·综 述·

肥胖与哮喘的研究进展

倪 玲,吴晓梅*
(哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 哮喘是一种慢性疾病,目前已从遗传基因、脂肪因子、炎性损伤、肥胖相关并发疾病等方面提出了各种假说以解释肥胖与哮喘的关系,但机制尚不明确。肥胖与哮喘仍是研究人员感兴趣的话题,本文综述了肥胖与哮喘之间的最新研究进展,以期为临床提供参考。

【关键词】 肥胖;哮喘;机制;治疗;进展
【中图分类号】 R562.2;R562.5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.05.093

Research progress of obesity and asthma

NI Ling, WU Xiao-Mei*
(Department of Respiratory Diseases, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Asthma is a chronic disease. In present, a variety of hypotheses have been proposed to elucidate the relationship between obesity and asthma, including genetic factors, adipokines, inflammatory injury, and obesity related diseases, but the underlying mechanism remains unclear. The relationship of obesity and asthma is still a topic of interest to researchers. This article reviewed the latest researches on their relationship, in order to provide reference for clinical practice.

【Key words】 obesity; asthma; mechanism; treatment; progress

Corresponding author: *WU Xiao-Mei*, *E-mail*: *577580778@qq.com*

近年来,研究结果及临床流行病学资料表明,肥胖对哮喘发病率和临床症状有显著影响。2014年全球哮喘防治倡议(global initiative for asthma, GINA)将肥胖型哮喘列为一个独特的哮喘表型。该表型难以控制,对哮喘标准药物治疗的反应性低,住院率及入住重症监护室(intensive care unit, ICU)的比率高。肥胖型哮喘患者难以控制的原因可能是因为不同的炎症类型、伴随疾病(阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、胃食管反流病和抑郁症)、机械因素以及其他未知因素等,这些将导致治疗面临巨大的挑战,研究肥胖与哮喘的关系意义重大。

1 肥胖对哮喘的影响

无论成人或儿童,男性还是女性,肥胖都是哮喘的危险因素。Beuther等[1]汇总大量数据进行了荟萃分析,结果表明,相比正常体质量患者,体质量指数(body mass index, BMI)≥25 kg/m^{2}的超重和肥胖患者发生哮喘的概率增加1.51倍。BMI和哮喘发病率呈量效关系,随着BMI值增大,哮喘风险率明显提高,并且肥胖患者发生哮喘的风险明显高于那些仅仅超重的患者。同时肥胖男性和女性哮喘发病风险的比值为1.46:1.68。Schatz等[2]发现重症哮喘患者中,肥胖患者占50%。

2 肥胖与哮喘机制

肥胖型哮喘常见的病因包括遗传和易感因素(如体力、活动和饮食)、呼吸系统机械变化、合并症(如胃食管反流病)、慢性全身炎症反应、内分泌因素(如脂肪因子与生殖激素)、代谢综合征和胰岛素抵抗[3]。肥胖不仅对哮喘的流行病学有显著影响,而且能改变疾病的生物学基础,并对免疫系统和生理功能有深远影响。近年肥胖型哮喘机制研究已经取得了实质性进展,但许多方面仍不清楚[4]。

2.1 炎症反应

肥胖致气道炎症与辅助性T淋巴细胞(T helper cell 1, TH-1)、TH-2、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)途径有关,以中性粒细胞为主[5]。McGrath等[6]对近1000例哮喘患者的痰标本进行反复分

收稿日期:2016-11-29;修回日期:2016-12-30
通信作者:吴晓梅, E-mail: 577580778@qq.com

析,结果表明,相比非肥胖患者,肥胖患者的非嗜酸性细胞比例较大。然而,这种现象并不说明肥胖患者气道嗜酸性粒细胞数目减少,只能表明迁移到气道管腔内的数目减少。Desai 等[7]对重度哮喘患者的一项研究表明,肥胖与黏膜下嗜酸性粒细胞数目增加和痰中 IL-5 水平增加有关。

2.2 瘦素与脂联素

肥胖与哮喘的关系可能与瘦素的促炎或脂联素的抗炎作用有关。Lugogo 等[8]发现很容易在气道中检测到瘦素,并且肥胖型哮喘患者的水平较高,其原因可能与血浆瘦素水平和 BMI 有关,同时瘦素可增强肺泡巨噬细胞的氧化和炎症反应。脂联素对气道具有保护作用,可作用于巨噬细胞和单核细胞,抑制炎症细胞因子的产生及增加 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂的表达水平。尽管动物研究数据表明瘦素和脂联素可调节气道高反应性以及氧化应激,但关于人的研究报道很少。

2.3 基因

Gonzalez 等[9]的研究结果表明,第 16 号染色体上的 16 P11.2 基因有一个共同基因组的反转,它可防止肥胖与哮喘同时发生。此外,这种等位基因反转的频次可以预知全球肥胖型哮喘人口的比例,这与极度不协调的基因漂移和非洲人移民后的适应选择可能一致。Hallstrand 等[10]的研究表明,肥胖和哮喘两者之间有共同的遗传危险因素,其中 β 肾上腺素能受体基因已被确定与肥胖型哮喘有关。该基因位于染色体 5q31-32 短臂,突变将会导致体质量增加,同时基因多态性与 β 受体激动剂的反应性有关。

2.4 合并症

肥胖相关疾病是哮喘发作的一个因素,包括阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)和抑郁症,这些都可导致肥胖-哮喘表型[11]。Boudreau 等[12]对 798 名哮喘患者的研究表明,抑郁症状可很大程度上解释肥胖与哮喘的关系,BMI 和哮喘控制不佳之间的关系与抑郁症状有关。另一项研究也表明,相比正常体质量者,肥胖型患者哮喘控制差,哮喘生活质量问卷调查(asthma quality 1ife questionnaire, AQLQ)结果较差,抑郁症状更严重[13]。

2.5 速激肽 P 物质

速激肽中的 P 物质已被认为与肥胖型哮喘有关。P 物质参与呼吸道的神经源性炎症,可导致小鼠支气管收缩和气道高反应性[14]。Ramalho 等[15]的实验模型结果表明,相比安慰剂,有选择性的 P 物质受体(神经激肽-1 受体)拮抗剂能减弱肥胖型哮喘小鼠的代谢和过敏性炎症反应,提高生物标志物的含量(如血清抵抗素)。

3 肥胖型哮喘表型

肥胖型哮喘目前有两个表型,即早发性哮喘和迟发性哮喘。基于哮喘发病年龄,Holguin 等[16]将 >1000 名“重症哮喘研究计划”项目的参与者分为两组,早期发病组(A 组,年龄 <11 岁)与迟发性发病组(B 组,年龄 ≥12 岁)。相比非肥胖患者,A 组肥胖患者入住 ICU 风险增加 6 倍,B 组肥胖患者增加 1.3 倍。尽管肥胖患者中迟发性哮喘与早发性哮喘患者呼出的一氧化氮水平与痰嗜酸性粒细胞水平相似,但迟发性肥胖哮喘患者血清 IgE 水平明显降低,早发性肥胖哮喘患者严重控制不佳,Th2 驱动的炎症标志物水平增高。Sutherland 等[17]2012 年再次证明早发性肥胖哮喘患者控制差,Th2 驱动的炎症标志物水平增高。未来关于固有免疫和获得性免疫两种途径对肥胖影响的研究,可能会发现导致肥胖型哮喘的各种类型。

4 最新治疗进展

肥胖患者对激素无反应和哮喘控制不好的原因目前尚不清楚。Razi 等[18]在最近的一项研究中评估了 BMI 对急性期哮喘患者治疗反应的影响,他们将符合美国胸科学会(American thorax society, ATS)哮喘标准诊断的 293 例急性哮喘患者纳入研究,分为正常组(BMI <25 kg/m^2)和超重组(BMI ≥25 kg/m^2)。一周内,每组给予氟替卡松(250 mg)联合沙美特罗制剂(50 mg),2 次/d,短效 β2 受体激动剂和短期口服强的松(40 ~ 60 mg/d)用于控制症状,通过评估肺功能比较两组患者治疗反应。结果表明,相比正常体质量哮喘患者,超重哮喘患者治疗反应差,肺功能无明显改善。

饮食干预或外科手术减肥对哮喘也有一定的影响。Scott 等[19]对 46 例肥胖哮喘患者(平均 BMI 为 34 kg/m^2)进行了一项随机试验,分为饮食控制 10 周组、体力锻炼组及饮食和体力锻炼相结合组。所有组哮喘的控制现状和服用日常哮喘药物基本相同,结果表明,适度减轻体质量(减少 5% ~ 10%)可导致哮喘症状、肺功能和哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)结果明显改善。Boulet 等[20]比较了 12 例通过手术减肥的肥胖哮喘患者(平均 BMI 为 51 kg/m^2)和 11 例不通过手术减肥的

肥胖哮喘患者(平均BMI为46 kg/m^2),所有患者的诊断基于ATS标准,两组患者都服用常规哮喘药物,术后6个月后,手术减肥组(平均BMI下降到38 kg/m^2)患者的气道反应性、肺功能有显著改善,哮喘药物用量明显减少。尽管成年哮喘患者减肥与症状缓解率和生活质量改善、哮喘的控制有关,但机制仍不明确。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors,PPARs)激动剂最近备受关注,PPARs是一类配体依赖的转录因子核受体家族成员,作为核受体和其他调节途径可间接调节糖和脂肪代谢,同时还与细胞分化和炎症有关[21]。PPARs激动剂能够抑制活性脂蛋白脂酶对脂肪酸摄取和β脂肪酸氧化的激活[22]。PPARs激动剂已得到广泛的研究,利用PPARs作为药物靶点是一种有前途的新兴技术[23]。

综上所述,超重和肥胖是哮喘重要的发病因素,可对哮喘患者产生严重影响,但影响机制仍难以解释,肥胖型哮喘表型将有助于我们更深层次地研究两者关系。

【参考文献】

[1] Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(7): 661-666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC.

[2] Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, *et al*. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(6): 1549-1556. DOI:10.1016/j.jaci.2013.10.006.

[3] Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs[J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21(1): 80-85. DOI:10.1097/MCP.0b013e32835b113a.

[4] Ulrik CS. Asthma symptoms in obese adults: the challenge of achieving asthma control[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(1): 5-8. DOI:10.1586/17512433.2016.1093415.

[5] Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, *et al*. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity[J]. Chest, 2012, 141(4): 895-905. DOI:10.1378/chest.11-0930.

[6] McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, *et al*. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(6): 612-619. DOI:10.1164/rccm.201109-1640oc.

[7] Desai D, Newby C, Symon FA, *et al*. Elevated sputum interleukin-5 and submucosal eosinophilia in obese individuals with severe asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 657-663. DOI:10.1164/rccm.201402-0294LE.

[8] Lugogo NL, Hollingsworth JW, Howell DL, *et al*. Alveolar macrophages from overweight/obese subjects with asthma demonstrate a proinflammatory phenotype[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(5): 404-411. DOI:10.1164/rccm.201109-1671oc.

[9] González JR, Cáceres A, Esko T, *et al*. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity[J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(3): 361-372. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.01.015.

[10] Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, *et al*. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(6): 1235-1241. DOI:10.1016/j.jaci.2005.09.016.

[11] Juel CT, Ulrik CS. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy[J]. Respir Care, 2013, 58(5): 867-873. DOI: 10.4187/respcare.02202.

[12] Boudreau M, Bacon SL, Ouellet K, *et al*. Mediator effect of depressive symptoms on the association between BMI and asthma control in adults[J]. Chest, 2014, 146(2): 348-354. DOI: 10.1378/chest.13-1796.

[13] Kapadia SG, Wei C, Bartlett SJ, *et al*. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity[J]. Respir Med, 2014, 108(8): 1100-1107. DOI:10.1016/j.rmed.2014.05.012.

[14] Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, *et al*. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(4): 517-523. DOI:10.1165/rcmb.2009-0425OC.

[15] Ramalho R, Almeida J, Beltrão M, *et al*. Substance P antagonist improves both obesity and asthma in a mouse model[J]. Allergy, 2013, 68(1): 48-54. DOI: 10.1111/all.12052.

[16] Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, *et al*. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(6): 1486-1493. DOI:10.1016/J.jaci.2011.03.036.

[17] Sutherland ER, Goleva E, King TS, *et al*. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36631. DOI:10.1371/journal.pone.0036631.

[18] Razi E, Razi A, Moosavi GA. Influence of body mass indexes on response to treatment in acute asthma[J]. Acta Med Iran, 2014, 52(3): 192-196. DOI:10.1267/jape.0043657.

[19] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, *et al*. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial[J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(1): 36-49. DOI:10.1111/cea.1200.

[20] Boulet LP, Turcotte H, Martin J, *et al*. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma[J]. Respir Med, 2012, 106(5): 651-660. DOI:10.1016/J.rmed.2011.12.012.

[21] 王彩蕊, 周国鹏. 过氧化物酶体增殖物活化受体-β/δ激动剂GW501516对老龄脓毒症大鼠心功能的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(6): 460-463. DOI:10.3724/SP.J.1264.2014.000105.
Wang CR, Zhou GP. Effects of peroxisome proliferator activated receptor beta / delta agonist GW501516 on cardiac function in aged sepsis rats[J]. Chin J Mult Organ Dis, 2014, 13(6): 460-463. DOI:10.3724/SP.J.1264.2014.000105.

[22] Bojic LA, Sawyez CG, Telford DE, *et al*. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ inhibits human macrophage foam cell formation and the inflammatory response induced by very low-density lipoprotein[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(12): 2919-2928. DOI:10.3567/aere.2012.000124.

[23] Ament Z, Masoodi M, Griffin JL. Applications of metabolomics for understanding the action of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in diabetes, obesity and cancer[J]. Genome Med, 2012, 4(4): 32. DOI:10.1186/gm331.

(编辑:王彩霞)