

TGF- β 1、Smad3 在哮喘患儿中的表达及 维生素 D 辅助治疗儿童哮喘的研究

李凡, 孟令建*, 刘琳, 徐艳, 武怡

(徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221002)

摘要: **目的** 探讨转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、Smad3 在哮喘患儿中的表达及维生素 D 辅助治疗儿童哮喘的疗效。 **方法** 选取 2022 年 4 月—2023 年 6 月于徐州医科大学附属医院就诊的 120 例轻度持续期哮喘患儿作为哮喘组, 另取同期该院体检的 80 例健康儿童作为对照组。比较 2 组儿童血清 TGF- β 1、Smad3 的表达水平。按照随机数字表法将哮喘组分为 A 组和 B 组, 每组 60 例。比较 A、B 组患儿在治疗前、治疗 1 个月及 3 个月血清 25(OH)D、TGF- β 1、Smad3、呼出气一氧化氮 (FeNO)、肺功能、呼吸道感染次数、哮喘急性发作次数及儿童哮喘控制测试 (C-ACT) 评分。 **结果** 哮喘组 TGF- β 1、Smad3 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。B 组治疗 3 个月呼吸道感染次数、哮喘急性发作次数较 A 组明显减少, C-ACT 评分较 A 组升高 ($P < 0.05$)。治疗 1 个月、3 个月, A、B 两组患儿血清 TGF- β 1、Smad3 及 FeNO 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 第 1 秒用力呼气量占预计值百分比 (FEV1%)、呼气流速峰值占预计值百分比 (PEF%)、用力呼 50% 肺活量的瞬间流量占预计值百分比 (FEF50%)、用力呼 75% 肺活量的瞬间流量占预计值百分比 (FEF75%)、最大呼气中期流量占预计值百分比 (MMEF75/25%) 较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且同时时间点 A、B 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 轻度持续期哮喘患儿血清 TGF- β 1、Smad3 水平明显增高。在单纯吸入性糖皮质激素治疗下加用维生素 D 可降低 TGF- β 1、Smad3 的表达水平, 同时减少哮喘急性发作次数, 减轻气道炎症, 改善肺功能, 进一步提高临床治疗效果。

关键词: 支气管哮喘; 维生素 D; 肺功能; 气道重塑; TGF- β 1; Smad3

中图分类号: R72 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2024)08-0593-06

DOI: 10.12467/j.issn.2096-3882.20240197

Expression of TGF- β 1 and Smad3 in children with asthma and vitamin D adjuvant treatment of children with asthma

LI Fan, MENG Lingjian*, LIU Lin, XU Yan, WU Yi

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To explore the expression of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) and Smad3 in children with asthma and the efficacy of vitamin D as an adjunct therapy in the treatment of pediatric asthma. **Methods** A total of 120 children with mild persistent asthma, who were treated at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from April 2022 to June 2023, were selected as an asthma group. Additionally, 80 healthy children undergoing physical examinations during the same period at the hospital were selected as a control group. The serum levels of TGF- β 1 and Smad3 were compared between the two groups. According to the random number table method, the asthma group was divided into group A and group B ($n = 60$). The serum levels of 25(OH)D, TGF- β 1, Smad3, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), lung function, frequency of respiratory infections, frequency of acute asthma exacerbations, and Childhood Asthma Control Test (C-ACT) scores were compared between groups A and B before treatment, and at 1 month and 3 months after treatment. **Results** The levels of TGF- β 1 and Smad3 in the asthma group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, group B showed a significant reduction in the frequency of respiratory infections and acute asthma exacerbations, and increased C-ACT scores compared with group A ($P < 0.05$). At 1 month and 3 months after treatment, the levels of serum TGF- β 1, Smad3, and FeNO in both groups de-

基金项目: 江苏省妇幼健康项目 (F201743)

* 通信作者, E-mail: 187363307@qq.com

creased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The percentage of predicted forced expiratory volume in the first second (FEV1%), peak expiratory flow (PEF%), forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity (FEF50%), forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity (FEF75%), and maximum mid-expiratory flow (MMEF75/25%) increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), with greater improvements observed in group B than in group A ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of serum TGF- β 1 and Smad3 are significantly elevated in children with mild persistent asthma. The addition of vitamin D to standard inhaled corticosteroid treatment can reduce the expression of TGF- β 1 and Smad3, decrease the frequency of acute asthma exacerbations, alleviate airway inflammation, and improve lung function, thereby enhancing clinical therapeutic efficacy.

Key words: bronchial asthma; vitamin D; pulmonary function; airway remodeling; TGF- β 1; Smad3

哮喘是一种儿童时期常见的呼吸系统慢性疾病,以反复发作的咳嗽、胸闷、喘息、气促为主要表现,主要病理特征是气道炎症及气道重塑^[1]。既往研究认为气道慢性炎症导致气道重塑。现有研究表明,气道重塑与气道炎症同步发生^[2]。因此,早期控制气道重塑至关重要。转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)是由 Th2 型细胞分泌的细胞炎症因子,具有强烈的致纤维化、对抗炎症和促进炎症发展作用,能够诱导中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞趋化,并促进肌成纤维细胞增殖及细胞外基质沉积,在气道炎症及气道重塑过程中发挥重要作用^[3]。Smad3 是位于 TGF- β 1 下游的信号蛋白,介导细胞内的信号转导,发挥正向调节作用,参与组织修复和上调炎症因子过程,可协同 TGF- β 1 促进气道炎症和气道重塑^[4]。研究显示,维生素 D 对哮喘所致的气道炎症及气道重塑有抑制作用,但目前临床上对于维生素 D 辅助治疗儿童哮喘的研究报道多侧重于维生素 D 调控免疫应答及减轻气道慢性炎症^[5-6],对维生素 D 抑制气道重塑的作用研究较少。本研究拟评估 TGF- β 1、Smad3 在哮喘患儿中的表达及维生素 D 辅助治疗对儿童哮喘呼出气一氧化氮 (FeNO)、肺功能和气道重塑相关炎症指标的影响,以期儿童哮喘的临床治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4 月—2023 年 6 月于徐州医科大学附属医院就诊的轻度持续期哮喘患儿 120 例,作为哮喘组。另选同期体检的健康儿童 80 例,作为对照组。根据随机数字表法将哮喘组患儿分为 A 组和 B 组,每组 60 例。120 例患儿中失访 15 例,实际收集有效病例 105 例, A 组 54 例, B 组 51 例。A 组男 24 例,女 30 例,平均年龄 (9.31 ± 2.42) 岁,平均病程 (9.43 ± 2.56) 个月,有哮喘家族史者 14 例; B 组男 29 例,女 22 例,平均年龄 (8.37 ± 2.61) 岁,平均病程 (8.63 ± 2.67) 个月,有哮喘家族

史者 13 例。2 组患儿一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经患儿家属同意,获得徐州医科大学附属医院伦理委员会批准 (XYFY2023-KL290-02)。

纳入标准:①经呼吸专科医生确诊为哮喘且处于轻度持续期,符合《支气管哮喘防治指南(2020 年版)》诊断标准^[7];②年龄 5~12 岁;③停止规范治疗超过 3 个月;④可配合进行肺通气功能及 FeNO 检查。排除标准:①合并心、肝、肾脏或其他器官、系统疾病者;②合并癫痫或其他中枢神经系统疾病者;③合并自身免疫系统疾病者;④近 1 个月使用过免疫调节剂,近 3 个月使用过维生素 D 者;⑤患维生素 D 过多症、高血钙、高血磷者。

1.2 治疗方法 A 组:予以丙酸氟替卡松吸入气雾剂 ($125 \mu\text{g} \times 60$ 揿,葛兰素史克,国药准字:H20130189) 治疗, $125 \mu\text{g}/\text{次}$, $2 \text{次}/\text{d}$; B 组:在 A 组治疗的基础上,加用维生素 D 滴剂 (星鲨制药厦门有限公司,每粒含维生素 D₃ 400 U) 口服, $1 \text{粒}/\text{次}$, $1 \text{次}/\text{d}$ 。2 组患儿均连续治疗 3 个月。对照组不做任何干预。

1.3 观察指标 入组 24 h 内采集空腹静脉血 2 mL,离心后留取上层血清,采用 ELISA 法检测哮喘组和对照组儿童血清 TGF- β 1 和 Smad3 水平。

治疗前及治疗 1 个月、3 个月,检测 A、B 组以下指标:①肺功能,采用德国 YAEGER MasterScreen 组合式肺功能仪检测第 1 秒用力呼气量占预计值百分比 (FEV1%)、呼气流速峰值占预计值百分比 (PEF%)、用力呼 50% 肺活量的瞬间流量占预计值百分比 (FEF50%)、用力呼 75% 肺活量的瞬间流量占预计值百分比 (FEF75%)、最大呼气中期流量占预计值百分比 (MMEF75/25%);②FeNO 检测;③临床评价指标,包括随访呼吸道感染次数、哮喘急性发作次数、儿童哮喘控制测试 (C-ACT) 评分。C-ACT 评分满分 27 分,总分 ≤ 19 分为哮喘未控制, $20 \sim 23$ 分为哮喘部分控制, $24 \sim 27$ 分为哮喘完全控制;④

血液学指标,采集空腹静脉血 2 mL,离心后留取上层血清,采用 ELISA 法检测血清 25(OH)D、TGF-β1、Smad3 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差或中位数(四分位间距)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验,2 组内比较采用重复测量方差分析或 Friedman 非参数检验。计数资料采用例

(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘组与对照组血清 TGF-β1 和 Smad3 水平比较 哮喘组血清 TGF-β1、Smad3 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 哮喘组与对照组血清 TGF-β1 和 Smad3 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	TGF-β1	Smad3
哮喘组	120	46.05±7.08	338.45±40.36
对照组	80	20.46±2.45	173.46±17.69
<i>t</i>		36.154	39.459
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 A 组与 B 组不同治疗阶段肺功能比较 治疗前,2 组患儿 FEV1%、PEF%、FEF50%、FEF75%、MMEF75/25%比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1 个月、3 个月,2 组 FEV1%、PEF%、FEF50%、

FEF75%、MMEF75/25%水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),且同时间点 A、B 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 A 组与 B 组不同治疗阶段肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	<i>n</i>	FEV1%	PEF%	FEF50%	FEF75%	MMEF75/25%
治疗前	A 组	54	80.97±6.42	71.09±6.54	66.89±8.90	60.41±10.34	60.93±9.30
	B 组	51	81.32±7.56	71.73±7.07	68.00±10.31	58.81±9.84	62.22±8.45
	<i>t</i>		-0.251	-0.482	-0.593	0.813	-0.743
	<i>P</i>		0.802	0.631	0.554	0.418	0.459
治疗 1 个月	A 组	54	84.48±7.04 ^a	76.26±5.88 ^a	73.50±10.28 ^a	64.75±7.75 ^a	68.48±10.44 ^a
	B 组	51	87.77±6.90 ^a	78.98±6.40 ^a	77.60±8.58 ^a	68.33±10.10 ^a	72.60±9.42 ^a
	<i>t</i>		-2.417	-2.272	-2.214	-2.045	-2.114
	<i>P</i>		0.017	0.025	0.029	0.043	0.037
治疗 3 个月	A 组	54	89.23±6.83 ^{ab}	83.49±6.08 ^{ab}	82.30±8.10 ^{ab}	72.86±7.54 ^{ab}	74.72±11.25 ^{ab}
	B 组	51	93.04±5.68 ^{ab}	87.56±5.28 ^{ab}	87.48±5.11 ^{ab}	79.23±8.25 ^{ab}	80.96±8.44 ^{ab}
	<i>t</i>		-3.100	-3.649	-3.898	-4.128	-3.200
	<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与同组治疗前比较:^a $P < 0.05$;与同组治疗 1 个月比较:^b $P < 0.05$

2.3 A 组与 B 组不同治疗阶段临床评价指标及 C-ACT 评分比较 治疗前及治疗 1 个月,2 组患儿呼吸道感染次数、哮喘急性发作次数及 C-ACT 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 个月,2 组

临床评价指标较治疗前和治疗 1 个月明显下降,C-ACT 评分显著升高,且同时间点 A、B 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表3 A组与B组不同治疗阶段临床评价指标及C-ACT评分比较

时间	组别	n	呼吸道感染次数	哮喘急性发作次数	C-ACT评分
治疗前	A组	54	2(2,3)	3(2,3)	19.50±1.62
	B组	51	2(2,3)	3(2,3)	19.41±2.41
	<i>z/t</i>		-0.812	-0.543	0.221
	<i>P</i>		0.417	0.587	0.825
治疗1个月	A组	54	2(2,3)	3(1,3)	20.13±1.75
	B组	51	2(2,2)	2(1,3)	20.10±1.91
	<i>z/t</i>		-0.994	-1.067	0.088
	<i>P</i>		0.320	0.286	0.930
治疗3个月	A组	54	1(1,2) ^{ab}	2(1,2) ^{ab}	21.28±2.20 ^{ab}
	B组	51	1(0,1) ^{ab}	1(1,2) ^{ab}	22.88±2.37 ^{ab}
	<i>z/t</i>		-3.132	-3.770	-3.595
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

与同组治疗前比较:^a*P*<0.05;与同组治疗1个月比较:^b*P*<0.05

2.4 A组与B组不同治疗阶段FeNO和血液学指标比较 治疗前,2组患儿FeNO、25(OH)D、TGF-β1、Smad3水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗1个月、3个月,2组FeNO、TGF-β1、Smad3水

平较治疗前显著下降,25(OH)D水平显著上升,且同时间点A、B组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05,表4)。

表4 A组与B组不同治疗阶段FeNO和血液学指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	FeNO(ppb)	25(OH)D(μg/L)	TGF-β1(μg/L)	Smad3(μg/L)
治疗前	A组	54	23.69±7.90	24.95±3.85	46.19±7.15	340.19±45.86
	B组	51	21.71±8.43	24.94±4.16	45.69±7.22	329.83±57.43
	<i>t</i>		1.242	0.017	0.360	1.024
	<i>P</i>		0.217	0.987	0.720	0.308
治疗1个月	A组	54	21.11±6.94 ^a	25.50±4.23	42.01±5.63 ^a	316.75±32.13 ^a
	B组	51	16.76±6.49 ^a	29.55±5.09 ^a	38.80±4.74 ^a	298.11±44.46 ^a
	<i>t</i>		3.311	-4.447	3.154	2.472
	<i>P</i>		0.001	<0.05	0.002	0.015
治疗3个月	A组	54	16.33±6.53 ^{ab}	24.93±3.59 ^{ab}	36.79±4.95 ^{ab}	279.50±43.57 ^{ab}
	B组	51	11.63±4.84 ^{ab}	38.65±5.78 ^{ab}	30.30±4.49 ^{ab}	229.16±32.05 ^{ab}
	<i>t</i>		4.178	-14.694	7.023	6.711
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与同组治疗前比较:^a*P*<0.05;与同组治疗1个月比较:^b*P*<0.05

3 讨论

支气管哮喘是一种异质性气道疾病,以慢性气道炎症、气道重塑和气道高反应性为特征^[8]。气道

重塑是因气道炎症、组织损伤及随后的不正常修复导致的气道壁结构改变,其病理变化包括气道壁增厚、上皮细胞损伤、上皮网状基底膜纤维化、气道平滑肌增生肥厚、黏液腺肥大、血管组织重建再生

等^[9]。TGF- β 1 是一种多功能细胞因子,具有广泛的生物学效应。在哮喘等气道炎症性疾病中,TGF- β 1 可以在气道多种炎症细胞中高表达,这种高表达可能诱导上皮细胞损伤,促进气道炎症的进一步发展。此外,TGF- β 1 还能刺激 Th17 辅助细胞使炎症反应放大,并促使 Th2 型炎症细胞寿命增加,通过介导哮喘 Th1/Th2 失衡、Th17/Treg 失衡机制参与气道炎症。TGF- β 1 是参与哮喘气道重塑的重要调控中介,可促进气道平滑肌细胞和杯状细胞增生、肥大,导致支气管管腔狭窄,从而发生不可逆性肺功能改变^[4]。研究发现,哮喘患者的支气管及肺组织活检标本中 TGF- β 1 水平升高且与基底膜厚度有关^[10]。Brown 等^[11]通过比较哮喘患儿与健康人群肺泡灌洗液中 TGF- β 1 的浓度,发现哮喘患儿体内的 TGF- β 1 表达水平增高,且与疾病的严重程度呈正相关。

Smads 蛋白家族是迄今唯一被证实的 TGF- β 1 受体作用的底物,也是 TGF- β 1 信号转导通路中的一个重要基因家族^[12]。TGF- β 1 能通过激活下游介质 Smad2、Smad3、Smad4 等发挥多种生物学作用,其中 Smad3 是 TGF- β 调控系统重要的细胞内效应因子,与其他辅助蛋白共同结合到促纤维化基因启动子中的 Smad 结合元件,驱动肌成纤维细胞分化和胶原沉积等过程,促进气道重塑^[13]。次苗苗等^[14]通过对不同时期哮喘患儿血清 TGF- β 1、Smad3 表达及与气道重塑关系的研究发现,哮喘患儿 TGF- β 1、Smad3 水平升高,且与哮喘患儿气道胶原沉积指标密切相关,提示检测 TGF- β 1、Smad3 水平有助于明确气道重塑的进展。本研究发现哮喘患儿血清 TGF- β 1、Smad3 水平高于健康儿童,表明轻度哮喘患儿可能已经出现一定程度的气道重塑倾向,提示 TGF- β 1、Smad3 在哮喘气道重塑的发生发展中扮演着重要角色,可作为临床支气管哮喘病情评估的依据。

气道重塑是哮喘患者最终发展为不可逆性气流受限的病理基础,也是影响哮喘临床疗效的关键^[15]。维生素 D 作为一种免疫调节剂,能纠正 Th2 细胞的过度极化,恢复 Th1/Th2 的平衡,从而改善哮喘^[16],降低 Th17 水平,提高调节性 T 细胞的免疫抑制功能^[17],减轻气道炎症^[18]。此外,在某些动物研究中,骨化三醇也已被证明可以与糖皮质激素协同抑制气道重塑^[19],但临床对于维生素 D 抑制哮喘气道重塑的研究较少。本研究观察了维生素 D 辅助治疗儿童哮喘的临床疗效,以及对 FeNO、肺功能、

气道重塑相关炎症指标的影响,为儿童哮喘临床治疗提供新的依据。

哮喘是以嗜酸性粒细胞为基础的气道慢性炎症,一氧化氮(NO)是嗜酸性粒细胞代谢的重要产物,其含量升高与气道高反应性有关^[20],而 FeNO 可间接反映气道炎症状态^[21]。此外,研究发现 FeNO 与支气管树第 3 代至第 6 代的支气管壁增厚有关,提示 FeNO 可用于评估哮喘患者气道结构变化,特别是远端气道^[22]。肺功能检测能够反映哮喘患者的气道病变情况和病情的严重性,是衡量气流受限的重要指标。维生素 D 可通过抑制巨噬细胞中一氧化氮合酶的表达使 NO 产生减少,从而使其他炎症介质释放减少^[23],达到控制哮喘的目的。本研究结果显示,维生素 D 联合吸入性糖皮质激素能够提升哮喘患儿整体疗效。治疗 1、3 个月,A、B 组 FEV1%、PEF%、FEF50%、FEF75%、MMEF75/25% 较治疗前升高,FeNO 水平下降,且 B 组患儿较 A 组肺功能指标更高,FeNO 水平更低。治疗 3 个月 B 组患儿 C-ACT 评分高于 A 组($P < 0.05$)。这表明轻度哮喘患儿在补充维生素 D 的情况下,气道炎症和气流受限有所降低,肺功能得到进一步改善,从而有效缓解哮喘患儿的临床症状,提高治疗效果。

呼吸道感染是儿童哮喘的重要诱因,可诱发哮喘急性发作。维生素 D 的活性代谢物 1,25(OH)₂D₃ 在免疫系统中发挥重要作用。1,25(OH)₂D₃ 可以调控固有免疫系统和适应性免疫系统,激活有效的抗菌途径,对抗细菌、病毒和真菌等病原体^[24]。此外,还能诱导气道上皮中抗菌肽 LL-37、 β -防御素的释放,从而抵消干扰素驱动的抗病毒基因的减少,维持抗病毒状态,直接参与杀伤微生物效应,发挥抗病毒作用^[25]。本研究发现,治疗 3 个月 B 组呼吸道感染次数、哮喘急性发作次数较 A 组减少(P 均 < 0.05),提示哮喘患儿在补充维生素 D 后可通过其免疫调节作用预防细菌、病毒等病原体感染,从而减少呼吸道感染机会,降低哮喘急性发作次数,有助于哮喘症状的控制。

TGF- β 1 和 Smad3 是参与气道炎症的关键因子,也是评估哮喘气道重塑的重要指标,可直接影响气道壁胶原的沉积^[11]。研究发现,维生素 D 水平的降低与 TGF- β 1 水平的增高呈负相关,两者协同作用可促进哮喘气道重塑^[26]。本研究发现,A、B 组治疗 1 个月、3 个月血清 TGF- β 1、Smad3 表达水平较治疗前下降,且同时间点 A、B 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在吸入性糖皮质激素治疗的基

础上联合维生素 D 可进一步降低 TGF- β 1、Smad3 的表达水平,从而减轻气道炎症、抑制气道重塑、改善肺功能,提高治疗效果。

综上,轻度哮喘患儿血清 TGF- β 1、Smad3 表达水平增高。治疗时加用维生素 D,可以降低 TGF- β 1、Smad3 的表达水平,联合治疗减少哮喘急性发作次数,减轻气道炎症,肺功能得到进一步改善,提高临床治疗效果。但本研究样本数量较少,需要进一步的大样本多中心临床试验证实这一结论。

参考文献:

- [1] Britt RD Jr, Ruwanpathirana A, Ford ML, et al. Macrophages orchestrate airway inflammation, remodeling, and resolution in asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10451.
- [2] 刘健. 支气管哮喘气道重塑机制的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(12): 51-54.
- [3] 沈王丰, 肖磊, 梁小红, 等. “平喘汤”通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制哮喘大鼠气道重塑机制研究 [J]. *江苏中医药*, 2023, 55(1): 67-72.
- [4] 张倩, 乔赞, 时宜蓉, 等. 基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路探讨针刺抗哮喘气道重塑的作用机制 [J]. *中国针灸*, 2023, 43(6): 684-690.
- [5] 郑旭红, 方俊梅, 蒋向红. 维生素 D₃ 辅助治疗儿童重症哮喘的疗效及对血清炎症细胞因子水平影响 [J]. *全科医学临床与教育*, 2022, 20(1): 42-45.
- [6] 邓曼, 李蔚萌. 维生素 D₃ 应用于儿童支气管哮喘的效果及其对血清半乳糖凝集素-3、25 二羟维生素 D₃ 水平的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2022, 22(2): 177-180.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [8] Xiao YL, Zhu H, Lei JH, et al. MiR-182/Sestrin2 affects the function of asthmatic airway smooth muscle cells by the AMPK/mTOR pathway [J]. *J Transl Int Med*, 2021, 11(3): 282-293.
- [9] Hong J, Lee PH, Lee YG, et al. Augmented angiogenic transcription factor, SOX18, is associated with asthma exacerbation [J]. *J Asthma*, 2021, 58(9): 1143-1154.
- [10] Eap R, Jacques E, Semlali A, et al. Cysteinyl leukotrienes regulate TGF- β 1 and collagen production by bronchial fibroblasts obtained from asthmatic subjects [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2012, 86(3): 127-133.
- [11] Brown SD, Baxter KM, Stephenson ST, et al. Airway TGF- β 1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with air-flow limitation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 388-396.
- [12] Yao Z, Fu Y. Glycyrrhizic acid restrains airway inflammation and remodeling in asthma via the TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 461-461.
- [13] 顾静雯, 朴香, 傅伟, 等. 疏肝平喘方通过转化生长因子- β 1/Smad 信号通路对哮喘小鼠免疫平衡的影响 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(14): 1974-1978, 1985.
- [14] 次苗苗, 王文革. 哮喘患儿血清 TGF- β 1、Smad3 表达及与气道重塑的关系研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2015, (5): 612-614.
- [15] Huang YM, Qiu C. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 1023.
- [16] Feng LL, Meng TT, Qi YY, et al. Study effect of vitamin D on the immunopathology responses of the bronchi in murine model of asthma [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2021, 20(5): 509-519.
- [17] Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, et al. Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(12): 1113-1121.
- [18] 栾军. 维生素 D₃ 辅助治疗对儿童支气管哮喘的肺功能及气道炎症的改善作用研究 [J]. *中国基层医药*, 2021, 28(10): 1529-1533.
- [19] Sobczak M, Pawliczak R. Does vitamin D work synergistically with anti-asthmatic drugs in airway remodeling? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12798.
- [20] Provenzano BC, Bartholo TP, Kirk KM, et al. Use of fractional exhaled nitric oxide as a potential predictor of bronchodilator response [J]. *Medicine*, 2023, 102(28): e34073.
- [21] 韦紫倩, 依力木古丽·阿卜杜克热木, 吴葆菁. 一氧化氮参数在儿童支气管哮喘中的临床应用价值 [J]. *新医学*, 2023, 54(8): 549-553.
- [22] Gilda V, Sebastian F, Jack P, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma [J]. *Allergy*, 2022, 77(12): 3538-3552.
- [23] 王俊霞, 周耀铃, 李静, 等. 呼出气一氧化氮联合 25-羟维生素 D 检测在儿童支气管哮喘诊疗中的价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(11): 2524-2527.
- [24] 李巧瑜. 维生素 D 与儿童肺部疾病的关系 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(12): 145-148.
- [25] Nicolae M, Mihai CM, Chisnoiu T, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in respiratory tract infections and COVID-19 in children [J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3430.
- [26] 王润娟, 田新瑞, 常琴, 等. 血清维生素 D、TGF- β 1 水平与哮喘患者气道重塑的相关性 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(12): 1840-1842.

收稿日期: 2024-03-16 修回日期: 2024-07-06

本文编辑: 郭昊