

射干麻黄汤治疗儿童哮喘发作期临床疗效及对血清 细胞因子、骨桥蛋白及 TIMP-1 水平的影响

李弯, 梁敏*, 边俊梅, 熊诗思
(武汉大学附属同仁医院, 武汉 430060)

[摘要] **目的:**探讨射干麻黄汤治疗儿童哮喘发作期临床疗效及对血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和超敏 C 反应蛋白(high sensitive-C reaction protein, hs-CRP), 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)及基质金属蛋白酶的抑制组织-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)水平的影响。**方法:**选取哮喘急性发作期患儿 161 例, 随机分为治疗组(81 例), 对照组(80 例)。对照组采用西医常规疗法, 治疗组予射干麻黄汤进行治疗, 清水煎煮, 每日 1 剂, 治疗后对哮喘患儿临床疗效, 血清 IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP, OPN 及 TIMP-1 水平进行比较, 并观察两组患儿不良反应。**结果:**治疗组患者总有效率为 93.83%, 对照组为 81.25%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组患儿血清 IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP 水平均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组血清 IL-6, IL-8, TNF- α , hs-CRP 水平明显低于对照组($P < 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组患儿 OPN 与 TIMP-1 水平均有明显降低($P < 0.05$); 治疗组 OPN 与 TIMP-1 表达明显低于对照组($P < 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组中医证候积分均有明显改善($P < 0.05$); 治疗组中医证候积分低于对照组($P < 0.05$); 两组不良反应比较差异无统计学意义。**结论:**射干麻黄汤治疗哮喘发作期患儿临床疗效显著, 作用机制可能与减少患者细胞因子 IL-6, IL-8, TNF- α 和 hs-CRP 水平, 降低 OPN 与 TIMP-1 表达有关。

[关键词] 射干麻黄汤; 儿童哮喘; 细胞因子; 骨桥蛋白; 基质金属蛋白酶的抑制组织-1

[中图分类号] R287; R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0180-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200180

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1039.048.html>

[网络出版时间] 2017-07-31 10:39

Clinical Efficacy of Shegan Mahuangtang and Effect on Serum Cytokines, OPN and TIMP-1 in Acute Asthmatic Childhood

LI Wan, LIANG Min*, BIAN Jun-mei, XIONG Shi-si
(Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Shegan Mahuangtang and its effect on interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitive-C reaction protein (hs-CRP), osteopontin (OPN) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) in acute asthmatic childhood. **Method:** The 161 children in acute exacerbation of bronchial asthma treated in our hospital from November 2014 to April 2016 were selected and randomly divided into two groups according to the admitted order, with 81 cases in treatment group and 80 cases in control group. Patients in control group were treated with the routine western medicine therapy, while patients in treatment group were treated with Shegan Mahuangtang which was decocted by clear water, one dose per day. Then their clinical efficacy and effects on serum cytokines, OPN and TIMP-1 in acute asthmatic childhood were compared between two groups; in addition, adverse reactions were

[收稿日期] 20170401(011)

[基金项目] 武汉市卫生和计划生育委员会临床医学科研项目(WX14C17)

[第一作者] 李弯, 护师, 从事护理工作, Tel:15827188750, E-mail: ppll280@126.com

[通讯作者] * 梁敏, 副主任护师, 从事护理管理工作, Tel:15900259817, E-mail: lmwh_tr@126.com

observed in two groups. **Result:** The total effective rate was 93.83% in treatment group, higher than 81.25% in control group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, IL-8, TNF- α and hs-CRP in serum were decreased after treatment in both groups ($P < 0.05$), and the above levels in treatment were lower than those in control group after treatment ($P < 0.05$). The expression levels of OPN and TIMP-1 were also decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$), and the levels in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the TCM syndrome scores in treatment group were lower than those in control group after treatment ($P < 0.05$). In addition, there was no statistically significant difference in adverse reactions between two groups. **Conclusion:** Shegan Mahuangtang is very effective in treating children in acute exacerbation of bronchial asthma. It can significantly lower the value of serum cytokines, OPN and TIMP-1, improve the TCM syndrome score, and the mechanism may be related to decreasing the levels of cytokines and reducing the expression levels of OPN and TIMP-1.

[**Key words**] Shegan Mahuangtang; bronchial asthma; serum cytokines; osteopontin (OPN); tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1)

儿童哮喘是儿科常见的呼吸系统疾病,临床上主要以反复咳喘、胸闷、呼吸困难等为主要症状^[1]。该病好发于 4~5 岁儿童,我国 0~14 岁儿童支气管哮喘发病率约为 0.11%~0.23%,其中 80%~90% 患儿在 4~5 岁表现出哮喘症状^[2]。儿童哮喘属于气道慢性炎症^[3],其主要特征则为气道变态反应性炎症、气道高反应性,以及可逆性气道阻塞^[4]。研究表明,其病因病机复杂,主要由肥大细胞、嗜酸性粒细胞参与,受遗传、环境等因素影响^[5]。近年来发现 Th17 细胞刺激气道上皮细胞分泌大量的白细胞介素(IL)-8,导致以中性粒细胞聚集和活化为特点的气道炎症发生,众多学者对 Th17 细胞和调节性 T 细胞的功能了解逐步加深,其在哮喘发病中的作用也受到重视和关注^[6-7]。骨桥蛋白(OPN)是一种 Th2 淋巴细胞相关的蛋白质^[8],研究发现,OPN 与哮喘患者的疾病严重程度正相关^[9]。基质金属蛋白酶的抑制剂-1(TIMP-1)可作为气道纤维化的生物标志物,反映气道的修复和重塑过程^[10]。探讨本病的有效的治疗方法具有重要的临床意义,目前在临床上接诊的小儿哮喘大多用抗生素、激素治疗,虽能收效一时,但复发率高^[11]。射干麻黄汤出自张仲景《金匱要略》^[12],因作为温肺散寒,化痰利气的要药,被更多学者用于哮喘发作期的研究中^[13-14]。本课题主要探讨射干麻黄汤对儿童哮喘发作期的临床疗效,血清 IL-6,IL-8,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),OPN 与 TIMP-1 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 11 月—2016 年 4 月本院收治的 161 例哮喘急性发作期患儿,随机分为治疗组(81 例),对照组(80 例)。治疗组 81 例中男性

51 例,女性 30 例,年龄(7.9 ± 2.5)岁,发作时间维持(2.3 ± 1.5)h,其中轻度 47 例,中度 34 例;对照组患儿 80 例中男性 49 例,女性 31 例,年龄为(7.7 ± 2.3)岁,发作时间维持(2.4 ± 1.3)h,其中轻度 46 例,中度 34 例。两组患者以上各指标均无明显差异,具有可比性,本研究经本院医学伦理委员会批准(批号 20141112),患者及家属知情同意,并自愿签署知情同意书,本研究中无病例脱落。

1.2 西医诊断标准 参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 版)》^[15]有关标准制定,反复咳喘、胸闷、呼吸困难,发作或加剧多在早晚;双肺可闻及散在或者弥漫性喘鸣音;可追溯有接触冷空气、过敏原等相关因素。

1.3 中医诊断标准 参照《中医临床诊疗指南释义(儿科疾病分册)》^[16]冷哮证制定。主证,喉中哮鸣有声,胸膈满闷,咳嗽,咳痰色白,畏寒肢冷;次证,发热,身痛,舌质淡,苔白滑,脉浮紧。主证兼任 1 次证,结合舌脉者即可诊断。

1.4 纳入标准 符合上述诊断者;年龄 6~14 岁;患儿处于急性发作期;患者或监护人签署知情同意书,同意按照本次研究要求执行者。

1.5 排除标准 合并心脑血管、肝、肾疾病严重异常者;其他能引起以上症状疾病者;年龄在 6 岁以下或 14 岁以上者;资料不全等对疗效评价有影响者。

1.6 治疗方法 按照发作期在低流量吸氧基础上,两组患儿同时进行常规吸氧基础治疗,对照组患儿静脉推注氨茶碱(安阳九州药业,国药准字 H41023862)0.5 g,每日 1 次;同时口服异丙嗪(北京双鹤药业,国药准字 H11021437)12.5 mg,每日 2 次。治疗组单用射干麻黄汤治疗,药物组成:射干、

炙麻黄、干姜各 9 g, 细辛 3 g, 半夏、陈皮、紫苑、款冬花、紫苏子各 9 g, 中药饮片均由北京本草方源药业提供。痰壅喘逆不得卧加葶苈子(包煎)9 g 以降气涤痰; 表寒里饮、寒象明显用小青龙汤, 酌配苦杏仁、白芥子、橘红各 9 g, 本研究所用中药均由武汉大学附属同仁医院药剂科主管药师朱丽鉴定为正品, 以上药物清水煎煮, 麻黄先煎去沫, 其他中药清水常规煎煮 2 次, 弃掉滤渣合并滤汁共 300 mL, 分 3 次温服, 每日 1 剂, 5 d 为 1 个疗程。

1.7 中医证候积分^[17] 采用 Likert 五点评分法对中医诊断标准中冷哮证患儿主证症状进行评分, 分别用 1~5 分代表治疗后症状缓解的程度。5 分, 很严重; 4 分, 比较严重; 3 分, 有且一般; 2 分, 有, 较轻; 1 分, 根本没有。

1.8 疗效评定^[16] 治疗 1 个疗程后, 对两组患儿进行评估, 治愈, 哮喘平息, 听诊两肺喘哮鸣音消失, 中医证候积分降低 2/3 以上; 好转, 哮喘减轻, 听诊偶闻及哮鸣音, 中医证候积分降低 1/3~2/3; 无效, 哮喘发作症状无改善, 中医证候积分降低 1/3 以下。本研究总有效率为治愈率与好转率之和。

1.9 观察指标 分别于治疗前、后对 161 例患儿采集其清晨空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 用移液器吸取上层血清, -80 °C 保存备用。采用双抗酶联免疫吸附(ELISA)检测 IL-6, IL-8, TNF-α 以及血清 OPN, TIMP-1 水平, 试剂盒由南京

建成生物试剂公司提供, 批号均为 20140312。应用 Array 360 System 型全自动特种蛋白分析仪(美国 Beckman 公司), 采用免疫比浊法检测 hs-CRP。以上操作均由专业工作人员按试剂盒说明书严格执行, 并实时记录检测数据。

1.10 统计学处理 应用统计软件 SPSS 19.0 对研究中所测数据进行统计学分析, 计数资料采用 χ^2 检验(以 % 表示), 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为两组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿疗效比较 治疗组、对照组总有效率分别为 93.83%, 81.25%, 治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗后疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy between two groups after treatment

组别	例数	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效/例(%)
治疗	81	28	48	5	76(93.83) ²⁾
对照	80	18	47	15	65(81.25)

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患儿血清细胞因子比较 治疗前两组血清中 IL-6, IL-8, TNF-α, hs-CRP 水平比较均无显著性差异; 治疗后, 两组血清中以上指标水平均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组血清各细胞因子水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后血清细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factors in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-8/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	81	治疗前	134.17 ± 121.48	116.74 ± 14.71	2.37 ± 1.05	1.36 ± 0.81
		治疗后	79.21 ± 11.19 ^{1,2)}	65.02 ± 12.02 ^{1,2)}	1.27 ± 0.91 ^{1,2)}	0.39 ± 0.34 ^{1,2)}
对照	80	治疗前	134.25 ± 12.69	116.68 ± 15.07	2.41 ± 1.12	1.34 ± 0.88
		治疗后	93.54 ± 11.77 ¹⁾	78.58 ± 12.94 ¹⁾	1.49 ± 0.65 ¹⁾	0.63 ± 0.59 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3, 4 同)。

2.3 两组患儿治疗前后血清 OPN, TIMP-1 水平比较 治疗前两组血清 OPN, TIMP-1 水平比较, 差异无统计学意义; 与治疗前比较, 治疗后两组血清以上指标均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组血清 OPN, TIMP-1 水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患儿中医证候积分比较 治疗后与治疗前比较, 两组中医证候积分均有明显改善($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组中医证候积分明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患儿治疗前后血清 OPN 与 TIMP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum OPN and TIMP-1 in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	OPN/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	TIMP-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	81	治疗前	12.21 ± 8.03	11.47 ± 5.36
		治疗后	7.33 ± 2.45 ^{1,2)}	5.14 ± 1.32 ^{1,2)}
对照	80	治疗前	12.18 ± 8.22	11.62 ± 5.44
		治疗后	9.26 ± 2.78 ¹⁾	8.52 ± 2.19 ¹⁾

表 4 两组患儿治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine scores before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	喉中哮鸣声		胸膈满闷		咳嗽		咳痰色白		畏寒肢冷	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	81	4.23 ± 1.07	2.64 ± 0.76 ^{1,2)}	3.35 ± 1.09	2.27 ± 0.56 ^{1,2)}	4.31 ± 1.05	2.57 ± 0.91 ^{1,2)}	4.67 ± 0.91	3.13 ± 0.78 ^{1,2)}	4.22 ± 0.55	2.87 ± 0.72 ^{1,2)}
对照	80	4.16 ± 1.05	2.93 ± 0.53 ¹⁾	3.43 ± 1.12	2.76 ± 0.78 ¹⁾	4.47 ± 1.12	2.99 ± 0.65 ¹⁾	4.71 ± 0.93	3.52 ± 0.61 ¹⁾	4.18 ± 0.93	3.12 ± 0.61 ¹⁾

2.5 不良反应及安全性评价 治疗前后,对照组患儿出现 1 例呕吐,2 例皮疹,1 例头痛;治疗组患儿出现 2 例氨基转移酶升高,1 例皮疹,1 例呕吐,经对症治疗后,症状均有所缓解或消失,两组不良反应比较,差异无统计学意义。

3 讨论

儿童哮喘包括痉挛性支气管炎及支气管哮喘,是一种儿科常见的肺系疾病^[7]。中医学理论认为,小儿哮喘的病因颇多,但多为寒痰伏留于肺,为诱因所触发,痰升气阻,痰气搏击于气道而使肺气闭郁,不得宣畅;或阴盛于内,阳气不得宣达;亦有因为哮喘证宿根(过敏体质),对鱼、蟹、虾等异形蛋白质或其他因素过敏而诱发的哮喘^[8]。病理上以痰饮为主,伏痰是小儿哮喘的内在因素。哮喘的治疗原则是发作时以治肺为主,治肺就是治标,以控制哮喘发作,以症状缓解为目标^[9]。哮喘缓解后以防止复发为目的,宜培元固本,增强体质,预防复发。故临床上应以温肺散寒、化痰利气为发作期主要治则。本研究选用复方射干麻黄汤,方中射干开结消痰,麻黄辛苦微温,能宣利肺气以止喘咳。麻黄解除支气管痉挛。若汗出太多者,可以将麻黄改为麻黄根,既定喘又止汗;细辛开提肺气,干姜温肺化痰;姜半夏、陈皮燥湿化痰,理气降逆止呕;紫苑温肺而止咳逆;款冬花敛肺以止喘咳;柴苏子降气定喘^[10]。各药相配共奏宣肺豁痰之效。目前已有研究表明在临床上对哮喘初期的发作期运用射干麻黄汤治疗,疗效较好。但是由于麻黄药性特殊,射干麻黄汤在儿童哮喘的治疗上研究甚少,其单用对哮喘患儿细胞因子,OPN 与 TIMP-1 的影响也处空白。为了丰富射干麻黄汤在治疗儿童哮喘发作期的循证依据,本研究选用射干麻黄汤作为治疗药物对儿童哮喘发作期进行治疗,结果表明,单用射干麻黄汤治疗临床总有效率可高达 93.83%,相对于对照组的 81.25%,疗效明显提高,与中医证候积分对比结果一致。

分子免疫学研究表明,中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞等产生的炎性反应介质,如 IL-6, IL-8, TNF- α 和 hs-CRP 在哮喘患儿中处于高表达

水平^[2,18-19]。本次研究表明,经过射干麻黄汤抗炎治疗后,以上各指标水平明显降低,治疗组低于对照组,同样证明了射干麻黄汤能够缓解哮喘患儿炎症反应。这可能是射干麻黄汤中君臣佐使药的配伍可以干预哮喘患儿体内炎症反应相关机制,降低细胞因子在细胞中的表达,从而缓解炎症反应。

免疫球蛋白(Ig)E 作为反应核心所介导的 I 型变态反应在儿童哮喘发病机制方面影响巨大^[20]。Th1 型免疫反应中关键细胞因子 OPN 影响嗜酸粒细胞等炎性细胞的迁移以及气道纤维化^[21]。哮喘患儿血清中 OPN 明显高出数倍^[22]。本研究发现,与治疗前比较,两组患儿治疗后 OPN 水平低于治疗前,提示 OPN 可作为临床评估儿童支气管哮喘疗效的重要指标。

儿童哮喘的主要病理特征之一为气道重塑,即呼吸道壁结构异常构建,从而诱引患儿气流受限及持续性气道高反应。国内外文献表明,细胞外基质(ECM)在体内的大量降解及沉积失衡与气道重塑高度相关,基质金属蛋白酶(MMP)-9 则是调节 ECM 代谢的最主要限速酶^[23]。目前认为,MMP-9 参与气道重塑主要机制为①刺激 ECM 活性片段,造成 ECM 在气道壁过度沉积,促进呼吸气道壁成纤维化^[24];②诱导生长因子前体不断降解,并同时使其激活,进而促进气道平滑肌增殖并增厚,参与气道重塑^[25];③降解血管胶原,促使血管内皮细胞生长因子释放,增加新生血管通透性,导致血管扩张与水腫,从而促进气道狭窄^[26]。与此相对应的 TIMP-1 是 MMP-9 的高特异性抑制剂,TIMP-1 通过与酶原 MMP-9 以非共价的方式结合,延缓或阻碍其向激活型 MMP-9 的转化,从而抑制 MMP-9 参与气道重塑^[27]。在正常机体中,TIMP-1 与 MMP-9 一般是等量释放,以此维持 ECM 的稳定^[10]。在哮喘患儿体内,两者明显处于高水平异常表达状态。本研究结果显示,治疗组患儿 TIMP-1 低于对照组,说明射干麻黄汤可以使 TIMP-1 降低来协同抑制具有细胞外基质毒性的 MMP-9,从而有效维持发作期哮喘患儿基质的稳定,达到治疗的目的。

综上,射干麻黄汤治疗哮喘发作期患儿临床疗效显著,可以明显降低患者血清中细胞因子水平,有效控制 OPN 与 TIMP-1 处于正常表达水平,改善患儿中医证候积分,是临床上治疗儿童哮喘发作期安全而有效的药物,值得推广应用。

[参考文献]

[1] 朱明群. 用射干麻黄汤治疗急性发作期支气管哮喘的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(24): 129-130.

[2] 蒲向阳, 魏贵玉, 邓胜勇, 等. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗小儿哮喘的疗效及对外周血白介素水平影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 133-135.

[3] 刘涓侠, 李延琴. 孟鲁司特对儿童支气管哮喘肺功能及炎症因子水平的影响[J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1016-1019.

[4] 骆俊, 徐春燕, 赵凯. 自拟止咳平喘汤治疗儿童支气管哮喘 85 例临床观察及对血清炎症因子、肺功能的影响[J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(6): 38-41.

[5] 王芳, 王敏. 射干麻黄汤治疗哮喘的疗效及机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(7): 754-756.

[6] Choy D F, Hart K M, Borthwick L A, et al. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(301): 129, 301.

[7] JIANG H, WU X, ZHU H, et al. FOXP3(+) Treg/Th17 cell imbalance in lung tissues of mice with asthma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4158-4163.

[8] Konno S, Kurokawa M, Uede T, et al. Role of osteopontin, a multifunctional protein, in allergy and asthma[J]. *Clin Exp Aergy*, 2011, 41(3): 1360-1366.

[9] 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]. *Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 1416-1418.

[10] 朱峥, 张云凤, 邹盈, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者 MMP-9、TIMP-1 与 IL-8 水平变化以及药物治疗的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(23): 1770-1773.

[11] 王现英. 射干麻黄汤在支气管哮喘急性发作期临床应用研究[J]. 中外医疗, 2009(9): 87.

[12] 安建峰, 张娟利, 梁蓬勃, 等. 射干麻黄汤加减治疗儿童寒性哮喘临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 121-122.

[13] 秦双件, 何军锋. 射干麻黄汤化裁方配合西药治疗支气管哮喘(寒哮)急性发作期 30 例[J]. 中国中医药

现代远程教育, 2009, 7(1): 29-30.

[14] 刘昌鹏, 刘小凡. 射干麻黄汤化裁治疗婴幼儿哮喘急性发作 102 例[J]. 四川中医, 2005, 23(7): 90-91.

[15] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.

[16] 马融. 中医临床诊疗指南释义(儿科疾病分册)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 46-48.

[17] 戴霞, 郭伟星. 中医证候量表条目量化的方法学初探[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1477-1478.

[18] 覃宏志. 肿瘤坏死因子 α 、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-4 和白细胞介素-10 在支气管哮喘患者中检测的临床价值分析[J]. 中国医药导报, 2011, (31): 108-110.

[19] 赖则存. 血清超敏 C-反应蛋白在支气管哮喘急性发作期的临床应用价值[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(17): 15-16.

[20] 孙海会, 尚云晓. 骨桥蛋白与支气管哮喘的研究进展[J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(3): 46-49.

[21] 王瑛, 边俊梅, 倪文昌, 等. 儿童哮喘患者血清骨桥蛋白及嗜酸性粒细胞阳离子蛋白检测的临床意义[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(11): 1585-1587.

[22] 边俊梅, 王瑛, 丁淑贤, 等. 骨桥蛋白在哮喘患儿血清中的表达[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2017, 38(1): 96-99.

[23] 宋晓慧. 基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂-1 与气道重塑的关系[J]. 贵州医药, 2015, 39(1): 80-83.

[24] Atkinson J J, Senior R M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(1): 12-24.

[25] Lee C W, LIN C C, LIN W N, et al. TNF- α induces MMP-9 expression via activation of Src/EGFR, PDGFR/P13K/Akt cascade and promotion of NF- κ B/p300 binding in human tracheal smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Lungcell Mol Physiol*, 2007, 292(3): 799-812.

[26] Lee K S, Min K H, Kiln S R, et al. Vascular endothelial growth factor modulates matrix metalloproteinase-9 expression in asthma[J]. *Ain J Respir Crit Care Med*, 2006, 171(2): 161-170.

[27] Ohbayashi H, Shimokata K. Matrix metalloproteinase-9 and airway remodeling in asthma[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(2): 177-181.

[责任编辑 张丰丰]