

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.015

支气管哮喘患儿血清 IL-8、IL-33 水平与肺功能指标的相关性^{*}

徐 莉,陈运旺,廖赵妹,林 强,陈乙云

海南医学院第二附属医院儿科一区,海南海口 570311

摘 要:目的 探讨支气管哮喘患儿血清白细胞介素-8(IL-8)和白细胞介素-33(IL-33)水平与肺功能指标的相关性。**方法** 选取该院儿科哮喘门诊 2023 年 1—6 月收治的 60 例支气管哮喘患儿作为研究组,根据支气管哮喘严重程度将研究组患儿分为轻度组(22 例)、中度组(27 例)和重度组(11 例),另选取同期于该院就诊的 60 例气管异物或气道畸形的非哮喘患儿为对照组。比较研究组与对照组,以及不同病情严重程度患儿间的血清 IL-8、IL-33 水平,采用 Pearson 相关分析支气管哮喘患儿血清中 IL-8、IL-33 水平与各项肺功能指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析患儿血清 IL-8、IL-33 对重度支气管哮喘的诊断价值。**结果** 研究组第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁% pre)、用力呼气 50%时的瞬间流速(FEF₅₀%)及最大呼气中期流速(FEF₂₅%~75%)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组血清 IL-8 和 IL-33 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度组、中度组、重度组血清 IL-8 和 IL-33 水平依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 IL-8、IL-33 水平与肺功能指标均呈负相关($P<0.05$);血清 IL-8 和 IL-33 联合检测诊断重度支气管哮喘的曲线下面积(AUC)为 0.861,大于血清 IL-8(0.660)和 IL-33(0.681)单独检测的 AUC($Z=2.579, 1.978, P=0.023, 0.047$)。**结论** 支气管哮喘患儿血清 IL-8 和 IL-33 水平与各肺功能指标密切相关,二者联合检测对重度支气管哮喘具有较高的诊断价值。

关键词:支气管哮喘; 白细胞介素-8; 白细胞介素-33; 肺功能; 相关性

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)04-0498-05

Correlation between serum IL-8, IL-33 levels and lung function indicators in children with bronchial asthma^{*}

XU Li, CHEN Yunwang, LIAO Zhaomei, LIN Qiang, CHEN Yiyun

The First Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan

Medical College, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum interleukin-8 (IL-8), interleukin-33 (IL-33) levels and pulmonary function in children with bronchial asthma. **Methods** A total of 60 children with bronchial asthma admitted to the pediatric asthma clinic of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January to June 2023 were selected as the study group. According to the severity of bronchial asthma, the study group was divided into mild group (22 cases), moderate group (27 cases) and severe group (11 cases). In addition, 60 non-asthmatic children with tracheal foreign body or airway malformation treated in the same hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of IL-8 and IL-33 were compared between the study group and the control group, among the children with different severity of the disease. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the serum levels of IL-8, IL-33 and various lung function indexes in children with bronchial asthma. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum IL-8 and IL-33 in children with severe bronchial asthma. **Results** The FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEV₁% pre, FEF₅₀% and FEF₂₅%—75% in the study group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of IL-8 and IL-33 in the study group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of IL-8 and IL-33 in

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200267)。

作者简介:徐莉,女,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究。

the mild group, moderate group and severe group increased in turn, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of IL-8 and IL-33 correlated negatively with pulmonary function indexes ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined detection of serum IL-8 and IL-33 in the diagnosis of severe asthma was 0.861, which was greater than the AUC of serum IL-8 (0.660) and IL-33 (0.681) alone ($Z = 2.579$ and 1.978 , $P = 0.023$ and 0.047). **Conclusion** The serum levels of IL-8 and IL-33 in children with bronchial asthma related closely to the lung function indexes, and the combined detection of IL-8 and IL-33 has a high diagnostic value for severe bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma; interleukin-8; interleukin-33; pulmonary function; correlation

支气管哮喘是一种慢性炎症疾病,在儿童中具有较高的发生率,患儿的主要临床表现为喘息、气促、胸闷等不同形式的气流受限,且容易反复发作^[1]。相关研究表明,支气管哮喘的发病机制主要为气道炎症介质及炎症因子等水平的升高促进气道内炎症反应的发生,导致气道高反应性,此状态会引起气道狭窄或发生痉挛,出现不可逆的气流受限行为^[2-3]。而随着病情严重程度的增加及病程的延长,患儿持续性气流受限损伤气道表皮细胞的同时也会损伤肺功能,导致肺功能障碍^[4-5]。因此,寻找与肺功能有关的指标对支气管哮喘的诊断及评估具有重要意义。白细胞介素(IL)-8是一种辅助性T细胞(Th)2型细胞因子,不仅能够影响免疫细胞等的合成与分泌,还能促进嗜酸性粒细胞的增殖、活化,以及炎症介质的合成与分泌,是重要的促炎细胞因子之一^[6]。并且有研究发现,IL-8还能够趋化并激活炎症因子聚集于肺部,促进肺部炎症反应的发生,加重肺损伤,进而引发气道慢性炎症,与支气管哮喘的发生存在一定的相关性^[7-8]。IL-33也是IL家族的重要成员之一,其在炎症反应、免疫损伤机制中扮演着重要角色^[9],且IL-33也被发现在肺组织细胞、气管上皮细胞中存在异常表达,推测其与支气管哮喘所导致的肺损伤也有关^[10-11]。但目前关于血清IL-8、IL-33与支气管哮喘患儿肺功能的相关性及其临床意义的研究较少,基于此,本研究检测了支气管哮喘患儿血清IL-8和IL-33水平,并分析了二者与肺功能指标的相关性及临床意义,以期为此类患儿的诊断及评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量计算公式: $N = Z^2 \times [P \times (1-P)] / E^2$, 其中 Z 为统计量,置信度为 95% 时, $Z = 1.96$; E 为误差值,本研究允许的最大误差按 12% 计算, P 为概率值,按 0.5 计算,因此 $N = 1.96^2 \times 0.5 \times 0.5 / (0.12^2) \approx 60$, 样本量为 60 例。选取本院儿科哮喘门诊 2023 年 1—6 月收治的 60 例支气管哮喘患儿作为研究组,年龄 5~14 岁,平均 (8.16 ± 2.02) 岁。纳入标准: (1) 符合中华医学会儿

科分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[12] 中的诊断标准,确诊为支气管哮喘; (2) 临床资料完整。排除标准: (1) 入组 1 个月内有糖皮质激素、免疫抑制药物等治疗史; (2) 存在心、肝、肾等脏器功能障碍; (3) 伴有免疫缺陷性疾病、血液疾病; (4) 合并先天性气道畸形及肺部发育异常; (5) 有气管炎、肺炎等呼吸道疾病史。根据支气管哮喘发作的严重程度分级^[12] 将研究组患儿分为轻度组(22 例)、中度组(27 例)和重度组(11 例),另选取同期于本院就诊的 60 例气管异物或气道畸形的非哮喘患儿为对照组。所有患儿家属同意参与本研究且签署知情同意书,本研究符合《赫尔辛基宣言》相关准则,本研究经本院医学伦理委员会审批后进行。

1.2 方法 (1) 资料收集。收集所有研究对象的年龄、性别、体质量指数(BMI)等临床资料。(2) 肺功能检测。采用肺功能检测仪(型号 Quark PFT4, 购自意大利 COSMED 公司)检测各项肺功能指标。患儿保持直立或坐直状态,同时保持头部自然水平,含一次性咬口器,经口作平静呼吸,待潮气曲线稳定后,于平静呼气末用力最大深吸气,再慢慢用力最大呼气至残气位,再用力吸气,检测第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pre)、用力呼气 50% 时的瞬间流速(FEF50%)及最大呼气中期流速(FEF25%~75%)等指标。(3) 血清 IL-8 和 IL-33 水平检测。采集所有受试者清晨空腹外周静脉血 5 mL,静置 1 h 后以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液置于 EP 管中, -80 °C 冰箱保存待测。血清 IL-8 和 IL-33 水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测(试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司),严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析

支气管哮喘患儿血清中 IL-8、IL-33 水平与各项肺功能指标的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析患儿血清 IL-8、IL-33 水平对重度支气管哮喘的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、性别及 BMI 比

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m ²)	FEV1(L)
			男	女		
对照组	60	8.07±1.82	29(48.33)	31(51.67)	22.76±2.92	2.50±0.43
研究组	60	8.16±2.02	34(56.67)	26(43.33)	22.07±2.47	2.02±0.38
t/χ^2		0.256		0.835	1.397	6.479
P		0.798		0.361	0.165	<0.001

组别	<i>n</i>	FVC(L)	FEV1/FVC(%)	FEV1%pre	FEF50%(L/s)	FEF25%~75%(L/s)
对照组	60	3.01±0.56	78.33±5.28	77.56±9.05	3.16±0.71	2.02±0.28
研究组	60	2.71±0.51	74.54±4.21	67.93±7.22	2.18±0.61	1.74±0.25
t/χ^2		3.068	4.347	6.443	8.11	5.778
P		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组血清 IL-8 和 IL-33 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8(ng/mL)	IL-33(ng/L)
对照组	60	13.66±3.37	22.77±6.16
研究组	60	17.08±4.27	26.31±6.72
t		4.870	3.008
P		<0.001	0.003

2.3 不同严重程度支气管哮喘患儿血清 IL-8 和 IL-33 水平比较

轻度组、中度组、重度组血清 IL-8 和 IL-33 水平依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度支气管哮喘患儿血清 IL-8 和 IL-33 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8(ng/mL)	IL-33(ng/L)
轻度组	22	14.68±2.83	22.47±4.82
中度组	27	17.41±3.41 [*]	26.82±5.77 [*]
重度组	11	21.09±4.17 ^{*#}	32.75±7.05 ^{*#}
F		13.557	12.130
P		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^{*} $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 血清 IL-8、IL-33 水平与肺功能指标的相关性

支气管哮喘患儿血清 IL-8、IL-33 水平与肺功能指标均呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 IL-8 和 IL-33 对重度支气管哮喘的诊断价

较,差异无统计学意义($P>0.05$),而研究组 FEV1、FVC、FEV1/FVC、FEV1%pre、FEF50% 和 FEF25%~75% 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 IL-8 和 IL-33 水平比较

研究组血清 IL-8 和 IL-33 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

值分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-8 和 IL-33 单独诊断重度支气管哮喘的 AUC 分别为 0.660、0.681,而二者联合检测诊断重度支气管哮喘的 AUC 为 0.861,明显大于血清 IL-8 和 IL-33 单独检测,差异有统计学意义($Z=2.579、1.978,P=0.023、0.047$)。见图 1 和表 5。

表 4 血清 IL-8、IL-33 水平与肺功能指标的相关性

指标	IL-8		IL-33	
	r	P	r	P
FVC	-0.663	<0.001	-0.830	<0.001
FEV1/FVC	-0.572	<0.001	-0.592	<0.001
FEV1%pre	-0.782	<0.001	-0.727	<0.001
FEF50%	-0.716	<0.001	-0.719	<0.001
FEF25%~75%	-0.631	<0.001	-0.659	<0.001

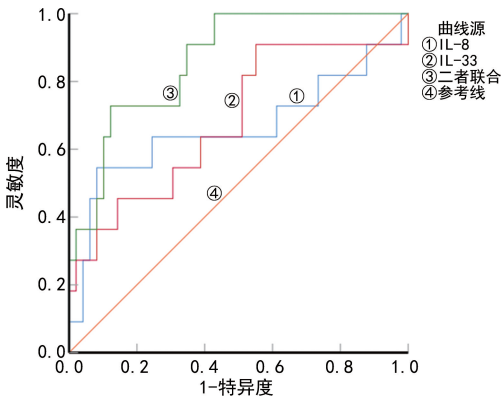


图 1 血清 IL-8 和 IL-33 诊断重度支气管哮喘的 ROC 曲线

表 5 血清 IL-8 和 IL-33 对重度支气管哮喘的诊断效能

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
IL-8	0.660	20.53 ng/mL	0.527~0.778	54.55	91.84	0.463
IL-33	0.681	28.23 ng/L	0.548~0.795	63.63	87.76	0.358
IL-8+IL-33	0.861	—	0.747~0.937	72.73	79.59	0.523

注:—为无数据。

3 讨 论

支气管哮喘是由多种炎症细胞、炎症介质引发的气道慢性炎症疾病,患儿常表现出发作性喘息、气短、咳嗽等症状^[13]。由于支气管哮喘起病急、病情进展迅速,一旦发展为难治性哮喘则会严重损伤患儿的呼吸功能及肺功能,且损伤不可逆,严重者还可能发展至呼吸衰竭,对患儿的生命健康及生活质量造成极大威胁^[14-16]。目前,临床常通过监测患儿的肺功能来评估气道及肺损伤程度^[17],本研究结果也显示,研究组 FEV1、FVC、FEV1/FVC、FEV1% pre、FEF50% 及 FEF25%~75% 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。为进一步提高诊断及评估支气管患儿肺功能的准确率,寻找简单易获取,且与肺功能紧密相关的血清因子进行辅助评估具有重要意义。本研究主要探讨了血清 IL-8 和 IL-33 水平与肺功能的相关性及其临床意义。

IL-8 是一种由 Th2 型细胞合成并分泌的促炎因子,在机体内主要参与并影响细胞免疫、炎症反应等的发生过程^[18],也有相关研究表明,血清 IL-8 水平与支气管哮喘的发生、发展有关^[19]。本研究结果也显示,研究组血清 IL-8 水平明显高于对照组,且随着病情严重程度的增加而升高($P<0.05$)。这可能是由于血清中 IL-8 水平的升高能够介导中性粒细胞的活化过程,促进炎症因子及介质的产生,并聚集于气道损伤处,进而导致病情加重^[20]。相关性分析结果显示,血清 IL-8 水平与肺功能指标呈负相关($P<0.05$),此结果进一步说明血清 IL-8 水平与肺功能损伤也有关,可作为诊断并评估支气管哮喘病情严重程度的特异性指标。

IL-33 也是 IL 家族的重要成员之一,相关研究表明,IL-33 能够促进内皮细胞及上皮细胞的损伤,促进炎症相关细胞的大量合成及分泌,诱导嗜酸性粒细胞等多种免疫细胞发生浸润进而参与气道重塑过程^[20-21]。基于此,本研究对支气管患儿血清 IL-33 水平也进行了测定,结果显示,研究组血清 IL-33 水平高于对照组,且随着病情严重程度的增加而升高($P<0.05$),说明血清 IL-33 水平与哮喘的发生、发展密切相关。进一步对血清 IL-33 水平和支气管哮喘患儿各项肺功能指标的相关性进行分析,结果显示,血清 IL-33 水平与肺功能指标均呈负相关($P<0.05$)。王玲

玲等^[22]的研究结果也显示,肺炎患儿体液中 IL-33 水平与各肺功能指标呈负相关($P<0.05$),这与本研究结果一致。分析原因可能为血清 IL-33 水平的升高能够激活相关信号通路,促进哮喘相关效应因子的释放,导致气道高反应性,增加呼吸道阻力,最终导致肺功能的降低^[23]。最后采用 ROC 曲线分析了血清 IL-8 和 IL-33 对重度支气管哮喘的诊断价值,结果显示,二者联合检测优于血清 IL-8 和 IL-33 单独检测,对重度支气管哮喘具有较高的诊断价值。

综上所述,支气管哮喘患儿血清 IL-8 和 IL-33 水平与各项肺功能指标密切相关,二者联合检测对重度支气管哮喘具有较高的诊断价值,能够用于临床辅助评估支气管哮喘患儿的肺功能及病情严重程度。后续将继续探讨血清 IL-8 和 IL-33 对支气管哮喘的具体影响机制。

参考文献

[1] 张晶鑫,刘传合,牟京辉,等. 支气管哮喘患儿肺功能长期变化轨迹及危险因素[J]. 中华实用儿科临床杂志,2022,37(19):1458-1463.

[2] 班紫妍,刘长富,刘梦娜,等. 肺部感染对支气管哮喘患儿肺功能和 Th17、Treg T 细胞亚群的影响及作用机制[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(2):140-145.

[3] 王小花,林坚,邢东文,等. 支气管哮喘并发肺部感染患儿血清 CD40L 及 VCAM-1 的表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(16):146-149.

[4] KRISHNAN S,DOZOR A J,BACHARIER L,et al. Clinical characterization of children with resistant airflow obstruction:a multicenter study[J]. Asthma,2019,56(6):611-617.

[5] SOUSA A W,BARROS C A L,ARRUDA M M,et al. Risk factors for fixed airflow obstruction in children and adolescents with asthma: 4-year follow-up [J]. Pediatr Pulmonol,2020,55(3):591-598.

[6] BOONPIYATHAD T,SOZENER Z,SATITSUKSANO A P,et al. Immunologic mechanisms in asthma[J]. Semin Immunol,2019,46(3):1013-1034.

[7] LAMBRECHT B N,HAMMAD H,FAHY J V. The cytokines of Asthma[J]. Immunity,2019,50(4):975-991.

[8] 白璐,陈晖,张璇. 基于“热证可灸”探讨艾灸对支气管哮喘发作期热哮证患儿肺功能及血清炎症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(10):1783-1786.

[9] 方翔宇,邱世光,吉贞料,等.补肺益肾定喘方对慢性阻塞性肺疾病缓解期(肺肾亏虚型)患儿 miR-145,TGF-β1,IL-33 及肺功能的影响[J].广州中医药大学学报,2022,39(5):1020-1026.

[10] TSAI S,XIAN X. IL-33 in murine abdominal aortic aneurysm: a novel inflammatory mediator awaiting clinical translation[J]. J Thorac Dis,2019,11(6):2181-2182.

[11] SUN B B,MA L J,QI Y,et al. Correlation of IL-33 gene polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(14):6277-6278.

[12] 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.

[13] ABUL M H,PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management[J]. Allergol Int, 2019,68(2):150-157.

[14] AGHAPOUR M,UBAGS N D,BRUDER D,et al. Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD[J]. Eur Respir Rev,2022,163(31): 210-211.

[15] KALAYCI O,MILIGKOS M,POZO B C,et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma[J]. World Allergy Organ J,2022,15(3):100634-100635.

[16] 高莹,宋迪,张云,等. 不同分期支气管哮喘患儿外周血 EOS、IL-25、IL-35 与肺功能 FEV1 的关系分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1709-1716.

[17] 谢勇,郭丽丽. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿糖皮质激素受体 α、β-mRNA 表达检测及其与血清炎症因子、肺功能相关性分析[J]. 陕西医学杂志,2022,51(9):1142-1145.

[18] 林雪芹,林君飞,周巧敏,等. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清炎症因子及免疫功能变化[J]. 中国基层医药,2020,27(19):2361-2364.

[19] 贺晓红,顾星,黄仕琼,等. 哮喘合并肺炎支原体感染患儿外周血炎症因子的动态变化特点与预后的关系[J]. 贵阳医学院学报,2021,46(10):1169-1173.

[20] YAMAYA M,NOMURA K,ARAKAWA K,et al. Clarithromycin decreases rhinovirus replication and cytokine production in nasal epithelial cells from subjects with bronchial asthma: effects on IL-6, IL-8 and IL-33 [J]. Arch Pharm Res,2020,43(5):526-539.

[21] 张曙晴,张路军,周小林,等. 慢性阻塞性肺疾病患儿血清 IL-33,sST2,CRP 水平与病情严重程度的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2021,25(11):1610-1613.

[22] 王玲玲,牛玲娟,张莉,等. 小儿肺炎支原体肺炎血清 IL-25 和 IL-33 及嗜酸细胞趋化因子与肺功能的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(6):906-910.

[23] PETROVA T,PESIC J,PARDALI K,et al. p38 MAPK signalling regulates cytokine production in IL-33 stimulated Type 2 Innate Lymphoid cells[J]. Sci Rep,2020,10(1):1-15.

(收稿日期:2023-09-27 修回日期:2023-12-02)

(上接第 497 页)

tonomic functions, and levels of BDNF of healthy active males: role of yogic practice[J]. Age (Dordr),2014,36(4):9683.

[19] SHIMAZU T,TAMURA N,SHIMAZU K N. Aging of the autonomic nervous system[J]. Nihon Rinsho,2005,63(6):973-977.

[20] STRELTSOVA L I,PLOKHOVA E V,KRUGLIKOVA A S,et al. The age-related changes of the heart rate variability measurements: the role of the inflammation,oxidative stress and telomeres biology[J]. Adv Gerontol,2016,29(3):495-501.

[21] STABLES C L,GLASSER R L,FELDMAN E L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: insights from animal models[J]. Auton Neurosci,2013,177(2):74-80.

[22] YUN J S,AHN Y B,SONG K H,et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a ten-year follow-up study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015,108(1):31-37.

[23] AGASHE S,PETAK S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. Methodist Deakey Cardiovasc J, 2018,14(4):251-256.

[24] SHAH M S,BROWNEE M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes[J]. Circ Res,2016,118(11):1808-1829.

[25] GIBBONS C H,CENTI J,VERNINO S,et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy with reversible cognitive impairment[J]. Arch Neurol,2012,69(4):461-466.

[26] HILLEBRAND S,SWENNE C A,GAST K B,et al. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2015,25(1):93-99.

[27] PRINSLOO G E,RAUCH H G L,DERMAN W E. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports,exercise, and rehabilitation medicine[J]. Phys Sportsmed,2014,42(2):88-99.

[28] HARTE C B,MESTON C M. Effects of smoking cessation on heart rate variability among long-term male smokers[J]. Int J Behav Med,2014,21(2):302-309.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-11-03)