

儿童肥胖与哮喘相关性的研究进展*

王静^{1,2}综述, 韩玉玲¹, 马香^{1,2△}审校

(1. 山东大学附属儿童医院/济南市儿童医院呼吸科, 山东 济南 250022;
2. 济南市儿童呼吸病重点实验室, 山东 济南 250022)

[摘要] 儿童肥胖的发病率逐年增高。近年来的研究表明, 儿童肥胖是哮喘发生的重要危险因素, 而且哮喘也可能导致肥胖的发生。因此, 有研究假说认为肥胖和哮喘以多种复杂的方式相互作用。该文从儿童哮喘与肥胖相互作用、肥胖与哮喘双向关系的发病机制等进行了综述。

[关键词] 儿童; 肥胖; 哮喘; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.027

中图法分类号:R562.25

文章编号:1009-5519(2024)15-2646-05

文献标识码:A

Research progress on the correlation between childhood obesity and asthma*

WANG Jing^{1,2}, HAN Yuling¹, MA Xiang^{1,2△}

(1. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Shandong University/Jinan Children's Hospital, Jinan, Shandong 250022, China; 2. Jinan Children's Respiratory Disease Key Laboratory, Jinan, Shandong 250022, China)

[Abstract] The incidence rate of childhood obesity is increasing year by year. Recent studies have shown that childhood obesity is an important risk factor for asthma, and asthma may also lead to obesity. Therefore, some research hypotheses suggest that obesity and asthma interact in multiple complex ways. The article reviews the interaction between childhood asthma and obesity, as well as the pathogenesis of the bidirectional relationship between obesity and asthma.

[Key words] Children; Obesity; Asthma; Review

肥胖儿童是一个全球性的健康问题。世界卫生组织调查报告称, 1975—2016 年, 全球肥胖发生率几乎翻了 3 倍, 到 2016 年, 全球 39% 的成人超重, 13% 的成人出现肥胖^[1]。在过去几十年中, 肥胖的流行率不断上升, 导致医疗资源压力增加, 肥胖相关疾病的发生率和死亡率也在上升。在同一时间段内, 儿童和青少年超重和肥胖的发生率从 4% 上升到 18%^[2]。我国儿童超重和肥胖率持续上升, 6~17 岁儿童超重和肥胖发生率分别由 1991、1995 年的 5.0% 和 1.7% 上升至 2011、2015 年的 11.7% 和 6.8%。2009—2019 年肥胖率增长速度减缓, 但超重率仍呈上升趋势, 整体超重和肥胖人群基数继续扩大^[3-4]。41%~80% 的儿童肥胖可延续至成年, 严重威胁健康。肥胖对儿童健康产生了负面影响, 是许多常见疾病的危险因素, 包括动脉粥样硬化、高血压和 2 型糖尿病、血脂异常、肝病、睡眠呼吸暂停、心理社会问题等, 肥胖也会增加发生哮喘的风险。

1 肥胖对哮喘的影响

哮喘是全球常见的儿童慢性呼吸系统疾病之一,

其发生率从阿尔巴尼亚和俄罗斯的 <2% 到秘鲁、澳大利亚和新西兰的 20%^[5]。哮喘控制不佳是临床上非常常见的问题, 可导致哮喘反复发作。肥胖是引起哮喘发生及反复发作的危险因素, 首次发表的关于肥胖和哮喘之间关系的前瞻性研究对最初无哮喘的近 86 000 例女性护士进行 4 年随访, 结果表明初始体重指数(BMI)与新发哮喘风险密切相关, 且 BMI 与新发哮喘风险之间存在明显的剂量反应关系^[6]。另一项来自挪威的前瞻性研究表明, BMI 与男性新发哮喘之间存在类似的关系。之后进行的多项前瞻性研究均表明, 肥胖和超重可增加成年人患哮喘的风险^[7]。EGAN 等^[8]对 6 项前瞻性队列研究进行分析, 结果表明与体重正常的儿童相比, 超重或肥胖儿童发生哮喘的风险增加了 50%。CHEN 等^[9]进行的荟萃分析表明, 肥胖儿童患哮喘的风险是非肥胖儿童的 2 倍, 且与 BMI 呈正比。尽管在一些患有严重哮喘的儿童队列中, 肥胖发生率很高, 但有研究表明, 肥胖与病情恶化的严重程度无关联, 且肥胖并不是哮喘恶化的危险因素^[10-11]。ORRIËNS 等^[12]的研究纳入了 566 例

* 基金项目: 山东省济南市卫生健康委员会大数据科技计划项目(2022-BD-13); 山东省济南市卫生健康委员会科技计划项目(2023-1-52); 山东省济南市临床科技创新项目(202225022)。

△ 通信作者, E-mail: maxiang0176@163.com。

正在进行抗哮喘治疗的 4~13 岁哮喘儿童,结果表明,在超重的中重度哮喘儿童中,依从性差的比例高于正常体重儿童(75.8% vs. 65.0%)。从上述成人及儿童的前瞻性研究及荟萃分析中可知,肥胖儿童发生哮喘的危险性更大,但肥胖与哮喘的控制水平及疾病恶化程度无相关性。

2 哮喘对肥胖的影响

有研究支持哮喘可能导致肥胖发生率上升的假说。一项关于 5 000 例儿童的前瞻性随访研究表明,初次诊断哮喘的儿童肥胖发生率比无哮喘的儿童高约 50%。CONTRERAS 等^[13]对 16 个欧洲队列研究进行了荟萃分析,结果表明持续的喘息和早发哮喘与肥胖有关。此外,2020 年进行的荟萃分析认为,在儿童和青少年时期的肥胖和哮喘之间存在双向关联^[14]。越来越多的证据表明,哮喘也可能导致肥胖的发生。这些发现可能部分解释为体力活动减少和频繁使用全身皮质类固醇。美国的一项研究报告称,患有哮喘的儿童患肥胖的风险比无哮喘的儿童高 23%,但这种风险在经常服用哮喘药物的儿童中较低。与不经常服药的儿童相比,经常服用哮喘治疗药物的儿童可能会更好地控制哮喘,并能够进行更规律的体育活动,这可能会降低肥胖的风险。哮喘控制不佳的儿童可能会增加脂肪量和减少肌肉量。上述研究强调了哮喘在肥胖发生中具有重要影响。

3 肥胖与哮喘双向关系可能的发病机制

可能导致哮喘与肥胖相互作用的双向关系的发病机制包括机械性(气道力学的变化)、炎症性(特异性与非特异性炎症、细胞因子失衡)、遗传性(基因组差异)、代谢性(胰岛素抵抗和对吸入类固醇的反应降低)和免疫因素(微生物组)等,而缺乏运动可能会增加哮喘儿童患肥胖的风险。

3.1 机械因素 儿童时期是肺部快速生长和呼吸力学显著变化的时期。肥胖会导致肺部生理和力学发生重大变化。胸壁上的脂肪可以减少膈肌偏移和胸部扩张,导致呼吸顺应性下降和呼吸功增加^[15]。一项大型荟萃分析报告称,与成人不同,肥胖儿童的第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC)和 25%、75%肺活量时最大用力呼气流量下降^[16]。而肺通气功能障碍可能主要是由中心性肥胖引起的^[17]。一项系统综述描述了从阻塞性通气功能障碍到限制性通气功能障碍的转变发生在 35~40 岁的现象,这一研究结果进一步证实了肺功能的变化贯穿整个生命周期^[18]。患有肥胖和哮喘的儿童肺容量比健康体重的同龄人低,包括功能残气量、呼气储备容量,这表明肥胖的影响可能因儿童的年龄、肥胖的分度和持续时间而异^[19]。对成人的研究已经描述了肥胖和哮喘患者气道壁内脂肪组织的积累,为肥胖相关哮喘中观察到的变化提供了另一种潜在的机制^[20]。此外,肺功能的变化也可能反映脂肪组织的促炎作用,这可能导致不同于通常的 Th2 型过敏性哮喘的发病机制^[21]。

3.2 炎症因素 肥胖引起的促炎因子可能在哮喘发病机制中起作用^[22]。脂肪组织是促炎细胞因子和脂肪因子的重要来源,尤其是瘦素。脂肪堆积和 BMI 过高与缺氧、局灶性脂肪细胞坏死和随后的巨噬细胞募集有关,进而导致血液中瘦素、其他促炎激素水平升高和脂联素水平下降^[23]。瘦素的产生随脂肪组织成比例增加,具有促炎作用,可促进中性粒细胞趋化、活性氧的产生、自然杀伤细胞和巨噬细胞的活化和吞噬。此外,瘦素还可引起 Th1 型细胞因子[白细胞介素 6(IL-6)和干扰素- γ]的释放和抑制 Th2 型细胞因子(IL-4)的产生^[24]。在一项针对 345 例沙特儿童的研究结果表明,肥胖哮喘患者的瘦素水平高于非肥胖哮喘患者^[25]。哮喘控制不良的儿童瘦素水平明显高于哮喘控制良好的儿童,这表明瘦素可能是哮喘控制的潜在预测因子^[26]。相反,脂联素对哮喘有保护作用,其是一种具有抗炎功能的胰岛素增敏激素。事实上,脂联素可抑制促炎细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6]表达,促进抗炎细胞因子(IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂)表达^[24]。YUKSEL 等^[27]评估了肥胖和非肥胖哮喘儿童及健康儿童的血清脂联素水平,结果显示,肥胖哮喘儿童脂联素水平降低,提示超重/肥胖受试者脂联素水平降低与患哮喘的风险增加相关。IL-6 与哮喘和肥胖均有关系^[28]。严重哮喘研究计划-3(SARP3)成人队列研究显示,IL-6 是引起哮喘急性发作的生物标志物,同时与儿童的肺功能低下相关^[29]。与 IL-6 水平低的患者相比,IL-6 水平高的患者有更高的 BMI 和更多的合并症,包括高血压和糖尿病。SARP3 儿科队列研究显示,与低的 IL-6 水平相比,高的 IL-6 水平与更高的 BMI、哮喘严重程度和肺功能损伤相关^[30]。这些研究表明,IL-6 是与肥胖相关的非过敏性鼻炎的重要生物标志物。

3.3 遗传学和基因组学 肥胖和哮喘具有高度可遗传特征。越来越多的证据表明,哮喘和肥胖有几个共同的遗传决定因素,二者患病率的平行增加表明可能存在共同的遗传风险因素。英国生物库对 457 822 名个体进行的全基因组关联研究显示,晚发性哮喘、非特异性哮喘和 BMI 具有 3 个共享基因(ERBB3、COL16A1 和 UNC13D)。此外,该研究报告了 BMI 与哮喘表型(晚发性哮喘、非特异性哮喘和特异性哮喘)的正相关性^[31]。HALLSTRAND 等^[32]研究证明了哮喘和肥胖可能存在共同的遗传原因,其使用结构方程模型分析了华盛顿大学双胞胎登记处登记的 1 001 对单卵和 383 对双卵同性双胞胎,结果显示,8%的肥胖遗传成分与哮喘共有,提示这两种疾病之间存在显著的遗传多效性。 β 2 肾上腺素能受体和 TNF- α 似乎与肥胖和哮喘表型密切相关^[33]。另一项研究证实,肥胖与晚发性和非特异性哮喘具有共同的遗传因素,而肥胖与早发性和特异性支气管哮喘之间未发现遗传联系^[6-7]。除了遗传外,肥胖和哮喘都对多种环境因素有反应。研究人员因此研究了表观遗

传调控和基因表达的作用。在肥胖和哮喘患儿中, CDC42EP4 和 DOCK5 表达水平与 FEV₁/FVC 水平呈负相关^[34]。随着时间的推移, 一项评估儿童 BMI 轨迹对 18 岁时哮喘发生率影响的研究强调了基因调控的重要性, 并发现 4 个 CpG 位点的 DNA 甲基化完全或部分介导了高 BMI 与哮喘发生率之间的关联^[35]。RASTOGI 等^[36]观察到, 肥胖哮喘儿童的表观遗传学足迹与正常体重哮喘患者、肥胖非哮喘患者和健康儿童的表观遗传学足迹不同。上述多项研究表明, 肥胖与哮喘的发生在基因组时期已经形成。

3.4 肥胖相关哮喘的代谢失调 代谢失调、胰岛素抵抗和血脂水平异常与肥胖介导的炎症相关, 并可能导致肥胖儿童的哮喘^[37]。胰岛素抵抗和血脂水平异常在哮喘儿童中比非哮喘儿童更普遍。较高的胰岛素抵抗和较低的高密度脂蛋白(HDL)水平与较低的 FEV₁/FVC 水平相关^[38]。胰岛素抵抗与 Th1/Th2 水平相关, 而血清 HDL、Th1/Th2 水平与单核细胞呈负相关, 并在肥胖人群中升高。这些发现支持代谢异常在肥胖相关哮喘肺功能改变中的作用。

3.5 饮食与微生物群 与摄入水果和蔬菜相比, 加工食品的摄入量与哮喘发生率有关^[39]。维生素 D 水平下降与肥胖和哮喘儿童的肺功能降低有关^[40]。一般来说, 富含抗氧化剂食物可以减少氧化应激和肥胖相关哮喘的全身性炎症。饮食调整可以改善与肥胖相关的免疫和代谢失调, 从而降低儿童肥胖相关哮喘发生率。肠道微生物组具有免疫刺激和免疫调节作用^[41]。在子宫内和新生儿早期, 免疫系统具有强大的 Th2 反应和被抑制的 Th1 反应, 其反过来会推动免疫系统向 Th1 反应的转变^[42]。在这一关键时期, 微生物群落的失衡或多样性减少可能导致包括哮喘在内的特异性疾病的发展。肠道微生物群与肥胖有关, 尽管关于微生物群的变化是肥胖的原因还是后果的争论仍在继续。高纤维饮食可以改变肠道和肺部厚壁菌门与拟杆菌门的比例, 从而增加短链脂肪酸水平, 改变 Th2 细胞的功能^[43]。小鼠研究表明, 高纤维饮食可以通过增强 T 淋巴细胞的调节功能来改变微生物群, 从而抑制下游过敏性气道炎症的发生和抗炎作用, 抵消肥胖内毒素血症的全身影响^[44]。

3.6 环境暴露 越来越多的证据表明, 肥胖可以改变空气污染对肺功能和哮喘发生率的影响。直径小于 2.5 μm 的细颗粒物、二氧化氮和二手烟对超重和肥胖儿童肺功能和哮喘症状的负面影响大于健康体重儿童^[45]。学者们提出了几种假说来解释这些发现, 包括氧化应激、炎症或肥胖导致的肺部力学改变对环境污染物的过度反应。一些患有肥胖和哮喘的儿童可能有较高的潮气量和每分钟通气量, 这与肺中 PM2.5 沉积率较高有关, 同时研究报告表明较高的空气污染暴露与儿童较高的肥胖风险密切相关^[46]。

3.7 体力活动 有研究表明, 哮喘儿童比非哮喘儿童有更大的超重和肥胖风险^[47]。影响哮喘儿童和青

少年参加体育活动的可能因素: 家庭疾病观念和行、组织政策、卫生保健建议及总体上对哮喘症状的错误认识。SOUZA 等^[48]对 156 例青少年哮喘患者进行了横断面研究, 探讨了肥胖与哮喘儿童和青少年运动性支气管痉挛风险及严重程度的相关性。与非肥胖的同龄人相比, 肥胖的哮喘患者患运动引起的支气管痉挛的风险更高。运动引起的支气管痉挛及肥胖哮喘患者呼吸系统症状的加重是导致哮喘儿童减少体育活动、持续久坐的原因, 从而导致体重进一步增加和哮喘控制恶化的恶性循环。

4 小 结

肥胖和哮喘之间的复杂关系及许多潜在机制指向了未来研究的几个领域, 如开展更多针对肥胖相关哮喘的儿科研究, 包括早期生长和发育、青春期变化对肥胖相关哮喘的影响等。此外, 对于肥胖相关哮喘患者的遗传表型的认识能够更好地了解其潜在的发病机制, 识别有效的生物标志物, 并为临床干预和管理提供有效价值。同时应开展大型多中心研究, 评估针对这一高危儿童群体的标准化干预措施和靶向治疗方法。

参考文献

- [1] KWAK Y E, MCMILLAN R. Trends in overweight and obesity self-awareness among adults with overweight or obesity in the United States, 1999 to 2016[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5):721-723.
- [2] OGDEN C L, CARROLL M D, KIT B K, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012[J]. *JAMA*, 2014, 311(8):806-814.
- [3] GUO Y R, YIN X J, WU H P, et al. Trends in overweight and obesity among children and adolescents in China from 1991 to 2015: A meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(23):4656.
- [4] 袁金娜, 金冰涵, 斯淑婷, 等. 2009—2019 年 6~15 岁中国儿童超重和肥胖趋势分析[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(11):935-941.
- [5] MASOLI M, FABIAN D N E, HOLT S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report [J]. *Allergy*, 2004, 59(5):469-478.
- [6] SANSONE F, ATTANASI M, DI PILLO S, et al. Asthma and obesity in children[J]. *Biomedicine*, 2020, 8:231.
- [7] LOBSTEIN T, JACKSON-LEACH R, MOODIE M L, et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture [J]. *Lancet*, 2015, 385(9986):2510-2520.

- [8] EGAN K B, ETTINGER A S, BRACKEN M B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13:1
- [9] 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]. *Obes Rev*, 2013, 14(3):222-231.
- [10] PARLAR-CHUN R, TRUONG G, ISBELL T, et al. Association of obesity with severity outcomes in hospitalized pediatric asthma exacerbations[J]. *J Asthma*, 2022, 59(1):54-58.
- [11] ENGELKES M, BAAN E J, DE RIDDER M A J, et al. Incidence, risk factors and re-exacerbation rate of severe asthma exacerbations in a multinational, multidatabase pediatric cohort study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(5):496-505.
- [12] ORRIËNS L B, VIJVERBERG S J H, MAITLAND VAN DER ZEE A H. Nonadherence to inhaled corticosteroids: A characteristic of the pediatric obese-asthma phenotype? [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(5):948-956.
- [13] CONTRERAS Z A, CHEN Z, ROUMELIOTAKI T, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(3):3-11.
- [14] SHAN L S, ZHOU Q L, SHANG Y X. Bidirectional association between asthma and obesity during childhood and adolescence: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:576858.
- [15] DOOLEY A A, PILLAI D K. Paediatric obesity-related asthma: Disease burden and effects on pulmonary physiology[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2021, 37:15-17.
- [16] FORNO E, WEINER D J, MULLEN J, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3):314-323.
- [17] MENSINK-BOUT S M, SANTOS S, VAN MEEL E R, et al. General and organ fat assessed by magnetic resonance imaging and respiratory outcomes in childhood[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(3):348-355.
- [18] HUANG L, WANG S T, KUO H P, et al. Effects of obesity on pulmonary function considering the transition from obstructive to restrictive pattern from childhood to young adulthood[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(12):e13327.
- [19] RASTOGI D, BHALANI K, HALL C B, et al. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(5):744-752.
- [20] ELLIOT J G, DONOVAN G M, WANG K C W, et al. Fatty airways: implications for obstructive disease[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(6):1900857.
- [21] RASTOGI D, HOLGUIN F. Metabolic dysregulation, systemic inflammation, and pediatric obesity-related asthma[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Supplement_5):S363-S367.
- [22] MOHANAN S, TAPP H, MCWILLIAMS A, et al. Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care[J]. *Exp Biol Med* 2014, 239(11):1531-1540.
- [23] SOOD A, SHORE S A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies[J]. *J Allergy (Cairo)*, 2013, 2013:785835.
- [24] GOMEZ-LLORENTE M A, ROMERO R, CHUECA N, et al. Obesity and asthma: A missing link[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1490.
- [25] AL-AYED M, ALSHAYBARI K, ALSHEHRI D, et al. Obesity and childhood asthma in male schoolchildren in Saudi Arabia: Is there a role for leptin, interleukin-4, interleukin-5, and interleukin-21? [J]. *Ann Saudi Med*, 2019, 39(5):295-301.
- [26] ZHANG X, ZHENG J, ZHANG L, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2018, 39(1):43-50.
- [27] YUKSEL H, SOGUT A, YILMAZ O, et al. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012, 4(2):98-103.
- [28] SZCZEPANKIEWICZ D, SKRZYPSKI M, PRUSZYNSKA-OSZMAŁEK E, et al. Interleukin 4 affects lipid metabolism and the expression of pro-inflammatory factors in mature rat adipocytes[J]. *Immunobiolog*, 2018, 223(11):677-683.
- [29] PETERS M C, MCGRATH K W, HAWKINS G A, et al. Plasma interleukin-6 concentra-

- tions, metabolic dysfunction, and asthma severity: A cross-sectional analysis of two cohorts [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(7):574-584.
- [30] WHITE S R, LAXMAN B, NAURECKAS E T, et al. Evidence for an IL-6-high asthma phenotype in asthmatic patients of African ancestry[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1):304-306.
- [31] ZHU Z Z, GUO Y J, SHI H W O, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2):537-549.
- [32] HALLSTRAND T S, FISCHER M E, WURFEL M M, et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(6):1235-1241.
- [33] JIANG D, WANG L, BAI C, et al. Association between abdominal obesity and asthma: A meta-analysis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15:16.
- [34] RASTOGI D, NICO J, JOHNSTON A D, et al. CDC42-related genes are upregulated in helper T cells from obese asthmatic children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2):539-548.
- [35] RATHOD R, ZHANG H M, KARMAUS W, et al. BMI trajectory in childhood is associated with asthma incidence at young adulthood mediated by DNA methylation[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1):77.
- [36] RASTOGI D, SUZUKI M, GREALLY J. M. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:2164.
- [37] GUTIERREZ D A, PUGLISI M J, HASTY A H. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia[J]. *Curr Diab Rep*, 2009, 9(1):26-32.
- [38] RASTOGI D, FRASER S, OH J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2):149-160.
- [39] HAN Y Y, FORNO E, ALVAREZ M, et al. Diet, lung function, and asthma exacerbations in puerto rican children[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2017, 30(4):202-209.
- [40] TOBIAS T A M, WOOD L G, RASTOGI D. Carotenoids, fatty acids and disease burden in obese minority adolescents with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(6):838-846.
- [41] KAU A L, AHERN P P, GRIFFIN N W, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. *Nature*, 2011, 474(7351):327-336.
- [42] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. *Science*, 2012, 336(6086):1268-1273.
- [43] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2):159-166.
- [44] THORBURN A N, MCKENZIE C I, SHEN S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7320.
- [45] WU T D, BRIGHAM E P, PENG R, et al. Overweight/obesity enhances associations between secondhand smoke exposure and asthma morbidity in children[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(6):2157-2159. e5.
- [46] AFSHAR-MOHAJER N, WU T D, SHADE R, et al. Obesity, tidal volume, and pulmonary deposition of fine particulate matter in children with asthma[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(3):2100209.
- [47] WILLIAMS B, POWELL A, HOSKIN G, et al. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: A review[J]. *BMC Fam Pract*, 2008, 9:40.
- [48] SOUZA A H, RODRIGUES E D A, LUBAMBO E, et al. Obesity is a risk factor for exercise-induced bronchospasm in asthmatic adolescents[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(8):1916-1923.

(收稿日期:2023-12-23 修回日期:2024-04-17)