哮喘患者的痰液中含量较高^[39]。且这两种mRNA水平均与痰中性粒细胞百分比相关。血清IL-8水平升高可作为哮喘患者哮喘状态及早期治疗的生物标志物。IL-8水平的变化也反映了哮喘失控时对糖皮质激素的反应。研究^[40]证明IL-8与哮喘的气流受限有关, 这些探索性结果提示哮喘的病理生理学、炎症和临床结果之间存在关联。这增加了开发IL-8抑制新药物的可能性, 并有助于提供更精确和个性化的哮喘治疗。

2.4 髓过氧化物酶

髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是由中性粒细胞、单核细胞和某些组织的巨噬细胞活化后分泌的含血红素辅基的血红素蛋白酶, 外界刺激可导致中性粒细胞聚集, 释放MPO, MPO可以看成是中性粒细胞的功能标志和激活标志, 其水平及活性变化代表着嗜中性多形核白细胞的功能和活性状态。MPO可催化次氯酸等氧化氯化剂及氧自由基的形成, 可对组织造成进一步损伤^[41], MPO可激活MMP-9, 并促进其分泌增加, 并降解基底膜的主要成分IV型胶原, 影响哮喘的气道重塑。MPO也可催化NO自由基的产

生, 进而诱导TH2免疫应答, 并放大和持续TH2介质的炎症反应。重症哮喘患者痰液和BALF中的NEU百分率以及NEU分泌的多种酶均高于轻、中度哮喘患者, 其升高的程度与哮喘的严重程度相关, 可通过监测MPO的数值来了解炎症的严重情况。

2.5 人肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子

人肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)是一种可溶性细胞因子跨膜蛋白, 表达于多种细胞类型, 包括炎症细胞, 如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T细胞、NK细胞等^[42]。通过TWEAK高诱导受体, 如成纤维细胞生长因子-诱导14(fibroblast growth factor inducible molecule 14, Fn14), 发挥多种功能, 调控多种细胞反应, 包括促炎活动、细胞生长、血管生成, 甚至细胞凋亡。通过研究Fn14信号通路对支气管上皮细胞的影响提示TWEAK可有助于气道炎症的发生。通过TWEAK在嗜酸性哮喘与非嗜酸性哮喘组对比发现: 后者TWEAK升高的幅度更大, 且阻断Fn14与抑制TH17密切相关, 提示其参与中性粒细胞炎症过程^[43]。

2.6 血清人类软骨糖蛋白 39

血清人类软骨糖蛋白39(HCgp-39, 又称YKL-40)是一种分泌蛋白, 与壳质酶同属于18糖基水解酶家族, 编码YKL-40, CHI3L1基因的启动因子单核苷酸多态性与哮喘的特征及血清中YKL-40循环水平升高有关。近年来的研究^[44]表明: 它在哮喘炎症反应的细胞增殖、迁移、分化、诱导以及组织重塑等病理过程中发挥重要作用, 在多种人类疾病中具有炎症和组织重塑作用。在成人中, 哮喘患者肺活检组织、血清和肺泡灌洗液中的YKL-40水平升高, 并与肺功能缺陷、疾病严重程度和持久性有关。研究^[45]发现: YKL-40水平与中性粒细胞水平密切相关; 肺泡巨噬细胞是气道中YKL-40的主要来源, YKL-40可存在于中性粒细胞的特异性颗粒里, 与痰中性粒细胞计数有很强相关性。同时与哮喘的严重程度呈正相关。

其他研究发现中性粒细胞哮喘的发病有关如谷胱甘肽转移酶, IL-1, TNF- α , IFN-g, 诱导痰H2S, MMP-9等^[46-48]通过多种途径参与中性粒细胞型哮喘的发病, 也可以作为中性粒细胞型哮喘潜在生物标志物。

3 混合粒细胞型哮喘

混合粒细胞型哮喘是同时具有较多的嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润, 主要见于重症哮喘和严重的哮喘急性发作^[49], 可同时具有嗜酸性粒细胞表型及中性粒细胞表型的特点。在急性发作期混合粒细胞型哮喘具有预后差、治疗花费高等特点。但关于气道内同时存在嗜酸性粒细胞和中性粒细胞均较多的机制仍不清楚, 推测可能为Th2细胞免疫与Th17免疫相互交叉引起, 具体机制仍有待进一步研究。

4 寡粒细胞型哮喘

寡粒细胞型哮喘最大的特点是气道内并不存在典型的嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞的浸润, 但气道内是否真的缺少这些细胞还不并不清楚, 也有可能是因为检测手段有限, 寡粒细胞型哮喘研究较少, 它被认为不是炎症, 其特点可能是平滑肌功能障碍和支气管高反应性^[50]。寡粒细胞性哮喘患者可能不需要抗炎治疗, 因为这些患者的症状可能仅仅是气道高反应性所致^[51]。这些患者更大可能受益于平滑肌导向治疗, 如额外的支气管扩张剂和长效抗肌球蛋白拮抗剂、胸腺细胞导向等治疗, 或支气管热成形术等。

5 结语

生物标志物有助于理解和识别表型, 评估治疗反应, 给予相应的个体化治疗, 完善治疗方案, 增强激素使用的有效性, 减少激素的不合理使用, 同时促进靶向治疗药物的研究和开发, 最终达到控制或缓解哮喘症状从而完善哮喘的个体化及精准性治疗, 以防止哮喘向慢性疾病的发展。对于哮喘的良好控制、规范有效治疗的目标任重而道远, 对于哮喘的生物学标志物仍需要深入研究, 从而为不同表型哮喘患者选择在远期疗效和安全性方面最合适的个体化治疗方法。

参考文献

1. D'Amato G, Vitale C, Molino A. Asthma-related deaths[J]. Multidiscip Respir Med, 2016, 11: 37.
2. 冯晓凯. 我国支气管哮喘患病情况及相关危险因素流行病学

- 调查[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- FENG Xiaokai. Epidemiological investigation of bronchial asthma and related risk factors in China[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014.
3. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications[J]. *Clin Respir J*, 2009, 3(4): 198-206.
 4. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum[J]. *Respirology*, 2006, 11(1): 54-61.
 5. Uhm TG, Soo KB, Yup CI. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012, 4(2): 68-79.
 6. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1509-1518.
 7. Demarche SF, Schleich F, Paulus V, et al. Asthma control and sputum eosinophils: a longitudinal study in daily practice[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(5): 1335-1343.
 8. Jiang XG, Yang XD, Lv Z, et al. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma[J]. *J Asthma*, 2018, 55(2): 111-118.
 9. Pronk-Admiraal CJ, Haitjema T, Horikx P, et al. Surplus value of eosinophil count and ECP to diagnose and monitor asthmatic patients[J]. *Neth J Med*, 2001, 58(1): 9-17.
 10. de Blay F, Purohit A, Stenger R, et al. Serum eosinophil cationic protein measurements in the management of perennial and periodic asthma: a prospective study[J]. *Eur Respir J*, 1998, 11(3): 594-598.
 11. Ahmad Al Obaidi AH, Mohamed Al Samarai AG, Yahya Al Samarai AK, et al. The predictive value of IgE as biomarker in asthma[J]. *J Asthma*, 2008, 45(8): 654-663.
 12. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma[J]. *Allergy*, 2005, 60(3): 302-308.
 13. 金芬华, 杜俊华, 戴元荣, 等. 支气管哮喘患者呼出气一氧化氮与肺功能、诱导痰及外周血嗜酸性粒细胞比例等指标的相关性分析及其临床意义[J]. *浙江医学*, 2016, 38(17): 1401-1404.
 14. Plaza V, Cosio BG, Entrenas LM, et al. The role of FENO in the diagnosis and control of asthma. Expert Multidisciplinary Group Debate during the Asthma Meeting Point 2017[J]. *Arch Bronconeumol*, 2018, 54(4): 237-238.
 15. Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review[J]. *Thorax*, 2017, 72(2): 109-116.
 16. Laforce C, Brooks E, Herje N, et al. Impact of exhaled nitric oxide measurements on treatment decisions in an asthma specialty clinic[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(6): 619-623.
 17. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(21): 2163-2173.
 18. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1347-1358.
 19. Izuhara K, Matsumoto H, Ohta S, et al. Recent developments regarding periostin in bronchial asthma[J]. *Allergol Int*, 2015, 64(Suppl): S3-S10.
 20. 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* 2018 [Epub ahead of print].
 21. Idolazzi L, Ridolo E, Fassio A, et al. Periostin: the bone and beyond[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 38: 12-16.
 22. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(1): 60-65.
 23. Kazani S, Planaguma A, Ono E, et al. Exhaled breath condensate eicosanoid levels associate with asthma and its severity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(3): 547-553.
 24. Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Mendes FC, et al. Exhaled breath condensate volatiles allows sensitive diagnosis of persistent asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(3): 527-534.
 25. Rufo JC, Madureira J, Oliveira Fernandes E, et al. Volatile organic compounds in asthma diagnosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Allergy*, 2016, 71(2): 175-188.
 26. Klaassen EM, van de Kant KD, Jöbsis Q, et al. Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2): 201-207.
 27. Ma L, Zeng J, Mo B, et al. High mobility group box 1: A novel mediator of Th2-type response-induced airway inflammation of acute allergic asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10): 1732-1741.
 28. Manti S, Leonardi S, Parisi GF. High mobility group box 1 Biomarker of inhaled corticosteroid treatment response in children with moderate-severe asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2017, 38(3): 197-203.
 29. Wedes SH, Wu W, Comhair SA, et al. Urinary bromotyrosine measures asthma control and predicts asthma exacerbations in children[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(2): 248-255.
 30. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(4): 877-883.
 31. Young S, Tigerström A, Olsson M, et al. Point of care measurement of

- eosinophil derived neurotoxin (EDN) as a biomarker of eosinophilic asthma[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(1): 70-74.
32. Kim CK. Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(1): 8-12.
33. Alam R, Good J, Rollins D, et al. Airway and serum biochemical correlates of refractory neutrophilic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 1004-1014.
34. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(12): 942-954.
35. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(5): 394-401.
36. Honda K, Wada H, Nakamura M. IL-17A synergistically stimulates TNF- α -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: a potential role in amplifying airway inflammation[J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(4): 205-216.
37. Hayashi H, Kawakita A, Okazaki S, et al. IL-17A/F modulates fibrocyte functions in cooperation with CD40-mediated signaling[J]. *Inflammation*, 2013, 36(4): 830-838.
38. Hasegawa T, Uga H, Mori A, et al. Increased serum IL-17A and Th2 cytokine levels in patients with severe uncontrolled asthma[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2017, 28(1): 8-18.
39. van den Berg A, Kuiper M, Snoek M. Interleukin-17 induces hyperresponsive interleukin-8 and interleukin-6 production to tumor necrosis factor- α in structural lung cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(1): 97-104.
40. Chesné J, Braza F, Mahay G, et al. IL-17 in severe asthma: Where do we stand?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(10): 1094-1101.
41. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2): 185-198.
42. Bayes HK, Cowan DC. Biomarkers and asthma management: an update[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(3): 210-217.
43. Kim SY, Kim JD, Sol IS, et al. Sputum TWEAK expression correlates with severity and degree of control in non-eosinophilic childhood asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(1): 42-49.
44. Shao R, Taylor SL, Oh DS, et al. Vascular heterogeneity and targeting: the role of YKL-40 in glioblastoma vascularization[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 40507-40518.
45. Konradsen JR, James A, Nordlund B, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 328-335.
46. Evans MD, Esnault S, Denlinger LC, et al. Sputum cell IL-1 receptor expression level is a marker of airway neutrophilia and airflow obstruction in asthmatic patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 415-423.
47. Jiang XG, Yang XD, Lv Z, et al. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma[J]. *J Asthma*, 2018, 55(2): 111-118.
48. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, et al. STAT1 and glucocorticoid receptor interaction: mechanism for steroid insensitivity in type 1 high severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2): AB196.
49. 肖冠华, 刘来昱, 梁振宇, 等. 非急性发作期混合粒细胞型哮喘临床特征分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(7): 504-507.
XIAO Guanhua, LIU Laiyu, LIANG Zhenyu, et al. Analysis of clinical features of mixed granulocytic asthma in non-acute episode phase[J]. *International Journal of Breathing*, 2016, 36(7): 504-507.
50. Schleich F, Demarche S, Louis R. Biomarkers in the management of difficult asthma[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(14): 1561-1573.
51. Svenningsen S, Nair P. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 158.

本文引用: 屈小雪, 刘雅莉, 王健美, 张薇. 不同炎症表型哮喘常用生物学标志物进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(6): 1349-1355. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.033

Cite this article as: QU Xiaoxue, LIU Yali, WANG Jianmei, ZHANG Wei. Progress in common biomarkers for different inflammatory phenotype asthma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1349-1355. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.033