

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.002

论著·临床研究

哮喘高危婴幼儿喘息发作期病毒病原及过敏原检测分析

王婷 张嵘 孙慧明 黄莉 陈正荣 王美娟 朱灿红
季伟 严永东 王宇清 郝创利

(苏州大学附属儿童医院呼吸科, 江苏 苏州 215003)

[摘要] **目的** 分析哮喘高危婴幼儿喘息发作期病毒病原学、过敏原分布, 为喘息患儿的早期诊断与干预治疗提供帮助。**方法** 选取2016年4月至2017年8月因喘息性支气管炎和喘息性支气管肺炎住院的135例哮喘高危婴幼儿为研究对象。采用荧光探针PCR法检测患儿鼻咽部抽吸物标本甲型流感病毒(Flu-A)、呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(ADV)、副流感病毒(PinF)、人鼻病毒(HRV)、人偏肺病毒(hMPV)、博卡病毒(HBoV)感染情况; 采用ImmunoCAP技术检测患儿吸入性变应原、食物性变应原及总IgE浓度。**结果** 135例患儿中, 鼻咽部抽吸物标本病毒检出阳性率为49.6%, 各病毒检出阳性率由高到低依次为HRV 25.2%、HBoV 9.6%、RSV 8.1%、PinF 5.9%、Flu-A 3.7%、ADV 1.5%、hMPV 0.7%。HRV在1~3岁年龄组检出率高于<1岁组($P<0.05$)。过敏原筛查试验阳性率为59.3%, 吸入性过敏原阳性率为44%, 食物性过敏原阳性率为89%; 吸入性过敏原中阳性率由高到低依次为尘螨77%、霉菌37%、花粉26%、动物皮屑9%; 食物性过敏原中阳性率由高到低依次为鸡蛋白73%、牛奶68%。<1岁组吸入性过敏原阳性率大于1~3岁组($P<0.05$); 1~3岁组T-IgE水平明显高于<1岁组($P<0.05$)。病毒检出组吸入性过敏原阳性率大于病毒未检出组($P<0.05$)。第2次喘息患儿吸入性、食物性过敏原阳性率及T-IgE水平均高于第1次喘息患儿($P<0.05$); 吸入性过敏原尘螨、霉菌在第2次喘息患儿中阳性率高于第1次喘息患儿($P<0.05$)。**结论** 早期HRV感染和吸入性过敏原阳性与哮喘高危婴幼儿喘息发生密切相关。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 505-510]

[关键词] 喘息; 病毒; 过敏原; 婴幼儿

Detection of viral pathogens and allergens in infants and young children at high risk of asthma during a wheezing episode

WANG Ting, ZHANG Rong, SUN Hui-Ming, HUANG Li, CHEN Zheng-Rong, WANG Mei-Juan, ZHU Can-Hong, JI Wei, YAN Yong-Dong, WANG Yu-Qing, HAO Chuang-Li. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215003, China (Yan Y-D, Email: yyd3060@126.com)

Abstract: Objective To investigate the viral etiology and allergen distribution in infants and young children at high risk of asthma during a wheezing episode. **Methods** A total of 135 infants and young children at high risk of asthma were enrolled who were admitted due to asthmatic bronchitis or asthmatic bronchopneumonia between April 2016 and August 2017. Fluorescent probe PCR was used to measure influenza A (Flu A), respiratory syncytium virus (RSV), adenovirus (ADV), parainfluenza virus (PinF), human rhinovirus (HRV), human partial lung virus (hMPV) and human bocavirus (HBoV) in nasopharyngeal aspirates. ImmunoCAP was used to measure inhaled allergens, food allergens, and total IgE concentration. **Results** Among the 135 patients, the overall virus detection rate of nasopharyngeal aspirates was 49.6%, and HRV had the highest detection rate of 25.2%, followed by HBoV (9.6%), RSV (8.1%), PinF (5.9%), Flu-A (3.7%), ADV (1.5%) and hMPV (0.7%). The 1-3 years group had a significantly higher detection rate of HRV than the <1 year group ($P<0.05$). The positive rate of allergen screening was 59.3%, with 44% for inhaled allergens and 89% for food allergens. Among the inhaled allergens, dust mites had the highest positive rate of 77%, followed by mould (37%), pollen (26%) and animal dander (9%). Among the food allergens, egg white had a positive rate of 73% and milk had a

[收稿日期] 2018-12-04; [接受日期] 2019-05-09

[基金项目] 国家卫计委公益性行业科研专项(201502025); 苏州市科技计划项目(SS201537; SYS201640; SS201765)。

[作者简介] 王婷, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 严永东, 男, 主任医师, 副教授。Email: yyd3060@126.com。

positive rate of 68%. The <1 year group had a significantly higher positive rate of inhaled allergens than the 1-3 years group ($P<0.05$). The 1-3 years age group had a significantly higher level of T-IgE than the <1 year group ($P<0.05$). The positive virus group had a significantly higher positive rate of inhaled allergens than the non-virus group ($P<0.05$). The children with the second wheezing episode had significantly higher positive rates of inhaled allergens and food allergens and level of T-IgE than those with the first wheezing episode ($P<0.05$). The children with the second wheezing episode also had significantly higher positive rates of dust mites and mould than those with the first wheezing episode ($P<0.05$).

Conclusions Early HRV infection and inhaled allergen sensitization are closely associated with the development of wheezing in infants and young children at high risk of asthma. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(6): 505-510]

Key words: Wheezing; Virus; Allergen; Infant and young child

喘息是婴幼儿时期常见的临床病症,其发病率呈逐年上升趋势^[1],严重影响儿童健康和生活质量。40%~50%的婴幼儿发生过至少1次喘息,40%~50%的患儿喘息可持续超过6岁,部分可能发展为哮喘。呼吸道感染和变态反应被认为是引起婴幼儿喘息发作甚至反复喘息的常见原因^[2]。由于受到实验室条件和检测技术的限制,以往关于病毒检测分析的报道往往零碎而不全面,检测方法更多采用单份血清抗体测定和脱落上皮细胞中抗原检测,灵敏度和特异度偏低。本研究采用荧光探针 PCR 方法检测患儿鼻咽抽吸物中7种病毒,探讨不同病毒在婴幼儿喘息中的分布规律;并使用 ImmunoCAP 技术(国际公认的过敏性疾病体外检测的金标准)了解喘息患儿的过敏原分布,为喘息患儿的早期诊断与防治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月至2017年8月因喘息性支气管炎和喘息性支气管肺炎入住苏州大学附属儿童医院呼吸科的135例哮喘高危患儿为研究对象,其中男78例、女57例,男女比例为1.4:1;年龄范围7~21个月,中位年龄12个月。临床均表现咳嗽、气促、喘息,肺部听诊可闻及哮鸣音,诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[3]。入选标准:≤3岁,病程≤7d,肺部听诊有哮鸣音,为第1次喘息或第2次喘息,且需具备以下任一条件:(1)有哮喘一级亲属家族史;(2)医师明确诊断的过敏性鼻炎、湿疹、食物过敏;(3)既往外周血嗜酸性粒细胞增多(>4%);(4)既往过敏原检测提示吸入性或食物性过敏原致敏Ⅱ级以上。排除标准:先天性呼吸道畸形、肺部发育不良等呼吸系统疾病,肺部影像学存在间质性肺疾病或

重症肺炎,其他各种非呼吸道疾病引起的喘息,伴有心、肝、肾、血液等系统及代谢性疾病等。

本研究经苏州大学附属儿童医院伦理委员会审批批准(批准文号:2015LW006),征得患儿监护人同意并签署知情同意书。

1.2 痰液标本采集

入院24h内使用无菌负压吸痰法采集患儿鼻咽部分泌物。先清理鼻腔,后将吸痰软管经鼻腔插入7cm左右达到咽部以下,吸取鼻咽部分泌物2mL移入到加入无菌生理盐水的试管中,振荡混匀。合格标本的判断标准:白细胞>25个/低倍镜视野,鳞状上皮细胞<10个/低倍镜视野。

1.3 荧光定量 PCR 检测 7 种病毒

(1)4倍体积的生理盐水加入至上述采集的鼻咽分泌物试管中,室温条件下1800 r/min离心5 min,取上清;采用德国 Qiagen 公司的 QIAamp MinElute Virus Spin Kit 核酸提取试剂盒提取病毒核酸。(2)核酸扩增:采用广州中山大学达安基因股份有限公司的甲型流感病毒(Flu-A)、呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(ADV)、副流感病毒(PinF)、人鼻病毒(HRV)、人偏肺病毒(hMPV)、博卡病毒(HBoV)核酸检测基因盒,按照不同反应试剂及条件在荧光定量 PCR 仪上进行检测。仪器为美国 BIO-RAD 公司的 Icycleriq 荧光定量 PCR 仪。(3)结果判读:根据荧光曲线结果判定,结果以 Ct 值显示,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行相对定量分析,电脑自动分析结果。

1.4 婴幼儿变应原过筛试验

应用瑞典 Pharmacia 公司 UniCAP250 全自动荧光免疫分析系统,采用 ImmunoCAP 技术,进行酶联免疫吸附试验(ELISA),用吸附于测定帽中的各种抗原测定血清中的 sIgE 含量。具体方法如下:患儿入院后即采集静脉血4~5 mL,2500 r/min离心10 min后留取血清进行过敏原检测。每项

目检测需要 40 μ L 血清,检测项目包括吸入性变应原户尘螨 d1、粉尘螨 d2、猫毛皮屑 e1、狗毛皮屑 e5、烟曲霉 mx2、交链孢霉 m6、春夏花粉 tx4、夏秋花粉 wx5、食物性变应原鸡蛋白 f1、牛奶 f2、总 IgE (T-IgE) 浓度,共计 11 项。将血清样本、参考血清分别加入已包被有吸入组混合变应原的反应杯中,经孵育、洗涤后加入酶标抗原抗体复合物,再加入荧光底物发色,测定荧光强度,UniCAP250 仪器自动完成上述过程。结果判断:荧光强度 <0.35 KU/L 为 0 级(未检出特异性抗体),荧光强度 ≥ 0.35 KU/L 为 1 级(极低抗体滴度,通常没有临床症状,但比较敏感),荧光强度 ≥ 0.70 KU/L 为 2 级(低抗体滴度,如果在该类别上限,通常有症状),荧光强度 ≥ 3.5 KU/L 为 3 级(特异性抗体滴度明显,通常出现临床症状),荧光强度 ≥ 17.5 KU/L 为 4 级(高滴度的特异性抗体,总是出现临床症状),荧光强度 ≥ 50 KU/L 为 5 级(特异性抗体滴度很高),荧光强度 ≥ 100 KU/L 为 6 级(特异性抗体滴度很高)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、 χ^2 校正检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒病原检出情况及其分布

135 例患儿鼻咽部分泌物标本中,共有 67 例检出至少一种病毒,总病毒检出率为 49.6% (67/135),各病毒检出阳性率由高到低依次为 HRV 25.2% (34/135)、HBoV 9.6% (13/135)、RSV 8.1% (11/135)、PinF 5.9% (8/135)、Flu-A 3.7% (5/135)、ADV 1.5% (2/135)、hMPV 0.7% (1/135)。有 7 例为两种病毒混合感染,其中 HRV 混合感染占 71% (5/7),HBoV 混合感染占 71% (5/7),PinF 混合感染占 29% (2/7)。

<1 岁患儿共 62 例,其中 HRV 检出率最高 (16%, 10/62),其次为 RSV 10% (6/62) 和 PinF 10% (6/62); 1~3 岁患儿共 73 例,也以

HRV 检出率最高 (33%, 24/73),其次为 HBoV 11% (8/73) 和 RSV 7% (5/73); HRV 在 1~3 岁患儿中检出率高于 <1 岁患儿,差异有统计学意义 ($\chi^2=4.99$, $P<0.05$),其他病毒检出率在两年龄组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1。

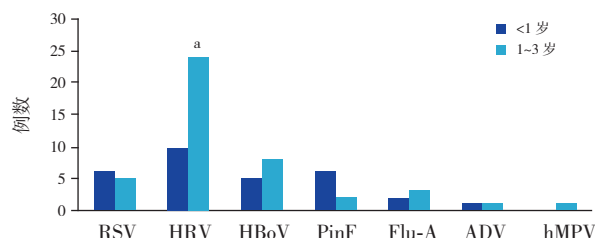


图1 各病毒感染例数在不同年龄组的分布 [RSV] 呼吸道合胞病毒; [HRV] 人鼻病毒; [HBoV] 博卡病毒; [PinF] 副流感病毒; [Flu-A] 甲型流感病毒; [ADV] 腺病毒; [hMPV] 人偏肺病毒。a 示与 <1 岁组比较, $P<0.05$ 。

2.2 过敏原检出情况及其分布

135 例哮喘高危患儿中共 80 例经变应原筛查试验显示阳性,阳性率为 59.3% (80/135),吸入性过敏原阳性率为 44% (35/80),食物性过敏原阳性率为 89% (71/80),两者均阳性占 32% (26/80),食物性过敏原阳性率明显高于吸入性过敏原阳性率 ($\chi^2=36.23$, $P<0.01$);吸入性过敏原中阳性率由高到低依次为尘螨 77% (27/35)、霉菌 37% (13/35)、花粉 26% (9/35)、动物皮屑 9% (3/35);食物性过敏原中阳性率由高到低依次为鸡蛋白 73% (52/71)、牛奶 68% (48/71)。

<1 岁患儿吸入性过敏原阳性率高于 1~3 岁患儿 ($P<0.05$),食物性过敏原阳性率在两年龄组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 1~3 岁患儿 T-IgE 水平明显高于 <1 岁患儿 ($P<0.05$) (表 1)。两年龄组患儿尘螨、动物皮屑、霉菌、花粉阳性率比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 病毒感染与过敏的关系

在 RSV、HRV、HBoV、PinF、Flu-A、ADV、hMPV 感染患儿中,吸入性过敏原阳性率分别为 73% (8/11)、24% (8/34)、31% (4/13)、38% (3/8)、60% (3/5)、50% (1/2)、100% (1/1),食物性过敏原阳性率分别为 73% (8/11)、47% (16/34)、46% (6/13)、25% (2/8)、40% (2/5)、0、0。

病毒检出阳性患儿吸入性过敏原阳性率高于

病毒未检出患儿 ($P<0.05$), 食物性过敏原阳性率、T-IgE 在两组患儿间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表3。

表1 不同年龄患儿吸入性/食物性过敏原阳性率及 T-IgE 比较

年龄	例数	吸入性过敏原 阳性 [例 (%)]	食物性过敏原 阳性 [例 (%)]	T-IgE [$M(P_{25}, P_{75})$, KU/L]
<1岁	62	23(37)	31(50)	94.3(11.7, 92.0)
1~3岁	73	12(16)	40(55)	217.6(19.5, 170.3)
$\chi^2(Z)$ 值		5.796	0.312	(-2.870)
P 值		0.025	0.610	0.004

表2 不同年龄不同种类吸入性过敏原阳性率比较
[例 (%)]

年龄	例数	尘螨	动物皮屑	霉菌	花粉
<1岁	62	17(27)	3(5)	6(10)	5(8)
1~3岁	73	10(14)	0(0)	7(10)	4(5)
$\chi^2(\chi^2)$ 值		3.951	-	0	(0.064)
P 值		0.054	0.094	1.000	0.731

表3 病毒检出与未检出患儿吸入性/食物性过敏原阳性率及 T-IgE 比较

组别	例数	吸入性过敏原 阳性 [例 (%)]	食物性过敏原 阳性 [例 (%)]	T-IgE [$M(P_{25}, P_{75})$, KU/L]
病毒检出	67	28(42)	34(51)	187.4(12.9, 132.2)
病毒未检出	68	7(10)	37(54)	139.1(15.9, 120.0)
$\chi^2(Z)$ 值		6.231	0.560	(-0.451)
P 值		0.012	0.541	0.652

2.4 不同喘息次数与病毒病原及过敏原的关系

第1次喘息患儿 RSV、HRV、HBoV、PinF、Flu-A、ADV、hMPV 七种病毒检出率分别为 8% (3/37)、19% (7/37)、11% (4/37)、0、5% (2/37)、0、3% (1/37), 第2次喘息患儿分别为 8% (8/98)、28% (27/98)、9% (9/98)、8% (8/98)、3% (3/98)、2% (2/98)、0; 两组中均为 HRV 检出率最高, 且两组间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

第2次喘息患儿吸入性过敏原阳性率、食物性过敏原阳性率及 T-IgE 高于第1次喘息患儿 ($P<0.05$); T-IgE 在两组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 吸入性过敏原尘螨、霉菌在第2次喘息患儿中阳性率高于第1次喘息患儿 ($P<0.05$)。见表4。

表4 第1次喘息与第2次喘息患儿吸入性/食物性过敏原阳性率及 T-IgE 比较

组别	例数	吸入性过敏原 阳性 [例 (%)]	食物性过敏原 阳性 [例 (%)]	T-IgE [$M(P_{25}, P_{75})$, KU/L]	尘螨 [例 (%)]	动物皮屑 [例 (%)]	霉菌 [例 (%)]	花粉 [例 (%)]
第1次喘息	37	6(16)	16(26)	129.4(11.9, 85.8)	4(6)	1(2)	2(3)	2(3)
第2次喘息	98	29(30)	55(75)	172.6(19.1, 128.9)	23(32)	2(3)	11(15)	7(10)
$\chi^2(Z)$ 值		17.592	33.000	(-2.006)	13.151	-	[4.131]	[1.132]
P 值		0.038	<0.001	0.045	<0.001	1.000	0.042	0.261

3 讨论

近年来年幼儿喘息性疾病和反复喘息越来越多, 但由于导致年幼儿喘息的原因较多, 且适用于年长儿童或成人检测技术不适合年幼儿, 故年幼儿哮喘的诊断一直是困扰医务人员的难点, 也是当下研究的热点。一方面建立和评价一系列辅助检测技术及标准, 如婴幼儿潮气呼吸肺功能、学龄前儿童脉冲震荡肺功能、潮气呼气一氧化氮、呼吸道分泌物嗜酸性粒细胞计数, 是目前迫切需要解决的问题; 另一方面研究年幼儿

喘息发作的临床特征、危险因素 (包括过敏)、病原学特征, 对年幼儿哮喘早期预测与防治具有现实意义。

以往众多的临床观察发现, 病毒性下呼吸道感染是婴幼儿期喘息的最常见原因^[4]。由于受到实验室条件和检测技术的限制, 以往关于病毒检测分析的方法更多采用单份血清抗体测定和脱落上皮细胞中抗原检测, 灵敏度和特异度偏低, 本研究采用荧光探针 PCR 方法检测哮喘高危患儿鼻咽部抽吸物病毒核酸, 总病毒检出率为 49.6%, 与国内文献报道的 38.04%~73.70%^[5-6] 相符。其中

以HRV检出率最高,被认为是最主要的呼吸道疾病病因^[7-9],有报道称,HRV常与其他类型病毒混合存在(RSV最常见)^[10],与本研究结果一致。澳大利亚的一项高危出生队列研究^[11]发现,第一年婴幼儿HRV感染引起喘息与其5岁时支气管哮喘的发生风险呈正相关,同时Kotaniemi-Syrjanen等^[12]报道也指出2岁内因喘息住院的婴幼儿,与其他病毒感染相比,HRV感染居多,今后发生哮喘的风险高出4倍,且特应性体质患儿更易感染HRV,可能由于特应性体质患者出现Th1/Th2失衡,Th1参与了限制病毒复制相关细胞因子的表达,如IL-12、IFN- α 和IFN- γ ,在过敏性哮喘患者中,这些因子表达减少,向Th2免疫偏离,利于HRV的复制,此外由T辅助细胞(Th)参与HRV免疫反应中细胞因子的合成和释放,如IL-2、IL-4、IL-5、IL-10和IL-13,其能增加HRV受体—细胞间黏附分子(ICAM-1)在支气管上皮细胞(BEC)表面上的表达,这可能使该细胞更容易受到感染,增加了HRV感染的严重程度,故早期HRV感染是哮喘发生的高危因素^[13]。刘金辉等^[14]研究显示病毒混合感染是引起婴幼儿喘息发作的一个危险因素,但有关病毒混合感染对疾病的影响还有待于进一步研究。

婴幼儿病毒感染与喘息关系十分密切,但不同的病毒引起喘息的机制和作用不尽相同^[15]。Rossi等^[16]研究认为,生命早期的RSV感染是以后反复喘息甚至哮喘的危险因素,是启动因子;而HRV则是哮喘发作的触发因素,是引起儿童喘息的常见病毒病原^[17]。Malmström等^[18]在反复发生喘息的婴儿支气管上皮内检测到HRV,并且它的存在与呼吸道阻力增加有关。但是本研究结果中HRV在第1次喘息与第2次喘息患儿间检出率并无明显差异,可能系本研究样本量较少所致。

特应性体质是发展为持续性哮喘的独立危险因素^[19]。体外吸入性变应原过筛试验(Phadiatop)是一种筛查吸入性过敏原的重要检测方法^[20]。F_{x5}是一种筛查食物性过敏原的重要检测方法。Phadiatop+F_{x5}联合检测可有效帮助鉴别婴幼儿和儿童IgE介导的相关性疾病,是体外变应原筛查的理想方法。135例患儿中Phadiatop+F_{x5}试验阳性率59.3%,提示喘息患儿呈现较高比例的特应性体质。本研究发现第2次喘息患儿吸入性过敏原阳

性率及食物性过敏原阳性率均明显高于第1次喘息患儿,提示反复喘息与机体过敏状态有关。

本研究中食物性过敏原阳性率明显高于吸入性过敏原阳性率,可能是由于婴幼儿期消化道屏障功能差,食物致敏成分易通过疏松连接的上皮细胞间隙进入血液循环,从而引起皮肤、胃肠道和呼吸道过敏症状。多项研究指出支气管哮喘儿童最常见的吸入性变应原是尘螨和真菌,本研究中吸入性过敏原阳性率由高到低依次为尘螨77%、霉菌37%、花粉26%、动物皮屑9%,且吸入性过敏原尘螨、霉菌在第2次喘息患儿中阳性率高于第1次喘息患儿。本研究中<1岁年龄组吸入性过敏原阳性率高于1~3岁年龄组,与一些调查结果不一致,可能是本研究入选对象为哮喘高危儿。有研究表明,早期出现对吸入性过敏原过敏,并且反复喘息的儿童,进展成持续哮喘或发生其他特应性疾病危险性增高^[21-22],这也正是哮喘预测指数中的主要危险因素,而食物过敏被列入次要危险因素。另外,年幼儿童由于免疫系统发育的不成熟,及对环境中的变应原接触的负荷强度不同所得结果可能有一定差异,必要时可以在3~6个月重新检测。1~3岁年龄组T-IgE高于<1岁年龄组,考虑系随着年龄增长,免疫系统及功能发育越来越完善,变应原接触增多,刺激机体产生较多IgE。本研究中病毒检出组吸入性过敏原阳性率大于病毒未检出组,病毒感染与吸入性过敏原阳性之间的关系值得重视,其机制有待进一步探讨。

综上所述,早期HRV感染和吸入性过敏原阳性与喘息发生密切相关,特应性体质和呼吸道病毒感染之间关系密切,在其双重作用下,喘息的发病率会明显提高。故了解婴幼儿喘息的相关因素(包括病原学特征及特应性体质),对哮喘高危儿的早期识别并进行干预治疗具有现实意义。

[参 考 文 献]

- [1] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- [2] Lisa N. The diagnosis of wheezing in children[J]. Am Fam Physician, 2008, 77(8): 1109-1114.
- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 人民卫生出版社, 2015: 1251-1258.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中

- 华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [5] 刘丽娟, 钱莉玲, 王立波, 等. 住院喘息性急性下呼吸道感染婴儿临床特征及肺功能改变[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1224-1228.
- [6] 王威, 陈书远, 陈秋如. 儿童哮喘急性发作的呼吸道病原学检测与分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(10): 1907-1909.
- [7] Tsatsral S, Xiang Z, Fuji N, et al. Molecular epidemiology of the human rhinovirus infection in Mongolia during 2008-2013[J]. Jpn J Infect Dis, 2015, 68(4): 280-287.
- [8] Lu QB, Wo Y, Wang LY, et al. Molecular epidemiology of human rhinovirus in children with acute respiratory diseases in Chongqing, China[J]. Sci Rep, 2014, 4: 6686.
- [9] Jacobs SE, Lamson DM, St George K, et al. Human rhinoviruses[J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(1): 135-162.
- [10] Fuji N, Suzuki A, Lupisan S, et al. Detection of human rhinovirus C viral genome in blood among children with severe respiratory infections in the Philippines[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27247.
- [11] Feldman AS, He Y, Moore ML, et al. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(1): 34-44.
- [12] Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma?[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(1): 66-71.
- [13] 蒋华芳. 鼻病毒感染与儿童哮喘相关性的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(9): 678-681.
- [14] 刘金辉, 周晓光, 傅瑛, 等. 婴幼儿喘息性疾病的病毒病原学研究[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(18): 2652-2655.
- [15] Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(1 Suppl): S6-S10.
- [16] Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing[J]. Eur Respir J, 2015, 45(3): 774-789.
- [17] 于乐香, 陈正荣, 蒋吴君, 等. 苏州地区儿童急性下呼吸道人鼻病毒感染的流行病学及喘息相关因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(23): 1816-1820.
- [18] Malmström K, Pitkäranta A, Carpen O, et al. Human rhinovirus in bronchial epithelium of infants with recurrent respiratory symptoms[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(3): 591-596.
- [19] Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children[J]. Pediatrics, 2002, 109(2 Suppl): 362-367.
- [20] 魏雪, 钱晓君, 仇煜, 等. 呼吸道过敏性疾病吸入性过敏原过筛试验的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(5): 832-836.
- [21] Djukanović R. Predicting asthmatic responses to inhaled allergen using an unbiased transcriptomics approach[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(4): 415-416.
- [22] 张玉杰, 王毅, 朱澜. 哮喘儿童体外过敏原检测及临床意义分析[J]. 当代医学, 2017, 23(8): 113-115.

(本文编辑: 万静)