

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.035

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250126.1522.008\(2025-01-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250126.1522.008(2025-01-26))

T2 型哮喘相关生物标志物的研究进展*

刘海琴,唐昊[△]

(海军军医大学第二附属医院呼吸与危重症医学科,上海 200433)

[摘要] 哮喘是常见的慢性免疫性疾病之一,根据气道炎症类型,分为 T2 型哮喘和非 T2 型哮喘。不同表型的哮喘患者临床症状、严重程度及对药物的敏感性存在差异。目前,针对难治性哮喘已研发出包括生物制剂在内的多种治疗方式。但是大部分治疗方式对 T2 型哮喘治疗效果更好。因此,通过特异性强、灵敏度高的生物标志物及时准确地识别 T2 型哮喘并判断其严重程度至关重要,这有助于指导 T2 型哮喘的精准化治疗,提高疗效并减轻患者的经济负担。因此,该文总结了近年来与 T2 型哮喘相关的生物标志物,以期为哮喘的精准化诊断和个体化治疗提供参考。

[关键词] T2 型哮喘;生物标志物;表观遗传学;评估

[中图法分类号] R562.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0760-05

Research advances in T2-type asthma biomarkers*

LIU Haiqin, TANG Hao[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Asthma, one of the most prevalent chronic immune disorders worldwide, is classified into type 2 (T2) and non-T2 asthma based on airway inflammation patterns. Patients with different phenotypes exhibit variations in clinical manifestations, disease severity, and therapeutic sensitivity. Currently, various treatment modalities including biologics have been developed for refractory asthma, most demonstrate better therapeutic responses in T2 asthma. This highlights the critical importance of timely and accurate identification of T2 asthma and assessment of its severity through highly specific and sensitive biomarkers, which can guide precision treatment strategies to enhance therapeutic efficacy and reduce economic burdens. This article summarizes recent advancements in T2 asthma-related biomarkers to provide references for precision diagnosis and personalized treatment.

[Key words] type 2 asthma; biomarkers; epigenetics; evaluation

哮喘是一种慢性气道炎症疾病,据报道全球有超过 3 亿人患有哮喘^[1]。在我国,20 岁以上人群哮喘患病率为 4.2%^[2]。根据气道炎症类型,哮喘可分为 T2 型哮喘和非 T2 型哮喘。T2 型哮喘主要由 2 型炎症反应介导,Th2 细胞通过产生多种细胞因子,促进嗜酸性粒细胞的募集和活化,引起气道炎症、黏液高分泌和气道重塑^[3]。非 T2 型哮喘的发病机制尚不明确,可能是由 Th17 细胞和中性粒细胞等引起,也可能是由气道平滑肌的结构异常和神经异常激活所驱动^[4]。T2 型哮喘和非 T2 型哮喘不仅发病机制不同,对药物的反应性和敏感性也存在差异。大部分生物制剂对 T2 型哮喘患者的疗效较好,但对非 T2 型哮喘患者效果不佳。所以,通过一些辅助方法区分 T2

型哮喘和非 T2 型哮喘至关重要。

生物标志物是指一种通过检测能用于评价正常生物学过程、致病过程及反映暴露或干预措施结果的指标^[5],在提高疾病诊断的准确性和实现个性化治疗等方面具有明显优势。在临床上,主要是通过检测血清 IgE 水平和嗜酸性粒细胞计数等区分 T2 型哮喘和非 T2 型哮喘,但存在一定的局限性,需进一步探索出灵敏度和特异度更高的生物标志物,为精准化诊断和个体化治疗奠定基础。

1 呼出气生物标志物

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化形成的气态分子。少量的 NO 可参与支气管扩张和纤毛运动等生

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82070036)。 [△] 通信作者, E-mail: tanghao_0921@126.com。

理过程的调节;而高水平的 NO 具有毒性作用,可引起气道高反应性和促进炎症反应^[6-8]。呼出气中 NO (fractional exhaled NO, FeNO) 的检测是一种方便、无创且安全的方法,可用于评估气道炎症程度。据报道,在 T2 型哮喘患者及由病毒引起呼吸道感染的患者中发现 FeNO 水平升高,而非 T2 型哮喘患者、慢性阻塞性肺疾病和囊性纤维化患者 FeNO 水平降低^[9-11]。并且 T2 型哮喘患者 FeNO 水平随哮喘的严重程度而变化,可反映疾病的进展情况^[12]。FeNO 水平不仅可以作为一种评估哮喘严重程度的非侵入性辅助手段,还可以反映患者对吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 的反应性和一些单克隆抗体的敏感性。在轻度至中度哮喘患者的随机交叉试验中,研究发现使用 ICS 治疗后患者的 FeNO 水平明显降低,并且 FeNO 水平随着 ICS 治疗的时间和剂量而变化^[13]。因此,FeNO 水平能够反映患者对 ICS 的反应性,通过监测其变化可以指导 ICS 剂量的调整,从而减轻药物的不良反应。此外,FeNO 水平较高的哮喘患者在接受奥马珠单抗和杜匹单抗等单克隆抗体药物治疗时,表现出比 FeNO 水平较低的患者更高的敏感性,且疗效更好^[14-15]。总之,FeNO 是一种反映 2 型气道炎症的标志物,有助于区分 T2 型哮喘和非 T2 型哮喘,进而实施个体化治疗。

2 蛋白生物标志物

目前,临床上常用的生物标志物主要为嗜酸性粒细胞计数、IgE 水平及多种细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-5 和 IL-13 等^[16-18]。近年来一些新的蛋白生物标志物也逐渐受到研究者的关注,例如骨膜蛋白、血清肌腱素-C 等。这些标志物对诊断 T2 型哮喘和评估其严重程度具有更高的灵敏度和特异度,从而为个体化治疗奠定了基础。

2.1 骨膜蛋白

骨膜蛋白是一种由 POSTN 基因编码的细胞外基质蛋白,在过敏性疾病的发生中发挥着重要的作用。骨膜蛋白作用于嗜酸性粒细胞和肥大细胞,促进细胞黏附、嗜酸性粒细胞迁移和肥大细胞中 IgE 依赖性脱颗粒反应,是炎症细胞浸润和激活的重要调节因子^[19-20]。近年来,骨膜蛋白在哮喘中的相关研究逐渐增多,BURGESS 等^[21]通过对不同严重程度哮喘患者的支气管活检标本进行单细胞测序并收集痰标本,发现患者骨膜蛋白水平随病情变化,并且与嗜酸性粒细胞数量、黏液高分泌和支气管壁增厚相关。在此基础上,构建 HDM 哮喘小鼠模型研究发现 IL-13 诱导气道上皮细胞分泌骨膜蛋白,从而加重 2 型炎症、黏液产生和气道重塑。在评估药物治疗效果方面,哮喘患者使用 ICS 可迅速降低 FeNO 水平,而血清骨膜蛋白则缓慢下降,这表明 ICS 可有效缓解气道炎症,但对

气道重塑的治疗效果较差^[22]。骨膜蛋白水平升高的哮喘患者在 ICS 逐渐减量后出现恶化的频率高于骨膜蛋白水平正常的患者,这些特征表明骨膜蛋白是一种与气道重塑相关的反映慢性气道炎症的生物标志物。

2.2 肌腱素-C

细胞外基质由多种蛋白质和糖蛋白组成,包括肌腱素-C、胶原蛋白和弹性蛋白等,其中肌腱素-C 是细胞外基质的重要组成部分,主要参与肺部发育和中枢神经系统形成^[23-24]。研究表明,肌腱素-C 敲除小鼠体内 IL-4、IL-13 诱导的气道炎症反应减轻并且小鼠支气管肺泡灌洗液中 IgE 水平明显降低^[25]。此外,在小鼠脾脏淋巴细胞中添加外源性肌腱素-C 可刺激 IgE 分泌,这表明肌腱素-C 可能参与合成 IgE。EL-GENDY 等^[26]根据 2022 年 GINA 诊断指南,收集 64 例轻度至重度哮喘患者及 64 名健康人的血液标本,通过 ELISA 检测血清肌腱素-C 水平,结果发现哮喘患者血清肌腱素-C 水平明显升高,灵敏度为 93.75%,特异度为 60.94%。此外,血清肌腱素-C 水平在重度哮喘患者中升高最明显,与哮喘严重程度之间存在相关性 ($P=0.004$)。对于血清肌腱素-C 和 IgE 水平的联合是否比单一肌腱素-C 水平评估更可靠,YASUDA 等^[27]根据血清肌腱素-C 水平 (37.16 ng/mL) 和血清 IgE 水平 (100 IU/mL) 将 126 例患者分为 4 个组,治疗后发现血清肌腱素-C 和 IgE 水平同时升高的患者用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1)、呼气峰值流速 (peak expiratory flow, PEF) 等明显下降 ($P<0.05$)。这些数据表明,血清肌腱素-C 联合 IgE 也有助于评估哮喘患者气流受限的程度。总之,血清肌腱素-C 联合 IgE 能够反映哮喘患者的严重程度,且具有一定的灵敏度和特异度,可作为诊断哮喘的潜在生物标志物。

2.3 胸腺活化调节趋化因子 (thymus and activation-regulated chemokine, TARC)

TARC 是一种由巨噬细胞、树突状细胞和内皮细胞等多种细胞产生的趋化因子,可特异性结合 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞表面的 CCR4 和 CCR8 受体,促进 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞的迁移、聚集和活化^[28]。LUU 等^[29]研究发现过敏性哮喘患者的血清 TARC 水平升高,与 FEV1% 和最大呼气中期流速 (maximal mid-expiratory flow, MMEF%) 呈负相关。此外,患者 TARC 水平与 Th2 炎症的相关性高于 IL-4、IL-5 和 IL-13 等传统生物标志物,表明 TARC 与 Th2 炎症紧密联系。进一步的动物实验也支持 TARC 在哮喘中的关键作用。在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠模型中,通过使用 TARC 抗体抑制 TARC/CCR4 轴和肺中效

应 T 细胞趋化,发现小鼠体内的嗜酸性粒细胞数量减少和气道炎症减轻^[30]。虽然患者 TARC 水平与 Th2 炎症的相关性更高,但目前关于 TARC 的研究仍存在一定的局限性,包括 TARC 水平与 T2 型哮喘严重程度之间的关系及 T2 型哮喘患者在接受抗炎治疗或 2 型生物制剂后血清 TARC 水平的变化尚不明确,进一步深入研究将有助于更好地理解 TARC 在哮喘中的作用,从而将其作为一种新型生物标志物用于诊断 T2 型哮喘。

3 表观遗传生物标志物

表观遗传学是一门研究在基因核苷酸序列不变的前提下,通过 DNA 修饰、组蛋白修饰、RNA 编辑等影响基因表达水平变化的学科,在细胞分化、器官形成、疾病发生发展等方面发挥着关键作用^[31-33]。近年来,有关表观遗传学在哮喘中的研究不断增多,这为进一步理解哮喘的发生发展提供了新的思路和方法。

3.1 相关 DNA 甲基化

DNA 甲基化是指通过 DNA 甲基转移酶将甲基添加到胞嘧啶碱基的 5' 碳原子上,形成 5-甲基胞嘧啶,从而调控基因表达^[34]。迄今为止,已经明确了一些与哮喘相关的基因发生甲基化,这些改变与气道炎症和气道高反应性等病理变化密切相关。其中,FOXP3 基因的甲基化在哮喘的研究中较为热门且深入。FOXP3 是调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)特异性分子标记物^[35]。FOXP3 基因的去甲基化可以激活 Treg 细胞,起到免疫抑制和抗炎作用,从而抑制自身免疫性和过敏性疾病的发生。ZHU 等^[36]的一项研究显示,儿童哮喘患者外周血 Treg 细胞中的 FOXP3 mRNA 表达水平降低,甲基化水平升高。此外,FOXP3 mRNA 的表达水平与哮喘患者的 FEV1 变化呈正相关。MAYS 等^[37]在 HDM 诱导的 T2 型哮喘小鼠模型中发现,通过过表达 FOXP3 mRNA 重新平衡 Treg 反应,可减轻 T2 型炎症、气道高反应性和杯状细胞化生。因此,哮喘相关 DNA 甲基化可能在 T2 型哮喘中发挥关键作用,但仍需通过进一步的临床研究,探索哮喘相关 DNA 甲基化是否能作为一种新的哮喘生物标志物,用于预测、评估哮喘及开发特异性的治疗方法。

3.2 组蛋白乙酰化

组蛋白是染色质的主要成分,负责包装 DNA 并调节基因表达。组蛋白修饰是一种重要的经典表观遗传调控机制,是指在组蛋白上添加或去除化学基团的过程,主要包括乙酰化、磷酸化和泛素化等^[38]。其中,组蛋白乙酰化是目前研究最广泛的表观遗传调控之一,其定义为在组蛋白 N 端的氨基酸残基上添加乙酰基团的过程,主要由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)和乙酰转移酶(histone acetyl-

transferase, HAT)调控。通过蛋白组学研究发现,哮喘患者肺组织中有 13 个上调的组蛋白乙酰化位点和 2 个下调的组蛋白乙酰化位点,并且 HDAC1 和 HDAC2 蛋白表达降低,而 HAT 活性增加^[39]。此外,目前已在 HDM 诱导的 T2 型哮喘动物实验中证实 HDAC 抑制剂能够有效减轻气道炎症和气道高反应性。目前,关于组蛋白表观遗传的变化在 T2 型哮喘中的作用研究相对较少,后续需进一步深入研究与 T2 型哮喘的严重程度之间的关系及相应药物治疗之后的变化等,有望为评估哮喘患者病情和气道炎症状态提供重要的生物学依据。

3.3 非编码 RNA

微小 RNA(miRNA)在哮喘的发病机制中扮演着重要的角色,其作为免疫反应的调节剂,能够调控靶基因的 mRNA,从而影响免疫和炎症反应^[40]。根据哮喘患者 miRNA 表达谱发现,miR-155 和 miR-221 的表达异常升高^[41]。这两种 miRNA 能够调控参与 2 型炎症反应的嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞,但具体的机制尚不清楚。此外,通过使用布地奈德治疗后,发现哮喘患者支气管上皮的 miRNA 谱存在改变,进一步说明 miRNA 在哮喘中可能发挥作用。尽管 miRNA 在哮喘中存在一定作用,但目前的研究较少。在未来,根据 miRNA 表达谱的改变,制订个体化治疗方案,有助于提高治疗的准确性和有效性,减少不必要的药物使用和相关不良反应。

4 总结与展望

T2 型哮喘是一种与 2 型免疫反应相关的慢性气道疾病,占哮喘患者的 40%~50%。目前,T2 型哮喘的病因和发病机制尚不完全清楚,但随着研究的不断深入,T2 型哮喘相关危险因素、诊断方式或治疗方法等方面已取得许多进展。在评估 T2 型哮喘严重程度方面,除了嗜酸性粒细胞计数、IgE、IL-4 等传统生物标志物之外,越来越多新型的生物标志物被探索并有望应用于哮喘的诊断,从而提高诊断准确性和推动个体化治疗。其中,FeNO 作为一种 2 型气道炎症的标志物,不仅可以评估哮喘严重程度变化,还能反映患者对 ICS 的反应性和一些单克隆抗体的敏感性。骨膜蛋白水平可反映 T2 型哮喘患者的慢性气道炎症和气道重塑,定期监测患者骨膜蛋白水平变化,有助于预防疾病恶化和评估治疗反应。血清肌腱素-C 或联合 IgE 能够反映哮喘患者气流受限的程度,且具有较高的灵敏度和特异度,可作为诊断哮喘的潜在生物标志物。TARC 通过与 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞表面受体相结合,促进气道炎症,并且与 Th2 炎症的相关性高于 IL-4、IL-5 和 IL-13 等生物标志物,能更准确地评估哮喘患者的炎症状态和严重程度。随着表观遗传学研究的不断深入,DNA 甲基化、组蛋白修饰

和 miRNA 等有望成为新的生物标志物,用于诊断 T2 型哮喘和评估严重程度,为哮喘的精准诊疗提供了新的思路和方法。随着分子生物学和表观遗传学研究的不断发展,未来将会有更多的新型生物标志物和治疗靶点被发现,这有助于区分哮喘表型,全面评估哮喘患者的病情,推动哮喘的管理和治疗向更加精准化和个体化的方向发展。

参考文献

- [1] CHUNG K F,DIXEY P,ABUBAKAR-WAZIRI H,et al. Characteristics,phenotypes,mechanisms and management of severe asthma [J]. Chin Med J (Engl),2022,135(10):1141-1155.
- [2] SORIANO J B,ABAJOBIR A A,ABATE K H,et al. Global,regional,and national deaths,prevalence,disability-adjusted life years,and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma,1990 — 2015;a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet Respir Med,2017,5(9):691-706.
- [3] HAMMAD H,LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma [J]. Cell,2021,184(6):1469-1485.
- [4] PERI F,AMADDEO A,BADINA L,et al. T2-low asthma;a discussed but still orphan disease [J]. Biomedicines,2023,11(4):1226.
- [5] POPOVIĆ-GRLE S,ŠTAJDUHAR A,LAMPALO M,et al. Biomarkers in different asthma phenotypes [J]. Genes,2021,12(6):801.
- [6] MANISCALCO M,FUSCHILLO S,MORMILE I,et al. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases [J]. Cells,2023,12(21):2518.
- [7] KISS H,ÖRLÓS Z,GELLÉRT Á,et al. Exhaled biomarkers for point-of-care diagnosis: recent advances and new challenges in breathomics [J]. Micromachines,2023,14(2):391.
- [8] RAGNOLI B,RADAELI A,POCHETTI P,et al. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO):perspectives in the management of respiratory diseases [J]. Ther Adv Chronic Dis,2023,14:20406223231190480.
- [9] MORMILE M,MORMILE I,FUSCHILLO S,et al. Eosinophilic airway diseases;from pathophysiological mechanisms to clinical practice [J]. Int J Mol Sci,2023,24(8):7254.
- [10] BORISH L,TEAGUE W G,PATRIE J T,et al. Further evidence of a type 2 inflammatory signature in chronic obstructive pulmonary disease or emphysema [J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2023,130(5):617-621.
- [11] LOEWENTHAL L,MENZIES-GOW A. FeNO in asthma [J]. Semin Respir Crit Care Med,2022,43(5):635-645.
- [12] REDDEL H K,BACHARIER L B,BATEMAN E D,et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021:executive summary and rationale for key changes [J]. Am J Respir Crit Care Med,2022,205(1):17-35.
- [13] SCHNEIDER A,BRUNN B,HAPFELMEIER A,et al. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness;a prospective,multicentre study [J]. EClinicalMedicine,2022,50:101533.
- [14] ZHANG Q,LI C,WAN J,et al. Role of clinical biomarkers in predicting the effectiveness of omalizumab [J]. Ther Adv Respir Dis,2023,17:17534666231170821.
- [15] HAMILTON J D,HAREL S,SWANSON B N,et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic,allergic diseases [J]. Clin Exp Allergy,2021,51(7):915-931.
- [16] KAUR R,CHUPP G. Phenotypes and endotypes of adult asthma:moving toward precision medicine [J]. J Allergy Clin Immunol,2019,144(1):1-12.
- [17] SHAMJI M H,BOYLE R J. Biomarkers in asthma and allergic diseases [J]. Clin Exp Allergy,2021,51(8):982-984.
- [18] HABIB N,PASHA M A,TANG D D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers [J]. Cells,2022,11(17):2764.
- [19] YANG L,GUO T,CHEN Y,et al. The multiple roles of periostin in non-neoplastic disease [J]. Cells,2022,12(1):50.
- [20] SONNENBERG-RIETHMACHER E,MIEHE M,RIETHMACHER D. Periostin in allergy and inflammation [J]. Front Immunol,2021,12:722170.
- [21] BURGESS J K,JONKER M R,BERG M,et al. Periostin:contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? [J]. Eur Respir J,

- 2021,57(2):2001286.
- [22] IZUHARA K, NUNOMURA S, NANRI Y, et al. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases [J]. *Allergy*, 2019, 74(11): 2116-2128.
- [23] PARKER A L, BOWMAN E, ZINGONE A, et al. Extracellular matrix profiles determine risk and prognosis of the squamous cell carcinoma subtype of non-small cell lung carcinoma [J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 126.
- [24] HOFFMAN E T, UHL F E, ASARIAN L, et al. Regional and disease specific human lung extracellular matrix composition [J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121960.
- [25] DONOVAN C, BAI X, CHAN Y L, et al. Tenascin C in lung diseases [J]. *Biology*, 2023, 12(2): 199.
- [26] ELGENDY A, EL-SHAYEB M, HASSANEIN Y A, et al. Assessment of Tenascin C levels in the serum of patients with bronchial asthma [J]. *Egypt J Immunol*, 2024, 31(1): 20-29.
- [27] YASUDA M, HARADA N, HARADA S, et al. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin E [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 72.
- [28] LUPANCU T J, EIVAZITORK M, HAMILTON J A, et al. CCL17/TARC in autoimmunity and inflammation-not just a T-cell chemokine [J]. *Immunol Cell Biol*, 2023, 101(7): 600-609.
- [29] LUU Q, MOON J Y, LEE D H, et al. Role of thymus and activation-regulated chemokine in allergic asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 157-167.
- [30] CATHERINE J, ROUFOSSE F. What does elevated TARC/CCL17 expression tell us about eosinophilic disorders? [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(3): 439-458.
- [31] LEGAKI E, ARSENIS C, TAKA S, et al. DNA methylation biomarkers in asthma and rhinitis: are we there yet? [J]. *Clin Transl Allergy*, 2022, 12(3): e12131.
- [32] LI Y, CHEN X, LU C. The interplay between DNA and histone methylation: molecular mechanisms and disease implications [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(5): e51803.
- [33] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. MicroRNA-based diagnosis and therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167.
- [34] KELLY A, LAVENDER P. Epigenetic approaches to identifying asthma endotypes [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2024, 16(2): 130-141.
- [35] DONG Y, YANG C, PAN F. Post-translational regulations of Foxp3 in treg cells and their therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626172.
- [36] ZHU X, CHEN Q, LIU Z, et al. Low expression and hypermethylation of FOXP3 in regulatory T cells are associated with asthma in children [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2045-2052.
- [37] MAYS L E, AMMON-TREIBER S, MOTHES B, et al. Modified Foxp3 mRNA protects against asthma through an IL-10-dependent mechanism [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1216-1228.
- [38] MILLÁN-ZAMBRANO G, BURTON A, BANISTER A J, et al. Histone post-translational modifications-cause and consequence of genome function [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(9): 563-580.
- [39] NTONTSI P, PHOTIADES A, ZERVAS E, et al. Genetics and epigenetics in asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2412.
- [40] ZHANG F, SUN X, ZHU Y, et al. Downregulation of miR-146a inhibits influenza A virus replication by enhancing the type I interferon response in vitro and in vivo [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 740-750.
- [41] GIL-MARTÍNEZ M, LORENTE-SOROLLA C, NA-HARRO S, et al. Advances and highlights of miRNAs in asthma: biomarkers for diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1628.

(收稿日期:2024-07-28 修回日期:2024-11-18)

(编辑:唐 璞)