

## Biomarkers in asthma

순천향대학교 부천병원 내과학교실

### 장 안 수

#### 서론

천식은 시간에 따라 다양한 정도로 변화하는 기침, 호흡곤란, 천명과 가슴답답함 등의 증상과 가역적인 기류제한 및 만성 기도 염증을 보이며, 이러한 증상과 기류제한은 자연적으로 또는 치료에 의해 회복되어 수 주에서 수 개월 동안 증상이 없는 경우도 보이는 만성기도질환이다.<sup>1</sup>

전세계적으로 천식 유병률은 국가에 따라 1-16%에 이르며, 우리나라 소아 청소년 연령층에서 천식의 유병률은 5-9%로 계속 조금씩 증가 하고 있고, 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 19세 이상 성인에서의 천식 유병률은 1998년 1.1%에서 2011년 3.1%로 지속적으로 증가하고 있다. 특히 소아기에 이어 50대 이후 천식의 유병률이 다시 증가하며 특히 고령자에서 천식의 유병률이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 천식으로 인한 직접비용, 간접비용, 무형비용으로 인한 총 사회적 비용이 연간 약 4조원에 이른다. 대부분의 천식은 항염증제나 기관지 확장제 치료에 의해 잘 조절되지만 5-10% 환자에서는 치료에 잘 반응하지 않고 이러한 환자에서 천식치료 비용의 50%를 초과하는 것으로 보고되고 있다. 이러한 치료에 잘 조절되지 않는 천식환자를 치료하기 위해 인구학적, 임상적, 병태생리적인 기준으로 천식의 표현형이 분류되고 있으며 염증기전 및 대사경로 등의 연구가 활발히 진행되어 endotype 등이 분류되어 표현형과 endotype에 따라 개인 맞춤형치료가 가능하여지고 있으며 이러한 중증환자의 치료에 새로운 치료제 개발되고 있으며 새로운 치료제에 대한 치료효과를 평가할 수 있는 바이오마커가 중요한 실정이다. 본고에서는 바이오마커의 정의, 좋은 바이오마커, 천식의 진단, 치료, 모니터에 이용되고 있는 바이오 마커에 대해 알아보하고자 한다.

#### 바이오마커

DNA, RNA, 대사 물질, 단백질 및 단백질 조각 등에서 유래된 분자적 정보로서 질병의 발생, 중증

도, 약물의 치료반응 등 질병의 상태를 객관적으로 나타낼 수 있는 지표를 바이오마커라고 하며, 질병의 발생 및 진행과 관련되어 새로운 약물의 개발과 체외에서 질병을 조기 발견하고 그 예후를 관찰하는 체외 분자진단 기술, 특정 약물에 반응하는 바이오마커의 개인별 특성을 규정하는 개인별 맞춤형 치료 등에 이용되고 있다.<sup>2, 3</sup> 바이오마커<sup>4, 5</sup> (Table 1)는 크게 1) 위험도평가 2) 조기진단, 3) 효과적인 치료 평가 4) 치료반응모니터 5) surveillance 6) 약물 모니터 및 개발에 이용되고 있다.

임상에 적용하기 위한 이상적인 바이오마커<sup>6</sup> (Table 2)는 다음과 같은 조건을 가지고 있어야 한다. 첫째, 질병의 진단에 있어 매우 민감하고 특이적이며 질병 분류의 아형을 감별할 수 있어야 하고 둘째, 복잡하지 않고 간단히 측정 가능하며 환자에게 위험성이 최소화되는 방법으로 측정할 수 있어야 하며 셋째, 질병의 치료 효과 예측이 가능하며 나아가 바이오마커를 토대로 치료를 조절할 수 있어야 하고 넷째, 표현형 분류와 내재형 분류의 교차점을 찾아 전환 가능하도록 바이오마커는 질병의 병태생리학적인 기전을 설명할 수 있어야 한다. 그리고 진료에 적용하기 위해 정확한 정보를 신속하게 검사 가능해야 한다.

## 천식에서 바이오마커

천식에서 바이오마커는 혈액, 객담, 혈액, 소변, 호기농축액, 기관지폐포세척액, 폐조직 등 다양한 인체유래물을 측정하거나 영상 등이 이용되고 있다. 천식의 바이오마커를 세포와 비세포, 영상으로 나누어 알아보고 중증천식에서 사용되어지는 바이오마커를 정리하고자 한다.

**Table 1.** Biomarkers- classification and characteristics

종류	특징
Screening biomarker	건강한 사람과 임상증상이 없더라도 어떤 질병이 시작되는 사람을 구분할 수 있는 바이오마커 예)암진단마커
Prognostic biomarker	질병의 예후를 알려주는 마커 예) 관절염의 진행정도를 알려주는 바이오마커
Stratification biomarker	특정 약물에 대한 반응군과 비반응군을 구분할 수 있는 바이오마커
Efficacy biomarker	약물 치료의 효과를 모니터링할 수 있는 바이오마커로 대리표지자 (surrogate biomarker)로도 사용될 수 있으며 신약 개발 단계에서 특정약물에 대한 연구개발을 계속할 것인지 결정할 때 판단근거가 됨
Mechanism of action biomarker	타겟에 대한 약물의 효과를 정량화할 수 있는 바이오마커
Toxicity biomarker	특정약물에 대한 부작용 증상을 나타난 그룹을 찾아낼 수 있는 바이오마커
Translation biomarker	전임상과 임상시험에서 모두 사용할 수 있는 바이오마커 즉, 실험동물과 사람에서 동일한 양상을 보이는 바이오마커
Disease biomarker	질환 유무 또는 임상결과를 보여주는 바이오마커
Staging biomarker	진행성질병에서 각 단계를 구분할 수 있는 바이오마커
Surrogate biomarker	Clinical end point를 대체할 수 있는 바이오마커
Target biomarker	약물타겟의 존재를 측정할 수 있는 바이오마커

**Table 2.** Ideal biomarkers

특징	설명
Easily measurable	Non-invasive Not requiring complex or potentially dangerous interventions Easy to collect in the real-world setting
Ability to distinguish a mechanism causally linked to important clinical outcome	High sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values Correlation with treatment responses (e.g. to allow treatment adjustment) Normalization with successful treatment
Reliable and reproducible in the clinical setting	Little or no day-to-day variation (unless the variation is meaningful)
Ability to provide information about disease prognosis and clinical outcomes	Able to help inform disease management
Mechanistically linked to the therapeutic target	Able to provide better understanding of underlying pathophysiology
Cost-effective	

### 1. 세포 바이오마커<sup>7</sup>

천식은 T 림프구, 과립구, 비만세포, 상피세포 등 다양한 세포들이 관여하는 만성 염증성질환이다. 이러한 세포는 조직이나 혈액에서 증가하며 천식의 표현형, endotype 등에 사용되며 개인 맞춤형치료에 이용되고 있다.

1) 호산구: 호산구는 알레르기나 비알레르기천식에서 기도나 조직에서도 증가하며 경증에서 중증까지 증가될 수 있다. 혈액 호산구수는 FeNO나 혈청 periostin치보다 객담 호산구 증가를 잘 나타낸다.<sup>8</sup> 혈액 호산구는 (cutoff 220-270/mm<sup>3</sup>, 민감도 86-78%)는 호산구성 천식과 비호산구성 천식을 구별을 용이하게 한다. 혈액 호산구가 천식 기도에서 호산구 염증을 반영하지만 정상 호산구여도 조직에서 호산구성 염증이 일어날 수 있다.<sup>9</sup> 알레르기천식에서 혈액 호산구가 알려진 기관지 유발검사서서 증가한다.<sup>10</sup> 그렇지만 흡연은 혈액 호산구를 감소시켜 호산구성 및 비호산구성 천식을 구별하기 어려울 수 있다.<sup>11</sup>

혈액호산구는 천식의 중증도 모니터 및 조절정도를 보는 지표로 유용하다.

혈액 호산구 증가는 경증 소아 천식에서 폐기능감소 (FEV1, FEF 50%, PEFR)와 연관되며,<sup>11</sup> FeNO와 함께 천식조절정도를 나타내며, 혈액호산수증가가 중증천식 악화 시 증가한다.<sup>12</sup> 혈액 호산구 증가가 anti-IL-5 (mepolizumab) 또는 anti-IgE biologics (omalizumab) 에 대한 반응을 예측한다.<sup>12</sup>

객담은 안전하게 얻을 수 있어 기도염증을 평가하는데 사용되어지고 객담세포 분획에 따라 호산구성 천식 (>3 % eosinophils), 호중구성 천식 (>60 % neutrophils), 혼합형 천식 (>3 % eosinophils 이며>60 % neutrophils) 그리고 paucigranulocytic asthma (<3 % eosinophils 이며<60 % neutrophils) 로 분류되며 객담 호산구 증가는 2-3%이상 분획이 증가하는 것으로 정의 되어진다. 객담 호산구 증가는 흡입 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋으며, 지속적 객담 호산구 증가는 천식조절 안되고 치료에 관계없이 중증도가 심하며 폐기능 감소를 반영한다.<sup>13</sup> 객담 호산구를 바탕으로 한 천식치료가 임상평가보다 우월하

며 악화 빈도를 줄이고 악화에 걸리는 기간이 연장된다.<sup>14</sup> FeNO는 많이 사용되는 바이오마커로 상피 세포가 중요한 생성원이며 천식기도염증에 관여하며 호산구의 chemoattractant에 관여하며 혈관확장과 혈장 유출을 일으킨다. 이러한 FeNO측정은 양적이며 비침습적으로 단순하고 안전한 기도 염증을 측정하는 방법이며 객담 호산구와 연관성이 높으며 천식의 진단 치료에 대한 반응 등에 이용되고 있다.<sup>13</sup>

## 2) 호중구

호중구는 중증진행성 천식, 흡연, 스테로이드저항성 천식, 폐기능 감소, 기도개형과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>15</sup> 면역반응은 TH1도 있지만 TH17에 의해 중재되며 혈액 호중구는 혈청 IL-8와 관계된다.<sup>16</sup>

## 3) T 세포

TH2임파구에 의한 알레르기천식에서 IL-4, IL-5, IL-13은 호산구 기도염증, 폐기능 감소 및 기도개형을 유도한다. 천식환자에서 TH2 세포는 증가하지만 TH1 세포는 감소한다.<sup>10</sup> 그리고 천식악화 시 TH2가 많이 증가하지만 TH1도 증가하여 중증천식에 TH1과 TH2 모두가 관여한다. 알레르기천식에서 대조군이나 알레르기비염 환자보다 혈액 TH9이 증가하며, TH17 세포가 잘 조절되지 않은 천식에서 증가한다.<sup>17, 18</sup> 그리고 TH17세포는 호중구와 호산구 기관지염에 관여하며, 중증도가 심하고 스테로이드 저항성 천식에 관여하며, 알레르기 천식에서 TH17세포와 Tregs의 불균형이 생긴다.<sup>19</sup>

## 2. 비세포 바이오마커

### 1) Periostin

Periostin은 세포외 기질 단백질로 천식의 혈청마커이며 IL-4, IL-13같은 TH2 세포 사이토카인에 의해 유도되며 상피세포, 혈관내피세포, 섬유아세포 등에 발현하며 상피화 섬유화를 초래한다. Periostin은 천식에서 만성염증과 기도개형의 바이오마커로 생각되어지고 cutoff 117 ng/mL(민감도, 75%; 특이도, 59%)에서 천식의 진단과 연관되어지나 천식의 중증도와는 연관되지 않는다.<sup>20-21</sup> 혈청 Periostin은 기도나 혈액의 호산구와 연관되며 25 ng/mL 이상인 경우에 호산구증가와 감소의 차이나, 스테로이드 저항성 천식의 감별에 도움이 되며 폐기능 감소와 관계한다.<sup>20</sup> Periostin은 천식의 염증, 중증도 뿐 아니라 TH2 타겟 치료 모니터의 바이오마커이다.<sup>22</sup> 호산구증가 ( $>0.26 \times 10^9/L$ )와 Periostin증가(50 - 60 ng/mL)는 omalizumab에 의한 반응을 예측하며 천식악화, 유리 혈청 IgE 감소를 예측한다.<sup>23</sup> Periostin증가된 환자에서 IL-13 항체 Lebrikizumab 에 천식악화를 60% 줄이며 폐기능 증가를 예측한다.<sup>24</sup>

### 2) 알러젠 특이 IgE

소아에서 알러젠 특이 IgE는 알레르기질환의 발생 위험도를 증가시키고 통년성 알러젠 특이 IgE 증가는 천식의 발생, 계절성은 알레르기비염위험도를 증가시킨다.<sup>25, 26</sup> 소아 알레르기천식에서 비알레르기나 건강군에 비해 혈액 알러젠 특이 IgE가 증가한다.<sup>27</sup>

Omalizumab은 중증 난치성 천식 치료에 사용되고 Omalizumab 치료에 의해 유리 IgE는 감소하나 총 IgE는 증가하여 치료성공의 모니터에 사용되나 치료에 반응을 예측하기는 어렵다. 혈액 IgE는 아토피

천식 예측, 알레르기감작 정량화, 치료결과 모니터의 바이오마커로 이용된다. 알러젠 특이 IgE는 알러젠 회피, 면역치료의 탈감작을 가이드한다.<sup>28</sup>

### 3) 사이토카인

혈액 사이토카인은 천식조절이나 치료 모니터나 천식의 상세한 endotype의 이해에 이용된다. 사이토카인은 혈청, 말초혈액 단핵세포자극(항원, lipid A, LPS, 바이러스, anti-CD3 and/or anti-CD28항체) 이나 미자극의 세포상층액에서 측정한다. 천식의 조기진단이나 천식발생을 예측할 수 있는 지표로 사용되며 IL-4, IL-5, IL-13은 아토피에 관계없이 대조군에 비해 천식환자에서 증가한다.<sup>29</sup>

TH2사이토카인인 IL-4, IL-5, IL-13은 알레르기 염증반응에 필수적이다. 성인이나 소아에서 혈청 IL-33은 천식의 중증도와 폐기능과 관계한다.

비알레르기천식 소아에서는 TH17이나 TH1사이토카인 IL-1 $\beta$ , IL-17이 관여한다.<sup>30</sup> 그리고 혈액 사이토카인 측정은 천식의 중증도를 모니터할 수 있다. 소아에서 혈청 IL-4는 FEV1과 관계되고 IL-5는 빈번한 악화와 관계한다.<sup>31</sup> IL-13, IL-20은 천식의 중증도와 관련한다.<sup>29, 32</sup> 스테로이드 치료 전 천식에서 IL-4과 IL-13가 증가하며 스테로이드 저항 천식에서 IL17A 와 IFN- $\gamma$ 가 anti-CD3 과 IL-2 자극 단핵구 세포의 상층액에서 증가하며 비타민 D 치료에 반응하여 감소한다.<sup>33</sup>

### 4) 케모카인

케모카인은 chemotaxis, 세포 시그널, 염증에 작용하는 작은 사이토카인이다. Eotaxin 혈청 치는 천식에서 증가하고 악화 시 더 증가하며 폐기능 감소와 관계한다.<sup>34</sup> Osteopontin은 천식환자의 혈청과 기관지폐포세척액에서 증가하며, 혈청 치는 천식악화 시 감소한다.<sup>35</sup>

### 5) ECP

ECP는 호산구 과립구이며 천식환자 혈청에서 증가하고 스테로이드 치료에 감소하며 폐기능(FEV1)과 역상관계가 있다.<sup>36</sup> ECP와 FENO의 증가는 천식의 악화를 예측한다.<sup>37</sup>

### 6) Lipid mediators

Prostaglandins, leukotrienes, lipoxins, eoxins 등 arachidonic acid 대사체는 천식의 바이오마커로 이용되며 소아에서 15-lipoxygenase와 혈액 lipoxin A4는 천식의 중증도와 역상관계이며, leukocytic 5-lipoxygenase, 혈액 leukotriene B4, leukotriene C4 치는 중증도를 증가시킨다.<sup>38</sup> 성인 아스피린 천식에서 cysteinyl-leukotrienes ( C4, D4, E4) 등이 증가하고 PG E2 치가 감소한다.<sup>39</sup>

### 7) 소변 바이오마커

아스피린 천식에서 소변 cysteinyl leukotriene은 류코트리엔 수용체 억제제에 대한 치료 반응을 보는 바이오마커로 소변 LTE4 등이 측정된다.

## 3. 영상 바이오마커

영상 기술이 발전하면서 천식환자의 임상 및 연구에 사용되어지고 있고 천식의 표현형이나 endotype의 평가에 이용되고 있다. CT, MRI, PET는 폐구조나 기능 연구에 사용되며 병의 중증도나 표현형을 반영한다. Hyperpolarized <sup>129</sup>Xe, <sup>3</sup>He은 MRI에 조영제로 이용되어 소기도 질환의 환기기능을 측정하는데 사용된다.

**Table 3.** Surrogate biomarkers for inflammatory phenotypes defined by induced sputum cell counts in severe asthma

	Eosinophilic Asthma	Neutrophilic Asthma	Airway Remodeling
Biomarkers validated in clinical practice	Exhaled nitric oxide Blood eosinophil count Serum total IgE Serum periostin		
Potentially useful biomarkers	Supernatant ECP, EDN, EPO, IgE, eotaxin-2 and IL-5	Supernatant IL-8, MPO and NE Serum CRP and IL-6	MMPs Sputum FGF2 and galectin-3 Plasma IL-8/TIMP1
Promising biomarkers	Supernatant angiopoietins-1, osteopontin, GM-CSF and IL-13 VOCs	Supernatant CXCR1 and CXCR2 Supernatant IL-17 and TNF- $\alpha$ TLR 2 and 4 mRNA	Sputum CC16/IL-8 KL-6, SP-D, SP-A, YKL-40, CCL18

**Table 4.** Biomarkers predicting the response to treatment

	Value of baseline biomarker	Population studied	Value of change in biomarker	Outcomes
Inhaled corticosteroids	Sputum eosinophils >3%	Moderate to severe asthma	Sputum eosinophil count <3%	Exacerbations ↓ ACQ ↓, BHR ↓, FEV1 ↑
	Sputum eosinophils >3%	Moderate asthma		ACQ ↓, BHR ↓, AQLQ ↑,
	Sputum eosinophils ≥2%	Mild asthma	FENO ↓ <40%,	FENO ↓
	FENO >33ppb	Mild asthma	FENO ↑ >30%	BHR ↓
	FENO >35ppb	Unselected population		ACQ ↓ ACQ ↑
Anti-IgE	FENO ≥ 19ppb	Severe asthma		Exacerbations ↓
	Blood eosinophils count ≥ 260/mm	Severe asthma		Exacerbations ↓
Anti-IL-5	Serum periostin seuil ≥ 50ng/ml	Severe asthma		Exacerbations ↓
	Blood eosinophil count >300/mm <sup>3</sup>	Severe asthma		Exacerbations ↓, ACQ-6 and FEV1
Anti-IL-13	Serum periostin ≥ median (50ng/ml)	Moderate to severe asthma		FEV1 ↑
Anti-IL-4 and 13	FENO ≥ median	Moderate to severe asthma		Exacerbations ↓ FEV1 ↑
	Blood eosinophil count ≥ 300/μl			ACQ ↓
Clarithromycin	Sputum neutrophil >61%	Severe asthma	Sputum neutrophil	AQLQ ↑
Thermoplasty	Smooth muscle	Moderate to severe asthma	Smooth muscle	Exacerbations ↓ AQLQ ↑

PET는 천식환자의 폐염증을 찾고 타깃하는데 유용하다. 그리고 영상기술은 하나의 바이오 마커로 천식의 새로운 치료제나 기관지 thermoplasty에 대한 치료반응 평가에 사용된다.<sup>40</sup>

#### 4. 천식 염증에 따른 염증 표현형과 치료 바이오마커

중증 천식은 전체 천식의 5-10% 이지만 의료비용의 50%를 소요하여 진단, 모니터, 치료에 대한 바이오마커가 매우 필요하며<sup>40</sup>, 객담에서 세포 염증에 대한 바이오마커<sup>41</sup>(Table 3)와 중증 천식의 치료에 대한 다양한 바이오마커<sup>41</sup> (Table 4)가 임상에서 이용되어지고 있다.

### 결론

천식의 병태생리, 분자생물학적, 유전학적 변화와 천식의 표현형에 대한 연구가 더 진행되고, 민감도와 특이도가 높은 바이오마커들이 개발되어 천식의 진단, 분류, 모니터, 치료반응, 약물개발에 대한 효과 등을 반영하고, 이런 바이오마커가 임상에서 적용된다면 천식에 대한 치료 효율을 개선시키고 천식환자의 개인 맞춤치료에 적용할 수 있어, 천식환자의 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것이다.

### 참고문헌

1. 2015 한국천식진료지침
2. Skevaki C, Van den Berg J, Jones N, Garssen J, Vuillermin P, Levin M, et al. Immune biomarkers in the spectrum of childhood noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1302-16
3. 심다운, 이재현. 성인 천식의 바이오마커와 맞춤의학. *AARD* 2016;1; 4-13.
4. Rubenstein K. (2007) Disease-Related Biomarkers: Their potential in patient screening, prognosis, and stratification. Insight Pharma Reports. Cambridge Healthtech Institute.
5. Sannes LJ. (2009) Molecular Diagnostics: A dynamic and rapidly broadening market. Insight Pharma Reports. Cambridge Healthtech Institute.
6. Pavord ID, Afzalnia S, Menzies-Gow A, Heaney LG. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 148 - 160
7. Sinz H, Renz H, Skevaki C. Cellular and noncellular bloodborne biomarkers in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118: 672-679
8. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115-1120.
9. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* 2013;68:402-406.
10. Hoppenot D, Malakauskas K, Lavinskiene S, Bajoruniene I, Kalinauskaite V, Sakalauskas R. Peripheral blood Th9 cells and eosinophil apoptosis in asthma patients. *Medicina (Kaunas)* 2015;51:10-17.
11. Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Hulo S, Ciuchete A, Clément G, Amouyel P, et al. Both exhaled nitric oxide and blood eosinophil count were associated with mild allergic asthma only in non-smokers. *Clin Exp Allergy* 2016;46:543-554.
12. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J*

- Asthma Allergy 2016;9:1-12.
13. Tsilogianni Z, Ntontsi P, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S. Biomarkers Guided Treatment Strategies in Adult Patients with Asthma: Ready for the Clinical Field? *Arch Immunol Ther Exp* 2017;65:1 - 9.
  14. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and metaanalysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199 - 208
  15. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;36:257-264.
  16. Lavinskiene S, Bajoruniene I, Malakauskas K, Jeroch J, Sakalauskas R. Sputum neutrophil count after bronchial allergen challenge is related to peripheral blood neutrophil chemotaxis in asthma patients. *Inflamm Res* 2014; 63:951-959.
  17. Mamessier E, Nieves A, Lorec A-M, Dupuy P, Pinot D, Pinet C, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy* 2008;63:1202-1210.
  18. Kerzel S, Dehne J, Rogosch T, Schaub B, Maier RF, Zemlin M. Th17 cell frequency in peripheral blood from children with allergic asthma correlates with the level of asthma control. *J Pediatr* 2012;161:1172-1174.
  19. Wang LL, Tang HP, Shi GC, Wan HY, Tang W, Hou XX, et al. CD39/CD73 and the imbalance of Th17 cells and regulatory T cells in allergic asthma. *Mol Med Rep* 2013;8:1432-1438.
  20. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effect of treatment with inhaled corticosteroid on serum periostin levels in asthma. *Respirology* 2016;21:297-303.
  21. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, Ikeda Y, Ashizuka S, Motoki T, et al. Periostin as a biomarker for diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:521-526.
  22. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647.
  23. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-756.
  24. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-811.
  25. Wickman M, Ahlstedt S, Lilja G, van Hage Hamsten M. Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children: a report from the prospective birth cohort studyeBAMSE. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:441-447.
  26. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 2013;43: 233-241.
  27. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, Borres MP, Önell A, Hedlin G, et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy* 2012;67:661-669.
  28. Hamilton RG. Accuracy of US Food and Drug Administration-cleared IgE antibody assays in the presence of anti-IgE (omalizumab). *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:759-766.
  29. Wu J, Wang G, Hao J, Gong W. The correlation between IL-20 and the Th2 immune response in human asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014;32:316-320.
  30. Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, Böck A, Otto R, Prazeres da Costa O, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:81-91.
  31. Pukelsheim K, Stoeger T, Kutschke D, Ganguly K, Wjst M. Cytokine profiles in asthma families depend on age and phenotype. *PLoS ONE* 2010;5:e14299.
  32. Gaye B, Sikkema D, Lee TN. Development of an ultra-sensitive single molecule counting assay for the detection of interleukin-13 as a marker for asthmatic severity. *J Immunol Methods* 2015;426:82-85.
  33. Chambers ES, Nanzer AM, Pfeffer PE, Richards DF, Timms PM, Martineau AR, et al. Distinct endotypes of



- steroidresistant asthma characterized by IL-17A (high) and IFN- $\gamma$  (high) immunophenotypes: potential benefits of calcitriol. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:628.
34. Lv H, Lu B, Qian XJ, Huang JA, Qiu TF. Serum IL-17 and eotaxin levels in asthmatic patients with allergic rhinitis. *Pak J Med Sci* 2016;32:700-704.
  35. Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Bozkaya D, Catal F, Mete E, et al. Elevated level of serum osteopontin in school-age children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:275-281.
  36. Al Obaidi AH, Al Samarai AG, Al-Janabi J, Yahia A. The predictive value of eosinophil cationic protein and lactate dehydrogenase in asthma: a comparative study of serum versus sputum. *World Allergy Organ J* 2009;2:144-149.
  37. Mogensen I, Alving K, Bjerg A, Borres MP, Hedlin G, Sommar J, et al. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-ECP relate to recent asthma events in asthmatics in a cross sectional population based study. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1540-1548.
  38. Wu SH, Yin PL, Zhang YM, Tao HX. Reversed changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with asthma in different severity degree. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:333-340.
  39. Schafer D, Schmid M, Gode UC, Baenkler HW. Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 1999;13:638-646.
  40. Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS, Castro M. Using imaging as a biomarker for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1-10.
  41. Schleich F, Sophie D, Renaud L. Biomarkers in the Management of Difficult Asthma. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2016;16:1561-1573.