

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.031

支气管哮喘患儿血清硫化氢、嗜酸性粒细胞趋化因子水平与炎症因子及肺功能的关系研究*

豆吉娟¹ 朱炜杰¹ 周雪梅¹ 贾红亮¹ 曹亚船¹ 徐 华¹ 杨 洋²

(1 江南大学附属医院儿科 江苏 无锡 214122; 2 南京医科大学第二附属医院儿科 江苏 南京 210011)

摘要 目的:探讨支气管哮喘患儿血清硫化氢(H_2S)、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)水平与炎症因子及肺功能的关系。**方法:**选取我院收治的95例支气管哮喘患儿,按照《儿童支气管哮喘诊断及防治指南(2016年版)》将支气管哮喘患儿分为急性发作期组43例和缓解期组52例。检测血清中 H_2S 水平;检测Eotaxin、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白介素6(IL-6)和白介素13(IL-13)的水平;对患儿进行肺功能测定,采用Pearson检验分析血清 H_2S 、Eotaxin水平与血清炎症因子及肺功能之间的相关性。ROC曲线分析血清 H_2S 、Eotaxin对支气管哮喘患儿病情的预测价值。**结果:**急性发作期组患儿血清 H_2S 水平、第一秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred)、最大呼气流量占预计值百分比($PEF\%$ pred)和 FEV_1 /用力肺活量(FVC)低于缓解期组患儿,Eotaxin、TNF- α 、IL-6和IL-13水平高于缓解期组患儿($P<0.05$);支气管哮喘患儿血清 H_2S 水平与TNF- α 、IL-6和IL-13水平均呈负相关($P<0.05$),与 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1 /FVC和 $PEF\%$ pred均呈正相关($P<0.05$);支气管哮喘患儿血清Eotaxin水平与TNF- α 、IL-6和IL-13水平均呈正相关($P<0.05$),与 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1 /FVC和 $PEF\%$ pred均呈负相关($P<0.05$)。血清 H_2S 预测支气管哮喘患儿病情的曲线下面积为0.854,灵敏度和特异度分别为77.89%和81.05%,Youden指数为0.5894;血清Eotaxin预测支气管哮喘患儿病情的曲线下面积为0.924,灵敏度和特异度分别为92.71%和84.38%,Youden指数为0.7709。**结论:**支气管哮喘急性发作期患儿与缓解期患儿相比,其血清 H_2S 水平较低,Eotaxin水平较高,血清 H_2S 和Eotaxin水平与机体炎症反应及肺功能密切相关,有助于辅助评估支气管哮喘患儿的病情。

关键词:支气管哮喘;患儿;硫化氢;嗜酸性粒细胞趋化因子;炎症因子;肺功能

中图分类号:R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)24-4751-05

Association of Serum H_2S and Eotaxin Levels with Inflammatory Mediators and Pulmonary Function in Children with Bronchial Asthma*

DOU Ji-juan¹, ZHU Wei-jie¹, ZHOU Xue-mei¹, JIA Hong-liang¹, CAO Ya-chuan¹, XU Hua¹, YANG Yang²

(1 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, 214122, China;

2 Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the Association of serum Hydrogen sulfide (H_2S) and Eosinophil chemokine (Eotaxin) Levels with inflammatory mediators and pulmonary Function in Children with Bronchial Asthma. **Methods:** 95 children with bronchial asthma treated in our hospital were selected, and children with bronchial asthma were divided into acute exacerbation period group and remission period group according to the guidelines for the diagnosis and prevention of children's asthma (2016 Edition). Ultraviolet-visible spectrophotometry was used to detect H_2S levels in serum; Eotaxin, Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6) and interleukin 13 (IL-13) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The pulmonary function of bronchial asthma children was measured by pulmonary function tester. The correlation between serum H_2S , eotaxin, serum inflammatory factors and pulmonary function was analyzed by Pearson test, ROC curve was used to analyze the predictive value of H_2S , Eotaxin to the condition of children with asthma. **Results:** Serum H_2S levels, percentage of forced expiratory volume in the first second to the predicted value ($FEV_1\%$ pred), percentage of the maximum expiratory flow to the predicted value($PEF\%$ pred), and FEV_1 /Forced vital capacity(FVC) in children with bronchial asthma during acute exacerbation period were lower than those during asthma remission period, and serum levels of Eotaxin, TNF- α , IL-6, and IL-13 were higher in children with asthma during asthma remission period($P<0.05$). Serum H_2S levels in children with bronchial asthma were negatively correlated with levels of TNF- α , IL-6 and IL-13 ($P<0.05$), and positively correlated with $FEV_1\%$ pred, FEV_1 /FVC and $PEF\%$ pred ($P<0.05$). Serum Eotaxin levels in children with bronchial asthma were positively correlated with the levels of TNF- α , IL-6 and IL-13, and negatively correlated with $FEV_1\%$ pred, FEV_1 /FVC and $PEF\%$ pred($P<0.05$). The area under the curve of serum H_2S to predict the condition of children with bronchial asthma was 0.854, the sensitivity and specificity were 77.89% and 81.05% respectively, and the Youden's index was 0.5894. The area under the curve of serum Eotaxin to predict the condition of children with bronchial asthma was 0.924, the sensitivity and specificity were 92.71% and 84.38% respectively, and the Youden's index was 0.7709. **Conclusion:** Compared

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20170948)

作者简介:豆吉娟(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿科疾病,E-mail: ddjj222dd@163.com

(收稿日期:2021-06-02 接受日期:2021-06-25)

with bronchial asthma children in remission period, serum H₂S levels are lower and Eotaxin levels are higher in acute exacerbation period. Serum H₂S and Eotaxin levels are closely related to the inflammatory response and lung function, which can help assess the progress of children with bronchial asthma.

Key words: Bronchial asthma; Children; Hydrogen sulfide; Eosinophil chemokine; Inflammatory factors; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4751-05

前言

支气管哮喘是由气道上皮细胞和多种炎症细胞参与的一种慢性炎症性疾病,可增强气道的反应性,并引发气道阻塞,从而导致胸闷、咳嗽、喘息和气促等症状^[1-3]。我国成人的支气管哮喘患病率约为 0.2%-21.0%,儿童的患病率约为 2.8%-37.6%,可见儿童的患病率高于成人^[4],我国儿童支气管哮喘的患病率从 1990 年的 1.09%上升到现在的 4%左右,呈现逐年上升的趋势,对我国儿童的身心健康造成了严重危害^[5]。支气管哮喘的病因极为复杂,目前该病的发病机制尚不明确,炎症因子的过度表达和释放参与了该病的进展过程,是促进支气管哮喘病情进展的重要介质^[6,7]。近年来的研究发现硫化氢(Hydrogensulfide, H₂S)和嗜酸性粒细胞趋化因子(Eosinophil chemokine, Eotaxin)与呼吸系统疾病密切相关^[8,9],但是否通过炎症介质影响儿童支气管哮喘的病程尚不清楚,本研究通过测定不同病情的支气管哮喘患儿血清 H₂S 和 Eotaxin 水平,探究血清 H₂S 和 Eotaxin 水平与炎症因子水平及肺功能的相关性,探讨 H₂S 和 Eotaxin 在疾病发展中的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月-2019 年 7 月期间我院收治的支气管哮喘患儿 95 例作为研究对象,其中男性患儿 51 例,女性患儿 44 例,年龄 6-14 岁,平均年龄(9.75±3.68)岁,诊断标准参照《儿童支气管哮喘诊断及防治指南(2016 年版)》^[10],并根据其病情分为缓解期组、急性发作期组,其中急性发作期组患儿 43 例(男 23 例,女 20 例),年龄 6-13 岁,平均年龄(9.33±3.27)岁;缓解期组患儿 52 例(男 28 例,女 24 例),年龄 6-14 岁,平均年龄(10.09±3.12)岁。纳入标准:(1)符合相关诊断标准;(2)年龄>5 岁;(3)急性发作期为患儿喘息、气急、咳嗽等症状忽然发生,或原有症状加重,缓解期为患儿经治疗后近三个月内病情得到较好的控制;(4)患儿监护人知情同意本研究;(5)可配合完成肺功能检测者。排除标准:(1)有感染性疾病史;(2)存在其他相关的呼吸系统疾病;(3)有胸廓畸形和先天性心疾病;(4)近 1 周内使用过影响本研究血清检测指标水平的药物。两组性

别、年龄比较无差异($P>0.05$)。研究经我院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 支气管哮喘患儿于入院当日采集空腹静脉血 3 mL,采集的静脉血于 30 min 分钟内以 3000 r/min,4℃的条件离心 10 分钟,将血清分离至新的 EP 管中,于 -70℃超低温冰箱储存备用。

1.2.2 血清中 H₂S、Eotaxin 及炎症因子水平检测 使用不同浓度的 NaHS 制作标准曲线,将反应液 SAOB II (由 NaOH、抗坏血酸、四乙二胺二钠和去离子水组成)与标准品和血清按照 1:1 的比例混匀,使用紫外可见分光光度法检测血清中 H₂S 水平。使用酶联免疫吸附试验检测血清中 Eotaxin 水平和炎症因子肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α),白介素 6 (Interleukin 6, IL-6)和白介素 13 (Interleukin 13, IL-13)的水平, Eotaxin 和 IL-13 的试剂盒购自武汉优尔生科技股份有限公司, TNF-α 和 IL-6 的试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2.3 肺功能测定 采用 MastScreen 系列肺功能测定仪(德国 Jaeger 公司)对患儿进行肺功能测定,测试前 24 h 禁止患儿使用β₂受体激动剂,根据患儿的依从性,至少完成 3 次以上的检测,选取最高值作为结果。测量指标包括第一秒用力呼气容积占预计值百分比(percentage of forced expiratory volume in the first second to the predicted value, FEV₁%pred)、最大呼气流量占预计值百分比(percentage of the maximum expiratory flow to the predicted value, PEF%pred)和第一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/Forced vital capacity, FEV₁/FVC)。

1.3 统计学分析

以 SPSS22.0 进行数据分析。计数资料以例数及率表示,采用χ²检验。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立样本 t 检验。相关性分析使用 Pearson 检验。ROC 曲线分析血清 H₂S 和 Eotaxin 预测支气管患儿病情的价值。以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组 H₂S、Eotaxin 比较

急性发作期组 H₂S 水平显著低于缓解期组($P<0.05$),急性发作期组 Eotaxin 水平高于缓解期组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 H₂S、Eotaxin 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of H₂S and Eotaxin in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	H ₂ S(μmol/L)	Eotaxin(ng/L)
Acute exacerbation period group(n=43)	28.54±13.47	57.36±21.82
Remission period group(n=52)	41.37±11.45	21.95±10.46
t	5.016	10.410
P	0.000	0.000

2.2 两组血清炎症因子水平比较

组($P<0.05$)。见表 2。

急性发作期组血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-13 水平高于缓解期

表 2 两组血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factors in the two groups($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Groups	TNF- α	IL-6	IL-13
Acute exacerbation period group(n=43)	38.46 $\pm$ 11.36	59.57 $\pm$ 17.38	35.83 $\pm$ 5.46
Remission period group(n=52)	19.35 $\pm$ 10.47	23.82 $\pm$ 9.73	26.82 $\pm$ 4.49
t	8.509	12.691	8.827
P	0.000	0.000	0.000

2.3 两组肺功能比较

于缓解期组($P<0.05$)。见表 3。

急性发作期组 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PEF%pred 均低

表 3 两组肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of lung function in the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	FEV ₁ %pred(%)	FEV ₁ /FVC	PEF%pred(%)
Acute exacerbation period group(n=43)	71.28 $\pm$ 18.67	69.36 $\pm$ 10.74	77.17 $\pm$ 16.46
Remission period group(n=52)	89.93 $\pm$ 9.59	80.73 $\pm$ 9.69	89.48 $\pm$ 11.57
t	6.304	5.414	4.275
P	0.000	0.000	0.000

2.4 血清 H₂S 和 Eotaxin 与炎症因子水平及肺功能的相关性

支气管哮喘患儿血清 H₂S 水平与 TNF- α 、IL-6 和 IL-13 的水平均呈负相关($P<0.05$)，与肺功能指标 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PEF%pred 均呈正相关($P<0.05$)；支气管哮喘患

儿血清 Eotaxin 水平与 TNF- α 、IL-6 和 IL-13 的水平均呈正相关($P<0.05$)，与肺功能指标 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PEF%pred 均呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 H₂S 和 Eotaxin 与其他指标的相关性

Table 4 Correlation of serum H₂S and Eotaxin with other indicators

Indicators	H ₂ S		Eotaxin	
	r	P	r	P
TNF- α	-0.253	0.046	0.347	0.017
IL-6	-0.398	0.010	0.425	0.006
IL-13	-0.527	0.000	0.284	0.031
FEV ₁ %pred	0.336	0.018	-0.401	0.008
FEV ₁ /FVC	0.463	0.002	-0.495	0.000
PEF%pred	0.382	0.011	-0.358	0.016

2.5 血清 H₂S 和 Eotaxin 预测支气管患儿病情的价值

血清 H₂S 预测支气管患儿病情的曲线下面积为 0.854 (95%CI 0.800~0.907)，最佳临界值为 36.83 μ mol/L，灵敏度和特异度分别为 77.89%和 81.05%，Youden 指数为 0.5894；血清 Eotaxin 预测支气管患儿病情的曲线下面积为 0.924 (95%CI 0.886~0.962)，最佳临界值为 40.32 ng/L，灵敏度和特异度分别为 92.71%和 84.38%，Youden 指数为 0.7709。见图 1 和图 2。

3 讨论

气道炎症反应在支气管哮喘发病中占据主要地位，其中

Th1 和 Th2 细胞平衡紊乱是炎症反应的核心，在遗传和环境等因素作用下，前体细胞 Th0 转化成 Th2，导致 Th1/Th2 失衡^[11-13]。有研究显示 TNF- α 可以通过肿瘤坏死因子受体 2(Tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)信号通路促进 Th2 分化，并分泌大量的 IL-6 和 IL-13 等炎症因子，促使支气管哮喘的发生^[14,15]。本研究中急性发作期组支气管 TNF- α 、IL-6 和 IL-13 水平高于缓解期组，说明病情处于急性期的患儿体内炎症反应强于缓解期患儿。

内源性的气体信号传导分子 H₂S 是哺乳动物体内重要的信号分子，具有抗氧化、抗炎、血管生成和细胞信号传导等功

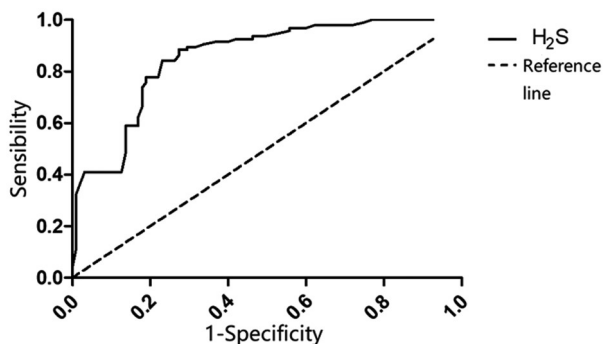


图1 血清 H₂S 预测支气管患儿病情的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of H₂S predicting bronchial disease in children

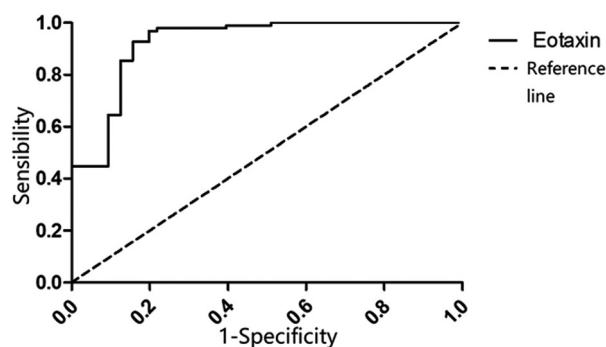


图2 血清 Eotaxin 预测支气管患儿病情的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of Eotaxin predicting bronchial disease in children

能^[16,17],胱硫醚 γ 裂合酶是生成 H₂S 的关键酶,在肺组织中有所表达,在呼吸道中,H₂S 具有重要的调节作用,与呼吸系统疾病密切相关,包括支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病,有关哮喘小鼠模型的研究显示,在接受含有 H₂S 供体的气雾剂治疗后,其气道高反应性有明显降低^[17]。本次研究结果显示急性发作期组 H₂S 低于缓解期组,并且患儿血清 H₂S 水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PEF%pred 均呈正相关,提示 H₂S 可能参与了支气管哮喘病情演变的过程,与气道阻力和高反应性有关。本研究发现支气管哮喘患儿 H₂S 与 TNF- α 、IL-6 和 IL-13 均呈负相关,提示 H₂S 可能调控炎症因子的表达,其机制可能是通过核因子- κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)-细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK) 途径抑制炎症因子的表达^[18-20]。炎症因子可以诱导嗜酸性粒细胞释放一些致敏物质,如白三烯和过氧化物酶,进而增加气道的阻力,增强气道高反应性,加快支气管哮喘的病情进展^[21-23]。说明 H₂S 可能是通过抑制炎症反应,改善气道阻力和高反应性,通过给予外源性 H₂S 可能对控制儿童哮喘的病程有一定作用。本研究以血清 H₂S 水平绘制支气管哮喘患儿病情预测的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.854,最佳临界值为 36.83,灵敏度和特异度分别为 77.89%和 81.05%,Youden 指数为 0.5894,说明血清 H₂S 水平可以辅助评估支气管哮喘患儿的病情。

Eotaxin 也是支气管哮喘发生发展过程中的重要因子,主要由气道上皮细胞分泌,该因子可以趋化嗜酸性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞聚集于气道并使其活化,这些炎性细胞可以进一步释放炎症因子诱发气道炎症反应^[24-26]。本研究发现急性发作期组 Eotaxin 高于缓解期组,并且患儿血清 Eotaxin 与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 和 PEF%pred 均呈负相关,表明 Eotaxin 在儿童支气管哮喘病情发展过程中发挥重要作用,其作用机制可能与炎症有关^[27,28]。本研究探究了血清 Eotaxin 水平与炎症因子的相关性,发现支气管哮喘患儿血清 Eotaxin 水平与 TNF- α 、IL-6 和 IL-13 的水平均呈正相关,进一步证实了炎症反应是 Eotaxin 诱发儿童支气管哮喘病情发展的核心,其机制可能是环境因素导致儿童体内 Eotaxin 表达增加,Eotaxin 与炎性细胞表面的趋化因子受体 3 (Chemokines receptor, CCR3) 结合,趋化炎性细胞聚集于气道并活化,活化的炎性细胞释放大量的炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-13,进而增加气道的阻力,增强气道高反应性,加重支气管哮喘的病情进程^[29,30]。本研究以血清 Eotaxin 水平绘制支气管哮喘患儿病情预测的 ROC 曲线,曲线下

面积为 0.924,最佳临界值为 40.32,灵敏度和特异度分别为 92.71%和 84.38%,Youden 指数为 0.7709,说明血清 Eotaxin 水平对支气管哮喘患儿病情的评估具有一定价值。

综上所述,处于支气管哮喘急性加重期的患儿血清 H₂S 水平低于缓解期患儿,血清 Eotaxin 水平高于缓解期患儿,血清 H₂S 和 Eotaxin 水平与机体炎症反应及肺功能密切相关,可能共同参与儿童支气管哮喘的病理生理过程,且二者对支气管哮喘患儿病情均具有一定的预测价值,对其机制的探讨可能为治疗儿童支气管哮喘提供新思路。

参考文献 (References)

- [1] Lahoda DO, Velychko VI, Nakhshova VE. Peculiarities of the course of bronchial asthma in patients with excessive body weight or obesity [J]. Wiad Lek, 2018, 71(5): 1015-1018
- [2] Abdelwahab HW, Aboelnass A, Ayman A, et al. Prevalence of inducible laryngeal obstruction among patients diagnosed as bronchial asthma[J]. Adv Respir Med, 2020, 88(2): 129-133
- [3] Liu JL, Ning WX, Li SX, et al. The safety profile of subcutaneous allergen immunotherapy in children with asthma in Hangzhou, East China[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2017, 45(6): 541-548
- [4] Zhou X, Hong J. Pediatric Asthma Management in China: Current and Future Challenges[J]. Paediatr Drugs, 2018, 20(2): 105-110
- [5] 代传林,潘家华.儿童支气管哮喘药物治疗进展[J].中华全科医学, 2016, 14(12): 1974-1975
- [6] Mishra V, Banga J, Silveyra P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets[J]. Pharmacol Ther, 2018, 181(3): 169-182
- [7] Siddiquee A, Patel M, Rajalingam S, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on resolvin (RvE1)-mediated suppression of inflammation in a mouse model of asthma [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(2): 250-257
- [8] Zhang HX, Liu SJ, Tang XL, et al. H₂S Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury by Reducing Oxidative/Nitrative Stress and Inflammation [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(6): 1603-1612
- [9] Ito Y, Al Mubarak R, Roberts N, et al. IL-13 induces periostin and eotaxin expression in human primary alveolar epithelial cells: Comparison with paired airway epithelial cells[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0196256
- [10] 中华医学会儿科分会呼吸学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断及防治指南 (2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181

- [11] Hu C, Li Z, Feng J, et al. Glucocorticoids Modulate Th1 and Th2 Responses in Asthmatic Mouse Models by Inhibition of Notch1 Signaling[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(1-2): 44-52
- [12] 李有志. 支气管哮喘患儿治疗前后 Th1/Th2 型细胞因子表达研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(2): 258-259
- [13] 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 热依拉·牙合甫, 韩利梅, 等. 支气管哮喘气道炎症表型与 Th1/Th2 和 IgE 的相关研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(1): 33-36
- [14] Peng J, Li XM, Zhang GR, et al. TNF-TNFR2 Signaling Inhibits Th2 and Th17 Polarization and Alleviates Allergic Airway Inflammation [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178(3): 281-290
- [15] KleinJan A. Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(1): 46-52
- [16] Bazhanov N, Ansar M, Ivanciuc T, et al. Hydrogen Sulfide: A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(4): 403-410
- [17] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. H₂S 对小肠缺血 / 再灌注损伤大鼠 PI3K/Akt 信号通路表达的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(10): 1247-1250
- [18] Bhatia M. H₂S and Inflammation: An Overview[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 230(4): 165-180
- [19] 唐丹, 梁萍, 郑燕, 等. 小儿支气管哮喘 H₂S 表达情况及其与炎症介质的相关性分析[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(6): 1019-1022
- [20] 黄海英, 何庆娟, 孙宝兰, 等. 支气管哮喘患儿血浆 H₂S 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(37): 21-24
- [21] Lim HF, Nair P. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(1): 56-63
- [22] 高伟霞, 秦小蕊, 刘阳, 等. 支气管哮喘患儿诱导痰中炎症细胞类型及炎症相关细胞因子的临床价值研究[J]. *检验医学*, 2021, 36(1): 69-74
- [23] 陈芳. 小剂量罗红霉素对支气管哮喘患儿细胞免疫功能及炎症因子水平的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(1): 68-71
- [24] Ahmadi Z, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, et al. An Overlook to the Characteristics and Roles Played by Eotaxin Network in the Pathophysiology of Food Allergies: Allergic Asthma and Atopic Dermatitis[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3): 1253-1267
- [25] 焦俊, 任娟, 韩博学, 等. 血清尿酸、Eotaxin 及 Periostin 表达特征与支气管哮喘急性发作的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(4): 423-426
- [26] 张砚敏, 王旭荣, 马艳侠, 等. 血清中 IL-17 和 Eotaxin 水平检测在支气管哮喘患儿中的应用价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(23): 4556-4560
- [27] 王莎莎, 赵敏, 赵育红, 等. 微小核糖核酸 -155、骨桥蛋白、嗜酸性粒细胞趋化因子水平与支气管哮喘患儿气管重塑的关系[J]. *安徽医药*, 2021, 25(1): 76-80
- [28] 魏淑丽, 黄雪玲. 支气管哮喘患儿血清中 Eotaxin、IL-13 的表达水平及临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(2): 206-209
- [29] Asosingh K, Vasanji A, Tipton A, et al. Eotaxin-Rich Proangiogenic Hematopoietic Progenitor Cells and CCR3+ Endothelium in the Atopic Asthmatic Response[J]. *J Immunol*, 2016, 196(5): 2377-2387
- [30] Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(2): 161-175

(上接第 4759 页)

- [21] Van Dam LF, Van Walderveen MaA, Kroft LJM, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review[J]. *Thromb Res*, 2020, 189(4): 132-139
- [22] 李萌, 谭理连, 李树欣, 等. 256 排 CT 对冠心病冠脉狭窄程度与心肌灌注相关性的分析[J]. *广东医学*, 2019, 40(S1): 76-81
- [23] Werner O, Ovaert C, Amedro P. Acquired systemic-to-pulmonary shunts in a 6-month-old child: case report and review of the literature [J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(3): 427-430
- [24] Cerdà P, Cimini LA, Riera-Mestre A, et al. Hughes-Stovin syndrome: About one case in a young man with recurrent thrombosis and pulmonary artery aneurysm and literature review[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 40(2): 120-125
- [25] Grassedonio E, Toia P, La Grutta L, et al. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(2): 123-132
- [26] Al-Asadi O, Almusarhed M, Eldeeb H. Predictive risk factors of venous thromboembolism (VTE) associated with peripherally inserted central catheters (PICC) in ambulant solid cancer patients: retrospective single Centre cohort study[J]. *Thromb J*, 2019, 17(8): e2
- [27] Alzubaidi S, Patel I, Saini A, et al. Current concepts in portal vein thrombosis: etiology, clinical presentation and management [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(10): 3453-3462
- [28] Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265-1279
- [29] Long D, Koyfman A, Long B. The Thunderclap Headache: Approach and Management in the Emergency Department [J]. *J Emerg Med*, 2019, 56(6): 633-641
- [30] Mahajan A, Brunson A, White R, et al. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(4): 321-325
- [31] Mahalingam HV, Mani SE, Patel B, et al. Imaging Spectrum of Cavernous Sinus Lesions with Histopathologic Correlation [J]. *Radiographics*, 2019, 39(3): 795-819
- [32] Mahé I, Elalamy I, Gerotziakas GT, et al. Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Beyond HOKUSAI [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 3(3): 309-315
- [33] Martin A, Tse G, Connolly DJA, et al. A Pictorial Review of Intracranial Haemorrhage Revisited [J]. *Curr Med Imaging Rev*, 2019, 15(9): 853-865