

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.020

# 孟鲁司特钠辅助治疗小儿支气管哮喘的疗效及对免疫功能和炎症细胞因子水平的影响

吴 坚<sup>1</sup>, 吕世文<sup>2</sup>

(1. 浙江省金华市妇幼保健院药剂科 321000; 2. 浙江省金华市中心医院临床药理学室 321000)

**[摘要]** **目的** 研究孟鲁司特钠辅助治疗小儿支气管哮喘的疗效及对免疫功能和炎症细胞因子水平的影响,探讨孟鲁司特钠治疗小儿支气管哮喘的可能机制。**方法** 选择金华市妇幼保健院和金华市中心医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的急性发作期支气管哮喘患儿 180 例,采用随机数字法分为对照组和观察组,每组 90 例。记录两组患儿用药前后日间和夜间哮喘症状评分及哮鸣音、呼吸困难、咳嗽气喘消退时间和住院时间,流式细胞仪测定外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平,计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞介素(IL)-5、IL-6、IL-10 水平。**结果** 观察组患儿哮鸣音、呼吸困难、咳嗽气喘消退时间均明显短于对照组( $P < 0.05$ ),住院时间也明显短于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患儿各指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患儿夜间症状评分和日间症状评分均明显低于对照组( $P < 0.05$ );第 1 秒用力呼气量(FEV1)、肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼吸率(FEV1/FVC)均明显高于对照组( $P < 0.05$ );CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>明显高于对照组( $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup>明显低于对照组( $P < 0.05$ );IL-5、IL-6 明显低于对照组( $P < 0.05$ ),IL-10 明显高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 孟鲁司特钠辅助治疗小儿支气管哮喘可提高治疗效果,提高肺功能,改善免疫功能,抑制炎症反应。

**[关键词]** 孟鲁司特钠;儿童;支气管哮喘;T 淋巴细胞;白细胞介素**[中图分类号]** R453 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)12-1979-05

## Efficacy of montelukast sodium in adjuvant treatment of child bronchial asthma and its effect on immune function and inflammatory cytokines levels

WU Jian<sup>1</sup>, LYU Shiwen<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Jinhua Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China; 2. Clinical Pharmacy Room, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the efficacy of montelukast sodium in the adjuvant treatment of child bronchial asthma and its effect on the immune function and inflammatory cytokines levels, and to explore the possible mechanism of montelukast sodium in treating child bronchial asthma. **Methods** A total of 180 children patients with acute attack of bronchial asthma in the Jinhua Municipal Maternal and Child Health Care Hospital and Jinhua Municipal Central Hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the control group and observation group accorded to the random number table method, 90 cases in each group. The scores of daytime and night time asthma symptoms and wheezing rales before and after treatment, dyspnea, fade time of cough and asthma, and hospitalization duration were recorded in the two groups. The flow cytometry was used to measure the levels of peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup>, and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> was calculated. The levels of serum interleukin(IL)-5, IL-6 and IL-10 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The fade time of wheezing rales, dyspnea, cough and asthma in the observation group were shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the hospitalization duration was shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no statistically significant difference in various indexes between the two groups ( $P > 0.05$ ); after treatment, the scores of daytime and night time symptoms in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); FEV1, FVC and FEV1/FVC were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the CD8<sup>+</sup> level was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of IL-5 and IL-6 were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the level of IL-10 was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Montelukast sodium in the adjuvant treatment of child bronchial asthma can increase the therapeutic effect, elevate the lung function, improve the immune function, and inhibit the inflammation reaction.

**[Key words]** montelukast sodium; children; bronchial asthma; T lymphocytes; interleukin

支气管哮喘主要表现为胸闷、喘息、咳嗽,严重者可导致肺气肿、呼吸衰竭等一系列并发症,甚至危及患儿生命。支气管哮喘为一种过敏性疾病,其病理生理基础为:白三烯参与哮喘气道炎症、气道高反应性、平滑肌痉挛、气道重塑;白三烯和其他炎症介质共同作用引起气道炎症和气道可逆性阻塞<sup>[1-2]</sup>。故防治气道重塑和气道炎症的发生在支气管哮喘治疗中具有重要意义。孟鲁司特钠为白三烯受体拮抗剂,对白三烯的致炎作用及其对支气管的收缩作用具有抑制作用,在改善肺部疾病肺功能中具有较好效果<sup>[3-4]</sup>。本文对孟鲁司特钠辅助治疗小儿支气管哮喘的疗效及对免疫功能和炎症细胞因子水平的影响进行研究,探讨其治疗小儿支气管哮喘的可能机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择金华市妇幼保健院和金华市中心医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的急性发作期支气管哮喘患儿 180 例,诊断标准:参照中华医学会儿科学分会呼吸学组 2016 年版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》的标准诊断<sup>[5]</sup>。纳入标准:符合急性发作期支气管哮喘诊断标准,未接受过糖皮质激素及白三烯受体拮抗剂治疗者,随访资料完整,患儿家长签署知情同意书。排除标准:肺部肿瘤、肺结核、先天性疾病等其他呼吸系统疾病者,支气管哮喘无关的全身感染或呼吸道感染者,合并心、肝、肾等脏器疾病者,精神异常者,对本次使用药物过敏者,治疗依从性差者,中途擅自停药者。采用随机数字法分为对照组和观察组,每组 90 例。两组患儿年龄、性别、病程、病情严重程度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批。

### 1.2 治疗方法

两组患儿均根据病情进行吸氧、化痰、平喘及抗感染等常规治疗,对照组在常规治疗的基础上雾化吸入布地奈德(厂家:AstraZeneca Pty Ltd,规格:2 mL/1 mg,批号:320284、320816、322144、323094)0.5 mg,每天 2 次;观察组在对照组治疗的基础上口服孟鲁司特钠咀嚼片(厂家:Merck Sharp & Dohme Ltd. U. K,规格:4 mg×5 片/盒,批号:M041839、N012239、

N034021、R016153,5 岁及以下每次 4 mg,每天 1 次;厂家:四川大冢制药有限公司,规格:5 mg×5 片/盒,批号:L045605、M000846,6 岁及以上每次 5 mg,每天 1 次)。两组患儿均用药 4 周。

### 1.3 观察指标

(1)记录两组用药前后日间和夜间哮喘症状评分<sup>[6]</sup>情况。日间症状评分:无哮喘 0 分,轻微哮喘 1 分,哮喘频繁 2 分,哮喘持续发作 3 分,哮喘持续,影响活动 4 分。夜间症状评分:无哮喘 0 分,哮喘憋醒 1 次 1 分,哮喘经常憋醒 2 次 2 分,哮喘持续发作无法睡眠 3 分,失眠,不能平卧,端坐呼吸 4 分。(2)观察并记录两组患儿哮鸣音、呼吸困难、咳嗽气喘等症状的消退时间。(3)肺功能测定:由专人对患儿及家长进行肺功能测定操作演示,讲解操作步骤,熟练后对患儿进行肺功能测定,包括第 1 秒用力呼气量(FEV1)、肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼吸率(FEV1/FVC)。(4)外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>测定:抽取两组患儿治疗前后静脉血,采用流式细胞仪测定外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平,计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。(5)血清白细胞介素(IL)-5、IL-6、IL-10 水平测定:抽取两组患儿治疗前后静脉血,3 000 r/min 离心 15 min 留取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-5、IL-6、IL-10 水平。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿治疗前后症状评分比较

治疗前,两组患儿夜间症状评分和日间症状评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患儿夜间症状评分和日间症状评分均明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.2 两组患儿临床症状、体征消退时间比较

观察组患儿哮鸣音、呼吸困难、咳嗽气喘消退时间均明显短于对照组( $P < 0.05$ ),且住院时间也明显短于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	n	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别(男/女, n)	病程( $\bar{x} \pm s$ , d)	病情严重程度(轻/中/重, n)
对照组	90	6.62 ± 1.16	46/44	20.64 ± 6.21	41/36/13
观察组	90	6.37 ± 1.08	43/47	21.09 ± 6.18	39/35/16
t/χ <sup>2</sup>		1.496	0.200	0.487	0.374
P		0.136	0.655	0.627	0.829

表 2 两组患儿治疗前后症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	夜间症状评分		日间症状评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	3.78 ± 0.54	1.57 ± 0.41	2.85 ± 0.61	1.64 ± 0.56
观察组	90	3.69 ± 0.51	1.12 ± 0.48	2.92 ± 0.68	1.03 ± 0.55
t		1.150	6.763	0.727	7.373
P		0.252	0.000	0.468	0.000

表 3 两组患儿临床症状、体征消退时间比较( $\bar{x} \pm s$ , d)

组别	n	哮鸣音	呼吸困难	咳嗽气喘	住院时间
对照组	90	4.02 ± 0.87	5.79 ± 1.12	6.12 ± 0.87	6.83 ± 1.24
观察组	90	3.42 ± 0.91	4.37 ± 1.09	4.31 ± 0.92	5.12 ± 1.37
t		4.521	8.620	13.561	8.779
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患儿治疗前后肺功能比较

治疗前, 两组患儿 FEV1、FVC、FEV1/FVC 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.4 两组患儿治疗前后免疫功能比较

治疗前, 两组患儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup> 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

2.5 两组患儿炎症细胞因子水平比较

治疗前, 两组患儿 IL-5、IL-6、IL-10 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组患儿 IL-5、IL-6 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), IL-10 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 4 两组患儿治疗前后肺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FEV1(L)		FVC(L)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	1.38 ± 0.53	2.09 ± 0.57	1.99 ± 0.25	2.63 ± 0.41	54.21 ± 4.16	61.37 ± 6.71
观察组	90	1.46 ± 0.61	2.81 ± 0.66	1.93 ± 0.34	3.57 ± 0.46	53.67 ± 4.58	71.76 ± 6.84
t		0.939	7.833	1.349	14.472	0.828	10.287
P		0.349	0.000	0.179	0.000	0.409	0.000

表 5 两组患儿治疗前后免疫功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	43.12 ± 6.21	51.58 ± 5.79	32.14 ± 5.34	34.21 ± 5.19	27.35 ± 4.12	24.97 ± 3.95	1.14 ± 0.33	1.43 ± 0.29
观察组	90	43.35 ± 6.27	67.35 ± 6.84	31.48 ± 5.29	37.46 ± 5.22	27.42 ± 4.26	22.16 ± 3.37	1.12 ± 0.29	1.67 ± 0.31
t		0.247	16.694	0.833	4.189	0.112	5.134	0.432	5.364
P		0.805	0.000	0.406	0.000	0.911	0.000	0.666	0.000

表 6 两组患儿炎症细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	n	IL-5		IL-6		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	117.29 ± 13.24	95.67 ± 12.97	47.35 ± 7.26	33.46 ± 7.19	19.46 ± 2.31	23.97 ± 2.42
观察组	90	118.56 ± 12.84	64.29 ± 11.57	46.71 ± 7.53	22.46 ± 7.48	19.51 ± 2.28	28.76 ± 2.67
t		0.653	17.128	0.580	10.058	0.146	12.610
P		0.515	0.000	0.563	0.000	0.884	0.000

## 2.6 两组患儿不良反应比较

对照组中 2 例患儿发生不良反应,包括轻微恶心 1 例、呕吐 1 例;观察组中 3 例患儿发生不良反应,包括恶心 1 例、头晕 1 例、疲劳 1 例,两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患儿不良反应均对症治疗或停药一段后自行缓解。两组患儿血尿、便常规、肝肾功能均未见异常。

## 3 讨 论

支气管哮喘为支气管炎症性疾病之一,生长因子、细胞因子、炎症介质、酶等多种因素的共同作用反复刺激呼吸道,导致气道高反应性、支气管痉挛,引起肺功能障碍、气道重塑,严重影响患儿的身体健康<sup>[6]</sup>。白三烯等炎症介质反复刺激气道是引起气道重塑、纤维化,哮喘反复发作的重要原因<sup>[7]</sup>。支气管哮喘的发病机制复杂,与气道高反应性、气道重构、气道慢性炎症、机体免疫功能失衡等关系密切;支气管哮喘的发病为机体接触变应原,变应原激活肥大细胞及淋巴细胞,引起炎症因子释放,造成患儿气道痉挛<sup>[8]</sup>。支气管哮喘的免疫学特征为炎症因子水平升高、肺功能下降、T 淋巴细胞功能紊乱。

孟鲁司特钠为白三烯受体拮抗剂,对半胱氨酸白三烯受体的选择性较高,为呼吸道疾病的常用治疗药物之一<sup>[9]</sup>。本文在布地奈德雾化吸入治疗的基础上辅助孟鲁司特钠治疗,可降低患儿夜间症状评分和日间症状评分,缩短哮鸣音、呼吸困难、咳嗽气喘消退时间和住院时间,升高 FEV1、FVC、FEV1/FVC。表明在布地奈德雾化吸入的基础上辅助孟鲁司特钠可提高支气管哮喘患儿的治疗效果,提高患儿肺功能。其机制可能为孟鲁司特钠通过拮抗白三烯受体缓解平滑肌痉挛、降低气道高反应性等改善患儿肺功能,从而提高治疗效果。

支气管哮喘的发病和免疫功能异常关系密切,其中 T 淋巴细胞功能紊乱在支气管哮喘发作过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。研究发现支气管哮喘患儿存在 T 淋巴细胞免疫功能紊乱,表现为 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平降低,CD8<sup>+</sup> 水平升高<sup>[11]</sup>。CD3<sup>+</sup> 为细胞免疫中的主要活性细胞,代表成熟活性 T 淋巴细胞<sup>[12]</sup>;T 淋巴细胞执行细胞免疫应答,CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 为核心成分,当免疫系统受到损伤时 CD4<sup>+</sup> 降低,CD8<sup>+</sup> 升高<sup>[13-14]</sup>;CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 为评估患者体内免疫平衡的敏感指标,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降表示机体免疫功能降低<sup>[15]</sup>。支气管哮喘患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平降低,CD8<sup>+</sup> 水平升高,表明支气管哮喘存在机体细胞免疫功能下降。本研究发现孟鲁司特钠辅助布地奈德治疗支气管哮喘可升高 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

水平,并降低 CD8<sup>+</sup> 水平,表明孟鲁司特钠辅助布地奈德治疗支气管哮喘可有效改善患儿的 T 淋巴细胞功能紊乱,从而提高治疗效果。

炎性反应在支气管哮喘中也发挥重要作用,主要表现为促炎细胞因子水平升高,抑制炎症细胞因子水平降低<sup>[16-17]</sup>。IL-5、IL-6 为常见的炎症因子,在呼吸道炎性反应中发挥重要作用,IL-5 主要促进嗜酸性粒细胞增殖<sup>[18]</sup>;IL-6 可参与免疫反应的细胞增殖及分化等<sup>[19]</sup>;IL-10 为主要的抑制炎症因子,具有抑制炎症性反应的作用,可对抗 IL-5 及 IL-6 等炎症因子引起的炎性反应<sup>[20]</sup>。故 IL-5、IL-6、IL-10 在支气管哮喘的发生、发展过程中参与并调节气道的炎性反应和气道高反应性。本研究发现,孟鲁司特钠辅助治疗支气管哮喘可降低血清 IL-5、IL-6 水平,并升高血清 IL-10 水平。表明孟鲁司特钠可有效缓解支气管哮喘患儿的炎性反应,从而提高支气管哮喘的治疗效果。

综上所述,孟鲁司特钠辅助布地奈德治疗小儿支气管哮喘可有效提高治疗效果,改善肺功能。其机制可能为孟鲁司特钠特异性作用于患儿气道平滑肌,降低白三烯活性,减少炎性细胞浸润,从而提高免疫功能,缓解气道炎性反应。

## 参考文献

- [1] TAKEDA T, MORITA H, SAITO H, et al. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma[J]. *Allergol Int*, 2018, 67(3): 326-333.
- [2] NAGY L B. Phenotypes of bronchial asthma [J]. *Orv Hetil*, 2017, 158(13): 491-498.
- [3] CHEN Y, FENG T, LI Y, et al. Formulation and evaluation of a montelukast sodium orally disintegrating tablet with a similar dissolution profile as the marketed product[J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, 22(2): 168-172.
- [4] 李国胜, 王海燕, 杨红娟. 孟鲁司特钠片的循证应用[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(10): 1174-1177, 1178.
- [5] 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.
- [6] NILSSON L, BROCKOW K, ALM J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, prac-

- tical aspects [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(7):628-640.
- [7] KLEINJAN A. Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(1):46-52.
- [8] LEE H Y, LEE H Y, CHOI J Y, et al. Inhibition of MicroRNA-21 by an antagomir ameliorates allergic inflammation in a mouse model of asthma[J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(3):109-119.
- [9] KIM S B, LEE J H, LEE J, et al. The efficacy and safety of Montelukast sodium in the prevention of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(9):347-353.
- [10] SINGHANIA A, WALLINGTON J C, SMITH C G, et al. Multitissue transcriptomics delineates the diversity of airway T cell functions in asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(2):261-270.
- [11] LEE S Y, BAE C S, SEO J H, et al. Mycoleptodonoides aitchisonii suppresses asthma via Th2 and Th1 cell regulation in an ovalbumin induced asthma mouse model [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):11-20.
- [12] GLÜCK J, RYMARCZYK B, ROGALA B. Chemokine receptors expression on CD3<sup>+</sup> blood cells in bronchial asthma[J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(1):11-17.
- [13] MOSAYEBIAN A, KOOHINI Z, HOSSEIN-NATAJ H, et al. Elevated expression of tim-3 and PD-1 immune checkpoint receptors on T-CD4<sup>+</sup> lymphocytes of patients with asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(6):517-525.
- [14] DEN OTTER I, WILLEMS L N, VAN SCHA-DEWIJK A, et al. Lung function decline in asthma patients with elevated bronchial CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup> cells[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2):393-402.
- [15] NGUYEN-THI-DIEU T, LE-THI-THU H, DUONG-QUY S. The profile of leucocytes, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6):1658-1669.
- [16] SHRIMANKER R, PAVORD I D. Interleukin-5 inhibitors for severe asthma: rationale and future outlook [J]. *Bio Drugs*, 2017, 31(2):93-103.
- [17] NAIK S P, P A M, B S J, et al. Evaluation of inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in asthma[J]. *J Asthma*, 2017, 54(6):584-593.
- [18] WALSH G M. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma-an update [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(2):143-149.
- [19] BABUSIKOVA E, JURECEKOVA J, JESEN AK M, et al. Association of gene polymorphisms in interleukin 6 in Infantile bronchial asthma[J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(7):381-386.
- [20] COOMES S M, KANNAN Y, PELLY V S, et al. CD4<sup>+</sup> Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1):150-161.

(收稿日期:2020-01-13 修回日期:2020-03-10)