

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240360

• 综述 •

雄激素及雄激素受体在支气管哮喘中的研究进展

孟野松¹, 徐子骞¹, 倪灏然¹, 李利¹, 商艳^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院全科医学科, 上海 200433

[摘要] 支气管哮喘(以下简称哮喘)是一种常见的慢性呼吸系统疾病,其发病具有明显的性别差异。流行病学调查显示,成年女性哮喘的发病率及严重程度均明显高于男性。目前认为,这种性别差异可能与性激素有关。关于性激素与哮喘的关系,雌激素和孕酮对哮喘病理生理过程中气道的作用已被广泛研究,然而,雄激素在哮喘发病中的作用机制尚不明确。近年来,研究发现雄激素及其受体能够通过免疫细胞在哮喘中发挥抗炎作用。此外,它们还具有降低气道高反应性、松弛气道平滑肌、改善肺功能等功效。本文对雄激素及雄激素受体在哮喘中的研究进展进行了综述,旨在深入理解性激素与哮喘之间的关系,并为未来哮喘的治疗提供更多可行方案。

[关键词] 雄激素; 雄激素受体; 哮喘; 免疫细胞

[引用本文] 孟野松,徐子骞,倪灏然,等. 雄激素及雄激素受体在支气管哮喘中的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(7): 910-915. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240360.

Androgens and androgen receptors in bronchial asthma: research progress

MENG Yesong¹, XU Ziqian¹, NI Haoran¹, LI Li¹, SHANG Yan^{1,2*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Bronchial asthma (hereinafter referred to as asthma) is a common chronic respiratory disease with significant gender differences. Epidemiologic surveys show that both the incidence and severity of asthma are significantly higher in adult females than in males. It is now believed that gender differences in asthma may be related to sex hormones, and the airway effects of estrogen and progesterone on asthma pathophysiology have been extensively studied. However, the mechanism of androgens in asthma is not clear. In recent years, some new studies have found that androgens and androgen receptors can exert anti-inflammatory effects in asthma through immune cells; moreover, they can also decrease airway hyperresponsiveness, relax airway smooth muscle, and improve lung function. This article reviews the progress of androgens and androgen receptors in asthma to deepen our understanding of the relationship between sex hormones and asthma, providing more options for future asthma treatment.

[Key words] androgen; androgen receptor; asthma; immune cells

[Citation] MENG Y, XU Z, NI H, et al. Androgens and androgen receptors in bronchial asthma: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(7): 910-915. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240360.

支气管哮喘(以下简称哮喘)是一种常见的慢性气道炎症性疾病,给个人和社会带来巨大的健康和经济负担^[1-2]。大量流行病学调查显示,哮喘的

发病率存在性别差异。在儿童中,男孩的哮喘和过敏性疾病发病率高于女孩;青春期前后,这种性别差异开始发生逆转;成年期,女性的哮喘和过敏性

[收稿日期] 2024-05-23

[接受日期] 2024-08-27

[基金项目] 国家自然科学基金(82170033),上海市虹口区卫生健康委员会医学科研课题(虹卫2302-43),浙江省基础公益研究计划项目(LQ22H010001)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82170033), Medical Scientific Research Project of Health Commission of Shanghai Hongkou District (HW2302-43), and Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (LQ22H010001).

[作者简介] 孟野松,硕士生. E-mail: 930439643@qq.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: shangyan751200@163.com

疾病发病率高于男性^[3-4]。目前研究认为,造成哮喘性别差异的原因可能涉及遗传、环境、免疫反应及性激素等多种因素^[5]。青春期前后男女哮喘发病率的变化提示,性类固醇激素(如雌激素、孕激素和雄激素等)可能在哮喘的发病机制中起着重要作用^[6]。

在美国开展的一项针对7 615名成人哮喘患者(男3 953名、女3 662名)的横断面研究中,研究人员检测了患者的血清游离睾酮和雌二醇水平,结果表明女性第四四分位游离睾酮水平与较低哮喘风险相关(第四四分位数 vs 第一四分位数, $OR=0.56$, 95% CI 0.39~0.80)^[7]。小气道功能在哮喘中起着至关重要的作用。Zhang等^[8]发现,在年龄相当的轻度哮喘患者中,男性表现出更好的小气道功能。Gaston等^[9]研究表明,雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)患者(完全型和不完全型)的哮喘患病率高于未受AIS影响的个体,且完全型AIS患者发生哮喘的 OR 高于不完全型AIS患者。以上结果提示雄激素受体(androgen receptor, AR)缺乏的表型可能会增加哮喘的发病风险,同时雄激素信号转导途径有可能成为治疗哮喘的新靶点。

哮喘是一种气道疾病,患者常出现间歇性气道痉挛,引发喘息、呼吸困难等临床症状。该疾病具有气道炎症、气道高反应性及黏液分泌过多等特点,这些因素均可导致气流阻塞,且其炎症机制存在差异。哮喘的临床表现及炎症标志物表达的异质性,源于结构细胞与免疫细胞的相互作用^[10]。目前,尽管哮喘患者已接受充分治疗,尤其是生物疗法在部分表型(如重度嗜酸性粒细胞性哮喘)的重度哮喘治疗中取得了良好效果,但仍有一些类型的哮喘缺乏有效的治疗方案。鉴于此,本文总结了近年来雄激素及其受体在哮喘领域的研究进展,旨在为哮喘机制的研究及哮喘的治疗提供新的思路与策略。

1 雄激素及AR概述

雄激素是一组含有19个碳原子的甾体激素,为人类性激素的一种类型。它主要由睾丸间质细胞分泌产生,少部分来源于肾上腺皮质的网状带及卵巢。人体内的雄激素主要包括睾酮、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、雄烯二酮和雄

酮等。睾酮既可直接作用于靶组织,也可通过5 α -还原酶代谢转化为双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)。虽然睾酮和DHT都能与AR结合,但DHT的结合亲和力更强,因此在一些组织中,即使DHT浓度较低也可能表现出更强的雄激素效应^[11]。这些雄激素(包括睾酮、DHT和DHEA)通过与AR结合,在男性和女性体内发挥重要的生理功能。

AR属于核受体中的类固醇受体亚家族,其作为一种转录反式激活因子,通常在胞浆中与热休克蛋白形成复合物。雄激素与AR结合可改变AR构象,释放热休克蛋白。雄激素-AR复合物在其他辅激活剂的协助下,转移到细胞核中,以同二聚体形式识别雄激素反应元件,调节下游基因的表达^[12]。雄激素及AR除了在生殖和非生殖器官的生理功能中发挥作用外,还参与生命周期中许多疾病的病理生理过程。既往研究表明,支气管AR的高表达和高雄激素水平与哮喘患者更好的肺功能、较少的症状及较低水平的呼出气一氧化氮相关^[1]。McManus等^[13]通过检索美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)基因表达综合数据库,从气道上皮细胞中筛选出8个包含基因表达谱的哮喘数据集,分析结果显示哮喘患者气道上皮中的AR表达水平低于健康对照组。

2 雄激素及AR在哮喘气道相关免疫-炎症中的作用机制

哮喘的发生主要是由于吸入过敏原后免疫系统异常激活所致。在早期阶段(即致敏阶段),过敏原特异性T细胞被激活,并在过敏性哮喘的后续发展中发挥重要作用。其中,过敏原特异性辅助性T(helper T, Th)2细胞会分泌2型细胞因子IL-4、IL-5和IL-13,导致嗜酸性粒细胞在气道壁大量聚集、黏液过度分泌,同时促使过敏原特异性B细胞合成IgE^[14-16]。Fuseini等^[17]研究表明,AR信号可以抑制肺组织中IL-4的表达,间接减少分化或增殖的Th2细胞数量,从而减轻气道炎症。双特异性磷酸酶(dual-specificity phosphatase, DUSP)家族可抑制MAPK和活化蛋白1通路,减少炎症细胞因子的产生^[18]。Ejima等^[19]研究发现,雄激素可以通过DUSP-2 p38通路抑制T细胞中2型细胞因子的表达来缓解过敏性气道炎症。甲基转移酶

样3 (methyltransferase like 3, METTL3) 作为最主要的甲基化酶,参与调节N6-甲基腺嘌呤所介导的RNA的剪接、转运、翻译和降解等过程^[20]。Chen等^[21]的体外研究证实,在小鼠支气管上皮细胞 (bronchial epithelial cell, BEC) 中, DHT可通过促进METTL3的表达抑制2型哮喘中Th2细胞的分化,进而减轻哮喘相关的炎症反应。

Ⅱ型固有淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cell, ILC2) 是一类固有免疫细胞亚群,与哮喘的发生、发展密切相关。它们主要通过产生2型细胞因子介导炎症反应。雄激素通过调节ILC2促进和增强适应性Th2免疫作用。Laffont等^[22]通过哮喘模型小鼠发现,雄性小鼠和雌性小鼠外周组织中ILC2祖细胞和成熟ILC2的数量存在差异,睾丸切除术后可以消除ILC2发育的性别差异。AR信号抑制ILC2祖细胞分化为成熟ILC2,从而在2型气道炎症中扮演重要的保护作用,使其免受IL-33驱动的肺部炎症。Blanquart等^[23]发现肺ILC2表达一种功能活跃的AR,可以在体内以外源性雄激素为靶点,负性控制ILC2的稳态、增殖和功能。

调节性T细胞是一类具有抑制或调节作用的T细胞,在稳态下可以调节先天性和适应性免疫反应,以增强肺组织在稳态下的免疫耐受性,并控制过敏原诱导的过敏性炎症反应^[24]。研究发现AR信号可以维持调节性T细胞的抑制功能,减少过敏性气道炎症^[25]。Gandhi等^[26]在人类细胞中证实,5 α -DHT可减少肺调节性T细胞中IL-33受体的表达,并减少BEC中链格孢提取物诱导的IL-33分泌,进而减少IL-4、IL-5和IL-13的产生及嗜酸性粒细胞浸润。

一些研究表明,部分非2型哮喘与Th17细胞免疫反应增强有关。分泌IL-17A和IL-17F的Th17细胞参与了严重哮喘的中性粒细胞性炎症及气道重塑过程,并被认为是与皮质类固醇不敏感的哮喘亚群相关^[27]。研究发现,哮喘患者支气管肺泡灌洗液中IL-17A水平升高,会促使气道黏液分泌增多和中性粒细胞数量增加^[28]。与雄性哮喘小鼠相比,雌性哮喘小鼠更易发生由IL-17A介导的气道炎症^[29]。Fuseini等^[17]研究结果显示,AR信号通路能够通过Th17细胞的内在作用机制减少肺组织中IL-17A⁺ Th17细胞数量,并下调体外分化的Th17细胞中IL-17A蛋白的表达及*Il-23r* mRNA水平。此外,另

有研究发现,在重症哮喘BEC模型中,雄激素可通过甲基-CpG结合域蛋白2来调控Th17细胞的分化,进而在Th17细胞主导的中性粒细胞性严重哮喘治疗中发挥作用^[30]。

3 雄激素及AR对哮喘治疗的裨益

3.1 改善肺功能 美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) - 国家心肺血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI) 严重哮喘研究计划项目 (severe asthma research program, SARP) 研究对成人严重哮喘患者的随访结果显示,男性血清睾酮水平与支气管扩张剂使用前的第一秒用力呼气容积占预计值百分比呈正相关;同时,男性重度哮喘患者的睾酮水平低于非重度患者^[1]。在另一项针对青春期儿童的NIH-NHLBI SARP研究中,发现雄激素对哮喘儿童的肺功能改善和症状控制存在有益作用^[31]。更有研究表明低剂量非处方雄激素补充剂可能对某些女性哮喘患者有益,特别是对血清硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 水平较低的女性患者,DHEA可以改善DHEAS < 2 000 μ g/L女性哮喘患者的肺功能^[32]。英国一项纳入256 219名40~69岁成年人的大型横断面研究发现,较高水平的游离睾酮不仅能降低男性和女性的哮喘发生率、缓解哮喘,还与女性患者住院率低、男性患者第一秒用力呼气容积和用力肺活量升高有关^[33]。一项涉及全球9个国家、纳入773例轻度至重度哮喘患者 (其中女性450例) 的观察性队列研究结果显示,相较于男性哮喘患者,女性哮喘患者疾病控制更差,急性加重风险更高,且更易出现小气道功能障碍^[34]。以上研究表明,雄激素及AR在改善哮喘患者肺功能方面发挥着重要作用。

3.2 降低气道高反应性 气道高反应性是哮喘的基本病理特征,是指气道对各种刺激因子如变应原、理化因素等呈现高度敏感状态,主要表现为患者接触刺激因子后出现气道过强、过早的收缩反应。这一现象是气道炎症与重塑之间复杂相互作用的结果^[35]。Kalidhindi等^[36]通过对混合过敏原诱导的哮喘模型小鼠的研究发现,与非性腺切除雄性小鼠相比,性腺切除雄性小鼠表现出更显著的气道高反应性和炎症反应。使用5 α -DHT激活AR

可减轻 Th2/Th17 气道炎症反应及重塑相关改变,从而降低气道高反应性,而使用氟他胺(AR 拮抗剂)则未观察到这些变化。5 α -DHT 对性腺切除雄性小鼠肺功能的改善程度高于非性腺切除小鼠,研究者推测这可能与雄激素剥夺导致 AR 敏感性增加有关。这些发现充分表明雄激素及 AR 可通过减轻气道炎症反应,发挥减轻气道高反应性作用。

3.3 松弛气道平滑肌 气道平滑肌细胞是哮喘病理过程中支气管收缩和气道重塑的关键细胞。既往研究认为雄激素是支气管活性药物,可以松弛气道平滑肌,防止支气管痉挛^[37]。如有研究发现,睾酮可通过改变气道平滑肌中 1,4,5-三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)受体的功能,降低气道平滑肌对通过磷脂酶 C β -IP3 信号级联起作用的收缩激动剂反应性^[38]。睾酮还可以通过增强 β 2 肾上腺素能受体基因组转录,增强沙丁胺醇松弛平滑肌的作用^[39]。在动物实验中,长期睾酮暴露可上调豚鼠气道平滑肌 K_v1.2 和 K_v1.5 通道的表达,并增强茶碱的松弛反应^[40]。最新研究发现,长期暴露于生理浓度睾酮的豚鼠气道平滑肌中,ATP 和尿苷三磷酸(uridine triphosphate, UTP)引发的 K⁺电流增加约 50%,这一现象与 P2Y₄ 受体(嘌呤能受体)的信号转导增强和 K_v 通道表达上调有关;这些机制促使 ATP 和 UTP 诱导的气道平滑肌松弛作用分别提高 22.17% 和 12.31%^[41]。增强的气道平滑肌松弛可能限制了青少年男孩和男性支气管痉挛的严重程度^[41]。此外,为探究 DHEA 在哮喘豚鼠模型中的非基因组支气管扩张作用,研究者对雄性豚鼠的气管环进行了等压记录,以确定不同浓度的 DHEA 对 KCl、卡巴胆碱及卵清蛋白诱导的气管环收缩反应的影响,发现 DHEA 诱导的松弛是上皮细胞和一氧化氮的独立机制,涉及电压依赖性钙通道和可能的非选择性阳离子通道的阻滞^[42]。AR 激活可以抑制 Ca²⁺ 流入和减少细胞内 Ca²⁺ 释放诱导支气管平滑肌扩张^[43]。由此可见,雄激素及其受体可通过多种作用方式发挥气道平滑肌松弛作用。

3.4 在糖皮质激素依赖重症哮喘患者中的应用 重症哮喘患者依赖于高剂量吸入或口服皮质类固醇(即糖皮质激素)治疗。Yasinska 等^[44]对大约 500 例哮喘患者的尿液类固醇代谢物进行了测定,发现服用大剂量皮质类固醇的女性重症哮喘患者存在剂量

依赖性的雄激素水平下降。在一项 II 期临床试验中,患有中重度哮喘的女性患者雾化吸入 DHEA-3-硫酸盐可降低哮喘控制问卷评分^[45]。HSD3B1 基因编码 3 β -羟基类固醇脱氢酶 1(3 β -HSD1),该酶催化肾上腺 DHEA 向外周转化为强效雄激素^[46]。Zein 等^[46]研究发现肾上腺限制性 HSD3B1(1245A)等位基因是哮喘患者肺功能下降和皮质类固醇抵抗有关的遗传决定因素。该基因通过阻断 DHEA 在局部转化为更强效的雄激素,从而对糖皮质激素依赖的重症哮喘患者的肺功能产生不利影响。HSD3B1 基因型鉴定严重哮喘患者的糖皮质激素反应性,可以预测哪些患者可能从全身糖皮质激素治疗中获益,对于那些糖皮质激素耐药的患者,可能通过雄激素替代治疗获益。

4 结 语

越来越多的研究表明,雄激素及 AR 通过多种途径在哮喘中发挥重要作用,包括抑制气道炎症、改善肺功能、降低气道高反应性及松弛气道平滑肌等。目前雄激素及 AR 在哮喘中的具体作用机制仍有待进一步阐明,但相关研究(包括非类固醇选择性 AR 调节剂^[47])将有助于开发新型哮喘干预策略。雄激素及 AR 在哮喘治疗中具有很好的研究前景和应用价值,基于性别为研究对象的哮喘个体化精准治疗方案让人期待。

[参 考 文 献]

- [1] ZEIN J G, MCMANUS J M, SHARIFI N, et al. Benefits of airway androgen receptor expression in human asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(3): 285-293. DOI: 10.1164/rccm.202009-3720OC.
- [2] 倪灏然,樊剑,朱星星,等. 重度哮喘诊治新进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1327-1335. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230345.
- [3] NI H, FAN J, ZHU X, et al. Diagnosis and treatment of severe asthma: an update[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1327-1335. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230345.
- [4] RADZIKOWSKA U, GOLEBSKI K. Sex hormones and asthma: the role of estrogen in asthma development and severity[J]. Allergy, 2023, 78(3): 620-622. DOI: 10.1111/all.15548.
- [5] CHOWDHURY N U, GUNTUR V P, NEWCOMB D C, et al. Sex and gender in asthma[J]. Eur Respir Rev, 2021, 30(162): 210067. DOI: 10.1183/16000617.0067-2021.

- [5] SHAH R, NEWCOMB D C. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2997. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02997.
- [6] ZHANG G, BASNA R, MATHUR M B, et al. Exogenous female sex steroid hormones and new-onset asthma in women: a matched case-control study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 337. DOI: 10.1186/s12916-023-03038-8.
- [7] HAN Y Y, FORNO E, CELEDÓN J C. Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(2): 158-166. DOI: 10.1164/rccm.201905-0996OC.
- [8] ZHANG X, XU Z, LIN J, et al. Sex differences of small airway function and fractional exhaled nitric oxide in patients with mild asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(2): 187-198.e3. DOI: 10.1016/j.anai.2022.11.010.
- [9] GASTON B, MAROZKINA N, NEWCOMB D C, et al. Asthma risk among individuals with androgen receptor deficiency[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(7): 743-745. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0281.
- [10] PORSEBJERG C, MELÉN E, LEHTIMÄKI L, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379): 858-873. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0.
- [11] EFFAH W, KHALIL M, HWANG D J, et al. Advances in the understanding of androgen receptor structure and function and in the development of next-generation AR-targeted therapeutics[J]. *Steroids*, 2024, 210: 109486. DOI: 10.1016/j.steroids.2024.109486.
- [12] ČEPONIS J, WANG C, SWERDLOFF R S, et al. Anabolic and metabolic effects of testosterone and other androgens: direct effects and role of testosterone metabolic products[M]//*Thyroid Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2017: 1-22. DOI: 10.1007/978-3-319-29456-8_11-1.
- [13] MCMANUS J M, GASTON B, ZEIN J, et al. Association between asthma and reduced androgen receptor expression in airways[J]. *J Endocr Soc*, 2022, 6(5): bvac047. DOI: 10.1210/jendso/bvac047.
- [14] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.
- [15] LEÓN B, BALLESTEROS-TATO A. Modulating Th2 cell immunity for the treatment of asthma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637948. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637948.
- [16] PETERS M C, WENZEL S E. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma[J]. *Lancet*, 2020, 395(10221): 371-383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
- [17] FUSEINI H, YUNG J A, CEPHUS J Y, et al. Testosterone decreases house dust mite-induced type 2 and IL-17A-mediated airway inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(7): 1843-1854. DOI: 10.4049/jimmunol.1800293.
- [18] KATAGIRI C, MASUDA K, NOMURA M, et al. DUSP13B/TMDP inhibits stress-activated MAPKs and suppresses AP-1-dependent gene expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352(1/2): 155-162. DOI: 10.1007/s11010-011-0749-x.
- [19] EJIMA A, ABE S, SHIMBA A, et al. Androgens alleviate allergic airway inflammation by suppressing cytokine production in Th2 cells[J]. *J Immunol*, 2022, 209(6): 1083-1094. DOI: 10.4049/jimmunol.2200294.
- [20] CHOE J, LIN S, ZHANG W, et al. mRNA circularization by METTL3-eIF3h enhances translation and promotes oncogenesis[J]. *Nature*, 2018, 561(7724): 556-560. DOI: 10.1038/s41586-018-0538-8.
- [21] CHEN Z, SHANG Y, DUAN W, et al. Androgens have therapeutic potential in T2 asthma by mediating METTL3 in bronchial epithelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113322. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113322.
- [22] LAFFONT S, BLANQUART E, SAVIGNAC M, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1581-1592. DOI: 10.1084/jem.20161807.
- [23] BLANQUART E, MANDONNET A, MARS M, et al. Targeting androgen signaling in ILC2s protects from IL-33-driven lung inflammation, independently of KLRG1 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(1): 237-251.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.04.029.
- [24] HARB H, CHATILAT A. Regulatory T-cells in asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2023, 23(2): 151-157. DOI: 10.1097/aci.0000000000000887.
- [25] MOKRA D, BAROSOVA R, MOKRY J. Sex-based differences in bronchial asthma: what are the mechanisms behind them?[J]. *Appl Sci*, 2023, 13(4): 2694. DOI: 10.3390/app13042694.
- [26] GANDHI V D, CEPHUS J Y, NORLANDER A E, et al. Androgen receptor signaling promotes Treg suppressive function during allergic airway inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e153397. DOI: 10.1172/JCI153397.
- [27] XIE Y, ABEL P W, CASALE T B, et al. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(2): 467-479. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.12.769.
- [28] NEWCOMB D C, PEEBLES R S. Th17-mediated inflammation in asthma[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(6): 755-760. DOI: 10.1016/j.coi.2013.08.002.
- [29] FUSEINI H, NEWCOMB D C. Mechanisms driving

- gender differences in asthma[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(3): 19. DOI: 10.1007/s11882-017-0686-1.
- [30] WASTI B, CHEN Z, YUAN Y, et al. Androgen plays a potential novel hormonal therapeutic role in Th17 cells predominant neutrophilic severe asthma by attenuating BECs regulated Th17 cells differentiation via MBD2 expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3096528. DOI: 10.1155/2022/3096528.
- [31] DEBOER M D, PHILLIPS B R, MAUGER D T, et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 58. DOI: 10.1186/s12890-018-0612-x.
- [32] MAROZKINA N, ZEIN J, DEBOER M D, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation may benefit women with asthma who have low androgen levels: a pilot study[J]. *Pulm Ther*, 2019, 5(2): 213-220. DOI: 10.1007/s41030-019-00101-9.
- [33] HAN Y Y, YAN Q, YANG G, et al. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalisations and lung function in British adults[J]. *Thorax*, 2020, 75(10): 849-854. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214875.
- [34] KOLE T M, MUISER S, KRAFT M, et al. Sex differences in asthma control, lung function and exacerbations: the ATLANTIS study[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2024, 11(1): e002316. DOI: 10.1136/bmjresp-2024-002316.
- [35] REDDY K D, OLIVER B G G. Sexual dimorphism in chronic respiratory diseases[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 47. DOI: 10.1186/s13578-023-00998-5.
- [36] KALIDHINDI R S R, AMBHORE N S, BALRAJ P, et al. Androgen receptor activation alleviates airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling in a murine model of asthma[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(5): L803-L818. DOI: 10.1152/ajplung.00441.2020.
- [37] MONTAÑO L M, ESPINOZA J, FLORES-SOTO E, et al. Androgens are bronchoactive drugs that act by relaxing airway smooth muscle and preventing bronchospasm[J]. *J Endocrinol*, 2014, 222(1): 1-13. DOI: 10.1530/JOE-14-0074.
- [38] MONTAÑO L M, FLORES-SOTO E, REYES-GARCÍA J, et al. Testosterone induces hyporesponsiveness by interfering with IP3 receptors in guinea pig airway smooth muscle[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473: 17-30. DOI: 10.1016/j.mce.2017.12.010.
- [39] CARBAJAL-GARCÍA A, REYES-GARCÍA J, CASAS-HERNÁNDEZ M F, et al. Testosterone augments $\beta 2$ adrenergic receptor genomic transcription increasing salbutamol relaxation in airway smooth muscle[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 510: 110801. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110801.
- [40] REYES-GARCÍA J, DÍAZ-HERNÁNDEZ V, CARBAJAL-GARCÍA A, et al. Theophylline-induced relaxation is enhanced after testosterone treatment via increased $K_v1.2$ and $K_v1.5$ protein expression in guinea pig tracheal smooth muscle[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5884. DOI: 10.3390/ijms24065884.
- [41] CARBAJAL-GARCÍA A, REYES-GARCÍA J, DÍAZ-HERNÁNDEZ V, et al. Testosterone enhances KV currents and airway smooth muscle relaxation induced by ATP and UTP through $P2Y_4$ receptors and adenylyl cyclase pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4652. DOI: 10.3390/ijms25094652.
- [42] ESPINOZA J, MONTAÑO L M, PERUSQUÍA M. Nongenomic bronchodilating action elicited by dehydroepiandrosterone (DHEA) in a guinea pig asthma model[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 138: 174-182. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.009.
- [43] KALIDHINDI R S R, KATRAGADDA R, BEAUCHAMP K L, et al. Androgen receptor-mediated regulation of intracellular calcium in human airway smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(1): 215-228. DOI: 10.33594/000000131.
- [44] YASINSKA V, GÓMEZ C, KOLMERT J, et al. Low levels of endogenous anabolic androgenic steroids in females with severe asthma taking corticosteroids[J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9(5): 00269-02023. DOI: 10.1183/23120541.00269-2023.
- [45] WENZEL S E, ROBINSON C B, LEONARD J M, et al. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-to-severe asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31(6): 461-471. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3384.
- [46] ZEIN J, GASTON B, BAZELEY P, et al. *HSD3B1* genotype identifies glucocorticoid responsiveness in severe asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(4): 2187-2193. DOI: 10.1073/pnas.1918819117.
- [47] JØRGENSEN T N, KOVATS S, LOTTER H. Editorial: effects of androgens on immunity to self and foreign[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 630066. DOI: 10.3389/fimmu.2020.630066.