

较为简单,基本不能控制药品质量。国家食品药品监督管理局试行质量标准参差不齐,检验项目和限度各不相同,亦无法有效控制小儿咳喘灵颗粒的质量。根据试验测定结果,S1~S12 批次与 S13~S26 批次中检出的药物成分含量不一致,部分企业仅绿原酸成分含量较高,其中 S1~S12 执行国家总局试行质量标准,其标准中需测定金银花中绿原酸的含量,而其余批次药品厂家则执行部颁标准。本实验中测定结果说明企业投料药材之间差异较大或部分企业未按规定处方量投料。因此,仅控制其中绿原酸的含量显然不能真实地评价药物的内在质量,而采用一测多评法,在一定线性范围内,成分的含量与检测器响应成正比,通过使用一种常见对照品同时测定其他 5 种组分的含量,能较为全面而真实地评价小儿咳喘灵颗粒中金银花的内在质量。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂(第四册)[S]. 1991: 19.
- [2] 王力川. 金银花的化学成分及功效研究进展[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(5): 2036-2037.
- [3] 马双成, 毕培曦, 黄荣春, 等. 金银花药材中抗呼吸道病毒感染的咖啡酰奎宁酸类成分的定量研究[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(7): 751.
- [4] 黄喜茹, 刘伟娜, 曹冬. 金银花的化学成分药理作用研究评析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(3): 418-419.
- [5] 邢钢, 刘饭阳, 马建丽, 等. 解放军某医院儿童中药处方中金银花使用情况调查[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(2): 30-32.
- [6] 何兵, 刘艳, 杨世艳, 等. HPLC 一测多评法同时测定双青咽喉片中 10 种成分[J]. 中草药, 2013, 44(8): 974-981.
- [7] 何兵, 杨世艳, 张燕. 金银花提取物多指标成分含量及指纹同时检测研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(16): 1280.
- [8] 邢丽红, 李文龙, 瞿海斌. 金银花提取物中 5 种有机酸含量测定的紫外光谱法[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(3): 547.
- [9] 张宇平, 黄可隆. 高效液相色谱法同时测定金银花中 5 种有机酸[J]. 分析实验室, 2007, 26(7): 67.
- [10] 阳利龙, 何周康, 吴浩. 金银花药材的指纹图谱研究[J]. 儿科药理学杂志, 2004, 10(5): 15-18.
- [11] 郑荣, 郑征伟, 王柯, 等. 金银花提取物中 6 种有机酸类成分测定[J]. 中成药, 2013, 35(3): 560.
- [12] 朱粉霞, 张亚丽, 汪晶, 等. 一测多评法测定金银花复方制剂中新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2667.
- [13] 林永强, 徐丽华, 王淑华, 等. 一测多评法同步测定银黄片中 6 种咖啡酰奎宁酸[J]. 中草药, 2012, 43(4): 974.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2018-01-29 修回日期:2018-03-28)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2019. 05. 017

• 综述 •

儿童肥胖型哮喘中代谢异常和系统性炎症的影响机制及他汀类药物的应用研究进展

欧江燕 综述, 黄英 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725. 6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)05-0051-05

Mechanism of Metabolic Disorder and Systemic Inflammation in Children with Obesity Asthma and Application of Statins

Ou Jiangyan, Huang Ying (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

随着人们生活水平的提高,儿童肥胖超重率及儿童哮喘发病率均逐年上升^[1]。肥胖与哮喘在全球范围内呈逐年增加趋势,在发展中国家的儿童及青少年中尤其明显^[2]。一项为期 15 年的流行病学研究指出,肥胖与哮喘密切相关^[3]。随着人们对肥胖及哮喘的高度关注,目前已有研究指出,肥胖是哮喘的独立危险因素^[4],支持将肥胖儿童哮喘作为儿童哮喘的独立表型。亦有研

究显示,肥胖儿童罹患重症哮喘比例、急诊就诊率及住院率较正常体重儿童更高,对药物的治疗反应欠佳^[5]。而肥胖对哮喘的相关影响机制中,除脂肪机械负荷的影响外,目前认为代谢失调的作用和系统性炎症反应损伤是导致儿童肥胖型哮喘的重要因素^[6-8]。有证据显示,肥胖儿童哮喘的下气道阻塞更严重,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)更低;儿童早期肥

胖影响肺功能,提示肥胖哮喘儿童具有较高发病率,可能与其肺功能损害更明显有关^[9]。亦有研究指出,血脂异常与哮喘相关,通过限制热量饮食可以降低血清胆固醇和甘油三酯水平,从而改善哮喘症状,为哮喘防治提供了新思路^[10-12]。然而,迄今对这些潜在机制的研究报道较少。笔者旨在对肥胖、代谢异常、系统性炎症、儿童哮喘之间的相关性及其潜在机制作一综述,以期对哮喘的预防及治疗提供参考。

1 肥胖系统性炎症反应与哮喘

肥胖系统性炎症是在瘦素等促炎因子的介导下快速增殖的脂肪组织在相对缺氧环境下发生的一种低水平的慢性全身炎症。肥胖是倾向于 Th1 和 Th17 的淋巴细胞反应,而不是哮喘经典的 Th2 反应^[13]。包括呼出一氧化氮在内的过敏性气道炎症标志物在肥胖哮喘儿童中往往是正常或降低的^[14],提示除了过敏性气道炎症以外的非过敏机制可能是肥胖相关哮喘的病理生理基础。巨噬细胞的活化是肥胖儿童哮喘的重要发病机制之一。在肥胖个体中,脂肪组织中聚集了大量 M1 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞是具有高度炎症活性的细胞,能分泌多种促炎脂肪因子和趋化因子,其中趋化因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)^[15]存在于肝脏、骨骼肌、肺组织等。肺部 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平升高,促使气道慢性炎症水平升高;同时 TNF- α 可与气道平滑肌上的受体结合,气道平滑肌收缩,导致哮喘发生。其中 MCP-1 可增加单核细胞活化和聚集,使非成熟单核细胞转化为成熟单核细胞,进一步分化成为脂肪组织巨噬细胞,从而促进 Th1 型 CD4⁺细胞的增殖与活化,进一步增加促炎因子,增强免疫应答^[16-19]。

Rastogi D 等^[6,8]发现,青春前期和青春期肥胖儿童与正常体质量儿童相比,Th1/Th2 和 Th1 活化水平更高。一项关于肥胖青少年哮喘的单核细胞活化的研究发现,与单纯哮喘儿童相比,肥胖哮喘儿童外周血 CD4⁺Th1 细胞较 Th2 细胞有增加的趋势,支持肥胖哮喘 Th1 型炎症反应增强,同时肥胖哮喘儿童中外周血未成熟单核细胞较少,成熟单核细胞较多,单核细胞活化增加,进一步验证了肥胖介导的单核细胞活化在哮喘发病机制中的作用;肥胖哮喘儿童中,Th1/Th2 与非成熟单核细胞呈负相关,与成熟单核细胞呈正相关,而在肥胖非哮喘儿童中没有这种表现,表明肥胖介导的单核细胞相关 Th1 型炎症反应在肥胖哮喘儿童中比肥胖非哮喘儿童更严重^[6]。此外,中性粒细胞可能与肥胖哮喘的发病机制有关。有研究发现,与非肥胖哮喘患者相比,肥胖哮喘患者血液和痰液中中性粒细胞的数量增加;减肥后,女性肥胖哮喘患者痰液中中性粒细胞明显减少^[20-21]。

2 肥胖代谢异常与哮喘

肥胖和代谢异常受遗传和环境因素双重影响^[22]。儿童和青少年肥胖呈逐年迅速增长的趋势,脂肪组织不仅是能量储备,也是内分泌器官,可通过分泌多种脂肪

因子参与代谢、免疫等生理功能的调节^[23],其中比较重要的有瘦素、脂联素、抵抗素、成纤维细胞因子 21、视黄醇结合蛋白 4、脂蛋白酯酶抑制因子等,它们通过中枢神经系统调节体质量,在代谢中也起重要作用。代谢综合征也称代谢紊乱和代谢异常,表现为高血压、高血糖、血脂异常、高胰岛素或胰岛素抵抗等。代谢异常是肥胖发生的主要机制,而肥胖易导致胰岛素抵抗与血脂异常^[24]。在肥胖哮喘儿童中,代谢失调的患病率高于正常体质量的哮喘患儿。肥胖根据代谢相关标准分为代谢正常型肥胖 (MHO) 和代谢异常型肥胖 (MUO),其中 MHO 仅约占肥胖人群的 1/5,是肥胖的一个亚群,这类肥胖人群的代谢指标相对更好,更不易罹患代谢性疾病^[25]。而上述脂肪因子被认为与 MHO 相关,有研究显示,MUO 较 MHO 儿童具有更高水平的瘦素和更低水平的脂联素^[26],说明脂肪因子可能是决定肥胖向代谢正常还是代谢异常方向发展的重要因素。脂肪组织的代谢异常会导致胰岛素抵抗、系统性炎症及心血管疾病^[27-28],也可能是肥胖相关哮喘的重要机制。

Rastogi D 等^[6]发现,在肥胖哮喘儿童中,胰岛素抵抗与 Th1/Th2 比值呈正相关,血清高密度脂蛋白 (HDL) 水平与非成熟单核细胞呈负相关,而 Th1/Th2 与成熟单核细胞呈正相关,提示胰岛素抵抗及 HDL 与单核巨噬细胞活化和 Th1 型炎症相关。单核细胞作为肥胖相关炎症中的重要角色,在肥胖患者中明显升高,通过单核巨噬细胞活化介导 Th1 型炎症,参与肥胖相关哮喘的发病机制。有动物实验研究发现,胆固醇转运因子 apoE、ABCG1 和 LXR 参与了呼吸道免疫反应,引起 Th1/Th2 失调,而气道 IL-17 及中性粒细胞水平增加,进而导致呼吸道感染易感性增加,提示胆固醇转运对中性粒细胞的趋化及呼吸道炎症因子的上调作用可能参与了哮喘的发生机制^[24]。另一研究显示,胆固醇水平升高诱导 Th2 免疫反应,进而增强肺部炎症反应,提示血脂异常可能参与了哮喘相关炎症机制^[29]。此外,HDL 具有抗炎作用,且较低 HDL 和较高低密度脂蛋白 (LDL) 有更大致敏风险,提示 HDL 具有抗过敏作用^[30-32]。有一个可能的解释是,HDL 和过敏性之间有共同的表现遗传影响^[31]。

3 系统炎症反应与肺功能

已有大量研究发现,肥胖哮喘儿童与单纯哮喘儿童相比,肺功能受损更明显,表现为下气道阻塞更明显,气道阻力更高^[33],肺容量、FEV1/FVC 值、功能残气量 (FRC)、呼气储备量 (ERV) 和残气量 (RV) 更低^[6,8]。有成人减肥手术实验发现,减肥手术后,气道反应性、肺容积以及全身炎症反应较前改善^[34-35]。虽然关于儿童减肥的研究很少,但也有相关研究发现饮食减肥可改善肺功能,提示儿童体质量减轻对肺功能的有利影响与成人类似^[36]。Watson R A 等^[37]提出,气道内径的改变而非气道高反应性可能是肥胖哮喘表型的基础。Rastogi D 等^[8]研究显示,肥胖哮喘儿童 FEV1/FVC 与 Th1 型炎症标志物 (γ -干扰素和 γ -干扰素诱导蛋白 10) 呈负相关。

Th1 极化与 RV、残气量/肺总量 (RV/TLC) 和 FRC 呈负相关,提示 Th1 型炎症反应可对肺容积产生损害。在肥胖哮喘儿童中,非成熟单核细胞越高,哮喘控制越理想,较高的成熟单核细胞与重症哮喘相关,单核细胞趋化因子受体 2 (CCR2) 的表达越多,肺功能损坏越严重,提示单核细胞活化与肺功能损害有关^[6,38]。这些关系在正常体质量的哮喘儿童中没有观察到,表明肥胖介导的非特异性系统炎症与哮喘疾病负担和肺功能损害有关,而这种改变可因减肥而发生可逆改变。

4 代谢异常与肺功能

胰岛素抵抗和血脂异常与肺功能呈负相关^[39-40]。血脂异常尤其是低水平的 HDL,与下呼吸道阻塞和低呼气储备量有关^[6]。类似的是,Rastogi D 等^[39]发现,较高的胰岛素抵抗水平、较低的 HDL 水平和 FEV1/FVC 下降相关,校正肥胖因素后胰岛素抵抗是 ERV 下降的独立危险因素,提示代谢异常对肺功能的影响与肥胖有关,可能独立于肥胖,与肺功能之间存在直接关系。反之, HDL 可减轻过敏反应,提高肺功能^[31]。虽然他汀类药物不常用于儿童,但在成人使用中可减少哮喘发作,改善肺功能^[41-42],进一步支持脂代谢紊乱在肺功能损害中的作用。虽然有关脂质代谢对肺生理学的影响机制尚不完全明确^[43],但有证据表明,气道平滑肌细胞有胰岛素受体,当暴露于胰岛素时会发展成促收缩表型,显示脂代谢异常可能与气道平滑肌收缩有一定关联^[44-45]。一项病例对照研究从基因的层面解释其相关性发现,喘息组与非喘息组有 2 个不同位点的多态性基因 TNFα rs3093664 和 PRKCA rs9892651 存在显著差异,其中对哮喘有保护作用的 TNFα rs3093664 位点上的 GG 基因型相较于其他基因型具有较高水平的 HDL,提示哮喘和代谢标志物 HDL 之间有遗传连锁可能^[46],提示低 HDL 水平可能独立于肥胖,与哮喘相关。

5 他汀类药物在肥胖型哮喘中的应用

基于肥胖与哮喘相关的病理生理机制,调控脂肪代谢可能成为肥胖哮喘治疗的新靶点。近年来,他汀类药物在哮喘中的作用成为了临床研究的焦点。其中有研究指出,他汀类药物在哮喘中的应用与减少哮喘相关急诊科就诊、减少口服皮质类固醇应用、降低住院风险有关^[41]。且随着使用他汀类药物的剂量和持续时间增加,与哮喘相关的急诊科访问和住院次数减少^[47]。

大量动物试验研究表明,他汀类药物能减少气道嗜酸细胞的聚集和炎症介质释放,抑制上皮细胞趋化因子释放和黏液产生,同时也能降低气道平滑肌细胞增殖和上皮纤维化。他汀类药物是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-A) 还原酶的竞争性抑制剂,可使 IL-4 和 IL-17 水平下降,γ-干扰素水平升高,抑制哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞和炎症细胞总数的增加,增加 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞的表达。普伐他汀可减少过敏原引起的气道阻力增加,减轻支气管厚度和肺组织杯状

细胞增生,此研究表明他汀类药物具有抗炎和免疫调节作用,通过增加 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞的表达,减少气道炎症反应^[48]。一项哮喘小鼠模型研究提示,辛伐他汀治疗肥胖哮喘的疗效可能与改善血脂异常、降低瘦素水平有关^[49]。也有研究认为,辛伐他汀的抗炎作用是通过增强重要的 T 细胞免疫调节剂吲哚胺 2,3-二氧基因而发生^[50]。Xu L 等^[51]发现,与气管内给药、灌胃、腹腔内注射辛伐他汀相比,吸入辛伐他汀时肺组织局部药物浓度更高,血药浓度更低。因此,吸入他汀类药物可能在哮喘治疗中有重要作用。在哮喘动物模型中,他汀类药物降低气道高反应性、炎症和重塑。然而,他汀类药物在治疗肥胖哮喘中的临床疗效尚存在争议,因此,尚需更多的临床试验来进一步评估它们在哮喘患者中的作用。

6 展望

过去大量成人肥胖哮喘及近年的儿童肥胖哮喘研究均显示,肥胖型哮喘具有疾病负担重、药物治疗反应欠佳、非过敏性鼻炎和肺功能下降等临床特征。有关儿童肥胖哮喘的病因及治疗方面的研究取得了许多进展,有关肥胖哮喘的病理生理机制从基因、细胞因子、激素等方面都证实了肥胖导致哮喘的具体依据。近期的机制研究已开始强调儿童肥胖系统性炎症和代谢异常与哮喘之间的关系密切,影响肺部疾病的发生,可以更好地从代谢和免疫炎症反应机制上理解肥胖对哮喘的影响。此外,减肥后儿童哮喘疾病负担有所改善,饮食减肥干预通过对代谢和免疫模式的影响,对针对性干预治疗哮喘及有效减轻肥胖哮喘负担具有重要意义。随着他汀类药物在哮喘治疗作用中的不断深入研究,他汀类药物有望成为一种哮喘治疗新选择。代谢失调、系统性炎症反应及与肺功能之间存在复杂关系,未来尚需进一步研究证实代谢异常与哮喘之间的独立相关性以及代谢异常、炎症反应对肺功能的影响机制。

参考文献:

- [1] AKINBAMI L J, SIMON A E, ROSSEN L M. Changing trends in asthma prevalence among children [J]. *Pediatrics*, 2015, 137 (1): 1-7.
- [2] NAHHAS M, BHOPAL R, ANANDAN C, et al. Investigating the association between obesity and asthma in 6- to 8-year-old Saudi children: A matched case-control study [J]. *Npj primary care respiratory medicine*, 2014, 24(12): 14004.
- [3] BLACK M H, ZHOU H, TAKAYANAGI M, et al. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity [J]. *American journal of epidemiology*, 2013, 178(7): 1120-1128.
- [4] CHEN Y C, DONG G H, LIN K C, et al. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Obesity Reviews*, 2013, 14(3): 222-231.
- [5] BELAMARICH P F, LUDER E, KATTAN M, et al. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? [J]. *Pediatrics*, 2000, 106(6):

- 1436-1441.
- [6] RASTOGI D, FRASER S, OH J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma [J]. *American journal of respiratory & critical care medicine*, 2015, 191(2): 149-160.
 - [7] COTTRELL L, NEAL W A, ICE C, et al. Metabolic abnormalities in children with asthma [J]. *American journal of respiratory & critical care medicine*, 2011, 183(4): 441-448.
 - [8] RASTOGI D, CANFIELD S M, ANDRADE A, et al. Obesity-associated asthma in children: A distinct entity [J]. *Chest*, 2012, 141(4): 895-905.
 - [9] VO P, MAKKER K, MATTA-ARROYO E, et al. The association of overweight and obesity with spirometric values in minority children referred for asthma evaluation [J]. *Journal of asthma research*, 2013, 50(1): 56-63.
 - [10] PENG J, YING H. Meta-analysis of the association between asthma and serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol [J]. *Annals of allergy asthma & immunology*, 2016, 118(1): 61-65.
 - [11] SU X, REN Y, LI M, et al. Association between lipid profile and the prevalence of asthma: A meta-analysis and systemic review [J]. *Current medical research & opinion*, 2018, 34(3): 423-433.
 - [12] JOHNSON J, SUMMER W R, MARTIN B, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma [J]. *Free radical biology & medicine*, 2007, 42(5): 665-674.
 - [13] MCLAUGHLIN T, LIU L F, LAMENDOLA C, et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2637-2643.
 - [14] HAN Y Y, FORNO E, CELEDÓN J C. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U. S. children [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(1): 32-39.
 - [15] OLIVEIRA A G, ARAUJO T G, CARVALHO B M, et al. Acute exercise induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization in diet-induced obese rats [J]. *Obesity*, 2013, 21(12): 2545-2556.
 - [16] ZEYDA M, FARMER D, TODORIC J, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production [J]. *Int J Obes*, 2007, 31(9): 1420-1428.
 - [17] FANTUZZI G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(5): 911-919.
 - [18] FERRANTE A W. Obesity-induced inflammation: A metabolic dialogue in the language of inflammation [J]. *Journal of internal medicine*, 2007, 262(4): 408-414.
 - [19] FERRANTE A W. The immune cells in adipose tissue [J]. *Diabetes obesity & metabolism*, 2013, 15(s3): 34-38.
 - [20] TELENKA E D, TIDEMAN S W, KERSTJENS H A, et al. Obesity in asthma: More neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response [J]. *Allergy*, 2012, 67(8): 1060-1068.
 - [21] SCOTT H A, GIBSON P G, GARG M L, 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.
 - [22] SPELIOTES E K, WILLER C J, BERNDT S I, et al. Association analyses of 249796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index [J]. *Nature genetics*, 2013, 42(11): 937-948.
 - [23] WARRINGTON N M, HOWE L D, PATERNOSTER L, et al. A genome-wide association study of body mass index across early life and childhood [J]. *Int Epidemiol*, 2015, 44(2): 700-712.
 - [24] DEMMERS T A, JONES P J, WANG Y, et al. Effects of early cholesterol intake on cholesterol biosynthesis and plasma lipids among infants until 18 months of age [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(6): 1594-1601.
 - [25] HINNOUHO G M, CZERNICHOW S, DUGRAVOT A, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: The Whitehall II cohort study [J]. *European heart journal*, 2015, 36(9): 551-559.
 - [26] 付俊玲. 儿童肥胖相关基因、脂肪因子谱和代谢表型关系的探索[D]. 北京: 北京协和医院, 2017.
 - [27] ROSEN E D, SPIEGELMAN B M. What we talk about when we talk about fat [J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 20-44.
 - [28] BLÜHER M, MANTZOROS C S. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century [J]. *Metabolism-clinical & experimental*, 2015, 64(1): 131-145.
 - [29] ROBERTSON A K, ZHOU X, STRANDVIK B, et al. Severe hypercholesterolaemia leads to strong Th2 responses to an exogenous antigen [J]. *Scandinavian journal of immunology*, 2004, 59(3): 285-293.
 - [30] KOLOKOTRONI O, YIALLOUROS P K, SAVVA S C, et al. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma [J]. *Paediatric respiratory reviews*, 2012, 12(3): 423-432.
 - [31] OUYANG F, KUMAR R, PONGRACIC J, et al. Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women [J]. *Journal of allergy & clinical immunology*, 2009, 123(4): 940-948.
 - [32] YIALLOUROS P K, SAVVA S C, KOLOKOTRONI O, et al. Asthma: The role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence [J]. *International archives of allergy & immunology*, 2014, 165(2): 91-99.
 - [33] JAIN N, COVAR R A, GLEASON M C, et al. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children [J]. *Pediatr pulmonol*, 2005, 40(3): 211-218.
 - [34] DIXON A E, PRATLEY R E, FORCIONE P M, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation [J]. *Journal of allergy & clinical immunology*, 2011, 128(3): 1-2.
 - [35] BOULET L P, TURCOTTE H, MARTIN J, et al. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma [J]. *Respiratory medicine*, 2012, 106(5): 651-660.
 - [36] SPRIET S W, DAVIS K L. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: A randomized controlled trial [J]. *Pediatrics*, 134(suppl 3): S170.
 - [37] WATSON R A, PRIDE N B. Postural changes in lung volumes and respiratory resistance in subjects with obesity [J]. *Journal of applied physiology*, 2005, 98(2): 512-517.
 - [38] FANTUZZI L, BORGHI P, CIOLLI V, et al. Loss of CCR2 expression and functional response to monocyte chemotactic protein (MCP-1) during the differentiation of human monocytes:

- Role of secreted MCP-1 in the regulation of the chemotactic response [J]. Blood, 1999, 94(3): 875-883.
- [39] RASTOGI D, BHALLANI K, HALL C B, et al. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents [J]. Annals of the American thoracic society, 2014, 11(5): 744-752.
- [40] FORNO E, HAN Y Y, MUZUMDAR R H, et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in U. S. adolescents with and without asthma [J]. Journal of allergy & clinical immunology, 2015, 136(2): 304-311.
- [41] TSE S M, LI L, BUTLER M G, et al. Statin exposure is associated with decreased asthma-related emergency department visits and oral corticosteroid use [J]. American journal of respiratory & critical care medicine, 2013, 188(9): 1076-1082.
- [42] ALEXEEFF S E, LITONJUA A A, SPARROW D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA normative aging study [J]. American journal of respiratory & critical care medicine, 2007, 176(8): 742-747.
- [43] WENDELL S G, BAFI C, HOLGUIN F. Fatty acids, inflammation, and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(5): 1255-1264.
- [44] SCHAAFSMA D, GOSENS R, RIS J M, et al. Insulin induces airway smooth muscle contraction [J]. British journal of pharmacology, 2007, 150(2): 136-142.
- [45] SCHAAFSMA D, MCNEILL K D, STELMACK G L, et al. Insulin increases the expression of contractile phenotypic markers in airway smooth muscle [J]. American journal of physiology cell physiology, 2007, 293(1): 429-439.
- [46] YIALLOUROS P K, KOUIS P, KOLOKOTRONI O, et al. Shared genetic variants between serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and wheezing in a cohort of children from Cyprus [J]. Italian journal of pediatrics, 2016, 42(1): 1-9.
- [47] WANG J Y, YAO T C, TSAI Y T, et al. Increased dose and duration of statin use is associated with decreased asthma-related emergency department visits and hospitalizations [J]. The journal of allergy and clinical immunology, 2018(2): S2198-S2213. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.017.
- [48] WU S, YANG R, WANG G. Anti-asthmatic effect of pitavastatin through aerosol inhalation is associated with CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in an asthma mouse model [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6084.
- [49] HAN W, LI J, TANG H, et al. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level [J]. Biochemical & biophysical research communications, 2017, 484(2): 396-402.
- [50] MOINI A, AZIMI G, FARIVAR A. Evaluation of atorvastatin for the treatment of patients with asthma: A double-blind randomized clinical trial [J]. Allergy asthma & immunology research, 2012, 4(5): 290-294.
- [51] XU L, DONG X W, SHEN L L, et al. Simvastatin delivery via inhalation attenuates airway inflammation in a murine model of asthma [J]. International immunopharmacology, 2012, 12(4): 556-564.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-02-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.05.018

• 综述 •

下丘脑-垂体-生长轴基因缺陷致儿童矮小症研究进展

金柯馨 综述,熊丰 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)05-0055-04

Process in Children with the Short Stature Induced by Hypothalamic-Pituitary-Growth Axis Gene Defect

Jin Kexin, Xiong Feng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

儿童的生长发育受多种因素的作用,其中下丘脑-垂体-生长轴的调节是最重要的,该轴分泌调节的主要成分包括生长激素(GH)和类胰岛素生长因子系统(IGFs)。该轴上生长激素、生长激素受体、类胰岛素生长因子、类胰岛素生长因子受体等各种因子缺陷均会导致儿童矮小症,如今各因子缺陷的原因已追溯至基因水平,对相关基因的研究有助于探索矮小症病因。下丘脑-垂体-生长轴中各因子之间相互作用,共同完成对生长的调控,

各因子作用的正常发挥依赖于正常的基因编码,有关下丘脑-垂体-生长轴的基因缺陷引起儿童矮小症的研究为近年来的研究热点,并取得了重要进展,下面就这一研究进展作一综述。

1 下丘脑-垂体-生长轴的调节

下丘脑是下丘脑-垂体-生长轴的最高调节中枢,来源于体内外环境的各种刺激通过神经递质网络通路,作