

# 布地奈德及福莫特罗联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$ 水平及肺功能的影响\*

王惠欣

(北京市房山区中医医院 呼吸科, 北京 102400)

**[摘要]** 目的: 观察吸入布地奈德及福莫特罗联合口服孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘(CVA)患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平及肺功能的影响。方法: 196 例 CVA 患者分为对照组及治疗组, 两组均采用 CVA 常规治疗, 对照组吸入布地奈德及福莫特罗, 治疗组在对照组基础上口服孟鲁司特钠, 治疗 10 周; 比较两组患者疗效、血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  表达水平、1 s 末用力呼气容积与用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ )、呼气峰流量变异率(PEFR)、 $PaCO_2$ 、 $PaO_2$  及 BODE 指数, 并对治疗组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  与  $FEV_1/FVC$ 、BODE 指数进行相关性分析。结果: 疗程结束时, 治疗组疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ ),  $FEV_1/FVC$ 、 $PaO_2$  显著高于对照组( $P < 0.05$ ),  $PaCO_2$ 、PEFR、BODE 指数、血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组  $FEV_1/FVC$  与 IL-6( $r = -0.72, P = 0.01$ )和 TNF- $\alpha$ ( $r = -0.67, P = 0.02$ )呈负相关, BODE 指数与 IL-6( $r = 0.59, P = 0.03$ )和 TNF- $\alpha$ ( $r = 0.74, P = 0.01$ )呈正相关。结论: 布地奈德及福莫特罗联合孟鲁司特钠治疗 CVA 疗效确切, 血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的变化与肺功能的损伤程度有关。

**[关键词]** 哮喘; 肺功能; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 布地奈德; 福莫特罗; 孟鲁司特钠

**[中图分类号]** R562.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)02-0243-06

**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.02.025

## Effects of Budesonide and Formoterol Combined with Montelukast Sodium on Serum IL-6 and TNF- $\alpha$ Expression and Lung Function in Patients with Cough Variant Asthma

WANG Huixin

(Department of Pneumology, Fangshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102400, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Budesonide and formoterol combined with montelukast sodium on serum IL-6 and TNF- $\alpha$  expression and lung function in patients with cough variant asthma. **Methods:** 196 patients with CVA were divided into two groups: control group and treatment group, and both groups were treated with routine CVA. The control group inhaled budesonide and formoterol, and the treatment group took montelukast sodium on the basis of the control group for 10 weeks. The therapeutic efficacy, serum IL-6, TNF- $\alpha$  expression, 1 s final forced expiratory volume and forced vital capacity ratio ( $FEV_1/FVC$ ), peak expiratory flow variability (PEFR),  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$  and BODE index were compared between the two groups, and the correlation between serum of IL-6 as well as TNF- $\alpha$  and the index of  $FEV_1/FVC$  as well as BODE was analyzed in treatment group. **Results:** At the end of the course of treatment, the curative effect of the treatment group was better than that of the control group( $P < 0.05$ ), and  $FEV_1/FVC$  and  $PaO_2$  was significantly higher than that in control group( $P < 0.05$ ). The index of  $PaCO_2$ , PEFR and BODE, serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels were significantly lower than those in control group( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation be-

\*[基金项目]北京市科技计划课题“首都临床特色应用研究”(Z141107002514083)

网络出版时间:2019-02-28 网络出版地址:<http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190228.2130.025.html>

tween FEV<sub>1</sub>/FVC as well as IL-6 ( $r = -0.72, P = 0.01$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.74, P = 0.01$ ) in the treatment group, and There was a positive correlation between BODE index and IL-6 ( $r = 0.59, P = 0.03$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.74, P = 0.01$ ). **Conclusion:** Budesonide and formoterol combined with montelukast sodium is effective in the treatment of CVA, and the changes of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels are related to the degree of lung function injury.

[ **Key words** ] asthma; lung function; interleukin 6; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; budesonide; formoterol; montelukast sodium

咳嗽变异性哮喘(CVA)是慢性咳嗽最常见的病因之一,是一种气道炎症反应及临床症状相对较轻的特殊类型哮喘<sup>[1]</sup>。在慢性咳嗽的病因中,CVA 约占 16%~40%,成年 CVA 患者至少有 30% 会发展为典型哮喘<sup>[2-3]</sup>。近年来,随着 CVA 发病率的逐年增高,以  $\beta$  受体激动剂和糖皮质激素联合治疗 CVA 越来越受到临床工作者的青睐,但有关该疗法下 CVA 患者临床表现与体内炎症因子相关性分析的报道甚少。本研究采用吸入布地奈德及福莫特罗联合口服孟鲁司特钠的治疗方法,在分析临床疗效的基础上,探讨该疗法对 CVA 患者血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  表达水平的影响,并对血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平与患者的肺功能和生活质量进行相关性分析。

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

2012 年 6 月~2015 年 12 月收治的 CVA 患者 196 例,均符合 2009 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组咳嗽的诊断与治疗指南<sup>[4]</sup>中关于 CVA 的诊断标准。将 196 例患者随机分为治疗组及对照组,所有研究对象均对本研究知情并签署知情同意书,两组患者的性别构成、年龄及病程等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组 CVA 患者的一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general datum  
between two groups

项目	治疗组	对照组
性别( $n$ )		
男	56	53
女	46	41
年龄(岁)	34.17 $\pm$ 5.02	33.64 $\pm$ 6.29
病程(年)	6.05 $\pm$ 4.14	5.99 $\pm$ 4.20

## 1.2 治疗方法

对照组在给予镇静、纠正电解质平衡、止咳、祛

痰、抗炎等常规治疗的基础上吸入布地奈德及福莫特罗(160  $\mu$ g 布地奈德,4.5  $\mu$ g 福莫特罗,无锡阿斯利康制药有限公司生产),每日 2 次,治疗 10 周。治疗组在对照组治疗的基础上加用孟鲁司特钠片(10 mg/片,杭州默沙东中国公司生产),1 片/d,睡前服用,治疗 10 周。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 评价疗效及不良反应** 分别于治疗前、治疗 1、3、10 周时,依据美国胸科学会(ATS)发布的哮喘控制测试表(ACT)评价治疗效果,25 分为完全控制,20~24 分为良好控制,<20 分未得到控制。观察头痛、心悸等不良反应发生情况。

**1.3.2 肺功能指标** 分别于治疗前、治疗 1、3、10 周时测定 1 s 用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)及呼气峰流量变异率(PEFR)。

**1.3.3 血清 IL-6、TNF- $\alpha$  检测** 分别于治疗前、治疗 1、3、10 周时,抽取所有患者清晨空腹外周静脉血,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清(弃去溶血标本),-20  $^{\circ}$ C 保存,采用双抗体夹心法测定血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  的表达水平。

**1.3.4 动脉血气分析** 于治疗前及治疗 10 周时对两组患者动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)和动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)进行测定。

**1.3.5 BODE 指数** 根据第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV<sub>1</sub>/Pre)、6 min 步行的距离(6MWT)、呼吸困难表(MMRC)及体质指数(BMI)进行综合评分,见表 2。

表 2 BODE 指数评分标准

Tab. 2 BODE index scoring standard

指标	BODE 指数评分(分)			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> /Pre(%)	$\geq 65$	50~64	36~49	$\leq 35$
6MWT(m)	$\geq 350$	250~349	150~249	$\leq 149$
MMRC(级)	0~1	2	3	4
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$> 21$	$\leq 21$	-	-

“-”无此分数

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,将治疗组 IL-6、TNF-α 与 FEV<sub>1</sub>/FVC、BODE 指数分别进行 *Person* 相关性分析。所有假设检验均采用双侧检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗前、治疗 1 周及治疗 3 周时,两组 CVA 患者 ACT 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 10 周时,治疗组 ACT 评分高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明吸入布地奈德及福莫特罗联合口服孟鲁司特钠能较好的控制 CVA 病情,见表 3。治疗 10 周时,治疗组有 4 例患者出现头痛,对照组有 5 例患者出现头痛,1 例患者出现心悸,两组患者均未发现其他不良反应,两组患

者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 3 两组 CVA 患者治疗前后 ACT 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	ACT 评分(分)	
	对照组	治疗组
治疗前	15.12 ± 2.99	16.18 ± 4.06
治疗 1 周	17.92 ± 2.48	19.05 ± 3.59
治疗 3 周	18.47 ± 2.01	21.30 ± 3.17
治疗 10 周	20.71 ± 2.13 <sup>(1)</sup>	23.89 ± 3.25 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与对照组治疗同时点比较,  $P < 0.05$

2.2 FEV<sub>1</sub>/FVC 及 PEFr

治疗前、治疗 1 周及治疗 3 周时,两组患者的 FEV<sub>1</sub>/FVC 及 PEFr 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 10 周时,治疗组患者 FEV<sub>1</sub>/FVC 及 PEFr 的改善程度显著优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组 CVA 患者 FEV<sub>1</sub>/FVC 比值及 PEFr 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and PEFr between two groups of CVA patients

时间	FEV <sub>1</sub> /FVC(%)		PEFr(%)	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组
治疗前	50.34 ± 4.06	51.15 ± 3.63	24.85 ± 0.38	24.34 ± 0.44
治疗 1 周	58.63 ± 4.18	65.03 ± 3.55	21.32 ± 0.31	18.30 ± 0.39
治疗 3 周	63.01 ± 4.33	76.86 ± 3.27	19.47 ± 0.40	15.86 ± 0.51
治疗 10 周	70.96 ± 4.24 <sup>(1)</sup>	83.29 ± 3.75 <sup>(1)(2)</sup>	17.35 ± 0.49 <sup>(1)</sup>	12.18 ± 0.56 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与对照组治疗同时点比较,  $P < 0.05$

2.3 血清 IL-6、TNF-α 水平

治疗前、治疗 1 周及治疗 3 周时,两组血清 IL-6、TNF-α 表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),

治疗 10 周后,治疗组血清促炎因子 IL-6、TNF-α 表达水平明显低于治疗前及对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组 CVA 患者治疗前后 IL-6、TNF-α 表达水平比较(mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab.5 Comparison of IL-6 and TNF-α expression between two groups of CVA patients before and after treatment

时间	IL-6		TNF-α	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组
治疗前	61.38 ± 15.94	62.53 ± 15.48	1.18 ± 0.29	1.24 ± 0.37
治疗 1 周	56.15 ± 14.02	46.91 ± 13.00	1.02 ± 0.31	0.95 ± 0.42
治疗 3 周	52.47 ± 14.51	39.26 ± 12.94	0.98 ± 0.35	0.83 ± 0.33
治疗 10 周	50.83 ± 13.40 <sup>(1)</sup>	34.61 ± 13.77 <sup>(1)(3)</sup>	0.91 ± 0.33	0.70 ± 0.36 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>(2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>(3)</sup>  $P < 0.01$

2.4 pH、PaCO<sub>2</sub> 及 PaO<sub>2</sub>

治疗前,两组 pH、PaCO<sub>2</sub> 及 PaO<sub>2</sub> 差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 10 周后,治疗组 PaO<sub>2</sub> 明显高于治疗前及对照组,PaCO<sub>2</sub> 明显低于治疗前及对照组( $P<0.05$ ),pH 无显著改变。说明吸入布地奈德及福莫特罗联合口服孟鲁司特钠改善患者的缺氧程度,减少酸中毒风险。见表 6。

表 6 两组 CVA 患者治疗前及治疗 10 周时血气分析指标( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab.6 Analysis of blood gas in two groups of CVA patients before and after treatment

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗 10 周	治疗前	治疗 10 周
pH	7.31±0.04	7.39±0.05	7.20±0.03	7.43±0.03
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	58.77±6.29	67.30±8.02 <sup>(1)</sup>	59.12±6.07	75.81±7.99 <sup>(1)(2)</sup>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	60.19±7.18	55.67±6.30 <sup>(1)</sup>	62.37±6.94	51.06±5.28 <sup>(1)(3)</sup>

<sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P<0.05$ ; 与对照组治疗 10 周比较, <sup>(2)</sup>  $P<0.01$ , <sup>(3)</sup>  $P<0.05$

表 7 两组 CVA 患者治疗前后 BODE 指数各因子比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab.7 Comparison of factors of BODE index before and after treatment

指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗 10 周	治疗前	治疗 10 周
FEV <sub>1</sub> /Pre(%)	48.06±9.09	63.32±8.60 <sup>(1)</sup>	48.52±7.93	70.79±8.75 <sup>(1)(3)</sup>
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	21.02±1.09	22.39±1.17	21.11±1.33	24.65±1.07 <sup>(1)(2)</sup>
6MWT(m)	214.00±15.00	260.00±12.00 <sup>(1)</sup>	210.00±13.00	307.00±10.00 <sup>(1)(3)</sup>
MMRC(级)	2.91±1.09	1.67±0.83 <sup>(1)</sup>	2.75±1.03	1.59±0.68 <sup>(1)(2)</sup>

注:与本组治疗前比较, <sup>(1)</sup>  $P<0.05$ , 与对照组治疗 10 周比较, <sup>(2)</sup>  $P<0.05$ , <sup>(3)</sup>  $P<0.01$

2.6 治疗组 IL-6、TNF-α 与 FEV<sub>1</sub>/FVC、BODE 指数相关性分析

将治疗组 IL-6、TNF-α 与 FEV<sub>1</sub>/FVC、BODE 指数分别进行相关性分析。结果显示,治疗组 FEV<sub>1</sub>/FVC 与 IL-6( $r=-0.72, P=0.01$ )和 TNF-α( $r=-0.67, P=0.02$ )呈负相关;BODE 指数与 IL-6( $r=0.59, P=0.03$ )和 TNF-α( $r=0.74, P=0.01$ )呈正相关。

3 讨论

CVA 的发病原因非常复杂,近年来研究发现,咳嗽变异性哮喘气道炎症介质主要包括:白三烯、组胺、血小板激活因子、前列腺素、趋化因子等<sup>[5-6]</sup>。白三烯对支气管平滑肌收缩作用是组胺的 1 000 倍,是乙酰胆碱的 1 000~10 000 倍,且可增加黏液糖蛋白的分泌,从而加重支气管阻塞,强烈诱发支气管收缩等,加剧哮喘发作<sup>[7-8]</sup>。

本研究选择布地奈德及福莫特罗联合孟鲁司特钠治疗 CVA,孟鲁司特钠是一种选择性半胱氨

2.5 BODE 指数

治疗前,两组 BODE 指数及其各因子(MMRC、FEV<sub>1</sub>/Pre、BMI 及 6MWT)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 10 周后,治疗组 BODE 评分及 MMRC 明显低于治疗前及对照组,FEV<sub>1</sub>/Pre、BMI 及 6MWT 明显高于治疗前及对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 7。

酸白三烯受体拮抗剂,可对白三烯多肽活性加以抑制,减少支气管痉挛和嗜酸性粒细胞浸润,改善气道高反应性<sup>[9-10]</sup>。研究表明,持续使用孟鲁司特钠进行治疗,于末次给药 24 h 后进行运动,结果提示,接受孟鲁司特钠治疗的患者 FEV<sub>1</sub> 有明显改善<sup>[11]</sup>。布地奈德福莫特罗粉吸入剂作用原理主要是通过与其固有细胞直接作用,有效抑制哮喘炎症细胞,改善患者呼吸功能,降低气道的高反应性,增加平滑肌细胞的稳定性,从而减轻哮喘症状<sup>[12]</sup>。此外,它还可以有效减少体内组胺等过敏活性介质的释放。布地奈德及福莫特罗吸入见效快,药物局部浓度高,对患者造成的不良反应小<sup>[13-15]</sup>。

本研究中对照组患者在常规治疗的基础上,吸入布地奈德及福莫特罗,治疗组采用布地奈德及福莫特罗与孟鲁司特钠联合用药,可有效预防 CVA 发作,治疗后疗效显著,患者的 FEV<sub>1</sub>/FVC、PEFR 等肺功能指标也都有显著改善。治疗组可通过提高 PaO<sub>2</sub>,降低 PaCO<sub>2</sub>,从而改善患者的缺氧程度,减少酸中毒风险。孟鲁司特钠与布地奈德及福莫

特罗联合使用,一方面,布地奈德及福莫特罗能有效抑制炎症介质分泌,缓解支气管痉挛,改善肺功能;另一方面孟鲁司特钠可以弥补布地奈德及福莫特罗抗感染作用的局限性,通过特异性抑制半胱氨酸白三烯受体,减少黏液分泌,减轻气道高反应性,两者协同作用能有效控制咳嗽变异性哮喘的发作与复发<sup>[16]</sup>。

IL-6 和 TNF- $\alpha$  可参与多个呼吸系统疾病的病理过程,在感染、炎症等反应中发挥重要的作用。有研究发现 IL-6 参与了气道炎症患者的全身性炎症反应<sup>[17-18]</sup>,且患者的痰液及血中 IL-6、TNF- $\alpha$  明显升高<sup>[19]</sup>。本研究中随着 CVA 患者血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的升高,FEV<sub>1</sub>/FVC 呈下降趋势,BODE 指数呈上升趋势,血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平与 FEV<sub>1</sub>/FVC 呈负相关,与 BODE 指数呈正相关,提示血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达水平的升高可反映肺功能的损伤程度和患者的生存质量。

近年来研究发现 BODE 指数能够较好地预测慢性气道炎症患者的健康状态、急性加重风险及死亡率。随着 BODE 指数分级增大,合并呼吸衰竭及继发肺部感染人数也呈逐渐增多趋势。同时,呼吸衰竭及肺部感染将加重患者主观不适感,促进全身炎症介质释放,促进病情进展,呈恶性循环状态<sup>[20]</sup>。本研究中,无论治疗组治疗 10 周后 MMRC、BODE 指数均显著降低 ( $P < 0.05$ ),FEV<sub>1</sub>/Pre、BMI 及 6MWT 均显著提高 ( $P < 0.05$ )。提示布地奈德及福莫特罗与孟鲁司特钠联合用药可改善 CVA 患者肺功能、提高运动耐力、恢复患者体力活动的的能力,从而改善患者的生存质量。

综上所述,本研究采用布地奈德及福莫特罗联合孟鲁司特钠治疗变异性哮喘,治疗效果明显优于单用布地奈德及福莫特罗,且肺功能改善较明显。由此可见,孟鲁司特钠和布地奈德及福莫特罗联合用药可有效控制并预防 CVA,具有较高的实用性和社会价值,值得推广使用。

4 参考文献

[1] 韩晓华,王丽娟,赵林颖,等. 风咳方联合穴位贴敷对咳嗽变异性哮喘患者肺功能及临床症状的改善作用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(22):3203-3205.

[2] HOSSAIN S S, ISLAM M S, RAHMAN M M, et al. Diagnostic value of sputum eosinophil counts in patients with cough variant asthma[J]. Bangladesh Journal of Infec-

tious Diseases, 2017, 2(2):37-41.

[3] HOSSAIN S S, ISLAM M S, RAHMAN M M, et al. Clinical and demographic profiles of patients diagnosed as cough variant asthma attended at tertiary referral hospital[J]. Bangladesh Journal of Infectious Diseases, 2017, 2(1):30-33.

[4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5):323-354.

[5] GAO J, PLEASANTS R A. Role of the fixed combination of fluticasone and salmeterol in adult Chinese patients with asthma and COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 18(10):775-789.

[6] CLEMMER G L, WU A C, ROSNER B, et al. Measuring the corticosteroid responsiveness endophenotype in asthmatic patients[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2):274-281.

[7] 邱容,肖昌武,文富强. 布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2):304-306.

[8] YI F, HAN L, LIU B, et al. Comparison of clinical characteristics and responsiveness to bronchodilator between cough variant asthma and eosinophilic bronchitis[J]. Chest, 2016, 149(4):A550-A553.

[9] LILLIENBERG L, ANDERSSON E, JANSON C, et al. Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in Northern Europe (Rhine)[J]. Ann Occup Hyg, 2013, 57(4):482-492.

[10] ZHOU X, HONG J, CHENG H, et al. Budesonide suspension nebulization treatment in Chinese pediatric patients with cough variant asthma: a multi-center observational study[J]. Journal of Asthma Official Journal of the Association for the Care of Asthma, 2016, 53(5):532-527.

[11] HAMAMOTO Y, BENOIT A, MCGOVERN T K, et al. Montelukast reduces airway hypersensitiveness and neutrophilic inflammation in a murine model of oxidative stress induced asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 19(1):A1345.

[12] 皇甫春荣,李平. 孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(12):908-910.

[13] 许芳. 孟鲁司特钠联合信必可都保治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效和安全性评价[J]. 中国现代医生, 2014, 52(7):68-70.

[14] HOLME H, WINCKWORTH L C. Montelukast can reduce the severity and extent of atopic dermatitis[J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(5):412-415.

- [15] PAPI A, NICOLINI G, BONER A L, et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in pre-school children[J]. *Ital J Pediatr*, 2011, 37(1): 39–45.
- [16] Kondo N. Long-term management of child asthma[J]. *Arerugi*, 2012, 61(6): 771–784.
- [17] MOITRA S, PURI R, PAUL D, et al. Global perspectives of emerging occupational and environmental lung diseases[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(2): 114–120.
- [18] DE BACKER J, VOS W, VINCHUKAR S, et al. The effects of extrafine beclomethasone/formoterol (BDP/F) on lung function, dyspnea, hyperinflation, and airway geometry in COPD patients: novel insight using functional respiratory imaging[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, 28(2): 88–99.
- [19] 何相好, 郭霞, 何智勇, 等. 不同麻醉方式对腹部手术患者术后感染与免疫功能及血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(5): 1074–1077.
- [20] 杜永亮, 马雷, 施萍. BODE 指数在煤工尘肺临床评价中的应用价值[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2015, 33(3): 213–215.
- (2018-12-11 收稿, 2019-02-16 修回)  
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 乐 萍

(上接第 238 页)

- [9] WONG C M, TSANG F H, NG I O. Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(15): 1500–1510.
- [10] WU Y L, ZHU Y B, HUANG R D, et al. Multiple MicroRNAs ameliorate hepatocyte steatosis and injury by suppressing FABP1 expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2243–2255.
- [11] ZHUGE B, LI G. MiR-150 deficiency ameliorated hepatosteatosis and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease via targeting CASP8 and FADD-like apoptosis regulator[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(3–4): 687–692.
- [12] DRUCKER D J. The biology of incretin hormones[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 153–165.
- [13] SHIRAKAWA J, FUJII H, OHNUMA K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1246–1257.
- [14] ZHENG L, LIN S, LV C. MiR-26a-5p regulates cardiac fibroblasts collagen expression by targeting ULK1[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2104.
- [15] WANG H, LUO J, ZHANG T, et al. MicroRNA-26a/b and their host genes synergistically regulate triacylglycerol synthesis by targeting the INSIG1 gene[J]. *RNA Biol*, 2016, 13(5): 500–510.
- (2018-11-08 收稿, 2019-02-03 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳

(上接第 242 页)

- [6] 孔天天. 骨关节炎的诊断与治疗研究进展[M]. *中国现代药物用*, 2013, 7(15): 225–225.
- [7] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(2): 273.
- [8] 郝建桥, 刘洁, 杨延涛, 等. Lysholm 评分系统评价髌股关节的应用研究[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2016, 31(12): 1265–1267.
- [9] 廖德发. 我国骨性关节炎流行病学调查现状[M]. *微创医学*, 2017, 12(4): 521–524.
- [10] 刘拴, 杨洪平, 张卫国, 等. 关节镜下关节清理术治疗膝关节骨性关节炎的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(1): 58–60.
- [11] 刘彬. 关节镜在骨性关节炎中的临床应用[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(8): 105–106.
- [12] 熊时喜, 桂诗琪. 中医药综合疗法治疗膝骨关节炎 120 例[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(7): 1013–1016.
- [13] 苏荣华, 刘颖, 王光义, 等. 通阳刮痧疗法对佐剂性关节炎大鼠 TNF- $\alpha$  及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2015, 40(9): 919–921.
- [14] 陈根强, 许慧娟, 汪志明, 等. 骨性关节炎患者中血清与关节液的炎性因子水平变化及意义[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2014, 35(1): 110–113.
- [15] 王兴桂, 张力文, 王政, 等. 苗药组方熏蒸疗法治疗家兔早期膝骨性关节炎[J]. *贵州医科大学学报*, 2016, 41(9): 1025–1028.
- (2018-11-10 收稿, 2019-02-03 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌