

过敏性鼻炎与支气管哮喘治疗方法及进展

薛金枝, 李元霞*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安
Email: 1603116998@qq.com, *378546681@qq.com

收稿日期: 2021年7月23日; 录用日期: 2021年8月19日; 发布日期: 2021年8月26日

摘要

本文对过敏性鼻炎及哮喘的发病机制、疾病相关联系、检查和临床治疗方案进行汇总, 并对近些年国内外相关文献进行整理归纳总结, 为哮喘的前期预防、临床的合理用药及后期防治提供安全有效的理论支持。

关键词

过敏性鼻炎, 哮喘, 发病机制, 治疗

Methods and Progress of Allergic Rhinitis and Asthma

Jinzhixue, Yuanxia Li*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 1603116998@qq.com, *378546681@qq.com

Received: Jul. 23rd, 2021; accepted: Aug. 19th, 2021; published: Aug. 26th, 2021

Abstract

Objective: In this paper, the pathogenesis, disease-related associations, examinations and clinical treatment plans of allergic rhinitis and asthma were summarized, and relevant literatures in recent years were summarized, so as to provide theoretical support of early prevention, clinical rational drug use, and later prevention about asthma.

*通讯作者。

Keywords

Allergic Rhinitis, Asthma, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

支气管哮喘和过敏性鼻炎是一种复杂的异质性疾病,其主要特征是起源于上呼吸道和下呼吸道的慢性炎症[1]。过敏性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)是指过敏体质即易感个体接触致敏原后,主要由 IgE 抗体介导,免疫活性细胞及细胞因子等参与,以鼻黏膜变态反应为主的慢性炎症性疾病,主要表现为发作性的喷嚏、鼻塞、流涕[2]。过敏性鼻炎也是世界上最常见的呼吸道疾病之一,在全球的患病率为 10%~40%。

支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是一种由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的慢性、可逆性、以呼气性气流受限为主的气道炎症,主要以反复发作的咳嗽、喘息、胸闷、气短等为主要表现,多在夜间或清晨发作[3]。全球约有 1.6 亿哮喘病人,哮喘也被认为是世界范围内严重威胁公众健康的主要慢性疾病之一。

相关研究表明:支气管哮喘及过敏性鼻炎均为临床中常见的慢性呼吸道疾病,有研究表明,过敏性鼻炎与哮喘有密切的相关性,也是诱发哮喘的危险因素之一。两者在发病机制等方面也存在很高的相似性[4]。过敏性鼻炎与哮喘均以气道高反应性为主要特征,虽发病部位不同,但实属同种疾病,即“一个气道,一个疾病”的概念[5]。尽管如此,二者仍在临床表现方面有明显的差别,过敏性鼻炎在一定程度上可进一步诱发支气管哮喘。据相关报道,大约 50%~60% 小儿哮喘与过敏性鼻炎有关,而且有哮喘家族史的患者,出现过敏性鼻炎的风险较普通儿童高出 2~6 倍[4]。两种疾病合并发生治疗难度、预后效果均会受到较大影响[6]。既往临床偏重于对哮喘治疗,忽视过敏性鼻炎,导致鼻窦炎、鼻息肉形成,增加哮喘控制难度[7]。

因此对过敏性鼻炎的早期治疗可对哮喘发病及预后产生明显预防效果,对于二者并存时的治疗寻找合理的方案也是临床迫切需要解决的问题。

2. 发病机制

2.1. 过敏性鼻炎

过敏性鼻炎是一种复杂的上呼吸道慢性炎症,属 I 型变态反应[8],其发病机制与遗传和接触环境中的过敏原等因素密切相关。当易感个体进一步接触过敏原后,受到细胞因子的刺激,鼻黏膜局部的 CD4+T 淋巴细胞会分化成为 Th2 细胞,从而进一步释放 Th2 类细胞因子,后者将会激活血管内皮细胞表达 ICAM-1 等粘附分子。细胞间黏附分子的表达,可促进多种淋巴细胞,进一步向鼻黏膜局部的迁移、黏附、定位[9]。当患儿暴露于变应原后,产生 IgE 抗体,接下来与在鼻黏膜聚集的肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和力 IgE 受体相结合,使机体处于致敏状态[10]。而当人体再一次接触到同一过敏原时,这些过敏原将会和再次与 IgE 抗体相结合,并通过广泛的桥联激活效应细胞,使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒,最终释放组胺、白三烯等生物活性介质,这些介质将继续作用于个体的某些组织上即会引起过敏反应的发生,最终产生的一系列临床症状[11]。

也有相关研究表明, 过敏性鼻炎患者病情严重程度与白三烯受体表达有着密切联系, 其能增加细胞因子及其他炎症介质的生成, 而且部分会反过来对白三烯受体分泌起到促进作用[9]。

2.2. 支气管哮喘

哮喘是一种以慢性气道炎症为主的, 以气道高反应性为特征的异质性疾病, 它涉及气道上皮、先天免疫系统和适应性免疫等方面的复杂的相互作用[12], 哮喘作为高发的慢性呼吸道疾病, 该过程中有多种免疫细胞与细胞因子参与介导[13], 哮喘患者的气道以大量嗜酸性粒细胞浸润及 IgE 分泌为主要特征, Th2 细胞也在趋化和激活嗜酸性粒细胞, 刺激 B 淋巴细胞分泌 IgE 中发挥主要作用[14]。支气管哮喘的发病与上皮细胞活化、免疫系统激活、气道的高反应性, 分泌过多的黏液以及气道重塑均有关。由于气道结构的改变, 进一步导致气道阻力增加, 因此当过敏原等再次刺激气道时, 气道平滑肌呈易激状态, 气道阻力将进一步增加, 导致气道反应性增高[15]。随着循环 IgE 水平和嗜酸性炎症的增加, 哮喘被认为是经典的 Th2 占主导的反应[16]。

迷走神经紧张度增高也与哮喘气道高反应性密切相关。在哮喘的发病机制中, 固有免疫和适应性免疫也起着必不可少的作用, 在过敏性因素暴露后, 气道上皮细胞产生 Th2 型和非 Th2 型淋巴细胞炎症, 不同淋巴细胞的活化与淋巴因子的分泌也参与着不同类型的哮喘的发病机制[3]。如今哮喘不再被认为是一种疾病, 而是将其视为一种有多种临床表型和不同的病理生理机制的综合征。全球哮喘防治协议(GINA)也将哮喘定义为一种发病年龄、环境危险因素、临床表现、预后及治疗等各方面存在的异质性的病理生理学和不同哮喘类型的综合征[17]。

2.3. 两者相关

过敏性鼻炎与哮喘均属于气道高反应性疾病, 两者之间在病理生理、致病因子及生理机制等方面均具有一定的相似性[7]。据报道, 超过 30% 的局部变应性鼻炎(LAR)患者的自我报告中有哮喘的支气管症状, 但过敏原暴露与支气管症状之间的关系尚未得到研究[18]。过敏性鼻炎和非过敏性鼻炎都与哮喘的相关控制较差有关。然而, IgE 致敏和/或鼻炎与肺功能的关系尚不清楚[19]。目前研究表明, 过敏性鼻炎与支气管哮喘是同一种炎症性疾病, 辅助性 T 细胞 Th1、Th2 失衡可能是炎症性疾病发生、发展的主要机制之一[16]。

过敏体质及过敏性鼻炎患儿机体长期处于致敏状态, 而 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞较高水平的表达, 易进一步诱发哮喘发生, 而且从临床表现等方面来说, 过敏性鼻炎患儿出现鼻塞、流涕、流泪等症状, 也可增加气道的高反应性, 从而也会引起哮喘的急性发作[20]。哮喘和过敏性鼻炎的结合可影响其他致病机制的相互牵连, 过敏性鼻炎的症状会加重哮喘的病程[21]。

目前有相关研究支持变态反应性哮喘和鼻炎与 FSS 共病的假说。由于中枢敏感化可能是 FSS 的基础, 目前的发现提出了一个问题, 即中枢敏感化是否也可能与过敏性哮喘和鼻炎有关[22], 哮喘与中枢系统的关系及机制仍需进一步研究。

3. 相关实验室检查

3.1. 肺功能检查

主要包括肺容积功能方面的检查与肺通气功能方面的检查。包括潮气量检查、深吸气检查、功能残气量、残气容积、补呼气量、肺活量、肺总量等; 其中肺通气功能检查为肺功能测定的最基本内容, 也是目前临床最常用的监测哮喘控制状况的主要辅助检查。哮喘相关的肺通气功能的主要指标包括: 用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气末容积(FEV₁)、呼气峰流速(PEF)、最大呼气中段流(MMEF)等。

3.2. 气道反应性测定

支气管激发试验(bronchial provocation test, BPT): 通过刺激物的量化测量及与其相应的反应程度, 判断气道高反应性的程度, 通常情况下, 气道反应性测定采用标准的雾化器雾化吸入一定量的激发剂, 比较吸入前后的肺通气功能指标, 如 FEV₁、呼吸阻力或峰流速值(PEF)等的变化来衡量气道对刺激的反应程度。

支气管舒张试验(Bronchial relaxation test, BRT): 支气管舒张实验是通过测定患者吸入支气管扩张剂前后 FEV₁ 的变化来判断气道阻塞的可逆性, 对于 FEV₁ < 70% 预计值的患者, 当临床上怀疑哮喘时, 可进行舒张实验。

3.3. 呼出气一氧化氮测定

FeNO 检测可以反映支气管哮喘患者气道炎症反应程度, 已逐渐成为哮喘临床诊断的重要指标[23]。

3.4. 过敏原

过敏原的确定是诊断过敏性疾病的主要检查, 有助于相关疾病的诊断, 有利于识别引发哮喘的可能过敏触发因素, 更加准确的了解哮喘患儿的致敏状态, 为疾病的干预及治疗提供一定的客观依据, 同时也有助于特异性免疫治疗方案的确立[24]。也对易感个体的脱敏及后期治疗提供相应的理论基础。

4. 治疗进展

支气管哮喘、过敏性鼻炎均为呼吸道慢性疾病, 过敏性鼻炎在一定程度上可诱发支气管哮喘, 两种疾病合并发生会导致增加治疗难度, 对于预后也会受到较大影响[6]。因此在以控制为目标的药物治疗基础上, 结合变应原特异性免疫治疗已成为目前治疗呼吸道过敏性疾病的一线治疗方案[4]。

目前临床治疗呼吸道过敏性疾病药物包括白三烯受体拮抗剂, 支气管舒张剂, 糖皮质激素, 抗组胺药物等。

4.1. H1-抗组胺药

新一代抗组胺药如西替利嗪, 临床起效快, 抗过敏作用强, 不良反应少, 疗效持续时间长, 也能显著降低鼻部过敏症状。一般抗过敏治疗需持续 4 周, 如果没有改善, 应该重新选择治疗药物或联合用药[9]。

4.2. 糖皮质激素

雾化吸入糖皮质激素有很强的抗炎作用。布地奈德作为一种常见的吸入性糖皮质激素, 也具有较强的局部抗炎和抗感染作用。布地奈德能够缓解组胺和乙酰胆碱导致的气道高反应性, 增强激素的抗炎效果, 改善血清炎症水平并发挥功效, 抑制支气管收缩物的合成和释放[25]。地塞米松是一种全身性合成的糖皮质激素, 其肝脏内转化后发挥药效, 因其长期使用易增加不良反应的发生, 故临床应用比较受限。

鼻用激素: 糠酸莫米松鼻喷剂是一种强效的外用糖皮质激素, 通过降低粘膜毛细血管的通透性, 通过抑制炎症细胞向炎症部位移行, 进一步降低炎症反应[26]; 与靶细胞中糖皮质激素受体结合, 通过抑制炎症细胞的活性, 从而减少炎症介质释放, 减少鼻黏膜的粘液分泌, 改善鼻部症状[27]; 促进以嗜酸粒细胞为主的炎症细胞的凋亡; 生物利用度以及胃肠吸收率较低, 即使在长期使用情况下, 局部用药几乎不产生全身不良反应[4]; 另外还可增强内皮细胞的稳定性、抑制免疫反应, 从而降低过敏活性物质如组胺等的活性, 降低其释放。

过敏性鼻炎有时会用到鼻减充血剂, 包括伪麻黄素、苯丙醇胺、羟甲唑啉等, 但只能暂时解除鼻塞等症状, 无法对其他表现有作用, 而且长期使用此类药物也会产生反弹性鼻塞[28]。

4.3. 白三烯受体拮抗剂

白三烯可加快支气管平滑肌收缩, 促进粘液栓形成[29]。孟鲁司特作为一种新型半胱氨酸白三烯受体的拮抗剂, 可特异性的抑制白三烯多肽活性, 减轻气道的炎症, 使呼吸道黏液分泌减少, 显著降低呼吸反应性和毛细血管通透性, 对呼吸道纤维化和气道重塑产生抑制作用[30] [31]。

4.4. 支气管舒张剂

氨溴索可松弛气道平滑肌, 尤其对组胺引起的气道平滑肌收缩较为显著, 且此药物在安全性较高, 不良反应的发生率明显较低[32]。

沙丁胺醇可通过对小气道 β_2 肾上腺素受体直接作用, 直接抑制炎性介质的释放, 降低血管的通透性, 通过解除呼吸道的阻塞以及缓解平滑肌痉挛, 从而缓解支气管粘膜水肿。硫酸特布他林通过扩张血管, 降低血管通透性, 松弛气道平滑肌, 释放相关介质, 降低气道阻力, 增强气道粘液纤毛的清除力, 改善喘息性肺炎患者症状[2]。

茶碱类药物如氨茶碱和多索茶碱, 不仅可以促进支气管扩张和平滑肌舒张, 还可以通过减少嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的凋亡[33], 减轻患者机体的炎症反应, 对气道通气功能进一步改善。

4.5. 脱敏疗法

过敏原免疫疗法(AIT)是一种特殊的治疗形式, 从根本上改变易感个体对致敏原的反应[34]。过敏原免疫疗法(AIT)的实施需要广泛了解该地区的过敏原分布, 以确定使用 AIT 的高危区域。然而, 我国主要变应原的地理分布模式尚不清楚, 尽管这些变应原的流行率在不断上升[35]。

哮喘与过敏性鼻炎病理、致病因子及生理机制等方面具一定的相似性[36], 因此在实际诊疗中, 可采取联合诊治方式, 考虑全身治疗为首, 局部抗炎为辅, 以控制炎症反应, 提高临床疗效[37]。如果未能及时干预治疗, 不仅影响生长及发育, 还可能降低患者的睡眠、学习等生活质量也对我国医疗卫生事业产生巨大的经济问题[38]。

5. 小结

过敏性鼻炎可认为是哮喘发作的独立危险因素[21]。世界变态反应组织(WAO)曾提出过敏性鼻炎 - 哮喘综合征(combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS)的概念, 即指同时患上上呼吸道过敏(过敏性鼻炎)和下呼吸道过敏(支气管哮喘)等症状的临床综合征[36]。

支气管哮喘可与变应性鼻炎同时发病, 但大多发生在鼻炎之后, 且发病后鼻炎症状也可明显减轻[39]。目前, 世界范围内受过敏影响的患者数量正在增加。由此产生的过敏性疾病正在导致医疗保健和社会制度的巨大成本, 在一定程度上过敏性鼻炎可以加重哮喘的症状, 使哮喘治疗更加困难[40]。既往临床偏重于对哮喘治疗, 忽视过敏性鼻炎, 导致鼻窦炎、鼻息肉形成, 增加哮喘控制难度[41]。

目前, 过敏性疾病尚无根治方法, 但通过规范化的综合防治, 可以控制症状, 使患者的生活质量得到明显改善。由于该疾病的发病机制并不确定, 一般认为与环境因素、过敏原以及个人体质密切相关, 且近年来各类新药不断研发, 该病的防治也有了多种选择方案[42]。对于未来的研究, 我们建议标准化流行病学, 社会经济影响, 和过敏性疾病的生活质量措施[9], 从易感个体根治预防哮喘发生, 未来还需要大量的实验论证才能应用到临床, 这些机制的研究及药物的临床应用将会为哮喘的治疗提供更多策略。

参考文献

- [1] Long, A., Bunning, B., Sampath, V., *et al.* (2020) Epigenetics and the Environment in Airway Disease: Asthma and Allergic Rhinitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1253**, 153-181. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_6
- [2] 李曦, 张树坤. 孟鲁司特片联合布地奈德气雾剂治疗儿童支气管哮喘合并季节性过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(12): 148-149.
- [3] 童星, 殷勇. 不同过敏表型儿童哮喘的临床研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(11): 2179-2183.
- [4] 王敏, 王俊卿. 特异性免疫治疗对过敏性鼻炎和哮喘的同步控制/远期效果和肺功能的影响[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2020, 35(6): 543-545.
- [5] Haccuria, A., Van Muylem, A., Malinovschi, A., *et al.* (2018) Small Airways Dysfunction: The Link between Allergic Rhinitis and Allergic Asthma. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1701749. <https://doi.org/10.1183/13993003.01749-2017>
- [6] 吴小玲. 支气管哮喘合并过敏性鼻炎患者治疗期间的临床护理体会[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2020, 35(5): 390-392.
- [7] 李红岩, 李朝娟, 唐铖. 支气管哮喘合并过敏性鼻炎的治疗方法 with 临床效果分析[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2020, 35(6): 539-540+545.
- [8] Klimek, L., Bachert, C., Pfaar, O., *et al.* (2019) ARIA Guideline 2019: Treatment of Allergic Rhinitis in the German Health System. *Allergologie Select*, **3**, 22-50.
- [9] 李欣艳, 张亚莉, 李波, 杨俊, 蒙文娟, 朱晓萍. 67例支气管哮喘伴过敏性鼻炎患儿血清总IgE水平和特异性IgE测定及分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1618-1622.
- [10] 赵学玲, 郑昕, 徐化梅, 施洪耀. 过敏性鼻炎患儿血清 25(OH)D、特异性 IgE 水平与 VAS 评分的相关性[J]. 检验医学, 2021, 36(6): 615-617.
- [11] 张雅文, 孙培莉. 支气管哮喘及过敏性鼻炎患者总 IgE 与吸入变应原 sIgE 检测结果分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(2): 191-194.
- [12] 李二乐, 韩继明, 薛亚娟, 王欣. 延安市宝塔区变应性鼻炎合并哮喘相关因素分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2021, 19(1): 34-37.
- [13] 刘云, 袁宁宁. 过敏性鼻炎流行病学调查及其与合并支气管哮喘的相关性[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(16): 111-113.
- [14] 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 热依拉·牙合甫, 韩利梅, 李新, 古力鲜·马合木提. 支气管哮喘气道炎症表型与 Th1/Th2 和 IgE 的相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 33-36.
- [15] Bousquet, J., Schünemann, H.J., Togias, A., *et al.* (2020) Next-Generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines for Allergic Rhinitis Based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and Real-World Evidence. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 70-80.e3. <https://doi.org/10.1046/j.1472-9725.2003.00063.x>
- [16] 杨艳, 薛征. Th1/Th2 平衡在 CARAS 中的免疫学机制及诊疗新靶点[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10): 12-15.
- [17] 杜凤娟. 宁夏地区过敏性鼻炎-哮喘综合征的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.
- [18] Campo, P., Eguiluz-Gracia, I., Plaza-Serón, M.C., *et al.* (2019) Bronchial Asthma Triggered by House Dust Mites in Patients with Local Allergic Rhinitis. *Allergy*, **74**, 1502-1510. <https://doi.org/10.1111/all.13775>
- [19] Hallberg, J., Ballardini, N., Almqvist, C., *et al.* (2019) Impact of IgE Sensitization and Rhinitis on Inflammatory Biomarkers and Lung Function in Adolescents with and without Asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*, **30**, 74-80. <https://doi.org/10.1111/pai.12994>
- [20] 程健国, 邓学灵. 儿童支气管哮喘临床控制水平调查及其影响因素[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(8): 1219-1221+1225.
- [21] Sukhan, V.S. (2019) Allergic Rhinitis and Asthma Co-Morbidity. *Wiadomości Lekarskie*, **72**, 622-626. <https://doi.org/10.36740/WLek201904122>
- [22] Tsiakiris, G., Neely, G., Lind, N., *et al.* (2017) Comorbidity in Allergic Asthma and Allergic Rhinitis: Functional Somatic Syndromes. *Psychology, Health & Medicine*, **22**, 1163-1168. <https://doi.org/10.1080/13548506.2016.1276606>
- [23] 买智涛, 姜明明, 万善志. FeNO 联合血清 ECP、IgE 检测对支气管哮喘的临床诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 625-628+633.

- [24] 殷勇, 卢燕鸣, 乔荆, 庄承, 刘芳, 刘丽晓, 李俊霞, 李恒涛, 张金萍, 张蕾, 赵列宾, 赵鑫, 俞君, 徐健, 郭艳芳, 盛秋明, 林吉祥, 刘天威, 花迎雪, 张韬, 陈海英, 顾煜, 唐岚. 基层儿童支气管哮喘临床诊治策略——上海市浦东新区/奉贤区专家建议(附同行评议)[J]. 中国全科医学, 2020, 23(6): 633-643+648.
- [25] 彭俊争, 樊慧峰, 张彩凤, 陈容珊, 赵斯静, 何春卉. 吸入激素联合奥马珠单抗治疗中重度儿童过敏性哮喘合并过敏性鼻炎自身前后对照试验[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(2): 120-123.
- [26] 叶茂鑫. 过敏性鼻炎患儿发生支气管哮喘的危险因素[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(4): 217-221.
- [27] 李晓玲. 儿童过敏性鼻炎危险因素文献研究及临床相关因素的 Logistic 回归分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [28] 王爱平, 孙海波, 冷辉, 曲汝鹏. 孙海波教授治疗过敏性鼻炎经验[J]. 四川中医, 2020, 38(6): 16-18.
- [29] 高雅文, 徐芳, 姜鲁宁. 支气管哮喘诊断及半胱氨酰白三烯受体拮抗剂治疗的研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2021, 9(1): 67-70.
- [30] 马哲函, 冯金哲, 郭宇, 焦宇, 郭珈彤, 刘依男, 韩宇丹, 王宇鑫, 马姝艳. 过敏性鼻炎流行因素来源和治疗策略[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(A2): 192-193.
- [31] 张连春. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的研究进展[J]. 中国处方药, 2021, 19(2): 16-17.
- [32] 廖旺, 陈亮, 白珺. 经皮下特异性免疫治疗的支气管哮喘和/或过敏性鼻炎患儿全身不良反应观察及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1204-1208.
- [33] 谢翠翠, 刘志钟, 刘威. 3~6 岁儿童支气管哮喘的临床特征及影响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 1026-1029.
- [34] 宋明媚, 张海英. 雾化吸入布地奈德联合酮替芬和脱敏疗法治疗儿童过敏性鼻炎哮喘综合征的效果[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(2): 243-246.
- [35] Cardona, V., Luengo, O. and Labrador-Horrillo, M. (2017) Immunotherapy in Allergic Rhinitis and Lower Airway Outcomes. *Allergy*, **72**, 35-42. <https://doi.org/10.1111/all.12989>
- [36] Chen, Z.G., Li, Y.T., Wang, W.H., et al. (2019) Distribution and Determinants of Dermatophagoides Mites Sensitization of Allergic Rhinitis and Allergic Asthma in China. *International Archives of Allergy and Immunology*, **180**, 17-27. <https://doi.org/10.1159/000499409>
- [37] Breiteneder, H., Peng, Y.Q., Agache, I., et al. (2020) Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Therapy Responses in Allergic Diseases and Asthma. *Allergy*, **75**, 3039-3068. <https://doi.org/10.1111/all.14582>
- [38] 徐安妮, 吴静华, 杨怡, 高颖. 支气管哮喘急性发作患者布地奈德治疗的效果研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(S1): 278-279.
- [39] 李静, 付迎新, 王春祥, 王森. 804 例儿童过敏性疾病变应原检测结果分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(24): 23-27.
- [40] 何兰兰, 曹欢, 丁冉. 综合护理在支气管哮喘伴过敏性鼻炎护理中的应用疗效评价[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2020, 35(4): 279-280+283.
- [41] Romano, M., James, S., Farrington, E., et al. (2019) The Impact of Perennial Allergic Rhinitis with/without Allergic Asthma on Sleep, Work and Activity Level. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **15**, 81. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0391-9>
- [42] Dierick, B.J.H., van der Molen, T., Flokstra-de Blok, B.M.J., et al. (2020) Burden and Socioeconomics of Asthma, Allergic Rhinitis, Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, **20**, 437-453. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1819793>