

# 肺癌合并支气管哮喘患者白细胞介素-13和骨膜蛋白表达水平与气道重塑严重程度的相关性分析

王心晓 齐见旭 冯书

中南大学湘雅医学院附属海口医院呼吸与危重症医学科, 海南海口 570208

通信作者: 王心晓, Email: picu120@126.com

**【摘要】目的** 探讨肺癌合并支气管哮喘患者白细胞介素-13(IL-13)和骨膜蛋白表达水平与气道重塑严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析2018年1月至2020年1月在中南大学湘雅医学院附属海口医院就诊的94例行肺叶切除术肺癌患者的临床资料。结合《支气管哮喘防治指南(基层版)》相关诊断标准筛选出合并支气管哮喘的肺癌患者40例作为合并支气管哮喘组,无合并症的54例肺癌患者作为无合并症组。收集所有患者的一般资料,并检测肺功能指标[1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、1秒用力呼气容积/用力肺活量比值(FEV1/FVC)]。手术后取远离癌巢的气道组织进行染色观察,检测杯状细胞计数、成纤维细胞计数、基底膜厚度、胶原蛋白沉积量等气道重塑指标,采用免疫组化法检测IL-13和骨膜蛋白表达水平。采用Spearman等级相关性分析方法对IL-13、骨膜蛋白表达量与气道重塑指标和肺功能指标进行相关性分析。**结果** 合并支气管哮喘组杯状细胞计数(个:  $27.94 \pm 7.82$  比  $11.08 \pm 3.05$ )、成纤维细胞计数(个:  $16.77 \pm 2.37$  比  $6.23 \pm 1.39$ )、基底膜厚度( $\mu\text{m}$ :  $10.53 \pm 1.59$  比  $4.37 \pm 1.14$ )、胶原蛋白沉积量( $\mu\text{m}$ :  $8.81 \pm 1.92$  比  $3.20 \pm 1.07$ )均显著高于无合并症组(均  $P < 0.05$ );合并支气管哮喘组FEV1%pred [( $59.12 \pm 10.82$ )% 比 ( $102.38 \pm 11.22$ )%], FEV1/FVC [( $64.90 \pm 7.78$ )% 比 ( $87.40 \pm 4.83$ )%]均显著低于无合并症组(均  $P < 0.05$ );IL-13和骨膜蛋白与杯状细胞计数、胶原蛋白沉积量、基底膜厚度、成纤维细胞计数均呈正相关(IL-13:  $r$ 值分别为0.752、0.641、0.769、0.762,  $P$ 值分别为0.000、0.001、0.000、0.000;骨膜蛋白:  $r$ 值分别为0.671、0.549、0.620、0.520,  $P$ 值分别为0.000、0.006、0.001、0.008),与FEV1%pred、FEV1/FVC呈负相关(IL-13:  $r$ 值分别为-0.765、-0.743,  $P$ 值分别为0.000、0.000;骨膜蛋白:  $r$ 值分别为-0.601、-0.650,  $P$ 值分别为0.002、0.001)。**结论** 肺癌合并支气管哮喘患者气道中IL-13和骨膜蛋白表达水平显著上调与患者气道重塑有关,二者联合检测可作为评估支气管哮喘患者病情严重程度和预后的生物标志物。

**【关键词】** 支气管哮喘; 白细胞介素-13; 骨膜蛋白; 气道重塑

**基金项目:** 海南省自然科学基金项目(819QN385)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.009

## Correlation analyses between expression levels of interleukin-13 and periosteal protein and severity of airway remodeling in patients with lung cancer and bronchial asthma

Wang Xinxiao, Qi Jianxu, Feng Shu

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, Hainan, China

Corresponding author: Wang Xinxiao, Email: picu120@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the correlations between the expression levels of interleukin-13 (IL-13) and periosteal protein and the severity of airway remodeling in lung cancer patients with bronchial asthma. **Methods** The clinical data of 94 lung cancer patients who underwent lung lobectomy in Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed. According to the related diagnostic criteria in *Guidelines for Prevention and Treatment of Bronchial Asthma*, the 40 lung cancer patients with bronchial asthma were screened out and assigned in the bronchial asthma group, while the 54 lung cancer patients without the comorbidity were in the non-comorbidity group. The general informatory data of all patients were collected and the lung function indexes [percentage to predicted value of forced end expiratory volume in 1 second (FEV1%pred), forced end expiratory volume in 1 second/forced vital capacity ratio (FEV1/FVC)] were detected. After operation, the airway tissue at remote area from the cancer nest of patients was taken and stained to be observed, and the airway remodeling indicators such as goblet cell count, fibroblast count, basement membrane thickness and amount of collagen deposition were investigated. The expression levels of IL-13 and periosteal protein were detected by immunohistochemical method, and the correlations between the expression levels of airway remodeling and lung function indicators were analyzed by Spearman grade correlation analyses. **Results** The goblet cell count (cells:  $27.94 \pm 7.82$  vs.  $11.08 \pm 3.05$ ), fibroblast count (cells:  $16.77 \pm 2.37$  vs.  $6.23 \pm 1.39$ ), basement membrane thickness ( $\mu\text{m}$ :  $10.53 \pm 1.59$  vs.  $4.37 \pm 1.14$ ), and collagen deposition amount ( $\mu\text{m}$ :  $8.81 \pm 1.92$  vs.  $3.20 \pm 1.07$ ) in the bronchial asthma group were significantly higher than those in the non-comorbidity group (all  $P < 0.05$ ); FEV1%pred [( $59.12 \pm 10.82$ )% vs. ( $102.38 \pm 11.22$ )%] and FEV1/FVC [( $64.90 \pm 7.78$ )% vs. ( $87.40 \pm 4.83$ )%] in the bronchial asthma group were significantly lower than those in the non-comorbidity group (both  $P < 0.05$ ); the expression levels of IL-13 and periosteal protein were positively correlated with goblet cell count, collagen protein deposition amount, basement membrane thickness and fibroblast count (IL-13:  $r$  values were 0.752, 0.641, 0.769, 0.762,  $P$  values were 0.000, 0.001, 0.000, 0.000; periosteal protein:  $r$  values were 0.671, 0.549, 0.620, 0.520,  $P$  values were 0.000, 0.006, 0.001, 0.008), and were negatively correlated with FEV1%pred and FEV1/FVC

(IL-13:  $r$  values were  $-0.765$ ,  $-0.743$ ,  $P$  values were  $0.000$ ,  $0.000$ ; periosteal protein:  $r$  values were  $-0.601$ ,  $-0.650$ ,  $P$  values were  $0.002$ ,  $0.001$ ). **Conclusions** The significant up-regulation of IL-13 and periosteal protein expressions in the airway of lung cancer patients with bronchial asthma is related to airway remodeling. The detections of the two factors can be used as biomarkers to assess the severity and prognosis of lung cancer patients with bronchial asthma.

**【Key words】** Bronchial asthma; Interleukin-13; Periosteal protein; Airway remodeling

**Fund program:** Natural Science Foundation of Hainan Province (819QN385)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.009

支气管哮喘是一种慢性呼吸道疾病,气道炎症、气道重塑和气道高反应性是其常见的病理改变。其中气道重塑是一个不可逆的过程,也是支气管哮喘患者最常见的病理改变<sup>[1]</sup>。有研究指出,支气管哮喘患者气道重塑是由多种因子参与的过程,诱导机体气道壁发生组织学改变,如上皮细胞过度增殖、网状基底膜增厚等<sup>[2]</sup>,但是临床上关于气道重塑的发病机制尚无统一定论。有研究表明,白细胞介素-13(IL-13)在支气管哮喘患者发病及病情进展中起重要作用<sup>[3]</sup>,但是目前临床关于IL-13在气道重塑中发挥作用的研究较少。骨膜蛋白是具有骨膜和牙周膜组织表达特异性的骨黏附蛋白,有研究显示,骨膜蛋白在心肌损伤修复、支气管哮喘患者的血管损伤、上皮纤维化中起重要作用<sup>[4]</sup>,因此推测支气管哮喘患者发病及病情进展中IL-13上调、骨膜蛋白的表达可能与气道重塑的发生发展有关。本研究通过分析和探讨IL-13、骨膜蛋白表达水平与支气管哮喘患者气道重塑严重程度的相关性,为临床诊断和治疗提供依据,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象与分组:**回顾性分析2018年1月至2020年1月在本院就诊的94例行肺叶切除术肺癌患者的临床资料。其中男性51例,女性43例;平均年龄( $58.93 \pm 5.50$ )岁。结合《支气管哮喘防治指南(基层版)》<sup>[5]</sup>相关诊断标准筛选出合并支气管哮喘的肺癌患者40例为合并支气管哮喘组,无合并症的54例肺癌患者为无合并症组。

**1.1.1 纳入标准:**①所有患者均对本次研究知情,且签署知情同意书;②6个月内无呼吸道感染,未接受糖皮质激素治疗。

**1.1.2 排除标准:**①合并心、肝、肾等器官疾病或其他系统危重疾病者;②妊娠期妇女;③慢性阻塞性肺疾病(COPD)、感染性肺疾病、糖尿病患者;④精神病或有精神病史者。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:2018-126)。

## 1.2 研究方法和检测指标

**1.2.1 肺功能指标:**收集所有患者的一般资料,并检

测肺功能指标〔1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、1秒用力呼气容积/用力肺活量比值(FEV1/FVC)〕。

**1.2.2 气道重塑指标:**手术后取远离癌巢的气道组织染色观察,检测杯状细胞计数、成纤维细胞计数、基底膜厚度、胶原蛋白沉积量等气道重塑指标。

**1.2.3 IL-13、骨膜蛋白表达:**采用免疫组化法检测IL-13和骨膜蛋白的表达,并将表达量与气道重塑指标和肺功能指标进行相关性分析。

**1.2.3.1 制备标本:**手术后在切除的肺组织中取完整的支气管横断面(直径2~3mm),注意选取标本位置需距离癌变组织至少>5cm,且肉眼观察无肿瘤浸润。取出的组织用10%甲醛固定,梯度脱水、透蜡、包埋,切片后染色(免疫组化染色、过碘酸-六胺银染色、苏木素-伊红染色)。

**1.2.3.2 免疫组化检测:**采用PV6000聚合物二步法,脱蜡→冲洗→抗原修复→在3%过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)溶液中室温放置10min→蒸馏水冲洗→磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗→滴加一抗→PBS冲洗→滴加二抗→PBS冲洗→3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色→流水冲洗→Mayer苏木素染液复染→梯度脱水→二甲苯透明5min→中性树胶封片。PBS代替一抗作为阴性对照,已知阳性片作为阳性对照。

**1.2.3.3 结果判读:**细胞染色为棕黄色判定为阳性表达,细胞不着色为阴性表达。每张切片随机选取5个视野,每个视野计数100个细胞,计算阳性率。

**1.2.3.4 评分标准:**阳性细胞显色强度评分(A):强阳性计3分,阳性计2分,弱阳性计1分,阴性计0分;细胞阳性率评分(B):1%~10%计1分,11%~25%计2分,26%~50%计3分,51%~75%计4分,76%~100%计5分。免疫组化评分(IHS)=A×B,取平均值用于统计学分析。

**1.3 统计学方法:**采用SPSS 21.0软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析;偏态分布以中位数(四分位数间距)[ $M(Q_R)$ ]表示,采用秩和检验。计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Spearman等级相关分析进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的一般资料比较(表 1):** 两组年龄、性别、治疗史、吸烟史、病理类型等一般资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 有可比性。

**2.2 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的气道重塑指标比较(表 2):** 合并支气管哮喘组杯状细胞计数、成纤维细胞计数、基底膜厚度、胶原蛋白沉积量均明显高于无合并症组(均  $P < 0.05$ )。

**表 2 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的气道重塑指标比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	例数(例)	杯状细胞计数(个)		成纤维细胞计数(个)		基底膜厚度( $\mu\text{m}$ )		胶原蛋白沉积量( $\mu\text{m}$ )	
		$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$	$\bar{x}$	$s$
无合并症组	54	11.08	3.05	6.23	1.39	4.37	1.14	3.20	1.07
合并支气管哮喘组	40	27.94	7.82	16.77	2.37	10.53	1.59	8.81	1.92
$t$ 值		14.450		27.029		21.886		18.040	
$P$ 值		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

**2.3 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的肺功能指标比较(表 3):** 合并支气管哮喘组 FEV1%pred、FEV1/FVC 均明显低于无合并症组(均  $P < 0.05$ )。

**表 3 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	例数(例)	FEV1%pred (%)	FEV1/FVC (%)
无合并症组	54	102.38 $\pm$ 11.22	87.40 $\pm$ 4.83
合并支气管哮喘组	40	59.12 $\pm$ 10.82	64.90 $\pm$ 7.78
$t$ 值		-18.763	-17.249
$P$ 值		<0.001	<0.001

注: FEV1%pred 为 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, FEV1/FVC 为 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量比值

**2.4 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的气道组织 IL-13、骨膜蛋白表达 IHS 评分比较(表 4):** 合并支气管哮喘组 IL-13、骨膜蛋白表达 IHS 评分均显著高于无合并症组(均  $P < 0.05$ )。

**表 4 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的气道组织 IL-13、骨膜蛋白表达 IHS 评分比较 [ $M(Q_R)$ ]**

组别	例数(例)	IL-13 IHS 评分(分)		骨膜蛋白 IHS 评分(分)	
		上皮层	腺体区	上皮层	腺体区
无合并症组	54	4.0(1.0)	1.0(1.5)	3.0(3.0)	1.0(1.0)
合并支气管哮喘组	40	12.0(3.5)	7.0(3.0)	11.0(2.0)	9.0(1.0)
$Z$ 值		-2.610	-5.665	-5.828	-3.315
$P$ 值		0.009	<0.001	<0.001	0.001

注: IL-13 为白细胞介素-13, IHS 为免疫组化评分

**2.5 IL-13、骨膜蛋白表达水平与气道重塑、肺功能指标的相关性分析(表 5):** IL-13、骨膜蛋白与杯状

**表 1 是否合并支气管哮喘两组肺癌患者的一般资料比较**

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	治疗史 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	病理类型 [例(%)]		
		男性	女性				大细胞肺癌	鳞癌	周围型腺癌
无合并症组	54	29	25	58.54 $\pm$ 5.44	0(0)	25(46.3)	2(3.7)	4(7.4)	34(63.0)
合并支气管哮喘组	40	22	18	59.05 $\pm$ 5.39	2(5.0)	23(57.5)	4(10.0)	4(10.0)	32(80.0)
$\chi^2/t$ 值		0.016		0.451	2.759	1.154			0.346
$P$ 值		0.901		0.653	0.097	0.283			0.556

细胞计数、胶原蛋白沉积量、基底膜厚度、成纤维细胞计数均呈正相关, 与 FEV1%pred、FEV1/FVC 均呈负相关(均  $P < 0.05$ )。

**表 5 IL-13、骨膜蛋白表达水平与气道重塑、肺功能指标的相关性分析**

指标	IL-13		骨膜蛋白	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
FEV1%pred	-0.765	0.000	-0.601	0.002
FEV1/FVC	-0.743	0.000	-0.650	0.001
杯状细胞计数	0.752	0.000	0.671	0.000
胶原蛋白沉积量	0.641	0.001	0.549	0.006
基底膜厚度	0.769	0.000	0.620	0.001
成纤维细胞计数	0.762	0.000	0.520	0.008

注: IL-13 为白细胞介素-13, FEV1%pred 为 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, FEV1/FVC 为 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量比值

## 3 讨论

支气管哮喘是临床常见的慢性气道炎症性疾病糖皮质激素是主要治疗手段之一<sup>[6]</sup>, 随着病情的迁延和反复, 大部分患者会发生气道重塑。一旦发生气道重塑, 机体对糖皮质激素的敏感度会显著降低, 发生不可逆性气流受限, 导致支气管哮喘症状无法控制。有研究指出, 气道重塑的发生机制复杂, 临床研究难度较大, 给支气管哮喘的治疗带来严峻挑战<sup>[7-8]</sup>。目前临床治疗哮喘的目标是严格控制患者临床症状, 改善预后, 而深入研究支气管哮喘的病因、病情进展、严重程度对治疗哮喘有重要意义。

有研究认为, 肥大细胞、气道上皮细胞、平滑肌细胞等的相互作用参与了哮喘的发生发展<sup>[9]</sup>。本研究通过对支气管哮喘患者的支气管横断面组织进行病理学观察发现, 哮喘患者存在明显的气道重塑, 如成纤维细胞增殖、胶原蛋白沉积、基底膜增厚、杯状细胞增生等, 同时支气管哮喘患者的肺功能指标明显降低。哮喘是以辅助性 T 细胞(Th)2 型免疫反应为主的气道炎症性疾病, 而 IL-13 主要来源于 CD4<sup>+</sup> 的 Th2 细胞, 能刺激成纤维细胞的增殖活化, 促进细胞外基质沉积和黏液产生, 因此 IL-13 在支气管哮喘的发病和病情进展中起到重要作用<sup>[10]</sup>。有研究指出, IL-13 是支气管哮喘的一个重要易感

基因,可通过增加支气管上皮细胞释放转化生长因子- $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$ )而引起黏膜下重塑<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,支气管哮喘患者的气道上皮组织 IL-13 表达明显升高,与前人研究结论一致<sup>[12]</sup>。相关性分析显示,IL-13 的表达与支气管哮喘患者气道重塑指标呈正相关,这也进一步说明,IL-13 是促进支气管哮喘患者发生气道重塑的重要原因之一。

骨膜蛋白是一种结缔组织细胞分泌的细胞外基质蛋白,它可以通过促进成纤维细胞趋化因子生成和嗜酸粒细胞进入机体肺组织,从而加剧肺部炎症和纤维化进程。有研究指出,IL-13 和 IL-14 会刺激肺成纤维细胞中骨膜蛋白的表达,支气管哮喘患者气道上皮组织中骨膜蛋白基因表达强度是正常人的 4 倍<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,骨膜蛋白在是否合并支气管哮喘两组肺癌患者中的表达水平相差较大,且与气道重塑指标呈明显正相关。该结果也可进一步说明骨膜蛋白可能在促进支气管哮喘患者气道重塑中扮演重要角色。作者认为,骨膜蛋白促进支气管哮喘患者气道重塑的机制可能是因为骨膜蛋白被分泌后能与其他细胞外基质蛋白相互作用,通过多种途径刺激成纤维细胞参与新生胶原的生成和成熟,加速上皮细胞纤维化,同时激活 TGF- $\beta 1$  信号通路,增加胶原沉积,增强凝胶弹性,最终引起气道重塑。有研究表明,在哮喘患者气道中,骨膜蛋白可以通过结合胶原蛋白 I、III、V,促进腱糖蛋白、纤连蛋白、骨膜蛋白本身的沉积,使基底膜增厚<sup>[4]</sup>。另外本研究结果显示,IL-13 和骨膜蛋白表达水平与患者肺功能指标呈负相关,提示 IL-13 和骨膜蛋白除了促进支气管哮喘患者发生气道重塑,加重肺功能损伤外,还可以作为反映支气管哮喘患者严重程度的标志物。未来可以通过联合检测支气管哮喘患者 IL-13 和骨膜蛋白表达水平,评估患者病情和预后。

综上所述,支气管哮喘患者气道中 IL-13 和骨膜蛋白表达水平显著上调与患者气道重塑有关,二者联合检测可作为评估支气管哮喘患者病情严重程度和预后的生物标志物。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 刘燕勤. 细菌溶解产物胶囊对支气管哮喘缓解期患儿血清 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 及气道重塑的影响[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 492-497. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.03.028.  
Liu YQ. Effects of bacterial lysate capsules on serum CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and airway remodeling in children with bronchial asthma in remission[J]. J Guangxi Med Univ, 2020, 37(3): 492-497. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.03.028.

[2] Kovacicova Z, Neumannova K, Bizovska L, et al. Postural stability in school-age children with mild bronchial asthma disease (a pilot study)[J]. J Asthma, 2016, 53(1): 11-14. DOI: 10.3109/

02770903.2015.1038391.

[3] 王萍,张熊.血清  $\beta_2$ -AR mRNA 和 NGF mRNA 水平检测在儿童支气管哮喘气道重塑中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 69-73. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.019.  
Wang P, Zhang X. Clinic application of levels of serum  $\beta_2$ -AR mRNA and NGF mRNA for children with the bronchial asthma in airway remodeling[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(5): 69-73. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.019.

[4] 张静,武怡.骨膜蛋白在哮喘气道重塑中作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1534-1535. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.06.078.  
Zhang J, Wu Y. Research progress of periosteal protein in airway remodeling of asthma[J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(6): 1534-1535. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.06.078.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中华医学会全科医学分会.中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.05.007.  
Asthma Group of Respiratory Branch of Chinese Medical Association, General Practice Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the prevention and treatment of bronchial asthma (Basic Edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(5): 331-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.05.007.

[6] 吴红军,樊红,韩继媛.氯化可的松琥珀酸钠与甲泼尼龙治疗重度支气管哮喘的疗效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.018.  
Wu HJ, Fan H, Han JY. Comparison of hydrocortisone sodium succinate and methylprednisolone in the treatment of severe bronchial asthma[J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21(1): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.018.

[7] 潘亦林,朱燕亭,李满祥.支气管哮喘气道重塑的研究进展[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8(6): 97-100. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2015.06.025.  
Pan YL, Zhu YT, Li MX. Research progress of airway remodeling in bronchial asthma[J/CD]. Chin J Lung Dis (Electronic Edition), 2015, 8(6): 97-100. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2015.06.025.

[8] 朱曼旎,吉宁飞,黄茂.支气管哮喘气道重塑的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(9): 700-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.09.014.  
Zhu MN, Ji NF, Huang M. Progress of airway remodeling in bronchial asthma[J]. Int J Respir, 2018, 38(9): 700-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.09.014.

[9] 赵蕴伟,徐意芹,王春玲,等.支气管哮喘急性发作时血清 1-磷酸鞘氨醇水平及其临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 177-179. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.018.  
Zhao YW, Xu YQ, Wang CL, et al. Clinical significance of serum sphingosine-1-phosphate level in patients with acute attack of bronchial asthma[J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24(2): 177-179. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.018.

[10] 魏淑丽,黄雪玲.支气管哮喘患儿血清中 Eotaxin、IL-13 的表达水平及临床意义[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(2): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.02.016.  
Wei SL, Huang XL. Expression and clinical significance of Eotaxin, IL-13 in the serum of children with bronchial asthma[J]. J North Sichuan Med Coll, 2018, 33(2): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2018.02.016.

[11] 康建军.支气管哮喘患者血清 IL-13、TGF- $\beta 1$ 、VEGF 表达变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2015, 12(16): 112-114, 123.  
Kang JJ. Changes and Clinical significance of serum IL-13, TGF- $\beta 1$ , VEGF expressions in patients with bronchial asthma[J]. Chin Med Herald, 2015, 12(16): 112-114, 123.

[12] 段圆方,史文超,李金凤,等.哮喘患者气道 IL-13、periostin 的表达与气道重塑严重程度的关系[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(9): 1367-1372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.09.019.  
Duan YF, Shi WC, Li JF, et al. The relationship between the expression of IL-13 and periostin and the severity of airway remodeling in asthmatic patients[J]. J Chin Physician, 2019, 21(9): 1367-1372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.09.019.

[13] 梁文华,周兆山,吉中强,等.TNF- $\alpha$  及 IL-13 基因的多态性与哮喘的相关性研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(5): 707-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.05.022.  
Liang WH, Zhou ZS, Ji ZQ, et al. Association of TNF- $\alpha$  and IL-13 genes polymorphisms with bronchial asthma[J]. Chin J Med Genet, 2015, 32(5): 707-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.05.022.

(收稿日期: 2020-09-10)