

· 论 著 ·

重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肝素结合蛋白和 Th1/Th2 型细胞因子的变化及临床意义*

梁 璐, 刘艺清, 渠 巍, 陈 敏, 胡 雷, 宋晓梅
贵州省贵阳市妇幼保健院检验科, 贵州贵阳 550003

摘 要:目的 本研究旨在分析重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液(BALF)中肝素结合蛋白和辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/Th2 型细胞因子的变化及临床意义。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在该院诊治的 90 例肺炎患儿为肺炎组,其中包括 49 例轻中度感染患儿和 41 例重症感染患儿,另选取 30 例同期到该院取支气管异物但无肺部炎症的患儿作为对照组。采用流式细胞分析仪检测患儿 BALF 中 Th1/Th3 型细胞因子包括:白细胞介素(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、IL-4 和 IL-6 的表达水平及免疫荧光干式定量法检测肝素结合蛋白(HBP)的表达水平,并计算各组患儿 INF- γ /IL-4 比值,分析各指标的临床意义。结果 与对照组相比,肺炎组的 BALF 中辅助性 T 细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-6 及肝素结合蛋白(HBP)的表达水平显著升高,差异具统计学意义($P<0.05$);其中重症肺炎组患儿较轻中度肺炎组患儿 BALF 中 IL-2 $[(6.12\pm2.08)\text{pg/mL vs. } (2.81\pm0.9)\text{pg/mL}]$ 、IFN- γ $[(27.26\pm13.26)\text{pg/mL vs. } (12.99\pm4.03)\text{pg/mL}]$ 和 IL-6 $[(43.32\pm25.16)\text{pg/mL vs. } (18.59\pm8.55)\text{pg/mL}]$ 的表达水平升高,且差异具有统计意义($P<0.05$),而两组患儿 BALF 中 IL-4 的表达水平未见明显差异,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,肺炎组患儿 INF- γ /IL-4 比值明显增高,差异有统计学意义($P<0.01$);其中,重症肺炎组患儿的 INF- γ /IL-4 比值较轻中度肺炎患儿降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 重症肺炎患儿 BALF 中 Th1/Th2 型细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-6 及肝素结合蛋白(HBP)的表达水平显著增加,提示重症肺炎患儿存在免疫功能的紊乱;且重症肺炎组患儿的 INF- γ /IL-4 比值较轻中度肺炎患儿降低,提示重症肺炎患儿存在 Th1/Th2 型细胞因子平衡失调,对评估患儿肺部炎症情况及免疫治疗具一定的指导意义。

关键词:重症肺炎; 支气管肺泡灌洗液; 肝素结合蛋白; Th1/Th2 型细胞因子
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.012 **中图法分类号:**R725.6
文章编号:1673-4130(2021)20-2487-05 **文献标志码:**A

Clinical significance and changes of heparin binding protein and Th1/Th2 related cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of children with severe pneumonia*
LIANG Lu, LIU Yiqing, QU Wei, CHEN Min, HU Lei, SONG Xiaomei
Department of Clinical Laboratory, Guizhou Guiyang Maternal and Child Health Hospital, Guiyang, Guizhou 550003, China

Abstract: **Objective** To analyze the changes and clinical significance of heparin binding protein (HBP) and Helper T Lymphocyte1(Th1)/Th2 related cytokines in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of children with severe pneumonia. **Methods** A total of 90 children with pneumonia treated in Guizhou Guiyang Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to June 2020 were selected as pneumonia group, including 49 children with mild to moderate infection and 41 cases with severe infection, and during the same period 30 children with bronchial foreign body but no lung inflammation any lung diseases were treated as the control group. The flow cytometry was used to detect the levels of helper T cytokines [interleukin (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), IL-4 and IL-6] in children's BALF and the expression of HBP was detected by immunofluorescence dry quantitative method. Finally, the ratio of INF- γ /IL-4 in each group was calculated to analyze the clinical significance. **Results** Compared with the control group, the levels of helper T cytokines IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-6 and HBP in BALF of children with pneumonia were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-2 $[(6.12\pm2.08)\text{pg/mL vs. } (2.81\pm0.9)\text{pg/mL}]$, IFN- γ

* 基金项目:黔科合 LH 字[2015]7029 号。
作者简介:梁璐,男,副主任技师,主要从事医学微生物及免疫学方面的研究。
本文引用格式:梁璐,刘艺清,渠巍,等.重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肝素结合蛋白和 Th1/Th2 型细胞因子的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(20):2487-2490.

$[(27.26 \pm 13.26) \text{ pg/mL vs. } (12.99 \pm 4.03) \text{ pg/mL}]$ and $\text{IL-6}[(43.32 \pm 25.16) \text{ pg/mL vs. } (18.59 \pm 8.55) \text{ pg/mL}]$ in the severe pneumonia group were significantly higher than those in the mild to moderate pneumonia group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the level of IL-4 between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the ratio of $\text{INF-}\gamma/\text{IL-4}$ in the pneumonia group was significantly higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Among them, the ratio of $\text{INF-}\gamma/\text{IL-4}$ in severe pneumonia group was significantly lower than that in mild to moderate pneumonia group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$).

Conclusion The levels of helper T cytokines IL-2 , $\text{INF-}\gamma$, IL-4 , IL-6 and HBP in BALF of children with severe pneumonia are significantly increased, suggesting that there is immune dysfunction in children with severe pneumonia. In addition, the ratio of $\text{INF-}\gamma/\text{IL-4}$ in severe pneumonia group is lower than that in mild to moderate pneumonia group, suggesting that there is imbalance of $\text{Th1}/\text{Th2}$ in children with severe pneumonia, Th2 related cytokines are dominant, and the immune status of children with severe pneumonia shifts to Th2 status. Besides, the expressions of IL-2 , $\text{INF-}\gamma$, IL-6 and HBP in BALF of children with pneumonia is positively correlated with the severity of pneumonia, providing guidance for the evaluation of lung inflammation and immunotherapy.

Key words: severe pneumonia; bronchoalveolar lavage fluid; heparin-binding protein; $\text{Th1}/\text{Th2}$ cytokines

近年来肺炎已成为威胁全世界儿童健康的最常见疾病,该病进展快且预后差,即使应用有效的抗感染和生命支持治疗,死亡率仍然居高不下^[1-4]。肺炎的发展除了与病原体的毒力及侵袭性相关外,与机体的免疫功能失衡亦密切相关^[5]。正常情况下,机体内的辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/ Th2 型细胞处于动态平衡, $\text{Th1}/\text{Th2}$ 型细胞的失衡与多种疾病的发生、发展和预后存在密切的关系^[6-7]。

Th1 细胞主要分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ ($\text{INF-}\gamma$)和肿瘤坏死因子- α ($\text{TNF-}\alpha$); Th2 细胞主要分泌 IL-4 、 IL-6 和 IL-10 等^[8];其中,外源性 IL-4 可促使 $\text{CD4}^+ \text{CD45RO}^+$ 前体细胞向 Th2 效应细胞分化, $\text{INF-}\gamma$ 则抑制前体细胞向 Th2 细胞分化^[9], IL-4 和 $\text{INF-}\gamma$ 在决定 $\text{CD4}^+ \text{CD45RO}^+$ 前体细胞向 Th1 或 Th2 分化过程中起重要的调节作用。

肝素结合蛋白(HBP)目前已被证实是一种能诱导血管渗漏和激活炎性反应的多功能介质^[10]。急性呼吸窘迫综合征、创伤后呼吸障碍、败血症等患者的血浆中 HBP 水平会显著升高^[11-12],HBP 水平的高低与疾病的严重程度和患者死亡率相关^[13-14]。但目前关于 HBP 与小儿肺炎的相关性研究较少,且国内外大部分研究通常集中于患者的血液或脑脊液样本,鲜有研究调查肺炎患儿支气管肺泡灌洗液(BALF)中 HBP 表达水平的报道。与血液样本相比,BALF 直接采集于患儿的支气管和肺泡病变部位,可更准确地反映病情。因此,本研究检测肺炎患儿 BALF 中 $\text{Th1}/\text{Th2}$ 型细胞因子 IL-2 、 $\text{INF-}\gamma$ 、 IL-4 、 IL-6 及 HBP 的表达水平和计算 $\text{INF-}\gamma/\text{IL-4}$ 比值,以分析这些指标与疾病严重程度的相关性和评估患儿的免疫状态,为临床及时评估病情、判断预后及免疫治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在本院就诊的 90 例肺炎患儿为肺炎组,其中男

45 例,女 45 例,平均 (4.8 ± 0.7) 岁。根据《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)》标准将患者分为轻中度($n=49$)和重度肺炎组($n=41$)。另外,选取同期 30 例到本院取支气管异物但无肺部炎症的患儿作为对照组,其中男 12 例,女 18 例,平均年龄 (3.9 ± 1.4) 岁。排除标准:血液疾病、中枢神经系统疾病、结核病和免疫缺陷等基础疾病患者。本研究已获得本院伦理委员会讨论通过。所有样本均经家庭成员确认并签署了同意书。

1.2 仪器与试剂 HBP 测定试剂盒(免疫荧光干式定量法)[购自中翰盛泰生物科技公司(型号:FFH-BP500,批号:HBP19S1A02F)]、干式荧光免疫分析仪(FIC-S100)[购自中翰盛泰生物科技公司(批号:FIL-S1001)]、细胞因子检测试剂盒[购自瑞斯凯尔生物科技公司(型号:R501001、R501002、R501003、R501007,批号:191005)]、流式细胞仪(购自 BD 公司 FACSCanto II)、台式离心机(购自长沙迈佳森仪器设备公司)。

1.3 方法

1.3.1 BALF 的提取 两组患儿均行胸部 CT 和支气管镜检查。将支气管镜插入肺部病变区,使用注射器缓慢泵送 5 mL 37°C 预热盐水,并于采样点缓慢冲洗 2~3 次;然后将 BALF 通过无菌过滤器后收集。所有 BALF 样本在 4°C 下以 1 500 r/min 的速度离心后将上清液转至新 EP 管中,并于 -80°C 冰箱冻存备用。

1.3.2 HBP 的检测 首先使样本在冰上完全解冻,然后将 50 μL 样本与 150 μL 缓冲液充分混匀,吸取 100 μL 混合液加入到试剂板的加样孔,孵育 18 min,最后可直接在 Jet-iStar 3000 仪器上判读结果。

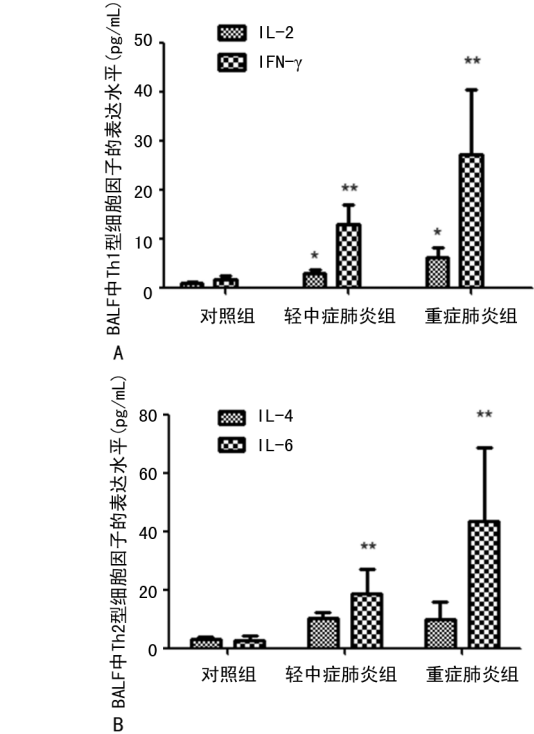
1.3.3 IL-2 、 $\text{INF-}\gamma$ 、 IL-4 和 IL-6 水平的检测 采取免疫分析及流式细胞仪分析结合法检测 BALF 中 IL-2 、 $\text{INF-}\gamma$ 、 IL-4 和 IL-6 的水平。具体步骤如下:首先将实验用试剂恢复至室温,分别配置基质 B、校准品和

洗涤缓冲液;将样本按实际情况进行适当稀释;其次于试管中分别加入 25 μ L 校准品和样本,其中校准品管再加入 25 μ L 基质 B,样本管中加入 25 μ L 实验缓冲液;向所有管中加入 25 μ L 捕获微球抗体,震荡 1 min 使其充分混匀;然后,每管中各加入 25 μ L 检测抗体,锡箔纸包被各管,室温避光震荡 2 h;接着于每管中加入 25 μ L SA-PE,锡箔纸包被各管,室温避光震荡 0.5 h;250 g 离心 5 min,吸取上清液,弃去;向每管中加入 200 μ L 洗涤缓冲液以重悬微球;同样,250 g 离心 5 min,吸取上清液,弃去;然后向每管中加入 150 μ L 洗涤缓冲液,通过涡旋将微球重悬,上机检测。最后根据标准曲线计算出各细胞因子的浓度。每个样本设置 3 个重复孔。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学处理。计量资料采 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

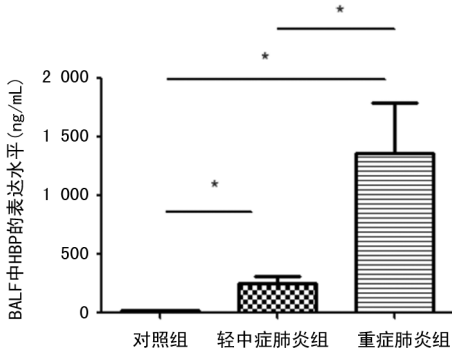
2.1 Th1/Th2 细胞因子的表达 与对照组相比,肺炎患儿的 BALF 中 Th1/Th2 型细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-6 的表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,重症肺炎组患儿较轻中度肺炎组患儿的 BALF 中 IL-2[(6.12 $\pm$ 2.08)pg/mL *vs.* (2.81 $\pm$ 0.9)pg/mL]、IFN- γ [(27.26 $\pm$ 13.26)pg/mL *vs.* (12.99 $\pm$ 4.03)pg/mL]和 IL-6[(43.32 $\pm$ 25.16)pg/mL *vs.* (18.59 $\pm$ 8.55)pg/mL]的表达水平升高,且差异有统计意义($P < 0.05$);两组患儿 BALF 中 IL-4 的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。



注:A为各组 Th1 型细胞因子的表达水平;B为各组 Th2 型细胞因子的表达水平;与对照组相比,* $P < 0.05$;与对照组相比,** $P < 0.05$ 。

图 1 各组 Th1/Th2 型细胞因子的表达水平

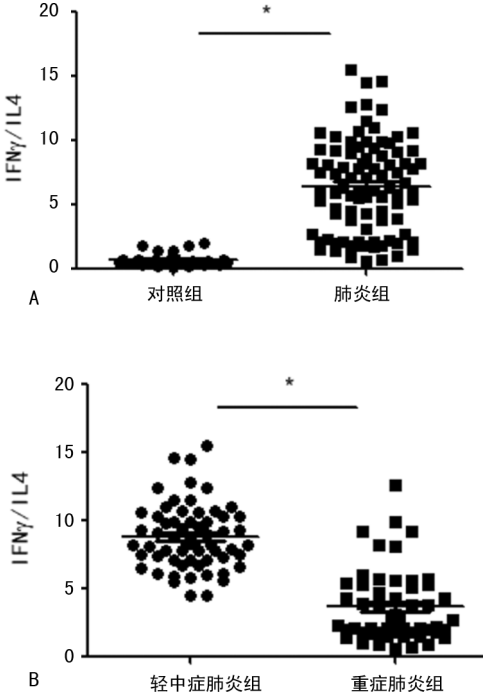
2.2 HBP 的表达 干式荧光免疫分析仪结果显示,轻中度肺炎组和重症肺炎组 BALF 中的 HBP 的表达水平显著高对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 2。



注:与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

图 2 各组 BALF 中的 HBP 的表达水平

2.3 INF- γ /IL-4 比值的比较 与对照组相比,肺炎组 INF- γ /IL-4 比值明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)见图 3A;其中,重症肺炎组患儿的 INF- γ /IL-4 比值较轻中度肺炎患儿降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 3B。



注:A为对照组与肺炎组患儿 BALF 中 INF- γ /IL-4 比值的比较;B为轻中度肺炎组与重症肺炎组患儿 BALF 中 INF- γ /IL-4 比值的比较;与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

图 3 各组 BALF 中 INF- γ /IL-4 的比值比较

3 讨论

尽管目前国内外正不断探索治疗肺炎的新型药物和抗菌药物,但重症小儿肺炎的发病率和迁移率仍在逐渐增加,抗菌药物对该病的治疗效果相对有限^[15]。因此,寻找早期识别局部炎症应答特点和评估病情的指标对及时治疗重症肺炎有重要意义。本研究显示,与对照组相比,肺炎组的 BALF 中 Th1/Th2

型细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 及 HBP 的表达水平显著升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$);其中重症肺炎组患儿较轻中度肺炎组患儿 BALF 中 IL-2 $[(6.12 \pm 2.08) \text{ pg/mL vs. } (2.81 \pm 0.9) \text{ pg/mL}]$ 、IFN- γ $[(27.26 \pm 13.26) \text{ pg/mL vs. } (12.99 \pm 4.03) \text{ pg/mL}]$ 和 IL-6 $[(43.32 \pm 25.16) \text{ pg/mL vs. } (18.59 \pm 8.55) \text{ pg/mL}]$ 的表达水平升高,差异有统计意义($P < 0.05$),表明可通过观察这些指标预判肺炎患儿病情及疾病进展程度。虽然本文在轻中度肺炎及重症肺炎患儿的 BALF 中未观察到 IL-4 的表达水平存在明显差异($P > 0.05$),但发现肺炎组患儿较对照组患儿的 INF- γ /IL-4 比值呈不同程度地增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);其中重症肺炎组患儿的 INF- γ /IL-4 比值较轻中度肺炎患儿升高程度降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。该结果表明不同程度的肺炎存在不同程度的 Th1/Th2 型细胞因子失衡,其中重症肺炎患儿主要存在以 Th2 型细胞因子为优势的 Th1/Th2 型细胞因子偏移的免疫功能紊乱。通过检测肺炎患儿 BALF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-6 及 HBP 的表达水平,能及时准确地评估患者机体免疫功能状态和疾病的严重程度,为临床预判病情和治疗提供参考。本研究仅比较不同程度的肺炎患儿与无炎症患儿 BALF 中的 Th1/Th2 型细胞因子和 HBP 水平的差异,尚未分析不同病原体感染患儿 BALF 中细胞因子和 HBP 水平差异及与患儿病情转归的相关性。本团队接下来将进一步展开研究,以期更全面、准确地探讨这些指标对不同肺炎严重程度、预后及转归的评估价值。

正常状态时, Th1/Th2 型细胞因子处于动态平衡,共同维持机体的免疫稳态;其中,在决定 CD4⁺CD45R0⁺前体细胞向 Th1/Th2 型细胞因子分化过程中, IL-4 和 IFN- γ 起着重要的调节作用^[9]。已有研究发现, Th1/Th2 型细胞因子失衡是引起儿童呼吸道感染的重要因素之一,且检测 Th1/Th2 型细胞因子对病情有一定预测作用^[16]。但目前关于肺部感染患者 Th1/Th2 型细胞因子的研究结果仍存在争议。CLUTTON 等^[17]认为肺部感染腺病毒的患者血浆中 IL-4、IL-6 的表达增高,而 IFN- γ 的表达降低,提示 Th2 型细胞因子功能亢进,机体免疫功能受抑制,从而导致病情进展。而 MALAIYAN 等^[18]却发现,支气管炎患者 Th2 型细胞因子功能受抑制,免疫系统出现以 Th1 型细胞因子及其细胞因子占优势的 Th1/Th2 型细胞因子偏移。本研究结果显示,重症肺炎患儿主要存在以 Th2 型细胞因子为优势的 Th1/Th2 型细胞因子偏移,该结果与 CLUTTON 等^[17]的试验结果相符。但不同类型的肺部感染可能存在不同程度和趋势的 Th1/Th2 失衡,不同类型肺炎患儿的免疫状态有待进一步确认。

研究发现,急性呼吸窘迫综合征、细菌性肺炎、败

血症等患者的血浆中 HBP 水平较阴性患者存显著差异^[11-12],且其水平与疾病的严重程度及患者死亡率相关^[13-14]。目前国内外大部分研究均集中于分析细菌性脑膜炎患者的脑脊液^[19]或尿路感染患者的尿液样本^[20]中 HBP 水平的变化,关于肺部感染患者 BALF 中 HBP 的表达研究仍然很少,本研究首次通过检测重症肺炎患儿 BALF 中 HBP、Th1/Th2 型细胞因子的表达水平和 IFN- γ /IL-4 的比值,以观察肺炎患儿体内辅助性 T 细胞亚群 Th1、Th2 细胞的变化特点和评估患儿的免疫功能状况,有助于积极预防肺炎患儿的病情进展,对临床降低患儿死亡率有一定的积极意义。

参考文献

- [1] HERON M. Deaths:leading causes for 2016[J]. Natl Vital Stat Rep,2018,67(6):1-77.
- [2] TKACHEVA A, POLYAKOVA A, BAKRADZE B, et al. Community-acquired pneumonia in children[J]. Pharmateca,2021:68-74.
- [3] LEE K Y. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy[J]. Int J Mol Sci,2017,18(2):388.
- [4] ALBUHAIRI S, FARHAN M A, ALANAZI S, et al. Antibiotic prescribing patterns for hospitalized children with community-acquired pneumonia in a secondary care centre [J]. J Infect Health,2021,14(2):1035-1041.
- [5] BUONSENSO D, BRANCATO F, VALENTINI P, et al. The use of lung ultrasound to monitor the antibiotic response of community-acquired pneumonia in children: a preliminary hypothesis[J]. J Ultrasound Med,2020,39(4):817-826.
- [6] SUN J, LIU T, YAN Y, et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4 (+) Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Scand J Immunol,2018,88(1):e12674.
- [7] GUIMARAES P M, SCAVUZZI B M, STADTLOBER N P, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus:cytokine profiles[J]. Immunol Cell Biol,2017,95(9):824-831.
- [8] YUAN X, LI Y, SHEN Y, et al. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection[J]. J Medical Virol,2019,92(2):26-33.
- [9] JORGE A A M, MIGUEL L G L, VERÓNIC A F R, et al. Zinc supplementation promotes a th1 response and improves clinical symptoms in fewer hours in children with pneumonia younger than 5 years old. a randomized controlled clinical trial[J]. Front pediatr,2019,7:431.
- [10] BERGQUIST M, SAMUELSSON L, LARSSON A, et al. TNFR1, TNFR2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and heparin binding protein in identifying sepsis and predicting outcome in an intensive care cohort[J]. Sci Rep,2020,10(1):15350.

- 围绝经期症状的改善效应观察[J]. 营养学报, 2008, 30(2):203-207.
 - [3] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(20):1929-1940.
 - [4] BAIOCCHI G, CLEMENTE A G, MANTOAN H, et al. Adnexal Involvement in Endometrial Cancer: Prognostic Factors and Implications for Ovarian Preservation[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(8):2822-2826.
 - [5] KRENTZEL A A, PROAÑO S, PATISAUL H B, et al. Temporal and bidirectional influences of estradiol on voluntary wheel running in adult female and male rats[J]. Horm Behav, 2020, 120(1):104694.
 - [6] LU M, XIE K, HUANG K, et al. Effects of soybean isoflavone on metabolism of rat osteoblasts and cytokines in vitro[J]. J Food Sci, 2020, 85(4):1302-1306.
 - [7] 鞠蕊, 阮祥燕, 许新, 等. 围绝经期及绝经后女性性功能障碍状况及与更年期症状的关系分析[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(4):503-507.
 - [8] 崔光辉, 李少杰, 尹永田, 等. 睡眠质量与中医体质类型对老年人发生衰弱的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9):1082-1087.
 - [9] GORDON J L, RUBINOW D R, EISENLOHR-MOUL T A, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(2):149-157.
 - [10] SHINOHARA K, DOI H, KUMAGAI C, et al. Effects of essential oil exposure on salivary estrogen concentration in perimenopausal women[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2017, 37(8):567-572.
 - [11] CHOPRA S, SHARMA K A, RANJAN P, et al. Weight Management Module for Perimenopausal Women: A Practical Guide for Gynecologists[J]. J Midlife Health, 2019, 10(4):165-172.
 - [12] DEBÉDAT J, CLÉMENT K, ARON-WISNEWSKY J. Gut microbiota dysbiosis in human obesity: impact of bariatric surgery[J]. Curr Obes Rep, 2019, 8(3):229-242.
 - [13] 欧凤柳, 胡艳丽. 小剂量雌、孕激素替代疗法对围绝经期综合征患者激素水平、Kupperma 评分及子宫内膜厚度的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(20):4682-4685.
 - [14] KIM M A, KIM M J. Isoflavone profiles and antioxidant properties in different parts of soybean sprout[J]. J Food Sci, 2020, 85(3):689-695.
-
- (收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-05-21)
- (上接第 2490 页)
- [11] PAULSSON M, THELAUS L, RIESBECK K, et al. Heparin-binding protein in lower airway samples as a biomarker for pneumonia[J]. Respir Res, 2021, 22(1):174.
 - [12] CAI R, LI H, TAO Z. Heparin-binding protein and procalcitonin in the diagnosis of pathogens causing community-acquired pneumonia in adult patients: a retrospective study[J]. PeerJ, 2021, 9(6):e11056.
 - [13] PAJENDA S, FIGUREK A, WAGNER L, et al. Heparin-binding protein as a novel biomarker for sepsis-related acute kidney injury[J]. PeerJ, 2020, 14(8):e10122.
 - [14] KAHN F, TVERRING J, MELLHAMMAR L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department[J]. Shock, 2019, 52(6):135-145.
 - [15] CASELLI D, PETRIS MG, RONDELLI R, et al. Infectious diseases working group of the associazione italiana ematologia oncologia pediatria: single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for pneumocystis pneumonia in children with cancer[J]. J Pediatr, 2014, 164:389-392.
 - [16] RANISZEWSKA A, GORSKA E, KOTULA I, et al. Recurrent current respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations[J]. Cent Eur J Immunol, 2015, 40(2):167-173.
 - [17] CLUTTON G, BRIDGEMAN A, REYES-SANDOVAL A, et al. Transient IL-10 receptor blockade can enhance CD8(+) T cell responses to a simian adenovirus-vectored HIV-1 conserved region immunogen[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(4):1030-1035.
 - [18] MALAIYAN J, RAMANAN P V, SUBRAMANIAM D, et al. Analysis of serum Th1/Th2 cytokine levels in patients with acute mumps infection[J]. J Glob Infect Dis, 2016, 8(2):87-92.
 - [19] SARIDAKI M, METALLIDIS S, GRIGOROPOULOU S, et al. Integration of heparin-binding protein and interleukin-6 in the early prediction of respiratory failure and mortality in pneumonia by SARS-CoV-2 (COVID-19)[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(7):1405-1412.
 - [20] EL-REFAEY A, HAGAR A, KHEIR N, et al. Diagnostic value of urinary heparin binding protein in urinary tract infection in children[J]. GEGET, 2020, 15(1):10-16.
- (收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-06-17)