

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.018

老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、S1P 水平与 T 细胞免疫分子及气道基底膜厚度的关系 *

姬 峰¹ 韩其政¹ 亓 梅¹ 李俊逸² 沈 宁^{3Δ}

(1 山东省耳鼻喉医院 / 山东省立医院西院呼吸与危重症医学科 山东 济南 250022;

2 武警山东省总队医院医务处 山东 济南 250014; 3 山东中医药大学附属医院肺病科 山东 济南 250011)

摘要 目的:探讨老年支气管哮喘患者血清肥大细胞羧肽酶(MC-CP)、1- 磷酸鞘氨醇(S1P)水平,并分析与 T 细胞免疫分子及气道基底膜厚度的关系。**方法:**选择 2016 年 8 月至 2018 年 12 月我院收治的老年支气管哮喘患者 86 例,根据哮喘控制情况分为急性发作期组 48 例和缓解期组 38 例,选择同期健康体检的健康老年人 40 例作为对照组,检测并比较各组血清 MC-CP、S1P 水平、肺功能、T 细胞免疫分子、支气管黏膜网状基底膜厚度(BMT),并分析血清 MC-CP、S1P 水平与肺功能指标、T 细胞免疫分子及 BMT 的相关性。**结果:**急性发作组、缓解组患者血清 MC-CP、S1P 水平及 BMT、CD8⁺均高于对照组,且急性发作组患者血清 MC-CP、S1P、CD8⁺水平高于缓解期组($P<0.05$)。急性发作期和缓解期组 FEV1%pred、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺,血清免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)水平低于对照组,且急性发作期组上述指标低于缓解期组($P<0.05$)。老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、S1P 与 CD8⁺、BMT 呈正相关($P<0.05$),与 FEV1%pred、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG 呈负相关($P<0.05$)。**结论:**老年支气管哮喘患者的血清 MC-CP、S1P 水平显著升高,其水平与肺功能、免疫功能和气道重塑相关,且血清 MC-CP 与 S1P 水平密切相关。

关键词:支气管哮喘;老年;肥大细胞羧肽酶;1- 磷酸鞘氨醇;免疫功能;气道重塑

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)20-3883-05

Relationship between Serum MC-CP, S1P Levels and T Cell Immune Molecules and Airway Basement Membrane Thickness in Elderly Patients with Bronchial Asthma*

JI Feng¹, HAN Qi-zheng¹, QI Mei¹, LI Jun-yi², SHEN Ning^{3Δ}

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shandong ENT Hospital/Shandong Provincial Western Hospital, Ji'nan, Shandong, 250022, China; 2 Medical Department, Shandong Provincial Armed Police Corps Hospital, Ji'nan, Shandong, 250014, China; 3 Department of Pulmonary Disease, Affiliated Hospital of Shandong University of traditional Chinese Medicine, Ji'nan, Shandong, 250011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate serum mast cell carboxypeptidase (MC-CP) and 1- sphingosine (S1P) levels in elderly patients with bronchial asthma, the relationship between T cell immunologic molecules and airway basement membrane thickness was also analyzed. **Methods:** 86 elderly patients with bronchial asthma in our hospital from August 2016 to December 2018 were selected, according to the situation of asthma control, the patients were divided into acute attack group (48 cases) and remission group (38 cases). 40 healthy elderly patients in the same period were selected as control group. The levels of serum MC-CP, S1P, lung function, T cell immune molecules, the thickness of bronchial reticular basement membrane (BMT) were measured and compared. The correlation between the levels of serum mc-cp and S1P and the indexes of lung function, T cell immune molecules and BMT were analyzed. **Results:** The serum levels of MC-CP, S1P, BMT and CD8⁺ in the acute attack group and the remission group were higher than those in the control group, and the serum levels of MC-CP, S1P and CD8⁺ in the acute attack group were higher than those in the remission group ($P<0.05$). The FEV1%pred, levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, serum levels of Immunoglobulin A (IgA), Immunoglobulin M (IgM) and Immunoglobulin G (IgG) in acute attack group and remission group was lower than that of control group, and all above indexes in acute attack group was lower than those in remission group ($P<0.05$). Serum MC-CP and S1P were positively correlated with CD8⁺ and BMT in elderly patients with bronchial asthma ($P<0.05$), and which were negatively correlated with FEV1%pred, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgA, IgM and IgG ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum MC-CP and S1P in elderly patients with bronchial asthma increased significantly, and their levels were correlated with lung function, immune function and airway remodeling. Serum MC-CP levels in asthma patients were

* 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2019-0164)

作者简介:姬峰(1979-),男,硕士,主治医师,研究方向:慢性气道疾病与呼吸危重症医学,E-mail: sdjfl979@163.com

Δ 通讯作者:沈宁(1983-),男,硕士,主治医师,研究方向:中医内科学呼吸病方向,E-mail: ningyoite@sina.com

(收稿日期:2020-03-27 接受日期:2020-04-23)

closely related to S1P levels.

Key words: Bronchial asthma; Elderly; Mast cell carboxypeptidase; 1- sphingosine phosphate; Immune function; Airway remodeling
Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A
Article ID: 1673-6273(2020)20-3883-05

前言

支气管哮喘是常见的呼吸系统慢性疾病,近年来随着空气污染的不断加剧,全世界支气管哮喘发病率呈升高趋势,根据世界卫生组织统计,目前全球支气管哮喘患者超过3亿人,每年因支气管哮喘死亡的患者高达18万人,支气管哮喘也给患者家庭和社会带来了沉重的负担^[1]。我国是支气管哮喘的高发国家,近十年我国支气管哮喘发病率从0.93%上升到2.01%,大部分患者为老年患者^[2]。目前对于支气管哮喘的发病机制仍未完全明确,研究表明支气管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,免疫功能异常和气道重塑在支气管哮喘的发生、发展中起到重要作用^[3-5]。肥大细胞羧肽酶(MC-CP)是一种由肥大细胞产生的炎症介质,在过敏发应中起到重要作用^[6]。1-磷酸鞘氨醇(S1P)则是调节细胞内外生物学效应的重要信号分子,研究表明在炎症反应中S1P水平异常升高^[7]。为进一步探讨老年支气管哮喘患者血清MC-CP、S1P水平与免疫功能及气道重塑的关系,笔者进行了相关研究,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年8月至2018年12月我院收治的老年支气管哮喘患者86例,纳入标准:(1)入选患者符合2016年修订的《支气管哮喘防治指南》中的诊断标准^[8];(2)患者年龄≥60岁;(3)患者在入院前半年内未服用免疫制剂和激素类药物。排除标准:(1)先天性及获得性免疫功能障碍者;(2)合并全身和其他部位炎症疾病者;(3)患有其他呼吸系统疾病者;(4)患有严重的肝、肾功能障碍者。根据哮喘控制情况分为急性发作期组和缓解期组,急性发作期组48例,男性31例、女性17例;年龄60~75岁,平均年龄(67.35±6.64)岁;体重48~74 kg,平均(63.34±7.66)kg。缓解期组38例,男性24例、女性14例;年龄62~77岁,平均年龄(68.26±5.54)岁;体重50~76 kg,平均(64.46±7.86)kg。选择同期我院体检的健康老年人40例作为对照组,男性26例,女性14例;年龄60~75岁,平均年龄(67.56±6.78)岁;体重49~76 kg,平均(64.12±8.07)kg。各组受试者性别、年龄和体重比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比

性。所有受试者对研究知情同意,本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血液采集 入组支气管哮喘患者于入院次日、对照组于体检当日采集空腹肘静脉血8 mL,分装到两个试管,每个试管4 mL,其中一个试管室温下静置10 min,3000 r/min离心8 min,离心半径6 cm,分离血清,置于-20℃保存;另一试管为抗凝试管,采集后在30 min内进行免疫细胞因子检测。

1.2.2 血清MC-CP、S1P检测 应用酶联免疫吸附法检测受试者血清MC-CP、S1P水平,试剂盒购自上海酶联有限公司,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 肺功能检测 应用德国耶格公司生产的Master Screen呼吸功能检测仪检测各组呼吸功能指标,包括第一秒最大呼气量占用力肺活量百分比(FEV1/FVC%)、FEV1占预计值百分比(FEV1%pred)。

1.2.4 T细胞免疫分子检测 应用美国DIS公司生产的全自动蛋白质分析仪检测各组血清免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)水平。应用美国贝克曼库尔特公司生产的流式细胞仪测定抗凝试管血液中CD4⁺、CD8⁺,计算CD4⁺/CD8⁺。

1.2.5 支气管黏膜网状基底膜厚度(BMT)检测 应用纤维支气管镜分别在左、中、右、下支气管黏膜进行取材,测定BMT,取平均值。

1.3 统计学方法

使用SPSS25.0软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组数据比较应用单因素方差分析,两组比较实施t检验,计数资料以比或率表示,实施卡方检验,采用Pearson法进行相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清MC-CP、S1P水平比较

各组血清MC-CP、S1P水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。急性发作组、缓解组患者血清MC-CP、S1P水平均高于对照组,急性发作组患者血清MC-CP、S1P水平高于缓解期组($P<0.05$)。见表1。

表1 各组血清MC-CP、S1P水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum MC-CP and S1P levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MC-CP(ng/L)	S1P(μmol/L)
Acute attack group	48	794.16±74.23*#	2.41±0.22*#
Remission group	38	712.43±57.83*	1.48±0.19*
Control group	40	623.78±52.17	0.87±0.17
F		37.281	5.927
P		0.000	0.000

Notes: Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the remission group, # $P<0.05$.

2.2 各组肺功能及 BMT 比较

各组 FEV1%pred、BMT 比较有统计学差异 ($P<0.05$), FEV1/FVC%比较无统计学差异 ($P>0.05$), 急性发作期和缓

解期组 FEV1%pred 低于对照组, BMT 高于对照组, 急性发作期组 FEV1%pred 低于缓解期组 ($P<0.05$), 急性发作期组和缓解期组 BMT 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组肺功能及 BMT 比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of lung function and BMT in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	FEV1%pred(%)	FEV1/FVC%	BMT(μm)
Acute attack group	48	67.43 $\pm$ 5.65* [#]	82.55 $\pm$ 2.87	10.37 $\pm$ 2.14*
Remission group	38	83.12 $\pm$ 3.78*	82.73 $\pm$ 2.17	9.24 $\pm$ 2.67*
Control group	40	88.43 $\pm$ 4.12	83.13 $\pm$ 3.65	4.28 $\pm$ 0.97
F		38.341	1.531	6.972
P		0.000	0.264	0.014

Notes: Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the remission group, [#] $P<0.05$.

2.3 各组 T 淋巴细胞细胞因子、免疫球蛋白水平比较

各组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺, 血清 IgA、IgM、IgG 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 急性发作期组、缓解期组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺, 血清 IgA、IgM、IgG 水平均低于对照组, CD8⁺ 水平

高于对照组, 急性发作期组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺, 血清 IgA、IgM、IgG 水平均低于缓解期组, CD8⁺ 水平均显著高于缓解期组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 各组 T 淋巴细胞细胞因子、免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of T-lymphocyte cytokines and immunoglobulins in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IgG(g/L)
Acute attack group	48	23.14 $\pm$ 3.43* [#]	33.32 $\pm$ 4.25* [#]	0.69 $\pm$ 0.08* [#]	1.60 $\pm$ 0.13* [#]	0.72 $\pm$ 0.12* [#]	5.26 $\pm$ 0.68* [#]
Remission group	38	27.86 $\pm$ 4.12*	30.22 $\pm$ 3.28*	0.91 $\pm$ 0.07*	1.86 $\pm$ 0.11*	0.81 $\pm$ 0.12*	6.12 $\pm$ 0.73*
Control group	40	32.42 $\pm$ 3.34	28.54 $\pm$ 4.22	1.14 $\pm$ 0.08	2.04 $\pm$ 0.12	0.98 $\pm$ 0.11	7.85 $\pm$ 0.81
F		14.794	7.287	7.934	6.845	6.234	8.653
P		0.014	0.023	0.000	0.012	0.024	0.000

Notes: Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the remission group, [#] $P<0.05$.

2.4 老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、SIP 与 T 细胞免疫分子、BMT、肺功能的相关性分析

Pearson 相关性分析显示: 老年支气管哮喘患者血清

MC-CP、SIP 与 CD8⁺、BMT 呈正相关 ($P<0.05$), 与 FEV1%pred、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG 呈负相关 ($P<0.05$), 与 FEV1/FVC%无相关性 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、SIP 与 T 细胞免疫分子、BMT、肺功能的相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of serum MC-CP, SIP, T cell immune molecule, BMT and lung function in elderly patients with bronchial asthma

Factors	MC-CP		SIP	
	r	P	r	P
FEV1%pred	-0.413	0.000	-0.482	0.000
FEV1/FVC%	-0.056	0.901	-0.078	0.812
BMT	0.373	0.028	0.328	0.031
CD4 ⁺	-0.425	0.005	-0.518	0.000
CD8 ⁺	0.323	0.014	0.567	0.008
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.445	0.004	-0.491	0.000
IgA	-0.434	0.005	-0.462	0.002
IgM	-0.442	0.017	-0.427	0.016
IgG	-0.487	0.002	-0.542	0.000

3 讨论

支气管哮喘发病机制复杂,目前仍未完全明确。相关研究表明支气管哮喘的发生是多种细胞和细胞组分共同参与的变态反应性疾病^[9,10]。近年来随着研究的进展,有学者发现神经受体的调节也是支气管哮喘发生发展的重要机制之一,当致敏原进入患者体内后,除了可以刺激免疫系统产生特异性免疫球蛋白,激活炎症介质外,还可以通过神经递质激活神经肽,并导致支气管哮喘加重^[11-13]。MC-CP 是近年来新发现的糖蛋白,主要存在于肥大细胞内,生理情况下极少量分泌,是一种高度保守的分泌颗粒^[14]。支气管哮喘作为一种变态反应性疾病,致敏性抗原通过呼吸道进入患者体内后,产生 IgE,其与肥大细胞表面受体结合后,触发致敏机制,当抗原再次进入体内,引发过敏反应,导致肥大细胞颗粒中的 MC-CP 大量释放,推测 MC-CP 可影响由 IgE 致敏的肥大细胞依赖性过敏反应^[15-17]。S1P 是细胞膜磷脂代谢过程中的重要中间产物,也是一种重要的信号分子,S1P 能够与 1-磷酸鞘氨醇受体特异性结合,参与中枢神经系统神经递质传递、细胞因子生产和炎症细胞趋化作用等^[18-20]。研究表明 T 淋巴细胞可以表达 1-磷酸鞘氨醇受体,当 S1P 与 T 淋巴细胞上的 1-磷酸鞘氨醇受体结合后,可以促进 T 淋巴细胞活化,并产生相应的免疫反应^[21,22]。

本研究对我院收治的老年急性发作期支气管哮喘患者、缓解期支气管哮喘患者以及同期医院体检健康体检老年人比较发现,急性发作组、缓解组患者血清 MC-CP、S1P 水平均显著高于对照组,且急性发作组高于缓解期组。表明 MC-CP、S1P 可能在哮喘发生、发展中起到重要的作用。分析原因主要与 MC-CP、S1P 功能有关,当支气管哮喘患者解除致敏原后,肥大细胞被激活,并产生脱颗粒现象,大量的 MC-CP 被释放入血,同时 S1P 与 T 淋巴细胞上的 1-磷酸鞘氨醇受体结合,产生相应的免疫反应^[23,24]。从各组肺功能和 BMT 比较来看,急性发作期和缓解期组 FEV1%pred 显著低于对照组,BMT 显著高于对照组,急性发作期组 FEV1%pred 显著低于缓解期组。其中 FEV1%pred、FEV1/FVC%是考察肺功能的重要指标,也是临床上诊断支气管哮喘的重要指标,由于支气管哮喘是一种可逆的、发作性的小气道呼吸功能障碍性疾病^[25],因此当患者急性发作时 FEV1%pred 降低,而 FEV1/FVC%并无明显改变。老年支气管哮喘患者发病时,胶原和结缔组织不断增生,并发生沉积,导致 BMT 增厚,临床上通过检测支气管内活组织而测量 BMT 厚度,同时连续追踪其变化,BMT 的变化能够用于表征气道高反应性、气道阻塞及呼吸道严重程度,另外,BMT 可以反映气道重塑情况,无论急性发作期和缓解期患者,由于气道受到炎症细胞和炎症因子的反复刺激,导致 BMT 增厚^[26]。

目前研究认为免疫功能改变在支气管哮喘发生、发展中起到重要作用^[27]。本研究中急性发作期组、缓解期组、对照组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺,血清 IgA、IgM、IgG 水平比较差异均有统计学意义。CD4⁺、CD8⁺ 是重要的 T 淋巴细胞,其中 CD4⁺ 主要发挥调节免疫应答的功能,通常被称为辅助性 T 淋巴细胞,而 CD8⁺ 具有抑制免疫功能的作用,被称为抑制性 T 淋巴细胞^[28]。IgA、IgM、IgG 则是由成熟的 B 淋巴细胞分泌,发挥体液免疫的功能^[29]。本研究表明老年支气管哮喘患者存在细胞免疫和体液

免疫功能的降低,而急性发作期患者细胞免疫和体液免疫功能降低程度更为严重。支气管哮喘患者 T 淋巴细胞亚群的相关因子浓度升高,从而上调白细胞介素 4,进而增加 B 淋巴细胞合成的 IgE 浓度,同时白细胞介素 -5 能够特异性聚集嗜酸性粒细胞,最终诱发气道炎症及气道高反应^[30]。

本研究结果还显示,老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、S1P 与 CD8⁺ 以及 BMT 呈正相关,与 FEV1%pred、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG 呈负相关,提示 MC-CP、S1P 可能通过影响机体免疫功能参与支气管哮喘的发生与发展,并与患者呼吸功能改变及气道重塑有密切关系,提示临床上可以通过对老年支气管哮喘患者血清 MC-CP、S1P 的检测对老年支气管哮喘患者的病情进行评估。

综上所述,老年支气管哮喘患者的血清 MC-CP、S1P 水平显著升高,其水平与肺功能、免疫功能和气道重塑相关,MC-CP 与 S1P 可能共同参与了支气管哮喘的发生与发展。

参考文献 (References)

- [1] 韩国敬,胡红.重症哮喘表型及内型的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2017,16(3):169-172
- [2] 华雯,黄华琼,沈华浩.《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读[J].浙江大学学报(医学版),2016,45(5):446-451
- [3] 汪燕,鲁利群,黄莉,等.匹多莫德联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿 IL-4, IFN- γ , 免疫球蛋白及 T 细胞亚群的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(23):4541-4544
- [4] 费凡,吉宁飞,黄茂.支气管哮喘发病机制的新认识[J].国际呼吸杂志,2018,38(12):955-960
- [5] Park HW, Weiss ST. Understanding the Molecular Mechanisms of Asthma through Transcriptomics [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(3): 399-411
- [6] Grujic M, Paivandy A, Gustafson AM, et al. The combined action of mast cell chymase, tryptase and carboxypeptidase A3 protects against melanoma colonization of the lung [J]. Oncotarget, 2017, 8 (15): 25066-25079
- [7] King A, Houlihan DD, Kavanagh D, et al. Sphingosine-1-Phosphate Prevents Egress of Hematopoietic Stem Cells From Liver to Reduce Fibrosis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 233-248
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697
- [9] Attaway A, Ayache M, Velani S, et al. Insights into Asthma Therapies, Cardiovascular Effects, and Mechanisms from Recent Clinical Trials [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7): 920-922
- [10] 常兴,张恬,颜培正,等. NF- κ B 与 PI3K-Akt-mTOR 信号通路在支气管哮喘病理机制中的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2019,28(34):3863-3866
- [11] Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, et al. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity [J]. Wiad Lek, 2018, 71(2 pt 1): 376-379
- [12] Shinke H, Kamiryo H, Umezawa K, et al. Questionnaire Survey for Bronchial Asthma in Elderly Care Facilities [J]. Kobe J Med Sci, 2019, 64(5): E174-E179
- [13] Sohn KH, Song WJ, Park JS, et al. Risk Factors for Acute Exacerbations in Elderly Asthma: What Makes Asthma in Older Adults Dis-

- tinctive?[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(3): 443-453
- [14] Guo XJ, Wang YY, Zhang HY, et al. Mast cell tryptase and carboxypeptidase A expression in body fluid and gastrointestinal tract associated with drug-related fatal anaphylaxis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(47): 13288-13293
- [15] Desai A, Sowerwine K, Liu Y, et al. GATA-2-deficient mast cells limit IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions in human subjects[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144(2): 613-617
- [16] Galli SJ. Recruiting CD33 on mast cells to inhibit IgE-mediated mast cell-dependent anaphylaxis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(3): 955-957
- [17] Delgado SJ, Dehmel S, Twisterling E, et al. Disruptive anti-IgE inhibitors prevent mast cell-dependent early airway response in viable atopic lung tissue[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(2): 719-722
- [18] Kurano M, Yatomi Y. Sphingosine 1-Phosphate and Atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(1): 16-26
- [19] Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate: From insipid lipid to a key regulator[J]. J Biol Chem, 2020, 295(10): 3371-3384
- [20] Grujic M, Paivandy A, Gustafson AM, et al. Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(4): 413-420
- [21] 许惠娟, 宋梅, 林钊钊. 支气管哮喘患者血清中 IL-33、S1P 的水平及其临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16(16): 87-90
- [22] Bryan AM, Del Poeta M. Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity[J]. Cell Microbiol, 2018, 20(5): e12836
- [23] 赵蕴伟, 徐意芹, 李爽, 等. 哮喘发作期血清 S1P 水平对哮喘患者病情严重程度评估价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(9): 794-798
- [24] Kim SH. Sphingosine-1-Phosphate: Biomarker, Contributor, or Target for Asthma?[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(3): 299-301
- [25] 刘菊满, 吴锐剑, 陈银慧, 等. β -catenin 信号通路在支气管哮喘发生发展中作用及机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2020, 60(1): 101-105
- [26] Zastrzeżyńska W, Przybyszowski M, Bazan-Socha S, et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics[J]. J Asthma, 2019, 23: 1-10
- [27] 王青, 常小红. 支气管哮喘与免疫球蛋白 [J]. 临床荟萃, 2018, 33(11): 1005-1007, 1012
- [28] Lee DCP, Tay NQ, Thian M, et al. Prior exposure to inhaled allergen enhances anti-viral immunity and T cell priming by dendritic cells[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190063
- [29] Zhou P, Wu T, Jin X, et al. Fc γ RIIIA Negatively Impacts Humoral Immune Responses but Not Overall Lung Inflammation in an Ovalbumin-Induced Allergic Asthma Mouse Model [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2018, 176(1): 61-73
- [30] 闫红倩, 耿立梅, 任虹, 等. 综合外治法对支气管哮喘慢性持续期患者 γ 干扰素、白细胞介素 4、白细胞介素 17、免疫球蛋白 E 及嗜酸性粒细胞计数的影响和作用机制研究[J]. 河北中医, 2019, 41(5): 667-672, 678

(上接第 3878 页)

- [25] Lv Z, Yu L, Fu L, et al. Revision surgery with dermal regeneration template and vacuum sealing drainage for reconstruction of complex wounds following necrosis of reattached avulsed skins in a degloving injury: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(23): e15864
- [26] Tan L, Hou Z, Gao Y. Efficacy of combined treatment with vacuum sealing drainage and recombinant human epidermal growth factor for refractory wounds in the extremities and its effect on serum levels of IL-6, TNF- α and IL-2[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 288-294
- [27] 陈俊明, 王涵, 王洪学, 等. 5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松预防化疗所致恶心呕吐的临床疗效 [J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(2): 211-216
- [28] 陈建安, 李德富, 袁良, 等. PGE₂/EP 信号通路在肺部疾病中作用的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(12): 944-949
- [29] Qiu Y, Li Y, Gao B, et al. Therapeutic efficacy of vacuum sealing drainage-assisted irrigation in patients with severe multiple-space infections in the oral, maxillofacial, and cervical regions [J]. J Craniofac Surg, 2019, 47(5): 837-841
- [30] Yang F, Shi B, Cao L. Effect of vacuum sealing drainage on the expression of VEGF and miRNA-17-5p in seawater-immersed blast-injury wounds[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(3): 1081-1086