

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.012>

支气管哮喘患儿外周血中 ADAM8, IRF1 的表达水平及其临床意义

梁雯慧, 庄帝钱, 刘雅玲, 郭瑞雪

(深圳市龙华区中心医院儿科, 广东 深圳 518110)

[摘要] 目的: 探讨去整合素金属蛋白酶8(disintegrins metalloproteinase 8, ADAM8)、干扰素调控因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)在支气管哮喘患儿外周血中的表达水平及其临床意义。方法: 选取2015年3月至2017年3月在我院诊治的83例支气管哮喘患儿为研究对象, 根据全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)分为轻度持续组47例, 中度持续组19例, 重度持续组17例, 同期选取35例健康儿童作为对照组。采用荧光定量PCR(fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)法检测各组儿童外周血中ADAM8, IRF1 mRNA水平; 采用Western印迹检测各组儿童外周血中ADAM8, IRF1蛋白水平; 采用肺功能仪检测各组儿童肺功能; 分析ADAM8, IRF1蛋白水平与肺功能的相关性。结果: 与对照组比较, 哮喘患儿外周血中ADAM8, IRF1 mRNA和蛋白水平均显著上调($P < 0.05$), 中重度哮喘患儿外周血中ADAM8, IRF1 mRNA和蛋白水平明显高于轻度患儿($P < 0.05$)。哮喘患儿外周血中ADAM8与IRF1的表达呈正相关($r = 0.815$, $P < 0.05$)。哮喘患儿外周血中ADAM8, IRF1蛋白表达水平与第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)、第1秒用力呼气量与用力肺活量比值(forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity ratio, FEV1/FVC)、用力呼气峰值流速(force expiratory peak velocity, PEF)等肺功能指标均呈负相关($P < 0.05$)。结论: ADAM8, IRF1在哮喘患儿外周血中高表达, 与肺功能呈负相关, 具有协同致炎作用, 提示ADAM8, IRF1可作为临床上评估哮喘病情发展的参考指标, 推测二者可作为治疗哮喘的新靶点。

[关键词] 支气管哮喘; 去整合素金属蛋白酶8; 干扰素调控因子1; 儿童; 肺功能

ADAM8 and IRF1 expression levels in peripheral blood of children with bronchial asthma and clinical significance

LIANG Wenhui, ZHUANG Diqian, LIU Yaling, GUO Ruixue

(Department of Pediatrics, Central Hospital of Longhua District of Shenzhen, Shenzhen Guangdong 518110, China)

Abstract Objective: To explore disintegrins metalloproteinase 8 (ADAM8) and interferon regulatory factor 1

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-23

通信作者 (Corresponding author): 梁雯慧, Email: lianghuiwen1981@sina.com

基金项目 (Foundation item): 深圳市科技计划项目 (JCY20150403150555531). This work was supported by Shenzhen Science and Technology Plan Project, China (JCY20150403150555531).

(IRF1) expression levels in peripheral blood of children with bronchial asthma and clinical significance. **Methods:** A total of 83 cases of children with bronchial asthma treated in our hospital from March 2015 to March 2017 were selected as the study objects and divided into a mild persistent group ($n=47$), a moderate group ($n=19$), and a severe group ($n=17$) according to Global Asthma Initiative (GINA); 35 healthy children in the same period were as the control group. ADAM8 and IRF1 mRNA levels in peripheral blood of children in each group were detected by fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR), ADAM8 and IRF1 protein levels in peripheral blood of children in each group were tested by Western blot, lung function in each group was tested by lung function tester. The relevance of ADAM8, IRF1 protein levels and lung function was analyzed. **Results:** Compared with those in the control group, ADAM8, IRF1 mRNA and protein levels in peripheral blood of asthmatic children significantly increased ($P<0.05$). ADAM8, IRF1 mRNA and protein levels in peripheral blood of children with moderate and severe asthma were significantly higher than those of mild children ($P<0.05$). ADAM8, IRF1 mRNA and protein levels in peripheral blood of asthmatic children were negatively correlated with the forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity ratio (FEV1/FVC), forced peak expiratory flow (PEF) and other lung function indexes. **Conclusion:** ADAM8 and IRF1 high expression in peripheral blood of asthmatic children is negatively related to lung function, with synergistic proinflammatory effect. It is suggested that ADAM8 and IRF1 can be used as reference indexes for evaluating the development of asthma in clinic, and the two can be used as a new target for asthma treatment.

Keywords bronchial asthma; integrin metalloproteinase 8; interferon regulatory factor 1; children; pulmonary function

支气管哮喘, 简称哮喘, 是以气道慢性炎症为特征的一种异质性疾病, 近年来其发病率呈全球上升趋势^[1]。临床上主要依靠药物治疗哮喘, 如长效 β_2 激动剂(long acting beta-agonists, LABA)、皮质类固醇(corticosteroid, CS), 但对重度哮喘治疗效果不佳^[2]。因此寻找新的治疗靶点对有效治疗重度哮喘非常必要。去整合素金属蛋白酶8(disintegrins metalloproteinase 8, ADAM8)是一种高度保守的类型I跨膜分泌型糖蛋白, 与气道中炎症细胞的迁移有关^[3]。干扰素调控因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)属于IRF家族, 是一种核转录因子, 参与调节细胞免疫、细胞分化等生理过程^[4]。因此, 本研究通过比较ADAM8, IRF1在中、重度哮喘患儿、轻度哮喘患儿、健康儿童外周血中的表达水平, 分析二者与哮喘程度及肺功能的相关性, 旨在探讨ADAM8, IRF1在哮喘发病中的作用, 为治疗哮喘寻找新靶点。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年3月至2017年3月我院儿科诊治的支气管哮喘患儿83例, 根据全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)分为轻

度持续组47例, 中度持续组19例, 重度持续组17例。所有患者在4周内均未使用激素和免疫抑制剂治疗。另选取同期体检的35例健康儿童作为对照组。轻度持续组男25例, 女22例; 年龄4~12(7.8 ± 2.5)岁。中重度持续组男19例, 女17例; 年龄4~12(7.3 ± 3.2)岁; 对照组男17例, 女18例; 年龄5~12(8.3 ± 2.3)岁。3组儿童的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过并取得研究对象监护人知情同意。

纳入标准: 符合2016年中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的儿童支气管哮喘诊断标准^[5]中第1~4条或第4, 5条者, 可诊断为哮喘。诊断标准: 1)反复咳嗽、喘息、胸闷, 多与接触冷空气、变应原、物化刺激、运动、呼吸道感染及过度通气等有关, 常在夜间和/或凌晨发作或加剧。2)发作时双肺可闻及散在或弥漫性, 以呼气相为主的哮鸣音, 呼气相延长。3)以上体征、症状抗哮喘治疗有效, 或自行缓解。4)排除其他所致咳嗽、喘息、胸闷。5)临床症状不典型者, 应具备支气管舒张试验阳性、抗炎治疗后肺通气改善、支气管激发试验阳性、昼夜最大呼气峰流量变异率(连续2周) $\geq 13\%$ 中至少1项。排除标准: 排除其他肺部疾病等引起的咳嗽、喘息、胸闷及其他免疫性疾病。

1.2 标本采集及保存

采集各组儿童空腹静脉血(4 mL/人), 加入EDTA抗凝管中, 采用Ficoll-hypaque密度梯度离心法分离外周血血清和单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 血清分装至200 μ L EP管, -70 $^{\circ}$ C保存; PBMC加入200 μ L TRIzol(瑞士Roche公司)或200 μ L蛋白裂解缓冲液(含protease inhibitor Cocktail), -70 $^{\circ}$ C保存。

1.3 荧光定量 PCR 检测 ADAM8, IRF1 mRNA 水平

采用TRIzol法提取外周血PBMC总RNA。利用反转试剂盒(Takara)合成cDNA。引物序列见表1。荧光定量PCR(fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)反应体系共10 μ L: cDNA(100 ng/ μ L) 0.5 μ L, SYBR[®] Green Master Mix 5 μ L, 正反方向引物(10 μ mol/L)各0.4 μ L, RNase-free H₂O 3.7 μ L。采用Bio-Rad定量PCR仪进行扩增反应。反应条件: 95 $^{\circ}$ C, 2 min; 95 $^{\circ}$ C, 15 s; 60 $^{\circ}$ C, 30 s; 72 $^{\circ}$ C, 20 s; 40个循环。采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法对数据进行分析。每个样品进行3次生物学重复。

1.4 Western 印迹检测 ADAM8, IRF1 蛋白水平

提取外周血PBMC中总蛋白, 采用BCA试剂盒测定蛋白总量。以 β -actin蛋白作为内参, 采用Western印迹检测外周血血清中ADAM8蛋白水平和PBMC中IRF1蛋白水平。采用Tanon软件采集图像并对蛋白表达水平进行半定量分析。

1.5 肺功能检查

采用耶格肺功能检测仪(Jaeger)检测各组儿童的肺功能, 各项指标一次同步测得, 包括第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、第1秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV₁/forced vital capacity ratio, FEV₁/FVC)、用力呼气峰值流速(peak expiratory flow, PEF), 结果以占正常预计值的百分比表示。检测至少重复3次, 数值变化不超过5%, 取最佳值用于分析。

1.6 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较t检验进行差异性分析。采用Pearson法进行相关性分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血中 ADAM8, IRF1 mRNA 水平

与对照组比较, 哮喘患儿外周血中ADAM8, IRF1 mRNA水平均显著上调, 差异有统计学意义(P<0.05); 中、重度患儿外周血中ADAM8, IRF1 mRNA水平均明显高于轻度患者(P<0.05, 表2)。

2.2 外周血中 ADAM8, IRF1 蛋白水平

ADAM8, IRF1蛋白在哮喘患儿外周血中的表达量显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 中、重度患儿外周血中ADAM8, IRF1蛋白水平均显著高于轻度患者(P<0.05, 表3)。

2.3 儿童肺功能比较

与对照组比较, 哮喘患儿肺功能显著下降, 表现在FEV₁, FEV₁/FVC及PEF等检测指标显著降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 中、重度哮喘患儿FEV₁, FEV₁/FVC及PEF等肺功能指标明显低于轻度患者(P<0.05, 表4)。

2.4 哮喘患儿 ADAM8 与 IRF1 表达的相关性分析

采用Pearson法分析, 哮喘患儿外周血ADAM8与IRF1表达呈正相关($r=0.815$, $P<0.05$; 图1)。

2.5 哮喘患儿 ADAM8 和 IRF1 蛋白水平与肺功能相关性分析

经Pearson法分析, 哮喘患儿ADAM8, IRF1蛋白表达与FEV₁, FEV₁/FVC和PEF等肺功能指标呈负相关, 差异有统计学意义(P<0.05, 表5)。

表1 qRT-PCR引物序列

Table 1 Primers for qRT-PCR

基因	正向引物5'→3'	反向引物5'→3'
ADAM8	GGGAGAAACAACGAAGTTG	GGTGTGATCAAGCACAGAT
IRF1	GCGGCACCTGGCGCACGGCT	GGTGCAAGCACCAAGAC
β -actin	GTGACGTGGACAATCCGCAAG	GGAAGGTGGACAACGGACGC

表2 4组儿童外周血中ADAM8, IRF1 mRNA相对表达量

Table 2 Expression of ADAM8 and IRF1 mRNA in peripheral blood of four groups

组别	n	ADAM8/ β -actin	IRF1/ β -actin
对照组	35	0.98 \pm 0.13	1.05 \pm 0.14
轻度持续组	47	2.82 \pm 0.12*	1.32 \pm 0.16*
中度持续组	19	3.42 \pm 0.62* [#]	1.87 \pm 0.19* [#]
重度持续组	17	4.62 \pm 0.33* ^{#†}	2.23 \pm 0.21* ^{#†}

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与轻度持续组比较, [#] $P < 0.05$; 与中度持续组比较, [†] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the mild persistent group, [#] $P < 0.05$; compared with the moderately persistent group, [†] $P < 0.05$.

表3 4组外周血中ADAM8, IRF1蛋白相对表达量

Table 3 Expression of ADAM8 and IRF1 protein in peripheral blood of four groups

组别	n	ADAM8/ β -actin	IRF1/ β -actin
对照组	35	1.08 \pm 0.28	0.93 \pm 0.24
轻度持续组	47	1.57 \pm 0.25*	1.49 \pm 0.45*
中度持续组	19	2.03 \pm 0.41* [#]	1.98 \pm 0.35* [#]
重度持续组	17	3.17 \pm 0.61* ^{#†}	2.65 \pm 0.55* ^{#†}

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与轻度持续组比较, [#] $P < 0.05$; 与中度持续组比较, [†] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the mild persistent group, [#] $P < 0.05$; compared with the moderately persistent group, [†] $P < 0.05$.

表4 4组儿童肺功能的比较

Table 4 Difference of lung function among four groups

组别	n	FEV ₁ /%	FEV ₁ /FVC/%	PEF/%
对照组	35	96.23 \pm 10.76	95.51 \pm 9.41	92.74 \pm 13.22
轻度持续组	47	90.71 \pm 8.47*	89.39 \pm 11.59*	85.95 \pm 11.72*
中度持续组	19	78.43 \pm 7.91* [#]	75.43 \pm 10.63* [#]	72.43 \pm 9.36* [#]
重度持续组	17	69.74 \pm 10.11* ^{#†}	63.73 \pm 9.57* ^{#†}	58.82 \pm 12.19* ^{#†}

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与轻度持续组比较, [#] $P < 0.05$; 与中度持续组比较, [†] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the mild persistent group, [#] $P < 0.05$; compared with the moderately persistent group, [†] $P < 0.05$.

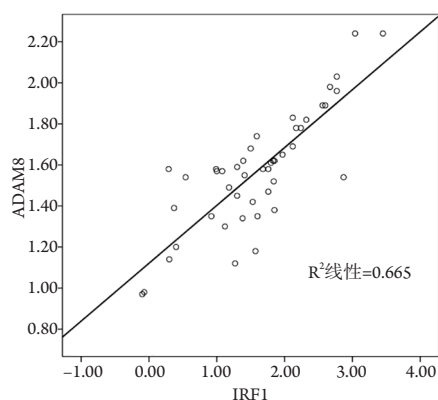


图1 哮喘患儿ADAM8与IRF1表达相关性分析
Figure 1 Correlation analysis of ADAM8 and IRF1 in children with bronchial asthma

表5 哮喘患儿ADAM8, IRF1蛋白水平与肺功能的相关性
Table 5 Correlation between lung function and expression of ADAM8, IRF1 in children with bronchial asthma

指标	FEV ₁ /%		FEV ₁ /FVC/%		PEF/%	
	r	P	r	P	r	P
ADAM8	-0.759	<0.001	-0.748	<0.001	-0.621	<0.001
IRF1	-0.793	<0.001	-0.762	<0.001	-0.597	<0.001

3 讨论

支气管哮喘是儿童期最常见的一种气道慢性炎症性疾病, 其具体的发病机制尚不清楚。目前认为, 气道炎症是支气管哮喘发病机制之一, 由多种免疫细胞及炎症因子参与^[6]。目前中重度哮喘患者约占总人数的10%, 然而其花费却占80%, 因此, 寻找有效靶点以提高中重度哮喘患者的治疗效果非常重要。本研究83例支气管哮喘患儿为研究对象, 同期选取35例健康体检儿童作为对照, 分别采用qRT-PCR与Western印迹对外周血中ADAM8, IRF1 mRNA和蛋白表达水平进行检测, 并探讨二者与肺功能临床指标的关系。

ADAM属于分泌型糖蛋白金属蛋白酶家族, 在嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞等多种免疫细胞中均有表达, 参与调节炎症细胞的迁移, 与肺癌等病理生理过程相关^[7]。张林等^[8]发现: ADAM33基因v4多态性与支气管哮喘易感性有关。方丽萍等^[9]发现: ADAM33的表达与哮喘的严重程度有关。刘燕等^[10]发现: ADAM10基因rs653765位点的多态性与儿童哮喘的易感性有关。Knolle等^[11]发现: ADAM8能诱导小鼠炎症细

胞凋亡, 促进炎症细胞从肺部清除, 推测ADAM8具有抗炎特性, 可减轻小鼠过敏性气道炎症。Oreo等^[12]发现: ADAM8在严重哮喘患者痰液中的表达水平明显增加, 与气道中炎症细胞、嗜中性粒细胞的聚集相关, 表明ADAM8能促进炎症细胞向哮喘患者气道迁移。与Oreo等^[12]研究结果一致的是, 本研究发现哮喘患儿外周血中ADAM8 mRNA和蛋白表达水平均明显上调, 且与FEV₁, FEV₁/FVC, PEF等肺功能指标呈高度负相关。提示ADAM8高表达能诱导哮喘发生, 促进病情发展。

IRF是一类转录因子, 定位于细胞核, 通过干扰素(interferon, IFN)信号通路参与调节多种基因表达, 参与细胞免疫、细胞分化等生理过程^[13]。研究^[14]发现大鼠感染呼吸道合胞病毒后, IRF1能通过调节大鼠神经源性炎症介质的表达, 促进气道炎症的发生。Bosco等^[15]发现IRF7在病毒诱导的哮喘发作过程中发挥着重要作用, 推测IRF7可作为治疗哮喘的新靶点。Chen等^[16]发现IRF4在过敏性哮喘患者单个核细胞中高水平表达, 推测IRF4参与过敏性哮喘患者全身炎症的发生。Wang等^[17]发现IRF5与哮喘易感性和疾病严重程度有关。推测IRF1高表达参与哮喘的发生, 通过参与炎症反应, 影响哮喘患者的肺功能, 促进病情发展^[14]。本研究发现ADAM8和IRF1在哮喘患儿外周血中均呈现高水平表达, 采用Pearson对二者进行相关性分析发现: 哮喘患儿外周血中ADAM8和IRF1的表达呈高度正相关。提示ADAM8, IRF1具有协同致炎作用, 共同参与哮喘疾病的发生、发展过程。

综上所述, 本研究结果表明: ADAM8, IRF1在哮喘患儿外周血中明显高表达, 与FEV₁, FEV₁/FVC, PEF等肺功能指标高度负相关, 具有协同致炎作用, 提示ADAM8, IRF1可作为临床上评估哮喘病情发展的参考指标, 推测二者可作为治疗哮喘的新靶点。

参考文献

1. Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017, 17(2): 99-103.
2. 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697. Chinese Medical Association Respiratory Diseases Branch Asthma Group. Guidelines for prevention and treatment of bronchial asthma

- (2016)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 39(9): 675-697.
3. Chen J, Jiang X, Duan Y, et al. ADAM8 in asthma. Friend or foe to airway inflammation?[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(6): 875-884.
 4. Dou L, Liang HF, Geller DA, et al. The regulation role of interferon regulatory factor-1 gene and clinical relevance[J]. Hum Immunol, 2014, 75(11): 1110-1114.
 5. 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. Chinese Medical Association Pediatric Branch Respiratory Group. Guidelines for the diagnosis and prevention of bronchial asthma in children (2016)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54(3): 167-181.
 6. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 673-683.
 7. Schlomann U, Koller G, Conrad C, et al. ADAM8 as a drug target in pancreatic cancer[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6175.
 8. 张林, 张云, 张智峰, 等. 整合素和金属蛋白酶33基因V4多态性与支气管哮喘易患性关系的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(21): 2472-2477. ZHANG Lin, ZHANG Yun, ZHANG Zhifeng, et al. V4 polymorphisms in the ADAM33 gene and liability of bronchial asthma: a meta-analysis on their relationship[J]. Chinese General Practice, 2014, 17(21): 2472-2477.
 9. 方丽萍, 陈敏, 张方, 等. 解整合素-金属蛋白酶33在不同严重程度哮喘患者血清中的表达水平及其与气道慢性炎症的关系[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(5): 521-524. FANG Liping, CHEN Min, ZHANG Fang, et al. Expression of serum ADAM33 in patients with different severity of asthma and the relation to airway chronic inflammation[J]. Bulletin of Medical Postgraduate, 2017, 30(5): 521-524.
 10. 刘燕, 刘晟, 吴宏辉, 等. 解整合素-金属蛋白酶10基因与儿童哮喘的相关性分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 35(8): 580-583. LIU Yan, LIU Sheng, WU Honghui, et al. Association between ADAM10 polymorphism and clinical characteristics in children with asthma[J]. The Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 35(8): 580-583.
 11. Knolle MD, Nakajima T, Hergrueter A, et al. Adam8 limits the development of allergic airway inflammation in mice[J]. J Immunol, 2013, 190(12): 6434-6449.
 12. Oreo KM, Gibson PG, Simpson JL, et al. Sputum ADAM8 expression is increased in severe asthma and COPD[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(3): 342-352.
 13. 沈金花, 吕印, 刘庆华. 干扰素调节因子的研究进展[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2014, 33(2): 41-44. SHEN Jinhua, LÜ Yin, LIU Qinghua. Research progress on the interferon regulatory factor[J]. Journal of South Central University for Nationalities. Natural Science Edition, 2014, 33(2): 41-44.
 14. 李茉莉, 潘频华, 胡成平, 等. 干扰素调节因子1在呼吸道合胞病毒感染后气道神经源性炎症的调控作用[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(18): 21-24. LI Moli, PAN Pinhua, HU Chengping, et al. Modulatory effect of interferon regulatory factor 1 in respiratory syncytial virus infection on the airway neurogenic inflammation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2013, 23(18): 21-24.
 15. Bosco A, Ehteshami S, Panyala S, et al. Interferon regulatory factor 7 is a major hub connecting interferon-mediated responses in virus-induced asthma exacerbations in vivo[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(1): 88-94.
 16. Chen X, Gao Y, Yang J. Elevated interferon regulatory factor 4 levels in patients with allergic asthma[J]. J Asthma, 2012, 49(5): 441-449.
 17. Wang C, Rose-Zerilli MJ, Koppelman GH, et al. Evidence of association between interferon regulatory factor 5 gene polymorphisms and asthma[J]. Gene, 2012, 504(2): 220-225.

本文引用: 梁雯慧, 庄帝钱, 刘雅玲, 郭瑞雪. 支气管哮喘患儿外周血中ADAM8、IRF1的表达水平及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2583-2588. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.012

Cite this article as: LIANG Wenhui, ZHUANG Diqian, LIU Yaling, GUO Ruixue. ADAM8 and IRF1 expression levels in peripheral blood of children with bronchial asthma and clinical significance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2583-2588. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.012