

胆汁酸代谢异常在支气管哮喘发展中的作用

陈琼华¹ 郑敬阳¹ 潘东怡¹ 张俊垚¹ 倪艳²

1. 泉州市妇幼保健院（泉州市儿童医院）呼吸科，泉州 362000；2. 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，浙江大学医学院附属儿童医院儿童内分泌代谢病研究中心，杭州 310005

【摘要】 支气管哮喘是常见的慢性呼吸系统疾病，与机体免疫失衡相关。近年来，研究证实胆汁酸代谢调控在支气管哮喘发生发展中具有重要作用，胆汁酸和肠道菌群之间具有双向调节作用，提示从肠道菌群、免疫调控角度研究胆汁酸代谢及其在支气管哮喘中的应用具有广阔前景，也为抗哮喘治疗的新靶点新途径提供借鉴。本文就胆汁酸在支气管哮喘生物标记物识别，肠道菌群，免疫机制调控等方面进行综述。

【关键词】 胆汁酸；肠道菌群；免疫调控；支气管哮喘

【中图分类号】 R562

支气管哮喘是一种常见慢性气道炎症性疾病，涉及多种细胞及介质，表现为间歇性气道症状如咳嗽、喘息、胸闷及呼吸困难^[1-2]。全球哮喘患者约 2.5 亿^[3]，中国哮喘患病率从 1984 年的 0.69% 攀升至 2021 年的 5.30%，预计 2050 年将达 9.76%^[4]。该病反复发作不仅损害患者生活质量，还增加社会经济负担^[5]。近年研究表明肠道菌群失调与多种呼吸系统疾病密切相关，由此提出“肺-肠轴”概念^[6]。肠道微生物可通过调节 T 淋巴细胞、树突状细胞影响气道上皮细胞功能，涉及黏膜免疫反应及相关信号通路，参与哮喘的发病过程。胆汁酸作为肠道微生物的代谢产物之一，在肺肠交流和免疫调控方面具有重要意义可能在哮喘发病中起到保护或促进的双重调控作用。

1. 胆汁酸代谢概述

胆汁酸在人体内经历复杂的代谢转化过程，可分为游离型与结合型。游离型包含胆酸（cholic acid, CA）、脱氧胆酸（deoxycholic acid, DCA）、鹅脱氧胆酸（chenodeoxycholic acid, CDCA）及微量石胆酸（lithocholic acid, LCA）等；结合型则是由游离胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸相连形成的衍生物^[7]。从代谢途径角度，胆汁酸可分为 3 个等级：初级胆汁酸直接由肝脏合成，部分初级胆汁酸在肠道微生物作用下转化为次级胆汁酸；经肝肠循环重吸收和进一步转化，最终产生三级胆汁酸^[8]。近期研究表明，胆汁酸功能已超越传统认知的乳化作用，

基金项目： 泉州市级公立医院高质量科技创新联合项目（2025QZNG027），福建省科技联合创新资助项目（2024Y9461）

通信作者： 倪艳，Email: yanni617@zju.edu.cn

通过激活法尼醇 X 受体（Farnesoid X Receptor, FXR）、G 蛋白偶联胆汁酸受体 5（takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5）等核受体，在调节宿主糖脂代谢、能量消耗及免疫炎症等过程中扮演重要角色^[9-10]。

2. 肠道菌群与胆汁酸代谢

早期肠道微生态的建立对机体免疫功能的发育成熟具有决定性影响。Abrahamsson 等^[11]发现哮喘患儿生后第 1 周的肠道菌群已与健康组差异显著。一项前瞻性研究^[12]发现：剖宫产与色氨酸、胆汁酸和苯丙氨酸代谢物丰度降低相关。自然分娩后占主导地位的双歧杆菌和拟杆菌，与剖宫产鉴别性微生物代谢物相关。剖宫产通过扰乱免疫应答和肠道微生物

定植模式来影响儿童哮喘的发病风险。

BJÖRKSTÉN 等^[13]通过婴儿粪便微生物学分析发现，过敏婴儿较健康对照组菌群差异明显：前者在生后首月肠球菌定植率及生后 12 个月双歧杆菌检出率显著降低，3 月龄时梭菌丰度较高，而生后 1 年时类杆菌丰度较低。哮喘患儿肠道菌群失调还与特定细菌丰度变化有关。例如，哮喘患儿肠道双歧杆菌数量显著减少^[14]，哮喘患儿在空气污染严重时肠道菌群中双歧杆菌和其他有益菌数量显著减少，与炎症相关的菌群则有所增加^[15]。哮喘患儿肠道菌群多样性较低，在严重哮喘患者中差异更明显^[16]。

肠道与呼吸道共享同源发育背景，其组织学结构相似性为两系统微生物群落间的交互作用奠定了基础。肠道菌群通过参与胆汁酸转化过程，影响其分子构成与体内浓度，从而调节胆汁酸在肠肝循环中的吸收与转运^[17]。菌群移位、过度增殖或调控功能缺陷等异常状态将打破肠道微生态稳态，可能阻断初级胆汁酸向次级胆汁酸的关键转化通路。胆汁酸通过活化 FXR 和 TGR5 等核受体，参与肠道微生物稳态维持并增强肠黏膜屏障功能。肠道微生物失衡与胆汁酸代谢障碍之间存在双向反馈放大效应，胆汁酸既可重塑肠道微生物组结构与功能特征，又能作为分子信号介质限制菌群过度生长，减轻炎症反应。肠道菌群参与胆汁酸代谢以及胆汁酸调节宿主代谢，是构建肠道菌群-胆汁酸-宿主代谢轴的两大核心要素。调控肠道菌群稳态以影响胆汁酸池，有望成为疾病治疗的关键策略。

3. 基于胆汁酸（或代谢）水平识别支气管哮喘生物标志物

目前哮喘的诊断主要基于临床症状、肺功能和对药物治疗反应，难以实现早期阶段的精准判断^[18]。通过无创手段检测气道功能障碍和炎症，借助识别生物标志物进行早期诊断，具有重要意义^[19]。总胆汁酸（total bile acid, TBA）是重要的旁分泌和内分泌信号分子，其稳态及 TBA 介导的信号通路改变可以调节糖脂代谢、能量消耗、肠道微生物组、先天免疫系统，以及抑制血小板功能和控制炎症^[20-21]。若上述指标能应用于临床，将有助于提前预测与判断患者的疾病状态，更好地指导临床决策。

一项研究^[22]采用非靶向和重点代谢组学分析，检测 20 名哮喘患者和 10 名健康对照者的血浆代谢组学特征。根据哮喘严重程度或呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FENO）水平对受试者进行分类。检测到的 293 种生化物质中，有 25 种存在显著差异，哮喘患者胆汁酸（牛磺胆酸盐和甘氨酸胆酸盐）水平显著升高。与高 FENO 哮喘患者相比，低 FENO 哮喘患者的胆汁酸水平更高。哮喘患者具有独特的血浆代谢组，可将其与健康对照者区分开来，并指向炎症和免疫通路的激活。重度哮喘和高 FENO 哮喘具有独特的内型，提示一氧化氮相关的牛磺酸转运和胆汁酸代谢发生变化。

此外，临床研究发现，血清甘氨酸胆酸和甘氨酸胆酸水平与体重指数和气道高反应性相关，而在过敏体质肥胖小鼠中， β -鼠胆酸和牛磺- β -鼠胆酸水平显著升高，与肺功能受损呈正相关^[23]。另有研究表明，呼吸疾病患者支气管肺泡灌洗液里高浓度的次级胆汁酸可能会损伤气道上皮^[24]。然而，它们也可能通过抑制某些炎症反应和细胞应激反应，发挥保护作用。例如，Nakada 等^[25]利用屋尘螨建立小鼠哮喘模型，对实验组小鼠进行牛磺熊去氧胆酸干预，实验组气道高反应及黏液分泌明显改善。此外，次级胆汁酸还能够抑制白色念珠菌的生长和形态转换，表明次级胆汁酸在维持肠道菌群平衡和抵抗病原体入侵方面可能具有重要作用^[26]。因此，尽管次级胆汁酸在高浓度下可能对气道上皮有害，但在某些情况下

也可能通过调节免疫反应和抑制病原体生长来发挥保护作用。这种双重作用提示我们在研究胆汁酸的生物学功能时，需要综合考虑其在不同生理和病理条件下的多重效应。

4. 胆汁酸的免疫调节作用

初级与次级胆汁酸激活 TGR5 和 FXR，抑制巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cells, NKT) 等多种免疫细胞中促炎细胞因子表达^[27-29]。在树突状细胞中 FXR 信号转导通路通过下调白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-1 β 、IL-1 α 及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 的表达水平发挥抗炎效应；在 NKT 细胞中，FXR 的激活则通过降低干扰素 (interferon, IFN) - γ 与 TNF- α 的分泌并增加 IL-10 水平而表现出抗炎特性。值得注意的是，NKT 细胞中 FXR 的激活可上调小异源二聚体伴侣 (small heterodimer partner, Shp)（一种转录抑制因子）表达，通过抑制核因子 (nuclear factor, NF) - κ B 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号级联反应，最终减少促炎因子的产生^[30]。初级胆汁酸可促进 NKT 细胞募集与 IFN- γ 分泌，而次级胆汁酸则呈现相反的免疫调控效应^[31]。特定次级胆汁酸对免疫细胞分化具有选择性调控作用：3-氧代胆酸能抑制辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 17 细胞分化，异胆酸促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 分化，异脱氧胆酸则通过调节树突状细胞功能间接活化 Treg 细胞等^[27, 32]。

P38-MAPK/NF- κ B 信号通路激活后调控多种生长因子与炎症介质，促进支气管平滑肌增殖，参与气道重构与炎症微环境的形成与维持。MAPK 激活，炎症因子过度释放，NF- κ B 是 P38 MARK 下游通路，与类风湿性关节炎、支气管哮喘和脑部疾病等许多疾病的炎症变化有关^[33-34]。NF- κ B 在失活状态下与细胞质中的核因子- κ B (I κ B) 抑制蛋白结合^[35]，当上游信号 (NF- κ B 信号通路) 激活 IKK (I κ B 激酶) 时，激活的 IKK 泛素化、磷酸化和降解 I κ B，使 NF- κ B 被激活并从细胞质转移到细胞核，与靶基因启动子结合，调控炎症相关基因的表达，诱导大量炎性介质的产生^[36] (图 1)。胆汁酸通过抑制 P38-MAPK/NF- κ B 信号通路，显著减少 Th2 细胞因子生成，从而发挥抗哮喘作用。这一机制为靶向胆汁酸代谢通路治疗哮喘提供了重要理论基础。

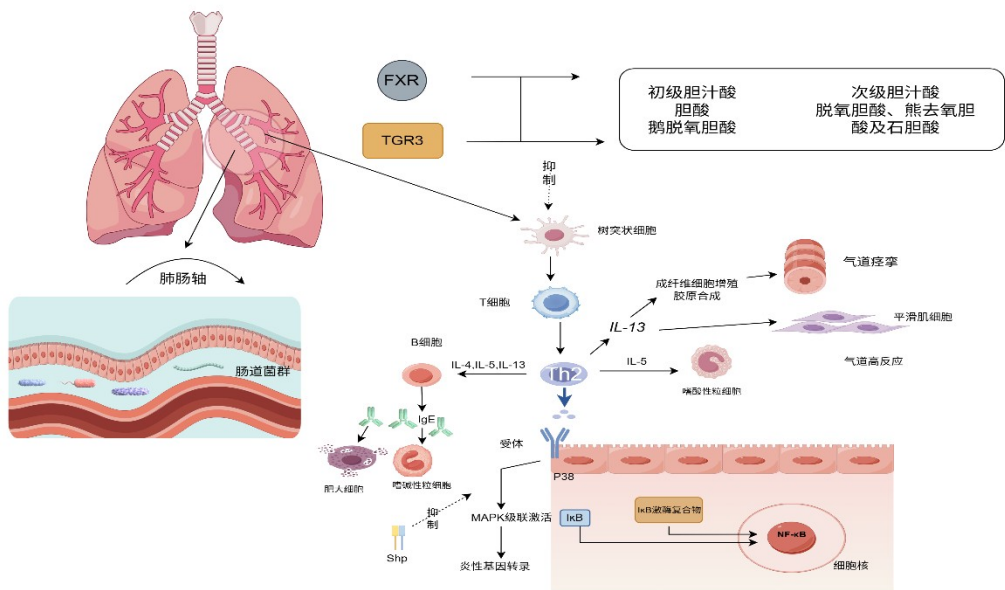


图 1 胆汁酸对支气管哮喘的免疫调节及 P38-MAPK/NF-κB 信号通路的作用

5. 药物干预胆汁酸水平治疗支气管哮喘的相关研究

近年来，随着对代谢组学研究的深入，以干预胆汁酸水平为靶点的哮喘治疗相关临床前研究日益增多。其中包括牛磺脱氧胆酸（taoursodeoxycholic acid，TUDCA）、硝基烯基脂肪酸（nitro-oleic acid，NO₂-OA）、熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）、CDCA 以及中药阳和平喘颗粒等（图 2）。

TUDCA 可通过抑制炎症反应和非折叠蛋白反应（unfolded protein response, UPR）缓解哮喘。Nakada 等^[25]以屋尘螨（house dust mite，HDM）鼻内给药建立 BALB/c 哮喘小鼠模型，TUDCA 口服干预后，除巨噬细胞外，气道总炎症细胞数量、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞均显著降低。小鼠肺匀浆 IL-6、IL-33 以及趋化因子模体趋化因子配体 11（chemokine motif chemokine ligand，CCL）-11/嗜酸性粒细胞趋化因子（Eotaxin)-1、CCL20/巨噬细胞炎症蛋白 3α 和 CXCL1/角质形成细胞衍生趋化因子亦被抑制。UPR 标志物葡萄糖调节蛋白（glucose-regulated protein, GRP）94、GRP78、ATF6α50、PDIA5、PDIA3 和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白表达下调，IL-4、IL-5 和 IL-13 及血清 IgE 水平显著降低，但 IL-17A 水平无显著变化。TUDCA 虽未显著降低粘液相关基因 Muc5ac 和 Clca1 的表达，但显著减轻粘液化生。

TUDCA^[37]在缓解过敏原诱导的气道炎症、内质网应激、粘液化生、气道纤维化重塑和气道高反应方面也起到重要作用，表明化学伴侣抑制内质网应激可能是治疗过敏性气道疾病的重要策略，其对中央气道阻力的保护作用可能是通过影响炎症细胞因子/趋化因子的表达来介导。值得注意的是，TUDCA 等结合型胆汁酸无法有效激活下游 FXR 和 TGR5 信号通路，可能与 FXR 在肺组织中表达有限、表达的特异性 FXRα 亚型、TGR5 受体对气道腔内结合型胆红素的接触受限，或胆汁酸对上述两种受体亲和力偏低等因素有关^[38]。哮喘患者及过敏性气道疾病小鼠模型中均可观察到 ATF6α 依赖性基因的上调，TUDCA 通过减弱 UPR 换能器 ATF6α、抑制过敏原诱导的 UPR，有效缓解过

敏性气道疾病。这些结果可能为结合性胆汁酸治疗哮喘提供了新途径。

NO₂-OA通过调节肝胆汁酸合成酶的表达，降低小鼠胆汁酸水平，同时降低小气道阻力和组织弹性^[39]。胆汁酸与体重指数和肺功能下降相关，而 NO₂-OA 的信号调控作用能够通过调节胆汁酸代谢来限制气道过敏性疾病，揭示了一种潜在的药理学治疗途径。

一项针对 UDCA 的研究结果显示，150 mg/kg 剂量的 UDCA 干预可显著改善气道重构；UDCA 通过抑制 P38-MAPK/NF-κB 信号通路，减少 Th2 细胞因子的生成，并减轻气道上皮细胞凋亡及 Th2 免疫应答^[40]。在安全性方面，Cochrane 系统综述对 10 项对照临床试验的分析显示，UDCA 治疗期间不良事件未显著增加，腹泻是胆结石患者中最常见的不良事件，发生率为 2%~9%^[41]。

作为 FXR 的天然激动剂，CDCA 给药可减轻卵清蛋白（ovalbumin, OVA）诱导的哮喘小鼠过敏性气道疾病的严重程度，表现为浸润至气道和支气管周围区域的炎症细胞减少杯状细胞增生、黏液分泌及血清 IgE 水平降低，并进一步阻止 Th2 细胞因子（IL-4、IL-5 和 IL-13）及促炎细胞因子 TNF-α 的分泌，表明 FXR 及其激动剂具有治疗过敏性哮喘的潜在价值^[42]。

中药复方阳和平喘颗粒在哮喘大鼠模型中表现出多靶点的干预效应：其可增加结肠组织封闭小带(zonula Occludens, ZO)-1 蛋白、Occludin mRNA 表达水平，调控肠道菌群组成，维护肠道屏障功能；通过激活胆汁酸受体 FXR，维持胆汁酸稳态，影响 Treg 细胞分化，增加肺组织 Foxp3 表达，减少转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-β1 表达，增加抗炎因子 IL-10 表达，保护肺部屏障，减轻肺部炎症反应^[43]。

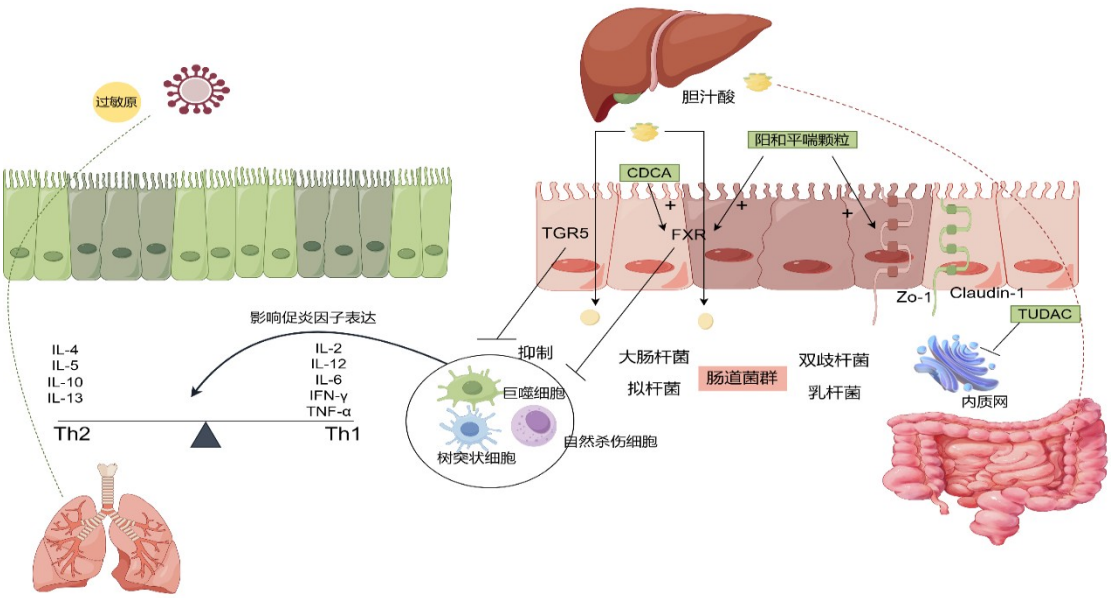


图 2 胆汁酸代谢、肠道菌群和免疫调控在支气管哮喘中相互作用及药物作用靶点

6. 结语与展望

我国支气管哮喘患者日益增多，许多研究均证实胆汁酸代谢与支气管哮喘的发生发展密切相关。本文对胆汁酸代谢与支气管哮喘的研究进行总结，发现胆汁酸代谢通过协同肠

道微生物组、免疫调控及抑制炎症反应等途径参与支气管哮喘的治疗，为干预策略提供更多的参考依据。体内胆汁酸类型丰富，代谢途径复杂，生理特性存在差异。目前，总胆汁酸测定在临床上已广泛应用，但胆汁酸谱测定因技术和成本问题尚未普及，今后需要进一步技术发展优化以适用于临床。

致谢：感谢国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，浙江大学医学院附属儿童医院“求是浙儿”科研人才培养计划对本项目的支持和帮助。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南（2024年版）[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(3): 208-248.
- [2] Enilari O, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations[J]. Ann Glob Health. 2019, 85(1): 2.
- [3] Levy M L, Bacharier L B, Bateman E, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update[J]. NPJ Prim Care Respir Med. 2023, 33(1): 7.
- [4] Yu J, Xu L, Han A, et al. The epidemiology of asthma in Mainland China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 2888.
- [5] 钱孔嘉, 徐红贞, 陈志敏, 等. 支气管哮喘患儿肺康复临床研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(04): 518-525.
- [6] Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks[J]. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10:9.
- [7] 龚霞. 酒精摄入对胆汁酸肝肠循环的影响及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [8] 兰轲. 药物代谢酶 CYP3A 在胆汁酸宿主-肠道微生物协同代谢中的生物学功能假说[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2923-2929.
- [9] Chen F, Gong L. Bile acid-microbiota interactions in cardiometabolic diseases: mechanisms and emerging therapeutic approaches[J]. Front Microbiol. 2025; 16:1689026.
- [10] Zhu W, Wang S, Dai H, et al. Serum total bile acids associate with risk of incident type 2 diabetes and longitudinal changes in glucose-related metabolic traits [J]. J Diabetes, 2020, 12(8): 616-625.
- [11] Abrahamsson T R, Jakobsson H E, Andersson A F, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(6): 842-850.
- [12] Gürdeniz G, Ernst M, Rago D, et al. Neonatal metabolome of caesarean section and risk of childhood asthma[J]. Eur Respir J, 2022, 59(6): 2102406.
- [13] Björkstén B, Sepp E, Julge K, et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(4): 516-520.
- [14] Liwen Z, Yu W, Liang M, et al. A low abundance of Bifidobacterium but not Lactobacillus in the feces of Chinese children with wheezing diseases[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40): e12745.
- [15] Zheng P, Zhang B, Zhang K, et al. The Impact of Air Pollution on Intestinal Microbiome of Asthmatic Children: A Panel Study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5753427.
- [16] Wang Z, Lai Z, Zhang X, et al. Altered gut microbiome compositions are associated with the severity of asthma[J]. J Thorac Dis, 2021, 13(7): 4322-4338.
- [17] Guo X, Okpara ES, Hu W, et al. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids[J]. Int J Mol Sci. 2022, 23(15): 8343.
- [18] Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, et al. Asthma. Lancet. 2023, 401(10379): 858-873.
- [19] Papamichael MM, Katsardis C, Sarandi E, et al. Application of metabolomics in pediatric

asthma: prediction, diagnosis and personalized treatment[J]. *Metabolites*. 2021, 11(4):251.

[20] Zhou H, Huang Y, Chen C, Song M, Hylemon PB. Gut microbiome and bile acid metabolism in liver disease: Mechanisms, clinical implications, and therapeutic opportunities[J]. *Pharmacol Rev*. 2026;78(2):100120.

[21] Sipka S, Bruckner G. The immunomodulatory role of bile acids[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014,165(1):1-8.

[22] Comhair S A, McDunn J, Bennett C, et al. Metabolomic Endotype of Asthma[J]. *J Immunol*, 2015,195(2):643-650.

[23] Manni M L, Heinrich V A, Buchan G J, et al. Nitroalkene fatty acids modulate bile acid metabolism and lung function in obese asthma[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):17788.

[24] Aldhahrani A, Verdon B, Ward C, et al. Effects of bile acids on human airway epithelial cells: implications for aerodigestive diseases[J]. *ERJ Open Res*, 2017, 3(1):00107-2016.

[25] Nakada EM, Bhakta NR, Korwin-Mihavics BR, et al. Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(9): e98101.

[26] Guinan J, Villa P, Thangamani S. Secondary bile acids inhibit *Candida albicans* growth and morphogenesis[J]. *Pathog Dis*, 2018,76(3):10.

[27] Hang S, Paik D, Yao L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 143-148.

[28] Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system[J]. *Cell Metab*. 2017, 26(1):110-130.

[29] Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2013,14(7): 676-684.

[30] Calzadilla N, Comiskey S M, Dudeja PK, et al. Bile acid as inflammatory mediators and modulators of intestinal permeability [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022 (13): 1021924.

[31] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*. 2018, 360(6391): eaan5931.

[32] Campbell C, Mckennedy PT, Konstantinovskiy D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells[J]. *Nature*, 2020,581(7809):475-479.

[33] Zhang C, Wang X, Wang C, et al. Qingwenzhike Prescription Alleviates Acute Lung Injury Induced by LPS via Inhibiting TLR4/NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome Activation[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:790072.

[34] Chen T, Zhang X, Zhu G, et al. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF- κ B and AP-1 signaling pathway in vitro[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(38): e22241.

[35] Chuang T D, Khorram O. miR-200c regulates IL8 expression by targeting IKBKB: a potential mediator of inflammation in leiomyoma pathogenesis[J]. *PLoS One*, 2014,9(4): e95370.

[36] Huang Y, Chen G, Wang Y, et al. Inhibition of microRNA-16 facilitates the paclitaxel resistance by targeting IKBKB via NF- κ B signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,503(2):1035-1041.

[37] Siddesha J M, Nakada E M, Mihavics B R, et al. Effect of a chemical chaperone, tauroursodeoxycholic acid, on HDM-induced allergic airway disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016,310(11): L1243-L1259.

[38] Herman-Edelstein M, Weinstein T, Levi M. Bile acid receptors and the kidney[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018,27(1):56-62.

[39] Manni M L, Heinrich V A, Buchan G J, et al. Nitroalkene fatty acids modulate bile acid metabolism and lung function in obese asthma[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):17788.

[40] Isik S, Karaman M, Cilaker M S, et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2017,45(4):339-349.

[41] Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1):CD551.

[42] Shaik F B, Panati K, Narasimha V R, et al. Chenodeoxycholic acid attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in murine model of asthma by inhibiting the T(H)2 cytokines[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,463(4):600-605.

[43] Gong C, Pan L, Jiang Y, et al. Investigating the mechanism of action of Yanghe Pingchuan

Granule in the treatment of bronchial asthma based on bioinformatics and experimental validation[J]. Heliyon, 2023,9(11): e21936.