



白细胞介素-1基因多态性及幽门螺旋杆菌感染与健康中年人群动脉粥样硬化程度的相关性

万红宇, 田怡, 赵娟, 方青青, 张君佩, 陈颖, 陈炜, 沈丹杰, 陈世耀

引用本文:

万红宇, 田怡, 赵娟, 等. 白细胞介素-1基因多态性及幽门螺旋杆菌感染与健康中年人群动脉粥样硬化程度的相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(9): 1236-1239.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.025>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

慢性阻塞性肺疾病吸烟病人纤维蛋白原B β -249C/T基因多态性

Polymorphism of fibrinogen B β -249C/T gene in smokers with COPD

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 201-204 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.017>

人乳头瘤病毒感染与阴道微生态、炎症反应的关系分析

Analysis of the relationship between human papillomavirus infection, and vaginal microecology and inflammatory response

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 102-105 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.026>

腹型肥胖与动脉粥样硬化及外周动脉疾病相关性研究

Correlations of abdominal obesity with atherosclerosis and peripheral arterial disease

蚌埠医学院学报. 2015, 40(2): 177-179,186 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.02.012>

VSD联合臭氧水治疗骨科感染性创面的临床研究

Clinical study on the VSD combined with ozone water in the treatment of orthopaedic infectious wounds

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1044-1047 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.014>

缺血性脑血管病与踝臂指数的相关性研究

Correlation study of ischemic cerebrovascular disease and ankle brachial index

蚌埠医学院学报. 2016, 41(10): 1306-1308 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.10.015>

白细胞介素-1 基因多态性及幽门螺旋杆菌感染与健康中年人群动脉粥样硬化程度的相关性

万红宇, 田 怡, 赵 娟, 方青青, 张君佩, 陈 颖, 陈 炜, 沈丹杰, 陈世耀

[摘要] **目的:**探讨白细胞介素(IL)-1 基因 IL-1 β -511、IL-1 RN VNTR 位点多态性在幽门螺旋杆菌(HP)感染加重健康中年人群动脉粥样硬化程度中的作用。**方法:**以聚合酶链反应限制性片段长度多态性分析法检测 227 名健康中年人 IL-1 β -511、IL-1 RN VNTR 位点多态性,ELISA 法检测 HP IgG 及 CagA、VacA 抗体,通过踝臂指数(ABI)评估受试者动脉粥样硬化程度。**结果:**IL-1 β -511 多态性分别为 CT(64.8%)、TT(22.3%),IL-1RN VNTR 片段倍数多态性分别为 IL-1RN * 1(68.7%)、2 倍重复(IL-1RN * 2)(29.2%)。不同 IL-1 基因多态性受试者的 ABI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。HP 阳性受试者 ABI 明显低于阴性者($P < 0.01$)。校正年龄、性别、高血压、糖尿病、抽烟状态、BMI、高脂血症及 IL-1 基因多态性后,ABI 在 HP 阴性组及阳性组间差异无统计学意义($P > 0.05$),HP CagA 抗体阳性是低 ABI 的危险因素($P < 0.01$)。**结论:**HP 感染,尤其是 CagA 抗体阳性 HP 感染,可能是中国南方汉族中年人群动脉粥样硬化的一个危险因素,与 2 种 IL-1 基因位点多态性无明显相关性。

[关键词] 动脉粥样硬化;白细胞介素-1 β -511;白细胞介素-1 RN VNTR;幽门螺旋杆菌;踝臂指数

[中图分类号] R 543.5 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.025

The relationship between the interleukin-1 gene polymorphism and *Helicobacter pylori* infection, and atherosclerosis in healthy middle-aged population

WAN Hong-yu, TIAN Yi, ZHAO Juan, FANG Qing-qing, ZHANG Jun-pei, CHEN Ying, CHEN Wei, SHEN Dan-jie, Chen Shi-yao
(Department of Gastroenterology, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of the gene polymorphism of IL-1-511 or IL-1RN VNTR on atherosclerosis in *Helicobacter pylori* (HP) infection aggravation healthy middle-aged people. **Methods:** The genotypes loci polymorphism of IL-1 511 or IL-1RN VNTR in 227 healthy middle-aged people were determined using polymerase chain reaction (PCR)-restriction digestion analysis. The HP IgG, and CagA and VacA antibody were detected using ELISA, and the degree of atherosclerosis was assessed using the ankle-brachial index (ABI). **Results:** The main polymorphism of IL-1 β -511 were CT(64.8%) and TT(22.3%), respectively. The allele frequency of four-repeat (IL-1RN * 1) was 68.7%, and two repeat (IL-1RN * 2) alleles was 29.2% in IL-1RN VNTR. The difference of ABI in subjects with different IL-1 gene polymorphisms was not statistically significant ($P > 0.05$). The ABI in positive HP subjects was significantly lower than that in negative HP subjects ($P < 0.01$). After adjusting the age, sex, hypertension, diabetes, smoking status, BMI, triglyceride and interleukin-1 Gene polymorphism, the difference of the ABI between positive and negative HP subjects was not statistically significant ($P > 0.05$), and the positive HP CagA antibody was a low risk factor of ABI ($P < 0.01$). **Conclusions:** The HP infection, especially CagA antibody-positive HP infection, may be a risk factor of atherosclerosis in the middle-aged Han population in southern China, and there is no significant correlation between it and polymorphisms of two IL-1 gene sites.

[Key words] atherosclerosis; interleukin 1; IL-1 β -511; IL-1 RN VNTR; *Helicobacter pylori*; ankle-brachial index

动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,个体及环境因素等综合作用导致其发生和发展。动脉粥样硬化的细胞因子如白细胞介素(IL)-1 家族参与了动脉粥样硬化的形成过程^[1-3]。IL-1RN 和 IL-1 β 基因多态性被认为是动脉粥样硬化斑块形成的影响因素之一。研究^[4-5]显示,IL-1 家族数目可变串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR)和单核

昔酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)基因多态性与冠心病密切相关。同时,研究^[6]发现,幽门螺旋杆菌(HP)感染不仅与消化性溃疡相关,也与动脉粥样硬化相关。我们以踝臂指数(ABI)作为动脉粥样硬化的标志参数,探讨动脉粥样硬化的发生、发展过程中 IL-1 β -511 和 IL-1RN VNTR 基因多态性与 HP 感染是否存在协同作用。现作报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2012-2014 年上海地区进行

[收稿日期] 2019-09-26 [修回日期] 2020-04-29

[基金项目] 上海市卫计委课题(20124228)

[作者单位] 复旦大学附属闵行医院 消化科,上海 201199

[作者简介] 万红宇(1970-),女,博士,副主任医师。

例行身体健康检查的 40 ~ 60 岁成年人 227 名。所有受试者均为生活在中国南方的汉族人。排除患有心律失常者(偶发早搏、轻度窦性心动过缓过速窦性心律不齐除外)。

1.2 方法 采用横断面调查方法,进行问卷调查、血生化指标检测、基因检测及踝臂指数检测。

1.2.1 问卷调查 收集受试者年龄、性别、家族史、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史及高脂血症病史等一般资料。

1.2.2 ABI 检测 受试者取仰卧位,静卧 10 min 后以血压计袖带绑臂部和大腿部,8 MHz 超声探头检测双侧臂部和踝部动脉压。ABI = 踝部血压/臂部血压高值(左或右)。根据检测结果分为:正常组,ABI 1.0 ~ 1.30;轻度低于正常值组(轻度低组),ABI 0.9 ~ 0.99;低于正常值组(较低组),ABI < 0.9^[7-8]。

1.2.3 基因检测 采用基因荧光标记的单碱基小测序(SNP)和短串联重复序列(STR)检测技术检查 IL-1 β -511 和 IL-1 RN VNTR 基因多态性。磁珠法从受试者血中提出 DNA 样本,通过 TaqMan 探针标记等位基因,实时定量 PCR 扩增。整个反应体系为 10 μ L,1 μ L 样本 DNA,5 μ L TaqMan 通用聚合酶链

反应试剂,0.45 μ L 40 * 基因检查试剂,3.75 μ L dH₂O。IL-1 β -511 循环 95 $^{\circ}$ C 预热 2 min,循环 40 次,即 94 $^{\circ}$ C 90 s,56 $^{\circ}$ C 90 s,65 $^{\circ}$ C 10 min。IL-1RN VNTR 95 $^{\circ}$ C 预热 2 min,循环 40 次,即 94 $^{\circ}$ C 90 s,62 $^{\circ}$ C 90 s,65 $^{\circ}$ C 10 min。

1.2.4 HP 抗体、抗 CagA、抗 VacA 检测 采用 ELISA 法检测受试者血清 HP、CagA、VacA IgG 抗体。试剂购自上海晶莹生物技术有限公司。结果以 ≥ 10 U/mL 为阳性,HP 阳性受试者检测 CagA、VacA IgG 抗体。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验、 χ^2 检验和 Fisher's 确切概率法及多因素 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 HP 阳性和阴性受试者一般情况比较 HP 阳性组年龄、男性比例、体质量、体质量指数(BMI)均大于阴性组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),高密度脂蛋白(HDL)和总胆固醇(TC)水平均低于阴性组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),2 组身高、高血压、吸烟行为、低密度脂蛋白(LDL)差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 HP 阴性和阳性受试者基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	年龄/岁	男	女	身高/cm	体质量/kg	BMI/(kg/m ²)	高血压	吸烟		HDL/(mg/dL)	LDL/(mg/dL)	TC/(mg/dL)
									是	否			
HP 阴性组	97	50.8 \pm 12.1	52	45	168.3 \pm 9.8	65.5 \pm 10.4	25.1 \pm 4.0	39	28	69	50.8 \pm 10.1	146.0 \pm 29.8	211.2 \pm 51.3
HP 阳性组	129	54.8 \pm 14.6	93	36	169.2 \pm 7.0	70.8 \pm 9.0	29.1 \pm 5.1	65	40	89	47.3 \pm 11.4	138.2 \pm 40.3	192.0 \pm 42.6
<i>t</i>	—	2.19	8.23*	0.77	4.1	6.61	2.31*	1.03*	2.4	1.67	2.99		
<i>P</i>	—	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01		

*示 χ^2 值

2.2 HP 阳性和阴性受试者的 ABI 分布情况 HP 阴性受试者 ABI 处于正常值范围的比例高于 HP 阳性、CagA 阳性、VagA 阳性组($P < 0.01$),HP 阳性、CagA 阳性、VagA 阳性 3 组 ABI 处于正常值范围的比例差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

表 2 HP 阳性和阴性受试者的 ABI 分布情况[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	ABI			χ^2	<i>P</i>
		正常	轻度低	较低		
HP 阳性组	129	90(69.8)	35(27.1)	4(3.1)	16.15	<0.01
HP 阴性组	97	87(89.7)	10(10.3)	0(0.0)		
CagA 阳性组	119	84(71.4)	31(26.1)	4(3.3)		
VagA 阳性组	112	74(66.1)	34(30.3)	4(3.6)		

表 3 IL-1 β -511 基因多态性与 ABI 分布[*n*;构成比(%)]

基因型	<i>n</i>	ABI			χ^2	<i>P</i>
		正常	轻度低	较低		
CC	37(15.6)	29(78.4)	7(18.9)	1(2.7)	3.05	>0.05
CT	147(62.0)	112(76.2)	31(21.8)	3(2.0)		
TT	53(22.4)	46(86.8)	7(13.2)	0(0.0)		

2.3 不同 IL 基因多态性受试者的 ABI 分布情况 IL-1 β -511 基因型分布频率分别为 TT 22.4%、CC 15.6% 和 CT 62.0%,各基因型 ABI 分布情况差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。IL1-RN VNTR 等位基因频率分布情况为等位基因频率重复 4 次(IL-1RN * 1)85.5%、2 次(IL-1RN * 2)29.2%,少数为 IL-1RN * 3,符合 Hardy-Weinberg 平衡分布,各

基因型 ABI 分布情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 4)。

表 4 IL-1 RN VNTR 基因多态性与 ABI 分布 [n ; 构成比 (%)]

IL-1RN 等位基因	n	ABI			χ^2	P
		正常	轻度低	较低		
IL-1RN * 1	194 (85.5)	155 (79.9)	36 (18.6)	3 (1.5)		
IL-1RN * 2	21 (9.2)	14 (66.7)	6 (28.4)	1 (4.8)	2.83	> 0.05
IL-1RN * 3	13 (5.7)	10 (76.9)	3 (23.0)	0 (0.0)		

2.4 IL-1 基因多态性、ABI 与 HP 感染的相关性分析 校正年龄、性别、吸烟行为和 BMI、血脂、IL-1 基因影响后,多因素 logistic 回归分析结果显示,HP 感染与 ABI 间无明显相关性 ($P > 0.05$), CagA 阳性是低 ABI 值的危险因素 ($P < 0.01$) (见表 5)。

表 5 低 ABI、IL-1 基因多态性与 HP 感染的相关性分析

ABI	变量	B	SE	$Wald$	$Exp(B)$	95% CI	P
< 0.9	HP 阳性	-0.636	1.210	0.276	0.899	0.838 ~ 1.535	> 0.05
< 0.9	CagA 阳性	7.103	1.083	2.325	2.704	1.562 ~ 3.981	< 0.01
< 0.9	VacA 阳性	-8.713	1.432	4.21	1.761	0.912 ~ 3.328	> 0.05

3 讨论

异常的 ABI 不仅是外周动脉疾病有价值的诊断指标,也是广泛动脉粥样硬化的预测指标^[9]。研究^[10-12]证实,ABI 与冠状动脉疾病的严重程度相关。环境因素与基因因素都参与了动脉粥样硬化的发生、发展,环境因素如致炎因子作用于血管内皮细胞,最终导致血管斑块的形成。HP 感染通过免疫反应增加人体内的致炎因子^[13]。中国人群 HP 的感染率较高,因此本研究通过大样本研究探讨 HP 感染与动脉粥样硬化的关系。有研究^[14]显示冠心病病人与正常人群的 HP 血清阳性率相似,但另一些研究^[15-16]显示冠心病病人的 HP 血清阳性率明显高于正常对照组。本研究结果显示,HP 感染,尤其是 CagA 抗体阳性与低 ABI 相关,提示更严重的动脉粥样硬化程度。CagA 是 HP 的 Cag 致病岛上 CagA 基因的编码产物,是 HP 感染导致宿主产生炎症反应的重要效应蛋白。HP 感染后将 CagA 注入宿主细胞内并发生磷酸化,导致细胞内信号传导改变等一系列的反应^[17]。

环境因素通常通过基因因素起作用。我们的研究旨在明确 HP 感染是否通过内源性 IL-1 基因多态性起作用。IL-1 通过刺激血管平滑肌,在动脉粥样

硬化的形成中起重要作用。研究^[18]显示,在动脉粥样斑块中检测到了更多的 IL-1 β mRNA。VNTR 基因有三个潜在的蛋白结合位点,该位点的重复次数可影响基因转录蛋白的合成。与转染 IL-1RN * 1 基因的细胞相比,转染 IL-1RN * 2 基因的细胞产生的 IL-1Ra 更少^[19]。研究^[20]显示,IL-1RN * 2 等位基因在糖尿病患者中明显与冠状动脉粥样硬化性心脏病发生率相关。此外,基因型分布分析显示,IL-1RN 2 纯合子基因携带情况在单一血管病病人与正常对照组间明显不同,携带纯合子 IL-1RN 2 更易患单一血管疾病。有研究显示,在中国人群中,IL-1 β -511 1/1 (C/C) 与冠心病的严重程度相关^[21-22]。本研究结果显示,IL-1RN * 1 基因型是受试人群的主要基因型,然而在受试者中,我们没能发现 IL-1 β -511 或 IL-1RNTR 基因多态性与动脉粥样硬化的风险存在显著相关性。

尽管不同地区的不同研究有关 IL-1 基因多态性与动脉硬化疾病的关系得出的结论不同,但这些不同的结论也许提示了不同的种族背景和不同的地理位置也在 IL-1 基因多态与动脉硬化的发生发展的关系过程中发挥了作用。尽管目前没有依据显示 IL-1 家族基因多态性与动脉粥样硬化风险的直接关系,IL-1 基因多态性仍然可能影响动脉粥样硬化的严重程度或粥样斑块形成及发展的易感性,在进一步进行 IL-1 基因多态性与动脉粥样硬化疾病的关系研究时,应将相关环境因素纳入其中。

[参 考 文 献]

- [1] KINJO K, SATO H, SATO H, *et al.* Prevalence of Helicobacter pylori infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2002, 66 (9) :805.
- [2] OIKONOMOU E, SIASOS G, TOUSOULIS D. Pro-inflammatory interleukin genotypes potentiate early and advanced atherosclerosis differently[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (8) :848.
- [3] TSIMIKAS S, DUFF GW, BERGER PB, *et al.* Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (17) :1724.
- [4] ARMAN A, SOYLU O, YILDIRIM A, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist gene VNTR polymorphism is associated with coronary artery disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 91 (5) :293.
- [5] ARMINGOHAR Z, JØRGENSEN JJ, KRISTOFFERSEN AK, *et al.* Polymorphisms in the interleukin-1 gene locus and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases[J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79 (5) :338.
- [6] GUNN M, STEPHENS J, THOMPSON J, *et al.* All Significant association of cag A positive Helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction [J]. *Heart*, 2000, 84 (3) :667.

- [7] BOYANS V, CRIQUI MH, ABRAHAM P, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 126: 2890.
- [8] NEAD KT, COOKE JP, OLIN JW, *et al.* Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(6):553.
- [9] O' HARE AM, RODRIGUEZ RA, BACCCHETTI P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time; results from the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Arch Intern Med*, 165(11):1481.
- [10] ABOYANS V, CRIQUI MH, ABRAHAM P, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2012, 126(24):2890.
- [11] SUKHIJA R, ARONOW WS, YALAMANCHILI K, *et al.* Association of ankle-brachial index with severity of angiographic coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease and coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2005, 103(3):158.
- [12] NÚÑEZ D, MORILLAS P, QUILES J, *et al.* Usefulness of an abnormal ankle-brachial index for detecting multivessel coronary disease in patients with acute coronary syndrome [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63(1):54.
- [13] AMIEVA MR, E-OMAR EM. Host bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(1):306.
- [14] KINJO K, SATO H, SHIOTANI I, *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation J*, 2002, 66(9):805.
- [15] IZADI M, FAZEL M, SHARUBANDI SH, *et al.* *Helicobacter* species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(14):307.
- [16] YU XJ, YANG X, FENG L, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* infection and angiographically demonstrated coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2):787.
- [17] QADRI Q, RAZOOL R, GUHAR GM, *et al.* *H. pylori* infection, inflammation and gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(2):126.
- [18] BHASKAR V, YIN J, MIRZA AM, *et al.* Monoclonal antibodies targeting IL-1 β reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2):313.
- [19] AGRAWA S, SRIVASTAVA R, SHARMA B, *et al.* IL1RN * 2 allele of IL-1 receptor antagonist VNTR polymorphism is associated with susceptibility to ankylosing spondylitis in Indian patients [J]. *Clinical Rheumatology*, 2008, 27(5):573.
- [20] MARCULESCU R, ENDLER G, SCHILLINGER M, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist genotype is associated with coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(11):3582.
- [21] ZHANG YM, ZHONG LJ, HE BX, *et al.* The correlation between polymorphism at position -511C/T in the promoter region of interleukin 1B and the severity of coronary heart disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2006, 23(1):86.
- [22] GUO ZS, LIN C, LI ZM, *et al.* Association of IL-1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Chinese Han population [J]. *Int J Immunogenet*, 2009, 37(1):33.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第1235页)

- [7] 刘军, 谢正德. 毛细支气管炎的病原学及临床流行病学特征 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(9):729.
- [8] JAMES RG, REEVES SR, BARROW KA, *et al.* Deficient follistatin-like 3 secretion by asthmatic airway epithelium impairs fibroblast regulation and fibroblast-to-myofibroblast transition [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(1):104.
- [9] RINAWI F, KASSIS I, TAMIR R, *et al.* Bronchiolitis in young infants: is it a risk factor for recurrent wheezing in childhood? [J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(1):41.
- [10] HIBBS AM, ROSS K, KERNS LA, *et al.* Effect of vitamin d supplementation on recurrent wheezing in black infants who were born preterm; the d-wheeze randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(20):2086.
- [11] PETRARCA L, NENNA R, FRASSANITO A, *et al.* Acute bronchiolitis; influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(4):631.
- [12] CHANG AB, OPPENHEIMER JJ, RUBIN BK, *et al.* Chronic cough related to acute viral bronchiolitis in children; chest expert panel report [J]. *Chest*, 2018, 154(2):378.
- [13] GOZAL D. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children; is general quality of life the right measure? [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2018, 94(4):340.
- [14] BOSE S, ROMERO K, PSOTER KJ, *et al.* Association of traffic air pollution and rhinitis quality of life in Peruvian children with asthma [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193910.
- [15] WANG KCW, LE CRAS TD, LARCOMBE AN, *et al.* Independent and combined effects of airway remodelling and allergy on airway responsiveness [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(3):327.
- [16] VEDEL-KROGH S, FALLGAARD NIELSEN S, LANGE P, *et al.* Association of blood eosinophil and blood neutrophil counts with asthma exacerbations in the copenhagen general population study [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(4):823.
- [17] 王伟娟, 赵玉林, 王旭伟. 变应性鼻炎与鼻息肉、哮喘及家族史的关系 [J]. *中国实用医刊*, 2018, 45(1):1.
- [18] VÁSQUEZ LM, OLAYA M, CLEVES D, *et al.* Characterization of children younger than five years with suspected allergic diseases [J]. *Rev Alerg Mex*, 2018, 65(1):52.
- [19] 董琳, 顾小梅. 病毒性毛细支气管炎的异质性 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(9):733.
- [20] QUIGLEY MA, CARSON C, KELLY Y. Breastfeeding and childhood wheeze: age-specific analyses and longitudinal wheezing phenotypes as complementary approaches to the analysis of cohort data [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(8):1651.

(本文编辑 刘畅)