

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.033

脾氨肽辅助抗结核药物治疗肺结核的临床疗效观察 *

符式景¹ 郑辉才² 林昌锋¹ 冯伯荣¹ 孙霞¹

(三亚中心医院(海南省第三人民医院)1 感染科;2 呼吸科 海南 三亚 572000)

摘要 目的:观察脾氨肽辅助抗结核药物治疗肺结核的临床疗效。**方法:**随机数值表法将 2016 年 6 月~2021 年 6 月本院收治的 120 例肺结核患者分为观察组、对照组。对照组予常规抗结核药物治疗,观察组予脾氨肽辅助抗结核药物治疗。评价两组肺部病灶变化情况、肺部空洞变化情况;检测两组治疗 2、4、6 个月时痰培养转阴率;检测两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。**结果:**观察组肺部病灶变化、肺部空洞变化疗效的总有效率分别为 95.00%、93.33%, 明显高于对照组的 83.33%、80.00%($P<0.05$)。两组在治疗 6 个月时的痰培养转阴率无显著差异($P>0.05$),但观察组在治疗 2、4 个月时的痰培养转阴率均显著高于对照组($P<0.05$)。两组治疗前及对照组治疗前后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较无明显差异($P>0.05$),但观察组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于本组治疗前及对照组治疗后($P<0.05$)。**结论:**脾氨肽辅助抗结核药物治疗肺结核有助于提升临床疗效,可能与提升患者的免疫功能水平有关,值得临床进一步研究。

关键词:肺结核;脾氨肽;抗结核药物;临床疗效;免疫功能

中图分类号:R521 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)19-3768-04

Clinical Effect of Anti-tuberculosis Drugs Assisted with Spleen Amino peptide in the Treatment of Tuberculosis*

FU Shi-jing¹, ZHENG Hui-cai², LIN Chang-feng¹, FENG Bo-rong¹, SUN Xia¹

(1 Department of Infectious Diseases; 2 Department of Respiratory Diseases, Sanya Central Hospital (The Third People's Hospital of Hainan Province), Sanya, Hainan, 572000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effect of anti-tuberculosis drugs assisted with spleen amino peptide on tuberculosis. **Methods:** According to random number table method, 120 patients with tuberculosis admitted to the hospital were divided into observation group and control group between June 2016 and June 2021. The control group was treated with routine anti-tuberculosis drugs, while observation group was additionally treated with spleen amino peptide. The changes of lung lesions and cavities in both groups were evaluated. The negative conversion ratios of sputum culture after 2, 4 and 6 months of treatment, peripheral blood T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio) before and after treatment in both groups were detected. **Results:** The total response rates of lung lesions and lung cavities in observation group were 95.00% and 93.33%, significantly higher than those in control group (83.33%, 80.00%) ($P<0.05$). After 6 months of treatment, difference in negative conversion ratio of sputum culture between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). After 2 and 4 months of treatment, negative conversion ratios of sputum culture in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The difference in CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio between the two groups before treatment, as well as those in control group before and after treatment was not significantly different ($P>0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio in observation group were significantly increased, significantly higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The anti-tuberculosis drugs assisted with spleen amino peptide are beneficial to improve clinical curative effect on tuberculosis, which may be related to enhancing immune function. And it is worthy of further clinical research.

Key words: Tuberculosis; Spleen amino peptide; Anti-tuberculosis drug; Clinical curative effect; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R521 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3768-04

前言

肺结核作为全球性的公共卫生问题,给人民的生命健康带来严重威胁。一直以来,肺结核的治疗手段都是医务工作者聚焦的重点^[1]。目前,临床上针对肺结核的治疗多采取抗结核药物

治疗,以期实现缩短传染期、降低死亡率等目的^[2]。自 2HRZE/4HR 标准抗结核方案为主体的治疗体系问世以来的几十年中,其在肺结核的临床治疗中逐渐得到了广泛应用,其在有效控制肺结核疫情中发挥了关键的积极作用,然而随着患者对临床治疗效果需求的不断提升,肺结核的防治工作仍面临着

* 基金项目:海南省医药卫生科研项目(1601320241A2005)

作者简介:符式景(1986-),女,本科,主治医师,研究方向:肺结核相关的文章,E-mail: 2006fushijing@163.com,电话:13700496009

(收稿日期:2022-03-27 接受日期:2022-04-23)

严峻的挑战^[3]。脾氨肽是以健康牛脾脏为原料制成的富含多肽氨基酸以及多核苷酸混合物的一种免疫调节剂,能够帮助提高机体免疫力,已被临床广泛用于过敏性鼻炎、哮喘免疫功能紊乱性疾病的治疗中,也可用于放、化疗及术后患者,已提高其生活质量^[4,5]。目前,国内尚无脾氨肽辅助治疗肺结核的相关研究资料,本研究旨在观察脾氨肽辅助抗结核药物治疗肺结核的临床疗效,以期临床用药提供指导,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月~2021 年 6 月本院收治的 120 例肺结核患者,采用随机数值表法分为观察组、对照组各 60 例。对照组:男 40 例,女 20 例;年龄 21~74 岁,平均(47.94±13.23)岁;吸烟史 23 例;饮酒史 20 例。观察组:男 41 例,女 19 例;年龄 22~73 岁,平均(48.17±13.06)岁;吸烟史 25 例;饮酒史 21 例。两组一般资料方面比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。医院伦理委员会通过此项目,患者了解并同意参与。

1.2 纳入标准

① 均符合《临床诊治指南:结核病分册》^[6]中肺结核的相关标准,痰结核分枝杆菌检查为阳性;② 初诊初治;③ 对受试药物无过敏反应;④ 入组 3 个月内无免疫性抑制剂应用史;⑤ 自愿参与本研究。

1.3 排除标准

① 合并其他严重肺部疾病;② 合并其他急、慢性感染性疾病;③ 合并重要脏器功能不全;④ 近期有手术史;⑤ 合并自身免疫性疾病或其他对免疫系统有影响的疾病。

1.4 方法

对照组予常规抗结核药物治疗,行 2HRZE/4HR 抗结核方案:异烟肼(天津力生制药股份有限公司,国药准字 H12020232)0.6 g,利福平(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020771)0.6 g,吡嗪酰胺片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022354)2.0 g,乙胺丁醇(广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020758)1.25 g,隔日给药,连续用药 6 个月。

观察组予脾氨肽辅助抗结核药物治疗:脾氨肽口服冻干粉(大连百利天华制药有限公司,国药准字 H20055105)用 10 mL 凉开水溶解后口服,2~4 mg/次,隔日 1 次,连续用药 1 个月。常规抗结核药物治疗药物剂量及治疗时间同对照组。

1.5 疗效评价标准

参考相关文献^[7]及患者治疗前、后的胸片检查结果进行评价。

1.5.1 肺部病灶变化情况 ① 显著吸收:吸收范围 $\geq 1/2$ 原病灶;② 吸收:1/3 原病灶 $\leq$ 吸收范围 $< 1/2$ 原病灶;③ 不变:吸收范围 $< 1/3$ 原病灶;④ 恶化:病灶扩大。总有效率=(显著吸收+吸收)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 肺部空洞变化情况 ① 闭合:空洞阻塞闭合或完全闭合;② 缩小:空洞缩小 $\geq 1/2$ 原空洞直径;③ 不变:空洞缩小 $< 1/2$ 原空洞直径或空洞增大 $< 1/2$ 原空洞直径;④ 扩大:空洞增大 $\geq 1/2$ 原空洞直径。总有效率=(闭合+缩小)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 观察指标

① 痰培养转阴率:于治疗 2、4、6 个月时,进行的痰培养检查,记录转阴情况。

② 免疫功能:于治疗前、后,采集患者的晨起空腹静脉血 5 mL 于 EDTA 真空抗凝管中,采用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

③ 记录用药期间药物不良反应。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 软件,计数资料采用 χ^2 检验;满足正态性且两组间方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及组内两时间点比较分别采用两样本独立 t 检验、配对 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部病灶变化疗效对比

观察组肺部病灶变化疗效的总有效率为 95.00%,明显高于对照组的 83.33%($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肺部病灶变化疗效对比[n(%)]

Table 1 Comparison of curative effect on changes in lung lesions [n(%)]

Groups	Number of cases	Significant absorption	Absorption	Unchanged	Deterioration	Total response rate
Observation group	60	38(63.33)	19(31.67)	2(3.33)	1(1.67)	57(95.00)
Control group	60	22(36.67)	28(46.67)	6(10.00)	4(6.67)	50(83.33)
χ^2						4.227
P						0.040

2.2 肺部空洞变化疗效对比

观察组肺部空洞变化疗效的总有效率为 93.33%,明显高于对照组的 80.00%($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗不同时刻的痰培养转阴率对比

两组在治疗 6 个月时的痰培养转阴率无显著差异,但观察组在治疗 2、4 个月时的痰培养转阴率均显著高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 治疗前后免疫功能指标对比

两组治疗前及对照组治疗前后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较无明显差异($P>0.05$),但观察组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于本组治疗前及对照组治疗后($P<0.05$)。见表 4。

2.5 不良反应情况对比

治疗期间,两组均无血常规、肝肾功能异常、过敏性休克等

情况,观察组有3例患者出现胃肠道反应,1例出现关节痛,不良反应总发生率6.25%,均未停药自行恢复,两组不良反应总发生率8.33%,对照组有3例患者出现胃肠道反应,总发生率比较无统计学意义($P>0.05$)。

表2 肺部空洞变化疗效对比[n(%)]

Table 2 Comparison of curative effect on changes in lung cavities [n(%)]

Groups	Number of cases	Closure	Shrink	Unchanged	Expansion	Total response rate
Observation group	60	27(45.00)	29(48.33)	3(5.00)	1(1.67)	56(93.33)
Control group	60	19(31.67)	29(48.33)	8(13.33)	4(6.67)	48(80.00)
χ^2						4.615
P						0.032

表3 治疗不同时刻的痰培养转阴率对比[n(%)]

Table 3 Comparison on negative conversion ratios of sputum culture at different time points [n(%)]

Groups	Number of cases	Negative conversion ratios of sputum culture		
		After 2 months of treatment	After 4 months of treatment	After 6 months of treatment
Observation group	60	37(61.67)	49(81.67)	55(91.67)
Control group	60	26(43.33)	38(63.33)	49(81.67)
χ^2		4.043	5.057	2.596
P		0.044	0.025	0.107

表4 治疗前后免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of immune function indexes before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number of cases	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	60	56.76 $\pm$ 5.17	68.39 $\pm$ 5.55 ^a	32.43 $\pm$ 4.07	41.60 $\pm$ 4.49 ^a	1.18 $\pm$ 0.15	1.50 $\pm$ 0.21 ^a
Control group	60	58.13 $\pm$ 5.38	60.18 $\pm$ 5.68 ^a	32.07 $\pm$ 4.12	34.53 $\pm$ 4.73 ^a	1.15 $\pm$ 0.15	1.21 $\pm$ 0.17 ^a
t		1.422	8.008	0.482	8.397	1.095	8.314
P		0.158	<0.001	0.631	<0.001	0.276	<0.001

Note : Compared with those in the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

3 讨论

肺结核一种肺部慢性感染性疾病,主要是由结核分枝杆菌侵染肺组织、气管、支气管和胸膜所致,在我国传染性疾病中位居第2位^[9]。全世界每年新发结核病例约1000万例,发病率为133/10万,我国肺结核发病率约为55.6/10万,其感染高风险人群为人类免疫缺陷病毒感染、糖尿病患者、尘肺病和免疫力低下人群^[10,11]。肺结核主要通过呼吸道飞沫传播途径传播,该病起病可缓可急,非活动期患者没有典型的临床表现,只有在接受胸部影像学检查时才发现,而活动期患者多表现为乏力、低热、咳嗽、咳痰等症状^[12],部分患者还有可能伴随结核性超敏感症候群,例如结节性红斑、疱疹性结膜炎等,还有可能并发肺外结核疾病,导致相关脏器出现功能障碍,影响机体功能正常运转,同时会对患者的日常生活产生直接影响,同时还加重公共卫生负担^[13,14]。近几十年来,随着我国结核病防控工作的深入开展,虽然肺结核的发病率已呈逐年下降的趋势,但患病人群数量仍然较大,如何更加及时、有效地治愈肺结核患者也成为当下十分重要的研究课题^[15]。

肺结核治疗方式有药物治疗、手术治疗以及中医治疗,其中手术治疗适用于药物治疗后无效或伴有多种耐药的厚壁空洞,中医治疗尚无循证医学的支持,支持发现一些中医治疗方法或药物可以缓解肺结核患者的临床症状^[16,17],目前肺结核治疗主要以药物治疗为主。药物治疗是肺结核临床治疗的基础手段,但相比于其他感染性疾病而言,肺结核的治疗周期更长,2HRZE/4HR抗结核方案是临床较为常见的一种化疗方案,异烟肼具有较好的生物膜穿透性并对结核杆菌有抑制、灭杀作用^[18],利福平可阻断结核杆菌在人体内的RNA转录^[19],因此2HRZE/4HR抗结核方案可有效杀灭患者体内的结核细菌^[20],然而有大量研究^[21,22]显示,患者在接受常规抗结核药物治疗时,机体内正常的白细胞也会受到不同程度的损伤,给机体的免疫功能造成一定损害,增加了微生物感染的发生风险,甚至可能会影响治疗效果。为提高临床疗效,笔者采用免疫调节剂--脾氨肽辅助治疗肺结核,以达到改善患者免疫功能,提升临床疗效的目的。脾氨肽冻干粉的主要成分为多肽与核苷酸类复合物,主要提取自新鲜猪脾脏,其富含多种人体必需氨基酸、微量元素及免疫调节因子等,可以增强T淋巴细胞增殖、协同、杀

伤效应,并可以将特定供体免疫细胞转移给受体,增强受体细胞的免疫功能,从而改善机体的免疫功能情况^[23,24]。本研究显示,单独使用 2HRZE/4HR 抗结核方案和联合脾氨肽辅助治疗对于治疗肺结核均有一定效果,但联合脾氨肽辅助 2HRZE/4HR 抗结核方案治疗后,患者肺部病灶变化、空洞变化疗效的总有效率均明显高于单独使用 2HRZE/4HR 抗结核方案,且治疗 2、4 个月时的痰培养转阴率也明显更高,说明脾氨肽辅助抗结核药物治疗可加速肺结核的病灶吸收及空洞闭合,还可促进痰菌转阴,临床疗效更佳。

肺结核是由结核分枝杆菌(*M.tuberculosis*, MTB)感染所引发,而 MTB 感染作为一种慢性细胞内感染,MTB 侵入人体后主要是以巨噬细胞作为宿主细胞,也是 MTB 感染的主要靶细胞,而巨噬细胞可以通过氧依赖性、非氧依赖性的杀菌途径发挥灭菌功能,但 MTB 可在巨噬细胞内从产生吞噬小体并阻止吞噬溶酶体成熟,减弱巨噬细胞氧依赖性的杀菌作用,从而形成免疫逃逸机制^[25,26],同时又可引发免疫相关性疾病^[27]。有研究显示^[28,29],肺结核患者存在 T 淋巴细胞亚群比例失衡、细胞免疫功能低下等情况。此外,机体免疫反应也是肺结核疾病发生、发展的基础,随着体内单核巨噬细胞、淋巴细胞等的不断异常变化,机体免疫反应逐渐在肺结核的病情进展中占据了主导地位,且机体免疫功能的下降往往是导致肺结核治愈困难的重要原因之一^[30]。本研究还观察到,观察组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于本组治疗前,同时观察组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较对照组治疗后呈显著升高趋势;有研究表明^[31]脾氨肽口服冻干粉治疗可以提高晚期乳腺癌患者体内 CD3、CD4 细胞数量,改善患者体内的免疫反应,本次研究结果也呈现出相似趋势,说明脾氨肽辅助抗结核药物治疗可明显优化肺结核患者的 T 淋巴细胞亚群状态,改善机体的免疫功能。我们推测,脾氨肽辅助治疗后临床疗效更佳的原因可能与机体的免疫功能获得改善有关^[32]。本研究使用的脾氨肽作为免疫调节剂,能够在抗结核药物治疗的基础上,调节 T 淋巴细胞的发育、成熟过程,诱导其活化,从而提升了机体的免疫功能,促进了治疗效果的提升。本次研究通过比较两种治疗方案患者的不良反应发生率差异发现,两组患者治疗过程中均无过敏性休克、肝肾功能和血常规异常发生,但都存在胃肠道反应发生,脾氨肽辅助抗结核药物治疗组患者还出现了 1 例关节痛,所有患者均未停药且自行恢复,行两种治疗方式患者的不良反应发生率比较均无统计差异,表明加以脾氨肽辅助抗结核药物治疗并未增加不良反应风险,安全性较高。

综上所述,与单纯使用抗结核药物治疗肺结核相比,加以脾氨肽辅助抗结核药物治疗可加速病灶吸收及空洞闭合,还可促进痰菌转阴,临床疗效更佳,治疗安全性较高,这可能与脾氨肽提升肺结核患者的免疫功能水平有关,值得临床进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 姜晓颖,张慧,段鸿飞,等. 活动性肺结核患者居家治疗感染控制的意见和建议[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(9): 920-925
- [2] 李翼,丁蕊. 复治菌阳肺结核个体化治疗及疗效评估 [J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(3): 194-196
- [3] 马俊杰,王姬,谢固雅,等. 中药与免疫调节剂辅助治疗初治涂阳肺结核的疗效及经济学评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(6): 691-695
- [4] 徐亮,张明星,曹邦伟. 脾氨肽口服冻干粉联合含铂化疗治疗消化道肿瘤患者的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(9): 1043-1046
- [5] 付小丽,吕建伟,何春风. 脾氨肽联合沙美特罗替卡松治疗小儿支气管哮喘疗效及对患儿免疫功能影响观察[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(7): 427-430
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南. 结核病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1-15
- [7] 张劲,滕丹华,张天. 中药联合莫西沙星治疗耐多药肺结核患者疗效及对免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(6): 650-652
- [8] 孙宇峰,张明新,隋文君,等. γ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(8): 599-604
- [9] Suárez I, Fünfer SM, Kröger S, et al. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116(43): 729-735
- [10] Long Q, Guo L, Jiang W, et al. Ending tuberculosis in China: health system challenges[J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e948-e953
- [11] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017 [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(3): 457-464
- [12] 逮嘉,李婷,王丹霞,等. "十三五"期间四川省肺结核流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2021, 36(11): 1147-1151
- [13] Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings [J]. Radiographics, 2019, 39(7): 2023-2037
- [14] Schaller MA, Wicke F, Foerch C, et al. Central Nervous System Tuberculosis: Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features[J]. Clin Neuroradiol, 2019, 29(1): 3-18
- [15] 罗兰,何国庆. 内消瘰癧丸联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核的效果观察及对细胞因子和免疫功能的影响 [J]. 空军医学杂志, 2020, 36(1): 41-44
- [16] 康冠楠,党萍,马清艳,等. 芪参益肺汤联合康复新液治疗老年肺结核疗效及对患者肺功能、免疫功能的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42(10): 1393-1396
- [17] 殷芳,何雪. 云芝胞内糖肽联合左氧氟沙星治疗肺结核的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(02): 223-226
- [18] Swain SS, Paidesetty SK, Padhy RN, et al. Isoniazid-phytochemical conjugation: A new approach for potent and less toxic anti-TB drug development[J]. Chem Biol Drug Des, 2020, 96(2): 714-730
- [19] Abulfathi AA, Declodt EH, Svensson EM, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in human tuberculosis[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(9): 1103-1129
- [20] 冯雄,郑友彬. 莫西沙星与异烟肼两种不同化疗方案治疗老年肺结核疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2762-2765
- [21] 程雯雯,孙红,张正中,等. 利奈唑胺联合抗结核治疗对结核性脑膜脑炎患者肝功能及脑脊液腺苷脱氨酶水平的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(2): 217-220
- [22] Udomsinprasert W, Chanhom N, Suvichapanich S, et al. Leukocyte telomere length as a diagnostic biomarker for anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5628
- [23] 乔健. 脾氨肽口服液辅助治疗对重症肺炎患儿细胞免疫及炎症因子的影响[J]. 儿科学杂志, 2020, 26(10): 26-29 (下转第 3795 页)

- 2021, 56(3): 249-255
- [5] Liu W, Xia W, Fan Y, et al. Elevated serum osteopontin level is associated with blood eosinophilia and asthma comorbidity in patients with allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1416-1418
- [6] 孙雪芳, 夏立军. BAFF 在嗜酸粒细胞及中性粒细胞为主型的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中发病机制的相关研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(2): 183-186
- [7] Liu W, Zeng Q, Zhou L, et al. Leptin/osteopontin axis contributes to enhanced T helper 17 type responses in allergic rhinitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(6): 622-629
- [8] Kintiris N, Nezos A, Theodorou E, et al. B-cell Activating Factor Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis-Associated Atherosclerosis [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2021, 32(2): 179-181
- [9] Fodor I, Serban O, Serban DE, et al. B cell-activating factor (BAFF) in children with inflammatory bowel disease [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(7): 1798-1803
- [10] 周方伟, 张田, 金莹, 等. 25 羟基维生素 D3 在嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的预测诊断价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(10): 1051-1058
- [11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2): 81-100
- [12] 姜雪菊, 蔡永明, 张文渊, 等. 嗜酸粒细胞(Eos)与慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的临床病理特征的关系研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(1): 9-12
- [13] Mortuaire G, Bahij J, Maetz B, et al. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis [J]. *Rhinology*, 2008, 46(4): 285-288
- [14] 武颖异, 包亚军, 周雯娟, 等. IL-17 和 VEGF 在慢性鼻 - 鼻窦炎患者鼻息肉组织中的表达及相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(10): 1901-1904
- [15] Blaiss MS. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps management in the age of biologics[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(6): 413-419
- [16] Ministrini S, Carbone F, Montecucco F. Emerging role for the inflammatory biomarker osteopontin in adverse cardiac remodeling [J]. *Biomark Med*, 2020, 14(14): 1303-1306
- [17] Xu C, Wu Y, Liu N. Osteopontin in autoimmune disorders: current knowledge and future perspective [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(2): 385-396
- [18] 董春花, 马新春, 张英. 变应性鼻炎患者血清 OPN、NF- κ B 与 sIgE 水平的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(4): 473-475
- [19] Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6): 623-633
- [20] Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(4): 1883-1890
- [21] 张正, 王左敏. B 细胞激活因子在牙周炎发生发展中的作用[J]. *口腔疾病防治*, 2020, 28(12): 796-800
- [22] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656
- [23] 李海军, 刘瑜, 寇夕. 老年活动性肺结核患者血清 25- (OH)D3、炎症因子水平的变化及临床意义 [J]. *海南医学*, 2020, 31(22): 2889-2892
- [24] Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(3): 243-253
- [25] Litonjua AA. Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(2): 126-131
- [26] 李延哲, 郭燕军, 胡文洁, 等. 不同控制水平哮喘患儿血清 25(OH) D3、CC16 水平和 FeNO 的变化及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(3): 13-18
- [27] Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, et al. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(3): 196-199
- [28] Wang LF, Chien CY, Tai CF, et al. Vitamin D decreases the secretion of eotaxin and RANTES in nasal polyp fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(2): 63-69
- [29] 韩佳琦, 苑国庆, 朱宇彤, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清 25-(OH)D3 和组织中 TGF- β 1 水平及临床意义[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(5): 23-27
- [30] 陈炜, 王璐, 谢斌, 等. B 细胞活化因子在慢性鼻窦炎伴鼻息肉的诊断及分型中的应用价值 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(10): 886-891

(上接第 3771 页)

- [24] 王玉琪. 脾氨肽联合小儿肺咳颗粒治疗儿童支气管哮喘的疗效及对患儿免疫功能的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(23): 5456-5459
- [25] Colangeli R, Gupta A, Vinhas SA, et al. Mycobacterium tuberculosis progresses through two phases of latent infection in humans [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4870
- [26] Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections[J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(4): 10
- [27] Jiao J, Zheng N, Wei W, et al. tuberculosis CRISPR/Cas proteins are secreted virulence factors that trigger cellular immune responses[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 3032-3044
- [28] 李菁, 俞斐, 陈杰, 等. 老年耐多药肺结核患者免疫功能特点的观察[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(5): 786-789, 798
- [29] 邹莉萍, 时正雨, 吴桂辉, 等. 肺结核患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平的影响因素分析[J]. *四川医学*, 2021, 42(9): 878-882
- [30] 赵媛, 梁智萍. 肺结核患者细胞免疫功能, 凝血功能的变化及临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(4): 608-609, 611
- [31] Wang J, Ma X, Shang K, et al. Safety and efficacy of spleen aminopeptide oral lyophilized powder for improving quality of life and immune response in patients with advanced breast cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(10): 1067-1075
- [32] Wu Y, Dong X, Wu R, et al. Efficacy and safety of spleen aminopeptide oral lyophilized powder in ameliorating liver injury in infants and children with human cytomegalovirus infection: a single-center study in China[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(1): 136-145