

转铁蛋白、白细胞介素6、T淋巴细胞亚群联合检测对鼻病毒感染患儿哮喘复发的预测价值分析

任天思¹, 郭秀玲¹, 李 然¹, 王艳录¹, 杨 磊²

(1.河北省邯郸市中心医院东区儿内一科,河北 邯郸 056001;2.邯郸邯钢医院甲状腺科,河北 邯郸 056001)

[摘要] 目的 探究转铁蛋白(transferrin,TF)、白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)、T淋巴细胞亚群联合检测对鼻病毒(rhinovirus,RV)感染患儿哮喘复发的预测价值。方法 选择2021年1月—2023年12月河北省邯郸市中心医院东区确诊的RV感染的哮喘患儿165例作为研究组,根据研究组患儿哮喘严重程度分为轻度组($n=47$)、中度组($n=83$)、重度组($n=35$),再根据其复发情况分为未复发组($n=102$)、复发组($n=63$);另选同期性别、月龄相匹配的体检儿童180例作为对照组。采用流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群,包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值,运用免疫比浊法检测血清TF水平,采用旋转增强荧光免疫发光法检测IL-6水平;通过儿童肺功能检测仪检测潮汐肺功能,并记录每公斤潮气量(record tidal volume per kilogram,VT)、达峰时间比(ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time,TPTEF/TE)、达峰容积比(ratio of volume to peak tidal expiratory flow to total expiratory volume,VPEF/VE);采用Pearson相关性分析血清TF、IL-6、T淋巴细胞亚群水平与肺功能指标的相关性;采用多因素Logistic回归分析RV感染患儿哮喘复发的影响因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析TF、IL-6、 $CD4^+/CD8^+$ 水平对RV感染患儿哮喘复发的预测价值。结果 与对照组相比,研究组血清TF[(2.44 ± 0.74)g/L vs. (3.57 ± 1.09)g/L]、 $CD8^+$ 水平[(37.27 ± 5.47)% vs. (42.57 ± 6.36)%]较低,IL-6[(42.85 ± 11.87)ng/L vs. (25.72 ± 8.12)ng/L]、 $CD4^+$ [(53.33 ± 8.15)% vs. (48.32 ± 7.75)%]、 $CD4^+/CD8^+$ [1.36 ± 0.41 vs. 1.14 ± 0.32]水平较高(均 $P<0.05$);肺功能指标TPTEF/TE [(36.31 ± 6.13)% vs. (33.08 ± 5.47)% vs. (27.15 ± 4.28)%]、VPEF/VE [(32.72 ± 5.03)% vs. (28.58 ± 4.26)% vs. (23.15 ± 2.71)%]以及血清TF[(2.85 ± 0.76)g/L vs. (2.42 ± 0.68)g/L vs. (1.93 ± 0.52)g/L]、 $CD8^+$ [(43.12 ± 6.32)% vs. (39.22 ± 5.54)% vs. (34.21 ± 5.17)%]水平随着哮喘严重程度的增加而降低,IL-6[(33.87 ± 9.42)ng/L vs. (42.35 ± 12.73)ng/L vs. (56.11 ± 15.32)ng/L]、 $CD4^+$ [(50.14 ± 6.47)% vs. (53.36 ± 6.84)% vs. (57.53 ± 7.27)%]、 $CD4^+/CD8^+$ [1.16 ± 0.32 vs. 1.36 ± 0.43 vs. 1.68 ± 0.56]水平随着哮喘严重程度的增加而增加(均 $P<0.05$);复发组肺功能指标VT[(7.14 ± 1.86)mL/kg]、TPTEF/TE[(28.32 ± 4.36)%]、VPEF/VE[(25.41 ± 3.65)%]以及血清TF[(2.05 ± 0.54)g/L]、 $CD8^+$ [(37.58 ± 5.75)%]水平低于未复发组[(7.86 ± 2.24)mL/kg、(35.47 ± 5.72)%、(30.58 ± 4.73)%、(2.68 ± 0.82)g/L、(40.32 ± 6.64)%],IL-6[(51.76 ± 15.43)ng/L]、 $CD4^+$ [(54.38 ± 7.43)%]、 $CD4^+/CD8^+$ [(1.45 ± 0.34)]水平高于未复发组[(37.34 ± 11.36)ng/L、(51.62 ± 7.05)%、 1.28 ± 0.26](均 $P<0.05$);肺功能指标与TF($r=0.457,0.433,0.452$)、IL-6($r=-0.475,-0.623,-0.535$)、 $CD4^+$ ($r=-0.581,-0.523,-0.472$)、 $CD8^+$ ($r=0.507,0.540,0.473$)、 $CD4^+/CD8^+$ ($r=-0.618,-0.515,-0.579$)具有相关性(均 $P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,TF(OR=0.623)、IL-6(OR=1.681)、 $CD4^+/CD8^+$ (OR=1.635)是RV感染患儿哮喘复发的独立影响因素(均 $P<0.05$);绘制ROC曲线,TF、IL-6、 $CD4^+/CD8^+$ 联合预测RV感染患儿哮喘复发的曲线下面积为0.912,优于各自单独预测(0.750、0.761、0.741)(均 $P<0.05$)。结论 TF、IL-6、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平随着哮喘严重程度变化而变化,是哮喘复发的独立影响因素,联合预测RV感染患儿哮喘复发具有一定的临床价值,可用于临床预后评估及个性化治疗。

[关键词] 哮喘;鼻病毒属;预测 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.012

[中图分类号] R725.622.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2025)10-1197-08

Predictive value of combined detection of transferrin, interleukin-6 and T lymphocyte

[收稿日期]2025-09-03

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20220554)

[作者简介]任天思(1986-),女,河北武邑人,河北省邯郸市中

心医院副主任医师,医学硕士,从事儿科疾病诊治研究。

subsets for asthma recurrence in children infected with rhinovirus

REN Tian-si¹, GUO Xiu-ling¹, LI Ran¹, WANG Yan-lu¹, YANG Lei²

(1. *The First Department of Pediatrics, East Branch of Handan Central Hospital, Hebei Province, Handan 056001, China*; 2. *Department of Thyroid Surgery, Handan Hangang Hospital, Hebei Province, Handan 056001, China*)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of combined detection of transferrin (TF), interleukin-6 (IL-6), and T lymphocyte subsets for asthma recurrence in children with rhinovirus (RV) infection. **Methods** A total of 165 children with asthma and RV infection, diagnosed at the East Branch of Handan Central Hospital in Hebei Province from January 2021 to December 2023, were selected as the research group. According to the severity of asthma, the research group was divided into mild group ($n=47$), moderate group ($n=83$), and severe group ($n=35$), and further divided into non-recurrence group ($n=102$) and recurrence group ($n=63$) based on asthma recurrence. Additionally, 180 healthy children who underwent physical examination during the same period, matched by gender and age in months, were selected as the control group. Flow cytometry was used to detect T lymphocyte subsets in peripheral blood, including CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺, and the CD4⁺/CD8⁺ ratio was calculated. Immunoturbidimetry was employed to measure serum TF level, and rotational enhanced fluorescence immunoassay was used to detect IL-6 level. Tidal lung function was tested by a pediatric lung function detector, and the tidal volume per kilogram (VT/kg), ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time (TPTEF/TE), and ratio of volume to peak tidal expiratory flow to total expiratory volume (VPEF/VE) were recorded. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum TF, IL-6, T lymphocyte subset levels and lung function indices. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of asthma recurrence in children with RV infection. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of TF, IL-6, and CD4⁺/CD8⁺ levels for asthma recurrence in children with RV infection. **Results** Compared with the control group, the research group had lower serum TF [(2.44 ± 0.74) g/L *vs.* (3.57 ± 1.09) g/L] and CD8⁺ levels [$(37.27 \pm 5.47)\%$ *vs.* $(42.57 \pm 6.36)\%$], and higher levels of IL-6 [(42.85 ± 11.87) ng/L *vs.* (25.72 ± 8.12) ng/L], CD4⁺ [$(53.33 \pm 8.15)\%$ *vs.* $(48.32 \pm 7.75)\%$], and CD4⁺/CD8⁺ [1.36 ± 0.41 *vs.* 1.14 ± 0.32] (all $P < 0.05$). With the increase of asthma severity, the lung function index TPTEF/TE [$(36.31 \pm 6.13)\%$ *vs.* $(33.08 \pm 5.47)\%$ *vs.* $(27.15 \pm 4.28)\%$], VPEF/VE [$(32.72 \pm 5.03)\%$ *vs.* $(28.58 \pm 4.26)\%$ *vs.* $(23.15 \pm 2.71)\%$] and serum levels of TF [(2.85 ± 0.76) g/L *vs.* (2.42 ± 0.68) g/L *vs.* (1.93 ± 0.52) g/L], CD8⁺ [$(43.12 \pm 6.32)\%$ *vs.* $(39.22 \pm 5.54)\%$ *vs.* $(34.21 \pm 5.17)\%$] decreased, while the levels of IL-6 [(33.87 ± 9.42) ng/L *vs.* (42.35 ± 12.73) ng/L *vs.* (56.11 ± 15.32) ng/L], CD4⁺ [$(50.14 \pm 6.47)\%$ *vs.* $(53.36 \pm 6.84)\%$ *vs.* $(57.53 \pm 7.27)\%$], and CD4⁺/CD8⁺ [1.16 ± 0.32 *vs.* 1.36 ± 0.43 *vs.* 1.68 ± 0.56] increased (all $P < 0.05$). The recurrence group had lower lung function index VT [(7.14 ± 1.86) mL/kg], TPTEF/TE [$(28.32 \pm 4.36)\%$], VPEF/VE [$(25.41 \pm 3.65)\%$] and serum levels of TF [(2.05 ± 0.54) g/L], CD8⁺ [$(37.58 \pm 5.75)\%$] than the non-recurrence group [(7.86 ± 2.24) mL/kg, $(35.47 \pm 5.72)\%$, $(30.58 \pm 4.73)\%$, (2.68 ± 0.82) g/L, $(40.32 \pm 6.64)\%$], but higher levels of IL-6 [(51.76 ± 15.43) ng/L], CD4⁺ [$(54.38 \pm 7.43)\%$], and CD4⁺/CD8⁺ [1.45 ± 0.34] than the non-recurrence group [(37.34 ± 11.36) ng/L, $(51.62 \pm 7.05)\%$, 1.28 ± 0.26] (all $P < 0.05$). Lung function indices were correlated with TF ($r=0.457, 0.433, 0.452$), IL-6 ($r=-0.475, -0.623, -0.535$), CD4⁺ ($r=-0.581, -0.523, -0.472$), CD8⁺ ($r=0.507, 0.540,$

0.473), and $CD4^+/CD8^+$ ($r = -0.618, -0.515, -0.579$) (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that TF (OR=0.623), IL-6 (OR=1.681), and $CD4^+/CD8^+$ (OR=1.635) were independent influencing factors for asthma recurrence in children with RV infection (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined detection of TF, IL-6, and $CD4^+/CD8^+$ for predicting asthma recurrence in children with RV infection was 0.912, which was superior to that of single detection (0.750, 0.761, 0.741) (all $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of TF, IL-6, $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$ change with the severity of asthma and are independent influencing factors for asthma recurrence. The combined detection of these indicators has certain clinical value in predicting asthma recurrence in children with RV infection, which can be used for clinical prognosis evaluation and personalized treatment.

[Key words] asthma; rhinovirus; prediction

哮喘是儿童呼吸系统最常见的慢性疾病之一,给患儿和家庭带来沉重负担,严重影响其生活质量和生长发育。哮喘是遗传和环境因素相互作用的结果,最终导致气道高反应性、支气管炎症和气道重塑,控制不佳与肺功能加速下降以及复发风险增加相关^[1]。在诸多诱发哮喘发作的因素中,病毒感染占据关键地位,其中鼻病毒(rhinovirus, RV)更是最为常见,并与哮喘急性加重以及复发紧密相关^[2]。因此,寻找精准、有效的预测指标对于哮喘的防治工作意义重大。转铁蛋白(transferrin, TF)是一种关键的铁转运蛋白,不仅参与机体的铁代谢过程,在免疫调节领域也发挥着不可或缺的作用^[3]。有研究^[4]显示,哮喘患者血清 TF 水平会发生显著变化,且与病情严重程度相关。白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)作为重要的促炎细胞因子参与哮喘的气道炎症反应,能够激活多种免疫细胞,促进炎性介质的释放,推动气道炎症的进展^[5]。T 淋巴细胞亚群是免疫系统的重要组成部分,各亚群之间的平衡状态对于维持机体正常免疫功能至关重要^[6]。在哮喘患儿体内,常出现 T 淋巴细胞亚群失衡现象,如辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2、 $CD4^+/CD8^+$ 比例失调,辅助性 T 细胞 17 异常活化等,这些变化与哮喘的发病机制紧密相连^[7]。因此,本研究深入探究 TF、IL-6、T 淋巴细胞亚群联合检测 RV 感染患儿哮喘复发的预测价值,有望为临床早期预警哮喘复发提供全新的思路与方法,从而实现精准化、个性化治疗,显著改善患儿预后,减轻家庭及医疗系统的负担。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究前瞻性选择 2021 年 1 月—2023 年 12 月在河北省邯郸市中心医院东区确诊的 RV 感染的哮喘患儿 165 例记为研究组,其中男性

92 例,女性 73 例,月龄(21.86 ± 5.34)个月。另选同期性别、月龄相匹配的体检儿童 180 例为对照组,其中男性 97 例,女性 83 例,月龄(22.35 ± 5.78)个月。研究组根据哮喘严重程度^[8]分为轻度组($n = 47$)、中度组($n = 83$)和重度组($n = 35$)。纳入标准:①符合儿童哮喘诊断标准^[8],且处于哮喘缓解期;②经聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测鼻咽分泌物,确诊为 RV 感染;③月龄 < 36 个月;④能够配合完成各项检查及随访;⑤入组前未进行治疗;⑥入组受试者经监护人同意参与。排除标准:①合并肺炎支原体肺炎、肺结核等严重呼吸道感染性疾病;②患有先天性免疫缺陷、血液系统疾病等影响免疫系统的疾病;③近 3 个月内接受过免疫调节剂治疗;④伴有严重心、肝、肾功能不全;⑤过敏体质。

本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 RV 检测 患儿入院后取咽拭子样本 200 μ L,采用全自动核酸提取仪(SLAN-96P 荧光 PCR 仪)提取样本总核酸约 60 μ L,根据 RV 的 5' UTR 设计引物和探针(正向引物:5'-AGCCTGCGTGGCKGCC-3',反向引物:5'-GAAACACGGACACCCAAAGTA-3',探针:5'-TCCTCCGGCCCCTGAATGYGGC-3')送去生工公司合成。根据 PCR-荧光探针法扩增 RNA(反应条件:42 $^{\circ}$ C 孵育 60 min,将 RNA 反转录为 cDNA,85 $^{\circ}$ C 加热 5 min,终止反应),而后检测 RV 的 RNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)。

1.2.2 血清因子检测 哮喘患儿确诊 RV 后 24 h 内(对照组取体检当天),采集空腹状态下外周静脉血 5 mL,其中 2 mL 注入乙二胺四乙酸抗凝管,流式细胞仪(BD FACSCalibur 全自动双激光四色)通过前向散射光和侧向散射光对淋巴细胞会进行初

步设门,检测外周血 T 淋巴细胞亚群,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。抗体克隆号分别为:UCHT1、RPA-T4、F002。另外 3 mL 置于普通干燥管,静置 30 min 后,低温离心后分装保存于 -80 °C 保存待检,免疫比浊法检测血清 TF(贝克曼, AU5800) 水平,化学发光法检测 IL-6(星童, Pylon IRIS) 水平。

1.2.3 潮气肺功能检测 使用儿童肺功能检测仪(德国耶格)检测患儿肺功能,检查前 30 min 禁食,将患儿基本信息录入电脑后,进行环境校正,取仰卧位,选择合适面罩放置患儿口鼻。每次至少记录 20 次潮气呼吸,取 5 个潮气流速容量环。记录每公斤潮气量(record tidal volume per kilogram, VT)、达峰时间比(ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time, TPTEF/TE)、达峰容积比(ratio of volume to peak tidal expiratory flow to total expiratory volume, VPEF/VE)等肺功能指标。

1.3 随访观察 对 RV 感染的哮喘患儿进行为期 1 年的随访,通过门诊复诊、电话随访等方式手机患儿复发情况,发现其中之一则可判定为哮喘复发^[9]:①喘息、咳嗽、气促等哮喘典型症状发作,且持续时间 ≥ 2 d;②因哮喘症状加重需额外增加吸入糖皮质

激素剂量或使用短效支气管舒张剂缓解症状;③因哮喘急性发作需住院治疗。随访截止时间为患儿复发或随访满 1 年。随访率为 100%,最终 63 例患儿复发。再根据其复发情况分为未复发组($n=102$)、复发组($n=63$)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本 t 检验、单因素方差分析和 SNK- q 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析血清 TF、IL-6、T 淋巴细胞亚群水平与肺功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 RV 感染患儿哮喘复发的影响因素;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺ 水平对 RV 感染患儿哮喘复发的预测价值,Z 检验比较曲线下面积(area under curve, AUC)之间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组一般资料及 TF、IL-6、T 淋巴细胞亚群水平比较 研究组血清 TF、CD8⁺ 水平低于对照组,IL-6、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组性别、月龄、BMI、CD3⁺ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组一般资料及 TF、IL-6、T 淋巴细胞亚群水平比较

Table 1 Comparison of general data and levels of TF, IL-6 and T lymphocyte subsets between the research group and the control group

| 组别 | 例数 | 男性(例数,%) | 月龄($\bar{x} \pm s$,月) | BMI($\bar{x} \pm s$) | TF($\bar{x} \pm s$,g/L) | IL-6($\bar{x} \pm s$,ng/L) |
|--------------|-----|-----------|-------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 研究组 | 165 | 92(55.76) | 21.86 ± 5.34 | 17.08 ± 1.75 | 2.44 ± 0.74 | 42.85 ± 11.87 |
| 对照组 | 180 | 97(53.89) | 22.35 ± 5.78 | 17.24 ± 1.81 | 3.57 ± 1.09 | 25.72 ± 8.12 |
| χ^2/t 值 | | 0.121 | 0.816 | 0.833 | 11.165 | 15.754 |
| P 值 | | 0.728 | 0.415 | 0.405 | <0.001 | <0.001 |

| 组别 | 例数 | T 淋巴细胞亚群($\bar{x} \pm s$) | | | |
|--------------|-----|-----------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| | | CD3 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (%) | CD8 ⁺ (%) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
| 研究组 | 165 | 65.17 ± 11.85 | 53.33 ± 8.15 | 37.27 ± 5.47 | 1.36 ± 0.41 |
| 对照组 | 180 | 65.74 ± 10.26 | 48.32 ± 7.75 | 42.57 ± 6.36 | 1.14 ± 0.32 |
| χ^2/t 值 | | 0.479 | 5.852 | 5.145 | 5.58 |
| P 值 | | 0.632 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同严重程度哮喘患儿一般资料及 TF、IL-6、T 淋巴细胞亚群水平比较 重度组肺功能指标 TPTEF/TE、VPEF/VE 和血清 TF、CD8⁺ 水平低于中度组和轻度组,IL-6、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平重度组高于中度组和轻度组,中度组肺功能指标 TPTEF/TE、VPEF/VE 和血清 TF、CD8⁺ 水平低于轻度组,IL-6、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于轻度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同严重程度组患儿性别、月龄、BMI、VT、CD3⁺ 等水平比较差异无

统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 未复发组和复发组一般资料及 TF、IL-6、T 淋巴细胞亚群水平比较 165 例患儿中复发 63 例,复发率为 38.18%。复发组肺功能指标 VT、TPTEF/TE、VPEF/VE 以及血清 TF、CD8⁺ 水平低于未复发组,IL-6、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组性别、月龄、BMI、CD3⁺ 等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表2 不同严重程度哮喘患儿一般资料及TF、IL-6、T淋巴细胞亚群水平比较

Table 2 Comparison of general data and levels of TF, IL-6 and T lymphocyte subsets in children with asthma of different severities

| 组别 | 例数 | 男性(例数,%) | 月龄($\bar{x} \pm s$,月) | BMI($\bar{x} \pm s$) | 肺功能指标($\bar{x} \pm s$) | | |
|--------------|----|-----------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | | VT(mL/kg) | TPTEF/TE(%) | VPEF/VE(%) |
| 轻度组 | 47 | 24(51.06) | 21.85 \pm 5.24 | 16.82 \pm 1.69 | 8.05 \pm 2.47 | 36.31 \pm 6.13 | 32.72 \pm 5.03 |
| 中度组 | 83 | 46(50.00) | 21.72 \pm 5.86 | 17.21 \pm 1.74 | 7.52 \pm 1.93 | 33.08 \pm 5.47* | 28.58 \pm 4.26* |
| 重度组 | 35 | 22(62.86) | 22.21 \pm 5.37 | 17.12 \pm 1.72 | 7.16 \pm 1.52 | 27.15 \pm 4.28*# | 23.15 \pm 2.71*# |
| χ^2/F 值 | | 1.139 | 0.095 | 0.782 | 2.050 | 28.697 | 51.292 |
| P值 | | 0.565 | 0.910 | 0.459 | 0.132 | <0.001 | <0.001 |

| 组别 | 例数 | TF($\bar{x} \pm s$,g/L) | IL-6($\bar{x} \pm s$,ng/L) | T淋巴细胞亚群($\bar{x} \pm s$) | | | |
|--------------|----|---------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | | | | CD3+(%) | CD4+(%) | CD8+(%) | CD4+/CD8+ |
| 轻度组 | 47 | 2.85 \pm 0.76 | 33.87 \pm 9.42 | 65.24 \pm 10.25 | 50.14 \pm 6.47 | 43.12 \pm 6.32 | 1.16 \pm 0.32 |
| 中度组 | 83 | 2.42 \pm 0.68* | 42.35 \pm 12.73* | 65.15 \pm 10.32 | 53.36 \pm 6.84* | 39.22 \pm 5.54* | 1.36 \pm 0.43* |
| 重度组 | 35 | 1.93 \pm 0.52*# | 56.11 \pm 15.32*# | 65.12 \pm 9.56 | 57.53 \pm 7.27*# | 34.21 \pm 5.17*# | 1.68 \pm 0.56*# |
| χ^2/F 值 | | 18.730 | 31.840 | 0.002 | 11.742 | 24.518 | 14.805 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | 0.998 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

* P值<0.05与轻度组比较 # P值<0.05与中度组比较(SNK-q检验)

表3 未复发组和复发组一般资料及TF、IL-6、T淋巴细胞亚群水平比较

Table 3 Comparison of general data and levels of TF, IL-6 and T lymphocyte subsets between non-recurrence group and recurrence group

| 组别 | 例数 | 男性(例数,%) | 月龄($\bar{x} \pm s$,月) | BMI($\bar{x} \pm s$) | 肺功能指标($\bar{x} \pm s$) | | |
|--------------|-----|-----------|-------------------------|------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| | | | | | VT(mL/kg) | TPTEF/TE(%) | VPEF/VE(%) |
| 未复发组 | 102 | 55(53.92) | 21.54 \pm 5.67 | 17.11 \pm 1.73 | 7.86 \pm 2.24 | 35.47 \pm 5.72 | 30.58 \pm 4.73 |
| 复发组 | 63 | 37(58.73) | 22.38 \pm 6.13 | 17.04 \pm 1.75 | 7.14 \pm 1.86 | 28.32 \pm 4.36 | 25.41 \pm 3.65 |
| χ^2/t 值 | | 0.365 | 0.896 | 0.251 | 2.136 | 8.508 | 7.415 |
| P值 | | 0.546 | 0.371 | 0.802 | 0.034 | <0.001 | <0.001 |

| 组别 | 例数 | TF($\bar{x} \pm s$,g/L) | IL-6($\bar{x} \pm s$,ng/L) | T淋巴细胞亚群($\bar{x} \pm s$) | | | |
|--------------|-----|---------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | | | | CD3+(%) | CD4+(%) | CD8+(%) | CD4+/CD8+ |
| 未复发组 | 102 | 2.68 \pm 0.82 | 37.34 \pm 11.36 | 65.27 \pm 10.76 | 51.62 \pm 7.05 | 40.32 \pm 6.64 | 1.28 \pm 0.26 |
| 复发组 | 63 | 2.05 \pm 0.54 | 51.76 \pm 15.43 | 65.02 \pm 10.14 | 54.38 \pm 7.43 | 37.58 \pm 5.75 | 1.45 \pm 0.34 |
| χ^2/t 值 | | 5.413 | 6.891 | 0.148 | 2.393 | 2.707 | 3.621 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | 0.882 | 0.018 | 0.008 | <0.001 |

2.4 血清TF、IL-6、T淋巴细胞亚群水平与肺功能指标的相关性分析 肺功能指标VT、TPTEF/TE、VPEF/VE与TF、CD8⁺水平呈正相关,与IL-6、

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈负相关(P<0.05)。见表4。

表4 血清TF、IL-6、T淋巴细胞亚群水平与肺功能指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum TF, IL-6, T lymphocyte subsets and lung function indices

| 血清因子 | VT | | TPTEF/TE | | VPEF/VE | |
|------------------------------------|--------|--------|----------|--------|---------|--------|
| | r值 | P值 | r值 | P值 | r值 | P值 |
| TF | 0.457 | <0.001 | 0.433 | <0.001 | 0.452 | <0.001 |
| IL-6 | -0.475 | <0.001 | -0.623 | <0.001 | -0.535 | <0.001 |
| T淋巴细胞亚群 | | | | | | |
| CD3 ⁺ | 0.215 | 0.176 | 0.208 | 0.192 | 0.237 | 0.154 |
| CD4 ⁺ | -0.581 | <0.001 | -0.523 | <0.001 | -0.472 | <0.001 |
| CD8 ⁺ | 0.507 | <0.001 | 0.540 | <0.001 | 0.473 | <0.001 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | -0.618 | <0.001 | -0.515 | <0.001 | -0.579 | <0.001 |

2.5 多因素 Logistic 回归分析 RV 感染患儿哮喘复发的影响因素 基于前期对各指标的检测结果及相关性分析发现,肺功能指标与TF、IL-6、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺具有共线性(方差膨胀因子>10),为避免数据的过度拟合,剔除肺功能指标后,以与哮喘复发的关键因素TF(连续变量)、IL-6(连续

变量)、CD4⁺(连续变量)、CD8⁺(连续变量)、CD4⁺/CD8⁺(连续变量)为自变量,以是否复发(否=0,是=1)为因变量,通过逐步回归法行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,TF升高是RV感染患儿哮喘复发的独立保护因素,IL-6、CD4⁺/CD8⁺升高是RV感染患儿哮喘复发的独立危险因素

($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺ 联合对 RV 感染患儿哮喘复发的预测价值 绘制 ROC 曲线结果显示,TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺ 单独预测 RV 感染患儿哮喘复发的 AUC 分别为 0.750(95%CI:0.676~0.814)、0.761(95%CI:0.688~0.824)、0.741

(95%CI:0.668~0.806)。三者联合预测的 AUC 为 0.912(95%CI:0.858~0.950), 优于各自单独预测 ($Z_{三者联合-TF} = 4.581$ 、 $Z_{三者联合-IL-6} = 4.236$ 、 $Z_{三者联合-CD4^+/CD8^+} = 4.082$, 均 $P < 0.001$)。见表 6, 图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 RV 感染患儿哮喘复发的影响因素

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of asthma recurrence in children with RV infection

| 变量 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|------------------------------------|--------|-------|-----------------|-------|-------|-------------|
| TF | -0.473 | 0.215 | 4.844 | 0.028 | 0.623 | 0.409~0.950 |
| IL-6 | 0.519 | 0.214 | 5.891 | 0.015 | 1.681 | 1.105~2.557 |
| T 淋巴细胞亚群 | | | | | | |
| CD4 ⁺ | 0.393 | 0.247 | 2.537 | 0.111 | 1.482 | 0.913~2.405 |
| CD8 ⁺ | -0.322 | 0.263 | 1.495 | 0.221 | 0.725 | 0.433~1.214 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 0.492 | 0.226 | 4.732 | 0.030 | 1.635 | 1.050~2.546 |

表 6 TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺ 对 RV 感染患儿哮喘复发的预测价值

Table 6 Predictive value of TF, IL-6 and CD4⁺/CD8⁺ in children with RV infection for asthma recurrence

| 指标 | AUC | 95%CI | P 值 | 截断值 | 敏感度(%) | 特异度(%) | 约登指数 |
|------------------------------------|-------|-------------|--------|------------|--------|--------|-------|
| TF | 0.750 | 0.676~0.814 | <0.001 | 2.328 g/L | 77.78 | 59.80 | 0.376 |
| IL-6 | 0.761 | 0.688~0.824 | <0.001 | 43.51 ng/L | 50.79 | 92.16 | 0.430 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 0.741 | 0.668~0.806 | <0.001 | 1.323 | 57.14 | 89.22 | 0.464 |
| 联合预测 | 0.912 | 0.858~0.950 | <0.001 | — | 90.48 | 86.27 | 0.766 |

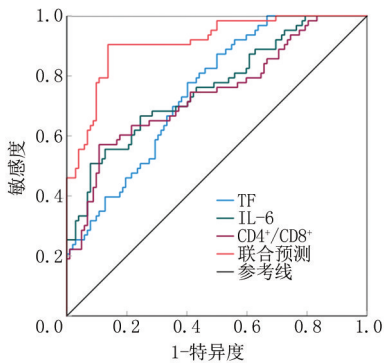


图 1 TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺ 预测 RV 感染患儿哮喘复发的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of TF, IL-6 and CD4⁺/CD8⁺ in predicting asthma recurrence in children with RV infection

3 讨论

哮喘是一种异质性疾病,其特征是气道高反应性和响应各种刺激的可变气流受限。据统计,儿童哮喘患病率呈逐年上升的趋势,哮喘发作时,患儿会出现喘息、咳嗽、呼吸困难等症状,不仅严重影响日常生活和活动能力,降低生活质量,还会造成睡眠障碍,导致儿童生长发育受阻^[10]。RV 是感冒的主要致病因素,感染后可诱发细胞炎症、促炎介质、死细胞脱落和黏液产生,从而导致呼吸道症状(主要以流涕、咽痛、咳嗽等为特征)。同时,RV 感染导致的喘息疾病是儿童哮喘的一个突出特征,并与哮喘的严

重程度相关^[11]。哮喘复发时,气道炎症和痉挛加剧,通气功能障碍,气体交换效率降低,长期反复可使肺组织弹性减退,残气量增加,肺功能进行性下降,甚至发展为慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病等^[12]。因此,寻找 RV 感染患儿哮喘复发相关因素,对监测病情进展,减少肺功能损伤具有关键作用。

TF 是一种主要由肝脏合成的糖蛋白,当机体处于缺铁状态时,细胞表面的转铁蛋白受体表达上调,增加 TF 对铁离子的运输速率,以维持机体铁稳态^[13]。研究发现,TF 通过参与免疫调节介导哮喘的发病进程。一方面,TF 为免疫细胞的活化、增殖与功能发挥提供不可或缺的铁离子支持。TF 通过精准调控铁离子的供应,满足免疫细胞代谢旺盛的需求,保障其正常功能的发挥^[14]。另一方面,TF 还能通过与免疫细胞表面受体的相互作用,直接调节免疫细胞的活性。在哮喘患者的气道组织中,TF 水平的改变与免疫细胞浸润程度、炎症介质释放量密切相关。TF 水平较低时可能直接导致免疫细胞功能受损,削弱机体对病原体的清除能力,使得哮喘迁延不愈^[15]。李婧等^[16]研究发现,支气管哮喘患者转铁蛋白水平较低,药膳干预后其水平回转,患者营养状态也得到改善,推测调节 TF 水平对提升患者营养状况以及生活质量具有重要意义。本研究结果与之相似,哮喘患儿血清 TF 水平较低,TF 水平

以及肺功能指标(TPTEF/TE、VPEF/VE)随着疾病严重程度的增加而降低。提示,哮喘导致的持续气道炎症影响了TF的合成、释放过程,使得血清水平下降,其水平降低可能导致机体免疫失调,进而增加哮喘程度,使肺功能受损。TF水平的变化与哮喘病情进展具有一致性,进一步说明了其参与了哮喘发展过程,具有一定潜在预测能力。本研究结果显示,TF水平与肺功能指标具有正相关性。提示,TF水平可反映机体肺功能损伤程度,监测TF水平可评估疾病严重程度,指导临床精准化治疗。

在生理状态下,IL-6分泌水平处于相对较低的稳态,以维持机体正常的免疫监视与防御功能。当机体感染后,多种细胞表面的模式识别受体识别病原体相关分子模式,激活一系列信号转导通路,合成并释放大量IL-6,放大炎症信号^[17]。当机体被病毒、过敏原、细菌等感染后,多种细胞表面的模式识别受体识别病原体相关分子模式,激活一系列信号转导通路,合成并释放大量IL-6,放大炎症信号^[18]。IL-6一经释放,便会诱导初始T细胞极化为T辅助细胞17细胞,增加中性粒细胞募集,进而加重哮喘患者的气道炎症^[19]。本研究结果显示,IL-6水平随着哮喘严重程度增加而升高,复发组患儿IL-6高于未复发组。同时,IL-6与肺功能指标具有相关性。提示,RV感染后,体内免疫系统被激活,IL-6分泌增加,激活了多种免疫细胞和炎症相关信号通路,进一步放大机体炎症信号,促进中性粒细胞的趋化和聚集,进一步加剧气道内炎症反应,使得哮喘严重程度增加,复发风险也随之增加。张洲慧等^[20]研究发现,IL-6水平变化导致T淋巴细胞免疫失衡,与其他指标联合后对咳嗽变异性哮喘患儿预后预测方面具有良好的应用价值。本研究结果显示,IL-6预测RV感染患儿哮喘复发具有较高的特异度,但敏感度较低,可与其他指标联合提高敏感度后应用于临床实践。

T淋巴细胞依据其表面标志物及功能特性,可细分为多个亚群,其中CD4⁺和CD8⁺在免疫调节中扮演着重要角色^[21]。CD4⁺能够增强巨噬细胞吞噬病原体的能力,同时促进细胞免疫应答,在抵御病毒感染、胞内菌感染方面发挥关键作用^[22]。同时,还可调控炎症因子(IL-6等)的释放,在哮喘等过敏性疾病的发病机制中占据核心地位^[23]。研究发现,CD4⁺T细胞是哮喘表型的主要决定因素,CD4⁺T细胞能够分泌高水平的炎症因子水平调节免疫反应,进而参与哮喘的发病机制^[24]。CD8⁺T细胞能够精准识别被病原体感染细胞表面的抗原肽,通过

释放穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质促使靶细胞凋亡,高效清除异常细胞,维持机体细胞的正常秩序,在抗病毒感染、抗肿瘤免疫中发挥着不可或缺的作用^[25]。据报道,支气管哮喘患儿促炎细胞因子、免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺)水平急剧升高,治疗后,各项因子水平降低^[26]。推测,通过药物调节T淋巴细胞亚群能够改善机体免疫反应,改善哮喘症状,提高患者生活质量。本研究结果与之相似,T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺)水平随着哮喘严重程度的增加而增加,其水平较高与复发风险增加、肺功能指标相关。提示,T淋巴细胞亚群水平升高反映机体免疫水平失衡,病原体清除能力下降,导致感染加重,增加了哮喘严重程度。同时,长期的炎症刺激导致患儿肺功能下降,抵抗外界诱因的能力变弱,哮喘更易复发。本研究发现,TF、IL-6、T淋巴细胞亚群在RV感染患儿哮喘复发过程中发挥重要作用,因此,对TF、IL-6、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺进行回归分析,发现TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺是哮喘复发的独立影响因素,三者联合检测预测哮喘复发优于单独预测。提示,TF、IL-6、CD4⁺/CD8⁺联合从不同维度出发,在预测哮喘复发中可能存在协同作用或互补作用,临床价值较高,对临床病情监测、近期预后评估意义重大。

综上所述,RV感染后,哮喘复发患儿TF水平较低,IL-6、T淋巴细胞亚群水平较高,联合预测哮喘复发具有一定的临床意义,为临床诊断和治疗提供了数据支撑。然而,本研究还存在一定的不足之处,如本研究为单中心研究,且纳入样本量较少。在未来研究中,将采取多中心研究,联合其他医院,增加样本量,进一步验证本研究结果,以增加本研究结果的普适性和准确性。另外,影响RV患儿哮喘复发的潜在混杂因素较多,如营养状态、合并过敏因素、既往药物使用等,在未来研究中,将采用控制变量法、分层分析等方法,分析TF、IL-6、T淋巴细胞亚群对RV患儿哮喘复发的价值。

[参考文献]

- [1] Jones H, Lawton A, Gupta A. Asthma attacks in children—challenges and opportunities [J]. *Indian J Pediatr*, 2022, 89(4):373-377.
- [2] Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: etiology and exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(3):673-681.
- [3] Wafriy CI, Nor-Ashikin MNK, Kamsani YS, et al. Iron-related genes and proteins involved in iron homeostasis in

- animal models of allergic asthma: A systematic review[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2025, 203(1): 334-345.
- [4] Chen W, Xie L, Lv C, et al. Transferrin-targeted cascade nanoplatform for inhibiting transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and enhancing ferroptosis anticancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(24): 28879-28890.
- [5] Akar-ghibril N, Greco KF, Jackson-browne M, et al. High plasma IL-6 levels may enhance the adverse effects of mouse allergen exposure in urban schools on asthma morbidity in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(6): 1677-1682.
- [6] Gabr H, Abdel Aal AA, Bastawy S, et al. Comparison of T lymphocyte subsets and natural killer lymphocytes in moderate versus severe COVID-19 patients [J]. *Viral Immunol*, 2023, 36(4): 250-258.
- [7] van der Ploeg EK, Krabbendam L, Vroman H, et al. Type-2 CD8 T-cell formation relies on interleukin-33 and is linked to asthma exacerbations[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5137.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国医药教育协会儿科专业委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2025)[J]. *中华儿科杂志*, 2025, 63(4): 324-337.
- [9] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 708-717.
- [10] Wawszczak M, Kulus M, Peradzyńska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation[J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(2): 97-104.
- [11] Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: Etiology and exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(3): 673-681.
- [12] Gan H, Huang Z, Pan Q, et al. Recurrence of acute allergic asthma depends on the role of ILC2 driven by Il1rl1 signaling [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 215.
- [13] Cheli VT, Santiago González DA, Wan R, et al. Transferrin receptor is necessary for proper oligodendrocyte iron homeostasis and development[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(20): 3614-3629.
- [14] Iriarte-gahete M, Tarancon-diez L, Garrido-rodriguez V, et al. Absolute and functional iron deficiency: Biomarkers, impact on immune system, and therapy [J]. *Blood Rev*, 2024, 68(15): 101227-101245.
- [15] Hurrell BP, Sakano Y, Shen S, et al. Iron controls the development of airway hyperreactivity by regulating ILC2 metabolism and effector function[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(46): eadk4728.
- [16] 李婧, 林雅静, 李杰, 等. 山药百合杏仁粥对肺肾气虚型支气管哮喘合并营养不良患者营养状况的影响[J]. *河北中医*, 2023, 45(6): 990-993.
- [17] Wu D, Gong Z, Hao X, et al. Genetic perturbation of IL-6 receptor signaling pathway and risk of multiple respiratory diseases[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 581.
- [18] Xue Y, Zhou Y, Bao W, et al. STAT3 and IL-6 contribute to corticosteroid resistance in an OVA and ozone-induced asthma model with neutrophil infiltration[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 25(8): 717962-717974.
- [19] Sadrifar S, Abbasi-Dokht T, Forouzandeh S, et al. The impact of multistrains of probiotics on Th17-related cytokines in patients with asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Asthma*, 2023, 60(7): 1306-1315.
- [20] 张洲慧, 张彤, 李燕茹, 等. 咳嗽变异性哮喘患儿血清 25(OH)D₃、IL-6 水平变化与 T 淋巴细胞免疫平衡的关系及预测预后的价值分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(4): 670-674, 762.
- [21] Liu R, Li M, Zhang L, et al. T lymphocyte subsets and immunoglobulin and complement levels are associated with the infection status of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(6): 2877-2884.
- [22] Liu JB, Qian XJ, Wu Y, et al. Effect of different inhalant allergens on T-cell subsets in adults with bronchial asthma [J]. *J Asthma*, 2024, 61(11): 1505-1513.
- [23] Qian G, Jiang W, Sun D, et al. B-cell-derived IL-10 promotes allergic sensitization in asthma regulated by Bcl-3 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(11): 1313-1327.
- [24] Jeong J, Lee HK. The role of CD4 T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11822-11834.
- [25] Li J, Zaslavsky M, Su Y, et al. KIRCD8 T cells suppress pathogenic T cells and are active in autoimmune diseases and COVID-19[J]. *Science*, 2022, 376(90): eabi9591.
- [26] 陈浩. 维生素 A 辅助治疗支气管哮喘患儿的效果及其与淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及 IL-5 的相关性研究[J]. *交通医学*, 2025, 39(1): 18-22.

(本文编辑:赵丽洁)