

• 论 著 •

血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 与急性肺炎患儿病情变化的关系及其在临床预后中的价值*

胡 蓉,肖洪洲,隆福娟,张伦静,刘玉姣[△]

重庆大学附属三峡医院儿童呼吸科,重庆 404000

摘 要:**目的** 探讨血清血红素氧合酶-1(HO-1)、血管生成素-2(Ang-2)、多配体蛋白聚糖-4(Syndecan-4)在判断急性肺炎患儿病情严重程度及预后的意义。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在本院接受治疗的急性肺炎患儿 129 例作为观察组,根据患儿病情轻重分为重症肺炎组($n=50$)、轻症肺炎组($n=79$);根据预后情况分为预后良好组($n=105$)和预后不良组($n=24$)。另选取本院健康体检儿童 80 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测各组受试者血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平。采用 Spearman 相关系数分析血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 与急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分和序贯性器官功能衰竭评估(SOFA)评分相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 对急性肺炎患儿预后的诊断价值。**结果** 观察组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。重症肺炎组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4、APACHE II 评分和 SOFA 评分与轻症肺炎组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平与预后良好组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示:血清 HO-1、Ang-2 分别与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈正相关关系,血清 Syndecan-4 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈负相关关系($P<0.05$)。ROC 曲线显示:血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 及 3 项联合检测预测急性肺炎患儿不良预后的 AUC 分别为 0.879、0.822、0.861 和 0.931。**结论** 急性肺炎患儿血清 HO-1、Ang-2 升高和 Syndecan-4 降低与急性肺炎患儿病情严重程度及预后不良有关;联合检测血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 可用于预测急性肺炎患儿的临床预后。

关键词:急性肺炎; 血红素氧合酶-1; 血管生成素-2; 多配体蛋白聚糖-4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.005

中图法分类号:R563.1

文章编号:1673-4130(2021)20-2453-05

文献标志码:A

Value of serum HO-1, Ang-2, Syndecan-4 in the changes of the condition and clinical prognosis of children with acute pneumonia*

HU Rong, XIAO Hongzhou, LONG Fujuan, ZHANG Lunjing, LIU Yujiao[△]

Department of Pediatrics, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China

Abstract:**Objective** To explore the significance of serum heme oxygenase-1 (HO-1), angiopoietin-2 (Ang-2), and syndecan-4 (Syndecan-4) in evaluating the conditions and prognosis of children with acute pneumonia. **Methods** A total of 129 children with acute pneumonia who were treated in the hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the observation group. These children were divided into severe pneumonia group ($n=50$) and mild pneumonia group ($n=79$) according to their severity; According to the prognosis, they were divided into good prognosis group ($n=105$) and poor prognosis group ($n=24$). Besides, 80 healthy children in the hospital were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of HO-1, Ang-2, and Syndecan-4 in each group. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum HO-1, Ang-2, Syndecan-4, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and sequential organ failure assessment (SOFA) score. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of serum HO-1, Ang-2, and Syndecan-4 on the prognosis of children with acute pneumonia. **Results** The serum levels of HO-1, Ang-2, and Syndecan-

* 基金项目:重庆市科技计划项目(2015L01)。

作者简介:胡蓉,女,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:516601855@qq.com。

本文引用格式:胡蓉,肖洪洲,隆福娟,等.血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 与急性肺炎患儿病情变化的关系及其在临床预后中的价值[J].

4 in the observation group were significantly different from those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum HO-1, Ang-2, Syndecan-4, APACHE II scores and SOFA scores in the severe pneumonia group were significantly different from those in the mild pneumonia group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of HO-1, Ang-2, and Syndecan-4 in the poor prognosis group were significantly different from those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum HO-1 and Ang-2 were positively correlated with APACHE II score and SOFA score, respectively, and serum Syndecan-4 was negatively correlated with APACHE II score and SOFA score ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the AUC of serum HO-1, Ang-2, Syndecan-4 and the three combined tests to predict the poor prognosis of children with acute pneumonia were 0.879, 0.822, 0.861 and 0.931, respectively. **Conclusion** In children with acute pneumonia, serum levels of HO-1, Ang-2 increased and Syndecan-4 level decreased. The changes of levels are related to the severity and poor prognosis of children with acute pneumonia. Combined detection of serum HO-1, Ang-2, Syndecan-4 has a high value in predicting the clinical prognosis of children with acute pneumonia.

Key words: acute pneumonia; heme oxygenase-1; angiopoietin-2; syndecan-4

小儿肺炎是儿科最常见的疾病之一,主要由细菌、病毒、支原体等病原体感染引起,表现为咳嗽、发热、呼吸困难等症状。肺炎患儿病情进展速度较快,并发症较多,如能及时判断患儿病情的严重程度,可有助于患儿临床诊疗及预后改善^[1]。血红素氧合酶-1 (HO-1)具有催化血红素降解的作用,参与机体的各种炎症反应^[2]。血管生成素-2 (Ang-2)是由血管内皮细胞、平滑肌细胞和肿瘤细胞合成的一种炎症因子^[3]。李昌盛等^[4]报道,血清 Ang-2 水平变化与脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者的预后不良密切相关。多配体蛋白聚糖-4 (Syndecan-4)是一种跨膜的多配体蛋白聚糖,可结合多种细胞外因子,调控不同生理病理过程,如炎症反应等^[5]。目前,关于血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 与急性肺炎患儿关系的研究较少,因此,本研究旨在探讨急性肺炎患儿血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 表达水平,分析其与患儿病情严重程度及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在本院接受治疗的急性肺炎患儿 129 例为观察组,其中男 72 例,女 57 例;年龄 2~14 岁,平均 (6.51 ± 1.49) 岁;平均体质量 (32.10 ± 3.67) kg;病原学检查分别为肺炎链球菌和肺炎支原体感染。根据中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)》制定的病情严重程度分级标准^[6]将其分为重症肺炎组($n=50$)、轻症肺炎组($n=79$)。同时,选取在本院健康体检儿童 80 例为对照组,其中男 40 例,女 40 例;年龄 3~14 岁,平均 (6.22 ± 1.50) 岁;平均体质量 (31.49 ± 4.23) kg。两组受试者的年龄、性别等一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)均符合中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的儿童肺炎诊断标准^[6];(2)年龄 ≤ 14 岁;(3)所有患儿家属均签署知情同意书。排除

标准:(1)合并严重心肝肾等功能不全者;(2)合并自身免疫性疾病和血液系统疾病者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)合并肺结核、支气管哮喘等肺部疾病者;(5)长期使用免疫抑制剂或糖皮质激素者。本研究已通过本院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患儿均给予吸氧、止咳化痰、降温等常规治疗。肺炎链球菌肺炎患儿给予美洛西林(华北制药股份有限公司)联合阿奇霉素(东北制药集团沈阳第一制药公司)治疗,用法:美洛西林每日用药量为 100 mL/kg,静脉滴注,每日 1 次,维持治疗 10 d;阿奇霉素每日 10 mg/kg,静脉滴注,每日 1 次,连续用药 3 d 后,休息 4 d,再用药 3 d。支原体肺炎感染患儿给予阿奇霉素治疗,用法:阿奇霉素每日 10 mg/kg,静脉滴注,每日 1 次,持续用药 5 d 后停药,停药 4 d 后改用口服阿奇霉素片 10 mg/kg,3 次/d,连续口服 5 d。

1.2.2 血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 检测 所有患儿均在入院后 24 h 内及治疗 2 周后空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,置于一 80 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平。血清 HO-1 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,血清 Ang-2 试剂盒购自美国 R&D 公司,血清 syndecan-4 试剂盒购自美国 Abcam 公司,严格遵循试剂盒操作指南进行检测。

1.2.3 急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分和序贯性器官功能衰竭评估(SOFA)评分 所有患儿均在入院时采用 APACHE II 评分、SOFA 评分评估肺炎患儿病情。APACHE II 评分包括急性生理学评分、慢性健康状况评分及年龄评分,得分为 3 项评分之和,总分 71 分,评分越高,病情越重。SOFA 评分包括呼吸系统、凝血系统、循环系统、神经系统、肾脏、

肝脏状态进行记录并评估,每项得分 0~4 分,分数越高,病情越重。

1.3 随访 出院后采用电话追踪或门诊预约等方式对患儿进行为期 2 个月的随访,每周随访 1 次,并根据患儿出院时及随访期间的预后情况将其分为预后良好组($n=105$)和预后不良组($n=24$),预后不良的判定标准为患儿住院期间死亡或因后遗症患儿家属要求放弃治疗者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Spearman 进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 对急性肺炎患儿预后的评估价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组 3 项血清指标比较 观察组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平与对照组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 肺炎链球菌组与肺炎支原体组 3 项血清指标比较 肺炎链球菌组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水

平与肺炎支原体组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 观察组与对照组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	HO-1	Ang-2	Syndecan-4
观察组	129	37.47±8.60 [*]	4.69±1.55 [*]	12.26±4.10 [*]
对照组	80	24.16±5.24	1.27±0.48	18.11±5.95

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 2 不同病原体类型血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	HO-1	Ang-2	Syndecan-4
肺炎链球菌组	69	38.52±9.16 [*]	4.46±1.28 [*]	12.67±3.55 [*]
肺炎支原体组	60	36.26±7.80	4.95±1.71	11.79±4.08

注:与肺炎支原体组比较,^{*} $P>0.05$ 。

2.3 重症肺炎组与轻症肺炎组不同临床指标比较 重症肺炎组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4、APACHE II 评分和 SOFA 评分与轻症肺炎组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4、APACHE II 评分和 SOFA 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 重症肺炎组与轻症肺炎组不同临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HO-1(ng/mL)	Ang-2(ng/mL)	Syndecan-4(ng/mL)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
重症肺炎组	50	52.31±14.86 [*]	6.27±2.12 [*]	8.87±2.36 [*]	17.69±8.34 [*]	6.98±3.71 [*]
轻症肺炎组	79	28.08±6.70	3.69±1.43	14.22±4.05	8.10±4.25	2.05±0.46

注:与轻症肺炎组相比,^{*} $P<0.05$ 。

2.4 急性肺炎患儿治疗前、后 3 项血清指标比较 急性肺炎患儿治疗后血清 HO-1、Ang-2 水平低于治疗前,血清 Syndecan-4 水平高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 预后良好组与预后不良组 3 项血清指标比较 预后不良组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平与预后良好组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 4 急性肺炎患儿治疗前、后血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HO-1 (ng/mL)	Ang-2 (ng/mL)	Syndecan-4 (ng/mL)
治疗前	129	37.47±8.60 [*]	4.69±1.55 [*]	12.26±4.10 [*]
治疗后	129	28.39±5.51	2.31±0.78	15.94±5.17

注:与治疗前相比,^{*} $P<0.05$ 。

2.6 相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示:血清 HO-1、Ang-2 与 APACHE II 评分呈正相关关系($r=0.436$ 、 0.420 ,均 $P<0.05$),与 SOFA 评分呈正相关关系($r=0.501$ 、 0.438 ,均 $P<0.05$);血清 Syndecan-4 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关关

系($r=-0.475$ 、 -0.411 ,均 $P<0.05$)。

表 5 预后良好组与预后不良组血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HO-1 (ng/mL)	Ang-2 (ng/mL)	Syndecan-4 (ng/mL)
预后良好组	105	32.05±8.11 [*]	4.13±1.19 [*]	15.01±4.82 [*]
预后不良组	24	61.20±17.56	7.15±2.68	6.34±2.19

注:与预后不良组相比,^{*} $P<0.05$ 。

2.7 血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 对急性肺炎患儿预后的评估价值 ROC 曲线结果示,血清 HO-1 预测急性肺炎患儿预后的曲线下面积(AUC)为 0.879(95%CI:0.799~0.958, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 0.816 和 0.810;血清 Ang-2 预测急性肺炎患儿预后的 AUC 为 0.822(95%CI:0.726~0.917, $P=0.000$),灵敏度和特异度分别为 0.714 和 0.762;血清 Syndecan-4 预测急性肺炎患儿预后的 AUC 为 0.861(95%CI:0.776~0.945, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 0.796 和 0.704;3 项联合检测预测急性肺炎患儿预后的 AUC 为 0.931(95%CI:0.874~0.987, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为

0.837 和 0.905, 见图 1。

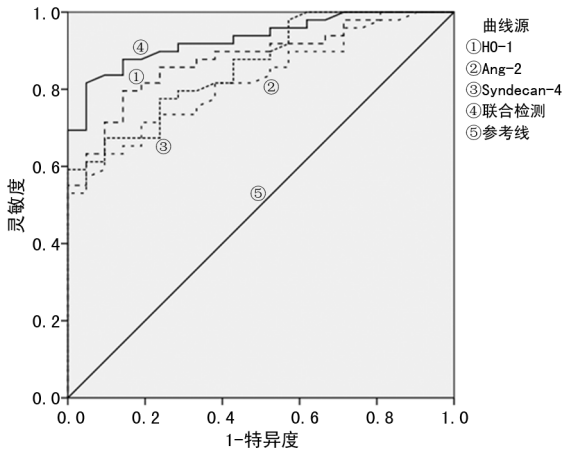


图 1 血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 对急性肺炎患儿预后的 ROC 曲线

3 讨 论

肺炎是一种最常见的呼吸道感染性疾病,具有反复发作等特点,肺炎链球菌、肺炎支原体是导致儿童肺炎的常见病原体,肺炎链球菌可引起鼻窦炎、脑膜炎、脓毒症等侵袭性疾病,而肺炎支原体不仅会造成肺部实质性病变,还可引起肺外并发症,常累及多个系统、器官,如心肌损害等,严重威胁着患儿的生命安全^[7-8]。有研究表明,肺炎在 14 岁及以下人群中的发病率为 16.9%,其病死率为 23.0%~27.0%^[9]。APACHE II 评分、SOFA 评分等是目前评估肺炎患者病情严重程度及预后的常用指标,其分数越高提示病情越重、预后越差。但 APACHE II 评分和 SOFA 评分程序较为复杂、指标多,也容易受到患者主客观因素影响^[10]。因此,寻找可评估急性肺炎患儿疾病程度、预后的血清学指标对改善患者预后有重要意义。

机体促炎和抑炎反应的失衡是肺炎发生的重要因素,炎性细胞因子也在炎症发生发展过程中发挥着重要作用。HO-1 是一种相对分子质量为 32×10^3 的热休克蛋白,可将血红素转化为一氧化碳、铁和胆红素,其在氧化应激、缺血再灌注、低氧及细胞因子等诱导下表达明显增多。HO-1 在炎症发生发展和氧化应激组织损伤中发挥重要作用,通过抗氧化、抗凋亡等多种途径发挥抗炎作用^[11]。研究表明,血清 HO-1 升高幅度与肺炎患者感染程度呈正相关关系,可用于监测患者的病情变化,进而减少并发症的发生,提高急性肺炎的治愈率^[12]。KOTA 等^[13]报道,间质性肺炎急性发作患者的血清 HO-1 水平明显升高,HO-1 是预测间质性肺炎患者急性发作或病死率的重要标志物。本次研究发现,观察组血清 HO-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与既往研究相似。Ang-2 属于血管生成素,是由 496 个氨基酸组成,属于前炎性细胞因子,与细胞损伤程度有关^[14]。陈婷等^[3]研究发现,重症社区获得性肺炎死亡患者血清 Ang-2 水平明显高于存活组,血清 Ang-2 是影响重

症社区获得性肺炎患者死亡的重要危险因素。Syndecan-4 属于跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖家族,由核心蛋白和硫酸乙酰肝素 GAG 侧链组成,可在多种细胞中表达包括肺泡巨噬细胞、内皮细胞等。有研究发现, Syndecan-4 缺乏的小鼠表现为更易被细菌侵袭、更严重的肺部炎症和更高的病死率^[15]。李莉红等^[16]报道,急性加重期特发性间质性肺炎患者血清 syndecan-4 水平明显降低,血清 syndecan-4 降低是影响患者短期预后的重要危险因素。

本次研究结果显示,预后不良组血清 HO-1、Ang-2 水平明显高于预后良好组,预后不良组血清 Syndecan-4 水平低于预后良好组,差异有统计学意义,提示血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 水平与急性肺炎患儿的预后不良有关。BIRGIT 等^[17]报道,肺炎死亡组患者的血清 Ang-2 水平明显高于存活组,血清 Ang-2 升高与患者病死率增加有关。张涛等^[15]研究发现,重症社区获得性肺炎死亡患者血清 syndecan-4 水平低于存活患者,血清 syndecan-4 是社区获得性肺炎患者随访 30 d 内死亡的独立预测因子。Spearman 相关性分析示:血清 HO-1、Ang-2 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关关系,血清 Syndecan-4 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关关系,提示 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 参与肺炎发生、发展,与患儿病情严重程度及预后密切相关,与 LUO 等^[18]报道相似。本研究 ROC 曲线显示,血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 和 3 项联合检测预测急性肺炎患儿不良预后的 AUC 分别为 0.879、0.822、0.861 和 0.931,说明 3 项联合检测对急性肺炎患者的不良预后有较高预测价值。

综上所述,急性肺炎患儿血清 HO-1、Ang-2 水平升高和 Syndecan-4 水平降低,其水平变化与急性肺炎患儿病情严重程度及预后有关,3 项联合检测可用于评估急性肺炎患儿预后。

参考文献

- [1] FU Q H, YANG H J, XIE J, et al. Exploration on clinical efficacy and partial mechanism of modified Qianjin Weijing decocting in severe pneumonia[J]. World Chinese Medicine, 2019, 14(7): 1738-1742.
- [2] LI X, TAO W, LIANG Y, et al. The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. Medicine, 2017, 96(29): e7585.
- [3] 陈婷, 周小妹, 姚莉, 等. 血浆血管生成素-2、白细胞介素-8 在重症社区获得性肺炎疾病严重程度及其预后评估中的价值[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 488-491.
- [4] 李昌盛, 常婵, 戴河柳, 等. 血管外肺水指数、血管生成素-2 在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者预后评估中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(5): 372-374.
- [5] CHOI S, CHUNG H, HONG H, et al. (下转第 2461 页)

- and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2247.
- [2] BOSHAGH M A, FOROUTAN P, MOLOUDI M R, et al. ELR positive CXCL chemokines are highly expressed in an animal model of ulcerative colitis [J]. *J Inflamm Res*, 2019, 12(4): 167-174.
- [3] ELIA G, GUGLIELMI G. CXCL9 chemokine in ulcerative colitis [J]. *Clin Ter*, 2018, 169(5): 235-241.
- [4] 孙钦娟, 李琴, 宛东, 等. 细胞因子在炎症性肠病患者肠黏膜中表达的分析 [J]. *胃肠病学*, 2018, 23(1): 13-17.
- [5] STAKENBORG M, VERSTOCKT B, MERONI E, et al. Neutrophilic HGF-MET signaling exacerbates intestinal inflammation [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 17(4): 121-130.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 47(1): 73-79.
- [7] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. *Gut*, 2019, 68(3): 1-106.
- [8] CHAPUY L, BSAT M, RUBIO M, et al. IL-12 and mucosal CD14⁺ monocyte-like cells induce IL-8 in colonic memory CD4⁺ T cells of patients with ulcerative colitis but not crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 79-95.
- [9] RAGUSA F. Th1 chemokines in ulcerative colitis [J]. *Clin*
(上接第 2456 页)
Inflammatory hypoxia induces syndecan-2 expression through IL-1 β -mediated FOXO3a activation in colonic epithelia [J]. *FASEB J*, 2017, 31(4): 1516-1530.
- [6] 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. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 745-752.
- [7] 刘长鹏, 邵雪君, 冯爽, 等. 2010 年至 2017 年苏州地区儿童肺炎链球菌的流行特点与耐药性研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(2): 97-102.
- [8] 马卉, 任明芬. 肺炎支原体肺炎患儿血清炎症因子及心肌酶的表达水平及意义 [J]. *广东医学*, 2020, 41(23): 2390-2393.
- [9] HAO O, WANG X, LIU J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children [J]. *J Med Virol*, 2017, 4(4): 56-58.
- [10] 刘纪, 张生雷, 茅一萍, 等. ASIS 和 APACHE II 评分对重症患者病情严重程度评估作用的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(8): 1195-1198.
- [11] 苑喜微, 李冬冬, 刘领弟, 等. 血红素氧合酶 1 在非酒精性脂肪性肝病诊断中的应用研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(4): 291-297.
- [12] 邸书涵, 张一兵, 罗真真, 等. 急性肺炎患者血清 HO-1 同 WBC、hs-CRP 及 PCT 关联性研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(5): 16-19.
- Ter, 2015, 166(2): e126-e131.
- [10] LIMSRIVILAI J, RAO K, STIDHAM R W, et al. Systemic inflammatory responses in ulcerative colitis patients and clostridium difficile infection [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(7): 1801-1810.
- [11] MAGNUSSON M K, STRID H, Isaksson S, et al. Response to infliximab therapy in ulcerative colitis is associated with decreased monocyte activation, reduced CCL2 expression and downregulation of Tenascin C [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(1): 56-65.
- [12] QIU S, LI P, ZHAO H, et al. Maresin 1 alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating NRF2 and TLR4/NF-kB signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78(3): 106-118.
- [13] 陆允敏. 实验性炎症性肠病动物模型的建立及川芎嗪药物干预研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [14] LI J, LIU X, SHA M, et al. The balance between HGF and TGF- β 1 acts as a switch in the tissue remodeling of chronic rhinosinuitis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(3): 933-940.
- [15] EAGLESON K L, XIE Z, LEVITT P. The pleiotropic MET receptor network: circuit development and the neural-medical interface of autism [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(5): 424-433.
- (收稿日期: 2020-12-30 修回日期: 2021-05-12)
- [13] KOTA M, YU H, KANAKO S, et al. Clinical Significance of Serum Hemeoxygenase-1 as a New Biomarker for the Patients with Interstitial Pneumonia [J]. *Can Respir J*, 2018, 2018: 7260178.
- [14] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4470-4475.
- [15] 张涛, 李娟. 血清 suPAR 及多配体蛋白聚糖 4 水平与社区获得性肺炎严重程度和预后的相关性研究 [J]. *中国医刊*, 2020, 55(2): 195-199.
- [16] 李莉红, 白露, 王鹏. 急性加重期特发性间质性肺炎患者血清多配体蛋白聚糖 4 水平变化及其与近期预后的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(12): 49-53.
- [17] BIRGITT G, ANNE-KATHRIN N, KATRIN R, et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin-1 and -2 in Pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(2): 220-231.
- [18] LUO Q, NING P, ZHENG Y, et al. Serum suPAR and syndecan-4 levels predict severity of community-acquired pneumonia: a prospective, multi-centre study [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 15.
- (收稿日期: 2021-01-08 修回日期: 2021-04-27)