

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.027

支气管哮喘患者血清趋化因子 CXCL12 水平的表达及其与炎症因子和肺功能的相关性研究 *

阿里旦·艾尔肯 阿里童·苏来曼 武云[△] 李鸣远 吴雷琪

(新疆医科大学第一附属医院全科医学科 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要 目的:探讨支气管哮喘患者血清趋化因子 CXCL12 水平与炎症因子和肺功能的关系。**方法:**选择 2017 年 10 月至 2019 年 10 月我院收治的支气管哮喘患者共 106 例,其中急性发作期 67 例(急性发作组)、慢性持续期 39 例(慢性持续组),另选择 50 例体检的健康志愿者为对照组,均进行血清 CXCL12 检测,分析 CXCL12 与炎症因子、肺功能、嗜酸性粒细胞(EOS)、免疫球蛋白 E (IgE)、呼出气一氧化氮(FeNO)的相关性。**结果:**急性发作期组血清 CXCL12、白介素-4(IL-4)、白介素-17A(IL-17A)、白介素-13(IL-13)、EOS、IgE、FeNO 水平高于慢性持续期组和对照组($P < 0.05$),慢性持续期组血清 CXCL12、IL-4、IL-17A、IL-13、EOS、IgE、FeNO 水平高于对照组($P < 0.05$);急性发作期组第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分数($FEV_1\%pred$)低于慢性持续期组和对照组($P < 0.05$),慢性持续期组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%pred$ 低于对照组($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示血清 CXCL12 与支气管哮喘患者 FEV_1 、 FEV_1/FVC 呈负相关($P < 0.05$),与 EOS、IgE、IL-4、IL-17A、IL-13 呈正相关($P < 0.05$)。**结论:**CXCL12 在支气管哮喘进程中可能发挥促炎作用,血清 CXCL12 水平可反映患者病情严重程度和肺通气功能。

关键词:支气管哮喘;趋化因子 CXCL12;炎症因子;嗜酸性粒细胞;免疫球蛋白 E;肺功能

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)15-2934-05

Expression of CXCL12 in Serum of Patients with Asthma and Its Correlation with Inflammatory Factors and Pulmonary Function*

Elken·Alidan, Sulaiman·Alitong, WU Yun[△], LI Ming-yuan, WU Lei-qi

(Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the level of CXCL12, inflammatory factors and pulmonary function in patients with asthma. **Methods:** From October 2017 to October 2019, 106 patients with bronchial asthma were selected in our hospital, including 67 patients in acute attack period (acute attack group), 39 patients in chronic duration period (chronic duration group), and 50 healthy volunteers for physical examination as the control group. Serum CXCL12 was detected, and the correlation between CXCL12 and inflammatory factors, lung function, eosinophil (EOS), Immunoglobulin E (IGE), Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) was analyzed. **Results:** The levels of CXCL12, Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-17A (IL-17A), Interleukin-13 (IL-13), EOS, IgE and FeNO in the acute attack group were higher than those in the chronic persistent group and the control group ($P < 0.05$), and the levels of CXCL12, IL-4, IL-17A, IL-13, EOS, IgE and FeNO in the chronic persistent group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The forced expiratory volume in one second (FEV_1), ratio of forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV_1/FVC) and the percentage of forced expiratory volume in one second % of estimated value ($FEV_1\%pred$) in the acute attack group were lower than those in the chronic attack group and the control group ($P < 0.05$). FEV_1 , FEV_1/FVC , $FEV_1\%PRED$ in chronic duration group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that serum CXCL12 level was negatively correlated with FEV_1 and FEV_1/FVC in asthmatic patients ($P < 0.05$), and positively correlated with EOS, IgE, IL-4, IL-17A and IL-13 ($P < 0.05$). **Conclusion:** CXCL12 may play an inflammatory role in the process of asthma. The serum level of CXCL12 can reflect the severity of the disease and pulmonary ventilation function.

Key words: Asthma; CXCL12; Inflammatory factors; EOS; IgE; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2934-05

前言

支气管哮喘是肥大细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等多种细胞参与的气道慢性炎症疾病和免疫系统功能紊乱性疾病,其

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C331)

作者简介:阿里旦·艾尔肯(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病, E-mail: zhuj0825@163.com

△ 通讯作者:武云(1980-),女,博士,副主任医师,研究方向:呼吸系统疾病方面, E-mail: 247477874@qq.com

(收稿日期:2020-04-06 接受日期:2020-04-30)

病理特征为气道炎症和高反应性^[1,2]。目前全球约3亿哮喘患者,中国占1/10^[3],且哮喘控制现状不容乐观^[4]。哮喘以气道炎症反应伴细胞外基质过度沉积为主要特征^[5],炎症因子与支气管哮喘发生关系密切。趋化因子(C-X-C chemokine ligand, CXCL)是一类诱导细胞运动的分泌性细胞因子,具有多种细胞来源性,主要由单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞等产生,参与感染、炎症反应、类风湿关节炎、过敏性疾病、恶性肿瘤等多种病理生理过程^[6,8]。CXCL12是一种CXC趋化因子,主要趋化白细胞,被研究证实与其受体CXCR4/ACKR3参与病毒感染、哮喘和急性肺损伤等疾病发生和发展^[9],但目前CXCL12在支气管哮喘的作用机制和临床意义尚不明确,本研究检测支气管哮喘患者血清CXCL12水平,分析其与肺功能、炎症因子的相关性,以期对支气管哮喘临床治疗、病情评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2017年10月至2019年10月我院收治的支气管哮喘患者共106例,纳入标准:①符合2016年版《支气管哮喘防治指南》的诊断标准^[10];②近1个月未使用抗感染、激素、免疫抑制剂治疗;③患者及其家属均知情同意。排除标准:①合并其他过敏性疾病、免疫性疾病、感染性疾病;②合并慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺结核、肺部感染等疾病;③合并严重肝肾功能障碍、高血压、糖尿病等系统性疾病。根据指南^[10]支气管哮喘病情程度分类标准将患者分为急性发作期组和慢性持续期组。急性发作期组67例,男35例,女32例,年龄21~53岁,平均(38.25±6.34)岁,体质指数(body mass index, BMI)18~26 kg/m²,平均(22.15±2.03)kg/m²;发病至入院/就诊时间5h~2d,平均(1.01±0.35)d。慢性持续期组39例,男21例,女18例,年龄23~54岁,平均(37.98±6.13)岁, BMI 19~26kg/m²,平均(22.63±2.15)kg/m²;发病至入院/就诊时间3h~2d,平均(0.91±0.33)d。另选择50例门诊体检的健康志愿者(对照组),均经门诊体检排除呼吸道感染、哮喘、高血压、糖尿病、免疫性疾病等。对照组,男29例,女21例,年龄20~56岁,平均(38.15±5.94)岁, BMI 18~25kg/m²,平均(22.01±1.98)kg/m²。三组性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 生化指标检测

支气管哮喘患者入院后24h内采集肘静脉血5 mL(对照组不限制时间),一份注于干燥试管,一份注入抗凝试管。干燥

试管标本室温放置1h后,取上层液置于TDZ4-WS低速自动平衡离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司)4℃ 3 000 r/min离心15 min(离心半径为10 cm),取血浆保存于-80℃超低温冰箱(Thermo Fisher公司)。酶联免疫吸附试验检测血清CXCL12水平,试剂盒购自法国Diacclone公司。酶联免疫吸附试验检测白介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白介素-17A(Interleukin-17A, IL-17A)、白介素-13(Interleukin-13, IL-13)水平,试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司。E601电化学发光仪(美国罗氏公司)及其配套试剂检测血清免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)。抗凝试管标本充分摇匀后上机,采用Sysmex XT4000-i全自动血细胞分析仪检测外周血嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)计数。

1.3 肺功能和呼出气一氧化氮(Fractional Exhaled Nitric Oxide, FeNO)检测

支气管哮喘入组后72h内完成(对照组不限制时间)。Master Screen肺功能仪(德国耶格公司),检测前吸入200 μg沙丁胺醇,15 min后测量第1秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁),计算FEV₁与用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)的比值(FEV₁/FVC), FEV₁占预计值百分数(FEV₁%pred)。瑞典尼尔斯NIOX MINO呼出一氧化氮测定系统检测FeNO水平,受试者吸入经过滤除去外源性一氧化氮气体至最大肺活量,匀速呼出气体,仪器自动计算结果。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0进行数据分析,计量资料以均数±标准差表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两对比采用LSD-t检验。计数资料以率(%)表示采用 χ^2 检验。多元线性回归分析CXCL12与支气管哮喘患者肺功能、炎症因子、EOS、IgE、FeNO之间相关性。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清CXCL12、IL-4、IL-17A、IL-13水平比较

急性发作期组血清CXCL12、IL-4、IL-17A、IL-13水平高于慢性持续期组和对照组($P<0.05$),慢性持续期组血清CXCL12、IL-4、IL-17A、IL-13水平高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 三组EOS、IgE、FeNO比较

急性发作期组EOS、IgE、FeNO水平高于慢性持续期组和对照组($P<0.05$),慢性持续期组血清EOS、IgE、FeNO水平高于对照组($P<0.05$),见表2。

表1 三组血清CXCL12、IL-4、IL-17A、IL-13水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Differences in serum levels of CXCL12, IL-4, IL-17A and IL-13 in the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CXCL12(pg/L)	IL-4(pg/mL)	IL-17A(ng/L)	IL-13(pg/mL)
Acute attack group	67	6.32±2.35 ^{ab}	142.13±53.26 ^{ab}	48.35±9.35 ^{ab}	27.53±6.95 ^{ab}
Chronic duration group	39	4.25±1.35 ^a	103.25±42.15 ^a	41.25±5.12 ^a	12.35±4.25 ^a
Control group	50	2.12±0.36	30.26±6.35	32.16±4.56	7.15±2.34
F		52.646	77.867	48.421	64.152
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; Compared with chronic duration group, ^b $P<0.05$.

2.3 三组肺功能比较

期组和对照组 ($P<0.05$), 慢性持续期组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、急性发作期组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%pred$ 低于慢性持续 $FEV_1\%pred$ 低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 三组 EOS、IgE、FeNO 水平差异 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Differences in EOS, IgE and FeNO levels among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	$FEV_1(\%)$	$FEV_1/FVC(\%)$	$FEV_1\%pred(\%)$
Acute attack group	67	61.22 ± 2.35^{ab}	52.31 ± 5.26^{ab}	42.13 ± 4.72^{ab}
Chronic duration group	39	68.52 ± 4.52^a	62.35 ± 7.52^a	53.26 ± 6.21^a
Control group	50	83.56 ± 6.21	83.26 ± 9.58	89.35 ± 8.25
F		57.251	19.562	28.755
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; Compared with chronic duration group, ^b $P<0.05$.

表 3 三组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%pred$ 差异 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Differences in FEV_1 , FEV_1/FVC and $FEV_1\%pred$ among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	$FEV_1(\%)$	$FEV_1/FVC(\%)$	$FEV_1\%pred(\%)$
Acute attack group	67	61.22 ± 2.35^{ab}	52.31 ± 5.26^{ab}	42.13 ± 4.72^{ab}
Chronic duration group	39	68.52 ± 4.52^a	62.35 ± 7.52^a	53.26 ± 6.21^a
Control group	50	83.56 ± 6.21	83.26 ± 9.58	89.35 ± 8.25
F		57.251	19.562	28.755
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; Compared with chronic duration group, ^b $P<0.05$.

2.4 支气管哮喘患者血清 CXCL12 水平与肺功能、炎症因子和 EOS、IgE、FeNo 相关性

以血清 CXCL12 水平为因变量, EOS、IgE、FeNo、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%pred$ 、IL-4、IL-17A、IL-13 为自变量, 进行多元

线性回归分析。结果 CXCL12 与支气管哮喘患者 FEV_1 、 FEV_1/FVC 呈负相关 ($P<0.05$), 与 EOS、IgE、IL-4、IL-17A、IL-13 呈正相关 ($P<0.05$), 与 $FEV_1\%pred$ 、FeNo 无明显相关性 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 CXCL12 水平与肺功能、炎症因子和 EOS、IgE、FeNo 的多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis of CXCL12 levels and lung function, inflammatory factors, EOS, IgE, FeNo

Independent variables	B	95%CI	S.E.	t	P
EOS	1.552	1.025-6.351	0.625	6.166	0.032
IgE	1.607	1.065-8.566	0.351	20.961	0.003
FeNo	1.032	0.352-1.254	0.611	2.853	0.655
FEV_1	-2.351	1.023-18.235	0.416	31.939	0.000
FEV_1/FVC	-3.261	1.352-21.548	0.513	40.408	0.000
$FEV_1\%pred$	-0.635	0.351-1.824	0.361	3.094	0.519
IL-4	2.351	1.356-29.351	0.615	14.614	0.005
IL-17A	2.752	1.425-32.694	0.521	27.901	0.000
IL-13	3.026	1.749-41.257	0.497	37.070	0.000

3 讨论

哮喘是全球高发的呼吸系统疾病, 严重影响患者正常生活、学习和工作^[11]。哮喘发病机制复杂, 目前研究认为哮喘是 Th2 嗜酸性粒细胞炎症反应^[12], 气道炎症反应在支气管哮喘发挥重要作用, 炎症介质释放引起气道炎症细胞浸润、黏液分泌增加、平滑肌收缩、外基质沉淀以及成纤维细胞数量增加, 导致气道重塑^[13]。趋化因子是吸引炎症细胞移动、相互作用的活性

介质, 在炎症反应过程中发挥重要作用^[14,15]。现有研究证实趋化因子 CXCL12 及其受体参与恶性肿瘤、类风湿性关节炎、急性肺损伤、肌萎缩性侧索硬化症、病毒感染、炎症性肠病等多种疾病发病机制^[9], 但在支气管哮喘的作用机制和临床意义研究尚不多见。

CXCL12 与 CXC 受体 4(CXCR4)相互作用在支气管哮喘气道炎性浸润和嗜酸性粒细胞炎症中起重要作用^[16,17]。本研究发现 CXCL12 在支气管哮喘患者水平较对照组明显升高, 且急

性发作期组患者血清 CXCL12 水平高于慢性持续期组,说明 CXCL12 可能参与了支气管哮喘的发生和进展。CXCL12 参与支气管哮喘的机制尚不明确,现有研究显示气道上皮细胞与皮下成纤维细胞在炎症过程中相互作用是哮喘发病驱动因素, CXCL12 表达于成纤维细胞和平滑肌细胞, CXCL12 表达上调可诱导成纤维细胞增殖和平滑肌细胞收缩,加重气道高反应性和重塑,抑制 CXCL12 表达可延缓气道重塑进程^[18,19]。Wang 等人^[20]的研究指出哮喘患者急性发作期支气管组织中 CXCL12、成纤维细胞中受体 CXCR4 表达高于慢性阻塞性哮喘患者,提示 CXCL12/CXCR4 轴可能促使哮喘患者急性发作期成纤维细胞增加,加重气道重塑。Chen 等人^[21]的研究证实 CXCL12/CXCR4 通过诱导 ERK1/2 表达,增强哮喘模型小鼠气道上皮细胞中基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达,介导过敏性气道炎症。

本研究分析 CXCL12 与炎症因子 IL-4、IL-17A、IL-13 相关性可能揭示 CXCL12 在支气管哮喘发生和加重中的作用机制, CXCL12 与 IL-4、IL-17A、IL-13 呈正相关,提示 CXCL12 与炎症因子在支气管哮喘发病机制中发挥协同作用。体外研究显示给予哮喘模型 CXCL12, IL-13+ CXCL12 刺激后,气道上皮细胞 MMP-9 分泌均增加,而 IL-13+ CXCL12 共刺激组 MMP-9 分泌增加更为明显,提示 IL-13 与 CXCL12 在哮喘起到重塑过程中发挥协同效应^[22]。IL-17A 是白介素-17 家族最具代表性成员,参与机体免疫监视和调控。IL-17A 作为强促炎因子,在机体感染时由 CD4⁺T 淋巴细胞大量分泌,IL-17A 高表达可加剧 T 细胞活化,促使趋化因子表达,巨噬细胞、上皮细胞分泌促炎介质,募集白细胞、单核细胞、嗜酸性细胞等迁移至炎症部位,诱发炎症级联反应,发挥免疫防御机制^[23,24]。CXCL12 可诱导滤泡辅助性 T 细胞(Follicular helper T cells, T_{fh})分子共刺激分子(inducible T cell co-stimulator, ICOS)、CD40L 释放,在 ICOS、CD40L 相互作用下, T_{fh} 细胞分泌效应细胞因子 IL-17A 等,加剧炎症反应等^[25]。IL-4 是 Th2 细胞因子,与支气管哮喘患者血清中 EOS 计数以及与疾病严重程度呈正相关,IL-4 可促进 IgE 合成,进而影响机体免疫应答和变态反应^[26,27]。当过敏源侵袭时, EOS、肥大细胞、T 淋巴细胞活化,产生大量 IFN- γ ,刺激单核细胞分泌 CXCL12, CXCL12 刺激 Th2 细胞分化产生 IL-4, IL-4 促使 B 细胞增殖分化转化为浆细胞,分泌大量 IgE,导致哮喘发作和病情恶化^[28]。由此可见 CXCL12 可能通过 T 细胞活化参与支气管哮喘气道炎症反应和气道重塑发病机制。

本研究分析 CXCL12 与支气管哮喘患者肺功能相关性,发现 CXCL12 与 FEV₁、FEV₁/FVC 呈负相关,说明 CXCL12 与哮喘患者肺功能关系密切,提示 CXCL12 可反映支气管哮喘患者肺通气功能,可为患者肺功能评估提供辅助信息。蔡杰^[29]报道则显示慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL12 水平与 FEV₁ 和 FVC 呈高度负相关。FEV₁、FEV₁/FVC 是反映阻塞性通气功能障碍的敏感指标^[30],哮喘主要表现为呼气性呼吸困难, FEV₁、FEV₁/FVC 值明显降低,降低程度越大,呼吸困难严重程度越大。CXCL12 参与哮喘气道炎症反应和重塑,因此理论上表明 CXCL12 水平越高,气道炎症反应和平滑肌收缩程度越严重,气道痉挛和气流受限程度越重,呼吸困难症状越明显。以上结

果提示 CXCL12 水平增高预示支气管哮喘肺功能降低,临床应给予及时干预以预防持续肺通气功能障碍引起的低氧血症和呼吸衰竭。本研究 CXCL12 与支气管哮喘患者 EOS、IgE 呈正相关, EOS、IgE 是哮喘诊断和病情评估的重要指标,可见 CXCL12 可反映支气管哮喘患者病情严重程度,监测 CXCL12 水平能为临床治疗提供有效依据。

综上所述, CXCL12 与炎症因子相互作用参与支气管哮喘发病和进展过程, CXCL12 水平与患者肺功能密切相关,临床可通过监测血清 CXCL12 水平辅助评估患者病情严重程度和肺通气功能。

参考文献(References)

- [1] Bergmann KC. Bronchial asthma - many types, different therapies[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2016, 141(10): 687-692
- [2] Michalik M, Wójcik-Pszczola K, Paw M, et al. Fibroblast-to-myofibroblast transition in bronchial asthma [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(21): 3943-3961
- [3] 华雯, 黄华琼, 沈华浩, 等.《支气管哮喘防治指南(2016 年版)》解读[J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(5): 447-452
- [4] 陈娟, 曹霞, 田双颖, 等. 77 例支气管哮喘患者控制现状调查 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(12): 1373-1377
- [5] 王贞, 辛丽红, 张雯, 等. 过表达 XB130 抑制哮喘小鼠气道高反应性和气道炎症[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2440-2443, 2527
- [6] Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors[J]. FEBS J, 2018, 285(16): 2944-2971
- [7] Abdallah M, El-Mofty M, Anbar T, et al. CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 31(2): 330-336
- [8] Łukasiewicz-Zajac M, Pączek S, Muszyński P, et al. Comparison between clinical significance of serum CXCL-8 and classical tumor markers in oesophageal cancer (OC) patients[J]. Clin Exp Med, 2019, 19(2): 191-199
- [9] 牛坤汀, 莫碧文, 王志霞, 等. CXCL12-CXCR4/CXCR7 信号轴相关疾病研究进展[J]. 山东医药, 2015, 55(17): 89-91
- [10] 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
- [11] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma [J]. Lancet, 2018, 391(10122): 783-800
- [12] 关淑英, 高扬, 蔡志平, 等. 血清骨膜蛋白、呼出气一氧化氮、痰及嗜酸性粒细胞与哮喘的相关性研究 [J]. 包头医学院学报, 2019, 35(40): 14-16
- [13] Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications[J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(2): 161-175
- [14] 晔晓燕, 吴贻刚. 趋化因子配体 19 和趋化因子受体 7 在肥胖脂肪组织慢性炎症中的作用及有氧运动对其影响的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(3): 659-662
- [15] von Hundelshausen P, Agten SM, Eckardt V, et al. Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(384): eaah6650
- [16] Chen H, Xu X, Teng J, et al. CXCR4 inhibitor attenuates ovalbumin-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by

- inhibiting Th17 and Tc17 cell immune response [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 1865-1870
- [17] Heck S, Daubeuf F, Le DD, et al. Decreased Migration of Dendritic Cells into the Jugular-Nodose Ganglia by the CXCL12 Neutraligand Chalcone 4 in Ovalbumin-Sensitized Asthmatic Mice [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2017, 24(6): 331-340
- [18] Jin A, Bao R, Roth M, et al. microRNA-23a contributes to asthma by targeting BCL2 in airway epithelial cells and CXCL12 in fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21153-21165
- [19] Kim BG, Kim YH, Stanley EL, et al. CXCL12-CXCR4 signalling plays an essential role in proper patterning of aortic arch and pulmonary arteries[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13): 1677-1687
- [20] Wang CH, Punde TH, Huang CD, et al. Fibrocyte trafficking in patients with chronic obstructive asthma and during an acute asthma exacerbation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1154-1162
- [21] Chen H, Xu X, Teng J, et al. CXCR4 inhibitor attenuates allergen-induced lung inflammation by down-regulating MMP-9 and ERK1/2[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6700-6707
- [22] 徐香琴. CXCL12/CXCR4 生物学轴是否会促进哮喘支气管上皮细胞分泌 MMP-9[D]. 华中科技大学, 2013
- [23] McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1167-1178
- [24] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 892-906
- [25] 段敬柱,唐以军,李玉,等. 血清白介素 17A 和趋化因子 CXCL12 水平与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(8): 145-147
- [26] Walsh GM. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma -an update [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(2): 143-149
- [27] Lin AA, Freeman AF, Nutman TB. IL-10 Indirectly Downregulates IL-4-Induced IgE Production by Human B Cells[J]. *Immunohorizons*, 2018, 2(11): 398-406
- [28] Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, et al. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: current knowledge and future needs[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 50-55
- [29] 蔡杰. COPD 患者血清 IL-17A 和 CXCL12 浓度与病情及淋巴细胞生成的关系[J]. *重庆医学*, 2016, 45(30): 4255-4258
- [30] Cho O, Oh YT, Chun M, et al. Prognostic implication of FEV1/FVC ratio for limited-stage small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1797-1805

(上接第 2899 页)

- [20] 唐国强,肖敏,魏勇,等. 输尿管软镜下碎石术与微通道经皮肾镜碎石术治疗肾下盏结石的疗效分析 [J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(6): 807-809
- [21] Zhong W, Leto G, Wang L, et al. Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors[J]. *J Endourol*, 2015, 29(1): 25-28
- [22] Mulay S R, Evan A, Anders H J. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(3): 507-514
- [23] Hunter C A, Jones S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457
- [24] Özcan C, Aydoğdu O, Senocak C, et al. Predictive factors for spontaneous stone passage and the potential role of serum C-reactive protein in patients with 4 to 10 mm distal ureteral stones: a prospective clinical study [J]. *The Journal of urology*, 2015, 194(4): 1009-1013
- [25] 杨立军,李海立,宋波. 经皮肾镜碎石取石术与输尿管软镜碎石取石术治疗直径≤ 2 cm 肾结石的临床效果比较 [J]. *中国综合临床*, 2018, 34(4): 372-375
- [26] 钟瑞伦,杨国胜,邱晓拂,等. 输尿管软镜碎石术和经皮肾镜碎石术治疗小于 2 cm 肾结石对机体应激反应的探讨 [J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(9): 906-909
- [27] Kapritsou M, Papathanassoglou E D, Bozas E, et al. Comparative Evaluation of Pain, Stress, Neuropeptide Y, ACTH, and Cortisol Levels Between a Conventional Postoperative Care Protocol and a Fast-Track Recovery Program in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery[J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(2): 180-189
- [28] 张良锁,黄春雨. 组合式输尿管软镜下手术与微通道经皮肾镜手术用于治疗输尿管上段结石的创伤程度比较[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(19): 2672-2674, 2678
- [29] Watanabe K, Kashiwagi K, Kamiyama T, et al. High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy[J]. *J Anesth*, 2014, 28(3): 334-340
- [30] 高明涛,周南. 右美托咪定复合舒芬太尼术后镇痛对子宫切除患者皮质醇水平和免疫功能的影响[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(2): 190-192