

• 论 著 •

血清 CXCL16、ANCA 水平在变应性鼻炎中的变化及其临床意义*

张玉杰¹, 李佳慧¹, 司宇光^{2△}

北京市怀柔区中医医院:1. 耳鼻喉科;2 普外科, 北京 101400

摘要:**目的** 探讨变应性鼻炎患者血清 CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)水平变化及其临床诊断价值。**方法** 选取 2022 年 1—12 月在该院就诊治疗的变应性鼻炎患者 84 例(变应性鼻炎组)作为研究对象,根据其病情严重程度将其分为轻度组 44 例和中重度组 40 例,另选取同期在该院体检的健康者 80 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验法测定血清 CXCL16、ANCA 水平。采用 Pearson 分析血清 CXCL16、ANCA 水平与炎症因子[白细胞介素(IL)-4、IL-9、IL-13]和免疫球蛋白 E(IgE)相关性。通过受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 CXCL16、ANCA 水平在诊断中重度变应性鼻炎患者中的价值。**结果** 与对照组比较,变应性鼻炎组 IL-4、IL-9、IL-13 和 IgE 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,变应性鼻炎组血清 CXCL16 和 ANCA 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 CXCL16、ANCA 水平诊断研究对象为变应性鼻炎患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.897、0.844,二者联合诊断的 AUC 为 0.959,均优于其各自单独诊断($Z=2.164、3.474, P<0.05$),特异度为 93.75%,灵敏度为 89.29%;变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平均随患者病情严重程度加重而升高($P<0.05$);Pearson 相关分析显示,变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平与 IL-4、IL-9、IL-13 及 IgE 均呈正相关($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清 CXCL16、ANCA 诊断中重度变应性鼻炎患者的 AUC 分别为 0.862、0.832,二者联合诊断的 AUC 为 0.949,均优于其各自单独诊断($Z=1.981、2.378, P<0.05$),特异度为 90.91%,灵敏度为 90.00%。**结论** 变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平均显著上升,且随患者病情严重程度加重而升高,二者在临床诊断变应性鼻炎中具有一定价值。

关键词:变应性鼻炎; CXC 趋化因子配体 16; 抗中性粒细胞胞质抗体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.014 **中图法分类号:**R765.21
文章编号:1673-4130(2024)03-0330-05 **文献标志码:**A

Changes of serum CXCL16 and ANCA levels in allergic rhinitis and their clinical significance*

ZHANG Yujie¹, LI Jiahui¹, SI Yuguang^{2△}

1. Department of Otolaryngology; 2. Department of General Surgery, Huairou District
Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 101400, China

Abstract:**Objective** To investigate the levels of serum CXC-chemokine ligand 16(CXCL16) and anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) in patients with allergic rhinitis and their clinical diagnostic value. **Methods** A total of 84 patients with allergic rhinitis(allergic rhinitis group) treated in the hospital from January to December 2022 were selected as the study objects, and were divided into mild group(44 cases) and moderate and severe group(40 cases) according to the severity of their disease. Another 80 healthy subjects who had physical examination in the same period were selected as the control group. The levels of CXCL16 and ANCA in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum CXCL16 and ANCA levels and inflammatory factors [interleukin(IL) -4, IL-9, IL-13] and immunoglobulin E(IgE) was analyzed by Pearson. The value of serum CXCL16 and ANCA levels in the diagnosis of moderate and severe allergic rhinitis was evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** Compared with control group, the levels of IL-4, IL-9, IL-13 and IgE in allergic rhinitis group were significantly increased, and the difference was statistically significant($P<0.05$). Compared with control group, serum CXCL16 and ANCA levels in allergic rhinitis group were significantly increased, and the differences were statistically significant($P<0.05$). The area under the curve(AUC) of serum CXCL16 and ANCA in patients with allergic rhinitis

* 基金项目:中国管理科学研究院教育科学研究所科教创新研究重点课题(KJCX23669)。
作者简介:张玉杰,男,主治医师,主要从事耳鼻喉科常见病研究。 △ 通信作者, E-mail:siyuguang1980@163.com。

was 0.897 and 0.844, respectively. The AUC of combined diagnosis was 0.959, both of which were better than that of individual diagnosis ($Z=2.164, 3.474, P<0.05$), and the specificity was 93.75%. The sensitivity was 89.29%. The levels of serum CXCL16 and ANCA in patients with allergic rhinitis increased with the severity of the disease ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CXCL16 and ANCA levels were positively correlated with IL-4, IL-9, IL-13 and IgE in patients with allergic rhinitis ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of the patients diagnosed with moderate and severe allergic rhinitis by serum CXCL16 and ANCA was 0.862 and 0.832, respectively, and the AUC of the combined diagnosis of CXCL16 and ANCA was 0.949, both of which were better than those diagnosed separately ($Z=1.981, 2.378, P<0.05$), and the specificity was 90.91%. The sensitivity was 90.00%. **Conclusion** The levels of serum CXCL16 and ANCA in patients with allergic rhinitis increased significantly, and increased with the severity of the patients' disease, both of which have certain value in the clinical diagnosis of allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis; CXC chemokine ligand 16; anti-neutrophil cytoplasmic antibody

变应性鼻炎是一种慢性炎症性免疫球蛋白 E (IgE) 介导的鼻黏膜疾病, 由吸入季节性或常年过敏原引发, 其典型症状包括打喷嚏、鼻漏、鼻痒、鼻塞和过敏性结膜炎症状等, 且患病率不断增加^[1-2]。虽然变应性鼻炎本身并不危及患者生命, 但会影响患者睡眠, 造成其学习困难、工作表现和社会功能受损^[3]。迄今为止, 尚无用于监测变应性鼻炎患者的高效生物标志物, 需要进行进一步的研究来识别和确认新生物标志物, 以对变应性鼻炎患者进行更加准确的临床诊断。CXC 趋化因子配体 16 (CXCL16) 属于趋化因子 α 亚科, 其 N 末端具有 CXC 基序, 其在天然免疫屏障和自身免疫性疾病的发生和发展中都起着重要作用^[4-5]。抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 是一组针对中性粒细胞和单核细胞内细胞质抗原的自身抗体, 主要在血管炎和炎症性疾病患者中检测^[6]。ANCA 与 ANCA 相关性血管炎、肾小球肾炎的发生发展密切相关, 但目前鲜见其在变应性鼻炎相关疾病中的报道。本研究通过测定变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平, 分析二者在变应性鼻炎中的临床诊断价值, 为变应性鼻炎的诊疗提供一定依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—12 月在本医院就诊治疗的变应性鼻炎患者 84 例 (变应性鼻炎组) 作为研究对象, 其中男 46 例、女 38 例, 年龄 21~63 岁, 平均 (43.15 ± 12.07) 岁。另选取同期在本医院体检的健康者 80 例作为对照组, 其中男 40 例、女 40 例, 年龄 20~64 岁, 平均 (42.56 ± 11.85) 岁。纳入标准: (1) 变应性鼻炎组均经临床诊断确诊为变应性鼻炎患者^[7]; (2) 所有研究对象均无认知障碍和交流障碍。排除标准: (1) 恶性肿瘤、严重心血管及其他内脏疾病; (2) 患有特异性皮炎及其他过敏性疾病; (3) 严重传染病或感染性疾病; (4) 研究前 30 d 内具有镇静剂、抗组胺药、免疫抑制剂、糖皮质激素等相关药物治疗史。

本研究经医院伦理委员会审查批准, 所有研究对象均知情且同意。

1.2 仪器与试剂 EnVision 多功能酶标仪 (美国 PerkinElmer 公司)、BS-600M 全自动生化分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); KUBOTAKA-2200 离心机 (日本久保田公司)。人 CXCL16 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (上海酶研生物科技有限公司)、人 ANCA ELISA 试剂盒 (江西艾博因生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集所有研究对象的性别、年龄, 以及采用全自动生化分析仪检测炎症因子 [白细胞介素 (IL)-4、IL-9、IL-13] 和 IgE 水平的临床资料。

1.3.2 ELISA 测定血清 CXCL16、ANCA 水平 采集变应性鼻炎患者就诊当日和对照组体检当日清晨空腹静脉血 3 mL, 4 °C 冰箱保存, 离心机 5 000 r/min 离心 8 min, 取上清液, -70 °C 冰箱低温保存备用。根据人 CXCL16 ELISA 试剂盒、人 ANCA ELISA 试剂盒说明书配制 CXCL16、ANCA 标准品溶液, 解冻血清样本, 多功能酶标仪测定 CXCL16、ANCA 标准品溶液及血清样本在 450 nm 处的吸光度, 绘制 CXCL16、ANCA 标准品回归曲线。根据 CXCL16、ANCA 标准品回归曲线方程, 计算血清 CXCL16、ANCA 水平。

1.3.3 变应性鼻炎病情程度评估 根据文献^[7]将变应性鼻炎患者分为轻度组 44 例和中重度组 40 例。轻度变应性鼻炎: 临床症状较轻, 未对患者工作、学习、睡眠及生活造成显著影响; 中重度变应性鼻炎: 临床症状显著或严重, 严重影响患者日常工作和生活。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 对数据进行分析, 计数资料以例数和百分率表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 采用 Pearson 分析变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平与炎症因子 (IL-4、IL-9、IL-13) 及 IgE 的相关性; 通过受试者

工作特征(ROC)曲线评价血清 CXCL16、ANCA 水平在诊断中重度变应性鼻炎患者中的价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 变应性鼻炎组与对照组临床资料比较 与对照组比较,变应性鼻炎组 IL-4、IL-9、IL-13 和 IgE 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$);两组性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 变应性鼻炎组与对照组临床资料比较 [<i>n</i> (%)/ $\bar{x}\pm s$]				
临床资料	对照组(<i>n</i> =80)	变应性鼻炎组 (<i>n</i> =84)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.373	0.542
男	40(50.00)	46(54.76)		
女	40(50.00)	38(45.24)		
年龄(岁)	42.56±11.85	43.15±12.07	0.316	0.753
IL-4(pg/mL)	12.73±4.18	44.67±11.95	22.622	<0.001
IL-9(pg/mL)	46.56±13.44	86.37±22.74	13.563	<0.001
IL-13(ng/L)	6.39±2.17	13.25±3.64	14.569	<0.001
IgE(U/mL)	72.65±26.84	294.63±68.49	27.073	<0.001

2.2 变应性鼻炎组与对照组血清 CXCL16、ANCA 水平比较 与对照组比较,变应性鼻炎组血清 CXCL16 和 ANCA 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 变应性鼻炎组与对照组血清 CXCL16、ANCA 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CXCL16(ng/L)	ANCA(ng/mL)
对照组	80	2.52±0.49	97.42±24.75
变应性鼻炎组	84	3.60±0.57	155.87±36.41
<i>t</i>		12.983	11.964
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 血清 CXCL16、ANCA 水平在诊断变应性鼻炎中的价值 以血清 CXCL16、ANCA 水平为检验变量,以研究对象是否为变应性鼻炎患者为状态变量(是=1,否=0)绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示:血清 CXCL16 水平诊断研究对象为变应性鼻炎患者的曲线下面积(AUC)为 0.897(95%CI:0.848~0.946),截断值为 3.19 ng/L,特异度为 90.00%,灵敏度为 76.19%;血清 ANCA 水平诊断研究对象为变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.844(95%CI:0.785~0.903),截断值为 127.63 ng/mL,特异度为 83.75%,灵敏度为 72.62%。血清 CXCL16、ANCA 联合诊断研究对象是否为变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.959(95%CI:0.931~0.986),均优于各自单独诊断($Z=$

2.164、3.474, $P<0.05$),特异度为 93.75%,灵敏度为 89.29%。见图 1。

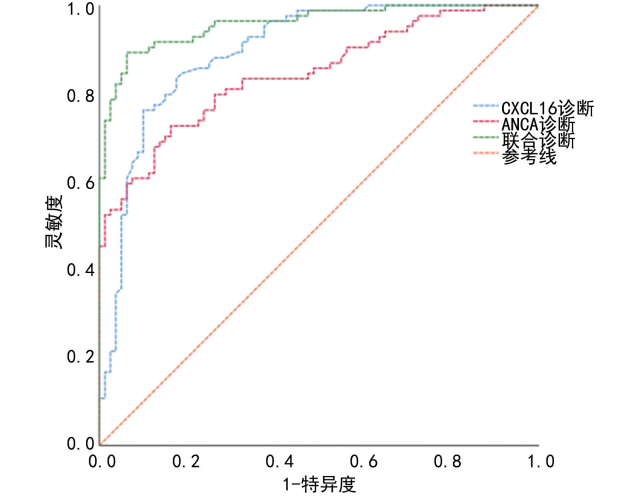


图 1 血清 CXCL16、ANCA 水平诊断变应性鼻炎患者的 ROC 曲线

2.4 不同严重程度变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平比较 变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平均随患者病情严重程度加重而升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CXCL16(ng/L)	ANCA(ng/mL)
轻度组	44	3.42±0.34	144.47±16.97
中重度组	40	3.79±0.52	168.41±17.37
<i>t</i>		3.893	6.385
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平与炎症因子及 IgE 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,变应性鼻炎患者血清 CXCL16 水平与 IL-4、IL-9、IL-13 及 IgE 均呈正相关($r=0.507、0.496、0.542、0.528,P<0.05$);变应性鼻炎患者血清 ANCA 水平与 IL-4、IL-9、IL-13 及 IgE 也均呈正相关($r=0.511、0.504、0.535、0.519,P<0.05$)。

2.6 血清 CXCL16、ANCA 水平在诊断中重度变应性鼻炎中的价值 以血清 CXCL16、ANCA 水平为检验变量,以变应性鼻炎患者是否为中重度变应性鼻炎患者为状态变量(是=1,否=0)绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示:血清 CXCL16 水平诊断变应性鼻炎患者为中重度变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.862(95%CI:0.786~0.937),截断值为 3.67 ng/L,特异度为 88.64%,灵敏度为 70.00%;血清 ANCA 水平诊断变应性鼻炎患者为中重度变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.832(95%CI:0.746~0.918),截断值为 163.33 ng/mL,特异度为 62.50%,灵敏度为

95.45%。血清 CXCL16、ANCA 联合诊断变应性鼻炎患者是否为中重度变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.949(95%CI:0.905~0.992),均优于各自单独诊断($Z=1.981、2.378,P<0.05$),特异度为 90.91%,灵敏度为 90.00%。见图 2。

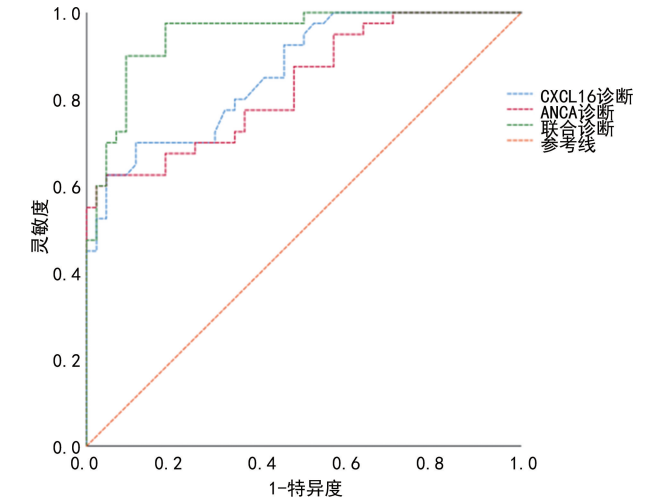


图 2 血清 CXCL16、ANCA 诊断中重度变应性鼻炎的 ROC 曲线

3 讨 论

变应性鼻炎是由致敏个体暴露于常见吸入性变应原时由 I 型变应反应诱发的疾病,由于炎症因子促进 I 型变应反应的发生发展,因此炎症因子也与变应性鼻炎的发生密切相关^[8]。变应性鼻炎患者鼻上皮屏障受损和变应原暴露可能在这种疾病中起主要作用,变应性鼻炎患者上皮屏障受损,给变应原侵入造成了有利条件,导致变应性鼻炎的易发性^[9-10]。NURHUSNA 等^[11]和邓小刚等^[12]研究显示,变应性鼻炎患者血清 IL-4、IL-9、IL-13、IL-17 及 IgE 水平均显著升高,且血清 IgE 和 IL-4、IL-17 均呈正相关。有研究显示,IL-4/IL-13 轴在变应性鼻炎和哮喘的发病机制中发挥重要作用,通过抗 IL-4R α 单克隆抗体治疗可成功恢复变应性鼻炎患者上皮屏障的完整性和功能,且 IL-4 和 IL-13 可通过激活 IL-4R α /STAT6 途径诱导变应反应^[13-15]。本研究结果发现,与对照组比较,变应性鼻炎组 IL-4、IL-9、IL-13 和 IgE 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$),与以上研究结果相似^[13-15]。该作用途径可能是在外界变应原作用下,人体 IgE 水平上调,高水平 IgE 诱导 Th 细胞向 Th2 方向不断分化,Th2 细胞通过释放 IL-4、IL-9 等相关炎症因子,诱导变应性鼻炎发生^[11]。

CXCL16 是一种由炎症细胞产生的趋化因子,包括长度分别为 1.8 kb 和 2.5 kb 的两个转录本,其基因位于染色体 17p13,与其他趋化因子的同源性较差^[16]。CXCL16 是一种化学引诱剂,可介导表达 CXCR6 的免疫细胞的募集进而诱发炎症^[5]。研究显示,

CXCL16 在类风湿性关节炎、炎症性肠病、痛风病等炎症过程以及多种肿瘤疾病中起重要作用,其水平均呈升高趋势^[17-18]。本研究结果发现,与对照组比较,变应性鼻炎组血清 CXCL16 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 CXCL16 水平诊断变应性鼻炎的 AUC 为 0.897,且 CXCL16 水平随病情的加重而升高,与同家族的 CXCR4 在变应性鼻炎中的研究结果相似^[10],提示血清 CXCL16 水平在诊断变应性鼻炎疾病中具有一定价值。ZHENG 等^[10]研究显示,CXCR4 通过 miR-125b/FoxP3 轴调节变应性鼻炎中的上皮屏障功能影响进而变应性鼻炎的进展。本研究结果显示,变应性鼻炎患者血清 CXCL16 水平与 IL-4、IL-9、IL-13 及 IgE 均呈正相关($r=0.507、0.496、0.542、0.528,P<0.05$),提示血清 CXCL16 水平与变应性鼻炎的炎症反应密切相关。进一步研究发现,血清 CXCL16 诊断中重度变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.862,特异度为 88.64%,提示 CXCL16 对中重度变应性鼻炎具有一定的诊断价值。

ANCA 是以单核细胞和中性粒细胞胞质为靶抗原的内源性抗体,其主要靶抗原是蛋白酶 3 和髓过氧化物酶,在多种疾病的发生发展中起到关键作用^[19-20]。有研究显示,ANCA 在血管炎合并慢性鼻窦炎病例中具有较高的阳性率,检测 ANCA 水平能够对该疾病进行早期确诊^[21]。在闭塞性细支气管炎患者中发现,ANCA 随其病情严重程度的减轻而下降,对其病情评估具有一定临床意义^[22]。本研究结果发现,与对照组比较,变应性鼻炎组血清 ANCA 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 ANCA 水平诊断变应性鼻炎的 AUC 为 0.844,且随病情的加重而升高,与陈晓雯等^[22]在闭塞性细支气管炎中的研究结果相似,提示血清 ANCA 水平对变应性鼻炎的诊断具有一定价值。本研究结果显示,血清 CXCL16、ANCA 联合诊断变应性鼻炎的 AUC 为 0.959,均优于各自单独诊断,推测血清 CXCL16、ANCA 联合在诊断变应性鼻炎疾病的发生中具有重要价值。本研究结果显示,变应性鼻炎患者血清 ANCA 水平与 IL-4、IL-9、IL-13 及 IgE 也均呈正相关($r=0.511、0.504、0.535、0.519,P<0.05$),血清 ANCA 诊断中重度变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.832,灵敏度为 95.45%。提示 ANCA 在诊断中重度变应性鼻炎中具有一定价值。进一步研究发现,血清 CXCL16、ANCA 联合诊断中重度变应性鼻炎患者的 AUC 为 0.949,均优于各自单独预测,特异度为 90.91%,灵敏度为 90.00%,二者联合有望成为临床诊断变应性鼻炎病情的有效指标。

综上所述,变应性鼻炎患者血清 CXCL16、ANCA 水平均显著上升,且随患者病情加重而升高,二者在

临床诊断变应性鼻炎病情中具有一定潜在价值。本研究样本数量有限,需要扩大样本,进一步地验证,并深入探究二者在变应性鼻炎中的具体作用机制。

参考文献

[1] DRAZDAUSKAITÈ G, LAYHADI J A, SHAMJI M H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 21(1): 2-18.

[2] MORTZ C G, ANDERSEN K E, POULSEN L K, et al. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2019, 74(2): 308-317.

[3] MOU Y K, WANG H R, ZHANG W B, et al. Allergic rhinitis and depression: profile and proposal [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 12(1): 820497.

[4] QIN K, BOPPANA S, CARLSON J M, et al. Elevated HIV infection of CD4 T cells in MRKAd5 vaccine recipients due to CD8 T cells targeting adapted epitopes [J]. *J Virol*, 2021, 95(16): e0016021.

[5] AYYAPPAN P, HARMS R Z, SEIFERT J A, et al. Heightened levels of antimicrobial response factors in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 427-439.

[6] GAU C C, TSENG M H, WU C Y, et al. The impact of serum anti-neutrophil cytoplasmic antibody on clinical characteristics and outcomes in pediatric-onset systemic lupus erythematosus patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8(1): 647510.

[7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2): 106-129.

[8] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 95-101.

[9] NUR HUSNA S M, TAN H T, MD SHUKRI N, et al. Nasal epithelial barrier integrity and tight junctions disruption in allergic rhinitis: overview and pathogenic insights [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 663626.

[10] ZHENG J, ZENG M, NIAN J B, et al. The CXCR4/miR-125b/FoxP3 axis regulates the function of the epithelial barrier via autophagy in allergic rhinitis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2570-2584.

[11] NUR HUSNA S M, MD SHUKRI N, TUAN SHARIF S E, et al. IL-4/IL-13 axis in allergic rhinitis: elevated serum cytokines levels and inverse association with tight

junction molecules expression [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9(1): 819772.

[12] 邓小刚, 颜永江, 潘建兵, 等. 血清白细胞介素细胞因子联合 IgE 在变应性鼻炎中的表达及临床诊断价值分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(2): 239-241.

[13] NUR HUSNA S M, TAN H T, MD SHUKRI N, et al. Allergic rhinitis: a clinical and pathophysiological overview [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9(1): 874114.

[14] NUR HUSNA S M, MD SHUKRI N, MOHD ASHARI N S, et al. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma [J]. *PeerJ*, 2022, 10(1): e13444.

[15] NGUYEN J K, AUSTIN E, HUANG A, et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets [J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(2): 81-92.

[16] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K, KUPNICKA P, et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3490-3516.

[17] TURGUNOVA L G, SHALYGINA A A, ZALKALNS J P, et al. Assessment of adipokines, CXCL16 chemokine levels in patients with rheumatoid arthritis combined with metabolic syndrome [J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2021, 14(1): 1179544120985860.

[18] AKYOL T, DÜZENLİ T, TANOĞLU A. Evaluation of serum CXC chemokine ligand 16 (CXCL16) as a novel inflammatory bio-marker or familial mediterranean fever disease [J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(2): 813-818.

[19] GUCHELAAR N A D, WALING M M, ADHIN A A, et al. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(1): 102716-102727.

[20] SHIMIZU M, NII T, ISOBE N, et al. Effects of avian infectious bronchitis with Newcastle disease and Marek's disease vaccinations on the expression of toll-like receptors and avian β -defensins in the kidneys of broiler chicks [J]. *Poult Sci*, 2020, 99(12): 7092-7100.

[21] 冯启苗, 王恒, 刘争. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎合并慢性鼻窦炎 17 例临床分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(3): 181-186.

[22] 陈晓雯, 陈德晖, 吴上志, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体在儿童闭塞性细支气管炎病情评估中的价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(9): 990-995.