

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 14. 014

血浆 IL-1Ra、CC-16 与哮喘-慢阻肺重叠患者肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性及其临床意义^{*}

陈明丽,汪雅琴,秦雅红,邵 杰,甄丽芳,李瑞丹[△]
兵器工业总医院呼吸与危重症医学科,陕西西安 710065

摘 要:目的 探讨血浆白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)、克拉拉细胞分泌蛋白 16(CC-16)水平与哮喘-慢阻肺重叠(ACO)患者肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性及其临床意义。方法 选取 2022 年 3 月至 2025 年 3 月该院呼吸与危重症医学科收治的 ACO 患者 101 例(ACO 组)、单纯慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 101 例(单纯 COPD 组)和单纯支气管哮喘(哮喘)患者 101 例(单纯哮喘组)作为研究对象。根据病情程度将 ACO 患者分为轻度 ACO 组、中度 ACO 组和重度 ACO 组。检测所有研究对象血浆 IL-1Ra、CC-16 水平和肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量(FVC)]、气道炎症指标[呼出气一氧化氮(FeNO)、嗜酸粒细胞(EOS)计数]、气道重塑指标[气道管壁厚度与外径比值(T/D)、气道壁面积百分比(WA%)]。采用 Pearson/Spearman 相关分析 ACO 患者血浆 IL-1Ra、CC-16 水平与肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析发生 ACO 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 IL-1Ra、CC-16 对 ACO 的诊断价值,并采用 1 000 次 Bootstrap 重抽样法进行内部验证。结果 单纯哮喘组、单纯 COPD 组、ACO 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平和 FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC、EOS 计数、FeNO、T/D、WA%比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单纯哮喘组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平及 FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 高于单纯 COPD 组和 ACO 组,EOS 计数、FeNO、T/D、WA%低于单纯 COPD 组和 ACO 组,差异均有统计学意义($P<0.017$);单纯 COPD 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平及 FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 高于 ACO 组,EOS 计数、FeNO、T/D、WA%低于 ACO 组,差异均有统计学意义($P<0.017$)。相关性分析结果显示,ACO 患者血浆 IL-1Ra、CC-16 水平均与 FEV₁、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 呈正相关($P<0.05$),与 EOS 计数、FeNO、T/D、WA%呈负相关($P<0.05$),血浆 IL-1Ra 水平与血浆 CC-16 水平呈正相关($P<0.05$)。101 例 ACO 患者中,轻度 ACO 组 24 例、中度 ACO 组 52 例、重度 ACO 组 25 例。轻度 ACO 组、中度 ACO 组、重度 ACO 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);轻度 ACO 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平高于中度 ACO 组和重度 ACO 组,且中度 ACO 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平高于重度 ACO 组,差异均有统计学意义($P<0.017$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,FeNO、T/D、WA%升高为发生 ACO 的独立危险因素($P<0.05$),血浆 IL-1Ra、CC-16 水平升高为发生 ACO 的独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血浆 IL-1Ra、CC-16 单独及联合诊断 ACO 的曲线下面积(AUC)分别为 0.800、0.789、0.902,二者联合诊断的 AUC 明显大于各指标单独诊断的 AUC($P<0.05$)。1 000 次 Bootstrap 重抽样法内部验证结果显示,血浆 IL-1Ra、CC-16 联合诊断模型的 C 指数为 0.902(95%CI:0.898~0.906)。结论 ACO 患者血浆 IL-1Ra、CC-16 水平降低,二者均与病情、气道炎症、气道重塑加重和肺功能降低有关,血浆 IL-1Ra、CC-16 水平联合诊断 ACO 的价值较高。

关键词:哮喘-慢阻肺重叠; 白细胞介素-1 受体拮抗剂; 克拉拉细胞分泌蛋白 16; 肺功能; 气道炎症; 气道重塑; 诊断

中图法分类号:R562.2+5;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)14-1963-08

Correlation of plasma IL-1Ra and CC-16 with pulmonary function, airway inflammation and airway remodeling markers in patients with asthma-COPD overlap and their clinical significance^{*}

Chen Mingli, Wang Yaqin, Qin Yahong, Shao Jie, Zhen Lifang, Li Ruidan[△]
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Norinco General Hospital,
Xi'an, Shaanxi 710065, China

^{*} 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(22JR10RA558)。
作者简介:陈明丽,女,主治医师,主要从事呼吸病学方向的研究。[△] 通信作者,E-mail:1326760751@qq.com。
引用格式:陈明丽,汪雅琴,秦雅红,等. 血浆 IL-1Ra、CC-16 与哮喘-慢阻肺重叠患者肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2026,23(14):1963-1970.

Abstract: Objective To investigate the correlation of plasma interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and Clara cell secretory protein 16 (CC-16) with pulmonary function, airway inflammation and airway remodeling indicators in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) and their clinical significance. **Methods** A total of 101 patients with ACO (ACO group), 101 patients with simple chronic obstructive pulmonary disease (COPD, COPD-only group) and 101 patients with simple bronchial asthma (asthma-only group) admitted to the Respiratory and Critical Care Medicine Department of the hospital from March 2022 to March 2025 were selected as research subjects. ACO patients were subdivided into mild ACO group, moderate ACO group and severe ACO group according to the severity of their condition. Plasma IL-1Ra and CC-16 levels of all research subjects were measured, as well as pulmonary function indicators [forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), percent of predicted FEV_1 ($FEV_1\%$ pred), FEV_1 /forced vital capacity (FVC)], airway inflammation indicators [fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and peripheral blood eosinophil count (EOS)] and airway remodeling indicators [ratio of airway wall thickness to external diameter (T/D) and percentage of wall area (WA%)]. Pearson or Spearman correlation analysis was performed to assess associations of plasma IL-1Ra, CC-16 levels with indicators of pulmonary function, airway inflammation and airway remodeling. Multivariate Logistic regression was used to identify the influencing factors for ACO. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the diagnostic value of plasma IL-1Ra and CC-16 for ACO, and 1 000 bootstrap resamplings were performed for internal validation. **Results** There were statistically significant differences in plasma IL-1Ra, CC-16 levels, as well as FEV_1 , $FEV_1\%$ pred, FEV_1 /FVC, EOS count, FeNO, T/D and WA%, among asthma-only group, COPD-only group and ACO group ($P < 0.05$). Plasma IL-1Ra, CC-16 levels, as well as FEV_1 , $FEV_1\%$ pred, FEV_1 /FVC in the asthma-only group were higher than those in the COPD-only group and ACO group, while EOS count, FeNO, T/D and WA% were lower than those in the COPD-only group and ACO group, with statistically significant differences ($P < 0.017$). Plasma IL-1Ra, CC-16 levels, as well as FEV_1 , $FEV_1\%$ pred, FEV_1 /FVC in the COPD-only group were higher than those in the ACO group, while EOS count, FeNO, T/D and WA% were lower than those in the ACO group, with statistically significant differences ($P < 0.017$). Correlation analysis results showed that plasma IL-1Ra and CC-16 levels of ACO patients were positively correlated with FEV_1 , $FEV_1\%$ pred and FEV_1 /FVC ($P < 0.05$), and negatively correlated with EOS, FeNO, T/D and WA% ($P < 0.05$), while plasma IL-1Ra level was positively correlated with CC-16 level ($P < 0.05$). Among the 101 ACO patients, 24 cases were enrolled in the mild ACO group, 52 cases were enrolled in the moderate ACO group and 25 cases were enrolled in the severe ACO group. There were statistically significant differences in plasma IL-1Ra, CC-16 levels among the mild ACO group, the moderate ACO group and the severe ACO group ($P < 0.05$). Plasma IL-1Ra and CC-16 levels in the mild ACO group were higher than those in the moderate ACO group and severe ACO group, and which in the moderate ACO group were higher than those in the severe ACO group, with statistically significant differences ($P < 0.017$). Multivariate Logistic regression analysis results indicated that elevated FeNO, T/D and WA% were independent risk factors for ACO ($P < 0.05$), while elevated IL-1Ra and CC-16 levels were independent protective factors ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of plasma IL-1Ra, CC-16 alone and their combination in diagnosing ACO were 0.800, 0.789 and 0.902, respectively, while the AUC of the combined diagnosis of the two indicators was significantly higher than that of each indicator alone ($P < 0.05$). Internal validation using 1 000 bootstrap resamplings demonstrated that the C-index of the combined diagnostic model of plasma IL-1Ra and CC-16 was 0.902 (95% CI: 0.898–0.906). **Conclusion** Plasma IL-1Ra and CC-16 levels are decreased in ACO patients, and both of them are closely associated with disease severity, increased airway inflammation and remodeling, and reduced pulmonary function. The combination of plasma IL-1Ra and CC-16 demonstrates high diagnostic value for ACO.

Key words: asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap; interleukin-1 receptor antagonist; Clara cell secretory protein 16; pulmonary function; airway inflammation; airway remodeling; diagnosis

哮喘-慢阻肺重叠(ACO)是指同时患有支气管哮喘(哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)的一种重叠综合征^[1]。近年来 ACO 患病率呈上升趋势,与单纯哮喘和 COPD 相比,ACO 患者肺功能下降更为显著,气道重塑更为严重,急性加重频率、住院率和病死率也更高,严重影响患者生活质量和预后^[2-3]。早期诊断 ACO 是改善患者预后的关键,但由于 ACO 与哮喘和 COPD 在症状表现、肺功能变化及影像学特征方面存在一定程度的重叠,临床上往往难以准确鉴别。目前,国际上缺乏统一认可的 ACO 诊断标准,其诊断多依赖专家共识或经验性判断,因此,亟须寻找可用于早期识别 ACO 的特异性生物标志物^[4-5]。

气道炎症在 ACO 过程中发挥重要作用^[6]。白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)是白细胞介素(IL)-1 的内源性抑制剂,可通过抑制 IL-1 β 在哮喘、COPD 等多种肺部疾病中发挥抗炎作用^[7]。相关研究发现,IL-1Ra 水平与 COPD 风险呈负相关,且 IL-1Ra 水平降低与肺功能降低相关^[8]。克拉拉细胞分泌蛋白 16(CC-16)是一种分泌珠蛋白,其在哮喘、COPD 等多种肺部疾病中具有免疫调节、抗炎作用^[9]。Gribben 等^[10]的研究发现,血清 CC-16 水平降低与 COPD 患者肺功能降低密切相关。与血清标本相比,血浆标本可避免凝血过程中炎症介质释放和蛋白降解对检测结果的影响,能够更客观地反映机体指标水平^[11]。基于此,本研究拟通过分析 ACO 患者血浆中 IL-1Ra、CC-16 水平与肺功能、气道炎症和气道重塑指标的相关性,探讨其临床意义,以期为 ACO 临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2025 年 3 月本院呼吸与危重症医学科收治的 ACO 患者 101 例作为 ACO 组,按照 1:1 比例选取同期本院收治的单纯 COPD 患者 101 和单纯哮喘患者 101 例分别作为单纯 COPD 组和单纯哮喘组。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)年龄 ≥ 18 岁,能配合肺功能测试;(3)哮喘符合《支气管哮喘防治指南(2020 年版)》^[12]中的相关诊断标准,COPD 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》^[13]中的相关诊断标准,ACO 符合 2016 年共识^[14]中的相关标准[主要标准:①年龄 > 40 岁,持续气流受限;②40 岁前曾患哮喘或吸入气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)增加量 > 400 mL;③ ≥ 10 年的空气污染暴露或吸烟史。次要标准:①外周血嗜酸粒细胞(EOS)计数 $\geq 0.3 \times 10^9/L$;② ≥ 2 次 FEV₁ 较基线增加 ≥ 200 mL,同时改善率 $\geq 12\%$;③有过过敏性鼻炎病史或过敏史。满足 3 项主要标准+1 项次要标准即确诊为 ACO]。排除标准:(1)合并先天性呼吸道发育异常;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并肺炎、肺结核、肺脓肿;(4)合并血液系统疾病;(5)不能配合完成肺功能检测;(6)合并严重心、肝、肾

等功能障碍;(7)入院前 2 周内接受免疫调节剂、支气管舒张剂等药物治疗。ACO 组女 36 例,男 65 例;年龄 41~81 岁,平均(56.80 $\pm$ 8.10)岁;体重指数 18.65~30.64 kg/m²,平均(23.56 $\pm$ 2.71)kg/m²;病程 1~8 年,平均(5.39 $\pm$ 1.96)年。单纯 COPD 组女 33 例,男 68 例;年龄 43~82 岁,平均(57.35 $\pm$ 9.01)岁;体重指数 17.21~30.43 kg/m²,平均(23.63 $\pm$ 2.63)kg/m²;病程 2~8 年,平均(5.40 $\pm$ 2.22)年。单纯哮喘组女 35 例,男 66 例;年龄 40~80 岁,平均(57.81 $\pm$ 8.40)岁;体重指数 18.54~29.76 kg/m²,平均(23.60 $\pm$ 2.40)kg/m²;病程 1~8 年,平均(5.09 $\pm$ 1.97)年。3 组性别、年龄、体重指数和病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究患者或其家属均知晓本研究并自愿签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:20220150)。

1.2 方法

1.2.1 血浆 IL-1Ra、CC-16 水平检测 采集所有患者入院次日空腹肘静脉血 3 mL,抗凝后以 3 000 r/min(离心半径:10 cm)离心 15 min 提取血浆,保存于-80 ℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 IL-1Ra(生产厂家:无锡市东林科技发展有限公司,货号:DLR-IL1RA-Hu,检测限:12.20 pg/mL)、CC-16(武汉益普生物科技有限公司,货号:CSB-E08680h,检测限:0.156 ng/mL)水平。检测过程严格按照试剂盒说明书规范步骤进行操作:标准品按 1:2 连续倍比稀释法制备标准品以绘制标准曲线;向酶标板每孔分别加入 100 μ L 标准品或待测血浆标本,于 37 ℃恒温孵育 1 h 后洗板 5 次;随后,每孔加入酶结合物,于 37 ℃恒温继续孵育 30 min;再次洗板后加入底物液显色,室温避光反应 15 min 后终止反应;使用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值并依据标准曲线计算血浆 IL-1Ra、CC-16 水平。每份标本均设置双复孔,取平均值进行统计分析;若复孔间吸光度值差异 $> 15\%$ 则重测。每块酶标板均设高、低浓度质控品,要求批内变异系数 $< 10\%$,批间变异系数 $< 15\%$,以确保检测结果的准确性和可靠性。

1.2.2 肺功能、气道炎症、气道重塑指标检测 所有患者于入院次日早晨进行相关检测。(1)肺功能指标:采用肺功能测试仪(德国耶格,型号:MasterScreen SeS)测量 FEV₁ 和用力肺活量(FVC),并计算 FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%pred)及 FEV₁/FVC 值,每项指标重复测量 3 次,取其平均值。(2)气道炎症指标:采用一氧化氮分析仪(上海荟翊医疗科技有限公司,型号:EZbreath-1)在患者安静呼吸状态下测量呼出气一氧化氮(FeNO)水平,重复测量 3 次,取其平均值;采用全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司,型号:BC-760CS)检测外周血 EOS 计数。(3)气道重塑指标:采用 320 排宽体探测器动态容积

CT[佳能医疗系统研究开发(大连)有限公司,型号:aquilionone]在吸气末期进行胸部图像采集,选取距肺门3~5 cm的段支气管及亚段支气管典型横断面,确保管腔通畅、管壁清晰、无明显血管重叠。测量气道内径、外径、总面积及管壁面积,计算气道管壁厚度与外径比值(T/D)及气道壁面积百分比(WA%),其中 $WA\%=(\text{气道管壁面积}/\text{气道总面积})\times 100\%$ 。所有影像测量均由2名具有 ≥ 5 年经验的放射科医师在双盲状态下独立完成,结果取平均值。为验证一致性,采用组内相关系数进行评估,T/D与WA%的组内相关系数均 ≥ 0.85 ,提示测量结果具有良好一致性。

1.3 病情评估及分组 基于气流受限程度肺功能分级指标进行病情评估^[12],将ACO患者分为轻度ACO组($FEV_1\% \text{ pred} \geq 80\%$)、中度ACO组($50\% \leq FEV_1\% \text{ pred} < 80\%$)和重度ACO组($FEV_1\% \text{ pred} < 50\%$)。

1.4 统计学处理 采用SPSS28.0统计软件进行数据处理。采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)或Shapiro-Wilk(S-W)检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2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,组间两两比较采用LSD- t 检验并进行Bonferroni校正,对于具有等级顺序(有序分类)的多组资料,采用线性趋势检验分析其线性关联;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2组间采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,事后两两比较采用Dunn法并进行Bonferroni校正。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Pearson/Spearman相关分析ACO患者血浆IL-1Ra、CC-16水平与肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性。采用多因素Logistic回归分析发生ACO的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)

曲线分析血浆IL-1Ra、CC-16水平对ACO的诊断价值,并采用1 000次Bootstrap重抽样法进行内部验证,曲线下面积(AUC)比较采用DeLong检验。2组间以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,Bonferroni法校正后以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组血浆IL-1Ra、CC-16水平比较 单纯哮喘组、单纯COPD组、ACO组血浆IL-1Ra、CC-16水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);单纯哮喘组血浆IL-1Ra、CC-16水平高于单纯COPD组和ACO组,且单纯COPD组血浆IL-1Ra、CC-16水平高于ACO组,差异均有统计学意义($P < 0.017$)。见表1。

2.2 3组肺功能、气道炎症、气道重塑指标比较 单纯哮喘组、单纯COPD组、ACO组 FEV_1 、 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 FEV_1/FVC 、EOS计数、FeNO、T/D、WA%比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);单纯哮喘组 FEV_1 、 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 FEV_1/FVC 高于单纯COPD组和ACO组,EOS计数、FeNO、T/D、WA%低于单纯COPD组和ACO组,差异均有统计学意义($P < 0.017$);单纯COPD组 FEV_1 、 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 FEV_1/FVC 高于ACO组,EOS计数、FeNO、T/D、WA%低于ACO组,差异均有统计学意义($P < 0.017$)。见表2。

表 1 3 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	IL-1Ra	CC-16
ACO 组	101	296.57 ± 90.44 ^{ab}	4.38 ± 1.22 ^{ab}
单纯 COPD 组	101	385.54 ± 95.82 ^a	5.65 ± 2.10 ^a
单纯哮喘组	101	446.29 ± 112.39	7.29 ± 2.10
<i>F</i>		57.281	62.530
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与单纯哮喘组比较,^a $P < 0.017$;与单纯COPD组比较,^b $P < 0.017$ 。

表 2 3 组肺功能、气道炎症、气道重塑指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]								
组别	<i>n</i>	FEV_1 (L)	$FEV_1\% \text{ pred}$ (%)	FEV_1/FVC (%)	EOS 计数($\times 10^9/L$)	FeNO(ppb)	T/D(%)	WA%
ACO 组	101	1.54(1.23,1.83) ^{ab}	64.65 ± 16.30 ^{ab}	60.17 ± 5.32 ^{ab}	0.77 ± 0.14 ^{ab}	43.71 ± 6.99 ^{ab}	27.81 ± 3.10 ^{ab}	50.74 ± 6.15 ^{ab}
单纯 COPD 组	101	1.66(1.34,1.99) ^a	71.16 ± 11.57 ^a	62.45 ± 5.43 ^a	0.61 ± 0.13 ^a	33.26 ± 5.15 ^a	23.35 ± 2.9 ^a	42.91 ± 4.38 ^a
单纯哮喘组	101	2.26(1.86,2.58)	83.91 ± 6.89	76.91 ± 4.28	0.51 ± 0.12	24.64 ± 4.40	20.52 ± 2.0	38.28 ± 4.32
<i>H/F</i>		97.066	65.058	342.788	98.926	291.564	184.940	140.776
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单纯哮喘组比较,^a $P < 0.017$;与单纯COPD组比较,^b $P < 0.017$ 。

2.3 ACO 患者血浆IL-1Ra、CC-16水平与肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性 Pearson/Spearman相关性分析结果显示,ACO患者血浆IL-1Ra、CC-16水平均与 FEV_1 、 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 FEV_1/FVC 呈正相关($P < 0.05$),与EOS计数、FeNO、T/D、WA%呈负相关($P < 0.05$),血浆IL-1Ra水平与血

浆CC-16水平呈正相关($P < 0.05$)。见表3。

2.4 不同病情ACO患者血浆IL-1Ra、CC-16水平比较 101例ACO患者中,轻度ACO组24例、中度ACO组52例、重度ACO组25例。轻度ACO组、中度ACO组、重度ACO组血浆IL-1Ra、CC-16水平依次降低($P < 0.017$);3组血浆IL-1Ra、CC-16水平比

较,差异均有统计学意义($P<0.05$);轻度 ACO 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平高于中度 ACO 组和重度 ACO 组,且中度 ACO 组血浆 IL-1Ra、CC-16 水平高于重度 ACO 组,差异均有统计学意义($P<0.017$)。见表 4。

表 3 ACO 患者血浆 IL-1Ra、CC-16 水平与肺功能、气道炎症、气道重塑指标的相关性

项目	IL-1Ra		CC-16	
	r/r_s	P	r/r_s	P
FEV ₁	0.592 [*]	<0.001	0.603 [*]	<0.001
FEV ₁ %pred	0.577	<0.001	0.606	<0.001
FEV ₁ /FVC	0.611	<0.001	0.603	<0.001
EOS 计数	-0.581	<0.001	-0.543	<0.001
FeNO	-0.572	<0.001	-0.546	<0.001
T/D	-0.546	<0.001	-0.548	<0.001
WA%	-0.563	<0.001	-0.585	<0.001
IL-1Ra	0.495	<0.001	—	—
CC-16	—	—	0.495	<0.001

注: * 为 Spearman 相关分析;—表示无数据。

表 4 不同病情 ACO 患者血浆 IL-1Ra、CC-16 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-1Ra	CC-16
轻度 ACO 组	24	387.41±72.00	5.69±0.99
中度 ACO 组	52	284.53±65.24 ^a	4.23±0.89 ^a
重度 ACO 组	25	234.41±86.48 ^{ab}	3.46±0.95 ^{ab}
$F_{趋势}/P_{趋势}$		54.461/<0.001	70.656/<0.001
F/P		28.707/<0.001	36.797/<0.001

注:与轻度 ACO 组比较,^a $P<0.017$;与中度 ACO 组比较,^b $P<0.017$ 。

2.5 多因素 Logistic 回归分析发生 ACO 的影响因素 以是否为 ACO(是=1,否=0)为因变量,以 EOS 计数、FeNO、T/D、WA%、IL-1Ra、CC-16(均以原值录入)为自变量(因肺功能指标和 EOS 计数为 ACO 诊断指标,故不作为自变量),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:FeNO、T/D、WA%升高为发生 ACO 的独立危险因素($P<0.05$),血浆 IL-1Ra、CC-16 水平升高为发生 ACO 的独立保护因素($P<0.05$);为进一步评估血浆 IL-1Ra、CC-16 单独成模的效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血浆 IL-1Ra、CC-16 的简化模型,结果显示,血浆 IL-1Ra、CC-16 仍与 ACO 有关($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血浆 IL-1Ra、CC-16 对 ACO 的诊断价值 根据 2.5 多因素 Logistic 回归分析结果,拟合血浆 IL-1Ra、CC-16 联合诊断 ACO 的概率模型: $\text{Logit}(P) = 7.647 - 0.013X_{\text{IL-1Ra}} - 0.682X_{\text{CC-16}}$ 。以是否为 ACO(是=1,否=0)为状态变量,以血浆 IL-1Ra、CC-16 单独及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血浆 IL-1Ra、CC-16 单独及联合诊断 ACO 的 AUC 分别为 0.800、0.789、0.902,二者联合诊断的 AUC 明显大于血浆 IL-1Ra、CC-16 单独诊断的 AUC($Z=5.005$ 、 5.094 ,均 $P<0.001$)。见表 6、图 1。1 000 次 Bootstrap 重抽样法内部验证结果显示,血浆 IL-1Ra、CC-16 联合诊断模型的 C 指数为 0.902(95%CI: 0.898~0.906)。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 ACO 的影响因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
模型 1						
FeNO	0.339	0.084	16.410	<0.001	1.404	1.191~1.655
T/D	0.522	0.131	15.926	<0.001	1.686	1.304~2.179
WA%	0.294	0.078	14.409	<0.001	1.342	1.153~1.563
IL-1Ra	-0.010	0.004	5.907	0.015	0.991	0.983~0.998
CC-16	-0.524	0.257	4.164	0.041	0.592	0.358~0.980
常数项	-35.558	7.168	24.605	<0.001	—	—
模型 2						
IL-1Ra	-0.013	0.002	45.902	<0.001	0.987	0.983~0.990
CC-16	-0.682	0.105	42.608	<0.001	0.506	0.412~0.620
常数项	7.647	0.991	59.578	<0.001	—	—

注:模型 1 为全模型;模型 2 为拟合仅含血浆 IL-1Ra、CC-16 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

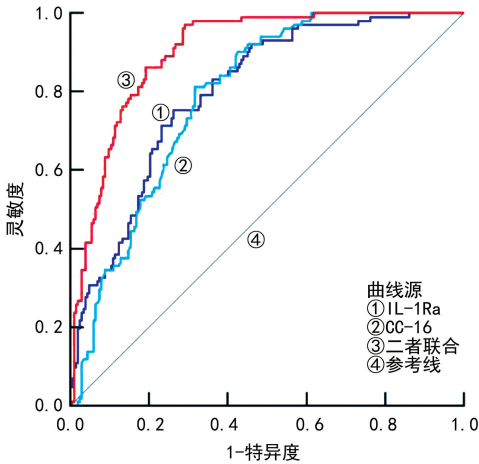


图 1 血浆 IL-1Ra、CC-16 诊断 ACO 的 ROC 曲线

表 6 血浆 IL-1Ra、CC-16 对 ACO 的诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数
IL-1Ra	0.800	0.750~0.843	<0.001	348.60 pg/mL	0.753	0.738	0.490
CC-16	0.789	0.738~0.833	<0.001	5.27 pg/mL	0.812	0.683	0.495
二者联合	0.902	0.862~0.933	<0.001	0.55 [*]	0.861	0.807	0.668

注: * 为 Logistic 回归模型拟合概率。

3 讨 论

ACO 是一种兼具哮喘和 COPD 特征的呼吸系统疾病,以持续气流受限、气喘、咳嗽和呼吸困难为主要临床表现,由于哮喘和 COPD 在病理机制、炎症类型等方面存在差异,2 种病症在 ACO 患者体内相互影响并相互促进,导致单一治疗方案难以适配 ACO 的复杂病理状态,而联合治疗又会增加治疗复杂性与不良反应发生风险,最终造成患者总体预后不理想^[15-16]。目前临床上尚无统一、公认的 ACO 诊断体系,临床诊断主要依据患者的临床表现、病史、肺功能检查进行综合判断,主观性较强,诊断存在较大异质性^[17-18]。因此,探索更可靠的生物标志物用以早期诊断和评估 ACO 患者病情,对制订个体化治疗方案、减缓疾病进展具有重要意义。

尽管目前 ACO 的发病机制尚未完全阐明,但与单纯 COPD 患者相比,ACO 患者气道炎症反应和气道重塑更严重,这些病理变化不仅加重了气流受限,也增加了治疗难度^[19-22]。研究与 ACO 患者肺功能、气道炎症、气道重塑相关的指标,可能有助于实现精准医疗。IL-1Ra 是一种天然抗炎蛋白,能竞争性结合 IL-1 受体,使 IL-1 α 、IL-1 β 无法结合 IL-1 受体,从而阻断下游炎症信号转导^[23]。一项动物实验显示,IL-1 β 在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠中过表达,IL-1Ra 能通过下调 IL-17 水平,上调调节性 T 细胞(Treg)数量,减轻气道中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润,从而改善气道炎症损伤^[24]。既往孟德尔随机化研究也从遗传学层面证实,IL-1Ra 水平升高与哮喘和 COPD 风险降低之间存在因果关系^[25-26],但目前关于 IL-1Ra 在 ACO 中的研究仍缺乏系统性研究。本研究结果显示,血浆 IL-1Ra 水平在单纯哮喘组>单纯 COPD 组>ACO 组,且血浆 IL-1Ra 水平升高为 ACO 的独立保护因素($P<0.05$),这与既往报道^[25-26]结果相符,进一步验证了 IL-1Ra 水平升高与 ACO 发病风险降低相关。本研究相关性分析结果发现,ACO 患者血清 IL-1Ra 水平与 EOS、FeNO、T/D、WA% 呈负相关,提示 IL-1Ra 水平降低与 ACO 患者气道炎症活化、气道重塑加重相关。其潜在机制为:核因子- κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是炎症反应的重要调控通路,能调控多种炎症因子的表达促进气道和肺部炎症,IL-1Ra 通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路活化,减少炎症介质释放来改善病情、肺功能、气道炎症和气道重塑^[27]。同时,IL-17/Treg 失衡介导的炎症反应也在气道和肺组织损伤中发挥重要作用,IL-1Ra 能抑制 IL-1 β 诱导的 Th17 细胞分化,维持 IL-17/Treg 平衡,减少气道内中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润,进一步发挥保护作用^[28-29]。

CC-16 是由呼吸道上皮克拉拉细胞分泌的一种小分子量同源二聚体蛋白,通过阻断炎症信号通路发挥抗炎作用,由于其具备肺组织特异性,被报道参与

多种肺部疾病过程^[7]。Li 等^[30] 研究显示,支气管上皮细胞 CC-16 mRNA 低表达与哮喘易感性增加及恶化有关。一项孟德尔随机化研究显示,血清 CC-16 水平升高对 COPD 风险及进展具有保护性因果效应^[31],但关于 CC-16 水平对 ACO 患者的临床价值尚不清楚。本研究发现,血浆 CC-16 水平在单纯哮喘组>单纯 COPD 组>ACO 组,且血浆 CC-16 水平升高为 ACO 的独立保护因素($P<0.05$),这与既往报道^[30-31] 结果相符,进一步证实了 CC-16 水平升高与 ACO 发病风险降低相关。本研究相关性分析结果发现,ACO 患者血清 CC-16 水平与 EOS、FeNO、T/D、WA% 呈负相关,提示 IL-1Ra 降低还与 ACO 患者气道炎症、气道重塑加重相关。其原因可能是 CC-16 能抑制 NF- κ B、MAPK 等炎症信号通路,减少炎症对气道组织的损伤,从而改善 ACO 患者病情、气道炎症、气道重塑加重和肺功能^[32]。同时,转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)/Smad 信号通路能通过成纤维细胞增殖与活化促进气道重塑,CC-16 可抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路,减少成纤维细胞增殖和胶原沉积,进而改善气道重塑和肺功能^[33]。本研究还发现,ACO 患者血浆 IL-1Ra 水平与 CC-16 水平呈正相关,分析原因可能是 IL-1Ra 作为 IL-1 受体的竞争性拮抗剂,可阻断 IL-1 α / β 介导的上游促炎信号,抑制 NF- κ B 与 MAPK 信号通路的初始激活,减少肿瘤坏死因子- α 、IL-6 等促炎性细胞因子的级联释放;CC-16 则主要作用于通路下游环节,通过抑制 NF- κ B p65 亚基的核移位、降低 MAPK 信号通路中细胞外调节激酶 1/2 的磷酸化水平,进一步抑制炎症基因转录,强化抗炎效应。推测 IL-1Ra 对上游炎症信号的阻断可为 CC-16 发挥下游抑制作用创造更稳定的低炎症微环境,而 CC-16 对核心炎症通路的直接抑制又能增强 IL-1Ra 的抗炎效应,二者正向协同作用可共同减少 EOS 浸润、降低 FeNO 水平,减轻气道黏膜炎症损伤,同时抑制成纤维细胞活化、胶原沉积与气道壁肥厚,从而改善 T/D、WA% 等气道重塑指标,并最终促进肺功能恢复。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血浆 IL-1Ra、CC-16 诊断 ACO 的 AUC 分别为 0.800、0.789,诊断效能优于李双拾等^[34] 报道的血清几丁质酶-3 样蛋白 1(AUC=0.751)、缺氧诱导因子-1 α (AUC=0.754)、细胞间黏附分子-1(AUC=0.752),证实血浆 IL-1Ra、CC-16 是诊断 ACO 的高效、可靠指标。本研究进一步分析发现,血浆 IL-1Ra、CC-16 联合诊断 ACO 的 AUC 为 0.902,明显大于各指标单独诊断的 AUC,经 1 000 次 Bootstrap 重抽样法进行内部验证发现,二者联合诊断的 C 指数为 0.902,说明联合检测血浆 IL-1Ra、CC-16 具备更高的诊断价值。本研究进一步确定最佳截断值:IL-1Ra 为 348.60 pg/mL、CC-16 为 5.27 pg/mL,可为临床 ACO 的早期筛查、风险预警提供良好参与依据,有效提高诊断准确性。

综上所述,血浆 IL-1Ra、CC-16 水平升高均为发生 ACO 的独立保护因素,且二者与患者病情、气道炎症、气道重塑加重和肺功能降低有关,血浆 IL-1Ra、CC-16 联合检测对 ACO 有较高的诊断价值。然而,本研究仍存在一定局限性:(1)本研究为单中心、小样本研究,存在一定选择偏倚,影响结果的外推性;(2)本研究在入院时检测血浆 IL-1Ra、CC-16 水平,缺乏动态监测,无法判断其随疾病进展的变化趋势及因果关系;(3)本研究主要基于外周血炎症和气道重塑相关指标,未结合诱导痰或支气管灌洗液等局部气道标本,可能无法全面反映气道微环境的真实状态;(4)尽管 IL-1Ra 与 CC-16 水平呈显著正相关,但由于缺乏机制性实验,本研究尚无法明确二者在调控气道炎症与重塑中的具体协同机制及相关信号通路;(5)本研究采用 2016 年 ACO 专家共识诊断标准,虽然操作简便,但对轻度或非典型 ACO 患者灵敏度不足,可能造成漏诊或误分型,从而影响生物标志物诊断效能的评估。未来研究可依据新诊断标准纳入患者,进一步探讨血浆 IL-1Ra、CC-16 在不同炎症表型 ACO 患者中的表达差异及诊断价值,并开展多中心、大样本、纵向随访研究,并结合细胞实验或动物模型深入验证上述生物标志物在 ACO 病理过程中的作用机制及临床转化潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 陈明丽:设计研究方案、实施研究过程、论文撰写和修改;汪雅琴、秦雅红:贵实施研究过程、资料搜集整理;甄丽芳、邵杰:资料搜集整理、统计学分析;李瑞丹:提出研究思路、论文审核。

参考文献

[1] Simmalee K, Kawamatawong T, Vitte J, et al. Exploring the pathogenesis and clinical implications of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and asthma-COPD overlap (ACO): a narrative review[J]. *Front Med*, 2025, 12: 1514846.

[2] Lu D Z, Yu H P, Chen L C, et al. Differences in the quantitative HRCT characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap and their relationships with pulmonary function[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 1775-1789.

[3] Zhu M, Chen A. Epidemiological characteristics of asthma-COPD overlap, its association with all-cause mortality, and the mediating role of depressive symptoms: evidence from NHANES 2005 — 2018 [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 1423.

[4] Obase Y, Fukahori S, Iriki J, et al. The perception of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap, and cough variant asthma: a retrospective observational study[J]. *Intern Med*, 2025, 64(15): 2284-2289.

[5] Çelik G E, Aydin Ö, Şen E, et al. Asthma-chronic obstruc-

tive pulmonary disease overlap: results from a national-multicenter study[J]. *Tuberk Toraks*, 2024, 72(1): 25-36.

[6] 薛宇,王晶晶,朱蓉,等.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2024, 44(4): 467-471.

[7] Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(3): 102763.

[8] Rontogianni M O, Gill D, Bouras E, et al. Association of inflammatory cytokines with lung function, chronic lung diseases, and COVID-19 [J]. *iScience*, 2024, 27(10): 110704.

[9] 黎历,晋兴楠,王旭,等.克拉拉细胞分泌蛋白 16 在儿童肺部疾病诊治中的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2022, 49(9): 625-628.

[10] Gribben K C, Poole J A, Nelson A J, et al. Relationships of serum CC16 levels with smoking status and lung function in COPD[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 247.

[11] Plebani M, Banfi G, Bernardini S, et al. Serum or plasma? An old question looking for new answers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(2): 178-187.

[12] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1023-1048.

[13] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.

[14] Sin D D, Miravittles M, Mannino D M, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 664-673.

[15] Zysman M, Herman F, Grassion L, et al. What is the true target population for biologics in real-life COPD or asthma-COPD overlap patients[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2024, 11(1): e002702.

[16] Sunata K, Miyata J, Kawashima Y, et al. Inflammatory profile of eosinophils in asthma-COPD overlap and eosinophilic COPD: a multi-omics study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1445769.

[17] Rhee C K. Toward precision medicine in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2024, 16(6): 563-566.

[18] Fabozzi A, Bouloukaki I, Bonini M, et al. Asthma-OSA overlap syndrome: a distinct endophenotype [J]. *Respir Med*, 2025, 248: 108344.

[19] Betancor D, Otal M, Olaguibel J M, et al. Global lung initiative as diagnostic criteria in asthma-COPD overlap syndrome: prevalence and disease characterization in a real-life asthma cohort[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2024, 34(3): 192-195.

[20] 祝小燕,张俊,谭传伟.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠与慢性阻塞性肺病患者下呼吸道感染病原学、气道重塑特

征分析[J]. 实用医院临床杂志, 2025, 22(2): 167-171.

[21] Xie C L, Xu W X, Rao S K, et al. The role of Th17/treg imbalance, FeNO, eosinophils, IgE and their correlation with lung function parameters with asthma-chronic obstructive pulmonary disease[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2024, 23(6): 625-640.

[22] 季红华, 纪王斐, 朱麒麟. 度普利尤单抗抗用于重度支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的疗效评价[J]. 中国药房, 2025, 36(20): 2571-2576.

[23] Narros-Fernández P, Chomanahalli Basavarajappa S, Walsh P T. Interleukin-1 family cytokines at the crossroads of microbiome regulation in barrier health and disease[J]. FEBS J, 2024, 291(9): 1849-1869.

[24] Sato S, Kawano T, Ike E, et al. IL-1 β derived Th17 immune responses are a critical factor for neutrophilic-eosinophilic airway inflammation on psychological stress-induced immune tolerance breakdown in mice[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(8): 797-807.

[25] Jiang G, Liu W, Wang X, et al. The causality between systemic inflammatory regulators and chronic respiratory diseases: a bidirectional Mendelian-randomization study[J]. Cytokine, 2024, 174: 156470.

[26] Yang Z, Schooling C M, Kwok M K. Genetic evidence on the association of interleukin (IL)-1-mediated chronic inflammation with airflow obstruction: a Mendelian randomization study[J]. COPD, 2021, 18(4): 432-442.

[27] Matarazzo L, Hernandez Santana Y E, Walsh P T, et al. The IL-1 cytokine family as custodians of barrier immunity[J]. Cytokine, 2022, 154: 155890.

[28] Camargo L D N, Righetti R F, de Almeida F M, et al. Modulating asthma-COPD overlap responses with IL-17 inhibition[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1271342.

[29] 李震, 薛志华, 李玉梅, 等. 大黄酚通过 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路对脂多糖诱导的急性肺损伤新生大鼠的保护作用[J]. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50(6): 723-728.

[30] Li X, Guerra S, Ledford J G, et al. Low CC16 mRNA expression levels in bronchial epithelial cells are associated with asthma severity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(4): 438-451.

[31] Milne S, Li X, Hernandez Cordero A I, et al. Protective effect of club cell secretory protein (CC-16) on COPD risk and progression: a Mendelian randomisation study[J]. Thorax, 2020, 75(11): 934-943.

[32] Cui X Q, Xu R J, Zhang H, et al. Exogenous Clara cell protein 16 attenuates silica particles-induced inflammation in THP-1 macrophages by down-regulating NF- κ B and caspase-1 activation[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(10): 651-660.

[33] Mao Y J, Feng H. Vitamin D₃ alleviates cigarette smoke extract-mediated epithelial-mesenchymal transition and fibrogenesis by upregulating CC16 expression in bronchial epithelial cells[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(5): 357.

[34] 李双拾, 远丽娜, 耿秀娟, 等. 血清炎性标志物在哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者中的表达及诊断价值[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 46-48.

(收稿日期: 2025-09-26 修回日期: 2026-02-01)
(编辑: 李菲菲 陈晶)

(上接第 1962 页)

[18] Ueda K, Black K J. A comprehensive review of tic disorders in children[J]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2479.

[19] Naguy A, Allami S, Abuzeid M Y, et al. Successful ziprasidone treatment for resistant attention-deficit/hyperactivity disorder and provisional motor tic disorder[J]. Am J Ther, 2022, 29(4): 486-488.

[20] 刘伟. 丙戊酸钠联合盐酸硫必利片治疗小儿抽动秽语综合征观察[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(22): 95-96.

[21] 王美玲, 吴国连, 司永华, 等. 双歧杆菌三联活菌联合硫必利治疗对抽动障碍患儿临床症状、免疫功能及肠道菌群的影响[J]. 河北医科大学学报, 2025, 46(4): 430-435.

[22] 孟凡滕, 宋素花. 《通俗伤寒论》治疗温病用药规律探析[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(1): 43-48.

[23] 李园, 刘远欧, 翟睿, 等. 王俊宏治疗儿童抽动障碍用药规律的多维度分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 83-89.

[24] 刘姗, 唐艳, 刘友红. 苘麻熄风片联合氟哌啶醇治疗小儿抽动秽语综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2311-2315.

[25] 雷晓, 吴国连, 毕根旺, 等. 苘麻熄风片联合阿立哌唑治疗小儿多发性抽动症的临床研究[J]. 儿科科学杂志, 2025, 31(8): 13-16.

[26] 尹璐, 徐锐, 杨慧, 等. 苘麻熄风片联合硫必利治疗小儿多发性抽动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2212-2217.

[27] 王恩杰, 刘丽平, 温艳歌, 等. 针刺“咽四穴”联合苘麻熄风片治疗肝亢风动型小儿简单发声抽动: 随机对照试验[J]. 中国针灸, 2025, 45(11): 1577-1581.

[28] 桂美茹, 王绍洁, 邵慧迪, 等. 精苓口服液治疗虚风内动型儿童抽动症的临床观察[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(S2): 132-135.

[29] 杨艺, 陈全景, 张斌强. 微量元素与儿童抽动障碍关系的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(2): 226-228.

[30] 李维峰, 王子杨, 徐梦君, 等. 抽动障碍儿童血清锌、铁、铜、镁、钙含量的 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(4): 422-426.

[31] 董菲艳, 卓晓峰, 陈竞建, 等. 可来定联合维生素 D₃ 治疗儿童抽动障碍疗效分析及对神经免疫功能的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(5): 815-818.

[32] 曹杏, 沈雷, 陈振辉, 等. 氟哌啶醇联合苘麻熄风片治疗儿童抽动症的疗效及其对神经递质和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 安徽医学, 2022, 43(3): 318-321.

(收稿日期: 2025-11-26 修回日期: 2026-02-22)
(编辑: 李菲菲 陈晶)