

• 论著-研究报告 •

乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素对重症腺病毒肺炎致闭塞性
细支气管炎患儿的效果及对 IL-18 和 IL-17 的影响*曾平¹ 范楚平¹ 唐迎元¹ 张峰华¹ 何立¹

[摘要] 目的:探究乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素对重症腺病毒肺炎致闭塞性细支气管炎(PIBO)患儿的效果及对 IL-18、IL-17 的影响。方法:选取 2017 年 1 月—2021 年 12 月我院 84 例重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿,结合不同治疗方法分为试验组、对照组,各 42 例。对照组予以吸入用布地奈德混悬液,试验组在对照组基础上增加乙酰半胱氨酸。比较两组疗效、症状改善时间、治疗前后肺功能[呼吸阻力(R_{rsc})、达峰容积比(VPTEF/VE)、潮气量(TV)、达峰时间比(tPTEF/tE)、呼吸比(Ti/Te)]、炎性因子水平[可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)、IL-18、IL-17、半胱氨酰白三烯(CysLTs)]、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平、不良反应发生率。结果:试验组总有效率为 92.86%,较对照组的 76.19%高,两组疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组症状改善时间较对照组短,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后试验组 R_{rsc} 较对照组低,VPTEF/VE、TV、tPTEF/tE、Ti/Te 较对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后试验组血清 IL-18、IL-17、sVCAM-1、CysLTs、MMP-9、TIMP-1 水平较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$);比较两组不良反应情况,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿效果显著,可有效促使症状改善,改善肺功能,减轻机体炎症,调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平,且安全性高。

[关键词] 乙酰半胱氨酸;重症腺病毒肺炎;糖皮质激素;闭塞性细支气管炎;肺功能

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.007

[中图分类号] R725.6 **[文献标志码]** A

Effect of acetylcysteine combined with glucocorticoid on severe adenovirus pneumonia-induced bronchiolitis obliterans in children and the effect on IL-18 and IL-17

ZENG Ping FAN Chuping TANG Yingyuan ZHANG Fenghua HE Li

(Department of Pediatric Respiratory Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou, Hunan, 423000, China)

Corresponding author: FAN Chuping, E-mail: 87085998@qq.com

Abstract Objective: To explore the effect of acetylcysteine combined with glucocorticoid on severe adenovirus pneumonia-induced bronchiolitis obliterans(PIBO) in children and the effect on interleukin-18(IL-18) and IL-17. **Methods:** A total of 84 children with PIBO caused by severe adenovirus pneumonia in our hospital from January 2017 to December 2021 were selected and randomly divided into experimental group and control group, with 42 cases in each group. The control group was treated with budesonide suspension for inhalation, the test group was treated with acetylcysteine on the basis of the control group. The curative effect, time of symptom improvement, lung function[respiratory resistance(R_{rsc}), peak volume ratio(VPTEF/VE), tidal volume(TV), peak time ratio (tPTEF/tE), respiration ratio(Ti/Te)], levels of inflammatory factors[soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1), IL-18, IL-17, cysteinyl leukotrienes(CysLTs)], serum matrix metalloproteinase-9(MMP-9) metalloproteinase inhibitor-1(TIMP-1) before and after treatment and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of 92.86% in the test group was higher than that of 76.19% in the control group($P < 0.05$); The symptom improvement time of the test group was shorter than that of the control group($P < 0.05$); After treatment, the R_{rsc} of the test group was lower than that of the control group, and VPTEF/VE, TV, tPTEF/tE, and Ti/Te were higher than those of the control group($P < 0.05$);

*基金项目:郴州市科技发展计划项目(No.:ZDYF2020104)

¹郴州市第一人民医院儿童呼吸科(湖南郴州,423000)

通信作者:范楚平,E-mail:87085998@qq.com

引用本文:曾平,范楚平,唐迎元,等.乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素对重症腺病毒肺炎致闭塞性细支气管炎患儿的效果及对 IL-18 和 IL-17 的影响[J].临床急诊杂志,2022,23(8):576-580,586. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.007.

After treatment, the serum levels of IL-18, IL-17, sVCAM-1, CysLTs, MMP-9 and TIMP-1 in the test group were lower than those in the control group($P < 0.05$); There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion:** Acetylcysteine combined with glucocorticoids is effective in treating PIBO children with severe adenovirus pneumonia. That can effectively improve symptoms, improve lung function, reduce body inflammation, regulate serum MMP-9 and TIMP-1 levels, and has high safety.

Key words acetylcysteine; severe adenovirus pneumonia; glucocorticoids; bronchiolitis obliterans; lung function

腺病毒肺炎多发于 5 岁下儿童,占儿童肺炎的 4%~10%,多数患儿经治疗后能够痊愈,但重症患儿病死率较高,经治疗后 14%~60% 患儿会遗留严重肺部后遗症^[1-2]。闭塞性细支气管炎(post-infectious bronchiolitis obliterans, PIBO)为腺病毒肺炎常见肺部后遗症,其发生是由炎症致细支气管损伤所诱发的慢性气流受限综合征,表现为反复咳嗽、呼吸急促、双肺可闻及广泛哮鸣音、湿啰音等^[3]。临床针对 PIBO 患儿尚无公认治疗准则,主要以对症支持治疗为主。糖皮质激素具有强大抗炎效果,通过雾化吸入可对气道黏膜发挥直接抗炎作用,减轻气道高反应性,是治疗 PIBO 的首选方案,但临床应用显示,单一用药难以达到理想预期效果^[4-5]。乙酰半胱氨酸为黏液溶解剂,具有减轻

机体氧化应激及抗炎效果,对 PIBO 的治疗具有积极意义^[6]。但临床上尚缺乏关于乙酰半胱氨酸治疗 PIBO 的临床相关研究。基于此,收集我院收治的重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿临床资料,采用联合乙酰半胱氨酸、糖皮质激素治疗,并结合分组从肺功能、炎症、气道重塑等方面探究其治疗效果。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取我院 2017 年 1 月—2021 年 12 月 84 例重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿,结合不同治疗方法分为试验组、对照组,各 42 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经郴州市第一人民医院伦理委员会批准(No: SP0312);家属知情研究内容,签署同意书。

表 1 两组患者基线资料比较

基线资料	试验组	对照组	t/χ^2	$\bar{X} \pm S$ P
例数	42	42		
性别			0.194	0.659
男	25	23		
女	17	19		
年龄/岁	1~5(3.02±0.87)	1~6(3.14±0.91)	0.618	0.539
体重/kg	9~21(15.21±2.85)	8~23(15.98±2.56)	1.303	0.196
体温/℃	37.4~40.3(38.89±0.51)	37.6~40.1(38.72±0.48)	1.573	0.120
有创机械通气/例(%)	12(28.57)	9(21.43)	0.571	0.450
病程/周	6~10(8.42±0.84)	6~11(8.27±0.79)	0.843	0.402

纳入标准:①均符合《儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议》^[7] 诊断标准:腺病毒感染前驱史;存在持续 6 周以上呼吸道症状;CT 示空气潴留征、马赛克灌注征、支气管壁增厚、支气管扩张;肺功能检查阻塞性或混合性通气功能障碍;②依从性良好,均完成相关检查及治疗。

排除标准:①伴其他呼吸疾病;②心、肝等脏器功能缺陷;③恶性肿瘤;④血液系统等疾病;⑤支气管结构异常;⑥对本研究所用治疗药物存在使用禁忌证。

1.2 研究方法

所有患儿均根据个体情况予以解痉、止喘、镇咳、抗感染等的基础治疗。

对照组吸入用布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd, 国药准字 H20140475);将 0.5 mg 药液混入 2 mL 生理盐水中,采用雾化器进行雾化吸入治疗,10~15 min/次,2 次/d。

试验组:在对照组基础上增加乙酰半胱氨酸(ZAMBON ITALIA S. R. L, 批准文号 HJ20150548)治疗,将 3 mL 药液混入 2 mL 生理盐水中,雾化器雾化吸入,10~15 min/次,2 次/d。两组均持续治疗 1 个月。

1.3 疗效标准

疗效标准^[8]:咳嗽、喘憋等 PIBO 症状,肺部湿啰音消失,心率正常为显效;PIBO 症状、肺部湿啰音、心率显著改善但未全部消失为有效;不符上述

情况为无效。显效、有效计入总有效。

1.4 观察指标

①两组患者治疗效果;②两组患者症状改善时间,包括喘憋、气促、咳嗽、肺部啰音;③两组患者治疗前后肺功能[呼吸阻力(Rrsc)、达峰容积比(VPTEF/VE)、潮气量(TV)、达峰时间比(tPTEF/tE)、呼吸比(Ti/Te)],日本美能肺功能检查仪(as-507);④比较两组治疗前后炎症因子水平[白细胞介素-18(IL-18)、IL-17、可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)、半胱氨酰白三烯(CysLTs)],取 4 mL 晨起空腹静脉血,离心 15 min(转速 3500 r/min,半径 8 cm),留血清,酶联免疫吸附法测 IL-18、IL-17、sVCAM-1、CysLTs 水平,上海酶联生物公司提供试剂盒;⑤两组患者治疗前后基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平以酶联免疫吸附法测定血清 MMP-9、TIMP-1 水平,试剂盒购自美国 Sigma 公司;⑥记录两组不良反应,如:呕吐、皮疹、食欲不振、发绀等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据,计数资

料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间进行独立样本 *t* 检验,组内进行配对 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组疗效比较见表 2。试验组总有效率为 92.86%,对照组为 76.19%,两组疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组症状改善时间比较

两组症状改善时间比较见表 3。试验组喘憋、气促、咳嗽、肺部啰音改善时间均较对照组短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验组	42	21(50.00)	18(42.86)	3(7.14)	39(92.86)
对照组	42	16(38.10)	16(38.10)	10(23.81)	32(76.19)
χ^2					4.459
<i>P</i>					0.035

表 3 两组症状改善时间比较 d, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	喘憋改善时间	气促改善时间	咳嗽改善时间	肺部啰音改善时间
试验组	42	8.68 ± 2.06	10.81 ± 2.15	9.42 ± 2.11	13.54 ± 2.71
对照组	42	10.09 ± 3.53	12.07 ± 2.43	11.08 ± 2.42	15.87 ± 3.35
<i>t</i>		2.236	2.518	3.351	3.504
<i>P</i>		0.028	0.014	0.001	0.001

2.3 肺功能比较

治疗前两组 Rrsc、VPTEF/VE、TV、tPTEF/tE、Ti/Te 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 Rrsc、VPTEF/VE、TV、tPTEF/tE、Ti/

Te 均较治疗前改善,且试验组 Rrsc 较对照组低,VPTEF/VE、TV、tPTEF/tE、Ti/Te 较对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组肺功能比较 $\bar{X} \pm S$

时间	例数	Rrsc/(kPa · s ⁻¹)	VPTEF/VE/%	TV/(mL · kg ⁻¹)	tPTEF/tE/%	Ti/Te/ng
治疗前						
试验组	42	5.95 ± 1.06	17.26 ± 3.07	6.45 ± 1.22	13.96 ± 2.72	0.59 ± 0.12
对照组	42	5.86 ± 1.13	17.09 ± 3.18	6.27 ± 1.17	13.43 ± 2.89	0.55 ± 0.19
<i>t</i>		0.377	0.249	0.690	0.866	1.154
<i>P</i>		0.708	0.804	0.492	0.389	0.252
治疗后						
试验组	42	3.58 ± 0.73 ¹⁾	27.35 ± 3.96 ¹⁾	9.73 ± 1.80 ¹⁾	22.28 ± 4.82 ¹⁾	0.87 ± 0.27 ¹⁾
对照组	42	4.01 ± 0.85 ¹⁾	25.57 ± 3.64 ¹⁾	8.80 ± 1.65 ¹⁾	19.91 ± 4.06 ¹⁾	0.70 ± 0.24 ¹⁾
<i>t</i>		2.487	2.145	2.468	2.437	3.050
<i>P</i>		0.015	0.035	0.016	0.017	0.003

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 炎性因子水平

治疗前两组血清 IL-18、IL-17、sVCAM-1、CysLTs 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);

两组治疗后血清 IL-18、IL-17、sVCAM-1、CysLTs 水平降低,且试验组较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组炎性因子水平比较

		$\bar{X} \pm S$			
时间	例数	IL-18/ng	IL-17/ng	sVCAM-1/(mg·L ⁻¹)	CysLTs/(μg·L ⁻¹)
治疗前					
试验组	42	17.26±2.25	2.95±0.62	2.18±0.53	50.97±6.87
对照组	42	17.08±2.39	2.86±0.73	2.06±0.67	52.05±7.19
<i>t</i>		0.355	0.609	0.910	0.704
<i>P</i>		0.723	0.544	0.365	0.484
治疗后					
试验组	42	14.85±1.98 ¹⁾	1.49±0.31 ¹⁾	0.78±0.18 ¹⁾	37.58±4.16 ¹⁾
对照组	42	16.07±2.17 ¹⁾	1.72±0.48 ¹⁾	0.92±0.22 ¹⁾	40.02±4.87 ¹⁾
<i>t</i>		2.692	2.609	3.192	2.469
<i>P</i>		0.009	0.011	0.002	0.016

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.5 血清 MMP-9、TIMP-1 水平

两组血清 MMP-9、TIMP-1 水平比较,治疗前,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后降低,且试验组降低更显著($P<0.05$),见表 6。

表 6 两组血清 MMP-9、TIMP-1 水平比较

		$\mu\text{g/L}, \bar{X} \pm S$	
时间	例数	MMP-9	TIMP-1
治疗前			
试验组	42	2842.32±254.05	264.68±32.48
对照组	42	2804.76±229.49	275.94±28.95
<i>t</i>		0.711	1.677
<i>P</i>		0.479	0.097
治疗后			
试验组	42	1341.59±201.18 ¹⁾	213.65±22.26 ¹⁾
对照组	42	1498.74±219.49 ¹⁾	230.18±20.15 ¹⁾
<i>t</i>		3.421	3.568
<i>P</i>		0.001	0.001

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.6 不良反应比较

比较两组不良反应发生率,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 7。

表 7 两组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	呕吐	皮疹	食欲不振	发绀
试验组	42	2(4.76)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)
对照组	42	1(2.38)	0(0.00)	3(7.14)	1(2.38)
χ^2		0.000	—	0.000	—
<i>P</i>		1.000	1.000	1.000	1.000

注:“—”表示采用确切概率法计算。

3 讨论

腺病毒感染是 PIBO 的常见诱因,占全部病因 20%~69%,病毒感染可致气道黏膜功能损害,改变其通透性,发生气道高反应性,出现咳嗽、喘息等症状^[9-10]。因此临床需采取有效治疗措施,改善临床症状,控制病情进展。

PIBO 疾病早期为临床治疗关键阶段,主要以缓解临床症状为主,糖皮质激素具有强大的抗炎作用,常作为治疗重症腺病毒肺炎致 PIBO 重要药物^[11]。布地奈德属常见糖皮质激素,可抑制炎性细胞趋化,减轻炎症浸润,从而对毛细血管扩张产生抑制作用,减轻炎症液体渗出。同时布地奈德对多种炎性因子产生抑制效果,促使抗炎因子释放,从而发挥显著抗炎作用^[12]。此外布地奈德还可减轻气道阻塞、黏膜水肿程度、扩张支气管、改善平滑肌收缩力等,经雾化吸入后可在气道黏膜处积累,不仅可缩短局部病灶血药浓度达峰时间,还可稀释痰液,降低气道阻力,促使痰液排出,快速缓解临床症状^[13]。但由于 PIBO 发病机制较为复杂,单独用药难以达到预期效果,因此临床仍需优化治疗方案,以提升治疗效果。Weng 等^[14]学者研究指出,在糖皮质激素的基础上加用乙酰半胱氨酸治疗移植后 PIBO 综合征患者可显著改善肺功能及临床症状。另有研究指出^[15],乙酰半胱氨酸可阻断 IL-17 诱导 IL-8 产生,而这一过程与 PIBO 的形成密切相关。基于此,本研究采用乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗发现疗效显著提升,可有效促使症状改善,改善肺功能。分析原因在于乙酰半胱氨酸主要成分为 N-乙酰-L-半胱氨酸,可清除氧自由基,发挥抗氧化作用,减轻气道损伤,还可抑制多种炎性因子释放,减轻炎症反应;同时乙酰半胱氨酸分子

内含-SH 基团,可使痰液中黏蛋白二硫键(-S-S)断裂,促使黏蛋白分解,降低痰液黏稠度,促进排痰,且还可增强纤毛清除功能,快速疏通气管,改善肺通气功能,从而促使症状改善;经雾化吸入可直达病变组织,直接发挥作用,更加快速有效^[16-17]。因此,在布地奈德的基础上加用乙酰半胱氨酸可发挥协同增效作用,从而提高疗效,促使症状改善。此外,采用乙酰半胱氨酸治疗并未明显增加药物不良反应,可见乙酰半胱氨酸可确保用药安全性。

抑制炎症为治疗 PIBO 的重要措施^[18]。本研究数据显示,治疗后试验组血清 IL-18、IL-17、sVCAM-1、CysLTs 水平较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 IL-17 为炎症反应启动因子,可促使炎症因子生成、释放,扩大机体炎症;IL-18 为前炎症细胞因子,可促使辅助性 T 细胞分泌 B 细胞;sVCAM-1 可介导炎症细胞浸润,参与肺部损伤;CysLTs 可造成气道平滑肌收缩,增加黏液分泌,促使炎症细胞聚集在肺组织内并活化,使气道炎症持续存在^[19-20]。研究证实,肺炎患儿外周血 IL-18、IL-17 等炎症因子水平升高,且与患儿病情进展呈正向关联^[21-22]。本研究发现加用乙酰半胱氨酸后重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿 IL-18、IL-17、sVCAM-1、CysLTs 等炎症因子水平得到进一步降低,提示乙酰半胱氨酸可通过减轻机体炎症促使症状改善,这可能也是试验组疗效显著的原因之一。另有研究指出^[23-24],MMP-9 属于一种明胶酶,可参与细胞生长发育、组织重塑等,正常机体中含量较低;TIMP-1 属于金属蛋白酶抑制剂,在 PIBO 的炎症发展、肺纤维化形成中发挥重要作用。本研究创新性发现,乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿可调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平,减轻细胞外基质重塑,缓解气道阻塞。但具体相关作用机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,在糖皮质激素的基础上予以乙酰半胱氨酸治疗重症腺病毒肺炎致 PIBO 患儿效果显著,可有效促使症状改善,且在减轻机体炎症、抑制气道重塑、改善肺功能方面均有一定帮助,是一种安全有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 严永东,戴鸽.儿童腺病毒肺炎并闭塞性细支气管炎的诊治进展[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(22):1685-1689.

[2] Chen IC, Hsu JS, Chen YW, et al. Post-infectious Bronchiolitis Obliterans: HRCT, DECT, Pulmonary Scintigraphy Images, and Clinical Follow-up in Eight Children[J]. Front Pediatr, 2020, 8(1): 622065.

[3] 杜文娟.干扰素 α -1b 联合高渗盐水雾化疗法对 68 例毛细支气管炎患儿肺功能及气道炎症反应的影响分

析[J].山西医药杂志,2020,49(8):1006-1008.

- [4] Chen X, Shu JH, Huang Y, et al. Therapeutic effect of budesonide, montelukast and azithromycin on post-infectious bronchiolitis obliterans in children[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2649-2656.
- [5] Lee E, Young Lee Y. Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after Mycoplasma pneumoniae pneumonia in the era of increasing macrolide resistance[J]. Respir Med, 2020, 175(1): 106209.
- [6] 曹芳,方识进,华山,等.电子纤维支气管镜保留灌注乙酰半胱氨酸及布地奈德治疗儿童难治性支原体肺炎的临床效果观察[J].中国医药,2020,15(3): 369-373.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议[J].中华儿科杂志,2012,50(10):743-745.
- [8] 丁淑玉,李亚伟,杨新丽,等.红霉素、布地奈德联合重组人干扰素 α 1b 治疗小儿闭塞性细支气管炎的临床研究[J].中国医药导报,2019,16(12):119-122.
- [9] Zhang XM, Lu AZ, Yang HW, et al. Clinical features of postinfectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term nebulization treatment [J]. World J Pediatr, 2018, 14(5): 498-503.
- [10] Dodge MJ, MacNeil KM, Tessier TM, et al. Emerging antiviral therapeutics for human adenovirus infection: Recent developments and novel strategies[J]. Antiviral Res, 2021, 188(1): 105034.
- [11] Schoettler M, Duncan C, Lehmann L, et al. Ruxolitinib is an effective steroid sparing agent in children with steroid refractory/dependent bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(7): 1158-1160.
- [12] Kim KH, Lee J, Kim HJ, et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(8): 4183-4195.
- [13] Song Y, Li R. Effect of budesonide combined with salbutamol nebulization on pulmonary function and serum immune factors in children with bronchiolitis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8158-8164.
- [14] Weng T, Lin X, Wang L, et al. Follow-up on the therapeutic effects of a budesonide, azithromycin, montelukast, and acetylcysteine(BAMA) regimen in children with post-infectious bronchiolitis obliterans [J]. J Thorac Dis, 2021, 13(8): 4775-4784.
- [15] Podolanczuk AJ, Noth I, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: prime time for a precision-based approach to treatment with N-acetylcysteine [J]. Eur Respir J, 2021, 57(1): 2003551.

- 药,2020,13(12):68-70.
- [8] 王颖,朱浩,顾维立,等.早期目标导向镇静与标准镇静对重症机械通气患者预后及出科后心理状况的比较[J].临床急诊杂志,2018,19(5):294-298.
- [9] 姜莉,咪达唑仑与芬太尼在小儿机械通气中的镇静效果[J].中国继续医学教育,2018,10(11):64-66.
- [10] 肖骏,李德科.舒芬太尼联合咪达唑仑对颅脑损伤患者的镇静镇痛效果及安全性分析[J].解放军医药杂志,2018,30(3):66-69.
- [11] 肖文,姚园场.枸橼酸芬太尼联合咪达唑仑对 ICU 重症脓毒症患者镇痛镇静的效果[J].临床医学,2020,40(9):97-99.
- [12] 卫夏迪,刘虹,李福东,等.脓毒症 T 淋巴细胞的研究进展[J].中华危重症医学杂志(电子版),2021,14(4):327-330.
- [13] 张思也,侯黎,钟燕军,等.脓毒症 T 淋巴细胞亚群免疫监测的研究进展[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2021,7(1):48-54.
- [14] 郭伟,李平,陈翠,等.脓毒症诱导 T 细胞功能紊乱及免疫治疗进展[J].临床急诊杂志,2020,21(9):758-762.
- [15] 钟坚,张伟,陈丹,等.抗炎及免疫调理治疗对脓毒症患者 T 淋巴细胞及细胞因子的影响[J].中国实用医药,2021,16(24):144-147.
- [16] 张义堂,王中晓,张伟东,等.脓毒症休克患儿血清炎症因子表达水平及与免疫功能和转归的相关性[J].热带医学杂志,2021,21(11):1409-1416.
- [17] 姜莉,咪达唑仑与芬太尼在小儿机械通气中的镇静效果[J].中国继续医学教育,2018,10(11):64-66.
- [18] 黄鑫波,刘端绘,莫旻龙,等.脓症患者 T 淋巴细胞亚群水平与炎症状态动态变化的关系及对预后的影响[J].广西医学,2021,43(23):2779-2784.
- (收稿日期:2022-04-13)

(上接第 580 页)

- [16] Genç F, Peker EGG. Does Short-Term and Low-Dose N-Acetylcysteine Affect Oxidative Stress and Inflammation in The Liver Tissues of Diabetic Rats? [J]. Biol Res Nurs, 2021, 23(4): 568-574.
- [17] 刘连杰,杜然,王心妹,等.经纤维支气管镜灌洗联合乙酰半胱氨酸治疗重症肺炎患儿的效果及对细胞间黏附分子 1 和肾上腺髓质素水平的影响[J].中国医药,2021,16(6):845-848.
- [18] 吴琳琳,黄晗,沈照波,等.儿童闭塞性细支气管炎支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶 9、抗菌肽 37、中性粒细胞与气道炎症程度的关系[J].安徽医药,2021,25(3):520-523.
- [19] Levy BD, Abdulnour RE, Tavares A, et al. Cysteinyl maresins regulate the proinflammatory lung actions of cysteinyl leukotrienes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(1): 335-344.
- [20] 司永华,王美玲,高阳,等.呼吸道合胞病毒致毛细支气管炎患儿血清白细胞介素-18、白细胞介素-33 和呼出气一氧化氮水平变化的研究[J].中国医师进修杂志,2020,43(3):225-230.
- [21] 徐梦,卢瑞萍,朱丽,等.外周血单核细胞中 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 及 IL-18 表达水平与重症肺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1110-1114, 1120.
- [22] 邹娜娜,张志颖,周俊,等.支气管哮喘合并支原体感染患儿 IL-32 和 CYSLTS 及 CD25 与哮喘发作的相关性[J].中华医院感染学杂志,2020,30(19):3026-3030.
- [23] Inamoto Y, Martin PJ, Onstad LE, et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(9):759-759.
- [24] 康平,孙晓敏,赵少聪,等.基质金属蛋白酶-9 及金属蛋白酶组织抑制剂 1 在呼吸道合胞病毒毛细支气管炎进展为哮喘中的意义[J].实用医学杂志,2020,36(22):3135-3139.
- (收稿日期:2022-03-07)