

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.024

布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合孟鲁斯特对支气管哮喘急性发作期患者肺功能及血清细胞因子水平的影响*

胡明乐¹ 宋 斌² 刘 颖³ 陈靖贻¹ 郭晓红^{1Δ}

(1 武汉市金银潭医院药剂科 湖北 武汉 430023; 2 武汉市金银潭医院呼吸内科 湖北 武汉 430023;

3 武汉市金银潭医院药物临床试验机构 湖北 武汉 430023)

摘要 目的:研究布地奈德福莫特罗粉吸入剂(ST)联合孟鲁斯特对支气管哮喘急性发作期(ASBA)患者肺功能及血清细胞因子水平的影响。**方法:**选择2015年2月到2017年8月在我院治疗的86例ASBA患者作为研究对象,根据随机数字表法将患者分成观察组(n=43)以及对照组(n=43),对照组予以ST治疗,观察组则在此基础上联合孟鲁司特治疗,两组均治疗3个月,对比两组患者治疗前及治疗3个月后的肺功能、细胞因子水平、咳嗽评分、St·George's呼吸疾病问卷(SGRQ)以及用药安全性。**结果:**治疗后两组患者的第1秒的用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及FEV1/FVC均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者的白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、 γ -干扰素(INF- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患者的咳嗽评分较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$),而治疗后两组患者的SGRQ评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应的总发生率为20.93%,与对照组的16.28%相比无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**ASBA给予ST联合孟鲁司特治疗能够有效改善患者的症状,缓解机体炎症反映的同时还可有效改善患者肺功能和生活质量,其用药安全性较好。

关键词:布地奈德福莫特罗粉吸入剂;孟鲁斯特;支气管哮喘;急性发作期;肺功能;细胞因子

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3113-04

Effect of Symbicort Turbuhaler Combined with Montelukast on Pulmonary Function and Serum Cytokine Levels in Patients with Acute Stage of Bronchial Asthma*

HU Ming-le¹, SONG Bin², LIU Ying³, CHEN Jing-ze¹, GUO Xiao-hong^{1Δ}

(1 Department of Pharmacy, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei, 430023, China;

2 Department of Respiratory Medicine, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei, 430023, China;

3 Drug Clinical Trial Institution, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei, 430023, China)

ABSTRACT Objective: To study effect of symbicort turbuhaler (ST) combined with montelukast on pulmonary function and serum cytokine levels in patients with acute stage of bronchial asthma(ASBA). **Methods:** 86 patients with ASBA who were treated in our hospital from February 2015 to August 2017 were selected as research subjects. The patients were divided into the observation group (n=43) and the control group (n=43) according to the random number table method. The control group was treated with ST, and the observation group was treated with montelukast on the basis of the control group, two groups were treated for 3 months. The lung function, cytokine levels, cough score, St. George's respiratory disease questionnaire (SGRQ) before treatment and 3 months after treatment and drug safety were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC) and FEV1/FVC in the two groups were increased significantly compared with those before treatment, and the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interferon- γ (INF- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were all lower than those before treatment, and the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of cough in two groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group($P<0.05$). After treatment, the scores of SGRQ in two groups were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 20.93%, and there was no statistical difference compared with 16.28% of the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** ST combined with montelukast can effectively improve the symptoms of the ASBA

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2017CFB703)

作者简介:胡明乐(1986-),男,本科,药师,研究方向:临床用药研究,E-mail: minglehu2012@126.com

Δ 通讯作者:郭晓红(1970-),女,本科,副主任药师,研究方向:药事管理和临床药学,E-mail: 1219872648@qq.com

(收稿日期:2020-01-30 接受日期:2020-02-24)

patients, alleviate the inflammatory reaction of the body and improve the pulmonary function and quality of life of the patients at the same time.

Key words: Symbicort Turbuhaler; Montelukast; Bronchial asthma; Acute attack stage; Pulmonary function; Cytokines

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

Article ID: 1673-6273(2020)16-3113-04

前言

支气管哮喘属于一种气道慢性炎症性疾病,其通常和气道的高反应性密切相关,可引起肺内气流阻塞反复性发作^[1]。由于此病在临床上是常见病及多发病,且在我国的发病率长期高居不下,从而对患者的生活质量及经济状况产生了较大的影响。临床上,如不给予科学的用药措施,则可能导致患者的疾病持续性进展,严重时甚至会累及整个肺部^[2],因此对于支气管哮喘急性发作期(Acute stage of bronchial asthma, ASBA)的治疗十分重要。当前临床主要依靠糖皮质激素及 β_2 受体激动剂等药物治疗 ASBA,布地奈德福莫特罗粉吸入剂(Symbicort Turbuhaler, ST)即为糖皮质激素与 β_2 受体激动剂的复方药物制剂,单用此药虽然具有一定的效果,但仍然对部分患者的控制作用不佳^[3]。近年来发现,孟鲁司特对于气道的高反应性具有较好的抑制作用,且其对于白三烯的形成具有较好的拮抗作用^[4]。本文通过分析 ST 联合孟鲁司特治疗 ASBA 的效果,旨在为临床治疗 ASBA 的药物选择提供一定参考,以下为本研究的报道。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月到 2017 年 8 月我院收治的 86 例 ASBA 患者作为研究对象,纳入标准:(1)所有患者均符合《支气管哮喘防治指南》当中关于 ASBA 的诊断标准^[5];(2)年龄>18 岁;(3)病历资料完整者;(4)患者均对此次研究知情同意,且均签署知情同意书。排除标准:(1)有恶性肿瘤者;(2)有血液疾病或感染性疾病者;(3)近期接受过手术治疗者;(4)有其他的呼吸系统疾病者;(5)有糖尿病或甲状腺疾病者。根据随机数字表法将患者分成观察组($n=43$)以及对照组($n=43$),其中观察组男 20 例,女 23 例;年龄 20-58 岁,平均(43.28 ± 1.34)岁;病程 1 个月-11 年,平均(5.68 ± 0.33)年;哮喘程度:轻度 21 例,中度 22 例。对照组男 21 例,女 22 例;年龄 19-56 岁,平均(42.19 ± 1.31)岁;病程 2 个月-10 年,平均(5.23 ± 0.45)年;哮喘程度:轻度 19 例,中度 24 例。比较两组性别、年龄、病程、哮喘程度情况,无明显差异($P>0.05$),具有可比性。医院伦理委员会批准同意本研究。

1.2 治疗方法

两组均给予常规药物治疗,包括祛痰、抗感染等。对照组予以 ST(瑞典 AstraZeneca AB 公司,批准文号:注册证号 H20140458)治疗,剂量为 1 吸/次,2 次/d,分别在早、晚吸入。观察组则在此基础上联合予孟鲁司特钠片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20083372)治疗,剂量为 10 mg/次,1 次/d,在每晚睡前服用。治疗 3 个月后,评价两组治疗效果。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能的检测 分别于治疗前、治疗 3 个月后按常规肺

功能检测标准^[6]检测肺功能,应用肺功能检测仪(德国康讯公司)进行检测,检测前要求患者休息约 15 min,至心率<120 次/min 之后方可实施测量,依次测定第 1 秒的用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)以及 FEV1/FVC。

1.3.2 细胞因子的检测 于治疗前及治疗 3 个月后抽取患者的晨间空腹静脉血约 4 mL,给予 15 min 2000 r/min 的离心处理后提取血清,通过双抗夹心 ELISA 法检测白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5(Interleukin-5, IL-5)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 γ -干扰素(Interferon- γ , INF- γ)细胞因子水平,试剂盒均购自武汉的博士德公司,在操作时需严格遵守说明书的操作步骤。

1.3.3 咳嗽评分 于治疗前、治疗 3 个月后应用莱切斯特咳嗽问卷实施评定^[7],此问卷量表包括生理、心理以及社会等维度,总分 21 分,分值越高,表示咳嗽症状越轻微。

1.3.4 生活质量 于治疗前、治疗 3 个月后应用 St·George's 呼吸疾病问卷(SGRQ)^[8]对患者的生活质量进行评价,此量表评分共包含 3 个部分,总分值 100 分,分值越高,表示患者的生活质量也越好。

1.3.5 安全性评价 记录两组患者的不良反应,包括震颤、心悸、头痛、声嘶、皮疹、嗜睡等情况。

1.4 统计学方法

选用 SPSS21.0 软件对数据实施处理,性别比例、不良反应等计数资料以[n(%)]格式表示,予以卡方检验;肺功能指标、细胞因子水平、SGRQ 评分等计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示,予以 t 检验。将 $\alpha=0.05$ 作为检验标准。

2 结果

2.1 两组患者肺功能对比

两组患者治疗前的各项肺功能指标经对比分析差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后的 FEV1/FVC 及 FEV1/FVC 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者细胞因子水平对比

治疗前两组患者细胞因子水平经统计分析差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 IL-4、IL-5、INF- γ 及 TNF- α 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 SGRQ 评分和咳嗽评分对比

两组患者治疗前的 SGRQ 评分和咳嗽评分经对比分析差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后的咳嗽评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组(均 $P<0.05$),两组患者治疗后的 SGRQ 评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组用药安全性对比

观察组不良反应的总发生率为 20.93%,与对照组的 16.28%相比无统计学差异($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组肺功能的对比($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of lung function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	FEV1(L)		FVC(L)		FEV1/FVC(%)	
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
Observation group	43	1.58± 0.24	2.17± 0.34*	2.21± 0.35	2.87± 0.45*	76.29± 5.26	84.96± 7.26*
Control group	43	1.61± 0.33	1.88± 0.27*	2.19± 0.41	2.42± 0.30*	77.18± 5.73	80.15± 5.82*
t	-	0.482	4.380	0.243	5.456	0.750	3.390
P	-	0.631	0.000	0.808	0.000	0.455	0.001

Notes: Compared with before the treatment, * $P < 0.05$.表 2 两组患者细胞因子水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of cytokine levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-4(ng/mL)		IL-5(ng/mL)		IFN- γ (ng/L)		TNF- α (ng/mL)	
	Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
Observation group(n=43)	9.47± 1.32	6.38± 1.49*	10.24± 1.58	7.02± 1.39*	933.84± 249.36	803.21± 106.37*	8.59± 1.34	5.46± 1.26*
Control group(n=43)	9.36± 1.41	7.26± 1.35*	10.27± 1.46	9.10± 1.38*	941.08± 197.32	863.42± 159.64*	8.62± 1.27	7.12± 1.33*
t	0.373	2.870	0.091	6.964	0.149	2.058	0.107	5.942
P	0.710	0.005	0.927	0.000	0.882	0.043	0.915	0.000

Notes: Compared with before the treatment, * $P < 0.05$.表 3 两组患者咳嗽评分和 SGRQ 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)Table 3 Comparison of cough scores and SGRQ between two groups($\bar{x} \pm s$, Scores)

Groups	n	Cough scores		SGRQ	
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
Observation group	43	8.25± 1.68	18.97± 1.34*	45.31± 6.88	32.26± 4.33*
Control group	43	8.22± 1.57	15.38± 1.46*	45.29± 5.97	38.39± 5.12*
t		0.086	5.002	0.014	5.995
P		0.932	0.000	0.989	0.000

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

表 4 两组用药安全性对比[n(%)]

Table 4 Comparison of drug safety between two groups[n(%)]

Groups	n	Tremble	Palpitation	Headache	Hoarseness	Rash	Somnolence	Total Incidence
Observation group	43	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	3(6.98)	1(2.33)	1(2.33)	9(20.93)
Control group	43	0(0.00)	2(4.65)	1(2.33)	4(9.30)	0(0.00)	0(0.00)	7(16.28)
χ^2								0.307
P								0.579

3 讨论

临床上,哮喘属于一类可严重危害患者身体健康的呼吸系统疾病,也是一种慢性的气道炎症反应型疾病,其主要表现为咳嗽、呼吸困难、反复发作型喘息等症状,对患者的日常生活造成了较大的不良影响^[9,10]。目前 ASBA 的治疗主要以以控制症

状为主,还无法完全根治^[11]。ST 等糖皮质激素类药物是治疗 ASBA 的重要药物,对于患者的症状具有一定的控制作用^[12]。孟鲁司特属于白三烯受体的拮抗剂,可以较好地发挥抗白三烯等炎症介质的作用^[13]。有报道指出上述两种药物对于 ASBA 的临床症状均具有一定的作用效果,并且联合应用效果较好,所以分析 ST 与孟鲁司特联合用于治疗 ASBA 的疗效情况显得

十分必要^[14,15]。

FEV₁/FVC 及 FEV₁/FVC 均为反映肺功能的重要指标,本研究发现,治疗后两组患者的 FEV₁/FVC 及 FEV₁/FVC 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组,这与王军等人^[16]的报道基本一致。提示了应用 ST 联合孟鲁司特治疗 ASBA 患者可改善患者的肺功能。分析原因,主要可能与 ST 及孟鲁司特的药理机制有关。具体而言, SF 中含有的布地奈德可同细胞中的受体相结合而产生抗炎作用,而其中含有的福莫特罗则是一类长效的 β_2 受体激动剂,其可激活机体内的 β_2 受体,促使支气管的平滑肌松弛,从而发挥支气管舒张的作用^[17,18]。孟鲁司特能够高度选择性地与白三烯受体进行结合,并阻断白三烯等物质的生物学效应,从而发挥治疗 ASBA 的作用^[19]。将 ST 与孟鲁司特联合应用可产生协同的作用,因此观察组对患者肺功能的改善效果相对较佳。IL-4、IL-5、INF- γ 及 TNF- α 均为炎症细胞因子,其中 IL-4 可促使内皮细胞粘附分子表达,利于炎症细胞在局部组织内的浸润,并可趋化肺泡巨噬细胞,进而强化气道的炎症反应^[20,21]。IL-5 可调节机体的嗜酸细胞功能,几乎参与嗜酸细胞的全部炎性反应过程,与 ASBA 发病密切相关^[22]。INF- γ 属于 Th1 细胞的重要效应因子,可调节机体内嗜酸性粒细胞的募集、分化、活化等过程,对于 ASBA 的发病具有一定的影响^[23,24]。TNF- α 作为 ASBA 的重要启动因子,可激活细胞因子网络,进而形成级联反应,并诱导其他种类的炎性介质,导致组织细胞的损伤,加重机体的气道高反应及炎性反应^[25]。本研究还发现,治疗后两组患者的 IL-4、IL-5、INF- γ 及 TNF- α 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P<0.05$),这提示了观察组的联合用药方案能够更好地改善患者机体的炎症反应状态。究其原因,可能与联合用药的抗炎作用更强等因素有关。详细而言,白三烯是一种导致哮喘发病的炎症介质,其属于花生四烯酸的有关代谢产物,能够促使炎性细胞在患者气道发生聚集,进而导致气道平滑肌的收缩,加速气道重塑而引发气道高反应^[26]。孟鲁司特可较好地产生抗白三烯的作用,其可大幅度地降低患者的气道高反应,进而产生较好的抗炎效果^[27]。而 ST 中含有的布地奈德可作用在气道的上皮细胞,抑制炎性细胞的渗出和上皮细胞的增生,进而缓解气道的炎症反应^[28]。将 ST 与孟鲁司特联合,发挥了更好的抗炎效果。此外,治疗后观察组患者的咳嗽评分较治疗前和对照组升高,SGRQ 评分较治疗前和对照组降低,提示了观察组用药方案可有效地改善患者的咳嗽症状,并提升其生活质量。分析原因,可能是因为观察组的综合用药方案产生了较好的药物互补作用。综合用药方案的应用使孟鲁司特可强化 ST 的作用效能,同时也进一步加强患者机体的内皮细胞和平滑肌细胞,以及溶酶体膜自身的稳定性,促进了支气管的扩张,还可提升 β_2 受体激动剂的作用效果,对于布地奈德的作用发挥还具有协调作用^[29],因此观察组使用的综合用药方案更好地改善了患者的生活质量和咳嗽症状。此外,两组不良反应总发生率相比无差异,再次证实了两组用药方案均具有较高的安全性,分析原因可能是因为观察组加用的孟鲁司特的毒副作用较低,因此不会明显地增加联合用药的不良反应^[30]。

综上所述,应用 ST 联合孟鲁司特治疗 ASBA 能够改善患者的肺功能,缓解机体炎症反应,且综合用药的安全性较好,临床应用价值较高。

参考文献 (References)

- [1] Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, et al. Omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: well-defined eligibility criteria to promote asthma control [J]. J Bras Pneumol, 2017, 43(6): 487-489
- [2] 陈丽芳. 不同剂量布地奈德联合孟鲁司特治疗支气管哮喘的效果观察及对外周血 Th17/Treg 的影响 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(22): 3406-3410
- [3] Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma [J]. N Engl J Med, 2019, 380(21): 2020-2030
- [4] Zhang Y, Wang H. Efficacy of montelukast sodium chewable tablets combined with inhaled budesonide in treating pediatric asthma and its effect on inflammatory factors[J]. Pharmazie, 2019, 74(11): 694-697
- [5] 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
- [6] 朱蕾, 金美玲, 顾宇彤, 等. 关于常规肺功能测定程序标准化和质量控制的建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10): 730-737
- [7] 徐志华, 林嵘嘉, 车国卫, 等. 肺术后咳嗽评估 -- 中文版莱斯特咳嗽量表的应用价值[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(6): 389-394
- [8] 陈桂芝, 戚良燕, 邓淑仙, 等. 慢性持续期支气管哮喘患者焦虑、抑郁变化趋势的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(31): 40-43
- [9] Chung KF. Clinical management of severe therapy-resistant asthma[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(5): 395-402
- [10] Magazine R, Surendra VU, Chogtu B. Comparison of oral montelukast with oral ozagrel in acute asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Lung India, 2018, 35(1): 16-20
- [11] Dodamani MH, Muthu V, Thakur R, et al. A randomised trial of vitamin D in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma[J]. Mycoses, 2019, 62(4): 320-327
- [12] Agarwal R, Dhoria S, Singh Sehgal I, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma [J]. Chest, 2018, 153(3): 656-664
- [13] Hussein HR, Gupta A, Broughton S, et al. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children [J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(7): 963-969
- [14] Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K, et al. Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment? A randomized trial[J]. Clin Ther, 2015, 37(2): 418-426
- [15] 李同林, 刘茜, 周航. 孟鲁司特钠片联合布地奈德福莫特罗对支气管哮喘患者临床预后及生化指标的影响分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(12): 1408-1409
- [16] 阳进, 王瀚仪, 肖玲, 等. 孟鲁司特钠联合布地奈德混悬液对哮喘急性发作患儿血清 EOS、ECP 水平和肺功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(12): 2392-2395
- [17] Ebell MH. As-Needed Budesonide/Formoterol Similar to Maintenance Budesonide Plus SABA in Patients with Mild Asthma [J]. Am Fam Physician, 2019, 100(10): 646-647
- [18] O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(20): 1865-1876

- lomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64 (9): 1228-1235
- [21] Ma S, Stern JE, Feng Q, et al. Incidence and risk factors for human papillomavirus infections in young female online daters[J]. J Med Virol, 2017, 89(11): 2029-2036
- [22] Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review[J]. J Infect, 2018, 76(6): 522-528
- [23] Auguste A, Gaëte S, Herrmann-Storck C, et al. Prevalence of oral HPV infection among healthy individuals and head and neck cancer cases in the French West Indies [J]. Cancer Causes Control, 2017, 28 (11): 1333-1340
- [24] 田欣欣, 姜玲波, 王睿, 等. 山东省女性 HPV6/11 和 HPV16/18 感染情况分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(6): 76-80
- [25] Gadelha SR, Soares-Barreto DMV, Costa GB, et al. Clinical, laboratory and epidemiological aspects of HPV infection in a low-income population from South Bahia, Brazil [J]. Epidemiol Infect, 2017, 145 (16): 3398-3404
- [26] Aziz H, Iqbal H, Mahmood H, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in females with normal cervical cytology: Genotyping and Phylogenetic analysis among women in Punjab, Pakistan [J]. Int J Infect Dis, 2018, 66: 83-89
- [27] De Brot L, Pellegrini B, Moretti ST, et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix [J]. Cancer Cytopathol, 2017, 125(2): 138-143
- [28] Depuydt CE, Thys S, Beert J, et al. Linear viral load increase of a single HPV-type in women with multiple HPV infections predicts progression to cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2016, 139(9): 2021-2032
- [29] Senapati R, Nayak B, Kar SK, et al. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes [J]. PLoS One, 2017, 12 (11): e0187844
- [30] Hajia M, Sohrabi A. Possible Synergistic Interactions Among Multiple HPV Genotypes in Women Suffering from Genital Neoplasia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3): 785-789
-
- (上接第 3116 页)
- [19] 彭锦芸, 吴李勇, 肖建宏, 等. 孟鲁司特钠片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2559-2561, 2565
- [20] Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, et al. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: current knowledge and future needs[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(1): 50-55
- [21] Svedberg FR, Brown SL, Krauss MZ, et al. The lung environment controls alveolar macrophage metabolism and responsiveness in type 2 inflammation[J]. Nat Immunol, 2019, 20(5): 571-580
- [22] Chambliss JM, Sur S, Tripple JW. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease, the Dutch versus British hypothesis, and role of interleukin-5[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2018, 18(1): 26-31
- [23] 吕社生. 辛伐他汀对支气管哮喘合并 COPD 患者外周血 IL-20 水平、Th 免疫应答和气道重塑的影响 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2018, 15(6): 103-106
- [24] Zhang J, Chen L, Zheng CH, et al. Effect of Shoutai Pills on Th1/Th2 Cytokines in Serum and Endometrium of Rats with Stimulated Ovulation[J]. Curr Med Sci, 2019, 39(2): 285-290
- [25] 吴允萍, 王彩云, 刘巍. 炎症因子在支气管哮喘急性发作患者血清中的表达及意义[J]. 临床荟萃, 2018, 33(3): 221-223, 227
- [26] Hoffman BC, Rabinovitch N. Urinary Leukotriene E4 as a Biomarker of Exposure, Susceptibility, and Risk in Asthma: An Update [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2018, 38(4): 599-610
- [27] Chaudhury A, Gaude GS, Hattiholi J. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma: A randomized trial [J]. Lung India, 2017, 34(4): 349-354
- [28] Scichilone N, Braidò F, Lavorini F, et al. Routine Use of Budesonide/Formoterol Fixed Dose Combination in Elderly Asthmatic Patients: Practical Considerations [J]. Drugs Aging, 2017, 34 (5): 321-330
- [29] 管锡富. 布地奈德雾化吸入联合孟鲁司特治疗小儿哮喘急性发作的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 759-761
- [30] Giri P, Gupta L, Naidu S, et al. In Vitro Drug-Drug Interaction Potential of Sulfoxide and/or Sulfone Metabolites of Albendazole, Triclabendazole, Aldicarb, Methiocarb, Montelukast and Ziprasidone[J]. Drug Metab Lett, 2018, 12(2): 101-116