

支气管哮喘并发肺部感染患儿血清 HDAC1、KLF5 水平及意义^{*}

刘明华¹,徐金勇^{2△},王培培¹

1. 山东省青岛市市立医院儿科,山东青岛 266002;2. 山东省诸城市人民医院急诊儿科,山东诸城 262200

摘要:目的 探讨组蛋白去乙酰化酶 1(HDAC1)、Kruppel 样因子 5(KLF5)在支气管哮喘(BA)并发肺部感染患儿血清中的水平及意义。方法 收集山东省青岛市市立医院 2022 年 6 月至 2023 年 1 月收治的 140 例 BA 患儿作为研究对象,根据是否并发肺部感染分为未感染组(79 例)和感染组(61 例);另选取同期在山东省青岛市市立医院体检健康儿童 140 例作为对照组。比较各组血清 HDAC1、KLF5 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿并发肺部感染的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC1、KLF5 水平对 BA 患儿并发肺部感染的预测价值。结果 感染组血清 HDAC1、KLF5 水平显著高于未感染组和对照组($P < 0.05$);未感染组血清 HDAC1、KLF5 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。感染组有哮喘家族史患者比例高于未感染组,病程长于未感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 HDAC1、KLF5 水平及哮喘家族史、病程均是 BA 患儿并发肺部感染的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,HDAC1、KLF5 二者联合预测 BA 患儿并发肺部感染的曲线下面积(AUC)为 0.930,优于 HDAC1、KLF5 单独预测的 AUC($Z = 3.408, P = 0.001; Z = 2.539, P = 0.011$)。结论 BA 并发肺部感染患儿血清 HDAC1、KLF5 水平显著升高,且 HDAC1、KLF5 联合检测对 BA 患儿并发肺部感染有较好的预测价值。

关键词:组蛋白去乙酰化酶 1; Kruppel 样因子 5; 支气管哮喘; 肺部感染; 儿童

中图法分类号:R725.6 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)16-2340-05

Levels and significance of serum HDAC1 and KLF5 in children with bronchial asthma complicated by pulmonary infection^{*}

LIU Minghua¹, XU Jinyong^{2△}, WANG Peipei¹

1. Department of Pediatrics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266002, China;
2. Department of Emergency Pediatrics, Zhucheng People's Hospital, Zhucheng, Shandong 262200, China

Abstract: Objective To investigate the levels and predictive values of serum histone deacetylase 1 (HDAC1) and Kruppel like factor 5 (KLF5) of children with bronchial asthma (BA) complicated with pulmonary infection. **Methods** A total of 140 children with BA who underwent treatment in Qingdao Municipal Hospital from June 2022 to January 2023 were collected as research subjects and divided into uninfected group ($n=79$) and infected group ($n=61$) based on whether they were complicated with pulmonary infection or not; while another 140 healthy individuals who underwent physical examination during the same period in Qingdao Municipal Hospital were selected as control group. The levels of serum HDAC1 and KLF5 in each group were compared; Multivariate Logistic regression analysis was applied to analyze the influencing factors of pulmonary infection in children with BA; Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum HDAC1 and KLF5 levels for pulmonary infection in BA children.

Results The serum levels of HDAC1 and KLF5 in the infected group were obviously higher than those in the uninfected group and the control group ($P < 0.05$); the serum levels of HDAC1 and KLF5 in the uninfected group were obviously higher than those in the control group ($P < 0.05$). The proportion of children with family history of asthma in the infected group was higher than that in the uninfected group, and the duration of the disease was longer than that in the uninfected group, with statistically significant differences($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that serum HDAC1, KLF5 levels, family history of asth-

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202004070709)。

作者简介:刘明华,男,主治医师,主要从事儿童呼吸、消化等常见病、多发病诊治方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:king62089@163.com。

ma, and course of disease were the influencing factors for pulmonary infection in BA children ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve of HDAC1 combined with KLF5 for pulmonary infection in BA children was 0.930, which was better than that of single detection of serum HDAC1 and KLF5 ($Z = 3.408, P = 0.001; Z = 2.539, P = 0.011$). **Conclusion** The levels of serum HDAC1 and KLF5 in children with pulmonary infection complicated by BA are obviously increased, and the combined detection of serum HDAC1 and KLF5 has good predictive value for pulmonary infection in children with BA.

Key words: histone deacetylase 1; Kruppel like factor 5; bronchial asthma; pulmonary infection; children

支气管哮喘(BA)是一种常见的慢性炎症性疾病,主要是由于支气管过度反应和黏液分泌增加,呼吸道的结构改变所造成的影响全球超过10%的人口,其发病率呈逐年上升趋势^[1]。BA发生于所有年龄段,然而由于儿童气管平滑肌顺应性较小、气管清扫功能较差等原因,故儿童更容易发生BA,可能会出现严重的气短、咳嗽、喘息、呼吸困难、胸闷等症状^[2]。BA治疗不及时会导致疾病的进一步恶化,细菌大量繁殖可能会出现肺部感染,严重影响患儿的生命健康^[3]。然而,目前尚缺乏对BA有效的疗法及预防方法,对BA的预测性生物标志物的需求正在增加。因此,寻找BA并发肺部感染的血清生物标志物,及时了解疾病进展以采取合适的治疗措施,对BA并发肺部感染患儿的临床治疗和治愈具有重要意义。组蛋白去乙酰化酶1(HDAC1)是一种促进组蛋白和非组蛋白的赖氨酸脱乙酰的酶,通过调节血管生成、炎症信号、氧化还原平衡和一氧化氮信号等主要内皮功能来调节外界和环境刺激,进而影响患者生理和病理进程^[4-5]。Kruppel样因子5(KLF5)是一种锌指转录因子,促进参与各种细胞功能的靶基因转录,参与细胞增殖、分化、发育、迁移、凋亡等多种细胞学行为,在癌症、心血管疾病、炎症等多种疾病发展中发挥着重要的作用^[6]。然而,目前关于HDAC1和KLF5在BA并发肺部感染患儿血清中的水平及其临床意义尚不清晰。因此,本研究通过检测BA并发肺部感染患儿血清中HDAC1、KLF5水平,分析二者水平对BA患儿并发肺部感染的预测价值,以期为BA的临床治疗提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择青岛市市立医院2022年6月至2023年1月收治的140例BA患儿作为研究对象,根据是否并发肺部感染分为未感染组(79例)和感染组(61例)。纳入标准:(1)符合BA^[7]诊断标准;(2)年龄1~12岁;(3)肺部感染患儿经影像学和痰培养确认符合肺部感染^[8]诊断标准。排除标准:(1)对本研究所使用的药物不耐受;(2)入组前1个月有抗生素、免疫抑制剂等治疗史;(3)患自身免疫性疾病;(4)伴心、肝、肾等重要器官功能不全;(5)病历资料不完整;

(6)其他部位出现感染。另选取同期在青岛市市立医院体检健康儿童140例作为对照组。3组研究对象年龄、性别、体重比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1,具有可比性。本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》,且经青岛市市立医院医学伦理委员会批准(2022-06-C009)。本研究所有研究对象的监护人均知晓本研究,并自愿签署知情同意书。

表1 3组研究对象一般资料比较[n(%)]或 $\bar{x}\pm s$

组别	n	性别		年龄(岁)	体重(kg)
		男	女		
对照组	140	72(51.43)	68(48.57)	5.71±1.27	21.38±2.49
未感染组	79	42(53.16)	37(46.84)	5.68±1.25	21.16±2.42
感染组	61	33(54.10)	28(45.90)	5.74±1.29	20.54±2.37
χ^2/F		0.141		0.039	2.514
P		0.932		0.962	0.083

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集BA患儿的过敏史、家族史、病程等临床资料。

1.2.2 血清HDAC1、KLF5水平检测 对照组体检当日、BA患者入院次日,采集清晨空腹静脉血3~5mL于干燥试管,采用Eppendorf离心机以3500 r/min(离心半径为12 cm,时间为10 min)分离血清后,放入-20℃冰箱中保存待检。利用Varioskan LUX多功能酶标仪(美国赛默飞公司),分别使用HDAC1酶联免疫试剂盒(上海酶联生物科技有限公司货号:ml037173)、KLF5酶联免疫试剂盒(上海康朗生物科技有限公司,货号:KL-KLF5-Hu),于450 nm波长处,检测所有研究对象的血清HDAC1、KLF5水平。

1.3 统计学处理 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料经正态性检验均符合正态分布,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SNK-q检验;采用多因素Logistic回归分析BA患儿并发肺部感染的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HDAC1、KLF5水平对BA患儿并发肺部感染的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象血清 HDAC1、KLF5 水平比较 感染组血清 HDAC1、KLF5 水平显著高于未感染组和对照组 ($P < 0.05$)；未感染组血清 HDAC1、KLF5 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 感染组与未感染组 BA 患儿临床资料比较 感染组与未感染组过敏史比例比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；感染组有哮喘家族史比例高于未感染组，病程长于未感染组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿并发肺部感染的影响因素 以 BA 患儿是否并发肺部感染(感染=1, 未感染=0)为因变量, 以 HDAC1(连续变量)、

KLF5(连续变量)、哮喘家族史(有=1, 无=0)、病程(连续变量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 HDAC1、KLF5 水平及哮喘家族史、病程均是 BA 患儿并发肺部感染的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 3 组研究对象血清 HDAC1、KLF5 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HDAC1(μg/L)	KLF5(ng/mL)
对照组	140	386.25±58.72	3.28±1.07
未感染组	79	452.87±60.56 ^a	6.73±1.11 ^a
感染组	61	534.36±61.24 ^{ab}	8.17±1.19 ^{ab}
F		134.067	502.832
P		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较,^a $P < 0.05$; 与未感染组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 感染组与未感染组 BA 患儿临床资料比较

组别	n	过敏史[n(%)]		哮喘家族史[n(%)]		病程($\bar{x} \pm s$, 年)
		有	无	有	无	
未感染组	79	13(16.46)	66(83.54)	16(20.25)	63(79.75)	1.29±0.31
感染组	61	18(29.51)	43(70.49)	28(45.90)	33(54.10)	1.47±0.34
χ^2/t		3.402		10.507		3.266
P		0.065		0.001		0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿并发肺部感染的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
HDAC1	1.147	0.369	9.658	0.002	3.148	1.527~6.488
KLF5	1.050	0.314	11.192	0.001	2.859	1.545~5.290
哮喘家族史	0.555	0.203	7.476	0.006	1.742	1.170~2.593
病程	0.500	0.195	6.563	0.010	1.648	1.125~2.415

2.4 血清 HDAC1、KLF5 单独及联合检测对 BA 患儿并发肺部感染的预测价值 以 BA 未并发肺部感染患儿为阴性样本, 以 BA 并发肺部感染患儿为阳性样本, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 HDAC1 预测 BA 患儿并发肺部感染的曲线下面积 (AUC) 为 0.823, 血清 KLF5 预测 BA 患儿并发肺部感染的 AUC 为 0.868, 二者联合预测 BA 患儿并发肺部感染的 AUC 为 0.930。二者联合预测 BA 患儿并发肺部感

染的 AUC 优于 HDAC1、KLF5 单独预测 ($Z = 3.408, P = 0.001; Z = 2.539, P = 0.011$)。见表 5 和图 1。

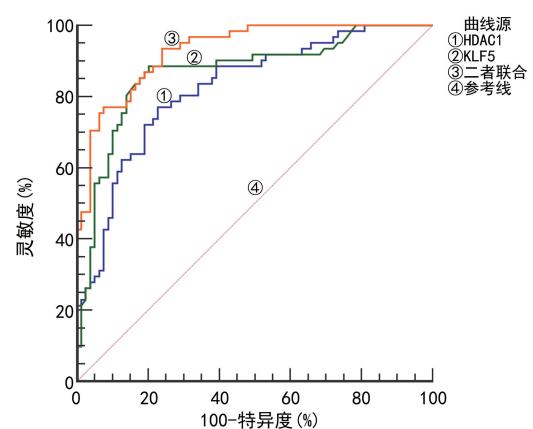


图 1 血清 HDAC1、KLF5 单独及联合预测 BA 患儿并发肺部感染的 ROC 曲线

表 5 血清 HDAC1、KLF5 单独及联合检测对 BA 患儿并发肺部感染的预测价值

变量	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HDAC1	0.823	0.750~0.882	486.72 μg/L	77.05	77.22	0.543
KLF5	0.868	0.800~0.919	7.43 ng/mL	88.52	79.75	0.683
二者联合	0.930	0.874~0.966	—	77.05	92.41	0.695

注: — 表示无数据。

3 讨 论

BA 是一种由多种遗传、表观遗传、环境因素相互作用而引起的复杂、病程多变的非传染性疾病,影响 5%~10% 的学龄儿童和青少年,其已成为全球最流行的儿童慢性病^[9]。BA 是由于持续的抗原刺激导致短期支气管痉挛及持续炎症反应,若得不到及时治疗,可能会进一步发展为肺部感染,对肺部造成严重炎症损害,在严重的病例中,不可逆转的肺损伤可能导致死亡^[10]。理想的生物标志物适合于识别疾病以及特定的表型,有助于监测疾病的发生和发展,便于及时确定病情、采取合适的治疗措施,且对患者的风险最小。因此,找到特异性检测 BA 患儿并发肺部感染的生物标志物,以及时调整治疗方案,对患儿的临床治疗具有重要意义。

HDAC1 主要定位于细胞核,不仅可以通过组织蛋白或转录因子的脱乙酰化直接调节转录,还可以通过直接脱乙酰化直接调节酶活性,进而控制生物体关键蛋白的酶活性和表观遗传学来调节对环境刺激的急性和慢性适应^[11]。HU 等^[12]研究发现,HDAC1 转录因子通过调节 STAT3 乙酰化和 GATA6 启动子 DNA 甲基化,参与动脉内皮细胞的激活,进而促进动脉粥样硬化和血管炎症的发展,为临幊上治疗动脉粥样硬化性心脏病提供了依据。龚倩等^[13]研究发现,行冠状动脉介入术后冠心病患者血清 HDAC1 水平升高,且 HDAC1 是患者发生不良心血管事件的独立危险因素。YANG 等^[14]研究发现,HDAC1 是细胞衰老中的关键调节因子,通过介导巨噬细胞中炎症细胞因子的释放,在体内外实验中对控制慢性阻塞性肺疾病的发展具有重要作用,可作为慢性阻塞性肺疾病的潜在治疗靶点。SU 等^[15]研究发现,过敏性哮喘动物模型肺组织中 HDAC1 的表达水平显著升高,通过促进炎症反应导致皮内炎症细胞浸润、黏液积聚和上皮纤维化,进一步促进过敏性哮喘的发展。PENG 等^[16]研究发现,甲苯二异氰酸酯诱导的哮喘小鼠体内 HDAC1 的表达水平升高,使用 HDAC1 抑制剂可以通过减轻气道炎症反应和 Th2 细胞因子的表达,抑制哮喘小鼠的气道重塑、气道高反应性、气道炎症,是哮喘的一种新的干预治疗措施。本研究结果显示,感染组血清 HDAC1 水平显著高于未感染组和对照组 ($P < 0.05$),未感染组血清 HDAC1 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),提示 HDAC1 可能通过调节下游基因的表达,促进内皮细胞激活、炎症细胞因子的释放,调控气道重塑、气道高反应性、气道炎症等过程,其高表达是 BA 发生和病情发展的重要原因。

KLF5 属于一个高度保守的 KRPP 型锌指 TFS 家族,广泛表达于许多细胞类型,在形态形成、伤口愈合、心血管重塑等重要的生物过程中起着至关重要的作用^[17]。ZHANG 等^[18]研究发现,KLF5 在非小细胞肺癌组织中显著高表达,且高表达患者预后不良的比

例升高,抑制 KLF5 可显著增强顺铂诱导的细胞凋亡,敲除 KLF5 可通过抑制下游相关基因的磷酸化来降低顺铂诱导的 DNA 修复潜能,并通过抑制相应基因的激活,导致 DNA 链断裂或受损的细胞进入有丝分裂,抑制 KLF5 可能是治疗顺铂耐药性非小细胞肺癌患者的潜在靶点。王成祥等^[19]研究发现,儿童急性髓系白血病患儿血清 KLF5 水平显著升高,且表达水平随危险程度的增加而增加,在治疗后水平显著降低,对患儿的疗效具有较好的评估价值。WANG 等^[20]研究发现,KLF5 蛋白在动脉粥样硬化小鼠主动脉组织中呈高表达,抑制 KLF5 水平可阻断细胞炎症因子释放,缓解动脉粥样硬化恶性进展。WANG 等^[21]研究发现,肺动脉高压中 KLF5 水平显著升高,与上下游基因结合参与肺动脉平滑肌细胞中转录后调控,调控肺动脉高压的肺血管重塑和细胞周期。本研究结果显示,感染组血清 KLF5 水平显著高于未感染组和对照组 ($P < 0.05$),未感染组血清 KLF5 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),提示 KLF5 可能通过调控相应基因,介导 BA 患儿 DNA 损伤、炎症反应、细胞周期等过程导致病情进一步恶化。TAO 等^[22]研究发现,HDAC1 介导的 KLF5 降解需要去乙酰化酶活性,而将 KLF5 突变为乙酰化类似物不会影响其与 HDAC1 的结合,敲低 HDAC1 水平可上调 KLF5 蛋白水平,沉默 HDAC1 通过介导由于蛋白酶体降解减少导致的 KLF5 蛋白水平升高,HDAC1 介导的 KLF5 脱乙酰化与蛋白体降解有关。WEI 等^[23]研究发现,HDAC4 可能通过去乙酰化 KLF5,上调相应基因的表达,从而导致气道重塑,促进哮喘的进展。本研究中,ROC 曲线结果显示,HDAC1、KLF5 联合预测 BA 患儿并发肺部感染的 AUC 优于各指标单独预测 ($P < 0.05$),提示 HDAC1 可能通过介导的 KLF5 脱乙酰化与蛋白体降解,影响炎症反应,导致 BA 和发生肺部感染,HDAC1、KLF5 有望成为 BA 患儿并发肺部感染的生物标志物。相关研究显示,哮喘家族史、病程与 BA 的发生、发展和预后不良密切相关^[24]。本研究进一步行多因素 Logistic 回归分析发现,HDAC1、KLF5、哮喘家族史、病程是 BA 患儿并发肺部感染的影响因素,提示应密切关注 BA 患儿的 HDAC1、KLF5 水平及哮喘家族史、病程等指标,以便临幊上采取积极措施。

综上所述,BA 并发肺部感染患儿血清 HDAC1、KLF5 水平显著升高;二者联合检测对 BA 患儿并发肺部感染有较好的预测价值。然而,本研究存在 HDAC1、KLF5 参与 BA 病情发生、发展的具体机制尚不清晰、样本量小、样本来源单一等问题,后续会重新设计实验进一步研究。

参考文献

- [1] MICHALIK M, WÓJCIK-PSZCZOŁA K, PAW M, et al.

- Fibroblast-to-myofibroblast transition in bronchial asthma [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(21):3943-3961.
- [2] 刘铮, 符州, 代继宏, 等. 儿童支气管哮喘合并肺部真菌感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(5):431-435.
- [3] BINNS E, TUCKERMAN J, LICCIARDI P V, et al. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: a narrative review of pathophysiology, prevention and future directions[J]. J Paediatr Child Health, 2022, 58(10): 1741-1746.
- [4] DUNAWAY L S, POLLOCK J S. HDAC1: an environmental sensor regulating endothelial function[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(8):1885-1903.
- [5] MORENO-YRUELA C, ZHANG D, WEI W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine deacetylases[J]. Sci Adv, 2022, 8(3):6696.
- [6] KYRIAZIS I D, HOFFMAN M, GAINEBET L, et al. KLF5 is induced by FOXO1 and causes oxidative stress and diabetic cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2021, 128(3): 335-357.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):61-67.
- [9] NUZZI G, DI CICCO M, TRAMBUSTI I, et al. Primary prevention of pediatric asthma through nutritional interventions[J]. Nutrients, 2022, 14(4):754.
- [10] KUMAR V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury[J]. Front Immunol, 2020, 11:1722.
- [11] KIM M Y, YAN B W, HUANG S M, et al. Regulating the regulators: the role of histone deacetylase 1 (HDAC1) in erythropoiesis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22):8460.
- [12] HU C X, PENG K, WU Q Q, et al. HDAC1 and 2 regulate endothelial VCAM-1 expression and atherogenesis by suppressing methylation of the GATA6 promoter [J]. Theranostics, 2021, 11(11):5605-5619.
- [13] 龚倩, 黎东, 李郁, 等. 血清 HDAC1 和 BMP7 对冠心病患者 PCI 术后发生不良心血管事件的预测价值评估[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(9):1509-1514.
- [14] YANG J, ZHANG M Y, DU Y M, et al. Identification and validation of CDKN1A and HDAC1 as senescence-related hub genes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17:1811-1825.
- [15] SU X M, REN Y, LI M L, et al. Performance evaluation of histone deacetylases in lungs of mice exposed to ovalbumin aerosols[J]. J Physiol Pharmacol, 2018, 69(2):265-273.
- [16] PENG X R, HUANG M Y, ZHAO W Q, et al. RAGE mediates airway inflammation via the HDAC1 pathway in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1):61.
- [17] MA D, ZHENG B, LIU H L, et al. Klf5 down-regulation induces vascular senescence through eIF5a depletion and mitochondrial fission [J]. PLoS Biol, 2020, 18 (8): e3000808.
- [18] ZHANG H, SHAO F, GUO W, et al. Knockdown of KLF5 promotes cisplatin-induced cell apoptosis via regulating DNA damage checkpoint proteins in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(5):1069-1077.
- [19] 王成祥, 常邵鸿, 邢二庆, 等. HSP27、KLF5 对 DHA 方案治疗儿童急性髓系白血病疗效的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12):2066-2069.
- [20] WANG J, ZHANG L H, WANG T, et al. miRNA-576 alleviates the malignant progression of atherosclerosis through downregulating KLF5 [J]. Dis Markers, 2021, 2021:5450685.
- [21] WANG D P, XU H Y, WU B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 sponges miR-124-3p. 1/KLF5 to promote pulmonary vascular remodeling and cell cycle progression of pulmonary artery hypertension[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3):871-884.
- [22] TAO R, ZHANG B T, LI Y X, et al. HDAC-mediated deacetylation of KLF5 associates with its proteasomal degradation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(3):777-782.
- [23] WEI W D, CHEN W D, HE N F. HDAC4 induces the development of asthma by increasing Slug-upregulated CXCL12 expression through KLF5 deacetylation [J]. J Transl Med, 2021, 19(1):258.
- [24] 曾庆佳, 王孟清, 谢静, 等. 小儿哮喘眼影分级与中医证候的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1):22-26.

(收稿日期:2023-11-07 修回日期:2024-03-02)

(上接第 2339 页)

- [23] RANASINGHE R N, BISWAS M, VINCENT R P. Pre-albumin: the clinical utility and analytical methodologies [J]. Ann Clin Biochem, 2022, 59(1):7-14.
- [24] CAO X, LIN W, LIANG C, et al. Naringin rescued the TNF-alpha-induced inhibition of osteogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells by depressing

the activation of NF-κB signaling pathway [J]. Immunol Res, 2015, 62(3):357-367.

- [25] KERSTETTER J E, KENNY A M, INSOGNA K L. Dietary protein and skeletal health: a review of recent human research[J]. Curr Opin Lipidol, 2011, 22(1):16-20.

(收稿日期:2023-11-17 修回日期:2024-03-08)