

支气管哮喘患者外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 水平表达与其肺功能、哮喘发病严重程度及预后的相关性研究

蒋筠斐, 须静, 钟政荣 (上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科, 上海 201999)

摘要: 目的 研究外周血 T 细胞免疫球蛋白域及黏蛋白域蛋白 4 (T cells immunoglobulin domain and mucin domain protein 4, TIM4)、血清免疫球蛋白 G4 (IgG4) 及嗜酸性粒细胞 (EOS) 在支气管哮喘患者中的表达水平及其与患者预后的关系。方法 选取上海交通大学医学院附属第九人民医院 2019.01~2020.06 间收治的 103 例支气管哮喘患者纳为研究对象, 分为急性组 (急性发作期, $n=66$) 和缓解组 (哮喘缓解期, $n=37$), 同时将 30 例健康志愿者纳为对照组。根据急性发作严重程度, 将 66 例急性发作患者分为重度组、中度组及轻度组。分别比较急性组、缓解组、对照组及急性发作不同严重程度患者外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 水平。分析外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 水平与患者肺功能指标间的相关性。急性发作期患者出院后随访 1 年, 统计急性组哮喘再次疾病发作情况, 绘制 ROC 曲线, 分析外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 在预测哮喘急性发作患者预后中的价值。结果 对照组、缓解组及急性组外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 水平呈依次升高趋势, 且组间差异有统计学意义 ($F=309.753, 149.528$ 和 155.106 , 均 $P<0.001$); 相关性分析提示, 哮喘患者外周血 TIM4, EOS 与肺功能指标 FEV1%pred 间均呈负相关 ($r=-0.36, -0.33$, 均 $P<0.05$), IgG4 与 FEV1%pred 及 FEV1/FVC 呈负相关 ($r=0.41, 0.46$, 均 $P<0.05$); 急性哮喘发作轻度组、中度组及重度组患者外周血 TIM4 及血清 IgG4, EOS 水平均呈依次上升趋势, 组间差异均有显著统计学意义 ($F=39.175, 73.200, 25.564$, $P<0.001$); 66 例哮喘急性发作者中 11 例 1 年内再次急性复发, 将其纳为预后不良组, 统计发现, 预后不良组外周血 TIM4 及血清 IgG4, EOS 水平分别为 1.49 ± 0.26 ng/ml, 1.33 ± 0.35 g/L 和 $(0.55 \pm 0.16) \times 10^9/L$, 均显著高于预后良好组 [1.02 ± 0.37 ng/ml, 0.86 ± 0.22 g/L 和 $(0.38 \pm 0.17) \times 10^9/L$], 差异均有统计学意义 ($t=4.008, 5.810$ 和 3.055 , 均 $P<0.05$)。绘制 ROC 曲线发现, 外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 在预测哮喘急性发作者预后中均具有一定价值, 各指标单独应用时, TIM4 预测效能最高 (AUC=0.802, 95%CI: 0.635~0.975), 预测灵敏度及特异度分别为 72.7%, 85.5%。联合预测因子预测效能最高 (AUC=0.944, 95%CI: 0.890~0.998), 预测灵敏度及特异度分别为 90.9% 和 89.1%。结论 哮喘患者外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度异常升高, 外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度不仅可有效反映哮喘患者病情, 还可预测患者后期急性复发风险。

关键词: 支气管哮喘; T 细胞免疫球蛋白域及黏蛋白域蛋白 4; 血清免疫球蛋白 G4; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R562.25; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 05-148-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.033

Correlation of Peripheral Blood TIM4, IgG4 and EOS Expression Levels with the Prognosis in Bronchial Asthma Patients

JIANG Yun-fei, XU Jing, ZHONG Zheng-rong

(Department of Clinical Laboratory, the Ninth People's Hospital of Shanghai City, Shanghai 201999, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of peripheral blood TIM4, serum immunoglobulin G4 (IgG4) and eosinophils (EOS) expression levels with the prognosis in bronchial asthma patients. **Methods** A total of 103 patients with bronchial asthma in the Ninth People's of Shanghai City from January 2019 to June 2020 were enrolled, and divided into two groups according to the different disease stages, acute group ($n=66$) and remission group ($n=37$). Meanwhile, another 30 healthy individuals were set as control group. Based on the severity of the acute attack, acute group was further divided into three subgroups, severe group, moderate group and mild group. Levels of peripheral blood TIM4, serum IgG4 and EOS were compared within groups and subgroups. Correlation between the levels of three indicators and lung function indicators was analyzed. Patients in acute group were followed up for 1 year after discharge, and the recurrence rate of asthma in acute group was recorded. ROC curve was used to analyze the value of peripheral blood TIM4, serum IgG4 and EOS in predicting the prognosis of patients with acute asthma attacks. **Results** Peripheral blood TIM4, serum IgG4 and EOS levels among three groups were the highest in acute group, followed by remission group, and were the lowest in control group, the differences were statistically significant ($F=309.753, 149.528$ and 155.106 , all $P<0.001$). Correlation analysis showed that peripheral blood TIM4 and EOS

作者简介: 蒋筠斐 (1980-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床生物化学检验, E-mail: snailsky1980@163.com。

通讯作者: 钟政荣 (1972-), 男, 博士研究生, 副主任技师, 研究方向: 病原微生物感染与免疫。

were negatively correlated lung function index FEV1%pred ($r=-0.36, -0.33$, all $P<0.05$), and IgG4 was negatively correlated with FEV1%pred and FEV1/FVC ($r=0.41, 0.46$, all $P<0.05$). Peripheral blood TIM4, serum IgG4 and EOS levels showed significant difference among three subgroups, which were the highest in severe group, followed by moderate group, and were the lowest in mild group, the differences were statistically significant ($F=39.175, 73.200$ and 25.564 , all $P<0.001$). One-year follow-up results found that a total of 11 patients in acute group relapsed and were classified into poor prognosis group. The levels of TIM4, IgG4 and EOS in peripheral blood of poor prognosis group were 1.49 ± 0.26 ng/ml, 1.33 ± 0.35 g/L and $(0.55 \pm 0.16) \times 10^9$ /L, which significantly higher than 1.02 ± 0.37 ng/ml, 0.86 ± 0.22 g/L and $(0.38 \pm 0.17) \times 10^9$ /L of good prognosis group, the differences were statistically significant ($t=4.008, 5.810$ and 3.055 , all $P<0.05$). ROC curve found that peripheral blood TIM4, IgG4 and EOS had certain efficacy in predicting the prognosis of acute asthma. In the single detection of three indicators, TIM4 had the highest diagnostic efficacy, with AUC, sensitivity and specificity of 0.802, 95%CI: 0.635~0.975, 72.7% and 85.5% respectively. Meanwhile, the diagnostic efficacy of combined detection was significantly higher than that of single detection, with AUC, sensitivity and specificity of 0.944, 95%CI: 0.890~0.998, 90.9% and 89.1%, respectively. **Conclusion** Levels of TIM4, IgG4 and EOS in peripheral blood of asthma patients are abnormally increased, and the three indicators can be used to reflect the condition of asthma patients, and predict the risk of recurrence after discharge.

Keywords: bronchial asthma; TIM4; immunoglobulin G4; eosinophils

随着我国工业的不断发展,其造成的大气污染问题越来越严重,加上人们生活习惯的改变,支气管哮喘发病率呈逐年上升趋势。支气管哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病,支气管哮喘病因复杂,其致病机制目前依旧尚不清楚。支气管反复急性发作将严重影响患者生活及工作,探究支气管哮喘致病机制,有效评估患者病情,调整治疗方案,预测患者复发风险等研究,在支气管哮喘的防治中具有重要意义^[1-2]。支气管哮喘的发生及发展与机体免疫失调、嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)炎症浸润等多种因素相关,而T细胞免疫球蛋白域及黏蛋白域蛋白(T cells immunoglobulin domain and mucin domain protein, TIM)可影响T0细胞向Th1及Th2分化过程,故与机体Th1/Th2失衡相关^[3]。免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)是机体免疫系统中的重要成员^[4]。综上, TIM, IgG及EOS均与哮喘发病及病情发展相关,为研究TIM4, IgG4及EOS在哮喘患者中的表达水平及与患者预后的关系,笔者开展如下研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象 将上海交通大学医学院附属第九人民医院2019.01~2020.06间收治的103例支气管哮喘患者纳为研究对象,其中66例为哮喘疾病发作期患者(男性46例,女性20例,年龄30~76岁,平均年龄 51.26 ± 20.13 岁),37例为缓解期患者(男性23例,女性14例,年龄37~75岁,平均年龄 53.14 ± 18.79 岁),同时将30例健康体检合格者纳为对照组(男性19例,女性11例,年龄40~78岁,平均年龄 54.06 ± 18.88 岁),三组年龄及性别比例无显著差异。纳入标准:①支气管哮喘患者符合《支气管哮喘防治指南(2016)》^[5]中相关标准;根据指南定义,急性发作者喘息、气急、咳嗽、胸

闷等症状突然发生,或原有症状加重,并出现呼吸流量降低特征,多因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发;②缓解期是指患者无喘息、气急、咳嗽、胸闷等症状,并维持1年以上。排除标准:①排除参与研究前3个月内使用全身性激素、免疫球蛋白及免疫抑制剂者;②并发其他自身免疫性疾病者;③并发肺结核、肺癌等其他肺疾病者;参与研究前3周内感染者。急性发作期严重程度分级标准:分为轻、中、重度发作。①轻度发作指患者上楼梯或步行时有气短,可有焦虑、呼吸频率增加,可闻及散在哮鸣音,但血气及肺功能检查结果正常;②中度发作是指患者稍有活动即感觉气短,讲话常有中断,偶有焦虑,呼吸频率增加,可有三凹征,可闻及响亮、弥漫的哮鸣音,心率增加,可出现奇脉,使用支气管扩张剂后呼吸流量峰值(PEF)占预计值60%~80%, SaO_2 为91%~95%;③重度发作患者休息时觉气短,呈端坐呼吸,只能单字表达,常有焦虑与烦躁、大汗淋漓、呼吸频率 > 30 次/min,出现奇脉,支气管扩张剂使用后PEF占预计值 $< 60\%$, $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 45$ mmHg, $SaO_2 \leq 90\%$, pH可降低。

1.2 仪器与试剂 TIM4试剂盒(美国Cloud clone公司),酶标仪(美国BIOTEC公司,型号ELX800),血细胞分析仪(希森美康公司XE5000),科时迈QUARK PFT3肺功能仪。

1.3 方法

1.3.1 外周血指标检测方法:采集被研究者外周静脉血6ml,3000r/min高速离心10min,分离上层血清,置于 -80°C 冰箱中保存。①采用酶联免疫吸附法检测TIM4水平,试剂盒购自美国Cloud clone公司,严格按照试剂盒相关步骤进行操作,最后利用酶标仪(美国BIOTEC公司,型号ELX800)读数,

取 A 值,绘制标准曲线,计算样本中TIM4浓度。
②采用西门子BNpro全自动蛋白分析仪散射比浊法检测血清IgG4水平。③血细胞分析仪(希森美康公司XE5000)检测外周血EOS水平。

1.3.2 肺功能检测:按照标准操作规范,检测被研究者肺功能,检查仪器为科时迈QUARK PFT3肺功能仪。记录第一秒呼气容积占预计值的百分比(FEV1%pred)及第一秒用力肺活量占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单AVNA检验,检验有意义者,两两比较采用LSD- t 检验;相关性分析采用Pearson相关分析,用二元Logistic回归

表1 三组外周血TIM4,血清IgG4及EOS水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	急性组($n=66$)	缓解组($n=37$)	对照组($n=30$)	F	P
TIM4 (ng/ml)	1.21 \pm 0.17	0.76 \pm 0.20	0.37 \pm 0.08	309.753	0.000
IgG4 (g/L)	0.93 \pm 0.21	0.65 \pm 0.17	0.31 \pm 0.11	149.528	0.000
EOS ($\times 10^9/L$)	0.41 \pm 0.11	0.26 \pm 0.07	0.12 \pm 0.03	155.106	0.000

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与缓解组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组肺功能比较 见表2。多组间单因素分析提示,三组肺功能指标FEV1%pred及FEV1/FVC水平差异均有统计学意义($P<0.05$),其中急性组FEV1%pred及FEV1/FVC水平均显著低于缓

表2 三组肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

项目	急性组($n=66$)	缓解组($n=37$)	对照组($n=30$)	F	P
FEV1%pred	0.71 \pm 0.15	0.83 \pm 0.13	0.97 \pm 0.12	41.546	0.000
FEV1/FVC	63.48 \pm 12.35	83.79 \pm 13.54	93.48 \pm 10.66	68.835	0.000

2.3 外周血TIM4, IgG4及EOS水平与患者肺功能间的相关性分析 采用Pearson相关分析提示,哮喘患者外周血TIM4, EOS与肺功能指标FEV1%pred间均呈负相关($r=-0.36, -0.33$, 均 $P<0.05$),与FEV1/FVC无相关性($r=-0.26, -0.23$, 均 $P>0.05$), IgG4与FEV1%pred及FEV1/FVC呈负相关($r=-0.41, -0.46$, 均 $P<0.05$)。

2.4 急性发作不同严重程度外周血TIM4, IgG4及

表3 急性发作不同严重程度外周血TIM4, IgG4及EOS水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	轻度组($n=17$)	中度组($n=30$)	重度组($n=19$)	F	P
TIM4 (ng/ml)	0.84 \pm 0.21	1.17 \pm 0.32	1.63 \pm 0.35	39.175	0.000
IgG4 (g/L)	0.69 \pm 0.16	0.91 \pm 0.19	1.37 \pm 0.22	73.200	0.000
EOS ($\times 10^9/L$)	0.31 \pm 0.09	0.42 \pm 0.14	0.57 \pm 0.13	25.564	0.000

2.5 不同预后患者外周血TIM4, 血清IgG4及EOS水平比较 见表4。随访发现,66例哮喘急性发作患者中,共11例1年内再次出现急性复发,将其纳入预后不良组,行独立样本 t 检验提示,预

计算联合预测因子,绘制受试者工作曲线(ROC)评价单个或多个指标预测急性支气管哮喘患者预后效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组外周血TIM4, 血清IgG4及EOS水平比较 见表1。多组间单因素分析提示,急性组、缓解组及对照组外周血TIM4, 血清IgG4及EOS水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中急性组外周血TIM4, IgG4及EOS水平均显著高于缓解组($t=12.088, 6.932$ 和 7.480 , 均 $P<0.001$)及对照组($t=25.744, 15.219$ 和 14.165 , 均 $P<0.05$),而缓解组以上指标水平均显著高于对照组($t=10.038, 9.459$ 和 10.209 , 均 $P<0.05$)。

解组及对照组($t=4.081, 7.734, 8.349, 11.493$, 均 $P<0.05$),而缓解组FEV1%pred及FEV1/FVC水平均显著低于对照组($t=4.546, 3.197$, 均 $P<0.05$)。

EOS水平比较 见表3。多组间单因素分析提示,不同严重程度急性发作组外周血TIM4, IgG4及EOS水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中重度组TIM4, IgG4及EOS水平显著高于轻度组及中度组($t=8.088, 10.494, 6.895; 4.728, 13.051, 3.755$, 均 $P<0.05$),而中度组TIM4, IgG4及EOS水平均显著高于轻度组($t=3.804, 4.028, 2.909$, 均 $P<0.05$)。

后不良组患者外周血TIM4, IgG4及EOS水平均显著高于预后良好组(均 $P<0.05$)。

2.6 外周血TIM4, 血清IgG4及EOS预测患者预后价值 见表5,图1。绘制ROC曲线发现,外周

血 TIM4, IgG4 及 EOS 在预测哮喘急性发作者预后中具有一定价值, 各指标单独应用时, TIM4 预测效能最高, AUC=0.802, 95%CI: 0.635~0.975, 预测灵敏度及特异度分别为 72.7% 和 85.5%。联合预测因子预测效能最高, AUC=0.944, 95%CI: 0.890~0.998, 预测灵敏度及特异度分别为 90.9%, 89.1%。

表 4 不同预后患者外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 水平比较

指标	预后良好组 (n=55)	预后不良组 (n=11)	t	P
TIM4 (ng/ml)	1.02 ± 0.37	1.49 ± 0.26	4.008	0.000
IgG4 (g/L)	0.86 ± 0.22	1.33 ± 0.35	5.810	0.000
EOS (× 10 ⁹ /L)	0.38 ± 0.17	0.55 ± 0.16	3.055	0.003

表 5 外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 预测患者预后价值

项目	临界值	AUC	95% 置信区间	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TIM4 (ng/ml)	1.32	0.805	0.635~0.975	0.002	72.7	85.5
IgG4 (g/L)	1.14	0.742	0.553~0.932	0.012	63.6	92.7
EOS (× 10 ⁹ /L)	0.39	0.707	0.528~0.887	0.031	90.9	49.1
联合预测因子	-	0.944	0.890~0.998	0.000	90.9	89.1

3 讨论

Th1/Th2 维持动态平衡是机体内环境稳定的基础, Th2 细胞占优势的 Th1/Th2 失衡是哮喘发病机制中的重要环节。TIM 家族是影响 T0 细胞向 Th1/Th2 发育分化的基因家族^[6]。TIM4 是主要表达于树突状细胞等抗原递呈细胞, 其参与免疫组织形成, 可促进 Th0 细胞向 Th2 分化, 还介导巨噬细胞吞噬凋亡体^[7]。目前, 很多研究表明, TIM4 与肝炎、慢阻肺等疾病有关^[8-9]。蔡鹏程等^[10]研究发现, 哮喘患者 TIM4 阳性细胞占外周血单核细胞比例远高于健康对照组, 动物实验证实, 哮喘小鼠模型气道上皮细胞中 TIM4 表达水平高于对照小鼠, 提示 TIM4 在过敏性哮喘中的表达水平异常升高, 可能通过影响机体免疫力参与哮喘进程。本研究发现, 与健康对照组相比, 哮喘急性发作患者及缓解期患者外周血 TIM4 水平明显升高, 且急性期患者 TIM4 水平异常上升幅度更大。此外, 哮喘患者外周血 TIM4 水平与患者肺功能指标 FEV1%pred 间呈负相关, 且哮喘急性发作程度越严重, 患者外周血 TIM4 水平越高。提示外周血 TIM4 在反映哮喘患者病情中具有一定价值。

IgG 是血清中含量最高的免疫球蛋白, 是血液与细胞外液中的主要抗体成分, IgG4 是 IgG 4 个亚种之一, 其占比最低, 但多项研究证实, IgG4 与多种自身免疫性疾病的发生及发展间存在密切联系^[11-12]。李莉等^[13]研究发现, 哮喘急性发作患儿血清中 IgG4

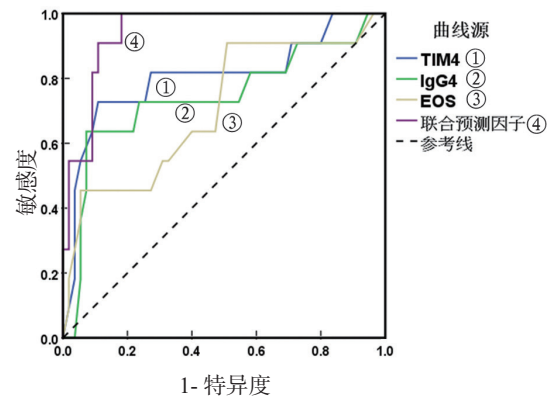


图 1 外周血 TIM4, 血清 IgG4 及 EOS 预测患者预后的 ROC 曲线

含量高于缓解期患儿及健康对照儿童, 提示血清 IgG4 能有效反映哮喘病情严重程度。本文研究发现, 哮喘急性发作的成年患者, 其血清 IgG4 浓度也明显高于缓解期患者及健康对照组, 且随着急性发作严重程度的加深, 哮喘患者血清 IgG4 浓度也不断上升。

EOS 是外周血中一种多功能白细胞, 可为抗原提呈细胞调节免疫功能, 抑制或促进机体炎症因子的表达, EOS 还具杀伤细菌功能, 是免疫反应及过敏反应中重要的细胞成分^[14-16]。EOS 浸润是引起支气管哮喘发病的主要原因, 检测外周血 EOS 浓度, 可在一定程度上反映机体炎症反应强度。我院研究发现, 哮喘急性发作者外周血 EOS 浓度明显高于缓解期及对照组, 且 EOS 浓度与哮喘患者 FEV1%pred 呈负相关。此外, 急性发作程度越严重, 患者血清 EOS 浓度越高。

本研究对 66 例哮喘急性发作患者进行为期 1 年的随访, 结果发现其中 11 例出院 1 年内再次因哮喘急性发作入院, 其余 55 例病情均稳定。比较不同预后患者首次入院时外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度发现, 预后不良者外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度均明显高于预后良好组。提示外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 可能在反映患者预后中也具有较高的应用价值。后绘制 ROC 曲线发现, 外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 在预测哮喘急性发作者预后中均具有一定价值, 各指标单独应用时, TIM4 预测

效能最高, AUC=0.802, 预测灵敏度及特异度分别为 72.7% 和 85.5%。联合预测因子预测效能最高, AUC=0.944, 预测灵敏度及特异度分别为 90.9% 和 89.1%。

综上所述, 哮喘患者外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度异常升高, 外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度不仅可有效反映哮喘患者病情, 还可预测患者后期急性复发风险。但本文未对急性哮喘患者治疗过程中外周血 TIM4, IgG4 及 EOS 浓度进行监测, 也并未对 TIM4, IgG4 及 EOS 在哮喘中的具体作用机制进行研究, 存在一定的不足。

参考文献:

- [1] LYNCH S V, VERCELLI D. Microbiota, epigenetics, and trained immunity: convergent drivers and mediators of the asthma trajectory from pregnancy to childhood[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, 203(7): 802-808.
- [2] 焦俊, 任娟, 韩博学, 等. 血清尿酸、Eotaxin 及 Periostin 表达特征与支气管哮喘急性发作的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(4): 423-426.
- [3] JIAO Jun, REN Juan, HAN Boxue, et al. Correlation analysis between expression characteristics of serum uric acid, Eotaxin and Periostin and acute exacerbation of bronchial asthma [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 41(4): 423-426.
- [4] MCGRATH M M. Diverse roles of TIM4 in immune activation: implications for alloimmunity[J]. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2018, 23(1): 44-50.
- [5] BONILLA F A. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy[J]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2016, 37(6): 426-431.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [7] Asthma Group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2016 edition) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, 39(9): 675-697.
- [8] 刘凤娟, 马爱国, 陈璐璐, 等. 青岛地区支气管哮喘合并老龄结核病患者 Th1/Th2 细胞因子水平及危险因素分析 [J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(6): 528-530.
- [9] LIU Fengjuan, MA Aiguo, CHEN Lulu, et al. Analysis of Th1/Th2 cytokine levels and risk factors in bronchial asthma patients with senile tuberculosis in Qingdao area [J]. *Chinese Journal of Health Care and Medicine*, 2019, 21(6): 528-530.
- [10] HU Tuanjun, WU Zhiguang, BUSH S J, et al. Characterization of subpopulations of chicken mononuclear phagocytes that Express TIM4 and CSF1R[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 2019, 202(4): 1186-1199.
- [11] 胡耀华, 阳慧, 吴翔, 等. TIM-1 和 TIM-4 mRNA 在 HAV 患者中的表达及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(14): 35-39.
- [12] HU Yaohua, YANG Hui, WU Xiang, et al. Clinical significance of TIM-1 and TIM-4 mRNA levels in patients with hepatitis A [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2018, 28(14): 35-39.
- [13] 唐新华, 张辉宏, 吴冬梅, 等. Tim3 在慢阻肺疾病患者外周血中的表达及其与疾病转归的相关性 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(7): 1087-1090.
- [14] TANG Xinhua, ZHANG Huihong, WU Dongmei, et al. Expression of TIM-3 in PBMCs of COPD patients and its association with progress of the disease [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2020, 25(7): 1087-1090.
- [15] 蔡鹏程, 魏燕, 胡丽华. TIM4 在过敏性哮喘患者单核细胞和哮喘小鼠模型肺组织表达增高 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2015, 24(5): 443-446, 456.
- [16] CAI Pengcheng, WEI Yan, HU Lihua, et al. High expression of T cell immunoglobulin domain and mucindomain 4 in monocytes of atopic asthma patients and lung tissue of asthmatic mouse model [J]. *Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2015, 24(5): 443-446, 456.
- [17] SIMUNOVIC J, VILAJ M, TRBOJEVIC-AKMACIC I, et al. Comprehensive N-glycosylation analysis of immunoglobulin G from dried blood spots[J]. *Glycobiology*, 2019, 29(12): 817-821.
- [18] FLAMENT T, MARCHAND-ADAM S, GATAULT P, et al. What are the characteristics of asthma patients with elevated serum IgG4 levels[J]. *Respiratory Medicine*, 2016, 112: 39-44.
- [19] 李莉, 张建荣, 张文华, 等. 哮喘儿童血清 IgE, IL-4, IFN- γ , IgG4 和 hs-CRP 的水平变化及意义 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(5): 601-603.
- [20] LI Li, ZHANG Jianrong, ZHANG Wenhua, et al. Changes and significance of serum IgE, IL-4, IFN- γ , IgG4 and hs-CRP levels in children with asthma [J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2017, 39(5): 601-603.
- [21] 李晓刚, 邓巧妮, 王军焕, 等. 儿童哮喘患者外周血 ILC2 细胞和 Th2 型细胞相关因子水平变化及与临床相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6): 72-77.
- [22] LI Xiaogang, DENG Qiaoni, WANG Junhuan, et al. Changes of ILC2 cells and Th2 cell related factors in peripheral blood of children with asthma and their clinical relevance[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 72-77.
- [23] O'SULLIVAN J A, BOCHNER B S. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(2): 505-517.
- [24] HUANG Lu, APPLETON J A. Eosinophils in helminth infection: defenders and dupes[J]. *Trends in Parasitology*, 2016, 32(10): 798-807.

收稿日期: 2021-01-26

修回日期: 2021-04-26