



王刚,教授,主任医师,博士研究生导师,博士后合作导师,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科党支部书记/副主任,四川省呼吸疾病临床医学研究中心常务副主任,教育部疾病分子网络前沿科学中心肺免疫炎症研究室副主任,变态反应中心副主任。中华医学会呼吸专业委员会哮喘学组委员、中华医学会变态反应学会呼吸过敏学组(筹)副组长、中国中西医结合呼吸病专业委员会常委及哮喘学组组长、中国咳嗽联盟委员、中国哮喘联盟委员、中国中西医结合循证医学委员会委员、四川省医学会变态反应专业委员会副主任委员、四川省中西医结合呼吸专业委员会副主任委员、四川省医学会哮喘学组副组长以及四川省医学会高原医学分会候任主任委员。澳亚重症哮喘国际多中心协作网(ASAN)中国区负责人,美国胸科学会(ATS)MECOR临床流行病学与临床研究方法学培训国际讲师(faculty),美国胸科医师学会(ACCP)咳嗽循证诊治指南制订专家委员会成员。2010年入选四川省杰出青年学术技术带头人资助计划(四川省杰出青年基金项目),2012年获得教育部新世纪优秀人才支持计划。

长期从事呼吸系疾病尤其是支气管哮喘和咳嗽的基础与临床研究。承担国家自然科学基金国际(地区)合作重点项目、面上项目等20余项国家级、省部级科研项目。以第一作者/通讯作者在《The British Medical Journal》《European Respiratory Journal》《Journal of Allergy and Clinical Immunology》《Journal of Allergy and Clinical Immunology-In Practice》《Clinical and Experimental Allergy》《Respirology》《Annals of Allergy Asthma & Immunology》等国际主流期刊发表SCI论文70余篇。获得教育部高等学校科学研究二等奖、中国中西医结合学会科学技术二等奖及四川省科学技术三等奖各1次,2011年获得首届中国中西医结合优秀青年贡献奖,2016年获得中国优秀中青年呼吸医师奖,2016年中澳青年科学家交流计划入选者。

## 神经心理性哮喘

王婷<sup>1,2,3</sup>,张丽<sup>4</sup>,王刚<sup>1,2,3</sup>

1. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,呼吸疾病临床医学研究中心,四川 成都 610041;
2. 四川大学华西医院呼吸和共病全国重点实验室,四川 成都 610041;
3. 四川大学疾病分子网络前沿科学中心肺免疫炎症研究室,四川 成都 610041;
4. 四川大学华西医院中西医结合中心内科,四川 成都 610041)

**摘要:**支气管哮喘(简称哮喘)是常见的慢性气道炎症疾病,存在明显的异质性。应用多维度评估识别哮喘的可治疗特质,可望提高哮喘控制并实现临床缓解。以焦虑、抑郁等为主要表现的神经心理功能异常是哮喘肺外可治疗特质评估的重要内容。合并焦虑和/或抑郁可恶化哮喘症状,降低生活质量,增加急性发作,因此神经心理性哮喘

作为一特殊哮喘表型而备受关注。本文对神经心理性哮喘的临床流行病学、神经心理因素对哮喘的影响、神经心理性哮喘发生机制以及评估和治疗手段进行述评,为神经心理性哮喘未来的研究和管理提供参考。

**关键词:** 支气管哮喘;焦虑;抑郁;神经心理功能异常

**中图分类号:** R562.25 **文献标志码:** A

## Neuropsychological asthma

WANG Ting<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Li<sup>4</sup>, WANG Gang<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Respiratory Disease, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. State Key Laboratory of Respiratory Health and Multimorbidity, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 3. Laboratory of Pulmonary Immunology and Inflammation, Frontiers Science Center for Disease-Related Molecular Network, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 4. Division of Internal Medicine, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**Abstract:** Bronchial asthma (asthma) is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation. Application of multidimensional assessment to identify treatable traits in asthma is expected to improve asthma control and achieve clinical remission. Neuropsychological dysfunction, including anxiety and depression, is important component of the assessment of extrapulmonary treatable traits in asthma. Comorbid anxiety and/or depression can worsen asthma symptoms, reduce quality of life, and increase acute exacerbations, and thus neuropsychological asthma has gained attention as a specific asthma phenotype. This article reviews the epidemiology, clinical consequences, underlying mechanisms, screening tools, and treatments of neuropsychological asthma, in order to provide some information for future research and management of neuropsychological asthma.

**Key words:** Bronchial asthma; Anxiety; Depression; Neuropsychological dysfunction

支气管哮喘(简称哮喘)是常见的慢性气道疾病,疾病负担严重。根据2019年全球疾病负担研究的调查数据,全球哮喘患者达2.62亿,约46万人因此死亡<sup>[1]</sup>。“中国肺健康研究”流行病学调查数据显示,我国20岁及以上人群的哮喘患病率为4.2%,据此推算,我国成人哮喘患者达4570万<sup>[2]</sup>。哮喘为一种慢性异质性气道疾病,尽管不能治愈,但可达到良好控制,甚至临床缓解<sup>[3]</sup>。

一些潜在可改变的因素可明显加重哮喘严重程度、增加急性发作甚至恶化疾病结局。这些潜在可改变的因素涉及肺内、肺外和社会行为/生活方式等,即哮喘的可治疗特质,对提高哮喘临床缓解率具有重要意义。可治疗特质策略是对慢性复杂气道疾病践行精准治疗的新的管理模式<sup>[4-5]</sup>。以识别和干预可治疗特质为基础开展精准治疗,可更好地满足患者的个体化需求。重症哮喘占有哮喘患者的5%~10%<sup>[6]</sup>,是哮喘致残、致死的主要原因,识别重症哮喘的可治疗特质是进行个体化治疗及改善预后的重要环节。本研究团队联合国际同行,围绕哮喘的可治疗特质开展了系列临床研究<sup>[7-10]</sup>,发现神经心理功能异常(如焦虑和抑郁)是哮喘重要的可治

疗特质之一,哮喘患者合并神经心理功能异常可诱发哮喘症状,加重严重程度,降低生活质量,增加急性发作,同时初步探索了部分机制,并据此在国际上率先提出并命名神经心理性哮喘<sup>[11]</sup>。

### 1 神经心理性哮喘的临床流行病学

流行病学调查数据显示,哮喘合并焦虑和抑郁的比例明显高于普通人群。Scott等<sup>[12]</sup>对17个国家哮喘患者的精神心理健康进行调查,结果显示,哮喘患者伴发抑郁和焦虑障碍的风险是非哮喘人群的1.6倍和1.5倍,在我国,此数据甚至达到2.5倍和2.9倍。在重症哮喘和难治性哮喘中,合并焦虑和抑郁的情况更为普遍。本研究团队牵头开展的澳亚重症哮喘协作网研究结果显示,15.4%的哮喘患者合并神经心理功能异常(焦虑/抑郁);欧盟的U-BIOPRED队列<sup>[13]</sup>显示,重症哮喘患者的焦虑和抑郁程度显著高于轻中度哮喘患者( $P<0.01$ )<sup>[14]</sup>;美国重症哮喘研究计划结果显示,哮喘伴可能焦虑的患者比例为30.5%,伴可能抑郁的比例为12.3%,在失眠哮喘患者中,这一比例分别高达50.9%和

22.8%<sup>[15]</sup>。

## 2 神经心理因素对哮喘的影响

包括抑郁在内的神经心理功能异常,是重症哮喘和哮喘不良结局发生的危险因素,神经心理因素对哮喘的影响体现在疾病发生和进程的各个阶段。一方面,生命早期长期暴露于神经心理压力之下可增加哮喘发生风险。van de Loo等<sup>[16]</sup>通过对1960-2013年的10项研究进行Meta分析,结果发现,对于孕期精神压力暴露的母亲,其子代童年罹患喘息或/和哮喘的风险增加56%。另一方面,伴随焦虑和/或抑郁使哮喘控制效果更差,急性发作风险更高,降低患者生活质量<sup>[17-18]</sup>。本团队通过支气管激发试验模拟急性发作,发现合并焦虑的哮喘患者感知到更明显的呼吸困难<sup>[19]</sup>;同时,我们应用聚类分析方法探索哮喘异质性,发现合并了抑郁和/或焦虑症状的哮喘是一个重要类簇,此类簇重症哮喘比例更高,哮喘急性发作的风险增加<sup>[20]</sup>。此外,我们前期完成的系统评价和Meta分析进一步证实,神经心理功能障碍(如抑郁)显著增加哮喘急性发作的风险,包括因哮喘住院和急诊就诊,而焦虑可增加妊娠期哮喘急性发作的风险<sup>[21]</sup>。

## 3 神经心理性哮喘发生的机制

神经心理功能异常可导致哮喘发生,改变呼吸系统症状感知,降低患者用药依从性,影响疾病控制,增加急性发作风险,降低生活质量,但其潜在的机制尚不明确。哮喘与精神心理障碍可能存在双向的病理生理学机制,涉及遗传因素、神经调节、免疫炎症调节等多个方面。

### 3.1 遗传因素

哮喘与精神障碍均是由环境与遗传因素交互作用导致的复杂性疾病,已有证据表明,遗传因素可能介导了哮喘和精神障碍的共同发生。Davis<sup>[22]</sup>观察到单纯哮喘患儿的母亲患抑郁比例更高,首次提示哮喘和抑郁可能存在共同的易感基因。一项全基因组交叉性状分析研究探查了来自“英国生物银行”的哮喘与来自精神疾病基因组学联盟8种心理健康障碍之间的遗传重叠,发现焦虑障碍和重性抑郁障碍在全基因组水平上与哮喘有很强的遗传相关性。1个位于3号染色体的SNP rs1709393与哮喘和焦虑障碍相关,10个SNPs同时与哮喘和重性抑郁障碍相关,其中最显著的SNP为rs2855812。该研究

还发现5q21.2和HLA区域与哮喘和重性抑郁障碍相关。孟德尔随机化分析表明,重性抑郁障碍可能会增加患哮喘的风险<sup>[23]</sup>。Lehto等<sup>[24]</sup>的研究亦发现,哮喘和抑郁( $OR = 1.67$ , 95%  $CI: 1.50 \sim 1.86$ )及焦虑( $OR = 1.45$ , 95%  $CI: 1.30 \sim 1.61$ )相关,哮喘和抑郁间存在明显的遗传相关性( $r_g = 0.17$ )。

### 3.2 中枢机制

近年,有学者应用磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)成像技术对哮喘和神经心理功能异常(如焦虑和抑郁等)患者的大脑结构和功能进行研究,以探索二者共同发展的神经中枢机制。Carlson等<sup>[25]</sup>通过MRI观察到哮喘患者海马体积减少( $P = 0.008$ )。海马结构与记忆、认知功能密切相关,海马体积的减少可能导致哮喘患者的认知损害<sup>[26]</sup>。本团队前期通过MRI对哮喘患者大脑结构扫描,结果显示,与单纯哮喘相比,罹患哮喘伴抑郁患者右侧颞中回、双侧楔前回和右侧额上回灰质体积减小,右侧颞中回体积与PD20呈正相关( $r = 0.714$ ,  $P = 0.047$ ),与哮喘夜间症状评分呈负相关( $r = -0.061$ ,  $P = 0.038$ )。von Leupoldt等<sup>[27]</sup>随机给予哮喘患者和健康对照进行轻、重度呼吸困难及轻、重度疼痛刺激,同时进行脑功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)扫描。结果发现,尽管哮喘患者和健康对照对呼吸困难及疼痛强度的感知没有差别,哮喘患者对呼吸困难及疼痛所致不愉快感体验程度却更低,与导水管周围灰质活性增加介导的岛叶皮质活性降低有关。这可能与长期慢性呼吸困难所致神经元适应有关。这些研究提示,哮喘患者大脑结构和功能的改变,可能是合并神经心理功能障碍的中枢机制。Dill-McFarland等<sup>[28]</sup>以过敏原激发哮喘气道炎症,并通过fMRI评估凸显网络对于情绪线索的神经反应,探索气道炎症对大脑功能的影响。研究结果显示,过敏原激发增加肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞及其相关基因模块的表达,涉及Th17炎症以及肺和大脑的细胞增殖。该研究证实哮喘气道炎症存在与情绪相关神经功能相连接的通路。

### 3.3 免疫炎症机制

哮喘合并神经心理功能障碍的患者呈现出与典型哮喘不同的免疫炎症,可能是介导哮喘患者气道炎症与中枢环路之间的重要桥梁。本团队前期研究观察到神经心理性哮喘患者外周血CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞Th1炎症相关转录因子*T-bet* mRNA和IFN- $\gamma$ 的表达水平明显高于单纯哮喘及健康对照组,*T-bet*与IFN- $\gamma$ 水平与焦虑抑郁评分呈正相关<sup>[29]</sup>。我们

应用诱导痰技术,发现与抑郁相关的前炎性细胞因子<sup>[30]</sup>在神经心理性哮喘的异常表达。与未合并抑郁患者相比,哮喘合并抑郁患者表现为嗜中性粒细胞性气道炎症,诱导痰上清液 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  水平增高,且血清炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  水平亦明显增加,初步阐释促炎性因子介导抑郁症状与气道炎症恶化两者间的关联性<sup>[11]</sup>。我们应用 ASAN 前瞻性队列,进一步对中性粒细胞性哮喘的异质性进行聚类分析,发现合并焦虑/抑郁哮喘患者是一个独立的类簇,该类簇患者症状控制更差,且存在更高的哮喘急性发作风险<sup>[31]</sup>。类似地,我们应用非监督聚类方法对寡细胞性哮喘的异质性进行分析,发现合并神经心理功能异常患者是一个独立的重要类簇,其哮喘发病年龄更早 ( $P < 0.001$ ),且伴鼻炎及其他过敏性疾病的比例更高 ( $P = 0.001$ )<sup>[32]</sup>。此外,本团队未发表的诱导痰转录组学数据亦发现,IFNG 相关通路在合并神经心理功能异常哮喘患者中富集,诱导痰代谢组学研究数据亦提示,伴抑郁哮喘患者存在与代谢显著关联的非 2 型炎症特征,表现为更低水平的呼出气一氧化氮和诱导痰嗜酸性粒细胞,以及更高水平的诱导痰 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和

IL-8。欧洲 U-BIOPRED 队列研究发现,哮喘合并抑郁与血清 IL-6、MCP1、CCL18 和 CCL17 水平相关,而合并焦虑与 CCL17 相关 ( $P < 0.05$ )<sup>[14]</sup>。这些发现提示,神经心理性哮喘表型呈现出与经典哮喘迥异的以 T1<sup>H<sub>h</sub></sup> 和前炎性 M1 型优势的免疫炎症特征。实际上,在精神障碍疾病患者队列中,亦观察到免疫炎症状态的异常。一项大型队列研究发现,9 岁时外周血 IL-6 水平较高的儿童,在 18 岁时发生抑郁的风险是低 IL-6 水平儿童的 1.55 倍 ( $OR = 1.55$ ,  $95\% CI: 1.13 \sim 2.14$ )<sup>[33]</sup>。IL-1 $\beta$  及相应的免疫炎症改变亦是心理和身体压力源促进抑郁症发展的中枢介质之一,并促使系统性疾病发生<sup>[34]</sup>。

综上,我们推测,一方面,哮喘患者外周促炎因子可通过多种途径实现与大脑串话,导致神经免疫环境的破坏,改变大脑的免疫环境和功能,导致抑郁症状的发生;另一方面,抑郁患者中枢免疫环境紊乱,进一步诱导产生促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  或 IL-6,通过免疫调节及炎症反应参与或介导气道中性粒细胞性炎症,引起支气管扩张剂应答受损 (图 1)。

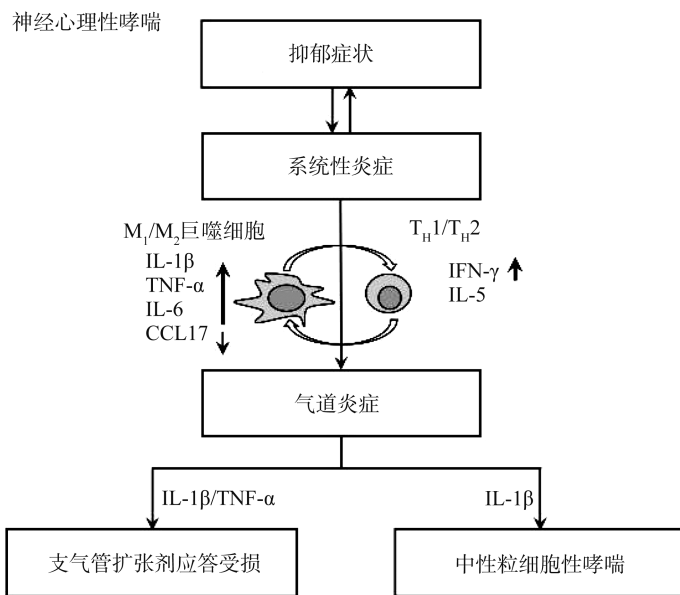


图 1 神经心理性哮喘炎症假说<sup>[11]</sup>

Figure 1 Hypothetic schematic diagram for the inflammatory mechanism in neuropsychological asthma<sup>[11]</sup>

#### 4 神经心理性哮喘的评估与治疗

神经心理功能异常可应用多种工具进行评估,包括美国精神疾病诊断和统计手册第 IV 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV)、精神状态初级评定 (Primary Care Evalua-

tion of Mental Disorders, PRIME-MD)、老年抑郁量表、流调中心抑郁量表、患者健康问卷、医院焦虑抑郁量表 (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)、状态特质焦虑量表等。精神科医生运用 DSM-IV、PRIME-MD 对精神疾病进行诊断。在哮喘患者中,很大一部分并未达到诊断标准,非精神专科医生希望寻找更加简洁可靠的评估工具,以便在

更多哮喘患者中识别神经心理异常。HADS 是一个自评量表,主要用于综合医院患者中焦虑和抑郁情绪的筛查。HADS 包含 HADS-A 和 HADS-D 两个维度,分别对焦虑症状和抑郁症状进行评估,以 8 分为截断值,HADS 诊断焦虑和抑郁的特异性和敏感性均超过 80%<sup>[35]</sup>,是目前哮喘与神经心理功能异常共病研究中较常用的工具。

作为重要的哮喘可治疗特质,对神经心理性哮喘伴发的抑郁等心理功能异常的治疗理应成为提高其控制水平的有效手段。然而,现有循证医学证据显示,目前关注焦虑/抑郁治疗对哮喘控制影响的高质量研究非常有限,且呈现出矛盾的结果。例如,药物治疗方面,尽管进行了积极的尝试,抗抑郁药物(如艾司西酞普兰)治疗对伴抑郁哮喘患者临床症状的改善作用并不确切<sup>[36-38]</sup>。从作用机制上来看,经典抗抑郁药物主要通过抑制突触对神经递质 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)的再摄取,提高其在突触间隙中的浓度,同时亦会增加细胞外 5-HT 的释放<sup>[39]</sup>。而在哮喘患者中,5-HT 可激活 5-HT<sub>2A</sub>受体,促进 IFN- $\gamma$  等促炎因子的产生,并增强气道平滑肌收缩,增加气道高反应性<sup>[40]</sup>。对于非药物治疗,有限的证据认为,认知行为治疗、心理咨询等心理干预并不能有效改善伴抑郁哮喘患者的哮喘控制水平<sup>[41-42]</sup>。新近研究发现,生物反馈治疗可持续改善哮喘患者焦虑敏感性和消极情绪<sup>[43]</sup>;家庭肺康复治疗亦被认为可改善暴露于慢性压力的哮喘患者的焦虑、抑郁症状以及生活质量评分<sup>[44]</sup>。对于神经心理性哮喘的有效治疗,尚需进一步研究。

## 5 未来研究和挑战

神经心理功能异常与哮喘有非常密切的联系。伴随神经心理功能异常的哮喘患者控制水平和生活质量更差,且存在更多的哮喘急性发作<sup>[45]</sup>,抑郁亦是生物靶向治疗负面影响哮喘临床缓解的重要因素<sup>[46]</sup>,给患者和社会带来沉重的负担。焦虑和抑郁被认为是哮喘重要的肺外可治疗特质。在哮喘患者的管理方面,除常规关注气道炎症等特征外,还需要对患者的精神心理状况给予足够重视。探索神经心理功能异常与哮喘的交互作用,以减少重度急性发作的风险,是欧洲哮喘研究和创新合作<sup>[47]</sup>,亦是全球哮喘研究者共同努力的方向。通过 ASAN 等代表性研究队列,对哮喘患者进行多维评估以探索精准疾病管理新模式,尤其是对神经心理功能异常可治疗特质的评估并及时干预,有助于加强疾病总体

控制,减少急性发作,实现哮喘的临床缓解。

## 参考文献:

- [1] GBD Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204-1222.
- [2] Huang KW, Yang T, Xu JY, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10196): 407-418.
- [3] Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145 (3): 757-765.
- [4] McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations [J]. *Respirology*, 2019, 24 (1): 37-47.
- [5] Wu WW, Zhang X, Li M, et al. Treatable traits in elderly asthmatics from the Australasian severe asthma network: a prospective cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (7): 2770-2782.
- [6] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43 (2): 343-373.
- [7] Wang G, McDonald VM, Gibson PG. Management of severe asthma: from stepwise approach to therapy to treatable traits? [J]. *Precis Clin Med*, 2021, 4 (4): 293-296.
- [8] Wang G, McDonald VM. Contemporary concise review 2020: asthma [J]. *Respirology*, 2021, 26 (8): 804-811.
- [9] Wu WW, Zhang X, Li M, et al. Treatable traits in elderly asthmatics from the Australasian severe asthma network: a prospective cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (7): 2770-2782.
- [10] Zhang Q, Wu WW, Li L, et al. Workup of difficult-to-treat asthma: implications from treatable traits [J]. *Precis Clin Med*, 2023, 6 (1): pbad003. doi:10.1093/pcmedi/pbad003.
- [11] Zhang L, Zhang X, Zheng J, et al. Depressive symptom-associated IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  release correlates with impaired bronchodilator response and neutrophilic airway inflammation in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49 (6): 770-780.
- [12] Scott KM, von Korff M, Ormel J, et al. Mental disorder

- ders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2007, 29(2): 123-133.
- [13] Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(5): 1308-1321.
- [14] Hou RH, Ye G, Cheng XJ, et al. The role of inflammation in anxiety and depression in the European U-BIOPRED asthma cohorts[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 111: 249-258. doi:10.1016/j.bbi.2023.04.011.
- [15] Luyster FS, Strollo PJ Jr, Holguin F, et al. Association between insomnia and asthma burden in the severe asthma research program (SARP) III[J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1242-1250.
- [16] van de Loo KF, van Gelder MM, Roukema J, et al. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 133-146.
- [17] Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, et al. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? [J]. *Chest*, 2006, 130(4): 1039-1047.
- [18] Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? [J]. *Respir Med*, 2005, 99(10): 1249-1257.
- [19] Li HL, He XL, Liang BM, et al. Anxiety but not depression symptoms are associated with greater perceived dyspnea in asthma during bronchoconstriction[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2015, 36(6): 447-457.
- [20] Wang L, Liang R, Zhou T, et al. Identification and validation of asthma phenotypes in Chinese population using cluster analysis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 119(4): 324-332.
- [21] Zhang L, Zhang X, Zheng J, et al. Co-morbid psychological dysfunction is associated with a higher risk of asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(6): 1257-1268.
- [22] Davis JB. Neurotic illness in the families of children with asthma and wheezy bronchitis: a general practice population study[J]. *Psychol Med*, 1977, 7(2): 305-310.
- [23] Zhu ZZ, Zhu X, Liu CL, et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(6): 1901507. doi:10.1183/13993003.01507-2019.
- [24] Lehto K, Pedersen NL, Almqvist C, et al. Asthma and affective traits in adults: a genetically informative study [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 1802142. doi:10.1183/13993003.02142-2018.
- [25] Carlson SM, Kim J, Khan DA, et al. Hippocampal volume in patients with asthma: results from the Dallas Heart Study[J]. *J Asthma*, 2017, 54(1): 9-16.
- [26] Kroll JL, Ritz T. Asthma, the central nervous system, and neurocognition: current findings, potential mechanisms, and treatment implications [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 146: 105063. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105063.
- [27] von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, et al. Down-regulation of insular cortex responses to dyspnea and pain in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(3): 232-238.
- [28] Dill-McFarland KA, Altman MC, Esnault S, et al. Molecular pathways underlying lung-brain axis signaling in asthma: relevance for psychopathology and neuroinflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(1): 111-121.
- [29] Zhu M, Liang ZA, Wang T, et al. Th1/Th2/Th17 cells imbalance in patients with asthma with and without psychological symptoms[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(2): 148-156.
- [30] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 22-34.
- [31] He LX, Deng K, Wang J, et al. Clinical subtypes of neutrophilic asthma: a cluster analysis from Australasian severe asthma network [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(3): 686-698.e8.
- [32] Deng K, Zhang X, Liu Y, et al. Heterogeneity of paucigranulocytic asthma: a prospective cohort study with hierarchical cluster analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(6): 2344-2355.
- [33] Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study [J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(10): 1121-1128.
- [34] Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 105-114. doi:10.1016/j.bbi.2012.12.008.
- [35] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review[J]. *J Psychosom Res*, 2002, 52(2): 69-77.
- [36] Brown ES, Sayed N, van Enkevort E, et al. A random-

- ized, double-blind, placebo-controlled trial of escitalopram in patients with asthma and major depressive disorder[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1604-1612.
- [37] Brown ES, Howard C, Khan DA, et al. Escitalopram for severe asthma and major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study[J]. *Psychosomatics*, 2012, 53(1): 75-80.
- [38] Brown ES, Vigil L, Khan DA, et al. A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(11): 865-870.
- [39] Nagayasu K, Kitaichi M, Nishitani N, et al. Chronic effects of antidepressants on serotonin release in rat raphe slice cultures: high potency of milnacipran in the augmentation of serotonin release [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(10): 2295-2306.
- [40] Mendez-Enriquez E, Alvarado-Vazquez PA, Abma W, et al. Mast cell-derived serotonin enhances methacholine-induced airway hyperresponsiveness in house dust mite-induced experimental asthma [J]. *Allergy*, 2021, 76(7): 2057-2069.
- [41] Yorke J, Fleming SL, Shuldham CM. Psychological interventions for adults with asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2006(1): CD002982. doi:10.1002/14651858.CD002982.pub3.
- [42] Sharrad KJ, Sanwo O, Cuevas-Asturias S, et al. Psychological interventions for asthma in children and adolescents [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 1(1): CD013420. doi:10.1002/14651858.CD013420.pub2.
- [43] Meuret AE, Rosenfield D, Millard MM, et al. Biofeedback training to increase P CO<sub>2</sub> in asthma with elevated anxiety: a one-stop treatment of both conditions? [J]. *Psychosom Med*, 2023, 85(5): 440-448.
- [44] Gephine S, Fry S, Margoline E, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for adults with severe asthma exposed to psychosocial chronic stressors [J]. *Respir Med*, 2023, 217: 107349. doi:10.1016/j.rmed.2023.107349.
- [45] McDonald VM, Hamada Y, Agusti A, et al. Treatable traits in asthma: the importance of extrapulmonary traits—GERD, CRSwNP, atopic dermatitis, and depression/anxiety [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(4): 824-837.
- [46] Thomas D, McDonald VM, Stevens S, et al. Biologics (mepolizumab and omalizumab) induced remission in severe asthma patients [J]. *Allergy*, 2024, 79(2): 384-392.
- [47] Masfield S, Edwards J, Hansen K, et al. The future of asthma research and development: a roadmap from the European Asthma Research and Innovation Partnership (EARIP) [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): 1602295. doi:10.1183/13993003.02295-2016.

(编辑:相峰)