

· 论 著 ·

CRHR1 基因 rs242941 位点多态性与哮喘儿童 ICS 长期安全用药的关系^{*}

严 慧¹, 吴小磊², 王兰英³, 彭建霞⁴, 洪 源¹

河北省唐山市妇幼保健院:1. 儿内科急诊;2. 儿内科呼吸科;3. 儿童保健科;4. 儿内科门诊,河北唐山 063003

摘要:目的 研究促肾上腺皮质激素释放激素受体 1(CRHR1)基因 rs242941 位点的多态性与哮喘儿童吸入性糖皮质激素(ICS)长期安全用药的关系。方法 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月该院收治的 100 例哮喘儿童,均接受 ICS 治疗及常规对症治疗。采用 TaqMan 法检测 CRHR1 基因 rs242941 位点多态性,根据基因型分为 GG、GT+TT,比较不同基因型患儿的肺功能、哮喘控制测试评分及不良反应发生情况。采用多因素 Logistic 回归分析影响哮喘儿童 ICS 安全用药的危险因素。结果 CRHR1 基因 rs242941 位点存在 3 种基因型:GG(72 例)、GT(20 例)、TT(8 例),G 和 T 等位基因频率分别为 82% 和 18%。治疗 12 周后不同基因型患儿的哮喘控制测试评分、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)比值与治疗前比较均明显提升,其中 GG 基因型患儿改善情况优于 GT+TT 基因型,GG 基因型患儿的症状及体征完全缓解时间明显短于 GT+TT 基因型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GG 基因型不良反应发生率低于 GT+TT 基因型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素、多因素 Logistic 回归分析显示,rs242941 位点基因型多态性是影响患者用药安全的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 CRHR1 基因 rs242941 位点多态性与哮喘儿童 ICS 的疗效及长期用药安全性密切关联,其中 TT 基因型患儿具有更高的 ICS 不良反应发生风险。

关键词:促肾上腺皮质激素释放激素受体 1; 基因多态性; 哮喘; 吸入性糖皮质激素; 用药安全

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.008 **中图法分类号:**R562.25

文章编号:1673-4130(2023)16-1953-05

文献标志码:A

Relationship between polymorphism of CRHR1 gene rs242941 locus and long-term safe use of ICS in children with asthma^{*}

YAN Hui¹, WU Xiaolei², WANG Lanying³, PENG Jianxia⁴, HONG Yuan¹

1. Department of Pediatric Internal Medicine Emergency; 2. Department of Pediatric Respiratory Medicine; 3. Department of Health Care; 4. Department of Pediatric Internal Medicine Outpatient Service, Tangshan Maternal and Child Health Hospital of Hebei Province, Tangshan, Hebei 063003, China

Abstract: Objective To study the relationship between the polymorphism of corticotropin releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene rs242941 and long-term safe use of inhaled glucocorticoids (ICS) in children with asthma. **Methods** 100 children with asthma admitted to a hospital from October 2018 to October 2020 were selected and all received glucocorticoid therapy and conventional symptomatic treatment. The TaqMan method was used to detect the CRHR1 gene rs242941 polymorphism. According to the genotype, they were divided into GG and GT+TT. The lung function, asthma control test scores and the occurrence of adverse reactions were compared in children with different genotypes. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the safe use of ICS in children with asthma. **Results** There were three genotypes at the rs242941 locus of CRHR1 gene: GG (72 cases), GT (20 cases), and TT (8 cases). The frequencies of G and T alleles were 82% and 18%, respectively. After 12 weeks of treatment, the asthma control test scores, forced expiratory volume in the first second (FEV1) and FEV1/forced vital capacity (FVC) ratio of children with different genotypes were significantly improved compared with those before treatment, and the improvement of children with GG genotype was better than that with GT+TT genotype. The complete remission time of symptoms and signs in GG genotype was significantly shorter than that in GT+TT genotype, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of GG genotype was

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(182777155)。

作者简介:严慧,女,副主任医师,主要从事儿内科方向研究。

lower than GT+TT genotype, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Univariate and multivariate logistic regression analysis showed that rs242941 genotype polymorphism was an independent risk factor for drug safety ($P<0.05$). **Conclusion** The rs242941 polymorphism of CRHR1 gene is closely related to the efficacy and long-term safe use of ICS in asthmatic children, and children with TT genotype have a higher risk of adverse reactions to ICS.

Key words: corticotropin releasing hormone receptor 1; gene polymorphism; asthma; inhaled glucocorticoids; medication safety

支气管哮喘是儿童常见的呼吸系统疾病,以反复发作的喘息、胸闷、咳嗽、呼吸困难为主要表现,临幊上容易被误诊为急性支气管炎、上呼吸道感染,从而干扰治疗,不利于预后^[1]。目前,临幊主要治疗方案为通过抗炎治疗控制哮喘,主要包括吸入性糖皮质激素(ICS)、长效吸入型 β_2 受体激动药、白三烯调节剂等,其中ICS是控制患儿哮喘最有效的药物之一^[2]。ICS主要包括布地奈德、氟替卡松、倍氯米松等,不同药物用药的安全性、经济学、有效性存在一定程度差异,影响长期规律用药的依从性^[3]。国内外研究发现,通过药物基因学研究寻找与ICS安全用药、疗效相关的基因多态性,可指导临床个性化的精准治疗,从而提高长期用药的依从性和疗效^[4-5]。促肾上腺皮质激素释放激素受体1(CRHR1)基因多态性已被证实是哮喘儿童ICS治疗效果的影响因素^[6],其与ICS长期安全用药的关系尚不明确,因此本次研究通过对哮喘患儿CRHR1基因rs242941位点多态性进行分析,试图从分子水平研究该基因位点的多态性与ICS安全用药的关系,进而为临床个性化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年10月至2020年10月本院收治的100例哮喘儿童作为研究对象,均接受糖皮质激素治疗及常规对症治疗,男性58例、女性42例;病程为2~10个月。研究对象基于肺通气功能和哮喘症状评分分为轻度62例(主要症状为自觉症状轻微,仅走路快时,感到轻微气促,吸入支气管扩张剂后峰流速80%)、中度38例(主要症状为自觉呼吸急促,活动后更明显,心跳加快,交流时使用短语,情绪焦虑烦躁,有明显的哮鸣音,可见三凹征)。纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病学会制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》中的诊断标准^[7];(2)年龄5~14岁,临床症状为咳嗽、胸闷、发作性喘息,肺部可闻及哮鸣音;(3)心肌酶谱、心电图检查正常;(4)家长同意参与本研究,且患儿能遵医嘱完成治疗疗程。排除标准:(1)过敏性疾病、感染等引发的咳嗽、胸闷,重症哮喘;(2)入组前1个月应用相关药物;(3)心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(4)精神意识障碍,免疫系统、内分泌系统疾病,对试验药物存在禁忌证。本研究通过医院伦理委员会审批(批件号2020-026-001)。

1.2 方法 入组患儿均接受雾化吸入布地奈德(厂家:英国AstraZeneca公司,规格:2 mL/1 mg)治疗,200 μ g/次,2次/天,或者雾化吸入丙酸氟替卡松(厂家:英国葛兰素史克公司,规格:125 μ g/60揿)治疗,2揿/次,2次/天,或者雾化吸入倍氯美松双丙酸酯(厂家:Chiesi Farmaceutici S. p. A., 规格:125 μ g/60揿)治疗,2揿/次,2次/天,共治疗12周。同时,接受常规对症治疗,包括持续吸氧、控制感染、解痉平喘、祛痰、营养支持等。

1.3 基因检测 基因检测:患儿入组后采集外周肘静脉血(乙二胺四乙酸抗凝),采用DNA抽提试剂盒(北京天根生化科技公司)提取全血基因组DNA,用琼脂糖电泳(电泳仪厂家:北京六一仪器厂;型号:DYY-10C型)、OneC型紫外可见分光光度计(美国赛默飞世尔公司)检测DNA质量和浓度,将DNA样本稀释至同一浓度,保存于4℃。

根据GenBank、NCBI等数据库寻找CRHR1基因序列号,借助Primer 5引物设计软件设计引物,CRHR1基因rs242941基因位点引物序列:5'-AC-CCAGTGCTTTCTGAG-3'(上游),5'-TTGAG-GCCCAGTGACACTTC-3'(下游)。PCR反应体系共20.0 μ L,包括3.5 μ L BigDye sequencing Buffer,1.0 μ L Ready Reaction Premix,0.5 μ L Taq酶,2.0 μ L DNA模板,上、下游引物各1.0 μ L,无菌水定容至20.0 μ L。借助荧光定量PCR仪进行DNA扩增,扩增条件:96℃1 min预变性;96℃10 s、50℃5 s、60℃4 min,共25个循环。PCR产物经纯化后,应用ABI3730测序仪进行测序,使用BLAST软件同源性分析测序结果与数据库中已登陆的序列。

1.4 观察指标 治疗前、治疗12周后分别测定肺通气功能测定,包括第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及FEV1/FVC比值。评估哮喘控制测试评分(ACT评分)。记录症状及体征完全消失所需天数,以及治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS20.0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,两组间比较采用独立样本t检验,计数资料采用 χ^2 检验,频数 $\leqslant 5$ 时采用精确概率法统计分析。检测等位基因频率是否符合Hardy-Weinberg平衡定律。Logistic多因素回归分析影响预后的独立危险因素, $P<0.05$ 表

示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRHR1 基因 rs242941 位点分布情况

CRHR1 基因 rs242941 位点存在 3 种基因型: GG(72 例)、GT(20 例)、TT(8 例), G 和 T 等位基因频率分别为 82% 和 18%, 该位点基因型的期望值、观测值符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$), 表明样本具有群体代表性, 不存在选择性偏移。

2.2 不同基因型患儿基线资料比较

不同基因型患儿基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 不同基因型患儿治疗效果比较

治疗 12 周后不同基因型患儿的 ACT 评分、FEV1、FEV1/FCV 与治疗前比较均明显提升, 其中 GG 基因型患儿改善情

况优于 GT+TT 基因型, GG 基因型患儿的症状及体征完全缓解时间明显短于 GT+TT 基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 不同基因型患儿安全性比较

主要不良反应为面色潮红、皮肤过敏、咽部不适、声音嘶哑, 症状较轻, 无需特殊处理, 治疗结束后 1 周内自行消失, GG 基因型不良反应发生率低于 GT+TT 基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组临床资料比较

研究对象根据不良反应发生情况分为未见不良反应组、不良反应组。两组 CRHR1 基因 rs242941 位点基因型分布比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组其他临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 不同基因型患儿基线资料比较

基因型	n	性别(男/女,n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	平均病程($\bar{x} \pm s$,月)	病情严重程度(n)		体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
					轻度	中度	
GG	72	40/32	10.54±2.31	6.01±1.52	42	30	16.12±0.52
GT+TT	28	18/10	10.79±2.42	6.37±1.48	20	8	16.31±0.48
t/χ ²		0.631	1.055	1.071		1.467	1.675
P		0.427	0.294	0.287		0.260	0.097

表 2 不同基因型患儿治疗效果比较($\bar{x} \pm s$)

基因型	n	ACT 评分(分)		FEV1(L)		FEV1/FCV(%)		症状及体征 完全缓解时间(d)
		治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后	
GG	72	13.04±3.51	19.01±3.92	0.84±0.11	1.34±0.17	79.13±7.31	93.91±9.54	12.12±3.72
GT+TT	28	13.72±3.26	16.24±3.68	0.79±0.09	1.19±0.15	80.29±7.92	89.28±8.93	18.36±4.43
t		0.887	3.226	1.284	4.088	0.696	2.217	7.132
P		0.337	0.002	0.202	<0.001	0.488	0.029	<0.001

表 3 不同基因型患儿安全性比较

基因型	n	面色潮红	皮肤过敏	咽部不适	声音嘶哑	不良反应 发生率[n(%)]
		(n)	(n)	(n)	(n)	
GG	72	2	2	1	1	6(8.33)
GT+TT	28	2	2	2	1	7(25.00)
χ ²						4.951
P						0.026

表 4 两组临床资料比较

项目	未见不良反应组	不良反应组
	(n=87)	(n=13)
性别(男/女,n/n)	50/37	8/5
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	10.48±2.35	11.48±2.41
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	16.15±0.55	16.33±0.47
平均病程($\bar{x} \pm s$,月)	6.06±1.37	6.45±1.54

续表 4 两组临床资料比较

项目	未见不良反应组 (n=87)	不良反应组 (n=13)
	(n=87)	(n=13)
病情严重程度(n)		
轻度	55	7
重度	32	6
基因型(n)		
GG	68	4
GT	15	5
TT	4	4
ICS 类型(n)		
布地奈德	59	6
氟替卡松	18	4
倍氯米松	10	3

2.6 影响哮喘儿童 ICS 安全用药的多因素分析 将

上述各项指标为协变量,以是否发生不良反应为因变量,具体赋值为年龄、体重指数、平均病程:实际值赋值,性别:男=0,女=1,病情严重程度:轻度=0,重度=1,基因型:GG=0,TT或TG=1,不良反应:否=

0,是=1。多因素 Logistic 回归分析显示,rs242941 位点基因型多态性均是影响哮喘儿童 ICS 安全用药的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 影响 ICS 安全用药的多因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI
CRHR1 基因 rs242941 位点基因型	0.812	0.346	5.508	0.019	2.252	1.143~4.438
性别	0.403	0.292	1.905	0.168	1.496	0.844~2.652
年龄	0.712	0.396	3.233	0.072	2.038	0.938~4.429
体重指数	0.438	0.288	2.313	0.128	1.550	0.881~2.725
平均病程	0.524	0.334	2.461	0.117	1.689	0.878~3.250
病情严重程度	0.431	0.28	2.369	0.124	1.539	0.889~2.664

3 讨 论

支气管哮喘的发生与免疫状态、遗传、环境等因素密切关联,目前常规治疗为对症治疗,缓解哮喘发作,尽管常用药物种类众多,如糖皮质激素、抗过敏药物、 β_2 受体激动剂、抗胆碱药等,但疗效、安全性个体差异较大,因此研究相关机制对于指导用药方案的制订具有重要意义^[8-9]。ICS 是现阶段长期控制支气管哮喘患儿哮喘的首选药物,长期用药均存在严重不良反应,可引起局部刺激,出现轻微的血性分泌物,甚至可能出现与糖皮质激素相关的全身反应(皮疹、皮炎、血管性神经水肿),从而影响治疗的可及性^[10]。目前认为,遗传背景不仅影响疾病的发生、发展,还能影响机体对 ICS 的应答(治疗作用、不良反应等),且相关研究已证实决定糖皮质激素遗传通路的基因突变影响 ICS 的调控作用,这些通路包括糖皮质激素的生成、活化、与受体结合、炎性调控基因的转录翻译等。CRHR1 属于糖皮质激素作用介导的受体,研究证实 CRHR1 基因多态性与 ICS 治疗有效性存在相关性,如文献[11-12]研究发现 CRHR1 基因 rs1876828 位点的多态性影响 ICS 疗效,其中 TT 基因型的疗效优于 GG 基因型,表明研究基因多态性可指导用药方案的选择,从而提高治疗效果。

本研究发现,CRHR1 基因 rs242941 位点存在 3 种基因型:GG(72 例)、GT(20 例)、TT(8 例),且经治疗后 GG 基因型患儿的 ACT 评分、FEV1、FEV1/FCV 改善情况优于 GT+TT 基因型,GG 基因型患儿的症状及体征完全缓解时间明显短于 GT+TT 基因型,表明 CRHR1 基因 rs242941 位点基因多态性影响 ICS 治疗有效性,其中 GG 基因型可增加治疗效果。分析认为,CRHR1 上游是促肾上腺皮质激素释放激素,通过刺激促肾上腺皮质激素的分泌而刺激皮质醇的分泌,发挥良好的抗炎作用,其中 GG 基因型患儿对糖皮质激素应答较强,促进糖皮质激素遗传通

路的信号传递^[13],故而 GG 基因型患儿抗炎效果较佳,肺功能恢复情况较好。KIM 等^[14]研究发现,慢性阻塞性肺部疾病中 rs242941 位点 GG 基因型对于吸入糖皮质激素治疗的应答率明显高于 GT 基因型,且 FEV1 改善效果较 GT 基因型更佳,结合本研究结果,进一步证实 rs242941 位点基因多态性影响 ICS 治疗有效性。

尽管布地奈德的非特异性抗炎及抑制变态反应强度明显高于氢化可的松,可有效降低气道高反应性,小剂量雾化吸入能保证良好的治疗效果,全身不良反应少,但哮喘患儿长期 ICS 时的用药安全一直是临床关注的重点问题^[15]。本研究发现,GG 基因型不良反应发生率低于 GT+TT 基因型,且通过 Logistic 回归分析显示,rs242941 位点基因型多态性是影响患者用药安全的独立危险因素($P < 0.05$),表明 CRHR1 基因 rs242941 位点多态性可影响 ICS 治疗的安全性,其中 GG 基因型作为保护因素,能明显降低不良反应发生风险,利于 ICS 的长期使用。CRHR1 基因 rs242941 位点的 G 变异为 T,该变异导致 CRHR1 基因功能下调,降低了促肾上腺皮质激素分泌,抑制机体受炎症刺激而增加皮质醇分泌的潜能,进而增加气道炎症反应,影响治疗的安全性,特别是大剂量长期使用时,均会增加全身作用发生风险^[16-17]。因此,基因检测可为个性化的抗哮喘治疗提供指导,是临床药师开展个体化精准药学服务的切入点,尽可能降低不良反应发生风险,及时控制哮喘,以期获得更好的治疗效果。此次研究存在一定局限性,单中心研究,纳入例数较少,抽样缺乏代表性,统计分析可能存在偏倚,同时,对于 CRHR1 基因 rs242941 位点基因突变导致不良反应增加的具体作用机制尚未完全明确,仍需通过机制研究进行深入探讨。

综上所述,CRHR1 基因 rs242941 位点多态性与哮喘儿童 ICS 的疗效及长期用药安全性密切关联,其中 TT 基因型患儿具有更高的 ICS 不良反应风险。

参考文献

- [1] 陆权,洪建国.儿童呼吸道感染性疾病和哮喘诊治的挑战[J].中华儿科杂志,2021,59(1):3-5.
- [2] 杨宏宽.重度哮喘精准治疗的研究进展[J].中国全科医学,2020,23(15):1843-1848.
- [3] DALEY-YATES P, BREALEY N, THOMAS S, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: a dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(2): 483-493.
- [4] 肖虹,朱卫华,刘恺丰,等.糖皮质激素诱导转录因子 1 基因 rs37973 位点基因型对哮喘发病的影响[J].临床内科杂志,2020,37(9):657-658.
- [5] CAZZOLA M, ROGLIANI P, CALZETTA L, et al. Pharmacogenomic response of inhaled corticosteroids for the treatment of asthma: considerations for therapy [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2020, 13(1): 261-271.
- [6] ALMOMANI B A, AL-EITAN L N, SAMRAH S M, et al. Candidate gene analysis of asthma in a population of Arab descent: a case-control study in Jordan [J]. Per Med, 2017, 14(1): 51-61.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [8] CEVHERTAS L, OGULUR I, MAURER D J, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020[J]. Allergy, 2020, 75(12): 3124-3146.
- [9] 柳亚慧,时国朝.支气管哮喘的精准治疗[J].中国实用内科杂志,2020,40(5):25-30.
- [10] 崔永耀.常用吸入性糖皮质激素药理学特性浅谈[J].临床儿科杂志,2019,37(9):84-86.
- [11] 戴吉成,郭云艳,姜明宇,等.CRHR1 基因 rs1876828 位点的多态性与支气管哮喘患儿吸入性糖皮质激素疗效的相关性研究[J].国际儿科学杂志,2021,48(1):64-67.
- [12] 李粹,张学会,任雪云,等.促肾上腺皮质激素释放因子受体 1 基因(rs4458044)多态性与新生儿持续性肺动脉高压的相关性研究[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(23):1796-1798.
- [13] RAMOZ N, HOERTEL N, NOBILE B, et al. Corticotropin releasing hormone receptor CRHR1 gene is associated with tianeptine antidepressant response in a large sample of outpatients from real-life settings[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 378.
- [14] KIM W J, SHEEN S S, KIM T H, et al. Association between CRHR1 polymorphism and improved lung function in response to inhaled corticosteroid in patients with COPD[J]. Respirology, 2009, 14(2): 260-263.
- [15] 曾钰,刘宇,宋捷,等.基于循证评价建立吸入用布地奈德混悬液临床应用标准[J].中国药学杂志,2019,54(16):1343-1348.
- [16] 郝珉,路苓,李媛媛,等.GLCCI1 和 CRHR1 基因单核苷酸多态性对支气管哮喘患儿吸入糖皮质激素后肺功能的影响[J].当代医学,2020,586(35):128-130.
- [17] AKURUGU W A, VAN HEERDEN C J, MULDER N, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthma: a glucocorticoid receptor polymorphism may protect[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(2): 273-279.

(收稿日期:2022-09-16 修回日期:2023-07-21)

(上接第 1952 页)

- [10] 王璐.再生障碍性贫血并发血液感染患者临床特征及预后分析[J].山西医药杂志,2021,50(18):2697-2699.
- [11] LIU J, LIU Y, WANG Y, et al. HMGB1 is a mediator of cuproptosis-related sterile inflammation [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10(1): 996307.
- [12] 高祎濛,晋红中.高迁移率族蛋白 B1 在皮肤病发生发展中的作用[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2022,16(4):403-407.
- [13] 杨硕,刘红云,娜仁朵兰,等.HMGB1 对健康人骨髓间充质干细胞增殖和细胞因子分泌的影响[J].中国实验血液学杂志,2021,29(5):1631-1636.
- [14] 蒲志强,麦超,牟天易,等.血清高迁移率族蛋白 B1、可溶性髓样细胞触发受体样转录因子-1 与脓毒症急性肺损伤的关系[J].实用临床医药杂志,2021,25(24):97-100.
- [15] LIU S, CHEN H Z, XU Z D, et al. Sodium butyrate inhibits the production of HMGB1 and attenuates severe burn plus delayed resuscitation-induced intestine injury via the p38 signaling pathway[J]. Burns, 2019, 45(3): 649-658.
- [16] MURDACA G, GRECO M, TONACCI A, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5856.
- [17] DWYER G K, D'CRUZ L M, TURNQUIST H R. Emerging functions of IL-33 in homeostasis and immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2022, 40(1): 15-43.
- [18] 曹卫华,李超,段丽娟.多发性骨髓瘤患者血清 SDF-1、PINP、IL-33 水平及意义[J].实用癌症杂志,2021,36(7):1091-1094.
- [19] 周朱瑛,王海萍,陈秀丽,等.白细胞介素-33 在外周血中表达变化及调控肺上皮细胞在肺炎支原体肺炎患儿发病中的作用[J].中国妇幼保健,2021,36(4):810-812.
- [20] LI J P, WU K H, CHAO W R, et al. Alterations of mesenchymal stem cells on regulating Th17 and Treg differentiation in severe aplastic anemia [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(2): 553-566.

(收稿日期:2023-04-03 修回日期:2023-08-03)