

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.034>

吸入性糖皮质激素对气道高反应性的应用及作用机制

杨柳 综述 崔晓光 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 气道高反应性是由于各种物理或者化学刺激引起的支气管强烈收缩, 且病理生理特征以小支气管明显痉挛收缩为主。临床上用于治疗呼吸道疾病最有效的抗炎药物是糖皮质激素, 局部应用可以作用于气道内几乎所有的细胞, 并且抑制气道炎症或阻止炎症细胞进入气道。吸入性糖皮质激素作为局部气道用药可通过减少免疫炎症介质的生成, 抑制炎症因子产生, 降低气道高反应。糖皮质激素通过某些机制来调节基因转录进而影响大多数炎症介质产生和释放。通过吸入的糖皮质激素对于大多数患者非常有效且全身不良反应少。

[关键词] 吸入性糖皮质激素; 气道高反应性; 作用机制

Application of inhaled glucocorticoids to airway hyperresponsiveness and its mechanism

YANG Liu, CUI Xiaoguang

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Airway hyperresponsiveness is a strong contraction of the bronchus caused by a variety of physical or chemical stimulation, obvious bronchial spasm constriction is the main pathophysiological characteristics. The most effective clinical anti-inflammatory drugs to treat respiratory diseases are glucocorticoids. Topical application can act on almost all cells in the airways and suppress airway inflammation or prevent inflammatory cells from entering the airways. Inhaled glucocorticoids as a local airway medication can reduce the production of immune inflammatory mediators, inhibit the production of inflammatory factors, and reduce airway hyperresponsiveness. Glucocorticoids regulates gene transcription through certain mechanisms that affect the production and release of most inflammatory mediators. Glucocorticoids by inhalation is very effective for most patients with less systemic side effects.

Keywords inhaled glucocorticoid; airway hyperresponsiveness; mechanism

气道高反应性通常被认为是哮喘的“特征”, 是对各种物理和化学的吸入性刺激而产生过度的支气管收缩。研究^[1]发现: 在慢性阻塞性肺

病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和某些特异性患者, 如鼻炎患者、无肺部症状患者、吸烟者和戒烟者、呼吸道感染和急性吸入刺

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-25

通信作者 (Corresponding author): 崔晓光, Email: cuixiaoguang1018@qq.com

激性化学物质后的患者中也会出现气道高反应性的情况; 在无症状的非吸烟人群中也有发现。另有研究^[1-2]发现: 吸烟者、慢性阻塞性肺疾病患者、运动员及露天工作人员支气管高反应性的发生率更高^[1-2]。而糖皮质激素是治疗气道高反应性最有效的药物。目前在临床上应用最多的是吸入性糖皮质激素(inhaled glucocorticoids, ICS)。

ICS通过与细胞受体结合, 引起细胞上受体移位, 进而使转录发生变化, 最终抑制炎症基因或增强抗炎基因的表达, 减少气道上皮炎症细胞, 产生抗炎作用; ICS同时也调节气道黏液的产生和分泌, 抑制支气管收缩物质的产生, 抑制支气管平滑肌收缩^[3]。ICS不仅可降低支气管高反应性, 而且其局部治疗效果较强。本文就该药的药理特点及其降低气道高反应性的应用、作用机制和不良反应等发面进行综述。

1 ICS 的药理特性及作用特点

糖皮质激素是内源性肾上腺激素, 可以调节细胞和组织功能, 抑制在由于外源性刺激而激活的免疫和炎症系统。根据这个药理特性, 可以将糖皮质激素作为临床抗炎的有效药物。

临床常用ICS控制气道炎症, 研究^[4]认为其作用特点主要包括: 1) 强大的抗炎作用。ICS可通过基因组机制发挥抗炎作用, 药物进入体内后与细胞浆内的糖皮质激素受体结合形成激素-受体复合物, 并转运进入细胞核后影响核酸的转录, 进而发挥作用; 另外, ICS的亲脂性与细胞膜糖皮质激素受体结合, 可产生气道血管收缩, 减轻黏膜渗出和水肿等作用^[4]。糖皮质激素, 尤其是布地奈德, 可明显降低哮喘大鼠血清IgE, IL-4水平, 显著降低呼吸道内的肥大细胞、嗜酸性粒细胞的数量, 降低肺部炎症反应。研究^[5]发现: 胸腺活化调节趋化因子(thymus and activation regulated chemokine, TARC)在哮喘疾病中起重要作用, 哮喘患者气道上皮细胞中TARC表达水平明显提高。TARC是CC趋化因子(Cys-Cys chemokine), 糖皮质激素可完全抑制TARC蛋白和mRNA在气道上皮细胞的表达, 而产生抗炎作用^[5]。2) 局部治疗作用强。ICS可经由呼吸道黏膜吸收, 患者耐受性较好, 雾化吸入给药用量较少, 进而可代替全身用药。研究^[6-7]表明: 糖皮质激素雾化吸入首要用于儿童哮喘的预防。患有急性恶性哮喘的12岁儿童雾化吸入布地奈德比口服氢化泼尼松更能提高呼

气高峰流量(peak expiratory flow rate, PEFR)的水平且2 h可排出。吸入糖皮质激素可替代全身用药治疗急慢性阻塞性肺疾病, 成为一个重要的给药方式^[6-7]。根据药代动力学的研究, 儿童布地奈德雾化吸入给药可以最小的全身用量发挥长时间的局部治疗作用^[8]。布地奈德雾化吸入给药后作用快, 能抑制其高反应性, 即刻减缓气喘症状。因其用量较全身用药少, 因此安全性较高^[9-10]。

2 ICS 降低气道高反应性的作用机制

2.1 ICS 在哮喘患者中的应用

气道高反应性是哮喘重要的特征。哮喘的发病机制可为免疫-炎症反应、神经机制和气道高反应性及其相互作用。哮喘患者发生该情况多是由于慢性哮喘引起气道重塑, 产生获得性免疫炎症反应。哮喘患者的气道内可见多种炎症细胞(肥大细胞、嗜酸性粒细胞及肺泡巨噬细胞等)浸润和聚集, 这些细胞相互作用并分泌炎症介质和细胞因子, 使气道收缩, 黏液分泌增加, 血管渗出增多。Trigg等^[11]研究发现: 吸入糖皮质激素治疗后患者炎症细胞减少, 糖皮质激素治疗后哮喘患者气道嗜酸性粒细胞、肥大细胞的数量均明显减少。Olivieri等^[12]也发现吸入激素6周后, 轻度哮喘患者炎症细胞黏膜固有层浸润减轻。布地奈德可降低咳嗽变异性哮喘患者痰中嗜酸性粒细胞的百分比。也有研究^[13]表明: 哮喘是以活化的辅助性T细胞(主要是Th2细胞)免疫为主的气道慢性炎症性疾病, 这种慢性炎症正是引起气道高反应性的重要原因。哮喘大鼠模型吸入激素治疗后发现血清总IgE, IL-13的表达水平降低, 炎症反应也有减轻。临床也发现糖皮质激素吸入治疗可降低哮喘患者发作期IL-3表达水平及嗜酸性粒细胞的数量, 并改善淋巴细胞亚群比例失调情况, 降低CD4/CD8比例、NK细胞浓度, 可恢复至正常水平。因此笔者认为ICS可减轻哮喘患者的免疫炎症反应, 降低其气道高反应性。近年来研究^[14-15]发现: 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)在抑制哮喘气道炎症及气道高反应性中发挥保护作用。研究^[16]哮喘小鼠模型发现: 虽然应用糖皮质激素可以抑制气道炎症和高反应性, 但是会使小鼠肺中Treg数量减少, 可能是通过减少胸腺产生的T细胞而减少的。实验^[16]发现: 糖皮质激素口服和雾化吸入两种用药途径均可减少小鼠肺中Treg数量, 所以应用糖皮质激素可能对哮喘小鼠中Treg细胞数目或活性不利。

2.2 在慢性阻塞性肺疾病患者中的应用

慢性阻塞性肺疾病以气流受限为特征,是由于外周气道纤维化炎症性变引起的不可逆的气道阻塞。COPD同样存在气道高反应性,呼吸道在慢性炎症刺激下,释放大量的TNF- α , TNF- α 是强有力的致炎因子,可增加炎症刺激反应,加重呼吸道炎症反应^[17]。大量研究^[17-18]表明中性粒细胞、巨噬细胞及T淋巴细胞等炎症细胞参与其发病过程。小鼠非变应性气道炎症动物模型中观察IL-17对小鼠中性粒细胞和气道高反应性的影响,在气管内给予IL-17可使中性粒细胞及CXC类趋化因子增多,还会使气道高反应性增加及黏液分泌增多。IL-8参与机体免疫反应的中心环节,可使呼吸道分泌物增加, COPD患者气道反应性增高。临床试验发现布地奈德和福莫特罗同时吸入治疗可明显降低患者血清TNF- α , ICAM-1, IL-8水平,且试验组患者TNF- α , ICAM-1, IL-8水平显著低于对照组。文献^[18]报道同时应用布地奈德和福莫特罗能降低COPD患者的炎症反应,提高患者的免疫功能。Maltais等^[19]研究结果显示:慢性阻塞性肺疾病急性加重期两组患者分别给予雾化吸入2 mg布地奈德与静脉全身应用30 mg强的松龙治疗,两组患者临床症状、急性加重次数及生活质量方面疗效相当,且不影响患者的血清皮质醇水平。布地奈德和茶碱类药物同时吸入治疗,可以改善COPD患者呼吸困难症状和肺功能^[20]。比较COPD患者吸入糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂(LABA)疗效方面的差异,发现布地奈德和福莫特罗同时应用效果更加。加拿大的大型数据库^[21]发现:COPD患者同时接受布地奈德和福莫特罗治疗比同时接受氟替卡松和沙美特罗治疗效果更佳。研究^[22]发现:ICS/LABA的联合应用是重度COPD的基础治疗方法,可以减缓COPD的病情恶化。有研究^[23]建议使用雾化吸入布地奈德和福莫特罗的联合治疗替代COPD急性加重期的传统疗法。因此笔者认为ICS可减少炎症因子的生成,发挥抗炎作用,降低气道高反应性。

2.3 在急性上呼吸道感染患者中的应用

急性上呼吸道感染是目前临床多发且常见的呼吸系统疾病。急性上呼吸道感染90%以上是病毒感染。研究^[24]发现:病毒感染和抗原暴露可能是产生气道高反应性的主要原因。在流行病学调查^[25]中,病毒感染和气道高反应性关系最为密切。病毒感染后,虽然机体有强大的中和抗体能力,但是随后再感染的情况还很常见。大多数的

再感染会导致很轻微的上呼吸道感染,主要因为IgG1, IgG3和IgA在血清和呼吸道黏膜中的阻断作用^[25]。一定程度上,病毒感染呼吸道后在肺泡巨噬细胞中复制并继续感染,研究^[26]发现:急性上呼吸道感染后部分患者气道反应性增高,出现咳嗽、咳痰等临床症状。糖皮质激素具有较强的抗炎能力,在科学合理的使用条件下能够减轻机体炎性反应,并能增强细胞对微生物毒素的抵抗能力,迅速缓解呼吸道感染的一系列症状,从而缓解临床症状。研究^[27]发现:糖皮质激素降低了下丘脑体温调节中枢的敏感性,可以使患者体温快速恢复正常。但是糖皮质激素也有它的缺点,研究^[28]发现其能抑制机体的免疫功能,抑制巨噬细胞对病毒的吞噬能力,甚至溶解淋巴细胞而导致淋巴细胞功能降低甚至衰竭,降低机体的防御能力,从而导致细菌繁殖、扩散,病情加重,病程延长。综上,针对上呼吸道引起的气道反应,应根据患者临床症状合理使用糖皮质激素。

2.4 在支气管肺炎患者中的应用

肺炎支原体主要介于细菌以及病毒两者之间,是已知的能够独立生活的一种病原微生物,为呼吸道感染疾病中比较多见的病原体。肺炎支原体主要通过飞沫及经人传人传播后引起散发或小范围内流行。肺炎支原体感染可导致肺泡壁与间隔炎性细胞浸润及炎症因子的释放、支气管黏膜充血、肺毛细血管通透性增加及气道反应性增高,严重者可影响肺功能。肺炎支原体感染后对气道的作用可能由IgE介导的气道炎症而引起的气道高反应性。Hassan等^[29]对肺炎患者研究发现:患者血清中IgE水平明显升高, IL-4, IL-10水平升高。支原体蛋白参与免疫反应,生成特异性IgG, IgM, IgA抗体,这是机体免疫系统消除感染源的正常防御反应。但这些抗原成分也可介导机体发生变态反应,使机体产生特异性IgE抗体,气道产生慢性炎症反应,气道反应性增高^[30]。布地奈德雾化吸入给药,直接作用于呼吸道,控制炎症反应,使气道功能得到改善,从而缓解临床症状;布地奈德可抑制气道炎性介质的释放,减少细胞因子释放、腺体分泌及支气管收缩物质的分泌,从而使平滑肌收缩反应减轻。有报道^[31]显示:同时应用布地奈德和盐酸氨溴索不仅具有较好的抗炎、抗感染作用,还能对痰液进行稀释,利于痰液的排出,改善呼吸道阻塞的症状,从而达到治疗目的。相对于其他病原体引起的支气管肺炎较少,出现气道高反应的相关研究较少,故针对雾

化吸入糖皮质激素治疗其他病原体引起的气道症状还需进一步研究。

2.5 在吸烟者中的应用

研究^[32]发现:吸烟者在早期即表现出比不吸烟者更易出现咳嗽现象,说明气道反应性已经增高,但此时气道的炎症反应较轻,可能与气道平滑肌对刺激的收缩反应异常增强有关。长期吸烟者呼吸道黏膜结构和功能改变,引起气道阻塞及呼吸道炎症反应,造成不可逆的病理损伤。另外,气道黏膜腺体增生、肥大进而导致黏液分泌增多,成分也有改变,更加容易阻塞细支气管。与非吸烟者相比,吸烟者肺功能检查指标明显降低,肺功能的衰退加速,纤毛清除黏液功能降低^[33]。有研究^[34]表明:吸入布地奈德可以增加吸烟的哮喘患者的第一秒用力呼气容积,改善吸烟哮喘患者的肺功能。对吸烟小鼠的基础实验^[35]发现:雾化吸入糖皮质激素可以通过调节小鼠平滑肌细胞钙激活钾通道蛋白的表达而减少吸烟小鼠气道高反应性的发生。Clearie等^[36]研究表明:吸烟哮喘患者同时应用ICS/长效 β 受体激动剂治疗对降低气道高反应性较氟替卡松/美特罗有更好的结果。Shimoda等^[37]研究表明:吸烟和非吸烟的哮喘患者均表现出嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞引起的气道炎症,有较高的呼气末一氧化碳浓度(FeNO),雾化吸入布地奈德治疗后,这些炎症细胞比例下降,且FeNO有明显下降。Sun等^[38]研究发现:吸烟会引起气道炎症、肺组织病理改变和CXC趋化因子配体-8水平增高,同时也影响组蛋白脱乙酰基酶2(HDAC-2)的表达。通过对比试验发现低剂量的茶碱联合吸入糖皮质激素作用于吸烟大鼠的模型,可以减弱炎症细胞的浸润并增加HDAC-2的活性。

3 不良反应

虽然ICS在临床的用法为雾化吸入,全身性不良反应较少,但可能会由于不同吸入途径而引起药物过量,发生不良反应。其中口咽部最易发生,但大多数药物不良反应都很轻微,且为局部性,如声音嘶哑、咽部疼痛、舌部刺激、溃疡、口干、咳嗽等。ICS引起的药物不良反应与剂量有很大的关系。临床发现让患者在每次雾化吸入后漱口,可以降低口咽部不良反应的发生。另外一个严重的不良反应是应用糖皮质激素后,下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal

axis)会被抑制:持续的抑制在突然停药或者剂量不足时可能发生肾上腺危象。ICS还可能会引起骨质疏松,研究^[39]发现:ICS与哮喘患者骨折发生风险之间存在剂量-效应关系;在以最高剂量治疗的受试者中,椎骨和非椎骨骨折的风险更大。与对照组相比,COPD患者的骨折发生率较高,但大多数研究并未发现ICS对骨骼的不利影响。虽然证据并不明确,但建议应用尽可能低剂量的ICS来治疗哮喘和COPD患者,且需要进一步研究。因此在临床使用过程中,应合理使用吸入用糖皮质激素,不能轻易加大剂量,以免发生药物不良反应。

4 结语

ICS种类很多,临床应用很广泛。目前针对雾化吸入而言,布地奈德应用较多,因脂溶性高、全身毒副作用少、作用时间短等优点列为首选。研究^[4]发现:糖皮质激素可通过改变基因转录水平,减少细胞因子等炎症介质的释放,具有抗过敏和抗炎作用,并通过可逆性醋化机制延长了药物的局部抗炎活性。临床通过雾化方式用药,患者易于接受,且见效快。小剂量应用不仅可以达到临床效果,还可以减少不良反应。目前空气污染日益加重,空气中各种刺激性的物质会引起各种气道反应,而糖皮质激素在临床上主要用于降低肺部疾病及吸烟等引起的气道高反应性,且已被大量研究证实。虽然长期应用糖皮质激素可能会引起骨质疏松,但是证据并不确凿,还需要进一步研究。

参考文献

1. Auger L, Mailhot-Larouche S, Tremblay F, et al. The contractile lability of smooth muscle in asthmatic airway hyperresponsiveness[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(1): 19-27.
2. Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness[J]. *Occup Med (Lond)*, 2016, 66(2): 95-105.
3. 高婧, 滕海风. 布地奈德混悬液雾化吸入对慢性阻塞性肺疾病机械通气患者呼吸力学的影响[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(28): 1-2.
GAO Jing, TENG Haifeng. Effect of inhaled budesonide suspension on respiratory mechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing mechanical ventilation[J]. *China Practical Medical*, 2016, 11(28): 1-2.
4. Powll CE, Watson CS, Gametchu B. Immunoaffinity isolation of

- native membrane glucocorticoid receptor from S-49++ lymphoma cells: biochemical characterization and interaction with Hsp 70 and Hsp 90[J]. *Endocrine*, 1999, 10(3): 271-280.
5. Sekiya T, Miyamasu M, Imanishi M, et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2000, 165(4): 205-206.
 6. Arulparithi CS, Babu TA, Ravichandran C, et al. Efficacy of nebulised budesonide versus oral prednisolone in acute severe asthma[J]. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(4): 328-332.
 7. Mendes ES, Pereira A, Danta I, et al. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(6): 989-993.
 8. Sun X, He Z, Zhang J, et al. Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31: 111-116.
 9. Szeffler SJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulised corticosteroid[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(4 Pt 2): 175-104.
 10. 邓春晖, 姚毅. 常规疗法与布地奈德雾化吸入法治疗小儿肺炎的疗效对比分析[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(2): 298-300.
DENG Chunhui, YAO Yi. Comparison of routine therapies and budesonide nebulization in children with pneumonia[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2014, 19(2): 298-300.
 11. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150(1): 17-22.
 12. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(6): 1864-1871.
 13. Asojo OA, Boulègue C, Hoover DM, et al. Structures of thymus and activation-regulated chemokine (TARC)[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2003, 59(Pt 7): 1165-1173.
 14. Zhang H, Kong H, Zeng X, et al. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 125.
 15. Massoud AH, Kaufman GN, Xue D, et al. Peripherally generated Foxp3+ regulatory T cells mediate the immunomodulatory effects of IVIg in allergic airways disease[J]. *J Immunol*, 2017, 198(7): 2760-2771.
 16. Olsen PC, Kitoko JZ, Ferreira TP, et al. Glucocorticoids decrease Treg cell numbers in lungs of allergic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 747: 52-58.
 17. 晏路标, 韩树萍, 储晓彬, 等. 布地奈德联合肺表面活性物质对机械通气极低出生体质量儿脑损伤的保护作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(6): 419-423.
YAN Lubiao, HAN Shuping, CHU Xiaobin, et al. The protective effect of budesonide combined with pulmonary surfactant on cerebral injury induced by mechanical infusion with very low birth weight[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2014, 29(6): 419-423.
 18. Barker BL, Haldar K, Patel H, et al. Association between pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations[J]. *Chest*, 2015, 147(1): 46-55.
 19. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(5): 698-703.
 20. Subramanian, Ragulan, Jindal A, et al. The study of efficacy, tolerability and safety of theophylline given along with formoterol plus budesonide in COPD[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(2): OC10-OC13.
 21. Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(7): 1320-1328.
 22. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and LABA at the onset of URTI to prevent COPD exacerbations- A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 11(21): 1-66.
 23. Bourbeau J, Sedeno MF, Metz K, et al. Early COPD exacerbation treatment with combination of ICS and LABA for patients presenting with mild-to-moderate worsening of dyspnea[J]. *COPD*, 2016, 13(4): 439-447.
 24. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18(3): 199-204.
 25. Dicipinigitis PV. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2014, 6(Suppl 7): 708-711.
 26. 李江蕾. 急性上呼吸道感染后咳嗽48例临床分析[J]. *云南医药*, 2011, 32(2): 223-224.
LI Jianglei. Clinical Analysis of 48 Cases of Cough after Acute Upper Respiratory Infection[J]. *Medicine and Pharmacy of Yunnan*, 2011, 32(2): 223-224.
 27. 田少雄, 程金益. 糖皮质激素在小儿急性上呼吸道感染中应用的疗效及不良反应[J]. *当代医学*, 2013, 19(13): 137-138.
TIAN Shaoxiong, CHENG Jinyi. Efficacy and side effects of glucocorticoid in children with acute upper respiratory tract

- infection[J]. Contemporary Medicine, 2013, 19(13): 137-138.
28. 林美玲, 董章玲. 糖皮质激素对急性上呼吸道感染患者的影响[J]. 医学理论与实践, 2006, 19(7): 798.
- LIN Meiling, DONG Zhangling. Effects of glucocorticoids on patients with acute upper respiratory tract infection[J]. Medical Theory and Practice, 2006, 19(7): 798.
29. Hassan J, Irwin F, Dooley S, et al. Mycoplasma pneumoniae infection in a pediatric population: analysis of soluble immunemarkers as risk factors for asthma[J]. Hum Immunol, 2008, 69(12): 851-855.
30. Stelmach I, Podiadlowicz-Borzecka M, Grzelewski T, et al. Humoral and cellular immunity in children with Mycoplasma pneumoniae infection: a 1-year prospective study[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2005, 12(10): 1246-1250.
31. 李俊平. 用布地奈德和盐酸氨溴索对小兒毛细支气管炎患者进行雾化吸入治疗的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(12): 17-18.
- LI Junping. Observation of the effect of nebulized inhalation therapy on pediatric bronchiolitis patients with budesonide and ambroxol hydrochloride[J]. Seek Medical and Ask The Medicine, 2015, 13(12): 17-18.
32. Yu Shi, 于春华, 罗爱伦, 等. 吸烟与围术期管理[J]. 中华麻醉学杂志. 2010, 30(1): 4-6.
- Yu Shi, YU Chunhua, LUO Ailun, et al. Smoking and perioperative management[J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2010, 30(1): 4-6.
33. 莫改章, 余景建, 李国君, 等. 吸烟者与非吸烟者的肺功能对比观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(8): 1450-1451.
- MO Gaizhang, YU Jingjian, LI Guojun, et al. Pulmonary function comparison between smokers and non-smokers[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2015, 20(8): 1450-1451.
34. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, et al. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma[J]. Chest, 2009, 136(6): 1514-1520.
35. 王再兴, 熊慧玲, 汪丽云, 等. 地塞米松降低吸烟大鼠气道反应性及上调气道平滑肌细胞 BKca表达[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(7): 715-719.
- WANG Zaixing, XIONG Huiling, WANG Liyun, et al. Dexamethasone inhalation depresses cigarette smoking induced airway hyperresponsiveness and up-regulate Bkca expression in airway smooth muscle cells in rats[J]. Basic Medical Sciences and Clinics, 2006, 26(7): 715-719.
36. Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, et al. Fluticasone/Salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke[J]. Chest, 2012, 141(2): 330-338.
37. Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. Influence of cigarette smoking on airway inflammation and inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(4): 50-58.
38. Sun X, Li Q, Gong Y, et al. Low-dose theophylline restores corticosteroid responsiveness in rats with smoke-induced airway inflammation[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(7): 895-902.
39. Sutter SA, Stein EM. The Skeletal Effects of Inhaled Glucocorticoids[J]. Curr Osteoporos Rep, 2016, 14(3): 106-113.

本文引用: 杨柳, 崔晓光. 吸入性糖皮质激素对气道高反应性的应用及作用机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 664-669. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.034

Cite this article as: YANG Liu, CUI Xiaoguang. Application of inhaled glucocorticoids to airway hyperresponsiveness and its mechanism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(3): 664-669. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.034