

论著·临床研究

间歇与每日吸入布地奈德对轻度持续性哮喘儿童肺功能及呼出气一氧化氮的影响

张振花 李文轩 王小明

(复旦大学附属上海市第五人民医院儿科, 上海 200240)

[摘要] **目的** 探讨间歇与每日吸入布地奈德对轻度持续性哮喘儿童的肺功能及呼出气一氧化氮(FeNO)的影响。**方法** 选择2016年1月至2018年1月就诊的6~14岁轻度持续性哮喘儿童共120例,采用分层随机法分为间歇吸入组60例(出现哮喘征兆时吸入布地奈德200 µg/d,持续6周)和每日吸入组60例(持续吸入布地奈德200 µg/d)。于治疗第3、6、9、12月进行随访,比较两组患儿基线资料、FeNO及肺功能指标的变化、激素用量、哮喘发作次数及哮喘病情控制情况。**结果** 两组患儿在治疗起始时,基线资料及FeNO、肺功能指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。随着治疗时间的延长,两组患儿FeNO逐渐降低,肺功能指标逐渐改善($P<0.001$)。与间歇吸入组比较,每日吸入组在降低FeNO和提高1秒呼气量占预计值百分比(FEV1%pred)上具有优势($P<0.001$)。吸入方式和治疗时间对FeNO及肺功能指标的影响具有交互作用($P<0.001$)。每日吸入组在治疗3个月后FeNO及肺功能指标迅速改善并趋于平稳,而间歇吸入组6个月后趋于平稳。治疗12个月后,两组患儿身高、体重增长及病情控制程度比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。间歇吸入组患儿布地奈德吸入量要明显少于每日吸入组($P<0.05$),但哮喘发作次数要多于每日吸入组($P<0.05$)。**结论** 间歇和每日吸入布地奈德对轻度持续性哮喘儿童能够达到相同的哮喘控制水平,且对患儿身高、体重增长均无影响;每日吸入布地奈德能够更加快速有效地降低FeNO和提高FEV1%pred;虽然间歇吸入能够减少激素用量,但有更高的哮喘发作风险。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 834-838]

[关键词] 布地奈德;肺功能;呼出气一氧化氮;哮喘;儿童

Effect of intermittent versus daily inhalation of budesonide on pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide in children with mild persistent asthma

ZHANG Zhen-Hua, LI Wen-Xuan, WANG Xiao-Ming. Department of Pediatrics, Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China (Wang X-M, Email: wxmyj@sina.com)

Abstract: Objective To study the effect of intermittent versus daily inhalation of budesonide on pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in children with mild persistent asthma. **Methods** A total of 120 children, aged 6-14 years, with mild persistent asthma who attended the hospital from January 2016 to January 2018 were enrolled. The children were divided into an intermittent inhalation group with 60 children (inhalation of budesonide 200 µg/day for 6 weeks when symptoms of asthma appeared) and a daily inhalation group with 60 children (continuous inhalation of budesonide 200 µg/day) by stratified randomization. The children were followed up at months 3, 6, 9, and 12 of treatment. The two groups were compared in terms of baseline data, changes in FeNO and pulmonary function parameters, amount of glucocorticoid used, number of asthma attacks, and asthma control. **Results** At the start of treatment, there were no significant differences in baseline data, FeNO, and pulmonary function between the two groups ($P>0.05$). Over the time of treatment, FeNO gradually decreased and pulmonary function parameters were gradually improved in both groups ($P<0.001$). Compared with the intermittent inhalation group, the daily inhalation group had a better effect in reducing FeNO and increasing the predicted percentage of forced expiratory volume in 1 second (FEV1%pred) ($P<0.001$). The inhalation method and treatment time had an interaction effect on FeNO and pulmonary

[收稿日期] 2020-02-27; [接受日期] 2020-07-08

[基金项目] 上海市卫生计生系统重要薄弱学科(2016ZB0101-03)。

[作者简介] 张振花,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 王小明,男,主任医师。Email: wxmyj@sina.com。

function parameters ($P<0.001$). In the daily inhalation group, FeNO and lung function parameters were improved rapidly and stabilized after 3 months of treatment, while those in the intermittent inhalation group stabilized after 6 months. After 12 months of treatment, there were no significant differences in the increases in body height and body weight and the degree of disease control between the two groups ($P>0.05$). Compared with the daily inhalation group, the intermittent inhalation group had a significantly lower amount of budesonide inhaled ($P<0.05$) and a significantly higher number of asthma attacks ($P<0.05$). **Conclusions** Intermittent inhalation and daily inhalation of budesonide can achieve the same level of asthma control in children with mild persistent asthma and both have no influence on the increases in body height and body weight. Daily inhalation of budesonide can produce a better efficiency in reducing FeNO and increasing FEV1%pred. Although intermittent inhalation can reduce the amount of glucocorticoid used, it may lead to a higher risk of asthma attacks. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(8): 834-838]

Key words: Budesonide; Pulmonary function; Fractional exhaled nitric oxide; Asthma; Child

支气管哮喘是严重危害人类健康的慢性疾病,全世界约3亿人受到哮喘性疾病的困扰。我国儿童支气管哮喘的发病率呈上升趋势^[1],已成为危害儿童健康的常见呼吸道疾病之一。支气管哮喘的治疗始终是研究的重点,目前以雾化吸入糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂为主,辅以 β 受体激动剂、茶碱类、抗组胺药及全身性应用糖皮质激素等措施。全球哮喘防治倡议(GINA)强调每日吸入低剂量糖皮质激素(ICS)是轻度持续性哮喘儿童的首选治疗方案^[2]。但在实际生活中,轻度持续性哮喘患儿使用ICS,由于症状轻、治疗时间长、患儿家属担心激素不良反应、经济原因等多种因素^[3],患儿常不能坚持每日持续应用ICS,会自行更改为间断使用ICS。目前国际上已有学者^[4]提出,是否探寻另外一种不同于每日持续应用ICS的给药方法,即间歇应用ICS的临床应用策略,可能更适用于经过适当治疗即无症状的患儿。针对间歇应用ICS这种治疗方案是否可行,国外有学者研究表明,与持续吸入布地奈德相比,间歇性吸入组亦可有效控制哮喘病情,包括不发作天数、晨间呼气峰流速(PEF)、1秒呼气量(FEV1)等,但哮喘的加重次数增加^[5]。目前国内也有学者在布地奈德持续雾化与间歇雾化对儿童哮喘发作疗效方面进行了比较,结果显示两组患儿在随访过程中服用糖皮质激素次数、急性发作次数、急诊次数均无明显差异^[6-7],然而间歇性疗法在治疗轻度持续性哮喘方面的利弊,目前循证医学证据尚不充足。本研究拟通过前瞻性随机对照试验,定期随访120例6~14岁轻度持续性哮喘儿童,分别间歇和每日吸入最小有效剂量的布地奈德,评估两种激素吸入方式对哮喘儿童肺功能和呼出气一氧化氮(FeNO)的影响,从而为哮喘的治疗和控制提供更加合适的方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2018年1月于复旦大学附属上海市第五人民医院儿科门诊就诊的轻度持续性哮喘儿童为研究对象。入选标准:年龄6~14岁;初次诊断轻度持续性哮喘患儿,诊断依据中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的诊断标准^[1];均处于非急性加重期。排除标准:有其他系统重大疾病,如合并严重的心、肝、肾、血液系统、免疫系统疾病及早产儿;过敏性鼻炎;未能坚持定期门诊随访;漏用药物次数具有统计学差异;研究过程中罹患严重疾病者。

本研究经复旦大学附属上海市第五人民医院伦理委员会批准[(2014)伦审(025备)],所有入选对象均由监护人签署知情同意书。

1.2 分组及临床资料采集

本研究纳入符合上述入选标准和排除标准的120例轻度持续性哮喘患儿,根据性别和年龄采用分层随机法将病例分为每日吸入组和间歇吸入组($n=60$):每日吸入组每日持续吸入低剂量布地奈德($200\mu\text{g/d}$);间歇吸入组在出现哮喘发作征兆后连续吸入低剂量布地奈德($200\mu\text{g/d}$),共6周。

研究周期为12个月。分别在入组时、入组后第3、6、9、12个月记录两组患儿的身高、体重、肺功能指标、FeNO、布地奈德用量、病情控制情况及哮喘发作次数。哮喘患儿的病情控制情况判断依据2018年GINA指定的支气管哮喘控制水平分级标准^[2]。

1.3 FeNO水平测定

采用无锡尚沃厂家生产的Sunvou-CA2122型一氧化氮分析仪进行FeNO检测,严格按照说明书进行操作,结果以ppb($1\text{ppb}=1\times 10^{-9}\text{mol/L}$)表示。

1.4 肺功能测定

采用英国 SpiroUSA 型肺功能测试仪,测定指标一次同步测出。记录参数包括 PEF、呼气峰流速占预计值百分比 (PEF%pred)、FEV1、1秒呼气量占预计值百分比 (FEV1%pred)。所有患儿均接受至少3次测量,取最佳值。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对所有数据进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间计量资料的比较采用成组 t 检验;两组间及组内各时间点测量结果的比较采用重复测量方差分析。计数资料采用例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用百分率 (%) 表示,两组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组哮喘患儿的基线资料

间歇吸入组和每日吸入组患儿入组时的年龄、性别构成、身高、体重、病情控制情况、FeNO 及肺功能指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表1)。两组患儿入组时的身高和体重处于同年龄同性别儿童正常水平,近半数患儿的哮喘病情处于未控制或部分控制状态。间歇吸入组中,12例出现 FeNO 偏高 (以年龄 + 8 为正常上限),18例出现肺功能指标异常,其中6例所有肺功能指标均未达到正常范围;每日吸入组中,13例出现 FeNO 升高,17例出现肺功能指标异常,其中5例所有肺功能指标均未达到正常范围。

表1 间歇吸入组和每日吸入组哮喘患儿的基线资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	病情分级 [例 (%)]		
						控制	部分控制	未控制
间歇吸入组	60	6.46 $\pm$ 0.39	42/18	122.4 $\pm$ 3.0	24.8 $\pm$ 2.0	31(52)	10(17)	19(32)
每日吸入组	60	6.37 $\pm$ 0.22	38/22	121.6 $\pm$ 1.7	24.2 $\pm$ 1.2	34(57)	6(10)	20(33)
$t/\chi^2/Z$ 值		1.557	0.600	1.805	1.892		1.160	
P 值		0.122	0.439	0.074	0.061		0.559	

组别	例数	FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)	PEF ($\bar{x} \pm s$, L/s)	PEF%pred ($\bar{x} \pm s$, %)	FEV1 ($\bar{x} \pm s$, L)	FEV1%pred ($\bar{x} \pm s$, %)
间歇吸入组	60	16.0 $\pm$ 1.8	3.13 $\pm$ 0.18	86.2 $\pm$ 2.2	1.12 $\pm$ 0.17	83.8 $\pm$ 2.2
每日吸入组	60	16.6 $\pm$ 2.2	3.08 $\pm$ 0.30	85.4 $\pm$ 2.2	1.06 $\pm$ 0.19	83.2 $\pm$ 1.7
t 值		1.846	1.107	1.788	1.823	1.748
P 值		0.067	0.271	0.076	0.071	0.083

注: [FeNO] 呼出气一氧化氮; [PEF] 呼气峰流速; [PEF%pred] 呼气峰流速占预计值百分比; [FEV1] 1秒呼气量; [FEV1%pred] 1秒呼气量占预计值百分比。

2.2 两组哮喘患儿随访4次的FeNO变化

随访结束时,两组患儿的 FeNO 水平较初始时均下降到正常范围。两组间 FeNO 水平比较差异有统计学意义 ($F=38.72$, $P < 0.0001$),每日吸入组的效果更好。治疗时间对 FeNO 水平变化有显著影响 ($F=377.30$, $P < 0.0001$),随着时间的延长,FeNO 水平逐渐下降。不同吸入方式和治疗时间对 FeNO 水平的影响具有交互作用 ($F=35.29$, $P < 0.0001$),每日吸入组患儿的 FeNO 水平在治疗3个月后迅速下降并稳定,而间歇吸入组患儿在治疗6个月后 FeNO 水平才逐渐平稳。见表2。

2.3 两组哮喘患儿随访4次的肺功能指标变化

随访结束时,两组患儿的肺功能指标较

初始时均有改善且达到正常状态。其中 PEF、PEF%pred、FEV1 指标的改善在两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但每日吸入组在改善 FEV1%pred 指标时较间歇吸入组更有优势 ($P < 0.0001$)。治疗时间对两组患儿肺功能指标的改善均有显著影响 ($P < 0.0001$),随着时间的延长而逐渐改善。不同吸入方式和治疗时间对肺功能指标的影响均具有交互作用 ($P < 0.0001$),每日组患儿的肺功能指标在治疗3个月后迅速趋于平稳,而间歇组患儿在治疗6个月后才逐渐平稳。见表3。

2.4 两组哮喘患儿随访结束时的情况

随访结束时,两组间身高及体重增长比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿哮喘病情

转为控制的人数较入组时均显著增加，但两组病情控制程度比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。间歇吸入组患儿布地奈德吸入量要明显少于每日吸

入组 ($P<0.05$)，但哮喘发作次数要多于每日吸入组 ($P<0.05$)。见表4。

表2 两组哮喘患儿随访4次的FeNO变化 ($\bar{x} \pm s$, ppb)

组别	例数	初始	3个月	6个月	9个月	12个月
间歇吸入组	60	15.5 ± 1.4	11.6 ± 1.3	9.0 ± 0.4	8.8 ± 1.4	8.5 ± 1.8
每日吸入组	60	16.1 ± 2.6	8.9 ± 0.7	8.6 ± 1.5	8.6 ± 1.0	8.3 ± 1.7

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ($F=377.30$, $P<0.0001$)；分组因素差异 ($F=38.72$, $P<0.0001$)；时间因素与分组因素有交互作用 ($F=35.29$, $P<0.0001$)。

表3 两组哮喘患儿随访4次的肺功能指标变化 ($n=60$, $\bar{x} \pm s$)

组别	PEF (L/s)					PEF%pred (%)				
	初始	3个月	6个月	9个月	12个月	初始	3个月	6个月	9个月	12个月
间歇吸入组	3.13 ± 0.18	3.27 ± 1.02	3.74 ± 1.35	3.83 ± 0.67	4.05 ± 0.32	86.2 ± 2.2	92.4 ± 1.3	104.9 ± 1.1	107.4 ± 0.8	110.2 ± 0.3
每日吸入组	3.08 ± 0.30	3.58 ± 0.54	3.72 ± 0.26	3.84 ± 0.23	3.97 ± 0.47	85.4 ± 2.2	98.9 ± 1.3	102.2 ± 1.2	105.4 ± 0.7	109.8 ± 1.7

组别	FEV1 (L)					FEV1%pred (%)				
	初始	3个月	6个月	9个月	12个月	初始	3个月	6个月	9个月	12个月
间歇吸入组	1.12 ± 0.17	1.25 ± 0.24	1.42 ± 0.31	1.48 ± 0.43	1.52 ± 0.27	83.8 ± 2.2	86.5 ± 1.2	94.9 ± 1.0	98.6 ± 1.1	103.2 ± 0.9
每日吸入组	1.06 ± 0.19	1.32 ± 0.17	1.37 ± 0.23	1.42 ± 0.13	1.48 ± 0.35	83.2 ± 1.7	93.8 ± 1.4	95.5 ± 1.5	98.3 ± 1.5	102.8 ± 1.4

注：[PEF]呼气峰流速；重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ($F=118.42$, $P<0.0001$)；分组因素差异无统计学意义 ($F=1.70$, $P=0.195$)；时间因素与分组因素有交互作用 ($F=3.55$, $P=0.009$)。[PEF%pred]呼气峰流速占预计值百分比；重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ($F=5215.45$, $P<0.0001$)；分组因素差异无统计学意义 ($F=0.26$, $P=0.609$)；时间因素与分组因素有交互作用 ($F=345.87$, $P<0.0001$)。[FEV1]1秒呼气量；重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ($F=68.40$, $P<0.0001$)；分组因素差异无统计学意义 ($F=2.52$, $P=0.115$)；时间因素与分组因素有交互作用 ($F=2.72$, $P=0.033$)。[FEV1%pred]1秒呼气量占预计值百分比；重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ($F=2885.14$, $P<0.0001$)；分组因素差异 ($F=92.80$, $P<0.0001$)；时间因素与分组因素有交互作用 ($F=205.34$, $P<0.0001$)。

表4 两组哮喘患儿随访结束时的基本资料比较

组别	例数	身高增长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	体重增长 ($\bar{x} \pm s$, kg)	病情分级 [例 (%)]			药物剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg)	哮喘发作次数 ($\bar{x} \pm s$, 次)
				控制	部分控制	未控制		
间歇吸入组	60	5.8 ± 1.0	1.9 ± 1.0	46(77)	8(13)	6(10)	40.9 ± 0.9	5.05 ± 0.11
每日吸入组	60	6.0 ± 1.0	2.1 ± 1.0	52(87)	5(8)	3(5)	65.2 ± 0.4	3.97 ± 0.16
<i>t/Z</i> 值		1.006	0.838		2.060		25.170	5.680
<i>P</i> 值		0.316	0.404		0.357		<0.0001	<0.0001

3 讨论

我国哮喘患病率为0.5%~5.0%，是全球哮喘病死率最高的国家之一。轻度哮喘在全球各地区比例为50%~75%^[8]。在临床中，轻度哮喘由于临床表现及肺功能检测的严重程度较低，极易被患者、家属及医务人员轻视，从而导致治疗方案不当或患者依从性不高而发展为中、重度哮喘，并有可能发展为致死性哮喘。GINA强调每日吸入

低剂量糖皮质激素(ICS)是轻度持续性哮喘儿童的首选治疗方案^[2]。但在实际应用中，ICS吸入经常被患者不定期间歇性使用。那么，间歇应用ICS治疗方案能否代替每日ICS治疗方案，是目前临床医生及患者比较关注的问题。

本研究发现，随着治疗时间的延长，两组患儿FeNO逐渐降低，肺功能各项指标逐渐改善，哮喘病情已控制人数显著增加，两组间比较差异无统计学意义，提示间歇和每日吸入布地奈德对

轻度持续性哮喘儿童来说均能达到相同的哮喘控制水平。Papi 等^[9]因为观察到实际工作中按需 ICS 治疗的存在,也开展了相关研究,主要结果是无症状天数百分比,次要结果是症状评分、急救药物的使用和急性发作频次,结果显示不论患儿是否具有发展成为持续性哮喘的高危因素,每日 ICS 组与间歇 ICS 组在主要结果和大部分次要结果上比较差异均无统计学意义。本研究还发现,每日吸入布地奈德能够更加快速地减轻哮喘患儿气道炎症及改善哮喘患儿的肺功能。间歇吸入组的人均药物剂量要明显少于每日吸入组,但间歇吸入组有更高的哮喘发作风险。每日吸入组药物剂量大于间歇吸入组,但随访结束后,两组患儿身高、体重增长差异无统计学意义。因此,尽管间歇和每日吸入布地奈德对轻度持续性哮喘儿童能够达到相同的哮喘控制水平,但每日吸入组总体疗效仍优于间歇吸入组,这与 Rodrigo 等^[4]的研究相一致。且本研究随访结束后,两组患儿身高、体重增长差异无统计学意义,也提示长期吸入小剂量布地奈德对轻度持续性哮喘儿童的生长发育并无影响,这与 Hatziaorou 等^[10]的轻度持续性哮喘儿童低剂量或中剂量 ICS 的长期治疗与青春期前哮喘儿童身高下降无关相一致。此外,Agertoft 等^[11]也发现对儿童使用 ICS 进行平均 9.2 年的随访观察,儿童每天平均吸入 412 μg 的布地奈德并不影响其成年后的最终身高。

综上所述,间歇吸入布地奈德治疗儿童轻度持续性哮喘有一定积极作用,虽目前多数研究显示总体疗效可能不及每日布地奈德吸入治疗,但在减少布地奈德剂量、降低治疗费用、提高治疗依从性等方面具有较大优势,故在轻度持续性哮喘患儿中,间歇布地奈德吸入的治疗方案是具有吸引力的,是值得关注的一项治疗策略,目前有部分研究证据支持间歇与每日吸入 ICS 对控制小儿哮喘效果无差异,而每日组却增加了患儿更大剂量糖皮质激素的暴露^[6,12-13],但此类研究多无明确结果,没有强有力的证据^[14]支撑将目前普遍认可的每日 ICS 治疗方案更换为间歇 ICS 治疗方案,

因此有关间歇 ICS 治疗方案的可行性仍需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: updated 2018[EB/OL]. (2018-08-28)[2020-02-25]. 2018. <https://www.doc88.com/p-5951700876702.html>.
- [3] 李新霞, 马迎民, 方秋红. 哮喘患者缓解期吸入糖皮质激素治疗依从性调查分析[J]. 北京医学, 2012, 34(2): 101-103.
- [4] Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis[J]. Respir Med, 2013, 107(8): 1133-1140.
- [5] Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study)[J]. Arch Dis Child, 2008, 93(8): 654-659.
- [6] 吴振波, 周芳, 林如仲. 布地奈德每天持续和间歇性雾化吸入预防儿童哮喘发作的疗效比较[J]. 当代医学, 2015, 21(8): 137-138.
- [7] 何莉莉. 每天持续和间歇性雾化吸入布地奈德预防儿童哮喘发作疗效比较[J]. 中国社区医生, 2015, 31(32): 12-13.
- [8] 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.
- [9] Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children[J]. Allergy, 2009, 64(10): 1463-1471.
- [10] Hatziaorou E, Kouroukli E, Avramidou V, et al. A "real-life" study on height in prepubertal asthmatic children receiving inhaled steroids[J]. J Asthma, 2018, 55(4): 437-442.
- [11] Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma[J]. N Engl J Med, 2000, 343(15): 1064-1069.
- [12] Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing[J]. N Engl J Med, 2011, 365(21): 1990-2001.
- [13] Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(1): 1-17.
- [14] Rodrigo GJ. Daily versus intermittent inhaled corticosteroid treatment for mild persistent asthma[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014, 14(3): 186-191.

(本文编辑: 万静)