

• 实验研究 •

防哮饮早期干预对哮喘小鼠嗜酸性粒细胞
和气道炎症的影响宾博平^{1*} 李明忠¹ 殷 丽² 黄小琪¹ 梁丽英¹ 张锡流¹ 以 敏¹

(1. 广西中医学院第一附属医院哮喘及过敏性疾病研究所综合实验室、病理科,

南宁市东葛路 89—9 号, 530023; 2. 广西中医学院)

基金项目: 广西科学基金项目资助(桂科基 0448062)

* 通讯作者: bbp168@163.com, (0771)5866652

[摘要] 目的 观察防哮饮早期干预对哮喘气道炎症的防治作用机制。方法 将 50 只 BALB/c 健康小鼠随机分为正常对照组、哮喘模型组、防哮饮小剂量组、防哮饮大剂量组、布地奈德(BUD)组, 每组 10 只, 用卵蛋白(OVA)致敏激发造模。防哮饮小剂量组、大剂量组从小鼠第 1 次致敏当天起分别灌胃给予防哮饮 500g/L、2500g/L, 每天 1 次, 每次 0.4ml, 共 26 天。正常对照组和哮喘模型组则以等量生理盐水灌胃。BUD 组于第 23 天予 BUD 溶液(0.5g/L)0.01ml/d, 滴鼻 3 天。最后 1 次激发后 48h 处死小鼠, 检测小鼠血清白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 5(IL-5)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素 12(IL-12)的含量, 光镜下观察肺部 EOS 浸润和骨髓 EOS 百分数(EOS%)。结果 哮喘模型组小鼠肺组织 HE 染色显示小鼠肺部出现大量的炎症细胞浸润, 以 EOS 和中性粒细胞为主。哮喘模型组骨髓 EOS%、血清 IL-4/IFN- γ 的比值、IL-5/IL-12 的比值较正常对照组明显升高($P < 0.01$); 防哮饮大剂量组和 BUD 组均能显著降低骨髓 EOS%、明显抑制气道及血管周围炎症浸润、降低哮喘小鼠血清 IL-4/IFN- γ 和 IL-5/IL-12 的比值($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 防哮饮能有效下调哮喘小鼠血清 IL-4/IFN- γ 和 IL-5/IL-12 的比值, 降低骨髓 EOS%, 抑制以 EOS 浸润为主的气道炎症。

[关键词] 哮喘; 小鼠; 防哮饮; 嗜酸性粒细胞; 气道炎症

Effect of Early Intervention with Fangxiaoyin Granules on Eosinophils and Airway Inflammation in Asthmatic Mice

BIN Boping¹, LI Mingzhong¹, YIN Li², HUANG Xiaoqi¹, LIANG Liying¹, ZHANG Xiliu¹, YI Min¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023; 2. Guangxi University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the effect and mechanism of early intervention with Fangxiaoyin Granules (Granules for preventing asthma) on airway inflammation in asthmatic mice. **Methods** Fifty healthy BALB/c mice were randomized into 5 groups, i. e. normal control group, asthma model group, Fangxiaoyin Granules small-dose group, Fangxiaoyin Granules large-dose group, and budesonide (BUD) group, with 10 in each. The asthmatic models were established with ovalbumin (OVA) sensitization for inspiration. The Fangxiaoyin Granules small-dose group and large-dose group were given small-dose (500g/L crude medicine) and large-dose (2500g/L crude medicine) of Fangxiaoyin Granules respectively through gastric feeding from the first day of sensitization, once a day, 0.4ml each time, 26 days in all. The normal control group and asthma model group were given normal saline in the equal amount through gastric feeding. The BUD group was given BUD solution (0.5g/L) for nasal dripping since the 23rd day under the ethyl ether inhalation anesthesia, 0.01ml/day, for 3 days. Forty-eight hours after the last inspiration, the mice were put to execution. The contents of serum interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interferon- γ (IFN- γ), and interleukin-12 (IL-12) were measured, and the eosinophils (EOS) infiltration in the lung and marrow EOS% were observed with photoelectric microscope. **Results** In the asthma model group, the HE dyeing of the lung tissues showed that there were massive inflammatory infiltration, mainly EOS and neutrophils; the marrow EOS%, serum IL-4/IFN- γ ratio, and IL-5/IL-12 ratio were significantly increased in comparing with those of the normal control group ($P < 0.01$). In the Fangxiaoyin Granules large-dose group and BUD group, the marrow EOS% was significantly decreased, the airway and perivascular inflammatory infiltration was significantly inhibited, and serum IL-4/IFN- γ ratio and IL-5/IL-12 ratio were significantly decreased, the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Fangxiaoyin Granules could effectively down-regulate serum IL-4/IFN- γ ratio and IL-5/IL-12 ratio, decreasing the marrow EOS%, and inhibiting the airway inflammation mainly with EOS infiltration.

Keywords asthma; mouse; Fangxiaoyin Granules (Granules for preventing asthma); eosinophil (EOS); airway inflammation

哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。哮喘患者气道炎症与嗜酸性粒细胞(EOS)的浸润存在密切联系,EOS的浸润程度始终与气道重塑、肺功能的衰退及威胁生命的发作性哮喘的严重程度有关^[1],而辅助性T淋巴细胞亚群1/辅助性T淋巴细胞亚群2(Th1/Th2)平衡失调,Th2细胞活化亢进在哮喘发病机制中发挥重要作用^[2]。本研究旨在通过复制卵蛋白致敏的哮喘小鼠模型,观察防哮喘早期干预对肺部EOS浸润以及血清白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素5(IL-5)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素12(IL-12)含量的影响,探讨防哮喘早期干预对哮喘气道炎症的防治机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与药物

6~8周龄BALB/c健康雌性小鼠50只,清洁级,体重(20±1)g,由广西医科大学实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK桂2003-0003。防哮喘中药配方颗粒(由黄芪、白术、防风、太子参、淫羊藿、熟地黄、银杏叶、丹参、甘草等组成)由培力(南宁)药业有限公司生产,每袋18g,批号:050301。布地奈德混悬液(BUD,阿斯利康制药有限公司生产,批号:227473)。

1.2 试剂与仪器

卵蛋白(OVA,上海伯奥生物有限公司生产,批号:06090);小鼠IL-5、IL-12(P70)ELISA试剂盒(武汉博士德生物有限公司);快速瑞氏染色液试剂(成都迈克科技有限公司,批号:1005051)。

PARI BOY压缩空气喷雾器(德国百瑞公司生产);LEICA RM2135型石蜡组织切片机;Olympus CH30光学显微镜;80-2离心机(上海手术器械厂生产);SM-3自动化酶免分析仪(北京天石医疗用品有限公司生产)。

1.3 模型制备、分组及给药

参考文献^[3]方法,于第1天和第14天,分别腹腔注射致敏液0.2ml(0.08%OVA 0.1ml与等体积佐剂液态铝混合)。于第24天、第25天、第26天将小鼠置于密闭容器(20cm×30cm×40cm)中,以2%OVA溶液10ml雾化吸入进行抗原攻击,每天1次。以小鼠出现烦躁不安、喷嚏频繁、抓鼻、呼吸急促、安静少动、弓背、前肢缩抬、喘息等作为哮喘造模成功的标准^[4]。

将BALB/c小鼠以随机数字表法分为正常对照组、哮喘模型组、防哮喘小剂量组、防哮喘大剂量

组、BUD组,每组10只。防哮喘小剂量组、防哮喘大剂量组、BUD组的致敏和激发同哮喘模型组,正常对照组在同样时间以生理盐水致敏激发小鼠。防哮喘小剂量组、大剂量组从小鼠第1次致敏当天起,将防哮喘按小剂量(含生药500g/L)、大剂量(含生药2500g/L)以灌胃的方式给药,每天1次,每次0.4ml,共26天。正常对照组和哮喘模型组则以等量生理盐水灌胃。BUD组于第23天在乙醚吸入麻醉下予BUD溶液(0.5g/L)滴鼻,每天0.01ml/只,共3天。取材前各组小鼠均无死亡。

1.4 实验标本采集

血液取材:小鼠腹腔注射肝素钠抗凝,以2%戊巴比妥0.25ml腹腔注射麻醉后摘眼球取血约1.0ml,4℃ 2000r/min离心15min,取上清液,-20℃保存待测。肺组织取材:取肺组织固定于10%中性甲醛溶液中,石蜡包埋切片,分别行HE染色和PAS染色,光学显微镜下观察组织病理学变化。骨髓取材:将取血后的小鼠行双下肢股骨截取术,取股骨中段,用1.5ml PBS液反复冲洗骨髓腔获得骨髓灌洗液,骨髓灌洗液原液涂片,瑞氏染色,所有涂片染色后光学显微镜下计数200个白细胞,计算其中EOS百分比。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 小鼠打喷嚏、抓鼻次数及哮喘程度观察 参照文献^[5]方法记录小鼠打喷嚏、抓鼻次数及哮喘程度,统计总体评分,自雾化激发开始观察30min。计分方法:无喷嚏为0分,<4次为1分,4~10次为2分,>10次为3分;无抓鼻为0分,轻度抓鼻为1分,频繁抓鼻为2分,抓鼻不止为3分;无喘息为0分,呼吸急促为1分,明显喘息为2分,喘息致死为3分。

1.5.2 指标检测 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA法)检测血清IL-4、IL-5、IFN- γ 和IL-12;用酶标仪在450nm测定OD值。均按试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件进行处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若符合正态分布和方差齐性,则进行单因素方差分析和 q 检验。多组间比较用单因素方差分析,组间比较用 q 检验。

2 结果

2.1 各组小鼠打喷嚏、抓鼻次数及哮喘程度

从实验第24天雾化起,除正常对照组小鼠无异

常表现外,哮喘模型组小鼠在吸入 2%OVA 溶液后数分钟开始出现不同程度的哮喘症状,表现为喷嚏、频繁抓鼻、烦躁不安、呼吸急促、喘息、倚笼而立、腹肌抽搐、大小便失禁等阳性反应,每只小鼠总体评分 5~8 分;防哮喘小剂量组小鼠异常表现较哮喘模型组轻,每只小鼠总体评分 4~5 分;防哮喘大剂量组、BUD 组行为学观察无明显的异常表现,偶有喷嚏、抓鼻,每只小鼠总分 1~3 分。

2.2 各组小鼠骨髓 EOS 百分计数比较

表 1 示,与正常对照组比较,哮喘模型组、防哮喘小剂量组小鼠骨髓 EOS 百分计数均明显升高($P<0.01$);与哮喘模型组比较,防哮喘大剂量组和 BUD 组小鼠骨髓 EOS 百分计数均显著降低($P<0.01$),两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与防哮喘小剂量组比较,防哮喘大剂量组、BUD 组小鼠 EOS 百分计数明显降低($P<0.05$)。

表 1 各组小鼠骨髓 EOS 百分计数比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	EOS(%)
正常对照组	10	3.90±0.94
哮喘模型组	10	8.55±1.55*
防哮喘小剂量组	10	8.45±1.50*
防哮喘大剂量组	10	5.00±0.94 [#] △
BUD 组	10	4.70±1.16 [#] △

注:与正常对照组比较,* $P<0.01$;与哮喘模型组比较,# $P<0.01$;与防哮喘小剂量组比较,△ $P<0.05$

2.3 各组小鼠血清 IL-4、IFN- γ 、IL-5、IL-12 含量比较

表 2 示,与正常对照组比较,哮喘模型组小鼠血清 IL-4、IL-5 含量明显升高,IFN- γ 、IL-12 含量明显降低($P<0.01$);与哮喘模型组比较,防哮喘大剂量组和 BUD 组小鼠血清 IL-4、IL-5 水平均显著降低,IFN- γ 、IL-12 水平均显著升高($P<0.01$);与防哮喘小剂量组比较,防哮喘大剂量组、BUD 组小鼠血清 IL-4、IL-5 明显降低,IFN- γ 、IL-12 含量明显升高($P<0.05$)。

2.4 各组小鼠血清 IL-4/IFN- γ 、IL-5/IL-12 比值比较

表 3 示,与正常对照组比较,哮喘模型组及防哮

饮小剂量组小鼠血清 IL-4/IFN- γ 、IL-5/IL-12 的比值明显升高($P<0.01$)。与哮喘模型组比较,防哮喘大剂量组和 BUD 组小鼠血清 IL-4/IFN- γ 、IL-5/IL-12 的比值均明显降低($P<0.01$)。与防哮喘小剂量组比较,防哮喘大剂量组和 BUD 组均能降低哮喘小鼠血清 IL-4/IFN- γ 、IL-5/IL-12 的比值($P<0.01$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 各组小鼠血清 IL-4/IFN- γ 、IL-5/IL-12 比值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	IL-4/IFN- γ	IL-5/IL-12
正常对照组	10	0.28±0.02	0.21±0.02
哮喘模型组	10	0.65±0.03*	0.39±0.03*
防哮喘小剂量组	10	0.52±0.03*	0.36±0.02*
防哮喘大剂量组	10	0.31±0.02 [#] △	0.23±0.01 [#] △
BUD 组	10	0.32±0.02 [#] △	0.22±0.02 [#] △

注:与正常对照组比较,* $P<0.01$;与哮喘模型组比较,# $P<0.01$;与防哮喘小剂量组比较,△ $P<0.01$

2.5 各组小鼠骨髓 EOS 染色图片观察

图 1 示,经瑞氏染色后,小鼠骨髓 EOS 细胞浆被特异性染成橘红色,正常对照组骨髓 EOS 占比很少,哮喘模型组骨髓 EOS 占比明显升高。经过防哮喘大剂量和 BUD 治疗以后小鼠骨髓 EOS 占比明显减少,防哮喘小剂量组小鼠骨髓 EOS 占比减少不明显。

2.6 各组小鼠肺组织病理学观察

图 2 示,哮喘模型组小鼠肺组织 HE 染色小鼠肺部出现变态反应性炎症,表现为气道和血管周围出现大量的炎症细胞浸润,以 EOS 和中性粒细胞为主,PAS 染色示杯状细胞增生、黏液分泌增加。经过 BUD 处理的小鼠,其肺组织中支气管和微血管周围基本未见炎症细胞浸润,气道炎症基本得到了抑制,和正常小鼠肺组织切片基本一致。防哮喘大剂量组小鼠支气管黏膜修复得较完整,气道及血管周围炎症浸润及气道黏液分泌得到明显抑制。防哮喘小剂量组小鼠支气管黏膜修复得较完整,气管周围仍有较多炎症细胞。

表 2 各组小鼠血清 IL-4、IFN- γ 、IL-5、IL-12 含量比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	IL-4	IFN- γ	IL-5	IL-12
正常对照组	10	15.80±1.38	56.15±4.13	17.50±4.71	81.60±9.40
哮喘模型组	10	22.55±2.15*	34.65±2.84*	25.69±4.75*	65.72±8.90*
防哮喘小剂量组	10	18.81±2.06	36.20±1.62	24.61±7.38	69.22±12.74
防哮喘大剂量组	10	14.87±1.42 [#] △	47.05±1.72 [#] △	18.46±5.67 [#] △	80.11±9.94 [#] △
BUD 组	10	14.98±1.09 [#] △	46.92±2.26 [#] △	18.00±6.11 [#] △	80.50±11.44 [#] △

注:与正常对照组比较,* $P<0.01$;与哮喘模型组比较,# $P<0.01$;与防哮喘小剂量组比较,△ $P<0.05$

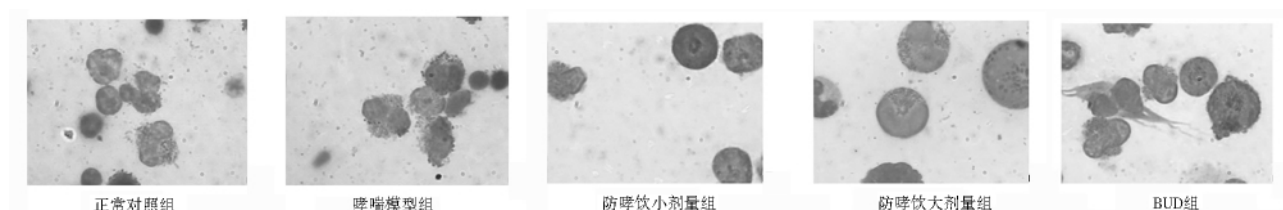


图 1 各组小鼠骨髓 EOS 染色图片(瑞氏染色×1000)

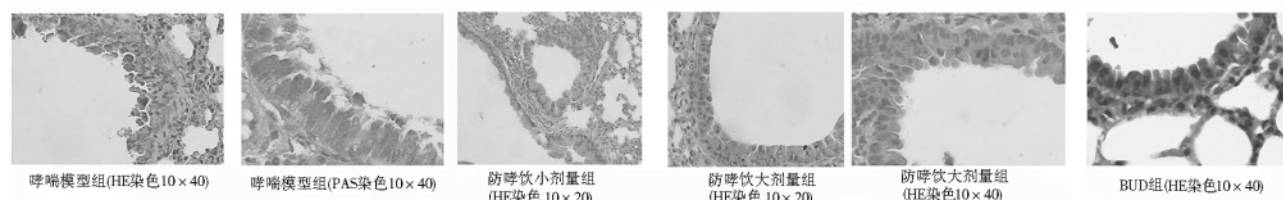


图 2 各组小鼠肺组织切片图

3 讨论

支气管哮喘发病机制非常复杂,在哮喘的气道炎症发生、发展过程中有许多机制参与,其中免疫机制的参与获得广泛的共识。根据分泌细胞因子、表达膜蛋白分子及功能不同,将 Th 细胞分成 Th1 和 Th2 两种亚型,Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 、IL-12、IL-2 等细胞因子,Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 等。IFN- γ 和 IL-4 分别作为 Th1、Th2 类细胞的特征性细胞因子,在哮喘的发病机制中起重要作用。哮喘患者体内 IFN- γ 生成不足,IL-4、IL-5 分泌增多,IgE、IgG4 重链同型转换,促进 EOS、肥大细胞生长和分化,最终形成以 IgE 依赖为特征的速发型变态反应以及 EOS 浸润为主的慢性气道炎症。有研究表明,在哮喘发作期患者血清中 IL-4 水平与 IgE 含量呈显著正相关,IFN- γ 水平与 IgE 呈显著负相关^[6]。IL-5 是 EOS 活化、成熟、趋化、存活和募集至气道不可缺少的细胞因子,有研究证实在支气管肺泡灌洗液中发现 IL-5 明显升高,IL-5 可反映 EOS 的活化程度,对 EOS 有调控作用^[7-8]。IL-12 是目前已知特异性最强的诱导 Th0 向 Th1 分化的细胞因子,特应症体质个体的树突状细胞分泌 IL-12 不足,导致了 Th2 优势应答,促进特异性 IgE 抗体产生,介导肥大细胞脱颗粒,诱导皮肤、黏膜和气道速发型变态反应。因此,IL-12 在哮喘发生的启动过程中起到关键的先导调控作用。EOS 是一种在变态反应的起始阶段和效应阶段都起重要作用的炎性细胞,无论在体内还是体外均能摄取和处理抗原,激发 Th2 反应,严重支气管哮喘患者痰中 EOS 明显高于中度哮喘患者,减少肺内 EOS 浸润有助于促进哮喘气道炎症的消退^[9-11]。

虽然吸入糖皮质激素控制哮喘有一定疗效,对小儿喘息进行早期吸入激素治疗并不能降低哮喘发生的机会^[12-14]。

中医学认为哮喘有“夙根”,哮喘病在肺,源在脾,根在肾。“肾主骨生髓,肾主纳气”,“脾主运化,脾为气血生化之源”,“肺主气,肺为贮痰之器”,形象说明了三个脏器的生理功能,它们之间关系密切又互相影响。肺、脾、肾三脏功能不足和失调是形成哮喘的内因,而肺虚不固易于外感是引触哮喘发作的主要原因。根据中医哮喘发病学理论,我们在经方玉屏风散基础上创立了具有益气健脾、补肺强肾功效的中药复方防哮喘,经多年临床观察应用于儿童哮喘早期干预治疗,疗效肯定。本实验研究提示,防哮喘能显著降低骨髓 EOS 百分计数,明显抑制哮喘小鼠气道及血管周围以 EOS 为主的炎症浸润,降低哮喘小鼠血清 IL-4/IFN- γ 和 IL-5/IL-12 的比值,具有与吸入糖皮质激素 BUD 相似的作用。提示防哮喘早期干预防治哮喘的机制可能是:①通过培补肾气抑制了骨髓 EOS 的产生;②通过益气健脾促进气血化生同时调节和控制 EOS 释放入血;③通过益气补肺,减轻靶器官肺部气道 EOS 浸润;④通过益气健脾补肺强肾,对 IL-4、IL-5、IFN- γ 、IL-12 等细胞因子进行调控,下调 IL-4 和 IL-5、上调 IFN- γ 和 IL-12,纠正 Th1/Th2 失衡,达到抑制哮喘气道炎症的目的。免疫功能紊乱在哮喘发病机制中起着重要作用。扶正固本、调整机体内环境和免疫功能是中医药的特色和优势,中医药防治哮喘病有其独到之处,值得进一步研究。

(下转第 67 页)

石斛、天冬、麦冬、天花粉养阴生津；胃气上逆证：多以恶心、呕吐、呃逆为主，可以（姜）半夏、竹茹、旋覆花降逆止呕；胃气郁滞证：可见胃脘堵闷或疼痛，可酌情加延胡索、乌药、佛手、理气活血止痛。

2.2 方不在大，效不更方

王老师认为，大肠癌既有邪实瘀毒内聚，又有正虚气血阴阳不足，临床治疗不能一味施以重剂“以毒攻毒”或解毒散瘀。临床应根据患者的吸收、耐受情况以及药物本身的毒副作用和胃肠反应来斟酌用药。一些患者常因药味多、剂量大导致用药效果并不理想。同时王老师始终坚持“效不更方”，认为肿瘤患者的调理是一个长期的过程，需要长期稳定的治疗，才能达到“阴平阳秘”的效果。

3 病案举例

患者，男，49岁，2009年08月31日初诊。患者2009年07月13日因腹痛查CT示：乙状结肠癌可能。遂行手术治疗，术后病理示：乙状结肠溃疡性管状腺癌，中分化，侵及全层达浆膜外脂肪组织，脉管内见癌栓，周围浆膜脓肿形成，肠系膜淋巴结（2/10）见癌转移。术后行FOLFOX4方案化疗4个周期后，开始接受中医药抗癌治疗。时症见：全身乏力，面色偏黄，胃纳欠佳，纳谷不香，夜难入寐，二便尚调，舌质胖、苔厚，脉细沉稍涩。辨证脾胃虚弱，痰瘀

内生。处方：太子参15g，山药20g，薏苡仁30g，茯苓10g，仙鹤草15g，石见穿15g，丹参15g，绿萼梅15g，（炒）白扁豆15g，（炙）鸡内金15g，（焦）山楂、（焦）神曲各15g，（焦）谷芽、（焦）麦芽各15g，合欢皮10g，夜交藤20g，佛手10g，刀豆壳15g。30剂，水煎服。药后，患者诸症有减。后患者长期中药调理，且持续复查各项肿瘤指标均未见异常。王老师以上方为基础方，每周根据患者症状适当调整方药。患者2010年6月21日就诊时，出现多汗，全身酸楚，舌质暗，脉细涩等，王老师以上方为基础，减薏苡仁、佛手、夜交藤、（焦）谷芽、（焦）麦芽、（炙）鸡内金等，酌加芡实、碧桃干、稽豆衣、海风藤、络石藤、重楼等继续巩固治疗。药后诸症有减。患者仍持续监测病情，未现异常。患者于2011年3月22日来诊，未诉特殊不适，王老师遵循效不更方的原则，处方：太子参15g，山药20g，薏苡仁30g，仙鹤草15g，石见穿15g，重楼15g，半枝莲15g，丹参15g，绿萼梅15g，合欢皮10g，百合15g，（炒）白扁豆15g，刀豆壳15g，（炙）鸡内金15g，（焦）山楂、（焦）神曲各15g，（焦）谷芽、（焦）麦芽各15g。服用14剂后患者例行常规检查，未发现特殊情况。

（收稿日期：2011-03-28；修回日期：2011-05-30）

〔编辑：洪涛〕

（上接第51页）

参考文献

- [1] Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed air-flow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(3): 418-424.
- [2] Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, et al. Cytokines, allergy, and asthma[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005, 5(2): 161-166.
- [3] 沈华浩, 王萃莉. 支气管哮喘小鼠模型应用评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(4): 284-286.
- [4] 田代印, 符州, 张燕, 等. 一种改良型小鼠哮喘模型方法的建立及评价[J]. 重庆医科大学学报, 2005, 30(4): 601-603.
- [5] 刘建文. 药理实验方法学——新技术与新方法[M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 2008: 136-141.
- [6] 黄永富, 余世庆, 杭杲, 等. 哮喘患者血清中 IL-4, IL-12, IL-13, IFN- γ , IgE 水平的测定及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(5): 120-123.
- [7] 王晓岩, 迟宝荣, 陈渡. 喘息康对支气管哮喘豚鼠肺泡灌洗 IFN- γ , IL-5 水平及肺组织 MMP-9、TIMP-I 的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(12): 1091-1093.
- [8] 邵莉, 郭胤仕, 朱丽君, 等. 支气管哮喘患者血清 IL-10

IL-5 和 ECP 的变化及意义[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(1): 76-78.

- [9] 施焕中, 杨庆利, 莫晓云, 等. 气道嗜酸性粒细胞呈递抗原对 Th1/Th2 细胞分化的影响[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(24): 2162-2165.
- [10] Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma[J]. Chest, 2008, 133(2): 420-426.
- [11] Walsh GM. Eosinophile apoptosis: Mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation[J]. Br J Haematology, 2000, 111(1): 61-67.
- [12] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma[J]. N Engl J Med, 2006, 354(19): 1985-1997.
- [13] Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 754-762.
- [14] 赵德育, 田曼, 陈荣华, 等. 吸入糖皮质激素预防呼吸道合胞病毒毛细支气管炎后反复喘息的临床观察[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(1): 24-27.

（收稿日期：2011-03-31；修回日期：2011-08-01）

〔编辑：侯建春〕