

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.025

血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 与成人支气管哮喘急性发作期患者肺功能、气道炎症和治疗后再次急性复发的关系*

宋云熙¹ 王东霞¹ 王 英¹ 杨雅茹² 马建新¹

(1 火箭军特色医学中心呼吸科 北京 100088; 2 中国人民解放军总医院京北医疗区检验科 北京 100089)

摘要 目的:观察血清分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1)、分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)、1-磷酸鞘氨醇(S1P)、T 细胞免疫球蛋白域及黏蛋白域蛋白 4(TIM4)与成人支气管哮喘急性发作期患者肺功能、气道炎症和治疗后再次急性复发的关系。**方法:**选择火箭军特色医学中心 2016 年 7 月~2020 年 8 月期间收治的 120 例成人支气管哮喘患者,其中 47 例缓解期患者纳为缓解组,73 例急性发作期患者纳为发作组。对比发作组、缓解组血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 水平、肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC]、气道炎症[血清总免疫球蛋白 E(IgE)、痰嗜酸粒细胞、呼出气一氧化氮(FeNO)、血嗜酸粒细胞],治疗结束后以门诊复查或电话的形式进行随访 1 年,根据 1 年内是否再次急性复发分组,分为复发组和未复发组,对比复发组和未复发组的血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 水平。**结果:**发作组的 S1P、SFRP1、TIM4 高于缓解组,SFRP5 低于缓解组($P<0.05$)。发作组的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 低于缓解组($P<0.05$)。发作组的血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞高于缓解组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,S1P、SFRP1、TIM4 与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 呈负相关($P<0.05$),而与血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞均呈正相关($P<0.05$)。SFRP5 与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 呈正相关($P<0.05$),而与血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞均呈负相关($P<0.05$)。复发组的 S1P、SFRP1、TIM4 高于未复发组,SFRP5 低于未复发组($P<0.05$)。**结论:**成人支气管哮喘急性发作期患者 S1P、SFRP1、TIM4 水平异常升高,SFRP5 异常降低,且与肺功能、气道炎症、再次急性复发均有一定关系。

关键词:支气管哮喘;急性发作期;S1P;SFRP1;TIM4;SFRP5;肺功能;气道炎症;复发

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)08-1519-05

Relationship between Serum S1P, SFRP1, TIM4 and SFRP5 and Lung Function, Airway Inflammation and Acute Recurrence after Treatment in Adult Patients with Acute Attack Stage of Bronchial Asthma*

SONG Yun-xi¹, WANG Dong-xia¹, WANG Ying¹, YANG Ya-ru², MA Jian-xin¹

(1 Department of Respiratory, Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Beijing North Medical District of PLA General Hospital, Beijing, 100089, China)

ABSTRACT Objective: To observe the relationship between serum secretory curl associated protein 1 (SFRP1), secretory curl associated protein 5 (SFRP5), sphingosine 1-phosphate (S1P), T cell immunoglobulin domain and mucin domain protein 4 (TIM4) and lung function, airway inflammation and acute recurrence after treatment in adult patients with acute attack stage of bronchial asthma. **Methods:** 120 patients with bronchial asthma who were treated in Rocket army characteristic medical center from July 2016 to August 2020 were selected, of which 47 patients in remission stage were included in the remission group, 73 patients with acute attack stage were included in the attack group. The serum S1P, SFRP1, TIM4 and SFRP5 levels, lung function [forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC], airway inflammation [serum total immunoglobulin E (IgE), sputum eosinophils, exhaled nitric oxide (FeNO), blood eosinophils] in the attack group and remission group were compared. After treatment, the patients were followed up for 1 year in the form of outpatient review or telephone. According to whether there was another acute recurrence within 1 year, they were divided into recurrence group and non recurrence group. The serum S1P, SFRP1, TIM4 and SFRP5 levels in recurrence group and non recurrence group were compared. **Results:** S1P, SFRP1 and TIM4 in the attack group were higher than those in the remission group, and SFRP5 was lower than that in the remission group ($P<0.05$). FEV₁, FVC and FEV₁/FVC in the attack group were lower than those in the remission group ($P<0.05$). The total serum IgE, eosinophils, FeNO and blood eosinophils in the attack group were higher than those in the remission group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that S1P, SFRP1 and TIM4 were negatively correlated with FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ($P<0.05$), but positively correlated with serum total IgE, eosinophils, FeNO and blood eosinophils ($P<0.05$). SFRP5 was positively correlated with FEV₁, FVC and FEV₁/FVC ($P<0.05$), but negatively correlated with serum total IgE, eosinophils, FeNO and blood eosinophils ($P<0.05$). S1P, SFRP1 and TIM4 in the recurrence group were higher than those in the non recurrence group, and

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(71621761)

作者简介:宋云熙(1979-),女,博士,主治医师,研究方向:支气管哮喘的发病机制及诊治,E-mail: songofcloudy@163.com

(收稿日期:2021-09-21 接受日期:2021-10-19)

SFRP5 was lower than that in the non recurrence group ($P<0.05$). **Conclusion:** The S1P, SFRP1 and TIM4 levels are abnormally increased, and SFRP5 is abnormally decreased in adult patients with acute attack stage of bronchial asthma, which is related to lung function, airway inflammation and acute recurrence again.

Key words: Bronchial asthma; Acute attack stage; S1P; SFRP1; TIM4; SFRP5; Lung function; Airway inflammation; Recurrence

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

Article ID: 1673-6273(2022)08-1519-05

前言

支气管哮喘是成人中常见的慢性呼吸道疾病,临床症状主要有发作性喘息、气短、呼吸困难、胸闷、咳嗽等,而支气管哮喘急性发作期起病急、进展快,可出现气道不可逆性狭窄,进而发展为难治性哮喘,影响患者的预后^[1-2]。目前临床有关该病的治疗方案尚不统一,因此,研究支气管哮喘急性发作期和进展相关分子机制,对监测疾病进展、评估复发预后均具有重要意义。气道炎症和肺功能损伤是支气管哮喘的病理学特征,但其同时也是其他呼吸道慢性炎症疾病的特点,无法特异性的评估支气管哮喘急性发作期患者的病情程度^[3]。Wnt 信号通路既往已被证明是慢性炎症和气道重塑的重要环节^[4]。而分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1)^[5]、分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)^[6]为分泌型糖蛋白,均参与着 Wnt 信号通路过程,因此考虑 SFRP1、SFRP5 可能与呼吸道炎症性疾病有关。1-磷酸鞘氨醇(S1P)既往被发现于哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中水平升高,考虑可能参与了支气管哮喘急性发作期的疾病发展^[7]。支气管哮喘的发生及发展与机体免疫失调,而 T 细胞免疫球蛋白域及黏蛋白域蛋白 4(TIM4)可影响 T0 细胞向 Th1 及 Th2 分化过程^[8]。故本次研究通过探讨血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 与成人支气管哮喘急性发作期患者肺功能、气道炎症和治疗后再次急性复发的关系,以期临床该病的病情评估提供可靠信息。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择火箭军特色医学中心 2016 年 7 月~2020 年 8 月期间收治的支气管哮喘患者 ($n=120$),47 例缓解期患者纳为缓解组,73 例急性发作期患者纳为发作组。发作组患者中男性 45 例,女性 28 例,年龄 18~60 岁,平均年龄(39.64 ± 4.58)岁。缓解组患者中男性 29 例,女性 18 例,年龄 21~59 岁,平均年龄(40.18 ± 5.17)岁。纳入标准:(1)诊断依据参考《支气管哮喘防治指南(2016)》^[9];(2)缓解期是指患者无喘息、咳嗽等症状,急性发作者临床症状突然发生,或原有症状加重;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)伴有贫血、血液系统疾病;(2)合并心、肝、肾等主要脏器功能障碍;(3)合并其他呼吸道疾病;(4)自身免疫性疾病、炎症者;(5)精神疾病、认知损伤。入选患者均签署知情同意书,本研究获我院伦理委员会批准。

1.2 检测方法

1.2.1 血清指标检测 采集所有患者的外周静脉血 5 mL,进行离心处理,离心参数:每分钟 3200 r,离心半径 8 cm,离心时间 10 min,分离上层血清保存待检测。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自美国 Cloud clone 公司)检测血清 TIM4、SFRP1、

SFRP5、S1P 水平。采用化学发光法(试剂盒购自北京凯诗源生物科技有限公司)测定血清总免疫球蛋白 E(IgE),另采集患者痰液,采用美国 Coulter 有集团公司生产的 JT3 型全血细胞分类计数仪及 ABG 血气分析仪分别检测痰嗜酸粒细胞、呼出一氧化氮(FeNO)、血嗜酸粒细胞。

1.2.2 肺功能 采用德国耶格公司生产的 MS-Oiffusion 型肺功能仪检测患者第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC),计算 FEV_1/FVC 。

1.3 支气管哮喘急性发作期患者治疗方案

根据患者病情严重程度选择合适的治疗方案,其中轻度和部分中度患者给予短效 β_2 受体激动剂的吸入剂,部分中度和重度患者除了上述治疗外,还应视情况给予氧疗、茶碱、抗胆碱能、糖皮质激素等治疗。治疗过程中饮食营养丰富,防寒保暖,减少感冒,减少与过敏原接触。治疗结束后以门诊复查或电话的形式进行随访 1 年,记录是否再次急性复发情况。根据 1 年内是否再次急性复发分组,分为复发组和未复发组。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件包进行数据统计分析。经 D-W 检验符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 与肺功能相关指标、气道炎症相关指标之间的相关性检验采用 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发作期、缓解期的血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 水平对比

发作组的 S1P、SFRP1、TIM4 高于缓解组,SFRP5 低于缓解组($P<0.05$),见表 1。

2.2 发作期、缓解期的肺功能指标对比

发作组的 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 低于缓解组($P<0.05$),见表 2。

2.3 发作期、缓解期的气道炎症标志物对比

发作组的血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞高于缓解组($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 与肺功能相关指标、气道炎症相关指标之间的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,S1P、SFRP1、TIM4 与 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 呈负相关($P<0.05$),而与血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞均呈正相关($P<0.05$)。SFRP5 与 FEV_1 、FVC、 FEV_1/FVC 呈正相关($P<0.05$),而与血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞均呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 1 发作期、缓解期的血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum S1P, SFRP1, TIM4 and SFRP5 levels during attack stage and remission stage($\bar{x} \pm s$)

Groups	S1P($\mu\text{mol/L}$)	SFRP1(pg/mL)	TIM4(ng/mL)	SFRP5($\mu\text{g/L}$)
Attack group($n=73$)	2.39 $\pm$ 0.35	96.97 $\pm$ 6.05	1.84 $\pm$ 0.19	6.82 $\pm$ 0.94
Remission group($n=47$)	1.72 $\pm$ 0.21	51.38 $\pm$ 8.17	0.99 $\pm$ 0.13	10.40 $\pm$ 1.17
t	11.815	35.057	26.868	-18.482
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 发作期、缓解期的肺功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of lung function indexes during attack stage and remission stage($\bar{x} \pm s$)

Groups	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC
Attack group($n=73$)	2.07 $\pm$ 0.29	1.98 $\pm$ 0.28	1.05 $\pm$ 0.12
Remission group($n=47$)	2.95 $\pm$ 0.32	2.53 $\pm$ 0.25	1.17 $\pm$ 0.09
t	-15.578	-10.945	-5.871
P	0.000	0.000	0.000

表 3 发作期、缓解期的气道炎症标志物对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of airway inflammation markers during attack stage and remission stage($\bar{x} \pm s$)

Groups	Serum total IgE(U/ml)	Sputum eosinophils(%)	FeNO(ppb)	Blood eosinophils($\text{n}/\mu\text{L}$)
Attack group($n=73$)	186.34 $\pm$ 39.02	32.12 $\pm$ 5.89	64.65 $\pm$ 5.51	438.39 $\pm$ 22.03
Remission group($n=47$)	142.59 $\pm$ 32.87	24.07 $\pm$ 4.36	47.21 $\pm$ 4.96	357.73 $\pm$ 25.76
t	6.366	8.052	17.587	18.311
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 与肺功能相关指标、气道炎症相关指标之间的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between serum S1P, SFRP1, TIM4, SFRP5 and indexes related to lung function and airway inflammation

Indexes	S1P		SFRP1		TIM4		SFRP5	
	r	P	r	P	r	P	r	P
FEV ₁	-0.396	0.004	-0.401	0.003	-0.425	0.000	0.435	0.000
FVC	-0.382	0.006	-0.395	0.004	-0.406	0.000	0.419	0.000
FEV ₁ /FVC	-0.334	0.028	-0.374	0.008	-0.391	0.006	0.408	0.001
IgE	0.426	0.000	0.438	0.000	0.452	0.000	-0.395	0.004
Sputum eosinophils	0.439	0.000	0.439	0.000	0.437	0.000	-0.386	0.005
FeNO	0.448	0.000	0.441	0.000	0.451	0.000	-0.371	0.009
Blood eosinophils	0.429	0.000	0.452	0.000	0.446	0.000	-0.359	0.014

2.5 复发情况及复发组和未复发组的血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 对比

随访 1 年共有 32 例患者急性复发,复发率 43.84%。复发组的 S1P、SFRP1、TIM4 高于未复发组,SFRP5 低于未复发组($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

支气管哮喘急性发作期的临床诊断除了肺功能检测外,炎症也已成为全面掌握支气管哮喘病情程度的重要依据^[10]。随着

对疾病的深入了解,学者们还发现有多种免疫细胞和细胞因子也参与支气管哮喘的发生和进展。基础实验表明 Wnt 信号通路是参与肺组织发育、损伤修复等过程的关键因素^[11]。亦有报道结果显示支气管哮喘 Wnt mRNA 和蛋白表达明显升高^[12]。这些研究均指明 Wnt 信号通路参与支气管哮喘的发生和发展,且可被用于预测急性发作期的发生。SFRPP 是 Wnt 信号通路拮抗剂中最大的家族,SFRP1、SFRP5 均属于 SFRPP 家族,既往研究显示 SFRP1 在稳定期慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重患者肺组织中表达上调^[13]。SFRP5 主要分布于脂肪和肺等组织

表 5 复发组和未复发组的血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 对比($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of serum S1P, SFRP1, TIM4 and SFRP5 between recurrent group and non recurrent group($\bar{x} \pm s$)

Groups	S1P($\mu\text{mol/L}$)	SFRP1(pg/mL)	TIM4(ng/mL)	SFRP5($\mu\text{g/L}$)
Non recurrence group(n=41)	1.92 $\pm$ 0.38	83.54 $\pm$ 8.61	1.37 $\pm$ 0.27	8.61 $\pm$ 0.34
Recurrence group(n=32)	2.99 $\pm$ 0.42	114.18 $\pm$ 7.35	2.44 $\pm$ 0.26	4.53 $\pm$ 0.29
t	-11.399	-16.608	-3.010	54.199
P	0.000	0.000	0.024	0.000

中,可通过阻碍脂肪组织中巨噬细胞分泌发挥抗炎效果^[14]。本次研究结果显示,发作组的 SFRP1 高于缓解组,SFRP5 低于缓解组,且两者与肺功能指标、气道炎症指标均具有相关性。提示 SFRP1 高表达、SFRP5 低表达参与了支气管哮喘急性发作期的病情进展,且其表达水平与患者肺功能、炎症程度有关。其中 SFRP1 可通过竞争性结合细胞膜表面的卷曲蛋白相关受体,充当 Wnt 信号传导的抑制因子;当炎症因子大量分泌时,可导致 Wnt 信号通路被激活,此时作为 Wnt 信号通路拮抗剂的 SFRP1 会反应性合成增加,促进疾病进展,损伤肺泡和气管壁结构,同时促进毛细血管生成,进一步促进气道重塑^[15]。SFRP5 伴有一个细胞外富含半胱氨酸结构域,可与跨膜受体卷曲蛋白竞争性结合 Wnt 配体,阻碍 Wnt 信号转导^[16,17]。而低水平的 SFRP5 会激活 c-Jun 氨基末端激酶-1,提高炎症因子水平,从而促进炎症反应^[18]。

有研究证实^[19,20],Th1/Th2 失衡是支气管哮喘的发病机制。TIM 家族是影响 T0 细胞向 Th1/Th2 发育分化的基因家族。以往的研究发现 TIM4 在过敏性哮喘中的表达水平异常升高^[21]。而本次研究结果显示,发作组的 TIM4 高于缓解组,且 TIM4 与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 呈负相关,而与血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞均呈正相关。提示 TIM4 在支气管哮喘急性发作期的病情进展中发挥着一定的作用。TIM4 作为 TIM 家族成员中的一员,可通过参与免疫组织形成来促进 Th0 细胞向 Th2 分化,导致机体 Th1/Th2 失衡,促进气管哮喘急性发作的发生^[22-24]。S1P/鞘氨醇激酶信号通路在支气管哮喘的发病机制及治疗方面的作用成为目前研究的热点。S1P 作为一种重要的炎性介质,在血清中主要由肥大细胞等分泌,参与细胞的生长、增殖、分化等生物学过程^[25-27]。本研究发现,支气管哮喘急性发作期患者 S1P 高表达,且与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 呈负相关,而与血清总 IgE、嗜酸粒细胞、FeNO、血嗜酸粒细胞均呈正相关。可见 S1P 升高可能预示支气管哮喘患者病情加重。分析 S1P 可能通过以下多种途径参与支气管哮喘的发病过程:诱导肥大细胞活化脱颗粒,产生和释放多种炎性介质;促使气道平滑肌和纤维细胞的生长及向肌成纤维细胞分化;诱导应力纤维形成,促使支气管平滑肌细胞收缩,最终导致气道反应性升高^[28-30]。本次研究也显示,复发组的 S1P、SFRP1、TIM4 高于未复发组,SFRP5 低于未复发组,提示 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 可能在反映患者预后中也具有较高的应用价值,有待后续的深入分析研究。本研究仍存在些许不足:样本量小、单中心研究,因自身局限性,可能会导致部分误差。支气管哮喘急性发作期患者入院后仅测定了 1 次生化指标,可能导致结果存在偏差。

综上所述,成人支气管哮喘急性发作期患者 S1P、SFRP1、

TIM4 水平异常升高,SFRP5 异常降低,且与肺功能、气道炎症、再次急性复发均有一定关系。建议在临床中,对支气管哮喘患者血清 S1P、SFRP1、TIM4、SFRP5 进行检测,若出现异常时需及时进行调控,以降低支气管哮喘患者急性发作的发生风险。

参考文献(References)

- [1] Aghapour M, Ubags ND, Bruder D, et al. Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(163): 210112
- [2] Kalayci O, Miligkos M, Pozo Beltrán CF, et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma[J]. World Allergy Organ J, 2022, 15(3): 100634
- [3] Dong X, Ding M, Zhang J, et al. Involvement and therapeutic implications of airway epithelial barrier dysfunction in type 2 inflammation of asthma[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 519-531
- [4] 吴汉平. Wnt/ β -catenin 信号通路与哮喘气道重塑的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(3): 160-163
- [5] Baharudin R, Tieng FYF, Lee LH, et al. Epigenetics of SFRP1: The Dual Roles in Human Cancers[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(2): 445
- [6] Koutaki D, Michos A, Bacopoulou F, et al. The Emerging Role of Sfrp5 and Wnt5a in the Pathogenesis of Obesity: Implications for a Healthy Diet and Lifestyle[J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2459
- [7] Lai WQ, Wong WS, Leung BP. Sphingosine kinase and sphingosine 1-phosphate in asthma[J]. Biosci Rep, 2011, 31(2): 145-150
- [8] Jeong J, Lee HK. The Role of CD4⁺T Cells and Microbiota in the Pathogenesis of Asthma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11822
- [9] 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
- [10] 付薇, 陈平, 周娅娅, 等. 支气管哮喘急性发作期患者呼出气一氧化氮的诊断价值及与肺功能和血清 ECP、IL-13 的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2049-2052
- [11] 严隆丽, 全裕凤, 张华, 等. SOX9 及 WNT 信号通路分子在高氧暴露致早产大鼠肺损伤中的表达及意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(4): 552-557
- [12] 梁音, 张剑, 王新卫, 等. miRNA-155 靶向 Wnt5a 调控转录激活子 3 信号通路在支气管哮喘发生发展中的作用[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(9): 931-936
- [13] 洗美兰, 王贤君, 李纯香, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重影响因素及其与血清 SFRP1、PGRN 水平的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 151-158
- [14] Jaikanth C, Gurumurthy P, Indhumathi T, et al. Emergence of SFRP5 as a pleiotropic adipocytokine and its association with Wnt signaling pathways[J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(3): 280-289
- [15] 张辉, 吴秋歌, 伍冬冬, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血

- 清 SFRP1 水平的变化 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2020, 55(6): 835-839
- [16] 廖正春, 陈东华, 鲁潜乾, 等. 支气管哮喘患者的血清分泌型卷曲相关蛋白 5 与其气道炎症的相关性分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(19): 1447-1451
- [17] Wang D, Zhang Y, Shen C. Research update on the association between SFRP5, an anti-inflammatory adipokine, with obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 2730-2735
- [18] 黄芳, 李加雄, 刁振华, 等. 支气管哮喘患者血清 SFRP5 水平与气道炎症和肺功能的相关性分析 [J]. 中国病案, 2021, 22(11): 102-105
- [19] Zarobkiewicz MK, Wawryk-Gawda E, Kowalska W, et al. $\gamma\delta$ T Lymphocytes in Asthma: a Complicated Picture [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2021, 69(1): 4
- [20] 蓝英, 康钰, 骆书芬. 支气管哮喘患儿外周血单核细胞 miR-138、RUNX3 表达及与 Th1/Th2 平衡的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(12): 2192-2197
- [21] 赵静, 车治萍, 金晶, 等. 外周血 TIM4 和 sIgE 联合检测预测儿童过敏性哮喘病情严重程度的价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1740-1743
- [22] Li Z, Ju Z, Frieri M. The T-cell immunoglobulin and mucin domain (Tim) gene family in asthma, allergy, and autoimmunity [J]. Allergy Asthma Proc, 2013, 34(1): e21-e26
- [23] 马莉亚, 郑海滨, 徐芳芳. TIM-4 基因多态性与儿童哮喘的关联分析[J]. 广东医学, 2020, 41(17): 1782-1785
- [24] 桓乐, 王欢, 韩柳, 等. 外周血 TIM-4、IgG4 在支气管哮喘急性发作患者中的表达及与病情严重程度的相关性[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(12): 1371-1374
- [25] Saluja R, Kumar A, Jain M, et al. Role of Sphingosine-1-Phosphate in Mast Cell Functions and Asthma and Its Regulation by Non-Coding RNA[J]. Front Immunol, 2017, 22(8): 587
- [26] Gurgul-Convey E. To Be or Not to Be: The Divergent Action and Metabolism of Sphingosine-1 Phosphate in Pancreatic Beta-Cells in Response to Cytokines and Fatty Acids[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1638
- [27] McGowan EM, Lin Y, Chen S. Targeting Chronic Inflammation of the Digestive System in Cancer Prevention: Modulators of the Bioactive Sphingolipid Sphingosine-1-Phosphate Pathway [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 535
- [28] Schoedel KA, Kolly C, Gardin A, et al. Abuse and dependence potential of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators used in the treatment of multiple sclerosis: a review of literature and public data [J]. Psychopharmacology (Berl), 2022, 239(1): 1-13
- [29] Warboys CM, Weinberg PD. S1P in the development of atherosclerosis: roles of hemodynamic wall shear stress and endothelial permeability[J]. Tissue Barriers, 2021, 9(4): 1959243
- [30] Hutami IR, Izawa T, Khurel-Ochir T, et al. Macrophage Motility in Wound Healing Is Regulated by HIF-1 α via S1P Signaling [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8992

(上接第 1501 页)

- [12] Aquilanti L, Mascitti M, Togni L, et al. Non-neoplastic jaw cysts: a 30-year epidemiological study of 2150 cases in the Italian population [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2021, 59(2): 168-173
- [13] 陈琦, 来映明. 开窗减压、刮治术联合 GBR 术治疗牙源性颌骨囊肿的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2020, 25(1): 19-20
- [14] 刘英, 李连伟. 完整刮治术及开窗引流术治疗中老年颌骨囊肿的临床疗效及预后分析[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2254-2256
- [15] 郭骏, 黄怡, 费伟, 等. 颌骨囊肿开窗减压术与刮治术临床疗效评价及应用分析[J]. 口腔颌面外科杂志, 2018, 28(4): 219-224
- [16] 新松. 完整刮治术及开窗引流术治疗颌骨囊肿的疗效及预后对比[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(7): 74-76
- [17] 李淑华, 曹发明, 许从平, 等. 开窗减压术与传统刮治术治疗颌骨囊肿的手术效果、生活质量和预后的对比研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3260-3263
- [18] 任玉峰. 开窗减压术治疗牙源性颌骨囊肿 [J]. 实用口腔医学杂志, 2010, 26(6): 830-832
- [19] 陈乐乐. 颌骨囊肿开窗减压术后所用囊肿塞的制作进展 [J]. 重庆医学, 2020, 49(9): 1534-1537
- [20] 崔倩, 路靖, 盛善桂, 等. 转移注意力法对牙源性颌骨囊肿手术患者焦虑和疼痛的影响[J]. 中国医刊, 2020, 55(11): 1267-1269
- [21] 董方, 何升腾, 童远武, 等. 超声骨刀在下颌复杂阻生智齿拔除中的应用及对疼痛介质水平的影响 [J]. 中国医学装备, 2021, 18(5): 39-43
- [22] 安传斌, 王增龙, 李燕, 等. 颌骨囊肿患者开窗减压术治疗对术中出血量、手术时间、术后疼痛的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(3): 344-347
- [23] Pain S, Vergote J, Gulhan Z, et al. Inflammatory process in Parkinson disease: neuroprotection by neuropeptide Y[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(5): 544-548
- [24] 袁燕侠, 王淑秋. β -内啡肽及其在肝癌疼痛中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2008, 35(2): 140-142
- [25] Akintoye OO, Owoyele BV, Fabunmi OA, et al. Diabetic neuropathy is associated with increased pain perception, low serum beta-endorphin and increase insulin resistance among Nigerian cohorts in Ekiti State[J]. Heliyon, 2020, 6(7): e04377
- [26] 李雁, 张绍芬. Anti-NGF 在躯体疾病疼痛治疗中的潜在价值[J]. 中华神经医学杂志, 2009, 8(9): 961-963
- [27] Alhilou AM, Shimada A, Svensson CI, et al. Nerve growth factor and glutamate increase the density and expression of substance P-containing nerve fibers in healthy human masseter muscles[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15673
- [28] Tian Y, Onodera T, Terkawi MA, et al. Local Administration of Low-Dose Nerve Growth Factor Antibody Reduced Pain in a Rat Osteoarthritis Model[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2552
- [29] 车银富, 杜洪亮, 陶峰, 等. 开窗减压术在不同颌骨囊性病变中的疗效观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2018, 34(5): 636-639
- [30] 章茜, 杨旭东. 颌骨囊性病变开窗减压术疗效评价方法的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(4): 493-496