

DOI: 10.13382/j.jemi.B2407624

基于呼吸道黏液拉曼光谱的肺炎分类方法研究*

白雪¹ 李晨曦¹ 翟嘉^{2,3} 邹映雪^{2,3} 刘蓉¹ 陈文亮¹

(1. 天津大学精密仪器与光电子工程学院 天津 300072; 2. 天津大学医学院 天津 300072;

3. 天津市儿童医院 天津 300074)

摘要:肺炎作为全球范围内一种常见的呼吸道感染性疾病,易于引发各类并发症,因此其精准的分类是临床肺炎诊断及治疗面临的关键问题。针对呼吸道感染及肺炎精准分类的诊断需要,通过研究基于呼吸道黏液拉曼光谱的技术,发展一种有效的肺炎分类诊断方法。首先收集正常、普通肺炎以及并发慢性支气管炎的肺炎患者的呼吸道黏液样品,通过拉曼光谱技术分析各组样品中的黏蛋白糖基化和纤维化过程对应的成分及分子键变化,准确识别出疾病相关的分子特征和化学变化。再结合主成分分析和偏最小二乘判别方法,构建一个能够区分不同类型肺炎的分类模型。实验结果显示,该模型在肺炎分类上表现出较高的准确性,总体分类准确率可达到99.08%,其中普通肺炎和慢性支气管炎肺炎的区分准确率分别高达100%和97.4%。研究中的基于分子光谱的肺炎分类方法,不仅证实了拉曼光谱技术在感染性疾病诊断中的应用潜力,也为未来在更广泛的感染性疾病诊断中使用分子光谱技术提供了参考。

关键词:拉曼光谱;肺炎;呼吸道黏液;分类

中图分类号: TN247;O436.2 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 140.3060

Classification of pneumonia based on Raman spectroscopy of respiratory mucus

Bai Xue¹ Li Chenxi¹ Zhai Jia^{2,3} Zou Yingxue^{2,3} Liu Rong¹ Chen Wenliang¹

(1. School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Medical School of Tianjin University, Tianjin 300072, China; 3. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China)

Abstract: Pneumonia, a common respiratory infection worldwide, often leads to various complications, making its precise classification a critical issue in clinical diagnosis and treatment. This study addresses the need for accurate classification of respiratory infections and pneumonia by developing an effective diagnostic method based on the Raman spectroscopy of respiratory mucus. Initially, respiratory mucus samples from normal individuals, patients with common pneumonia, and those with concomitant chronic bronchitis were collected. Through Raman spectroscopic analysis, molecular features and chemical changes related to mucin glycosylation and fibrosis in each group were accurately identified, detailing the components and molecular bond alterations associated with the disease. Subsequently, combining principal component analysis and partial least squares discriminant analysis, a classification model capable of distinguishing between different types of pneumonia was constructed. Experimental results demonstrated high accuracy of the model in classifying pneumonia, with an overall classification accuracy reaching 99.08%, and specifically, 100% and 97.4% accuracy in distinguishing common pneumonia and chronic bronchitis, respectively. The study not only confirms the potential of Raman spectroscopy in the diagnosis of infectious diseases but also provides a reference for the broader application of molecular spectroscopic techniques in infectious disease diagnostics.

Keywords: Raman spectroscopy; pneumonia; respiratory mucus; classification

收稿日期: 2024-06-26 Received Date: 2024-06-26

* 基金项目: 国家自然科学基金(81871396, 81971657)、天津市自然科学基金重点项目(20JCZDJC00630)项目资助

0 引言

肺炎是一种严重的呼吸道感染性疾病,其病原体种类繁多且临床表现复杂,容易诱发诸多疾病,严重威胁人民健康,并造成沉重的社会医疗负担^[1]。该疾病可引起呼吸道黏液的高度分泌,从而导致上皮细胞损伤;在严重情况下,可能进一步引起塑性支气管炎,甚至危及生命的呼吸循环衰竭^[2]。在正常生理状态下,呼吸道黏液主要由杯状细胞和粘膜下腺的黏液细胞分泌,通过黏液纤毛的传送功能、咳嗽反射可有效清除呼吸道内的有害物质^[3]。但在病理状态下,呼吸道黏液的黏蛋白组成和液体分泌明显改变,高度分泌不仅会加重炎症、增加感染风险,还可能导致气道阻塞、气流受阻、进而引发肺功能持续性下降。因此,开发一种无损、快速的方法来检测感染导致的呼吸道黏液变化,并研究不同类型肺炎对呼吸道上皮细胞的损伤机理,对于提升肺炎及呼吸道感染疾病的临床诊断精度,具有比较重要的研究意义和应用价值。

目前,临床上常用于诊断呼吸道疾病及肺炎的方法主要包括血液检验、影像学检查以及纤维支气管镜检查等。其中,血液检验虽广泛应用,但其特异性较差,且无法直接判断呼吸道病变程度^[4]。影像学检查,包括数字X线成像、CT和磁共振等,尽管能提供结构信息,但其成像分辨率限制了对黏液高分泌、呼吸道上皮细胞损伤及气道重塑等细节的诊断效果^[5]。纤维支气管镜检查能够直视支气管内部病变,然而,由于成像范围和分辨率的限制,其活检阳性率通常仅为60%~70%,存在较高的漏诊和误诊风险^[6]。在进行气管镜检查过程中,通过气道黏膜刷检和支气管肺泡灌洗等手段获取的黏液及上皮细胞等样品,为进一步的精准诊断提供了重要基础。

气道黏液中高度糖基化的黏蛋白与肺炎感染及上皮细胞损伤程度密切相关,因此为临床精准诊断肺炎类型提供了重要依据。拉曼光谱,作为一种高灵敏的分子光谱技术,能够检测蛋白成分及其分子键的变化,进而揭示细胞的代谢状态和损伤程度,现已被广泛应用于生物医学研究和临床诊断。邢钰等^[7]利用拉曼光谱技术研究了肝功能损伤后,细胞内蛋白质、脂质、核酸、类胡萝卜素等物质成分的变化,发现该技术能够准确表征肝细胞的损伤程度,为肝损伤的诊断提供了依据。宋芷仪等^[8]研究了基于拉曼光谱的铜离子诱导的细胞损伤程度检测方法。结果表明,拉曼光谱中 $1\ 083\text{ cm}^{-1}$ 、 $1\ 174\text{ cm}^{-1}$ 、 $1\ 655\text{ cm}^{-1}$ 等光谱峰变化,可以反映出蛋白质氢键、二硫键断裂和脱酰胺,以及细胞受损过程中DNA骨架断裂、核酸含量等变化,展示了拉曼光谱技术在细胞损伤分析中的应用。拉曼光谱在 $900\sim 1\ 800\text{ cm}^{-1}$ 的指纹区包含了蛋白质、脂质、碳水化合物和核酸的分子键信息,特别是

酰胺 I 带($1\ 650\sim 1\ 690\text{ cm}^{-1}$)和酰胺 III 带($1\ 250\sim 1\ 270\text{ cm}^{-1}$),分别由羰基(C=O)的伸缩振动和N-H振动主导,为识别糖基化黏蛋白提供了关键信息^[9]。此外,Münchberg等^[10]利用拉曼光谱研究肺炎病原体特征,发现肺炎支原体中存在大量的类胡萝卜素。这些研究都提供了拉曼光谱用于分析生物样品内蛋白质、脂质、核酸和碳水化合物等生物分子的变化实例。然而,关于怎样利用拉曼光谱来精确区分不同类型的肺炎,现有研究较少涉及。

针对呼吸道感染及不同类型肺炎诊断需要,研究基于呼吸道黏液拉曼光谱的肺炎分类诊断方法。通过检测正常对照及不同类型肺炎的黏液样品拉曼光谱,分析拉曼光谱特征峰对应的蛋白成分及分子变化,结合主成分分析及化学计量学方法,构建肺炎分类模型,为临床上的精准诊断提供了基础。这一研究成果也为拉曼光谱技术在感染性疾病诊断中的应用提供了参考。

1 实验方法

1.1 拉曼光谱检测系统

研究中采用共聚焦拉曼光谱检测系统(RTS2,先锋科技,中国)检测呼吸道黏液样品拉曼光谱,系统组成如图1所示。系统主要由光学显微镜、激光器及高分辨光谱仪组成。激光光源采用功率为25 mW,中心波长532 nm的激光器,50倍物镜及共聚焦成像方式提高样品拉曼光谱检测效率。高精度二维位移台,用于调整样品集位置,确保了测量的准确性。为了保证拉曼光谱检测精度,系统采用 521 cm^{-1} 作为校准峰,光谱检测范围为 $500\sim 2\ 000\text{ cm}^{-1}$,分辨率 0.7 cm^{-1} ,信噪比高于1 000:1。

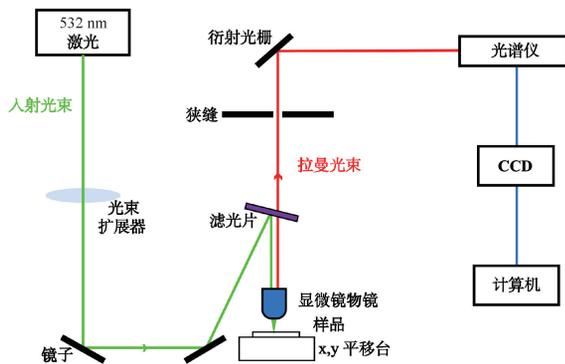


图 1 共聚焦拉曼检测系统示意图

Fig. 1 Schematic diagram of a confocal raman detection system

1.2 实验样品

收集2023年5月至2024年1月天津市儿童医院呼吸科诊治的344例患儿的呼吸道黏液样品,具体情况如

表 1 所示。将全部患儿分为对照组和肺炎组,对照组中 20 例患者未出现肺炎症状,肺炎组中 24 例出现塑性支气管炎(plastic bronchitis, PB), 300 例为普通肺炎。将采集到的支气管灌洗液样品进行离心处理,提取呼吸道黏液样品,并放入 4 ℃ 冰箱内保存。拉曼光谱采集过程中,样品放置于室温环境,保证光谱数据可靠有效。

表 1 344 例肺炎患儿基本资料统计表

Table 1 Basic statistics of 344 children with pneumonia

一般情况		百分比(<i>n</i>)
性别	男	66.6%(229)
	女	33.4%(115)
年龄	年龄≤1岁	15.7%(54)
	1岁<年龄≤3岁	34.3%(118)
	3岁<年龄≤6岁	30.5%(105)
	年龄>6岁	19.5%(67)

1.3 拉曼光谱处理方法

由于原始拉曼光谱受到荧光干扰、基线漂移以及随机噪声等影响,信噪比较低,特征峰不明显。为了提高光谱质量,采用基于多项式拟合的基线校正方法 Savitzky-Golay 滤波方法,以及归一化等预处理方法,降低荧光背景,提高光谱信噪比,为进一步分析拉曼中的分子特征,建立分类模型提供基础。

荧光背景与拉曼光谱较窄的吸收峰特征不同,常表现为缓慢变换的宽谱形态。为了有效消除荧光背景对拉曼光谱特征峰的干扰,可以采用多项式拟合来确定荧光背景的基线漂移,通过调整多项式的阶数和拟合的阈值来优化基线位置^[11]。这种方法可显著提高拉曼光谱数据的质量和可靠性,拟合公式如式(1)所示。

$$p(x) = c_0 + c_1x + c_2x^2 + \dots + c_mx^m \quad (1)$$

其中, c_0, c_1, \dots, c_m 是多项式系数。

从原始光谱 $y(x)$ 中减去拟合的多项式 $p(x)$, 得到校正后的光谱:

$$y_{corrected}(x) = y(x) - p(x) \quad (2)$$

Savitzky-Golay 滤波是一种常用的光谱平滑技术,通过在窗口内对原始光谱进行局部最小二乘多项式拟合,能够在平滑光谱数据的同时,有效地保留光谱的重要峰高及缝宽等特征^[12]。为了消除实验条件的差异对光谱强度的影响,对原始光谱数据进行面积归一化处理,为分析不同物质含量变化提供可靠的数据。

1.4 基于主成分分析与最小二乘判别的肺炎分类方法

呼吸道黏液的拉曼光谱中包含了感染及肺炎病变引起的蛋白质等成分的变化信息,为肺炎的分类诊断提供了依据。为了避免光谱数据冗余造成的过拟合等问题,采用主成分分析(principal component analysis, PCA)对光谱数据进行降维处理,提取与肺炎病变特征相关的光谱

变量,进一步建立基于最小二乘判别方法的分类模型,实现普通肺炎与并发塑性支气管炎肺炎分类。PCA 处理可以降低光谱数据维数,将大量数据变量转化为方差贡献最大的特征,保留数据主要信息,为分类鉴别提供基础^[13]。偏最小二乘判别分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)通过将预测变量和观察变量投影到新的空间中,以最大化被测信号(如光谱数据)与响应变量(样本类别)之间的协方差来实现分类^[14]。两者结合,可实现精准高效的分类模型。

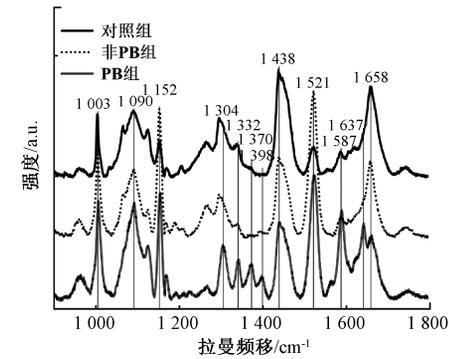
2 结果及讨论

2.1 不同肺炎患者呼吸道黏液的拉曼光谱分析

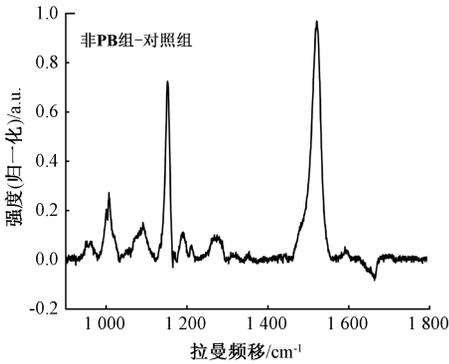
分析比较对照组、普通肺炎(非 PB)组,并发塑性支气管炎肺炎(PB)组的呼吸道黏液样品的拉曼光谱,如图 2(a)所示。在 900~1 800 cm^{-1} 范围内,各组样品的拉曼光谱均呈现出多个明显的特征峰,特别是在 1 003 cm^{-1} 、1 090 cm^{-1} 、1 152 cm^{-1} 、1 438 cm^{-1} 、1 658 cm^{-1} 等位置的谱峰,这些峰主要与黏液中的生物分子,如核酸、蛋白质、脂质和碳水化合物相关。在不同组别之间主要表现为光谱峰强度区别。PB 组黏液样品的拉曼光谱在 1 587 cm^{-1} 处具有较为明显的谱峰,而在对照组和非 PB 组的拉曼光谱中,该位置并没有相应的谱峰。非 PB 组和 PB 组的拉曼光谱在 1 521 cm^{-1} 位置均存在明显的谱峰,相比之下,对照组在此位置的谱峰强度显著较低。

为了深入分析不同类型肺炎与正常状态下的呼吸道黏液的光谱差异,先以对照组为背景光谱,分别与非 PB 组和 PB 组的光谱进行减法运算,得到差减光谱结果,如图 2(b)与(c)所示。为进一步分析不同类型肺炎状态下的呼吸道黏液的光谱差异,再以非 PB 组为背景光谱,与 PB 组的光谱进行减法运算,得到差减光谱结果,如图 2(d)所示。结果表明,与对照组相比,非 PB 组和 PB 组的黏液样品中 1 152 cm^{-1} 和 1 521 cm^{-1} 位置的拉曼峰强度变化最为显著。与非 PB 组相比, PB 组样品光谱中 1 587 cm^{-1} 处的拉曼峰强度表现出更大的变化,此外, PB 组还显示在 1 003 cm^{-1} 、1 332 cm^{-1} 、1 370 cm^{-1} 、1 398 cm^{-1} 等位置存在 4 个明显的拉曼特征峰。为了进一步分析不同类型肺炎在分子层面的变化情况,详细对比不同特征峰对应的分子键及物质成分,结果如表 2 所示。

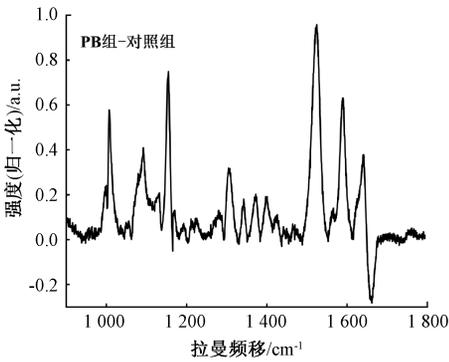
非 PB 组和 PB 组黏液样品的拉曼光谱中的 1 003 cm^{-1} 、1 152 cm^{-1} 和 1 521 cm^{-1} 特征峰主要与苯丙氨酸和类胡萝卜素的含量变化相关。苯丙氨酸含量的增加与肺炎过程中促进其生物合成的代谢通路活化有关^[15]。类胡萝卜素的增加与肺炎支原体的存在相关,此病原体中类胡萝卜素含量丰富^[16],且是引起呼吸道感染的重要



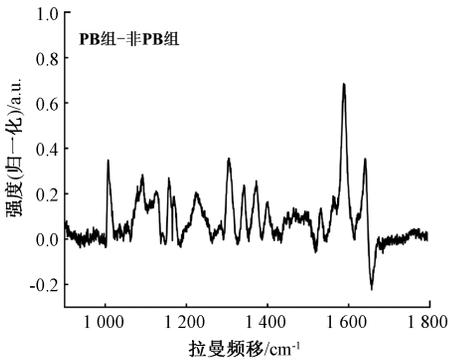
(a) 呼吸道黏液的拉曼光谱图
(a) Raman spectra of respiratory mucus



(b) 普通肺炎-对照
(b) Typical pneumonia - Control



(c) PB肺炎-对照
(c) PB pneumonia - Control



(d) PB肺炎-普通肺炎
(d) PB pneumonia - Typical pneumonia

图 2 呼吸道黏液的拉曼光谱和差减处理光谱

Fig. 2 Raman spectra of mucus and difference spectra

表 2 拉曼光谱特征峰对应物质成分及分子键

Table 2 Corresponding material components and molecular bonds of raman spectral characteristic peaks

峰值 (cm^{-1})	归属			
	核酸	蛋白质	脂质	碳水化合物
1 658		酰胺 I(α -螺旋)		
1 637		酰胺 I (α -螺旋和 β -折叠)		
1 587		羟脯氨酸		
1 521				类胡萝卜素 -C=C-
1 438			亚甲基	
1 398		C=O 对称伸缩振动		
1 370				Neu5Ac C-C
1 332				C-C, C-N 伸缩振动 (GalNAc, GleNA)
1 304		甲基、亚甲基 (胶原蛋白)		
1 152				类胡萝卜素 C-C 伸缩振动
1 090	磷酸基团			
1 003		C-C 骨架 对称环呼吸(苯环)		

因素。1 090 cm^{-1} 的特征峰代表核酸中的磷酸基团,其增加通常与病原体的大量增殖有关。在 PB 组中,1 587 cm^{-1} 的拉曼峰主要与胶原蛋白中羟脯氨酸成分变化有关,而 1 332 cm^{-1} 和 1 370 cm^{-1} 分别对应糖类中的 C-N 拉伸和 C-C 振动伸缩,1 398 cm^{-1} 的峰则代表酮或醛基团中的 C=O 对称伸缩振动。这些特征峰变化与呼吸道黏液的高分泌、胶原蛋白的沉积以及黏蛋白的高度糖基化有关^[17-18]。黏蛋白的糖基化过程中,酮和醛基团通常作为受体,进一步增加黏液的黏稠度和黏附性,加重黏液高分泌等症状^[19]。此外,呼吸道内黏液中纤维蛋白的沉积和凝集成块,也是引发慢性支气管炎病变的重要原因^[20]。

拉曼光谱中 1 637 cm^{-1} 处的特征峰主要与酰胺 I 中的 α 螺旋和 β 折叠结构有关。在 PB 组的黏液中,蛋白质的纤维化导致蛋白构象 α 螺旋和 β 折叠结构发生变化。因此,与正常呼吸道黏液不同,患有慢性支气管炎并发的肺炎患者的黏液中黏蛋白含量显著增加,胶原蛋白、纤维蛋白的沉积更为严重^[20]。拉曼光谱技术能够清晰地展示出不同病理状态下黏液的成分,以及蛋白质纤维化等变化,为基于分子光谱特征的肺炎分类和诊断提供了依据。

2.2 基于拉曼光谱的肺炎分类方法

为了进一步提取拉曼光谱特征,提高分类模型准确度及效率,研究通过对拉曼光谱数据进行 PCA 分析,从中提取能够代表不同类型肺炎病变特征的主成分。利用这些主成分,建立了基于 PLS-DA 的肺炎分类判别模型,分析模型对于不同类型肺炎判别准确度。经 PCA 处理

后,样品拉曼光谱得到的前两个主成分的信息贡献率分别达到 97.9% 和 1.6%,基本包含了全部光谱信息。为了可视化不同样品的主成分差异,分别以 PC1 和 PC2 为横纵坐标轴,绘制了 3 组样品的主成分分布散点图,如图 3(a) 所示。结果显示,同一类型的样品在散点图中聚集性较高,不同组之间距离相隔较远,总体上 3 组样品的分布规律差异较大。对照组与非 PB 组,非 PB 组与 PB 组之间存在较小的重叠区域,进一步利用分类模型,可以实现 3 种类型样品分类。

以 PC1 和 PC2 作为模型输入,构建了基于 PLS-DA 的肺炎患者分类判别模型,总体分类准确率可达到 99.08%。如图 3(b) 所示,分类结果的混淆矩阵显示,非 PB 组样品的分类灵敏度为 100%,证实了拉曼光谱技术在识别普通肺炎患者方面的有效性。PB 组中有 2.6% 的样品被误判为非 PB 组,这是由于两组样品在苯丙氨酸含量和肺炎支原体大量存在的相似性所致。在对照组的分类中发现,只有 87.1% 的样品被正确地归类。这一较低的分类正确率主要因为对照组样品内的成分与非 PB 组相似,尽管两组在部分成分含量上存在差异,因此,12.9% 的对照组样品被错误地分类为非 PB 组。此外,这部分也受到样品数量较少的影响。为进一步提高模型的准确性,未来研究将着重于收集更多对照组样品。总体而言,模型分类识别准确度较高,为临床诊断应用中根据呼吸道黏液诊断肺炎类型及变化提供了基础。

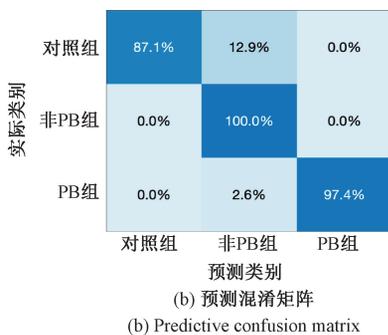
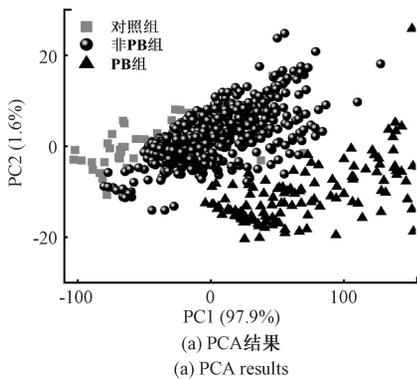


图 3 不同黏液组的 PCA 结果和预测混淆矩阵

Fig. 3 PCA results and predictive confusion matrix for different mucus groups

3 结 论

针对呼吸道感染及肺炎的诊断需求,开展了基于呼吸道黏液拉曼光谱的肺炎分类诊断方法的研究。研究的核心在于利用分子光谱技术,深入分析了不同类型肺炎患者的呼吸道黏液成分及其代谢特征。通过采集不同肺炎患者的呼吸道黏液样品的拉曼光谱,并应用先进的光谱预处理技术,成功解决了从复杂生物样品中准确提取有效光谱信息的难题。再结合主成分分析及最小二乘判别模型,构建了肺炎分类模型,为临床上的精准诊断提供了基础。未来,计划进一步优化拉曼光谱的采集与分析流程,并探索更多生物标志物的光谱特性,以增强模型的诊断能力并适应更广泛的临床应用,推动感染性疾病诊断技术的发展。

参考文献

- [1] ZHANG L, LAI M M, AI T, et al. Analysis of mycoplasma pneumoniae infection among children with respiratory tract infections in hospital in Chengdu from 2014 to 2020 [J]. *Translational Pediatrics*, 2021, 10(4): 990.
- [2] YANG L, ZHANG Y Y, SHEN CH Q, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2023, 23(1): 468.
- [3] HILL D B, BUTTON B, RUBINSTEIN M, et al. Physiology and pathophysiology of human airway mucus [J]. *Physiological Reviews*, 2022, 102(4): 1757-836.
- [4] ATWA Z T. Usefulness of gender and abnormal blood count for predicting pneumonia outcome in children [J]. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2015, 64(1): 169-74.
- [5] SEMPLE T, CALDER A, OWENS C, et al. Current and future approaches to large airways imaging in adults and children [J]. *Clinical Radiology*, 2017, 72(5): 356-74.
- [6] SINGH H, PARAKH A. Tracheobronchial foreign body aspiration in children [J]. *Clinical Pediatrics*, 2014, 53(5): 415-419.
- [7] 邢钰, 庞伟毅, 徐笠. 基于拉曼光谱的铅致肝细胞生物分子变化研究 [J]. *中国环境科学*, 2022, 42(5): 2387-2394.
- [8] XING Y, PANG W Y, XU L. Study on biomolecular changes in hepatocytes induced by lead based on Raman spectroscopy [J]. *China Environmental Science*, 2022, 42(5): 2387-2394.
- [8] 宋芷仪, 王周平, 马小媛. 基于纳米材料拉曼增强特

- 性的细胞氧化损伤检测[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2024, 52(1): 62-69.
- SONG ZH Y, WANG ZH P, MA X Y. Detection of cellular oxidative damage based on the Raman enhancement characteristics of nanomaterials[J]. Journal of Shaanxi Normal University (Natural Science Edition), 2024, 52(1): 62-69.
- [9] DAVIES H S, SINGH P, DECKERT-GAUDIG T, et al. Secondary structure and glycosylation of mucus glycoproteins by Raman spectroscopies [J]. Analytical Chemistry, 2016, 88(23): 11609-11615.
- [10] MÜNCHBERG U, KLOS S, KUSIĆ D, et al. IR and Raman spectroscopy for pathogen detection[J]. Modern Techniques for Pathogen Detection, 2015, 27: 253-294.
- [11] HU H B, BAI J, XIA G, et al. Improved baseline correction method based on polynomial fitting for Raman spectroscopy [J]. Photonic Sensors, 2018, 8: 332-340.
- [12] HUANG J, SHI T, GONG B, et al. Fitting an optical fiber background with a weighted Savitzky-Golay smoothing filter for Raman spectroscopy [J]. Applied Spectroscopy, 2018, 72(11): 1632-1644.
- [13] SALEM N, HUSSEIN S. Data dimensional reduction and principal components analysis [J]. Procedia Computer Science, 2019, 163: 292-299.
- [14] LEE L C, LIONG C-Y, JEMAIN A A. Partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) for classification of high-dimensional (HD) data: A review of contemporary practice strategies and knowledge gaps[J]. Analyst, 2018, 143(15): 3526-3539.
- [15] 惠秦. 磷脂对儿童重症肺炎支原体肺炎的预测价值及代谢组学研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2021.
- HUI Q. Predictive value of phospholipids for severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children and metabolomics study [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021.
- [16] BALISH M F, DISTELHORST S L. Potential molecular targets for narrow-spectrum agents to combat Mycoplasma pneumoniae infection and disease [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 205.
- [17] 马锦地. 基于 COPD 疗效的补肺益肾组分方优化及抑制气道黏液高分泌机制探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- MA J D. Optimization of the Bu Fei Yi Shen formula based on COPD treatment efficacy and investigation of the mechanism inhibiting airway mucus hypersecretion [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [18] 石萌萌, 周向东. 去泛素化酶对气道黏液高分泌影响的信号调控机制[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(15): 2282-2284.
- SHI M M, ZHOU X D. Signal regulation mechanisms of deubiquitinases on airway mucus hypersecretion [J]. Modern Medicine & Health, 2015, 31(15): 2282-2284.
- [19] 张勇, 沈丙权, 秦伟捷, 等. 糖基化蛋白质组学: 结构, 功能和研究方法 [J]. 生命科学, 2018, 30(4): 480-490.
- ZHANG Y, SHEN B Q, QIN W J, et al. Glycoproteomics: Structure, function, and research methods [J]. Life Sciences, 2018, 30(4): 480-490.
- [20] COLANERI M, QUARTI A, POZZI M, et al. Management of plastic bronchitis with nebulized tissue plasminogen activator: another brick in the wall [J]. Italian Journal of Pediatrics, 2014, 40: 1-4.

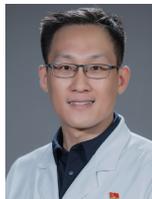
作者简介



白雪, 2020 年于潍坊医学院获得学士学位, 现为天津大学硕士研究生, 主要研究方向为生物组织的拉曼光谱检测。

E-mail: tjzhhoubai@163.com

Bai Xue received the B. Sc. degree from Weifang Medical University in 2020. Now she is an M. Sc. candidate in Tianjin University. Her main research interest includes Raman spectroscopy detection of biological tissues.



翟嘉(通信作者), 2004 年于天津医科大学获得学士学位, 2017 年于天津医科大学获得硕士学位, 现为天津大学儿童医院主任医师, 主要研究方向为呼吸系统感染相关疾病诊断。

E-mail: zhajia99@126.com

Zhai Jia (Corresponding author) received his B. Sc. degree from Tianjin Medical University in 2004, M. Sc. degree from Tianjin Medical University in 2017, respectively. Now he is a chief physician in Tianjin children's hospital. His main research interests include diagnosis of diseases related to respiratory infections.