

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.001

论著·临床研究

儿童哮喘缓解期维持临床控制的干预研究

张雪 潘家华 周浩泉

(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院儿科, 安徽 合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨哮喘缓解期儿童伴发急性上呼吸道感染(AURI)时维持临床控制的干预措施。**方法** 选取100例达到临床控制的哮喘儿童,随机分为观察组和对照组,均以最低剂量吸入性糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂复合制剂(ICS/LABA)每晚吸入维持临床治疗。伴发AURI时均予常规处理;观察组除常规处理外同时给予早期短期升级治疗,即在维持治疗基础上每日早晨加吸等量ICS/LABA复合制剂,维持升级治疗7~10 d。两组急性发作时均根据其病情严重程度按哮喘指南诊治。治疗3、6、9、12个月后观察两组哮喘控制水平、哮喘急性发作严重程度、肺功能指标变化和不良事件发生情况等。**结果** 治疗3、6、9、12个月各随访时间点,观察组哮喘控制率均在90%以上,对照组为80%左右,两组控制率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。各随访时间点观察组哮喘急性发作严重程度明显低于对照组($P<0.05$)。与对照组相比,观察组肺功能大、小气道指标均明显改善($P<0.05$)。与对照组相比,观察组吸入糖皮质激素量以及对家庭生活的影响均明显减少($P<0.05$)。**结论** 哮喘缓解期儿童伴发AURI时早期短期升级治疗可预防哮喘急性发作,提高哮喘控制率,改善肺功能。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 499-504]

[关键词] 哮喘; 上呼吸道感染; 临床控制; 升级治疗; 儿童

Intervention measures for maintenance of clinical control in the remission stage of childhood asthma

ZHANG Xue, PAN Jia-Hua, ZHOU Hao-Quan. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China (Pan J-H, Email: panjiahua1960@163.com)

Abstract: Objective To explore the intervention measures to maintain clinical control in children with asthma in the remission stage when concomitant with acute upper respiratory infection (AURI). **Methods** A total of 100 asthmatic children who had achieved clinical control were randomly divided into observation group and control group. The two groups were both treated with a combination of inhaled corticosteroids and long-acting β_2 receptor agonist (ICS/LABA) at the lowest dose every night. Conventional therapies were used for the two groups when suffering from AURI. In addition to conventional therapies, the observation group was given early short-term upgrade therapy, i.e., on the basis of maintenance therapy, the same amount of ICS/LABA complex preparation was inhaled every morning, which lasted for 7-10 days. Both groups were treated following asthma guidelines according to the severity of the disease at the time of acute attacks. The control rate of asthma, severity of acute attacks, changes in pulmonary function indices, and occurrence of adverse events were evaluated after 3, 6, 9, and 12 months of treatment. **Results** At each time point of follow-up, the rate of asthma control in the observation group was significantly higher than that in the control group (90% vs 80%; $P<0.05$). The severity of acute attacks in the observation group was significantly lower than that in the control group at all follow-up time points ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had significantly improved pulmonary function indices of large and small airways ($P<0.05$) and significantly reduced mean amount of inhaled glucocorticoids and impact on family life ($P<0.01$). **Conclusions** Early short-term upgrade therapy for children with asthma in the remission stage when concomitant with AURI can prevent acute attacks of asthma, raise the rate of asthma control and improve pulmonary function.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 499-504]

Key words: Asthma; Upper respiratory infection; Clinical control; Upgrade therapy; Child

[收稿日期] 2018-12-24; [接受日期] 2019-04-04

[作者简介] 张雪,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 潘家华,男,主任医师,教授。Email: panjiahua1960@163.com。

支气管哮喘(以下简称哮喘)是一种由遗传、环境等多种因素引起的慢性气道炎症性疾病,以急性喘息发作为主要临床特征。急性上呼吸道感染(acute upper respiratory infection, AURI)是小儿常见疾病,已有证据表明,呼吸道病毒感染 AURI 是导致儿童哮喘急性发作和加重的主要因素,与小儿哮喘发病率、病死率的关系较为密切^[1-2]。哮喘缓解期降级治疗后伴发 AURI 时极易引起哮喘反复发作,导致临床症状控制不佳和肺功能异常加重,影响患儿生活质量,导致患儿及家长对哮喘治疗信心不足。本研究通过对哮喘缓解期儿童伴发 AURI 时进行早期干预,以减少降级治疗过程中哮喘急性发作和发作严重程度,达到哮喘长期临床控制和降低未来风险的目的。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年10月至2018年3月我院小儿哮喘专病门诊就诊的哮喘患儿为研究对象。入选标准包括:根据2016年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的“儿童支气管哮喘诊断与防治指南”中的诊断标准确诊为中度哮喘持续期^[3],既往未接

受过正规治疗,在我院哮喘专病门诊经过3~6个月规范化治疗达到临床控制。排除标准包括:有严重心、肝、肾或造血系统疾病、消耗性疾病、遗传代谢性疾病、神经系统疾病者;伴严重鼻炎或鼻窦炎者;不能遵照医嘱配合治疗者;正在参加其他药物研究者。

根据入选标准和排除标准,共纳入100例患儿,其中男56例,女44例;年龄6~14岁,平均年龄 8.4 ± 2.4 岁。病程最短6个月,最长6年,平均 2.6 ± 1.6 年。将100例患儿随机分为观察组和对照组,每组各50例。本研究获得患儿监护人知情同意以及我院伦理委员会批准。

AURI 临床诊断和处理均参照第8版《诸福棠实用儿科学》^[4]和第8版《儿科学》^[5]。哮喘急性发作严重程度评定标准根据2016年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的“儿童支气管哮喘诊断与防治指南”中的 ≥ 6 岁儿童哮喘急性发作严重程度分级^[3]进行。

随访中观察组2例到外地居住、1例自动停药而被剔除;对照组2例因严重发作后而退出。两组年龄、性别构成比、身高、体重、年平均 AURI 次数及每次 AURI 持续时间的比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 治疗前两组基础数据的比较

组别	n	性别(例)		年龄	身高	体重	AURI 年次数	AURI 持续时间
		男	女	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, cm)	($\bar{x} \pm s$, kg)	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$, d/次)
对照组	48	25	23	8.3 ± 2.5	135 ± 14	30 ± 9	3.3 ± 1.6	4.0 ± 1.7
观察组	47	27	20	8.5 ± 2.4	135 ± 15	30 ± 7	3.2 ± 1.6	4.8 ± 1.9
χ^2/t 值		0.276		0.339	0.158	0.060	0.242	1.974
P 值		0.600		0.735	0.875	0.952	0.806	0.051

1.2 治疗方法

入选对象经评估允许降级治疗者均采用最小剂量吸入性糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂联合制剂(ICS/LABA),药物包括舒利迭准纳器(沙美特罗/氟替卡松复方制剂,每吸含50 μ g沙美特罗和100 μ g氟替卡松,葛兰素史克公司生产)、信必可都保(布地奈德/福莫特罗复方制剂,每吸含80 μ g布地奈德和4.5 μ g福莫特罗,阿斯利康公司生产)。根据患儿年龄及其对药物装置吸入技巧掌握程度进行选择。观察组和对照组均以每晚一次吸入 ICS/LABA 联合制剂作为哮喘维持治疗

方案。当两组发生 AURI 时均按需使用抗生素、抗病毒、化痰及相关对症治疗。除此之外,观察组在 AURI 发生时于每日早晨加吸同等剂量 ICS/LABA,持续7~10 d。两组哮喘急性发作时,均根据其严重程度按需予雾化吸入(布地奈德和特布他林加或不加异丙托溴铵)等治疗。

1.3 观察指标

两组每天早晚均监测最大呼气峰流速(PEF),记录哮喘日记卡。治疗后3、6、9、12个月行病情评估并记录哮喘控制水平分级,部分控制和未控制者均予升级治疗或越级治疗,以达到哮喘临

床控制。每3个月复查肺功能，两组第一秒最大呼气量（FEV₁）占预计值百分比达80%以上者继续使用研究起始用药方法。肺功能检测使用德国耶格 Master Screen 型肺功能仪。主要观察指标：（1）大气道功能指标：用力肺活量（FVC）、FEV₁及一秒率（FEV₁/FVC）、最大呼气流速峰值（PEF）；（2）小气道功能指标：用力呼气初期瞬间流速值（FEF₂₅）、用力呼气中期瞬间流速值（FEF₅₀）、用力呼气后期瞬间流速值（FEF₇₅）。测得值均以实测值占预计值的百分比表示。

随访期间所有家长每天均需记录患儿用药情况、学习生活影响及诊治花费情况等，主要包括：每天吸入激素剂量、雾化泵吸入激素（即布地奈德混悬液）剂量；患儿因哮喘病缺课及家长误工天数；家庭因哮喘病花费费用。

1.4 疗效判定标准

根据2016年“儿童支气管哮喘诊断与防治指南”中哮喘控制水平分级判断标准^[3]进行疗效判定，即控制：指过去4周无日间症状或≤2次/周，无夜间症状或憋醒，无应急缓解药物的使用，无活动受限；部分控制：指过去4周出现以下项目的1~2项（任何1周有日间症状>2次/周或多次出现，

有夜间症状或憋醒，应急药物使用>2次/周，有活动受限）；未控制：指过去4周，任何1周内出现≥3项“部分控制”中的项目。

1.5 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用成组 t 检验；计数资料以率（%）表示，组间比较采用卡方检验；等级资料采用Mann-Whitney U 秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

哮喘维持治疗中，观察组16例、对照组19例选择沙美特罗/氟替卡松复方制剂，观察组31例、对照组29例选择布地奈德/福莫特罗复方制剂，两组药物选择种类的比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗3、6、9、12个月后，观察组哮喘临床控制率明显高于对照组，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），其中观察组各观察时点临床控制率均在90%以上，对照组为80%左右，见表2。

表2 两组治疗3、6、9、12个月临床疗效的比较

组别	例数	3个月				6个月				9个月				12个月			
		控制 (例)	部分 控制 (例)	未控 制 (例)	控制 率(%)	控制 (例)	部分 控制 (例)	未控 制 (例)	控制 率(%)	控制 (例)	部分 控制 (例)	未控 制 (例)	控制 率(%)	控制 (例)	部分 控制 (例)	未控 制 (例)	控制 率(%)
对照组	48	40	6	2	83	38	9	1	79	37	8	3	77	39	7	2	81
观察组	47	45	2	0	96	44	3	0	94	45	1	1	96	45	2	0	96
χ^2 值					3.885				4.198				7.002				4.873
P 值					0.049				0.040				0.008				0.027

2.2 两组哮喘急性发作严重程度的比较

各观察时间点两组患儿哮喘急性发作严重程度比较，差异均具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），

显示观察组哮喘急性发作严重程度低于对照组，见表3。

表3 两组各观察时间点哮喘急性发作严重程度的比较（例）

组别	例数	3个月				6个月				9个月				12个月			
		未发作	轻度	中度	重度	未发作	轻度	中度	重度	未发作	轻度	中度	重度	未发作	轻度	中度	重度
对照组	48	40	7	1	0	38	6	3	1	37	7	2	2	39	5	3	1
观察组	47	45	2	0	0	44	2	1	0	45	2	0	0	45	1	1	0
U 值					987				964				914				965
P 值					0.048				0.040				0.007				0.028

2.3 肺功能改善情况

2.3.1 大气道功能指标 治疗期间两组 FVC 的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 3 个月后, 两组 FEV1/FVC 和 PEF 的比较差异亦无统计

学意义 ($P>0.05$) ; 治疗 6、9、12 个月后, 观察组 FEV1/FVC 和 PEF 均显著高于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组各观察时间点大气道功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	3 个月			6 个月			9 个月			12 个月		
		FVC	FEV1/ FVC	PEF	FVC	FEV1/ FVC	PEF	FVC	FEV1/ FVC	PEF	FVC	FEV1/ FVC	PEF
对照组	48	83.6 $\pm$ 3.1	83 $\pm$ 5	85 $\pm$ 3	85.2 $\pm$ 3.1	83 $\pm$ 5	85 $\pm$ 4	87.2 $\pm$ 4.4	83 $\pm$ 5	86 $\pm$ 5	88.9 $\pm$ 4.6	82 $\pm$ 5	85 $\pm$ 5
观察组	47	84.3 $\pm$ 2.7	84 $\pm$ 4	85 $\pm$ 4	86.0 $\pm$ 3.3	85 $\pm$ 4	87 $\pm$ 4	88.5 $\pm$ 4.6	88 $\pm$ 5	88 $\pm$ 5	89.4 $\pm$ 4.8	88 $\pm$ 4	89 $\pm$ 5
<i>t</i> 值		1.203	1.320	0.114	1.290	2.301	2.543	1.426	4.403	2.063	0.455	5.973	3.837
<i>P</i> 值		0.232	0.190	0.910	0.200	0.024	0.013	0.157	<0.001	0.042	0.650	<0.001	<0.001

注: [FVC]用力肺活量; [FEV1/FVC]一秒率; [PEF]最大呼气流速峰值。

2.3.2 小气道功能指标 治疗 3 个月后, FEF25 及 FEF50 在两组间的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$) ; 治疗 6、9、12 个月后, 观察组 FEF50 显著高于对照组, 差异有统计学意义

(均 $P<0.05$) ; 治疗 12 个月后, 观察组 FEF25 亦显著高于对照组 ($P<0.05$) ; 各时间点观察组 FEF75 均显著高于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组各观察时间点小气道功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	3 个月			6 个月			9 个月			12 个月		
		FEF25	FEF50	FEF75	FEF25	FEF50	FEF75	FEF25	FEF50	FEF75	FEF25	FEF50	FEF75
对照组	48	93 $\pm$ 5	90 $\pm$ 5	85 $\pm$ 5	92 $\pm$ 5	87 $\pm$ 5	84 $\pm$ 4	91 $\pm$ 4	84 $\pm$ 4	81 $\pm$ 4	92 $\pm$ 3	86 $\pm$ 3	81 $\pm$ 4
观察组	47	93 $\pm$ 5	91 $\pm$ 4	89 $\pm$ 4	93 $\pm$ 5	89 $\pm$ 5	87 $\pm$ 4	93 $\pm$ 4	89 $\pm$ 4	87 $\pm$ 4	94 $\pm$ 3	92 $\pm$ 4	86 $\pm$ 4
<i>t</i> 值		0.490	1.020	3.390	1.741	2.026	3.631	1.601	6.522	7.597	2.474	9.211	6.883
<i>P</i> 值		0.625	0.310	0.001	0.085	0.046	0.001	0.113	<0.001	<0.001	0.015	<0.001	<0.001

注: [FEF25]用力呼气初期瞬间流速值; [FEF50]用力呼气中期瞬间流速值; [FEF75]用力呼气后期瞬间流速值。

2.4 两组学习和生活影响的比较

观察组平均吸入糖皮质激素总量 (应用雾化泵吸入布地奈德量和哮喘维持治疗小剂量 ICS 用量) 及因哮喘平均缺课天数、家长平均误工天数、家庭花费等均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) , 见表 6。

表 6 两组每天吸入激素量及因哮喘受到的生活影响比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	吸入激素 ($\mu\text{g/d}$)	缺课 天数 (d/年)	家长误工 天数 (d/年)	因哮喘 花费 (元/年)
对照组	48	188 $\pm$ 15	2.63 $\pm$ 1.76	2.83 $\pm$ 1.81	6700 $\pm$ 556
观察组	47	109 $\pm$ 14	1.31 $\pm$ 1.28	1.04 $\pm$ 0.93	3900 $\pm$ 292
<i>t</i> 值		27.153	4.173	6.043	30.633
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 不良反应

两组均未出现明显不良反应。

3 讨论

哮喘治疗的最终目标是达到完全控制水平, 使哮喘疾病不影响患者及家庭生活, 而达到临床控制水平仍是重大难题。在哮喘达到临床缓解后药物减量过程中易引起哮喘再次或反复发作。哮喘反复发作的影响因素较为复杂, 过敏原 (花粉、尘螨及环境中各类工业气体等)、呼吸道感染、气候、药物及运动等因素均可引起哮喘急性发作^[6]。第三次我国城市儿童哮喘流行病学调查指出, 呼吸道感染是哮喘急性发作的最常见诱因, 约占

87.9%^[7]。亦有研究提出, AURI 是诱发各年龄段哮喘患者喘息发作的主要原因, 是引起哮喘未控制的主要因素^[8-9]。呼吸道合胞病毒、流感病毒、鼻病毒等感染后引起气道大量炎症细胞和细胞因子分泌, 与儿童变应原之间存在相互交叉作用, 病毒感染后支气管黏膜屏障功能减弱, 致使变应原接触到相应作用靶点, 引起速发和迟发变态反应, 同时下调 β_2 受体兴奋性、破坏 M2 胆碱能受体功能、提高胆碱能神经反应性等, 进而影响哮喘临床控制, 降低肺功能。已有研究提出鼻病毒感染后可引起 5~8 岁年龄段儿童肺功能明显下降^[10-11]。针对呼吸道病毒感染的多发性及其对哮喘的影响, 目前尚缺乏预防病毒诱发哮喘急性发作的有效措施。有学者提出应用病毒疫苗来预防, 但由于病毒存在数百种血清型及接种疫苗的利弊关系未得到证实, 使得这一方法难以得到实施^[12]。

本研究通过对维持临床治疗哮喘缓解患儿伴发 AURI 时, 给予早期短期升级治疗方案治疗 7~10 d, 观察其临床应用疗效和相关指标的变化。结果显示, 各时间点观察组哮喘控制率均达到 90% 以上, 对照组控制率在 80% 左右, 经比较两组差异具有统计学意义; 与对照组相比, 随访各时间点观察组哮喘急性发作严重程度明显降低。以上结果提示哮喘维持治疗期间伴发 AURI 时, 给予早期升级治疗方案可减少哮喘急性发作, 提高哮喘临床控制率, 降低哮喘急性发作严重程度。

对本组病例肺功能指标分析显示, 大气道指标在治疗 6、9、12 个月后, 观察组 FEV1/FVC 和 PEF 均较对照组明显改善, 提示本短期升级治疗方案可以降低未来哮喘急性发作风险。针对小气道指标, FEF25 值在前三次(治疗后 3、6、9 个月)随访两组之间无差异, 治疗 12 个月后观察组较对照组改善明显; FEF50 在治疗 6、9、12 个月后观察组显著高于对照组; 各时间点观察组 FEF75 均较对照组增加。以上结果提示, 缓解期哮喘儿童伴发 AURI 时, 应用低剂量 ICS/LABA 联合制剂早期短期升级治疗方案可有效改善肺功能。

本研究显示, 观察组和对照组两组在 ICS/LABA 联合制剂选择种类差异无统计学意义的基础上, 观察组平均吸入糖皮质激素量及其对家庭生活的影响均较对照组明显减少。结果表明, 哮喘缓解期伴发 AURI 时, 通过早期应用 ICS/LABA 联

合制剂短期升级治疗, 可减少吸入性糖皮质激素使用量, 减少哮喘对家庭生活的影响, 能够提高哮喘诊治过程中的依从性。本研究中维持治疗药物布地奈德/福莫特罗和沙美特罗/氟替卡松复合制剂是近年公认的临床控制哮喘效果较好的 ICS/LABA 联合制剂, 均为干粉吸入剂, 均可用于治疗哮喘以达到临床控制。二者主要区别是药物成分不同, 福莫特罗起效时间快于沙美特罗, 但起效快并不是治疗哮喘的最终目的, 目的是哮喘有无达到临床控制, 哮喘长期治疗方案中此两种药物可以相互替代^[13]。

有研究指出, ICS 应用于哮喘儿童可以降低哮喘急性发作的风险^[14], 但对于应用 ICS 阻止病毒诱发喘息急性发作很难理解。ICS 作用机制分为经典途径和非经典途径, 即利用激素与细胞浆内的激素受体(浆受体)转运进入细胞核后影响核酸的转录或与细胞膜激素受体(膜受体)结合而发挥抗炎作用, 与支气管舒张剂合用有协同作用。然而, Kim 等^[15]研究认为糖皮质激素可有效抑制鼻病毒刺激机体前炎症因子(CCL5、CXCL8、IL-6 和 CXCL10)的释放, 在一定浓度范围时降低支气管上皮细胞释放与气道重塑有关的纤维生长因子和血管内皮生长因子。因此哮喘缓解期伴发 AURI 时, 可诱发或加重气道变应性炎症引起黏膜肿胀、气道痉挛, 早期给予 ICS/LABA 复合制剂可通过 ICS 作用抑制气道炎症反应, LABA 松弛支气管平滑肌, 缓解气流受限, 减轻气道阻塞, 可有效防治哮喘急性发作。近几年已有研究提出, 在哮喘发作前期适当增加 ICS/LABA 复合制剂吸入次数, 可避免哮喘急性发作, 减轻哮喘急性发作严重程度, 减少全身激素应用^[16-18], 本研究结果与之相符。

综上所述, 本研究通过对哮喘缓解期儿童伴发 AURI 时早期应用 ICS/LABA 复合制剂短期升级治疗, 提高了哮喘缓解期临床控制率, 减轻了哮喘急性发作严重程度, 同时减少了激素吸入量及对家庭生活的影响, 可作为一种优化哮喘治疗的干预方案。对于哮喘缓解期控制药物使用及伴发 AURI 时药物使用原则, 仍需要大量临床资料调查研究, 以达到长期临床控制哮喘低成本、高效益、少不良反应的目的, 使我国儿童哮喘合理规范管理进入新阶段, 从而降低儿童哮喘发病率、住院率、致残率、病死率, 提高患者生命质量。

【参考文献】

- [1] Edlmayr J, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, et al. Allergen-specific immunotherapy: towards combination vaccines for allergic and infectious diseases[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 352: 121-140.
- [2] Gidaris D, Urquhart D, Anthracopoulos MB. They said it was bronchiolitis; is it going to turn into asthma doctor?[J]. *Respirology*, 2014, 19(8): 1158-1164.
- [3] 中华医学会儿科学分会,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- [4] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1247-1251.
- [5] 王卫平. 儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 266-268.
- [6] 刘树俊, 王婷婷, 曹世钰, 等. 中国儿童哮喘危险因素的Meta分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(3): 218-223.
- [7] 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.
- [8] Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 895-906.
- [9] Zomer-Kooijker K, Uiterwaal CS, Verschueren KJ, et al. Respiratory tract infections and asthma control in children[J]. *Respir Med*, 2014, 108(10): 1446-1452.
- [10] Bønnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, et al. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 81-86.
- [11] Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(2): 172-178.
- [12] Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments[J]. *JAMA*, 2015, 313(16): 1619-1620.
- [13] Hatziaiorou E, Kouroukli E, Galogavrou M, et al. Efficacy and safety of the combination fluticasone propionate plus salmeterol in asthmatic preschoolers: an observational study[J]. *J Asthma*, 2018: 1-8.
- [14] Cazeiro C, Silva C, Mayer S, et al. Inhaled corticosteroids and respiratory infections in children with asthma: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2017, 139(3). pii: e20163271.
- [15] Kim SR, Song JH, Ahn JH, et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of budesonide against human rhinovirus infection mediated via autophagy activation[J]. *Antiviral Res*, 2018, 151: 87-96.
- [16] O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1865-1876.
- [17] Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(1). pii: 1701688.
- [18] Yoshihara S, Fukuda H, Tamura M, et al. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination therapy in infants and preschool children with asthma insufficiently controlled by inhaled corticosteroids[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016, 66(7): 371-376.

(本文编辑: 邓芳明)