

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.014

非小细胞肺癌患者化疗后多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素分析

刘 静

重庆市长寿区中医院检验科,重庆 401220

摘 要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者化疗后多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)感染的危险因素,为临床预防提供参考。**方法** 回顾性选择 2016 年 2 月至 2019 年 8 月该院肿瘤内科收治的 357 例化疗后感染 NSCLC 患者,其中 68 例发生 MDR-AB 感染(MDR-AB 组),289 例未发生 MDR-AB 感染(对照组)。统计 MDR-AB 耐药特点,收集临床资料,采用二元 Logistic 回归分析 NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的危险因素。**结果** MDR-AB 感染率为 19.05%,标本来源以痰液/咽拭子为主(70.59%),MDR-AB 对替加环素、阿米卡星、左氧氟沙星耐药率偏低,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、环丙沙星、美罗培南等耐药率偏高。MDR-AB 组年龄、肿瘤 TNM 分期、化疗强度、化疗周期、化疗阶段、化疗后白细胞计数、化疗后清蛋白水平、住院时间及淋巴结转移、留置尿管、留置中心静脉导管、联合使用抗菌药物占比与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,高龄、联合使用抗菌药物、留置中心静脉导管、处于难治复发期、化疗后白细胞计数 $<3\times 10^9/L$ 、住院时间 ≥ 20 d 是 NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的危险因素($P<0.05$)。**结论** NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染率较高,高龄、联合使用抗菌药物、留置中心静脉导管、处于难治复发期、化疗后白细胞缺乏、较长住院时间是导致 MDR-AB 感染的主要因素,临床应加强对高危患者管理。

关键词:非小细胞肺癌; 多重耐药; 鲍曼不动杆菌

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)12-1712-05

Analysis of risk factors for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection
in patients with non-small cell lung cancer after chemotherapy

LIU Jing

Department of Clinical Laboratory, Chongqing Changshou District Hospital of
Traditional Chinese Medicine, Chongqing 401220, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) infection in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy, and to provide reference for clinical prevention. **Methods** A total of 357 NSCLC patients with post-chemotherapy infection admitted to the department of Oncology of a hospital from February 2016 to August 2019 were selected retrospectively. Among them, 68 patients were infected with MDR-AB (MDR-AB group), and 289 patients were not infected with MDR-AB (control group). The characteristics of MDR-AB resistance were analyzed, clinical data were collected, and risk factors of MDR-AB infection in NSCLC patients after chemotherapy were analyzed by binary Logistic regression. **Results** The infection rate of MDR-AB was 19.05%, and the samples were mainly derived from sputum/throat swabs (70.59%). The drug resistance rate of MDR-AB to tigecycline, amikacin and levofloxacin was low, and the drug resistance rate of MDR-AB to piperacillin/tazobactam, cefepime, ciprofloxacin and meropenem was high. Compared with the control group, there were statistically significant differences in age, tumor TNM stage, chemotherapy intensity, chemotherapy cycle, chemotherapy stage, white blood cell count after chemotherapy, albumin level after chemotherapy, length of hospital stay, lymph node metastasis, indwelling catheter, indwelling central venous catheter, combined use of antibiotics in MDR-AB group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that old age, combined use of antibiotics, indwelling central venous catheter, refractory recurrence, white blood cell count $<3\times 10^9/L$ after chemotherapy, and length of hospital stay ≥ 20 days were risk factors for MDR-AB infection in NSCLC patients after

作者简介:刘静,女,主管技师,主要从事免疫、微生物研究。

本文引用格式:刘静.非小细胞肺癌患者化疗后多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素分析[J].检验医学与临床,2021,18(12):1712-1716.

chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of MDR-AB infection in NSCLC patients after chemotherapy is relatively high, and the main factors leading to MDR-AB infection are old age, combined use of antibiotics, indwelling central venous catheter, refractory recurrence, leukocyte deficiency after chemotherapy and long hospital stay. Clinical management of high-risk patients should be strengthened.

Key words: non-small cell lung cancer; multiple drug resistance; *Acinetobacter baumannii*

化疗是非小细胞肺癌(NSCLC)的主要治疗方法之一,可降低肿瘤负荷,使无法切除肿瘤患者得到手术机会,提高完全缓解率,改善患者预后。但绝大多数化疗药物具有细胞毒性,可导致骨髓抑制,中粒细胞减少甚至缺乏,破坏机体免疫功能,并破坏机体菌群平衡,增加致病菌数量,导致感染^[1-2]。感染已经成为影响癌症患者预后的主要因素,多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)感染指的是鲍曼不动杆菌(AB)对3种或3种以上抗菌药物耐药,临床多见于重症监护病房、呼吸内科、心血管内科和肿瘤内科的危重患者及需要长期住院治疗患者^[3]。随着临床激素、抗菌药物、免疫抑制剂、侵入性操作应用增多,MDR-AB感染率不断增加,明显延长患者住院时间,增加经济负担。目前关于MDR-AB感染的报道较多,但少有关注NSCLC患者化疗后MDR-AB感染,本研究通过回顾性分析NSCLC患者临床资料,分析NSCLC患者化疗后MDR-AB感染的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择2016年2月至2019年8月本院肿瘤内科收治的357例化疗后感染NSCLC患者。纳入标准:(1)支气管镜或空芯针肺穿刺活检病理学证实为NSCLC;(2)均行化疗治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)其他类型肺癌、合并其他部位原发恶性肿瘤;(2)合并肺结核;(3)入院前或入院48h内出现感染。感染诊断标准参照文献^[4]。MDR-AB感染定义参照文献^[5]。根据化疗后是否发生MDR-AB感染将其分为发生MDR-AB感染患者68例(MDR-AB组)和未发生MDR-AB感染患者289例(对照组),本研究获得本院伦理会批准。

1.2 方法 标本采集方法参考文献^[6],将采集到的血液、痰液、尿液、导管分泌物等标本送至本院检验科微生物室进行细菌培养和药敏试验。细菌培养方法:将病原菌接种于培养皿,放入恒温(37℃)培养箱培养24~72h,观察有菌落生长,取菌落用生理盐水稀释后采用法国梅里埃生物公司Vitek2 Compact全自动微生物鉴定系统和配套细菌鉴定试条(ID32GN)进行细菌鉴定,操作流程和标准严格遵守美国临床实验室标准化协会(CLSI)颁布的标准^[7]。药敏试验应用法国梅里埃ATB系列自动药敏鉴定分析仪进行药敏试验,结果参照CLSI标准进行^[7]。

1.3 临床资料收集 收集患者人口学特征(性别、年龄)、肿瘤TNM分期、病理类型、分化程度、淋巴结转移、化疗强度(单种用药、两种用药、多种用药)、化疗周期、化疗阶段(诱导缓解期、巩固治疗期、难治复发期)、有无侵袭性操作(外科手术、留置尿管、留置中心静脉导管)、抗菌药物应用、联合使用抗菌药物、化疗后白细胞计数、化疗后清蛋白水平、住院时间。联合使用抗菌药物定义为同时使用2种或2种以上抗菌药物。

1.4 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据分析,MDR-AB感染、耐药情况以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验分析NSCLC患者不同临床特征MDR-AB感染差异,采用二元Logistic回归分析影响NSCLC患者化疗后MDR-AB感染的危险因素。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDR-AB感染来源、耐药分析 共检出MDR-AB阳性菌株68株,感染率为19.05%,标本来源:痰液/咽拭子48例(70.59%),血流12例(17.65%),尿液5例(7.35%),导管分泌物2例(2.94%),其他1例(1.47%)。药敏试验结果显示,MDR-AB对替加环素、阿米卡星、左氧氟沙星耐药率偏低,对头孢哌酮/舒巴坦、庆大霉素、头孢他啶、复方磺胺甲噁唑、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、环丙沙星、美罗培南耐药率高。见表1。

2.2 影响NSCLC患者化疗后MDR-AB感染的单因素分析 MDR-AB组年龄、肿瘤TNM分期、化疗强度、化疗周期、化疗阶段、化疗后白细胞计数、化疗后清蛋白水平、住院时间及淋巴结转移、留置尿管、留置中心静脉导管、联合使用抗菌药物占比与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 MDR-AB对抗菌药物的药敏试验结果[n(%)]			
抗菌药物	耐药	中介	敏感
美罗培南	58(85.29)	6(8.82)	4(5.88)
环丙沙星	54(79.41)	7(10.29)	7(10.29)
头孢吡肟	53(77.94)	9(13.24)	6(8.82)
哌拉西林/他唑巴坦	52(76.47)	10(14.71)	6(8.82)
复方磺胺甲噁唑	51(75.00)	8(11.76)	9(13.24)

续表 1	MDR-AB 对抗菌药物的药敏试验结果[<i>n</i> (%)]		
抗菌药物	耐药	中介	敏感
头孢他啶	50(73.53)	6(8.82)	12(17.65)
庆大霉素	44(64.71)	7(10.29)	17(25.00)
头孢哌酮/舒巴坦	36(52.94)	9(13.24)	23(33.82)
左氧氟沙星	29(42.65)	10(14.71)	29(42.65)
阿米卡星	22(32.35)	11(16.18)	35(51.47)
替加环素	18(26.47)	9(13.24)	41(60.29)

表 2	NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的单因素分析[<i>n</i> (%)]			
项目	MDR-AB 组 (<i>n</i> =68 例)	对照组 (<i>n</i> =289)	χ^2	<i>P</i>
年龄				
≥50 岁	42(61.76)	106(36.68)	14.274	<0.001
<50 岁	26(38.24)	183(63.32)		
性别				
男	40(58.82)	195(67.47)	1.831	0.176
女	28(41.18)	94(32.53)		
肿瘤 TNM 分期				
I~II 期	23(33.82)	149(51.56)	6.934	0.008
III~IV 期	45(66.18)	140(48.44)		
病理类型				
腺癌	31(45.59)	142(49.13)	0.277	0.599
鳞癌	37(54.41)	147(50.87)		
分化程度				
低、中度分化	39(57.35)	183(63.32)	0.834	0.361
高度分化	29(42.65)	106(36.68)		
淋巴结转移				
是	40(58.82)	105(36.33)	11.545	0.001
否	28(41.18)	184(63.67)		
化疗强度				
单种用药	17(25.00)	108(37.37)	11.608	0.003
两种用药	16(23.53)	95(32.87)		
多种用药	35(51.47)	86(29.76)		
化疗周期				
≥2 周	38(55.88)	115(39.79)	5.819	0.016
<2 周	30(55.12)	174(60.21)		
化疗阶段				
诱导缓解期	18(26.47)	112(38.75)	11.179	0.004
巩固治疗期	15(22.06)	90(31.14)		
难治复发期	35(51.47)	87(30.10)		
外科手术				
是	35(51.47)	151(52.25)	0.013	0.908

续表 2	NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的单因素分析[<i>n</i> (%)]			
项目	MDR-AB 组 (<i>n</i> =68 例)	对照组 (<i>n</i> =289)	χ^2	<i>P</i>
否	33(48.53)	138(47.75)		
留置尿管				
是	36(52.94)	101(34.95)	7.536	0.006
否	32(47.06)	188(65.05)		
留置中心静脉导管				
是	41(60.29)	109(37.71)	11.518	0.001
否	27(39.71)	180(62.28)		
抗菌药物应用				
是	33(48.53)	118(40.83)	1.337	0.248
否	35(51.47)	171(59.17)		
联合使用抗菌药物				
是	41(60.29)	125(43.25)	6.426	0.011
否	27(39.71)	164(56.75)		
化疗后白细胞计数				
≥3×10 ⁹ /L	31(45.59)	184(63.67)	7.512	0.006
<3×10 ⁹ /L	37(54.41)	105(36.33)		
化疗后清蛋白水平				
≥30 g/L	33(48.53)	182(62.98)	4.796	0.029
<30 g/L	35(51.47)	107(37.02)		
住院时间				
≥20 d	37(54.41)	103(35.64)	8.138	0.004
<20 d	31(45.59)	186(64.36)		

2.3 影响 NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的多因素分析 以 NSCLC 患者化疗后是否发生 MDR-AB 感染为因变量(0=否,1=是),以年龄(赋值:1=≥50 岁,2=≤50 岁)、肿瘤 TNM 分期(赋值:1= I ~ II 期,2= III ~ IV 期)、淋巴结转移(赋值:1=否,2=是)、化疗强度(赋值:1=单种用药,2=两种用药,3=多种用药)、化疗周期(赋值:1=≤2 周,2=≥2 周)、化疗阶段(赋值:1=诱导缓解期,2=巩固治疗期,3=难治复发期)、留置尿管(赋值:1=否,2=是)、留置中心静脉导管(赋值:1=否,2=是)、联合使用抗菌药物(赋值:1=否,2=是)、化疗后白细胞计数(赋值:1=≥3×10⁹/L,2= <3×10⁹/L)、化疗后清蛋白水平(赋值:1=≥30 g/L,2= <30 g/L)、住院时间(赋值:1= <20 d,2=≥20 d)为自变量,建立 Logistic 回归模型,逐步法排除无关项目,校正年龄、性别混杂因素,最终高龄、联合使用抗菌药物、留置中心静脉导管、处于难治复发期、化疗后白细胞计数<3×10⁹/L、住院时间≥20 d 是 NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的危险因素(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	比值比(95%CI)	P
年龄	-0.709	0.196	13.085	0.492(0.365~0.623)	<0.001
肿瘤 TNM 分期	0.253	0.165	2.351	1.288(0.825~1.352)	0.336
淋巴结转移	0.267	0.172	2.410	1.306(0.902~1.435)	0.312
化疗强度	0.186	0.125	2.214	1.204(0.895~1.357)	0.427
化疗周期	0.221	0.165	1.794	1.247(0.903~1.724)	0.526
化疗阶段	0.602	0.183	10.821	1.826(1.642~2.035)	0.003
留置尿管	0.196	0.136	2.077	1.217(0.945~1.342)	0.493
留置中心静脉导管	0.513	0.198	6.713	1.670(1.532~1.753)	0.012
联合使用抗菌药物	0.653	0.183	12.732	1.921(1.805~2.251)	<0.001
化疗后白细胞计数	0.435	0.167	6.785	1.545(1.425~1.653)	0.010
化疗后清蛋白水平	0.206	0.169	1.486	1.229(1.025~1.357)	0.573
住院时间	0.602	0.183	10.821	1.826(1.705~1.953)	0.003

3 讨 论

AB 是医院感染的主要条件致病菌,在自然环境、医院环境中均有广泛的分布,并能在住院患者中定植,具有高度传播性、多重耐药、广泛耐药等特征,被认为是“超级细菌”,MDR-AB 感染缺乏有效治疗药物,明显延长患者住院时间,为全球抗感染带来巨大挑战^[8]。AB 耐药与药物作用靶位改变、靶位量减少、外排泵过度表达、抗菌药物灭活酶产生等有关^[9]。本研究发现 NSCLC 化疗后 MDR-AB 标本来源以痰液/咽拭子为主,提示 MDR-AB 感染以呼吸道感染最为多见,原因如下:首先肺占位性病变破坏肺正常结构和功能,导致肺内病原菌迁移、扩散,易出现肺部感染;其次,化疗产生骨髓抑制,破坏肺免疫屏障,增加感染概率。耐药性分析发现,MDR-AB 对替加环素、阿米卡星、左氧氟沙星尚敏感,但对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、环丙沙星、美罗培南耐药率高,在 70.00%以上,可能与临床抗菌药物选择及无指征应用有关。临床应根据 AB 药敏检测结果用药,避免盲目用药。

侵入性操作、抗菌药物暴露是 MDR-AB 感染的主要危险因素^[10],本研究同样发现留置中心静脉导管患者 MDR-AB 感染率高,NSCLC 患者往往需要接受长期化疗,中心静脉导管在 NSCLC 患者应用较为普遍,极大减轻了患者反复穿刺的痛苦,但是长期留置中心静脉导管可增加导管相关感染概率,杨翠等^[11]调查了儿童中心静脉导管相关感染的病原菌分布,发现 AB 检出率达 16.67%,且耐药率最高。长期使用第三代头孢菌素导致 AB 等革兰阴性菌不断增加,耐药水平增加,以及促进 MDR-AB 的产生和体内定植,临床报道显示使用头孢类、喹诺酮类、碳青霉烯类抗菌药物是导致 MDR-AB 感染的主要危险因素^[12]。本研究发现联合使用抗菌药物可增加 MDR-AB 感染率,

与单独使用抗菌药物相比,MDR-AB 感染风险更大。联合使用抗菌药物可导致条件致病菌菌群失调,增加细菌耐药率,进而诱发耐药菌感染,相关报道指出头孢菌素和碳青霉烯类抗菌药物联用明显增加耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺部感染率^[13],碳青霉烯类暴露可加重对氨基糖苷类、喹诺酮类、β-内酰胺类抗菌药物耐药^[12]。住院时间延长可增加 MDR-AB 感染率,导致 MDR-AB 机会感染,MDR-AB 感染同时明显延长患者住院治疗时间,本研究 Logistic 回归分析也证实了住院时间≥20 d 是 NSCLC 患者 MDR-AB 感染的危险因素。年龄是各类感染的高危因素,年龄越大,机体储备功能、免疫力越低,更容易出现菌群紊乱,致病菌感染,高龄 NSCLC 患者化疗后免疫功能受抑制更明显,因此 MDR-AB 感染率更高。本研究 Logistic 回归分析结果显示,高龄是 MDR-AB 感染的危险因素,年龄越大 MDR-AB 感染风险越高,提示对于高龄 NSCLC 患者应加强重视,化疗期间应密切观察其是否出现感染症状,加强血常规、病原菌培养等检查,并给予适当保护措施,比如层流病房,减少探视等,以降低 MDR-AB 感染率。本研究发现处于难治愈复发患者 MDR-AB 感染率偏高,可能因为该时期患者发生肿瘤复发、转移,免疫功能较诱导缓解期、巩固治疗期患者低下有关,陈明等^[14]报道指出肝癌患者细胞免疫功能与术后复发密切相关。白细胞在机体防御反应中发挥重要作用,具有清除病原菌、抗感染、免疫调控等多种作用,化疗后白细胞计数过低可导致机体抵御外界病原菌入侵的能力下降,白细胞计数过低与感染性疾病的发生密切相关^[15]。本研究结果表明,化疗后白细胞计数<3×10⁹/L 是 NSCLC 患者 MDR-AB 感染的危险因素,提示化疗期间应定期监测血常规,当白细胞计数过低时应暂停化疗或给予重组粒细胞集落刺激因子,以预防白细胞计数过低导致的感染。

综上所述, NSCLC 患者化疗后 MDR-AB 感染率较高, 高龄、联合使用抗菌药物、留置中心静脉导管、处于难治复发期、化疗后白细胞缺乏、较长住院时间是导致 MDR-AB 感染的主要因素。对于高危患者应减少有创操作, 缩短住院时间, 减少不必要的抗菌药物使用, 定期检测是否发生 MDR-AB 感染, 采取积极治疗措施。

参考文献

- [1] 肖贵宝, 张宏伟. 肿瘤患者化疗后医院感染的危险因素及耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 919-921.
- [2] 陆珊珊, 陈晨, 孙路, 等. 老年非小细胞肺癌患者化疗后感染病原菌耐药性与易感因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5329-5331.
- [3] SCHOOLEY R T, BISWAS B, GILL J J, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant acinetobacter baumannii infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(12): 1118-1121.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [5] MAGIORAKOS A P, SRINIVASAN A, CAREYR B, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3): 268-281.
- [6] 丛玉隆. 现代医学实验室管理与认可实践[M]. 2 版. 北

京: 人民军医出版社, 2011: 404-425.

- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement: M100-S22[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
- [8] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
- [9] 陈代杰, 郭蓓宁, 杨信怡, 等. 鲍曼不动杆菌耐药机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(3): 286-288.
- [10] 李娜, 黄艳芳, 唐喻莹, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染危险因素荟萃分析[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(2): 115-120.
- [11] 杨翠, 宋锦平, 唐梦琳. 儿童 ICU 经外周静脉穿刺中心静脉置管感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 四川医学, 2019, 40(7): 675-679.
- [12] 李娜, 刘晓霞. 多重耐药鲍曼不动杆菌感染的相关危险因素分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 197-201.
- [13] 徐网兰. ICU 内不同部位肺炎克雷伯菌的耐药性及耐碳青霉烯类抗生素菌株感染的危险因素分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [14] 陈明, 王旭林, 邢人伟, 等. 早期肝癌患者细胞免疫功能、血清 VEGF 表达及 CTC 微转移与术后复发的相关性[J]. 重庆医学, 2020, 49(3): 356-359.
- [15] 王小芳, 奉万盛, 周红翠, 等. 血清降钙素原、白细胞计数、C-反应蛋白与细菌血培养联合检测在感染患者中的应用价值[J]. 中国医药导报, 2018, 15(19): 75-78.

(收稿日期: 2020-07-23 修回日期: 2021-04-25)

(上接第 1711 页)

- [11] MORINA N, HALITI A, ILJAZI A, et al. Comparison of effect of leukotriene biosynthesis blockers and inhibitors of phosphodiesterase enzyme in patients with bronchial hyperreactivity[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(5): 777-781.
- [12] 林江涛, 祝增珠, 王家骥, 等. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 615-622.
- [13] MEI Z Q, HU S Z, LUO Z Y. The influence factors of FENO level in asthmatic patients and the relationship with airflow obstruction[J]. Clin Pulmonary J, 2013, 22(6): 1040-1043.
- [14] 吴国斌, 赖庆文, 曾省都, 等. 不同程度老年支气管哮喘呼出一氧化氮水平与肺功能的相关性研究[J]. 国外医学(医学地理分册), 2017, 38(4): 387-390.
- [15] BURN J, SIMS A J, PATRICK H, et al. Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK severe asthma registry [J]. BMJ Open, 2019, 9(6): e026742.
- [16] JAHNZ-RÓŻYK K, LIS J, WARCHOŁ M, et al. Clinical

and economic impact of a one-year treatment with omalizumab in patients with severe allergic asthma within a drug programme in Poland[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 48.

- [17] PANETTIERI R J, WANG M, BRADDOCK M, et al. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program[J]. Immunotherapy, 2018, 10(6): 473-490.
- [18] 陈希, 郭梓君, 郑佩燕, 等. 哮喘并过敏性鼻炎儿童血清总 IgE、外周血嗜酸性粒细胞、过敏原致敏程度与呼出气一氧化氮间的关系[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(15): 2501-2505.
- [19] CHOI B S, KIM K W, LEE Y J, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children [J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(10): 1265-1269.
- [20] 吕平, 彭万胜, 董淮富. 新型抑制性细胞因子 IL-35 与支气管哮喘的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(2): 230-234.

(收稿日期: 2020-09-09 修回日期: 2021-05-06)