

• 论 著 •

MMP 伴喘息患儿血清 NF- κ B、HMGB1 表达与炎症细胞因子水平的相关性及其诊断价值*

谢 菲¹, 陈瑞东¹, 赵 洁², 徐春艳¹, 岳 彬¹

沧州市中心医院; 1. 儿内一科; 2. 儿内二科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨肺炎支原体肺炎(MMP)伴喘息患儿血清核转录因子- κ B(NF- κ B)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表达水平与炎症细胞因子的相关性及其诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 10 月该院收治的 MMP 患儿 90 例, 分为 MMP 伴喘息组 38 例, MMP 不伴喘息组 52 例, 另选取同期体检健康儿童 40 例作为健康对照组, 应用荧光定量 PCR 检测各组血清 NF- κ B、HMGB1 表达水平, 应用酶联免疫吸附试验法检测各组血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 并进行 Pearson 相关分析, 利用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NF- κ B、HMGB1 表达对 MMP 伴喘息的诊断价值。结果 MMP 伴喘息组与 MMP 不伴喘息组患儿血清 NF- κ B、HMGB1 表达水平与 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); MMP 伴喘息组患儿血清 NF- κ B、HMGB1 表达水平与 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均高于 MMP 不伴喘息组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MMP 伴喘息患儿血清 NF- κ B 表达水平与血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平呈正相关, 血清 HMGB1 表达水平与血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平呈正相关。血清 NF- κ B 的最佳临界值为 4.78, ROC 曲线下面积(AUC)为 0.863(95%CI: 0.752~0.895), 其灵敏度为 88.28%, 特异度为 87.38%; 血清 HMGB1 的最佳临界值为 3.67, AUC 为 0.815(95%CI: 0.746~0.895), 其灵敏度为 84.74%, 特异度为 80.43%, 诊断价值均优于血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 。结论 NF- κ B、HMGB1、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 可能共同参与了 MMP 伴喘息的病理发展过程, 血清 NF- κ B、HMGB1 表达对 MMP 伴喘息患儿具有较好的诊断价值。

关键词:肺炎支原体肺炎; 核转录因子- κ B; 高迁移率族蛋白 B1; 炎症细胞因子; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.010 **中图法分类号:**R725.6

文章编号:1673-4130(2021)05-0554-05 **文献标志码:**A

The correlation between the expression of serum NF- κ B and HMGB1 and the inflammatory cytokines in children with MMP and wheezing and its diagnostic value*

XIE Fei¹, CHEN Ruidong¹, ZHAO Jie², XU Chunyan¹, YUE Bin¹

1. First Department of Pediatrics; 2. Second Department of Pediatrics, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in serum and inflammatory cytokines in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MMP) and wheezing and its diagnostic value. **Methods** Totally 90 children with MMP from January 2018 to October 2019 in our hospital were selected, which were divided into MMP with wheezing group (38 cases), MMP without wheezing group (52 cases), 40 healthy children in the same period were selected as the control group. The levels of NF- κ B and HMGB1 expression in each group were detected by fluorescence quantitative PCR, and the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the Pearson correlation analysis were used to analyze their relevance. The expression of NF- κ B and HMGB1 in serum were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve to diagnose MMP with wheezing. **Results** The levels of serum NF- κ B, HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in MMP with wheezing group and MMP without wheezing group were significantly higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant

* 基金项目: 河北省 2017 年度医学科学研究重点课题计划项目(20171517)。

作者简介: 谢菲, 女, 副主任医师, 主要从事小儿呼吸系统疾病研究。

本文引用格式: 谢菲, 陈瑞东, 赵洁, 等. MMP 伴喘息患儿血清 NF- κ B、HMGB1 表达与炎症细胞因子水平的相关性及其诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 554-558.

($P<0.05$). The serum levels of NF- κ B, HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were significantly higher in MMP with wheezing group than in MMP without wheezing group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of NF- κ B was positively correlated with the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α . The expression of HMGB1 was positively correlated with the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α . The best critical value of serum NF- κ B was 4.78, the area under the ROC curve(AUC) was 0.863 (95%CI:0.752—0.895), the sensitivity was 88.28% and the specificity was 87.38%. The best critical value of serum HMGB1 was 3.67, the AUC was 0.815(95%CI:0.746—0.895), the sensitivity was 84.74% and the specificity was 80.43%, the diagnostic value of serum NF- κ B and HMGB1 for MMP with wheezing was better than that of serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α . **Conclusion** NF- κ B, HMGB1, IL-1 β , IL-6 and TNF- α may be involved in the pathological development of MMP with wheezing by affecting the inflammatory response, the serum NF- κ B and HMGB1 expression have a good diagnostic value for MMP with wheezing.

Key words: mycoplasma pneumoniae pneumonia; nuclear factor-kappa B; high mobility group protein B1; inflammatory cytokines; diagnostic value

肺炎支原体肺炎(MMP)是儿童常见的呼吸系统感染性疾病,近年来发病率呈升高趋势^[1]。MMP不仅引起咳嗽、咳痰等症状,部分儿童可出现喘息症状,严重影响儿童健康和生活质量,目前对于MMP伴喘息的发病机制仍未完全明确,相关研究表明,气道炎性反应和免疫紊乱可能是造成喘息发作的重要基础^[2]。核转录因子- κ B(NF- κ B)参与多种炎症性疾病的发生与发展,其相关通路的激活在机体抗感染性疾病中发挥重要作用,与机体抗MMP有密切关系^[3]。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是近年来新发现的一种炎症介质,在MMP发生和发展中起到重要作用^[4]。NF- κ B和HMGB1及其相关炎性因子可能与MMP伴喘息的发生密切相关。本研究分析血清NF- κ B、HMGB1表达水平与MMP伴喘息患儿炎性细胞因子的关系及其诊断价值,旨在初步探究NF- κ B、HMGB1对MMP伴喘息的可能作用机制及两者的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年10月本院收治的MMP患儿90例,纳入标准:(1)所有患儿均符合MMP的诊断标准^[5]。①患儿发热,表现为弛张热或不规则热,咳嗽重;②双肺呼吸音粗、干啰音或湿罗音;③胸片可见大叶性肺炎、间质性肺炎、支气管肺炎或肺门淋巴结肿大;④血MMP-IgG或MMP-IgM $\geq 1:160$ 。(2)患儿年龄1~8岁,入院时病程 <2 周。(3)入院前6个月内未服用抗感染及影响免疫功能的药物。(4)患儿家属对研究知情同意且签署知情同意协议。排除标准:(1)有支气管哮喘、慢性呼吸系统疾病的患儿。(2)患有先天性免疫疾病的患儿。

(3)合并其他部位感染和炎症的患儿。(4)不能完成研究的患儿。根据是否伴有喘息分为MMP伴喘息组38例和MMP不伴喘息组52例。另选取同期健康儿童40例作为健康对照组,纳入标准:(1)年龄1~9岁;(2)家属对研究知情同意,能完成研究。本研究经医院伦理委员会批准,伦理审批号[(伦审)H20171109]。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 所有患儿于入院当日采集外周静脉血5 mL,健康对照组儿童采集外周静脉血5 mL,均用两个试管分装,静置后经4 000 r/min离心5 min,离心半径12 cm,分离血清用于荧光定量PCR和酶联免疫吸附试验法检测。

1.2.2 荧光定量PCR检测NF- κ B、HMGB1表达水平 取一试管血清,应用Trizol-氯仿-异丙醇-乙醇法提取血清中总RNA,并按照试剂盒操作步骤逆转录合成cDNA,试剂盒购自上海吉凯基因化学技术有限公司。利用Primer 5软件设计目的基因和内参引物,内参采用3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH),以上引物由上海吉凯基因化学技术有限公司设计完成,引物序列见表1。应用荧光定量PCR检测各组血清NF- κ B、HMGB1表达水平,仪器为瑞士Roche公司生产的Cobas 480 荧光定量PCR仪,反应条件:95 $^{\circ}$ C,3 min;95 $^{\circ}$ C,30 s;60 $^{\circ}$ C,35 s,共40个循环,经过40个循环扩增后收集荧光信号,根据目的因子、内参GAPDH的循环阈值(Ct),使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量: $\Delta Ct=Ct(\text{目的因子})-Ct(\text{GAPDH})$; $\Delta\Delta Ct=\Delta Ct-\Delta Ct(\text{对照样本})$,每个样本设计3个复孔,取3个复孔的平均值作为相对表达量。

表 1 荧光定量 PCR 引物序列

检测分子	上游引物序列(5'-3')	下游引物序列(5'-3')
NF- κ B	GTG GGC ACA AGT CGT TTA TGA	CTG GAG CCG GTA GGG AAG
HMGB1	CAG CCT CTT CTC CTT CCT GAG	GGA GAC CTG CCA GAT AGA
GAPDH	GGT GAA GGT CGG AGT CAA CG	CAA AGT TGT GGA TGA CCG

1.2.3 酶联免疫吸附试验法检测炎性细胞因子水平 取另一试管血清,采用酶联免疫吸附试验法测定血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒为上海酶联生物技术有限公司生产,严格按照试剂盒操作进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验。计量资料经检验均符合正态分布,方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组数据比较采用单因素方差分析,两组数据比较采用独立样本 t 检验,进一步组间两两比较采用 LSD- t 检验,并应用 Pearson 相关分析各数据的相关性,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NF- κ B、HMGB1 及炎性细胞因子对 MMP 伴喘息的诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组儿童基线资料比较 90 例 MMP 患儿中,MMP 伴喘息组患儿 38 例,男性 21 例、女性 17 例,平均(5.38 $\pm$ 2.04)岁,平均病程(5.92 $\pm$ 2.12)d;MMP 不伴喘息组患儿 52 例,男性 29 例、女性 23 例,平均(5.42 $\pm$ 2.11)岁,平均病程(5.34 $\pm$ 2.15)d;健康对照组,男性 22 例、女性 18 例,平均(5.32 $\pm$ 2.27)岁,各组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$);

MMP 伴喘息组与 MMP 不伴喘息组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 各组血清 NF- κ B 及 HMGB1 表达水平比较 MMP 伴喘息组、MMP 不伴喘息组患儿血清 NF- κ B 及 HMGB1 表达水平高于健康对照组,MMP 伴喘息组患儿血清 NF- κ B 及 HMGB1 表达水平高于 MMP 不伴喘息组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组血清 NF- κ B 及 HMGB1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	NF- κ B	HMGB1
MMP 伴喘息组	38	5.12 $\pm$ 1.23 ^{*#}	4.32 $\pm$ 0.84 ^{*#}
MMP 不伴喘息组	52	3.85 $\pm$ 0.47 [*]	2.83 $\pm$ 0.53 [*]
健康对照组	40	1.02 $\pm$ 0.34	1.05 $\pm$ 0.43
<i>F</i>		7.376	5.537
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 MMP 不伴喘息组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 各组血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平比较 MMP 伴喘息组、MMP 不伴喘息组患儿血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平高于健康对照组,MMP 伴喘息组患儿血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平高于 MMP 不伴喘息组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-6	TNF- α
MMP 伴喘息组	38	23.73 $\pm$ 4.33 ^{*#}	28.44 $\pm$ 7.44 ^{*#}	54.15 $\pm$ 12.04 ^{*#}
MMP 不伴喘息组	52	15.80 $\pm$ 3.47 [*]	12.45 $\pm$ 2.54 [*]	28.52 $\pm$ 3.74 [*]
健康对照组	40	10.43 $\pm$ 2.54	3.78 $\pm$ 1.03	13.54 $\pm$ 3.33
<i>F</i>		21.234	29.853	42.651
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 MMP 不伴喘息组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 MMP 伴喘息患儿血清 NF- κ B 及 HMGB1 表达水平与血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平的相关性分析 经 Pearson 相关分析结果显示,MMP 伴喘息患儿血清 NF- κ B 表达水平与血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平呈正相关($P<0.001$),血清 HMGB1 表达水平与血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平呈正相关($P<0.001$),见表 4。

表 4 MMP 伴喘息患儿血清 NF- κ B 及 HMGB1 表达水平与血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平的相关性分析

相关指标	NF- κ B		HMGB1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-1 β	0.428	<0.001	0.421	<0.001
IL-6	0.583	<0.001	0.426	<0.001
TNF- α	0.627	<0.001	0.573	<0.001

2.5 血清 NF- κ B、HMGB1、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水

平对 MMP 伴喘息患儿诊断的 ROC 曲线分析 绘制 ROC 曲线分析血清 NF- κ B、HMGB1、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 对 MMP 伴喘息的诊断价值,结果显示血清 NF- κ B 最佳临界值为 4.78,其灵敏度为 88.28%,特异度为 87.38%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.863,95%CI 为 0.752~0.895;血清 HMGB1 最佳临界值为 3.67,其灵敏度为 84.74%,特异度为 80.43%,AUC 为 0.815,95%CI 为 0.746~0.895;血清 IL-1 β 最佳临界值为 19.53 ng/mL,其灵敏度为 70.24%,特异度为 64.55%,AUC 为 0.685,95%CI 为 0.621~0.732;血清 IL-6 最佳临界值为 16.24 ng/mL,其灵敏度为 73.47%,特异度为 66.89%,AUC 为 0.703,95%CI 为 0.637~0.754;血清 TNF- α 最佳临界值为 42.87 ng/mL,其灵敏度为 65.54%,特异度为 58.23%,AUC 为 0.635,95%CI 为 0.596~0.685,血清 NF- κ B、HMGB1 对 MMP 伴喘息的诊断价值优于血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α ,见图 1。

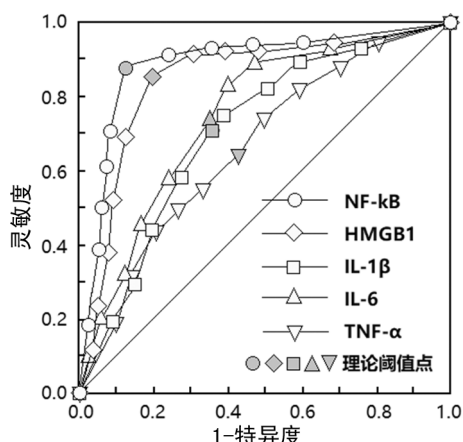


图 1 血清 NF-κB、HMGB1、IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平对 MMP 伴喘息患儿诊断的 ROC 曲线分析

3 讨 论

MMP 是一种好发于学龄前儿童的呼吸系统感染性疾病,近年来发病率居高不下,有报道显示,在冬春季等高发季节, MMP 占儿童下呼吸道感染的 30%^[6]。与普通肺炎不同, MMP 可引起胸腔积液、坏死性肺炎、肺不张等,另外约有 25% 的 MMP 患儿可出现血液系统、心血管系统并发症^[7-8]。尤其是部分患儿可发生喘息,严重影响患儿的生活质量。目前对于 MMP 患儿发生喘息的机制仍未完全明确,研究表明其机制可能与以下几方面有关:(1)肺炎支原体直接造成呼吸道上皮损伤,增加呼吸道的反应性^[9];(2)肺炎支原体细胞膜中含有丰富的脂质相关蛋白,进入体内后促进炎症因子的释放,引起喘息^[10];(3)肺炎支原体感染后激活体内免疫细胞,导致机体免疫功能失调,诱导 IgE 产生^[11]。

NF-κB 是一类可以参与多种炎症性疾病的发生与发展的蛋白质,主要存在于细胞核内,正常情况下仅少量分泌入血液,当机体发生炎症反应时,可以刺激细胞核合成 NF-κB,并释放入血^[12]。有研究表明, NF-κB 可以选择性结合 B 细胞 κ 轻链增强子,进而调节机体多个信号通路^[13]。另外当机体发生炎症反应时, NF-κB 可以与 TNF 受体相关因子 1 结合,引起机体 TNF-α 水平升高, NF-κB 还可以通过与白细胞表面 Toll 样受体结合,导致 IL-6、IL-8 等炎症细胞因子表达升高,引起级联反应,促进炎症的发生^[14-16]。HMGB1 主要存在于细胞核当中,是一种广泛分布的非组蛋白^[17], XUE 等^[18]发现, HMGB1 是一种重要的晚期致炎因子,其生成受多种炎症细胞因子的调控,当 HMGB1 释放到细胞外,可激活 HMGB1/NF-κB 通路,从而引发炎症反应。刘丽芬^[19]报道指出, HMGB1、TNF-α、C-反应蛋白在支气管哮喘急性发作中起重要作用。

本研究采用荧光定量 PCR 检测 MMP 伴喘息、MMP 不伴喘息和健康儿童血清中 NF-κB 及 HMGB1 表达水平,结果显示, MMP 伴喘息组患儿血清 NF-κB

及 HMGB1 表达水平高于 MMP 不伴喘息组和健康对照组,提示在 MMP 喘息发生中 NF-κB 及 HMGB1 起重要作用。分析原因可能为 MMP 伴喘息患儿存在呼吸道高反应性、免疫功能失调及呼吸道的慢性炎症,这部分患儿感染肺炎支原体后,诱发机体产生 NF-κB,并调节机体多个信号通路,引起级联反应,促进炎症的发生^[20]; MMP 伴喘息患儿 HMGB1 也大量释放到细胞外,引发炎症反应^[21]。进一步观察发现, MMP 伴喘息组患儿血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平高于 MMP 不伴喘息组和健康对照组儿童,提示 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 促进 MMP 喘息的发生。IL-1β 主要由单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生,具有诱发机体免疫应答、刺激 T 细胞活化、促进 B 细胞分泌抗体的作用^[22]。IL-6 则具有活化 T 细胞、刺激细胞因子产生、增强自然杀伤细胞功能的作用^[23]。当机体发生免疫功能失调时,可以出现 IL-1β、IL-6 水平升高。TNF-α 是机体重要的炎症细胞因子,适当的 TNF-α 可以对机体起到保护作用,但当 TNF-α 产生过多时可以促进炎症细胞的募集和 B 淋巴细胞增殖,导致机体免疫应答增强^[24]。笔者推测, MMP 伴喘息患儿存在免疫功能失调和炎症反应,因此血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平升高。

经 Pearson 相关分析显示, MMP 伴喘息患儿血清 NF-κB 与 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平呈正相关,血清 HMGB1 与 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平呈正相关,说明各指标可能参与了 MMP 伴喘息的发展过程,与陈敏等^[25]报道结果相符,推测当 MMP 患儿发生喘息后 HMGB1 可促进机体产生 IL-1β、IL-6 及 TNF-α,进而促进疾病发展。本研究还分析了血清 NF-κB 及 HMGB1 对 MMP 伴喘息患儿的诊断价值,结果显示血清 NF-κB 诊断 MMP 伴喘息的灵敏度为 88.28%,特异度为 87.38%,血清 HMGB1 诊断 MMP 伴喘息的灵敏度为 84.74%,特异度为 80.43%,血清 NF-κB、HMGB1 对 MMP 伴喘息的诊断价值优于血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α,提示对疑似 MMP 患儿进行血清 NF-κB 及 HMGB1 检测可以为 MMP 伴喘息的诊断提供辅助依据。

综上所述, MMP 伴喘息患儿血清 NF-κB、HMGB1 表达水平、IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平异常升高,患儿血清 NF-κB、HMGB1 与 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 呈正相关。血清 NF-κB、HMGB1 的检测对 MMP 伴喘息具有较好的诊断价值。由于本研究开展时间尚短,收集的病例样本量较少,因此未进一步对不同病情程度的患儿进行分组且未对入组患儿进行随访,以探究血清 NF-κB、HMGB1 与病情严重程度及预后的关系,后续研究将扩大样本量并增加随访以期获取更加全面的结论。

参考文献

[1] 谢克开,关键强,曾纪赞.肺炎支原体感染所致小儿喘息

- 的临床特征[J]. 海南医学, 2016, 27(7): 1167-1169.
- [2] ALQAHTANI J M, ASAAD A M, AWADALLA N J, et al. Environmental determinants of bronchial asthma among saudi school children in southwestern Saudi Arabia [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 14(1): 22-23.
- [3] LEE J W, RYU H W, SU L E, et al. Pistacia weinmannifolia ameliorates cigarette smoke and lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation by inhibiting interleukin-8 production and NF- κ B activation [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 949-959.
- [4] DING Y, CHU C, LI Y Q, et al. High expression of HMGB1 in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 439-442.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [6] 陈洋, 蓝莹, 张隆, 等. 肺炎支原体感染对婴幼儿喘息发作的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 3084-3086.
- [7] PANEK M, KUNA P, WITUSIK A, et al. Temperament and stress coping styles in bronchial asthma patients [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2016, 33(6): 469-474.
- [8] LI C, SHENG A, JIA X, et al. Th17/Treg dysregulation in allergic asthmatic children is associated with elevated notch expression [J]. J Asthma, 2018, 55(1): 1-7.
- [9] SHAN L S, LIU X, KANG X Y, et al. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. World J Pediatr, 2017, 13(4): 321-327.
- [10] 武冬娜, 张志明, 聂菲, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 T 辅助细胞亚群水平变化及其与喘息发生的关系[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(10): 739-741.
- [11] 申秋燕, 刘静, 肖夏夏, 等. T 淋巴细胞亚群在肺炎支原体感染伴喘息患儿的水平及预后意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(9): 1012-1015.
- [12] KIM D, NAM H J, LEE W, et al. PKC α -LSD1-NF- κ B-signaling cascade is crucial for epigenetic control of the inflammatory response [J]. Mol Cell, 2018, 69(3): 398-411.
- [13] YU R, JIANG S, TAO Y, et al. Inhibition of HMGB1 improves necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 via TLR4 and NF- κ B signaling pathways [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 13431-13438.
- [14] 夏金明, 赖登攀, 魏霞, 等. NF- κ B p65、TNF- α 对心肺复苏患者 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 374-378.
- [15] HARAKEH S, KHALIFE J, BAYDOUN E, et al. Effects of ascorbic acid on tax, NF- κ B and MMP-9 in human t-cell lymphotropic virus type 1 positive malignant T-Lymphocytes [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(2): 237-244.
- [16] 刘珍珍, 肖轶, 毛萧萧, 等. BET 蛋白通过调控 NF- κ B 通路参与炎症基因转录[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4456-4461.
- [17] 阮水良, 官俏兵. 热休克转录因子 2 通过 HMGB1-TLR4-NF- κ B 信号促进克罗恩病炎症反应的作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(4): 369-375.
- [18] XUE P, ZHAO J, ZHENG A, et al. Chrysophanol alleviates myocardial injury in diabetic db/db mice by regulating the SIRT1/HMGB1/NF- κ B signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4406-4412.
- [19] 刘丽芬. 雾化吸入布地奈德与沙丁胺醇治疗支气管哮喘急性发作对 HMGB1 的影响及治疗效果评价[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 805-808.
- [20] GAO M, LIU L X, WU F L, et al. The changes of Th17/Treg and related cytokines: IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- β in respiratory syncytial virus bronchiolitis rat model [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(5): 386-395.
- [21] MORIOKA N, MIYAUCHI K, MIYASHITA K, et al. Spinal high-mobility group box-1 induces long-lasting mechanical hypersensitivity through the toll-like receptor 4 and upregulation of interleukin-1 β in activated astrocytes [J]. J Neurochem, 2019, 150(6): 738-758.
- [22] 冷红春. 肺炎支原体肺炎患儿血清中白细胞介素水平与伴发喘息的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 102-104.
- [23] 钱胜华, 郦银芳, 傅雷, 等. 肺炎支原体肺炎伴喘息患儿血 IL-10、IL-17 和 VEGF 的检测及其意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(12): 1369-1371.
- [24] 刘调侠, 李延琴. 孟鲁司特对儿童支气管哮喘肺功能及炎症因子水平的影响[J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1016-1019.
- [25] 陈敏, 靳蓉, 孙永烽, 等. 重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中 IL-6、IL-10、IL-17 及 HMGB1 水平[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(6): 670-673.

(收稿日期: 2020-02-20 修回日期: 2021-01-03)