

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.026

沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿血清 AT-III、CD5L 以及炎症水平的影响 *

袁 玲¹ 韩爱民² 曹 杨² 万雪媛² 陈 敏^{1Δ}

(1 徐州医科大学附属徐州市立医院儿科 江苏 徐州 221006; 2 徐州医科大学附属医院儿科 江苏 徐州 221006)

摘要 目的: 探讨沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿血清 AT-III、CD5L 以及炎症水平的影响。**方法:** 选取我院 2018 年 10 月到 2020 年 10 月共收治的 78 例支气管哮喘患儿作为研究对象, 将所有患儿随机分为观察组与对照组, 每组 39 例。对照组患儿应用布地奈德雾化吸入治疗, 观察组患儿应用沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入治疗, 对比两组患儿的治疗效果、治疗前后的 FeNO、肺功能指标、血气指标、血清 AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体变化情况。**结果:** 观察组患儿的治疗总有效率为 97.44%, 显著高于对照组的 82.05% ($P < 0.05$); 两组患儿治疗前 PEF、FVC、FEV1 指标对比无显著差异 ($P > 0.05$), 通过治疗后观察组患儿的 PEF、FVC、FEV1 指标明显优于对照组, 组间对比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 通过对比各项肺功能指标发现, 两组患儿治疗后 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、 SaO_2 指标对比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患儿治疗前 FeNO、AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达对比无明显差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患儿 FeNO、AT-III 水平以及 NLRP3 mRNA 表达均显著低于对照组, CD5L 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 对支气管哮喘患儿应用沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入治疗, 能够减轻患儿临床症状, 提高治疗效果, 提升患儿肺功能, 稳定血气指标, 减轻慢性缺氧状态, 提升免疫力, 降低炎症反应, 值得临床应用推广。

关键词: 沙丁胺醇; 布地奈德; 支气管哮喘; 血清抗凝血酶 III; CD5 抗原样蛋白

中图分类号: R725.6; R562.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)04-722-05

Effects of Albuterol Combined with Budesonide Nebulized Inhalation on Serum AT-III, CD5L and Inflammation Levels in Children with Bronchial Asthma*

YUAN Ling¹, HAN Ai-min², CAO Yang², WAN Xue-yuan², CHEN Min^{1Δ}

(1 Department of Pediatrics, Xuzhou Municipal Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China;

2 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of albuterol combined with budesonide nebulized inhalation on serum AT-III, CD5L and inflammation levels in children with bronchial asthma. **Methods:** A total of 78 children with bronchial asthma admitted to our hospital from October 2018 to October 2020 were selected as the research objects. All the children were randomly divided into an observation group and a control group, with 39 cases in each group. Children in the control group were treated with budesonide nebulized inhalation, and children in the observation group were treated with salbutamol combined with budesonide nebulized inhalation. The treatment effects of the two groups of children were compared, FeNO, the lung function indexes before and after treatment, blood gas indexes, and serum AT-III. Changes in CD5L and NLRP3 inflammasomes of peripheral blood mononuclear cells. **Results:** The total effective rate of treatment for children in the observation group was 97.44%, which was significantly higher than 82.05% in the control group ($P < 0.05$). The observation group was significantly higher than the control group. The difference between the groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in PEF, FVC and FEV1 indexes between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, PEF, FVC and FEV1 indexes of the observation group were significantly better than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). By comparing various lung function indexes, There was no statistically significant difference in PaO_2 , $PaCO_2$, and SaO_2 between the two groups of children after treatment ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in FeNO, the expression of AT-III, CD5L and peripheral blood mononuclear cell NLRP3 inflammasome between the two groups of children ($P > 0.05$). After treatment, the FeNO, AT-III levels and NLRP3 mRNA expression of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the CD5L level was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of salbutamol combined with budesonide nebulized inhalation therapy to children with

* 基金项目: 江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202027)

作者简介: 袁玲 (1981-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿科呼吸相关疾病, 电话: 13686161262, E-mail: yuan1368516@163.com

Δ 通讯作者: 陈敏 (1980-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 小儿神经、呼吸系统疾病, 电话: 15950682233, E-mail: yuan1368516@163.com

(收稿日期: 2021-06-06 接受日期: 2021-06-30)

bronchial asthma can reduce the clinical symptoms of the children, improve the treatment effect, improve the lung function of the children, stabilize blood gas indicators, reduce chronic hypoxia, improve immunity, and reduce Inflammation is worthy of clinical application and promotion.

Key words: Salbutamol; Budesonide; Bronchial asthma; Serum antithrombin III; CD5 antigen-like protein

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

Article ID:1673-6273(2022)04-722-05

前言

支气管哮喘是常见慢性气管炎性疾病,临床上患者多表现为咳嗽、胸闷、呼气性呼吸困难,且其死亡风险较高,随着急性呼吸衰竭和支气管痉挛等并发症的出现,患者会有强烈的濒死感^[1]。目前雾化吸入糖皮质激素治疗是当前支气管哮喘急性发作期的重要治疗手段,其作用优点在于能够直接作用于靶点上,沙丁胺醇、布地奈德均是治疗支气管哮喘的常用药物,效果已得到临床肯定^[2]。相关研究证明^[3],炎性反应是支气管急性发作的重要病理机制,沙丁胺醇联合布地奈德可有效控制气道反应与炎症反应从而防止出现支气管痉挛现象。有研究认为^[4-5],通过 AT-III、CD5L 和 NLRP3 三种研究较多的小儿哮喘生物标志物能够反应支气管哮喘患儿的治疗效果。但是,应用沙丁胺醇联合布地奈德是否能够改变支气管哮喘患儿血清 AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达水平目前尚无明确定论^[6]。因此,为了确切沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿的治疗效果,本文选取我院 2018 年 10 月到 2020 年 10 月共收治的 78 例支气管哮喘患儿作为研究对

象,探讨沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿血清 AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达的影响,具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 10 月到 2020 年 10 月共收治的 78 例支气管哮喘患儿作为研究对象,将所有患儿随机分为观察组与对照组,每组 39 例。纳入标准:依据呼吸道症状、体征及肺功能检查,证实存在可变的呼气气流受限情况,符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 版)》相关诊断标准^[7];年龄 ≤ 14 岁;经本医院伦理委员会批准并且所有患儿及其家属签署知情同意书。排除标准:对本研究所用药物过敏者;其他可引起反复咳嗽和(或)喘息的疾病;反复病毒性呼吸道感染、胃食管反流、异物吸入、气管软化、免疫缺陷病等;先天性心脏病者及严重脏器功能障碍患儿;重症支气管哮喘患儿。两组一般资料对比无显著差异($P>0.05$),如表 1。

表 1 一般资料

Table 1 General Information

Groups	n	Gender(male / female)	Average age (year)	Average disease course (year)	Severity of the illness	
					Moderate	Severe
Observation group	39	21/18	10.63 $\pm$ 2.52	2.63 $\pm$ 0.51	27	12
Control group	39	22/17	10.32 $\pm$ 2.24	2.52 $\pm$ 0.74	25	14

1.2 方法

对照组:患儿应用纠正酸碱平衡、抗生素药物、抗病毒药物等常规治疗,对支气管哮喘患儿在常规治疗基础上增加布地奈德雾化吸入治疗。具体方法为:将 2 mL 布地奈德混悬液(生产企业:AstraZeneca Pty Ltd;批准文号:H20140475)加入到 2 mL 生理盐水中应用雾化面罩吸入治疗,每天 2 次。

观察组:观察组患儿在对照组治疗基础上应用布地奈德+沙丁胺醇(生产企业:上海信谊金朱药业有限公司;国药准字:H19990233),根据患儿体重进行给药:体重 ≤ 20 kg,将 2 mL 布地奈德混悬液与 2.5 mL 沙丁胺醇雾化吸入溶液配伍进行雾化吸入, >20 kg 则将 2 mL 布地奈德混悬液与 5.0 mL 沙丁胺醇雾化吸入溶液配伍进行雾化吸入,每天 2 次。

两组患儿均治疗 2 周后观察治疗效果。

1.3 观察指标与疗效判定标准

1.3.1 观察指标 (1)FeNO 检测:分别于治疗前和治疗后 2 周进行 FeNO 检测,检测前 1 h 内禁食水,6 h 内禁糖皮质激素吸入治疗。采用 FeNO 分析仪进行检测并记录,该检测必须于肺

功能试验前进行。(2)肺功能指标:同上时间点,于 FeNO 检测后,采用肺功能检测仪常规检测患儿呼气高峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量(FEV1);(3)同上时间点,抽取患儿 0.5 mL 动脉血,抗凝后应用罗氏 COBAS B121 型血气分析仪测试两组患儿的相关肺功能指标,其中包括血氧分压(PaO_2)、血二氧化碳分压(PaCO_2)、氧饱和度(SaO_2);(4)血清 AT-III、CD5L 表达水平检测:同上时间点,抽取患儿空腹静脉血 2 mL 左右,离心后留取血清,应用酶联免疫吸附测定法检测,检测流程严格依照 AT-III、CD5L 试剂盒来进行。(5)外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达水平检测:分离外周血单个细胞后提取总 RNA,然后以 cDNA 为模板进行引物扩增,随后进行 PCR 反应,依照公式 $\text{RQ} = 2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 来计算外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达^[8-10]。

1.3.2 疗效判定标准 参照《支气管哮喘防治指南》拟定的标准^[11],患儿治疗之后临床症状明显改善,可以进行轻度日常活动,但是不能够参加体育活动为显效;患儿治疗之后哮喘症状明显减轻,发作次数与治疗前相比减少,且发作时病情程度减

少 I 度以上为有效;患儿治疗之后的发作频率与病情程度与治疗前相比无明显差异甚至加重为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4 统计学方法

本研究采取 SPSS 23.0 进行数据分析,计数资料以(n/%)表示,进行 χ^2 检验;计量资料则用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t

检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

观察组治疗总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 如表 2 所示。

表 2 治疗效果对比分析(n, %)

Table 2 Comparison and Analysis of the Treatment Effect (n, %)

Groups	n	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate(%)
Observation group	39	17(43.59)	20(51.28)	2(5.13)	37(94.87)
Control group	39	15(38.46)	16(41.03)	8(20.51)	31(79.49)

Note: Compared with the control group, $*P < 0.05$.

2.2 肺功能指标对比分析

两组患儿治疗前 PEF、FVC、FEV1 指标对比无显著差异

($P > 0.05$), 通过治疗后观察组患儿的 PEF、FVC、FEV1 指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 如表 3 所示。

表 3 肺功能指标对比分析

Table 3 Comparative Analysis of Pulmonary Function Index

Groups	n	PEF(L/sec)		FVC(L)		FEV1(L)	
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
Observation group	39	2.67 $\pm$ 1.55	3.27 $\pm$ 1.52	2.84 $\pm$ 0.49	3.09 $\pm$ 0.24	1.52 $\pm$ 0.55	2.91 $\pm$ 0.30
Control group	39	2.63 $\pm$ 1.56	4.33 $\pm$ 1.45	2.72 $\pm$ 0.31	2.57 $\pm$ 0.14	1.54 $\pm$ 0.27	2.26 $\pm$ 0.14

2.3 治疗后两组 PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 指标对比分析

两组患儿治疗后 PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 指标对比差异均无统

计学意义($P > 0.05$), 如表 4 所示。

表 4 PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 指标对比分析

Table 4 Comparison and Analysis of PaO₂, PaCO₂ and SaO₂ Index

Groups	n	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)
Observation group	39	88.41 $\pm$ 5.55	40.58 $\pm$ 3.14	99.64 $\pm$ 4.14
Control group	39	86.36 $\pm$ 6.45	41.50 $\pm$ 3.16	98.36 $\pm$ 5.75

2.4 FeNO、血清 AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达对比

两组患儿治疗前 FeNO、AT-III、CD5L 以及外周血单个核

细胞 NLRP3 炎症小体表达对比无明显差异 ($P > 0.05$), 治疗后, 观察组患儿 FeNO、AT-III 水平以及 NLRP3 mRNA 表达均显著低于对照组, CD5L 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 如表 5 所示。

表 5 FeNO、血清 AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达对比

Table 5 Comparison of FeNO, serum AT-III, CD5L and peripheral blood mononuclear cell NLRP3 inflammasome expression

Groups	n	FeNO(ppb)		AT-III(μ g/L)		CD5L(ng/L)		NLRP3 mRNA	
		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	39	36.26 $\pm$ 5.25	15.25 $\pm$ 3.25*	458.67 $\pm$ 25.41	411.12 $\pm$ 12.52*	165.24 $\pm$ 15.21	172.2 $\pm$ 16.21*	1.88 $\pm$ 0.35	1.05 $\pm$ 0.35*
Control group	39	37.14 $\pm$ 5.62	21.52 $\pm$ 3.63	461.94 $\pm$ 23.49	438.59 $\pm$ 22.24	168.75 $\pm$ 15.25	186.58 $\pm$ 15.12	1.87 $\pm$ 0.55	1.37 $\pm$ 0.48

Note: Compared with the control group, $*P < 0.05$.

3 讨论

支气管哮喘是儿科临床常见病,该病为多种细胞导致的炎症反应性疾病,如不及时治疗可导致肺气肿、肺心病及呼吸衰

竭^[12,13]。布地奈德是当前应用于临床局部吸入性糖皮质激素药物的一种,抗炎效果比较强,在雾化吸入之后能够达到整体肺部,并干扰花生四烯酸与白三烯合成,不仅抑制气道的高反应性,而且能够修复受损气道。而沙丁胺醇属于短效 β_2 受体激动

剂的一种,能够促进患者支气管扩张,缓解哮喘发作患者气促和呼吸困难等临床症状^[14-16]。当前对支气管哮喘患儿的研究中,多推荐应用布地奈德进行治疗,因为小儿由于身体发育不完全,体质较差,应用布地奈德局部用药可减少激素用量,并克服激素副作用^[17]。但是,单一治疗效果有限,因此推荐应用糖皮质激素与 β_2 受体激动剂联合治疗,但是应用何种药物联合治疗效果最好,目前尚无明确定论。

有研究发现,应用沙丁胺醇联合布地奈德能够提升支气管哮喘的治疗效果,但是是否能够改变 FeNO、AT-III、CD5L 以及外周血单个核细胞 NLRP3 炎症小体表达目前尚无明确定论^[18-20]。本研究中观察组患儿治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$),与 HUANG M Y 等^[21]结果相同,即:应用布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入相比与单一布地奈德的应用,能够进一步减轻支气管哮喘患者的临床症状。结合相关研究分析其原因在于:通过雾化吸入治疗,能够提升局部药物浓度,有效降低炎症反应,从而直接产生解痉、平喘和抗炎效果^[22,23]。加上 β_2 受体激动剂的应用促进支气管平滑肌舒张,在一定程度上抑制炎症因子的释放,提高治疗效果;通过治疗后观察组患儿的 PEF、FVC、FEV1 指标明显优于对照组($P<0.05$)。而以往研究中,应用布地奈德联合沙丁胺醇治疗,多数将临床症状、生活质量作为评价指标,并没有研究将肺功能纳入到研究中^[24]。GAO Q 等^[25]研究发现,支气管哮喘与发生后支气管分泌物较多、纤毛细胞脱落,呈现上皮炎性细胞浸润,进而改变患者 PaO₂、PaCO₂、SaO₂ 水平,通过布地奈德与沙美特罗治疗后,发挥协同作用,帮助患者改善气道重塑及肺功能,降低机体炎性反应,临床疗效确切,与本研究相关结果一致。另外,治疗后,观察组患儿 AT-III 水平低于对照组,CD5L 水平高于对照组,组间对比,差异具有统计学意义($P<0.05$),与 Grieger JA 等^[26]研究结果相同,该研究显示:糖皮质激素联合 β_2 受体激动剂能够降低 AT-III 水平,提高 CD5L 水平,结合该研究分析其原因在于:AT-III 属于血管内皮细胞、肝脏与巨核细胞合成的糖蛋白,参与抗凝与凝血过程,哮喘患儿由于体内呈现慢性缺氧状态,引发血管内皮细胞损伤,释放大量的 AT-III。应用科学措施治疗后,改善患儿缺氧状态,进而 AT-III 水平降低。CD5L 与血清 IgM 结合,属于 Th17 细胞调节因子,而 Th17 作为免疫细胞亚群,能够维持机体稳定性,抵抗外界入侵,对于哮喘患者病情和预后的评估具有重要价值^[27,28]。FeNO 是哮喘炎症反应评价的重要手段,具有操作简单、重复性高、无创性等优点。目前 FeNO 可应用评估哮喘气道炎症反应和预后情况,具有重要临床应用价值。本研究结果显示:治疗后,观察组患儿 FeNO、AT-III 水平以及 NLRP3 mRNA 表达均显著低于对照组,CD5L 水平高于对照组($P<0.05$),表明:应用布地奈德联合沙丁胺醇比单一布地奈德治疗更能够改变支气管哮喘患儿血清 AT-III、CD5L 以及肺部和外周血炎症水平相关指标 (FeNO 和 NLRP3),与 Gong T 等^[29]研究一致。而孟鲁司特属于半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,与沙丁胺醇对减轻炎症反应的效果无明显差异^[30],但是目前机制尚不明确,还有可能是因为,本研究样本量过少或随访时间短所产生的数据差异,因此还需在后续研究中,加大样本量与随访时间,进行持续深入研究。

综上所述,对支气管哮喘患儿应用沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入治疗,能够减轻患儿临床症状,提高治疗效果,提升患儿肺功能,稳定血气指标,减轻慢性缺氧状态,提升免疫力,降低炎症反应,值得临床应用推广。

参考文献(References)

- [1] Altman MC, Calatroni A, Ramratnam S, et al. Endotype of Allergic Asthma with Airway Obstruction in Urban Children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, S0091-6749(21): 00373
- [2] 周少珠,叶旭军,杨静,等.沙丁胺醇、布地奈德不同雾化吸入联合头孢哌酮钠舒巴坦钠对 AECOPD 患者血气指标和肺功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(08): 1468-1472
- [3] Margherita C, Luca P, Maria GC. Comparison Of Acute Bronchodilator Effects Of Inhaled Ipratropium Bromide And Salbutamol In Adults With Bronchial Asthma [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 141(2): 238-240
- [4] KOPALLI S R, KANG T B, LEE K H, et al. NLRP3 Inflammasome Activation Inhibitors in Inflammation-Associated Cancer Immunotherapy: An Update on the Recent Patents [J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2018, 13(1): 106-117
- [5] Song Z, Zhang Y, Gong B, et al. Long noncoding RNA LINC00339 promotes renal tubular epithelial pyroptosis by regulating the miR-22-3p/NLRP3 axis in calcium oxalate- induced kidney stone[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10452-10462
- [6] CHEN X, LIU G, YUAN Y, et al. NEK7 interacts with NLRP3 to modulate the pyroptosis in inflammatory bowel disease via NF- κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 906
- [7] LING L, YANG M, DING W, et al. Ghrelin attenuates UUO-induced renal fibrosis via attenuation of Nlrp3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 131-141
- [8] LI L C, YANG J L, LEE W C, et al. Palmitate aggravates proteinuria-induced cell death and inflammation via CD36-inflammasome axis in the proximal tubular cells of obese mice [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1720-F1731
- [9] KALLET R H, HO K, LIPNICK M S, et al. Pulmonary mechanics and gas exchange characteristics in uncommon etiologies of acute respiratory distress syndrome[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8): 5030-5038
- [10] HIRANO Y, ODE Y, OCHANI M, et al. Targeting junction adhesion molecule-C ameliorates sepsis-induced acute lung injury by decreasing CXCR4 + aged neutrophils [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(6): 1159-1171
- [11] PASSMORE M R, BYRNE L, OBONYO N G, et al. Inflammation and lung injury in an ovine model of fluid resuscitated endotoxemic shock[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 231
- [12] 张丽媛,刘学东,于君.呼出气一氧化氮与支气管舒张试验的比较在哮喘患者中的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2020, v.25(12): 51-55
- [13] YANG CH, HSIAO JL, WU MF, et al. The declined levels of inflammatory cytokines related with weaning rate during period of septic patients using ventilators [J]. Clin Respir J, 2018, 12 (2): 772-778
- [14] Yang Q, Liu R, Yu Q, et al. Metabolic regulation of inflammasomes in inflammation[J]. Immunology, 2019, 157(2): 95-109
- [15] Santovito LS, Brugnani R, Banfi P, Maggi L. Salbutamol as effective

- treatment in slow-channel syndrome- first report[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(4): 1611-1612
- [16] Yao ST, Gao F, Chen J L, et al. NLRP3 is required for complement-mediated caspase-1 and IL-1 beta activation in ICH[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(3): 385-395
- [17] 何权瀛. 对糖皮质激素抵抗性支气管哮喘的新认识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(04): 400-405
- [18] NEERINCX H, VIJVERBERG SJH, BOS LDJ, et al. Breathomics from exhaled volatile organic compounds in pediatric asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(12): 1616-1627
- [19] GONG T, YANG Y, JIN T, et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(5): 393-406
- [20] Li S, Mei Q, Qian D, et al. Salbutamol combined with budesonide in treatment of pediatric bronchial asthma and its effect on eosinophils [J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2021, 73(3): 215-221
- [21] Huang MY, Tu CE, Wang SC, et al. Corylin inhibits LP5-induced inflammatory response and attenuates the activation of NLRP3 inflammasome in microglia [J]. *BMCComplement Altern Med*, 2018, 18(1): 221-227
- [22] Liu Y, GAO X, MIAO Y, et al. NLRP3 regulates macrophage M2 polarization through up-regulation of IL-4 in asthma [J]. *Biochem J*, 2018, 475 (12): 1995-2008
- [23] KIM BG, LEE PH, LEE H, et al. Effect of TiO₂ nanoparticles on inflammasome-mediated airway inflammation and responsiveness [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(3): 257-264
- [24] TSAI YM, CHIANG KH, HUANG JY, et al. Der fl induces pyroptosis in human bronchial epithelia via the NLRP3 inflammasome[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (2): 757-764
- [25] GAO Q, HUAN H, ZHU K, et al. Clinical course and factors associated with asthma control in children under contr01. Based asthma management: a prospective study [J]. *Iran, Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(1): 18-28
- [26] Grieger JA, Wood LG, Clifton VL. Improving asthma during pregnancy with dietary antioxidants: the current evidence [J]. *Nutrients*, 2013, 5(8): 3212-3234
- [27] 高伟霞, 秦小苑, 张靖, 等. IL35, HMGB1 及 CD5L 对儿童哮喘病情及预后评估[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2020, 56(2): P.233-236
- [28] Beinart D, Finn SMB, Scheuermann U, et al. Murine model of oropharyngeal gastric fluid aspiration - A new assessment method for intrapulmonary liquid distribution using digital pixel calculation[J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(9/10): 434-438
- [29] Gong T, Yang Y, Jin T, et al. Orchestration of NLRP3 Inflammasome Activation by Ion Fluxes[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(5): 393-406
- [30] 祝璐, 张玉岩, 李成帅, 等. 孟鲁司特联合沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的效果及对 ET-1, CysLTs 水平的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(9): 1097-1100, 1104

(上接第 721 页)

- [20] Malinczak CA, Lukacs NW, Fonseca W. Early-Life Respiratory Syncytial Virus Infection, Trained Immunity and Subsequent Pulmonary Diseases[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 505
- [21] Villafana T, Falloon J, Griffin MP, et al. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(7): 1-13
- [22] Garay OU, Guñazú G, Cornistein W, et al. Budget impact analysis of using procalcitonin to optimize antimicrobial treatment for patients with suspected sepsis in the intensive care unit and hospitalized lower respiratory tract infections in Argentina [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0250711
- [23] Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. Reply to Cheng et al: COVID-19 induces lower extent of cytokines, but damages vascular endothelium by IL-6 signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(21): e2105040118
- [24] Nielsen MJ, Baines P, Jennings R, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, resistin and the APTT waveform for the early diagnosis of serious bacterial infection and prediction of outcome in critically ill children [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246027
- [25] Lee PH, Yang TY, Chen KC, et al. Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9381
- [26] 高春艳, 王蓓, 聂珍贵, 等. 热毒宁注射液对呼吸道感染小鼠的治疗效果及对血清 CRP 及白介素-5 表达的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(1): 29-32
- [27] Lee SH, Cho YC, Kim KH, et al. Artesunate inhibits proliferation of naïve CD4⁺ T cells but enhances function of effector T cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1195-203
- [28] 王远玲, 朱勇德, 符国平, 等. 热毒宁注射液与利巴韦林注射液治疗病毒性肠炎的疗效对比研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(1): 80-82
- [29] 殷贝, 毕艺鸣, 李安香, 等. 基于网络药理学和分子对接方法探讨热毒宁注射液抗新型冠状病毒的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9): 1061-1069
- [30] 刘跃群, 郝东宁, 马肃, 等. 热毒宁注射液联合利奈唑胺治疗呼吸机相关性肺炎疗效及对血清 PCT、IL-6 和 CRP 水平的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 209-212
- [31] 张旋, 郑明星, 朱志兵, 等. 金银花体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. *新中医*, 2014, 46(6): 204-206