

肺炎支原体感染对支气管哮喘患儿外周血 1、9、17 型辅助性 T 细胞及相关细胞因子水平的影响

程秀芳¹, 陈俊松²

作者单位:¹安阳市人民医院儿科, 河南 安阳 455000; ²河南省儿童医院呼吸科, 河南 郑州 450018

摘要:目的 分析肺炎支原体(MP)感染对支气管哮喘患儿外周血辅助性 T 细胞 1 型(Th1)、辅助性 T 细胞 9 型(Th9)、辅助性 T 细胞 17 型(Th17)及相关细胞因子水平的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月安阳市人民医院收治的 164 例支气管哮喘患儿,其中 MP 感染 78 例(MP 阳性组),无 MP 感染 86 例(MP 阴性组),另选取同期入院体检的健康儿童 50 例(对照组),比较三组患儿入院时外周血 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子[γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平,比较不同肺炎支原体抗体(MP-IgM)滴度、不同哮喘发作期患儿上述指标水平,分析 MP-IgM 滴度与各指标相关性。结果 MP 阳性组外周血 Th1 [(0.59 ± 0.07)%] 低于 MP 阴性组、对照组,MP 阳性组 Th9 [(1.93 ± 0.20)%]、Th17 [(2.94 ± 0.26)%]、IFN- γ [(74.16 ± 7.62)%]、IL-18 [(220.16 ± 23.46) ng/mL]、TNF- α [(0.58 ± 0.06) ng/mL] 水平高于 MP 阴性组、对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MP 阳性患儿中,随 MP-IgM 滴度增加,Th1 呈下降趋势,而 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 上升($P < 0.05$);MP 阳性患儿中,急性发作期 Th1 低于缓解期,急性发作期 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 高于缓解期($P < 0.05$);支气管哮喘伴 MP 感染患儿 MP-IgM 滴度与外周血 Th1 呈负相关,与 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 呈正相关($P < 0.05$)。结论 MP 感染可影响支气管哮喘患儿外周血 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子水平,尤其在 MP-IgM 滴度高、急性发作期患儿中这种变化明显。

关键词:肺炎支原体; 支气管哮喘; 辅助性 T 细胞; 细胞因子

Effect of MP infection on levels of Th1, Th9, Th17 and related cytokines in peripheral blood of children with bronchial asthma

CHENG Xiufang¹, CHEN Junsong²

Author Affiliations: ¹Department of Paediatrics, The People's Hospital of Anyang, Anyang, Henan 455000, China;

²Department of Respiratory, Henan Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450018, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of Mycoplasma pneumoniae (MP) infection on levels of helper T cell type 1 (Th1), helper T cell type 9 (Th9), helper T cell type 17 (Th17) and related cytokines in peripheral blood of children with bronchial asthma. **Methods** A total of 164 children with bronchial asthma who were admitted to the hospital from January 2015 to January 2018 were selected, including 78 cases with MP infection (MP positive group) and 86 cases without MP infection (MP negative group). Another 50 healthy children were selected as the control group in the same period. Levels of Th1, Th9, Th17 and related cytokines [interferon gamma (IFN- γ), interleukin-18 (IL-18) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α)] in peripheral blood of the three groups were compared at admission. Levels of the above indexes in children with different MP antibody (MP-IgM) titers and children in different stages of asthma were analyzed. The correlation between the titer of MP-IgM and the indexes was analyzed. **Results** Th1 levels Th1 [(0.59 ± 0.07)%] in peripheral blood were lower while levels of Th9 [(1.93 ± 0.20)%], Th17 [(2.94 ± 0.26)%], IFN- γ [(74.16 ± 7.62)%], IL-18 [(220.16 ± 23.46) ng/mL], TNF- α [(0.58 ± 0.06) ng/mL] were higher in MP positive group than those in MP negative group or control group, and there were statistically significant differences in above mentioned indexes between MP negative group and control group ($P < 0.05$). In MP positive children, with the increase of MP-IgM titer, Th1 decreased, while Th9, Th17, IFN- γ , IL-18 and TNF- α increased ($P < 0.05$). In MP positive children, Th1 was lower while Th9, Th17, IFN- γ , IL-18 and TNF- α were higher in acute phase than those in the remission phase ($P < 0.05$). The MP-IgM titer in children with MP infection was negatively correlated with Th1 in peripheral blood, and was positively correlated with Th9, Th17, IFN- γ , IL-18 and TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusion** MP infection can affect levels of Th1, Th9, Th17 and related cytokines in peripheral blood of children with bronchial asthma, especially in children with high titer and children in acute phase.

Key words: MP; Bronchial asthma; Helper T cell; Cytokine

支气管哮喘为一种涉及多种炎性细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞等)及介质的慢性气道炎症性疾病,气道重塑及气道高反应性为其基本病理特点^[1-3]。由于小儿支气管病理过程复杂,尚无明确发病机制,在辅助性T细胞1型(Th1)/辅助性T细胞2型(Th2)细胞之间的平衡失调导致Th2细胞占据主要地位被认为是最经典的哮喘病理机制理论,研究证实Th1、辅助性T细胞9型(Th9)、辅助性T细胞17型(Th17)及相关细胞因子在儿童支气管哮喘病理过程中扮演重要角色^[4-5]。肺炎支原体(MP)感染被认为是诱发哮喘的重要因素,有学者推测MP可特异性诱导免疫球蛋白IgE产生并与肥大细胞及嗜碱性粒细胞受体结合,使致敏的肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒,释放组胺、慢反应物质等炎性介质,而诱发或加重哮喘,因此MP感染与哮喘发作关系密切^[6]。本研究主要分析MP感染对支气管哮喘儿童外周血Th1、Th9、Th17及相关细胞因子水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2018年1月安阳市人民医院收治的78例伴MP感染支气管哮喘患儿、86例单纯支气管哮喘患儿、50例健康儿童为研究对象,分别纳入MP阳性组、MP阴性组、对照组。纳入标准:(1)支气管哮喘患儿符合《中国支气管哮喘防治指南(基层版)——支气管哮喘的诊断与鉴别诊断》^[7]中支气管哮喘诊断标准,有喘息、气促、胸闷、咳嗽表现;(2)MP阳性患儿入院1周测定的肺炎支原体抗体(MP-IgM)效价较入院时倍数升高;(3)本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,患儿近亲属知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)其他呼吸道疾病、结核或其他合并细菌与病毒感染;(2)心、肝、肾严重功能障碍者;(3)严重血液系统疾病或其他病原体感染儿童;(4)其他原因引起的喘息、气促、胸闷、咳嗽或近期有呼吸道感染病史者。MP阳性组中男44例,女34例;年龄范围为3~9岁,年龄(6.13 ± 0.78)岁;支气管哮喘病程范围为23~29个月,病程(26.11 ± 2.72)个月。MP阴性组中男49例,女37例;年龄范围为3~10岁,年龄(6.15 ± 0.75)岁;支气管哮喘病程范围为24~29个月,病程(26.25 ± 2.22)个月,两组性别、年龄、支气管哮喘病程比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.005, P = 0.942; t = 0.167, P = 0.867; t = 0.362, P = 0.718$)。对照组中男26例,女24例;年龄范围为3~9岁,年龄(6.14 ± 0.76)岁,与MP阳性组、MP阴性组性别、年龄相比,差异无统计学意义(与MP阳性组比较; $\chi^2 = 0.239,$

$P = 0.625; t = 0.072, P = 0.943$;与MP阴性组比较; $\chi^2 = 0.317, P = 0.574; t = 0.075, P = 0.941$)。

1.2 方法

1.2.1 MP检测方法 取受检者静脉血2 mL,在3 000 r/min下离心10 min,分离血清后保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下待测,采用日本富士Serodia-Myco II MP抗体诊断试剂盒,以被动凝集实验检测血清MP特异性抗体(MP-IgM),严格按照说明书操作。MP阳性标准:滴度 $>1:80$,同时分为 $1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560$ 等不同滴度,本研究选择 $1:80, 1:320, 1:1280$ 三个滴度进行分析。

1.2.2 Th1、Th9、Th17及相关细胞因子水平测定 采集受检者空腹静脉血6 mL,其中3 mL于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,分离单个核细胞(PB-MCs),洗涤2次后重悬于RPMI-1640培养液,进行胞外染色、细胞培养、固定破膜、胞内染色,以美国Beckman Coulter公司提供的CytomicsTM FC500型流式细胞仪检测各淋巴细胞膜及细胞因子荧光强度,界定 $\text{CD4}^+ \text{IL-1}^+$ 为Th1细胞, $\text{CD4}^+ \text{IL-9}^+$ 为Th9细胞, $\text{CD4}^+ \text{IL-17}^+$ 为Th17细胞。另取3 mL静脉血,3 000 r/min离心10 min,分离血清,保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 γ -干扰素($\text{IFN-}\gamma$)、白介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。IFN- γ 试剂盒购自武汉博士德公司,IL-18、TNF- α 试剂盒分别由上海森雄科技实业有限公司、北京晶美生物制剂公司提供。检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 (1)比较三组患儿入院时外周血Th1、Th9、Th17及IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平;(2)分析MP阳性组中,不同MP-IgM滴度患儿外周血Th1、Th9、Th17及IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平;(3)比较MP阳性组中急性发作期、缓解期患儿外周血Th1、Th9、Th17及IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平;(4)分析MP-IgM滴度与各指标相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析及LSD- t 检验,服从正态分布各变量间相关性采用Pearson相关分析,以相关系数 r 表示两资料间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组Th1、Th9、Th17及相关细胞因子比较

MP阳性组外周血Th1低于MP阴性组、对照组($t = 6.396, P = 0.000; t = 15.492, P = 0.000$),MP阳性组Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平高于MP阴性组、对照组(与MP阴性组比较, $t_{\text{Th9}} = 21.494,$

$P_{Th9} = 0.000$; $t_{Th17} = 18.593$, $P_{Th17} = 0.000$; $t_{IFN-\gamma} = 6.399$, $P_{IFN-\gamma} = 0.000$; $t_{IL-18} = 9.361$, $P_{IL-18} = 0.000$; $t_{TNF-\alpha} = 26.593$, $P_{TNF-\alpha} = 0.000$; 与对照组比较, $t_{Th9} = 43.186$, $P_{Th9} = 0.000$, $t_{Th17} = 35.184$, $P_{Th17} = 0.000$, $t_{IFN-\gamma} = 34.634$, $P_{IFN-\gamma} = 0.000$, $t_{IL-18} = 7.891$, $P_{IL-18} = 0.000$, $t_{TNF-\alpha} = 34.979$, $P_{TNF-\alpha} = 0.000$), MP 阴性组、对照组上述指标比较也差异有统计学意义 ($t_{Th1} = 10.826$, $P_{Th1} = 0.000$; $t_{Th9} = 30.168$, $P_{Th9} = 0.000$; $t_{Th17} = 18.917$, $P_{Th17} = 0.000$; $t_{IFN-\gamma} = 30.975$, $P_{IFN-\gamma} = 0.000$; $t_{IL-18} = 14.071$, $P_{IL-18} = 0.000$; $t_{TNF-\alpha} = 16.871$, $P_{TNF-\alpha} = 0.000$), 见表 1。

2.2 不同 MP-IgM 滴度患儿 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子比较 MP 阳性患儿中, MP-IgM 滴度分别为 1:80 10 例、1:160 13 例、1:320 14 例、1:640 19 例、1:1 280 10 例、1:2 560 12 例, 本研究选择 1:80、1:320、1:1 280 滴度进行分析。随 MP-IgM 滴度增加, Th1 呈下降趋势, 而 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 上升, 尤其是 Th9、Th17、TNF- α 在不同滴度病人中

比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不同哮喘发作期患儿 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子比较 MP 阳性患儿中, 急性发作期 40 例、缓解期 38 例, 急性发作期 Th1 低于缓解期, 急性发作期 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 高于缓解期 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 MP-IgM 滴度与各指标相关性分析 相关性分析显示, 支气管哮喘伴 MP 感染患儿 MP-IgM 滴度与外周血 Th1 呈负相关, 与 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 MP-IgM 滴度与各指标相关性分析

统计值	Th1	Th9	Th17	IFN- γ	IL-18	TNF- α
r 值	-0.541	0.426	0.394	0.411	0.320	0.301
P 值	0.000	0.001	0.017	0.008	0.021	0.034

3 讨论

支气管哮喘是儿童常见变态反应性疾病, 我国第三次城市儿童哮喘流行病学资料调查显示, 儿童

表 1 三组 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Th1/%	Th9/%	Th17/%	IFN- γ /(pg/mL)	IL-18/(ng/mL)	TNF- α /(ng/L)
对照组	50	0.81 $\pm$ 0.09	0.66 $\pm$ 0.07	1.46 $\pm$ 0.18	34.12 $\pm$ 3.67	143.27 $\pm$ 15.18	0.26 $\pm$ 0.03
MP 阳性组	78	0.59 $\pm$ 0.07 ^{ab}	1.93 $\pm$ 0.20 ^{ab}	2.94 $\pm$ 0.26 ^{ab}	74.16 $\pm$ 7.62 ^{ab}	220.16 $\pm$ 23.46 ^{ab}	0.58 $\pm$ 0.06 ^{ab}
MP 阴性组	86	0.66 $\pm$ 0.07 ^a	1.34 $\pm$ 0.15 ^a	2.20 $\pm$ 0.24 ^a	66.89 $\pm$ 6.93 ^a	188.64 $\pm$ 19.63 ^a	0.37 $\pm$ 0.04 ^a
F 值		133.694	1 014.188	623.269	609.173	223.162	81.962
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 三组各指标整体比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 MP 阴性组比较, ^b $P < 0.05$

表 2 不同 MP-IgM 滴度患儿 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子比较/ $\bar{x} \pm s$

MP-IgM 滴度	例数	Th1/%	Th9/%	Th17/%	IFN- γ /(pg/mL)	IL-18/(ng/mL)	TNF- α /(ng/L)
1:80	10	0.64 $\pm$ 0.08	1.37 $\pm$ 0.16	2.24 $\pm$ 0.26	67.85 $\pm$ 6.81	189.63 $\pm$ 19.21	0.38 $\pm$ 0.04
1:320	14	0.59 $\pm$ 0.06	1.53 $\pm$ 0.18 ^a	2.71 $\pm$ 0.28 ^a	70.17 $\pm$ 7.23	194.57 $\pm$ 20.41	0.45 $\pm$ 0.06 ^a
1:1 280	10	0.50 $\pm$ 0.07 ^{ab}	1.94 $\pm$ 0.24 ^{ab}	2.96 $\pm$ 0.31 ^{ab}	74.63 $\pm$ 7.51 ^a	223.14 $\pm$ 22.89 ^{ab}	0.59 $\pm$ 0.07 ^{ab}
F 值		218.548	25.474	18.358	8.535	8.548	37.227
P 值		0.000	0.000	0.000	0.017	0.014	0.000

注: MP-IgM 1:80、1:320、1:1 280 各滴度 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。与 1:80 滴度比较, ^a $P < 0.05$; 与 1:320 滴度比较, ^b $P < 0.05$

表 3 伴 MP 阳性不同哮喘发作期患儿 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子比较/ $\bar{x} \pm s$

哮喘发作期	例数	Th1/%	Th9/%	Th17/%	IFN- γ /(pg/mL)	IL-18/(ng/mL)	TNF- α /(ng/L)
急性发作期	40	0.53 $\pm$ 0.06	1.95 $\pm$ 0.19	2.90 $\pm$ 0.33	74.51 $\pm$ 7.62	221.63 $\pm$ 22.57	0.57 $\pm$ 0.06
缓解期	38	0.62 $\pm$ 0.07	1.39 $\pm$ 0.14	2.28 $\pm$ 0.24	68.93 $\pm$ 6.94	191.26 $\pm$ 20.15	0.41 $\pm$ 0.05
t 值		6.107	14.755	9.448	3.376	6.257	12.759
P 值		0.00	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

哮喘的患病率、累计患病率与前次调查相比,分别增加 50.6%、52.8%^[8-9]。T 细胞尤其是 Th1 及 Th9 细胞、Th17 细胞在诱导哮喘发作、气道炎症方面已被证实具有重要作用,复杂的免疫反应会导致 Th1 细胞表达缺失,而导致 Th9 细胞、Th17 细胞表达增加,有研究发现轻中度过敏性哮喘病人急性发作期 Th9 细胞、Th17 细胞的特异性基因表达与特异性细胞因子生成增加^[10-11]。长期临床实践发现 MP 感染是诱发儿童支气管哮喘的重要因素,MP 诱发哮喘的机制包括 MP 黏附纤毛上皮细胞,引起纤毛功能损伤及上皮细胞破坏,可作为特异性抗原,引起气道变态反应,加重哮喘儿童气道炎症反应,同时这也涉及患儿易感体质个体特征^[12-13]。但目前关于 MP 感染对支气管哮喘患儿 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子的影响较少报道。

Th1 细胞为 CD4 阳性细胞,主要分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等致炎因子,在活化巨噬细胞、组织细胞内微生物感染、抗肿瘤反应等方面有重要作用。其中 TNF- α 是一种具有多种生物学效应的细胞因子,能增加中性粒细胞与嗜酸性粒细胞功能,刺激其产生超氧化物,释放溶酶体酶,对周围细胞产生毒性作用,IL-18 也与哮喘急性发作密切相关,IFN- γ 是 Th1 型细胞因子,对 Th2 型淋巴细胞形态及功能有抑制作用^[14-15]。本次研究结果显示 MP 阳性组外周血 Th1 低于 MP 阴性组、对照组;MP 阳性组 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平高于 MP 阴性组、对照组;MP 阴性组、对照组上述指标比较差异有统计学意义,表明 MP 感染不仅会加重恶性肺部病变,也会影响支气管哮喘患儿 Th1、Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平,通过 IFN- γ 、IL-18、TNF- α 等细胞因子,上调辅助性 T 淋巴细胞 Th9、Th17 细胞免疫反应,下调 Th1,而使 T 淋巴细胞失衡,加重哮喘^[16],这与康玉亭等^[17]通过研究得出的支原体肺炎患儿 Th1、Th2 型细胞因子(IL-18、TNF- α)水平升高可能在支原体肺炎伴喘息患儿中发挥重要作用的结论相似。本研究也显示,MP 阳性患儿中,随 MP-IgM 滴度增加,Th1 呈下降趋势,而 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 上升,尤其是 Th9、Th17、TNF- α 在不同滴度病人中比较均差异有统计学意义,同时与哮喘缓解期患儿相比,哮喘急性发作期患儿 Th1 下降,Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平升高,这与文献^[18]的报道结果基本一致,Th1 细胞主要通过分泌 Th1 型细胞因子,增加巨噬细胞介导的抗感染与抗细胞内病原体感染的免疫反应,主要分泌 IFN- γ 、TNF- α ,Th9 可分泌高水平 IgE,产生气道嗜

酸性粒细胞性炎症,促进气道黏液分泌与嗜酸性粒细胞聚集,增加气道高反应性^[19],而 Th17 具有相对独立的增殖、分化、调节机制,可特异性产生 IL-17 等细胞因子,激活哮喘病人成纤维细胞、巨噬细胞,产生并分泌一系列与气道重构有关的细胞因子如 TNF- α 等,参与介导哮喘的发病与调节^[20],因而本次研究可观察到随 MP-IgM 滴度增加,哮喘急性发作,支气管哮喘患儿 Th1 下降,而 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 呈上升趋势。此外本研究相关性分析也显示,支气管哮喘伴 MP 感染患儿 MP-IgM 滴度与外周血 Th1 呈负相关,与 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 呈正相关,进一步证实了 MP 感染与支气管哮喘患儿 Th1、Th9、Th17 及相关细胞因子的关系。

综上所述,MP 感染可下调支气管哮喘患儿 Th1,上调其 Th9、Th17、IFN- γ 、IL-18、TNF- α 水平,而加重气道高反应性,尤其在哮喘急性发作期上述因子变化更明显,临床应加以监测。

参考文献

- [1] 田戈,姜敏,伊合帕尔·吐依洪,等. 支气管哮喘患者外周血 TH1、TH2、TH17 及 Treg 细胞相关细胞因子的表达及意义[J]. 临床检验杂志,2016,34(10):780-781.
- [2] KRANTZ C, JANSON C, BORRES MP, et al. Nasal nitric oxide is associated with exhaled NO, bronchial responsiveness and poor asthma control[J]. J Breath Res, 2014, 8(2):026002.
- [3] 曾玲. 细辛脑注射液和多索茶碱联合治疗儿童支气管哮喘急性发作的临床效果[J]. 安徽医药, 2017, 21(1):130-132.
- [4] 李志,杨婷婷,李文哲,等. 支气管哮喘患儿外周血 Th17 和 Th9 细胞及其细胞因子的表达及临床意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3262-3264, 3267.
- [5] SENANAYAKE MP, DE SILVA R, JAYAMANNA MD, et al. Identification of aero-allergen sensitization in children seeking treatment for bronchial asthma at a tertiary care hospital for children in Sri Lanka[J]. Ceylon Med J, 2014, 59(3):89-93.
- [6] 李萍. 儿童哮喘与肺炎支原体感染诱发哮喘的临床特征及 IgE 水平的相关性研究[J]. 安徽医药, 2013, 17(12):2107-2108.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5):331-336.
- [8] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10):729-735.
- [9] DEBRAY MP, DOMBRET MC, PRETOLANI M, et al. Early computed tomography modifications following bronchial thermoplasty in patients with severe asthma[J]. Eur Respir J, 2017, 49(3):1601565.
- [10] 朱飞,赵铭山. 支气管哮喘与 Th1/Th2/Th17 的相关性分析[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(2):225-228.
- [11] 孟珊珊,于金燕,闫冰迪,等. 过敏性哮喘患者调节性 T 细胞对