

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.05.011

高密度脂蛋白与支气管哮喘关系研究进展

毛文杰, 黄志英✉

(南京医科大学附属常州第二人民医院儿科, 江苏 常州 213000)

【摘要】 支气管哮喘(哮喘)是一种常见的肺部慢性炎症性疾病,会造成较大的健康问题和社会经济负担。近几十年来,我国哮喘患病率日益增高,多个因素协同作用影响哮喘的病情进展。越来越多的研究表明脂质代谢紊乱在哮喘发展过程中具有重要地位。高密度脂蛋白(HDL)具有胆固醇反向运输(RCT)、调节炎症和抗氧化等作用,还参与免疫系统的调节和脂质代谢。既往研究结果显示,血清HDL与哮喘的发生相关,重度哮喘和哮喘急性发作期患者血中HDL水平较低。该文综述了近年HDL与哮喘相关研究的进展,认为HDL参与了哮喘的免疫炎症过程,影响哮喘患者的肺功能,为临床相关研究提供了新的思路。

【关键词】 支气管哮喘; 高密度脂蛋白(HDL); 载脂蛋白; 脂质代谢

Research progress on the relationship between high density lipoprotein and bronchial asthma

MAO Wenjie, HUANG Zhiying✉

(Department of Pediatrics, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China)

Corresponding author: HUANG Zhiying, E-mail: hzy982@126.com

【Abstract】 Bronchial asthma is a common chronic inflammatory disease of the lung, which can cause great health problems and socioeconomic burden. In recent decades, the prevalence of asthma in China has been increasing, and multiple factors have synergistically affected the progress of asthma. More and more studies have found that lipid metabolism disorders play an important role in the development of asthma. High density lipoprotein (HDL) has the functions of reverse cholesterol transport (RCT), regulation of inflammation and anti-oxidation, and is also involved in the regulation of the immune system and lipid metabolism. Previous studies have shown that serum HDL is associated with the occurrence of asthma. The level of HDL in patients with severe asthma and acute exacerbation of asthma is low.

【Key words】 Bronchial asthma; High density lipoprotein (HDL); Apolipoprotein; Lipid metabolism

支气管哮喘(哮喘)是一种常见的慢性气道疾病,与炎症、免疫、环境和基因等多种机制有关。近年来,哮喘患病率越来越高,影响全球大约3亿人,是一个严重的全球健康问题,为患者家庭和社会带来越来越重的负担^[1-2]。脂质参与许多重要的生物学功能,在维持人体内环境和稳态中具有十分重要地位,血中过高或过低的脂质含量都可能影响身体健康。同时,研究发现脂质代谢与哮喘气道免疫-炎症机制之间存在许多关联^[3]。现认为参与哮喘慢性气道炎症的细胞,包括T淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞和非免疫细胞等均受到脂质分子的调节。高密度脂蛋白(HDL)与脂质代谢密切相关^[4],在哮喘的发生和进展过程中发

挥着重要的调节作用。有研究发现哮喘组患者有着更低水平的血清HDL^[5],并且哮喘急性发作组和慢性持续组血清HDL水平低于健康对照组,其中哮喘急性发作组更低^[6]。这些研究表明,HDL与哮喘的发生以及严重程度密切相关。本综述就HDL与哮喘的相关性及其参与哮喘的免疫炎症过程、影响哮喘患者肺功能方面进行综述,并探讨基于HDL的哮喘治疗。

1 HDL

HDL是迄今为止最复杂的脂蛋白颗粒,由许多脂质和蛋白质组成,后者通常被认为是HDL的

收稿日期: 2023-11-30

基金项目: 常州市科技局应用基础研究(CJ20230067)

作者简介: 毛文杰, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 儿童支气管哮喘, E-mail: maowj82@163.com; 黄志英, 通信作者, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 儿科呼吸系统疾病, E-mail: hzy982@126.com

主要功能成分。载脂蛋白 A-I (ApoA-I) 是主要的 HDL 蛋白, 它占 HDL 蛋白质成分的 70%, 载脂蛋白 A-II (ApoA-II) 占 15%~20%, 其余由其他载脂蛋白组成^[7,8]。HDL 被许多临床医生称为“好胆固醇”, 其中非常重要的一个原因是反向胆固醇转运 (RCT) 可以去除外周组织中多余的胆固醇。ApoA-I 与细胞质膜上的 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 相互作用, 参与 RCT 过程^[8,9]。血清 ApoA-II 水平升高可能与动脉粥样硬化和高脂血症有关^[7]。因此 ApoA-II 被认为是阻碍 HDL 有益功能的致动脉粥样硬化因子。HDL 上发现的主要脂质类别包括胆固醇和其他类固醇、磷脂、胆固醇酯、鞘脂和甘油三酯。HDL-C 可以用来评估 HDL 中多种不同的胆固醇和胆固醇脂的联合水平。

HDL 成分和亚类分布可能因个体而异, 并因患病状态而改变。HDL 的数量和质量受到感染、疾病和生活方式 (饮食习惯、运动和吸烟) 等因素的影响而发生变化^[9]。HDL 在急性感染、慢性炎症和自身免疫性疾病等疾病状态下会降低, 而定期进行有氧运动和健康饮食会增加 HDL^[7]。近年研究显示^[10-12], 在新型冠状病毒感染 (COVID-19) 期间, HDL 的水平降低, 低 HDL 水平是 COVID-19 病情严重程度的有力预测指标, 同时这些研究结果也表明 HDL 可能参与炎症过程和免疫反应。有学者认为 HDL 具有抗炎和促炎双重特性^[13], 在正常生理条件下, HDL 是有益的, 因为它具有抗炎特性; 然而, 在处于氧化应激和全身炎症状态的个体中, HDL 实际上是有利的, 因为它具有促进炎症的能力。

2 HDL 与哮喘的关系

2.1 HDL 与哮喘相关的临床证据

关于血清 HDL 水平与哮喘发生之间的关系, 国内外已有许多文献报道, 但其结果报道并不一致, HDL 与哮喘的发生发展存在正、负或无关联。近期的一项大样本量研究表明, 哮喘与血清 HDL 水平呈正相关^[14]。李婉莹等^[15]发现, 哮喘组有较低的 HDL 水平。这些结果提示这种脂蛋白在哮喘发病机制中具有潜在的作用。然而赵晓燕^[6]的研究显示, 哮喘组与健康对照组间血清 HDL 水平比较差异无统计学意义, 但血清 HDL 水平在对照组 > 哮喘慢性持续组 > 哮喘急性发作组, 表明血清

HDL 与哮喘的发生及临床分期相关。该项研究发现, 未良好控制组哮喘患者血清 HDL 水平低于良好控制组, 说明 HDL 可能改善哮喘症状。另一项关于血脂水平与哮喘的相关性研究也显示, 不同程度哮喘患者血清 HDL 水平存在差异, 血清 HDL 水平在重度哮喘患者中更低, 该结果表明低血清 HDL 水平可能与更严重的哮喘相关^[16]。必须指出的是, 其他研究报告哮喘严重程度与 HDL 水平之间没有关联^[17]。甚至也有研究显示相反的结果^[18]。分析产生不同结果的可能原因: ①不同国家、地区、年龄的人群血清 HDL 的水平不同; ②不同医院之间血脂检测设备及方法不同; ③样本量的差异。目前的研究多为小样本量研究, 仍需更多的大样本量及多中心研究提供更有力的证据。

2.2 HDL 与免疫炎症

随着对 HDL 与哮喘关系的深入研究发现, 哮喘患者血清 HDL 水平与嗜酸性粒细胞呈线性负相关^[19]。嗜酸性粒细胞介导的变应性哮喘是最常见的哮喘表型, 嗜酸性粒细胞通常聚集在过敏性炎症部位, 通过释放特定的介质, 促进变应性哮喘的发展^[20]。有研究者发现, HDL 水平与更低的过敏原致敏风险相关^[21]。过敏原致敏可能导致上皮细胞屏障作用受到破坏, 进一步加重哮喘呼吸道上皮免疫功能受损, 导致哮喘反复加重^[22]。这些研究表明, HDL-C 可能通过介导过敏性炎症反应参与哮喘的发病机制。一项前瞻性队列研究也显示, HDL 与反应气道炎症程度的指标呼出气一氧化氮 (FeNO) 呈负相关^[23]。

现有的研究结果认为, HDL 参与哮喘的免疫炎症过程^[24-27]。可能的机制: HDL 或与 HDL 相关的特定载脂蛋白特别是载脂蛋白 A-I (ApoA-I), 将抗原呈递细胞 (巨噬细胞和树突状细胞) 脂筏中的胆固醇去除, 从而负调节巨噬细胞和树突状细胞中 T 淋巴细胞活化和炎症介质的表达, 导致 1 型辅助性 T 淋巴细胞 (Th1) 和 Th2 高炎症通路受到限制^[26-27]。脂质分子也可以抑制 T 淋巴细胞的活化及减少巨噬细胞分泌 TNF- α 和 IL-1 β 来减轻气道炎症。在体外实验性哮喘小鼠模型中, ApoA-I 显示出减轻气道炎症、气道重塑及高反应的特性, 并改善气道上皮细胞屏障功能^[28]。此外, ApoA-I 通过增加单核细胞分泌前列腺素 E2 和 IL-10 抑制单核细胞向树突状细胞的分化, 它还通过减少分化树突状细胞中的抗原呈递来抑制 T 淋巴细胞活

化。这些研究表明, ApoA-I 和 HDL 调节哮喘的气道炎症和免疫反应, 参与哮喘的发生和发展。

但是有学者认为, ApoA-I 可增加急性时相蛋白正五聚蛋白 3 (PTX3) 的水平^[28]。PTX3 在嗜酸性粒细胞性和中性粒细胞性哮喘中的水平均升高数倍, 进而导致气道高反应性加剧、气道重塑、IL-17A 等炎性细胞因子的产生和黏液高分泌^[29]。这似乎与先前认为 ApoA-I 在哮喘控制中的积极作用相反, 是否可以因此推测 ApoA-I 可能通过增加 PTX3 的水平进一步加重哮喘的发作仍有疑问, 目前还没有这方面的研究, 关于 ApoA-I 与 PTX3 在哮喘中的联系未来还需要进一步探索。

2.3 HDL 与肺功能

多项研究发现, HDL 与肺功能之间存在一定的联系。Vinding 等^[23] 研究发现, 7 岁儿童的血脂水平与哮喘、呼吸道阻塞、支气管反应性和空气变应原致敏有关, 其中 HDL 水平与更好的肺功能、更低的支气管反应性和更低的空气过敏原致敏风险相关。彭佳瑜等^[30] 的数据显示, 哮喘患儿中 FVC、呼气峰流速 (PEF)、用力呼气 50% 流量的实测值占预计值的百分比 (MEF₅₀)、FEV₁、最大呼气中期流速 (MMEF) 均与 HDL 水平呈正相关。近年一项研究显示, 除了 HDL 水平, 血清 ApoA-I 也与特应性哮喘患者的 FEV₁ 和肺功能呈正相关, 并且较高的 ApoA-I 水平与哮喘患者较低的气流阻塞程度有关^[27]。Rastogi 等^[31] 研究发现, 低水平的 HDL 与较低的呼吸道阻塞和较低的呼气储备容量有关。

尽管这些数据可以表明 HDL 与肺功能之间存在联系, 但由于数据结果并不一致或者相互矛盾, 使得 HDL 与肺功能之间的关联尚未得到证实。然而, 大多数研究报告认为, HDL 和 ApoA-I 与哮喘患者的肺功能呈正相关, 这意味着 HDL 和 ApoA-I 水平可能对哮喘患者的气流阻塞具有保护作用。有研究显示, HDL 水平升高可能会改变肺表面活性物质的表面性质, 后者可以降低表面张力, 以避免呼气末期肺泡结构的塌陷, 并协助呼吸^[32]。也有学者认为, HDL 抑制 TNF- α 刺激内皮细胞中鞘氨醇激酶活性, 导致 1-磷酸鞘氨醇产生减少和神经酰胺增加^[33]。神经酰胺可调节内皮细胞的凋亡, 其水平的增加也会影响表面活性物质的产生。肺功能下降可能是由于 HDL 使得表面活性物质结构发生变化导致其性能改变。

3 基于 HDL 的治疗

如前所述, HDL 及其相关载脂蛋白 ApoA-I 参与调节哮喘的进展。通过调控改善脂蛋白代谢过程, 将其作为一个相应的治疗靶点, 为哮喘的防治提供了新的可能性。生活方式的干预及药物的应用可影响 HDL 的代谢和功能。

3.1 生活方式的干预

不健康的生活方式会影响 HDL 代谢, 现有的研究表明: ①高碳水化合物和过多饱和脂肪酸的摄入经常伴随代谢紊乱, 最常见的是肥胖。肥胖显著影响 HDL 代谢、组成和亚类分布^[34-35]。肥胖者 HDL 上 ApoA-I、胆固醇和磷脂水平降低, 而具有促炎功能的血清淀粉样蛋白水平升高, 这些亚类的转变使得 HDL 抗炎和抗氧化能力降低^[36]。此外, 肥胖是一种低度全身炎症状态, 可介导 Th1 的募集和活化, 通过产生更多的促炎细胞因子进一步增强免疫反应, 因此肥胖也是哮喘的独立危险因素。②适量的有氧运动可以改善血脂状况, 对 HDL 产生有益的影响^[37-39]。除了影响 HDL 的数量改变外, 还影响 HDL 的质量和功能的改变。运动使得胆固醇、ApoA-I 等“好”的成分增加, 使得 HDL 在机体中发挥有益的特性, 如抗炎、抗氧化、抗糖化、抗感染、抗细菌和抗病毒等。因此, 运动和健康的生活方式是调控血脂必不可少的环节。

3.2 药物

3.2.1 他汀类药物

他汀类药物作为常用的调脂药物可以升高 HDL 水平, 其降低心血管疾病风险、调节血脂异常的作用已经被广泛报道。一项荟萃分析结果显示, 他汀类药物可改善哮喘控制并减少哮喘恶化, 这表明他汀类药物对哮喘的治疗是有益的^[40]。在一项双盲研究中, 观察组 (布地奈德和辛伐他汀) 与对照组 (布地奈德和安慰剂) 相比, 联合治疗 (布地奈德和辛伐他汀) 可显著降低哮喘患者痰液嗜酸性粒细胞计数, 作为轻度哮喘患者低剂量吸入布地奈德的附加治疗, 辛伐他汀增强了布地奈德的抗炎作用^[41]。他汀类药物有益于哮喘患者的药理作用机制目前并不明确。此外, 有研究表明他汀类药物除调脂作用外, 还有抑制炎症、抑制平滑肌细胞增生和免疫调节等多方面的作用^[42-43]。近年一项动物实验研究显示, 瑞舒伐他汀通过抑制 Th2 和 Th17 介导的细胞因子产生来抑制呼吸道

炎症,改善肺组织病理改变,这一机制与其调脂作用无关,可能为瑞舒伐他汀对过敏性哮喘模型具有抗炎和免疫调节作用^[44]。这些研究说明了他汀类药物治疗哮喘的有效性,未来需要更多、更全面的研 究,以明确他汀类药物在成人和儿童哮喘治疗中的有益性和安全性。

3.2.2 胆固醇酯转运蛋白抑制剂

胆固醇酯转运蛋白(CETP)是一种疏水性糖蛋白,可与HDL结合将HDL从外周组织转运至肝,主要在肝和脂肪组织中表达,其他组织分泌较少。CETP抑制剂可特异性阻断胆固醇从HDL向极低密度脂蛋白和LDL转运的过程,具有较强的升高HDL-C水平作用^[45]。有学者认为,个体HDL水平对他汀类药物的反应与CETP位点存在关联^[46]。CETP抑制剂主要通过增强胆固醇流出能力降低心血管疾病的风险,对临床结果有益^[47-48]。尽管现有数据表明HDL与哮喘的发生及严重程度相关,但是似乎很少有关于CETP抑制剂介导HDL代谢是否有益于哮喘防治的研究报道,这是未来研究的一个新方向。

3.2.3 ApoA-I 模拟肽

ApoA-I作为HDL的主要蛋白质成分,它在调节正常肺稳态以及许多呼吸系统疾病的发病机制中的具有重要意义^[7,28]。ApoA-I模拟肽可以影响HDL的特性,其具有两亲性 α 螺旋结构,通过介导胆固醇外排出细胞来模拟ApoA-I的生物活性^[49]。ApoA-I模拟肽已在实验性哮喘小鼠模型中得到广泛研究^[28]。总体而言,ApoA-I模拟肽可减轻气道炎症和高反应性,并改善气道上皮细胞屏障功能。因此,ApoA-I模拟肽有望被开发成一种新的哮喘治疗方法。

4 结 语

综上所述,HDL在哮喘中发挥保护作用,这与其抑制炎症反应和调节免疫应答的特性有关。目前,以脂蛋白代谢为切入点的药物,如他汀类药物、载脂蛋白模拟肽等在哮喘治疗方面的研究逐渐增多。但有关脂蛋白代谢在哮喘中的具体机制仍需更深层次的研究,以脂蛋白代谢为关键点的药物需要大量的体内或体外研究来验证其有效性及安全性。故未来应结合基础和临床研究,系统地探索HDL的功能和作用对哮喘防治的重要意义。

参 考 文 献

- [1] 常春,孙永昌.2022版《全球哮喘管理和预防策略》更新解读[J].中国全科医学,2022,25(35):4355-4362. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0554.
CHANG C, SUN Y C. Global strategy for asthma management and prevention: interpretation of the updates in 2022[J]. Chin Gen Pract, 2022, 25(35): 4355-4362. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0554.
- [2] 梁蓉蓉,黄花荣.2021年《ERS临床实践指南:5~16岁儿童哮喘的诊断》解读[J].新医学,2021,52(8):557-561. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.08.001.
LIANG R R, HUANG H R. Interpretation of the 2021 "European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years" [J]. J New Med, 2021, 52(8): 557-561. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.08.001.
- [3] LI W J, ZHAO Y, GAO Y, et al. Lipid metabolism in asthma: Immune regulation and potential therapeutic target[J]. Cell Immunol, 2021, 364: 104341. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104341.
- [4] ZHANG Q, KE Y, HONG H. HDL and lipid metabolism[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1377: 49-61. DOI: 10.1007/978-981-19-1592-5_4.
- [5] 姚嘉琦,万瑜,赵逸东,等.血浆致动脉硬化指数与儿童支气管哮喘的相关性分析[J].中国当代儿科杂志,2023,25(7):739-744. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211129.
YAO J Q, WAN Y, ZHAO Y D, et al. Relationship between atherogenic index of plasma and childhood asthma[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2023, 25(7): 739-744. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211129.
- [6] 赵晓燕.血脂对儿童支气管哮喘发病的影响[J].上海医药,2021,42(9):46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2021.09.017.
ZHAO X Y. Effect of blood lipids on the incidence of bronchial asthma in children[J]. Shanghai Med Pharm J, 2021, 42(9): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2021.09.017.
- [7] CHO K H. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3967. DOI: 10.3390/ijms23073967.
- [8] VON ECKARDSTEIN A, NORDESTGAARD B G, REMALEY A T, et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance[J]. Eur Heart J, 2023, 44(16): 1394-1407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac605.
- [9] BONIZZU A, PIURI G, CORSI F, et al. HDL dysfunctionality: clinical relevance of quality rather than quantity[J]. Biomedicine, 2021, 9(7): 729. DOI: 10.3390/biomedicine9070729.
- [10] NAIN M, GUPTA A, MALHOTRA S, et al. High-density lipoproteins may play a crucial role in COVID-19[J]. Virol J, 2022, 19(1): 135. DOI: 10.1186/s12985-022-01865-4.
- [11] MASANA L, CORREIG E, IBARRETXE D, et al. Low HDL

- and high triglycerides predict COVID-19 severity [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5.
- [12] FEINGOLD K R. The bidirectional interaction of COVID-19 infections and lipoproteins [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37 (4): 101751. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101751.
- [13] GRAO-CRUCES E, LOPEZ-ENRIQUEZ S, MARTIN M E, et al. High-density lipoproteins and immune response: a review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 195: 117-123. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.009.
- [14] TANG Z, SHEN M, XIAO Y, et al. Association between atopic dermatitis, asthma, and serum lipids: a UK biobank based observational study and Mendelian randomization analysis [J]. *Front Med*, 2022, 9: 810092. DOI: 10.3389/fmed.2022.810092.
- [15] 李婉莹, 宋春兰, 单照茜, 等. 不同控制水平哮喘患儿心血管代谢指标的变化及意义 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30 (11): 1246-1249. DOI: 10.11852/zgetbjzz2022-0668.
- LI W Y, SONG C L, SHAN Z X, et al. Changes and significance of cardiovascular metabolic indicators in children with asthma at different control levels [J]. *Chin J Child Health Care*, 2022, 30 (11): 1246-1249. DOI: 10.11852/zgetbjzz2022-0668.
- [16] 王马艳, 刘华, 姜盼盼. 成人支气管哮喘患者的血脂水平特点及与呼气一氧化氮关系的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (12): 2178-2182. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.12.010.
- WANG M Y, LIU H, JIANG P P. Characteristics of blood lipid levels and correlation with fractional exhaled nitric oxide in adult patients with bronchial asthma [J]. *J Clin Pulm Med*, 2019, 24 (12): 2178-2182. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.12.010.
- [17] SU X, REN Y, LI M, et al. Association between lipid profile and the prevalence of asthma: a meta-analysis and systemic review [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34 (3): 423-433. DOI: 10.1080/03007995.2017.1384371.
- [18] PARK J H, MUN S, CHOI D P, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol level and pulmonary function in healthy Korean adolescents: the JS high school study [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17 (1): 190. DOI: 10.1186/s12890-017-0548-6.
- [19] WEN J, ZHUANG R, HE C, et al. High density lipoprotein-cholesterol is inversely associated with blood eosinophil counts among asthmatic adults in the USA: NHANES 2011-2018 [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1166406. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1166406.
- [20] 王超, 李淼, 变应性哮喘与非变应性哮喘发病机制的差异. *国际儿科学杂志*, 2020, 47 (12): 866-870.
- WANG C, LI M. Differences in pathogenesis between allergic asthma and non-allergic asthma [J]. *Int J Pediatr*, 2020, 47 (12): 866-870.
- [21] OUYANG F, KUMAR R, PONGRACIC J, et al. Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123 (4): 940-948. e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.11.032.
- [22] 周小建, 洪建国. 呼吸道上皮与过敏性气道疾病 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16 (4): 439-440. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2022.04.022.
- ZHOU X J, HONG J G. Respiratory epithelium and allergic airway diseases [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2022, 16 (4): 439-440. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2022.04.022.
- [23] VINDING R K, STOKHOLM J, CHAWES B L K, et al. Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (1): 68-74.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.033.
- [24] KURUVILLA M E, LEE F E H, LEE G B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56 (2): 219-233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
- [25] GEORGILA K, VYRLA D, DRAKOS E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), immunity, inflammation and cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11 (8): 1097. DOI: 10.3390/cancers11081097.
- [26] GEEST B D, MISHRA M. Impact of high-density lipoproteins on sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (21): 12965. DOI: 10.3390/ijms232112965.
- [27] TRAKAKI A, MARSCHE G. High-density lipoprotein (HDL) in allergy and skin diseases: focus on immunomodulating functions [J]. *Biomedicines*, 2020, 8 (12): 558. DOI: 10.3390/biomedicines8120558.
- [28] GHOSH S, RIHAN M, AHMED S, et al. Immunomodulatory potential of apolipoproteins and their mimetic peptides in asthma: Current perspective [J]. *Respir Med*, 2022, 204: 107007. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.107007.
- [29] GAO P, TANG K, LU Y, et al. Pentraxin 3 promotes airway inflammation in experimental asthma [J]. *Respir Res*, 2020, 21 (1): 237. DOI: 10.1186/s12931-020-01499-6.
- [30] 彭佳瑜, 黄英, 欧江燕, 等. 血脂与儿童期哮喘的相关性 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20 (6): 456-460. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.005.
- PENG J Y, HUANG Y, OU J Y, et al. Association of blood lipids with childhood asthma [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2018, 20 (6): 456-460. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.005.
- [31] RASTOGI D, HOLGUIN F. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14 (Suppl 5): S363-S367. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201703-231AW.
- [32] MARTÍNEZ SARRASAGUE M, CIMATO A, PIEHL L, et al. Effect of serum lipoproteins and cholesterol on an exogenous pulmonary surfactant. ESR analysis of structural changes and their relation with surfactant activity [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 189 (3): 581-587. DOI: 10.1016/j.resp.2013.08.004.
- [33] CHAURASIA B, TALBOT C L, SUMMERS S A. Adipocyte ceramides-the nexus of inflammation and metabolic disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 576347. DOI: 10.3389/fimmu.2020.576347.

- [34] MARTIN M, GAETE L, TETZLAFF W, et al. Vascular inflammation and impaired reverse cholesterol transport and lipid metabolism in obese children and adolescents [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32 (1): 258-268. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.025.
- [35] STADLER J T, LACKNER S, MÖRKL S, et al. Obesity affects HDL metabolism, composition and subclass distribution [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (3): 242. DOI: 10.3390/biomedicines9030242.
- [36] WEBB N R. High-density lipoproteins and serum amyloid A (SAA) [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23 (2): 7. DOI: 10.1007/s11883-020-00901-4.
- [37] CHO K H, NAM H S, KANG D J, et al. Enhancement of high-density lipoprotein (HDL) quantity and quality by regular and habitual exercise in middle-aged women with improvements in lipid and apolipoprotein profiles: larger particle size and higher antioxidant ability of HDL [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2): 1151. DOI: 10.3390/ijms24021151.
- [38] FRANCZYK B, GLUBA-BRZÓZKA A, CIAŁKOWSKA-RYSZ A, et al. The impact of aerobic exercise on HDL quantity and quality: a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (5): 4653. DOI: 10.3390/ijms24054653.
- [39] ZHAO S, ZHONG J, SUN C, et al. Effects of aerobic exercise on TC, HDL-C, LDL-C and TG in patients with hyperlipidemia: a protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100 (10): e25103. DOI: 10.1097/MD.00000000000025103.
- [40] SUNATA K, KABATA H, KUNO T, et al. The effect of statins for asthma. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Asthma*, 2022, 59 (4): 801-810. DOI: 10.1080/02770903.2021.1879850.
- [41] MANEECHOTESUWAN K, KASETSINSOMBAT K, WONGKAJORN SILP A, et al. Role of autophagy in regulating interleukin-10 and the responses to corticosteroids and statins in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51 (12): 1553-1565. DOI: 10.1111/cea.13825.
- [42] ZHANG Q X, ZHANG H F, LU X T, et al. Statins improve asthma symptoms by suppressing inflammation: a meta-analysis based on RCTs [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(22): 8401-8410. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30376.
- [43] KIM J H, WEE J H, CHOI H G, et al. Association between statin medication and asthma/asthma exacerbation in a national health screening cohort [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (7): 2783-2791. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.014.
- [44] SAADAT S, MOHAMADIAN ROSHAN N, ASLANI M R, et al. Rosuvastatin suppresses cytokine production and lung inflammation in asthmatic, hyperlipidemic and asthmatic-hyperlipidemic rat models [J]. *Cytokine*, 2020, 128 : 154993. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.154993.
- [45] XUE H, ZHANG M, LIU J, et al. Structure-based mechanism and inhibition of cholesteryl ester transfer protein [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25 (4): 155-166. DOI: 10.1007/s11883-023-01087-1.
- [46] SRISAWASDI P, RODCHAROEN P, VANAVANAN S, et al. Association of CETP gene variants with atherogenic dyslipidemia among Thai patients treated with statin [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2021, 14 : 1-13. DOI: 10.2147/PGPM.S278671.
- [47] SIRTORI C R, CORSINI A, RUSCICA M. The role of high-density lipoprotein cholesterol in 2022 [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24 (5): 365-377. DOI: 10.1007/s11883-022-01012-y.
- [48] DENG S, LIU J, NIU C. HDL and cholesterol ester transfer protein (CETP) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1377 : 13-26. DOI: 10.1007/978-981-19-1592-5_2.
- [49] YUAN W, ERNST K, KUAI R, et al. Systematic evaluation of the effect of different apolipoprotein A-I mimetic peptides on the performance of synthetic high-density lipoproteins in vitro and in vivo [J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2023, 48 : 102646. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102646.

(责任编辑: 林燕薇)