

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.020

百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平及其与免疫状态的关系*李小梅¹, 匡诗琪¹, 曾美玲¹, 唐绘卓¹, 贺 安^{2△}

湖南省郴州市第一人民医院:1. 儿童感染科;2. 检验科, 湖南郴州 423000

摘要:目的 探讨百日咳患儿血清 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-5(IL-5)水平及其与免疫状态的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月该院儿科收治的 300 例百日咳患儿临床资料进行回顾性分析,根据患儿不同免疫状态分为未免疫组、部分免疫组和完全免疫组。比较 3 组患儿入院时血清 IFN- γ 、IL-5 水平,并根据患儿年龄及完全免疫患儿接种时长进行分组,观察不同分组状况下患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平。采用多因素 Logistic 回归分析百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平及其与免疫状态的关系。**结果** 完全免疫组患儿血清 IFN- γ 水平高于未免疫组和部分免疫组,血清 IL-5 水平低于未免疫组和部分免疫组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);部分免疫组患儿 IFN- γ 水平高于未免疫组,血清 IL-5 水平低于未免疫组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); $>3 \sim 6$ 岁患儿血清 IFN- γ 水平高于其他年龄段患儿,IL-5 水平低于其他年龄段患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,调整受试者白细胞计数、淋巴细胞比例后,与完全免疫患儿比较,部分免疫患儿和未免疫患儿血清 IFN- γ 每增加一个单位,认为百日咳患儿免疫功能下降风险增加 0.886 倍(95%CI:0.836~0.938);部分免疫患儿和未免疫患儿血清 IL-5 每增加一个单位,认为百日咳患儿免疫功能下降风险增加 1.255 倍(95%CI:0.161~1.357);完全免疫状态下不同接种时长患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 不同免疫状态的百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平存在一定差异,二者水平在一定程度上与患儿的免疫状态有关。

关键词:百日咳; 免疫状态; γ -干扰素; 白细胞介素-5; 痉挛样咳嗽期**中图法分类号:**R725.1;R446.6**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)15-2243-05Serum IFN- γ and IL-5 levels in children with pertussis and their relationship with immune status*LI Xiaomei¹, KUANG Shiqi¹, ZENG Meiling¹, TANG Huizhuo¹, HE An^{2△}

1. Department of Pediatric Infectious Diseases; 2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 423000, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-5 (IL-5) in children with pertussis and their relationship with immune status. **Methods** The clinical data of 300 children with pertussis admitted to the Pediatric department of the hospital from January 2021 to December 2023 were retrospectively analyzed. According to the different immune status of the children, they were divided into non-immune group, partially immune group and fully immune group. The serum levels of IFN- γ and IL-5 of the children in the three groups on admission were compared, and the children were grouped according to the age of the children and the duration of vaccination. The serum levels of IFN- γ and IL-5 of the children in different groups were observed. Multivariate Logistic regression was used to analyze the serum levels of IFN- γ and IL-5 in children with pertussis and their relationship with immune status. **Results** The fully immunized group had a significantly higher serum level of IFN- γ and a significantly lower serum level of IL-5 than the non-immunized and partially immunized groups ($P < 0.05$). The partially vaccinated group had a significantly higher level of IFN- γ and a significantly lower level of serum IL-5 than the unvaccinated group ($P < 0.05$). The children aged > 3 to 6 years had a significantly higher serum level of IFN- γ and a significantly lower serum level of IL-5 than the children of other ages ($P < 0.05$). Multi-variable Logistic regression analysis results show that the adjustment of the subjects of leukocyte count, lymphocyte percentage, compared with children with immune, some children with immune and immune serum IFN- γ an additional unit, think whooping cough in children with immune function decline in risk increased 0.886 times (95%CI:0.836-0.938). For each unit increase in serum IL-5 level, the risk of decreased immune function in children with pertussis increased by 1.255

* 基金项目:湖南创新型省份建设专项项目(2021ZK4382);湘南学院 2020 年度校级科研项目(2020XJ123)。

作者简介:李小梅,女,副主任医师,主要从事儿科内科疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: heanandoc@163.com。

times (95%CI: 0.161–1.357). There was no significant difference in the serum levels of IFN- γ and IL-5 among the children with different vaccination durations under full immune status ($P>0.05$). **Conclusion** There are some differences in the serum levels of IFN- γ and IL-5 in children with pertussis with different immune status, and their levels are related to the immune status of children to a certain extent.

Key words: pertussis; immune status; interferon- γ ; interleukin-5; spasticity cough phase

疫苗是目前百日咳较为有效、经济的预防和控制手段,20 世纪 50 年代起多数国家施行百日咳疫苗接种以来,百日咳发病率明显下降^[1]。国内外较多研究对百日咳发病机制及百日咳疫苗免疫机制进行了相关研究^[2-3]。百日咳的固有免疫反应在疾病感染初始阶段起关键作用,且有助于产生永久性适应性免疫反应,其中 γ -干扰素(IFN- γ)与白细胞介素(IL)-17 反应可抑制气道细菌定植,同时可诱导组织驻留记忆 T 淋巴细胞产生,进而为抗百日咳感染提供长期免疫保护^[4-5]。但目前国内所用百日咳疫苗为无细胞百白破联合疫苗(DTaP),有研究显示无细胞百日咳疫苗(APV)的免疫诱导以 Th2 应答反应为主,即刺激 T 淋巴细胞产生 IL-5 细胞因子,而产生 IL-17 较少^[6]。有研究表明,APV 接种后的儿童保护性免疫力出现衰退^[7],且 APV 免疫小鼠也可产生 Th2/Th1 型细胞免疫应答^[8]。FORGHANI 等^[9]研究显示,APV 接种后机体 IFN- γ 水平明显增加。因此,IFN- γ 、IL-5 等细胞因子在百日咳疫苗免疫机制中可能发挥重要作用,但目前相关研究较少。本研究具体验证血清 IFN- γ 、IL-5 与百日咳患儿免疫状态的关系,进一步评价百日咳疫苗的免疫机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过医院电子病历信息管理系统查询本院儿童感染科 2021 年 1 月至 2023 年 12 月收治的百日咳患儿相关数据库,从中筛选出符合本研究标准的 300 例百日咳患儿临床资料。纳入标准:(1)百日咳符合《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》^[10]中的相关诊断标准,鼻咽拭子百日咳杆菌聚合酶链反应阳性或百日咳杆菌培养阳性;(2)3 个月 $\leq$ 年龄 $\leq$ 6 岁;(3)就诊时有痉挛样咳嗽,病情处于痉挛样咳嗽期,病程 ≥ 15 d;(4)患儿相关临床资料完整。排除标准:(1)合并真菌、结核等特殊病原菌感染的患儿;(2)合并其他严重基础疾病的患儿,如心功能不全、支气管肺发育不良、重度营养不良、免疫功能缺陷、病毒性心肌炎;(3)伴有恶性肿瘤的患儿;(4)发病前 1 周内接种 DTaP 的患儿;(5)发病前 1 个月内服用抗感染、激素及免疫抑制剂类药物史的患儿。根据不同主动免疫状态将 300 例百日咳患儿分为 3 组:未免疫组(54 例,未接种百日咳疫苗)、部分免疫组(78 例,接种 1 剂或 2 剂百日咳疫苗)和完全免疫组(168 例,接种 3 剂或 4 剂百日咳疫苗)。因年龄对患儿免疫状况有影响,本研究参照国内百日咳疫苗接种时间及张艳炜等^[11]研

究,根据患儿年龄分为不同年龄段:3~6 个月(142 例)、 >6 个月至 <1 岁(64 例)、1~3 岁(62 例)、 $>3\sim 6$ 岁(32 例)。同时根据完全免疫状态接种时长将完全免疫状态患儿分为 1~3 年(123 例)、 >3 年(45 例)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(第 2024071 号)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集方法 查阅医院电子病历信息管理系统,统计不同免疫状态患儿的性别、年龄、病程等基线资料。

1.2.2 血清 IFN- γ 、IL-5 水平检测方法 根据医院电子病历信息管理系统调取不同免疫状态患儿的实验室检查单,统计患儿白细胞计数、淋巴细胞比例、血清 IFN- γ 、IL-5 水平。具体方法:由本院儿科专业护士采用 2 个真空采集管采集患儿入院 2 h 内的外周静脉血各 2 mL,其中 1 管样品在室温放置 30 min,直接放置于全自动血细胞分析仪上(贝克曼库尔特, DxH 900 型)检测白细胞计数、淋巴细胞比例;另外 1 管样品以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清,于 EP 管中置于一 30 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待检,采用酶联免疫吸附试验检测血清 IFN- γ 、IL-5 水平,试剂盒购自上海仁捷生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平及其与免疫状态的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未免疫组、部分免疫组和完全免疫组患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较 3 组患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);完全免疫组患儿血清 IFN- γ 水平高于未免疫组和部分免疫组,血清 IL-5 水平低于未免疫组和部分免疫组,差异均有统计学意义($P<0.05$);部分免疫组患儿血清 IFN- γ 水平高于未免疫组,血清 IL-5 水平低于未免疫组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同年龄百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较 $>3\sim 6$ 岁患儿血清 IFN- γ 水平高于其他年龄段患儿,IL-5 水平低于其他年龄段患儿,差异均有统计

学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 未免疫组、部分免疫组和完全免疫组患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)	IL-5(pg/mL)
未免疫组	54	33.25 $\pm$ 5.03	31.25 $\pm$ 3.94
部分免疫组	78	37.65 $\pm$ 5.05 [*]	26.31 $\pm$ 3.54 [*]
完全免疫组	168	41.01 $\pm$ 5.14 ^{*#}	23.78 $\pm$ 3.36 ^{*#}
<i>F</i>		49.766	93.529
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与未免疫组比较,^{*} $P<0.05$;与部分免疫组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 未免疫组、部分免疫组和完全免疫组患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平及其与免疫状态的关系 未免疫组、部分免疫组和完全免疫组患儿白细胞计数、淋巴细胞比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);各组患儿其他基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。将百日咳患儿免疫状态作为因变量(未免疫=2,部分免疫=1,完全免疫=0),将白细胞计数(原值输入)、淋巴细胞比例(原值输入)、IFN- γ (原值

输入)、IL-5(原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,调整受试者白细胞计数、淋巴细胞比例后,与完全免疫患儿比较,部分免疫患儿和未免疫患儿血清 IFN- γ 每增加一个单位,认为其免疫功能下降风险增加 0.886 倍;部分免疫患儿和未免疫患儿血清 IL-5 每增加一个单位,认为其免疫功能下降风险增加 1.255 倍。见表 4。

表 2 不同年龄百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
年龄	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)	IL-5(pg/mL)
3~6 个月	142	36.85 $\pm$ 5.86	27.95 $\pm$ 4.22
>6 个月至<1 岁	64	38.17 $\pm$ 5.53	24.40 $\pm$ 3.45 [*]
1~3 岁	62	40.56 $\pm$ 3.93 ^{*#}	24.39 $\pm$ 4.32 [*]
>3~6 岁	32	44.75 $\pm$ 4.77 ^{*#Δ}	21.67 $\pm$ 2.07 ^{*#Δ}
<i>F</i>		22.086	31.635
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 3~6 个月患儿比较,^{*} $P<0.05$;与>6 个月至<1 岁患儿比较,[#] $P<0.05$;与 1~3 岁患儿比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。

表 3 未免疫组、部分免疫组和完全免疫组患儿基线资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]							
组别	<i>n</i>	性别		年龄			
		男	女	3~6 个月	>6 个月至<1 岁	1~3 岁	>3~6 岁
未免疫组	54	27(50.00)	27(50.00)	29(53.70)	14(25.93)	9(16.67)	2(3.70)
部分免疫组	78	36(46.15)	42(53.85)	32(41.03)	16(20.51)	15(19.23)	15(19.23)
完全免疫组	168	75(44.64)	93(55.36)	81(48.21)	34(20.24)	38(22.62)	15(8.93)
χ^2/F		0.473		10.144			
<i>P</i>		0.789		0.116			

组别	<i>n</i>	病程(d)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞比例
未免疫组	54	24.83 $\pm$ 2.05	19.63 $\pm$ 3.39	0.65 $\pm$ 0.11
部分免疫组	78	25.00 $\pm$ 2.18	17.33 $\pm$ 2.98 [*]	0.60 $\pm$ 0.09 [*]
完全免疫组	168	24.43 $\pm$ 2.12	15.84 $\pm$ 2.86 ^{*#}	0.50 $\pm$ 0.12 ^{*#}
χ^2/F		2.178	34.060	49.198
<i>P</i>		0.115	<0.001	<0.001

注:与未免疫组比较,^{*} $P<0.05$;与部分免疫组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 百日咳患儿免疫状态的多因素 Logistic 回归分析					
变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Waldχ^2</i>	<i>P</i>	<i>B</i> 值的 95% <i>CI</i>
IFN- γ	-0.121	0.029	17.701	<0.001	-0.178~-0.065
IL-5	0.227	0.040	32.346	<0.001	0.149~0.306
白细胞计数	0.214	0.045	22.640	<0.001	0.126~0.302
淋巴细胞比例	8.381	1.392	36.248	<0.001	5.653~11.110

2.4 完全免疫状态下不同接种时长百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较 完全免疫状态下不同接种时长患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 不同接种时长百日咳患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
接种时长	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)	IL-5(pg/mL)
1~3 年	123	40.82 $\pm$ 4.96	23.99 $\pm$ 3.34
>3 年	45	41.54 $\pm$ 5.63	23.22 $\pm$ 3.37
<i>t</i>		-0.803	1.314
<i>P</i>		0.423	0.191

3 讨 论

百日咳疫苗自纳入儿童计划免疫后,国内百日咳发病率明显下降,被认为百日咳得到了有效控制。但

随着国外百日咳再现的相关报道,国内相关工作人员也重视百日咳再现这一情况,2014 年国内有报道显示,百日咳病例为 3 408 例,而 2019 年则高达 30 727 例,可见病例数大幅增加^[12]。而百日咳发生的原因存在较多争议,有报道表明,随着百日咳疫苗接种后时间延长,其免疫保护作用逐渐减弱,可导致百日咳爆发^[13]。而百日咳的发病机制与百日咳疫苗的保护机制均与免疫保护密切相关^[2-3]。因此,研究百日咳的免疫机制,特别是其疫苗的保护性免疫机制,可为开发出新的百日咳疫苗提供思路。

本研究结果显示,完全免疫组患儿血清 IFN- γ 水平高于未免疫组和部分免疫组,且部分免疫组患儿高于未免疫组;完全免疫组患儿 IL-5 水平低于未免疫组和部分免疫组,且部分免疫组患儿低于未免疫组。目前国内外关于百日咳免疫状态与血清 IFN- γ 、IL-5 水平关系的研究较少。既往有研究表明,百日咳感染后 CD4⁺ T 淋巴细胞参与百日咳杆菌清除过程^[14-15]。在 1 项动物实验中显示,小鼠感染百日咳杆菌早期 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 参与免疫保护作用^[16]。随着感染进程推动,Th1 免疫应答发挥主要作用,虽然 APV 以 Th2 免疫反应为主,但产生的免疫球蛋白 G1 和免疫球蛋白 G4 抗体可诱导 CD4⁺ T 淋巴细胞产生 IFN- γ 来发挥抗感染作用^[17]。同时 IFN- γ 的产生也可诱导组织驻留记忆 T 淋巴细胞产生,在百日咳感染后提供长期的免疫保护作用。因此,完全免疫状态的百日咳患儿血清 IFN- γ 水平相对较高。IL-5 是激活状态下 Th2 分泌的细胞因子,Th2 免疫的激活可发挥其免疫保护作用,但随着病情加重机体细胞免疫应答能力减弱,导致炎症浸润、促进气道重塑等,分泌炎症因子 IL-5^[18]。APV 诱导以 Th2 为主的 T 淋巴细胞反应,机体受感染后 IL-5 和 IFN- γ 分泌增加,产生 Th2/Th1 型应答。但随着病情进展,Th2/Th1 型应答削弱,血清 IFN- γ 水平降低,而机体炎症反应增强,但存在的组织驻留记忆 T 淋巴细胞在一定程度上可缓解机体的炎症反应。因此,本研究中完全免疫组患儿在痉挛样咳嗽期血清 IL-5 水平相对较低也验证了上述研究机制,本研究结果也提示血清 IFN- γ 、IL-5 参与百日咳免疫应答过程,二者的表达在一定程度上提示了百日咳患儿痉挛样咳嗽期的免疫状态。

细胞的免疫应答情况虽然可反映百日咳疫苗接种后的免疫状态,但个体之间差异较大。有研究表明,年龄对百日咳患儿的实验室检查结果也产生影响,可能是随着患儿年龄增长,机体免疫功能逐步完善,在对抗百日咳杆菌感染引起的炎症因子增多方面具有一定效果^[19]。本研究中 >3~6 岁患儿血清 IFN- γ 水平较高,IL-5 水平较低也证实了这一点。但是目前国内婴幼儿百日咳疫苗接种时间在出生后 3~6 个

月,加强免疫通常在基础免疫后 18~24 个月龄内进行,本研究中占 56% 的百日咳患儿为完全免疫状态,故研究结果可能存在偏倚。

本研究进一步分析了血清 IFN- γ 、IL-5 水平与百日咳患儿的免疫状态,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 IFN- γ 每增加一个单位,认为百日咳患儿免疫功能下降风险增加 0.886 倍;IL-5 每增加一个单位,认为百日咳患儿免疫功能下降风险增加 1.255 倍,证实了血清 IFN- γ 、IL-5 水平与百日咳患儿的免疫状态存在一定关系。一个理想的百日咳疫苗需诱导持久的保护性免疫反应,但目前接种的 DTaP 产生 Th1 和 Th17 反应效果较差,其产生的组织驻留记忆 T 淋巴细胞数量可能较少,进而无法有效抑制百日咳杆菌定植,导致百日咳再现^[20]。本研究对完全免疫状态患儿的疫苗接种时长进行分析,结果显示,不同接种时长患儿血清 IFN- γ 、IL-5 水平相似,DTaP 维持的抗体水平和细胞免疫应答具有一定的时间限制,但本研究可能是由于研究对象接种最长时间 <6 年,与疫苗的免疫保护作用仍较为活跃有关。因此,仍建议随着儿童年龄增长可进一步强化百日咳疫苗的接种或寻找更为有效的疫苗形成永久性免疫保护。但本研究纳入的样本量较少,本研究结果的可靠性还需进行大样本分析。

综上所述,不同免疫状态百日咳患儿痉挛样咳嗽期血清 IFN- γ 、IL-5 水平存在一定差异,二者的表达在一定程度上与患儿的免疫状态有关,但百日咳疫苗的免疫保护机制较为复杂,还需进行大样本分析。

参考文献

- [1] 张梦,吴丹,李艺星,等.中国部分地区 2004—2021 年百日咳发病率趋势的 Joinpoint 回归分析[J].中国疫苗和免疫,2023,29(1):25-30.
- [2] 王毓宇,江文文,胡文著,等.单磷酸脂质 A 佐剂对无细胞百日咳疫苗的免疫保护效果研究[J].中国医药生物技术,2022,17(1):12-18.
- [3] VAN SCHUPPEN E,FRÖBERG J,VENKATASUBRAMANIAN P B,et al. Prior exposure to B. pertussis shapes the mucosal antibody response to acellular pertussis booster vaccination[J]. Nat Commun,2022,13(1):7429.
- [4] 孟庆红,史伟,姚开虎.百日咳自然感染和疫苗诱导的免疫反应研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(10):794-796.
- [5] 赵芳,朱晓萍.百日咳免疫机制及黏膜免疫研究进展[J].国际儿科学杂志,2022,49(6):377-380.
- [6] KANG K R,HUH D H,KIM J A,et al. Immunogenicity of a new enhanced tetanus-reduced dose diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine against Bordetella pertussis in a murine model[J]. BMC Immunol,2021,22(1):68.
- [7] WILK M M,BORKNER L,MISIAK A,et al. Immuniza-

tion with whole cell but not acellular pertussis vaccines primes CD4 TRM cells that sustain protective immunity against nasal colonization with *Bordetella pertussis* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1):169-185.

[8] WEI J, GUANG J, WEI C, et al. Evaluation of acellular pertussis vaccine: comparisons among different strains of mice [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1):e2192822.

[9] FORGHANI H, MAKIANI M J, JALIANI H Z, et al. Toward an alum free mono-component monovalent pertussis vaccine: a cytokine response assay [J]. *Iran J Immunol*, 2020, 17(2):111-120.

[10] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(8):568-572.

[11] 张艳炜, 梁静, 卢紫燕, 等. 不同免疫状态和年龄对百日咳患儿临床表现的影响 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(7):440-443.

[12] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 2019 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2020-04-20) [2023-10-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s6873/202004/b1519e1bc1a944fc8ec176db600f68d1.shtml>.

[13] 李玥, 袁林, 王青, 等. 百日咳临床流行病学特点及诊断方法的比较研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(4):263-267.

[14] BORKNER L, CURHAM L M, WILK M M, et al. IL-17 mediates protective immunity against nasal infection with *Bordetella pertussis* by mobilizing neutrophils, especially Siglec-F+ neutrophils [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(5):1183-1202.

[15] 杨嫚, 李文莲, 刘婷婷, 等. 呼吸道合胞病毒感染对百日咳患儿 T 淋巴细胞亚群、肺功能及炎症因子的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20):3155-3159.

[16] WILK M M, MISIAK A, MCMANUS R M, et al. Lung CD4 tissue-resident memory T cells mediate adaptive immunity induced by previous infection of mice with *Bordetella pertussis* [J]. *J Immunol*, 2017, 199(1):233-243.

[17] VAN DER LEE S, SANDERS E A M, BERBERS G A M, et al. Whole-cell or acellular pertussis vaccination in infancy determines IgG subclass profiles to DTaP booster vaccination [J]. *Vaccine*, 2018, 36(2):220-226.

[18] 向光宇, 陈海洋, 靳芊芊, 等. 结核分枝杆菌蛋白重组腺病毒黏膜免疫对小鼠哮喘的免疫预防作用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2023, 43(6):646-651.

[19] 康小娟, 彭晓康, 李亚绒, 等. 儿童百日咳痉挛性咳嗽演变与白细胞和淋巴细胞水平的关系 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(8):63-69.

[20] 屈旭成, 王婷婷. 以无细胞百白破疫苗为基础的联合疫苗的研究进展 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2023, 36(5):619-625.

(收稿日期:2023-10-23 修回日期:2024-05-11)

(上接第 2242 页)

nostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211458.

[11] PULLICINO P M, ALEXANDROV A V, SHELTON J A, et al. Mass effect and death from severe acute stroke [J]. *Neurology*, 1997, 49(4):1090-1095.

[12] LATTANZI S, DI NAPOLI M, RICCI S, et al. Matrix metalloproteinases in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2):484-496.

[13] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):142.

[14] JUN J H, LEE Y H, SON M J, et al. Importance of tear volume for positivity of tear matrix metalloproteinase-9 immunoassay [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7):e0235408.

[15] KIMURA N, AIKAWA M, ETOU K S I, et al. Association between Matrix Metalloproteinases, Their tissue inhibitor and white matter lesions in mild cognitive impairment [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(6):547-555.

[16] BEHL T, KAUR G, SEHGAL A, et al. Multifaceted role of matrix metalloproteinases in neurodegenerative diseases: pathophysiological and therapeutic perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1413.

[17] ZHONG C K, BU X Q, XU T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and cognitive impairment after acute ischemic stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(1):e007776.

[18] GARCIA K O, SILVA T C, NUNES M C P, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is increased in chagasic cardiomyopathy [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2021, 105(3):638-642.

[19] GE J Z, LI R Y, YUAN P C, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischaemic stroke [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13):7470-7478.

[20] KOSTOV K, BLAZHEV A. Changes in serum levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with essential hypertension [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(3):119.

[21] MOAZZAMI K, OSTOVANEH M R, AMBALE VENKATESH B, et al. Left ventricular hypertrophy and remodeling and risk of cognitive impairment and dementia: mesa (multi-ethnic study of atherosclerosis) [J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):429-436.

(收稿日期:2023-12-06 修回日期:2024-04-12)