

生酮饮食对中性粒细胞型哮喘的影响

郭玉宇¹, 孙 妍^{2*}

¹内蒙古医科大学第三临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古包钢医院儿科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

支气管哮喘作为一种常见慢性呼吸道疾病, 其发病机制复杂, 尤其是中性粒细胞型哮喘, 对吸入性糖皮质激素反应差, 治疗难度大。当前研究对中性粒细胞型哮喘的病理生理机制及其有效治疗手段尚存在不足。本综述旨在探讨生酮饮食对中性粒细胞型哮喘的潜在影响, 通过分析生酮饮食对中性粒细胞募集与活化、免疫反应调节及肠道菌群改变等方面的影响, 揭示其可能的作用机制。综合现有研究, 生酮饮食在中性粒细胞型哮喘的治疗中展现出了良好的应用前景, 为哮喘治疗策略的优化提供了参考价值。

关键词

生酮饮食, 支气管哮喘, 中性粒细胞型哮喘, NLRP3

Effects of the Ketogenic Diet on Neutrophilic Asthma

Yuyu Guo¹, Yan Sun^{2*}

¹The Third Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Pediatrics, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou Inner Mongolia

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

As a common chronic respiratory disease, bronchial asthma has a complex pathogenesis, especially neutrophilic asthma, which has a poor response to inhaled glucocorticoids and is difficult to treat. The current research on the pathophysiological mechanism of neutrophilic asthma and its effective treatment methods is still insufficient. The aim of this review was to explore the potential effects of the ketogenic diet on neutrophilic asthma, and to reveal its possible mechanism of action by

*通讯作者。

文章引用: 郭玉宇, 孙妍. 生酮饮食对中性粒细胞型哮喘的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2624-2631.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551660

analyzing the effects of the ketogenic diet on neutrophil recruitment and activation, immune response regulation, and changes in gut microbiota. Based on the existing research, the ketogenic diet has shown a good potential for application in the treatment of neutrophilic asthma, which provides a reference value for the optimization of asthma treatment strategies.

Keywords

Ketogenic Diet, Bronchial Asthma, Neutrophilic Asthma, NLRP3

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

支气管哮喘是一种发病机制复杂, 涉及多种炎症细胞和介质的常见慢性呼吸系统疾病。哮喘的急性发作是目前儿童就诊的常见原因之一, 多由感染因素引发, 但在哮喘的潜在病理生理特征上, 学龄前儿童与学龄期儿童有明显区别。具体而言, 在年龄较大的儿童群体中, 过敏原致敏与气道嗜酸性粒细胞增多占据主导地位; 而学龄前儿童的哮喘表现则更为多变, 常包含由中性粒细胞介导的非特应性发作[1]。这种类型的哮喘对现有的治疗药物如吸入性糖皮质激素反应差[2], 构成了哮喘防治的巨大医疗支出。反复发作的哮喘不仅对孩子的身体健康和学业造成影响, 而且对家庭造成的心理压力和经济损失也非常大。所以, 探索新的干预手段尤为重要。生酮饮食疗法(Ketogenic Diet Therapy, KDT), 最初用于治疗顽固性癫痫, 是脂肪含量高、碳水化合物含量低、蛋白质等营养成分合理、用途广泛的医药监督的配方饮食[3]。随着研究的深入, 人们发现该疗法通过调控免疫代谢通路, 在炎症性疾病领域展现出独特治疗潜力。更有研究表明, 生酮饮食在减轻哮喘的气道炎症反应方面也有积极作用[4]。本文以国内外相关研究进展为基础, 旨在阐述生酮饮食对中性粒细胞性哮喘的影响, 探讨其可能的作用机制, 为优化儿童哮喘个体化治疗提供新的思路。

2. 中性粒细胞型哮喘

2.1. 中性粒细胞型哮喘的定义

痰液中嗜酸性粒细胞增多症已被广泛认为是哮喘慢性气道炎症的特征之一, 随着哮喘发病机制的进一步研究, 根据浸润细胞的不同将哮喘分为不同的炎症分型, 这个概念最先由 Peter G Gibson 教授[5]提出, 根据炎症细胞在痰液中的诱导作用比例对哮喘炎症的表型进行了分类: 嗜酸粒细胞型哮喘(Eosinophilic asthma, EA)、中性粒细胞型哮喘(Neutrophilic asthma, NA)、混合细胞型哮喘(Mixed granulocytic asthma, MGA)和寡细胞型哮喘(Paucianulocytic asthma, PGA), 不同炎症表型的发病机制、临床特征、治疗药物、对激素治疗的反应和预后存在显著差异。然而, 迄今为止, 中性粒细胞型哮喘仍没有统一的定义, Nair 等[6]认为当患者的痰中性粒细胞计数持续(至少两次)大于 65%或大于 $500 \times 10^4/\text{mL}$ (即超过正常的第 90 个百分位数)时, 就可定义为中性粒细胞型哮喘。

2.2. 中性粒细胞和哮喘的关联机制

作为先天免疫系统的重要组成部分, 中性粒细胞的核心职责是快速反应并迁移到感染位点, 对入侵的微生物进行识别和吞噬, 然后利用一系列的细胞毒性机制对病原体进行高效地消灭。这一过程伴随着

破坏性分子的释放,如蛋白酶、高活性氧(ROS)以及中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)。同时,中性粒细胞还会合成并释放多种细胞因子、趋化因子及其他炎性介质,它们共同作用,清除气道中的病原体和过敏原[7]。然而,当这些介质从存活或凋亡的中性粒细胞中逸出时,也可能对周围正常组织细胞造成伤害。为了及时控制并终止炎症反应,防止组织损伤过度,中性粒细胞的程序性死亡显得尤为重要。其中,凋亡作为一种非炎性细胞死亡方式,通过清除老化及受损的中性粒细胞,减少促炎因子的释放,从而促进炎症的消退[8]。这一系列精密调控的机制共同作用于气道炎症,确保免疫反应既有效又不过度。

2.2.1. 中性粒细胞的趋化作用

在深入探讨中性粒细胞型哮喘的病理机制时,我们发现气道内的中性粒细胞数量出现了显著的升高。这一病理变化的核心驱动力在于趋化因子如 IL-8、IL-17 以及 TNF- α 等的精密调控作用[9],而 IL-17 是其最主要的效应因子。中性粒细胞哮喘中 IL-17 的生成可能与 NLRP3 炎性小体有关,其由 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、接头分子凋亡相关斑点样蛋白 9 (ASC9)和效应分子酶原 1 (procaspase-1)组成。具体而言,哮喘患者气道内存在多种抗原,如过敏原、病毒或细菌成分,这些抗原被受体所识别,进而激活 NF- κ B 产生前 IL-1 β 和前 IL-18。而 NLRP3 炎性小体的激活促进了 caspase-1 的活化,从而将 IL-1 β 转化为其成熟形式,以发挥生物学功能[10]。大量 IL-1 β 的产生可以促进 Th17 细胞的活化,进而分泌 IL-17 [11]。当 IL-17 与其特异性受体结合时,它会触发一系列复杂的细胞内信号传导,导致多种细胞因子的产生和释放,包括但不限于 IL-6、GM-CSF 和趋化因子 CXCL 等,这些趋化因子参与调控中性粒细胞的迁移。研究表明,IL-17A 的过量表达会促使外周中性粒细胞及粒细胞生成显著增加[12]。同样,在伴有 T 细胞缺失的哮喘小鼠模型中,通过注射 Th17 细胞产生 IL-17,可以观察到以中性粒细胞聚集为特征的气道高反应性[13]。相反,在哮喘激发阶段向卵清蛋白(OVA)致敏小鼠注射抗 IL-17 单克隆抗体则会导致气道中性粒细胞减少[14]。除此之外,Chen [15]等人的实验通过检测严重早发性哮喘患者的血浆样本,进一步证实了血清中 IL-17 水平与痰中性粒细胞百分比之间存在正相关关系,且这种关联与严重早发性哮喘紧密相关。

值得注意的是,在中性粒细胞型哮喘的病理过程中,M1 型巨噬细胞也可能扮演着重要角色。它们可能通过分泌趋化因子如 CXCL 等,直接参与调控中性粒细胞的迁移和浸润过程。体外研究已经证实,通过补充丁酸钠抑制巨噬细胞 M1 极化可以减少外泌体 CXCL16 分泌,从而抑制中性粒细胞迁移[16]。以上这些研究提示我们 M1 型巨噬细胞可能通过分泌促炎因子和趋化因子,与 IL-17 协同作用,共同促进气道中性粒细胞的趋化性。

2.2.2. 中性粒细胞浸润是气道重塑的高风险因素

迁移到气道中的中性粒细胞在局部被激活后,会释放一系列细胞因子和炎症介质,如基质金属蛋白酶(MMPs)、弹性蛋白酶、中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)以及 TGF- β 等多种炎症介质[9][17]。这些介质能够降解气道基质成分,对气道结构造成损害,并导致气道壁的破坏和重构。例如,TGF- β_1 可以激活肌成纤维细胞,促使细胞外基质沉积、平滑肌及血管丝裂原,从而促进黏膜下气道重塑[18]。而上皮基质沉积的增加导致了上皮屏障功能的持续性障碍,这使得气道上皮持续处于易感状态,这一系列反应促使哮喘持续存在,并为气道提供稳定的炎症介质和生长因子微环境,引发气道的持续性炎症[19]。随着时间的推移,这种持续的病理过程最终导致气道结构发生显著改变,包括平滑肌增生、基底膜增厚、杯状细胞数量增加以及气道上皮细胞的损伤,这一系列变化统称为气道重塑。基质金属蛋白酶(MMPs),尤其是 MMP-9,在这一重塑过程中扮演着关键角色。正常情况下,MMP-9 与其抑制剂 TIMP-1 之间存在着动态平衡,共同调控着细胞外基质(ECM)的降解与沉积[20]。然而,在哮喘发作时,MMP-9 活性增强,导致 ECM 过度降解,而 TIMP-1 抑制可能相对不足。这种不平衡促进了气道壁 ECM 的异常改变和气道重塑[21]。值得

注意的是, 一项由 Baebaro 等人[22]进行的一项研究发现, 哮喘患者呼出气中的 MMP-9 水平明显高于正常对照组, 尤其是在伴有中性粒细胞增多的严重哮喘患者中。此外, MMP-9 和弹性蛋白的释放进一步促进了 IL-8 从气道上皮释放, 从而加剧了中性粒细胞向气道的持续募集, 形成恶性循环[23]。

其次, 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的形成也是导致组织损伤的重要机制。NETs 是由活化的中性粒细胞释放的网状结构, 主要由 DNA 纤维、组蛋白和抗菌蛋白构成, 在机体的防御机制中起到保护作用[24]。体外研究表明, NET 能直接对肺泡上的皮细胞和内皮细胞产生毒性作用, 造成细胞死亡, 而这种毒性作用是剂量依赖性的[25]。在中性粒细胞驱动的气道炎症患者的痰液中, 细胞外 DNA (eDNA) 的浓度与痰液中中性粒细胞的比例显著相关, 并且与 NETs 的存在密切相关[26]。此外, Varicchi 等人[27]的研究还发现, 哮喘患者外周血浆中 NETs 的 DNA 表达水平亦有所增高, 且与哮喘患者的肺功能呈负相关。这些发现表明, NET 在加剧哮喘严重程度及参与重症哮喘的发展过程中起重要作用。这些发现均提示中性粒细胞在哮喘疾病进展及气道重塑过程中可能扮演着关键角色, 使得中性粒细胞型哮喘患者更易发生气道重塑。

3. 生酮饮食

生酮饮食是指通过限制碳水化合物的摄入, 将脂肪代谢产生的酮体(如 β -羟基丁酸、BHB)作为替代能量, 迫使机体使用脂肪作为主要能量物质的一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食模式。该饮食模式最早可追溯至 20 世纪 20 年代, 其初衷是为治疗难治性癫痫患者提供一种有效的疗法[3]。随着科学研究的不断深入, 近年来, 一系列实验及临床数据逐渐揭示了生酮饮食在控制炎症反应方面可能具有的新颖治疗潜力。其抗炎作用一定程度上可能与它对免疫细胞的直接影响有关, 特别是对中性粒细胞有显著影响。有研究表明, 在采用生酮饮食治疗癫痫的 6 个月和 12 个月时, 干预组患者的白细胞总数以及中性粒细胞绝对计数均出现了小幅但具有统计学意义的下降, 这一变化可能与酮体对免疫细胞的调节作用有关[28]。2009 年, Ruskin 等研究者[29]通过向小鼠注射完全弗氏佐剂, 成功构建了炎症动物模型, 并观察到相较于对照组, 采用生酮饮食喂养的小鼠在局部肿胀及血浆外渗等炎症反应指标上均呈现出显著减轻, 这一发现进一步证实了生酮饮食能够有效降低外周炎症反应的作用机制。此外, 另一项研究表明, 在给予肥胖哮喘小鼠生酮饮食喂养后, 小鼠的气道高反应性得到改善, 且哮喘相关合并症较前缓解[30]。基于此, 下文将深入探讨生酮饮食在中性粒细胞型哮喘治疗中的作用机制, 以期对相关领域的研究提供新的视角和思路。

4. 生酮饮食缓解中性粒细胞型哮喘可能的机制

4.1. 抑制中性粒细胞的募集与活化

生酮饮食通过产生酮体, 可能通过多种机制抑制中性粒细胞的募集与活化。在上文中提到, NLRP3 炎症小体的活化在中性粒细胞型哮喘的发病机制中扮演着核心角色, 招募并激活中性粒细胞向气道局部迁移与浸润。因此, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化成为缓解中性粒细胞型哮喘症状的关键。BHB 作为生酮饮食的主要代谢物, 被发现可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化达到抗炎作用, 其核心机制在于特异性阻断钾离子外流, 这是 NLRP3 活化的重要触发步骤。研究表明, ATP、MSU 等 NLRP3 激活剂会诱导细胞内钾离子水平显著下降, 而通过不同剂量的 BHB 处理, 可通过剂量依赖性维持细胞内钾离子的浓度, 从而抑制下游信号。而在体外巨噬细胞模型中, 则验证了 BHB 干扰 ASC 蛋白的寡聚化: 在 NLRP3 激活剂的刺激下, BHB 处理的巨噬细胞中 ASC 二聚体形成减少, 且 ASC 斑点形成频率显著降低[31]。此外, 动物实验进一步验证[32], BHB 通过抑制 NLRP3 炎症小体, 减少 IL-1 β 和 TNF- α 的释放, 并改善病情。综上, BHB 通过靶向 K⁺稳态破坏 NLRP3 激活的早期信号, 阻断 ASC 组装及 Caspase-1 活化, 最终抑制 IL-1 β 等炎症因子的释放。另一方面, 生酮饮食还被证实可通过增加酮体的产生, 减少活性氧(ROS)

的产生来改善线粒体功能[29]。ROS 是一类具有高度反应性的分子, 它们若过量积累会攻击线粒体结构, 进而引发细胞功能障碍, 这是氧化应激产生的重要原因[33]。氧化应激在哮喘发病过程中同样起着重要作用, 它不仅可以直接损伤气道组织, 还能作为 NLRP3 炎症小体活化的上游信号[34] [35]。通过抑制氧化应激, BHB 进一步减弱了 NLRP3 炎症小体的活化程度。综上所述, BHB 通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化及氧化应激, 从而间接抑制了中性粒细胞的募集与活化, 减轻了哮喘症状。这一发现为生酮饮食在中性粒细胞型哮喘治疗中的应用提供了有力的科学依据。

4.2. 调节免疫反应

巨噬细胞作为单核吞噬系统的重要成员, 通过动态极化参与气道炎症的调控: 在炎症初期, 巨噬细胞分化为 M1 型, 通过分泌 TNF- α 、IL-6 等促炎因子, 发挥消灭病原体的作用, 而 M1 巨噬细胞的过度极化则有利于中性粒细胞的浸润, 这一过程与中性粒细胞哮喘的病理进展密切相关[36]。有研究显示[37], BHB 通过诱导信号转导子和转录激活子 1 蛋白的 β -羟基丁酰化, 抑制 M1 型巨噬细胞的极化, 进而降低促炎细胞因子的产生并减轻炎症反应。与此同时, 先天淋巴细胞(ILC)作为免疫系统的重要组成部分, 在哮喘的发病过程中也扮演着关键角色[38]。ILC2s 能快速增殖并对环境刺激作出反应, 并产生 IL-4、IL-5 等大量促炎细胞因子, 使气道炎症进一步加重[39]。在中性粒细胞型哮喘中, ILC2s 还能招募中性粒细胞到气道中, 进一步扩大炎症反应, 从而导致哮喘症状的加重[40]。ILC2s 的分裂与增殖过程高度依赖于脂肪酸以合成新的细胞膜, 这是其快速扩增并发挥免疫功能的关键所在。然而, 生酮饮食通过限制葡萄糖的获取, 间接地影响了脂肪酸代谢中的关键酶与基因表达, 从而降低了 ILC2s 对脂肪酸的摄取及其脂质滴的形成, 而脂质滴作为 ILC2s 临时储存脂肪酸以供后续利用的重要结构, 其数量的减少直接影响了 ILC2s 的正常生物学功能, 导致它们的分裂活动受到抑制, 进而减少了 ILC2s 的细胞数量和活性[4]。这一变化不仅直接降低了促炎细胞因子的产生, 还间接地调节了先天免疫反应, 有效减轻了气道的炎症反应。由此可见, 生酮饮食通过对巨噬细胞极化与 ILC2s 代谢的双重调控, 为中性粒细胞哮喘的代谢干预提供了新思路。

4.3. 肠道微生物

近年来, 随着对肠道菌群与机体健康关系研究的深入, 肠道菌群在哮喘发病机制中的作用逐渐受到重视。肠道菌群, 作为人体内一个复杂的微生物生态系统, 不仅参与营养物质的吸收与代谢, 还通过“肠-肺”轴与呼吸系统紧密相连, 对哮喘的发生发展产生重要影响。研究表明, 生酮饮食通过大幅度减少碳水化合物的摄入, 显著改变了肠道微生物群的种类和丰度[41], 这种变化对宿主的免疫稳态和炎症状态具有深远的调控作用。菌群失调往往伴随着抗炎短链脂肪酸(SCFAs)的生成减少、肠道屏障功能的损害以及全身性免疫反应的异常[42], 这些均可能加剧哮喘的炎症反应。然而, 生酮饮食的独特之处在于, 它能够增加有益菌如嗜黏蛋白阿克曼菌和乳酸杆菌的数量, 同时减少有害菌如艰难梭菌的繁殖, 从而优化肠道微生物群落的结构, 恢复肠道生态平衡[43] [44]。此外, 生酮饮食还能通过提高脂肪代谢效率, 改善胰岛素抵抗, 减少体内脂肪堆积[45], 这些代谢上的改善同样有助于哮喘的控制。肥胖和胰岛素抵抗作为哮喘的独立危险因素, 其改善对哮喘患者的整体健康具有积极意义。然而, 虽然有证据表明饮食摄入会影响肠道微生物群的组成, 但这些变化与它们对临床结果的影响之间的联系尚未完全了解。需要进一步开展涉及人体的研究, 以阐明这种关系, 并更好地了解对健康的潜在影响。

5. 小结

综上所述, 生酮饮食作为一种低碳水、高脂肪的饮食模式, 在缓解中性粒细胞型哮喘方面展现出潜

在治疗价值。其作用机制可能涉及抑制中性粒细胞的募集与活化、调节免疫反应以及改善肠道菌群等多个方面。然而, 目前关于生酮饮食在哮喘治疗中的研究仍处于初步阶段, 其安全性和长期疗效尚需进一步验证。需要指出的是, 生酮饮食可能伴随一定的健康风险, 例如营养不均衡、便秘、长期代谢紊乱(如血脂异常、肝肾功能负担增加)及增加心血管疾病风险的潜在危害[46][47]。此外, 严格的饮食限制可能导致依从性低, 进而影响治疗效果。BHB 作为生酮饮食的核心效应分子, 不仅可以为机体提供替代能量来源, 还通过调控免疫代谢发挥抗炎作用。这一发现提示, 直接补充外源性 BHB 可能为中性粒细胞哮喘的治疗提供更具靶向性的干预策略。因此, 未来的研究需聚焦于生酮饮食与 BHB 靶向治疗的效益和风险, 探索二者在作用机制上的异同、临床应用场景的适配性以及剂量方案, 同时密切监测可能产生的不良反应, 以期为该疾病的治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Saglani, S., Fleming, L., Sonnappa, S. and Bush, A. (2019) Advances in the Aetiology, Management, and Prevention of Acute Asthma Attacks in Children. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **3**, 354-364. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(19\)30025-2](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(19)30025-2)
- [2] Nabe, T. (2020) Steroid-Resistant Asthma and Neutrophils. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **43**, 31-35. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00095>
- [3] Wheless, J.W. (2008) History of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, **49**, 3-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>
- [4] Karagiannis, F., Masouleh, S.K., Wunderling, K., Surendar, J., Schmitt, V., Kazakov, A., et al. (2020) Lipid-Droplet Formation Drives Pathogenic Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Inflammation. *Immunity*, **52**, 620-634.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.003>
- [5] Simpson, J.L., Scott, R., Boyle, M.J. and Gibson, P.G. (2006) Inflammatory Subtypes in Asthma: Assessment and Identification Using Induced Sputum. *Respirology*, **11**, 54-61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x>
- [6] Nair, P., Aziz-Ur-Rehman, A. and Radford, K. (2015) Therapeutic Implications of "Neutrophilic Asthma". *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **21**, 33-38. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000120>
- [7] Khan, M.A., Ali, Z.S., Sweezey, N., Grasemann, H. and Palaniyar, N. (2019) Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease from Childhood to Adulthood: Neutrophils, Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation, and NET Degradation. *Genes*, **10**, Article No. 183. <https://doi.org/10.3390/genes10030183>
- [8] Tu, H., Ren, H., Jiang, J., Shao, C., Shi, Y. and Li, P. (2023) Dying to Defend: Neutrophil Death Pathways and Their Implications in Immunity. *Advanced Science*, **11**, Article ID: 2306457. <https://doi.org/10.1002/advs.202306457>
- [9] Liu, Q.Y. and Fu, Z. (2023) The Role of Neutrophils in the Occurrence and Development of Asthma. *Advances in Clinical Medicine*, **13**, 3194-3199. <https://doi.org/10.12677/acm.2023.133454>
- [10] Blevins, H.M., Xu, Y., Biby, S. and Zhang, S. (2022) The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 879021. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.879021>
- [11] Mills, K.H.G. (2022) IL-17 and IL-17-Producing Cells in Protection versus Pathology. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 38-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
- [12] Yang, X., Li, C., Ng, K.T., Liu, J., Liu, H., Zhang, W., et al. (2020) IL-17a Exacerbates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Fatty Liver by Promoting Neutrophil Infiltration and Mitochondria-Driven Apoptosis. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 1603-1613. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ma0520-716r>
- [13] McKinley, L., Alcorn, J.F., Peterson, A., DuPont, R.B., Kapadia, S., Logar, A., et al. (2008) TH17 Cells Mediate Steroid-Resistant Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness in Mice. *The Journal of Immunology*, **181**, 4089-4097. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.4089>
- [14] Hellings, P.W., Kasran, A., Liu, Z., Vandekerckhove, P., Wuyts, A., Overbergh, L., et al. (2003) Interleukin-17 Orchestrates the Granulocyte Influx into Airways after Allergen Inhalation in a Mouse Model of Allergic Asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **28**, 42-50. <https://doi.org/10.1165/rcmb.4832>
- [15] Chen, D., Zhang, Y., Yao, C., Li, B., Li, S., Liu, W., et al. (2021) Increased Levels of Serum IL-17 and Induced Sputum Neutrophil Percentage Are Associated with Severe Early-Onset Asthma in Adults. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **17**, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00568-9>
- [16] Chen, H., Wang, J., Ji, Q. and Jiang, Z. (2024) Sodium Butyrate Restricts Neutrophils Migration and Nets Formation

- through Reducing Macrophage-Derived CXCL16 in Calculous Cholecystitis. *Heliyon*, **10**, e25189. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25189>
- [17] Keir, H.R. and Chalmers, J.D. (2022) Neutrophil Extracellular Traps in Chronic Lung Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *European Respiratory Review*, **31**, Article ID: 210241. <https://doi.org/10.1183/16000617.0241-2021>
 - [18] Yüksel, H. and Tunca, S. (2021) Destiny of Airway Disease: Interplay between Epithelial Barrier and the Innate Immune System. *Tissue Barriers*, **10**, Article ID: 2020706. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.2020706>
 - [19] 叶红伟, 梁民勇, 王小莉, 等. MMP-9 与支气管哮喘气道重塑的相关性及其临床应用研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(2): 25-28.
 - [20] Grzela, K., Litwiniuk, M., Zagorska, W. and Grzela, T. (2015) Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: The Role of Matrix Metalloproteinase-9. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **64**, 47-55. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0345-y>
 - [21] Ohbayashi, H. and Shimokata, K. (2005) Matrix Metalloproteinase-9 and Airway Remodeling in Asthma. *Current Drug Target-Inflammation & Allergy*, **4**, 177-181. <https://doi.org/10.2174/1568010053586246>
 - [22] Barbaro, M.P.F., Spanevello, A., Palladino, G.P., Salerno, F.G., Lacedonia, D. and Carpagnano, G.E. (2014) Exhaled Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) in Different Biological Phenotypes of Asthma. *European Journal of Internal Medicine*, **25**, 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.08.705>
 - [23] Seys, S.F., Lokwani, R., Simpson, J.L. and Bullens, D.M.A. (2019) New Insights in Neutrophilic Asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **25**, 113-120. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000543>
 - [24] 王迪, 吴静, 于丽. 中性粒细胞胞外诱捕网产生的分子机制及其在相关疾病中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(1): 69-73.
 - [25] Hinks, T.S.C., Brown, T., Lau, L.C.K., Rupani, H., Barber, C., Elliott, S., et al. (2016) Multidimensional Endotyping in Patients with Severe Asthma Reveals Inflammatory Heterogeneity in Matrix Metalloproteinases and Chitinase 3-Like Protein 1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.020>
 - [26] Lachowicz-Scroggins, M.E., Dunican, E.M., Charbit, A.R., Raymond, W., Looney, M.R., Peters, M.C., et al. (2019) Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 1076-1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1869oc>
 - [27] Varricchi, G., Modestino, L., Poto, R., Cristinziano, L., Gentile, L., Postiglione, L., et al. (2021) Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil-Derived Mediators as Possible Biomarkers in Bronchial Asthma. *Clinical and Experimental Medicine*, **22**, 285-300. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00750-8>
 - [28] Schreck, K.C., Lwin, M., Strowd, R.E., Henry-Barron, B.J., Blakeley, J.O. and Cervenka, M.C. (2017) Effect of Ketogenic Diets on Leukocyte Counts in Patients with Epilepsy. *Nutritional Neuroscience*, **22**, 522-527. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2017.1416740>
 - [29] Ruskin, D.N., Kawamura, M. and Masino, S.A. (2009) Reduced Pain and Inflammation in Juvenile and Adult Rats Fed a Ketogenic Diet. *PLOS ONE*, **4**, e8349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008349>
 - [30] Mank, M.M., Reed, L.F., Walton, C.J., Barup, M.L.T., Ather, J.L. and Poynter, M.E. (2022) Therapeutic Ketosis Decreases Methacholine Hyperresponsiveness in Mouse Models of Inherent Obese Asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **322**, L243-L257. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00309.2021>
 - [31] Youm, Y., Nguyen, K.Y., Grant, R.W., Goldberg, E.L., Bodogai, M., Kim, D., et al. (2015) The Ketone Metabolite B-Hydroxybutyrate Blocks NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammatory Disease. *Nature Medicine*, **21**, 263-269. <https://doi.org/10.1038/nm.3804>
 - [32] Yamanashi, T., Iwata, M., Kamiya, N., Tsunetomi, K., Kajitani, N., Wada, N., et al. (2017) Beta-Hydroxybutyrate, an Endogenous NLRP3 Inflammasome Inhibitor, Attenuates Stress-Induced Behavioral and Inflammatory Responses. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 7677. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08055-1>
 - [33] Hasan-Olive, M.M., Lauritzen, K.H., Ali, M., Rasmussen, L.J., Storm-Mathisen, J. and Bergersen, L.H. (2018) A Ketogenic Diet Improves Mitochondrial Biogenesis and Bioenergetics via the Pgc1 α -Sirt3-Ucp2 Axis. *Neurochemical Research*, **44**, 22-37. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2588-6>
 - [34] Abais, J.M., Zhang, C., Xia, M., Liu, Q., Gehr, T.W.B., Boini, K.M., et al. (2013) NADPH Oxidase-Mediated Triggering of Inflammasome Activation in Mouse Podocytes and Glomeruli during Hyperhomocysteinemia. *Antioxidants & Redox Signaling*, **18**, 1537-1548. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4666>
 - [35] Michaeloudes, C., Abubakar-Waziri, H., Lakhdar, R., Raby, K., Dixey, P., Adcock, I.M., et al. (2022) Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Asthma. *Molecular Aspects of Medicine*, **85**, Article ID: 101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>
 - [36] Wilson, H.M. (2014) SOCS Proteins in Macrophage Polarization and Function. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No.

357. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00357>
- [37] Bai, Y., Xing, Y., Ma, T., Li, K., Zhang, T., Wang, D., *et al.* (2024) β -Hydroxybutyrate Suppresses M1 Macrophage Polarization through β -Hydroxybutyrylation of the STAT1 Protein. *Cell Death & Disease*, **15**, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07268-3>
- [38] Starkey, M.R., McKenzie, A.N., Belz, G.T. and Hansbro, P.M. (2019) Pulmonary Group 2 Innate Lymphoid Cells: Surprises and Challenges. *Mucosal Immunology*, **12**, 299-311. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0130-4>
- [39] Emami Fard, N., Xiao, M. and Sehmi, R. (2023) Regulatory ILC2—Role of IL-10 Producing ILC2 in Asthma. *Cells*, **12**, Article No. 2556. <https://doi.org/10.3390/cells12212556>
- [40] Halwani, R., Sultana, A., Vazquez-Tello, A., Jamhawi, A., Al-Masri, A.A. and Al-Muhsen, S. (2017) Th-17 Regulatory Cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 Enhance Neutrophil Production of IL-17 Cytokines during Asthma. *Journal of Asthma*, **54**, 893-904. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1283696>
- [41] Rondanelli, M., Gasparri, C., Peroni, G., Faliva, M.A., Naso, M., Perna, S., *et al.* (2021) The Potential Roles of Very Low Calorie, Very Low Calorie Ketogenic Diets and Very Low Carbohydrate Diets on the Gut Microbiota Composition. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 662591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.662591>
- [42] Al Bander, Z., Nitert, M.D., Mousa, A. and Naderpoor, N. (2020) The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
- [43] Ma, D., Wang, A.C., Parikh, I., Green, S.J., Hoffman, J.D., Chlipala, G., *et al.* (2018) Ketogenic Diet Enhances Neurovascular Function with Altered Gut Microbiome in Young Healthy Mice. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6670. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25190-5>
- [44] Beam, A., Clinger, E. and Hao, L. (2021) Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*, **13**, Article No. 2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>
- [45] Attaye, I., van Oppenraaij, S., Warmbrunn, M.V. and Nieuwdorp, M. (2021) The Role of the Gut Microbiota on the Beneficial Effects of Ketogenic Diets. *Nutrients*, **14**, Article No. 191. <https://doi.org/10.3390/nu14010191>
- [46] Meng, Y., Sun, J. and Zhang, G. (2024) Take the Bull by the Horns and Tackle the Potential Downsides of the Ketogenic Diet. *Nutrition*, **125**, Article ID: 112480. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112480>
- [47] Joshi, S., Shi, R. and Patel, J. (2023) Risks of the Ketogenic Diet in CKD—The Con Part. *Clinical Kidney Journal*, **17**, sfad274. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad274>