

• 论 著 •

中性粒细胞型哮喘患儿急性发作期 CXCL8、CXCL9 与气道炎症的关系研究*

范小颖,徐冉[△],张学静
邢台市第三医院儿科,河北邢台 054000

摘要:目的 探讨中性粒细胞型哮喘(NA)患儿急性发作期 CXC 趋化因子配体(CXCL)8、CXCL9 与气道炎症的关系。方法 选取 2020 年 11 月至 2021 年 11 月就诊于该院的 235 例 NA 患儿作为研究对象,其中处于急性发作期的患儿 138 例(急性组),处于临床缓解期的患儿 97 例(缓解组)。采用肺功能仪测定两组用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),计算 FEV₁ 占预计值的百分比(FEV₁%prep)和 FEV₁/FVC;采用流式细胞分析仪观察中性粒细胞活化率,比色法测定上清液去甲肾上腺素(NE)活性,硝酸还原比色法测定上清液一氧化氮(NO)水平;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL)-8、IL-17、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和 CXCL9 水平,固相夹心 ELISA 检测血清 CXCL8 水平。采用 Pearson 相关性分析炎症因子、趋化因子与肺功能的关系,以及趋化因子与气道炎症的关系。结果 急性组患儿 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 和 FEV₁%prep 均明显低于缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$);急性组患儿中性粒细胞活化率、NE 活性和 NO 水平均明显高于缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$);急性组患儿 IL-8、IL-17、IL-10、TNF- α 、CXCL8、CXCL9 水平均明显高于缓解组($P < 0.05$);Pearson 相关性显示,趋化因子、炎症因子水平均与患儿肺功能呈负相关,趋化因子与气道炎症呈正相关。结论 NA 患儿急性发作期 CXCL8、CXCL9 水平与气道炎症及肺功能有关。

关键词:中性粒细胞型哮喘; 急性发作期; CXC 趋化因子配体; 气道炎症; 肺功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.010 **中图法分类号:**R725.6

文章编号:1673-4130(2023)10-1200-05

文献标志码:A

Relationship between CXCL8, CXCL9 and airway inflammation in children with neutrophilic asthma during acute attack*

FAN Xiaoying, XU Ran[△], ZHANG Xuejing

Department of Pediatrics, Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between CXC chemokine ligand (CXCL) 8, CXCL9 and airway inflammation in children with neutrophilic asthma (NA) during acute attack. **Methods** A total of 235 children with NA treated in the hospital from November 2020 and November 2021 were enrolled in this study, including 138 children in acute attack phase (acute group) and 97 children in clinical remission phase (remission group). Forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV₁) of the two groups were measured by pulmonary function instrument, and the percentage of FEV₁ in the predicted value (FEV₁%prep) and FEV₁/FVC were calculated. Neutrophil activation rate was observed by flow cytometry, NE activity in supernatant was determined by colorimetry, and nitrogen oxide (NO) was determined by nitric acid reduction colorimetry. Serum levels of interleukin (IL)-8, IL-17, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α) and CXCL9 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum CXCL8 levels were determined by solid-phase sandwich ELISA. Pearson correlation was used to analyze the relationship between inflammatory factors, chemokines and lung function, as well as the relationship between chemokines and airway inflammation. **Results** FVC, FEV₁, FEV₁/FVC and FEV₁%prep in acute group were significantly lower than those in remission group, with statistical significance ($P < 0.05$). Neutrophil activation rate, NE activity and NO level in acute group were significantly higher than those in remission group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of IL-8, IL-17, IL-10, TNF- α , CXCL8 and CXCL9 in acute group were significantly higher than those in remission group ($P < 0.05$). Pearson correlation showed that chemokines and inflammatory factors were negatively correlated with lung function, and chemokines were positively correlated with air-

* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20201563)。

作者简介:范小颖,女,主治医师,主要从事小儿呼吸系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: gghui1513@163.com。

way inflammation. **Conclusion** The levels of CXCL8 and CXCL9 are associated with airway inflammation and lung function in children with acute attack of NA.

Key words: neutrophilic asthma; acute attack; CXC chemokine ligand; airway inflammation; lung function

哮喘是一种发病机制复杂、涉及诸多细胞和非细胞成分之间相互作用的慢性气道异质性炎症性疾病^[1]。既往研究认为,嗜酸性粒细胞气道炎症是哮喘的典型病理改变;随着诱导痰技术的不断发展及其在临床的广泛使用,研究者发现哮喘存在嗜酸性粒细胞以外的炎症细胞为主的呼吸道炎症反应,以中性粒细胞最为多见,中性粒细胞在哮喘特别是重度哮喘的气道炎症和重构过程中可能起重要作用^[2-3]。中性粒细胞型哮喘(NA)在儿童群体尤其是严重哮喘表型中占有较大比例,在整个炎症反应过程中,中性粒细胞的作用涉及中性粒细胞的激活、迁徙及对病原体和损伤组织的清除。细胞因子和趋化因子是激活中性粒细胞的重要因素,趋化因子在调节中性粒细胞激活方面得到了广泛关注^[4-5]。CXC 趋化因子配体(CXCL)是一类由细胞分泌的细胞因子,由于它们具有诱导附近反应细胞定向趋化的能力,可通过与趋化因子受体相互作用发挥其生物学效应,促进炎症反应发生,并决定炎症性白细胞向受损区域的迁移^[6-7]。CXCL8 是中性粒细胞的趋化剂,CXCL9 体内主要由 γ 干扰素(IFN- γ)刺激的巨噬细胞和神经胶质细胞产生,对激活的 T 淋巴细胞和肿瘤浸润淋巴细胞具有趋化作用,对粒细胞和单核细胞没有作用^[8]。本研究拟通过探究 NA 患儿急性发作期 CXCL8 和 CXCL9 与炎症因子的关系及其对 NA 患儿肺功能水平的影响,进一步明确 NA 患儿急性发作期 CXCL8 和 CXCL9 水平与气道炎症的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 11 月至 2021 年 11 月就诊于本院的 235 例 NA 患儿作为研究对象,其中处于急性发作期的患儿 138 例(急性组),处于临床缓解期的患儿 97 例(缓解组)。纳入标准:(1)符合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)》^[9]中有关 NA 的诊断标准;(2)年龄 1~14 岁;(3)急性组患儿具有典型的临床症状及体征,运动激发试验或支气管激发试验阳性,结合 CT 检查和实验室检查结果等明确哮喘诊断;(4)缓解组患儿临床症状和体征消失,第 1 秒用力呼气容积(FEV₁) \geq 80% 预计值且维持 3 个月以上。排除标准:(1)自身免疫异常或近 1 个月内使用免疫抑制剂;(2)肝、肾、心等其他重要脏器功能障碍;(3)合并过敏性鼻炎、肺炎等呼吸道疾病;(4)神经功能失调或认知不足。两组患儿年龄、性别、体重指数(BMI)、家族史、急性加重史和口服激素等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有患儿家属均签署研究知情同意书。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	急性组(n=138)	缓解组(n=97)	χ^2/t	P
性别(n)			0.003	0.954
男	56	39		
女	82	58		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	7.11 \pm 1.88	6.92 \pm 1.37	0.849	0.397
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	21.78 \pm 1.62	21.54 \pm 1.59	1.127	0.261
家族史(n)			0.061	0.805
有	23	15		
无	115	82		
急性加重史(n)			2.982	0.084
有	44	21		
无	94	76		
口服激素(n)			3.196	0.074
有	26	10		
无	112	87		

1.2 方法

1.2.1 肺功能测定 采用日本捷斯特 HI-810 型肺功能仪测定肺功能,检测用力肺活量(FVC)和 FEV₁,计算 FEV₁ 占预计值的百分比(FEV₁% prep)和 FEV₁/FVC。

1.2.2 中性粒细胞功能指标检测 抽取患儿空腹外周血 5 mL, Dextran/Lymphoprep 法分离中性粒细胞,将其重悬于 RPMI-1640 培养液中,锥虫蓝染色测得细胞存活率 $> 95\%$, 5% CO₂ 培养箱 37 °C 孵化 12 h。使用二氢若丹明荧光染色法,流式细胞分析仪(FC500,美国 Beckman Coulter)测定中性粒细胞活化率^[10],比色法测定上清液中去甲肾上腺素(NE)活性,硝酸还原比色法测定上清液中一氧化氮(NO)水平。

1.2.3 炎症因子和趋化因子水平检测 采集两组患儿清晨空腹静脉血 5 mL,离心取上清,置于-20 °C 冰箱保存待测。炎症因子:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL)-8、IL-17、IL-10 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,检测试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司。趋化因子:采用固相夹心 ELISA 法检测血清 CXCL8 水平,ELISA 检测血清 CXCL9 水平,检测试剂盒均购于美国 BD 公司。严格按照说明书要求进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;采用 Pearson 相关性分析炎症因子(IL-8、IL-17、IL-10、TNF- α)、趋化因子(CXCL8、CXCL9)与肺功能的关系,以及趋化因子(CXCL8、CXCL9)与气道炎症间的

关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿肺功能比较 急性组患儿 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 和 FEV₁%prep 均明显低于缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC(L)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC(%)	FEV ₁ %prep
急性组	138	2.13±0.18	1.34±0.13	62.91±7.25	61.13±6.05
缓解组	97	2.49±0.25	1.82±0.21	73.09±6.71	85.67±12.19
t		12.837	21.609	10.925	20.361
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患儿中性粒细胞功能指标比较 急性组患

儿中性粒细胞活化率、NE 活性和 NO 水平均明显高于缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿中性粒细胞功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中性粒细胞活化率(%)	NE(μmol/L)	NO
急性组	138	71.23±15.73	4.08±0.98	254.29±42.16
缓解组	97	55.37±12.04	2.93±0.47	188.57±31.49
t		8.356	10.718	13.009
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组患儿炎症因子和趋化因子水平比较 急性组患儿炎症因子 IL-8、IL-17、IL-10 和 TNF-α 水平均明显高于缓解组($P < 0.05$),趋化因子 CXCL8、CXCL9 水平均明显高于缓解组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿炎症因子、趋化因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-8(μmol/L)	IL-17(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	CXCL8(pg/mL)	CXCL9(pg/mL)
急性组	38	283.46±30.22	82.25±10.37	114.31±23.97	63.29±7.02	29.42±6.19	5.72±1.54
缓解组	97	251.27±27.49	57.93±8.76	71.58±16.52	48.18±5.34	12.88±3.14	2.98±1.43
t		8.341	18.847	15.198	17.870	24.208	13.826
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 趋化因子、炎症因子与患儿肺功能相关性

Pearson 相关性分析显示,CXCL8、CXCL9 水平及 IL-8、IL-17、IL-10、TNF-α 水平与肺功能指标 FEV₁/FVC、FEV₁%prep 均呈负相关。见表 5。

表 5 趋化因子、炎症因子与肺功能的相关性

指标	r/P	FEV ₁ /FVC	FEV ₁ %prep
IL-8	r	-0.699	0.642
	P	<0.001	<0.001
IL-10	r	-0.377	-0.252
	P	<0.001	0.012
IL-17	r	-0.407	-0.368
	P	<0.001	<0.001
TNF-α	r	-0.223	-0.331
	P	0.026	<0.001
CXCL8	r	-0.698	-0.246
	P	<0.001	0.014
CXCL9	r	-0.225	-0.647
	P	0.025	<0.001

2.5 趋化因子与气道炎症的相关性 Pearson 相关性分析显示,CXCL8、CXCL9 水平与炎症因子 IL-8、IL-17、IL-10 和 TNF-α 水平呈正相关。见表 6。

表 6 趋化因子与气道炎症的相关性

指标	r/P	CXCL8	CXCL9
IL-8	r	0.335	0.290
	P	0.001	0.003

续表 6 趋化因子与气道炎症的相关性

指标	r/P	CXCL8	CXCL9
IL-10	r	0.268	0.344
	P	0.007	<0.001
IL-17	r	0.234	0.222
	P	0.019	0.026
TNF-α	r	0.248	0.215
	P	0.013	0.032

3 讨论

参与气道炎症的细胞主要是嗜酸细胞、肥大细胞和淋巴细胞。有研究显示,中性粒细胞作为一种吞噬细胞在哮喘发作中的作用不容忽视,无论在感染性炎症还是在炎症的免疫调节方面均起重要作用^[11-12]。本研究通过探讨 NA 患儿急性发作期和临床缓解期中性粒细胞功能指标、炎症因子、趋化因子水平变化及其相关性,拟对 NA 患儿炎性进展做更准确地评估。

本研究中,急性组患儿 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 和 FEV₁%prep 均明显低于缓解组($P < 0.05$),说明多数急性组患儿的肺功能受损严重,可逆程度差,超过半数患儿 FEV₁%pred < 60%。本研究结果显示,急性组患儿中性粒细胞活化率、NE 活性和 NO 水平均明显高于缓解组($P < 0.05$),提示哮喘病情可能与中性粒细胞功能状况有关,检测患儿外周血中性粒细胞功能有利于评估患儿病情进展。既往研究显示,中性粒细胞趋化能力增加,增加向气道聚集的趋势,在气道局部释放炎症介质导致气道结构重构^[13-15]。活

化的中性粒细胞可能通过释放 NE 等物质诱导支气管平滑肌痉挛,参与气道损伤与修复过程。NO 主要存在于中性粒细胞的细胞质中,能够引起黏液腺过度增生、黏液过多分泌、上皮细胞损伤等,在重度哮喘患者大量黏液栓形成中发挥了重要作用,中性粒细胞激活后,NO 被分泌至细胞外,并随着病情加重,NO 水平逐渐升高。

本研究结果显示,急性组患儿炎症因子 IL-8、IL-17、IL-10 和 TNF- α 水平均明显高于缓解组 ($P < 0.05$),说明急性组患儿炎症水平更高。有研究显示,重度哮喘患者除中性粒细胞明显增高外,IL-8 水平也会明显增高,IL-8 介导的中性粒细胞浸润与哮喘发病紧密相关^[16-17]。可能是因为,IL-8 是中性粒细胞的重要趋化因子,可以直接趋化与激活中性粒细胞向气道局部聚集,从而诱导支气管平滑肌痉挛和气道高反应。有研究报道,支气管哮喘的发病机制与免疫功能紊乱密切相关,Th1/Th2 细胞失衡可能是造成哮喘的免疫学发病基础^[18-19]。IL-17 与 IL-10 水平一定程度上反映了 Th17 和调节 T 细胞亚群的功能状态,IL-17 具有强大的促炎和趋化免疫细胞的作用。IL-10 是一种多功能负性调节因子,具有很强免疫抑制及免疫调控作用,哮喘的发作与 IL-17、IL-10 的水平相关。本研究中,急性组患儿由于症状更明显,气道高反应更明显,IL-8、IL-17、IL-10 水平较缓解组明显升高 ($P < 0.05$)。BECK-SCHIMMER 等研究^[20]显示,中性粒细胞的招募由 TNF- α 介导,其认为 TNF- α 是炎症反应过程中出现最早、最重要的炎性介质,能激活中性粒细胞和淋巴细胞,增加血管内皮细胞通透性,促使其他细胞因子合成和释放。此外,急性组患儿趋化因子 CXCL8、CXCL9 水平均明显高于缓解组 ($P < 0.05$),说明急性组患儿对中性粒细胞的趋化激活作用更强。相关研究表明,炎症患者外周血中 CXCL8 与 CXCL9 水平均明显升高,且能够促进炎症反应发生^[21-22],CXCL9 属于 IFN- γ 诱导的 CXC 家族趋化因子,可诱导并趋化 T 淋巴细胞或单核细胞,从而介导和调节免疫及炎症反应,参与一些自身免疫性疾病的发生及发展^[23]。正常生理情况下,CXCL9 在多数非淋巴组织中检测不到,但在发生感染、损伤或免疫炎症反应时其可由 IFN- γ 等诱导产生^[24]。CXCL8 是中性粒细胞的趋化剂,并可激活其代谢和脱颗粒,既往研究显示,CXCL8 可促使多种炎性细胞趋化,并促使气道释放血管活性物质,进而损伤气道组织^[25]。

Pearson 相关性分析显示,趋化因子水平 CXCL8、CXCL9 水平与气道炎症指标呈正相关,趋化因子 CXCL8、CXCL9 水平及炎症因子 IL-8、IL-17、IL-10 和 TNF- α 水平均与患儿肺功能呈负相关,提示临床可以通过趋化因子和炎症因子水平评估患儿肺功能,以指导进一步治疗。

综上所述,急性组患儿炎症水平和趋化因子水平均处于较高水平,趋化因子 CXCL8 和 CXCL9 水平能

够反映急性组患儿气道炎症水平和肺功能,临床可通过检测 CXCL8 和 CXCL9 水平评估 NA 患儿疾病进展情况。

参考文献

- [1] STERN J,PIER J,LITONJUA A A. Asthma epidemiology and risk factors [J]. Semin Immunopathol, 2020, 42 (1):5-15.
- [2] NAGASE H,UEKI S,FUJIEDA S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. Allergol Int, 2020, 69(2):178-186.
- [3] HAMMAD H,LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma [J]. Cell, 2021, 184(6):1469-1485.
- [4] LACHOWICZ-SCROGGINS M E,DUNICAN E M,CHARBIT A R, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(9):1076-1085.
- [5] SEYS S F,LOKWANI R,SIMPSON J L, et al. New insights in neutrophilic asthma [J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(1):113-120.
- [6] 艾国,雒真龙,张志成,等. 炎症相关细胞因子及趋化因子在小鼠自身免疫性肝损伤不同时期的表达及作用 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(2):20-24.
- [7] AKYOL T,DÜZENLI T,TANOGLU 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.
- [8] BONFANTE H L,ALMEIDA C S,ABRAMO C, et al. CCL2, CXCL8, CXCL9 and CXCL10 serum levels increase with age but are not altered by treatment with hydroxychloroquine in patients with osteoarthritis of the knees [J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(12):1958-1964.
- [9] 鲍一笑,陈爱欢,符州,等. 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.
- [10] YU Y H,ZHU W S,WANG X C, et al. Flow cytometry assay of function of neutrophil in adult and children [J]. J Fudan University Med Sci, 2005, 32(1):101-104.
- [11] CHOI Y,LEE Y,PARK H S. Neutrophil activation in occupational asthma [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019, 19(2):81-85.
- [12] 王楠,陈子,葛林阳,等. 模拟临床的中性粒细胞性激素抵抗型支气管哮喘小鼠模型的建立及意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(1):40-46.
- [13] 刘艳明,农光民,李树全,等. 支气管哮喘患儿外周血中性粒细胞功能检测及其与哮喘病情关系的探讨 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(8):646-648.
- [14] 邢媛媛,陈金亮,陈建荣,等. 呼气冷凝液中性粒细胞趋化性与 AECOPD 患者不良结局的关系 [J]. 海南医学, 2020, 31(20):2589-2593.
- [15] BRINDICCI C,ITO K,BARNES P J, et al. Effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor on differential flow-exhaled nitric oxide in asthmatic (下转第 1209 页)

- plasia; now and the future[J]. *Radiology*, 2020, 294(1): 87-88.
- [3] LIU C, ZHANG W, XING W, et al. MicroRNA-498 disturbs the occurrence and aggression of colon cancer through targeting MDM2 to mediate PPAR γ ubiquitination[J]. *Life Sci*, 2021, 277(1): 119225.
- [4] 李博, 施景龙, 邱厚匡, 等. PPAR- γ 对人胰腺癌 BxPc-3 细胞增殖的影响[J]. *新医学*, 2021, 52(9): 677-679.
- [5] EL BABA N, FARRAN M, KHALIL E A, et al. The role of Rho GTPases in VEGF signaling in cancer cells[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020: 2097214.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(7): 759-762.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-6158.
- [8] 胡雅仙, 夏儿, 蔡海燕, 等. 建德地区 166 例 30~70 岁女性乳腺癌发病影响因素调查[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(23): 5503-5505.
- [9] KOSAKA K, KUBOTA Y, ADACHI N, et al. Human adipocytes from the subcutaneous superficial layer have greater adipogenic potential and lower PPAR- γ DNA methylation levels than deep layer adipocytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(2): 322-329.
- [10] 业磊, 佟发春, 李健, 等. PPAR γ 在肾癌细胞凋亡中的调控作用[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(5): 29-34.
- [11] WANG Y, ZHU M, YUAN B, et al. VSP-17, a new PPAR γ agonist, suppresses the metastasis of triple-negative breast cancer via upregulating the expression of E-cadherin[J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 121.
- [12] 韦美德, 董家书, 周格琛, 等. 乳腺癌患者血清 PPAR- γ 基因甲基化 qPCR 检测及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2018, 10(4): 241-245.
- [13] APOSTOLI A J, ROCHE J M, SCHNEIDER M M, et al. Opposing roles for mammary epithelial-specific PPAR γ signaling and activation during breast tumour progression[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 85.
- [14] XU Y, LIN X, XU J, et al. SULT1E1 inhibits cell proliferation and invasion by activating PPAR γ in breast cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(6): 1078-1087.
- [15] AUGIMERI G, GELSOMINO L, PLASTINA P, et al. Natural and synthetic PPAR γ ligands in tumor microenvironment; a new potential strategy against breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9721.
- [16] 周红梅, 冉海涛, 杨露, 等. 新版超声 BI-RADS 分类诊断乳腺癌的回顾性分析及临床意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(7): 920-926.
- [17] MAO W, PETERS H L, SUTTON M N, et al. The role of vascular endothelial growth factor, interleukin 8, and insulin like growth factor in sustaining autophagic DIRAS3-induced dormant ovarian cancer xenografts[J]. *Cancer*, 2019, 125(8): 1267-1280.
- [18] LONG J, HU Z, XUE H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2357-2367.
- [19] 王晶晶, 滕晓艳. 消乳散结胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗乳腺增生症效果及对血清 bFGF、VEGF 和性激素水平影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(11): 26-30.
- [20] 郭智慧, 胡清林, 杨大学, 等. 乳腺疾病患者血清中肿瘤标志物、细胞因子及唾液酸水平的变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(33): 6549-6552.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2022-12-31)

(上接第 1203 页)

- patients and healthy volunteers[J]. *Chest*, 2007, 132(2): 581-588.
- [16] 伍磊. 紫苏子汤对哮喘小鼠 TNF- α 、白细胞介素-8、白介素-1 β 表达的影响[J]. *陕西中医*, 2019, 40(2): 152-155.
- [17] HODEIB M, TAHA G, MOHAMED M, et al. IL-8 gene expression and bronchial asthma phenotypes in children[J]. *Egypt J Immunol*, 2021, 28(3): 138-144.
- [18] GREGORCZYK I, JASIECKA-MIKOŁAJCZYK A, MA SLANKA T. Blockade of NF- κ B translocation and of RANKL/RANK interaction decreases the frequency of Th2 and Th17 cells capable of IL-4 and IL-17 production, respectively, in a mouse model of allergic asthma[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3117.
- [19] 王爱利, 王蓓蓓, 罗光伟. 雷公藤甲素通过 IL-10/Th17 细胞调节哮喘小鼠气道炎症[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(4): 331-334.
- [20] BECK-SCHIMMER B, SCHWENDENER R, PASCH T, et al. Alveolar macrophages regulate neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1): 61.
- [21] HASEGAWA T, OKAZAWA T, UGA H, et al. Serum CXCL9 as a potential marker of type 1 inflammation in the context of eosinophilic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2515-2518.
- [22] HA H, DEBNATH B, NEAMATI N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1543-1588.
- [23] 叶筱燕, 戴永江, 蒙秉新, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 CXCL9 表达水平及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2015, 44(5): 655-659.
- [24] 宋雪, 席子涵, 李婷, 等. 肝内胆管癌患者血清 CXCL9 和 IFN- γ 水平变化及其临床意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(5): 741-744.
- [25] CHAWES B L, WOLSK H M, CARLSSON C J, et al. Neonatal airway immune profiles and asthma and allergy endpoints in childhood[J]. *Allergy*, 2021, 76(12): 3713-3722.

(收稿日期: 2022-08-15 修回日期: 2023-01-07)