

• 论 著 •

外周血嗜酸性粒细胞/中性粒细胞作为支气管哮喘患儿 治疗后复发独立危险因子的探讨*

冯勤颖, 宋晓钰, 周信忠, 陈治浩

北京积水潭医院贵州医院中心实验室, 贵州贵阳 550014

摘要:目的 探讨外周血嗜酸性粒细胞(EOS)/中性粒细胞(NER)对支气管哮喘(BA)患儿治疗后哮喘复发的影响。方法 采用前瞻性队列研究,将 2020 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 BA 患儿作为研究对象,所有患儿经常规治疗且病情得到控制,后随访 6 个月,记录患儿复发情况,比较复发与未复发患儿治疗前、治疗 1 周时的 EOS/NER、白细胞介素(IL)-4、IL-5;建立 Logistic 回归分析模型检验 EOS/NER、IL-4、IL-5 对 BA 患儿治疗后哮喘复发的影响;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析治疗前 EOS/NER 对 BA 患儿治疗后复发风险的预测价值。结果 共纳入 128 例 BA 患儿,治疗后随访 6 个月复发 25 例,复发率为 19.53%;BA 患儿治疗 1 周的 EOS/NER、IL-4、IL-5 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),复发患儿治疗前、治疗 1 周的 EOS/NER、IL-4、IL-5 水平均高于未复发患儿,在治疗前和治疗 1 周时,不同性别、年龄段、治疗方案患儿之间的 EOS/NER、IL-4、IL-5 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);EOS/NER 升高、IL-4 水平升高、IL-5 水平升高对 BA 患儿治疗后复发有影响,可能是复发的风险因子($OR > 1, P < 0.05$);ROC 曲线结果显示,治疗前 EOS/NER 预测 BA 患儿治疗后 6 个月复发的曲线下面积为 0.810(95%CI:0.724~0.896, $P < 0.001$),预测价值中等。结论 BA 患儿治疗前 EOS/NER 可能是治疗后复发的独立危险因子,且对复发风险有中等预测价值。

关键词: 儿童; 支气管哮喘; 复发; 嗜酸性粒细胞/中性粒细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.005

中图法分类号:R446.11;R725.6

文章编号:1673-4130(2024)02-0150-05

文献标志码:A

Peripheral blood eosinophil/neutrophil as an independent risk factor for recurrence after treatment in children with bronchial asthma*

FENG Qinying, SONG Xiaoyu, ZHOU Xinzong, CHEN Zhihao

Central Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital, Guizhou Hospital,

Guiyang, Guizhou 550014, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of eosinophil (EOS)/neutrophil (NER) in peripheral blood on asthma recurrence in children with bronchial asthma (BA) after treatment. **Methods** A prospective cohort study was conducted in the study. BA children admitted to the hospital from February 2020 to February 2022 were selected as the research objects. All children were treated regularly and their condition was under control. After a follow-up of 6 months, the recurrence of the children was recorded. EOS/NER, interleukin (IL)-4 and IL-5 of children with and without relapse before treatment and at 1 week of treatment were compared. Logistic regression analysis model was established to test the effect of EOS/NER on the recurrence of asthma in children with BA after treatment. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of EOS/NER, IL-4 and IL-5 before treatment for the recurrence risk of BA children after treatment. **Results** A total of 128 children with BA were included. 25 cases recurred after 6 months of follow-up, with a recurrence rate of 19.53%. EOS/NER, IL-4 and IL-5 of BA children after 1 week of treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). EOS/NER, IL-4 and IL-5 of recurrent children before treatment and 1 week after treatment were higher than those of non-recurrent children ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in EOS/NER, IL-4, IL-5 levels between children of different genders, age groups, and treatment regimens before and after 1 week of treatment ($P > 0.05$). Increased EOS/NER, in-

* 基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzkwj2022-179)。

作者简介:冯勤颖,女,副主任技师,主要从事分子生物和免疫学方向的研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240111.1558.002.html>(2024-01-13)

creased level of IL-4 and increased level of IL-5 had effect on the recurrence of BA children after treatment and may be risk factors for recurrence ($OR>1, P<0.05$). The ROC curve showed that area under the curve of EOS/NER before treatment for predicting the recurrence was 0.810 (95%CI: 0.724—0.896, $P<0.001$) in BA patients after 6 months of treatment, with moderate predictive value. **Conclusion** EOS/NER before treatment in BA children may be an independent risk factor for recurrence after treatment, and has moderate predictive value for recurrence risk.

Key words: children; bronchial asthma; recurrence; eosinophil/neutrophil

儿童支气管哮喘(BA)是以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,多发于1~6岁患儿,目前以药物治疗为主,但治疗后复发风险较高,严重影响患儿健康^[1]。既往有研究证实,嗜酸性粒细胞(EOS)与BA患儿肺功能、病情程度密切相关^[2]。EOS水平升高提示气道内嗜酸性粒细胞浸润,且有研究认为EOS与辅助型T细胞介导的白细胞介素(IL)-4、IL-5等多种细胞因子分泌有关^[3]。中性粒细胞(NER)在BA急性发作中水平明显升高,不仅能反映气道内中性粒细胞浸润程度,也会在多种趋化因子作用下向感染部位募集并发挥固有免疫作用^[4]。本研究采用前瞻性队列研究,观察EOS/NER对BA患儿治疗后复发的影响,旨在为预防BA治疗后复发提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性队列研究,将2020年2月至2022年2月本院收治的BA患儿作为研究对象,患儿家属对本研究的实施知情,并自愿参加,签署研究知情同意书。纳入标准:(1)BA依据《支气管哮喘基层诊疗指南(实践版·2018)》^[5]中诊断标准,主要表现为喘息、气急,可闻及弥漫性或散在哮鸣音,经肺通气功能检查提示存在气流受限;(2)首次确诊为BA,且处于哮喘急性发作期;(3)治疗依从性好;(4)治疗1周经哮喘控制测试问卷评估均得到良好控制。

排除标准:(1)合并肺结核等其他呼吸系统疾病;(2)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病;(3)合并心、脑、肝、肾等严重脏器功能异常;(4)合并银屑病、湿疹等皮肤疾病;(5)合并荨麻疹、过敏性鼻炎等其他过敏性疾病;(6)入组前1个月接受过抗菌药物、免疫制剂等药物治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 入院后注意患儿保暖、休息、避免受凉,给予吸氧及维持水、电解质、酸碱平衡治疗,给予 β_2 受体激动剂(LABA)、糖皮质激素(ICS)吸入治疗或联合白三烯受体拮抗剂(LTRA)及抗炎、抗过敏等药物治疗,连续治疗1周。

1.2.2 基线资料收集 由研究人员询问患儿家长,记录相关资料,包括年龄(≤ 6 岁, >6 岁)及性别(男、女),并统计治疗方案(ICS+LABA、ICS+LTRA)。

1.2.3 实验室主要指标检测方法 于入院当日或次

日清晨及治疗1周清晨分别采集患儿末梢血,用迈瑞全自动血细胞分析仪BC-5000型,批号为20172220313,测定EOS、NER,计算EOS/NER。同时分别于各时点检测患儿IL-4、IL-5水平,采血处理后,使用购自奥地利Tecan公司的酶标仪(Sunrise)及上海联硕生物技术有限公司的酶联免疫吸附试剂盒,采用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测IL-4、IL-5水平。

1.3 随访及复发评估方法 治疗结束后实施随访,随访包括上门随访及电话随访,上门随访频次为每两周1次,电话随访频次为每周1次,随访时间为6个月,随访时主要询问患儿病情恢复情况、用药情况,并记录患儿治疗后复发情况,患儿控制后出现哮喘急性发作相关症状,即可判定为复发。

1.4 统计学处理 采用SPSS25.0统计学软件进行数据处理及统计分析。采用Shapiro-Wilk正态分布检验计量资料的正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。建立Logistic回归模型检验EOS/NER对治疗后哮喘复发的影响;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),分析EOS/NER预测治疗后哮喘复发风险价值, $AUC<0.5$ 为无价值, $0.5 \leq AUC<0.7$ 为价值低, $0.7 \leq AUC<0.9$ 为价值中等, $AUC \geq 0.9$ 为价值高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘复发情况 根据纳入、排除标准,共纳入130例BA患儿作为研究对象,研究过程中2例患儿家属主动退出研究,最终纳入128例患儿。128例患儿中男69例,女59例;年龄1~6岁,平均 (2.87 ± 0.86) 岁。治疗后随访6个月,128例BA患儿哮喘复发25例,复发率为19.53%。

2.2 EOS/NER、IL-4、IL-5水平 不同性别、年龄、治疗方案、复发情况患儿治疗1周EOS/NER、IL-4、IL-5水平均较治疗前降低($P<0.05$);复发患儿治疗前、治疗1周的EOS/NER、IL-4、IL-5水平均高于同期未复发患儿($P<0.05$),在治疗前和治疗1周时,不同性别、年龄段、治疗方案患儿之间的EOS/NER、IL-4、IL-5水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

见表 1。

表 1 不同情况 BA 患儿治疗前后 EOS/NER、IL-4、IL-5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	EOS/NER(%)		IL-4(pg/mL)		IL-5(pg/mL)	
		治疗前	治疗 1 周	治疗前	治疗 1 周	治疗前	治疗 1 周
性别							
男	69	8.55±1.68	6.76±1.17 [#]	32.14±6.69	22.88±6.93 [#]	27.21±4.24	16.72±7.47 [#]
女	59	8.93±2.01	6.88±1.59 [#]	33.88±7.11	22.15±6.58	27.39±5.11	16.04±6.98
年龄(岁)							
≤3	82	8.64±1.71	6.78±1.22 [#]	32.02±5.57	22.79±6.74 [#]	26.99±4.62	16.82±7.37 [#]
>3	46	8.88±2.07	6.88±1.62 [#]	33.89±6.02	22.11±6.83	27.84±4.71	15.67±7.00
治疗方案							
ICS+LABA	68	8.66±1.68	6.77±1.19 [#]	33.01±5.99	22.12±6.38 [#]	27.02±5.14	15.89±7.10 [#]
ICS+LTRA	60	8.80±2.02	6.87±1.57 [#]	32.33±6.24	23.02±7.18	27.61±5.20	16.98±7.40
复发情况							
复发	25	10.28±1.33	7.95±0.98 [#]	42.51±6.44	31.20±5.17	44.91±5.06	25.26±6.12
未复发	103	8.35±1.76 [*]	6.54±1.32 ^{*#}	30.31±5.74 [*]	20.44±5.26 ^{*#}	23.02±6.77 [*]	14.25±5.69 ^{*#}

注:与治疗前比较,[#]*P*<0.05;与复发患儿同期比较,^{*}*P*<0.05。

2.3 复发情况 不同性别、年龄段、治疗方案的 BA 患儿复发率比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.4 影响哮喘复发的 Logistic 回归模型分析结果 将治疗后 6 个月哮喘复发为因变量(1=复发,0=未复发),将性别、年龄、治疗方案、EOS/NER、IL-4、IL-5 作为自变量并赋值,性别(1=男,0=女)、年龄(1=≤3 岁,0=>3 岁)、治疗方案(1=ICS+LABA,0=ICS+LTRA)、EOS/NER、IL-4、IL-5 为连续变量,经 Logistic 回归分析发现,治疗前 EOS/NER 升高、IL-4 水平升高、IL-5 水平升高均是 BA 患儿治疗后复发可能的风险因子(*OR*>1,*P*<0.05),性别、年龄、治疗方案与复发无关(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 不同情况的 BA 患儿治疗后 6 个月哮喘复发情况[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	复发	未复发	χ^2	<i>P</i>
性别					
男	69	16(23.19)	53(76.81)	1.274	0.259
女	59	9(15.25)	50(84.75)		
年龄(岁)					
≤3	82	19(23.17)	63(76.83)	1.923	0.166
>3	46	6(13.04)	40(86.96)		
治疗方案					
ICS+LABA	68	12(17.65)	56(82.35)	0.328	0.567
ICS+LTRA	60	13(21.67)	47(78.33)		

表 3 影响哮喘复发的 Logistic 回归模型分析结果

变量	<i>B</i>	标准误	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别	0.976	1.218	0.642	2.653	0.244~28.858	0.423
年龄	1.018	1.522	0.447	2.767	0.140~54.614	0.504
治疗方案	0.455	1.183	0.148	1.577	0.155~16.017	0.700
EOS/NER	1.132	0.403	7.891	3.101	1.408~6.830	0.005
IL-4	0.412	0.138	8.883	1.509	1.151~1.978	0.003
IL-5	0.328	0.127	6.645	1.388	1.082~1.781	0.010
常量	-28.155	7.537	13.956	—	—	<0.001

注:—表示无数据。

2.5 治疗前 EOS/NER 对 BA 治疗后复发的预测价值 将治疗前 EOS/NER 作为检验变量,将治疗 6 个月哮喘复发作为状态变量(1=复发,0=未复发),

ROC 曲线结果显示,治疗前 EOS/NER 预测 BA 患儿治疗后 6 个月复发的 AUC 为 0.810(95%*CI*: 0.724~0.896,*P*<0.001),预测价值中等,特别是在

EOS/NER 最佳截断值取 9.485% 时,预测价值最高,对应的特异度、灵敏度、约登指数分别为 0.748、0.800、0.548。见图 1。

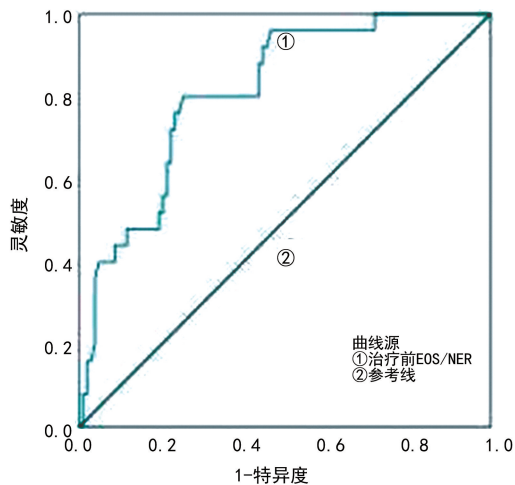


图 1 治疗前 EOS/NER 预测 BA 患儿治疗后复发的 ROC 曲线

3 讨论

有研究发现,儿童 BA 多发生于 3 岁之前,主要表现为反复喘息、咳嗽、胸闷等,现阶段全世界儿童 BA 控制情况均不理想^[6]。宋勉等^[7]研究显示,哮喘患儿治疗 6 个月内复发率为 27.83%,本研究中 BA 患儿复发率略低于上述研究,主要是由于本研究中纳入患儿均为首次 BA 发作,气道反应性与炎症反应程度低于长期反复发作患儿。

BA 具有病情迁延易复发的特点,考虑可能与炎症、免疫等有关^[8]。EOS、NER 均是临床上主要用于分析免疫、炎症的关键指标^[9]。EOS 是一种源于骨髓造血干细胞的哮喘炎症反应过程中核心颗粒状先天性免疫细胞,具有抗原提呈、终末效应细胞、调节免疫等功能,也是主要炎症效应细胞,可引发炎症反应^[3,10];NER 为先天免疫系统第一反应细胞之一,可通过依赖性机制吞噬作用或细胞外空间中抗菌蛋白作用消灭病原体,参与 BA 早期的防御反应^[11-12]。结合 EOS、NER 上述特点,考虑二者比值可能与 BA 患儿复发有一定联系。本研究经过研究分析发现,BA 患儿经治疗后 EOS/NER 较治疗前降低,表明了 BA 患儿存在 EOS/NER 异常的情况,考虑与疾病本身具有的炎症、免疫特性有关,而在治疗 1 周后,患儿 EOS/NER 降低,这与治疗期间应用药物有关。本研究还比较了不同情况 BA 患儿的 EOS/NER,结果显示,不同性别、年龄、治疗方案的 BA 患儿 EOS/NER 比较无差异,但复发患儿治疗前、治疗 1 周的 EOS/NER 均高于未复发患儿,初步提示 EOS/NER 可能与 BA 复发有关。进一步的 Logistic 回归模型分析发现,在排除性别、年龄、治疗方案的影响后,治疗前

EOS/NER 升高是 BA 患儿治疗后复发可能的风险因子。简单分析原因:气道炎症反应损伤气道细胞是导致 BA 气道慢性炎症反应的主要机制,EOS 在气道内持续聚集并介导高辅助型 T 细胞免疫通路引起呼吸道炎症反应,是参与 BA 发生、进展的关键^[13-14]。此外,EOS 通过促进气道炎症中辅助型 T 细胞因子释放,促使气道上皮细胞中一氧化氮合酶水平升高,产生大量一氧化氮进而参与气道炎症介质释放,促进 BA 患儿气道炎症反应与高反应性,进而增加治疗后的复发风险^[15]。而 NER 作为先天免疫系统第一反应细胞,激活后会释放 NER 细胞外诱捕网,虽然能对抗病原体进一步入侵,但也会释放活性氧、促炎细胞因子等毒性分子,导致气道阻塞,使 BA 复发^[16]。此外,NER 细胞外诱捕网包含抗菌肽、弹性蛋白酶等多种酶类,可被细菌、病毒激活,被 NER 释放到细胞外,通过吞噬、活性氧释放等方式介导炎症反应与氧化应激反应,增加 BA 复发风险^[17-18]。不仅如此,NER 浸润的 BA 患儿对糖皮质激素治疗反应性较低,会直接影响 BA 治疗效果,进而导致 BA 复发^[19]。对此,建议 BA 患儿治疗前检测其 EOS/NER,若该比值异常,可考虑为患儿进行合理的抗炎治疗,并教授家属一些正确的日常饮食、运动等方法,以减少患儿复发。因 EOS 与 IL-4、IL-5 有关,本研究也对比了患儿治疗前后的 IL-4、IL-5 水平,结果显示治疗后二者水平较治疗前降低,且复发患儿无论是治疗前还是治疗 1 周的 IL-4、IL-5 水平均高于未复发患儿,进一步对二者与 BA 复发的关系行 Logistic 回归模型分析发现,IL-4、IL-5 水平升高也是 BA 复发的风险因子,这可能与二者参与了 EOS 的分泌有关,但其 OR 值不及 EOS/NER。

基于上述结果,本研究绘制了 ROC 曲线分析 EOS/NER 对 BA 患儿治疗后复发的预测价值,结果显示,治疗前 EOS/NER 预测 BA 患儿治疗后 6 个月复发的 AUC 为 0.810,预测价值中等,表明 BA 患儿治疗前 EOS/NER 升高对复发有影响,可能对预测治疗后复发有一定价值。因 BA 治疗具有个性化,本研究中纳入的患儿主要采用两种治疗方案,不同治疗方案是否会对结果产生影响,尚未明确;不仅如此,本研究中年龄仅分为两组,且组间各指标水平比较无差异,这可能提示各指标水平不受年龄影响,但也可能因年龄分组较少而导致组间结果无差异,因此对于治疗方案、患儿年龄是否影响结果的结论,尚需在后续研究中进一步观察分析。

综上所述,治疗前 EOS/NER 是 BA 患儿治疗后哮喘复发的风险因子,对预测患儿治疗后复发有一定价值,可考虑指导 BA 复发预测及治疗方案的调整。

参考文献

[1] 申昆玲. 控制哮喘, 珍爱生命, 执行中国儿童哮喘行动计划[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 402-404.

[2] MCLELLAN T, PATVARDHAN C, RASSL D, et al. Asthma, ECMO and eosinophils [J]. Thorax, 2021, 76(7): 737-739.

[3] 吴琳琳, 黄晗, 叶乐平. 学龄期儿童哮喘检测呼出气一氧化氮、肺功能及外周血嗜酸性粒细胞的价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(10): 1501-1506.

[4] CRISFORD H, SAPEY E, ROGERS G B, et al. Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria State of the art review[J]. Thorax, 2021, 76(8): 835-844.

[5] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 763-769.

[6] KOEFOED H J L, ZWITSERLOOT A M, VONK J M, et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(6): 1238-1254.

[7] 宋勉, 赵静维, 张晴. 哮喘患儿 Th 免疫应答与病情程度、症状积分的相关性及对近期复发的预测价值[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(11): 64-67.

[8] 李晓娜, 赵和萌, 周进进, 等. 支气管哮喘患儿血清 IncRNA TUG1, miR-326 水平与气道炎症的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(34): 31-35.

[9] KATSOUNIS K, KIPOUROU M, LOUKIDES S. Reduction/elimination of blood eosinophils in severe asthma: Should there be a safety consideration[J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(3): 377-384.

[10] 王洁, 王丹丹, 潘永, 等. 嗜酸性粒细胞、白细胞介素-23/Th17 轴及小气道功能与小儿咳嗽变异性哮喘的相关性

分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 537-540.

[11] MAREK L, MARIA K, PAUL S, et al. Type 2 biomarker expression (FeNO and blood eosinophils) is higher in severe adult-onset than in severe early-onset asthma[J]. Allergy, 2021, 76(10): 3199-3202.

[12] 陈菲, 虞敏, 钟永红, 等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 123-130.

[13] 李亚洲, 辛灵艳. 哮喘-慢阻肺重叠综合征患者外周血嗜酸性粒细胞水平及其与气道炎症反应、免疫抑制的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(5): 56-59.

[14] COUILLARD S, LAUGERUD A, JABEEN M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide[J]. Thorax, 2022, 77(2): 199-202.

[15] 苏新明. 血嗜酸性粒细胞增多症与变应性支气管哮喘霉菌病[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(12): 1018-1020.

[16] WENG Q, ZHU C, ZHENG K, et al. Early recruited neutrophils promote asthmatic inflammation exacerbation by release of neutrophil elastase[J]. Cell Immunol, 2020, 352(14): 104101.

[17] EKSTEDT S, TUFVESSON E, BJERMER L, et al. A new role for "eat me" and "don't eat me" markers on neutrophils in asthmatic airway inflammation[J]. Allergy, 2020, 75(6): 1510-1512.

[18] LI W, WANG F, ZHU Y, et al. Inhibitors of nitric oxide synthase can reduce extracellular traps from neutrophils in asthmatic children in vitro[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(12): 68-75.

[19] 杨睿, 张巧, 王彦, 等. 中性粒细胞增多型哮喘患者气道菌群特征分析及临床意义[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(3): 231-240.

(收稿日期: 2023-06-12 修回日期: 2023-11-10)

(上接第 149 页)

[5] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(4): 241-250.

[6] NICHOLSON K G, WOOD J M, ZAMBON M. Influenza [J]. Lancet, 2003, 362(9397): 1733-1745.

[7] 周望展, 何卫, 胡云双. 甲型流感和乙型流感患者的临床症状、白细胞计数、C-反应蛋白的差异分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(10): 1215-1218.

[8] REN P, SUN D, XIN D, et al. Serum amyloid A promotes osteosarcoma invasion via upregulating ave3 integrin[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(6): 3106-3112.

[9] 董哲. 血清淀粉样蛋白 A 加速动脉粥样硬化斑块形成及其致炎作用的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.

[10] 程娟, 吴颖, 潘秋辉, 等. 血清淀粉样蛋白 A 对儿童流感

辅助诊断及疗效监测的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 860-864.

[11] 费凤英, 衣萍, 林见敏. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测的临床应用价值[J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1031-1033.

[12] 鄢青, 黄良坚, 徐和模. 血清淀粉样蛋白 A 和 C-反应蛋白联合检测在小儿感染性疾病早期鉴别中的临床应用价值[J]. 中国现代医生, 2021, 59(32): 71-73.

[13] 周桂桃, 叶惠敏, 谢哲华. CRP 与血常规联合检测在小儿急性上呼吸道感染中的临床价值分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(1): 64-66.

[14] 朱旻, 曹国君, 许育, 等. 甲、乙型流感病毒两种方法检测结果的一致性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(4): 425-429.

(收稿日期: 2023-08-14 修回日期: 2023-11-10)