

外周血系统炎症指标对儿童哮喘急性发作的预测作用

徐旨绪, 裘艺莎, 胡剑, 孙兴珍

南京医科大学附属淮安第一医院儿科, 江苏 淮安 223300

摘要: 目的 探讨在对儿童哮喘急性发作及其病情严重程度的预判中,外周血系统炎症指标[中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和全身免疫炎症指数(SII)]的价值。**方法** 回顾性选取2020年1月至2022年8月在淮安市第一人民医院儿科确诊的哮喘急性发作期患儿80例为哮喘组,其中,重度和危重度患儿39例为重症组,轻中度患儿41例为非重症组,选取同期健康体检儿童60例为对照组,检测各组外周血细胞计数并计算NLR、PLR和SII;采用ROC曲线分析各指标对哮喘急性发作及重症发作的预测价值。**结果** 与对照组相比,哮喘组NLR($Z=5.678, P<0.01$)、PLR($Z=2.889, P<0.01$)、SII($Z=5.343, P<0.01$)水平均较高。重症组NLR($Z=3.393, P<0.01$)、PLR($Z=2.787, P<0.01$)、SII($Z=3.489, P<0.01$)水平均高于非重症组。ROC曲线分析显示,NLR、PLR、SII预测哮喘急性发作的AUC分别为0.781(95%CI: 0.705~0.853, $P<0.01$)、0.643(95%CI: 0.551~0.735, $P<0.01$)、0.764(95%CI: 0.685~0.843, $P<0.01$),以NLR的AUC最高,灵敏度和特异度分别为68.8%和76.7%。NLR、PLR、SII预测哮喘急性重症发作的AUC分别为0.720(95%CI: 0.608~0.833, $P<0.01$)、0.681(95%CI: 0.559~0.803, $P<0.01$)、0.727(95%CI: 0.615~0.838, $P<0.01$),以SII的AUC最高,灵敏度和特异度分别为61.5%和80.5%。**结论** 外周血NLR、PLR、SII对儿童哮喘急性发作及重症发作有一定预测价值。

关键词: 哮喘; 儿童; 急性发作期; 危重症; 炎症反应; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 全身免疫炎症指数

中图分类号: R725.6 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)09-1374-05

Predictive effect of peripheral blood system inflammation indicators on acute asthma attacks in children

XU Zhixu, QIU Yisha, HU Jian, SUN Xingzhen

Department of Pediatrics, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China

Corresponding author: SUN Xingzhen, E-mail: sunxingzhentwo@163.com

Abstract: Objective To explore the value of peripheral blood system inflammation indicators such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune inflammation index (SII) in predicting the acute attack and severity of asthma in children. **Methods** Eighty children with acute exacerbation of asthma diagnosed in the Department of Pediatrics of Huai'an First People's Hospital from January 2020 to August 2022 were retrospectively selected as the asthma group, including 39 severe and critically ill children as the severe group, 41 mild to moderate children as the non-severe group, and 60 healthy children in the same period were selected as the control group. The peripheral blood cell count was detected, and NLR, PLR and SII were calculated. ROC curve was used to analyze the predictive value of each index for acute attack and severe attack of asthma. **Results** Compared with the control group, the levels of NLR ($Z=5.678, P<0.01$), PLR ($Z=2.889, P<0.01$) and SII ($Z=5.343, P<0.01$) in the asthma group were higher. NLR ($Z=3.393, P<0.01$), PLR ($Z=2.787, P<0.01$) and SII ($Z=3.489, P<0.01$) levels in severe group were higher than those in non-severe group. ROC curve analysis showed that the AUC of NLR, PLR and SII in predicting acute attack of asthma were 0.781 (95% CI: 0.705-0.853, $P<0.01$), 0.643 (95% CI:

0.551–0.735, $P < 0.01$) and 0.764 (95%CI: 0.685–0.843, $P < 0.01$), respectively. The AUC of NLR was the highest, with sensitivity and specificity of 68.8% and 76.7% respectively. The AUC of NLR, PLR and SII in predicting acute severe asthma attack were 0.720 (95%CI: 0.608–0.833, $P < 0.01$), 0.681 (95%CI: 0.559–0.803, $P < 0.01$) and 0.727 (95%CI: 0.615–0.838, $P < 0.01$), respectively. The AUC of SII was the highest, with sensitivity and specificity of 61.5% and 80.5% respectively. **Conclusion** NLR, PLR and SII in peripheral blood have certain predictive value for acute attack and severe attack of asthma in children.

Keywords: Asthma; Child; Acute attack stage; Critical illness; Inflammatory reaction; Neutrophil/lymphocyte ratio; Platelet/lymphocyte ratio; Systemic immune inflammation index

支气管哮喘(哮喘)是儿童时期最常见的呼吸道慢性炎症性疾病,其发病率呈逐年上升趋势^[1]。儿童期哮喘常以急性发作就诊,哮喘急性发作尤其是重症(重度、危重度)发作,会出现气道平滑肌收缩、痉挛,引起酸中毒和呼吸衰竭,如诊治不及时可在短期内迅速恶化,甚至可能威胁患儿生命^[2]。随哮喘病程的延长,气道可产生不可逆性狭窄和重塑,并诱发难治性哮喘,严重危害儿童身心健康,也给家庭和社会带来巨大的经济负担和医疗压力^[3]。目前儿童哮喘急性发作期病情严重程度的分级主要根据急性发作时的症状、体征、肺功能及血氧饱和度判断,但患儿症状体征多依赖于临床医师的主观经验,肺功能检查儿童常难以配合^[4]。因此,寻求简单易获取的客观量化指标评判儿童哮喘急性发作及重症发作,显得尤为重要。研究表明,哮喘患儿除了气道存在炎症,还存在系统性的炎症^[5]。从血细胞计数中衍生出的系统炎症指标,包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII),是结合外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数的相对新颖的炎症指标,可用于反映机体的炎症状态,并与多种疾病的严重程度和预后密切相关^[6-7]。目前有关外周血 NLR、PLR 与儿童哮喘急性发作及重症发作的关系研究较少,对于 SII 与儿童哮喘急性发作及其严重程度的关系尚不清楚。本研究通过回顾性分析哮喘急性发作期患儿外周血细胞计数和肺功能指标,探讨 NLR、PLR 和 SII 对儿童哮喘急性发作及其病情严重程度的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,选择 2020 年 1 月至 2022 年 8 月期间在淮安市第一人民医院儿科收治的哮喘急性发作期患儿作为研究对象。纳入标准:(1) 年龄 6~14 岁;(2) 符合儿童支气管哮喘急性发作期诊断标准^[3,8];(3) 无呼吸系统其他疾病如

支气管肺发育不良,闭塞性细支气管炎等;(4) 患儿及家长依从性较好,能配合有关检查。排除标准:(1) 临床资料不完整;(2) 近期合并其他急慢性感染疾病者或应用过全身激素等影响血细胞分析结果的药物;(3) 伴有其他疾病如免疫系统疾病、内分泌疾病等。根据标准共纳入哮喘急性发作期患儿 80 例(哮喘组),收集同期健康儿童 60 例(对照组)。哮喘组男 51 例,女 29 例,年龄(9.19±2.06)岁,体质量指数(BMI)(17.49±3.45) kg/m²;其中,重度和危重度患儿 39 例(重症组),轻度和中度患儿 41 例(非重症组)。对照组男 46 例,女 14 例,年龄(9.35±2.41)岁,BMI(18.24±2.99) kg/m²。两组性别、年龄及 BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过(批准号:KY-2023-005-01)。

1.2 外周血系统炎症指标的测定 抽取符合入组条件的研究对象静脉血 2 mL,置于 EDTA-K2 抗凝管中,采用日本 Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪,完成血细胞常规检测,均在医院检验中心测定完成。收集外周血中性粒细胞计数(Neu)、淋巴细胞计数(Lym)、血小板计数(Plt),并计算 NLR、PLR、SII ($SII = Neu \times Plt / Lym$)。

1.3 肺功能指标的检测 采用德国康讯公司 Power-Cube 型肺功能仪对肺功能进行检测,在测定前进行温度、压力及湿度的矫正,均重复测定 3 次肺功能并取最佳值为最终值,收集研究对象第一秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in the first second as a percentage of predicted, FEV1%)数值。肺功能检测由肺功能室专业人员严格按照操作规程完成。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料以例表示,比较使用 χ^2 检验。正态资料采用 Pearson 相关分析;非正态资料采用 Spearman 相关分析;采用 ROC 曲线评价 NLR、PLR 和 SII 对哮喘急性发作及重症发作的预测

价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘组与对照组外周血细胞计数、系统炎症指标、FEV1%比较 与对照组比较,哮喘组 Neu、NLR、PLR、SII 显著升高 ($P < 0.01$), Lym、FEV1% 显著降低 ($P < 0.05$), Plt 无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 哮喘重症组与非重症组外周血细胞计数、系统炎症指标、FEV1%比较 与非重症组比较,重症组 Neu、NLR、PLR、SII 显著增高 ($P < 0.01$), FEV1%、Lym 显著降低 ($P < 0.001$), Plt 无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析 哮喘急性发作期患儿 Neu、Plt、Lym 与 FEV1% 均无明显相关性 ($P > 0.05$); NLR、PLR、SII 与 FEV1% 均呈负相关, r 值分别为 -0.393 , -0.256 , -0.347 , 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析 在预测哮喘急性发作方面, NLR、PLR 和 SII 均有较好的预测效能, NLR 的 AUC 最高, 灵敏度和特异度分别为 68.8% 和 76.7%, 见表 3, 图 1A。预测哮喘急性重症发作方面, NLR、PLR 和 SII 均有较好的预测效能, 以 SII 的 AUC 最高, 灵敏度和特异度分别为 61.5% 和 80.5%。见表 3、图 1B。

表 1 哮喘组与对照组 Neu、Plt、Lym、NLR、PLR、SII、FEV1% 水平比较

Tab. 1 Comparison of peripheral blood Neu, Plt, Lym, NLR, PLR, SII and FEV1% levels between asthma group and control group

指标	哮喘组 ($n=80$)	对照组 ($n=60$)	t/Z 值	P 值
Neu ($\times 10^9/L$) ^a	4.88±2.86	2.86±0.99	5.237	<0.001
Plt ($\times 10^9/L$) ^a	303.35±69.09	292.77±72.61	0.877	0.382
Lym ($\times 10^9/L$) ^a	2.51±0.96	2.90±0.80	2.551	0.012
NLR ^b	1.70(1.09, 2.40)	0.93(0.76, 1.19)	5.678	<0.001
PLR ^b	120.47(94.43, 154.84)	102.13(76.72, 125.05)	2.889	<0.001
SII ($\times 10^9/L$) ^b	470.64(305.33, 764.96)	256.30(188.27, 360.01)	5.343	<0.001
FEV1% ^a	71.77±17.53	101.30±7.22	12.282	<0.001

注: a 为以 $\bar{x} \pm s$ 表示; b 为以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 2 重症组与非重症组 Neu、Plt、Lym、NLR、PLR、SII、FEV1% 水平比较

Tab. 2 Comparison of Neu, Plt, Lym, NLR, PLR, SII and FEV1% levels between severe group and non-severe group

指标	重症组 ($n=39$)	非重症组 ($n=41$)	t/Z 值	P 值
Neu ($\times 10^9/L$) ^a	5.99±3.37	3.82±1.74	3.645	0.001
Plt ($\times 10^9/L$) ^a	316.62±80.10	290.73±54.75	1.695	0.094
Lym ($\times 10^9/L$) ^a	2.32±1.11	2.69±0.76	3.022	0.003
NLR ^b	2.03(1.32, 4.72)	1.24(1.00, 1.96)	3.393	<0.001
PLR ^b	141.67(102.00, 244.83)	112.83(89.45, 132.02)	2.787	<0.001
SII ($\times 10^9/L$) ^b	642.15(379.12, 1779.58)	397.50(280.21, 575.00)	3.489	<0.001
FEV1% ^a	63.05±15.25	80.06±15.54	4.938	<0.001

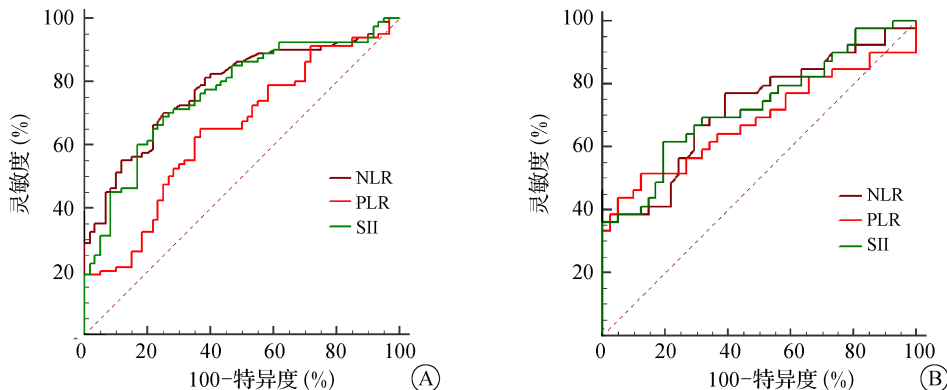
注: a 为以 $\bar{x} \pm s$ 表示; b 为以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

表 3 NLR、PLR、SII 对哮喘发作的预测效能

Tab. 3 Predictive efficacy of NLR, PLR and SII in acute asthma attack

指标	哮喘急性发作					哮喘急性重症发作				
	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	P 值	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	P 值
NLR	1.19	68.8	76.7	0.781(0.705~0.853)	<0.001	1.31	76.9	61.0	0.720(0.608~0.833)	<0.001
PLR	107.71	65.0	63.3	0.643(0.551~0.735)	<0.001	141.45	51.3	87.8	0.681(0.559~0.803)	<0.001
SII	354.05	68.8	75.0	0.764(0.685~0.843)	<0.001	582.01	61.5	80.5	0.727(0.615~0.838)	<0.001

注: SII 最佳截断值单位为 $\times 10^9/L$ 。



注: A 为预测儿童哮喘急性发作; B 为预测儿童哮喘急性重症发作。

图 1 NLR、PLR、SII 预测儿童哮喘发作的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of NLR, PLR and SII for predicting asthma attack in children

3 讨论

哮喘是多种炎症细胞和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病^[9]。哮喘急性发作,尤其是急性重症发作,是哮喘病情恶化的常见原因^[2,5]。儿童哮喘急性发作及重症发作的判断易受主观因素影响,而肺功能检查常难以配合,因此,探索简单易行的客观量化预判指标非常必要。近年来,从血常规检查中可获取和计算而得的NLR、PLR和SII,是综合了中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的复合指标,已被证实在可用于反映肿瘤、心脑血管疾病、术后的炎症水平^[10-14],而在儿童哮喘中的价值有待进一步探究。

研究表明,多种炎症细胞如中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等参与了哮喘的发生和发展^[9,15-16]。中性粒细胞可通过多种方式导致气道炎症和哮喘恶化,其形成的胞外诱捕网(NETs),可以中和肺部的有害病原体,然而,当NETs过度分泌时,反而会导致组织损伤加重炎症^[17]。中性粒细胞也可产生活性氧,诱导气道组织氧化应激,驱动炎症反应^[18]。本研究结果发现,Neu在哮喘组显著高于对照组,哮喘重症组Neu也高于非重症组,提示Neu增多与哮喘急性发作及重症发作可能相关,这与Backman等^[19]的研究相符。淋巴细胞是机体行使免疫应答功能的重要细胞,T淋巴细胞通过分泌IL-4、IL-5和IL-13等多种细胞因子,诱导B淋巴细胞分化为浆细胞并产生特异性IgE,与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和力Fc受体结合,导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒,引起Th2细胞和嗜酸性粒细胞募集、组织炎症、平滑肌细胞收缩,导致哮喘的发生发展^[9,20]。本研究结果显示,哮喘组Lym低于对照组,Lym在重症组与非重症组间无显著差异;然而,Ayakannu等^[21]对成人哮喘的研究发现,哮喘患者淋巴细胞高于健康对照组,重度哮喘患者淋巴细胞计数更高,本研究结果与其不一致,还需要进一步探讨儿童哮喘与成人哮喘Lym之间差异性的原因。对于血小板,可通过炎症诱导、过敏反应产生的IgE介导等途径活化^[22],活化的血小板通过释放组胺、5-羟色胺、IL-33等多种炎症介质,参与哮喘的气道高反应性、气道慢性炎症和气道重塑^[23]。在本研究中,Plt在哮喘组与对照组、哮喘重症组与非重症组间无显著差异;Coşkun等^[24]研究也发现血小板虽参与了哮喘的发生,但Plt无统计学差异;通过抑制血小板活化^[25-26],发现气道炎症减少,故推测哮喘病情与活化的血小板数量有关,而不是血小板总数。

本研究探讨NLR、PLR和SII在儿童哮喘急性发作期的变化及对病情严重程度的预判价值,结果显示,NLR、PLR和SII在哮喘急性发作期均明显高于健康对照组,在重症组均显著高于非重症组;NLR、PLR、SII对儿童哮喘急性发作及重症发作均具有预判价值;这一结果提示系统性炎症反应可能参与了儿童哮喘急性发作的发病过程,Conrad等^[27]的研究也发现系统性的炎症与哮喘发生相关。

FEV1%可有效反映气道阻塞情况,是评估哮喘急性发作时气道阻塞程度的重要指标,在哮喘诊断中具有较高的辅助诊断价值^[28]。本研究发现,哮喘组FEV1%显著低于对照组,重症组FEV1%显著低于非重症组;FEV1%与Neu、Plt、Lym无明显相关,FEV1%与NLR、PLR、SII均呈负相关,表明单一的炎症细胞计数与气流受限无关,而复合炎症指标可能与气流受限有关;推测NLR、PLR、SII复合炎症指标可能与儿童哮喘急性发作病情严重程度有关。Walzik等^[29]研究也表明,NLR、PLR、SII复合炎症指标较单一的炎症细胞计数避免了在概括全身炎症方面存在的缺陷。

本研究仅为单中心、样本量较小、回顾性研究,不可避免存在选择性偏倚;纳入的炎症指标还不够充分;研究结果尚需要在后续多中心、大样本、前瞻性研究中深入探索。

综上所述,外周血系统炎症指标NLR、PLR、SII对儿童哮喘急性发作及重症发作有一定预判价值,且具有简便、易获取、可重复性高等优点,值得进一步研究。

利益冲突 无

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] Mahesh S, Ramamurthy MB. Management of acute asthma in children[J]. Indian J Pediatr, 2022, 89(4): 366-372.
- [3] Martin J, Townshend J, Brodrie M. Diagnosis and management of asthma in children [J]. BMJ Paediatr Open, 2022, 6(1): e001277.
- [4] Jones LM, Regan C, Wolf K, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on pulmonary function testing in children with asthma [J]. J Osteopath Med, 2021, 121(6): 589-596.
- [5] Cazzola M, Rogliani P, Ora J, et al. Asthma and comorbidities: recent advances[J]. Pol Arch Intern Med, 2022, 132(4): 16250.
- [6] Ekici H, Imamoglu M, Okmen F, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in pregnant women with systemic lupus erythematosus[J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42

- (5): 872-876.
- [7] Dzedzic EA, Gaşior JS, Tuzimek A, et al. The association between serum vitamin D concentration and new inflammatory biomarkers-systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response (SIRI)-in patients with ischemic heart disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(19):4212.
- [8] 中华儿科杂志编辑委员会. 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. The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Recommendations for diagnosis and management of bronchial asthma in children (2020) [J]. *Chin J Pediatr*, 2020, 58(9): 708-717.
- [9] Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2764.
- [10] Fu W, Fu H, Ye WX, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: a meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108235.
- [11] Li LH, Chen CT, Chang YC, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index in acute ischemic stroke: A STROBE-compliant retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(25): e26354.
- [12] Stühler V, Herrmann L, Rausch S, et al. Role of the systemic immune-inflammation index in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line ipilimumab plus nivolumab [J]. *Cancers*, 2022, 14(12): 2972.
- [13] 廖静贤, 谢春辉, 苗磊. SII 和 NLR 对老年社区获得性肺炎合并营养不良患者预后的评估价值[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(5):685-689. Liao JX, Xie CH, Miao L. SII and NLR in evaluating the prognosis of elderly patients with community-acquired pneumonia complicated with malnutrition[J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(5): 685-689.
- [14] 储安贞, 张兰. 系统免疫炎症指数在川崎病 IVIG 治疗抵抗患儿中的预测价值[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(11):1884-1888. Chu AZ, Zhang L. The predictive value of systemic immune-inflammation index for intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2022, 20(11): 1884-1888.
- [15] 翁海冰, 曾德海, 陈玉晶, 等. 儿童哮喘外周血 T 淋巴细胞亚群与 IFN- γ 和 VEGF 变化及与病情关系[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(11):1420-1423. Weng HB, Zeng DH, Chen YJ, et al. Expression levels and clinical significance of T lymphocyte subsets, IFN- γ and VEGF in peripheral blood of asthma children [J]. *J Trop Med*, 2021, 21(11): 1420-1423.
- [16] 马南, 嵩冰, 李萍, 等. 氧化应激失衡在支气管哮喘急性发作中的意义[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(12):1993-1997. Ma N, Zhuan B, Li P, et al. Significance of oxidative stress in acute exacerbation of bronchial asthma [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2019, 17(12): 1993-1997.
- [17] Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(9): 1076-1085.
- [18] Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85: 101026.
- [19] Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma-a population study perspective [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(6): 819-828.
- [20] Komlósi ZI, van de Veen W, Kovács N, et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85: 100995.
- [21] Ayakannu R, Abdullah NA, Raj VL, et al. Clinical characteristics, cytokine profiles and plasma IgE in adults with asthma [J]. *Mol Immunol*, 2022, 143: 50-57.
- [22] Pitchford S, Cleary S, Arkless K, et al. Pharmacological strategies for targeting platelet activation in asthma [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 46: 55-64.
- [23] Yue M, Hu MJ, Fu FD, et al. Emerging roles of platelets in allergic asthma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 846055.
- [24] Coşkun O, Ercan N, Bostanci I. The peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children [J]. *J Asthma*, 2021, 58(3): 299-306.
- [25] Mansour A, Bachelot-Loza C, Nessler N, et al. P2Y12 inhibition beyond thrombosis: effects on inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1391.
- [26] Meng J, Zou YX, Hou L, et al. miR-140-3p ameliorates the inflammatory response of airway smooth muscle cells by targeting HMGB1 to regulate the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Cell J*, 2022, 24(11): 673-680.
- [27] Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(1): 45-51.
- [28] 储卫红, 彭韶, 马莹莹, 等. 补充维生素 D 对未控制支气管哮喘儿童 FEV1%、FeNO 及控制水平的影响 [J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2):259-262. Chu WH, Peng S, Ma YY, et al. Effect of vitamin D supplementation on FEV1%, FeNO and control level in children with uncontrolled bronchial asthma [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2022, 20(2): 259-262.
- [29] Walzik D, Joisten N, Zacher J, et al. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2021, 121(7): 1803-1814.