

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.030

NAR 患者鼻灌洗 EOS 与诱导痰 EOS 的相关性研究 *

许 莉 王秋萍[△] 王志颐 张 勇 庞新举 程 友 薛 飞

(南京军区南京总医院 江苏 南京 210002)

摘要 目的:评估非变应性鼻炎(nonallergic rhinitis, NAR)患者全身、鼻腔及下气道嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS)浸润水平及相关性。探讨 EOS 在 NAR 患者鼻腔及下气道的特征及意义。**方法:**2011 年 6 月~2012 年 6 月在我院就诊的 NAR 患者 241 例,同期征集健康对照组 222 例,所有受试者均进行病史采集、皮肤点刺实验(SPT)、血清嗜酸性粒细胞、鼻灌洗、诱导痰检查。**结果:**① NAR 组和对照组相比鼻灌洗 EOS 计数、诱导痰 EOS 比例、血 EOS 比例均显著高于健康对照组(P 均 <0.01)。②有鼻腔 EOS 炎症和无鼻腔 EOS 炎症层的诱导痰 EOS 百分比阳性率分别为 34.7% vs 9.6%($P<0.01$)。③ NAR 组鼻灌洗 EOS 计数和诱导痰 EOS 比例存在明显相关性($r=0.262$, $P=0.000$),鼻灌洗 EOS 计数和血 EOS 比例存在明显相关性($r=0.228$, $P=0.000$),诱导痰 EOS 比例和血 EOS 比例存在明显相关性($r=0.291$, $P=0.000$)。**结论:**NAR 患者血液、鼻腔及下气道 EOS 浸润程度较正常对照组均明显升高, EOS 在 NAR 患者血液、鼻腔及下气道炎症中存在明显一致性,提示 NAR 是一种全身系统性炎症性疾病;无下气道症状的 NAR 患者部分存在下气道 EOS 炎症, 鼻腔及血液 EOS 炎症是导致下气道 EOS 炎症的主要高危因素。鼻灌洗 EOS 可能是观测 NAR 患者下气道炎症及对下气道炎症进行评估和追踪的有效指标。EOS 可能是鼻炎、哮喘及血液炎症相关的效应细胞,是上下气道炎症有效生物标记物。

关键词:非变应性鼻炎;嗜酸性粒细胞;鼻灌洗;诱导痰;鼻炎

中图分类号:R765.21 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)31-6114-04

Research on Correlation between the Eosinophil in Nasal Douche and Induced Sputum in Patients with Nonallergic Rhinitis *

XU Li, WANG Qiu-ping[△], WANG Zhi-yi, ZHANG Yong, PANG Xin-ju, CHENG You, XUE Fei

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu, 210002, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the infiltration degree and correlation of Eosinophils (EOS) inflammation in systemic, upper and lower airway in patients with nonallergic rhinitis (NAR), approaching the characteristics and significance about EOS in NAR. **Methods:** This paper assessed 241 patients with nonallergic rhinitis and 222 health adults, by using disease survey, skin prick test (SPT), nasal douche, serum eosinophil, and induced sputum respectively in all subjects. **Results:** ① The eosinophil in nasal douche, induced sputum and serum in NAR group were significantly higher than that in control group ($P<0.01$); ② The positive rate of eosinophil in nasal douche for the nasal cavity with and without EOS inflammation was the 34.7% vs 9.6% ($P<0.01$); ③ There was obvious correlation between the eosinophil in nasal douche and induced sputum ($r=0.262$, $P=0.000$), between the eosinophil in nasal douche and serum ($r=0.228$, $P=0.000$), between the induced sputum and serum ($r=0.291$, $P=0.000$). **Conclusions:** NAR was a systematic inflammation disease. Eosinophil played an important role among the connection of nasal cavity, lower airway and the whole body. Lower airway eosinophilsic inflammation developed despite the absence of lower airway symptoms in a proportion of individuals with NAR. Nasal cavity and serum eosinophilsic inflammation were the major risk factors for lower airway eosinophilsic inflammation. The nasal lavage EOS may be the indicators to observe lower airway inflammation in NAR patients. EOS may be the effector cells among rhinitis, asthma and systemic inflammation, as well as the upper and lower airway inflammation biomarkers.

Key words: Nonallergic rhinitis; Eosinophil; Nasal lavage; Induced sputum; Rhinitis

Chinese Library Classification(CLC): R765.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6114-04

前言

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是由变应原激发的、主要

由 IgE 介导的 I 型变态反应。非变应性鼻炎(NAR)是指无变态反应证据(皮肤试验或血清特异性检测阴性),但具有鼻塞、流涕和喷嚏等(2 个或 2 个以上)与 AR 相似的鼻部症状的慢性鼻

* 基金项目:呼吸疾病国家重点实验室开放课题(2007DA780154F0907)

作者简介:许莉(1983-),女,硕士,医师,主要研究方向:鼻炎基础与临床

[△]通讯作者:王秋萍,电话:025-80860006, E-mail: qpwang1016@vip.sina.com

(收稿日期:2014-02-04 接受日期:2014-02-28)

黏膜炎性反应,其诊断主要依靠病史、体征和变应原皮肤点刺试验阴性的排除性方法判断^[1]。EOS 在 AR 中的作用已得到充分的阐述,AR 与哮喘均以 EOS 浸润为典型特征的 IgE 介导的 I 型变态反应^[2]。国外关于此方面的研究较多,但有关 EOS 在 NAR 患者中的特性的研究较少,还未得到统一认识。已有大量的研究表明,AR 患者虽然没有哮喘的临床表现,但是下气道已有亚临床改变,如 EOS 浸润,下气道存在高反应性等^[3]。ARI-A2008 年修订本阐述“变应性鼻炎与哮喘是一个综合征在呼吸道两个部分的表现”这一基本原则^[4]。最新研究证实 NAR 也是哮喘发生的高风险因素^[5],但对于无下气道症状的 NAR 患者下气道炎症的研究国内外报道鲜少^[6]。因此探讨 EOS 在 NAR 患者全身、鼻腔及下气道的特征,了解三者的关联性十分必要。本研究旨在通过评估 NAR 患者血液、鼻灌洗、诱导痰 EOS 浸润水平及相关性,了解单纯 NAR 患者全身炎症、鼻部炎症及下气道炎症的特征及关联,探讨 EOS 作为炎性指标在 NAR 患者中意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 6 月至 2012 年 6 月在我院耳鼻咽喉科门诊首诊的 NAR 患者共 241 例,其中男 114 例,女 127 例,选取同期健康对照组 222 例,男 94 例;女 128 例,入组标准:① NAR 定义为皮肤点刺试验(SPT)阴性,且具有鼻炎症状(满足 2 个或更多个以下鼻部症状:打喷嚏,流鼻涕,鼻痒,鼻塞)。NAR 及对照组胸片均无异常,入组者全部为初诊患者;② 进行试验前各种药物的停药时间达到以下最低标准:作用于中枢的降压药 21 天、三环类精神药物 21 天、口服或鼻用抗组胺药(H-受体阻滞剂)7 天、口服或鼻用或吸入性肾上腺皮质激素 7 天、非类固醇镇痛剂 7 天、口服茶碱 3 天、吸入性支气管扩张剂 1 天。排除标准:① 伴鼻中隔明显偏曲、鼻窦炎、慢性呼吸系统疾病或合并其它系统严重疾患并影响本研究正常进行;② 吸烟患者(或戒烟不满四周);③ 有急慢性上或下呼吸道感染者;④ 女性患者不在妊娠期或哺乳期。本次研究已经我院医学伦理委员会审批同意,所有测试者实验前均详细告知本研究的相关检查及测试项目等具体情况、意义及可能的风险,签订知情同意书,受试者可根据意愿随时退出本研究。

1.2 实验方法和步骤

所有受试者均进行病史采集、SPT、外周血细胞五分类检查、鼻灌洗液炎症细胞分类检查和诱导痰细胞分类检查。

1.2.1 外周血

受试者肘静脉采血 10 mL,通过自动全血细胞

计数分析仪测定嗜酸性粒细胞数(参考范围:0.05~0.30×10⁹/L)(外周血 EOS 计数>0.30×10⁹/L 为阳性标准)。

1.2.2 SPT 采用国际标准化致敏原(丹麦 ALK 公司:安脱达系列产品)共含 13 组气传致敏原:狗毛、猫毛、屋尘螨、粉尘螨、热带螨、花粉 I 组(悬铃木、白杨、柳树、榆树)、花粉 IV 组(鸡足草、酥油梯牧草、毒麦牧场草)、艾蒿、豚草、德国小蠊、美洲大蠊、霉菌 I 组(混合支孢霉、细链格孢、毛壳霉、串珠镰刀霉)和霉菌 IV 组(青霉、扩展青霉、点青霉)。由经公司培训专业人员按使用说明严格操作,点刺 15 min 后出现淡黄色皮肤丘疹,周围有红斑即为阳性。

1.2.3 鼻灌洗 病人取坐位,头前倾 45 度,嘱受试者紧闭鼻咽部以防冲洗液流入咽部。用 20 mL 注射器抽取温 0.9%生理盐水 10 mL,注入中下鼻道充分灌洗,并用漏斗回收灌洗液,按上述方法反复冲洗双侧鼻腔,共约 5 分钟,收集灌洗液,经 0.1%的(二硫苏糖醇,DTT)溶解后于 37℃水浴箱水浴 10 min,300 目滤网过滤后取滤液 2000 r/min 速度离心 10 分钟,取 20 μL 细胞沉渣震荡后涂片,HE 染色后在 200 倍视野下读片,计数五个视野内每种炎症细胞(嗜酸、淋巴、巨嗜、中性粒细胞)个数,将其中的 EOS 用绝对值进行计数(鼻灌洗 EOS 计数>2.58 个/×200 为阳性,我们的前期工作)。

1.2.4 诱导痰 采用单一 3%浓度高渗盐水法:即患者吸入舒喘灵 10 min 后清水漱口、擤鼻,超声雾化吸入 3%高渗盐水 10 min,再用力咳嗽至培养皿内,如无明显痰液,可再继续雾化 5 min 后咳嗽。用平口镊挑取密度大、粘稠度高的痰液标本至干净无菌试管,向内加入 4 倍体积的 0.1%的 DTT,震荡后 37℃水浴 10 min,48 μm 尼龙网过滤,滤液离心(1500 r/min 离心 10 min)后将细胞沉渣涂片,HE 染色后在 400 倍视野下计数 200 个炎症细胞(嗜酸、巨嗜、淋巴、中性粒细胞),统计 EOS 个数,再计算 EOS 的百分比(诱导痰 EOS 比例>2.5%为阳性^[7])。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验的连续校正法,两变量相关采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAR 组和对照组一般情况比较

NAR 组 241 例和对照组 222 例一般情况经统计分析,两组间性别、年龄、身高及体重一般情况构成无统计学差异($P > 0.05$),表明两组具有可比性。见表 1。

表 1 NAR 组和对照组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between NAR group and control group

	例数 (Case Number)	性别(男/女) (Gender male/female)	年龄 (Age)	身高(厘米) (Height cm)	体重(千克) (Weight kg)
NAR 组(Nar group)	241	114/127	29.15±12.75	164.05±8.96	61.51±7.21
对照组(Control group)	222	94/128	28.35±11.73	163.09±8.32	62.01±8.01
P 值(P Value)		$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$

2.2 NAR 组和对照组 EOS 比较

诱导痰 EOS 比例、鼻灌洗阳性率和诱导痰阳性率均显著高于

NAR 组和对照组相比,血 EOS 比例、鼻灌洗液 EOS 计数、

健康对照组(P 均 <0.01),见表 2。

表 2 NAR 组和对照组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 The comparison of inflammatory markers between NAR group and the control group($\bar{x} \pm s$)

	鼻灌洗阳性率 (%) (阳性 / 总数) (Positive rate of nasal douche) (positive/total)	鼻灌洗 EOS (个) (EOS in nasal douche)	诱导痰阳性率 (%) (阳 性 / 总数) (Positive rate of induced sputum) (positive/total)	诱导痰 EOS (%) (EOS in induced sputum)	血 EOS (EOS in serum) (%)
NAR 组(241 例) Nar group(241)	31.1(75/241)	6.06± 16.5	17.4(42/241)	1.32± 2.50	2.80± 2.42
对照组(222 例) Control group(222)	5.0(11/221)	0.71± 3.32	2.3(5/221)	0.43± 1.28	2.28± 1.65
P 值(P Value)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.008

Note: The eosinophil in nasal douche, induced sputum and serum in NAR group were significantly higher than control group.

2.3 NAR 组鼻 EOS 炎症分层的诱导痰 EOS 百分比阳性率比较

表 3 NAR 组鼻腔、下气道 EOS 炎症分层比较(例)

Table 3 The comparison of nasal cavity and lower airway EOS inflammation in NAR group

	鼻 EOS 阳性 Positive of EOS in nasal douche	鼻 EOS 阴性 Negative of EOS in nasal douche	合计 Total	χ^2	P
痰 EOS 升高 EOS in induced sputum rise	26	16	42	22.49	0.000
痰 EOS 正常 EOS in induced sputum normal	49	150	199		
合计 Total	75	166	241		
痰 EOS 阳性率 Positive rate of induced sputum	34.7%	9.6%			

Note: The positive rate of eosinophil in nasal douche for the nasal cavity with and without EOS inflammation was the 34.7% vs 9.6%.

将 NAR 组以是否存在鼻腔 EOS 炎症分为两层,有鼻 EOS 炎症和无鼻 EOS 炎症层的诱导痰 EOS 百分比阳性率分别为 34.7% vs 9.6%(P<0.01,表 3,图 1)。

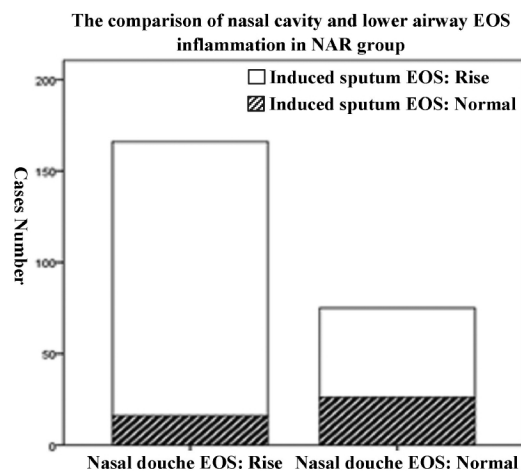


图 1 NAR 组上下气道 EOS 炎症分层比较

Fig. 1 The comparison of nasal cavity and lower airway EOS inflammation in NAR group

2.4 NAR 组全身、鼻与下气道 EOS 炎症程度相关性

NAR 患者的血液 / 鼻灌洗 / 诱导痰 EOS 具有显著相关性 (鼻灌洗 EOS VS 血 EOS: $r=0.228$, $P=0.000$; 鼻灌洗 EOS VS 诱导痰 EOS: $r=0.262$, $P=0.000$; 血 EOS VS 诱导痰 EOS: $r=0.262$, $P=0.000$)。

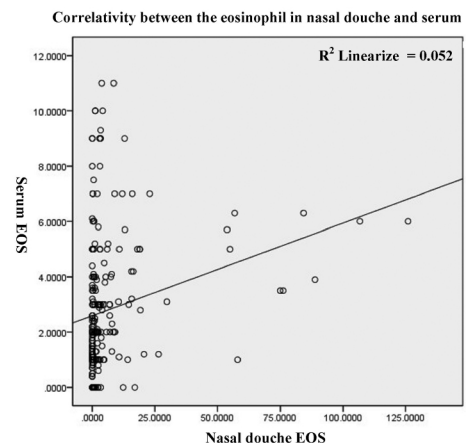
图 2 鼻灌洗 EOS VS 血 EOS 存在相关性($r=0.228$, $P=0.000$)

Fig. 2 Correlativity between the eosinophil in nasal douche and serum

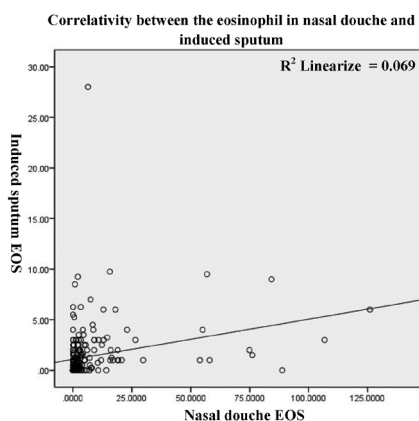


图3 鼻灌洗 EOS VS 诱导痰 EOS 相关性存在相关性($r=0.262$, $P=0.000$)

Fig. 3 Correlativity between the eosinophil in nasal douche and induced sputum

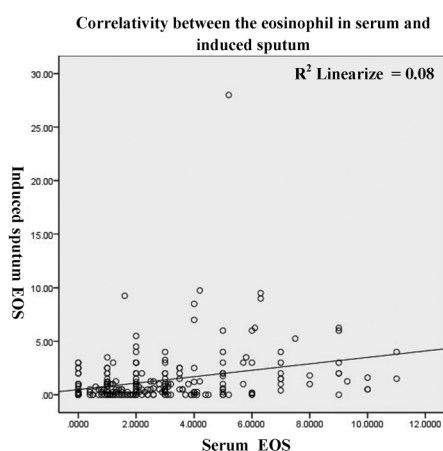


图4 血 EOS VS 诱导痰 EOS 存在相关性($r=0.291$, $P=0.000$)

Fig. 4 Correlativity between the eosinophil in serum and induced sputum

3 讨论

鼻腔粘膜上皮主要由纤毛柱状细胞和杯状细胞组成。正常的鼻腔灌洗液中只有上皮细胞和少量中性粒细胞,如果鼻腔粘膜出现炎症,则灌洗液中的细胞类型和数量都会发生改变。诱导痰检查是较为成熟的下气道炎症检查方法,可以反映下气道炎症的炎症类型及严重程度。无创性的细胞学检查方法在上气道以鼻分泌物涂片或鼻灌洗为主,下气道以诱导痰为主,通过收集上下气道分泌物进行细胞学检查以明确炎症细胞形态、类型、比例。我们选择血、鼻灌洗、诱导痰 EOS 作为检测指标具有科学依据。EOS 在变应性炎症中的作用早已被证实^[8],在上下气道的变应性炎症中都发挥了重要的作用,部分医院已经将 EOS 检查用于 AR 的实验室检测方法之一。我们的研究结果显示在排除一般影响因素之后,NAR 组血 EOS 比例、鼻灌洗 EOS 计数、诱导痰 EOS 比例均显著高于健康对照组(血 EOS: 2.80 ± 2.42 vs 2.28 ± 1.65 , P 均 <0.01 , 鼻灌洗 EOS: 6.06 ± 16.5 vs 0.71 ± 3.32 , 诱导痰 EOS: 1.32 ± 2.50 vs 0.43 ± 1.28),说明 EOS 同样参与了 NAR 的炎症过程,全身、鼻腔及下气道 EOS 浸润水平在区别 NAR 组和对照组有意义,可考虑作为 NAR 实验室评价指标之一。

NAR 是一种局部与全身共存的非变应性炎症性疾病。AR

是一种以 EOS 增高为特征的局部炎症与全身炎症共存的变态反应性疾病。AR 患者不仅鼻部存在较高的 EOS 浸润水平,同时下气道 EOS 水平较对照组亦显著增高^[9]。我们的研究显示 NAR 患者的血液、鼻灌洗及诱导痰 EOS 具有显著相关性(鼻灌洗 EOS VS 血 EOS: $r=0.228$, $P=0.000$; 鼻灌洗 EOS VS 诱导痰 EOS: $r=0.262$, $P=0.000$; 血 EOS VS 诱导痰 EOS: $r=0.262$, $P=0.000$)。该结果提示 NAR 并不仅仅是鼻腔局部粘膜炎症,而应该是一种局部与全身炎症并存的系统性炎症^[10,11],“同一气道、同一疾病”的观念亦适用于 NAR,此观点使我们对 NAR 有了更进一步认识,也为 NAR 的系统研究提供理论依据。

有研究发现部分无哮喘的 AR 患者会出现下气道炎症,主要表现为诱导痰 EOS 比例或 FeNO 增高^[12,13],多项鼻炎(包括 AR 和 NAR)与哮喘关联的大型流行病学调查结果证实除了 AR 之外,NAR 也是哮喘和慢性支气管炎等下气道炎症性疾病发生的危险因素^[14,15],NAR 和下气道疾病的发生有相关性,但对于 NAR 患者下气道炎症及气道高反应性的发生情况国内外较少报道。本研究通过对炎症指标的量化处理,发现与对照组相比,未出现下气道症状的 NAR 患者下气道 EOS 炎症指标明显增高(诱导痰 EOS: 1.32 ± 2.50 vs 0.43 ± 1.28 , $P<0.01$),而下气道炎症的进一步发展,则可能诱发甚至加重下气道高反应性的发生和发展,增加哮喘相关的气道炎症疾病发生的风险,进而说明 NAR 是导致下气道疾病发生的可能风险因素可能是通过 EOS 炎症反应。我们的研究发现发生下气道 EOS 炎症的病例几乎都集中于鼻部存在 EOS 炎症的分层中,进一步说明 NAR 患者上下气道存在炎症一致性,鼻腔 EOS 炎症是导致下气道发生 EOS 炎症的高危因素,也提示鼻灌洗 EOS 可能是观测下气道炎症,并对下气道炎症进行评估和追踪的有效指标。早期全面评估 NAR 患者鼻腔及下气道炎症情况,将可能对上下气道炎症联合治疗原则的把握起积极的作用。

本次研究我们只选取了鼻灌洗液及诱导痰中 EOS 这一个炎症指标进行观察,除 EOS 外还有其他上下气道炎症指标,故并不能全面代表上下气道炎症的实际状况,还有待于下一步从多种炎症指标等方面进行更为深入全面的研究。本研究也仅是 NAR 患者上下气道情况的一次横断面研究,对哮喘发生高危因素进行理论分析和推测,但并未对出现上下气道炎症异常的 NAR 患者进行长期追踪随访,其日后发展为哮喘的风险是否高于无上下气道炎症异常的 NAR 患者有待于进一步证实。这些问题也是我们下一步研究的内容。

综上所述,EOS 参与了 NAR 的炎症过程,并在 NAR 患者鼻腔及下气道具有相关性;NAR 是一种局部与全身共存的系统性非变应性炎症性疾病;EOS 在 NAR 患者与健康人筛查中具有重要意义;同时鼻灌洗 EOS 可能是观测下气道炎症并对下气道炎症进行评估和追踪的有效指标;EOS 可能是鼻炎、哮喘及血液炎症相关的效应细胞,在其三者的相互影响中扮演着主要的角色,是上下气道炎症有效生物标记物。

参考文献(References)

- [1] Settignano. R.A, P. Lieberman. Update on nonallergic rhinitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2001, 86(5): 494-507
- [2] Kampe.M., Stolt.I, Lampinen, et al. Patients with allergic rhinitis and allergic asthma share the same pattern of eosinophil and neutrophil degranulation after allergen challenge [J]. Clin Mol Allergy, 2011, 9 (1): 3

- [11] 姚钢炼, 廖婷婷, 周琳, 等. 氧化苦参碱对慢性肾脏病患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2008, 29(1): 84-86
Yao Gang-lian, Liao Ting-ting, Zhou Lin, et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with chronic kidney disease after oxymatrine treatment [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University: Medical Sciences, 2008, 29(1): 84-86
- [12] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs [J]. Cardiovascular Res, 2006, 69: 562-573
- [13] 温继兰, 李荣山, 王学武. 慢性肾衰竭患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 表达及意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2008, 8(1): 12-14
Wen Ji-lan, Li Rong-shan, Wang Xue-wu. The expression and significance of serum MMP-9 and TIMP-1 in patients with chronic renal failure[J]. Journal Of Clinical Nephrology, 2008, 8(1): 12-14
- [14] Tejima E, Guo S, Murata Y, et al. Neuroprotective effects of overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1 [J]. J Neuro-trauma, 2009, 26 (11): 1935-1941
- [15] Zhou J, Li J, Rosenbaum DM, et al. Thrombopoietin protects the brain and improves sensorimotor functions: reduction of stroke-induced MMP-9 upregulation and blood-brain barrier injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(3): 924-933
- [16] Shu J, Ren N, Du JB, et al. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome[J]. Scand Cardiovasc J, 2007, 41(3): 149-154
- [17] 赵海霞, 吴玉梅, 孙辉, 等. 老年人慢性缺血性肾病患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 的检测及意义[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(4): 318-321
Zhao Hai-xia, Wu Yu-mei, Sun Hui, et al. The significance of determination of serum MMP-9 and TIMP-1 levels in elderly patients with chronic ischemic nephropathy [J]. Clinical medicine of China, 2010, 3(4): 318-321
- [18] Chen H, Inocencio R, Alam HB, et al. Differential expression of extracellular matrix remodeling genes in rat model of hemorrhagic shock and resuscitation[J]. Surg Res, 2005, 123: 235-244
- [19] 陈荣权, 陈香美, 崔世维, 等. 基质金属酶/组织金属蛋白酶抑制物表达失衡在衰老大鼠肾小管间质损害中的意义[J]. 中华医学杂志, 2004, 24(2): 129-132
Chen Rong-quan, Chen Xiang-mei, Cui Shi-wei, et al. Significance of imbalance between matrix metalloproteinases and tissue type inhibitor of metalloproteinases in renal tubulointerstitial lesions of aging rats[J]. National Medical Journal of China, 2004, 24(2): 129-132
- [20] 汤珣, 袁发焱. 金属蛋白酶组织抑制因子-1、基质金属蛋白酶-9 的表达与肾脏纤维化的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(2): 13-15
Tang Xu, Yuan Fa-huan. The expression and its significance of matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with renal disease [J]. China journal of modern medicine, 2002, 12(2): 13-15
- [21] 陈志强, 王月华, 丁英钧, 等. 肾络通对肾间质纤维化实验大鼠病理及基质金属蛋白酶系统地影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29 (1): 23-26
Chen Zhi-qiang, Wang Yue-hua, Ding Ying-jun, et al. Effect of Shenluotong on pathology and system of MMP-1/TIMP-1 in rats with tubulointerstitial fibrosis [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2006, 29(1): 23-26
- [22] 李小会, 赵明君, 雷根平, 等. 通络益肾方对高糖培养大鼠肾小球系膜细胞 MMP-9/TIMP-1 和 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(1): 11-14
Li Xiao-hui, Zhao Ming-jun, Lei Gen-ping, et al. Tongluo Yishen Formula on expression of rat mesangial cell MMP-9/TIMP-1, TGF- β 1 in high glucose culture [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2013, 35(1): 11-14

(上接第 6117 页)

- [3] Foresi.A, Leone.C, Pelucchi.A, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness[J]. Allergy Clin Immunol, 1997, 100(1): 58-64
- [4] Bousquet.J, P.Van Cauwenberge, N.Khaltaev. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. Allergy Clin Immunol, 2001, 108(5 Suppl): S147-334
- [5] Chawes,B.L. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma[J]. Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 567-573.e1-8
- [6] Hellings, P. W, E. P. Prokopakis. Global airway disease beyond allergy [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2010, 10(2): 143-149
- [7] Gibson, P.G., M. Fujimura, A. Niimi. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment[J]. Thorax, 2002, 57(2): 178-182
- [8] Pawankar.R., Mori.s, Ozu.C, et al. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis[J]. Asia Pac Allergy, 2011, 1(3): 157-167
- [9] Wang QP, Wu KM, Li ZQ, et al. Association between maternal allergic rhinitis and asthma on the prevalence of atopic disease in offspring[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2012, 157(4): 379-386
- [10] Powe, D.G, N.S. Jones. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? [J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(11): 1367-1372
- [11] Powe, D.G, A.J. Bonnin, N.S.Jones. 'Entropy': local allergy paradigm [J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(7): 987-997
- [12] Braunstahl, G.J. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? [J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(8): 652-654
- [13] Marcucci.F, Passalacqua.G, Canonica.GW, et al. Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon[J]. Respir Med, 2007, 101 (7): 1600-1608
- [14] Guerra.S, Sherrill.DL, Martinez.FD, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma[J]. Allergy Clin Immunol, 2002, 109(3): 419-425
- [15] Chawes, B.L. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis[J]. Dan Med Bull, 2011, 58(5): B4278