

儿童支气管哮喘患者血清 NETs 和 IL-4 水平表达与 发作期中医证型的相关性分析

杨 怡, 王永清, 李 华 (湖南中医药高等专科学校附属第一医院儿科, 湖南株洲 412000)

摘要: **目的** 探究支气管哮喘发作期患儿血清中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs)、白介素-4 (IL-4) 表达水平及其与中医证型的相关性。**方法** 选取2017年1月~2020年1月湖南中医药高等专科学校附属第一医院收治的支气管哮喘急性发作期患儿98例作为观察组, 其中热喘证37例 (热喘证组)、寒喘证28例 (寒喘证组)、虚喘证33例 (虚喘证组)。另选取同期在该院体检的25例健康儿童作为健康对照组。使用PicoGreen荧光染料及单管型多功能检测仪检测血清游离DNA (cf-DNA)/NETs水平, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清IL-4表达水平, 采用Pearson法分析支气管哮喘发作期患儿血清cf-DNA/NETs和IL-4水平与中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及肺功能指标第1秒用力呼气量 (FEV1) 占预计值百分比 (FEV1%)、FEV1/用力肺活量 (FVC) 水平相关性。**结果** 健康对照组、虚喘证组、寒喘证组、热喘证组患儿血清cf-DNA/NETs和IL-4水平及外周血中性粒细胞、单核细胞水平依次升高, 差异均有统计学意义 ($F=895.500, 69.590, 63.250$ 和 50.590 , 均 $P < 0.05$), 淋巴细胞水平及肺功能指标FEV1%, FEV1/FVC水平均依次降低, 差异具有统计学意义 ($F=71.410, 75.790$, 均 $P < 0.05$)。支气管哮喘发作期患儿血清cf-DNA/NETs与IL-4水平呈正相关 ($r=0.431, P=0.000$); 血清cf-DNA/NETs水平与中性粒细胞、单核细胞水平呈正相关 ($r=0.541, 0.401$, 均 $P < 0.05$), 与淋巴细胞、FEV1%和FEV1/FVC水平呈负相关 ($r=-0.456, -0.462$ 和 -0.503 , 均 $P < 0.05$); 血清IL-4水平与中性粒细胞、单核细胞水平呈正相关 ($r=0.461, 0.405$, 均 $P < 0.05$), 与淋巴细胞、FEV1%和FEV1/FVC水平呈负相关 ($r=-0.438, -0.479$ 和 -0.534 , 均 $P < 0.05$)。**结论** 支气管哮喘发作期患儿血清cf-DNA/NETs, IL-4水平明显升高, 且热喘证患儿血清中二者水平最高, 其次为寒喘证和虚喘证, 二者水平变化可能与不同中医证型存在一定相关性。

关键词: 支气管哮喘; 中性粒细胞胞外诱捕网; 白介素-4; 发作期; 中医证型

中图分类号: R725.6; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-157-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.034

Correlation Analysis of Serum NETs, IL-4 Expression and TCM Syndromes in Children with Bronchial Asthma During Onset

YANG Yi, WANG Yong-qing, LI Hua

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Hunan Zhuzhou 412000, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression levels of neutrophil extracellular traps (NETs) and interleukin-4 (IL-4) in serum of children with bronchial asthma attack and their correlation with TCM syndrome types. **Methods** A total of 98 children with acute exacerbation of bronchial asthma in the First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to January 2020 were selected as the observation group, including 37 cases of heat asthma syndrome (heat asthma syndrome group), 28 cases of cold asthma syndrome (cold asthma syndrome group), and 33 cases of deficiency asthma syndrome (deficiency asthma syndrome group). In addition, 25 healthy children who had physical examination in the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. The level of serum free DNA (cf-DNA)/NETs was measured by PicoGreen fluorescent dye and single tube multifunctional detector, the expression level of IL-4 in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Pearson method was used to analyze the correlation between serum cf-DNA/NETs, IL-4 levels and neutrophils, lymphocytes, monocytes and pulmonary function indexes FEV1%, FEV1/FVC levels. **Results** The serum levels of cf-DNA/NETs, IL-4 and neutrophil and monocytes in the healthy control group, the deficiency asthma syndrome group, the cold asthma syndrome group and the heat asthma syndrome group were significantly increased in turn, the difference were statistically significant ($F=895.500, 69.590, 63.250$ and 50.590 , all $P < 0.05$), the levels of lymphocyte and lung function index FEV1 and FEV1/FVC were significantly decreased in turn, the difference were statistically significant ($F=71.410, 75.790$, all

$P < 0.05$). The serum cf-DNA/NETs in children with asthma had a positive correlation with IL-4 level ($r = 0.431$, $P = 0.000$). The levels of serum cf-DNA/NETs were positively correlated with the levels of neutrophils and monocytes ($r = 0.541$, 0.401 , all $P < 0.05$), and negatively correlated with lymphocyte, FEV1 and FEV1/FVC levels ($r = -0.456$, -0.462 and -0.503 , all $P < 0.05$). The levels of serum IL-4 were positively correlated with the levels of neutrophils and monocytes ($r = 0.461$, 0.405 , all $P < 0.05$), and negatively correlated with lymphocyte, FEV1 and FEV1/FVC levels ($r = -0.438$, -0.479 and -0.534 , all $P < 0.05$).

Conclusion The serum levels of cf-DNA/NETs and IL-4 in children with bronchial asthma attack were significantly increased. The serum levels of the two were the highest in children with heat asthma syndrome, followed by cold asthma syndrome and deficiency asthma syndrome. The changes of the two levels may be related to different TCM syndromes.

Keywords: bronchial asthma; neutrophil extracellular traps; interleukin-4; attack stage; TCM syndrome type

支气管哮喘作为临床常见的呼吸系统疾病,具有进展慢、反复发作等特征^[1]。支气管哮喘在中医属“哮病”范畴,是脾肺肾等脏器功能先天不足、宿痰隐伏于肺引发^[2]。因此,中医认为脾虚、肾虚是支气管哮喘发生的主要影响因素^[3]。中医将哮喘分为实喘和虚喘,其中实喘包括寒喘、热喘,虚喘包括脾虚、肾虚等^[4]。研究表明,中医辨证对支气管哮喘发作期患者病情控制有重要意义,辨证治疗可明显提高疗效^[5]。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是由组蛋白、DNA,抗菌肽及蛋白酶等组成的网状结构^[6]。有研究证实,DNA/NETs可能通过调控炎症反应激活等促进支气管哮喘进展^[7]。白介素-4(interleukin-4, IL-4)在支气管哮喘患儿血清中表达水平上调,可作为炎症指标,评估病情严重程度^[8]。由于有研究证实,不同中医辨证分型可能与免疫功能及炎症反应有关,因此本研究通过检测支气管哮喘发作期患儿血清NETs和IL-4水平,分析二者与支气管哮喘不同中医证型间关系,现报道如下。

表1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	热喘证组($n=37$)	寒喘证组($n=28$)	虚喘证组($n=33$)	健康对照组($n=25$)	χ^2/F	P
性别(男/女)	23/14	18/10	22/11	16/9	0.155	0.985
年龄(岁)	6.76 ± 1.64	6.53 ± 1.59	6.61 ± 1.52	6.57 ± 1.61	0.133	0.940
病程(月)	16.91 ± 5.26	16.59 ± 5.34	16.28 ± 5.18	—	0.125	0.882
出生时体重(kg)	3.64 ± 0.81	3.82 ± 0.78	3.54 ± 0.75	3.79 ± 0.82	0.831	0.479

1.2 仪器与试剂 收集受试儿童性别、出生时体重及入院或体检时年龄、病程、外周血中性粒细胞水平、淋巴细胞水平、单核细胞水平等临床资料。使用肺功能仪(型号: Master Screen, 德国 Jager 公司)检测肺功能指标第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)占预计值百分比(FEV1%), FEV1/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)。

1.3 方法 使用 PicoGreen 荧光染料及单管型多功能检测仪(型号: ModulusTM, 北京原平皓生物技术有限公司)检测血清游离 DNA (cell-free DNA,

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月~2020年1月本院收治的支气管哮喘急性发作期患儿98例作为观察组,其中男性63例、女性35例,年龄3~14岁,平均 6.62 ± 1.57 岁。纳入标准:①西医诊断符合中华医学会关于儿童支气管哮喘诊断标准^[9];②均处于急性发作期;③中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》相关标准^[10],包括热喘证、寒喘证和虚喘证;④临床资料完整。排除标准:①并发心、肾、肝脏等重要脏器严重不足者;②并发恶性肿瘤者;③并发精神疾病、传染性疾病者;④并发自身免疫性疾病者。入组患儿根据中医证型分为热喘证组37例,寒喘证组28例和虚喘证组33例。另选取同期在本院体检的25例健康儿童作为健康对照组,其中男性16例,女性9例,年龄3~14岁,平均年龄 6.57 ± 1.61 岁。本研究入组受试儿童家属均已签署知情同意书,且本研究经本院伦理委员会批准同意。热喘证组、寒喘证组、虚喘证组及健康对照组性别比例、年龄、病程、出生时体重比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

cf-DNA)/NETs水平。根据标准品制作的标准曲线计算cf-DNA/NETs水平。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清IL-4表达水平。

1.4 统计学分析 采用SPSS 21.0软件对研究数据进行分析,计量资料均符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,多组数据比较采用单因素方差分析,总体有差异进一步通过SNK- q 检验。计数资料用例(百分比)即 $n(\%)$ 形式表示,组间比较行 χ^2 检验。采用Pearson法分析支气管哮喘发作期患儿血清cf-DNA/NETs, IL-4水平与中性粒细

胞、淋巴细胞、单核细胞及肺功能指标 FEV1%, FEV1/FVC 水平相关性。

2 结果

2.1 不同中医证型患儿及健康儿童血清 cf-DNA/NETs 及中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞水平比

表2 不同中医证型患儿及健康儿童血清 cf-DNA/NETs 及中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	热喘证组 (n=37)	寒喘证组 (n=28)	虚喘证组 (n=33)	健康对照组 (n=25)	χ^2/F	P
cf-DNA/NETs (ng/ml)	1 023.51 \pm 100.52 ^{abc}	845.38 \pm 83.29 ^{ab}	694.05 \pm 75.93 ^a	2.56 \pm 0.75	895.500	0.000
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	79.04 \pm 5.27 ^{abc}	71.95 \pm 5.46 ^{ab}	65.49 \pm 5.76 ^a	60.81 \pm 5.92	63.250	0.000
淋巴细胞 (%)	17.34 \pm 5.75 ^{abc}	22.16 \pm 5.84 ^{ab}	30.19 \pm 6.02 ^a	35.03 \pm 6.38	53.900	0.000
单核细胞 (%)	8.73 \pm 1.23 ^{abc}	7.52 \pm 1.19 ^{ab}	5.96 \pm 1.25 ^a	5.02 \pm 1.51	50.590	0.000

注:与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$;与虚喘证组比较, ^b $P < 0.05$;与寒喘证组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 不同中医证型患儿及健康儿童血清 IL-4 表达水平 单因素方差分析四组血清 IL-4 表达水平, 差异有统计学意义 ($F=69.585$, $P=0.000$)。SNK- q 检验显示, 与健康对照组 ($17.31 \pm 1.85\text{ng/L}$) 比较, 热喘证组 ($23.54 \pm 1.82\text{ng/L}$)、寒喘证组 ($21.69 \pm 1.76\text{ng/L}$)、虚喘证组 ($18.97 \pm 1.94\text{ng/L}$) 患儿血清 IL-4 表达水平均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 支气管哮喘发作期患儿血清 cf-DNA/NETs 与 IL-4 水平相关性 见图 1。Pearson 法分析, 支气管哮喘发作期患儿血清 cf-DNA/NETs 与 IL-4 水平呈正相关 ($r=0.431$, $P=0.000$)。

2.4 不同中医证型患儿及健康儿童肺功能指标水平比较 见表 3。单因素方差分析及 SNK- q 检验所示, 健康对照组、虚喘证组、寒喘证组、热喘证组 FEV1%, FEV1/FVC 水平均依次降低, 两两比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

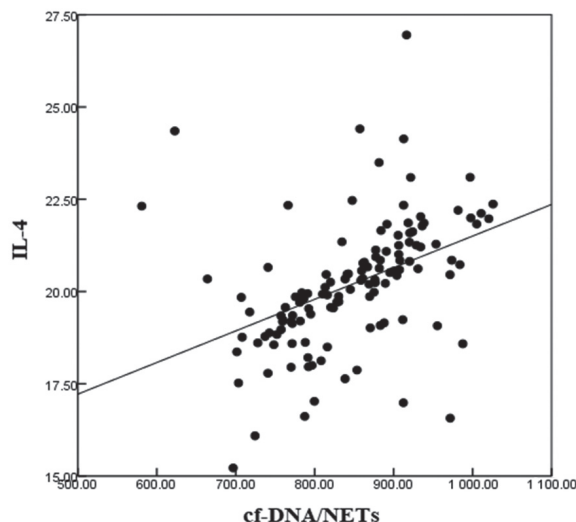


图1 支气管哮喘发作期患儿血清 cf-DNA/NETs 与 IL-4 水平相关性

较 见表 2。单因素方差分析及 SNK- q 检验所示, 健康对照组、虚喘证组、寒喘证组和热喘证组患儿血清 cf-DNA/NETs 及外周血中性粒细胞、单核细胞水平依次升高, 淋巴细胞水平依次降低, 两两比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表3 不同中医证型患儿及健康儿童肺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	FEV1/%	FEV1/FVC/%
热喘证组	37	42.07 \pm 10.51 ^{abc}	55.08 \pm 8.65 ^{abc}
寒喘证组	28	54.82 \pm 14.83 ^{ab}	64.54 \pm 8.72 ^{ab}
虚喘证组	33	68.19 \pm 16.05 ^a	78.03 \pm 8.95
健康对照组	25	95.97 \pm 17.65	85.69 \pm 8.57
χ^2/F	—	71.410	75.790
P	—	0.000	0.000

注:与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$;与虚喘证组比较, ^b $P < 0.05$;与寒喘证组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.5 支气管哮喘发作期患儿血清 cf-DNA/NETs, IL-4 水平与中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及肺功能指标水平相关性 见表 4。Pearson 法分析显示, 支气管哮喘发作期患儿血清 cf-DNA/NETs, IL-4 水平与中性粒细胞水平、单核细胞水平呈正相关 (均 $P < 0.05$), 与淋巴细胞, FEV1%, FEV1/FVC 水平呈负相关 (均 $P < 0.05$)。

表4 支气管哮喘发作期患儿血清 cf-DNA/NETs, IL-4 水平与中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及肺功能指标水平相关性

指标	cf-DNA/NETs		IL-4	
	r	P	r	P
中性粒细胞	0.541	0.000	0.461	0.000
淋巴细胞	-0.456	0.000	-0.438	0.000
单核细胞	0.401	0.001	0.405	0.001
FEV1%	-0.462	0.000	-0.479	0.000
FEV1/FVC	-0.503	0.000	-0.534	0.000

3 讨论

支气管哮喘属于慢性气道炎症性疾病, 患者临床表现为胸闷、喘息、气促、咳嗽等反复发作, 且多于清晨、夜间发作或加剧^[11]。支气管哮喘若进展至急性发作期, 会导致患儿出现呼吸困难并影响患儿生存^[12-13]。中医学中“哮病”即为支气管哮喘,

是宿痰内伏于肺,外加饮食、劳倦等诱因引触,致痰阻于气道、肺气上逆且出入为艰^[14]。中医辨证分型能够从不同角度分析支气管哮喘患儿症状,有利于病情控制。

中性粒细胞、T淋巴细胞等炎性细胞分泌炎性因子,导致机体炎症反应增加和气道高反应是支气管哮喘急性发作的主要机制之一^[15-16]。NETs是一种以DNA为骨架,另包括弹性蛋白酶、组蛋白等重要蛋白组成的网状结构^[17]。NETs可被真菌、细菌、病毒等多种微生物激活,由中性粒细胞分泌并释放到胞外,可消灭病原菌,并介导炎症、氧化应激等^[18-19]。研究表明,支气管哮喘患儿外周血中cf-DNA/NETs水平明显高于健康儿童^[20]。本研究结果显示,入组支气管哮喘急性发作期患儿血清cf-DNA/NETs水平明显升高,与陈凯宇等^[20]研究结果相似,表明cf-DNA/NETs可能通过反映机体免疫炎症损伤程度预示支气管哮喘的发生、发展。

IL-4主要由活化Th2细胞分泌,可诱导人B细胞分化,是反映Th2细胞功能的标志物。研究表明,支气管哮喘患儿血清IL-4表达水平明显上调,与机体免疫反应激活及炎症反应增加有关^[21]。本研究发现,与健康对照组比较,热喘证组、寒喘证组、虚喘证组患儿血清IL-4表达水平均明显升高,与CUI等^[22]研究结果相似,提示IL-4可能通过诱导B细胞生成IgE和血管内皮细胞黏附因子表达,促进嗜酸性粒细胞的选择性聚集,最终导致气道炎症反应加剧。

本研究还发现,支气管哮喘发作期患儿血清cf-DNA/NETs,IL-4水平与中性粒细胞水平、单核细胞水平呈正相关,与淋巴细胞、FEV1%及FEV1/FVC水平呈负相关,表明血清cf-DNA/NETs水平升高可能受中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞水平调控,通过参与机体炎症反应,影响机体肺功能。

研究报道,支气管哮喘的急性发作期在中医证候分型中出现较多的有热喘、寒喘、虚喘等,其中热喘为痰热壅肺、寒喘为风寒袭肺、虚喘为肺肾两虚^[14]。热喘证患儿痰鸣如吼、口渴喜饮、舌苔黄腻、弦滑等实热征象较为明显,热喘证患儿血清cf-DNA/NETs,IL-4水平最高表明该组患儿炎症反应水平也最高,可能与阳盛邪实有关;寒喘证患儿表现为喘憋气逆、寒饮伏肺等征象,其阳盛邪实相比于热喘证患儿较弱;而虚喘证患儿主要是肺气虚累、阳气虚损导致机体抵抗邪气能力减弱,因此与炎症反应关系较其它两种弱。

综上所述,支气管哮喘患儿血清cf-DNA/NETs,IL-4水平明显升高,且热喘证患儿血清中二者水平最高,其次为寒喘证、虚喘证,二者水平变化可能与不同中医证型存在一定相关性。但由于本研究不同中医证型纳入样本量较少,两因子对不同中医证型评估价值尚需进一步探究。

参考文献:

- [1] HOU Chunlei, ZHU Xiaoli, CHANG Xiangyun. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(3): 2773-2776.
- [2] 陈婉丽,魏文娟. 支气管哮喘健康教育路径表临床应用效果观察[J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(13):1618-1619.
CHEN Wanli, WEI Wenjuan. Observation on the clinical effect of bronchial asthma health education path table[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2019, 48(13):1618-1619.
- [3] 刘温丽,史艳平,张金虎. 支气管哮喘的中医研究进展[J]. *陕西中医*, 2018, 39(6):812-814.
LIU Wenli, SHI Yanping, ZHANG Jinhu. Research progress of bronchial asthma in Traditional Chinese Medicine[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 39(6):812-814.
- [4] 张傲凡,李海霞. 中医药治疗小儿支气管哮喘的研究进展[J]. *中医药导报*, 2018, 24(2):113-117.
ZHANG Aofan, LI Haixia. Research progress in the treatment of bronchial asthma in children with traditional chinese medicine [J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology*, 2018, 24(2):113-117.
- [5] 王强,孙增涛,杨继,等. 基于临床流行病学调查结合名老中医经验的支气管哮喘中医辨证治疗方案临床推广研究[J]. *时珍国医国药*, 2019,30(7): 1638-1640.
WANG Qiang, SUN Zengtao, YANG Ji, et al. Clinical promotion of bronchial asthma Chinese Medicine dialectical treatment based on clinical epidemiological investigation combined with the experience of famous Chinese Medicine practitioners [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2019,30(7):1638-1640.
- [6] BURGENER S S, SCHRODER K. Neutrophil extracellular traps in host defense[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2020, 12(7): a037028.
- [7] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(2): 134-147.
- [8] LIU Ying, ZHANG Hui, NI Ran, et al. IL-4R suppresses airway inflammation in bronchial asthma by inhibiting the IL-4/STAT6 pathway[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 43: 32-38.
- [9] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2016,54(3):167-181.
The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, *Chinese Journal of Pediatrics*. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2016, 54(3):167-181.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:61.
ZHENG Xiaoyu. Guiding principles for clinical research of new drugs of traditional Chinese medicine (Trial)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 61.

- [11] JESENAK M, ZELIESKOVA M, BABUSIKOVA E. Oxidative stress and bronchial asthma in Children-Causes or Consequences[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2017, 5: 162.
- [12] 张惠民, 李建英, 任志超. 支气管哮喘急性发作期血氧饱和度水平与磷脂酶 C ϵ 的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(1):19-21.
ZHANG Huimin, LI Jianying, REN Zhichao. Relationship between PLC ϵ and oxygen saturation in patients during the acute episode of asthma [J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2018, 24(1):19-21.
- [13] 李勇, 高春彪, 盛伟武, 等. 儿童支气管哮喘患者血浆中 miRNA-125b 及 miRNA-133b 的表达及临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3):59-62.
LI Yong, GAO Chunbiao, SHENG Weiwu, et al. Expression and its significance of microRNA-125b and microRNA-133b in plasma in children with asthma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(3):59-62.
- [14] 李小娟, 孙增涛, 朱海燕, 等. 334 例支气管哮喘急性发作期患者中医证候特征及其与呼出气一氧化氮水平的关系 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(4):312-315.
LI Xiaojuan, SUN Zengtao, ZHU Haiyan, et al. Study on Chinese medicine syndrome and exhaled nitric oxide level in 334 patients with acute attack of bronchial asthma[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 59(4):312-315.
- [15] MANDLIK D S, MANDLIK S K. New perspectives in bronchial asthma: pathological, immunological alterations, biological targets, and pharmacotherapy[J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2020, 42(6): 521-544.
- [16] 曹维嘉, 邵子玮, 段孟洮, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 及其在相关炎症性疾病的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(5):635-638.
CAO Weijia, SHAO Ziwei, DUAN Mengtao, et al. Research progress of neutrophil extracellular trap (NETs) in related inflammatory diseases [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35(5):635-638.
- [17] 张穗盈, 李楠, 邓育琼, 等. 线粒体 DNA 在中性粒细胞胞外诱捕网中作用的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2019, 42(6):603-607.
ZHANG Suiying, LI Nan, DENG Yuqiong, et al. Research progress on the role of mitochondrial DNA in the neutrophil extracellular traps[J]. *International Journal of Immunology*, 2019, 42(6):603-607.
- [18] LIU Dan, YANG Peilang, GAO Min, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound[J]. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 2019, 133(4): 565-582.
- [19] 姚文静, 万滢, 李玲义, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在中性粒细胞表型哮喘治疗中的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(6):945-948.
YAO Wenjing, WAN Ying, LI Lingyi, et al. Research progress of neutrophil extracellular trapping net in the treatment of neutrophil phenotype asthma[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2020, 25(6):945-948.
- [20] 陈凯宇, 涂林修, 陆荣耀. 支气管哮喘患儿中性粒细胞胞外诱捕网水平与患者免疫功能及临床预后的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(4):445-447.
CHEN Kaiyu, TU Linxiu, LU Rongyao. Relationship between the level of extracellular trap net of neutrophils and the immune function and the clinical prognosis in children with bronchial asthma[J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2020, 30(4):445-447.
- [21] 苏良生. 哮喘患儿血清 IL-4, IFN- γ , NO, TGF- β 1 水平变化及其临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1):100-102.
SU Liangsheng. Changes and clinical significance of serum IL-4, IFN- γ , NO and TGF- β 1 levels in children with asthma[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2018, 33(1):100-102.
- [22] CUI Aihua, ZHAO Jing, LIU Shuxiang, et al. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma[J]. *Medicine*, 2017, 96(12): e6265.

收稿日期: 2021-01-09
修回日期: 2021-05-09

(上接第 135 页)

- [10] MORADIGARAVAND D, MARTIN V, PEACOCK S J, et al. Evolution and epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the united kingdom and ireland[J]. *mBio*. 2017, 8(1): e01976-16.
- [11] PYAKUREL S, ANSARI M, KATTEL S, et al. Prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal[J]. *Trop Med Health*, 2021, 49(1):78.
- [12] 程莉, 谭婷婷, 魏红霞, 等. 临床分离的耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3):112-114.
CHENG Li, TAN Tingting, WEI Hongxia, et al. Resistance mechanisms of clinical isolated carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae*[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(3):112-114.
- [13] WISE M G, HORVATH E, YOUNG K, et al. Global survey of *Klebsiella pneumoniae* major porins from ertapenem non-susceptible isolates lacking carbapenemases[J]. *J Med Microbiol*. 2018, 67(3):289-295.
- [14] 徐慧, 徐岷, 刘彩林, 等. 2014 ~ 2019 年郑州大学第一附属医院血培养分离病原菌临床分布及耐药性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1):136-140.
XU Hui, XU Min, LIU Cailin, et al. Clinical distribution and antibiotic resistance of the blood culture isolates from the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2014~2019[J]. *J Mod Lab Med*, 2021, 36(1):136-140.
- [15] HAN Renru, SHI Qingyu, WU Shi, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:314.

收稿日期: 2021-09-23
修回日期: 2021-10-29