

血清双特异性磷酸酶1水平变化在儿童支气管哮喘中的临床意义

张会会¹, 郭兴青²

¹荣成市石岛人民医院儿科, 山东 威海

²青岛大学附属医院儿童呼吸心血管科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月10日

摘要

本研究旨在探讨血清DUSP1水平变化在哮喘患儿中的表达及其与哮喘发作风险、严重程度和炎症细胞因子的关系。方法: 选取2020年1月至2021年2月在青岛大学附属医院儿童呼吸科就诊的哮喘急性发作期儿童52例、哮喘慢性持续期50例和健康儿童50例进行研究。在青岛大学附属医院检验科, 采用酶联免疫吸附法检测血清DUSP1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-17水平。结果: ① 血清DUSP1水平在健康儿童中最高, 在哮喘慢性持续期儿童中次之, 在哮喘急性发作期儿童中最低($P < 0.001$)。② 血清DUSP1水平变化与哮喘发作风险、急性发作期严重程度呈负相关($P < 0.05$)。③ 哮喘急性发作期儿童血清DUSP1水平与TNF- α 、IL-1 β 、IL-17呈负相关($P < 0.05$), 与血清IL-6无相关性($P > 0.05$)。④ 哮喘慢性持续期儿童血清DUSP1水平与血清TNF- α 、IL-1 β 水平呈负相关($P < 0.05$), 与血清IL-6或IL-17无相关性($P > 0.05$)。在健康儿童中, 血清DUSP1水平与炎症因子无相关性($P > 0.05$)。结论: 血清DUSP1水平变化可能作为预测哮喘儿童的急性发作的生物学标志物, 与哮喘患儿急性发作期、慢性持续期的炎症细胞因子密切相关。

关键词

双特异性磷酸酶1, 哮喘, 儿童

Clinical Significance of the Level of Serum Dual-Specificity Phosphatase 1 in Children with Asthma

Huihui Zhang¹, Xingqing Guo²

¹Department of Pediatrics, Shidao People's Hospital of Rongcheng, Weihai Shandong

²Pediatric Respiratory and Cardiovascular Department, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

文章引用: 张会会, 郭兴青. 血清双特异性磷酸酶 1 水平变化在儿童支气管哮喘中的临床意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15651-15659. DOI: 10.12677/acm.2023.13102189

Abstract

The objective of this study was to explore the association between changes in serum DUSP1 expression levels and the risk, severity, and release of relevant inflammatory cytokines in children with asthma. **Methods:** A total of 152 patients who visited the Department of Pediatric Respiriology at The Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2020 to February 2021 were selected in this study. Among them, there were 52 children with acute asthma exacerbation, 50 children with chronic persistent asthma, and 50 healthy children. Serum levels of DUSP1, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, and IL-17 were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay in the laboratory of The Affiliated Hospital of Qingdao University. **Results:** ① The serum DUSP1 level of healthy children was the highest, followed by that of children with chronic persistent asthma, and that of children with acute exacerbation was the lowest ($P < 0.001$). ② The serum DUSP1 levels were negatively correlated with asthma exacerbation risk and severity during acute exacerbation ($P < 0.05$). ③ In children with acute asthma exacerbation, serum DUSP1 levels were negatively correlated with TNF- α , IL-1 β , and IL-17 ($P < 0.05$), but not correlated with serum IL-6 ($P > 0.05$). ④ In children with chronic persistent asthma, serum DUSP1 levels were negatively correlated with serum TNF- α and IL-1 β levels ($P < 0.05$), but not correlated with serum IL-6 or IL-17 ($P > 0.05$). In healthy children, serum DUSP1 levels showed no correlation with inflammatory factors ($P > 0.05$). **Conclusion:** The serum DUSP1 levels have the potential to serve as a biological marker for predicting acute asthma exacerbation in children and are closely associated with the release of inflammatory cytokines during acute exacerbation and chronic persistent periods in children with asthma.

Keywords

Dual-Specificity Phosphatase 1, Asthma, Children

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

支气管哮喘(Bronchial Asthma), 是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病, 严重影响儿童生活质量。最近20年内我国儿童哮喘患病率以每10年增加50%以上的幅度增长, 上海地区的患病率最高7.57%, 已接近发达国家水平[1]。目前哮喘的发病机制仍不十分清楚, 与免疫因素、神经、精神和内分泌因素、遗传学背景和神经信号通路异常密切相关[2]。其中T细胞的免疫失衡在哮喘发病过程中的作用成为国内外学者研究的热点[3]。Th1/Th2细胞的免疫失衡参与了哮喘的发病[4], 儿童哮喘多表现为反复发作的咳嗽、喘息、胸闷、气短等, 部分引起呼吸困难、呼吸衰竭等, 甚至危及生命[5], 据统计, 2015~2019儿童哮喘死亡率为0.02~0.03/10万[6]。在儿童支气管哮喘的管理中, 迫切需要寻找新的生物学标志物, 来评估哮喘儿童的急性发作以及对药物治疗的反应[7]。

双特异性磷酸酶1 (Dual-specific Phosphatase 1, DUSP1) 也被称为丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated Protein Kinase, MAPK)磷酸酶1 (Mitogen-activated Protein Kinase, MKP-1), 最初被证实

是细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal-regulated Kinase, ERK)的特异性磷酸酶[8]。国外学者报道, DUSP1 是辅助性 T 细胞 Th1 分化所必需的[9], 且 Th1/Th2 细胞免疫失衡参与儿童支气管哮喘发病机制的研究在国内外大量的文献中得以证实[10]。DUSP1 是气道上皮细胞中促进过敏反应的负性调节因子, 在支气管哮喘的进展中起着至关重要的作用[11] [12]。此外, DUSP1 通过抑制 MAPK 活化, 并通过 p38 和 ERK1/2 信号通路参与哮喘的发病[9]。国外学者研究发现, DUSP1 还通过抑制 M1 型巨噬细胞活化, 促进 M2 型巨噬细胞活化, 增强糖皮质激素在哮喘中的抗炎作用[13]。

本研究旨在探讨血清 DUSP1 在哮喘患儿中的表达及其与哮喘发作风险、严重程度以及与炎症细胞因子的关系。

2. 方法

2.1. 研究对象

在 2020 年 1 月至 2021 年 2 月期间, 在青岛大学附属医院儿童呼吸科, 共选择了 52 名哮喘急性发作期儿童和 50 名哮喘慢性持续期作为实验组, 并选取了 50 名健康儿童, 作为健康对照组。所有儿童的年龄都在 1 至 14 岁之间, 各组间在年龄、性别、身高、体重、哮喘家族史等临床特征上无显著性差异。

2.1.1. 纳入标准

- 1) 符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》中的诊断标准[14];
- 2) 家长对研究内容知情, 并签署知情同意书;
- 3) 自愿参与;
- 4) 经伦理委员会审批通过。

2016 版指南推荐的哮喘诊断标准:

- 1) 反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷, 多与接触变应原、冷空气、物理或化学性刺激、呼吸道感染、运动以及过度通气(如大笑和哭闹)等有关, 常在夜间和(或)清晨发作或加剧。
- 2) 发作时在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) 上述症状和体征经抗哮喘治疗有效或自行缓解。
- 4) 除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。
- 5) 临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音), 应至少具备以下 1 项: ① 证实存在可逆性气流受限: a) 支气管舒张试验阳性: 吸入速效 β_2 受体激动剂(如沙丁胺醇压力定量气雾剂 200~400 μg)后 15 分钟第一秒用力呼气量(FEV1)增加 $\geq 12\%$; b) 抗炎治疗后肺通气功能改善: 给予吸入糖皮质激素和(或)抗白三烯治疗 4 周, FEV1 增加 $\geq 12\%$; ② 支气管激发试验阳性; ③ 最大呼气峰流量(PEF)日间变异率(连续监测 2 周)均值 $\geq 13\%$ 。

符合 1~4 条或 4、5 条者, 可以诊断为哮喘。

2.1.2. 排除标准

- 1) 合并基础疾病、重要脏器功能障碍;
- 2) 合并有过敏性疾病或其他呼吸道疾病;
- 3) 失访患儿;
- 4) 近四周内全身使用过糖皮质激素及其他免疫抑制剂或免疫增强剂者。

研究方案已获青岛大学附属医院机构审查委员会批准。所有参与者的法定监护人都签署了书面知情同意书。

2.2. 实验方法 采用 ELISA 法检测所有研究对象 IL-1 β 、IL-6、IL-17、人 TNF- α 检测的水平

① IL-1 β 、IL-6、IL-17、人 TNF- α 检测：青岛大学附属医院检验科。具体步骤如下：

标本采集：血清或血浆(溶血、脂血、黄疸血样标本不用)，取血量 2 mL，血浆：(EDTA 抗凝，紫色采血管)首要推荐。离心条件：取血 4 小时内，至少 1000 g 离心 10 分钟，取分离出的血浆送检。

② 血清 DUSP1 检测：采用人双特异性蛋白磷酸酶 1 试剂盒(中国武汉伊艾博公司)，采用 ELISA 法检测血清中 DUSP1 水平。

2.3. 统计数据

本实验数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理，计数资料采用例数或百分数(%), 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料的两组数比较采用 χ^2 检验。相关性检验采用 Pearson 相关分析，均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 哮喘患儿的临床特点及健康对照

52 例哮喘急性发作期儿童、50 例慢性持续期儿童和 50 例健康对照儿童基本情况及检查结果如表 1~表 3 所示，平均年龄分别为 6.1 ± 2.8 岁、 6.1 ± 2.5 岁和 6.4 ± 2.8 岁。嗜酸粒细胞计数、IgE、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 的中位数及 FEV1/FVC 和 FEV1 (% 预测值)的平均数有差异(均 $P < 0.001$)。

Table 1. Basic situation among groups

表 1. 各组间基本情况

项目	哮喘急性发作期儿童 (n = 52)	哮喘慢性持续期儿童 (n = 50)	健康对照组儿童 (n = 50)	P 值
年龄(岁), 平均值 \pm SD	6.1 ± 2.8	6.1 ± 2.5	6.4 ± 2.8	0.788
性别, n (%)				0.343
女	26 (50.0)	23 (46.0)	18 (36.0)	
男	26 (50.0)	27 (54.0)	32 (64.0)	
身高(cm), 平均值 \pm SD	115.8 ± 16.5	113.8 ± 14.6	120.7 ± 18.8	0.111
体重(kg), 平均值 \pm SD	22.7 ± 7.6	22.1 ± 7.3	24.6 ± 9.9	0.282
哮喘家族史, n (%)				0.332
没有	40 (76.9)	40 (80.0)	44 (88.0)	
有	12 (23.1)	10 (20.0)	6 (12.0)	

缩写：SD，标准差。

Table 2. Severity of subjects during acute attack

表 2. 受试者急性发作期严重程度

项目	哮喘急性发作期儿童 (n = 52)	哮喘慢性持续期儿童 (n = 50)	健康对照组儿童 (n = 50)	P 值
严重程度, n (%)				-
轻	12 (23.1)	-	-	
中	28 (53.8)	-	-	
重	12 (23.1)	-	-	

Table 3. Examination results between groups**表 3.** 各组间检查结果

项目	哮喘急性发作期儿童 (n = 52)	哮喘慢性持续期儿童 (n = 50)	健康对照组儿童 (n = 50)	P 值
嗜酸性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	0.5 (0.4~0.7)	0.2 (0.1~0.3)	0.1 (0.1~0.1)	<0.001
IgE (IU/mL)	237.5 (153.4~367.5)	74.6 (51.4~118.1)	40.0 (23.9~54.6)	<0.001
FEV1/FVC (%), 平均值 \pm SD	67.9 \pm 6.5	78.2 \pm 3.4	83.7 \pm 2.6	<0.001
FEV1 (预测值%), 平均值 \pm SD	77.6 \pm 6.2	88.1 \pm 4.5	100.1 \pm 6.2	<0.001
TNF- α (pg/mL)	61.1 (47.7~94.9)	28.8 (24.2~40.7)	20.9 (16.7~27.4)	<0.001
IL-1 β (pg/mL), 中位数(IQR)	5.5 (4.3~7.4)	2.3 (1.5~3.0)	1.5 (1.1~1.8)	<0.001
IL-6 (pg/mL), 中位数(IQR)	62.7 (37.5~83.7)	22.1 (20.1~26.0)	12.7 (9.0~16.4)	<0.001
IL-17 (pg/mL), 中位数(IQR)	85.0 (47.7~137.8)	35.0 (29.3~41.1)	35.0 (29.3~41.1)	<0.001

IgE, 免疫球蛋白 E; FEV1, 用力呼气量在 1 秒内; FVC; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β , 白细胞介素-1 β ; IL-6, 白细胞介素-6; IL-17, 白细胞介素-17。

3.2. 血清 DUSP1 水平在哮喘患儿中的表达

血清 DUSP1 水平在健康对照组中最高, 在哮喘慢性持续期儿童中次之, 在哮喘急性发作期儿童中最低($P < 0.001$)。结果显示, 哮喘急性发作期和慢性持续期患儿的血清 DUSP1 水平均低于健康对照组(均 $P < 0.001$)。由 ROC 曲线可以看出, DUSP1 在鉴别哮喘儿童和健康儿童方面有显著差异, AUC 为 0.847, 95%置信区间(CI)为 0.780~0.914 (图 1); 同时, 血清 DUSP1 水平具有一定的鉴别哮喘急性发作期和慢性持续期的能力, AUC (95%CI)为 0.755 (0.661~0.849) (图 2)。

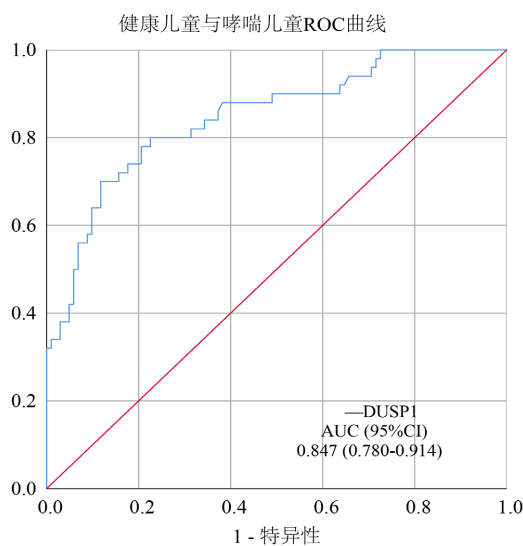


Figure 1. Serum DUSP1 level ROC in healthy children and asthmatic children

图 1. 健康儿童与哮喘儿童血清 DUSP1 水平 ROC

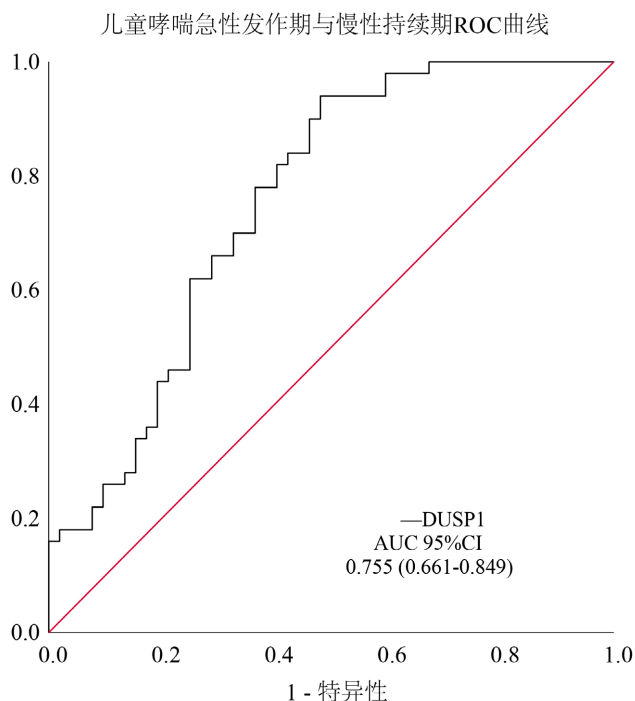


Figure 2. Serum DUSP1 level ROC in acute attack and chronic duration of asthma

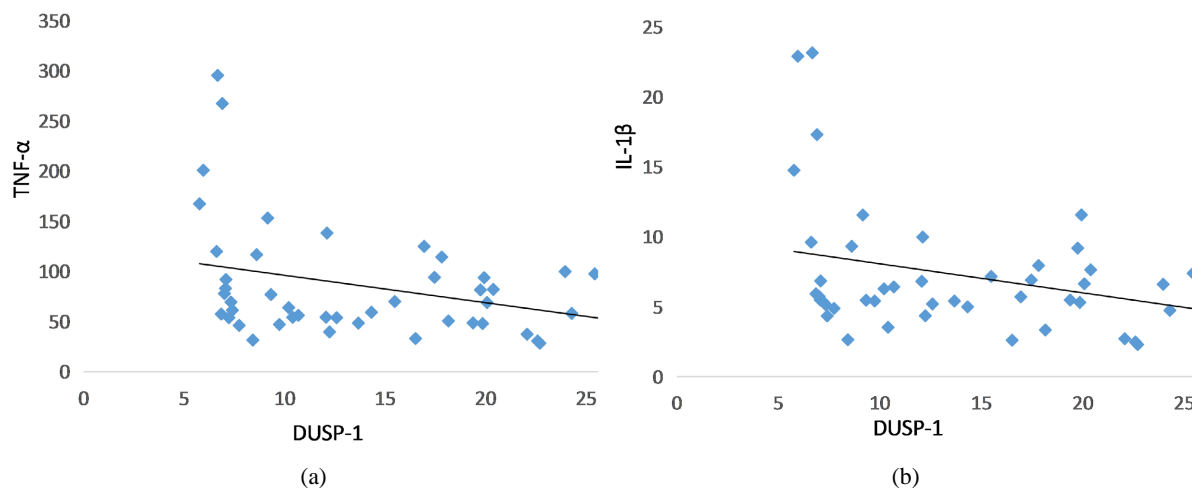
图 2. 哮喘急性发作期与慢性持续期血清 DUSP1 水平 ROC

3.3. 血清 DUSP1 水平与哮喘儿童病情严重程度及炎症因子的结果

血清 DUSP1 水平与哮喘急性发作期儿童的发作严重程度呈负相关($r_s = -0.338, P = 0.014$)。

哮喘急性发作期血清 DUSP1 水平与 $TNF-\alpha$ ($r_s = -0.423, P = 0.002$)、 $IL-1\beta$ ($r_s = -0.389, P = 0.004$)、 $IL17$ ($r_s = -0.293, P = 0.035$)呈负相关(图 3(a)~(c))，未发现血清 DUSP1 水平与血清 $IL-6$ 有相关性($r_s = -0.241, P = 0.085$) (图 3(d))。

哮喘慢性持续 DUSP1 水平 $TNF-\alpha$ ($r_s = -0.300, P = 0.034$)、 $IL-1\beta$ ($r_s = -0.309, P = 0.029$)呈负相关。在哮喘慢性持续期儿童及健康对照中，未发现血清 DUSP1 水平与血清 $IL-6$ 或 $IL-17$ 相关(均 $P > 0.05$)。



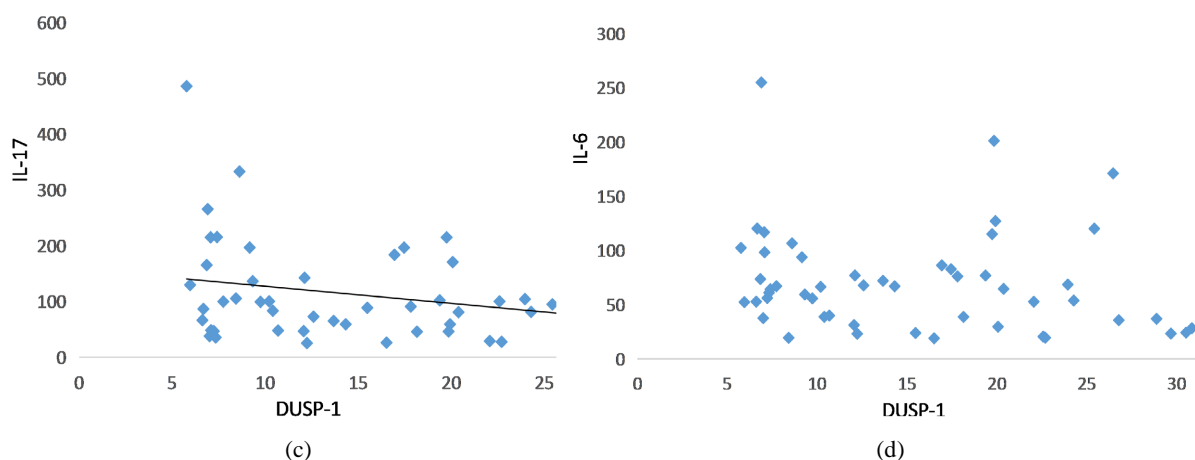


Figure 3. (a)~(d) The linear relationship between serum DUSP-1 level and TNF- α , IL-1 β , IL-17 and IL-6, respectively
图 3. (a)~(d) 血清 DUSP-1 水平分别与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、IL-6 的线性关系

3.4. 血清 DUSP1 水平与支气管哮喘儿童其他疾病特征的关系

哮喘急性发作期儿童组, 血清 DUSP1 水平与 IgE 呈负相关($r_s = -0.277, P = 0.047$), 与嗜酸性粒细胞计数、FEV1/FVC 或 FEV1 (% 预测值)无明显相关性(均 $P > 0.05$)。在哮喘慢性持续期及健康对照组儿童中, 血清 DUSP1 水平与嗜酸性粒细胞计数、IgE、FEV1/FVC 以及 FEV1 (% 预测值)没有明显相关性(所有 $P > 0.05$)。

4. 讨论

既往文献表明 DUSP1 在自身免疫性疾病(如银屑病) [15]、缺氧性疾病(如高原病) [16]、炎症性疾病(如骨关节炎) [17]、心血管系统[18]、癌症[19]等疾病中发挥着重要作用。与儿童支气管哮喘的关系国内外鲜有报道, 我们的研究旨在研究二者的相关性。

4.1. DUSP1 与哮喘发作

研究发现血清 DUSP1 水平在健康对照中最高, 其次是支气管哮喘慢性持续期的儿童, 在急性发作期儿童中最低。考虑其原因如下: 1) DUSP1 通过靶向 MAPK 信号通路参与支气管哮喘的发病机制[20] [21], 影响支气管哮喘的发生发展; 因此, 支气管哮喘儿童的血清 DUSP1 水平低于健康对照; 2) 血清 DUSP1 是一种具有抗炎特性的蛋白质, 较高的炎症水平能提高疾病活动性, 因此, 支气管哮喘急性发作期儿童的血清 DUSP1 水平低于慢性持续期儿童。监测血清 DUSP1 水平可以鉴别哮喘儿童和健康儿童、哮喘急性发作期和慢性持续期, 提示血清 DUSP1 水平可能作为哮喘和哮喘发作风险的生物标志物。

4.2. DUSP1 与炎症因子

既往研究表明, DUSP1 通过 MAPK 通路调节炎症因子水平[22]。在我们的研究中, 血清 DUSP1 水平与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 等炎症细胞因子在哮喘急性发作期儿童中呈负相关, 血清 DUSP1 水平与血清 TNF- α 、IL-1 β 水平在慢性持续期儿童中轻度相关。其可能的原因是: 1) DUSP1 可能通过抑制 p38/MAPK 和 JNK/MAPK 信号通路抑制哮喘炎症和分解代谢介质[23], 从而减轻炎症反应; 2) 支气管哮喘急性发作期儿童组炎症反应较慢性持续期儿童组更明显, 支气管哮喘急性发作期儿童组血清 DUSP1 水平与炎症细胞因子的相关性较慢性持续期儿童组更明显。

4.3. DUSP1 与哮喘急性发作期严重程度

急性发作期的严重程度反映支气管哮喘严重程度和炎症程度, 早期识别支气管哮喘急性发作期的严重程度, 对于指导支气管哮喘患者的治疗具有重要意义。本研究发现血清 DUSP1 水平与支气管哮喘发作的严重程度有关, 其原理可能是 DUSP1 降低了哮喘免疫细胞的免疫反应, 进而抑制了气道慢性炎症, 进一步降低了哮喘发作的严重程度。因此, 血清 DUSP1 水平与哮喘急性发作期儿童的发作严重程度呈负相关。此外, 在支气管哮喘急性发作期儿童中, 血清 DUSP1 水平与血清 IgE 水平呈负相关, 反映 DUSP1 可能降低过敏的免疫应答。

5. 结论

综上所述, 血清 DUSP1 水平与儿童支气管哮喘关系密切, 在儿童支气管哮喘发作中起到正面作用, 其与哮喘急性发作风险呈负相关, 即 DUSP1 越高, 哮喘发作风险越低; 其与哮喘急性发作程度和炎症细胞因子水平呈负相关, 即 DUSP1 越高, 哮喘急性发作严重程度越低, 炎症细胞因子水平越低, 反之亦然。这些发现提示: 第一, 血清 DUSP1 水平可以作为潜在的支气管哮喘发作的生物标志物, 预测儿童支气管哮喘的发作, 以便临床及时治疗。第二, 监测血清 DUSP1 水平, 监测支气管哮喘儿童发病过程, 区分急性发作期及慢性持续期, 并评估治疗效果。第三, 为发现新的支气管哮喘治疗药物提供思路, 如炎症细胞因子靶向药物、酶激动剂等。

参考文献

- [1] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [2] Vafaei, F., Shirzad, S., Shamsi, F. and Boskabady, M.H. (2022) Neuroscience and Treatment of Asthma, New Therapeutic Strategies and Future Aspects. *Life Sciences*, **292**, Article ID: 120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175>
- [3] Jeong, J. and Lee, H.K. (2021) The Role of CD4⁺ T Cells and Microbiota in the Pathogenesis of Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11822. <https://doi.org/10.3390/ijms222111822>
- [4] 刘占有, 戴帆, 等. DUSP1 通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路介导 BCG 诱导的巨噬细胞自噬[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(12): 1013-1020, 1029.
- [5] 于思菁, 朱述阳, 陈碧, 等. 系统免疫炎症指数与哮喘严重程度的相关性[J]. 临床肺科杂志 2021, 26(12): 1800-1803, 1810.
- [6] 沈礼丽, 周礼霞. 1990-2019 年中国 15 岁以下儿童哮喘发病率和死亡率时间趋势及年龄-时期-队列效应分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(21): 3871-3876.
- [7] Papadopoulos, N.G., Miligkos, M. and Xepapadaki, P. (2022) A Current Perspective of Allergic Asthma: From Mechanisms to Management. In: Traidl-Hoffmann, C., Zuberbier, T. and Werfel, T., Eds., *Allergic Diseases—From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention*, Springer, Cham, 69-93. https://doi.org/10.1007/164_2021_483
- [8] Trotter, E.D., Chan, K., Allain, D. and Chauvin-Kimoff, L. (2021) Managing an Acute Asthma Exacerbation in Children. *Paediatrics & Child Health*, **26**, 438-439. <https://doi.org/10.1093/pch/pxab058>
- [9] Wancket, L.M., Frazier, W.J. and Liu, Y. (2012) Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase (MKP)-1 in Immunology, Physiology, and Disease. *Life Sciences*, **90**, 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.11.017>
- [10] 张艺森, 张剑, 信军, 等. 哮喘急性发作期血清 IL-21、IL-6、IL-17 水平的变化及意义[J]. 现代生物医学进展, 2019, 16(6): 166-169.
- [11] Golebski, K., van Egmond, D., de Groot, E.J., Roschmann, K.I., Fokkens, W.J. and van Drunen, C.M. (2015) EGR-1 and DUSP-1 Are Important Negative Regulators of Pro-Allergic Responses in Airway Epithelium. *Molecular Immunology*, **65**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.011>
- [12] Moosavi, S.M., Prabhala, P. and Ammit, A.J. (2017) Role and Regulation of MKP-1 in Airway Inflammation. *Respiratory Research*, **18**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0637-3>
- [13] Hoppstädter, J. and Ammit, A.J. (2019) Role of Dual-Specificity Phosphatase 1 in Glucocorticoid-Driven An-

- ti-inflammatory Responses. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01446>
- [14] 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. 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.
- [15] Chang, W.J., Niu, X.P., Hou, R.X., Li, J.Q., Liu, R.F., Wang, Q., *et al.* (2015) LITAF, HHEX, and DUSP1 Expression in Mesenchymal Stem Cells from Patients with Psoriasis. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 15793-15801. <https://doi.org/10.4238/2015.December.1.31>
- [16] 董华平. 缺氧诱导巨噬细胞中双特异性磷酸酶 1 表达及其功能的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 陆军军医大学, 2019.
- [17] Peng, H.Z., Yun, Z., Wang, W. and Ma, B.A. (2017) Dual Specificity Phosphatase 1 Has a Protective Role in Osteoarthritis Fibroblast-Like Synoviocytes via Inhibition of the MAPK Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 8441-8447. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7617>
- [18] Zhang, W., Zhang, Y., Zhang, H., Zhao, Q., Liu, Z. and Xu, Y. (2019) USP49 Inhibits Ischemia-Reperfusion-Induced Cell Viability Suppression and Apoptosis in Human AC16 Cardiomyocytes through DUSP1-JNK1/2 Signaling. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 6529-6538. <https://doi.org/10.1002/jcp.27390>
- [19] Molkenkin, J.D. (2004) Calcineurin-NFAT Signaling Regulates the Cardiac Hypertrophic Response in Coordination with the MAPKs. *Cardiovascular Research*, **63**, 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.01.021>
- [20] 赵超, 张彩苹. 支气管哮喘患者血清白介素 17、白介素 10 表达与呼出气一氧化氮的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(9): 679-682.
- [21] Shao, L.L., Gao, M.M., Gong, J.X. and Yang, L.Y. (2021) DUSP1 Regulates Hippocampal Damage in Epilepsy Rats via ERK1/2 Pathway. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **118**, Article ID: 102032. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.102032>
- [22] 高阳, 杨帆. 支气管哮喘患者外周血 Th1、Th2 与 Th17 细胞表达水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(1): 76-79.
- [23] Korhonen, R., Turpeinen, T., Taimi, V., Nieminen, R., Goulas, A. and Moilanen, E. (2011) Attenuation of the Acute Inflammatory Response by Dual Specificity Phosphatase 1 by Inhibition of p38 MAP Kinase. *Molecular Immunology*, **48**, 2059-2068. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.06.439>