

针刺降低 Vnn1/FAM126B 基因表达进而减轻肥胖哮喘小鼠的气道慢性炎症

李晓丰¹, 叶桃春^{1,2,5}, 席露^{1,3,5}, 李春桥^{1,4,5}, 刘慧慧^{1,3,5}

¹广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; ²广州中医药大学第一附属医院²心肺康复科, ³麻醉科, ⁴耳鼻喉科, 广东 广州 510405; ⁵广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405

摘要:目的 探讨肥胖哮喘与单纯哮喘差异表达基因并进行验证并观察针刺作用对哮喘小鼠气道慢性炎症的影响。方法 从 GEO 数据库下载 GSE110551 的数据文件, 进一步构建 WGCNA 网络, 找出影响肥胖哮喘的关键基因, 选取 WGCNA 中与 T cells 相关性最高的 green 模块, 联合使用 lasso 回归和 SVM 特征选择算法筛选出在肥胖哮喘中的特征基因。选取 5~6 周龄 C57BL/6J 小鼠 50 只分为对照组 (CON, 普通饲料喂养)、肥胖组 (FA, 高脂饲料喂养)、肥胖哮喘组 (FAA, 高脂饲料喂养+OVA 致敏)、地塞米松肥胖哮喘组 (DEX, 高脂饲料喂养+OVA 致敏+地塞米松 2 mg/kg 灌胃) 和针刺肥胖哮喘组 (ACU, 高脂饲料喂养+OVA 致敏+针刺治疗) 动物模型, 10 只/组。使用 Western blotting、qPCR、流式细胞术等技术分析各组小鼠关键基因表达及针刺治疗对肥胖哮喘气道炎症的影响。结果 筛选出 FAM126B 和 VNN1 作为后续研究的关键基因。通过动物实验发现 Vnn1 和 FAM126B 在肥胖哮喘组较其他各组表达明显增加, Treg 细胞比例减少, 肺部炎症浸润明显 ($P < 0.05$)。给予针刺及地塞米松干预后炎症细胞明显减少, 且针刺肥胖哮喘组 Treg 细胞比例较肥胖哮喘组增加 ($P < 0.001$)。HIF-1 α 是哮喘炎症的关键调节因子, 肥胖哮喘组表达明显增加, 针刺及地塞米松治疗皆降低其表达 ($P < 0.001$)。结论 筛选出的 Vnn1 和 FAM126B 可能作为肥胖哮喘患者治疗的关键基因, 针刺治疗可能通过降低其表达而下调 HIF-1 α , 提高 Treg 细胞数量。

关键词: 肥胖; 哮喘; Vnn1; FAM126B; 针刺

Acupuncture alleviates chronic airway inflammation in obese asthmatic mice by downregulating Vnn1 and FAM126B

LI Xiaofeng¹, YE Taochun^{1,2,5}, XI Lu^{1,3,5}, LI Chunqiao^{1,4,5}, LIU Huihui^{1,3,5}

¹First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; ²Department of Cardiopulmonary Rehabilitation, ³Department of Anesthesiology, ⁴Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; ⁵Guangdong Provincial Clinical Research Institute for Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Abstract: Objective To identify the differentially expressed genes in obese asthma versus non-obese asthma and evaluate the effect of acupuncture on chronic airway inflammation in obese mice with asthma. **Methods** The key genes of obesity-related asthma were screened using GSE110551 dataset from the GEO database, and the characteristic genes were selected from the genes with the highest correlation with T cells using Lasso regression and SVM feature selection algorithms. Fifty C57BL/6J mice (5-6 weeks old) were randomized equally into 5 groups, including a normal feeding (control) group, a high-fat feeding group, and 3 high-fat feeding and ovalbumin sensitization groups with intraperitoneal injections with saline or dexamethasone (DEX), or treated with acupuncture. Western blotting, qPCR, and flow cytometry were used to analyze the changes in the expressions of the key genes and inflammation in the airway of the mice. **Results** FAM126B and VNN1 were identified as the characteristic genes in obesity-related asthma for subsequent analysis. The mice with high-fat feeding and ovalbumin sensitization showed the highest expression levels of Vnn1 and FAM126B among the 5 groups, with also significantly decreased Treg cell percentage and obvious inflammatory cell infiltration in the lungs. Treatment with DEX and acupuncture both significantly decreased the number of infiltrating inflammatory cells and increased the percentage of Treg cells in airway of the mouse models of obesity-related asthma. HIF-1 α was identified as a key regulatory factor for asthmatic inflammation, and its expression level was significantly increased in the asthmatic mouse models but obviously lowered after acupuncture treatment or dexamethasone therapy. **Conclusion** Vnn1 and FAM126B may serve as the key therapeutic targets for treatment of obese asthma patients. Acupuncture treatment may downregulate airway HIF-1 α by reducing the expressions of Vnn1 and FAM126B and increasing the number of Treg cells.

Keywords: obesity; asthma; Vnn1; FAM126B; acupuncture

哮喘是一种由炎症细胞、炎症介质和细胞因子参与

的慢性气道炎症, 这种慢性气道炎症可引发慢性缺氧导致气道高反应及气道重塑。肥胖是哮喘的独立危险因素, 导致一系列代谢改变。这些改变包括胰岛素抵抗引发的炎症和氧化应激, 与哮喘的发病机制及严重程度相关^[1-3]。世界卫生组织数据显示, 至 2019 年全球超过 19 亿的成人存在超重 (占 39%), 超过 6.5 亿人肥胖 (占 13%); 目前我国成人肥胖/超重率达 50% 以上^[4]。肥胖

收稿日期: 2025-06-20

基金项目: 国家自然科学基金 (82305196, 82205236); 广州地区中医药重大科技项目 (2025QN009)

Supported by National Natural Science Foundation of China (82305196, 82205236).

作者简介: 李晓丰, 在读硕士研究生, E-mail: bitou780@163.com

通信作者: 刘慧慧, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: gzyllh@163.com

加重了哮喘的严重程度,并降低了对常规药物如糖皮质激素的反应性。

肥胖白色脂肪组织增加,其是活跃的内分泌和免疫器官,能够分泌广泛的促炎和抗炎脂肪因子^[5],进而促进TNF- α 、IL-1 β 、IL-17等细胞因子增加^[6,7],并增加痰中IL-1 β ^[8]。Peters等^[9]研究证明,肥胖-哮喘表型常氧条件下可有效诱导氧化应激和细胞缺氧反应。HIF-1是细胞氧气感受器,低氧及炎症环境下,HIF-1 α 的降解受阻,诱导促炎细胞因子、趋化因子等基因的表达^[10]。近期发现HIF-1 α 是哮喘炎症的关键调节因子,各种条件下的缺氧可触发HIF-1 α 激活^[11]。肥胖、代谢综合征和细胞缺氧会增加活性氧的释放,而降低HIF-1 α 的表达可以部分阻止氧化应激的产生。因此,肥胖哮喘患者对氧气的感知可能与HIF-1 α 的调控存在关联。课题组前期研究证实针刺可减轻氧化应激提高免疫平衡^[12]。

生物信息学能够识别疾病和健康个体之间表现差异表达的分子^[13]。本研究拟分析肥胖哮喘和肥胖患者的原始遗传数据,寻找肥胖哮喘差异基因并通过WGCNA-R包构建数据集中相关基因的共表达网络。本研究将进行组织特异性分析,挖掘潜在的重要生物标志物,并明确它们与HIF-1 α 的关系,最后利用动物模型验证关键基因的表达与针刺治疗之间的关联性。

1 材料和方法

1.1 主要实验试剂

RIPA裂解液、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂、Loading Buffer、配胶试剂盒(上层胶、下层胶)、DAPI、抗荧光淬灭封片剂(碧云天);BCA浓度测定试剂盒(赛默飞);0.2 μ m PVDF膜(Millipore);甘氨酸、SDS、Tris(Bio-Rad),兔抗小鼠IL-1 β 、 β -actin一抗(Affinity);山羊抗兔二抗(Proteintech);BSA粉末(索莱宝);TBS缓冲液、Tween 20、ECL超敏化学发光剂、DEPC水(biosharp);脱脂奶粉(BD);RNA提取试剂盒、反转录试剂盒II、qPCR试剂盒、ROX染料(艾科瑞);引物由长沙艾科瑞生物公司合成。Elisa试剂盒(江苏酶免生物);4%多聚甲醛(Sigma);苏木素染液、中性树胶(赛维尔生物);载玻片和盖玻片(江苏世泰);Anti-Mouse CD4 FITC、CD25 APC、Foxp3 PE、Foxp3 Staining Buffer Set(eBioscience)。

1.2 实验动物

5~6周龄的雌性C57BL/6J小鼠由广州中医药大学动物实验中心提供。小鼠在SPF环境下饲养,自由摄食饮水,并保持12 h/12 h明暗交替周期。本研究方案已获得广州中医药大学动物伦理委员会批准(伦理批号:20230314015)。

50只实验小鼠随机分为5组,10只/组:对照组、

肥胖组、肥胖哮喘组、地塞米松肥胖哮喘组和针灸肥胖哮喘组。

1.3 肥胖小鼠模型

除对照组外,其余组均喂食高脂饲料。食物和水每天更换1次,每周测量小鼠体质量、体长。肥胖判定:高营养喂养12周后,体质量比空白组(即普通饲料组)平均体质量高20%的小鼠被归类为单纯性肥胖小鼠。

1.4 肥胖哮喘模型及针灸干预方法

采用30 d模型方案,使用OVA-Al(OH)₃联合致敏,除对照组和肥胖组外,模型小鼠在第0、7和14天接受腹腔注射,对照组接受生理盐水注射,从第15天起,对照组进行麻醉,并在第28、29和30天使用50 μ L生理盐水进行鼻腔滴注,此时小鼠头部固定且身体垂直向上。

在肥胖哮喘组中,小鼠从第15~27天每隔1 d接受0.2 mL 1%戊巴比妥钠溶液,随后在第28~30天向两侧鼻孔各注射50 μ g OVA溶液。在地塞米松肥胖哮喘组中,在戊巴比妥钠麻醉后,以2 mg/kg的剂量灌胃地塞米松,并在第28~30天通过鼻腔给药OVA溶液。在针灸肥胖哮喘组中,在麻醉后,每隔1 d在特定穴位进行针刺治疗直至第27天,随后在第28~30天进行鼻腔OVA刺激。针刺穴位选取依据《实验动物常用穴位名称与定位第3部分:小鼠》中常见小鼠穴位的定位方法^[14]。大椎:颈部下端,第7颈椎棘突下凹陷处,背部中央。肺腧:位于第3胸椎与两侧肋间隙之间。足三里:位于小腿前外侧,犊鼻穴下0.3 cm。针刺方法采用平补平泻法,每次针刺持续20 min,5 min/次进行1次针刺(以200次/min的频率旋转针头,旋转20次/组)。

1.5 肥胖哮喘模型及针灸干预

在实验中,地塞米松肥胖哮喘组、肥胖哮喘组和针灸肥胖哮喘组的小鼠在肥胖哮喘造模后表现出一系列行为变化,包括焦躁不安、活动减少、呼吸加快、点头、弓背、前肢异常抬起,甚至出现典型哮喘症状如无法控制的排便。相比之下,对照组和肥胖组的小鼠表现出正常行为,活动自如。这表明肥胖哮喘造模对地塞米松肥胖哮喘组、肥胖哮喘组和针灸肥胖哮喘组的小鼠产生了显著影响,而对照组和肥胖组的小鼠则基本未受影响。此外,通过小鼠Lee's指数评估了小鼠的营养状况、生长情况和肥胖程度。

1.6 气道阻力(R_L)检测

各组小鼠分别暴露于6.25、12.5、25、50 mg/mL的乙酰胆碱中,记录刺激下气道阻力(R_L)的变化。第31天,所有小鼠使用CO₂窒息安乐死,收集血液、支气管肺泡灌洗液、脾脏和肺组织用于后续实验。

1.7 实验室检测

采用HE染色和ELISA评估小鼠肺部炎症(组织浸润及BALF中IL-4、IL-5、IL-17水平);利用免疫荧光染

色定位肺组织 FAM126B、HIF-1 α 和 VNN1 蛋白,并联合 qPCR 检测三者 mRNA 表达;同时通过血常规分析外周血白细胞亚群比例及流式细胞术检测脾脏 Treg 水平。

1.8 统计学分析

本研究的统计分析使用 R 语言(版本 4.1)和 SPSS 25 统计学软件,CIBERSORT 方法用于量化免疫细胞含量,正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示。对于方差齐的情况,多个样本均数的比较采用单因素方差分析,组间的两两比较则采用 LSD-*t* 法。在方差不齐的情况下,多个样本均数的比较使用 Kruskal-Wallis ANOVA 检验,而组间的两两比较则采用 Bonferroni 法。当 $P < 0.05$ 时,认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GSE110551 中肥胖哮喘差异表达基因的鉴定

从 GEO 数据库下载了 GSE110551 的 Series Matrix File 数据,该文件的注释为 GPL570,共包含 78 组样本的表达谱数据,其中对照组 39 例,疾病组 39 例。使用 CIBERSORT 算法分析肥胖哮喘样本中不同类型免疫细胞的丰度,计算了 22 种免疫细胞的分值(图 1A),并展示了差异基因的火山图(图 1B)。免疫浸润水平之间存在多个显著的相关性(图 1C)。

为确定肥胖哮喘队列的基因共表达网络,构建 WGCNA 基因共表达网络(软阈值 $\beta = 16$,图 1D),鉴定出 5 个模块(图 1E~F);其中 green 模块与 T 调节细胞(Tregs)呈高度负相关(相关系数 $\gamma = -0.5$, $P = 3 \times 10^{-6}$)。接着通过 Metascape 通路富集分析显示,green 模块基因主要富集于特定颗粒、甘油酯生物合成过程、炎症反应以及负向调节免疫反应分子介导体产生(图 2A、B)。联合 lasso 回归(筛选出 13 个特征基因,图 2C、D)和 SVM 特征选择算法(前 50 特征基因,图 2E),从 green 模块 124 个基因中筛选出 2 个关键基因:FAM126B 和 VNN1(交集分析,图 2F)。

TISIDB 数据库分析表明,这些关键基因与免疫调节剂、趋化因子及细胞受体等免疫因子相关(图 3A~E)。

2.2 FAM126B、VNN1 通路富集分析

GSVA 显示 FAM126B 高表达患者富集于 ANDROGEN RESPONSE、NF- κ B 介导的 TNF α 信号、活性氧通路(ROS)等(图 3F);GSEA 进一步验证其富集于 IL-17 信号、肌醇磷酸代谢及 TNF 信号通路(图 4A),各通路互作网络如图 4B 所示。VNN1 高表达患者:GSVA 显示富集于 ROS 通路、WNT/ β -连环蛋白信号、MYOGENESIS 等(图 3G);GSEA 提示富集于 p53 信号、嘧啶代谢及 TNF α 信号通路(图 4C),各通路互作网络如图 4D 所示。

关键基因受多转录因子共同调控,富集分析鉴定出核心 Motif 基序 cisbp_M4543(标准化富集评分 NES=7.18),并展示其对应转录因子(图 4E)。miRNA 靶向互作网络通过 miRcode 数据库反向预测,筛选出 62 个 miRNA 及 88 对 mRNA-miRNA 调控关系(图 4F)。

2.3 动物实验数据分析

2.3.1 肥胖哮喘模型验证 小鼠造模方式和穴位选择(图 5A、B)。高脂饮食诱导后,实验组体质量较对照组增加 $>20\%$ 、Lee's 指数升高($P < 0.01$),符合肥胖模型标准。肥胖哮喘组气道阻力高于对照及肥胖组($P < 0.05$),激发后进一步升高($P = 0.0036$),证实肥胖哮喘造模成功(图 5C~E)。

2.3.2 肺部炎症与免疫调控 肥胖哮喘组肺组织炎症浸润最重(支气管壁增厚、广泛细胞浸润)($P < 0.05$,图 6A~F);肥胖哮喘组外周血中性粒细胞嗜酸性粒细胞增加,提示 Th2 型炎症(图 6G)。肥胖哮喘组 BALF 中促炎因子(IL-4, IL-5, IL-17, TNF- α)升高(肥胖组 vs 对照组,肥胖组: $P < 0.0001$,肥胖哮喘组 vs 地塞米松肥胖哮喘组,针灸肥胖哮喘组($P < 0.05$,图 7A);IL-1 β 在气道高反应中起关键作用,肥胖哮喘组表达上调($P < 0.05$,图 7B、C)。

肥胖哮喘组脾脏 Treg 细胞减少($P < 0.05$),针灸肥胖哮喘组及地塞米松治疗对 Treg 均有治疗作用,且针灸肥胖哮喘对 Treg 细胞恢复更优($P = 0.0015$)。与肥胖代谢紊乱抑制免疫稳态导致脂肪组织 Treg 减少加剧气道炎症(图 7D~F)。

2.3.3 肥胖哮喘表型的关键基因与 HIF-1 α 肥胖哮喘小鼠肺组织中 HIF-1 α 、FAM126B 和 Vnn1 蛋白表达较对照组明显增加($P < 0.0001$,图 8A~C),经过针刺或地塞米松治疗后,FAM126B、Vnn1 及 HIF-1 α 的表达下降(图 8D)。

3 讨论

肥胖作为哮喘的独立危险因素,通过胰岛素抵抗等代谢紊乱加剧氧化应激与炎症,与哮喘严重程度显著相关^[15-17]。造模后,肥胖及肥胖哮喘小鼠体质量显著增加 $>20\%$ 、Lee's 指数升高,符合肥胖模型的代谢表型标准。FAA 组气道阻力较单纯肥胖组进一步增加,肺组织病理显示支气管壁增厚及炎症浸润加重,BALF 中 IL-4、IL-5、IL-17、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子水平显著上调,与单纯肥胖组相比,肥胖哮喘小鼠的气道炎症和氧化应激进一步加剧。可能肥胖激活中性粒细胞,而中性粒细胞在缺氧条件下通过 ROS 通路触发 TNF α 释放,加剧哮喘炎症,导致上述炎症因子增加^[18]。

本研究通过生物信息学分析筛选出 Vnn1 和 FAM126B 作为肥胖哮喘的核心调控因子,且二者与

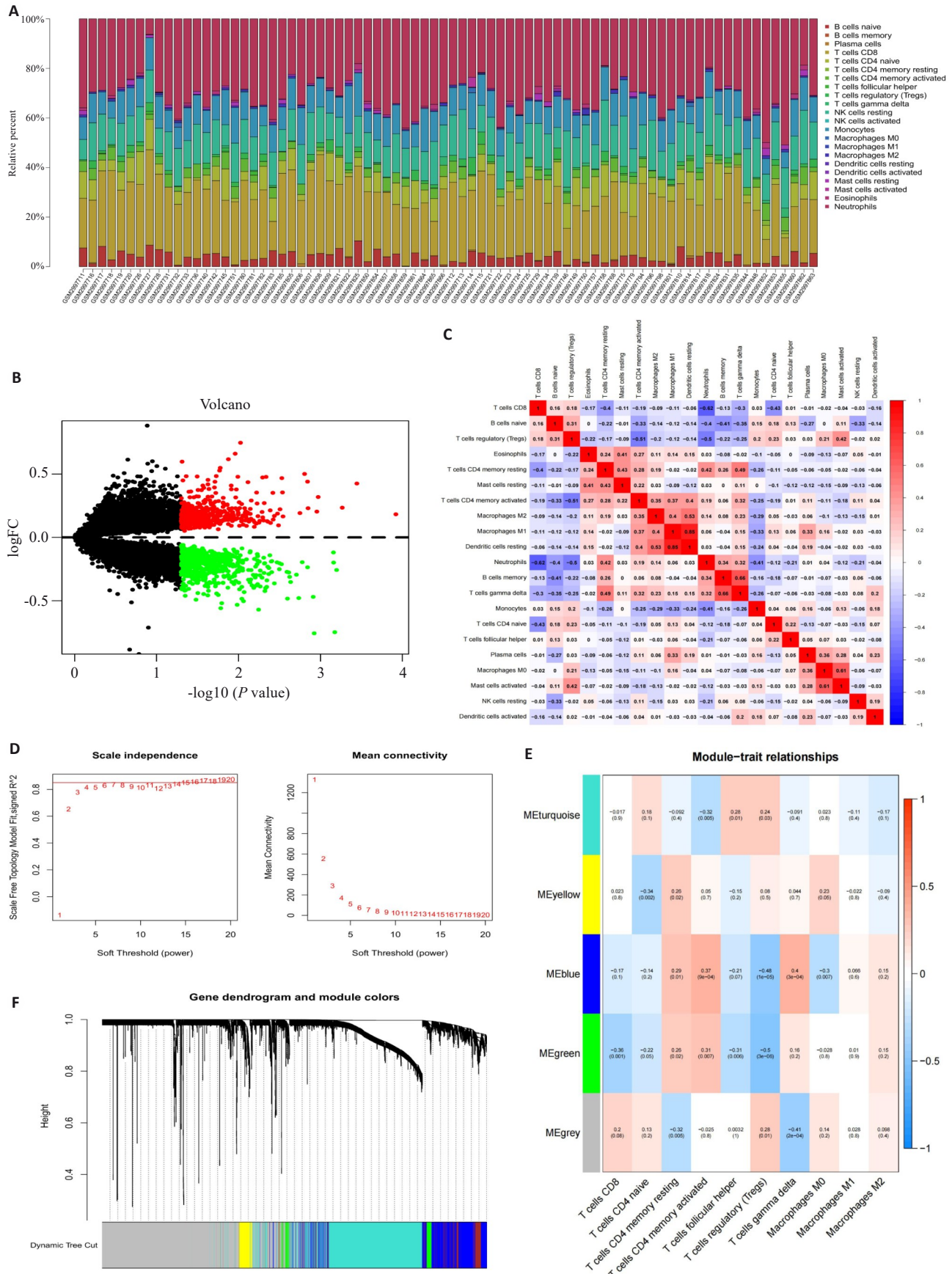


图1 差异表达基因(DEGs)的筛选:免疫浸润和WGCNA

Fig. 1 Analysis of the differentially expressed genes (DEGs); Immune Infiltration and WGCNA. A: Stacked bar graph showing immune infiltration of multiple samples from GSE110551. B: Volcano plots showing the differences in gene expressions. C: Heat map showing the connections among different immune cell types. D: Selection of a soft threshold in a weighted gene co-expression network analysis (WGCNA). E: Results of hierarchical clustering based on gene expression data. F: Heat map showing connections of different modules and the specific features of each cell.

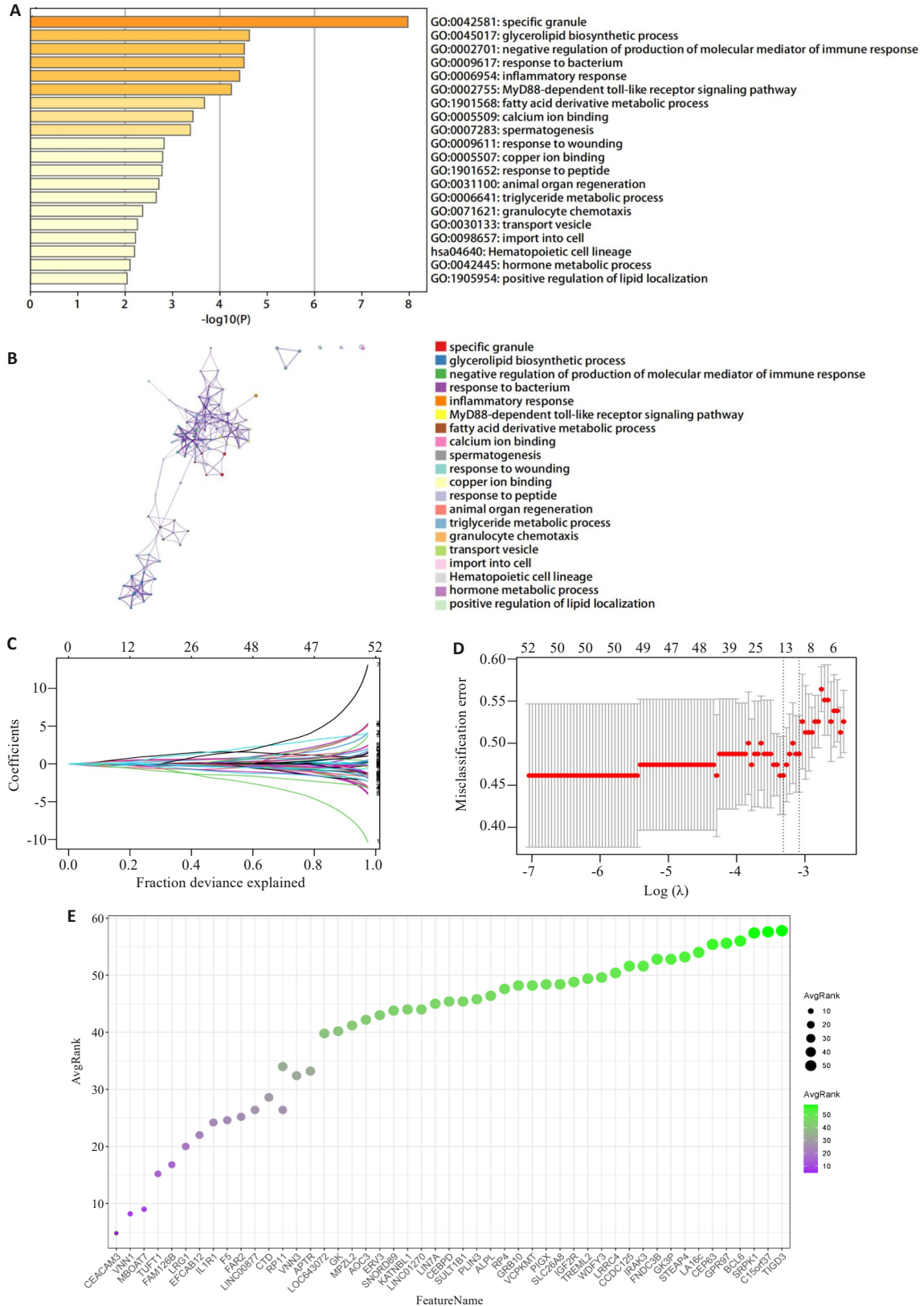
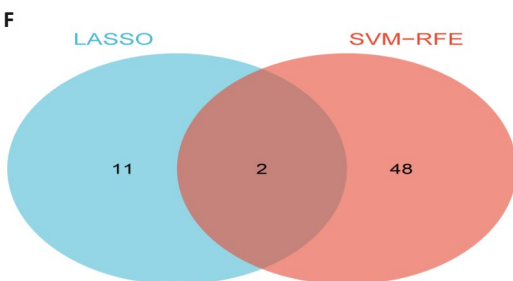


图2 差异表达基因(DEGs)的筛选:GO/KEGG富集分析和机器学习

Fig. 2 Screening of the DEGs using GO/KEGG enrichment analysis and machine learning. A, B: Results of pathway analysis of genes in the green module using the Metascape website. C: Lasso regression curve diagram. D: Selection of the optimal λ value to balance model complexity and predictive performance. E: Evaluation of feature genes in obesity-asthma using the Support Vector Machine Recursive Feature Elimination (SVM-RFE) algorithm. F: Venn diagram of LASSO and SVM-RFE: two intersecting genes, FAM126B and VNN1, were obtained.



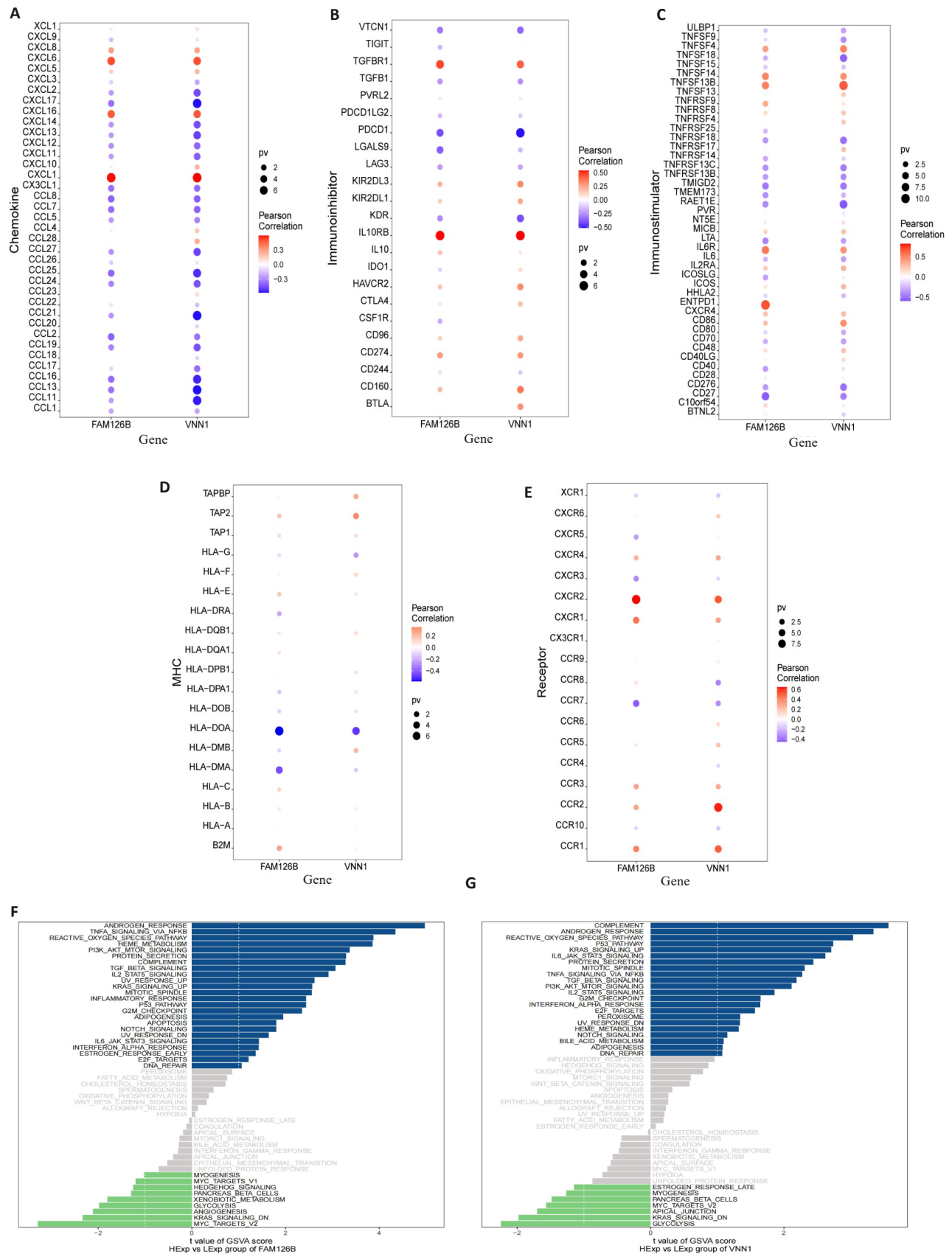


图3 FAM126B和VNN1涉及的免疫因子、GSVA分析

Fig. 3 Immunological factors associated with FAM126B and VNN1 and GSVA analysis. A-E: Bubble plots showing the correlation between different chemokines, immunosuppressive factors, immunostimulatory factors, MHC, chemokine receptors, and the two specific genes (FAM126B and VNN1). F-G: GSVA bar charts for FAM126B and VNN1. Patients with high FAM126B and VNN1 expressions exhibit enrichment in different signaling pathways.

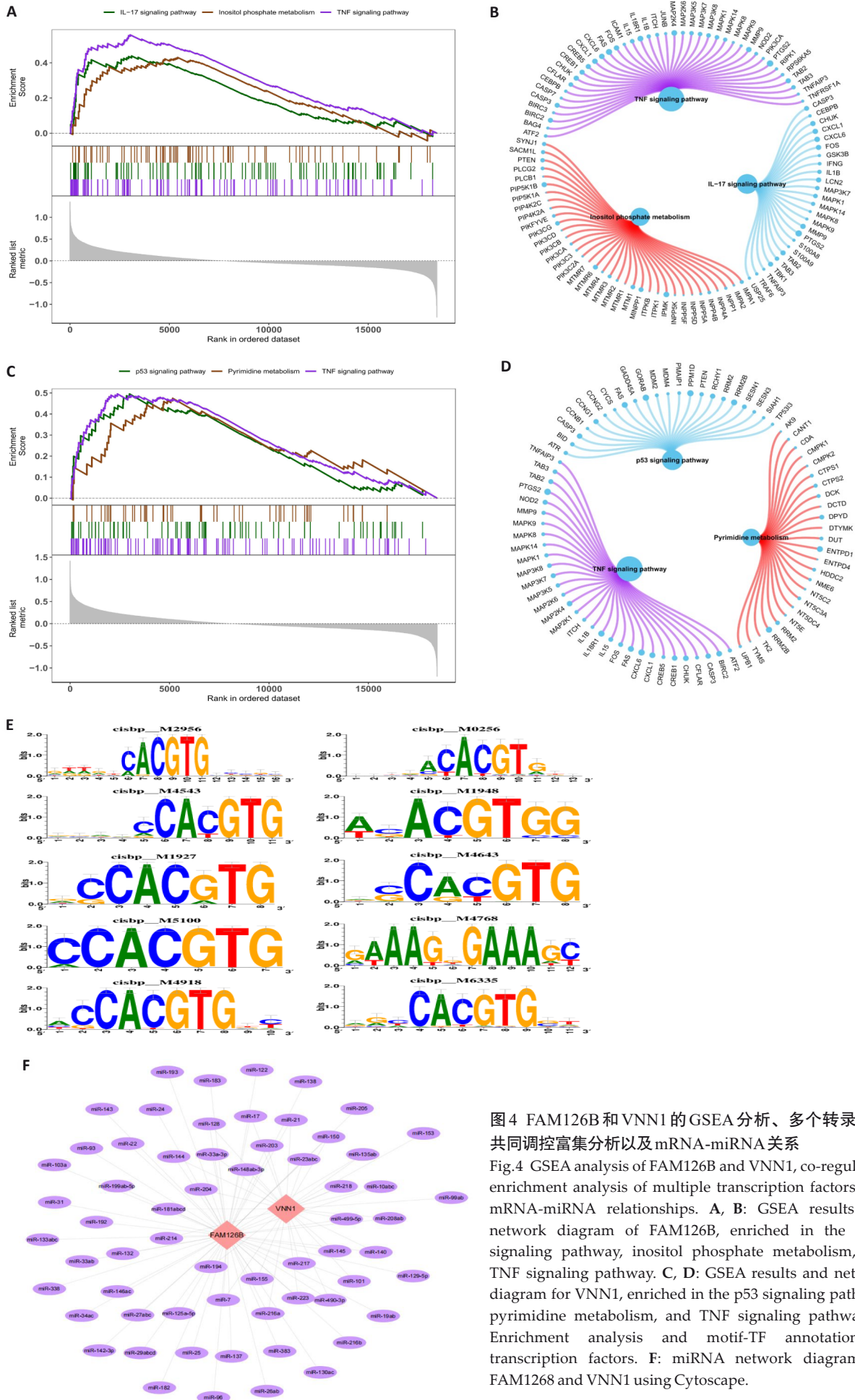


图4 FAM126B和VNN1的GSEA分析、多个转录因子共同调控富集分析以及mRNA-miRNA关系
Fig.4 GSEA analysis of FAM126B and VNN1, co-regulation enrichment analysis of multiple transcription factors, and mRNA-miRNA relationships.

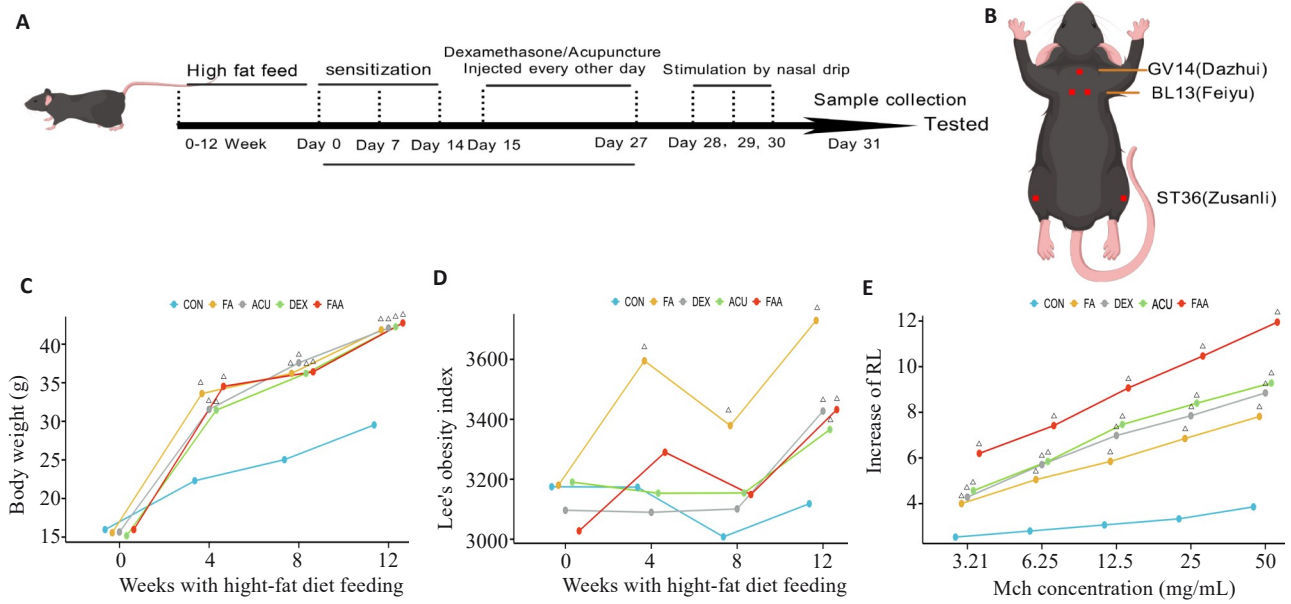


图5 肥胖哮喘小鼠模型及小鼠体质量随时间的变化

Fig.5 Obese asthma modeling in mice and weekly changes of the related parameters of the mice. **A:** Flow chart of animal experiment. **B:** Location of mice acupoints. **C:** Line chart of body weight changes of the mice. **D:** Line chart of lee's index in mice. **E:** Line chart of RF test of the mice. $\Delta P < 0.05$ vs COH. CON: Normal feeding group; FA: High-fat diet feeding group; ACU: High-fat feeding group with OVA sensitization and treatment with acupuncture; DEX: High-fat feeding group with OVA sensitization and 2 mg/kg dexamethasone gavage; FAA: High-fat feeding and OVA sensitization group.

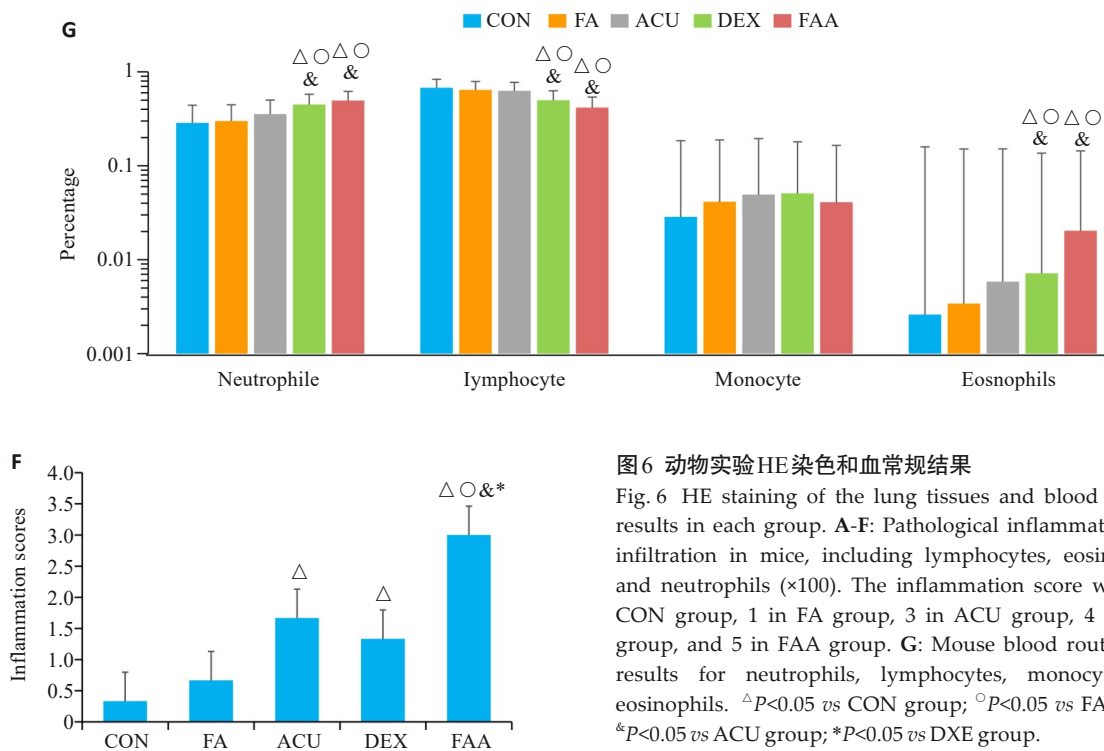
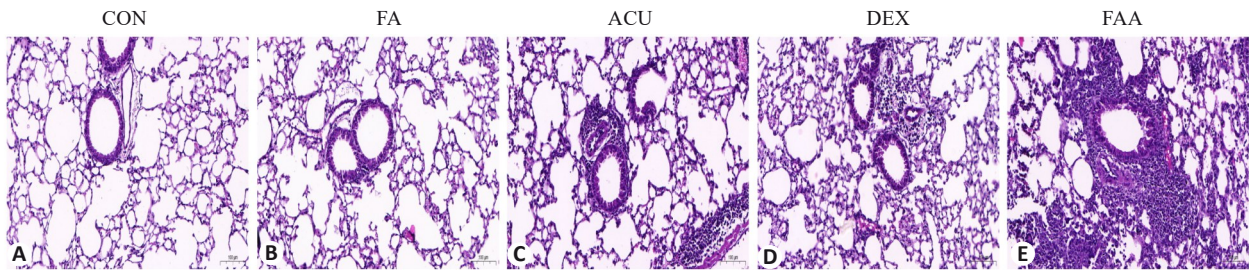


图6 动物实验HE染色和血常规结果

Fig.6 HE staining of the lung tissues and blood routine results in each group. **A-F:** Pathological inflammatory cell infiltration in mice, including lymphocytes, eosinophils, and neutrophils ($\times 100$). The inflammation score was 0 in CON group, 1 in FA group, 3 in ACU group, 4 in DEX group, and 5 in FAA group. **G:** Mouse blood routine test results for neutrophils, lymphocytes, monocyte and eosinophils. $\Delta P < 0.05$ vs CON group; $\circ P < 0.05$ vs FA group; $\& P < 0.05$ vs ACU group; $* P < 0.05$ vs DEX group.

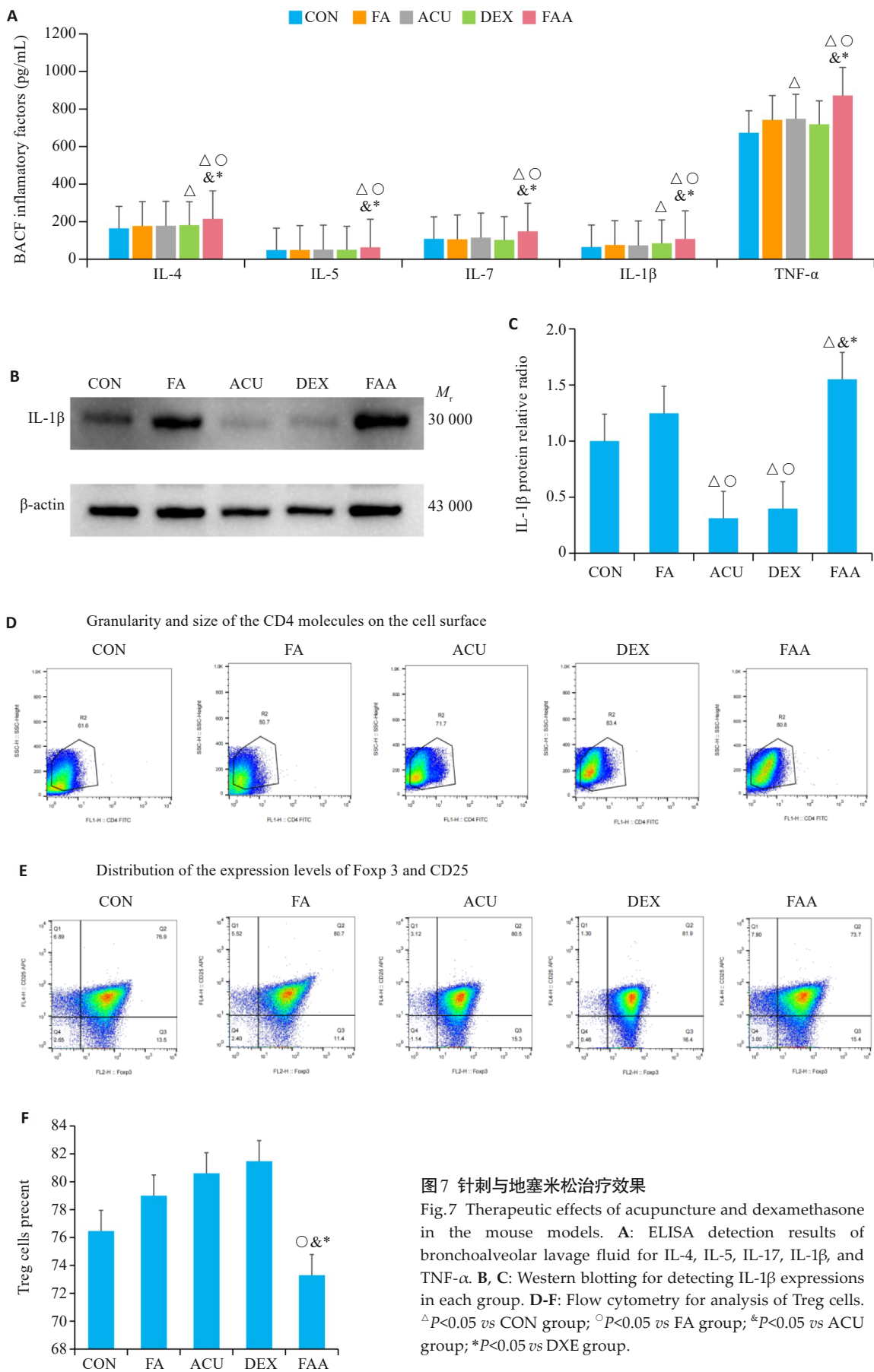


图7 针刺与地塞米松治疗效果

Fig.7 Therapeutic effects of acupuncture and dexamethasone in the mouse models. **A:** ELISA detection results of bronchoalveolar lavage fluid for IL-4, IL-5, IL-17, IL-1β, and TNF-α. **B, C:** Western blotting for detecting IL-1β expressions in each group. **D-F:** Flow cytometry for analysis of Treg cells. [△]*P*<0.05 vs CON group; [○]*P*<0.05 vs FA group; [&]*P*<0.05 vs ACU group; ^{*}*P*<0.05 vs DEX group.

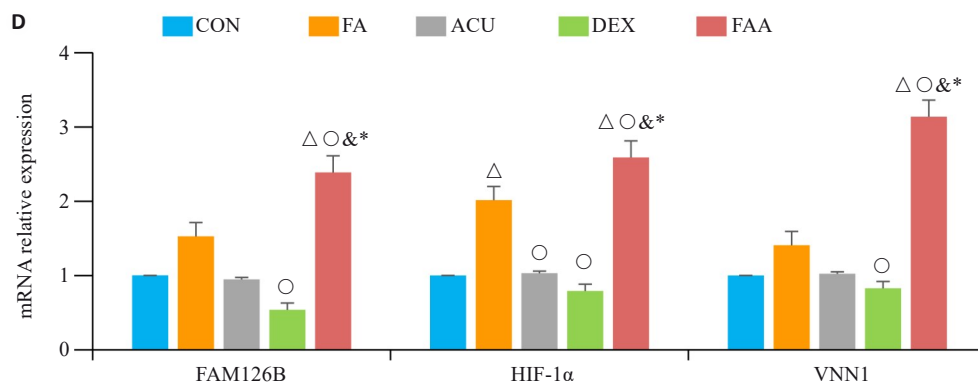
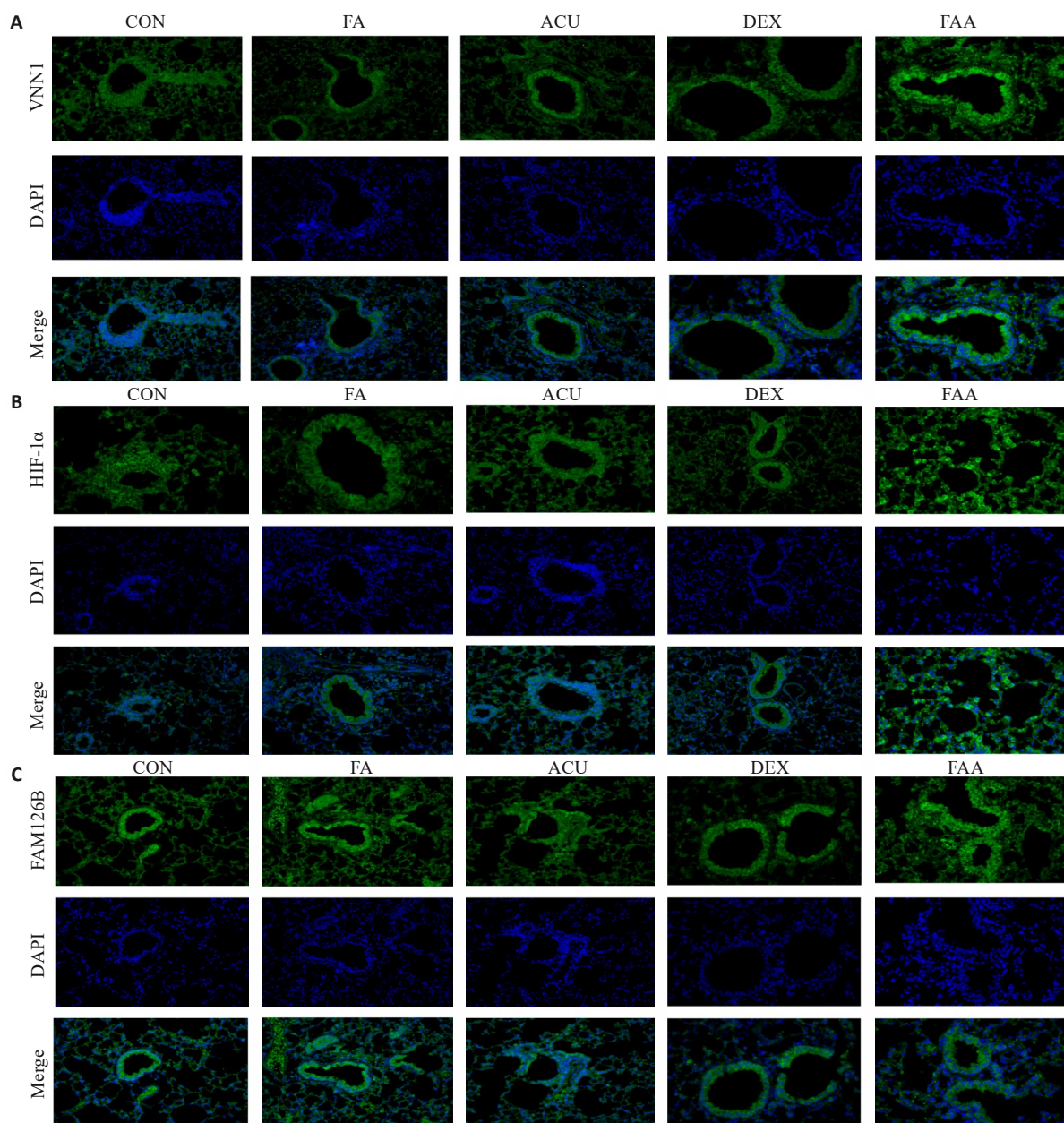


图8 HIF-1α、FAM126B和Vnn1在肥胖哮喘中的表达情况

Fig. 8 Expression of HIF-1α, FAM126B and Vnn1 in mice with obese asthma. **A-C:** Immunofluorescence staining of Vnn1, FAM126B, and HIF-1α in the lung tissues (×100). **D:** Bar charts showing mRNA expression levels of HIF-1α, Vnn-1 and FAM126B in the lung tissues. $\Delta P < 0.05$ vs CON group; $\circ P < 0.05$ vs FA group; $\circ P < 0.05$ vs ACU group; $*P < 0.05$ vs DEX group.

HIF-1 α 存在密切关联。Vnn1作为参与糖脂代谢的关键酶^[19],其在肥胖哮喘中的高表达验证了代谢与炎症的交互作用,研究中肥胖组Vnn1表达上调,肥胖哮喘组较肥胖组进一步升高,这与Berruyer等^[20]在肥胖小鼠脂肪肝模型中的发现一致,提示Vnn1可能是连接肥胖代谢紊乱与呼吸道炎症的“桥梁分子”。其机制可能与其代谢产物的“双向性”有关,分解泛酸产生的半胱胺消耗谷胱甘肽(GSH)加剧氧化应激^[21],而保留泛酸可维持抗氧化储备,这种动态平衡可能在肥胖哮喘的氧化应激微环境中起关键作用。FAM126B在肥胖哮喘中mRNA显著上调,而单纯肥胖组表达较低,提示FAM126B介导了“肥胖-哮喘”的协同病理过程。针刺可通过改善代谢紊乱下调FAM126B的表达,针刺可通过调节HPA轴改善胰岛素抵抗下调其表达^[22],推测FAM126B可能作为代谢-炎症交互的潜在标志物。

进一步验证关键基因的表达,发现Vnn1、FAM126B与HIF-1 α 在肥胖哮喘肺组织中共同高表达。HIF-1 α 作为细胞氧感知核心因子,在肥胖导致的组织缺氧环境中累积,上调促炎因子(IL-1 β 、TNF- α)加重气道炎症,肥胖哮喘组Treg细胞表达降低,这可能与HIF-1 α 参与代谢重编程降解Foxp3、抑制糖酵解酶,削弱Treg功能有关^[23,24]。研究发现肥胖相关的线粒体ROS爆发可与HIF-1 α 形成正向调控环路^[25]。因此,Vnn1、FAM126B可能通过激活ROS通路放大HIF-1 α 的效应,形成“Vnn1/FAM126B-HIF-1 α -炎症/免疫抑制”调控轴,共同驱动疾病进展^[26]。

前期研究证实针刺可减轻气道慢性炎症^[27]。本研究中地塞米松与针刺均能通过下调Vnn1、FAM126B及HIF-1 α 表达,降低促炎因子水平,减轻气道炎症。地塞米松的效应可能与Vnn1介导的糖皮质激素敏感性相关:Vnn1高表达与儿童难治性哮喘密切相关^[28],而地塞米松可能通过下调Vnn1,从而恢复激素敏感性。但地塞米松对代谢紊乱及Treg细胞功能的改善作用有限,针刺治疗则体现出多方面调控优势。本研究基于“扶正祛邪、健脾益肾”原则,选取大椎、肺俞、足三里三穴配伍,课题组前期研究证实针刺可调节氧化应激改善免疫平衡^[29],本研究中针刺治疗下调Vnn1、FAM126B表达,可能与调节HPA轴和自主神经系统降低HIF-1 α 导致的氧化应激及改善代谢紊乱,恢复Treg细胞功能两者皆有关。以上结果提示,针刺的治疗效应可能是Vnn1及FAM126B依赖性的,能同时兼顾代谢调控与炎症抑制,更适合肥胖哮喘的复杂病理特征。

综上所述,本研究通过成功构建肥胖哮喘模型,证实体质量、炎症及氧化应激指标可有效反映肥胖哮喘特征。筛选出的Vnn1和FAM126B可能作为肥胖哮喘患者治疗的关键基因,其调控气道慢性炎症可能与上调

HIF-1 α 表达、抑制Treg细胞有关,而针刺治疗可能依赖于Vnn1及FAM126B的下调HIF-1 α 表达,挽救肥胖哮喘慢性气道炎症。本研究为解析肥胖哮喘的“代谢-炎症”交互机制提供了新视角,并为针刺临床治疗策略优化提供了实验依据。

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] Grasmann H, Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma[J]. Paediatr Respir Rev, 2021, 37: 18-21.
- [2] Bhatraju NK, Agrawal A. Mitochondrial dysfunction linking obesity and asthma[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(Supplement_5): S368-73.
- [3] van der Wiel E, Ten Hacken NHT, van den Berge M, et al. Eosinophilic inflammation in subjects with mild-to-moderate asthma with and without obesity: disparity between sputum and biopsies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(10): 1281-4.
- [4] Wang YF, Zhao L, Gao LW, et al. Health policy and public health implications of obesity in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(7): 446-61.
- [5] Rabadán-Chávez G, Díaz de la Garza RI, Jacobo-Velázquez DA. White adipose tissue: Distribution, molecular insights of impaired expandability, and its implication in fatty liver disease[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2023, 1869(8): 166853.
- [6] Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity[J]. Nat Med, 2014, 20(1): 54-61.
- [7] Silverpil E, Lindén A. IL-17 in human asthma[J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6(2): 173-86.
- [8] Burbank AJ, Schworer SA, Sood A, et al. Airway IL-1 β associates with IL-5 production following dust mite allergen inhalation in humans[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 309.
- [9] Kudo M, Melton AC, Chen C, et al. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction[J]. Nat Med, 2012, 18(4): 547-54.
- [10] Crotty Alexander LE, Akong-Moore K, Feldstein S, et al. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function[J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(5): 637-44.
- [11] Byun Y, Choi YC, Jeong Y, et al. miR-200c downregulates HIF-1 α and inhibits migration of lung cancer cells[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 28.
- [12] 刘慧慧, 刘嘉羿, 彭美玉, 等. 针刺对气道重塑小鼠TGF- β 1/Smads通路的影响[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(11): 1372-7.
- [13] Athar M, Manhas A, Rana N, et al. Computational and bioinformatics tools for understanding disease mechanisms[J]. Biocell, 2024, 48(6): 935-44.
- [14] China Association of Acupuncture and Moxibustion. 实验动物常用穴位名称与定位 第3部分: 小鼠[J]. 世界针灸杂志: 英文版, 2025, 35(2): 160-6.
- [15] Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, et al. Obesity and asthma: a missing link[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1490.

- [16] Frohnert BI, Bernlohr DA. Glutathionylated products of lipid peroxidation: a novel mechanism of adipocyte to macrophage signaling[J]. *Adipocyte*, 2014, 3(3): 224-9.
- [17] Li RJ, Wen YX. Association of body mass index with asthma occurrence and persistence in adolescents: a retrospective study of NHANES (2011 – 2018)[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20092.
- [18] Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications[J]. *Cells*, 2022, 11(12): 1883.
- [19] Bartucci R, Salvati A, Olinga P, et al. Vanin 1: its physiological function and role in diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3891.
- [20] Chen SY, Zhang WX, Tang CQ, et al. Vanin-1 is a key activator for hepatic gluconeogenesis[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 2073-85.
- [21] Berruyer C, Martin FM, Castellano R, et al. Vanin-1^{-/-} mice exhibit a glutathione-mediated tissue resistance to oxidative stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(16): 7214-24.
- [22] Wei Y, Dong M, Zhong L, et al. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and immunologic function contributed to the anti-inflammatory effect of acupuncture in the OVA-induced murine asthma model[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 177-83.
- [23] Shi LZ, Wang RN, Huang GH, et al. HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-76.
- [24] Huerta-Yepez S, Baay-Guzman GJ, Bebenek IG, et al. Hypoxia inducible factor promotes murine allergic airway inflammation and is increased in asthma and rhinitis[J]. *Allergy*, 2011, 66(7): 909-18.
- [25] Zhu YP, Wu F, Gui WW, et al. A positive feedback regulatory loop involving the lncRNA PVT1 and HIF-1α in pancreatic cancer[J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13(9): 676-89.
- [26] Guo JL, Wang GQ, Liu T, et al. Acupuncture improves chronic cerebral ischemia by inhibiting the CKLF1/HIF-1α/VEGF/Notch1 signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(3): e70246.
- [27] Liu HH, Liu JY, Peng MY, et al. Effect of acupuncture on TGF-β1/Smads pathway in mice with airway remodeling mic[J]. *J South Med Univ*, 2018, 38(11): 1372-7.
- [28] Xiao C, Biagini Myers JM, Ji H, et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(4): 923-31.e3.
- [29] Zhang ZZ, He YW, Liu H, et al. NLRP3 regulates ferroptosis via the JAK2/STAT3 pathway in asthma inflammation: Insights from *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113416.

(编辑:经 媛)