

变应性鼻炎患儿外周血 miRNA-21 表达水平及其临床意义

顾挺¹, 刘晓庆², 曹凤¹, 张峰波¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院 检验科, 新疆 乌鲁木齐, 830054;

2. 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市水磨沟区人民医院 检验科, 新疆 乌鲁木齐, 830054)

摘要: **目的** 探讨变应性鼻炎(AR)患儿外周血 miRNA-21 表达水平及其临床意义。**方法** 选取 108 例 AR 患儿纳入 AR 组, 选取 45 例健康儿童纳入对照组。AR 组患儿采用丙酸氟替卡松鼻喷剂联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗 4 周, 比较 AR 组患儿治疗前后 miRNA-21、嗜酸性粒细胞(EOS)计数、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、总 IgE(TIgE)水平与对照组的差异。采用 Pearson 相关分析探讨 AR 患儿治疗前后 miRNA-21、EOS 计数、ECP、TIgE 与视觉模拟评分法(VAS)评分的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miRNA-21、EOS 计数、ECP 和 TIgE 对 AR 患儿治疗后显效的评估效能。**结果** 治疗 4 周后, AR 组显效 84 例(占 77.78%); AR 组患儿治疗前 miRNA-21、ECP、TIgE 及外周血 EOS 计数水平高于治疗后及对照组, AR 组患儿治疗后 miRNA-21 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, AR 组 VAS 评分低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。AR 组患儿治疗前 miRNA-21、EOS 计数、ECP 与 VAS 评分呈显著正相关($r = 0.568, 0.433, 0.352$); AR 组患儿治疗后 miRNA-21、EOS 计数和 ECP 与 VAS 评分均无相关性。miRNA-21、ECP、EOS 计数、TIgE 评估 AR 患儿治疗后显效的曲线下面积(AUC)分别为 0.913、0.859、0.694、0.688, 其中 miRNA-21 的 AUC 大于 ECP、EOS 计数、TIgE, ECP 的 AUC 大于 EOS 计数、TIgE, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 EOS 计数、TIgE 的 AUC 相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。miRNA-21 联合 ECP 评估 AR 患儿治疗后显效的 AUC 为 0.984(95% CI 为 0.863 ~ 0.995, $P < 0.05$), 诊断灵敏度为 94.75% 时, 特异度可达 90.52%。**结论** AR 患儿血清 miRNA-21 表达水平显著升高, 能一定程度反映 AR 患儿病情的严重程度, 单独应用 miRNA-21 或联合应用 ECP 与 miRNA-21 可较好地预测 AR 患儿的临床疗效。

关键词: 变应性鼻炎; 儿童; miRNA-21; 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白; 总 IgE; 嗜酸性粒细胞计数; 受试者工作特征曲线

中图分类号: R 765.2; R 765.04 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)16-013-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20212536

Expression level of miRNA-21 in peripheral blood of children with allergic rhinitis and its clinical significance

GU Ting¹, LIU Xiaoqing², CAO Feng¹, ZHANG Fengbo¹

(1. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054; 2. Department of Laboratory Medicine, Shuimogou

District People's Hospital of Urumqi in Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830054)

Abstract: Objective To investigate expression level of serum miRNA-21 in children with allergic rhinitis(AR). **Methods** A total of 108 AR children and 45 healthy children were respectively included in AR group and control group. All children with AR were treated with Fluticasone Propionate Nasal Spray combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets for 4 weeks. The levels of miRNA-21, eosinophil (EOS) count, eosinophil cationic protein (ECP) and total IgE (TIgE) levels were compared between two groups before and after treatment. The correlations between miRNA-21, EOS count, ECP, TIgE and Visual Analogue Scale (VAS) scores before and after treatment in children with AR were analyzed by Pearson correlation analysis. The clinical efficacy of miRNA-21, EOS count, ECP and TIgE in evaluating the response condition after treatment in children with AR was explored by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 84 children (77.78%) with AR

acquired significant efficiency after 4 weeks of treatment. The levels of miRNA-21, ECP, TlgE and EOS count in the AR group were significantly higher than after treatment and control group, and the level of miRNA-21 after treatment in the AR group was significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The VAS scores of AR children decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). Before treatment, miRNA-21, EOS count and ECP in the children of the AR group showed significantly positive correlations with VAS scores ($r = 0.568, 0.433, 0.352$). However, there were no correlations between miRNA-21, EOS count, ECP and VAS scores in the AR group after treatment. The Area Under the Curves (AUC) of miRNA-21, ECP, EOS counts, TlgE were 0.913, 0.859, 0.694 and 0.688, respectively. The AUC of miRNA-21 was significantly higher than ECP, EOS counts and TlgE, the AUC of ECP was significantly higher than EOS counts and TlgE, the differences were significant ($P < 0.05$). However, the comparison of AUCs of EOS counts and TlgE showed no significant difference ($P > 0.05$). The AUC of miRNA-21 combined with ECP in evaluating the significant efficiency after 4 weeks of treatment in children with AR was 0.984 (95% CI, 0.863 to 0.995, $P < 0.05$), and the specificity and sensitivity was 90.52% and 94.75%, respectively. **Conclusion** The expression of miRNA-21 in children with AR is significantly higher, which can reflect the severity of the disease. Combined detection of miRNA-21 and ECP or miRNA-21 alone both can predict the clinical efficacy of children with AR.

Key words: allergic rhinitis; children; miRNA-21; eosinophil cationic protein; total IgE; eosinophil count; operating characteristic curve

变应性鼻炎(AR)是机体接触特定变应原后由免疫球蛋白 E(IgE)介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病,鼻黏膜常伴有嗜酸性粒细胞(EOS)的聚集^[1]。AR的发病机制复杂,病理过程中涉及到多种炎症介质和免疫细胞的参与^[2]。微小核糖核酸(miRNAs)是一种具有调控功能的小分子RNA,与细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应等多种生理功能密切相关^[3-4]。近年来相关研究^[5]表明,miRNA-21参与EOS的发育、活化等生物学过程。AR对儿童的智力发育、性格特征及生活质量等影响较大^[6-7],一项研究^[7]对111例AR儿童进行了3年随访,发现AR儿童哮喘及慢性咳嗽发病率均显著升高,说明对AR患儿的发病机制进行深入研究至关重要。本研究探讨了AR患儿外周血miRNA-21表达水平及其临床意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2019年1月本院耳鼻喉头颈外科及儿科收治的108例AR患儿纳入AR组,另选取同期在体检中心体检的45例健康儿童纳入对照组。AR患儿纳入标准:①符合《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年,重

庆)》^[8]中的AR诊断标准,临床症状符合鼻塞、鼻痒、喷嚏及流涕4个症状中的至少2个症状,且每天症状持续时间超过1h,吸入变应原血清特异性IgE(sIgE)或吸入变应原皮肤点刺试验阳性者;②近1个月内未系统或局部应用激素、抗组胺药物等者;③未合并鼻黏膜急性慢性感染性疾病、支气管哮喘及特应性皮炎等病史患者;④无其他自身免疫性疾病及恶性肿瘤等病史患者。AR组男56例,女52例,年龄4~14岁,平均(8.44±1.11)岁;对照组男20例,女25例,年龄5~13岁,平均(7.15±1.56)岁。2组研究对象在年龄、性别方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),2组研究对象家长均知情同意且签署知情同意书。

1.2 治疗方法

AR组患儿采用丙酸氟替卡松鼻喷剂(Glaxo Wellcome S. A., 国药准字H20130190, 50g/喷)联合孟鲁司特钠咀嚼片(默沙东,国药准字J20130053,规格4或5mg/片)治疗。丙酸氟替卡松鼻喷剂用法为每侧鼻孔1喷/次,1次/d;孟鲁司特钠咀嚼片每日口服,5mg/次(6岁及以上)或4mg/次(6岁以下),共治疗4周。参考兰州标准^[9],疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%,疗效指数>66%为

显效, 疗效指数 26% ~ 66% 为有效, 疗效指数 < 26% 为无效。

1.3 外周血 miRNA-21 水平检测

1.3.1 血清标本收集: 治疗前 1 d 和治疗 4 周后, 清晨空腹抽取所有研究对象外周静脉血 3 mL, 离心 10 min, 移液管取上层血清置入新的无 RNA 酶 EP 管中并再次离心 10 min, 再次用移液管取上层血清置入新的无 RNA 酶 EP 管中, 所有标本置入 -80 °C 冰箱中保存备用。

1.3.2 总 RNA 提取及浓度测定: 取出样本后快速解冻, 依次加入 700 mL Trizol 和 0.2 mL 氯仿震荡 2 min, 静置后离心, 移液管取上层水相置入含有等体积的异丙醇的 EP 管中并离心 5 min, 弃上清后使用 1 mL 75% 酒精 [焦碳酸二乙酯 (DEPC) 水配置] 洗涤沉淀, 加入 25 mL ddH₂O 溶解 RNA。总 RNA 浓度 = 吸光度 A₂₆₀ / 吸光度 A₂₈₀, 当数值为 1.8 ~ 2.2 继续下一步实验。

1.3.3 逆转录实时荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 体系: miScript Hispct (5 ×) 4 mL, miScript Nucleics (10 ×) 2 mL, miScript Reverse Transcriptase 2 mL, RNA 模板 12 mL。逆转录条件为 37 °C 60 min, 95 °C 10 min, 最后加入 80 mL ddH₂O 稀释。定量 PCR 反应体系 10 μL, 预加热 95 °C, 30 min, 变性 94 °C, 15 s, 退火 55 °C, 30 s, 延伸 70 °C, 30 s, 一共 40 个循环。以 U6 为内参, miRNA-21 的相对表达量为 $2^{-\Delta Ct} = Ct_{miRNA-21} - Ct_{U6}$ 。miScript II RT 逆转录试剂盒和 miScript SYBR Green 试剂盒购于 QIAGEN 公司 (德国)。

1.4 EOS 计数、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP)、总 IgE (TIgE) 水平检测

常规取外周静脉血 5 mL 于试管中, 4 °C 静置 1 h 后离心并分离出血清置于 2 mL EP 管中, EP 管置于 -20 °C 冰箱中保存备用。血清 ECP、TIgE 水平由本院检验科采用 UniCAP100 全自动

免疫分析仪 (瑞典, Pharmacia 公司) 检测; EOS 计数来源于血常规检测报告单, 血常规采用 HB-7021 检测仪 (中国, 英诺华公司) 检测。

1.5 AR 患儿鼻炎症状严重程度评估

AR 儿童症状评分采用视觉模拟评分法 (VAS) 评估, 症状包括鼻塞、流涕、喷嚏及鼻痒共 4 个项目, 每项按照 0 ~ 10 分进行评估, 0 分表示轻度, 10 分表示重度, 4 项症状累计积分为 VAS 总分。总分值越大表示病情越严重^[10]。为避免误差, 所有 AR 患儿的 VAS 评分均由同一人完成评估。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用频数表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验或卡方检验, 相关性分析采用 Pearson 检验, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各项指标对 AR 患儿临床疗效的评估效能, 采用 Logistic 回归分析对各项指标进行分析, 建立模型计算出 *Y* 值, 再次采用 ROC 曲线评价新变量 *Y* 对 AR 患儿临床疗效的评估效能, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 miRNA-21、ECP、TIgE、外周血 EOS 计数及 VAS 总分水平比较

AR 组患儿治疗 4 周后, 显效、有效和无效分别为 84 例、15 例和 9 例, 显效率为 77.78%。AR 组治疗前的 miRNA-21、ECP、TIgE 及外周血 EOS 计数水平均高于治疗后及对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); AR 组患儿治疗后仅 miRNA-21 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 其他指标水平差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后, AR 组患儿 VAS 评分低于治疗前, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组 miRNA-21、ECP、TIgE、EOS 计数及 VAS 总分水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	AR 组 (<i>n</i> = 108)		对照组 (<i>n</i> = 45)
	治疗前	治疗后	
miRNA-21	1.46 ± 0.18 [#]	0.97 ± 0.08 [*]	0.45 ± 0.03
EOS 计数 / (× 10 ⁹ / L)	0.48 ± 0.15 [#]	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.07
ECP / (g / L)	29.60 ± 4.00 [#]	7.08 ± 1.13	6.31 ± 2.70
TIgE / (IU / mL)	502.52 ± 58.16 [#]	106.86 ± 18.44	98.67 ± 13.17
VAS 总分 / 分	12.49 ± 2.52 [#]	4.01 ± 1.07	—

EOS: 嗜酸性粒细胞; ECP: 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白; TIgE: 总 IgE; VAS: 视觉模拟评分法。

与对照组比较, **P* < 0.05; 与治疗前 AR 组比较, #*P* < 0.05。

2.2 AR 患儿 VAS 评分与 miRNA-21、EOS 计数、ECP、TlgE 的相关性

相关性分析结果显示, AR 患儿治疗前 VAS 评分与 miRNA-21($r=0.568, P<0.001$)、EOS 计数($r=0.433, P=0.026$)、ECP($r=0.352, P=0.014$)均呈显著正相关,但与 TlgE 无相关性($r=0.168, P=0.135$); AR 患儿治疗后 VAS 评分与 miRNA-21、EOS 计数、ECP、TlgE 均无相关性($r=0.423, 0.532, 0.427, 0.368, P>0.05$)。

2.3 EOS 计数、TlgE、ECP 和 miRNA-21 水平

评估 AR 患儿治疗后显效的 ROC 曲线
将 108 例 AR 患儿治疗前 EOS 计数、TlgE、

ECP、miRNA-21 数值作为检验变量,治疗 4 周后 84 例 AR 患儿达到显效为状态变量,绘制 ROC 曲线图。结果发现, miRNA-21、ECP、EOS 计数、TlgE 评估 AR 患儿治疗后显效的曲线下面积(AUC)分别为 0.913(95% CI 为 0.868 ~ 0.986, $P<0.05$)、0.859(95% CI 为 0.769 ~ 0.910, $P<0.05$)、0.694(95% CI 为 0.495 ~ 0.793, $P<0.05$)、0.688(95% CI 为 0.591 ~ 0.785, $P<0.05$)。miRNA-21 的 AUC 大于 ECP、EOS 计数和 TlgE, ECP 的 AUC 大于 EOS 计数、TlgE, 差异均有统计学意义($P<0.05$); EOS 计数的 AUC 与 TlgE 相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 4 种指标对 AR 患儿治疗后显效的评估效能

效能指标	EOS 计数	TlgE	ECP	miRNA-21
AUC	0.694	0.688	0.859	0.913
95% CI	0.495 ~ 0.793	0.591 ~ 0.785	0.769 ~ 0.910	0.868 ~ 0.986
截断值	0.455	0.185	0.349	1.263
敏感度/%	88.60	80.56	88.57	91.43
特异度/%	43.01	52.33	75.58	88.37
Youden 指数	0.316	0.409	0.642	0.798
阳性似然比	2.35	2.56	2.46	12.63
阴性似然比	0.81	0.23	0.14	0.04
阳性预测值/%	68.75	68.79	69.29	92.12
阴性预测值/%	57.38	81.35	89.19	95.43

EOS: 嗜酸性粒细胞; TlgE: 总 IgE; ECP: 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白; AUC: 曲线下面积。

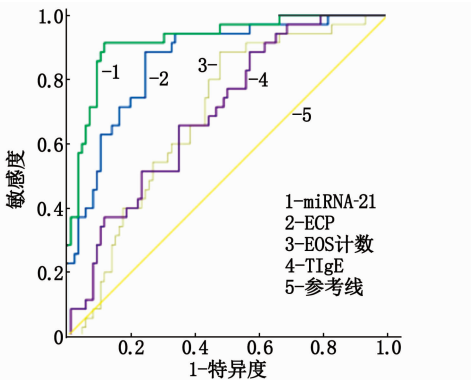


图 1 miRNA-21、EOS 计数、ECP、TlgE 评估 AR 患儿治疗后显效的 ROC 曲线

2.4 miRNA-21 和 ECP 联合检测评估 AR 患儿治疗后显效的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示, miRNA-21、ECP 对 AR 患儿治疗后显效有显著影响($P=0.012, 0.023$), 见表 3。建立联合预测因子模型: $\text{logit}(P) = -4.488 + 0.684 \times \text{miRNA-21} + 0.156 \times \text{ECP}$, 将原始数值代入模型后得出的结果 Y 作为新变量, 新变量 Y 评估 AR 患儿治疗后显效的 AUC 为 0.984(95% CI 为 0.863 ~ 0.995, $P<0.05$), 诊断灵敏度为 94.75% 时, 特异度可达 90.52%。

表 3 miRNA-21、ECP 评估 AR 患儿治疗后显效的 Logistic 回归分析

变量	B	Wald	OR	95% CI	P
常数	1.338	0.341	3.814	—	—
miRNA-21	2.343	5.264	10.414	5.145 ~ 15.225	0.012
ECP	1.723	4.225	5.602	3.145 ~ 9.228	0.023

ECP: 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白。

3 讨论

AR 是由 IgE 介导的 I 型变态反应, 鼻黏膜炎性细胞浸润是其主要特征, 当机体接触特定变应

原后诱发 EOS 分化成熟并脱颗粒引起 ECP 等物质的释放, 因此, EOS、ECP 及 TlgE 等共同参与了 AR 的发病过程^[11]。此外, AR 患儿日后发生哮喘、抑郁的风险显著升高^[12-13], 因此对 AR 患儿

进行早期诊断、治疗及临床疗效评估尤为重要。

miRNA 为一种非编码调控单链小分子 RNA, 在机体炎症反应过程中的调控作用最为显著^[4]。多种类型的 miRNA 在 AR 的发病机制中发挥着重要作用, YU S Q 等^[14]发现 AR 患者鼻黏膜组织中 421 个 miRNA 表达水平存在差异, 其中呈现 2 倍数量变化的 miRNA 有 9 种, 其中 miRNA-9 表达水平显著上调, 而 miRNA-187、miRNA-143 等表达水平显著下调。艾红辉等^[15]发现, AR 患者血清 miR-155 表达水平是对照组的 2 倍, 且 miR-155 与患者 EOS 计数呈显著正相关($r = 0.346$)。罗燕云等^[16]报道, 采用 miRNA-135a 类似物治疗 20 d 后, AR 小鼠血清中 IgE 水平及鼻黏膜组织中炎症因子 IL-4 mRNA 表达水平均显著降低。因此, 不同类型的 miRNA 在 AR 的发病机制中可能起着不同的作用。目前, 关于 miRNA-21 与气道炎症性疾病相关性的研究不多, ELBEHIDY R M 等^[17]证实 miRNA-21 可作为诊断哮喘患儿及评估其临床疗效的一项血清学标志物, LU T X 等^[18]发现 miRNA-21 在过敏性气道炎症小鼠组织中高表达, 可能与其上调 IL-12p35 表达有关, 其他研究^[19]也证实 miRNA-21 参与了机体局部炎症反应维持和放大的病理过程。

本研究分析 108 例 AR 患儿外周血 miRNA-21 表达水平发现, AR 患儿 miRNA-21 表达水平显著升高, 当采用激素联合抗组胺药物的标准治疗方案治疗后, miRNA-21 表达水平显著下降。本研究还发现, AR 组患儿治疗前 EOS、ECP、Tlg 水平高于治疗后及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AR 组患儿治疗后 EOS、ECP、Tlg 水平与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 miRNA-21 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。刘怡君等^[20]和 RONDÓN C 等^[21]也证实, AR 患者临床缓解后 EOS、ECP、IgE 水平均显著降低, 与本研究结果基本一致。本研究发现, AR 患儿治疗前 miRNA-21、ECP、EOS 与 VAS 总分均呈显著正相关, 但 AR 患儿临床缓解后上述指标与 VAS 总分均无相关性, 提示 miRNA-21、ECP、EOS 可在一定程度上反映 AR 患儿病情的严重程度。AR 患儿经过治疗且取得临床缓解后, 血清 miRNA-21 水平仍显著高于健康对照组, 提示 miRNA 可能参与了 AR 的发病机制。LU T X 等^[22]发现, miRNA-21 主要是在调节祖细胞向成熟 EOS 定向分化过程中起到一定作用,

miRNA-21 基因敲除后 EOS 祖细胞生长受限且细胞凋亡率升高, 动物实验发现小鼠外周血中 EOS 计数水平及骨髓中 EOS 克隆形成能力均显著降低。由此提示, AR 患儿外周血 EOS 计数升高的主要原因可能与血清中 miRNA-21 表达水平上调有关。

糖皮质激素联合抗组胺药物是治疗 AR 患儿的一线药物方案, 但不同 AR 患儿采用标准治疗方案的疗效存在差异^[23]。目前评估 AR 患儿临床疗效的生物学标志物较少, 本研究采用 ROC 曲线分析 miRNA-21、ECP、EOS 计数、TlgE 指标对 AR 患儿治疗后显效的预测效能发现, miRNA-21、ECP 的 AUC 较大, 且均显著大于其他 2 种指标, 因此临床医生可单独采用 miRNA-21 或 ECP 预测 AR 患儿的临床疗效。miRNA-21 联合 ECP 预测 AR 患儿临床疗效的 AUC 为 0.984 (95% CI 为 0.863 ~ 0.995, $P < 0.05$), 诊断灵敏度、特异度分别为 94.75%、90.52%, 故临床可联合采用 miRNA-21 和 ECP 预测 AR 患儿的临床疗效。

综上所述, AR 患儿血清 miRNA-21 表达水平显著升高, 且 miRNA-21 与 AR 病情严重程度具有一定相关性, 单独应用 miRNA-21 或联合应用 ECP 与 miRNA-21 可较好地预测 AR 患儿的临床疗效。但本研究样本量较小, 且未对 miRNA-21 参与 AR 发病过程的机制进行探讨, 未来有待扩大样本量进一步深入研究。

参考文献

- [1] HINDS D, AGGARWAL B, DU X, *et al.* Asia Pacific survey of physicians on asthma and allergic rhinitis (ASPAIR): data from China[J]. *Chin Med J: Engl*, 2019, 132(11): 1264-1271.
- [2] TABATABAIAN F, CASALE T B. Allergic rhinitis management: what's next[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(3): 191-196.
- [3] ZHANG J, WEI B, HU H, *et al.* The association between differentially expressed micro RNAs in breast cancer cell lines and the micro RNA-205 gene polymorphism in breast cancer tissue[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2139-2146.
- [4] 冯娟, 张秀利, 阳玉萍, 等. 变应性鼻炎患者鼻黏膜微小 RNA 的表达谱及其意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(10): 1284-1289.
- [5] LEE H Y, LEE H Y, CHOI J Y, *et al.* Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma[J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(3): 109-119.
- [6] 侯红枝, 辛学东. 变应性鼻炎儿童心理行为学调查及影响因素研究[J]. *河北医药*, 2018, 40(19): 3010-3012.

(下转第 21 面)

- [8] 张新宝, 姚超, 洪青青, 等. T 细胞斑点试验在结核性脑膜炎诊断中的应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(1): 32-36.
- [9] 王永锋, 徐焰. 外周血 T-SPOT. TB 和 38kD-IgG 检测在活动期结核病诊断中的应用[J]. 海南医学, 2021, 32(1): 35-38.
- [10] 王丽娜, 赵瑞婧, 刘美芳, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验检测外周血及胸腔积液对诊断结核性胸膜炎价值的 meta 分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 213-217.
- [11] 曾锦源, 林章雄, 谢响, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在手、腕部腱鞘结核诊断中的应用评价[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(2): 193-196.
- [12] 高孟秋. 《WS 288-2017 肺结核诊断》新标准中关于临床诊断患者判定的解析[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(3): 243-246.
- [13] 黄健, 孙冰, 柴青峰, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验中结核特异性抗原/植物血凝素比值对肺外结核的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(2): 176-179.
- [14] 夏薇, 黄燕, 吴勇德, 等. 痰热清注射液治疗老年肺结核合并肺部感染临床观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28(11): 2017-2019.
- [15] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [16] 徐艳. 老年肺结核发病特点分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(3): 40-41.
- [17] 李强, 陈红梅, 吕子征, 等. 分枝杆菌培养阳性外周血结核感染 T 细胞斑点试验阴性病例的临床特征分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 72-74.
- [18] 张红旗. 结核感染 T 细胞斑点试验与 PPD 用于艾滋病合并肺结核的诊断价值比较[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(4): 605-607.
- [19] 李梅, 程洁, 郑松. T-SPOT. TB 与抗结核抗体诊断老年肺结核的临床价值比较[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(34): 167-168.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 17 面)

- [7] 黄雨, 张睿欣, 刘运可, 等. 学龄儿童变应性鼻炎和非变应性鼻炎 3 年后回访的临床特点及发生哮喘情况对比[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9): 1491-1494.
- [8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010 年, 重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7-8.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年, 兰州)[J]. 中国社区医师, 2005, 21(16): 17-18.
- [10] BOUSQUET P J, COMBESURE C, NEUKIRCH F, *et al.* Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines[J]. *Allergy*, 2007, 62(4): 367-372.
- [11] MENG Y, WANG C, ZHANG L. Advances and novel developments in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2020, 75(12): 3069-3076.
- [12] JAGGI V, DALAL A, RAMESH B R, *et al.* Coexistence of allergic rhinitis and asthma in Indian patients: The CARAS survey[J]. *Lung India*, 2019, 36(5): 411-416.
- [13] LU Z, CHEN L, XU S, *et al.* Allergic disorders and risk of depression: a systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(3): 310-317.
- [14] YU S Q, ZHANG R X, LIU G J, *et al.* Microarray analysis of differentially expressed microRNAs in allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(6): e242-e246.
- [15] 艾红辉, 钟伟, 龙平, 等. miR-155 在变应性鼻炎患者血清中的高表达[J]. 实用临床医学, 2016, 17(11): 64-65, 68, 108.
- [16] 罗燕云, 朱殊, 阳光, 等. MiR-135a 治疗小鼠变应性鼻炎的研究[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(7): 489-492, 511.
- [17] ELBEHIDY R M, YOUSSEF D M, EL-SHAL A S, *et al.* MicroRNA-21 as a novel biomarker in diagnosis and response to therapy in asthmatic children[J]. *Mol Immunol*, 2016, 71: 107-114.
- [18] LU T X, MUNITZ A, ROTHENBERG M E. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression[J]. *J Immunol*, 2009, 182(8): 4994-5002.
- [19] HESSAM S, SAND M, SKRYGAN M, *et al.* Expression of miRNA-155, miRNA-223, miRNA-31, miRNA-21, miRNA-125b, and miRNA-146a in the Inflammatory Pathway of Hidradenitis Suppurativa[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 464-472.
- [20] 刘怡君, 曾邦兵, 曾浪. 氯雷他定联合孟鲁司特钠对变应性鼻炎患者血清 ICAM-1 ECP EOS CSF 的影响研究[J]. 河北医学, 2019, 25(2): 280-284.
- [21] RONDÓN C, EGUÍLUZ-GRACIA I, SHAMJI M H, *et al.* IgE test in secretions of patients with respiratory allergy[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18(12): 67.
- [22] LU T X, LIM E J, ITS KOVICH S, *et al.* Targeted ablation of miR-21 decreases murine eosinophil progenitor cell growth[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59397.
- [23] 朱振潮, 邱前辉, 陈卓, 等. 变应性鼻炎常规免疫治疗与冲击免疫治疗的临床疗效与依从性分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(2): 81-86.

(本文编辑: 陆文娟)