

儿童肥胖型哮喘发病机制的研究

罗璇¹, 王小丫¹, 李元霞^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

目的: 肥胖型哮喘是儿童哮喘的独立表型, 症状多、控制差、发作频、病情重且对激素治疗不敏感, 严重影响生活质量。其发病机制尚不明确, 本文从多角度综述儿童肥胖型哮喘的潜在机制, 为防治提供理论依据。方法: 系统检索并梳理国内外相关文献, 汇总已有研究成果。结果: 可能机制涉及五方面: 1. 机械因素: 胸腹脂肪过多限制膈肌及胸廓运动, 降低肺顺应性, 致气道口径与肺实质不匹配, 引起功能残气量等指标下降。2. 炎症机制: 肥胖呈慢性低度炎症, 脂肪因子(瘦素升高、脂联素降低)及促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6等)异常, 促进气道炎症与纤维化。3. 免疫机制: 单核-巨噬、Treg、Th1/Th2/Th17等细胞参与, 瘦素调节T细胞及巨噬细胞活性, 影响气道免疫。4. 肠道微生态: 肠道菌群代谢产物(如短链脂肪酸)可改善过敏反应、调节Th平衡; 肠道屏障功能亦减轻肺部炎症。5. 遗传代谢: 肥胖与哮喘共享多个易感基因(如LEP、 β 受体等), 胰岛素抵抗、维生素D缺乏等代谢因素亦相关。结论: 儿童肥胖型哮喘是多机制交互的复杂疾病, 具体路径仍未完全阐明, 部分结果存在分歧, 且现有研究多依赖BMI, 难以反映肥胖异质性。未来需结合多元分类标准和多学科方法, 深入探索病理生理, 以推进精准治疗, 改善患儿预后。

关键词

儿童哮喘, 肥胖, 机制

Research on the Pathogenesis of Childhood Obese Asthma

Xuan Luo¹, Xiaoya Wang¹, Yuanxia Li^{2*}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

*通讯作者。

文章引用: 罗璇, 王小丫, 李元霞. 儿童肥胖型哮喘发病机制的研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1847-1856.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672709

Abstract

Objective: Obese asthma is an independent phenotype of childhood asthma characterized by numerous symptoms, poor control, frequent exacerbations, severe disease course, and insensitivity to corticosteroid therapy, all of which significantly impair quality of life. Its pathogenesis remains unclear. This article reviews the potential mechanisms of childhood obese asthma from multiple perspectives to provide a theoretical basis for its prevention and treatment. **Methods:** Relevant domestic and international literature was systematically retrieved and reviewed to summarize existing research findings. **Results:** The potential mechanisms involve five aspects: 1. Mechanical factors: Excessive thoracoabdominal fat restricts diaphragmatic and chest wall movement, reduces lung compliance, causes a mismatch between airway caliber and lung parenchyma, and leads to a decrease in functional residual capacity and other indicators. 2. Inflammatory mechanisms: Obesity presents as a state of chronic low-grade inflammation. Abnormalities in adipokines (elevated leptin, decreased adiponectin) and pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, etc.) promote airway inflammation and fibrosis. 3. Immune mechanisms: Cells such as monocyte-macrophages, Tregs, and Th1/Th2/Th17 cells are involved. Leptin regulates T cell and macrophage activity, thereby affecting airway immunity. 4. Gut microbiota: Metabolites of gut flora (e.g., short-chain fatty acids) can ameliorate allergic responses and regulate Th balance; intestinal barrier function also helps alleviate pulmonary inflammation. 5. Genetics and metabolism: Obesity and asthma share multiple susceptibility genes (e.g., LEP, β -adrenergic receptors). Metabolic factors such as insulin resistance and vitamin D deficiency are also associated with the condition. **Conclusion:** Childhood obese asthma is a complex disease involving the interaction of multiple mechanisms. The specific pathways have not yet been fully elucidated, and some findings remain controversial. Furthermore, current studies largely rely on BMI, which fails to reflect the heterogeneity of obesity. Future research should integrate diverse classification criteria and multidisciplinary approaches to deeply explore the pathophysiology, aiming to advance precision medicine and improve patient prognosis.

Keywords

Childhood Asthma, Obesity, Mechanism

Copyright © 2026 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(以下简称哮喘)以慢性气道炎症和气道高反应性为特征,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,常在夜间和(或)凌晨发作或加重,是儿童时期最常见的慢性气道炎症性疾病。近年来,我国 0~14 岁儿童哮喘的患病率呈现明显增长趋势,与全球哮喘患病率的增长趋势相一致,严重影响儿童的生活质量和身心健康[1][2]。同时,我国儿童肥胖和超重的发病率总体呈现增长趋势,有数据表示,预计到 2030 年,15.6%的学龄前儿童和 31.8%的学龄儿童将超重或肥胖[3]。儿童肥胖率和哮喘发病率的同时上升引发了肥胖和哮喘之间存在因果联系思考。早在 2014 年,全球哮喘防治倡议(GINA)就已将肥胖型哮喘作为一种新的哮喘表型。与其他不同表型相比,该表型的典型特征是出现额外症状、控制较差、急性发作的频率和严重程度增加,对吸入性皮质类固醇的反应受损以及生活质量降低[4]。基于此,为了提供儿童肥胖型哮喘更好的治疗理论基础,本文将综述儿童肥胖型哮喘的发病机制。

2. 肥胖导致哮喘发生的机制

2.1. 肺力学机制

肥胖可导致肺力学发生显著改变[5]。儿童时期, 肺脏正处于快速发育和呼吸力学显著变化阶段。肥胖通过胸壁与腹部脂肪堆积增加呼吸阻力, 降低肺顺应性, 限制膈肌活动, 在肺功能上表现为功能残气量及补呼气量下降, 并加剧气道关闭风险。该机械效应随发育阶段呈现显著差异: 学龄前期肺脏未发育成熟, 肥胖对用力肺活量、第一秒用力呼气量及小气道功能的影响最为突出, 学龄期的机械效应主要局限于大气道, 小气道受累减弱, 但肥胖与哮喘共同诱发的气道发育不协调仍可导致气流受限; 青春期后, 持续性肥胖加重气道阻塞, 且哮喘-肥胖关联在女童中显著强于男童, 可能与性激素介导的脂肪分布变化有关[6]。上述年龄依赖性的背后, 生命早期生长轨迹发挥“编程”效应: 婴儿期体重增长过快、肥胖发生年龄越早, 对肺力学的长期损害越显著, 且脂肪峰值的时机可能比肥胖程度本身更为关键。宫内环境、分娩方式及早期抗生素暴露等可能通过表观遗传与微生物途径, 间接影响肺发育轨迹[7]。因此, 肺功能监测与干预应充分考虑年龄特异性, 并将预防窗口前移至生命早期, 从源头阻断肥胖对肺脏发育的机械性干扰。

这些力学效应共同促进了肺容积的改变及气道阻力的增大, 进而导致肺功能的下降, 具体表现为功能残气量(FRC)、呼气储备容量(ERV)以及残气量(RV)等指标的改变[8]。

越来越多的研究指出, 腹部脂肪沉积对肺功能的影响往往比总体肥胖更为深刻。一项纵向队列研究显示, 肥胖儿童与青少年在经过一年随访后, 其腰围(WC)或腰高比(WC/Ht)的变化与用力呼气量/用力肺活量的比值(FEV1/FVC)以及用力呼气流速的变化呈负相关, 而体重指数(BMI)的改变则对大多数肺活量参数的影响不显著[9]。内脏脂肪组织增多不仅与哮喘风险的升高相关, 还促进了哮喘的发生与发展。一项儿童的病例对照研究发现高中心性脂肪分布(以 WC 或 WHtR 衡量)与哮喘之间存在正相关关系, 而 BMI 与哮喘之间的联系则较为复杂, 可能受其他混杂因素影响[10]。我国新疆地区对儿童体质指数与用力肺活量(FVC)的纵向研究显示, 营养过剩与营养不足均可导致 FVC 下降, 且下降趋势与区域内营养结构变化相关联, 提示营养状态与肺功能之间存在显著联系[11]。我国的一项基于 2758 名四至六年级学童的三年随访研究, 比较了多项中心性肥胖指标与传统 BMI 指标在哮喘预测中的敏感性[12]。结果提示中心性脂肪分布相较于 BMI 等传统指标, 对哮喘风险的预测具有更高的敏感性, 强调在儿童哮喘风险评估与分层干预中应关注脂肪分布特征。

2.2. 炎症及免疫学机制

肥胖型哮喘患儿肺功能的变化也可能反映脂肪组织的促炎作用[13]。与哮喘是一种气道慢性炎症性疾病相似, 肥胖也被视为一种系统性的慢性低度炎症状态。该炎症免疫特征随发育阶段动态演变[14]。早发性肥胖相关哮喘通常以 Th2-high 炎症为主, 而晚发性则更多表现为 Th2-low。婴幼儿期是免疫系统发育的关键窗口, 婴儿期体重增长过快可通过影响 T 细胞分化与细胞因子谱, 为后续哮喘的发生奠定基础。学龄期肥胖对 CD4⁺ T 细胞进行转录组重编程, 上调 CDC42 及 NLRP3 炎症小体相关基因、下调糖皮质激素受体(NR3C1), 不仅加剧炎症反应, 还可能部分解释肥胖哮喘患儿对吸入性糖皮质激素治疗反应欠佳的现象。青春期后, 哮喘与肥胖的关联呈现显著的性别二态性, 肥胖女童更易出现性早熟, 性激素变化可通过调节 Th1/Th2 平衡及影响脂肪分布, 进一步加剧气道炎症, 而男童中该效应相对较弱。

围产期肥胖可加速儿童鼻呼吸道上皮细胞的 DNA 甲基化时钟, 导致上皮提前老化并损害屏障功能, 触发哮喘。母体孕期高脂饮食可通过调控子代 CD4⁺ T 细胞分化方向加剧过敏性哮喘。分娩方式(如剖宫产)减少新生儿对母体阴道菌群的暴露, 扰乱肠道微生物的早期建立, 而生命早期抗生素暴露则直接扰乱

菌群构成,二者均通过影响免疫训练与炎症调节,增加肥胖与哮喘的共同发生风险。此外,父亲青春超重亦可通过生殖细胞的表现遗传信息传递,增加子代哮喘及肺功能降低的风险。上述多种早期暴露通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰及肠道菌群失调等共同通路,汇聚于肥胖-哮喘的炎症免疫网络,从根本上塑造了患儿终身的疾病易感性[15]。

一项上海关于不同肥胖状态的儿童/青少年新发哮喘患者肺功能和炎症反应的比较的前瞻性横断面研究显示:肥胖的哮喘患者瘦素水平较高,而脂联素水平较低。超重/肥胖哮喘患者 IL-16 水平高于正常体重者,脂肪细胞释放的瘦素能够刺激支气管和肺泡细胞中炎性细胞因子的产生,持续的炎症刺激可诱导气道损伤和纤维化,增加哮喘的易感性和进展[16]。瘦素也在调节 T 细胞增殖和活化、单核细胞/巨噬细胞募集、在气道炎症、呼吸道疾病和免疫系统中发挥作用[17]。同时,瘦素在肺组织中表达,并促进表面活性蛋白的合成。近几年的一项荟萃回归分析研究发现,年龄和性别不影响瘦素水平与哮喘风险/进展之间的相关性,提示瘦素异常可能与哮喘的发生、发展有关,瘦素紊乱可能影响肺内稳态[18],因此加强对瘦素状态的监测和早期干预有助于哮喘的预防和治疗。

脂联素是脂肪细胞产生的一种具有抗炎作用的蛋白质[19]。关于肥胖型哮喘是否与脂联素相关,大多数学者的研究都表明脂联素水平会降低,认为肥胖相关的脂肪组织炎症可能会通过下调肺中的脂联素受体 1 (AdipoR1)和调节性 T 细胞(Tregs)来加剧过敏性炎症[20] [21]。但有学者发现,当体重过度增加时,如病态肥胖时,AdipoR1 表达反而将增加。个别文献显示脂联素与肺功能之间并无相关性[22],这些研究结果的差异可能与年龄、性别、种族和疾病严重程度的人口统计学差异有关。

此外,脂肪组织过度合成促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β ,可能有助于哮喘的发病[23]。中国的一项孟德尔随机化分析研究发现,儿童肥胖、IL-6 均与儿童哮喘存在因果关系且呈正相关关系,且 IL-6 在儿童肥胖与儿童哮喘的因果关系中为不完全中介因素[24]。一项前瞻性的病例对照研究调查了肥胖和哮喘儿童和非肥胖和哮喘儿童的肺功能和细胞因子谱,发现肥胖患者的瘦素和 IL-10 增加,而正常体重哮喘组的脂联素和 TNF- α 显著较高。肥胖哮喘儿童的 IL-33 和 TGF- β 1 水平升高,肥胖非哮喘组的水平居中,正常体重哮喘受试者的水平较低[25]。一项对城市社区儿童的纵向出生队列研究中,发现肥胖或脂肪因子的轨迹(包括早期体重增加)与哮喘诊断或几种不同方法测量的气道阻塞之间没有关联[26],这与其他欧洲的队列不同,说明哮喘的危险因素存在重要差异,可能与地理分布、特定人群特有的健康状况等有关。

脂肪组织中的第一大白细胞群体是巨噬细胞,第二大白细胞群体则为 T 细胞。巨噬细胞有两种重要表型:M1 型(促炎型)巨噬细胞极化增强与 M2 型(抑炎/修复型)巨噬细胞。M1 型巨噬细胞在肥胖微环境下被大量招募和激活,分泌 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子,诱导全身性低度炎症,促进 Th1/Th17 型免疫反应,直接加剧气道炎症与高反应性;而 M2 型巨噬细胞数量减少、功能受损,其抗炎作用及胞葬能力下降,导致炎症消退机制受阻,组织稳态失衡。这种“促炎-抑炎”轴的紊乱共同推动了肥胖型哮喘的慢性炎症状态与病情进展。肥胖微环境诱导 CD4⁺ T 细胞向促炎表型偏移,表现为 Th1 与 Th17 细胞显著扩增[27]。Th1 细胞通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),不仅强化 M1 型巨噬细胞活化,形成正向炎症反馈环,亦直接参与气道高反应性与结构重塑。与此同时,Th17 细胞及其特征性因子白细胞介素-17 (IL-17)水平上升,促进中性粒细胞募集,介导非嗜酸性气道炎症,且与糖皮质激素应答减弱密切相关,提示其在难治性哮喘中的潜在作用[28]。与此相对,调节性 T 细胞(Tregs)本应发挥免疫耐受与抗炎功能,但在肥胖状态下其数量减少、抑制功能受损,尤以瘦素水平升高所介导的 Tregs 增殖抑制为著,致使免疫稳态失衡,促炎反应失控。此外,CD8⁺ T 细胞作为早期免疫应答者,在高脂环境诱导下率先浸润脂肪组织,其活化早于巨噬细胞聚集,可能通过分泌 IFN- γ 等效应分子,启动并放大大局部炎症级联,为后续慢性炎症的建立提供初始信号[29]。

2.3. 肠道微生态机制

人体由数万亿微生物组成, 这些微生物聚集在肠道中, 形成一个复杂的群落, 称为肠道微生物群。肠道微生物在系统发育地位上基本分属厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、疣微菌门、梭杆菌门 6 大门, 其中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群。生命早期(尤其出生后前 3 年)是肠道菌群建立与免疫系统成熟的关键“窗口期”[30]。婴儿期体重增长过快是后续哮喘发生的最强预测因素之一。婴幼儿期肠道菌群的异常定植可直接塑造免疫发育轨迹; 学龄期后, 肥胖型哮喘患儿呈现 $CD4^+$ T 细胞向 Th1/Th17 极化的特征; 而青春期后, 性别差异与激素变化可能进一步通过菌群-免疫轴介导的气道炎症放大效应, 加剧哮喘-肥胖关联的性别二态性。生命早期暴露通过影响肠道菌群建立与表观遗传重编程, 产生长期健康效应。宫内环境方面, 母体肥胖可通过改变子代肠道与肺部菌群的建立, 成为儿童哮喘的潜在诱导因素; 孕期高脂饮食可在子代先天免疫系统中留下持久的代谢印记, 改变炎症反应并 predispose 子代至肥胖与代谢性疾病。分娩方式直接影响新生儿肠道菌群初始定植: 阴道分娩婴儿的菌群类似母体产道, 而剖宫产婴儿则类似母体皮肤, 且剖宫产婴儿肠道中乳杆菌、拟杆菌等关键菌群数量较少; 剖宫产与儿童日后肥胖(风险增加 59%)及哮喘(12 岁时风险增加 21%)的发生显著相关。早期抗生素暴露则可清除敏感菌群、降低菌群多样性, 通过肠道菌群紊乱、炎症因子及表观遗传等机制, 增加儿童哮喘与肥胖的共同发生风险[31]。上述早期因素通过 DNA 甲基化等表观遗传途径及肠道菌群失调的共同通路, 从根本上塑造了患儿终身的代谢-免疫-微生态易感性。

肠道与肺部之间通过微生物群、免疫系统及代谢产物等相互作用形成的复杂调控网络, 参与机体免疫调节、代谢调控及神经调控等过程, 即“肠-肺轴”[32]。在儿童肥胖型哮喘的发病过程中, 肠道微生物群扮演了至关重要的“中介”角色, 其核心机制在于通过“菌群-代谢-免疫轴”破坏宿主的代谢与免疫平衡[33]。

肥胖可能导致儿童肠道菌群失调及细菌多样性降低, 导致肠道屏障和免疫功能受损[34]。肠道屏障受损导致“肠漏”, 使得革兰氏阴性菌释放的脂多糖(LPS)易位入血, 通过“肠-肺轴”激活肺部巨噬细胞的 TLR4/NF- κ B 信号通路; 同时, 代谢产物及病原相关分子模式(PAMPs)激活 NLRP3 炎性小体, 促进 IL- 1β 和 IL-18 的释放, 驱动全身性慢性低度炎症及气道中性粒细胞浸润[35]。

肠道菌群在发酵食物时会产生短链脂肪酸(SCFAs) [36]。短链脂肪酸主要包括: 乙酸、丙酸、丁酸等。肥胖儿童肠道菌群表现为厚壁菌门/拟杆菌门比例升高, 厚壁菌门可将多糖进行转化分解, 形成易吸收的单糖和短链脂肪酸, 增加了肠道对能量的提取效率从而促进肥胖, 还因产短链脂肪酸菌(如双歧杆菌、阿克曼菌)的丰度降低, 导致 SCFAs-GPR/PPAR γ 信号通路受阻[37]。SCFA 的缺乏抑制了腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)通路, 进而促进脂肪合成、抑制脂肪酸氧化, 并削弱了其对气道炎症的保护作用。肠道微生态失衡改变了免疫细胞的分化方向, 促使 $CD4^+$ T 细胞向 Th1/Th17 表型极化, 而非 Th2 表型, 通过影响 Th1/Th2、Th17/Treg 的平衡进而影响哮喘的发病。并通过调节先天性淋巴细胞(ILCs), 特别是诱导 ILC3 的扩增和 IL-17 的产生, 进一步加剧了肥胖背景下的非过敏性鼻炎[38]。

2.4. 遗传机制

肥胖和哮喘都具有高度遗传性, 二者具有共同的遗传学基础。早发性肥胖相关哮喘通常具有更强的遗传负荷, 而晚发性表型则更多受环境与代谢因素驱动[39]。婴幼儿期是表观遗传编程最为活跃的窗口, 生命早期暴露可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等机制, 在不改变 DNA 序列的前提下调控基因表达, 从而长期影响免疫与代谢相关通路的活性。学龄期后, 遗传易感性与持续肥胖的累积效应相互作用, 进一步放大气道炎症与重塑风险。青春期则可能因性激素变化而激活或抑制特定基因的表达, 形成性别依赖性的遗传效应——部分肥胖相关基因在女童中对哮喘表型的影响更为显著。生命早期暴露

通过表观遗传途径发挥深远的“编程”效应。宫内营养不良或过度营养可诱导子代代谢相关基因启动子区 DNA 甲基化模式的持久改变,从而影响脂肪细胞分化与食欲调控。分娩方式影响新生儿初始肠道菌群定植,进而通过菌群代谢产物调控宿主基因的组蛋白乙酰化状态。早期抗生素暴露则可能通过改变肠道微生态,间接影响免疫相关基因的表观遗传修饰。更具跨代意义的是,父亲青春期超重可通过影响生殖细胞的表观遗传信息(如精子 DNA 甲基化)传递,增加子代哮喘与肺功能降低的风险。上述表观遗传改变贯穿整个儿童期发育轨迹,与遗传变异协同作用,共同构成肥胖型哮喘的分子易感网络。Zhu 等人(2020)利用英国生物银行的超大规模数据(457,822 名受试者)进行了一项全基因组关联分析(GWAS)与跨性状整合研究。该研究并未将哮喘视为单一疾病,而是通过亚型特异性分析发现:肥胖(BMI)及相关代谢特征(如 2 型糖尿病)与晚发性哮喘及非过敏性哮喘存在显著的正向遗传相关性与因果关系,而与早发性过敏性哮喘关联较弱。该研究通过跨性状荟萃分析鉴定出 34 个肥胖与哮喘共享的遗传位点。功能富集分析表明,这些位点主要参与了气道重塑的关键过程,包括细胞增殖、分化及细胞外基质沉积,特别是涉及 TGF- β /SMAD3 信号通路的基因(如 SMAD3 和 COL16A1)。研究者利用高脂饮食(HFD)诱导的肥胖小鼠模型进行了实验验证,发现在肥胖状态下,肺组织中与平滑肌收缩相关的 MYL6 基因表达显著上调,而参与脂肪酸氧化的 ACOXL 基因表达下调。研究发现儿童期体重指数(BMI)与儿童哮喘之间存在显著的遗传相关性($R_g = 0.10$),且这一关联并非由成人肥胖的遗传成分驱动,提示存在一套独立的“儿童期基因程序”连接了肥胖与哮喘。研究鉴定出位于染色体 14q32.12 区域的共享致病变异 rs12436181,该位点映射到 AMN (Amnionless)基因。功能注释显示,该基因在肺组织中表达,可能参与维生素 B12 的代谢调节,从而影响气道炎症反应[40]。Salinas 等人的研究发现,在 12q13.2 染色体区域存在关键的跨表型关联位点(如 rs705708),该位点所在的 ERBB3 基因(编码受体酪氨酸激酶)在连接气道发育与代谢调节中扮演核心角色。尽管该位点的等位基因在统计学上表现出增加哮喘风险的同时降低体质指数(BMI)的拮抗效应,但其生物学机制对儿童肥胖型哮喘具有重要启示:ERBB3 信号通路不仅参与调控气道上皮屏障的发育与完整性(影响哮喘易感性),还涉及脂肪组织的分化与代谢调节。此外,中介分析证实该区域的遗传效应在儿童期哮喘中表现更强,提示遗传背景可能通过干扰 ERBB3 介导的上皮修复机制与早期代谢编程,使携带特定易感基因的儿童在环境因素(如高脂饮食)刺激下,更易发生气道炎症与代谢失衡的交互反应,从而驱动儿童肥胖型哮喘的表型表达[41]。

2.5. 代谢机制

代谢重编程是连接肥胖与哮喘的核心病理桥梁,涉及胰岛素抵抗、脂肪因子失衡及全身性代谢紊乱等多重环节[42]。研究表明,代谢紊乱随发育阶段动态演变[43]。婴幼儿期是代谢编程的关键窗口——出生后 6~18 个月内的体重快速增长与非特应性哮喘风险增加 2.1~3.3 倍显著相关,且这一关联在男童中尤为突出;围产期肥胖本身即可加速儿童鼻呼吸道上皮细胞的 DNA 甲基化时钟,导致上皮提前老化。学龄期后,代谢异常与免疫失调的交互效应进一步强化:胰岛素抵抗与 Th1 极化、HDL 低下与单核细胞活化的关联持续存在,而腰臀比所反映的躯干肥胖在预测肺功能损害方面较 BMI 更具一致性。青春期则叠加激素因素的复杂调节——肥胖女童更易出现性早熟,性激素变化可能通过影响脂肪分布与胰岛素敏感性,进一步加剧代谢-炎症通路的激活。生命早期暴露通过表观遗传与微生态途径产生深远的代谢编程效应。宫内环境方面,母体肥胖及孕期高脂饮食可诱导子代代谢功能障碍与高胰岛素血症,导致气道神经过度支配及反射性高反应性;母体肥胖还与子代出生后免疫反应的程序性改变密切相关。分娩方式方面,剖宫产与儿童期哮喘及肥胖风险增加均显著相关[44]。上述早期因素通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰及肠道菌群失调等共同通路,从根本上塑造了患儿终身的代谢-免疫易感性网络。流行病学研究证实,IR 水平与儿童肺功能指标(如 FEV1/FVC)呈显著负相关,提示代谢异常独立于体质指数(BMI)直接介导了气流

受限[45]。其具体机制涉及对气道平滑肌(Airway Smooth Muscle, ASM)的双重调控[46]:一方面,高胰岛素血症通过激活 ASM 细胞膜上的胰岛素受体,诱导其呈现“促收缩”表型,具体表现为通过 G 蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2)依赖途径导致 β_2 肾上腺素受体(β_2AR)脱敏,进而抑制环磷酸腺苷(cAMP)积累,削弱支气管舒张功能;另一方面,长期的高胰岛素环境通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)信号通路的持续活化,显著促进 ASM 细胞增殖及细胞外基质胶原沉积,从而驱动气道重塑。此外,胰岛素抵抗还通过调节辅助性 T 细胞(Th1/Th2)比例失衡,加剧气道慢性炎症微环境。

胰岛素抵抗不仅作为肥胖的代谢标志物,更通过直接作用于气道结构细胞,介导了 ASM 收缩性增强、舒张功能受损及结构性重塑的级联反应,最终导致肥胖型哮喘患儿出现不可逆的气道高反应性与肺功能下降。

3. 结果与讨论

综上所述,儿童肥胖型哮喘并非单纯的“肥胖 + 哮喘”共病,而是一种由多因素驱动的独特表型[47]。其发病机制复杂,主要体现为机械效应与代谢炎症的协同作用。一方面,腹部脂肪堆积导致的肺容积减少与膈肌功能障碍构成了物理基础;另一方面,脂肪因子失衡与慢性低度炎症构建了全身及气道的促炎环境。

尤为关键的是,代谢重编程与免疫调节的交互在其中扮演了核心角色。胰岛素抵抗不仅介导全身代谢异常,更通过直接作用于气道平滑肌,诱导其表型转化与气道重塑,解释了此类患儿肺功能下降的病理基础。同时,遗传易感性与肠道微生态失调进一步加剧了这一过程。因此,临床治疗不应局限于传统的抗炎与支气管扩张,更应重视体重管理与代谢调节[48]。然而,当前证据多源于横断面或回顾性研究,难以揭示因果时序关系,且肥胖评估高度依赖 BMI 单一指标,忽略了体脂分布与代谢异质性。为突破上述局限,未来研究应从以下三个维度重点推进:第一,开展从出生起点的前瞻性纵向队列研究,系统追踪儿童体格生长轨迹、体成分变化与肺功能发育、气道高反应性出现之间的动态关联,明确肥胖“窗口期”与哮喘表型转化的时间顺序及关键转折点,为早期预警和干预时机的选择提供因果证据。第二,整合多组学技术(如宏基因组学、代谢组学、转录组学),在同一队列中系统筛查肠道菌群结构、循环代谢物谱及气道局部转录组特征,联合机器学习算法构建多维风险预测模型,以期识别可用于早期诊断的新型生物标志物,并揭示驱动代谢-免疫交互网络的核心分子节点,为精准靶向治疗提供潜在靶点。第三,设计针对儿童群体的复合干预随机对照试验(RCT),将标准化体重管理方案(如饮食结构调整、运动处方)与抗炎/代谢调节药物(如二甲双胍、GLP-1 受体激动剂)进行析因设计,系统评估单一干预与联合干预对肺功能、哮喘控制水平及代谢指标的综合效应,同时纳入依从性和安全性终点,为临床指南更新提供高级别循证医学依据。通过上述具体研究设计的落地实施,有望突破当前认知瓶颈,推动儿童肥胖型哮喘从“表型描述”迈向“机制驱动”的精准诊疗时代,最终切实改善患儿的长期预后[49]。

参考文献

- [1] Asher, M.I., García-Marcos, L., Pearce, N.E. and Strachan, D.P. (2020) Trends in Worldwide Asthma Prevalence. *European Respiratory Journal*, **56**, Article ID: 2002094. <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>
- [2] 伊娜, 刘婷婷, 周宇畅, 等. 1990-2019 年中国儿童青少年哮喘疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(2): 235-242.
- [3] Wang, Y., Zhao, L., Gao, L., Pan, A. and Xue, H. (2021) Health Policy and Public Health Implications of Obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 446-461. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00118-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00118-2)
- [4] Boulet, L., FitzGerald, J.M. and Reddel, H.K. (2015) The Revised 2014 GINA Strategy Report. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **21**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000125>
- [5] 许贺美, 徐扬, 刘薇, 等. 儿童肥胖与哮喘的共存关系及病因联系研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2026, 34(6):

- 1528-1532.
- [6] Xu, X.W., Huang, Y., Wang, J., Zhang, X.L., Liang, F.M. and Luo, R. (2017) Effect of Obesity on Pulmonary Function in Asthmatic Children of Different Age Groups. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **19**, 519-523. (In Chinese)
- [7] Casas, M., den Dekker, H.T., Kruitthof, C.J., Reiss, I.K., Vrijheid, M., Sunyer, J., *et al.* (2018) The Effect of Early Growth Patterns and Lung Function on the Development of Childhood Asthma: A Population Based Study. *Thorax*, **73**, 1137-1145. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211216>
- [8] Cesanelli, L., Cesanelli, F., Degens, H. and Satkunskiene, D. (2024) Obesity-Related Reduced Spirometry and Altered Breathing Pattern Are Associated with Mechanical Disadvantage of the Diaphragm. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **325**, Article ID: 104267. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2024.104267>
- [9] Charoensittisup, P., Udomittipong, K., Mahoran, K. and Palamit, A. (2024) Longitudinal Effects of Obesity on Pulmonary Function in Obese Children and Adolescents. *Pediatric Research*, **97**, 1644-1649. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03544-2>
- [10] Papoutsakis, C., Chondronikola, M., Antonogeorgos, G., Papadakou, E., Matziou, V., Drakouli, M., *et al.* (2014) Associations between Central Obesity and Asthma in Children and Adolescents: A Case-Control Study. *Journal of Asthma*, **52**, 128-134. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.954291>
- [11] Zhang, F., Bi, C., Yin, X., Liu, Y., Guo, Y., Sun, P., *et al.* (2024) Forced Vital Capacity and Body Mass Index of Xinjiang Children and Adolescents: An Analysis Based on Seven Successive National Surveys, 1985-2014. *BMC Public Health*, **24**, Article No. 1542. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19072-x>
- [12] Chen, Y.-C., Tu, Y.-K., Huang, K.-C., Chen, P.-C., Chu, D.-C. and Lee, Y.L. (2014) Pathway from Central Obesity to Childhood Asthma. Physical Fitness and Sedentary Time Are Leading Factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, 1194-1203. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0097oc>
- [13] Bantulà, M., Roca-Ferrer, J., Arismendi, E. and Picado, C. (2021) Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>
- [14] 木国法, 李旭, 龚应玲. 白细胞介素-4、瘦素、趋化素与肥胖型哮喘患儿病情程度的关系及预测哮喘控制的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29(3): 108-113.
- [15] Duran, S., Reichenbach, A. and Rastogi, D. (2026) Inflammatory Dysregulation, Asthma, and Obesity in Children: What Is the Relationship? *Journal of Inflammation Research*, **19**, Article ID: 546304. <https://doi.org/10.2147/jir.s546304>
- [16] Ying, X., Lin, J., Yuan, S., Pan, C., Dong, W., Zhang, J., *et al.* (2022) Comparison of Pulmonary Function and Inflammation in Children/Adolescents with New-Onset Asthma with Different Adiposity Statuses. *Nutrients*, **14**, Article No. 2968. <https://doi.org/10.3390/nu14142968>
- [17] Adura, P.T., Reed, E., Macintyre, J., del Rosario, A., Roberts, J., Pestridge, R., *et al.* (2013) Experimental Rhinovirus 16 Infection in Moderate Asthmatics on Inhaled Corticosteroids. *European Respiratory Journal*, **43**, 1186-1189. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141713>
- [18] Wang, J., Zhu, R., Shi, W. and Mao, S. (2023) Predictive and Prognostic Value of Leptin Status in Asthma. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, **33**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00332-z>
- [19] Otelea, M.R., Arghir, O.C., Zugravu, C. and Rascu, A. (2021) Adiponectin and Asthma: Knowns, Unknowns and Controversies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8971. <https://doi.org/10.3390/ijms22168971>
- [20] Ramos-Ramírez, P., Malmhäll, C., Johansson, K., Adner, M., Lötvall, J. and Bossios, A. (2020) Lung Regulatory T Cells Express Adiponectin Receptor 1: Modulation by Obesity and Airway Allergic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8990. <https://doi.org/10.3390/ijms21238990>
- [21] Peinado, F.M., Pérez-Cantero, A., Olivas-Martínez, A., Espín-Moreno, L., de Haro, T., Boada, L.D., *et al.* (2025) Adolescent Exposure to Benzophenone Ultraviolet Filters: Cross-Sectional Associations with Obesity, Cardiometabolic Biomarkers, and Asthma/Allergy in Six European Biomonitoring Studies. *Environmental Research*, **280**, Article ID: 121912. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121912>
- [22] Baltieri, L., Cazzo, E., Oliveira Modena, D.A., Gobato Rentel, R.C., Martins, L.C. and Chaim, E.A. (2022) Correlation between Levels of Adipokines and Inflammatory Mediators with Spirometric Parameters in Individuals with Obesity and Symptoms of Asthma: Cross-Sectional Study. *Pulmonology*, **28**, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.003>
- [23] Di Cicco, M., Ghezzi, M., Kantar, A., Song, W., Bush, A., Peroni, D., *et al.* (2023) Pediatric Obesity and Severe Asthma: Targeting Pathways Driving Inflammation. *Pharmacological Research*, **188**, Article ID: 106658. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106658>
- [24] 曾庆佳, 王孟清, 孙贵香, 等. IL-6 介导儿童肥胖与儿童哮喘因果关系的孟德尔随机化分析[J]. 联勤军事医学, 2025, 39(1): 16-20, 36.
- [25] Bantulà, M., Tubita, V., Roca-Ferrer, J., Mullol, J., Valero, A., Bobolea, I., *et al.* (2022) Differences in Inflammatory

- Cytokine Profile in Obesity-Associated Asthma: Effects of Weight Loss. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 3782. <https://doi.org/10.3390/jcm11133782>
- [26] Lovinsky-Desir, S., Lussier, S.J., Calatroni, A., Gergen, P.J., Rivera-Spoljaric, K., Bacharier, L.B., *et al.* (2021) Trajectories of Adiposity Indicators and Association with Asthma and Lung Function in Urban Minority Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 1219-1226.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.015>
- [27] Fitzpatrick, A.M., Mutic, A.D., Mohammad, A.F., Stephenson, S.T. and Grunwell, J.R. (2022) Obesity Is Associated with Sustained Symptomatology and Unique Inflammatory Features in Children with Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 815-826.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.020>
- [28] Grasemann, H. and Holguin, F. (2021) Oxidative Stress and Obesity-Related Asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*, **37**, 18-21. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.004>
- [29] Yon, C., Thompson, D.A., Jude, J.A., Panettieri, R.A. and Rastogi, D. (2023) Crosstalk between CD4⁺ T Cells and Airway Smooth Muscle in Pediatric Obesity-Related Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 461-474. <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0985oc>
- [30] Wang, S., Cui, J., Jiang, S., Zheng, C., Zhao, J., Zhang, H., *et al.* (2024) Early Life Gut Microbiota: Consequences for Health and Opportunities for Prevention. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **64**, 5793-5817. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2158451>
- [31] 熊万红, 耿梦龙, 陶芳标. 生命早期抗生素暴露与儿童健康的流行病学研究进展[J]. 环境与职业医学, 2024, 41(2): 226-233.
- [32] 慕之勇, 魏艳玲, 李宁, 等. “肠-肺”轴与肺部疾病关系的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11): 1178-1183.
- [33] Huang, J., Zhou, X., Dong, B., Tan, H., Li, Q., Zhang, J., *et al.* (2024) Obesity-Related Asthma and Its Relationship with Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1303899. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1303899>
- [34] Liu, C., Makrinioti, H., Saglani, S., Bowman, M., Lin, L., Camargo, C.A., *et al.* (2022) Microbial Dysbiosis and Childhood Asthma Development: Integrated Role of the Airway and Gut Microbiome, Environmental Exposures, and Host Metabolic and Immune Response. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1028209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1028209>
- [35] 陈智敏, 陈乐乐, 郑靖阳, 等. 学龄期肥胖儿童肠道菌群失调与机体炎症因子、胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2026, 37(1): 88-92.
- [36] Liu, S. (2025) Mechanisms of Gut Microbiota in Host Fat Deposition: Metabolites, Signaling Pathways, and Translational Applications. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article ID: 1675155. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1675155>
- [37] Menegati, L.M., de Oliveira, E.E., Oliveira, B.d.C., Macedo, G.C. and de Castro e Silva, F.M. (2023) Asthma, Obesity, and Microbiota: A Complex Immunological Interaction. *Immunology Letters*, **255**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.01.004>
- [38] 李宗年, 谢金荣, 杨冬玉, 等. 肠道微生态调节治疗早期抗生素暴露导致儿童单纯性肥胖的临床应用研究[J]. 中国医药指南, 2026, 24(10): 58-62.
- [39] Castro-Rodríguez, J.A., Krause, B.J., Uauy, R. and Casanello, P. (2016) Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. *Revista Chilena de Pediatría*, **87**, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.006>
- [40] Han, X., Zhu, Z., Xiao, Q., Li, J., Hong, X., Wang, X., *et al.* (2022) Obesity-Related Biomarkers Underlie a Shared Genetic Architecture between Childhood Body Mass Index and Childhood Asthma. *Communications Biology*, **5**, Article No. 1098. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04070-9>
- [41] Salinas, Y.D., Wang, Z. and DeWan, A.T. (2021) Discovery and Mediation Analysis of Cross-Phenotype Associations between Asthma and Body Mass Index in 12q13.2. *American Journal of Epidemiology*, **190**, 85-94. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa144>
- [42] Forno, E. (2021) A Potential New Treatment Option for Asthma in the Setting of Obesity or Insulin Resistance? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 788-789. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-4017ed>
- [43] Carr, T.F., Granell, R., Stern, D.A., Guerra, S., Wright, A., Halonen, M., *et al.* (2022) High Insulin in Early Childhood Is Associated with Subsequent Asthma Risk Independent of Body Mass Index. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 785-792.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.09.047>
- [44] Lee-Sarwar, K.A., Chen, Y., Chen, Y.Y., Kozyskyj, A.L., Mandhane, P.J., Turvey, S.E., *et al.* (2023) The Maternal Prenatal and Offspring early-life Gut Microbiome of Childhood Asthma Phenotypes. *Allergy*, **78**, 418-428. <https://doi.org/10.1111/all.15516>
- [45] Roshan Lal, T., Cechinel, L.R., Freishtat, R. and Rastogi, D. (2023) Metabolic Contributions to Pathobiology of Asthma.

-
- Metabolites*, **13**, Article No. 212. <https://doi.org/10.3390/metabo13020212>
- [46] Guo, Y., Shi, J., Wang, Q., Hong, L., Chen, M., Liu, S., *et al.* (2021) Metformin Alleviates Allergic Airway Inflammation and Increases Treg Cells in Obese Asthma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 2279-2284. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16269>
- [47] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童支气管哮喘共患病诊治专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(4): 245-259.
- [48] Averill, S.H. and Forno, E. (2024) Management of the Pediatric Patient with Asthma and Obesity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **132**, 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.001>
- [49] Hudler, A.C., Díaz, I.R.R., Sharma, S. and Holguin, F. (2023) Gaps and Future Directions in Clinical Research on Obesity-Related Asthma. *Pulmonary Therapy*, **9**, 309-327. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00230-2>