

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.015

急性毛细支气管炎患儿血清 FGF2、IL-18、NOX4
水平及其临床意义*刘莎莎,孟洁,聂金涛,李学明[△]

河北省邯郸市中医院儿科,河北邯郸 056001

摘要:目的 探讨急性毛细支气管炎(AB)患儿血清成纤维细胞生长因子 2(FGF2)、白细胞介素-18(IL-18)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NOX4)水平及其临床意义。方法 选取 2023 年 3 月至 2024 年 7 月在该院就诊的 AB 患儿 129 例作为观察组,其中轻度组 62 例、中度组 48 例和重度组 19 例;另选取同期在该院做儿保的 50 例健康婴幼儿作为健康对照组。比较观察组和健康对照组一般资料。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 水平。采用 Pearson 相关分析 AB 患儿血清 FGF2 水平与血清 IL-18、NOX4 水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 对 AB 严重程度的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析发生 AB 的影响因素。结果 观察组患儿血清 FGF2、IL-18 和 NOX 水平均显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度组和中度组血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 水平显著高于轻度组,且重度组血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 水平高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,AB 患儿血清 FGF2 水平与血清 IL-18、NOX4 水平均呈正相关($r=0.522$, $P<0.05$; $r=0.481$, $P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 单独诊断中、重度 AB 患儿的曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.767、0.771,三者联合诊断中、重度 AB 患儿的 AUC 为 0.875,明显优于各指标单独诊断($Z_{\text{三者联合-FGF2}}=3.484$, $Z_{\text{三者联合-IL-18}}=3.040$, $Z_{\text{三者联合-NOX4}}=3.082$, 均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平升高均是发生 AB 的危险因素($P<0.05$)。结论 FGF2、IL-18 和 NOX4 在 AB 患儿血清中均呈高表达,三者对诊断 AB 严重程度具有重要的临床意义,且三者联合诊断 AB 的效能更高。

关键词:急性毛细支气管炎; 成纤维细胞生长因子 2; 白细胞介素 18; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4; 严重程度; 诊断价值

中图法分类号:R725.6;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)13-1809-05

Serum levels of FGF2, IL-18 and NOX4 in children with acute capillary bronchitis
and their clinical significance*LIU Shasha, MENG Jie, NIE Jintao, LI Xueming[△]Department of Pediatrics, Handan Hospital of Traditional Chinese
Medicine, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of fibroblast growth factor 2 (FGF2), interleukin 18 (IL-18) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 (NOX4) in children with acute capillary bronchitis (AB) and their clinical significance. **Methods** A total of 129 children with AB attending the hospital from March 2023 to July 2024 were selected as the observation group, including 62 cases in the mild group, 48 cases in the moderate group and 19 cases in the severe group, meanwhile 50 cases of healthy infants who were undergoing pediatric care in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. The clinical data of the observation group and the healthy control group were compared. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum FGF2, IL-18 and NOX4 levels in the study subjects. Pearson's correlation analysis was used to analyze the correlation between serum FGF2 levels and serum IL-18, NOX4 levels in AB children. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the diagnostic value of serum FGF2, IL-18 and NOX4 on the severity of AB. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for the occurrence of AB. **Results** The serum FGF2, IL-18 and NOX levels in the

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2019382)。

作者简介:刘莎莎,女,主治中医师,主要从事中医儿科方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: xw0ij8@163.com。

observation group were significantly higher than those in the healthy control group, and the differences had statistical significance ($P < 0.05$). Serum FGF2, IL-18 and NOX4 levels in the severe group and the moderate group were significantly higher than those in the mild group, and serum FGF2, IL-18 and NOX4 levels in the severe group were higher than those in the moderate group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson's correlation analysis results showed that serum FGF2 level of the children with AB was positively correlated with serum IL-18 and NOX4 levels ($r = 0.522, P < 0.05; r = 0.481, P < 0.05$). The ROC curves analysis results demonstrated that area under the curve (AUC) of serum FGF2, IL-18 and NOX4 for diagnosing children with moderate and severe AB alone was 0.739, 0.767 and 0.771, respectively, and the AUC of the three indicators in combination for diagnosing children with moderate and severe AB was 0.875, which was significantly better than that of each index alone ($Z_{\text{three combined-FGF2}} = 3.484, Z_{\text{three combined-IL-18}} = 3.040, Z_{\text{three combined-NOX4}} = 3.082$, all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression results showed that elevated serum FGF2, IL-18 and NOX4 levels were all risk factors for the development of AB ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum FGF2, IL-18 and NOX4 are highly expressed in children with AB, and they are clinically important for diagnosing the severity of AB, and the combined diagnostic efficacy of the three indicators is higher.

Key words: acute bronchiolitis; fibroblast growth factor 2; interleukin-18; nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4; severity; diagnostic value

急性毛细支气管炎(AB)是一个重要的公共卫生问题,是婴幼儿住院治疗的主要原因,即使入院治疗,AB的严重程度也可能从中度症状发展为近乎致命的感染^[1-2]。AB最常见的症状是咳嗽、喘息、呼吸急促和过度充气,另外AB还是慢性呼吸系统并发症(即反复喘息和儿童哮喘)的危险因素^[3-4]。因此诊断AB严重程度,并给予AB婴幼儿适当护理非常重要。成纤维细胞生长因子(FGF)蛋白家族包括组织分泌的信号蛋白,以调节细胞代谢、增殖、分化和存活。人类FGF-2基因编码的不是一种蛋白质,而是一组复杂的、分子量为18 kg/mol的亚型,是一种具有154个氨基酸的单链非糖基化多肽^[5]。有研究表明,FGF2能够参与呼吸系统疾病的进展^[6]。白细胞介素(IL)-18是一种有效的促炎性细胞因子,参与宿主对感染的防御,并调节先天性和获得性免疫反应。IL-18由造血细胞和非造血细胞产生,包括单核细胞、巨噬细胞、角质形成细胞和间充质细胞,在各种感染、代谢或炎症性疾病中发挥作用^[7]。产生活性氧的NADPH氧化酶(NOX)首次在吞噬细胞膜中被发现,在吞噬性白细胞中,NOX依赖性超氧化物的产生在破坏吞噬生物体和促进细胞的抗微生物功能方面起着至关重要的作用^[8]。NOX4是NOX家族酶的成员之一,其与缺氧相关信号转导密切相关,是多种代谢过程的调节因子^[9]。在此背景下,本研究分析了AB患儿血清FGF2、IL-18和NOX4水平变化,以期准确诊断AB病情严重程度,为AB的临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年3月至2024年7月在本院就诊的AB患儿129例作为观察组,并根据《毛细

支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)》^[10]中严重程度的评估标准,将其分为轻度组62例、中度组48例和重度组19例。纳入标准:(1)符合文献[11]中AB的诊断标准;(2)年龄2~23个月;(3)脉率 < 180 次/min、呼吸频率 < 100 次/min;(4)患病3d内入院;(5)临床资料完整。排除标准:(1)有哮喘及其他过敏性疾病史和家族史;(2)合并免疫缺陷疾病;(3)合并慢性阻塞性肺疾病;(4)入院前1个月接受肾上腺皮质激素或免疫球蛋白治疗;(5)合并细菌感染。另选取同期在本院做儿保的50例健康婴幼儿作为健康对照组。本研究通过本院医学伦理委员会批准(批号:202301-009)。所有研究对象家属均知晓本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的性别、年龄、体质量、分娩方式等一般资料。

1.2.2 血清FGF2、IL-18和NOX4水平检测 采集观察组入院当天、健康对照组做儿保当天的足尖血3 mL,使用离心机以3 000 r/min离心10 min后分离血清,并保存至 -80°C 超低温冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验测定FGF2、IL-18和NOX4水平。

1.3 统计学处理 使用SPSS23.0统计软件进行数据分析。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,进一步两两比较采用SNK- q 法。计数资料以例数或百分比表示,2组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析AB患儿血清FGF2水平与血清IL-18、NOX4水平的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清FGF2、IL-18和NOX4对AB严重程度的诊断价值。采用多因素Logistic回归分

析发生 AB 的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和健康对照组一般资料及血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平比较 观察组和健康对照组年龄、

性别、体质量和分娩方式比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组和健康对照组一般资料及血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	年龄(月)	性别		体质量(kg)
			男	女	
观察组	129	12.85±3.80	63(48.84)	66(51.16)	10.35±0.52
健康对照组	50	13.06±3.54	24(48.00)	26(52.00)	10.28±0.60
t/χ ²		—0.34	0.01		0.77
P		0.74	0.92		0.44

组别	n	分娩方式		FGF2(pg/mL)	IL-18(pg/mL)	NOX4(μg/L)
		顺产	剖宫产			
观察组	129	69(53.49)	60(46.51)	19.81±3.25	325.21±41.06	5.03±1.47
健康对照组	50	27(54.00)	23(46.00)	10.12±2.63	226.43±35.17	2.59±0.64
t/χ ²		0.01		18.82	15.01	11.31
P		0.95		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不同严重程度 AB 患儿血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平比较 重度组和中度组血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平显著高于轻度组,且重度组血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度 AB 患儿血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FGF2(pg/mL)	IL-18(pg/mL)	NOX4(μg/L)
轻度组	62	17.51±3.54	289.13±55.41	4.16±1.29
中度组	48	21.04±3.01 ^a	351.96±63.80 ^a	5.39±1.35 ^a
重度组	19	24.48±3.60 ^{ab}	375.29±72.13 ^{ab}	6.95±1.40 ^{ab}
F		36.06	21.71	34.89
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 AB 患儿血清 FGF2 水平与血清 IL-18、NOX4 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,AB 患儿血清 FGF2 水平与血清 IL-18、NOX4 水平均呈正相关($r=0.522,P<0.05;r=0.481,P<0.05$)。

2.4 血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 单独及联合诊断中、重度 AB 的价值 以 FGF2、IL-18 和 NOX4 水平作为检验变量,以 AB 患儿是否为中、重度作为状态

变量(否=0,是=1),绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 单独诊断中、重度 AB 患儿的曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.767、0.771,三者联合诊断中、重度 AB 患儿的 AUC 为 0.875,灵敏度为 83.58%,特异度为 77.42%,三者联合诊断的 AUC 明显大于各指标单独诊断($Z_{\text{三者联合-FGF2}}=3.484$ 、 $Z_{\text{三者联合-IL-18}}=3.040$ 、 $Z_{\text{三者联合-NOX4}}=3.082$,均 $P<0.05$)。见图 1、表 3。

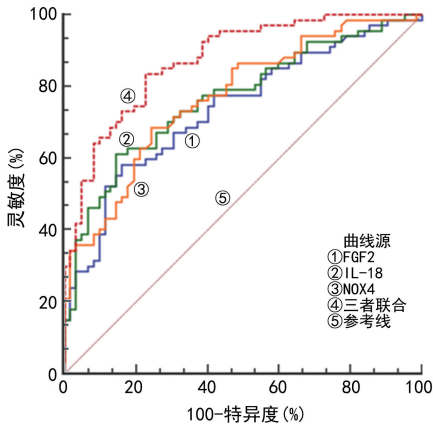


图 1 血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 单独及联合诊断中、重度 AB 的 ROC 曲线

表 3 血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 单独及联合诊断中、重度 AB 的价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	P
FGF2	20.95 pg/mL	0.739	0.654~0.812	58.21	83.87	0.421	<0.05
IL-18	345.73 pg/mL	0.767	0.685~0.837	61.19	85.48	0.467	<0.05

续表 3 血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 单独及联合诊断中、重度 AB 的价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	P
NOX4	4.75 μg/L	0.771	0.689~0.841	68.66	75.81	0.445	<0.05
三者联合	—	0.875	0.805~0.926	83.58	77.42	0.610	<0.05

注:—表示无数据。

2.5 多因素 Logistic 回归分析发生 AB 的影响因素 将患儿是否发生 AB 作为因变量(否=0,是=1),血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 水平作为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平升高均是发生 AB 的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析发生 AB 的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
FGF2	1.262	0.385	10.738	0.001	3.531	1.660~7.510
IL-18	1.455	0.516	7.947	0.005	4.238	1.557~11.775
NOX4	0.783	0.243	10.407	0.001	2.190	1.360~3.526

3 讨 论

AB 是一种较为普遍的导致婴幼儿急诊科就诊和住院治疗的下呼吸道感染疾病^[12]。AB 是临床诊断,没有共同的国际定义。婴儿鼻炎、呼吸急促、喘息、咳嗽、湿啰音、使用辅助肌肉和(或)鼻翼煽动通常会被诊断为反应性气道疾病、喘息、咳嗽、哮喘或肺炎,以及 AB 等疾病^[13-14]。因此评估婴幼儿 AB 风险至关重要,但最佳风险分层和诊断仍然是一个挑战。

FGF2 对细胞信号传导的主要贡献是激活 FGFR 和 FGFR 依赖性信号通路。在该作用中,FGF2 充当典型的生长因子,并作为常规的细胞外信号发挥作用,依赖于 FGF 受体作为细胞外部和内部之间的介质。FGF2 是 FGF 家族的一员,参与关键的生物过程,包括发育、细胞增殖、伤口愈合和血管生成^[15]。有研究表明,与 FGFR1 或 FGFR4 相互作用后,细胞外 FGF2 通过内吞作用内化并转位到胞质溶胶中,进而导入细胞核中。通过内吞作用,FGF2 可能通过与其细胞内伴侣分子相互作用而独立于 FGFR 影响细胞信号传导,从而调节转录、调节细胞骨架网络、肿瘤转化和侵袭^[16]。TAN 等^[6]通过建立屋尘螨诱导的慢性小鼠模型探讨 FGF2 在哮喘中的免疫调节作用发现,临床哮喘标本支气管上皮和肺泡区 FGF2 蛋白水平显著上调,提示其可能是一种潜在的炎症调节剂。本研究比较了观察组和健康对照组血清 FGF2 水平发现,观察组血清 FGF2 水平显著高于健康对照组,且重度组和中度组血清 FGF2 水平显著高于轻度组,重度组血清 FGF2 水平显著高于中度组。表明 FGF2 可能在 AB 的发生、发展中具有调节作用,其促炎作用可能是通过成纤维细胞生长因子受体/丝裂原活化

蛋白激酶/核因子- κ B(NF- κ B)途径介导的。进一步行 Pearson 相关分析发现 AB 患儿血清 IL-18、NOX4 水平与血清 FGF2 水平均呈正相关,即 FGF2 水平越高,IL-18 和 NOX4 水平也越高,说明 FGF2 与炎症分子关系密切,可能有助于诊断和监测 AB 患儿病情严重程度。

IL-18 可能诱导炎症和细胞毒性免疫细胞活动,从而导致自身免疫。IL-18 是 IL-1 家族细胞因子的一员,该家族由 11 个成员细胞因子组成,可促进先天免疫系统的活性^[17]。与 IL-1 β 类似,IL-18 前体需经炎症小体激活的 Caspase-1 加工,才能转化为成熟且具有生物活性的形式。IL-18 与其由 2 条链(IL-18R α 和 IL-18R β)组成的特异性受体结合,触发与 IL-1 类似的细胞内信号通路,最终导致 NF- κ B 的激活和炎症过程^[18-19]。本研究结果显示,观察组血清 IL-18 水平显著高于健康对照组,且患儿病情越严重,IL-18 水平越高。提示炎症细胞因子 IL-18 可能与 AB 疾病的发生、发展有密切联系。另外,本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-18 诊断中、重度 AB 患儿的 AUC 为 0.767(95%CI:0.685~0.837),灵敏度为 61.19%,特异度为 85.48%。表明血清 IL-18 可能是最佳风险分层和诊断 AB 疾病的潜在血清标志物。

NADPH 氧化酶家族响应特定的细胞外和细胞内信号,可以在空间和时间上调控、传递 ROS。有研究表明,NOX 酶参与蛋白质的翻译后加工、细胞信号传导、基因表达调节和细胞分化等多种关键的生理过程^[9]。NOX4 表达的特征是连续产生过氧化氢,这意味着 NOX4 在维持基础生理氧化还原稳态中有普遍作用。NOX4 的水平变化与多种病理改变有关,其中包括 AB 的发生。NOX4 的活性可通过缺氧以及刺激其 mRNA 转录和(或)蛋白质翻译来增强^[20]。一项小鼠实验研究表明,NOX4 在卵清蛋白处理的小鼠血清中呈高表达,抑制 NOX4 减轻了卵清蛋白诱导的气道重塑和炎症^[21],与本研究结果一致。本研究发现,观察组血清 NOX4 水平显著高于健康对照组,且重度组血清 NOX4 水平显著高于轻度组和中度组。本研究进一步进行 ROC 曲线分析发现,血清 NOX4 对中、重度 AB 患儿诊断的曲线下面积 AUC 为 0.771(95%CI:0.689~0.841),灵敏度为 68.66%,特异度为 75.81%。提示 NOX4 水平的异常升高可能参与了 AB 的发生。

基于上述结果,本研究进一步分析血清 FGF2、

IL-18 和 NOX4 检测对 AB 严重程度的诊断价值发现,三者联合诊断的 AUC 为 0.875(95%CI:0.805~0.926),灵敏度为 83.58%,特异度为 77.42%,联合诊断中、重度 AB 的 AUC 明显优于各指标单独诊断。表明血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 联合检测诊断中、重度 AB 有更高的诊断效能,有利于及时识别具有发展为中、重度 AB 风险的患儿。此外,本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平异常升高均是患儿发生中、重度 AB 的危险因素。进一步表明患儿血清 FGF2、IL-18、NOX4 水平与 AB 的发生、发展密切相关。

综上所述,AB 患儿血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 水平升高,三者联合对 AB 严重程度的诊断有较高价值,与且 AB 的发生、发展密切相关。但血清 FGF2、IL-18 和 NOX4 影响 AB 患儿病情发展的具体调节机制有待后续扩大样本做进一步研究。

参考文献

[1] RAITA Y,CAMARGO C J,MACIAS C G,et al. Machine learning-based prediction of acute severity in infants hospitalized for bronchiolitis:a multicenter prospective study [J]. *Sci Rep*,2020,10(1):10979.

[2] HE Z G,FENG J T,XIA J B,et al. Frequency of signs and symptoms in persons with asthma[J]. *Respir Care*, 2020,65(2):252-264.

[3] 杨男,尚云晓. 毛细支气管炎与哮喘的关系[J]. *中国实用儿科杂志*,2019,34(9):737-742.

[4] KHOSHNEVISASL P,SADEGHZADEH M,KAMALI K,et al. A randomized clinical trial to assess the effect of Zinc and vitamin D supplementation in addition to hypertonic saline on treatment of acute bronchiolitis[J]. *BMC Infect Dis*,2022,22(1):538.

[5] BENINGTON L,RAJAN G,LOCHER C,et al. Fibroblast growth factor 2;a review of stabilisation approaches for clinical applications[J]. *Pharmaceutics*,2020,12(6):508.

[6] TAN Y Y,ZHOU H Q,LIN Y J,et al. FGF2 is overexpressed in asthma and promotes airway inflammation through the FGFR/MAPK/NF-κB pathway in airway epithelial cells[J]. *Mil Med Res*,2022,9(1):7.

[7] IHIM S A,ABUBAKAR S D,ZIAN Z,et al. Interleukin-18 cytokine in immunity,inflammation,and autoimmunity:biological role in induction,regulation,and treatment [J]. *Front Immunol*,2022,13:919973.

[8] VERMOT A,PETIT-HÄRTLEIN I,SMITH S M E,et al. NADPH oxidases (NOX):an overview from discover-

y,molecular mechanisms to physiology and pathology [J]. *Antioxidants(Basel)*,2021,10(6):890.

[9] SZANTO I. NADPH oxidase 4(NOX4)in cancer:linking redox signals to oncogenic metabolic adaptation[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(5):2702.

[10] 《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. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)[J]. *中华儿科杂志*,2015,53(3):168-171.

[11] 毛千芊,谷晓阳. 诸福棠与《诸福棠实用儿科学》[J]. *中国卫生人才*,2023(7):56-58.

[12] GONZÁLEZ B V,VELAZ B V,BLANCO M E,et al. Immediate effects and safety of high-frequency chest wall compression compared to airway clearance techniques in non-hospitalized infants with acute viral bronchiolitis[J]. *Respir Care*,2021,66(3):425-433.

[13] JOSEPH M M,EDWARDS A. Acute bronchiolitis: assessment and management in the emergency department [J]. *Pediatr Emerg Med Pract*,2019,16(10):1-24.

[14] LAVILLEDIEU D,ABASSI H,MERCIER G,et al. Implementation of an organizational infrastructure paediatric plan adapted to bronchiolitis epidemics[J]. *J Infect Public Health*,2020,13(2):167-172.

[15] SLUZALSKA K D,SLAWSKI J,SOCHACKA M,et al. Intracellular partners of fibroblast growth factors 1 and 2-implications for functions [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2021,57:93-111.

[16] PALLOTTA M T,NICKEL W. FGF2 and IL-1β - explorers of unconventional secretory pathways at a glance [J]. *J Cell Sci*,2020,133(21):250449.

[17] SOMM E,JORNAYVAZ F R. Interleukin-18 in metabolism:from mice physiology to human diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2022,13:971745.

[18] KAPLANSKI G. Interleukin-18:biological properties and role in disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*,2018,281(1):138-153.

[19] ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU T,ASLAN A T,RAMASLI GÜRSOY T,et al. Caspase-1 and interleukin-18 in children with post infectious bronchiolitis obliterans:a case-control study[J]. *Eur J Pediatr*,2022,181(8):3093-3101.

[20] PECCHILLO CIMMINO T,AMMENDOLA R,CATTANEO F,et al. NOX dependent ROS generation and cell metabolism[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(3):2086.

[21] XUAN A L,YANG M,XIA Q,et al. Downregulation of NOX4 improves airway remodeling and inflammation by the TGF-β1-Smad2/3 pathway in asthma[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*,2023,69(9):201-206.