

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.020

支气管哮喘儿童痰液正五聚蛋白 3 和 IL-37 水平检测及意义

荣伟强¹, 阎敏娜², 张长洪³, 高 阳², 戚 颖¹

河北北方学院附属第一医院:1. 输血科;2. 检验科;3. 呼吸与重症医学科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨痰液正五聚蛋白 3(PTX3)和白细胞介素(IL)-37 水平与儿童支气管哮喘的关系。方法 将 2018 年 9 月至 2020 年 11 月期间于该院诊治的支气管哮喘患儿共 133 例纳入研究。根据收治时喘息控制情况分为急性发作组(70 例)和临床缓解组(63 例)。急性发作组患儿又根据疾病严重程度分为间歇性支气管哮喘患儿(间歇组)21 例、轻度持续性支气管哮喘患儿(轻度持续组)15 例、中-重度持续性支气管哮喘患儿(中-重度持续组)34 例。检测上述患儿外周血嗜酸性粒细胞计数、血清总 IgE 水平和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)水平,痰液 PTX3、IL-37 水平,以及肺功能指标[第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 和用力呼出气量为 25%~75%肺活量时的平均流量(FEF_{25%-75%})],然后进行统计学分析。**结果** 急性发作组痰液 PTX3 水平高于临床缓解组($P < 0.05$),中-重度持续组痰液 IL-37 水平高于轻度持续组和间歇组($P < 0.05$)。急性发作组痰液 IL-37 水平低于临床缓解组($P < 0.05$),中-重度持续组痰液 PTX3 水平低于轻度持续组和间歇组($P < 0.05$)。急性发作组中,痰液 PTX3 水平与患儿过敏状态有关($P < 0.05$)。痰液 PTX3 水平与 IgE、ECP 水平呈正相关($r > 0, P < 0.05$),与 IL-37、FEV1、FEV1/FVC 和 FEF_{25%-75%}呈负相关($r < 0, P < 0.05$)。痰液 IL-37 水平与 IgE、ECP 等过敏相关炎症指标呈负相关($r < 0, P < 0.05$),与 FEV1、FEV1/FVC 和 FEF_{25%-75%}则呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。**结论** 急性发作的支气管哮喘患儿痰液 PTX3 水平升高提示哮喘儿童存在过敏状态,合并 IL-37 水平降低则提示患儿肺功能不良,监测痰液 PTX3、IL-37 水平变化有助于评估儿童哮喘的病情。

关键词:支气管哮喘; 正五聚蛋白 3; 白细胞介素-37; 痰液; 儿童**中图分类号:**R446.11**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)24-3575-05**Detection and significance of pentraxin 3 and IL-37 in sputum for children with bronchial asthma**RONG Weiqiang¹, YAN Minna², ZHANG Changhong³, GAO Yang², QI Ying¹

1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Respiration, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between sputum pentraxin 3 (PTX3), interleukin (IL)-37 levels and bronchial asthma in children. **Methods** A total of 133 children with bronchial asthma diagnosed and treated in the hospital from September 2018 to November 2020 were enrolled in the study. According to wheezing control at the time of admission, they were divided into acute onset group (70 cases) and clinical remission group (63 cases). According to the severity of the disease, children in the acute onset group were divided into children with intermittent bronchial asthma (intermittent group, 21 cases), children with mild-persistent bronchial asthma (mild-persistent group, 15 cases), and children with moderate-severe persistent bronchial asthma (moderate-severe persistent group, 34 cases). Detect the peripheral blood eosinophil count, total serum IgE level and eosinophil cationic protein (ECP) level, sputum PTX3, IL-37 level, and lung function indicators [forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, and the mean flow when forced expiratory volume was 25%—75% of vital capacity (FEF_{25%-75%})], and then statistically analyzed the data. **Results** The sputum PTX3 level of acute onset group was higher than that of the clinical remission group ($P < 0.05$), and the sputum PTX3 level of the moderate-severe persistent group was higher than that of the mild-persistent group and the intermittent group ($P < 0.05$). The sputum IL-37 level of the acute onset group was lower than that of the clinical remission group ($P < 0.05$), and the sputum IL-37 level of the moderate-severe persistent group was lower than that of the mild-persistent group and the inter-

作者简介:荣伟强,男,技师,主要从事哮喘患儿炎症与气道重塑生物学指标研究。**本文引用格式:**荣伟强,阎敏娜,张长洪,等.支气管哮喘儿童痰液正五聚蛋白 3 和 IL-37 水平检测及意义[J].检验医学与临床,2021,18(24): 3575-3579.

mittent group ($P < 0.05$). In the acute onset group, the level of PTX3 in sputum was related to the allergic state of the children ($P < 0.05$). Sputum PTX3 levels were positively correlated with IgE and ECP levels ($r > 0, P < 0.05$), and negatively correlated with IL-37, FEV1, FEV1/FVC and $FEF_{25\%-75\%}$ ($r < 0, P < 0.05$). Sputum IL-37 levels were negatively correlated with allergy-related inflammatory indicators such as IgE and ECP ($r < 0, P < 0.05$), and positively correlated with FEV1, FEV1/FVC and $FEF_{25\%-75\%}$ ($r > 0, P < 0.05$). **Conclusion** An increase in the level of sputum PTX3 in children with acute bronchial asthma indicates that the child is in an allergic state, and when combined with a decrease in the level of sputum IL-37 indicates that the child has pulmonary dysfunction. Monitoring the changes in the levels of sputum PTX3 and IL-37 can be helpful in the condition assessment for children with asthma.

Key words: bronchial asthma; pentraxin 3; IL-37; sputum; children

支气管哮喘是儿童常见的一种慢性气道炎性疾病,以气流受阻和气道高反应性为特征^[1],临床症状差异性大且存在潜在的组织结构改变^[2]。尽管现有的儿童哮喘诊断和治疗指南在临床实践中有较高应用价值,但仍有一些儿童哮喘未被及时诊断或分类。正五聚蛋白 3(PTX3)是一种急性期多功能蛋白,作为一种可溶性模式识别受体参与天然免疫^[3-4],与慢性气道炎性疾病之间存在联系^[5]。白细胞介素(IL)-37作为一种抗炎因子,参与炎症疾病的进展^[6]。二者在儿童哮喘中的确切作用尚未阐明。本研究检测了哮喘患儿痰液 PTX3、IL-37 水平,分析了二者水平在各组间的差异,并分析了这两项指标与其他哮喘相关指标的关系,旨在明确二者与儿童支气管哮喘的联系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 9 月至 2020 年 11 月本院收治的支气管哮喘患儿共 133 例纳入研究,根据收治时喘息控制情况分为急性发作组(70 例)和临床缓解组(63 例)。纳入标准:(1)诊断符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》中的标准^[7];(2)年龄 6~16 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)近期接受过吸入性糖皮质激素或白三烯受体拮抗剂治疗;(2)合并肺部感染或其他免疫系统疾病等可能影响试验结果的疾病。本研究经本院伦理委员会批准通过,所有纳入研究的患儿及其监护人均对本研究知情同意,监护人均在研究开始前签署了知情同意书。急性发作组男 39 例、女 31 例,年龄 6~15 岁、平均(10.5±2.8)岁;根据患儿哮喘严重程度进一步分为间歇性支气管哮喘患儿(间歇组)21 例、轻度持续性支气管哮喘患儿(轻度持续组)15 例、中-重度持续性支气管哮喘患儿(中-重度持续组)34 例,分组标准参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[7]。临床缓解组男 36 例、女 27 例,年龄 6~14 岁、平均(11.1±2.6)岁。上述各组间性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的采集与检测 于患儿住院治疗第

1 天清晨抽取外周静脉血 2 mL,促凝后 4 °C、3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并于 -80 °C 保存,待行血清学检测。使用瑞典法玛西亚公司生产的 Uni-CAP1000 型变态反应检测系统测定血清总 IgE、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。另取受试者外周静脉血 2 mL,轻柔混匀抗凝后送检验科,用日本希森美康 XN-3000 全自动血液分析仪检测外周血嗜酸性粒细胞数量。

1.2.2 肺功能主要指标检测 所有患儿于入院当天行肺功能检测,检测指标包括第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 和用力呼出气量为 25%~75% 肺活量时的平均流量($FEF_{25\%-75\%}$)。肺功能检测操作由专业人士使用 CHEST 株式会社 HI-801 型肺功能检测仪完成。

1.2.3 痰液诱导检查与 PTX3、IL-37 检测 痰液诱导操作由专业人士完成,获取合格痰量 ≥ 3.5 mL。收集好的痰液标本在 4 °C 保存不超过 2 h,应尽快进行检测。每份痰液样品取 0.5 mL 加入 2 mL 含 10 mmol/L 二硫苏糖醇的磷酸盐缓冲生理盐水进行稀释,室温下轻轻涡旋 20 min,之后以 2 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,再用 2.5 mL 磷酸盐缓冲生理盐水重悬细胞颗粒,台盼蓝排染法测定细胞活力,计数细胞总数;同时取部分细胞悬液,涂片后以苏木素-伊红染色,对痰液嗜酸性粒细胞进行计数并计算痰液嗜酸性粒细胞百分比。剩余痰液标本以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液保存至 -80 °C,待统一行指标检测。痰液 PTX3 使用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行测定,检测试剂盒购自美国 R&D Systems 公司;痰液 IL-37 也采用 ELISA 进行检测,试剂盒购自上海酶联生物。

1.2.4 患儿过敏状态 通过临床资料,了解并记录患儿是否存在过敏状态。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 对所得数据进行统计处理与分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验。采用

Spearman 相关系数分析痰液 PTX3 和 IL-37 水平与其他所选指标间的相关性。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间过敏状态及相关指标比较 急性发作组

表 1 两组间哮喘相关指标比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

参数	n	过敏状态	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)	FEF _{25%-75%} (L)
急性发作组	70	46(65.7)	2.19±0.33	2.91±0.28	75.25±4.14	80.3±24.6
临床缓解组	63	34(54.0)	2.37±0.27	3.03±0.31	78.22±4.01	92.8±23.1
t/χ ²		3.755	2.284	2.2917	2.262	2.873
P		0.043	0.027	0.035	0.031	0.005

参数	n	血清总 IgE(IU/mL)	外周血嗜酸性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	血清 ECP(μg/L)	痰液嗜酸性粒细胞百分比(%)
急性发作组	70	268±34	479±53	37.31±4.25	1.46±0.32
临床缓解组	63	197±16	282±37	24.09±3.12	0.78±0.17
t/χ ²		3.852	3.411	3.387	3.176
P		<0.001	<0.001	0.001	0.002

2.2 患儿痰液 PTX3 和 IL-37 水平的组间比较 急性发作组痰液 PTX3 水平高于临床缓解组[(361.7±32.77) pg/mL vs. (158.05±16.97) pg/mL, t=3.622, P<0.05];急性发作组痰液 IL-37 水平低于临床缓解组[(28.26±4.73)pg/mL vs. (41.72±6.41) pg/mL, t=2.315, P<0.05],见图 1。

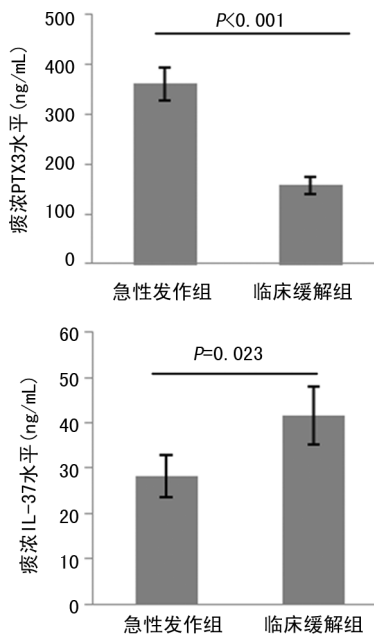


图 1 两组间痰液 PTX3、IL-37 水平的比较

中-重度持续组痰液 PTX3 水平[(682.36±106.03)pg/mL]高于轻度持续组[(308.27±42.15) pg/mL]和间歇组[(247.63±23.14)pg/mL],差异均有统计学意义(t=2.317、2.815, P<0.05),也高于临床缓解组(t=3.549, P<0.05)。轻度持续组痰液 PTX3 水平与间歇组比较差异无统计学意义(t=

有过敏状态的患儿比例、外周血嗜酸性粒细胞计数、血清 ECP 水平、总 IgE 水平以及痰液嗜酸性粒细胞百分比均高于临床缓解组(P<0.05),而肺功能指标(FEV1、FVC、FEV1/FVC 和 FEF_{25%-75%})水平均低于临床缓解组(P<0.05),见表 1。

0.969, P>0.05)。轻度持续组和间歇组 PTX3 水平均高于临床缓解组(t=2.923、2.248, P<0.05)。

中-重度持续组痰液 IL-37 水平[(19.83±6.72) pg/mL]低于轻度持续组[(25.71±7.02)pg/mL]和间歇组[(30.36±6.41)pg/mL],差异均有统计学意义(t=2.473、2.995, P<0.05),同时也低于临床缓解组(t=3.531, P<0.05)。轻度持续组痰液 IL-37 水平低于间歇组(t=2.386, P<0.05)。轻度持续组和间歇性组痰液 IL-37 水平均低于临床缓解组(t=3.318、3.007, P<0.05)。

2.3 痰液 PTX3、IL-37 水平与过敏状态和相关炎症指标的关系 急性发作组中,具有过敏状态的哮喘患儿痰液 PTX3 水平[(473.82±48.16)pg/mL]明显高于没有过敏状态的患儿[(213.67±24.18)pg/mL],差异有统计学意义(t=2.159, P<0.05),而两者 IL-37 水平比较差异无统计学意义[(27.54±3.69)pg/mL vs. (28.85±4.22) pg/mL, t=0.546, P>0.05]。而临床缓解组中,具有过敏状态的患儿痰液 PTX3 水平和没有过敏状态的患儿比较差异无统计学意义[(171.69±11.28)pg/mL vs. (147.60±9.97) pg/mL, t=0.694, P>0.05];IL-37 水平比较差异也无统计学意义[(40.31±7.62)pg/mL vs. (42.63±8.23)pg/mL, t=0.686, P>0.05],见图 2。

痰液 PTX3 水平与血清总 IgE 水平、血清 ECP 水平、外周血嗜酸性粒细胞计数及痰液嗜酸性粒细胞百分比呈正相关(r>0, P<0.05),与 IL-37 水平负相关(r=-0.468, P<0.05);痰液 IL-37 水平与血清总 IgE 水平、血清 ECP 水平、血液中嗜酸性粒细胞计数及痰液嗜酸性粒细胞计数呈负相关(r<0, P<0.05),

详细结果见表 2。

2.4 痰液 PTX3、IL-37 水平与主要肺功能指标的相关性分析 痰液 PTX3 水平与 FEV1、FEV1/FVC 和 FEF_{25%-75%} 均呈负相关($r < 0, P < 0.05$);痰液 IL-37 水平与 FEV1、FEV1/FVC 和 FEF_{25%-75%} 均呈正相关($r > 0, P < 0.05$),见表 3。

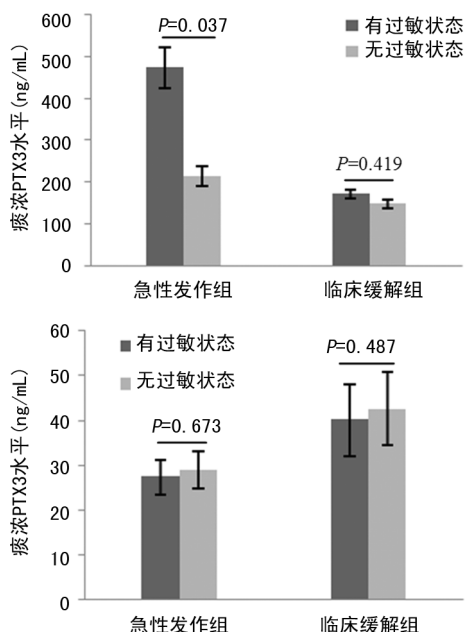


图 2 不同过敏状态患儿痰液 PTX3、IL-37 水平的比较

表 2 痰液 PTX3、IL-37 水平与过敏相关性指标的相关性分析

检测指标	痰液 PTX3		痰液 IL-37	
	r	P	r	P
血清总 IgE	0.332	0.014	-0.387	0.006
血清 ECP	0.369	0.008	-0.406	0.004
外周血嗜酸性粒细胞计数	0.351	0.011	-0.392	0.005
痰液嗜酸性粒细胞百分比	0.447	<0.001	-0.472	<0.001
痰液 PTX3	-	-	-0.468	<0.001
痰液 IL-37	-0.468	<0.001	-	-

表 3 痰液 PTX3、IL-37 水平与主要肺功能指标的相关性分析

肺功能指标	PTX3		IL-37	
	r	P	r	P
FEV1	-0.439	0.001	0.469	<0.001
FEV1/FVC	-0.427	0.001	0.413	0.003
FEF _{25%-75%}	-0.501	<0.001	0.485	<0.001

3 讨 论

儿童哮喘患病率不断上升,已成为一个重大的全球公共卫生问题。现有哮喘诊断和治疗指南在临床实践中并不能准确诊断和完全涵盖所有类型儿童哮喘,因此有必要寻找新的诊断标志物。PTX3 是一种

可溶性模式识别受体,属于急性期蛋白,参与慢性炎症性疾病的调节^[3-4],是反映多种疾病中组织炎症和损伤的新型生物学标志物。有研究显示,痰液 PTX3 是与阻塞性肺疾病严重程度独立相关的生物学标志物^[8]。但现有研究尚未确定 PTX3 与支气管哮喘,尤其是与儿童支气管哮喘发生、发展之间的关联。本研究显示,急性发作组痰液 PTX3 水平与临床缓解组相比明显升高,而且中-重度持续性哮喘患儿痰液 PTX3 水平明显高于间歇性和轻度持续性哮喘患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。除此以外,本研究还发现急性发作组中合并过敏状态的患儿痰液 PTX3 水平升高更为明显。这些结果提示痰液 PTX3 水平可能与儿童哮喘进展有关,其水平变化可能对患儿过敏状态及疾病严重程度的判断具有重要意义。

血清总 IgE 是呼吸道过敏性反应的关键触发因素,是诊断哮喘和呼吸道高反应性的参考指标^[9]。ECP 是活化的嗜酸性粒细胞释放的一种具有强细胞毒作用的蛋白质,是引发哮喘的重要介质之一^[10]。有体外研究报道,成人支气管组织中气道平滑肌细胞在促炎性细胞因子刺激和介导下可产生并释放 PTX3^[11]。C-C 基序趋化因子受体 11(CCL11)/嗜酸细胞活化趋化因子-1 是嗜酸性气道炎症和气道重塑的重要趋化因子,PTX3 可增强 CCL11/嗜酸细胞活化趋化因子-1 的释放^[11]。本研究显示,痰液 PTX3 水平与血清总 IgE、ECP 和外周血嗜酸性粒细胞计数、痰液嗜酸性粒细胞百分比呈正相关。据此结果,笔者推测哮喘患儿持续存在的高反应性和炎症状态可能会使 PTX3 水平增高,进一步通过诱导 CCL11/嗜酸细胞活化趋化因子-1 表达引起哮喘患者嗜酸性气道炎症和气道结构改变。

IL-37 属于 IL 家族,但与其他大多数 IL 家族成员具有促炎效应不同,IL-37 作为抗炎因子在变应性鼻炎、过敏性皮炎、风湿性关节炎等多种炎症性疾病中发挥一定保护作用^[12-14]。已有关于血液 IL-37 水平改变与儿童哮喘相关的报道。何进等^[15]的研究显示,学龄前哮喘患儿 IL-37 水平降低,且其变化程度与病情严重程度及肺功能损伤情况相关,但未见有痰液 IL-37 水平改变与哮喘发生、发展关系的报道。本研究显示,急性发作组痰液 IL-37 水平明显低于临床缓解组($P < 0.05$),且与疾病严重程度有关,中-重度持续组患儿痰液 PTX3 水平低于轻度持续组和间歇组($P < 0.05$),与 IgE、ECP 等过敏相关性指标呈负相关($r < 0, P < 0.05$),提示痰液中 IL-37 在哮喘患儿进展过程中也发挥重要作用,监测痰液中 IL-37 水平改变对哮喘严重程度的判断有一定价值。

随病情进展出现不可逆性气道功能改变时,哮喘患儿肺功能出现明显异常,肺功能指标可以准确、客观地反映儿童呼吸道气流受限程度及病情严重程度。

FEV1 和 FEV1/FVC 是反映儿童呼吸道气流受限的敏感指标,这两个指标降低提示有气道阻塞风险^[16]。研究表明,气道容积相对大小与气道高反应性有关,FEF_{25%-75%} 则是反映气道容积相对大小的指标,该指标降低与哮喘严重程度增加有关^[17]。本研究显示,痰液 PTX3 水平与 FEV1、FEV1/FVC、FEF_{25%-75%} 呈负相关($r < 0, P < 0.05$),IL-37 则与 FEV1、FEV1/FVC 和 FEF_{25%-75%} 呈正相关($r > 0, P < 0.05$),提示痰液 PTX3 水平升高、IL-37 水平降低可能预示哮喘患儿肺功能不良。

综上所述,痰液 PTX3 水平升高提示哮喘患儿存在过敏状态,合并 IL-37 水平降低预示哮喘患儿肺功能不良,监测痰液中两指标水平变化有助于评估儿童哮喘严重程度。本研究局限在于选取的研究对象只包含哮喘患儿,因为无法对健康儿童实施同样的痰液采集操作,不能明确两指标在健康儿童气道的局部水平,后续研究将尽可能获取健康儿童痰液标本,以期进一步验证本研究的结论。

参考文献

[1] HAKTANIR A M, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(2): 150-157.

[2] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 56-62.

[3] RAMIREZ G A, ROVERE-QUERINI P, BLASI M, et al. Corrigendum: PTX3 intercepts vascular inflammation in systemic immune-mediated diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1755.

[4] ERRENI M, MANFREDI A A, GARLANDA C, et al. The long pentraxin PTX3: a prototypical sensor of tissue injury and a regulator of homeostasis[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 112-125.

[5] TAMURA Y, ONO T, KUWANA M, et al. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2012, 7

(9): e45834.

[6] PAN Y, WEN X, HAO D, et al. The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 122: 109705.

[7] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.

[8] 李寒春, 唐凤鸣, 罗麟洁, 等. 血清正五聚蛋白 3 在慢阻肺中的临床意义及与高敏 C 反应蛋白等的相关性研究[J]. *四川医学*, 2018, 39(1): 21-24.

[9] 张晶鑫, 刘传合. 抗 IgE 抗体在儿童支气管哮喘中的应用及研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(6): 16-20.

[10] REMES S, KORPPI M, REMES K, et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) in childhood asthma: the influence of atopy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 25(3): 167-174.

[11] ZHANG J, SHAN L, KOUSSIH L, et al. Pentraxin 3 (PTX3) expression in allergic asthmatic airways: role in airway smooth muscle migration and chemokine production[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34965.

[12] THEOHARIDES T C, TSILIONI I, CONTI P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3701.

[13] 王亚茹. IL-37 对变应性鼻炎患者相关细胞因子免疫调控研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(1): 99-102.

[14] LI W, DING F, ZHAI Y, et al. IL-37 is protective in allergic contact dermatitis through mast cell inhibition[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106476.

[15] 何进, 唐昌鹏, 杨菊. 血清 IL-5, IL-37 及 EOS 水平在学龄前期儿童支气管哮喘发病中变化及临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(11): 96-99.

[16] 闫文芳. 肺功能监测在儿童支气管哮喘中的应用研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(36): 21-23.

[17] CARR W W, MCDONALD M, MEIZLIK P. Reslizumab improves FVC and FEF_{25%-75%} in severe eosinophilic asthma: results from a pooled analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2): AB195.

(收稿日期: 2021-03-12 修回日期: 2021-08-27)

(上接第 3574 页)

营养支持中的意义[J]. *中国医药导报*, 2018, 11(9): 162-165.

[17] 朱子毓, 李凤科, 汪亦民, 等. 血清白蛋白联合血红蛋白评分对近端胃癌患者预后的评估价值[J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(4): 310-314.

[18] 韩帮岭, 汪亦民, 薛英威. 术前血清丙氨酸氨基转移酶与天冬氨酸氨基转移酶比值对胃癌患者预后的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 8(1): 65-70.

[19] 杨凯, 管世鹤, 张浩, 等. 血清甲胎蛋白评估慢性乙型肝炎患者肝脏显著炎症的临床应用[J]. *安徽医科大学学报*,

2019, 54(7): 1146-1149.

[20] WU M, PAN Y, JIA Z, et al. Preoperative plasma fibrinogen and serum albumin score is an independent prognostic factor for resectable stage II-III gastric cancer[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 9060845.

[21] 阴丽慧. CEA, AFP, CA199, CA242, CA724 对胃癌诊断及预后的评估价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(9): 1348-1350.

(收稿日期: 2021-03-22 修回日期: 2021-08-16)