

# 参考文献

- 1 Li XB, Zhang ZR, Schluesener HJ. Role of exosomes in immune regulation. *J Cell Mol Med*,2006,10(2):364-375
- 2 Clayton A, Mitchell JP, *et al*. Human Tumor-Derived Exosomes Selectively ImpairLymphocyte Responses to Interleukin-2. *Cancer Res*, 2007,67(15):7458-7466
- 3 萨仁高娃, 吴岩, 肖文华. 5-脱氧杂氮胞苷对肝癌细胞分泌 exosomes 及其免疫相关分子的影响. *中华肿瘤杂志*,2009,31(7):495-499
- 4 萨仁高娃, 吴岩, 肖文华. 肝癌细胞来源的 exosomes 提取方法的改进及电镜观察. *内蒙古医学院学报*,2008,30:424-426
- 5 Taylor DD, Gercel-Taylor C. Tumour-derived exosomes and their role in cancer-associated T-cell signaling defects. *Br J Cancer*,

2005,92:305-311

- 6 Yang Y, Xiu F, Cai Z, *et al*. Increased induction of antitumor response by exosomes derived from interleukin-2 gene-modified tumor cell. *J Cancer Res Clin Oncol*,2007,133(6):389-399
- 7 Zhang HG, Kim H, Liu C, *et al*. Curcumin reverse breast tumor exosome mediated immune suppression of NK cell tumor cytotoxicity. *Biochem Biophys Acta*,2007,1773(7):1116-1123
- 8 Setiadi AF, David MD, Seipp RP, *et al*. Epigenetic Control of the Immune Escape Mechanisms in Malignant Carcinomas. *Molecular and cellular Biology*,2007,27(22):7886-7894

(收稿:2010-11-23)

(修回:2011-05-28)

## 白三烯受体基因多态性与孟鲁司特治疗反应性关系的研究

宣妙燕 蔡晓红 李 宁 俞晨艺 陈小剑 陈新宇 曹顺顺 李秀翠

**摘 要** **目的** 评价哮喘患儿半胱氨酰白三烯受体 1(CysLTR1)927 T/C 位点基因多态性对白三烯受体拮抗剂治疗的反应性。**方法** 选择 2007 年 4 月~2008 年 11 月在笔者医院门诊就诊的哮喘患儿 86 例。用 DNA 直接测序法测定 CysLTR1 927 T/C 位点的基因型,根据基因型将其分为 TT、CT、CC 3 组,予白三烯受体拮抗剂(LTRA)孟鲁司特治疗 6 个月。观察 3 组患儿过敏性鼻炎和临床症状的控制情况,监测治疗前后血清总免疫球蛋白 E(TIgE)、尘螨免疫球蛋白(D1IgE)和肺功能的变化。**结果** 3 组基因型患儿过敏性鼻炎和临床症状的控制情况比较无明显差异( $P>0.05$ ),患儿治疗前后 TiGE、D1IgE 和肺功能第一秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF)的改善,3 组比较亦无差异, $P$  均  $>0.05$ 。**结论** 研究表明,温州地区汉族哮喘患儿 CysLTR1 927 T/C 位点基因多态性与白三烯受体拮抗剂治疗的反应性无关。

**关键词** 白三烯受体拮抗剂 基因多态性 哮喘 儿童

**The Relationship between Polymorphisms of CYSLTR1 and Therapeutic Efficacy of Montelukast.** Xuan Miaoyan, Cai Xiaohong, Li Ning, Yu Chenyi, Chen Xiaojian, Chen Xinyu, Cao Shunshun, Li Xiucui. *Department of Respiratory Medicine, Yuying Children's Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China*

**Abstract Objective** To estimate if there is different reaction in three genotypes of CYSLTR1 927T/C in the children with asthma who took leukotriene receptor antagonist (LTRA) montelukast. **Methods** Eighth-six children with asthma admitted to the out-patient clinic of the Affiliated Yuying Children's Hospital to Wenzhou Medical College from April 2007 to November 2008 were analyzed. Sequence analysis was used for detecting the gene polymorphism of 927T/C of the CYSLTR1 in 86 patients, and we divided patients into three genotype groups of TT, CT and CC. These patients took leukotriene receptor antagonist (LTRA) montelukast for six months. Children in the three genotype groups were monitored for clinical symptom control and allergic rhinitis during the stage of therapy. Total serum immune globulin E (TiGE), dust mite immune globulin E (D1IgE), lung function prior and post-treatment were recorded. **Results** There was no difference found among the three genotype groups in clinical symptom control and allergic rhinitis, either in the improvement in TiGE, D1IgE, lung function such as forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and peak expiratory flow (PEF) prior and post-treatment, with all  $P>0.05$ . **Conclusion** The gene polymorphism of 927T/C of the CYSLTR1 has no relationship with the therapeutic efficacy of

基金项目:浙江省人口和计划生育科技项目;浙江省医学会临床科研基金(2008ZYC26)

作者单位:325027 温州医学院附属育英儿童医院呼吸科(宣妙燕、蔡晓红、俞晨艺、曹顺顺、李秀翠);518028 深圳市妇幼保健院儿科(李宁);325027 温州医学院附属第二医院检验科(陈小剑、陈新宇)

通讯作者:蔡晓红,电子邮箱:caixh839@sina.com

the children with asthma of Chinese Han people in Wenzhou City who took leukotriene receptor antagonist (LTRA).

**Key words** Leukotriene receptor antagonist; Gene polymorphism; Asthma; Children

白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonist, LTRA)在哮喘患者中的疗效得到世界公认。尽管 LTRA 在哮喘患者中疗效显著,然而并不是所有的哮喘患者使用 LTRA 后均能收到满意的治疗效果,这种差异即病人对哮喘药物的个体差异由遗传差异造成的不同个体对药物的活化、代谢、清除方面的差异所决定。在哮喘的相关基因研究中,白三烯受体基因(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)基因型有其独特的遗传特征及分布特点,目前尚不能肯定 CysLTs 的变异与我国哮喘及 LTRA 反应性之间的关系,因此很有必要分析我国汉族哮喘患儿 CysLTs 的多态性分布频率,评价 CysLTs 多态性与 LTRA 药物孟鲁司特治疗反应性的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象:(1)为笔者医院 2007 年 4 月~2008 年 11 月门诊就诊的轻度哮喘患儿。入选对象均符合支气管哮喘防治指南中的诊断标准<sup>[1]</sup>。

2. 实验分组:对 86 例哮喘患儿进行 CysLTR1(cysteinyl-leukotriene receptor type 1)927 T/C 位点基因型测定,根据基因型分为 TT、CT、CC 三组。其中 TT 型 34 例,男性 25 例,女性 9 例,年龄 4.5~12 岁,平均  $7.62 \pm 2.95$  岁;CT 型 22 例,男性 16 例,女性 6 例,年龄 5~11 岁,平均  $7.89 \pm 2.46$  岁;CC 型 30 例,男性 22 例,女性 8 例,年龄 5~13 岁,平均  $8.09 \pm 2.36$  岁。所有病例 4 周内均未全身应用糖皮质激素治疗。3 组患儿性别、年龄无统计学差异( $P > 0.05$ )。本研究经温州医学院附属育英儿童医院伦理委员会讨论通过,家长均已签署知情同意书。

3. 方法:(1)资料采集:自制 0~14 岁儿童哮喘健康档案登记表,由经培训的呼吸专科医师进行全面问诊,登记表内容包括:①患儿姓名、性别、年龄、确诊年龄、哮喘诱发因素等患儿个人基本信息及过敏性鼻炎、湿疹、皮炎、荨麻疹、食物药物过敏等过敏性疾病情况;②患儿哮喘急性期、非急性期病情分级,症状评分及相关辅助检查情况;③患儿监护人学历,职业,以及一级亲属、二级亲属患哮喘、过敏性鼻炎等过敏性疾病情况。治疗 6 个月后登记复诊资料。(2)标本处理:哮喘患儿就诊当日采集静脉血 2ml 于空白管中,分离血清 4℃ 冰箱保存,以备测定 IgE。另采集静脉血 2ml 于 EDTA 抗凝管中, -70℃ 冰箱保存,以备提取 DNA。用美国贝克曼库尔特有限公司的 UniCel Dxl 800 免疫分析系统测定 TIgE,瑞典法玛西亚公司 Unicap 100 免疫反应仪测定 DIgE,德国耶格公司的 MS/Paedtric 肺功能仪检测肺功能。治疗 6 个月后复查。(3)治疗:3 组基因型患儿均单药口服孟鲁司特钠片(顺尔宁,美国默沙东公司生产),2~5 岁:4mg/d;6~13 岁:5mg/d,每晚睡

前服用 1 次,治疗随访 6 个月。

4. 统计分析:计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 *Kruskal-Wallis H* 非参数检验,组内治疗前后 TIgE、DIgE、肺功能的比较,采用配对 *t* 检验,组间治疗前后 TIgE、DIgE 的比较,求差后进行单因素方差分析,组间治疗前后肺功能的比较,采用求改善率后进行单因素方差分析。其中肺功能改善率=(治疗后肺功能-治疗前肺功能)/治疗前肺功能,因方差不齐, TIgE 值、DIgE 值经对数转换后进行统计分析。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。以上统计学分析使用 SPSS 11.5 软件分析。

### 结 果

1. 过敏性鼻炎和临床症状控制情况:86 例哮喘患儿中合并过敏性鼻炎的有 59 例,占总例数的 68.6%。治疗后鼻炎明显好转的患儿占合并过敏性鼻炎的哮喘患儿的百分比为 62.71%<sup>[2]</sup>。3 种基因型鼻炎经治疗后疗效的比较,经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.677, P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 不同基因型哮喘患儿治疗后鼻炎好转情况

| 分组    | <i>n</i> | TT | CT | CC |
|-------|----------|----|----|----|
| 鼻炎好转  | 37       | 10 | 12 | 15 |
| 鼻炎无好转 | 22       | 8  | 7  | 7  |

根据 2006 年 GINA 控制水平标准,以临床控制、部分控制、未控制、加重来判断。TT、CT、CC 3 组予孟鲁司特后哮喘的控制情况进行比较,差异无统计学意义( $H = 4.61, P > 0.05$ , 表 2)<sup>[3]</sup>。

表 2 不同基因型哮喘患儿治疗后哮喘控制情况

| 分组 | 临床控制( <i>n</i> ) | 部分控制( <i>n</i> ) | 未控制( <i>n</i> ) | 加重( <i>n</i> ) |
|----|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| TT | 29               | 3                | 2               | 0              |
| CT | 19               | 2                | 1               | 0              |
| CC | 26               | 3                | 1               | 0              |

2. TIgE:TT 组、CT 组、CC 组治疗后血清 TIgE 对数值均降低明显,与治疗前比较,经配对 *t* 检验,差异有显著性。TT 组检验统计量 *t* 值为 2.436 ( $P < 0.05$ ),CT 组检验统计量 *t* 值为 3.312 ( $P < 0.05$ ),CC 组检验统计量 *t* 值为 2.402 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。3 组治疗后 TIgE 水平改善情况比较:计算 TT、CT、CC 3 组治疗前后 TIgE 差值,经单因素方差分析,差异无统计学意义( $F = 2.782, P > 0.05$ , 表 3)。

表 3 不同基因型哮喘患儿治疗前后血清 TIgE、D1IgE( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | 观察时间 | TIgE(IU/ml) | D1IgE(kua/L) |
|----|----|------|-------------|--------------|
| TT | 34 | 治疗前  | 2.54 ± 0.81 | 1.34 ± 1.02  |
|    |    | 治疗后  | 2.33 ± 0.75 | 1.40 ± 0.92  |
|    |    | 差值   | 0.21 ± 0.20 | 0.07 ± 0.23  |
| CT | 22 | 治疗前  | 2.46 ± 0.73 | 1.21 ± 1.10  |
|    |    | 治疗后  | 2.23 ± 0.59 | 1.22 ± 1.07  |
|    |    | 差值   | 0.23 ± 0.46 | 0.01 ± 0.18  |
| CC | 30 | 治疗前  | 2.52 ± 0.55 | 1.06 ± 1.02  |
|    |    | 治疗后  | 2.33 ± 0.49 | 1.10 ± 1.05  |
|    |    | 差值   | 0.19 ± 0.05 | 0.04 ± 0.73  |

3. D1IgE:TT 组、CT 组、CC 组治疗后血清 D1IgE 对数值与治疗前比较有轻微升高,经配对 *t* 检验,差异无统计学意义。TT 组检验统计量 *t* 值分别为 *t* = 1.732 (*P* > 0.05),CT 组检验统计量 *t* 值为 0.041, (*P* > 0.05),CC 组检验统计量 *t* 值为 0.271(*P* > 0.05,表 3)。3 组治疗后 D1IgE 水平改善情况比较:计算 TT、CT、CC 3 组 D1IgE 治疗前后的差值,经单因素方差分析,差异无统计学意义(*F* = 0.148,*P* > 0.05,表 3)。

4. 肺功能:TT 组、CT 组、CC 组治疗后 FEV1 实测值/预计值均升高明显,与治疗前比较,经配对 *t* 检验,差异有显著性。TT 组检验统计量 *t* 值为 2.341, (*P* < 0.05),CT 组检验统计量 *t* 值为 2.128 (*P* < 0.05),CC 组检验统计量 *t* 值为 2.934(*P* < 0.01)。3 组 PEF 实测值均升高明显,与治疗前比较,差异有显著性。TT 组检验统计量 *t* 值为 2.28 (*P* < 0.05),CT 组检验统计量 *t* 值为 4.56 (*P* < 0.01),CC 组检验统计量 *t* 值为 3.146(*P* < 0.05)。3 组间 FEV1 实测值/预计值、PEF 实测值治疗前后改善率比较,经单因素方差分析,差异无统计学意义,分别为 *F* = 2.99,*P* > 0.05;*F* = 3.05,*P* > 0.05,表 4)。

表 4 不同基因型哮喘患儿治疗前后肺功能 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | 观察时间 | FEV1           | PEF         |
|----|----|------|----------------|-------------|
| TT | 34 | 治疗前  | 90.14 ± 21.22  | 3.24 ± 0.98 |
|    |    | 治疗后  | 98.07 ± 12.72  | 3.49 ± 0.93 |
|    |    | 差值   | 7.93 ± 13.94   | 0.25 ± 0.63 |
|    |    | 改善率  | 0.12 ± 0.12    | 0.10 ± 0.21 |
| CT | 22 | 治疗前  | 92.71 ± 24.74  | 2.45 ± 0.74 |
|    |    | 治疗后  | 103.45 ± 11.01 | 2.99 ± 0.52 |
|    |    | 差值   | 10.75 ± 23.68  | 0.53 ± 0.55 |
|    |    | 改善率  | 0.21 ± 0.41    | 0.31 ± 0.41 |
| CC | 30 | 治疗前  | 85.91 ± 24.11  | 2.76 ± 0.86 |
|    |    | 治疗后  | 97.05 ± 19.80  | 2.94 ± 0.99 |
|    |    | 差值   | 11.15 ± 20.81  | 0.17 ± 0.83 |
|    |    | 改善率  | 0.19 ± 0.37    | 0.09 ± 0.33 |

讨 论

近年来,支气管哮喘患病率(尤其是儿童)及病

死率均呈上升趋势,大多数地区的儿童患病率较 10 年前均有明显增加,哮喘已成为严重的社会卫生问题而引起世界各国的高度重视。

哮喘是一种慢性疾病,其发病机制与炎症有关,也与变态反应有关,常合并过敏性鼻炎等。白三烯是哮喘发病中主要的炎症介质,参与哮喘发病的多个环节,有很多生物学功能,包括引起支气管收缩,提高血管通透性、促进黏膜分泌渗出,补充过敏性疾病炎症细胞,调整细胞因子产生,趋化嗜酸性粒细胞(EOS),影响神经传递和改变气道结构等。白三烯受体拮抗剂(LTRA)活性与白三烯的作用相反,能够显著改善哮喘炎症指标,改善周围气道梗阻、气道阻力、肺容积以及滞留气体<sup>[4]</sup>。LTRA 潜在的抗重塑作用可能与阻止或逆转哮喘病人气道结构改变有关<sup>[5]</sup>。可降低哮喘病人外周血中 EOS 的数量,减少 EOS 迁移至肺组织<sup>[6,7]</sup>。目前 LTRA 代表药物有孟鲁司特、扎鲁司特,孟鲁司特(顺尔宁)是一种选择性并经口有活性的 LTRA,它能有效地抑制半胱氨酰白三烯 C4(LTC4)等与半胱氨酰白三烯受体 1(CysLTR1)结合所产生的生理效应而无任何受体激活活性。

日本学者的研究发现了包括 927 T/C 在内的多个多态性位点,均与哮喘的发生无关,但可能影响特应质个体的药物治疗效果,研究者在鉴定出多态性位点 927C/T 对 CysLTR1 染色体结构和转录调节进行研究后得出以下结论<sup>[8]</sup>;这些多态性均与哮喘/过敏性鼻炎发展无关,然而,在启动子区域的 TCG 和 CAA 单倍体导致不同的转录活性。也有研究认为 CysLT1 927T/C 多态性可能通过与 CysLT1 基因上重要的功能性基因有紧密的连锁不平衡来影响 CysLT1 基因转录或翻译,从而影响药物的治疗效果<sup>[9]</sup>。2007 年,韩国通过研究位点基因多态性对阿司匹林哮喘(AIA)患者对 LTRA 的需要影响时发现,CysLTR1 927 T/C 位点基因多态性在 AIA 患者长期治疗中对 LTRA 需要量是一个有用的基因标记<sup>[10]</sup>。而本哮喘资料显示,予 LTRA 孟鲁司特治疗后评价哮喘改善效果的肺功能指标中,FEV1 与 PEF 较治疗前均有明显改善,表明孟鲁司特对哮喘患儿肺功能的改善有一定的作用,但组间差异却不明显,提示 CysLTR1 927 T/C 基因多态性与孟鲁司特治疗反应性不相关联。Spector 等<sup>[11]</sup>对 266 例哮喘患者进行多中心、双盲对照研究,口服 LTRA 治疗 6 周观察到,可以降低夜间惊醒次数 46%,降低哮喘白日症状 26%,第 1 秒用力呼气容积(FEV1)升高 11%,与本研究结果类似。国外另一项

研究中<sup>[12]</sup>,经 50 个临床中心 681 例缓解期哮喘和 110 例中度和运动诱发型哮喘的随机双盲试验,每日单剂量孟鲁司特治疗可明显改善呼吸道阻塞,无耐受性和反跳,几乎没有不良反应,并发现血和痰液中 EOS 显著减少,可明显减少糖皮质激素(ICS)的应用。此外,ICS 吸入药物疗法可能不能达到哮喘患者被炎症侵袭的小气道,因此,口服 LTRA 亦是控制哮喘炎症的一种重要的辅助治疗。

过敏性鼻炎和支气管哮喘是常见的并发症,常常在同一些患者的身上共存。有资料显示,约 80% 的哮喘患者有过敏性鼻炎,而 1/3 的过敏性鼻炎患者会出现哮喘症状。LTRA 是一种新型的治疗过敏性鼻炎的药物,有多项研究表明,口服 LTRA 对过敏性鼻炎转归、症状改善均有显著益处,在治疗类固醇抵抗性过敏性鼻炎,可以单独选择 LTRA 控制过敏性鼻炎的症状<sup>[13,14]</sup>。本研究予 LTRA 孟鲁司特进行治疗,有 68.60% 的哮喘患儿合并有过敏性鼻炎,而且有 62.71% 的患儿鼻炎症状有明显改善,在对合并有过敏性鼻炎的 CysLTR1 927 T/C 位点 3 种基因型患儿予孟鲁司特治疗后发现,CysLTR1 927 T/C 位点基因多态性与孟鲁司特的治疗反应性不相关联。

IgE 是参与哮喘变态反应的主要抗体,哮喘及变态反应性疾病大多数 IgE 升高。儿童哮喘患者血清总 IgE 的检测可作为观察哮喘的指标,控制总 IgE 水平有利于哮喘的防治<sup>[15]</sup>。本研究显示,3 组基因型患儿予孟鲁司特治疗后,每组内 TIgE 与 DIgE 较前均有明显改善,而组间 IgE 浓度变化无统计学意义,表明孟鲁司特对 IgE 浓度降低有一定的作用,而与该基因多态性不相关联。

LTRA 在哮喘治疗中的作用得到公认,在哮喘治疗中的地位也快速提升。从尝试用于阿司匹林哮喘(AIA)患者,到辅助用于支气管哮喘及过敏性鼻炎的治疗,到目前的一线用药,仅短短数年时间。随着研究的深入,一些不尽人意的方面也正被发现。2007 年的一项研究表明,LTRA 减低 Feno(fractional exhaled nitric oxide)在哮喘儿童中的积聚,停药可导致 Feno 值的增加并恶化哮喘儿童的肺功能<sup>[16]</sup>。这项发现是否具有地域性、能否得到其他不同途径研究的验证,尚很难确定。

基因具有显著的种族差异。我们此次通过对不同基因型使用孟鲁司特的研究,提示 CysLTR1 927 T/C 位点基因多态性对温州地区汉族哮喘儿童 LTRA 药物治疗效果无影响。此结果产生原因可能是本研究的病例的样本量不大,故需要进一步扩大样本量来证实,随

着 CysLTR1 选择性拮抗剂在临床哮喘治疗的广泛应用,这可能对实现哮喘的合理化治疗具有一定的意义。

#### 参考文献

- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008,31(3):177-185
- 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998,33(3):134
- 洪建国. 2006 年版全球哮喘防治倡议[J]. 实用儿科临床杂志, 2007,22(16):1278-1280
- Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airway obstruction in asthma[J]. Eur Respir J, 2006,27(2):307-315
- Montuschi P, Sala A, Dahlen SE, et al. Pharmacological modulation of the leukotriene pathway in allergic airway disease[J]. Drug Discov Today, 2007,12(9-10):404-412
- Walia M, Lodha R, Kabra SK. Montelukast in pediatric asthma management[J]. Indian J Pediatr, 2006,73(4):275-282
- Langlois A, Ferland C, Tremblay GM, et al. Montelukast regulates eosinophil protease activity through a leukotriene-independent mechanism[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006,118(1):113-119
- Zhang J, Migita O, Koga M, et al. Determination of structure and transcriptional regulation of CYSLTR1 and an association study with asthma and rhinitis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2006,17(4):242-249
- Arriba-Mendez S, Sanz C, Isidoro-Garcia M, et al. Analysis of 927T>C CYSLTR1 and -444A>C CLTC4S polymorphisms in children with asthma[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2008,36(5):259-263
- Kim SH, Ye YM, Hur GY, et al. CysLTR1 promoter polymorphism and requirement for leukotriene receptor antagonist in aspirin-intolerant asthma patients[J]. Pharmacogenomics, 2007,8(9):1143-1150
- Speeter SL, Smith LT, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994,150(3):618-623
- Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction[J]. N Engl J Med, 1998,339(3):147-152
- 瞿申红, 李添应, 陈彦球, 等. 白三烯受体拮抗剂和吸入性皮质激素在变应性鼻炎中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005,19(12):557-559
- Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004,5(3):679-686
- Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, et al. Gender differences in IgE-mediated allergic asthma in the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study[J]. J Asthma, 2006,43(3):179-184
- Montuschi P, Mondino C, Koch P, et al. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma[J]. Chest, 2007,132(6):1876-1881

(收稿:2010-12-01)

(修回:2011-03-17)