

论著·临床研究

阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素治疗对支原体肺炎患者血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平、炎症因子及 T 淋巴细胞亚群的影响*

王笑¹, 曾春芳¹, 何清¹, 刘方久², 蒋琴³, 王欣⁴

(1. 德阳市人民医院, 四川德阳 618000; 2. 遂宁市中心医院输血科, 四川遂宁 629000;

3. 遂宁市中心医院基础实验室, 四川遂宁 629000; 4. 遂宁市中心医院血液科, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 探究阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素治疗支原体肺炎的临床效果。方法 选取 84 例支原体肺炎患者为受试对象, 随机数字表法分为对照组与联合组各 42 例。对照组仅采取阿奇霉素序贯疗法, 联合组则在其基础上联合糖皮质激素进行治疗。比较治疗前及治疗 2 周后两组患者血清生化指标[粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、可溶性髓样细胞表达触发受体-1(sTREM-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)]、炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-12(IL-12)、IL-18]、T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平变化, 分析治疗 2 周后两组患者治疗效果及疗程内药物不良反应发生情况。结果 治疗 2 周后, 两组血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1、TNF- α 、IL-12、IL-18 水平均较治疗前有显著下降, 且联合组明显低于同期对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前有显著提升, 且联合组明显高于同期对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合组治疗有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。疗程内两组药物不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素治疗支原体肺炎临床效果显著, 可有抑制炎症并调节细胞免疫, 对患者预后恢复有利。

关键词:阿奇霉素; 序贯疗法; 糖皮质激素; 支原体肺炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.020

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)08-0972-05

文献标识码:A

Effects of azithromycin sequential therapy combined with glucocorticoid on serum levels of G-CSF, sTREM-1 and sICAM-1, inflammatory factors and T lymphocyte subsets in patients with mycoplasma pneumonia*

WANG Xiao¹, ZENG Chunfang¹, HE Qing¹, LIU Fangjiu², JIANG Qin³, WANG Xin⁴

(1. People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China; 2. Department of Blood Transfusion, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 3. Department of Basic Laboratory, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 4. Department of Hematology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effects of azithromycin sequential therapy combined with glucocorticoid in the treatment of mycoplasma pneumonia. **Methods** 84 cases of patients with mycoplasma pneumonia were selected for the study and were divided into control group and combined group with 42 cases in each group according to the random number table method. Control group was only given azithromycin sequential therapy, while combined group was treated with glucocorticoid on this basis. The serum biochemical markers[granulocytic colony-stimulating factor (G-CSF), soluble myeloid-like cells expressing trigger receptor-1 (sTREM-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)], inflammatory factors[tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-12 (IL-12), IL-18] and T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺) were compared before treatment and after 2 weeks of treatment, and the treatment effects and occurrence of adverse drug reactions during the course were analyzed after 2 weeks of treatment. **Results** After 2 weeks of treatment, the levels of serum G-CSF, sTREM-1, sICAM-1, TNF- α , IL-12 and IL-18 in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels in combined group were significantly lower than those

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题(120023)。

作者简介:王笑,女,副主任医师,主要从事 COPD、肺部感染等研究工作。

本文引用格式:王笑,曾春芳,何清,等.阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素治疗对支原体肺炎患者血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平、炎症因子及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):972-975.

in control group ($P < 0.05$). The levels of $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the levels in combined group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The effective rate of treatment in combined group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse drug reactions during the course between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Azithromycin sequential therapy combined with glucocorticoid for mycoplasma pneumonia has significant clinical effects, and it can inhibit inflammation and regulate cellular immunity, and it is beneficial to the prognosis and recovery of patients.

Key words: azithromycin; sequential therapy; glucocorticoid; mycoplasma pneumonia

支原体常通过飞沫以气溶胶微粒的形式传播,一旦感染者暴露于学校、军队等人员密集的场所,极易引发小范围地区流行的支原体肺炎,流行时间可长达1年之久^[1],好发于小儿及青壮年人群。肺部感染支原体后,患者常出现低热、干咳、疲乏及咽部充血等症状,肺部影像则多累及双肺,病灶通常呈边缘模糊、密度较低的云雾状浸润影^[2]。目前临床主要以大环内酯类抗菌药物、四环素类抗菌药物及氟喹诺酮类药物治疗支原体肺炎,治疗效果较为显著,尤其采用序贯疗法能在早期高效限制病原体增殖,中后期则因病情缓解而改用更为安全的口服途径巩固疗效,阿奇霉素由于兼备长效性与耐酸性双重优势而与序贯疗法完美契合,临床应用甚为广泛^[3]。尽管如此,近年来多项研究已发现肺炎支原体对以红霉素为代表的大环内酯类抗菌药物已产生显著的耐药性^[4],因而联合其他疗法增强疗效。免疫治疗是以支原体感染引起的免疫清除、免疫紊乱、病原体逃逸等机制加重肺部炎症为靶点施治,药物以糖皮质激素、免疫球蛋白及白三烯受体拮抗剂等非特异性免疫调节药物为主,其中糖皮质激素使用最为宽泛,且其短期应用于成人安全性也已获得临床证实^[5]。基于此,本研究旨在通过采用阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素方案治疗成人支原体肺炎,取得一定成果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年4月至2018年3月德阳市人民医院收治的84例支原体肺炎患者为受试对象,随机数字表法分为联合组与对照组各42例。纳入标准:(1)临床症状、体征、实验室病原学检测及影像学检查结果均符合支原体肺炎相关诊断标准者^[6];(2)年龄 ≥ 18 岁者;(3)知晓研究内容并同意纳入分组者。排除标准:(1)诊断为链球菌及结核杆菌等其他病原体感染或咽喉炎、鼻炎、气道异物等其他症状类似疾病者;(2)病情或出现呼吸衰竭者;(3)合并心、脑、肝、肾等重要脏器疾病及肺外感染者;(4)对研究内药物有过敏反应者;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)伴有精神疾患或无法配合治疗者。其中联合组男性20例,女性22例;年龄18~39岁,平均(28.17 \pm 5.40)岁;病程3~7 d,平均(3.78 \pm 1.46)d;平均体温为(38.19 \pm 0.56) $^{\circ}\text{C}$ 。对照组男性23例,女性19例;年龄19~42岁,平均(29.46 \pm 5.31)岁;病程为2~

7 d,平均(3.49 \pm 1.51)d;平均体温为(38.24 \pm 0.53) $^{\circ}\text{C}$ 。两组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予吸氧、止咳、平喘等对症基础治疗。对照组仅采取阿奇霉素序贯疗法,静脉滴注注射用阿奇霉素(希舒美,生产企业:辉瑞制药有限公司,规格0.5 g,国药准字H20120326)0.5 g,溶解后稀释于500 mL生理盐水中进行静脉滴注,qd,d1~d3,随后停药4 d;口服阿齐霉素肠溶胶囊(佳美舒,生产企业:浙江华润三九众益制药有限公司,规格0.25 g,国药准字H20090152)0.5 g,qd,d8~d10,随后再停药4 d。联合组则在其基础上联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙,生产企业:Pfizer Manufacturing Belgium NV,规格40 mg,国药准字H20130301)2.0 mg \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$,稀释于适量生理盐水中,分2次进行静脉滴注,d1~d3。

1.2.2 指标检测方法 于治疗前及治疗2周后,常规采集患者肘静脉血样,部分血样低温下凝血30 min,置入4 000 r/min转速下离心15 min,提取上层血清存入-70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测,于冷冻后6 h内送检,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴下解冻并进行检测,分别采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、可溶性髓样细胞表达触发受体-1(sTERM-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-12(IL-12)、IL-18对应试剂盒,严格按照说明书进行操作,经酶联免疫吸附法(ELISA)测定上述指标在血清中的水平;另一部分血样留存全血,抗凝管内加入标准磷酸缓冲液(PBS)预先稀释好的荧光标记抗体,避光37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min后加入红细胞裂解液,再孵育至样品清亮透明,2 000 r/min转速下离心5 min后弃去上清液,PBS充分洗涤细胞后重悬送样,经由流式细胞仪检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平。

1.2.3 疗效判定标准 以《抗菌药物临床指导原则》为准^[7],显效:症状与体征基本消失,病原学检测结果为阴性,影像学检查未见肺部阴影;好转:症状与体征得到显著缓解,病原学检测结果为阴性,影像学检查可见肺部阴影明显缩小;无效:上述症状、体征、病原学检测及影像学检查结果均未见明显变化,甚至有所恶化。治疗有效率=(显效例数+好转例数)/总例

数×100%。

1.2.4 观察指标 比较治疗前及治疗 2 周后两组患者血清生化指标(G-CSF、sTERM-1、sICAM-1)、炎症因子(TNF-α、IL-12、IL-18)、T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平变化,分析治疗 2 周后两组患者治疗效果及疗程内药物不良反应发生情况差异。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS20.0 分析数据,计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗效果比较 治疗 2 周后,联合组治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清生化指标比较 治疗 2 周后,两组血

清 G-CSF、sTERM-1、sICAM-1 水平均较治疗前有显著下降,且联合组明显低于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗效果比较

组别	n	显效[n(%)]	好转[n(%)]	无效[n(%)]	治疗有效率(%)
联合组	42	25(59.53)	13(30.95)	4(9.52)	90.48
对照组	42	16(38.10)	15(35.71)	11(26.19)	73.81
χ^2					3.977
<i>P</i>					0.046

2.3 两组炎症因子比较 治疗 2 周后,两组血清 TNF-α、IL-12、IL-18 水平均较治疗前有显著下降,且联合组明显低于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组血清生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	G-CSF(mg/L)		sTERM-1(ng/L)		sICAM-1(mg/L)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
联合组	42	43.96±6.37	11.35±4.05*	60.47±5.82	35.29±4.12*	0.31±0.11	0.16±0.09*
对照组	42	44.25±6.18	13.91±4.30*	58.56±6.03	38.75±4.46*	0.28±0.10	0.22±0.07*
<i>t</i>		0.212	2.809	1.477	3.693	1.308	3.410
<i>P</i>		0.833	0.006	0.144	0.001	0.195	0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 两组炎症因子比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α		IL-12		IL-18	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
联合组	42	255.13±61.49	136.64±43.87*	77.49±8.12	42.94±6.28*	17.13±3.92	12.04±2.71*
对照组	42	246.27±62.50	181.43±50.61*	75.61±8.31	51.26±6.76*	17.64±3.87	14.69±3.06*
<i>t</i>		0.655	4.334	1.049	5.844	0.600	4.202
<i>P</i>		0.514	<0.001	0.297	<0.001	0.550	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 两组 T 淋巴细胞亚群比较 治疗 2 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前有显著提升,且联合组明显高于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
联合组	42	54.16±4.79	69.32±6.04*	1.31±0.14	1.68±0.20*
对照组	42	54.72±4.86	61.55±5.81*	1.29±0.15	1.52±0.17*
<i>t</i>		0.532	6.008	0.632	3.950
<i>P</i>		0.596	<0.001	0.529	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.5 药物不良反应发生情况比较 治疗 2 周内,联合组发生腹痛或腹泻 1 例(2.38%)、恶心或呕吐 2 例

(4.76%),皮疹或瘙痒 3 例(7.15%),总发生率为 14.29%(6/42);对照组发生腹痛或腹泻 2 例(4.76%)、恶心或呕吐 2 例(4.76%),总发生率为 9.52%(4/42),组间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.454, P = 0.500$)。

3 讨 论

支原体肺炎临床表现往往不甚典型,且多合并有支原体血症,肺部感染后如未及时发现并采取应对措施,还将累及神经、泌尿、心血管等人体关键系统,引发脑炎、肾炎、心肌炎等疾病^[8],因此尽早确诊并优化治疗方案尤为重要。

肺炎支原体不同于细菌,因而诸如青霉素、万古霉素、头孢菌素一类,以干扰肽聚糖细胞壁合成为药理常用药物均对其不产生影响,而大环内酯类抗菌药物则凭借 14~16 元环化学结构,结合于支原体

核糖体亚基,使其蛋白合成能力骤减^[9],从而达到清除病原体的目的。据相关文献报道,阿奇霉素作为第二代大环内酯类抗菌药物,具有较高的组织渗透作用,能迅速从血液向病灶中分布并吸收,且其在组织与血液中的药动学半衰期可达 68 h 与 46 h^[10],用药后的 72 h 内血药浓度可维持并远超过支原体理论最小抑制浓度。IL-18 能促进辅助型 T 淋巴细胞(Th)分化并诱导其合成干扰素,IL-12 则负责调节 Th 分化平衡,二者协同 TNF- α 能促进气道炎症反应发生、发展^[11]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清炎症因子水平均得到显著减低,其中联合组下降幅度较对照组更大,且两组药物不良反应总发生率无明显差异,这表明阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素治疗支原体肺炎可通过有效清除支原体,进而避免其引发的肺局部炎症损伤,究其原因认为阿奇霉素采取序贯疗法能同时确保感染灶区富集药物浓度,并避免持续静脉输注引发进一步感染风险,因而可兼顾疗效与安全性。马明钢^[12]在其研究中对予以证实,发现阿奇霉素序贯疗法较常规治疗能将治疗有效率提高 18%,且安全性得到保障,值得临床借鉴。

G-CSF 是 TNF- α 、干扰素- γ (INF- γ)及内毒素介导巨噬/单核细胞形成的糖蛋白,可参与非特异性细胞免疫过程中的抗炎作用,在肺炎早期监测提示炎症反应爆发的灵敏度相较于 C 反应蛋白(CRP)及白细胞、血小板指标变化更强^[13]。有关学者指出,sTERM-1 是在近年来国内外临床研究中受到广泛关注的炎症相关指标,位于中性粒细胞、成熟单核细胞及巨噬细胞表面,能触发炎症介质合成并抑制抑炎因子表达,进而激活并放大炎症级联反应^[14],其水平升高提示为炎症严重恶化。有专家提出,sICAM-1 是在细胞表面受体发生变化时脱落溶解于血液,支原体则借助自身特殊结构可完成上述病理过程,继而导致嗜酸性粒细胞及内皮细胞黏附,并使 sICAM-1 参与启动呼吸道迟发型超敏变态反应,是支原体肺炎并发哮喘的重要机制^[15],有相当高的临床监测应用价值。本研究中,两组患者治疗后血清 G-CSF、sTERM-1、sICAM-1 水平均得到显著下降,且联合组减低幅度更大,这说明阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素能从病原体杀灭及炎症激活通路等多个方面弱化支原体肺炎患者体内炎症反应,对疾病转归有积极意义。

随着国内感染支原体病例对大环内酯类药物耐药趋势的日益严峻,临床亦发现受耐药菌株感染患者治疗后发热、咳嗽、肺部阴影等征象缓解时间显著延长,故治疗措施优化工作已成为呼吸内科亟待攻克的重难点所在。相关研究表明,肺炎支原体细胞膜表面与宿主细胞含有共同的抗原类型,感染后可诱使机体产生自身抗体引发免疫应答,协同释放 P1 毒性蛋白干扰 T 淋巴细胞正常活化^[16],造成其亚群平衡失调与广泛的免疫功能紊乱。本研究中,两组患者经过治

疗 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平获得显著升高,其中联合组提升幅度较大且治疗有效率较高,提示阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素可通过有效转归支原体肺炎患者机体免疫功能,从而强化治疗效果,有助于其缩短住院治疗周期。孙秀芹等^[17]认为,小剂量短效糖皮质激素短期应用不仅能调节支原体肺炎小儿的细胞、体液免疫功能,还能充分消除气道黏膜水肿及充血并减少分泌物,可极大程度促进通气功能复旧及局部炎症吸收。本研究体会糖皮质激素应用对支原体肺炎患者而言必要性较大,其中甲泼尼龙因具备一定冲击治疗循证基础而相对适宜于治疗重症支原体肺炎,加之其与受体亲和力强且琥珀酸钠盐类剂型水溶性好,药物吸收、代谢较快,因此安全性并不亚于进口的甲基强的松龙等药物,临床推广应用价值较高。

4 结 论

阿奇霉素序贯疗法联合糖皮质激素治疗支原体肺炎,能同时利用阿奇霉素持续的病原体抑制作用,以及糖皮质激素的免疫调节作用,多途径迅速控制炎症反应,促进疾病转归。此方案较单纯阿奇霉素序贯治疗效果更为突出,且安全性良好,有较大的临床应用潜力。

参 考 文 献

- [1] 黄海樱,陈波,周强,等. 广州地区不同人群肺炎支原体感染的流行病学调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(2):300-302.
- [2] 宋明,赵芝娜,徐慰倬. 肺炎支原体感染实验室检测的研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(11):887-893.
- [3] 陈小波,龚央央,王华富,等. 阿奇霉素序贯疗法与常规治疗社区获得性肺炎的荟萃分析[J]. 中国药物与临床,2014,14(8):1022-1025.
- [4] 郭彩霞,李红,郝素莲. 耐药肺炎支原体肺炎与反复使用抗菌药物、免疫功能低下的关系研究[J]. 河北医药,2013,35(1):119.
- [5] 陶仲为. 支原体重症性肺炎应用皮质激素的探讨[J]. 临床肺科杂志,2016,21(2):195.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2010,33(9):643-645.
- [7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则:2015 年版[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:47-48.
- [8] 王新佳. 难治性肺炎支原体肺炎的并发症[J]. 中国医刊,2014,49(7):8-9.
- [9] 赵茂茂,宋波,蒲增惠,等. 肺炎支原体对抗菌药物敏感性以及对大环内酯类的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(20):5027-5029.
- [10] 卢克鹏,林立敏,刘倩,等. 大环内酯类药物治疗下呼吸道感染药动与药效学研究[J]. 人民军医,2015,58(1):102-104.
- [11] 李梅,陈正立,徐茜茹,等. 肺炎支原体肺(下转第 980 页)

D-D 与 β_2 -MG 微型蛋白明显上升,同时,在对患者进行多因素回归分析中发现,患者的血清 CHE、D-D 与 β_2 -MG 均可作为脑梗死患者的独立危险因素,与文献报道一致。

血清 β_2 -MG、CHE、D-D 在急性脑梗死中均存在关键作用,但三者联合检测用于急性脑梗死诊断的研究还不多见。本研究显示,虽然三者单独检测的诊断特异度存在差异,且 CHE 最高,但单项检测的灵敏度和特异度均低于联合检测,其中 β_2 -MG+CHE+D-D 联合检测的灵敏度和特异度最高,AUC 最大。这提示,联合检测能够综合炎症和凝血等指标,大大提升诊断灵敏度和特异度。因此,通过联合检测血清 β_2 -MG、CHE、D-D 水平有助于急性脑梗死患者的病情评估和预后改善,具有很好的临床价值。

4 结 论

综上所述,联合检测血清 β_2 -MG、CHE、D-D 水平对于脑梗死患者的预后具有良好的预测作用,值得临床推广。

参考文献

[1] 刘洋. 急性脑梗死患者血清 Cyst-C、 β_2 -MG 水平的临床观察[D]. 合肥:安徽医科大学,2016.

[2] 刘洋,代瑞宁,史秀丽,等. 急性脑梗死患者血清胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白水平的临床观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016,24(4):405-408.

[3] 陈鹏杰,赵建军,吕学海,等. 补阳还五汤加减对急性脑梗死患者 β_2 -MG 和脑水肿情况的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018,27(4):361-363.

[4] 杨玉红,张志民,何大艳,等. 初次发病的中青年急性期进展性脑梗死患者血清 C 反应蛋白、血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平研究[J]. 中国基层医药, 2016,23(14):2186-2188.

[5] 赵建国,高长玉,项宝玉,等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J]. 中国中西医结合杂志, 2006,26(10):948-949.

[6] LYDEN P, RAMAN R, LIU L, et al. NIHSS training and certification using a new digital video disk is reliable[J].

Stroke, 2005,36(11):2446-2449.

[7] STEPHEN I S, CHRISTUDAS S, ANTONY S, et al. Protective effects of Ficus carica leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and β -cells in type 2 diabetic rats[J]. Pharm Biol, 2017,55(1): 1074.

[8] SINDHURAKAR A, MISHRA A M, GUPTA D, et al. Clinically relevant levels of 4-aminopyridine strengthen physiological responses in intact motor circuits in rats, especially after pyramidal tract injury[J]. Neur Neural Rep, 2017,31(4):387-396.

[9] NATTUDURAI G, BASKAR K, PAULRAJ M G, et al. Toxic effect of Atalantia monophylla essential oil on Callosobruchus maculatus and Sitophilus oryzae[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2017,24(2):1-11.

[10] KASHANI T, JAHANSHAHI M, RAHIMPOUR A, et al. Nanopore molecularly imprinted polymer membranes for environmental usage: selective separation of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid as a toxic herbicide from water [J]. J Macromol Sci, 2016,55(16):1700-1712.

[11] RAMESH K D, SARAVANA K P, GANDHI M R, et al. Delivery of chitosan/dsRNA nanoparticles for silencing of wing development vestigial (vg) gene in Aedes aegypti mosquitoes[J]. Int J Biol Macromol, 2016(86):89-95.

[12] 周发为,杨溢. 急性缺血性脑梗死患者缺血修饰清蛋白、超敏 C 反应蛋白水平及其对预后的价值研究[J]. 中国全科医学, 2016,19(16):1891-1894.

[13] 路蔚,陈金来,刘怀翔. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因突变的脑梗死患者轻度血管性认知功能障碍发病情况研究[J]. 中华老年医学杂志, 2017,36(6):121.

[14] 李春瑶,司味鑫,赵越,等. 血清胆碱酯酶水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2016,45(5):417-421.

[15] 荀顺芹. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物检测在急性脑梗死患者中的临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016,19(14):63-64.

(收稿日期:2018-10-01 修回日期:2018-12-23)

(上接第 985 页)

炎患儿血清中 IL-5、IL-18 和 TNF- α 检测及与病情严重程度研究[J]. 现代预防医学, 2015,42(14):2661-2662.

[12] 马明钢. 阿奇霉素序贯治疗支原体肺炎的临床疗效分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2015,27(9):1073-1075.

[13] 龙欣,黄梁镜. G-CSF、sIL-2R 及 CRP 水平在肺炎患儿血清中的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(23):3442-3443.

[14] 郭健玉,曹登成. CRP、sTREM-1、TNF- α 在小儿支原体肺炎中的临床价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016,37(1):62-64.

[15] 林立,王丽,金尾静,等. 支原体肺炎伴喘息患儿血清细胞间黏附分子-1 与白介素-17A 的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(7):1472-1474.

[16] 于春琳,赵德育. 肺炎支原体肺炎免疫功能与其病情的相关性[J]. 江苏医药, 2017,43(19):1388-1390.

[17] 孙秀芹,李一民. 阿奇霉素序贯疗法联合甲基强的松龙治疗小儿肺炎支原体肺炎[J]. 江苏医药, 2013,39(14): 1703-1704.

(收稿日期:2018-09-25 修回日期:2018-12-29)