

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.03.003  
文章编号: 1005-8982 (2021) 03-0013-06

呼吸系统疾病专题·论著

## 不同控制水平哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16水平和FeNO的变化及临床意义\*

李远哲<sup>1</sup>, 郭燕军<sup>1</sup>, 胡文洁<sup>1</sup>, 施阳<sup>1</sup>, 侯杰<sup>1</sup>, 林新春<sup>1</sup>, 宋晓琴<sup>2</sup>, 丁显飞<sup>2</sup>

[1. 郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院), 河南 郑州 450018;  
2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052]

**摘要: 目的** 探讨不同控制水平哮喘患儿血清25-羟维生素D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>]、Clara细胞分泌蛋白16 (CC16)水平和呼出气一氧化氮(FeNO)的临床意义。**方法** 选取郑州大学附属儿童医院106例哮喘患儿为研究对象, 依据哮喘控制水平分级标准分为良好控制组、部分控制组及未控制组。选取同期该院50例健康体检儿童为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组儿童血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、白细胞介素-4(IL-4)、血管内皮生长因子(VEGF)水平, 并行FeNO测定, 运用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF及FeNO对哮喘未控制的诊断价值。**结果** 良好控制组、部分控制组及未控制组患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 未控制组低于部分控制组及良好控制组 ( $P < 0.05$ ); 良好控制组、部分控制组及未控制组患儿血清IL-4、VEGF水平和FeNO值高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 未控制组高于部分控制组及良好控制组 ( $P < 0.05$ ); 血清25(OH)D<sub>3</sub>与CC16呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与IL-4、VEGF及FeNO呈负相关 ( $P < 0.05$ ); ROC曲线结果显示血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16诊断哮喘未控制的曲线下面积分别为0.902 [(95% CI: 0.809, 0.966),  $P = 0.001$ ]和0.764 [(95% CI: 0.621, 0.907),  $P = 0.003$ ], 截断值分别为18.523 ng/ml、10.741 μg/L, 特异性分别为83.6%和76.4%, 敏感性分别为89.2%和82.7%。**结论** 哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16与哮喘控制水平相关, 检测哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>及CC16水平, 同时动态监测FeNO, 对评估哮喘控制水平及调整治疗方案具有指导意义。

**关键词:** 哮喘; 控制水平; 25-羟维生素D<sub>3</sub>; Clara细胞分泌蛋白16; 儿童

**中图分类号:** R562.2

**文献标识码:** A

## Changes of serum 25(OH)D<sub>3</sub>, CC16, and FeNO levels in asthmatic children with different control levels and their clinical significance\*

Yuan-zhe Li<sup>1</sup>, Yan-jun Guo<sup>1</sup>, Wen-jie Hu<sup>1</sup>, Yang Shi<sup>1</sup>, Jie Hou<sup>1</sup>,  
Xin-chun Lin<sup>1</sup>, Xiao-qin Song<sup>2</sup>, Xian-fei Ding<sup>2</sup>

[1. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, (Henan Children's Hospital), Zhengzhou, Henan 450018, China; 2. The First Affiliated Hospital to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China]

**Abstract: Objective** To explore the serum vitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] levels, Clara cell secretory protein 16 (CC16) levels, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthmatic children with different control levels and its clinical significance. **Methods** A total of 106 children with asthma were included in the study. According to the classification criteria of asthma control level, it is divided into good control group, partial control group, and uncontrolled group. The control group was 50 healthy children with physical examination during the same period. Serum levels of 25(OH)D<sub>3</sub>, CC16, IL-4 and VEGF were measured by ELISA, and fractional exhaled nitric oxide

收稿日期: 2020-08-03

\* 基金项目: 河南省省部共建项目 (No: 2018010040); 2019年河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (No: LHGJ20190908)

(FeNO) was detected. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of 25(OH)D<sub>3</sub>, CC16, IL-4, VEGF, and FeNO for asthma uncontrolled level. **Results** The serum levels of 25(OH)D<sub>3</sub> and CC16 in asthmatic children were significantly lower than those in the control group, and the uncontrolled group was lower than the control group and the good control group. The serum levels of IL-4 and VEGF in asthmatic children were higher than those in the control group, and uncontrolled group was higher than partial control group and good control group. The level of FeNO in children with asthma was higher than that in the control group, and the uncontrolled group was higher than the part of the control group and the good control group. Serum 25(OH)D<sub>3</sub> concentration was positively correlated with CC16 and negatively correlated with IL-4, VEGF, and FeNO levels. The ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum 25(OH)D<sub>3</sub> and CC16 for the diagnosis of uncontrolled asthma were 0.902 and 0.76. The critical values were 18.523 ng/ml and 10.741 ug/L, the specificities were 83.614% and 76.422% (95% CI: 0.809 and 0.966,  $P = 0.001$ ), and the sensitivities were 89.214% and 82.725% (95% CI: 0.621 and 0.907,  $P = 0.003$ ). **Conclusion** Serum 25(OH)D<sub>3</sub> and CC16 in asthmatic children are closely related to asthma control level. Detection of serum 25(OH)D<sub>3</sub> and CC16 levels in children with asthma and dynamic monitoring of FeNO are useful for assessing asthma control levels and adjusting treatment options.

**Keywords:** asthma; control level; vitamin d; clara cell secretory protein 16; child

哮喘是儿童时期常见的慢性气道疾病之一，我国儿童的哮喘患病率近年来呈上升趋势，严重影响儿童的身心健康。提高哮喘的完全控制率，可提高哮喘患儿生存质量、减轻其家庭及社会负担<sup>[1-2]</sup>。研究表明维生素D具有抑制气道重塑、减轻气道炎症反应、调节免疫细胞等独特作用，其在哮喘的发生、发展中起重要作用<sup>[3]</sup>；Clara细胞分泌蛋白16(Clara cell secretory protein 16, CC16)是由位于细支气管及终末细支气管的Clara细胞所产生的一类具有抑制炎症反应、抗氧化、抗纤维化、免疫调节等生物活性的物质，与儿童哮喘的发生、发展密切相关<sup>[4]</sup>。哮喘控制不理想时，体内多种重要细胞因子如白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平会发生变化，并对疾病的严重程度及转归有一定指示意义<sup>[5-6]</sup>。呼出气一氧化氮(fraction exhaled nitric oxide, FeNO)因无创、安全有效，在哮喘的诊治中越来越受到重视。本研究旨在探讨不同控制水平的哮喘患儿血清25-羟维生素D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]、CC16、IL-4、VEGF水平和FeNO的变化及其之间的关联，以期为提高及动态评估哮喘儿童的控制水平提供新的方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年10月—2018年6月郑州大学附属儿童医院诊治的哮喘患儿106例作为研究对象。哮喘的诊断及控制水平分级参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》<sup>[7]</sup>。选取同期该院健康

体检儿童为对照组。纳入标准：①6~16岁，可配合完成FeNO检测，检测前未食用富含氮的食物(如动物内脏、菠菜等)；②6个月内无维生素D摄入者；③4周内无呼吸道感染病史；④2周内无全身使用糖皮质激素者；⑤无自身免疫缺陷性疾病、先天性心脏病、无明确过敏性疾病等基础疾病。本研究获医院医学伦理委员会批准及家属知情同意。106例哮喘患儿分为良好控制组59例，男性31例，女性28例，年龄(11.3±5.1)岁；部分控制组26例，男性11例，女性15例，年龄(9.1±4.6)岁；未控制组21例，男性12例，女性9例，年龄(7.4±3.5)岁。对照组50例，男性27例，女性23例，年龄(7.7±4.1)岁。各组年龄、性别比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。

### 1.2 血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4及VEGF水平检测

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4及VEGF水平。哮喘患儿及健康体检儿童空腹抽取静脉血2 ml，室温静置10~20 min后，2 000 r/min离心10 min，离心半径为13.5 cm，存放于-80℃冰箱冷冻待测。25(OH)D<sub>3</sub>、IL-4、CC16、VEGF的ELISA检测试剂盒均购自美国Ray Biotech公司，具体步骤严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.3 FeNO检测

FeNO检测仪采用瑞典Aerocrine公司的NIOX分析仪，哮喘患儿和健康体检儿童的FeNO值参照美国胸科学会/欧洲呼吸学会推荐标准<sup>[8]</sup>。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0和GraphPad Prism 7统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用方差分析或H检验,方差分析两两比较采用SNK-*q*检验,相关分析用Pearson法,绘制ROC曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF水平及FeNO比较

各组血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF水

平及FeNO值的比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );未控制组、部分控制组及良好控制组患儿血清中25(OH)D<sub>3</sub>、CC16水平低于对照组( $P < 0.05$ ),未控制组低于部分控制组及良好控制组( $P < 0.05$ ),部分控制组低于良好控制组( $P < 0.05$ );未控制组、部分控制组及良好控制组患儿血清中IL-4、VEGF水平高于对照组( $P < 0.05$ ),未控制组高于部分控制组及良好控制组( $P < 0.05$ ),部分控制组高于良好控制组( $P < 0.05$ );未控制组、部分控制组及良好控制组患儿FeNO值高于对照组( $P < 0.05$ ),未控制组高于良好控制组及部分控制组( $P < 0.05$ ),部分控制组高于良好控制组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 各组血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF水平及FeNO值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	25(OH)D <sub>3</sub> /(ng/ml)	CC16/(μg/L)	IL-4/(ng/L)	VEGF/(pg/ml)	FeNO/ppb
对照组	50	37.212 ± 3.113	23.134 ± 2.354	12.534 ± 9.623	209.844 ± 2.80	13.455 ± 12.50
未控制组	21	22.475 ± 1.784 <sup>①</sup>	11.292 ± 3.771 <sup>①</sup>	25.165 ± 6.424 <sup>①</sup>	314.062 ± 6.76 <sup>①</sup>	37.727 ± 7.99 <sup>①</sup>
部分控制组	26	27.621 ± 3.617 <sup>①②</sup>	14.514 ± 3.156 <sup>①②</sup>	21.261 ± 2.031 <sup>①②</sup>	277.124 ± 3.77 <sup>①②</sup>	26.033 ± 7.18 <sup>①②</sup>
良好控制组	59	31.238 ± 1.712 <sup>①②③</sup>	19.375 ± 3.374 <sup>①②③</sup>	16.932 ± 4.071 <sup>①②③</sup>	220.061 ± 0.764 <sup>①②③</sup>	21.925 ± 2.751 <sup>①②③</sup>
<i>F</i> 值		76.243	41.134	115.465	244.973	53.396
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注:①与对照组比较, $P < 0.05$ ;②与未控制组比较, $P < 0.05$ ;③与部分控制组比较, $P < 0.05$ 。1 ppb=10<sup>-9</sup>。

### 2.2 血清25(OH)D<sub>3</sub>与CC16、IL-4、VEGF及FeNO的相关性

哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>与CC16呈正相关( $P < 0.05$ );与CC16、IL-4、VEGF及FeNO呈负相关( $P < 0.05$ )。见表2和图1、2。

### 2.3 血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF及FeNO对哮喘未控制的诊断价值

血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF及FeNO

表2 血清25(OH)D<sub>3</sub>与CC16、IL-4、VEGF及FeNO的相关性

炎症因子	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CC16	0.875	0.000
IL-4	-0.539	0.001
VEGF	-0.530	0.000
FeNO	-0.615	0.000

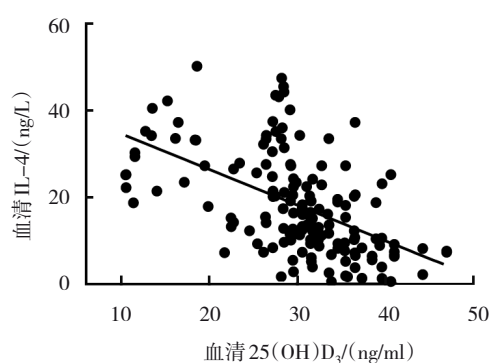
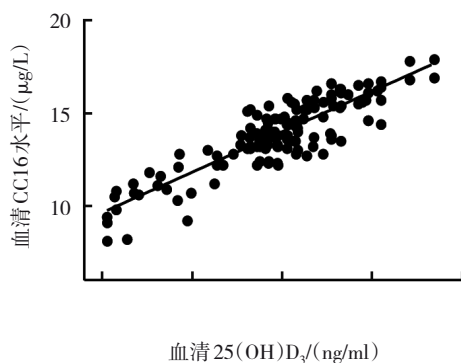


图1 血清25(OH)D<sub>3</sub>与CC16和IL-4的相关性

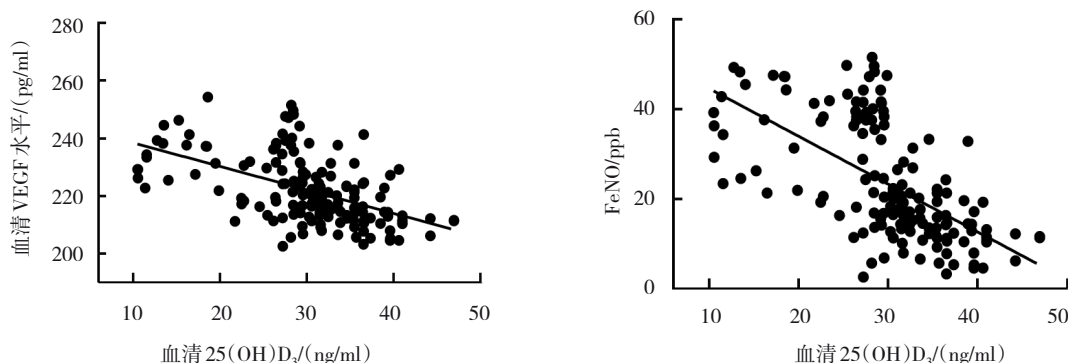


图2 血清25(OH)D<sub>3</sub>与VEGF和FeNO的相关性

5种因子诊断哮喘未控制的ROC曲线下面积分别为0.902、0.764、0.671、0.685和0.859( $P < 0.05$ )；最佳诊断截点分别为18.523 ng/ml、10.741  $\mu$ g/L、27.392 ng/L、314.273 pg/ml和38.273 ppb；诊断敏感

性分别为89.2%、82.7%、91.3%、69.6%和78.6%；特异性分别为83.6%、76.4%、49.1%、64.9%和58.2%。见表3和图3。

表3 血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF及FeNO对哮喘未控制的诊断价值

炎症因子	截断值	AUC	95% CI		敏感性	95% CI		特异性	95% CI		P值
			下限	上限		下限	上限		下限	上限	
25(OH)D <sub>3</sub>	18.523 ng/ml	0.902	0.809	0.966	0.892	0.719	0.923	0.836	0.741	0.937	0.001
CC16	10.741 $\mu$ g/L	0.764	0.621	0.907	0.827	0.637	0.883	0.764	0.629	0.883	0.003
IL-4	27.392 ng/L	0.671	0.499	0.844	0.913	0.769	0.953	0.491	0.418	0.779	0.001
VEGF	314.273 pg/ml	0.685	0.516	0.853	0.696	0.492	0.759	0.649	0.528	0.694	0.027
FeNO	38.273 ppb	0.859	0.744	0.951	0.786	0.559	0.816	0.582	0.417	0.822	0.001

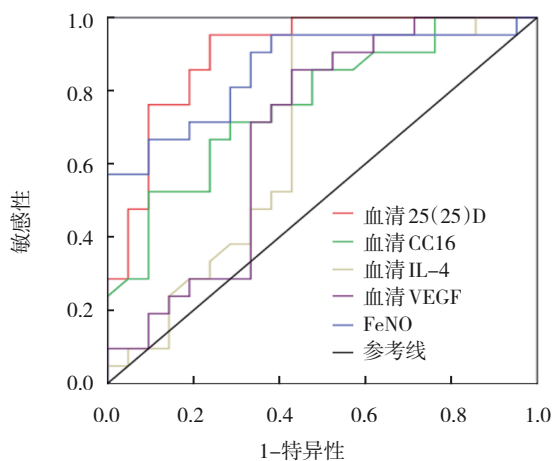


图3 25(OH)D<sub>3</sub>、CC16、IL-4、VEGF及FeNO对哮喘未控制诊断效能的ROC曲线

### 3 讨论

哮喘的管理模式及治疗手段在不断改进，但其控制率未见明显提高，其规范化管理及治疗目标之

一是获得良好的症状控制。哮喘长期治疗方案的制订及调整以其控制水平为依据，可使多数哮喘患儿得到更有效的治疗，达到临床控制的目的<sup>[7-9]</sup>。

维生素D是哮喘发生、发展中有重要调控作用的脂溶性维生素，有抑制炎症反应、调节免疫等生物活性作用。目前认为，25(OH)D<sub>3</sub>是人体血清维生素D的表达形式，检测血清25(OH)D<sub>3</sub>可评估人体维生素D水平<sup>[10]</sup>。在对哮喘患儿的研究中发现，相较于患儿的哮喘家族史及血清IgE水平，维生素D的缺乏对评估患儿哮喘控制水平更具临床指导意义，是哮喘较强的预测指标之一，缺乏维生素D的儿童其哮喘发生风险是维生素D水平正常儿童的6.3倍<sup>[11-12]</sup>。哮喘儿童维生素D水平低的原因可能是哮喘患儿外出活动较少，接受日照的强度及时间低于正常儿童，此外，部分患儿存在对富含维生素D的食物过敏如海产品、坚果类、牛奶、鸡蛋等。本研究纳入哮喘

患儿106例,未控制组为21例,部分控制组为26例,未完全控制患儿共47例,占44.34%,未完全控制率较高,对哮喘的控制情况不容乐观,提高哮喘完全控制率的任务依旧艰巨。本研究发现,哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>水平低于健康体检儿童,哮喘患儿中,未控制组低于良好控制组及部分控制组,随着血清25(OH)D<sub>3</sub>水平的升高,哮喘的控制率也随之升高,这提示血清25(OH)D<sub>3</sub>水平与哮喘病情的控制有相关性。其机制可能是维生素D能影响哮喘发病的相关重要信号通路,如Toll样受体(TLRs)通路、VDR信号通路、酪氨酸蛋白激酶转录激活因子信号转导通路(JAK-STAT),可调节患儿Th1/Th2细胞平衡,并促进细胞分化及增强免疫调节反应,阻止呼吸道平滑肌细胞的迁移,进而减轻气道炎症反应,抑制呼吸道重塑及高反应性。动态检测哮喘患儿血清维生素D水平,对于维生素D缺乏的哮喘患儿,及时补充维生素D可作为哮喘辅助治疗方法之一<sup>[13]</sup>。哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>水平较对照组儿童降低,其与哮喘控制水平有关,与CC16呈正相关,与IL-4、VEGF及FeNO呈负相关。有研究显示维生素D可降低IL-4的表达,减轻气道炎症反应,与本研究结果一致<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,血清25(OH)D<sub>3</sub>对哮喘未控制的诊断敏感性及其特异性均较高,诊断哮喘未控制的临界值为18.523 ng/ml,且ROC曲线下面积最大,表明血清25(OH)D<sub>3</sub>对哮喘患儿尤其是未控制的患儿诊断效能优于CC16、IL-4、VEGF及FeNO,提示监测血清25(OH)D<sub>3</sub>水平对于预测哮喘控制水平、评价诊疗效果、调整治疗方案等具有一定的临床指导意义。

Clara细胞是分布于呼吸道终末细支气管黏膜上的非纤毛细胞,其分泌蛋白CC16具有减轻气道炎症反应、免疫调节等多种生物学活性。其可通过单核衍生树突细胞抑制原始T细胞向Th2分化,减轻哮喘炎症反应<sup>[15]</sup>。目前证实,在基因水平CC16与儿童哮喘存在一定的关联<sup>[16]</sup>,有研究显示<sup>[17]</sup>,CC16基因型为GA和AA的患儿更易发生中度及重度哮喘,且对常规治疗方案反应更差。本研究发现,哮喘患儿血清CC16水平低于对照组儿童,哮喘患儿中,未控制组低于良好控制组及部分控制组,提示血清CC16水平与哮喘病情控制相关,CC16 ROC曲线下面积为0.764,敏感性及其特异性均较高,提示检测CC16对

评估哮喘控制水平有一定的价值。有学者认为外源补充CC16后,可减轻哮喘症状、减少哮喘发生次数,这或许为治疗儿童哮喘的新药物带来启示<sup>[4]</sup>。

IL-4作为Th2的一项功能指标,可间接反映Th1/Th2的变化,其还是IgE的特异性诱导剂,可促进嗜酸性粒细胞的聚集,导致气道炎症及气道高反应性<sup>[18]</sup>。VEGF是新生血管最重要的调控因子之一,参与气道慢性炎症反应及气道重塑<sup>[19]</sup>。本研究中,哮喘患儿血清IL-4、VEGF水平高于对照组儿童,哮喘患儿中,未控制组高于良好控制组及部分控制组,提示血清IL-4、VEGF水平与哮喘病情控制相关,证明其在哮喘的发生、发展中具有重要指示作用,其浓度的高低也可反映哮喘的控制程度。

FeNO检测是一种简单有效的评估气道炎症疾病的无创性检查方法,FeNO的升高与气道高反应性及炎症密切相关,可作为评估哮喘患儿气道炎症控制水平的可靠指标<sup>[20]</sup>。有研究显示,将FeNO作为哮喘管理的一部分可减少吸入激素量并减少急性发作次数,病情能得到更好的控制<sup>[21]</sup>。本研究显示,哮喘患儿FeNO高于对照组儿童,哮喘患儿中,未控制组高于良好控制组及部分控制组,且FeNO对未控制哮喘患儿的敏感性较高,提示其对哮喘患儿尤其是哮喘控制不理想时具有较高的诊断意义。行动态FeNO监测,可对哮喘患儿进行更准确的病情评估,更及时地调整治疗方案。

综上所述,哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16水平低于健康体检儿童,FeNO高于健康体检儿童,且都与哮喘控制水平相关。25(OH)D<sub>3</sub>及CC16可作为评估哮喘患儿控制水平的较理想的生物学标志物,而外源补充维生素D及CC16或许能成为治疗儿童哮喘的辅助方式之一。这还需要多中心、大样本的研究进一步证实。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 张胜红,刘忠. 辽西地区0~14岁儿童哮喘流行病学调查及其危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(29): 64-68.
- [2] 刘树俊,王婷婷,曹世钰,等. 中国儿童哮喘危险因素的Meta分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 218-223.
- [3] KOLOKOTRONI O, MIDDLETON N, KOUTA C, et al. Association of serum vitamin D with asthma and atopy in childhood: review of epidemiological observational studies[J]. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2015, 15(11): 881-899.
- [4] 朱运,吕雪峰,何钦成,等. 儿童性哮喘与CC16及T-bet/GATA-3

- 失衡的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2017, 23(2): 204-207.
- [5] 张晶, 赖飞, 梁小亮. 支气管哮喘患者治疗前后血清IL-2、IL-4及外周全血T细胞亚群水平动态变化的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(19): 69-74.
- [6] CHOI Y H, JIN G Y, LI L C, et al. Inhibition of protein kinase C delta attenuates allergic airway inflammation through suppression of PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 alpha/VEGF pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81773.
- [7] 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)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [8] CHUNG K F, WENZEL S E, BROZEK J L, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 43(2): 343-373.
- [9] 洪建国, 鲍一笑. 重视儿童支气管哮喘的规范化诊治[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 161-162.
- [10] 谭力, 吴澄清, 张泉, 等. 支气管哮喘患儿血清25-羟维生素D<sub>3</sub>水平及其与肺功能、呼出气一氧化氮的关系[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 613-615.
- [11] BENER A, EHLAYEL M S, TULIC M K, et al. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2011, 157(2): 168-175.
- [12] ESFANDIAR N, ALAEI F, FALLAH S, et al. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2016, 42(1): 108.
- [13] 杨云, 焦德清, 周利. 血清1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>和MMP-9对哮喘患儿病情发生发展的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(4): 86-90.
- [14] 顾海燕, 赵德育. 维生素D缺乏对大鼠哮喘模型气道炎症的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(10): 1369-1371.
- [15] NATSUKO T, SATOSHI K, TAKESHI H, et al. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma[J]. Annals of Allergy Asthma & Immunology, 2013, 111(5): 376-381.
- [16] LEE H K, HSU A K, SAJDAK J, et al. Coexpression analysis of human genes across many microarray data sets[J]. Genome Res, 2004, 14(6): 1085-1094.
- [17] CHEN L C, TSENG H M, WU C J, et al. Evaluation of a common variant of the gene encoding clara cell 10 kd protein (CC10) as a candidate determinant for asthma severity and steroid responsiveness among Chinese children[J]. J Asthma, 2012, 49(7): 665-672.
- [18] STOTT B, LAVENDER P, LEHMANN S, et al. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH 2-driven inflammation[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2013, 132(2): 446-454.
- [19] CHOI I S, BYEON J H, YOUNG Y, et al. Increased serum interleukin-5 and vascular endothelial growth factor in children with acute mycoplasma pneumonia and wheeze[J]. Pediatric Pulmonology, 2010, 44(5): 423-428.
- [20] 朱惠源, 吴景硕, 张钟, 等. 慢性喘息型支气管炎与支气管哮喘患者的呼出气一氧化氮检测对比研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(7): 44-47.
- [21] PEIRSMAN E J, CARVELLI T J, HAGE P Y, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(7): 624-631.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 李远哲, 郭燕军, 胡文洁, 等. 不同控制水平哮喘患儿血清25(OH)D<sub>3</sub>、CC16水平和FeNO的变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(3): 13-18.

**Cite this article as:** LI Y Z, GUO Y J, HU W J, et al. Changes of serum 25(OH)D<sub>3</sub>, CC16 and FeNO levels in asthmatic children with different control levels and their clinical significance[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(3): 13-18.