

咳嗽变异性哮喘患儿布地奈德吸入剂 与孟鲁斯特钠联合治疗对血清 IL-6, TNF- α , TGF- β 和 IgE 水平影响及作用机制研究^{*}

王 晟¹, 陈 乐² (1. 上海市宝山区罗店医院儿科, 上海 201908;
2. 上海儿童医学中心急诊科, 上海 200127)

摘要:目的 研究布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案对咳嗽变异性哮喘患儿白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和免疫球蛋白 E(IgE)水平影响及作用机制。方法 选取2017年4月~2018年8月上海市宝山区罗店医院咳嗽变异性哮喘婴幼儿116例,采用单双号法,分为研究组和对照组,每组58例。对照组婴幼儿采用糖皮质激素类药物,如布地奈德粉吸入剂;观察组采用布地奈德粉吸入剂联合孟鲁司特钠咀嚼片;观察两组婴幼儿治疗前(T0)、治疗2周(T1)、4周(T2)和8周(T3)时咳嗽症状评分和IL-6, TNF- α , TGF- β 1和IgE水平变化及咳嗽开始缓解、完全缓解时间。结果 T1, T2和T3每个时刻,研究组日间症状及夜间症状评分均低于对照组,差异均有统计学意义($t=5.109\sim 7.649$, 均 $P<0.05$)。且T0, T1, T2, T3时,两组婴幼儿日间症状评分、夜间症状评分均呈现下降趋势,与同组间比较,差异有统计学意义($F=4.204\sim 6.610$, 均 $P<0.05$)。研究组咳嗽症状开始缓解时间及完全缓解时间均少于对照组,差异有统计学意义($t=5.906, 4.885$, 均 $P<0.05$)。T1, T2和T3每个时刻,研究组IL-6, TNF- α , TGF- β 1和IgE水平均低于对照组,差异均有统计学意义($t_{IL-6}=3.953\sim 4.204$, $t_{TNF-\alpha}=3.911\sim 4.825$, $t_{TGF-\beta}=4.140\sim 4.300$, $t_{IgE}=5.103\sim 5.870$, 均 $P<0.05$)。且T0, T1, T2, T3时,两组婴幼儿IL-6, TNF- α , TGF- β 1和IgE水平均呈现下降趋势,与同组间比较,差异有统计学意义($F=3.901\sim 6.175$, 均 $P<0.05$)。结论 布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案通过降低咳嗽变异性哮喘婴幼儿炎症细胞因子, TGF- β 1, IgE水平能有效减轻气道炎症反应, 治疗效果确切, 为临床规范化治疗提供了一种新路径, 值得扩大样本深入研究。

关键词:孟鲁斯特钠;咳嗽变异性哮喘;炎症细胞因子;转化生长因子- β 1;免疫球蛋白 E

中图分类号:R562.25;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2019)01-137-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.036

Effects of Budesonide Inhalation Combined with Montelukast Sodium on Serum IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and IgE Levels in Children with Cough Variant Asthma and Its Mechanism

WANG Sheng¹, CHEN Le² (1. Department
of Pediatrics, Luodian Hospital of Shanghai Baoshan District, Shanghai 201908, China;
2. Department of Emergency, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai 200127, China)

Abstract: Objective To study the combination of budesonide inhaler and montelukast sodium in interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in children with cough variant asthma. The influence of β 1, immunoglobulin E (IgE) levels and mechanism of action. **Methods** A total of 116 infants with cough variant asthma from April 2017 to August 2018 were enrolled in Luodian Hospital of Shanghai Baoshan District in Shanghai. The study was divided into study group and control group, with 58 cases in each group. In the control group, glucocorticoids (such as budesonide powder inhaler) were used. The observation group was treated with budesonide powder inhalation combined with montelukast sodium chewable tablets. The two groups of infants were treated before treatment (T0), treatment cough symptom scores and changes in inflammatory cytokines, TGF- β 1, IgE levels, and cough start remission and complete remission time at 2 weeks (T1), 4 weeks (T2) and 8 weeks (T3). **Results** At each time of T1, T2 and T3, the daytime symptoms and nocturnal symptoms scores of the study group were lower than the control group and the differences were statistically significant ($t=5.109\sim 7.649$, all $P<0.05$). At the time of T0, T1, T2 and T3, the daytime symptom scores and nocturnal symptom scores of the infants in both groups showed a downward trend. Compared with the same group, the difference was statistically significant ($F=4.204\sim 6.610$, all $P<0.05$). The time to complete the remission of the cough symptoms and the time of complete remission were lower in the study group than in the control group, and the difference was statistically significant ($t=5.906\sim 4.885$, all $P<0.05$). At each time of T1, T2 and T3, the levels of IL-6, TNF- α , TGF- β 1 and IgE in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant (t_{IL-6}

^{*} 作者简介:王 晟(1976—),男,大学本科,主治医师,研究方向:儿科疾病的诊治研究, E-mail: drw1990@126.com。

$=3.953\sim 4.204$, $t_{\text{TNF-}\alpha}=3.911\sim 4.825$, $t_{\text{TGF-}\beta 1}=4.140\sim 4.300$, $t_{\text{IgE}}=5.103\sim 5.870$, 均 $P<0.05$). At the time of T0, T1, T2 and T3, the levels of IL-6, TNF- α , TGF- $\beta 1$ and IgE in the two groups showed a downward trend. Compared with the same group, the difference was statistically significant ($F=3.901\sim 6.175$, all $P<0.05$). **Conclusion** The combination of montelukast regimen can effectively reduce airway inflammation by reducing the levels of inflammatory cytokines, TGF- $\beta 1$ and IgE in infants with cough variant asthma. The therapeutic effect is clear and provides a new path for clinical standardized treatment. It is worth expanding the sample to conduct in-depth research.

Keywords: montelukast; cough variant asthma; inflammatory cytokines; TGF- $\beta 1$; IgE

近年来受到环境变化及抗生素过度使用等因素影响,婴幼儿咳嗽变异性哮喘发病率呈现逐年升高的态势^[1]。作为一种以慢性咳嗽为唯一表现或主要表现的特殊类型哮喘,若治疗不恰当或不及时,30%~54%的咳嗽变异性哮喘可演变进展为典型哮喘,严重影响了婴幼儿身心健康发展^[2,3]。诸多学者认为婴幼儿咳嗽变异性哮喘与哮喘具有一定相似性,即以嗜酸性粒细胞浸润为主、而由多种炎症细胞及介质参与的气道慢性炎症改变以及气道高反应状态,所以仍采用支气管舒张剂和糖皮质激素^[4,5]。虽然药物能快速达到舒张气管及抗炎效果,但其耐受性、依赖性、停药后咳嗽反复现象则致接受度低下。随着研究深入,发现白三烯作为花生四烯酸代谢产物存在可以诱发气道及其组织前炎症反应,所以该机制的存在为婴幼儿咳嗽变异性哮喘治疗提供了新思路^[6]。孟鲁斯特钠系白三烯受体拮抗剂,临床虽有观察及研究,但关于布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案尚缺乏有效评价^[7]。本研究通过观察采用联合治疗方案者炎症细胞因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、免疫球蛋白E(IgE)水平变化,明确其作用机制,为婴幼儿咳嗽变异性哮喘治疗提供新方案,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年4月~2018年8月上海市宝山区罗店医院116例咳嗽变异性哮喘婴幼儿,纳入标准:①符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[8]有关咳嗽变异性哮喘标准且病程>4周;②年龄介于2~6.5岁;③初次诊断且接受治疗;④近5天不存在支气管扩张剂、抗生素、激素和白三烯拮抗剂等类似药物使用史;⑤病历资料齐全且能坚持随访活动。排除标准:①其他原因所致的咳嗽,如鼻后滴流综合征、支气管炎;②免疫系统、血液系统等严重性疾病。根据门诊就诊先后顺序编码,按照奇偶数分为研究组和对照组,每组58例。对比两组婴幼儿临床资料,结果具有可比性($P>0.05$)。见表1。研究均采取自愿原则参加。

1.2 试剂和仪器 真空采集管由武汉致远医疗科技有限公司提供,KDC-2046型号离心机由安徽中

科佳科学仪器有限公司提供,定量双抗体夹心-酶联免疫吸附法(ELISA法)试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,TGF- $\beta 1$ 试剂盒由美国R & D公司生产,上海西唐生物科技有限公司进口分装ELISA试剂盒,Array360system特异蛋白分析仪及试剂盒由美国贝克曼库尔特公司提供。

表1 两组婴幼儿临床资料

项目	研究组(n=58)	对照组(n=58)	χ^2/t	P值
性别[n(%)] 男	37(63.79)	39(67.24)	1.184	0.089
女	21(36.21)	19(32.76)	1.406	0.072
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	4.50 \pm 1.10	4.32 \pm 1.08	1.110	0.091
病程($\bar{x}\pm s$,月)	7.10 \pm 1.33	7.06 \pm 1.40	1.208	0.084
哮喘家族史[n(%)]	6(10.34)	7(12.07)	1.544	0.070
过敏史[n(%)]	8(13.79)	7(12.07)	1.692	0.067

1.3 方法

1.3.1 治疗方法:对照组纳入的婴幼儿采用糖皮质激素类药物,如瑞典AstraZeneca AB提供的布地奈德粉吸入剂(规格0.1 mg/200吸)200 μ g/次,2次/天,连续两个月。观察组采用布地奈德粉吸入剂联合杭州默沙东制药有限公司提供的孟鲁司特钠咀嚼片(规格0.1 g/片)10 mg/次,1次/天,连续口服90天。

1.3.2 标本采集与测定:分别于治疗前(T0)、治疗2周(T1)、4周(T2)和8周(T3)抽取三组研究对象肘部静脉血液3~5 ml,置于含有肝素锂的真空采集管。常温下混合均匀,采用离心机以3 000 r/min离心5 min,留取血清即刻送检。IL-6, TNF- α 水平检测采用定量双抗体夹心-酶联免疫吸附法(ELISA法)。血清TGF- $\beta 1$ 水平检测采用双抗体夹心ABC-酶联免疫吸附法(ABC-ELISA法)。IgE水平检测采用特异蛋白分析仪自动分析。评定两组婴幼儿咳嗽症状评分和检测炎症细胞因子(IL-6, TNF- α), TGF- $\beta 1$ 和IgE水平变化及咳嗽开始缓解时间、完全消失时间。

1.3.3 评价方法:参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[8],包括日间症状评分和夜间症状评分,每项评分0~3分,随着评分增加,说明患儿咳嗽次数从无到有,症状从轻到重,甚至影响日常生活,如睡眠等。

1.4 统计学分析 采用统计学软件 SPSS15.0 处理所得数据,计数资料通过百分比表示且予以 χ^2 检验;重复测量数据利用方差分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示且予以 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组婴幼儿 T0, T1, T2, T3 时咳嗽症状评分

见表 2, 表 3。T0 两组婴幼儿日间、夜间咳嗽症状评分,差异无统计学意义($P > 0.05$); T1, T2 和 T3 每个时刻,研究组日间咳嗽症状及夜间咳嗽症状评分分别较对照组下降,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且 T0, T1, T2, T3 时,两组婴幼儿日间症状评分、夜间症状评分均呈下降趋势,且分别比较各自组间评分差异具有统计学意义(日间研究组: $F = 6.549$, $P = 0.033$; 对照组: $F = 4.281$, $P = 0.044$ 。夜间研究组: $F = 6.610$, $P = 0.033$; 对照组: $F = 4.204$, $P = 0.045$)。

表 2 两组婴幼儿日间症状评分 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$, 分)

时间	研究组	对照组	t	P
T0	2.70±0.30	2.68±0.29	1.762	0.064
T1	1.63±0.21	2.20±0.31	5.400	0.039
T2	1.10±0.19	1.97±0.28	5.843	0.036
T3	0.52±0.27	1.14±0.55	7.649	0.024

表 3 两组婴幼儿夜间症状评分 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$, 分)

时间	研究组	对照组	t	P
T0	2.57±0.40	2.61±0.32	1.967	0.060
T1	1.40±0.23	2.05±0.30	5.109	0.041
T2	0.83±0.17	1.60±0.22	6.468	0.030
T3	0.32±0.11	0.98±0.18	6.943	0.028

2.2 两组婴幼儿咳嗽症状开始缓解及完全消失时间 研究组咳嗽症状开始缓解时间 5.97 ± 1.74 天及完全消失时间 27.00 ± 2.40 天,均较对照组 (10.20 ± 2.25 天, 39.50 ± 4.00 天)缩短,差异有统计学意义($t = 5.906$, 4.885 , $P = 0.035$, 0.042)。

2.3 两组婴幼儿不同时刻炎症细胞因子, TGF- $\beta 1$, IgE 水平 见表 4~表 7。T0 时,两组婴幼儿 IL-6, TNF- α , TGF- $\beta 1$, IgE 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); T1, T2 和 T3 每个时刻,研究组 IL-6, TNF- α , TGF- $\beta 1$, IgE 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T0, T1, T2, T3 时,两组婴幼儿 IL-6, TNF- α , TGF- $\beta 1$, IgE 水平均呈下降趋势,且分别比较各自组间评分差异有统计学意义(研究组: IL-6: $F = 5.842$, $P = 0.037$; TNF- α : $F = 5.410$, $P = 0.040$; TGF- $\beta 1$: $F = 4.005$, $P = 0.047$; IgE: $F = 6.175$, $P = 0.031$; 对照组: IL-6: F

$= 4.118$, $P = 0.046$; TNF- α : $F = 3.947$, $P = 0.048$; TGF- $\beta 1$: $F = 3.901$, $P = 0.049$; IgE: $F = 5.247$, $P = 0.041$)。

表 4 两组婴幼儿不同时刻 IL-6 水平 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$, ng/L)

时间	研究组	对照组	t	P
T0	197.00±25.50	189.00±23.00	1.674	0.069
T1	89.00±14.40	115.00±20.30	4.204	0.045
T2	65.00±10.60	89.50±19.10	4.110	0.046
T3	37.50±7.40	56.10±15.60	3.953	0.048

表 5 两组婴幼儿不同时刻 TNF- α 水平 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$, ng/ml)

时间	研究组	对照组	t	P
T0	174.00±32.00	170.20±31.50	1.157	0.074
T1	97.00±21.20	137.00±25.30	4.825	0.042
T2	75.00±14.00	112.00±20.00	4.215	0.044
T3	54.50±9.00	83.00±12.40	3.911	0.049

表 6 两组婴幼儿不同时刻 TGF- $\beta 1$ 水平 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$, pg/ml)

时间	研究组	对照组	t	P
T0	95.20±18.50	97.40±19.00	1.405	0.075
T1	53.00±13.20	82.00±15.20	4.300	0.043
T2	45.00±7.30	61.00±11.40	4.140	0.046
T3	36.00±5.10	57.00±9.20	4.284	0.044

表 7 两组婴幼儿不同时刻 IgE 水平 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$, IU/ml)

时间	研究组	对照组	t	P
T0	621.00±124.00	618.00±119.00	1.352	0.077
T1	308.00±72.00	471.00±84.50	5.910	0.036
T2	167.00±58.40	220.00±74.30	5.870	0.037
T3	87.00±12.50	164.00±35.00	5.103	0.041

3 讨论 研究表明婴幼儿咳嗽变异性哮喘的发生发展与典型哮喘具有一定相似性,如炎症细胞浸润、黏膜水肿、气道内产生大量分泌物等病理异常改变,所以治疗用药选取原则基本与典型哮喘一致,比如吸入性糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等^[9,10]。其中糖皮质激素被视为治疗哮喘的基本用药,可直接或间接作用于哮喘发生的各个环节,能有效改善肺功能、缓解临床症状、降低哮喘发生次数^[11];但研究表明机体局部和全身对糖皮质激素药物具有一定依赖性,而随着剂量增加可引起婴幼儿骨质疏松、生长发育迟缓等不良事件,因此对于此类婴幼儿而言,为控制临床症状,往往采取联合用药方案。但研究报道中并未明确在单用糖皮质激素药物效果不佳或其他情况下如何联合用药且何种联合用药方案效果最佳尚无定论,致临床缺乏相关的循证医学证据,造成婴幼儿咳嗽变异

性哮喘治疗方案及预后存在不同程度差异^[12]。

本研究采用布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案干预婴幼儿咳嗽变异性哮喘且分析其治疗机制,以便为儿科治疗咳嗽变异性哮喘提供相应的医学证据,规范婴幼儿咳嗽变异性哮喘联合治疗方案。结果显示布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案不仅能有效改善此类婴幼儿日间与夜间症状,同时还能缩短咳嗽时间,且优于单纯使用糖皮质激素类药物(如布地奈德粉吸入剂),说明联合孟鲁斯特钠方案中药物具有良好的协同性与互补效应,其优势显著,从而能达到快速控制咳嗽等目的,尤其适用于单纯使用糖皮质激素控制效果不佳者。另外,研究表明 TNF- α 来源于已激活的巨噬细胞和淋巴细胞,被视为机体重要的致炎因子及机体炎症反应的启动因子,能激活 IL-6 等炎症细胞因子,进一步参与炎症反应,致气道黏膜损伤、水肿和气道高反应^[13]。TGF- β 1 是一种条件细胞生长及分化因子,具有促进细胞外基质生成、积聚、抑制其降解等功效;一旦细胞外基质过度降解,TGF- β 1 则能加剧婴幼儿气道炎症反应、增加血管通透性和黏膜水肿等,是导致气道结构与功能紊乱关键^[14]。IgE 则能通过与体内肥大细胞表面受体结合而可以激活炎症反应细胞因子,诱发气道炎症^[15]。

由此,本研究选取上述指标且观察其在治疗期间水平变化,结果显示单纯使用糖皮质激素类药物(如布地奈德粉)或是采用布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案者 IL-6, TNF- α , TGF- β 1 和 IgE 水平均呈下降趋势,但后者优势更为显著,更利于降低 IL-6, TNF- α , TGF- β 1 和 IgE 水平,从而有助于促进婴幼儿早日康复。这可能与孟鲁斯特钠具有以下作用机制有关,如孟鲁斯特钠作为白三烯受体拮抗剂之一,可将白三烯与存在于各种细胞表面的受体结合途径予以阻断,从而终止白三烯所诱发的细胞性或非细胞性致炎机制,有助于减轻或避免气道及其组织前炎症反应^[16]。同时研究表明白三烯可以增强细胞因子及其他炎症介质活性及生成,而部分细胞因子或炎症介质又能作用于白三烯,所以二者相互作用、相互促进,不利于控制咳嗽变异性哮喘发作;而联合孟鲁斯特钠后能显著阻断此种恶性循环,由此可见采用孟鲁斯特钠是有别于激素的另外一种重要抗炎途径与方案。

综上所述,布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗方案通过降低咳嗽变异性哮喘婴幼儿 IL-6, TNF- α , TGF- β 1 水平及 IgE 含量,能有效减轻气道炎性病理改变,治疗效果确切,为临床规范化治疗提供了一种新路径,值得进一步扩大样本深入研

究。

参考文献:

- [1] 郭建光. 孟鲁司特联合布地奈德福莫特罗治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效及对患儿免疫功能指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(17): 3917-3919.
GUO Jianguang. Montelukast combined with budesonide formoterol in the treatment of children with cough variant asthma and its effect on immune function indicators in children[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33 (17): 3917-3919.
- [2] MURPHY K R, DHAND R, TRUDO F, et al. Therapeutic equivalence of budesonide/formoterol delivered via breathactuated inhaler vs Pmdt[J]. Respir Med, 2015, 109(2): 170-179.
- [3] 韦艳征, 张潇潇, 朱贤桂. 孟鲁司特联合布地奈德混悬液对小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(13): 92-93.
WEI Yanzheng, ZHANG Xiaoxiao, ZHU Xiangui. Efficacy of montelukast sodium combined with budesonide suspension in children with cough variant asthma[J]. Guide of China Medicine, 2018, 16(13): 92-93.
- [4] KANEMITSU Y, NIMI A, MATSUMOTO H, et al. Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma[J]. Allerg Int, 2016, 65(3): 320-326.
- [5] 吴莉菁, 肖国军. 孟鲁司特钠片联合布地奈德混悬液治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22): 2032-2034, 2038.
WU Lijing, XIAO Guojun. Clinical trial of montelukast combined with budesonide in the treatment of children with cough variant asthma[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 32(22): 2032-2034, 2038.
- [6] 郝伟迤. 布地奈德/福莫特罗治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果及对血清 IL-4, TNF- α 的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 79-82.
HAO Weiyi. Clinical efficacy of budesonide/formoterol in treatment of patients with cough variant asthma and its effect on serum IL-4 and TNF- α [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 30(6): 79-82.
- [7] 张迎霞. 孟鲁司特联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2017, 9(5): 430-432.
ZHANG Yingxia. Clinical effect of montelukast sodium and budesonide in children with cough variant asthma[J]. Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Medicine, 2017, 9(5): 430-432.
- [8] 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.

- Department of Respiratory Medicine, Pediatrics Branch, Chinese Medical Association, Editorial Board of "Chinese Journal of Pediatrics". Guidelines for Diagnosis and Prevention of Bronchial Asthma in Children (2016 Edition) [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54(3):167-181.
- [9] 李明安, 司丽媛, 吴红波, 等. 哮喘患儿外周血单个核细胞瘦素及 Foxp3 的表达 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4):58-61, 64.
- LI Mingan, SI Liyuan, WU Hongbo, et al. Expression of leptin and Foxp3 in peripheral blood mononuclear cells of children with bronchial asthma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):58-61, 64.
- [10] 吴海丽, 李贤斌. 气雾型布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效及对肺功能和血清炎症因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(5):467-469, 473.
- WU Haili, LI Xianbin. Efficacy of aerosol budesonide combined with montelukast in treatment of children with cough variant asthma and its influence on lung function and serum inflammatory factor [J]. Journal of Hainan Medical College, 2016, 22(5):467-469, 473.
- [11] BARBOSA J S, ALMEIDA PAZ F A, BRAGA S S. Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations [J]. Drug Deliv, 2016, 23(9):3257-3265.
- [12] 许银姬, 周明娟, 梁桂兴, 等. 咳嗽变异性哮喘患者规范治疗 2 年的随访研究 [J]. 广东医学, 2016, 37(14):2104-2107.
- XU Yinji, ZHOU Mingjuan, LIANG Guixing, et al. Standard treatment for cough variant asthma: A clinical trail of two years follow-up [J]. Guangdong Medical Journal, 2016, 37(14):2104-2107.
- [13] 徐翼, 盛泽波. 孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱对成人咳嗽变异性哮喘患者血清 TNF- α , TGF- β 1 和 IgE 水平的影响 [J]. 海南医学, 2017, 28(20):3272-3275.
- XU Yi, SHENG Zebo. Effects of montelukast sodium and salmeterol in combination with low-dose aminophylline on serum levels of TNF- α , TGF- β 1 and IgE in patients with adults cough variant asthma [J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(20):3272-3275.
- [14] 汤建梅. 孟鲁司特钠联合布地奈德对咳嗽变异性哮喘患儿血清免疫球蛋白 E、白细胞介素-4 及转化生长因子- β 1 水平的影响 [J]. 吉林医学, 2017, 38(3):520-521.
- TANG Jianmei. Effects of montelukast sodium combined with budesonide on serum immunoglobulin E, interleukin-4 and transforming growth factor- β 1 levels in children with cough variant asthma [J]. Jilin Medical Journal, 2017, 38(3):520-521.
- [15] 雷旭艳. 儿童咳嗽变异性哮喘过敏原及血清 IgE 定量检测研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(15):2472-2474.
- LEI Xuyan. Quantitative detection of allergens and serum IgE in children with cough variant asthma [J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2018, 29(15):2472-2474.
- [16] 魏延, 李东升, 刘建军, 等. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(11):1100-1105.
- WEI Yan, LI Dongsheng, LIU Jianjun, et al. Therapeutic effect and safety of montelukast sodium combined with budesonide in children with cough variant asthma: A meta analysis [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18(11):1100-1105.
- 收稿日期:2018-11-26 修回日期:2018-12-18
- (上接 110 页)
- [7] HUANG Jianping, JOCHEMS C, TALAIE T, et al. Elevated serum soluble CD40 ligand in cancer patients may play an immunosuppressive role [J]. Blood, 2012, 120(15):3030-3038.
- [8] LIN R J, AFSHAR-KHARGHAN V, SCHAFER A I. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion [J]. Blood, 2014, 124(2):184-187.
- [9] 郑冬菊, 房磊, 姬艳菊, 等. 平均血小板体积与早期胃癌相关性研究 [J]. 吉林医学, 2016, 37(9):2178-2180.
- ZHENG Dongju, FANG Lei, JI Yanju, et al. Association of mean platelet volume with early gastric cancer [J]. Jilin Medical Journal, 2016, 37(9):2178-2180.
- [10] KUMARI N, DWARAKANATH B S, DAS A, et al. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance [J]. Tumour Biol, 2016, 37(9):11553-11572.
- [11] KOWANETZ M, WU X, LEE J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor promotes lung metastasis through mobilization of Ly6G + Ly6C + granulocytes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(50):21248-21255.
- [12] HUANG Weili, LI Yangguang, LÜ Yongchen, et al. Use of lectin microarray to differentiate gastric cancer from gastric ulcer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18):5474-5482.
- [13] 成龙, 李志国, 李森, 等. 胃癌患者血小板计数与其临床病理因素的关系 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2016, 50(3):267-270.
- CHENG Long, LI Zhiguo, LI Sen, et al. Association of platelet count and clinicopathological factors in gastric cancer [J]. Journal of Harbin Medical University, 2016, 50(3):267-270.
- 收稿日期:2018-07-05 修回日期:2018-12-13