

引用本文: 吴琳琳, 黄晗, 沈照波, 等. 儿童闭塞性细支气管炎支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶9、抗菌肽37、中性粒细胞与气道炎症程度的关系[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 520-523. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.022.



◇ 临床医学 ◇

儿童闭塞性细支气管炎支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶9、抗菌肽37、中性粒细胞与气道炎症程度的关系

吴琳琳, 黄晗, 沈照波, 梁利红, 卢红霞, 许丽萍

作者单位: 郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院东三街呼吸一病区,
河南 郑州 450000

基金项目: 2018年度河南省医学科技攻关计划(联合共建项目)(2018020678)

摘要: **目的** 探究儿童闭塞性细支气管炎(BO)支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶9(MMP-9)、抗菌肽37、中性粒细胞与气道炎症程度的关系。**方法** 选取河南省儿童医院2018年1月至2019年6月BO患儿42例作为观察组,另选择该院同期支气管异物无并发感染患儿38例作为对照组。均采用纤支镜进行肺泡灌洗,对比不同病情程度患儿支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞含量、气道炎症因子[白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-13(IL-13)、半胱氨酰白三烯(LTS)]水平,分析MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与儿童BO及气道炎症因子的影响关系或相关性。**结果** 观察组支气管肺泡灌洗液MMP-9、中性粒细胞含量分别为 $(2\,701.93 \pm 587.08) \mu\text{g/L}$ 、 $(3.38 \pm 0.43) \times 10^9/\text{L}$,高于对照组的 $(135.48 \pm 44.10) \mu\text{g/L}$ 、 $(2.76 \pm 0.25) \times 10^9/\text{L}$,抗菌肽37含量为 $(114.28 \pm 24.98) \mu\text{g/L}$,低于对照组的 $(186.06 \pm 44.11) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$);支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与儿童BO有密切的影响或关联影响关系 ($P < 0.05$);随病情加重,支气管肺泡灌洗液MMP-9、中性粒细胞、IL-17、IL-13、LTS含量呈升高趋势,抗菌肽37呈降低趋势 ($P < 0.05$);MMP-9、中性粒细胞与IL-17、IL-13、LTS呈正相关,抗菌肽37与IL-17、IL-13、LTS呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** BO患儿存在呼吸道MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞表达异常,其表达异常程度升高可能会加重气道炎症程度,可为临床诊断、制定治疗方案提供新方向。

关键词: 闭塞性细支气管炎; 支气管肺泡灌洗; 基质金属蛋白酶9; 抗菌肽37; 中性粒细胞; 白细胞介素-17; 儿童

Relationship between bronchoalveolar lavage fluid MMP-9, antibacterial peptide 37, neutrophils and the degree of airway inflammation for bronchiolitis obliterans in children

WU Linlin, HUANG Han, SHEN Zhaobo, LIANG Lihong, LU Hongxia, XU Liping

Author Affiliation: Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital Dongsanjie Respiratory ward 1, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between bronchoalveolar lavage fluid matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), antibacterial peptide 37 (LL-37), neutrophil and the degree of airway inflammation in children with bronchiolitis obliterans (BO). **Methods** Forty-two children with BO in our hospital from January 2018 to June 2019 were selected as the observation group, another 38 children without concurrent infection of bronchial foreign bodies in the same period were selected as the control group. Alveolar lavage was performed using fiberoptic bronchoscopy, the levels of bronchoalveolar lavage fluid MMP-9, LL-37, neutrophil content, airway inflammatory factors [interleukin-17 (IL-17), interleukin-13 (IL-13), cysteinyl leukotrienes (LTS)] in children with different levels of disease were compared, the correlation between MMP-9, LL-37, neutrophils and airway inflammatory factors was analyzed. **Results** The contents of MMP-9 and neutrophils in the bronchoalveolar lavage fluid of the observation group were higher than those of the control group [$(2\,701.93 \pm 587.08) \mu\text{g/L}$ vs. $(135.48 \pm 44.10) \mu\text{g/L}$, $(3.38 \pm 0.43) \times 10^9/\text{L}$ vs. $(2.76 \pm 0.25) \times 10^9/\text{L}$], and the contents of LL-37 were lower than those of the control group [$(114.28 \pm 24.98) \mu\text{g/L}$ vs. $(186.06 \pm 44.11) \mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$); bronchoalveolar lavage fluid MMP-9, LL-37, and neutrophils were significantly correlated with children's BO ($P < 0.05$); with the worsening of the disease, the contents of MMP-9, neutrophils, IL-17, IL-13, and LTS in bronchoalveolar lavage fluid increased, and LL-37 decreased ($P < 0.05$); MMP-9 and neutrophils were positively correlated with IL-17, IL-13, and LTS, and LL-37 was negatively correlated with IL-17, IL-13, and LTS ($P < 0.05$). **Conclusion** There is abnormal expression of MMP-9, LL-37 and neutrophils in children with BO, the abnormal expression may increase the degree of airway inflammation, which can provide a new direction for clinical diagnosis and treatment plan.

Key words: Bronchiolitis obliterans; Bronchoalveolar lavage; Matrix metalloproteinase 9; Antibacterial peptide 37; Neutrophils; Interleukin-17; Child

闭塞性细支气管炎(Bronchiolitis obliterans, BO)是一种小气道损伤所致慢性气流受限综合征,

成人常见于肺移植后,儿童BO常继发于下呼吸道感染^[1]。统计资料显示,BO病人3年病死率达60%以上,存活者仍伴反复性气促、喘息等,易继发严重感染,需反复住院治疗,严重威胁病人生命^[2]。目前BO缺乏特异性诊断手段,且国内相关研究起步较晚,多数医师对其认识不够,常被误诊为非典型儿童慢性阻塞性肺病,在肺已发生不可逆性纤维化表现时才引起重视,未能早期诊断、治疗是致预后不良的关键。相关研究已证实,气道上皮细胞损害是BO发病始动者,同时伴多因素刺激,大量炎症细胞活化、炎症细胞因子分泌造成细支气管上皮细胞坏死、脱落、成纤维细胞增殖及纤维化形成病理学改变^[3]。基质金属蛋白酶9(Matrix metalloproteinase, MMP-9)是明胶酶家族成员,正常情况组织表达量极少,特定条件下MMP-9表达失衡可诱发多种疾病及组织纤维化病理改变^[4];抗菌肽37、中性粒细胞与多种呼吸系统疾病发生关系密切^[5-6]。本研究首次探讨儿童BO支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与气道炎症程度的关系,旨在为临床诊断提供循证依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省儿童医院2018年1月至2019年6月BO患儿42例作为观察组,另选择该院同期支气管异物无并发症感染患儿38例作为对照组。符合BO诊断标准^[7];两组年龄、性别、体质指数基础资料参见后述表2,经统计均衡可比($P > 0.05$)。患儿监护人或其近亲属对患儿所接受治疗知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。纳入标准:①胸部CT示马赛克灌注征,急性下呼吸道感染或急性肺损伤后6周以上持续或反复性喘息、咳嗽或气促、呼吸困难、喘鸣,支气管扩张剂治疗无效。②胸X线片与临床表现轻重不符。排除标准:①原发性纤毛运动障碍、支气管哮喘等肺部疾病。②先天性心脏病、免疫缺陷疾病。

1.2 方法 纤支镜检查:手术室静脉麻醉辅助实施纤支镜检查,支气管镜(日本东芝公司)经喉罩进入,观察患儿气道、左右侧各叶、段支气管情况及黏膜、分泌物性状,取分泌物实施病原学诊断;采取生理盐水1 mL/kg冲洗支气管,连续3次,回收液体置无菌容器,0~4℃保存待测。

灌洗液处理:首先离心10 min(4℃, 3 500 r/min),分别取上清液、沉淀,分装已备好冻存管内,-80℃超低温冰箱保存备用。

酶联免疫吸附测定:以酶联免疫吸附测定检测灌洗液MMP-9、抗菌肽37、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-13(IL-13)及半胱氨酰白三烯(LTS)水平,酶联仪于450 nm波长下检测吸光度,参考标准

物浓度计算样品浓度。

灌洗液中性粒细胞检测:取已制备沉淀0.5 mL于无菌试管内,加二流苏糖醇2.5 mL溶解,加2.5 mL冰醋酸(15%)摇匀,滴管吸取液体滴至血细胞计数板涂片,计数细胞分类及总数,涂片标准计数200个细胞,低倍镜中性粒细胞>45个。

1.3 观察指标 (1)对比两组支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞含量。(2)分析支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与儿童BO的关系。(3)对比不同病情程度患儿支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞含量。(4)对比不同病情程度患儿气道炎症因子(IL-17、IL-13、LTS)水平。(5)Pearson相关性分析检验MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与气道炎症因子(IL-17、IL-13、LTS)相关性。病情程度判定标准见表1。

表1 闭塞性细支气管炎病情程度判定标准

项目	0分	1分	2分	3分
呼吸 频次	<30次/分	31~45次/分	46~60次/分	>60次/分
三凹征	无	仅肋间隙可见	锁骨上窝可见	鼻翼扇动显著
憋喘	无	听诊器/呼气未闻及	无听诊器即可闻及	无听诊器即可闻及
一般 情况	正常	—	—	嗜睡、烦躁、昏迷

注:4项总分评估病情程度,0~4分为轻度,5~8分为中度,9~12分为重度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计分析软件进行本研究资料分析。计数资料以例数或率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采取Pearson相关检验。计量资料(符合正态分布)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立组比较为成组 t 检验或校正 t 检验,多组比较为单因素方差分析+多重比较HSD- q 检验。影响因素分析为多因素非条件logistic回归,并采用逐步后退法以进行变量选择和剔除($\alpha_{剔除}=0.10, \alpha_{入选}=0.05$)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞含量的比较 两组基线资料(性别、年龄、体质指数)比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组支气管肺泡灌洗液MMP-9、中性粒细胞含量高于对照组,抗菌肽37含量低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.2 支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与儿童BO的关系 建立非条件logistic回归模型,以本研究资料为样本,以BO情况为因变量,赋值1=BO,0=非BO。以前述单因素分析(表2)中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量,共3个。该3指标均为

表2 两组基线资料及支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶9(MMP-9)、抗菌肽37、中性粒细胞含量的比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	MMP-9/($\mu\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	抗菌肽37/($\mu\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	中性粒细胞/($\times 10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$)
对照组	38	20/18	3.02 $\pm$ 0.70	20.96 $\pm$ 0.97	135.48 $\pm$ 44.10	186.06 $\pm$ 44.11	2.76 $\pm$ 0.25
观察组	42	23/19	2.95 $\pm$ 0.67	21.03 $\pm$ 1.02	2 701.93 $\pm$ 587.08	114.28 $\pm$ 24.98	3.38 $\pm$ 0.43
$t(\chi^2)$ 值		(0.036)	0.457	0.314	28.243	8.832	7.973
P值		0.849	0.649	0.755	<0.001	<0.001	<0.001

表3 支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶9(MMP-9)、抗菌肽37、中性粒细胞与儿童患闭塞性细支气管炎的 logistic 回归结果

因素	回归哑变量赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	OR 95%CI
MMP-9	1= $\geq$ 1 300 $\mu\text{g}/\text{L}$, 0=<1 300 $\mu\text{g}/\text{L}$	1.457	0.395	13.594	<0.001	4.294	1.979~9.317
抗菌肽37	1= $\geq$ 150 $\mu\text{g}/\text{L}$, 0=<150 $\mu\text{g}/\text{L}$	-0.790	0.295	7.154	0.007	0.454	0.255~0.810
中性粒细胞	1= $\geq$ 3.1 $\times 10^9/\text{L}$, 0=<3.1 $\times 10^9/\text{L}$	0.423	0.204	4.289	0.038	1.526	1.023~2.277

连续数值资料,为提高统计效率并使回归结果清晰,按两组总均值进行分段(分层),转化成两分类变量。各变量赋值见表3。回归结果:3个自变量均被保留入回归方程($P<0.05$)。提示:支气管肺泡灌洗液的MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞水平是儿童BO情况的影响因素或关联影响因素。详见表3。此外,本次回归的广义决定系数Cox-Snell $R^2=0.513$,不算太高,提示其变异被回归模型解释的比例不是太大,模型预测的准确性稍差。

2.3 不同病情程度患儿支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞含量 进一步探讨不同病情程度患儿支气管肺泡灌洗液MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞含量的差别,采用单因素方差分析,结果各指标整体差异有统计学意义($P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:重度患儿支气管肺泡灌洗液MMP-9、中性粒细胞含量高于中度、轻度患儿,抗菌肽37低于中度、轻度患儿($P<0.05$),详见表4。

表4 不同病情程度闭塞性细支气管炎患儿支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶9(MMP-9)、抗菌肽37、中性粒细胞含量比较/ $\bar{x} \pm s$

病情程度	例数	MMP-9/($\mu\text{g}/\text{L}$)	抗菌肽37/($\mu\text{g}/\text{L}$)	中性粒细胞/($\times 10^9/\text{L}$)
重度患儿	11	3,270.88 $\pm$ 500.52 ^{①②}	87.14 $\pm$ 11.27 ^{①②}	3.85 $\pm$ 0.37 ^{①②}
中度患儿	17	2,808.40 $\pm$ 427.59 ^①	115.29 $\pm$ 23.06 ^①	3.34 $\pm$ 0.30 ^①
轻度患儿	14	2,198.43 $\pm$ 400.80	132.13 $\pm$ 16.65	3.09 $\pm$ 0.26
F值		18.875	12.876	19.496
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:①和轻度组相比, $P<0.05$ 。②和中度组相比, $P<0.05$ 。

2.4 不同病情程度患儿气道炎症因子水平 仿行单因素方差分析,不同病情程度患儿支气管肺泡灌洗液IL-17、IL-13、LTS含量相比,差异有统计学意义($P<0.05$);多重比较并结合主要数据分析:重度患儿支气管肺泡灌洗液IL-17、IL-13、LTS含量高于中度、轻度患儿($P<0.05$),见表5。

2.5 MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞与气道炎性因

表5 不同病情程度闭塞性细支气管炎患儿气道炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

病情程度	例数	IL-17(ng/L)	IL-13(ng/L)	LTS(ng/L)
重度患儿	11	171.02 $\pm$ 34.36 ^{①②}	182.69 $\pm$ 36.59 ^{①②}	2169.43 $\pm$ 372.04 ^{①②}
中度患儿	17	127.53 $\pm$ 28.79 ^①	140.85 $\pm$ 30.17 ^①	1877.29 $\pm$ 306.48 ^①
轻度患儿	14	98.06 $\pm$ 22.27	113.26 $\pm$ 26.31	1654.37 $\pm$ 281.55
F值		20.333	15.717	8.135
P值		<0.001	<0.001	0.001

注:IL-17白细胞介素-17,IL-13白细胞介素-13,LTS半胱氨酰白三烯。

①和轻度组相比, $P<0.05$ 。②和中度组相比, $P<0.05$ 。

子相关性 Pearson相关性分析,MMP-9($r=0.696$; $r=0.615$; $r=0.612$)、中性粒细胞($r=0.674$; $r=0.474$; $r=0.826$)与IL-17、IL-13、LTS呈正相关,抗菌肽37($r=-0.762$; $r=-0.617$; $r=-0.685$)与IL-17、IL-13、LTS呈负相关($P<0.05$)。

3 讨论

目前肺活检是BO诊断的“金标准”,但小儿受肺组织娇嫩、各项生理机能发育不完善等因素影响,肺活检困难^[8]。临床报道,众多生理、病理过程参与BO发病,如肺组织修复、重建、血管形成、炎症反应等^[9]。因此,细胞相关因子诊断BO是当前研究热点。

MMP-9是明胶酶家族主要成员,负责水解变性胶原,主要由内皮细胞、巨噬细胞、肺泡上皮细胞生成,在所有MMPs成员中,仅MMP-9可特异性降解IV、V、Ⅶ型胶原、巢蛋白^[10]。基础研究显示,MMP-9与其抑制因子表达失衡是哮喘、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统纤维化疾病主要危险因素^[11]。BO进展过程中肺纤维化是其主要病理变化,本研究检测发现,BO患儿支气管肺泡灌洗液MMP-9水平高于支气管异物患儿($P<0.05$),与刘会青等^[12]研究结果近似。此外,本研究还对不同病情程度BO患儿进行研究发现,随病情程度加重,支气管肺泡灌洗液MMP-9水平呈升高趋势,与气道炎性因子IL-17、IL-13、LTS呈正相关($P<0.05$),推测MMP-9

参与BO发病过程,并通过介导炎症损害,加重BO病情。MMP-9酶解活性可破坏细胞基底膜完整性,刺激成纤维细胞入侵肺组织,激活肺组织炎症细胞,进一步损害肺组织^[13]。但有研究显示,肺移植后BO病人并未发现灌洗液MMP-9持续升高现象^[14]。本研究结果与此不符,究其原因可能是:(1)不同病因致病机制不尽相同,移植后BO主要为慢性排异反应致肺纤维化,而儿童BO主要与反复感染有关;(2)两者可能处于不同疾病发展阶段,虽气道重塑是组织破坏与重构同时进行的阶段,但肺部纤维化初级阶段主要以基质、间质破坏为主,本研究所选病例为首次确诊患儿,可能处于相对早期阶段,MMP-9相关炎症反应活跃。

抗菌肽37是具有极强抗菌活性的内源性物质,具有广谱抗菌、强碱性、热稳定性等特征,尤其对革兰氏阴性/阳性菌、真菌等菌种杀伤效果明显,但机体出现免疫相关疾病时可致抗菌肽37表达异常^[15]。有学者研究显示,在过敏性皮炎、哮喘、肺部炎症病人中,外周血抗菌肽37明显降低,原因在于呼吸道炎症诱导痰液内中性粒细胞水平升高,并强化炎症细胞活性,介导炎症瀑布效应,参与疾病进展,抗菌肽37抗菌效果削弱^[16-17]。本研究结果显示,观察组支气管肺泡灌洗液抗菌肽37含量低于对照组,中性粒细胞含量高于对照组($P<0.05$),与上述研究变化趋势一致。IL-17、IL-13、LTS是重要炎症标志物,多篇文献证实,在BO病人痰液、支气管肺泡灌洗液中明显升高,且与肺功能相关,可在一定程度上反映BO病情程度^[18-19]。本研究还发现,支气管肺泡灌洗液IL-17、IL-13、LTS水平与中性粒细胞呈正相关,与抗菌肽37呈负相关($P<0.05$),说明抗菌肽37、中性粒细胞与BO患儿气道炎症程度关系密切。分析作用机制可能是:BO患儿受病毒侵袭,机体固有免疫紊乱表现自然杀伤细胞数降低,抗菌肽37消耗加剧,同时中性粒细胞等炎症细胞功能异常激活,持续分泌IL-17、IL-13、LTS炎症因子,且树突状细胞成熟障碍进一步加重肺损害。

综上所述,BO患儿存在呼吸道MMP-9、抗菌肽37、中性粒细胞表达异常,其表达异常程度升高可能会加重气道炎症程度,可为临床诊断、制定治疗方案提供新方向。

参考文献

[1] RUTTENS D, VERLEDEN SE, DEMEYER H, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a randomized controlled trial [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0193564. DOI: 10.1371/journal.pone.0193564.

[2] GOZAL D. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: is general quality of life the right measure? [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2018, 94(4):340-341.

[3] BROWNBAC K R, Thomas LA, McGuirk JP, et al. Effect of rituximab on pulmonary function in bronchiolitis obliterans syndrome due to graft-versus-host-disease [J]. *Lung*, 2017, 195(6):781-788.

[4] 朱素华,孙亚峰,王雷,等.敲减LncRNA AFAP1-AS1通过抑制Wnt信号通路对结直肠癌细胞增殖侵袭迁移及凋亡的影响[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(4):444-449.

[5] CARRILLO W, LUCIO A, GAIBOR J, et al. Isolation of antibacterial hydrolysates from hen egg white lysozyme and identification of antibacterial peptides [J]. *J Med Food*, 2018, 21(8):808-818.

[6] 王侠.支气管哮喘患儿血清免疫球蛋白E及T淋巴细胞亚群的动态变化分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(19):195-196.

[7] MEYER KC, RAGHU G, VERLEDEN GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6):1479-1503.

[8] 韩青,史彧,李红霞,等.儿童闭塞性支气管炎合并闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎一例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(7):523-526.

[9] DUENAS-MEZA E, CORREA E, LÓPEZ E, et al. Impulse oscillometry reference values and bronchodilator response in three- to five-year old children living at high altitude [J]. *J Asthma Allergy*, 2019, 12:263-271.

[10] LI Z, TAKINO T, ENDO Y, et al. Activation of MMP-9 by membrane type-1 MMP/MMP-2 axis stimulates tumor metastasis [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3):347-353.

[11] GONG L, WU D, ZOU J, et al. Prognostic impact of serum and tissue MMP-9 in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14):18458-18468.

[12] 刘会青,李方,张爱国,等.肺炎患儿血清MMP-9、TIMP-1、sICAM-1、IL-6的变化及其意义[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3):477-479.

[13] 朱卫波.甲强龙联合多索茶碱对慢性阻塞性肺病患者血清脂联素、MMP-9、IL-17、IL-10及TNF- α 水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(12):1214-1216.

[14] 袁吉丽.MMP-9及TIMP-1在儿童闭塞性细支气管炎的表达水平及临床意义[D].广州:广州医科大学,2014.

[15] ELENUS V, PALOMARES O, WARIS M, et al. The relationship of serum vitamins A, D, E and LL-37 levels with allergic status, tonsillar virus detection and immune response [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172350. DOI: 10.1371/journal.pone.0172350.

[16] 郭巍娜,王春梅,霍方捷,等.人抗菌肽LL-37对老年脓毒症患者预后的评估价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(11):1011-1016.

[17] 郭彩云,张金凤,魏楚洪.5岁以下喘息儿童血清多种因子与肺功能的相关性分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(14):9-11.

[18] 夏明月,邱锐琴,张秀亚,等.支气管哮喘患儿合并肺炎支原体感染后IgE、LTS及IL-13含量的变化及其意义[J]. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(8):579-581.

[19] 张蕾,艾涛,罗荣华,等.半胱氨酸白三烯、总IgE、呼出气一氧化氮及潮气肺功能预测毛细支气管炎再次喘息的价值[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(5):749-751.

(收稿日期:2020-01-30,修回日期:2020-03-16)