

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.024

维生素 D 滴剂联合布地奈德气雾剂治疗儿童哮喘的疗效 及对患儿肺功能、免疫功能和炎症因子的影响*

张沥文 宋紫霞 李娟 吴玮玮 张娟

(南充市中心医院儿科 四川 南充 637000)

摘要 目的:探究维生素 D 滴剂联合布地奈德气雾剂治疗儿童哮喘的疗效及对患儿肺功能、免疫功能和炎症因子的影响。**方法:**选取 2019 年 8 月~2022 年 12 月本院收治的 120 例哮喘患儿为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组和对照组,各 60 例。对照组予以布地奈德气雾剂治疗;观察组在对照组基础上增加维生素 D 滴剂治疗。比较两组临床疗效及治疗前后临床症状、肺功能[第 1 s 用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流速(PEF)、PEF 昼夜变异率]、免疫功能[调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 2(Th2)、Th17]及炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8]水平。**结果:**观察组临床总有效率明显高于对照组(91.67% vs 73.33%, $P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后日间症状、夜间症状评分均更低,C-ACT 评分更高($P<0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 FEV₁、PEF、Treg 百分比均更高,PEF 昼夜变异率、Th2 和 Th17 百分比更低($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组 TNF- α 水平、IL-6 水平和 IL-8 水平均更低($P<0.05$)。**结论:**维生素 D 滴剂联合布地奈德气雾剂治疗儿童哮喘疗效显著,对患儿临床症状、肺功能均有明显改善作用,提高免疫功能,降低炎症因子水平。

关键词:维生素 D;布地奈德气雾剂;哮喘;儿童;肺功能;免疫功能

中图分类号:R725.6;R562.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)24-4720-05

Efficacy of Vitamin D Drops Combined with Budesonide Aerosol in the Treatment of Children with Asthma and its Effects on Lung Function, Immune Function and Inflammatory Factors in Children with Asthma*

ZHANG Li-wen, SONG Zi-xia, LI Juan, WU Wei-wei, ZHANG Juan

(Department of Pediatrics, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy of vitamin D drops combined with budesonide aerosol in the treatment of children with asthma and its effects on lung function, immune function and inflammatory factors. **Methods:** 120 children with asthma admitted to our hospital from August 2019 to December 2022 were randomly divided into observation group and control group, 60 cases in each group. The control group was treated with budesonide aerosol; on the basis of the control group, the observation group was treated with vitamin D drops. The clinical efficacy and clinical symptoms, lung function [forced expiratory volume in the first second (FEV₁), peak expiratory flow (PEF), PEF diurnal variation rate], immune function [regulatory T cells (Treg), helper T cells 2 (Th2), Th17] and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-8] levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher comparing with the control group (91.67% vs 73.33%, $P<0.05$). Compared with the control group, the scores of daytime symptoms and nighttime symptoms in the observation group were lower, and the C-ACT score was higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the percentage of FEV₁, PEF and Treg in the observation group was higher, and the diurnal variation rate of PEF, the percentage of Th2 and Th17 were lower ($P<0.05$). After treatment, the percentages of Treg, Th2 and Th17 in the observation group were lower comparing with the control group ($P<0.05$). The levels of serum TNF- α , IL-6 and IL-8 in the observation group were significantly lower comparing with the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Vitamin D drops combined with budesonide aerosol is effective in the treatment of children with asthma, which can significantly improve the clinical symptoms and lung function, immune function and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: Vitamin D; Procaterol hydrochloride; Asthma; Children; Lung function; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R725.6; R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)24-4720-05

前言

哮喘为呼吸内科常见慢性病症,表现为反复发作的气急、

* 基金项目:四川省基层卫生事业发展研究中心项目(SWFZ19-Y-43)

作者简介:张沥文(1987-),女,本科,主治医师,E-mail: zlw9403@163.com

(收稿日期:2023-05-18 接受日期:2023-06-13)

咳嗽、喘息、胸闷等,调查显示,我国小儿哮喘(≤14岁)累积患病率约为3%,且呈逐年增高趋势,严重影响患儿生理、心理的健康发展^[1,2]。通常认为,遗传和环境是哮喘发生的基本病因,气候变化、运动、呼吸道感染、免疫功能低下等则是常见诱发因素,因此,针对诱因予以控制气道炎症、改善免疫功能等治疗对提升临床疗效可能有极大积极作用^[3]。布地奈德是儿童哮喘的首选药物,能够有效缓解哮喘症状,但单独应用疗效有待提高^[4]。维生素D(VD)的活性形式具有多种重要生理作用,除促进骨骼生长外,也参与钙磷代谢、细胞生长分化、免疫功能等的调节^[5]。有研究显示,VD水平与哮喘的发生发展及严重程度均存在密切联系^[6],予以维生素D补充有助于提高对哮喘的疗效^[7]。基于此,本研究旨在探究维生素D滴剂联合布地奈德气雾剂在儿童哮喘中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年8月~2022年12月南充市中心医院收治的120例哮喘患儿为研究对象。纳入标准:(1)符合指南^[8]中哮喘相关诊断标准,且处于急性发作期;(2)年龄5~14岁;(3)近1个月内未接受过糖皮质激素、β-受体激动剂、白三烯受体拮抗剂等治疗;(4)近2周内无全身感染病史;(5)监护人知情同意患儿参与研究。排除标准:(1)合并心功能不全、肝肾功能障碍、恶性肿瘤、免疫功能缺陷;(2)合并气管肿瘤、肺炎、肺结核、支气管结核等呼吸系统疾病;(3)心源性哮喘或先天性慢阻肺患儿;(4)对本试验所试验的药物过敏者。根据治疗方式不同分为观察组和对照组,观察组(n=60)与对照组(n=60)一般资料不具有统计学差异(P>0.05)。见表1。本研究符合医院伦理且通过审批。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n)

Table 1 Comparison of general data between two groups ($\bar{x} \pm s$ or n)

Groups	Male/female	Age (years)	Body weight(kg)	Course of disease (years)	Severity of disease (mild/moderate)
Observer group(n=60)	32/28	7.84± 1.79	24.76± 2.71	2.25± 0.66	25/35
Control group(n=60)	34/26	7.69± 1.86	24.57± 2.84	2.28± 0.62	27/33
t/x ²	0.135	0.450	0.375	0.257	0.136
P	0.714	0.654	0.708	0.798	0.713

1.2 治疗方法

对照组予以吸氧、平喘、化痰等常规对症治疗,予以布地奈德气雾剂(生产单位为鲁南贝特制药有限公司,规格为20mg/200揆)吸入治疗,3揆/次,每天进行2次。在对照组基础上,观察组另服用维生素D滴剂(生产单位为国药控股星鲨制药),剂量为400U/次,每天服用1次。两组均治疗14d。

1.3 观察指标

于治疗前后检测两组下述指标:(1)临床症状 日间症状、

夜间症状评分标准见表2;使用儿童哮喘控制测试(C-ACT)^[9]评分评估哮喘控制情况,C-ACT共7条目,总分0~27分,评分越高提示哮喘控制情况越佳。(2)肺功能 使用肺功能测定仪检测第1s用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流速(PEF)、PEF昼夜变异率。(3)免疫功能 使用上流式细胞仪检测外周空腹静脉血中调节性T细胞(Treg)、辅助性T细胞2(Th2)、Th17。(4)炎症因子 包括血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8水平,使用酶联免疫吸附法进行检测。

表2 日间症状、夜间症状评分标准

Table 2 Rating criteria for daytime and nighttime symptoms

	5 scores	4 scores	3 scores	2 scores	1 scores	0 scores
Daytime symptoms	Symptoms seriously affect normal learning and daily activities	There are obvious symptoms, and the duration is long, normal learning and activities are affected, but can continue	Mild symptoms are mild, but last for a long time. Learning and daily activities are not affected	There were ≥2 mild symptoms, and the duration was short	One mild symptom occurred and the duration was short	Asymptomatic
Nocturnal symptoms		Symptoms seriously affect the normal sleep	Wake up frequently, can be interrupted to sleep	Wake up more than 2 times (including early awakening)	There was 1 waking up (including early waking up)	Asymptomatic

1.4 疗效评价

临床控制:哮喘症状基本完全缓解,偶有发作情况但不需用药,PEF昼夜变异率<20%,FEV₁或PEF提高率>35%;显

效:哮喘症状明显改善,但仍需依靠糖皮质激素或支气管扩张剂予以控制,PEF昼夜变异率<20%,FEV₁或PEF提高率为25%~35%;有效:哮喘症状有一定缓解,但仍需依靠糖皮质激素

或支气管扩张剂予以控制,FEV₁或PEF提高率为<25%;无效:哮喘症状、PEF昼夜变异率、FEV₁或PEF均无明显改善。以临床控制、显效、有效例数之和计算临床总有效率。

1.5 统计学方法

分析软件为SPSS 25.0。以 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料,两组之间比较使用t检验;以n(%)描述计数资料,通过 χ^2 检验进行组间

比较。以 $P < 0.05$ 判断为存在统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效

临床总有效率,观察组为91.67%,相比如对照组的73.33%增高显著($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	Controlled clinically	Effectual	Valid	Invalid	Total effective rates
Observer group(n=60)	24(40.00)	20(33.33)	11(18.33)	5(8.33)	55(91.67)
Control group(n=60)	17(28.33)	19(31.67)	8(13.33)	16(26.67)	44(73.33)
χ^2					6.984
P					0.008

2.2 临床症状

治疗后,两组日间症状、夜间症状评分均降低显著($P < 0.05$),

C-ACT评分增高显著($P < 0.05$);相比如对照组,观察组日间症状、夜间症状评分均更低,C-ACT评分更高($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组临床症状情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 4 Comparison of clinical symptoms between the two groups ($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Daytime symptoms		Nocturnal symptoms		C-ACT	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observer group (n=60)	3.04± 0.75	0.37± 0.11*	2.56± 0.63	0.40± 0.13*	16.23± 2.09	24.28± 1.89*
Control group (n=60)	2.96± 0.63	0.62± 0.20*	2.45± 0.71	0.60± 0.19*	16.54± 2.36	21.45± 2.74*
t	0.633	8.484	0.898	6.729	0.762	6.586
P	0.528	0.001	0.371	0.001	0.448	0.001

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.3 肺功能

治疗后,两组FEV₁、PEF均明显提高,PEF昼夜变异率均

明显下降($P < 0.05$);且与对照组相比,观察组FEV₁、PEF均更高,PEF昼夜变异率更低($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of lung function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	FEV ₁ (L)		PEF(L/S)		The diurnal variation rate of PEF(%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observer group(n=60)	1.17± 0.33	1.70± 0.25*	2.18± 0.42	2.85± 0.30*	25.02± 2.55	10.27± 1.66*
Control group(n=60)	1.21± 0.34	1.53± 0.31*	2.23± 0.49	2.61± 0.34*	24.78± 2.76	14.54± 1.98*
t	0.654	3.307	0.600	4.100	0.495	12.801
P	0.514	0.001	0.550	0.001	0.622	0.001

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 免疫功能

治疗后,两组Th2、Th17百分比均明显降低,Treg百分比则明显升高($P < 0.05$);且与对照组相比,观察组Th2、Th17百分比均更低,Treg百分比更高($P < 0.05$)。见表6。

($P < 0.05$);且观察组相比如对照组以上炎症因子水平更低($P < 0.05$)。见表7。

3 讨论

2.5 炎症因子

治疗后,两组TNF- α 水平、IL-6水平和IL-8水平下降显著

哮喘易反复发作,病程迁延难愈,可严重影响患儿身心健康,降低其生活质量,采取合理、有效的治疗控制病情发生发

表 6 两组免疫功能比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 6 Comparison of immune function between the two groups ($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	Treg		Th2		Th17	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observer group(n=60)	5.50± 1.14	7.21± 1.54*	4.12± 1.50	2.42± 0.66*	1.81± 0.60	0.99± 0.31*
Control group(n=60)	5.66± 1.28	6.49± 1.87*	4.02± 1.43	2.89± 0.80*	1.76± 0.56	1.24± 0.37*
t	0.723	2.302	0.374	3.510	0.472	4.012
P	0.471	0.023	0.709	0.001	0.638	0.001

Note: Compared with before treatment, *P<0.05.

表 7 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Table 7 Comparison of inflammatory factors between the two groups ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Groups	TNF- α		IL-6		IL-8	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observer group(n=60)	74.53± 15.26	38.50± 8.28*	34.83± 7.54	20.42± 5.42*	60.86± 13.52	24.25± 7.82*
Control group(n=60)	73.15± 17.59	50.91± 9.44*	34.62± 8.11	26.36± 6.35*	58.94± 14.22	27.84± 8.96*
t	0.459	7.655	0.147	5.511	0.758	2.338
P	0.647	0.001	0.884	0.001	0.450	0.021

Note: Compared with before treatment, *P<0.05.

展具有重要临床意义。布地奈德是儿童哮喘的首选药物,能够有效缓解哮喘症状,减轻气道炎症,但单独应用时仍有部分患儿疗效欠佳^[10]。本研究对观察组加用维生素 D 滴剂,结果显示,维生素 D 与布地奈德联用可明显提高治疗小儿哮喘的临床总有效率,缓解临床症状,改善患儿肺功能,这可能得益于患儿 VD 水平的提高。VD 不足不仅可诱发佝偻病,还与支气管肺炎、哮喘等呼吸系统疾病的发展相关^[11]。杨帆等^[12]研究显示,在咳嗽变异性哮喘患儿治疗中辅以 VD,可明显降低炎症反应程度,提高肺功能。且 VD 还被证实可通过调节气道重塑相关基因的转录、抑制气道平滑肌增殖周期中细胞核抗原的表达、抑制核因子介导的传导通路等多种途径来减少气道平滑肌细胞重塑的标志性特征、减少促炎因子释放,从而抑制气道重塑^[13];且临床研究和动物实验均显示,VD 与糖皮质激素药物或肾上腺皮质激素药物联用防治哮喘具有明显的协同作用,其疗效由于单药治疗^[14,15]。另有动物研究发现,VD 转化为活性形式的 1,25-二羟维生素 D(1,25D)后,可通过对 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号轴进行调节来抑制相关炎性细胞因子的分泌,缓解哮喘小鼠的气道炎症,从而改善哮喘症状^[16]。

T 淋巴细胞、中性粒细胞等多种细胞均参与了哮喘的慢性气道炎症反应,因此,提高免疫功能是提高哮喘防治效果的潜在途径之一^[17]。呼吸道感染是哮喘反复发作、哮喘症状加重的主要原因。当 Toll 样受体被病原体触发后,可刺激相关细胞提高其 25(OH)D-1 α -羟化酶(CYP27B1)表达,而 CYP27B1 则可促进 25-羟基维生素 D 向活性 1,25D 转化,1,25D 则可促进促进单核细胞成熟成巨噬细胞,强化吞噬作用,减少促炎因子的产生^[18];另外,1,25D 还被发现不仅可抑制 Th1 相关细胞因子的合成,对 Th2、Th17 及 Tregs 细胞活性也均具有调节作用^[19]。Tregs 具有抑制炎症、防止免疫反应过度的重要作用,其水平不足是引起哮喘患儿气道炎症反应、肺功能降低的原因之一^[20]。

蔡星璇等^[21]研究认为,VD 活化后可通过 VDR 信号通路、MAPK/P38 蛋白、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK1/2)、TLRs 信号通路及自适应免疫等途径广泛参与患者机体炎症反应,影响 C 反应蛋白(CRP)、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、降钙素原(PCT)等急性炎症指标。本研究结果也显示,与对照组相比,观察组 Th2、Th17 百分比均更低,Treg 百分比更高,表明补充 VD 可促进 Th1/Th2 平衡恢复,提高免疫功能。

气道炎症检测炎症因子水平是确认临床对哮喘患儿气道炎症治疗效果的重要指标,哮喘患儿的肺功能变化也与炎症因子水平显著相关^[22]。TNF- α 作为典型的炎症因子,被发现能够通过 TNF 受体相关因子结合介导 Muc5ac 基因表达,而参与哮喘的病理过程,与哮喘气道杯状细胞增生密切相关^[23]。IL-6、IL-8 是常见的促炎因子,能够促进炎症介质的分泌,参与了与哮喘气道炎症过程^[24]。既往研究显示,VD 在炎症性肺部疾病中具有抗纤维化、免疫调节、抗感染、抗炎等多种重要作用^[25]。吴华杰等^[26]对 123 例哮喘患儿辅以 VD 治疗的研究发现,VD 辅助常规治疗可显著降低患儿炎症因子水平,并可改善其免疫功能,进而有效控制临床症状,预防复发。本研究中,相比对照组,观察组治疗后炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-8)水平均显著降低,证实了补充 VD 可明显减轻哮喘患儿的炎症反应水平,进而有利于患儿病情康复。

综上所述,对于儿童哮喘,在布地奈德基础上增加维生素 D 滴剂治疗,能够使患儿临床症状得到更好缓解,肺功能得到更好改善,提高免疫功能、抑制炎症反应可能是其提高临床疗效的作用机制。本研究存在不足,即作为单中心研究,样本量有限,且随访时间较短,因此,关于维生素 D 滴剂辅助治疗儿童哮喘的疗效仍需多中心、大样本量及长时间随访的研究来验证。

参考文献(References)

- [1] 肖惠迪, 文书, 李梦龙, 等. 中国 2011-2018 年儿童哮喘患病率 Meta 分析[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(8): 1208-1211
- [2] Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management[J]. Allergol Int, 2019, 68(2): 150-157
- [3] 陆权, 洪建国. 儿童呼吸道感染性疾病和哮喘诊治的挑战 [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(1): 3-5
- [4] 王金永, 吕伟刚, 张广阳, 等. 喘泰颗粒联合布地奈德治疗儿童哮喘急性发作的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 663-667
- [5] 耿佳庆, 方成志, 张丙宏. 维生素 D 在儿童常见呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(21): 1674-1677
- [6] 修小莹, 崔玉霞, 黄玉瑛, 等. 4~12 岁哮喘儿童维生素 D 水平与哮喘控制及肺功能的关系 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 461-464
- [7] 余其梅, 林慧, 叶方立, 等. 血清维生素 D 水平与成人哮喘严重程度关系的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(15): 2407-2412
- [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
- [9] 杨一民, 曾谷兰, 李雅心, 等. 儿童支气管哮喘控制测试的临床应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1248-1252
- [10] 陆振瑜, 庄承. 益气补肾止喘汤联合布地奈德治疗小儿哮喘疗效研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(6): 728-731
- [11] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2020, 324(8): 752-760
- [12] 杨帆, 刘燕. 维生素 D3 辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(9): 1656-1659
- [13] Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle [J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(2): 127-135
- [14] Litonjua AA. Vitamin D and corticosteroids in asthma: synergy, interaction and potential therapeutic effects [J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(2): 101-104
- [15] Mehta AA, Agrawal AD, Appanna V, et al. Vitamin D improves corticosteroid efficacy and attenuates its side-effects in an animal model of asthma[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(1): 53-61
- [16] 张景鸿, 韦丽莹, 陈一平. 1,25-二羟维生素 D3 通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号轴干预中性粒细胞性哮喘[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1327-1333
- [17] 余涛, 喻强强, 丁明, 等. 基于 Th17/Treg 免疫失衡的益气温阳护卫法防治哮喘作用机制初探[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 654-656
- [18] Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis[J]. Health Technol Assess, 2019, 23(2): 1-44
- [19] 孔繁勇, 王朝山, 张强, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清 25-羟维生素 D 水平与调节性 T 细胞及细胞因子的关系 [J]. 山东医药, 2018, 58(42): 66-68
- [20] 刘昱, 李成荣, 李秋, 等. 哮喘患儿诱导痰辅助性 T 细胞亚群及相关细胞因子变化研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(12): 936-939
- [21] 蔡星璇, 王耀勇, 贾俊青. 维生素 D 对 COPD 患者急性炎症指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 11(41): 2458-2461
- [22] 刘阳, 朱永杰. 儿童哮喘患者炎症因子水平及肺功能变化与 SOCS3 基因多态性的相关性[J]. 广东医学, 2021, 42(3): 269-273
- [23] 庞亚蓉, 杜玥, 王志旺, 等. 丁苯酞对哮喘小鼠气道黏液高分泌及 IL-13, TNF- α 的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(5): 557-560
- [24] 龙易勤, 严提珍. 儿童哮喘与炎症基因 SNP 及炎症生物标志物的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2018, 45(20): 3712-3718
- [25] 余亚丽, 唐以军, 程雪琴, 等. 维生素 D 与细胞焦亡在炎症性肺部疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16): 2047-2048
- [26] 吴华杰, 贾媛媛, 罗建峰, 等. 维生素 D 辅助治疗儿童支气管哮喘 123 例效果分析[J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(5): 584-590
- [22] Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto[J]. Ann Oncol, 2018, 29(12): 2341-2347
- [23] 中华医学会儿科学分会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南 (2022 版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(3): 64-77
- [24] Takahashi M, Takahashi M, Yonemori K, et al. A phase I/II trial of olaparib in combination with eribulin in patients with advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) previously treated with anthracyclines and taxanes: The analyses of efficacy and safety from phase II[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15): 1080
- [25] Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. Gynecol Oncol, 2022, 164(2): 254-264
- [26] González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial [J]. Eur J Cancer, 2022, 174: 221-231
- [27] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3): 609-617
- [28] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2021, 384(25): 2394-2405

(上接第 4714 页)