

氣喘的致病機轉

曾嶽元^{1,2}

¹國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

²輔仁大學醫學系，台北，台灣

摘要

氣喘為一種過敏反應，其發生與多項因子有關。氣喘乃因過敏原刺激 T_H2 型的T細胞所致。氣喘發作在病理上可分為急性期反應和晚期反應。前者為肥大細胞（mast cell）的介質所主導，後者以嗜酸性白血球為主角。整個過程涉及的介質相當多，包括嗜酸性白血球趨化素（eotaxin）、介白素（interleukin）和白三烯（leukotriene）。氣喘反覆發作最後造成呼吸道之病理變化。氣喘為多因子之疾病，受基因和環境因素之交互作用。近年來之全基因體（genome wide）研究已陸續揭露此病之易感基因（susceptibility gene）。（生醫2012;5(3):154-161）

關鍵字：氣喘、致病機轉、危險因子、易感基因（susceptibility gene）

前言

氣喘就是呼吸道對許多刺激反應過度（airway hyperresponsiveness; AHR）而發生慢性、再發性的呼吸道發炎，因而導致陣發性之呼吸道阻塞¹。因此，氣喘的特徵就是支氣管壁發炎、黏液分泌增加、支氣管收縮及呼吸道整修（airway remodeling）²。所謂呼吸道整修乃是因為呼吸道由於反覆地接觸過敏原及發生免疫反應，因而支氣管壁產生了結構性的變化。雖然氣流阻塞主要是因肌肉性支氣管收縮所致，但氣道壁的水腫和炎性增厚也是原因之一。氣喘病人

有時會發生肺氣腫變化。如果有慢性細菌感染則會引發支氣管炎。

傳統上，氣喘可分為因過敏原刺激所致之「特應性（atopic）氣喘」和非對過敏原敏感所引起之「非特應性（non-atopic）氣喘」。不論是特應性或非特應性氣喘，支氣管收縮皆可被呼吸道感染、煙霧、冷空氣、運動（尤其是在乾冷的天氣下）、和壓力（焦慮、氣忿、興奮）所誘發。因此，有人根據誘發因素把氣喘分類為季節性氣喘、藥物誘發性氣喘、運動誘發性氣喘、職場性氣喘

通訊作者：曾嶽元 教授

電話：886-2-2690-7965 ext 2518

傳真：886-2-2691-9800

地址：106 台北市仁愛路四段280號 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

等等。外因性氣喘起因於外因性抗原所引起的第一型過敏反應，其亞型包括變應性（過敏性）氣喘、職業性氣喘、過敏性支氣管肺麴菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA）；後者是因為麴菌屬微生物移生在氣喘氣道內，接著產生更多的抗免疫球蛋白E（immunoglobulin E; IgE）抗體而導致。內因性氣喘是由非免疫機轉所引發，包括服用阿斯匹靈（aspirin）、肺炎（尤其是病毒性）、冷、吸入刺激物、壓力、運動。然而，外因性氣喘的病患暴露於內因性氣喘相關因子後，也較易表現出支氣管痙攣。

病理機轉

氣喘患者之呼吸道有特殊的病理變化，顯微鏡下可見呼吸道管壁增厚及血管密度增加、支氣管上皮的基底膜下側纖維化（即第I型及第III型膠原纖維沉積於含第IV型膠原纖維之基底膜下方）、黏膜下腺體變大、支氣管上皮細胞出現黏液化生（mucous metaplasia）、支氣管壁肌肉肥大及增生（導因於支氣管長期收縮），以及支氣管壁水腫和炎性浸潤（其中嗜酸性白血球³佔5%至50%的細胞浸潤）。

呼吸道之病理變化乃因氣喘反覆發作所致。氣喘每次發作都可大致分為急性期反應和晚期反應。發作急性期在刺激後數分鐘內發生，當敏感化的免疫球蛋白E所包覆之肥大細胞（mast cell）暴露到相同或交叉反應的抗原時，會刺激IgE的交叉聯結和化學介質的釋出。抗原首先反應在黏膜表面的敏感化肥大細胞；肥大細胞會釋出預先形成的介質，打開黏膜細胞間的緊密接合，讓抗原結合到更多的黏膜下肥大細胞。介質還

會直接刺激上皮下「迷走神經（vagus nerve）」受體，經由中樞和局部反射引發支氣管收縮。因此，急性反應包括支氣管收縮、水腫（因血管通透性增加）、分泌黏液和低血壓。肥大細胞也會釋出細胞活素引起其他白血球的流入，包括嗜中性白血球、單核球（monocyte）、淋巴球、嗜鹼性白血球、嗜酸性白血球。這些癌症細胞影響了之後發生的晚期反應。晚期反應在急性反應4至8小時之後開始，可持續12至24小時或更久⁴。晚期反應主要是發炎反應，由肥大細胞、上皮細胞及T淋巴球釋放的細胞激素徵召白血球，尤其是嗜酸性白血球、嗜中性白血球和更多的T淋巴球。如果發炎持續下去或反覆發生，那麼伴隨而來的上皮傷害會導致呼吸道整修。

涉及氣喘之介質甚多，介質可由支氣管的血管內皮細胞、氣道上皮細胞或其他細胞產生。上皮細胞可對感染病原、藥物、氣體、炎症介質反應產生許多種細胞活素。有關氣喘之介質簡述如下：

- 嗜酸性白血球趨化素（eotaxin）：此為嗜酸性白血球的強力化學吸引劑和活化劑。
- 主要基本蛋白（major basic protein）：由嗜酸性白血球的產生可引起上皮損害和氣道狹縮。
- 介白素（interleukin; IL）：IL-4可誘導B細胞產生IgE。IL-5可促進嗜酸性白血球的增殖與活化，也可驅使嗜酸性白血球從骨髓到肺臟^{5,6}。IL-13可刺激支氣管黏膜下腺體分泌黏液，使上皮細胞進行環形細胞化生（goblet-cell metaplasia）並使B細胞產生IgE；IL-13也可使呼吸道平滑肌細胞釋放嗜酸性白血球趨化素⁷和增加VCAM1（vascular cell adhesion molecule 1）之表達⁸。

- 胸腺基質淋巴素 (thymic stromal lymphopoietin; TSLP)：此與IL-7有親緣關係。上皮細胞、呼吸道平滑肌細胞、嗜中性白血球、巨噬細胞、肥大細胞都可分泌TSLP⁹。氣喘病人呼吸道之TSLP表現量與T_H2細胞激素及疾病之嚴重度有關¹⁰。
- 白三烯 (leukotriene; LT)：LTC₄、LTD₄、LTE₄為極強的介質，可引起長期的支氣管收縮、血管通透性、黏液分泌增加。細胞質之花生四烯酸 (arachidonic acid) 被5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase; 5-LOX) 轉變為LTA₄¹¹，此再經由LTC₄合成酶 (leukotriene C₄ synthase) 而變成LTC₄。LTC₄釋出到細胞外之後被切掉穀氨酸 (glutamate) 和甘氨酸 (glycine) 而變成LTE₄和LTD₄。白三烯結合到白血球和肺臟平滑肌之半胱氨酰白三烯受體1 (cysteinyl leukotriene receptors 1; cysLTR1)，而造成肌肉收縮和黏液分泌¹²。
- 乙醯膽鹼 (acetylcholine)：從肺內運動神經釋出，可經由直接刺激毒蕈鹼受體 (muscarinic receptor) 而引起氣道平滑肌收縮。
- 組織胺 (histamine)：為強力支氣管收縮劑。
- 前列腺素D₂ (prostaglandin D₂; PGD₂)：可引起支氣管收縮和血管擴張。
- 血小板活化因子 (platelet-activating factor; PAF)：可引起血小板聚集並從其顆粒釋出組織胺和血清素 (serotonin)。
- 基質金屬蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9; MMP-9)：為細胞外之蛋白質分解酶，與呼吸道整修有關¹³。MMP-9可被胞漿素原 (plasminogen) 途徑所活化，而此途徑可因上

皮細胞受到拉扯而表現¹⁴。氣喘病人之痰液和血液都有較高濃度的MMP-9。

- β轉化生長因子 (transforming growth factor β; TGF-β)：由嗜酸性白血球、氣道上皮細胞和巨噬細胞產生，在呼吸道整修中扮演重要角色。
- 其他：細胞活素如腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor; TNF)、化學活素 (如嗜酸性白血球趨化素)、神經胜肽 (neuropeptide)、氧化氮、遲緩激肽 (bradykinin) 和內皮素 (endothelin)。

因持續氣喘狀態而死亡的病患，其肺臟因過度膨脹且出現小的肺膨脹不全區域。最顯著的發現是支氣管和細支氣管被黏稠的「黏液栓 (mucus plug)」閉塞。在組織學上，黏液栓含有脫落的上皮螺旋，形成著名的「Curschmann螺旋」，以及許多的嗜酸性白血球和「Charcot-Leyden氏結晶」；後者乃是由galectin-10 (一種嗜酸性白血球之脫脂酸磷脂酶 [lysophospholipase] 結合蛋白質) 所組成的類結晶群。

病因探討

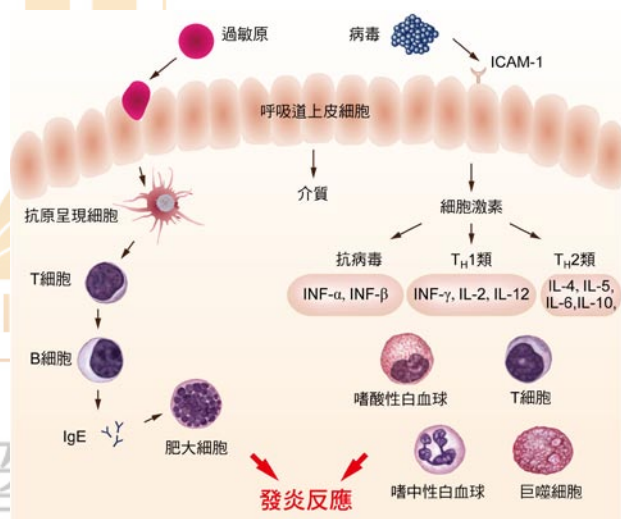
「特應性氣喘」之發生乃因過敏原刺激所致。病人常有過敏性鼻炎¹⁵或皮膚濕疹之病史。氣喘家族史很常見。發病通常於兒童期開始，導因於環境抗原，如粉塵、花粉、動物皮屑、食物或任何抗原。特應性氣喘常伴隨T_H2細胞激素的增加¹⁶⁻¹⁸。過敏原刺激T_H2型的T細胞，此可誘使T_H2細胞釋出細胞活素¹⁹，如IL-4、IL-5和IL-13。接著B細胞產生IgE，此免疫球蛋白可裹住呼吸道黏膜下之肥大細胞。當病人再度暴

露到過敏原後，肥大細胞會釋出顆粒，接著引起急性反應和晚期反應。嗜酸性白血球上的趨化激素接受器-3 (CC chemokine receptor-3; CCR-3) 是嗜酸性白血球上的受體，它受嗜酸性白血球趨化素和RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) 的刺激而引起細胞的趨化作用。研究發現，嗜酸性白血球可進一步徵召T細胞²⁰。顯然，嗜酸性白血球在氣喘的發生機轉上不只扮演執行者，也同時扮演調節者的角色。

一項有趣但令人費解的觀察是，流行病學的研究指出，較少暴露在微生物環境的人口，比常暴露在微生物環境的人口，有更高的氣喘發生率。例如住在開發中國家郊外及農村的小孩就較少有氣喘。這或許可以讓人理解，為什麼氣喘盛行率在某些國家可高達38.8%，而在某些國家竟可低到1.6%。目前有一個理論來試圖解釋為什麼衛生條件不好之處的居民較少罹患氣喘。此「衛生假說 (hygiene hypothesis)」認為，人出生後體質會偏向 T_H2 免疫反應。但兒童如果早期暴露於細菌和病毒感染或內毒素 (endotoxin) 的話，則體質會偏向 T_H1 免疫反應，這會抑制 T_H2 細胞及誘發耐受性。此假說指出，消除傳染病 (如使用疫苗、抗生素) 反而可加重過敏及其他有害的免疫反應。這或許可以解釋，為什麼已開發國家有較高的氣喘發生率。

「非特應性氣喘」指的是非因對過敏原敏感所致之氣喘。因此，這種患者無過敏史，少有家族史，皮膚試驗也是陰性。呼吸道病毒感染 (圖一)，例如鼻病毒 (rhinovirus)、副流感病毒 (parainfluenza virus)、呼吸融合細胞病毒 (respiratory syncytial virus)、流行性感感冒病毒 (influenza virus)、

間質肺炎病毒 (metapneumovirus)、腺病毒 (adenovirus)、torque teno病毒 (torque teno virus; TTV)，或細菌感染，例如黴漿菌 (mycoplasma)、披衣菌 (chlamydia)，都可引發非特應性氣喘，這通常是因為支氣管的易激性 (hyperirritability) 所致。專家們認為病毒在呼吸黏膜引起的發炎，可降低上皮下側迷走神經受體對刺激物的閾值。研究指出，幼兒在3歲前罹患下呼吸道感染者，於6到11歲間有較高的機會罹患氣喘^{21,22}。而鼻病毒造成的細支氣管炎 (bronchiolitis) 也比呼吸融合細胞病毒造成的細支氣管炎更易併發氣喘^{23,24}。



圖一、病毒引起的呼吸道發炎。病毒結合到呼吸道上皮的ICAM-1受體後即可進入細胞內複製。病毒感染可使上皮細胞及白血球釋放各種介質和細胞激素。這些物質可引起發炎反應引來中性白血球和嗜酸性白血球。上皮細胞及樹突細胞也可釋出干擾素對抗病毒感染。嗜酸性白血球及過敏反應可抑制抗病毒反應而使病毒感染變得較嚴重 (ICAM: intercellular adhesion molecule; IL: interleukin; INF: interferon)。(彩圖詳見本刊網頁)

有幾種藥可引發氣喘。其中「阿斯匹靈致敏性氣喘 (aspirin-sensitive asthma)」是一種頗奇特的氣喘，發生於有反覆性鼻炎及鼻息肉者，這種病人

對阿斯匹靈及其他非類固醇抗發炎藥敏感，因此，他們不只有氣喘的發作，也會有蕁麻疹（urticaria；hives）。阿斯匹靈很可能在這些病人體內抑制了花生四烯酸代謝之環氧合酶（cyclooxygenase; COX）途徑，但不影響脂氧合酶（lipoxygenase）途徑，因此使代謝之平衡傾向釋放支氣管收縮之「白三烯」。研究發現，尿中LTE4濃度高的人較易發生「阿斯匹靈致敏性氣喘」²⁵及「運動誘發的支氣管收縮」²⁶。

職場性氣喘導因於煙氣（環氧樹脂〔epoxy resin〕、塑膠）、有機和化學塵（木材、棉花、白金）、氣體（甲苯〔toluene〕）及其他化學製劑（甲醛〔formaldehyde〕、青黴素產物）的刺激。引起氣喘發作只需要微量的化學製劑，且通常發生在反覆的暴露之後，其基本的機轉隨刺激物的不同而有差異，包括第一型IgG介導反應、支氣管收縮物質直接釋放、不明過敏反應。

危險因子

統計研究指出氣喘的發生與多項因子有關²⁷⁻³⁴，例如肥胖^{16-18,35,36}、食物含低量之維他命C、D和E及 ω -3脂肪酸、早產、低出生體重³⁷⁻⁴⁰、不（或短期）餵食母乳⁴¹⁻⁴³、家族成員多、受托兒所照顧、使用普拿疼（acetaminophen）。氣喘的發生也與出生前之因子有關，如媽媽年紀太輕或媽媽營養不良。近十年來，有研究指出媽媽在懷孕期間抽煙也會增加兒童氣喘的發病率⁴⁴⁻⁴⁶。研究指出兒童期接觸香煙之煙霧並不會導致氣喘的發生，但會誘使發作；空氣污染也不會導致氣喘的發生，但會誘使惡化。

其他環境因素還包括花粉、家塵蟎（house dust mite）、蟑螂和寵物。在潮溼區域，家塵蟎是家裡灰

塵中最主要的過敏原。臥室是屋內家塵蟎最多的地方，尤其是床墊。家塵蟎有二十多種，最常見的是Dermatophagoides pteronyssinus和Dermatophagoides farinae。有研究指出幼兒時期接觸到家塵蟎是日後罹患氣喘的主要危險因子⁴⁷，而且接觸到大量的家塵蟎會使氣喘惡化^{48,49}。蟑螂是市區內兒童氣喘的重要原因⁵⁰。至於寵物，先前的研究發現養寵物會增加過敏^{51,52}，但也有研究者不認為如此^{53,54}。最近的研究則指出，沒有家族過敏史之兒童，養寵物反而會減少氣喘的發生⁵⁵。

氣喘易感基因

一項約七千例同性別雙胞胎的研究指出，同卵雙胞胎發生氣喘之一致性比率（concordance rate）為19%，而在異卵雙胞胎則為4.8%¹⁵。最近的研究則指出遺傳傾向約佔53%至92%的原因⁵⁶。顯然，氣喘的發生與基因有關。理論上來說，氣喘既然是種過敏反應，其易感基因當然與免疫各途徑有關，譬如抗原展現（HLA 複合體）、T細胞活化（T細胞受體複合體、 γ 干擾素）、調控細胞活素產生（IL-4、IL-5、IL-6R、IL-12）等的基因。酸性哺乳類殼質酶（acidic mammalian chitinase）在 T_H2 發炎反應中上升，因此與 T_H2 發炎有關。YKL-40為殼質酶家族之一員，其血清濃度與氣喘的嚴重度有關。2008年的研究指出CHI3L1啟動子內之rs4950928位點，其多型性與血清YKL-40濃度有關⁵⁷。ADAM-33（ADAM metalloproteinase domain 33）可加速支氣管平滑肌及纖維母細胞的增殖，因此和支氣管的高反應性及皮下側纖維化有關。嚴重氣喘患者比輕微的病人或健康人表現更高量的ADAM-33⁵⁸。研究發現氣喘的發生與ADAM-33基因多型性有關⁵⁹；PDE4D（rs11778371）基因可調節氣管平滑肌之收縮，其氣喘罹病勝算比（odds ratio; OR）為2.32⁶⁰。

近年來，全基因體 (genome wide) 研究發現許多易感基因 (susceptibility gene)⁶¹⁻⁶⁷，有些與氣喘之關聯卻不太直接了當，甚至功能未明。*ORMDL3*和*GSDML*基因的多型性 (位點分別在rs4378650和rs7216389) 是氣喘的風險因子⁵⁷。*ORMDL3*基因編碼製造內質網上的跨膜蛋白 (transmembrane proteins)；rs7216389為胸腺嘧啶 (thymine; T) 者之氣喘罹病OR為1.45。此氣喘傾向在16歲以上的人群中較不明顯⁶⁸。rs8076131多型性則與接觸抽煙引起的氣喘較有關聯⁶⁹。*CTNNA3* (Alpha-T-catenin) 基因之多型性 (位點為rs10762058和rs7088181) 的氣喘罹病OR為1.85⁷⁰。rs10762058與toluene diisocyanate引起的氣喘很有關聯 (OR=5.8)⁷⁰。*TEL4* (rs3734083) 之氣喘罹病OR為1.68⁷¹；*DENND1B* (rs1775444) 為1.83⁷²；*RAD50-IL13* (rs2244012) 為1.83⁷³。

結語

氣喘為多因子之疾病，視易感基因和環境因素交互作用而定。大多數正常人的身體會忽略環境抗原的刺激或僅產生無害的反應，但是遺傳到易感基因者，容易對環境抗原產生強的 T_H2 反應。氣喘目前仍難以根治，最主要就是因為我們不了解其病因之故⁷⁴。然而，以近年之研究進展來看，我們相信揭開氣喘的致病機轉是指日可待的。

引用文獻

- Bochner BS, Udem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:295-335.

- Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:899-905.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, Michel FB. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-1039
- Lemanske RF, Busse WW. Asthma: Clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S95-102.
- Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-1600.
- Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 1988;167:219-224.
- Jarai G, Sukkar M, Garrett S, et al. Effects of interleukin-1 β , interleukin-13 and transforming growth factor- β on gene expression in human airway smooth muscle using gene microarrays. *European Journal of Pharmacology* 2004; 497:255-265.
- Syed F, Panettieri RA Jr, Tliba O, et al. The effect of IL-13 and IL-13R130Q, a naturally occurring IL-13 polymorphism, on the gene expression of human airway smooth muscle cells. *Respiratory Research* 2005;6:9.
- Shan L, Redhu NS, Saleh A, Halayko AJ, Chakir J, Gounni AS. Thymic stromal lymphopoietin receptor-mediated IL-6 and CC/CXC chemokines expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPKs (ERK1/2, p38, and JNK) and STAT3 pathways. *J Immunol* 2010;184:7134-7143.10. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol* 2005;6:1047-1053.
- Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:370-376
- Ogawa Y, Calhoun WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:789-798.
- Lee YC, Lee HB, Rhee YK, Song CH. The involvement of matrix metalloproteinase-9 in airway inflammation of patients with acute asthma. *Clinical and Experimental Allergy.* 2001;31:1623-1630.
- Chu EK, Cheng J, Foley JS, Mecham BH, et al. Induction of the plasminogen activator system by mechanical stimulation of human bronchial epithelial cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2006;35:628-638.
- Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26: 249-285.
- Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:112-119.
- De Marco R, Marcon A, Jarvis D, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1249-1256.

18. Varraso R, Siroux V, Maccario J, et al. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:334-339.
19. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
20. Jacobsen EA, Ochkur SI, Pero RS, Taranova AG, Protheroe CA, Colbert DC, Lee NA, Lee JJ. Allergic pulmonary inflammation in mice is dependent on eosinophil-induced recruitment of effector T cells. *J Exp Med* 2008;205:699-710.
21. Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 2002;112 Suppl 6A:19S-27S.
22. Lemanske RF. Viral infections and asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1023-1026.
23. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy-- the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:66-71.
24. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Da- kes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 667-672.
25. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1447-1451.
26. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, et al. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax.* 1997; 52:1030-1035.
27. Duijts L, Jaddoe VW, van der Valk RJ, Henderson AJ, Hofman A, Raat H, Steegers EA, Moll HA, de Jongste JC. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children. *The Generation R Study.* *Chest.* 2011;141:876-885.
28. Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VV, van der Valk RJ, Willemsen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur Respir J.* 2012;39:81-89.
29. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:S525-532.
30. Lowe A, Braback L, Ekeus C, Hjern A, Forsberg B. Maternal obesity during pregnancy as a risk for early-life asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1107-1109.
31. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011;364:701-709.
32. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood phase three. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:171-178.
33. Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Batty F, Skytt NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ.* 2010;341:c4978.
34. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007;357:1487-1495.
35. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159: 2582-2588.
36. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol.* 2010;108:729-734.
37. Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, Pouta A, Laitinen J, Hartikainen AL, et al. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax.* 2007;62:396-402.
38. Tennant PW, Gibson GJ, Parker L, Pearce MS. Childhood respiratory illness and lung function at ages 14 and 50 years: childhood respiratory illness and lung function. *Chest.* 2010;137:146-155.
39. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, McLachlan CR, Pearce MS, Sears MR. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax.* 2009;64:228-232.
40. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith V. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax.* 2005;60:851-858.
41. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1238-1248.
42. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. *The PIAMA birth cohort study.* *Thorax.* 2009;64:604-609.
43. Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VV, van der Valk RJ, Willemsen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur Respir J.* 2012;39:81-89.
44. Haberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *Am J Epidemiol.* 2007;166:679-686.
45. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149:1030-1037.

46. Prabhu N, Smith N, Campbell D, Craig LC, Seaton A, Helms PJ, et al. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth. *Thorax*. 2010;65:235-240.
47. Squillace SP, Sporik RB, Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, Zhang J, Platts-Mills AE. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1760-1764.
48. Sterk PJ, Buist SA, Woolcock AJ, Marks GB, Platts-Mills TA, von Mutius E, Bousquet J, Frew AJ, Pauwels RA, Ait-Khaled N, Hill SL, Partridge MR. The message from the World Asthma Meeting. The Working Groups of the World Asthma Meeting, held in Barcelona, Spain, December 9-13, 1998. *Eur Respir J* 1999;14:1435-1453.
49. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1-10.
50. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavitt RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-1363.
51. Ahlbom A, Backman J, Bakke T, Foucard S, Halken, and N.-I. M Kjellman, "NORDPET: pets indoors: a risk factor for or protection against sensitization/ allerg," *Indoor Air* 1998;8:219-235.
52. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;107:455-460.
53. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy—a systematic review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2010;213:1-31.
54. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax*. 2000;55:424-431.
55. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, Dharmage SC. Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies *Clin Dev Immunol*. 2012;1764-1784.
56. Thomsen SF, van der Sluis S, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1054-1061.
57. Ober C, Tan Z, Sun Y, Possick JD, Pan L, Nicolae R, Radford S, Parry RR, Heinzmann A, Deichmann KA, Lester LA, Gern JE, Lemanske RF Jr, Nicolae DL, Elias JA, Chupp GL. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med* 2008;358:1682-1691.
58. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, et al. Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:863-871.
59. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002;418:426-430.
60. Himes BE, Hunninghake GM, Baurley JW, Rafaels NM, Sleiman P, et al. Genome-wide association analysis identifies PDE4D as an asthma-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2009;84:581-593.
61. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, et al. Genome-Wide Association Study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet*. 2011;7:e1002170.
62. Hancock DB, Romieu I, Shi M, Sienna-Monge JJ, Wu H, Chiu GY, et al. Genome-wide association study implicates chromosome 9q21.31 as a susceptibility locus for asthma in Mexican children. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000623.
63. Mexico City Childhood Asthma S, Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43: 887-892.
64. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*. 2011;43:893-896.
65. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1211-1221.
66. Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, Bradfield JP, Annaiah K, Willis-Owen SA, et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. *N Engl J Med*. 2010;362:36-44.
67. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souef P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet*. 2011;378:1006-1014.
68. Halapi E, Gudbjartsson DF, Jonsdottir GM, Bjornsdottir US, Thorleifsson G, et al. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma. *Eur J Hum Genet* 2010;18:902-908.
69. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985-1994.
70. Kim SH, Cho BY, Park CS, Shin ES, Cho EY, et al. Alpha-T-catenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. *Clin Exp Allergy* 2009;39: 203-212.
71. Hancock DB, Romieu I, Shi M, Sienna-Monge JJ, Wu H, et al. Genome-wide association study implicates chromosome 9q21.31 as a susceptibility locus for asthma in Mexican children. *PLoS Genet* 2009;5:e1000623.
72. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010;363: 36-44.
73. Li X, Howard TD, Zheng SL, Haselkorn T, Peters SP, Meyers DA, Bleeker ER. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:328-335.
74. Behrens T. Current trends in aetiological asthma research. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:115-118.