

激素抵抗型哮喘发病机制的研究进展

朱桂萍(综述) 叶 伶 金美玲[△](审校)

(复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科 上海 200032)

【摘要】 激素抵抗型哮喘治疗困难,一直是哮喘研究的重点和难点。研究发现糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor,GR)异常、组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase,HDAC2)活性降低等经典机制在激素抵抗型哮喘发病中起重要作用。此外,Th细胞免疫失衡、感染、肥胖及非编码RNA、细胞自噬等因素在激素抵抗型哮喘中的作用也是近年研究的热点。本文对以上激素抵抗型哮喘发病机制的研究进展予以综述,以提高对激素抵抗型哮喘的认识,为未来的治疗提供方向。

【关键词】 激素抵抗型哮喘; 糖皮质激素受体(GR); 组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2); Th1; Th17; 感染; 肥胖

【中图分类号】 R562.2+5 **【文献标志码】** B **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.017

Research progress on the pathogenesis of steroid resistant asthma

ZHU Gui-ping, YE Ling, JIN Mei-ling[△]

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 The difficulty in the treatment of steroid resistant asthma has always been the priority of asthma research. It has been found that abnormal glucocorticoid receptor (GR) and decreased histone deacetylase 2 (HDAC2) activity play important roles in the pathogenesis of steroid resistant asthma. In addition, Th cell immune imbalance, infection, obesity, non-coding RNA and autophagy also play critical parts in steroid resistant asthma, becoming research focus in asthma recently. In this paper, the research progress of the pathogenesis of steroid resistant asthma above is reviewed in order to improve the understanding of steroid resistant asthma and provide directions for future treatment.

【Key words】 steroid resistant asthma; glucocorticoid receptor (GR); histone deacetylase 2 (HDAC2); Th1; Th17; infection; obesity

* This work was supported by National Key R&D Program of China (2017YFC0910003).

支气管哮喘(简称哮喘)是一种由多种炎性细胞(嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。糖皮质激素(glucocorticoid,GC)是治疗哮喘的一线药物,临床上GC对大多数哮喘患者有效,但仍有部分患者对GC治疗不敏感,称为激素抵抗型哮喘。成人激素抵抗型哮喘一般被认为是口服强的松40 mg/d,共用14天,第一秒用力呼气容

积(forced expiratory volume in 1 s, FEV1)改善<15%^[1-2]。这部分人群虽然所占比例较小,但由于激素治疗效果差,患者深受疾病困扰,给个人和社会带来巨大的经济负担,因此激素抵抗型哮喘的发病机制一直备受关注。糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor,GR)异常及组蛋白去乙酰化酶2活性降低是当前较为公认的导致GS抵抗的原因,临床工作中发现感染、肥胖等其他因素与激

国家重点研发计划(2017YFC0910003)

[△]Corresponding author E-mail: mljin118@163.com

网络首发时间:2021-09-07 16:40:54 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210907.1551.008.html

素抵抗型哮喘的发病密切相关,但有关其导致激素抵抗的机制研究仍较少,是目前研究的热点。明确激素抵抗型哮喘的发病机制,寻找有效治疗靶点,对激素抵抗型哮喘的治疗具有重要意义。现就近年来激素抵抗型哮喘发病机制的研究进展进行阐述。

GC 抵抗的经典机制 吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICSs)作为脂溶性分子,吸入后易扩散到气道组织,结合并激活胞质中的GR。正常情况下GR与两个热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)90结合,当GC与GR结合后,GR被激活,脱掉两个HSP 90,形成GC-GR复合物。复合物转入核内并与GC反应元件(glucocorticoid responsive elements, GRE)上的DNA结合区相结合,调控基因表达的转录因子如活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等,抑制炎症反应的信号转导^[1,3]。

研究发现GC抵抗的原因涉及其作用的各个环节,包括GR的异常、组蛋白去乙酰化酶2活性降低及转录因子的异常等。随着研究的深入,这些机制在激素抵抗型哮喘中的作用越来越受到肯定。

GR 异常 既往研究表明,GR异常是激素作用不敏感的主要原因。Goleva等^[2]发现GC抵抗与GR α 核易位缺失和GR β 表达升高有关,GR β 抑制了GR α 在GC反应中的反式激活,削弱了其抗炎作用。GR磷酸化也是GC作用不敏感的原因之一。p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)通路激活可使GR磷酸化,降低GR与GC的亲合力、稳定性、核易位及与DNA的结合能力,而细胞因子如IL-2、IL-4、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)可以激活p38 MAPK信号通路,降低GC与GR的结合力,减弱GC的作用^[4-5]。

新近研究发现了一些可能影响GR功能的因素。在哮喘小鼠模型中,低氧可以通过激活p38 MAPK信号通路从而抑制GR α 表达和核易位,且GR α 表达呈时间依赖性下降^[6]。膜黏蛋白1(mucin-1, MUC1)也被证明在激素抵抗型哮喘中有重要作用。与轻度哮喘患者和健康人相比,重度哮喘患者支气管上皮细胞和外周血中性粒细胞MUC1表达显著下降,GR 226位丝氨酸(GRser226)磷酸化水平增加。在哮喘小鼠模型中,敲除MUC1后GC的作用也明显减弱^[7]。另有研究发现GC可有效抑制

TNF- α 刺激人支气管上皮细胞导致的细胞坏死性凋亡,下调MUC1表达可抑制磷酸化NF- κ B p65的表达和GR α 核易位,减弱GC的抗坏死性凋亡作用^[8]。Lea等^[9]的研究显示,重度哮喘患者支气管上皮细胞GRser226和p38 MAPK磷酸化水平增高,在人支气管上皮细胞中,p38 MAPK抑制剂联合地塞米松可显著增加GR α 核易位。随着研究的深入,GR在激素抵抗型哮喘发病机制中的作用越来越受到重视和肯定。目前很多研究致力于寻找影响GR功能的因素,恢复GC作用的敏感性,这可能会成为未来治疗激素抵抗型哮喘的有效策略。

组蛋白去乙酰化酶2活性降低 既往研究表明组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)活性降低与GC抵抗有关。HDAC2属于组蛋白去乙酰化酶家族的I类,通过逆转核心组蛋白的高度乙酰化而在抑制基因表达中起重要作用^[10-11]。近年来研究发现某些因素可能影响HDAC2的活性。Kim等^[12]研究表明,衣原体、流感嗜血杆菌等感染与哮喘小鼠激素抵抗相关,其作用是通过miR-21/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/HDAC2轴实现的,使用miR-21或PI3K抑制剂可恢复HDAC2水平,抑制气道高反应(airway hyperreactivity, AHR)并恢复糖皮质激素作用的敏感性。反复的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激可诱导哮喘小鼠糖皮质激素抵抗,LPS刺激后HDAC2表达显著下调,导致激素作用不敏感^[13]。HDAC2失活在吸烟哮喘患者的糖皮质激素抵抗中起关键作用,在香烟烟雾暴露的哮喘小鼠模型中,烟雾暴露可加重AHR和炎症细胞浸润,激活PI3K/蛋白激酶B(AKT)信号通路,降低HDAC2表达水平^[10]。此外,研究发现与野生型小鼠相比,HDAC2基因敲除小鼠气道炎症和黏液分泌增加,IL-17A表达水平增加;反之,IL-17A基因敲除能缓解气道炎症及HDAC2下降水平,在HDAC2基因敲除小鼠中敲除IL-17A能缓解HDAC2敲除导致的气道炎症和黏液分泌,说明HDAC2与IL-17A之间存在相互调控机制,构成恶性循环,导致哮喘气道炎症反应加重及黏液高分泌^[11]。以上研究结果均说明了HDAC2表达水平下调可能是激素抵抗型哮喘发病的一个重要原因,而烟雾以及病原体感染等会影响HDAC2的活性。通过寻找提高HDAC2活性的方法可能有助于激素抵

抗型哮喘患者的治疗。

低 Th2 型哮喘与激素抵抗 传统观点认为哮喘气道炎症通常是 Th 细胞 2 型介导的免疫反应,以嗜酸性粒细胞为主,对激素治疗敏感。但在激素抵抗型哮喘中,Th17、Th1 细胞等非 Th2 细胞占主导地位,且常以中性粒细胞为主。因此研究者根据不同 Th 细胞引起的炎症反应将哮喘分为高 Th2 型和低 Th2 型^[14],且近年来针对低 Th2 型哮喘中 Th17 和 Th1 细胞相关细胞因子的研究越来越受到重视。

IL-17 在激素抵抗型哮喘中的作用 IL-17 是一种主要由 Th17 细胞产生的细胞因子,其他类型细胞(肥大细胞等)也会产生,IL-17 介导气道炎症和气道重塑,在哮喘中起多效性作用^[15]。在臭氧暴露的哮喘小鼠模型中,IL-17A 单克隆抗体可以通过抑制 p38 MAPK 信号通路上调 GR α ,从而改善 GC 的作用^[16]。此外,研究发现 IL-17 与中性粒细胞活性相关,在中性粒细胞哮喘患者支气管黏膜中,IL-17/22 表达增高^[17]。IL-17 也可以直接激活马的外周血中性粒细胞,增加其活性,减少细胞凋亡^[18]。临床上,中性粒细胞哮喘患者常常对 GC 不敏感,而 IL-17 与中性粒细胞气道炎症密切相关。因此在中性粒细胞哮喘患者中,针对 IL-17 治疗可能是有效的。

Th1 细胞因子在激素抵抗型哮喘中的作用 Th1 细胞因子 TNF- α 、干扰素 γ (Interferon gamma, IFN- γ) 在激素抵抗型哮喘中也有重要作用。IFN- γ 可以通过酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子(The Janus kinase/signal transducer and activator of transions, JAK/STAT) 信号通路诱导气道上皮细胞激素不敏感^[19]。LI 等^[20]研究发现激素抵抗型哮喘患者诱导痰中 IL-27、IFN- γ 表达增高,在肺巨噬细胞中,IL-27/IFN- γ 通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor, MyD88) 信号通路介导激素不敏感 AHR,抑制 GR α 核易位。TNF- α 也与激素抵抗相关,在激素抵抗型哮喘小鼠模型中,TNF- α 降低了中性粒细胞气道炎症对 GC 的敏感性,阻断 TNF- α 可恢复激素作用疗效^[21]。Britt 等^[22]研究发现,TNF- α 、IFN- γ 在儿童气道平滑肌细胞中诱导 GC 抵抗,在 GC 存在的情况下,TNF- α /IFN- γ 处理细胞后,NF- κ B p65 表达及信号转导和转录激活因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 磷酸化水平增强,GC 作用疗效减弱,其中 STAT1 是由 IFN- γ 激活的转录因子,介导了 NF- κ B p65 的表达。此外,Mayumi 等^[23]发现卵清蛋白

特异性 Th9 细胞过继性输入哮喘小鼠体内,小鼠气道炎症以嗜酸性粒细胞为主,GR α 表达正常,但使用地塞米松不能抑制气道炎症,提示 Th9 细胞可能参与了激素抵抗型哮喘的发病机制。

感染与激素抵抗型哮喘 研究发现卵清蛋白构建的哮喘小鼠长期暴露于低剂量流感嗜血杆菌,引起 Th2 相关的嗜酸性气道炎症向 Th17 相关的中性粒气道炎症转变,且长期暴露于流感嗜血杆菌导致 Treg 细胞的免疫抑制作用和巨噬细胞的吞噬作用受损,引起哮喘小鼠抗炎和促炎反应失衡,导致黏液分泌增加和气道重塑加重^[24]。衣原体感染可导致哮喘气道炎症加重,嗜酸性粒细胞减少,中性粒细胞数目增加,GC 治疗不能减轻气道高反应和中性粒气道炎症^[12,25]。呼吸道合胞病毒感染也与哮喘加重和 GC 抵抗有关,在呼吸道合胞病毒诱导的哮喘小鼠模型中,肺组织和肺巨噬细胞 IFN- γ 和 IL-27 表达增高,抑制 IFN- γ 和 IL-27 可以减轻气道高反应、减少巨噬细胞和中性粒细胞的浸润^[26]。

肥胖或高脂饮食与激素抵抗型哮喘 肥胖型哮喘被认为是一种新的哮喘表型。用高脂饮食诱导肥胖小鼠,屋尘螨(house dust mite, HDM) 构建哮喘模型,小鼠表现出糖皮质激素抵抗的特征,使用激素治疗不能有效减轻气道高反应和气道重塑。进一步研究发现,HDM 诱导的肥胖哮喘小鼠诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和精氨酸酶活性增高,与对照组相比,地塞米松不能减少肥胖哮喘小鼠的 iNOS 和精氨酸酶的表达,提示肥胖哮喘患者的激素抵抗可能与一氧化氮代谢改变有关^[27]。另有研究显示,普通哮喘小鼠以嗜酸性粒细胞气道炎症为主,而 HDM 诱导的肥胖哮喘小鼠肺组织和支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞显著增加,对地塞米松治疗不敏感,这种嗜酸性粒细胞到巨噬细胞的转变可能导致了激素抵抗^[28]。此外,研究发现亚油酸代谢物 13-S-二烯酸(hydroxyoctadecadienoic acid, HODE) 在哮喘小鼠模型中通过影响 NF- κ B 的表达导致激素抵抗,抑制 NF- κ B 可以改善 GC 抵抗,HODE 还可在人支气管上皮细胞引起 GR α 表达下调,从而解释了肥胖患者易出现激素抵抗的原因^[29]。

其他可能的机制

microRNA 与激素抵抗型哮喘 microRNA 是短序列的非编码 RNA 序列,通过调控 mRNA 的稳定性和翻译来调节基因的表达。近年来研究发现

microRNA 可能在激素抵抗型哮喘中发挥重要作用。Kivihall等^[30]研究表明,哮喘患者支气管上皮细胞中 miR-146a 水平降低可能有助于哮喘中性粒细胞表型的发展。在体内外哮喘模型中,miR-146a 由炎症刺激产生,又可通过反馈机制发挥抗炎作用,外源性予以 miR-146a 可以增强 GC 的作用,有望成为一种新的治疗策略^[31]。Li 等^[32]研究发现中性粒细胞哮喘患者痰中 miR-9 表达显著增高,用 IFN- γ /LPS 处理肺巨噬细胞可以诱导 miR-9 表达,减弱蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 活性,抑制 GR α 核易位,而抑制 miR-9 的表达可增加巨噬细胞中 PP2A 活性和 GR α 核易位,增强 GC 作用的效应。激素抵抗型哮喘患者 miR-21 血清表达水平明显高于激素敏感患者,提示可能与激素抵抗相关^[33]。更多有关于 microRNA 的研究正在进行中,未来很有可能成为激素抵抗型哮喘治疗的靶点。

自噬与激素抵抗型哮喘 新近研究发现自噬与中性粒细胞炎症密切相关。在 HDM 诱导的哮喘小鼠模型中,CD11c⁺ 细胞特异性自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, Atg5) 缺失导致自噬通路受损,小鼠自发气道高反应和严重的中性粒细胞气道炎症,研究发现树突状细胞自噬受损导致小鼠肺部 IL-17A 表达增高,抗 IL-17A 治疗可降低 Atg5^{-/-} 小鼠的气道高反应和中性粒细胞气道炎症^[34]。此外,自噬在重度哮喘与非重度哮喘患者相比,重度哮喘患者痰中性粒细胞和外周血嗜酸性粒细胞自噬水平显著增高,地塞米松不影响外周血嗜酸性粒细胞自噬水平^[35],自噬也与重度哮喘患者的气道重塑密切相关,抑制自噬可以减轻过敏性气道炎症、气道高反应和气道重塑^[36]。

结语 激素抵抗型哮喘的治疗一直是哮喘研究的重点和难点。GR 的改变在激素抵抗型哮喘的发病机制中有至关重要的作用,HDAC2、转录因子、自噬、肥胖、microRNA 等多种机制也通过直接或间接的方式进一步加重激素抵抗。未来可以从不同发病机制入手,研发出有效治疗激素抵抗型哮喘的药物或佐剂,以期实现激素抵抗型哮喘治疗上的突破。此外,由于哮喘存在不同内型,对激素治疗的反应也不尽相同。在哮喘的治疗中,当患者出现激素抵抗时,临床医师需要考虑哮喘不同内型的存在,通过对哮喘的分型预估激素作用的疗效及时调整治疗方案,为患者提供更加个体化的治疗。

作者贡献声明 朱桂萍 论文构思、撰写和修改。叶伶 论文修改。金美玲 写作指导,论文修改。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 曾山,熊彬.激素抵抗型哮喘与炎症因子相关性的研究进展[J].广东医学,2017,38(3):478-480.
- [2] GOLEVA E, LI LB, EVES PT, et al. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(6):607-616.
- [3] WADHWA R, DUA K, ADCOCK IM, et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153):190096.
- [4] SZATMARY Z, GARABEDIAN MJ, VILCEK J. Inhibition of glucocorticoid receptor-mediated transcriptional activation by p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(42):43708-43715.
- [5] IRUSEN E, MATTHEWS JG, TAKAHASHI A, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(4):649-657.
- [6] ZHANG P, FANG L, WU H, et al. Down-regulation of GR α expression and inhibition of its nuclear translocation by hypoxia [J]. *Life Sci*, 2016, 146:92-99.
- [7] MILARA J, MORELL A, DE DIEGO A, et al. Mucin 1 deficiency mediates corticosteroid insensitivity in asthma [J]. *Allergy*, 2019, 74(1):111-121.
- [8] ZHANG H, LIU Q, KONG L, et al. Mucin 1 downregulation impairs the anti-necroptotic effects of glucocorticoids in human bronchial epithelial cells [J]. *Life Sci*, 2019, 221:168-177.
- [9] LEA S, LI J, PLUMB J, et al. P38 MAPK and glucocorticoid receptor crosstalk in bronchial epithelial cells [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(3):361-374.
- [10] XIA M, XU H, DAI W, et al. The role of HDAC2 in cigarette smoke-induced airway inflammation in a murine model of asthma and the effect of intervention with roxithromycin [J]. *J Asthma*, 2018, 55(4):337-344.
- [11] 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].浙江大学,2017.
- [12] KIM RY, HORVAT JC, PINKERTON JW, et al. MicroRNA-21 drives severe, steroid-insensitive experimental asthma by amplifying phosphoinositide 3-

- kinase-mediated suppression of histone deacetylase 2 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 519-532.
- [13] UEDA K, NISHIMOTO Y, KIMURA G, *et al.* Repeated lipopolysaccharide exposure causes corticosteroid insensitive airway inflammation via activation of phosphoinositide-3-kinase delta pathway [J]. *Biochem Biophys Res*, 2016, 7: 367-373.
- [14] ATHARI SS. Targeting cell signaling in allergic asthma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 45.
- [15] RAMAKRISHNAN RK, HEIALY SAL, HAMID Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(11): 1057-1068.
- [16] FEI X, ZHANG PY, ZHANG X, *et al.* IL-17A Monoclonal antibody partly reverses the glucocorticoids insensitivity in mice exposed to ozone [J]. *Inflammation*, 2017, 40(3): 788-797.
- [17] BULLONE M, CARRIERO V, BERTOLINI F, *et al.* Elevated serum IgE, oral corticosteroid dependence and IL-17/22 expression in highly neutrophilic asthma [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(5): 1900068.
- [18] MURCIA RY, VARGAS A, LAVOIE JP. The Interleukin-17 induced activation and increased survival of equine neutrophils is insensitive to glucocorticoids [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154755.
- [19] O'CONNELL D, BOUAZZA B, KOKALARI B, *et al.* IFN-gamma-induced JAK/STAT, but not NF-kappaB, signaling pathway is insensitive to glucocorticoid in airway epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(4): L348-359.
- [20] LI JJ, WANG W, BAINES KJ, *et al.* IL-27/IFN-gamma induce MyD88-dependent steroid-resistant airway hyperresponsiveness by inhibiting glucocorticoid signaling in macrophages [J]. *J Immunol*, 2010, 185(7): 4401-4409.
- [21] DEJAGER L, DENDONCKER K, EGGERMONT M, *et al.* Neutralizing TNFalpha restores glucocorticoid sensitivity in a mouse model of neutrophilic airway inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(6): 1212-1225.
- [22] BRITT RD, JR., THOMPSON MA, SASSE S, *et al.* Th1 cytokines TNF-alpha and IFN-gamma promote corticosteroid resistance in developing human airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L71-L81.
- [23] SAEKI M, KAMINUMA O, NISHIMURA T, *et al.* Th9 cells induce steroid-resistant bronchial hyperresponsiveness in mice [J]. *Allergol Int*, 2017, 66s: S35-S40.
- [24] YANG X, WANG Y, ZHAO S, *et al.* Long-term exposure to low-dose Haemophilus influenzae during allergic airway disease drives a steroid-resistant neutrophilic inflammation and promotes airway remodeling [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(38): 24898-24913.
- [25] 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.
- [26] NGUYEN TH, MALTBY S, TAY HL, *et al.* Identification of IFN- γ and IL-27 as critical regulators of respiratory syncytial virus-induced exacerbation of allergic airways disease in a mouse model [J]. *J Immunol*, 2018, 200(1): 237-247.
- [27] SINGH V P, MABALIRAJAN U, PRATAP K, *et al.* House dust mite allergen causes certain features of steroid resistant asthma in high fat fed obese mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 20-27.
- [28] DIAZ J, WARREN L, HELFNER L, *et al.* Obesity shifts house dust mite-induced airway cellular infiltration from eosinophils to macrophages: effects of glucocorticoid treatment [J]. *Immunol Res*, 2015, 63(1-3): 197-208.
- [29] PANDA L, GHEWARE A, REHMAN R, *et al.* Linoleic acid metabolite leads to steroid resistant asthma features partially through NF- κ B [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9565.
- [30] KIVIHALA A, AAB A, SOJA J, *et al.* Reduced expression of miR-146a in human bronchial epithelial cells alters neutrophil migration [J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, 9: 62.
- [31] LAMBERT KA, ROFF AN, PANGANIBAN RP, *et al.* MicroRNA-146a is induced by inflammatory stimuli in airway epithelial cells and augments the anti-inflammatory effects of glucocorticoids [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205434.
- [32] LI JJ, TAY HL, MALTBY S, *et al.* MicroRNA-9 regulates steroid-resistant airway hyperresponsiveness by reducing protein phosphatase 2A activity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2): 462-473.
- [33] ELBEHIDY RM, YOUSSEF DM, EL-SHAL A S, *et al.* MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children [J]. *Mol Immunol*, 2016, 71: 107-114.
- [34] 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.e9.
- [35] BAN GY, PHAM DL, TRINH TH, *et al.* Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(1): 48-59.
- [36] MCALINDEN KD, DESHPANDE DA, GHAVAMI S, *et al.* Autophagy activation in asthma airways remodeling [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(5): 541-553.

(收稿日期: 2020-08-20; 编辑: 沈玲)