

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.025

热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液对呼吸道合胞病毒感染肺炎患儿血清炎症因子和 T 细胞亚群的影响 *

张云栋¹ 陈 婷¹ 李远光¹ 黄明静² 王 彦³

(1 安徽省儿童医院急诊科 安徽 合肥 230051;

2 安徽省儿童医院呼吸一科 安徽 合肥 230051; 3 安徽省儿童医院呼吸三科 安徽 合肥 230051)

摘要 目的:观察热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液对呼吸道合胞病毒(RSV)感染肺炎患儿血清炎症因子和 T 细胞亚群的影响。**方法:**60 例 RSV 感染肺炎患儿均来自我院 2017 年 1 月-2020 年 12 月期间收集的病例,依据随机数字表法分为对照组和研究组,各 30 例。对照组患儿接受更昔洛韦注射液治疗,研究组患儿接受热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗,均治疗 7d。对比两组患儿疗效、血清炎症因子、T 细胞亚群、症状缓解时间和不良反应。**结果:**研究组的总有效率为 93.33%,高于对照组的 66.67% ($P<0.05$)。治疗后,研究组降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)的表达水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后,研究组 CD8⁺ 低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组 ($P<0.05$)。研究组的咳嗽、呼吸困难、喘鸣音症状缓解时间短于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异 ($P>0.05$)。**结论:**RSV 感染肺炎患儿采用热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗,疗效确切,能有效降低血清炎症因子水平,改善机体免疫功能,改善患儿临床症状,安全性较好。

关键词:热毒宁注射液;更昔洛韦注射液;呼吸道合胞病毒感染;肺炎;炎症因子;T 细胞亚群

中图分类号:R56;R373.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-718-04

Effect of Reduning Injection Combined with Ganciclovir Injection on Serum Inflammatory Factors and T cell Subsets in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection Pneumonia*

ZHANG Yun-dong¹, CHEN Ting¹, LI Guang-yuan¹, HUANG Ming-jing², WANG Yan³

(1 Department of Emergency, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230051, China;

2 First Department of Respiratory, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230051, China;

3 Third Department of Respiratory, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230051, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Reduning injection combined with ganciclovir injection on serum inflammatory factors and T cell subsets in children with respiratory syncytial virus (RSV) infection pneumonia. **Methods:** 60 children with RSV pneumonia were selected who were treated in our hospital from January 2017 to December 2020, and they were randomly divided into control group and study group, 30 cases in each group. The control group was treated with ganciclovir injection, and the study group was treated with Reduning injection combined with ganciclovir injection for 7 d. The curative effect, serum inflammatory factors, T cell subsets, symptom relief time and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the study group was 93.33%, which was higher than 66.67% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the expression levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the expression level of CD8⁺ in the study group was lower than that in the control group, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The remission time of cough, dyspnea and wheezing in the study group was shorter than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Reduning injection combined with ganciclovir injection is effective in the treatment of children with RSV infection pneumonia. It can effectively improve the clinical symptoms, reduce the level of serum inflammatory factors, improve the immune function of the body, and has good safety.

Key words: Reduning injection; Ganciclovir injection; Respiratory syncytial virus infection; Pneumonia; Inflammatory factors; T cell subsets

Chinese Library Classification(CLC): R56; R373.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-718-04

* 基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201804a0702018)

作者简介:张云栋(1983-),男,本科,主治医师,从事儿内科急诊方向的研究,E-mail:yunzhangdong1020@163.com

(收稿日期:2021-08-05 接受日期:2021-08-28)

前言

呼吸道合胞病毒(RSV)感染肺炎是指由 RSV 感染引起的间质性肺炎,初期症状表现为呼吸困难、憋喘,严重者可并发心力衰竭,危及患儿健康^[1]。目前临床对于 RSV 感染肺炎患儿常采用雾化、拍背吸痰、免疫球蛋白和抗病毒等常规对症治疗^[2],更昔洛韦注射液的主要适应症为预防可能发生巨细胞病毒感染风险的器官移植受者的巨细胞病毒感染^[3],也可以用于治疗免疫功能缺陷患者^[4],RSV 感染患儿采用更昔洛韦注射液治疗,可获得一定疗效,但仍未能达到理想标准。热毒宁注射液可控制病毒传播,以往临床常将其用于辅助抗病毒治疗^[5]。本组将收治的 60 例 RSV 感染肺炎患儿进行分组对比,探讨热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗的应用价值,以期临床推广提供参考。

1 资料与方法

1.1 基线资料

60 例 RSV 感染肺炎患儿均来自我院 2017 年 1 月 -2020 年 12 月期间收集的病例,依据随机数字表法分为对照组和研究组。对照组 30 例中,女患儿 12 例、男患儿 18 例,病程范围 6h~6d,平均病程(3.26±0.53)d;病毒亚型:A 型 16 例,B 型 14 例;年龄范围 3~8 岁,平均年龄(5.62±0.73)岁;发热程度:中热 19 例,高热 11 例。研究组 30 例中,女患儿 10 例,男患儿 20 例,病程范围 8 h~7 d,平均病程(3.31±0.62)d;病毒亚型:A 型 17 例,B 型 13 例;年龄范围 3~9 岁,平均年龄(5.68±0.81)岁;发热程度:中热 17 例,高热 13 例。两组一般资料组间均衡可比($P>0.05$)。研究方案通过我院伦理学委员会批准进行。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)RSV 感染肺炎患儿的诊断标准参考《诸福棠实用儿科学》^[6];(2)患儿血清中均检测出 RSV 特异性免疫球蛋白 M(IgM)并确诊;(3)患儿法定监护人签署知情同意书。排除标准:(1)有呼吸衰竭、渗出性胸膜炎、心力衰竭、中毒性脑病等合并症者;(2)本研究所使用药物过敏史及合并休克者;(3)合并其它病毒性肺炎者;(4)呼吸衰竭及免疫缺陷疾病者;(5)伴有严重原发性疾病者;(6)存在精神疾病的患儿。

1.3 方法

两组患儿入院后给予吸痰、吸氧、抵抗感染等对症治疗,随后给予更昔洛韦注射液(国药准字 H10980187,湖北科益药业股份有限公司,规格:50 mg)治疗,按 5 mg/kg 的更昔洛韦注射液加入 5%葡萄糖注射液 100 mL 静脉滴注,每次滴注时间≥1 h,1 次/d,治疗 7 d。研究组在更昔洛韦注射液的基础上(治疗方案参考对照组)联合热毒宁注射液(规格:每支装 10 mL,国药准字 Z20050217,江苏康缘药业股份有限公司)治疗,按 0.8 mL/kg 热毒宁注射液加入 10%葡萄糖注射液 100 mL 静滴,每次滴注时间≥1 h,1 次/d,治疗 7 d。

1.4 评价指标

(1)总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。具体为:憋喘、呼吸困难、咳嗽等症状消失,体温、血象、胸片恢复正常,RSV 检测阴性为显效。体温、血象、胸片基本恢复正常,RSV 检测阴性,临床症状基本消失为有效。血象、临床症状、体温、胸片等未见明显改善,RSV 检测呈阳性为无效^[6]。(2)观察两组咳嗽、呼吸困难、喘鸣音等症状的消失时间。(3)采集两组治疗前后的清晨空腹静脉血 6 mL,取 3 mL 血液样本经 FAC-SCanto II 流式细胞仪[美国(BD)公司]检测 T 淋巴细胞亚群水平:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺。另取 3 mL 血液样本放入德国 IKA/艾卡 G-L 离心机[艾卡(广州)仪器设备有限公司]中分离后收集血清,离心速度 3200 r/min,离心时间 16 min,采用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海沪宇生物公司生产)测定白细胞介素 6(IL-6)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)表达水平,严格遵守试剂盒说明书步骤进行。(4)观察两组白细胞降低、胃肠道不适、恶心呕吐、皮疹的发生情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件,进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布,PCT、CD8⁺等计量资料以均数±标准差表示,行 t 检验。疗效等计数资料以频数(百分比)描述,行 χ^2 检验。当 $P<0.05$ 时,表示两组差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

研究组的总有效率为 93.33%,高于对照组的 66.67%($P<0.05$),见表 1。

表 1 疗效分析[n(%)]

Table 1 Curative effect analysis[n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=30)	6(20.00)	14(46.67)	10(33.33)	20(66.67)
Study group(n=30)	10(33.33)	18(60.00)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2				6.679
P				0.009

2.2 炎症因子表达情况

治疗后,两组 PCT、IL-6、CRP 下降,组内不同时间点对比有统计学意义($P<0.05$)。研究组上述炎症因子水平低于对照组,组间对比有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 T 淋巴细胞亚群水平情况

治疗后,两组 CD8⁺下降,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高,组内不同时间点对比有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组 CD8⁺低于对照组,研究组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,组间对比有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组临床症状缓解时间对比

间明显缩短($P<0.05$)。见表 4。

与对照组相比,研究组呼吸困难、咳嗽、喘鸣音症状缓解时

表 2 炎症因子表达情况($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Expression of inflammatory factors ($\bar{x}\pm s$)

Groups	PCT(ng/mL)		IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=30)	1.91±0.26	1.37±0.18 ^a	245.86±23.97	114.53±20.71 ^a	95.09±13.47	62.79±15.35 ^a
Study group(n=30)	1.88±0.29	0.86±0.11 ^a	244.91±20.81	83.14±18.66 ^a	95.83±15.41	45.31±10.24 ^a
t	0.422	13.242	0.164	6.168	-0.198	5.189
P	0.675	0.000	0.870	0.000	0.844	0.000

表 3 T 淋巴细胞亚群水平情况($\bar{x}\pm s$)

Table 3 The level of T-lymphocyte subsets($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=30)	42.02±6.08	46.57±7.22 ^a	35.46±6.11	42.41±7.18 ^a	28.39±1.08	25.24±2.16 ^a	1.25±0.18	1.68±0.23 ^a
Study group (n=30)	41.73±7.11	51.08±6.27 ^a	35.29±7.18	47.15±8.28 ^a	28.47±1.24	22.38±1.22 ^a	1.24±0.17	2.11±0.25 ^a
t	0.170	-2.583	0.099	-2.369	-0.266	6.315	0.221	-6.933
P	0.866	0.012	0.922	0.021	0.791	0.000	0.826	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$.

表 4 两组临床症状缓解时间对比($\bar{x}\pm s, d$)

Table 4 Comparison of remission time of clinical symptoms between the two groups($\bar{x}\pm s, d$)

Groups	Cough	Dyspnea	Wheezes
Control group (n=30)	6.29±1.18	3.46±0.78	5.39±0.61
Study group (n=30)	4.06±1.25	1.58±0.34	3.41±0.59
t	7.105	12.102	12.779
P	0.000	0.000	0.000

2.5 两组不良反应发生率对比分析

20.00%(6/30),对比统计学无差异($P>0.05$)。见表 5。

研究组的不良反应发生率为 30.00%(9/30),对照组的为

表 5 两组不良反应发生率对比分析[n(%)]

Table 5 Comparative analysis of the incidence of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	Leukopenia	Nausea and vomiting	Gastrointestinal discomfort	Rash	Total incidence
Control group (n=30)	2	1	1	0.8002	6(20.00)
Study group (n=30)	3	2	1	3	9(30.00)
χ^2				0.800	
P				0.371	

3 讨论

肺炎是威胁全球人类生命健康的主要疾病之一,其人群患病率约为 1.2%,此外,肺炎也是导致 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一^[7]。儿童呼吸系统发育不完全,易受到外界病原菌的侵

袭而发生感染性疾病,其中以 RSV 病原菌较为常见^[8]。RSV 主要通过跨膜蛋白 G 和 F 诱导机体产生保护性抗体,导致机体 T 淋巴细胞亚群动态失衡,同时还可释放一系列的细胞炎症因子,如 IL-1、IL-6、TNF- α 等,最终引起局部炎症反应^[9,10]。同时也有研究表明^[11],RSV 可通过促进神经生长因子受体表达升高,

从而使得P物质、P物质受体的表达升高,促使T淋巴细胞继发炎症反应,促进患儿疾病进展。

更昔洛韦注射液属于广谱抗病毒药物,是临床上治疗RSV肺炎患儿的常用药物,其阻断病毒增殖的机制主要通过竞争性抑制病毒DNA聚合酶与脱氧鸟苷的三价磷酸盐的结合来实现^[12-14]。高萃等人^[15]的研究证实,更昔洛韦注射液可广谱抗病毒,对病毒具有高度的选择性,其在感染细胞内的浓度是非感染细胞的10倍以上,抗病毒作用显著。然而,更昔洛韦注射液的主要着重点在于抗病毒,但有关其在患儿免疫功能的改善方面作用有限^[16]。近年来,药物联合配伍增效的理念逐渐得到认可,热毒宁注射液因其具有清热、疏风、解毒之功效,而在上呼吸道感染中应用价值显著^[17]。本次研究通过设置对照,结果显示,热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗RSV感染肺炎患儿,可提高临床总有效率,缩短症状缓解时间。推测其可能与免疫因素的改善幅度更大有关^[18]。临床研究发现^[19],人体经RSV感染后,T淋巴细胞等启动天然免疫通路,同时该研究还显示,炎症反应越强,病毒侵袭越重。本次研究发现,热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗RSV感染肺炎患儿在炎症水平、免疫功能方面的改善效果更好。小儿免疫系统不健全,RSV突破机体防御屏障侵入患儿下呼吸道,炎症细胞被大量激活,促炎细胞因子相互作用促使疾病进一步发展^[20,21]。PCT是一种没有激素活性的糖蛋白,现已将其归类于前炎症细胞因子或严重细胞因子类,当细菌感染时,受到细胞因子和内毒素的影响,其水平可于24h内达到高峰^[22]。IL-6具有免疫调节等广泛的生物学活性,可放大炎症反应^[23]。CRP也是临床常见的炎症细胞因子,当组织发生炎症时,可由巨噬细胞释放白介素而刺激肝细胞大量合成^[24]。CD4⁺/CD8⁺属T淋巴细胞重要组成部分,能评估免疫细胞数目异常情况,直观反映机体免疫状态^[25]。热毒宁注射液中的有效成分青蒿素可调节Th1/Th2细胞分化,抑制T淋巴细胞增殖,抑制抗体生成,促进淋巴细胞发生转化,从而增强机体免疫力^[26,27]。栀子含栀子苷、熊果酸、去羟栀子苷等,具有抗感染、抗微生物功效,同时还可直接中和内毒素,保护细胞完整性,减轻对脏器细胞的损伤,有效抵抗炎症^[28]。金银花中含有机酸、环烯醚萜苷等,可使多种上呼吸道感染病毒的侵袭能力减弱,并具有免疫抑制活性,消除炎症等多种作用^[29-31]。热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗,可有效杀灭病毒,缓解疼痛,消除炎症,提高免疫能力。此外,观察两组用药方案的用药安全性发现,联合治疗方案临床优势较为显著,安全有效。

综上所述,RSV感染肺炎患儿经热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗,能有效改善机体免疫功能,降低血清炎症因子水平,是一种安全有效的治疗方法。本次研究的不足指出在于样本量纳入偏少,且时间限制未能观察复发率等远期预后,有待进一步的研究报道以佐证热毒宁注射液联合更昔洛韦注射液治疗的有效性和安全性。

参考文献(References)

- [1] Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 277-319
- [2] Walsh P, Lebedev M, McEligot H, et al. Correction: A randomized controlled trial of a combination of antiviral and nonsteroidal anti-inflammatory treatment in a bovine model of respiratory syncytial virus infection[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0249783
- [3] Togashi J, Sugawara Y, Hashimoto M, et al. Oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir as preemptive treatment for cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation: a randomized trial [J]. Biosci Trends, 2011, 5(5): 217-222
- [4] 梁雪梅,陈善平,尹瑰娜.玻璃体腔注射小剂量更昔洛韦治疗获得性免疫缺陷综合征合并巨细胞病毒性视网膜炎的疗效观察[J].中华眼底病杂志,2020,36(4): 280-284
- [5] 范震宇,蔡亮亮,王亚格,等.热毒宁注射液解热作用与化学质控成分相关性研究[J].南京中医药大学学报,2021,37(1): 126-130
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015: 936-941
- [7] 苏晓亚,陈同辛.儿童肺炎链球菌肺炎诊断、防治和流行病学新进展[J].上海预防医学,2021,33(4): 355-360
- [8] Suleiman-Martos N, Caballero-Vázquez A, Gómez-Urquiza JL, et al. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Pers Med, 2021, 11(5): 416
- [9] Russell CD, Unger SA, Walton M, et al. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 481-502
- [10] Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological Lessons from Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development[J]. Immunity, 2019, 51(3): 429-442
- [11] 吴振奎,钟丽花,林则彬,等.呼吸道合胞病毒下呼吸道感染患儿外周血微小RNA-145表达与T淋巴细胞亚群的关系[J].安徽医药,2021,25(2): 361-365
- [12] Al-Eyadhy AA, Hasan G, Bassrawi R, et al. Cytomegalovirus associated severe pneumonia, multi-organ failure and Ganciclovir associated arrhythmia in immunocompetent child [J]. J Infect Chemother, 2017, 23(12): 844-847
- [13] Zhu WJ, Zhou X, Cao J, et al. The effectiveness and safety of Tanreqing Injection combined with ganciclovir on the treatment of respiratory syncytial virus pneumonia in children: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(38): e22356
- [14] 黄治华,余贵周.干扰素和更昔洛韦治疗婴幼儿呼吸道合胞病毒肺炎疗效分析[J].临床肺科杂志,2014,19(1): 46-48
- [15] 高萃,李亚梅,贺金娥,等.喜炎平注射液联合更昔洛韦对病毒性肺炎患儿的疗效及肺功能指标和血清IL-6、TNF- α 水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(24): 4778-4781
- [16] 刘洋.喜炎平注射液联合更昔洛韦治疗儿童巨细胞病毒肺炎疗效观察[J].儿科药科学杂志,2017,23(1): 20-23
- [17] 陈元堃,曾奥,罗振辉,等.热毒宁注射液治疗新型冠状病毒肺炎的活性成分与潜在作用机制初探[J].广东药科大学学报,2020,36(3): 381-387
- [18] 赵吟,邓或斐.热毒宁注射液对儿童急性喉气管炎免疫功能及炎症反应的影响[J].世界中医药,2019,14(4): 962-965
- [19] 邢佳,曹萌华,郑玉强,等.呼吸道合胞病毒感染患儿免疫球蛋白水平变化及临床意义[J].中华医院感染学杂志,2020,30(18): 2843-2846

(下转第726页)

- treatment in slow-channel syndrome- first report[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(4): 1611-1612
- [16] Yao ST, Gao F, Chen J L, et al. NLRP3 is required for complement-mediated caspase-1 and IL-1 beta activation in ICH[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(3): 385-395
- [17] 何权瀛. 对糖皮质激素抵抗性支气管哮喘的新认识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(04): 400-405
- [18] NEERINCX H, VIJVERBERG SJH, BOS LDJ, et al. Breathomics from exhaled volatile organic compounds in pediatric asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(12): 1616-1627
- [19] GONG T, YANG Y, JIN T, et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(5): 393-406
- [20] Li S, Mei Q, Qian D, et al. Salbutamol combined with budesonide in treatment of pediatric bronchial asthma and its effect on eosinophils [J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2021, 73(3): 215-221
- [21] Huang MY, Tu CE, Wang SC, et al. Corylin inhibits LP5-induced inflammatory response and attenuates the activation of NLRP3 inflammasome in microglia [J]. *BMCComplement Altern Med*, 2018, 18(1): 221-227
- [22] Liu Y, GAO X, MIAO Y, et al. NLRP3 regulates macrophage M2 polarization through up-regulation of IL-4 in asthma [J]. *Biochem J*, 2018, 475 (12): 1995-2008
- [23] KIM BG, LEE PH, LEE H, et al. Effect of TiO2 nanoparticles on inflammasome-mediated airway inflammation and responsiveness [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(3): 257-264
- [24] TSAI YM, CHIANG KH, HUANG JY, et al. Der fl induces pyroptosis in human bronchial epithelia via the NLRP3 inflammasome[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (2): 757-764
- [25] GAO Q, HUAN H, ZHU K, et al. Clinical course and factors associated with asthma control in children under contr01. Based asthma management: a prospective study [J]. *Iran, Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(1): 18-28
- [26] Grieger JA, Wood LG, Clifton VL. Improving asthma during pregnancy with dietary antioxidants: the current evidence [J]. *Nutrients*, 2013, 5(8): 3212-3234
- [27] 高伟霞, 秦小苑, 张靖, 等. IL35, HMGB1 及 CD5L 对儿童哮喘病情及预后评估[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2020, 56(2): P.233-236
- [28] Beinart D, Finn SMB, Scheuermann U, et al. Murine model of oropharyngeal gastric fluid aspiration - A new assessment method for intrapulmonary liquid distribution using digital pixel calculation [J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(9/10): 434-438
- [29] Gong T, Yang Y, Jin T, et al. Orchestration of NLRP3 Inflammasome Activation by Ion Fluxes[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(5): 393-406
- [30] 祝璐, 张玉岩, 李成帅, 等. 孟鲁司特联合沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的效果及对 ET-1, CysLTs 水平的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(9): 1097-1100, 1104

(上接第 721 页)

- [20] Malinczak CA, Lukacs NW, Fonseca W. Early-Life Respiratory Syncytial Virus Infection, Trained Immunity and Subsequent Pulmonary Diseases[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 505
- [21] Villafana T, Falloon J, Griffin MP, et al. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(7): 1-13
- [22] Garay OU, Guñazú G, Cornistein W, et al. Budget impact analysis of using procalcitonin to optimize antimicrobial treatment for patients with suspected sepsis in the intensive care unit and hospitalized lower respiratory tract infections in Argentina [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0250711
- [23] Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. Reply to Cheng et al: COVID-19 induces lower extent of cytokines, but damages vascular endothelium by IL-6 signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(21): e2105040118
- [24] Nielsen MJ, Baines P, Jennings R, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, resistin and the APTT waveform for the early diagnosis of serious bacterial infection and prediction of outcome in critically ill children [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246027
- [25] Lee PH, Yang TY, Chen KC, et al. Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9381
- [26] 高春艳, 王蓓, 聂珍贵, 等. 热毒宁注射液对呼吸道感染小鼠的治疗效果及对血清 CRP 及白介素-5 表达的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(1): 29-32
- [27] Lee SH, Cho YC, Kim KH, et al. Artesunate inhibits proliferation of naïve CD4⁺ T cells but enhances function of effector T cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1195-203
- [28] 王远玲, 朱勇德, 符国平, 等. 热毒宁注射液与利巴韦林注射液治疗病毒性肠炎的疗效对比研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(1): 80-82
- [29] 殷贝, 毕艺鸣, 李安香, 等. 基于网络药理学和分子对接方法探讨热毒宁注射液抗新型冠状病毒的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9): 1061-1069
- [30] 刘跃群, 郝东宁, 马肃, 等. 热毒宁注射液联合利奈唑胺治疗呼吸机相关性肺炎疗效及对血清 PCT、IL-6 和 CRP 水平的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 209-212
- [31] 张旋, 郑明星, 朱志兵, 等. 金银花体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. *新中医*, 2014, 46(6): 204-206