

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.010

支气管哮喘患儿血清 CXCR4、BDNF 水平及其与气道炎症反应和糖皮质激素疗效的关系*

司 媛,王丽阳[△],刘 欢,王艺璵,李慧玲,衣兰云

首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院呼吸二科,黑龙江哈尔滨 150001

摘要:目的 探讨支气管哮喘患儿(BA)血清 C-X-C 基序趋化因子受体 4(CXCR4)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平及其与气道炎症反应和糖皮质激素疗效的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治的 146 例 BA 患儿作为 BA 组,根据糖皮质激素治疗 3 个月后的疗效将其分为无效组和有效组。另选取同期该院 75 例健康体检儿童作为对照组。检测各组血清 CXCR4、BDNF 及气道炎症指标[嗜酸性粒细胞(EOS)计数、呼出气一氧化氮(FeNO)]水平。采用 Pearson 相关分析 BA 患儿血清 CXCR4、BDNF 水平与 EOS 计数、FeNO 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCR4、BDNF 对 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的预测价值。结果 BA 组血清 CXCR4、BDNF、FeNO 水平及 EOS 计数均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,BA 患儿血清 CXCR4、BDNF 水平与 FeNO 水平、EOS 计数均呈正相关($P < 0.05$)。146 例 BA 患儿糖皮质激素治疗无效率为 34.25%(50/146)。无效组血清 CXCR4、BDNF 水平均高于有效组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,重度 BA 及 EOS 计数、FeNO 水平、CXCR4 水平、BDNF 水平升高均为 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 CXCR4、BDNF 联合检测预测 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的曲线下面积为 0.867,大于血清 CXCR4、BDNF 单独检测的 0.783、0.775,差异均有统计学意义($Z = 2.842, 2.977, P < 0.05$)。结论 血清 CXCR4、BDNF 水平升高与 BA 患儿气道炎症反应加重及糖皮质激素治疗无效均密切相关,血清 CXCR4、BDNF 联合检测对 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的预测价值较高。

关键词:儿童; 支气管哮喘; C-X-C 基序趋化因子受体 4; 脑源性神经营养因子; 气道炎症反应; 糖皮质激素; 疗效

中图法分类号:R562.2+5;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)05-0619-06

Serum levels of CXCR4 and BDNF in children with bronchial asthma and their relationship with airway inflammatory response and efficacy of glucocorticoids*

SI Yuan, WANG Liyang[△], LIU Huan, WANG Yicong, LI Huiling, YI Lanyun

The Second Department of Respiratory Medicine, Beijing Children's Hospital affiliated to Capital Medical University Heilongjiang Hospital, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with bronchial asthma (BA) and their relationship with airway inflammation and the efficacy of glucocorticoids. **Methods** A total of 146 children with BA admitted to the hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the BA group, and they were divided into ineffective group and effective group according to the effect of glucocorticoid treatment for 3 months. Another 75 healthy children who underwent physical examination in the hospital were selected as the control group. The levels of serum CXCR4, BDNF and airway inflammatory indicators including eosinophil (EOS) count and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) were detected in each group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of serum CXCR4 and BDNF levels with EOS count and FeNO levels in BA children. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of ineffective glucocorticoid treatment in children with BA. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predic-

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研课题(2019-235)。

作者简介:司媛,女,主治医师,主要从事呼吸疾病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:wangliyang1982@163.com。

ative value of serum CXCR4 and BDNF levels in children with BA who did not respond to glucocorticoid therapy. **Results** The serum levels of CXCR4, BDNF, FeNO and ESO count in BA group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum CXCR4 and BDNF were positively correlated with FeNO level and EOS count in BA children ($P < 0.05$). The ineffective rate of glucocorticoid treatment in 146 children with BA was 34.25% (50/146). The serum levels of CXCR4 and BDNF in the ineffective group were higher than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that severe BA and increased EOS count, FeNO level, CXCR4 level, and BDNF level were independent risk factors for ineffective glucocorticoid treatment in children with BA ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of combined detection of serum CXCR4 and BDNF to predict the failure of glucocorticoid treatment in BA children was 0.867, which was greater than 0.783 and 0.775 of serum CXCR4 and BDNF alone, and the differences were statistically significant ($Z = 2.842, 2.977, P < 0.05$). **Conclusion** The increased levels of serum CXCR4 and BDNF are closely related to the exacerbation of airway inflammation and the ineffective treatment of glucocorticoid in children with BA. The combined detection of serum CXCR4 and BDNF has a high predictive value for the ineffective treatment of glucocorticoid in children with BA.

Key words: children; bronchial asthma; C-X-C motif chemokine receptor 4; brain-derived neurotrophic factor; airway inflammatory response; glucocorticoids; effect of treatment

支气管哮喘(BA)是最常见的儿童时期慢性呼吸系统疾病,我国儿童 BA 患病率约为 4.90%,BA 持续发作给患儿生活、学习、健康及家庭经济等造成了巨大影响^[1-2]。糖皮质激素是治疗急性期 BA 患儿的常用药物,具有良好的平喘效果,但仍有部分 BA 患儿对糖皮质激素不敏感,使气道炎症反应进行性加重,进而导致预后不良^[3-4]。因此,及时评估 BA 患儿糖皮质激素的疗效非常重要。有研究表明,气道炎症反应在 BA 中扮演着重要角色^[1]。C-X-C 基序趋化因子受体 4(CXCR4)是一种趋化因子受体,能结合其配体促进炎症反应的发生和发展^[5]。有研究表明,CXCR4 水平在 BA 大鼠支气管和肺部均升高^[6]。脑源性神经生长因子(BDNF)是一种神经蛋白,能通过调节免疫细胞和神经-免疫网络参与炎症反应过程^[7]。有研究表明,BDNF 是 BA 患者气道上皮细胞中差异表达基因之一^[8]。然而,关于血清 CXCR4、BDNF 水平与 BA 患儿气道炎症反应及糖皮质激素疗效的关系少见相关文献报道。鉴于此,本研究对血清 CXCR4、BDNF 水平与 BA 患儿气道炎症反应及糖皮质激素疗效的关系进行了分析,以期改善 BA 患儿预后提供更多依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月本院收治的 146 例 BA 患儿作为 BA 组。另选取同期本院 75 例健康体检儿童作为对照组。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版)》^[9] 诊断标准;(2)信息完整;(3)年龄 < 6 岁;(4)初次诊断

为 BA;(5)接受吸入糖皮质激素治疗。排除标准:(1)合并感染;(2)合并肺纤维化、肺发育不良、肺炎、过敏性鼻炎等其他呼吸系统疾病;(3)精神病患者;(4)先天性呼吸道发育异常;(5)过敏性哮喘、运动性哮喘、药物性哮喘等其他类型的哮喘;(6)合并恶性肿瘤;(7)入院前接受过支气管舒张剂、免疫调节剂等药物治疗;(8)合并自身免疫性疾病;(9)对本研究药物过敏。BA 组中男 83 例,女 63 例;年龄 1~5 岁,平均 (3.69 ± 1.16) 岁;体质量 $9.61 \sim 27.37$ kg,平均 (15.40 ± 3.24) kg;病情严重程度^[9]:轻度 49 例,中度 48 例,重度 49 例;家庭成员吸烟、哮喘家族史、宠物接触分别为 40、44、21 例。对照组中男 44 例,女 31 例;年龄 1~5 岁,平均 (3.78 ± 1.20) 岁;体质量 $9.83 \sim 28.52$ kg,平均 (15.54 ± 3.18) kg。BA 组 and 对照组性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2020-06)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CXCR4、BDNF 水平检测 采集 BA 组入院第 2 天和对照组健康体检当天空腹外周静脉血 2 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取上层血清,采用温州科森生物科技有限公司提供的 CXCR4、BDNF 酶联免疫吸附试验试剂盒(货号:KM090986、KMEHu010027)检测血清 CXCR4、BDNF 水平。

1.2.2 气道炎症指标水平检测 剩余血液标本采用

迈瑞 Mindray BC-5000 型全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测嗜酸性粒细胞(EOS)计数;采用 Reslink 型呼出气一氧化氮(FeNO)检测仪(南京诺令生物科技有限公司)检测 FeNO 水平。

1.2.3 疗效评价和分组 BA 患儿入院后均按照《儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版)》^[9] 规范接受吸入糖皮质激素[布地奈德悬液(阿斯利康药业有限公司,注册证号:H20140457)]治疗,每次 1 mg,每 6~8 小时 1 次,治疗 3 个月后停药评价疗效。使用<6 岁儿童哮喘症状控制水平分级评价:(1)因哮喘出现活动受限(步行或玩耍时容易疲劳、跑步或玩耍时减少);(2)应急缓解药物使用频率>1 次/周;(3)夜间因哮喘憋醒或咳嗽;(4)持续数分钟的日间症状发作频率>1 次/周。未控制:存在 3~4 项;部分控制:存在 1~2 项;良好控制:无上述症状。根据疗效将 BA 组又分为无效组(未控制)和有效组(部分控制+良好控制)^[10]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 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,2 组间比较采用独立样本 *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,等级资料比较采用秩和检验。采用 Pearson 相关分析 BA 患儿血清 CXCR4、BDNF 水平与 FeNO 水平、EOS 计数的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCR4、BDNF 对 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BA 组和对照组血清 CXCR4、BDNF、FeNO 水平及 EOS 计数比较 BA 组血清 CXCR4、BDNF、FeNO 水平及 EOS 计数均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 BA 组和对照组血清 CXCR4、BDNF、FeNO 水平及 EOS 计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCR4 (ng/mL)	BDNF (ng/mL)	EOS 计数 ($\times 10^9/L$)	FeNO (ppb)
BA 组	146	2.54±0.44	6.19±1.98	0.72±0.13	44.15±6.96
对照组	75	1.10±0.12	1.33±0.28	0.27±0.13	10.30±2.56
<i>t</i>		37.379	21.126	24.553	60.691
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 BA 患儿血清 CXCR4、BDNF 水平与 FeNO 水平、EOS 计数的相关性 Pearson 相关分析结果显示,BA 患儿血清 CXCR4 水平与 EOS 计数、FeNO 水平均呈正相关($r = 0.788, 0.806, P < 0.001$),BDNF 水平与 EOS 计数、FeNO 水平均呈正相关($r = 0.779, 0.796, P < 0.001$)。

2.3 无效组和有效组一般临床资料、EOS 计数及血清 CXCR4、BDNF、FeNO 水平比较 无效组 50 例,有效组 96 例。无效组和有效组病情严重程度占比、EOS 计数,以及 FeNO、CXCR4、BDNF 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);无效组和有效组性别、年龄、体质量及家庭成员吸烟、哮喘家族史、宠物接触占比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 无效组和有效组一般临床资料、EOS 计数及血清 CXCR4、BDNF、FeNO 水平比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		病情严重程度			年龄(岁)
		男	女	轻度	中度	重度	
无效组	50	30(60.00)	20(40.00)	11(22.00)	13(26.00)	26(52.00)	3.84±1.09
有效组	96	53(55.21)	43(44.79)	38(39.58)	35(36.46)	23(23.96)	3.61±1.18
$\chi^2/Z/t$		0.308		11.825			1.147
<i>P</i>		0.579		0.003			0.253

组别	<i>n</i>	家庭成员吸烟		哮喘家族史		宠物接触	
		是	否	是	否	是	否
无效组	50	15(30.00)	35(70.00)	17(34.00)	33(66.00)	9(18.00)	41(82.00)
有效组	96	25(26.04)	71(73.96)	27(28.12)	69(71.88)	12(12.50)	84(87.50)
$\chi^2/Z/t$		0.259		0.539		0.808	
<i>P</i>		0.611		0.463		0.369	

组别	<i>n</i>	体质量(kg)	EOS 计数($\times 10^9/L$)	FeNO(ppb)	CXCR4(ng/mL)	BDNF(ng/mL)
无效组	50	15.61±2.58	0.81±0.11	48.68±5.84	2.83±0.37	7.69±2.08
有效组	96	15.30±3.54	0.68±0.12	41.79±6.32	2.40±0.39	5.41±1.67
$\chi^2/Z/t$		0.607	6.198	6.408	6.448	7.183
<i>P</i>		0.545	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的影响因素 以 BA 患儿糖皮质激素治疗无效(是=1,否=0)作为因变量,以病情严重程度(轻度=0,中度=1,重度=2),以及 EOS 计数、FeNO、CXCR4、BDNF(均原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,重度 BA 及 EOS 计数、FeNO 水平、CXCR4 水平、BDNF 水平升高均为 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
病情严重程度	2.133	0.872	5.984	0.014	8.440(1.528~46.596)
EOS 计数	0.131	0.035	13.745	<0.001	1.140(1.064~1.222)
FeNO	0.179	0.054	11.133	0.001	1.196(1.077~1.328)
CXCR4	0.355	0.096	13.737	<0.001	1.426(1.182~1.720)
BDNF	0.570	0.189	9.116	0.003	1.768(1.221~2.560)

表 4 血清 CXCR4、BDNF 对 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CXCR4	2.52 ng/mL	0.783(0.707~0.847)	<0.001	84.00	59.38	0.434
BDNF	6.53 ng/mL	0.775(0.699~0.840)	<0.001	86.00	56.25	0.423
二者联合	—	0.867(0.801~0.918)	<0.001	80.00	82.29	0.623

注:—表示无数据。

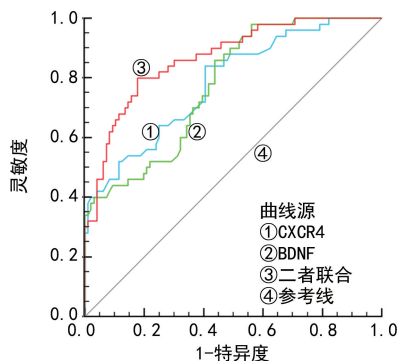


图 1 血清 CXCR4、BDNF 预测 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的 ROC 曲线

3 讨 论

BA 是由多种细胞参与的一种以慢性气道炎症反应为基本特征的异质性疾病,以反复发作的胸闷、气促、喘息、咳嗽为主要临床表现,其发病可能与遗传因素、变应原暴露、室内外环境污染、呼吸道感染等因素有关^[11]。目前针对 BA 尚无治愈方法,尽管吸入糖皮质激素可以快速扩张支气管以改善呼吸困难和哮喘症状,但并非所有患儿均能获益,部分患儿疗效不佳或停药后快速恶化或发展为糖皮质激素抵抗性 BA,增加急性发作、再次住院和死亡风险^[11-12]。因此,有

2.5 血清 CXCR4、BDNF 对 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的预测价值 以有效组作为阴性样本,无效组作为阳性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 CXCR4、BDNF 联合检测预测 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的曲线下面积(AUC)为 0.867,大于血清 CXCR4、BDNF 单独检测的 0.783、0.775,差异均有统计学意义($Z = 2.842, 2.977$, 均 $P = 0.003$)。见表 4、图 1。

必要探索相关生物标志物以评估 BA 患儿糖皮质激素治疗的疗效,指导临床个体化治疗。

持续气道炎症反应引起的气道反复损伤和气道重塑是 BA 发生和发展的重要原因,气道炎症反应增强不仅能加剧气道损伤,还能阻止糖皮质激素受体与糖皮质激素反应元件结合,抑制糖皮质激素发挥作用,是 BA 难治的重要原因^[1,13]。EOS 计数和 FeNO 水平是评价 BA 气道炎症反应的重要指标,过量 EOS 计数能释放颗粒内容物导致气道损伤;NO 虽然具有保护气道血管的作用,但过量 NO 能形成毒性活性氮加剧气道损伤^[9,14]。本研究结果显示,BA 患儿 EOS 计数和 FeNO 水平均明显升高,且为 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的独立危险因素。说明 BA 患儿存在明显的气道炎症反应,且随着气道炎症反应加重,BA 患儿糖皮质激素治疗无效风险增加。趋化因子是一类能诱导特定细胞向特定方向移动的信号分子,其配体通过与 G 蛋白连接的跨膜受体相互作用,诱导免疫细胞迁移而促进气道炎症反应发生和发展^[15]。CXCR4 是主要由免疫细胞、造血干细胞、神经细胞、血管内皮细胞等表达的一种趋化因子受体,能通过结合 C-X-C 基序趋化因子配体(CXCL)12 诱导单核细胞、淋

巴细胞、巨噬细胞等迁移至炎症反应部位,促进炎症反应发生和发展^[5]。慢性阻塞性肺疾病大鼠模型中抑制 CXCL12/CXCR4 轴能减少气道炎症反应细胞浸润和促进炎症细胞因子表达,进而减轻气道炎症反应^[16]。CXCR4 在屋尘螨诱导的哮喘小鼠模型中呈高表达,敲低 CXCL12 能减少气道和肺部炎症反应细胞浸润,改善气道和肺部炎症反应^[17]。单细胞 RNA 测序发现, CXCL12/CXCR4 信号传导在哮喘小鼠中明显上调,细胞-细胞通讯分析发现, CXCL12/CXCR4 信号传导与气道炎症反应和气道重塑均存在相关性^[18],提示 CXCR4 参与了哮喘的发作过程。有研究表明,血清 CXCR4 水平升高与 BA 患儿气道重塑加重有关^[19],故推测血清 CXCR4 可能影响 BA 患儿气道炎症反应和疗效。本研究结果显示,BA 患儿血清 CXCR4 水平升高,与 EOS 计数、FeNO 水平均呈正相关,是糖皮质激素治疗无效的独立危险因素,说明血清 CXCR4 水平升高与 BA 患儿气道炎症反应加重及糖皮质激素治疗无效均有关。分析原因为血清 CXCR4 水平升高能结合 CXCL12 促使更多的炎症细胞迁移至气道并浸润,释放大量的炎症介质加重气道炎症反应,并干扰糖皮质激素作用的发挥,增加治疗无效风险。同时, CXCL12/CXCR4 信号轴还能激活 c-Jun 氨基末端激酶、促分裂素原活化蛋白激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 等信号通路,上调成纤维细胞和结缔生长因子表达,加剧气道重塑过程(炎症损伤-修复-再损伤-再修复),削弱糖皮质激素作用,导致治疗无效风险增加^[20]。

BDNF 是神经元和神经胶质细胞的细胞体合成的神经营养因子,能特异性结合酪氨酸激酶受体 B (TrkB)并磷酸化,从而通过激活下游多条信号通路发挥营养神经的作用。有研究发现, BDNF 在多种免疫细胞中也有表达,同时能调节神经-免疫网络的交互作用,参与炎症反应过程^[7]。BDNF 水平在慢性阻塞性肺疾病大鼠气道中呈高表达,注射 BDNF 抗体下调 BDNF 表达能明显降低肺部和气道炎症细胞因子水平,进而改善气道炎症反应和肺功能^[21]。卵清蛋白诱导的小鼠哮喘模型中 BDNF 水平升高增加了气道多种炎症细胞因子释放^[22]。另一项实验表明,哮喘小鼠肺泡灌洗液、血清和肺组织中 BDNF、TrkB 水平均上调,与气道高反应性形成有关^[23],提示 BDNF 参与了哮喘的发作过程。有研究报道表明,血清 BDNF 水平升高与儿童 BA 病情加重有关^[24],故推测血清 BDNF 水平可能影响 BA 患儿气道炎症反应和疗效。本研究结果显示,BA 患儿血清 BDNF 水平升高,与 EOS 计数、FeNO 水平均呈正相关,是糖皮质激素治疗无

效的独立危险因素,说明血清 BDNF 水平升高与 BA 患儿气道炎症反应加重及糖皮质激素治疗无效均有关。分析原因为 BDNF 水平升高能结合 TrkB 增强免疫细胞活性及诱导炎症介质释放,导致 BA 患儿气道炎症反应加重,并通过影响气道修复过程导致糖皮质激素治疗无效风险增加^[21-22]。同时, BDNF/TrkB 信号传递会增强胆碱能神经系统的活性,导致支气管平滑肌持续收缩和上皮细胞分泌大量黏液,加剧气道狭窄和气道重塑,降低糖皮质激素作用,导致治疗无效风险增加^[25]。

本研究中 ROC 曲线分析结果显示,血清 CXCR4、BDNF 联合检测预测 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的 AUC 为 0.867,大于血清 CXCR4、BDNF 单独检测的 0.783、0.775,提示血清 CXCR4、BDNF 水平有助于预测 BA 患儿糖皮质激素的疗效,联合检测血清 CXCR4、BDNF 水平可以更准确地进行预测。

综上所述,BA 患儿血清 CXCR4、BDNF 水平均升高,与气道炎症反应加重及糖皮质激素治疗无效均有关,血清 CXCR4、BDNF 联合检测对 BA 患儿糖皮质激素治疗无效的预测价值较高。但本研究也存在选择偏倚,还需进一步进行多中心研究予以验证。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会. 支气管哮喘中西医结合诊疗中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 12-20.
- [2] 周舒, 黄嘉, 梁雅丽, 等. 中国儿童哮喘患病率及其危险因素的 Meta 分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(3): 253-259.
- [3] 糖皮质激素急诊应用共识专家组. 糖皮质激素急诊应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(6): 765-772.
- [4] DUSE M, SANTAMARIA F, VERGA M C, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases[J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1): 97.
- [5] 陶冶. SDF-1 α /CXCR4 轴在心血管系统疾病中的研究进展[J]. 海南医学, 2021, 32(15): 2007-2011.
- [6] 王莉, 刘小静, 张建勇. AMD3100 干预 CXCR4 对哮喘小鼠气道黏蛋白 MUC5ac 蛋白表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(9): 1082-1087.
- [7] ICHIMURA-SHIMIZU M, KURREY K, MIYATA M, et al. Emerging insights into the role of BDNF on health and disease in periphery[J]. Biomolecules, 2024, 14(4): 444.
- [8] 周冬梅, 孔灵菲. 哮喘患者气道上皮细胞关键基因的生物信息学分析[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(3): 251-255.
- [9] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会.

- 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [10] 罗汉球, 古伟强, 曾子坤, 等. 支气管哮喘患儿血清 omentin-1、FGF-2 水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2024, 64(5): 52-55.
- [11] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医药教育协会儿科专业委员会, 等. 中国儿童哮喘行动计划临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(7): 484-490.
- [12] 何权瀛. 对糖皮质激素抵抗性支气管哮喘的新认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 400-405.
- [13] RAMOS R P, TLIBA O. Glucocorticoid insensitivity in asthma: the unique role for airway smooth muscle cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8966.
- [14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 417-423.
- [15] RAMÍREZ-JIMÉNEZ F, PAVÓN-ROMERO G F, VELÁSQUEZ-ROD-RÍGUEZ J M, et al. Biologic therapies for asthma and allergic disease: past, present, and future[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 270.
- [16] 高小梅, 何佳颖, 朱圆圆, 等. 肉桂醛调节 SDF-1/CXCR4 轴对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症的影响[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(11): 1666-1671.
- [17] CHEN S S, TANG W, YU G Y, et al. CXCL12/CXCR4 axis is involved in the recruitment of NK cells by HMGB1 contributing to persistent airway inflammation and AHR during the late stage of RSV infection[J]. *J Microbiol*, 2023, 61(4): 461-469.
- [18] YU X, LI L F, CAI B C, et al. Single-cell analysis reveals alterations in cellular composition and cell-cell communication associated with airway inflammation and remodeling in asthma[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 76.
- [19] 刘洋, 王冬苗, 胡春燕. 支气管哮喘患儿血清 YKL-40、Periostin 及 CXCR4 表达与气道重塑的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1786-1789.
- [20] 王锦聪, 俞万钧, 王华英. CXCL12/CXCR4 通路在气道炎症性疾病发病机制中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1591-1593.
- [21] GUO Z L, LIU L, LI S S, et al. Effect of BDNF on airway inflammation in a rat model of COPD[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1116.
- [22] ANTUNES G L, SILVEIRA J S, LUFT C, et al. Airway inflammation induces anxiety-like behavior through neuroinflammatory, neurochemical, and neurometabolic changes in an allergic asthma model[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 911-926.
- [23] 聂颖, 王丹, 乔静, 等. BDNF 经 TrkB-Ca²⁺ 信号通路对哮喘小鼠气道高反应的调控研究[J]. 现代免疫学, 2023, 43(5): 370-375.
- [24] 冯帅, 陈波, 尹晓文, 等. 脑源性神经营养因子与儿童哮喘严重程度的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 167-170.
- [25] DRAGUNAS G, WOEST M E, NIJBOER S, et al. Cholinergic neuroplasticity in asthma driven by TrkB signaling[J]. *FASEB J*, 2020, 34(6): 7703-7717.
- (收稿日期: 2024-08-22 修回日期: 2024-10-28)
-
- (上接第 618 页)
- [13] CHEN Q M, SHEN D, SUN H W, et al. Effects of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in patients following acute cerebral infarction[J]. *NeuroRehabilitation*, 2021, 48(1): 83-96.
- [14] 李国锋. 血清 VILIP-1 水平与急性脑梗死患者丁苯酞治疗效果的相关性[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(19): 3136-3138.
- [15] 庞旭阳. 急性脑梗死患者血清 salusin- α 、VILIP-1 水平变化及影响因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1435-1438.
- [16] MANUKYAN G, GALLO J, MIKULKOVA Z, et al. Phenotypic and functional characterisation of synovial fluid-derived neutrophils in knee osteoarthritis and knee infection[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(1): 72-82.
- [17] JALALEDDINE N, EL-HAJJAR L, DAKIK H, et al. Pannexin1 is associated with enhanced Epithelial-To-Mesenchymal transition in human patient breast cancer tissues and in breast cancer cell lines[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 1967.
- [18] LEE S T, CHANG A A, VENTON B J. Pannexin1 channels regulate mechanically stimulated but not spontaneous adenosine release[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(13): 3781-3789.
- [19] 王淼, 玄洪雷. 老年急性脑梗死患者血清 Pannexin1 和 sTREM-1 表达水平及其与病情和预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 123-127.
- [20] KONG A H Y, WU A J, HO O K Y, et al. Exploring the potential of aptamers in targeting neuroinflammation and neurodegenerative disorders: opportunities and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11780.
- [21] SHE X, SONG B, TAN Y, et al. Butein alleviates cerebral ischemic reperfusion injury by modulating the TLR4/NF- κ B pathway[J]. 2023, 37(9): 4817-4823.
- (收稿日期: 2024-07-26 修回日期: 2024-11-08)