

## 儿童哮喘专题

## 儿童重症支气管哮喘的流行病学特征及危险因素:一项单中心前瞻性队列研究

王颖雯<sup>1\*</sup>, 李小玲<sup>2\*</sup>, 代佳佳<sup>2</sup>, 刘芳<sup>1</sup>, 黄剑峰<sup>2</sup>, 王立波<sup>2</sup>, 张晓波<sup>2#</sup>, 冯瑞<sup>3#</sup>

1. 复旦大学附属儿科医院护理部, 上海 201102; 2. 复旦大学附属儿科医院呼吸科, 上海 201102; 3. 复旦大学计算机科学技术学院, 上海 200433

**[摘要]** **目的**·探讨儿童重症支气管哮喘(简称哮喘)的流行病学特征并分析其危险因素。**方法**·采用单中心前瞻性队列研究, 纳入2021年1月1日—12月31日就诊于复旦大学附属儿科医院的难治性哮喘患儿674例, 建立动态队列。收集队列成员的基本信息(包括患儿性别、年龄、出生胎龄、出生体质量等)和共存疾病情况, 评估其哮喘控制情况、药物吸入技术水平、药物依从性, 以及肺功能指标[1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%预计值), FEV<sub>1</sub>/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和用力呼出50%肺活量的呼气流量(forced expiratory flow at 50% of FVC exhaled, FEF<sub>50</sub>), FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>25-75</sub>占预计值百分比]、气道炎症指标[呼出气一氧化氮(fraction exhaled nitric oxide, FeNO)检测值]和过敏状态指标[外周血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)计数和总血清免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)浓度]。所有队列成员分别在其进入队列的第3、6、9和12个月至该院哮喘专病门诊接受再次评估。**结果**·至队列终点时, 有52例(7.7%)患儿被诊断为重症哮喘。处于二手烟暴露环境、家中常年使用空调、共存疾病为鼻炎/鼻窦炎、FEV<sub>1</sub>%预计值<80%、FEV<sub>1</sub>/FVC<80%、小气道功能障碍、EOS>300/μL、IgE>200国际单位(international unit, IU)/L、FeNO>20/25 ppb [FeNO>20 ppb (≤12岁), >25 ppb (>12岁), 1 ppb=1×10<sup>-9</sup> mol/L]在重症哮喘患儿中占比较高, 母乳喂养至6月龄及以上、药物依从性好在非重症患儿中占比较高, 差异有统计学意义(均P<0.05)。6~11岁重症哮喘患儿中男性占比更多, 12~17岁重症哮喘患儿中女性占比更多, 差异有统计学意义(均P<0.05)。多因素Logistic回归分析显示, 小气道功能障碍是发生重症哮喘的独立危险因素[OR=5.158 (95%CI 2.516~10.572)]。**结论**·难治性哮喘患儿在规范管理1年后, 重症哮喘患儿占比有显著下降趋势; 小气道功能障碍是其进展为重症哮喘的独立危险因素。

**[关键词]** 儿童; 哮喘; 重症; 诊断; 治疗**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.06.002 **[中图分类号]** R725.6 **[文献标志码]** A

## Epidemiological characteristics and risk factors of severe asthma in children: a single-center prospective cohort study

WANG Yingwen<sup>1\*</sup>, LI Xiaoling<sup>2\*</sup>, DAI Jiajia<sup>2</sup>, LIU Fang<sup>1</sup>, HUANG Jianfeng<sup>2</sup>, WANG Libo<sup>2</sup>, ZHANG Xiaobo<sup>2#</sup>, FENG Rui<sup>3#</sup>

1. Nursing Department of Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Respiratory Department of Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 3. School of Computer Science, Fudan University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the epidemiological characteristics of severe asthma in children and analyze the risk factors. **Methods**·A single-center prospective cohort study was conducted. Six hundred and seventy four children with difficult-to-treat asthma who visited the Children's Hospital of Fudan University from January 1 to December 31, 2021 were included to establish a dynamic cohort. Basic information (including gender, age, gestational age at birth, birth weight, etc.) and comorbidity of the cohort members were collected. The asthma control status, drug inhalation technique level, medication compliance, pulmonary function parameters [forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) as a percent-age of the predicted value (FEV<sub>1</sub>%pred), FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC), and the rate of estimated values of forced expiratory flow at 50% of FVC exhaled (FEF<sub>50</sub>), FEF<sub>75</sub>, and FEF<sub>25-75</sub> in percent-predicted value, respectively], airway inflammation index [fraction exhaled nitric oxide (FeNO)], and allergy status

**[基金项目]** 上海市科学技术委员会重点课题(22511106001)。**[作者简介]** 王颖雯(1982—), 女, 副主任护师, 硕士; 电子信箱: yingwenwong@163.com。李小玲(1994—), 女, 住院医师, 硕士; 电子信箱: 18211240037@fudan.edu.cn。\*为共同第一作者。**[通信作者]** 张晓波, 电子信箱: zhangxiaobo0307@163.com。冯瑞, 电子信箱: fengrui@fudan.edu.cn。#为共同通信作者。**[Funding Information]** Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (22511106001)。**[Corresponding Author]** ZHANG Xiaobo, E-mail: zhangxiaobo0307@163.com. FENG Rui, E-mail: fengrui@fudan.edu.cn. #Co-corresponding authors.

parameters [eosinophil (EOS) and immunoglobulin E (IgE)] of all cohort members were evaluated. All cohort members underwent re-evaluation respectively at the specialist asthma clinic of the hospital at 3, 6, 9, and 12 months. **Results** At the endpoint of the cohort, 52 children were diagnosed with severe asthma, accounting for 7.7%. A high proportion of severe asthma was found in children who were exposed to secondhand smoke, used air conditioning at home all year round, or had coexisting rhinitis/nasosinusitis,  $FEV_1\%pred < 80\%$ ,  $FEV_1/FVC < 80\%$ , small airway dysfunction,  $EOS > 300/\mu L$ ,  $IgE > 200 IU/L$ , or  $FeNO > 20/25 ppb$  [ $FeNO > 20 ppb$  ( $\leq 12$  years old) or  $> 25 ppb$  ( $> 12$  years old)],  $1 ppb = 1 \times 10^{-9} mol/L$ ]. A high proportion of non-severe asthma was found in children who were breastfed for 6 months or longer, or had good medication compliance. The differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). There were more males in children with severe asthma aged 6–11 years, and more females in children with severe asthma aged 12–17 years, with statistical significance (both  $P < 0.05$ ). Multiple-factor Logistic regression analysis showed that only small airway dysfunction was an independent risk factor for severe asthma [ $OR = 5.158$  (95%  $CI$  2.516–10.572)]. **Conclusion** The proportion of children with severe asthma has a significantly decrease after one year of standardized management in children with difficult-to-treat asthma. Small airway dysfunction is an independent risk factor for the progression to severe asthma.

**[Key words]** child; asthma; severe; diagnosis; treatment

支气管哮喘（简称哮喘）是儿童期最常见的慢性呼吸系统疾病。一项全国横断面调查显示，我国20岁以上人群哮喘现患率为4.2%<sup>[1]</sup>，因此推测我国儿童哮喘患病情况高于之前预测水平<sup>[2]</sup>；并且研究<sup>[3]</sup>显示，我国有近1/4的儿童哮喘未得到良好控制。国外研究数据显示，因重症哮喘而转诊的患者中约30%诊断有误<sup>[4]</sup>，重症哮喘占哮喘患者总数的比例不到5%<sup>[5]</sup>。儿童时期，与哮喘症状相仿的疾病不在少数，同时环境因素、药物依从性、用药技术、共患疾病的控制、患儿和主要照顾者的心理应对等均会影响哮喘的控制水平，加之儿童进行可逆性气流受限评估时配合度欠佳，指南<sup>[6-7]</sup>建议对儿童重症哮喘的诊断需谨慎，对初诊为难治性哮喘的患儿应进行12个月的动态评估，即便作出重症哮喘的诊断后还应继续定期评估、及时调整治疗方案。我国对儿童重症哮喘的研究尚不充分，规范管理下重症哮喘儿童的真实比例及患儿进展为重症哮喘的危险因素并不明确。

复旦大学附属儿科医院依托哮喘专病门诊，开发了儿童哮喘专病数据库<sup>[8]</sup>，实施医护及家庭规范化协同管理模式<sup>[9]</sup>。基于此，本研究旨在建立一个儿童难治性哮喘人群的动态队列，对每位符合研究要求的队列成员分别完成12个月随访，期间评估其哮喘控制水平和治疗反应，以期儿童重症哮喘提供患病率数据支持和危险因素信息，为建立更好的儿童哮喘管理模式提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

采用单中心前瞻性队列研究，纳入2021年1月1

日—12月31日就诊于复旦大学附属儿科医院哮喘门诊的患儿。纳入标准：①年龄6~18岁。②首次就诊于复旦大学附属儿科医院哮喘门诊。③就诊时哮喘病程 $\geq 12$ 个月，初步诊断为难治性哮喘（使用了高强度的哮喘控制药物，但哮喘症状仍未得到控制）。④经患儿监护人知情同意，自愿参与研究。排除标准：①共患有囊性纤维化、机械性气道阻塞。②分年龄体质质量指数（BMI）筛查处于中重度消瘦水平。③基线数据缺失。④不愿意接受规范管理，不接受项目后续评估。此队列为动态队列，对每位研究对象分别随访12个月，最后一位研究对象结束随访的时间为2022年12月31日。

### 1.2 基线资料收集

**1.2.1 哮喘儿童家庭调查问卷** 该问卷根据队列研究的原则与要求自行设计。在基线数据收集时，由哮喘专科护士采用面对面访谈方式获取数据，由专科医师复核并进行质量控制。主要内容如下：患儿性别、年龄、出生胎龄、出生体质量、出生时母亲年龄、母乳喂养情况、维生素D补充情况、居住环境（是否居住在城市、是否居住在二手烟暴露的环境和家中是否常年使用空调）、家庭收入、主要照顾者受教育水平。**1.2.2 共存疾病情况** 基线数据收集时，由专科医师通过问诊、体格检查和调阅既往病史确定所有队列成员是否患有肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停及鼻炎/鼻窦炎。

### 1.3 随访方式与评估

**1.3.1 随访方式** 使用我院自主设计的儿童哮喘专病数据库完成队列患儿随访。该专病数据库基于“互

联网+医疗照护”服务理念,以“线上+线下”“院内+院外”镶嵌形式为框架,于2020年12月以浏览器/服务器(browser/server, B/S)架构嵌入我院信息系统(hospital information system, HIS),通过医院微信公众号与患儿端进行数据交换。符合纳入标准的患儿于初诊当日由家长通过订阅微信公众号入库,由数据库系统生成个人随访档案。专病数据库每月通过微信公众号向患儿推送哮喘控制测试评分问卷等,收到反馈数据后将之自动导入随访信息模块并通过既定算法进行实时分析,根据评估得分对应推送就诊或重新评估的建议,以及文字、图片或视频形式的哮喘相关教育信息。在各自随访的第3、6、9、12个月,患儿至我院哮喘专病门诊接受临床访视,由专科医护团队进行体格检查,评估患儿哮喘控制情况、药物吸入技术水平、服药依从性,检测其肺功能、气道炎症指标和过敏状态。结合既往病史数据,综合分析结果后,根据患儿对前段哮喘治疗的反应,进行治疗策略的优化调整,与家庭共同制定个体化哮喘管理行动计划。

### 1.3.2 评估方法

(1) 哮喘相关症状和因素评估 通过微信平台推送问卷以及临床访视获取数据:①哮喘控制测试评分。微信平台推送相应问卷,患儿和/或家长填写后,由专病数据库收集结果。患儿 $\geq 6$ 岁且 $< 12$ 岁使用儿童版哮喘控制测试问卷(Childhood Asthma Control Test, C-ACT),患儿 $> 12$ 岁使用哮喘控制测试问卷(Asthma Control Test, ACT)<sup>[10-11]</sup>。其中C-ACT为评价患儿近4周哮喘控制情况,共7题,第1~4题(4级评分,0分代表最差,3分代表最好)由患儿回答或家长协助回答,第5~7题由家长回答(6级评分,0分代表最差,5分代表最好),总分29分;ACT为患儿自我报告问卷,同样评价患儿近4周哮喘控制情况,共5题(5级评分,1分代表最差,5分代表最好),总分25分;C-ACT或ACT评分 $< 20$ 分代表症状未控制<sup>[12]</sup>。②药物吸入技术水平。临床访视时,由哮喘专科护士根据药物吸入技术操作标准,对患儿给药操作进行观察性评估后作出判定(合格或不合格),结果由专科护士手动录入专病数据库。③药物依从性。由微信平台推送哮喘药物依从性量表(Medication Adherence Report Scale for Asthma, MARS-A)<sup>[13]</sup>,患儿或家长填写后,由

专病数据库收集结果。由患儿自我报告或家长协助报告,评价患儿吸入性糖皮质激素的使用情况,共10个条目(5级评分,1分代表该情况总是发生,5分代表从未发生),结果取各条目得分的均值,MARS-A $\geq 4.5$ 为药物依从性好。

(2) 肺功能检测 临床访视时,由2位经验丰富的肺功能技师使用德国耶格公司肺功能仪(型号Master Screen)在复旦大学附属儿科医院肺功能实验室对研究对象进行检测。为确保检测过程的同质性,研究开始前建立标准操作手册,根据手册内容对2位技师再次培训。检测前一日通过微信公众号平台向患儿推送检测须知和宣教视频。检测结果由前期构建的肺功能诊断辅助系统自动导入专病数据库<sup>[14]</sup>,包括1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%预计值),FEV<sub>1</sub>/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和用力呼出50%肺活量的呼气流量(forced expiratory flow at 50% of FVC exhaled, FEF<sub>50</sub>)、FEF<sub>75</sub>、FEF<sub>25-75</sub>占预计值百分比。参考美国胸科学会指南和中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组儿童肺功能指南<sup>[15-16]</sup>,以FEV<sub>1</sub>%预计值 $< 80\%$ 且FEV<sub>1</sub>/FVC $< 80\%$ 诊断为阻塞性肺通气功能障碍,FEF<sub>50</sub>、FEF<sub>75</sub>和FEF<sub>25-75</sub>占预计值百分比中任意2项小于65%诊断为小气道功能障碍。

(3) 气道炎症指标检测 即呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)检测。临床访视时,由上述2位相同的肺功能实验室技师使用瑞典Niox公司可移动式FeNO测定系统对研究对象进行检测。为确保检测过程的同质性,研究开始前建立标准操作手册,根据手册内容对2位技师再次培训。检测前一日通过微信公众号平台向患儿推送检测须知和宣教视频。检测结果自动导入专病数据库系统,根据中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组专家共识<sup>[17]</sup>,将FeNO界值定为 $> 20$  ppb( $\leq 12$ 岁,1 ppb= $1 \times 10^{-9}$  mol/L)或 $> 25$  ppb( $> 12$ 岁)。

(4) 过敏状态检测 临床访视时,由检验科室技术人员对患儿进行静脉采血后送检。项目包括外周血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)计数和总血清免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)浓度,结果自动导入专病数据库系统。综合临床诊疗经验和指南<sup>[7]</sup>推荐,本研究以EOS计数 $> 300/\mu\text{L}$ ,IgE $> 200$ 国



际单位 (international unit, IU) /L 作为识别患儿处于过敏状态的切点。

1.4 儿童重症哮喘诊断

确认哮喘诊断正确, 药物治疗充分 (药物依从性好和药物吸入技术熟练掌握), 共患疾病和诱发哮喘加重的因素充分控制后, 使用最优治疗方案 (包括高剂量吸入性糖皮质激素) 12 个月, 症状仍未控制 (符合以下之一), 诊断为儿童重症哮喘<sup>[7]</sup>: ①C-ACT 或 ACT 评分<20 分。②近 12 个月内需要全身激素治疗≥2 次或因哮喘住院治疗≥1 次。③ FEV<sub>1</sub>% 预计值<80% 且 FEV<sub>1</sub>/FVC<80%, 诊断为阻塞性肺通气功能障碍。

1.5 统计学分析

使用 R 3.6.3 软件进行统计学分析。非正态分布的定量资料采用  $M(Q_1, Q_3)$  描述, 组间差异采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较。定性资料采用  $n(\%)$  进行描述, 使用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。使用 SAS 9.4 软件宏命令 (%SANKEY) 进行桑基条形图绘制。

表 1 随访第 12 个月诊断为重症哮喘和非重症哮喘患儿的基线特征 (n=674)

Tab 1 Baseline characteristics of children diagnosed with severe and non-severe asthma at the 12-month follow-up (n=674)

Item	Non-severe asthma (n=622)	Severe asthma (n=52)	$Z/\chi^2$ value	P value
Male/n(%)	419 (67.4)	37 (71.2)	0.166	0.684
Age/year	9.0 (6.0, 13.0)	9.0 (6.8, 12.2)	0.228	0.820
Age groups/n(%)			0.003	0.957
6–11 years old	338 (54.3)	29 (55.8)		
12–17 years old	284 (45.7)	23 (44.2)		
Gestational age<37 weeks/n(%)	33 (5.3)	5 (9.6)	0.963	0.326
Birth weight<2 500 g/n(%)	59 (9.5)	6 (11.5)	0.056	0.812
Taking vitamin D supplements regularly until 3-year-old/n(%)	277 (44.5)	27 (51.9)	0.781	0.377
Taking vitamin D supplements regularly during pregnancy/n(%)	298 (47.9)	31 (59.6)	2.184	0.139
Mother's age at delivery/year	29.0 (26.0, 32.0)	29.0 (27.0, 31.2)	−0.242	0.809
Breastfeeding≥6 months/n(%)	333 (53.5)	10 (19.2)	21.247	0.000
Reside in city/n(%)	539 (86.7)	46 (88.5)	0.024	0.876
Expose to second-hand smoking at home/n(%)	95 (15.3)	15 (28.8)	5.518	0.019
Long-term use of air conditioning/n(%)	501 (80.5)	52 (100.0)	11.044	0.001
Annual household income/n(%)			0.349	0.840
<100 000 CNY	101 (16.2)	8 (15.4)		

2 结果

2.1 研究对象一般资料

2021 年 1 月 1 日—12 月 31 日, 从就诊于复旦大学附属儿科医院哮喘门诊的 7 469 例患儿中, 根据研究对象纳入和排除标准, 选择符合纳入标准的患儿 702 例, 排除共患有囊性纤维化/机械性气道阻塞 (n=8)、中重度消瘦 (n=3) 及基线数据缺失 (n=17), 共 674 例患儿进入队列。队列中所有患儿均按时完成既定评估项目。至队列终点时, 有 52 例患儿被诊断为重症哮喘 (占 7.7%)。回溯队列终点时诊断为重症哮喘和非重症哮喘患儿在入选时的基线资料, 并进行比较, 结果见表 1。处于二手烟暴露环境、家中常年使用空调、共存疾病为鼻炎或鼻窦炎、FEV<sub>1</sub>% 预计值<80%、FEV<sub>1</sub>/FVC<80%、小气道功能障碍、EOS>300/μL、IgE>200 IU/L、FeNO>20/25 ppb 在重症哮喘患儿中占比较高, 母乳喂养至 6 月龄及以上、药物依从性好 (MARS-A≥4.5) 在非重症哮喘患儿中占比较高, 差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。并且研究显示, 此 52 例重症哮喘患儿在基线测试时症状均未得到控制, 而非重症哮喘患儿中仅 8.2% 未控制, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

Continued Tab

Item	Non-severe asthma (n=622)	Severe asthma (n=52)	Z/ $\chi^2$ value	P value
≥100 000 and <200 000 CNY	307 (49.4)	24 (46.2)		
≥200 000 CNY	214 (34.4)	20 (38.5)		
Educational level of the main household/n(%)			0.067	0.796
Senior high school or lower	116 (18.6)	11 (21.2)		
College and above	506 (81.4)	41 (78.8)		
Comorbidity/n(%)				
Obesity	137 (22.0)	17 (32.7)	2.522	0.112
Obstructive sleep apnea	59 (9.5)	8 (15.4)	1.265	0.261
Rhinitis/sinusitis	317 (51.0)	38 (73.1)	8.546	0.003
MARS-A≥4.5/n(%)	301 (48.4)	17 (32.7)	4.137	0.042
Correct inhaler technique/n(%)	140 (22.5)	17 (32.7)	2.245	0.134
Pulmonary function/n(%)				
FEV <sub>1</sub> %pred<80%	2 (0.3)	17 (32.7)	171.928	0.000
FEV <sub>1</sub> /FVC<80%	0 (0)	7 (13.5)	72.019	0.000
Small airway dysfunction <sup>①</sup>	32 (5.1)	40 (76.9)	251.658	0.000
EOS>300 $\mu\text{L}^{-1}$ /n(%)	329 (52.9)	46 (88.5)	23.176	0.000
IgE>200 (IU·L <sup>-1</sup> )/n(%)	260 (41.8)	47 (90.4)	43.733	0.000
FeNO>20 or 25 ppb <sup>②</sup> /n(%)	390 (62.7)	52 (100.0)	27.947	0.000
C-AST or ACT<20/n(%)	51 (8.2)	52 (100.0)	305.321	0.000

**Note:** CNY—Chinese yuan; FEV<sub>1</sub>%pred—FEV<sub>1</sub> as a percentage of the predicted value. <sup>①</sup>Small airway dysfunction is defined as FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub> and FEF<sub>25-75</sub> as a percentage of the predicted value with any two items less than 65%. <sup>②</sup>FeNO>20 ppb (≤12 years old) or >25 ppb (>12 years old).

由于多项研究<sup>[18-21]</sup>结果显示,年龄和性别在儿童重症哮喘转归中差异存在统计学意义,因此对2组基线资料中年龄和性别变量作进一步分层分析,发现本研究中6~11岁重症哮喘患儿中男性占比更多,12~17岁重症哮喘患儿中女性占比更多,差异有统计学意义,结果见表2。

表2 不同年龄和性别的哮喘患儿危重度比较

Tab 2 Comparision of asthma severity in children of different ages and genders

Category	Severe asthma	Non-severe asthma	$\chi^2$ value	P value
6–11 years old/n(%)			4.634	0.031
Male (n=256)	27 (10.5)	229 (89.5)		
Female (n=111)	2 (1.8)	109 (98.2)		
12–17 years old/n(%)			9.105	0.003
Male (n=200)	10 (5.0)	190 (95.0)		
Female (n=107)	13 (12.1)	94 (87.9)		

## 2.2 儿童重症哮喘的诊断变化

截至2022年12月31日,674例难治性哮喘患儿

中在第3个月评估时诊断为重症哮喘者317例(47.0%),第6个月203例(30.1%),第9个月129例(19.1%),第12个月52例(7.7%)。第3个月评估时有2例非重症哮喘患儿在第6个月评估时被诊断为重症哮喘;第9个月评估时,有2例在第3个月和第6个月非重症哮喘患儿被诊断为重症哮喘。患儿诊断占比变化情况见图1。

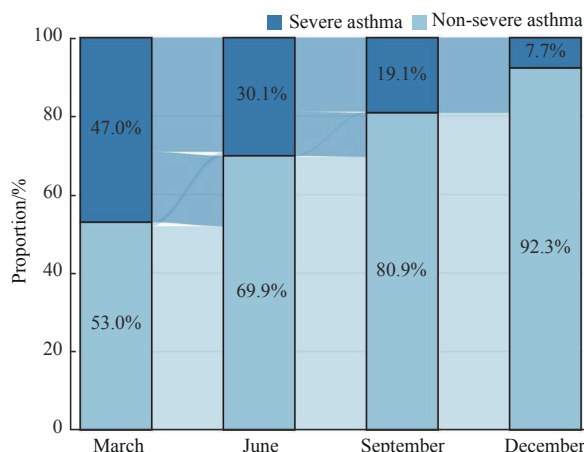


图1 队列成员重症哮喘的诊断变化桑基图

Fig 1 Sankey diagram of change in asthma severity in the cohort

### 2.3 儿童重症哮喘的危险因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 仅小气道功能障碍是发生重症哮喘的独立危险因素 [ $\beta=1.641$ , 标准误  $=0.366$ ,  $OR(95\%CI)=5.158(2.516\sim 10.572)$ ,  $P=0.000$ ]。

## 3 讨论

哮喘是儿童最常见的慢性呼吸系统疾病, 严重影响其生长发育和身心健康。其中, 重症哮喘患儿无论住院频次还是急诊就诊频次都显著增加, 且成年后更易罹患慢性阻塞性肺疾病<sup>[22]</sup>, 导致公共卫生资源消耗巨大<sup>[23]</sup>。

重症哮喘的诊断需要依靠动态的过程评估。首先须确定哮喘的诊断是否正确, 之后改善可能导致哮喘控制不佳的因素、调整治疗方案、评估临床治疗反应, 再从难治性哮喘中识别出重症哮喘<sup>[6]</sup>。因此, 难治性哮喘和重症哮喘的诊断存在递进关系<sup>[2,7]</sup>, 但至今仍有概念的互用<sup>[24-25]</sup>。本研究对此关系进行了验证, 从队列起点开始, 初步诊断为难治性哮喘的患儿均接受规范的哮喘管理; 在第1次(第3个月)临床评估时, 符合重症哮喘诊断的占47.0%, 至第12个月时, 诊断为重症哮喘的人数仅占队列起点时难治性哮喘人数的7.7%。一项美国开展的观察期为3年的前瞻性队列研究<sup>[18]</sup>发现, 188例哮喘儿童和青少年中重症哮喘患病率为30%。另一项巴西开展的观察期为4年的前瞻性队列研究<sup>[26]</sup>则显示, 61例初诊为重症哮喘的儿童和青少年中最终诊断为重症哮喘的为36例。本研究结果较上述2项临床研究中报告的重症哮喘患病率均低, 且样本量相对较大, 并与前2项研究队列患儿的种族不相同, 但随访时间较短, 因此仍需继续随访, 以获取更多信息。

本研究中对于儿童重症哮喘的单因素分析显示  $EOS>300/\mu L$ 、 $IgE>200 IU/L$ 、 $FeNO>20/25 ppb$  在重症哮喘患儿中占比较高。这与美国国家严重哮喘研究计划(Severe Asthma Research Program, SARP)结果相似, 即重症哮喘患儿具有高度特异性, 常伴有  $EOS$  增多、血清  $IgE$  浓度升高以及  $FeNO$  浓度升高<sup>[27]</sup>。但本研究对于儿童重症哮喘危险因素的 Logistic 回归分析发现仅小气道功能障碍是重症哮喘患儿的独立危险因素, 与既往研究存在差异。如有研

究<sup>[28-29]</sup>报道  $FeNO$  是哮喘控制水平的独立危险因素, 另有一项研究<sup>[18]</sup>报道  $EOS>426/\mu L$  是重症哮喘的独立危险因素。但已有证据表明, 小气道功能障碍是儿童和成人哮喘严重程度和症状控制与否的危险因素, 只是在儿童人群中实施检测相对困难<sup>[30]</sup>。可见儿童重症哮喘的危险因素变异度较大, 仍需要开展设计严谨、大样本、多中心、随访时间相对较长的前瞻性队列研究以提高高质量证据支持。

儿童处于生长发育过程中, 经过规范化的治疗, 重症哮喘的诊断比例会随着年龄的增长而降低<sup>[18]</sup>, 且因为性激素和生物标志物的差异, 女性患儿和男性患儿在发病率和哮喘类型上也存在差异<sup>[19]</sup>。本研究发现, 青春期前(6~11岁)男性重症哮喘患儿占比多, 进入青春期后(12~17岁)则女性重症哮喘患儿占比多, 这与多项队列研究<sup>[19-21]</sup>的结果一致。但 ROSS 等<sup>[18]</sup>观察期为3年的队列研究显示, 性别并非儿童重症哮喘的影响因素。从病理生理学角度分析, 青春期前男性患儿的气道相对较窄, 因此发生重症哮喘的患儿人数相对多; 进入青春期后, 由于雄激素对哮喘气道的有益作用, 可以抑制气道平滑肌和成纤维细胞增殖, 并减少气道上皮细胞向间充质细胞的转变, 促进气道平滑肌松弛, 从而使男性患儿人数减少<sup>[31-32]</sup>。考虑到雄激素水平于青春期不仅在男性患儿中增加, 女性患儿也有一定水平的增加, 哮喘的驱动机制并未完全阐明<sup>[33]</sup>, 因此仍需要更大的样本量和更长时间的观察以明确性别于青春期人群对重症哮喘的影响。

本研究通过专病数据库对一组难治性哮喘儿童进行了规范管理和规律评估, 同时通过医患微信平台互动加强了医患之间的交流和沟通, 给予了哮喘患儿家庭极大的心理支持。队列终点时重症哮喘患儿占比有显著下降趋势。研究的局限性在于: 首先, 基线访谈收集的信息大多基于患儿或家长的自我报告, 存在一定的回忆偏倚; 其次, 队列研究的设计可能忽视或低估临床因素; 再次, 本研究基于单中心三级甲等儿童医院提供的难治性哮喘1年后的重症比例数据, 由于哮喘的进展是一个长期复杂的过程, 未来还需继续随访, 记录3年、5年甚至更长周期的疾病转归情况。

总体来说, 儿童哮喘可以通过规范治疗得到控制, 不会进展到重症哮喘, 并且儿童重症哮喘的患病率低。尽早区分难治性哮喘和重症哮喘, 慎重诊断、

定期随访并动态调整治疗方案是儿童重症哮喘的治疗关键。本研究为儿童重症哮喘的精准化诊治和管理提供了有价值的参考,但所报道结果的观察时间过短,仍需依托专病库平台继续对队列成员持续长期随访,获取进一步信息。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究经复旦大学附属儿科医院科研伦理委员会批准(审批号:复儿伦审[2021]56号)。研究遵照《赫尔辛基宣言》相关准则进行,获得患儿监护人书面知情同意书。

This study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of Children's Hospital of Fudan University (NO. 2021-56). The study was conducted in accordance with *Declaration of Helsinki* and obtained the written informed consent of the guardian of each child.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

王颖雯、李小玲、张晓波、冯瑞参与研究设计;王颖雯、李小玲、张晓波、冯瑞、黄剑锋参与论文写作和修改;王颖雯、李小玲参与数据分析工作;代佳佳、刘芳、王立波参与数据的收集工作。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by WANG Yingwen, LI Xiaoling, ZHANG Xiaobo and Feng Rui. The manuscript was drafted and revised by WANG Yingwen, LI Xiaoling, ZHANG Xiaobo, Feng Rui and HUANG Jianfeng. The data analysis was conducted by WANG Yingwen and LI Xiaoling. DAI Jiajia, LIU Fang and WANG Libo participated in the data collection. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-02-26
- Accepted: 2023-05-17
- Published online: 2023-06-28

**致谢** 感谢复旦大学附属儿科医院护理部张玉蓉、莫丹花,呼吸科何雯、金婷婷、祁媛媛、张明智,肺功能室万成宙、张晓蕾、张美,信息科傅唯佳、叶成杰在数据收集过程对本研究的帮助。

#### 参·考·文·献

- [1] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [2] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 708-717.  
The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Children's Respiratory Professional Committee, the Society of Pediatrics of Chinese Medical Doctor Association. Recommendations for diagnosis and management of bronchial asthma in children (2020)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020, 58(9): 708-717.
- [3] XIANG L, ZHAO J, ZHENG Y J, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: a cross-sectional observational study[J]. *J Asthma*, 2016, 53(7): 699-706.
- [4] ROBINSON D S, CAMPBELL D A, DURHAM S R, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(3): 478-483.
- [5] GUILBERT T W, BACHARIER L B, FITZPATRICK A M. Severe asthma in children[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 489-500.
- [6] 洪建国. 重视儿童难治/重症哮喘的诊治[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(4): 267-270.  
HONG J G. Pay attention to the diagnosis and treatment of difficult-to-treat asthma / severe asthma in children[J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2019, 13(4): 267-270.
- [7] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022[EB/OL]. [2022-12-09]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
- [8] 刘芳,张玉蓉,李小玲,等. 儿童哮喘专病库的构建与应用研究[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(19): 25-28.  
LIU F, ZHANG Y R, LI X L, et al. Construction and application of an asthma: specific database for children[J]. *Journal of Nursing Science*, 2022, 37(19): 25-28.
- [9] LOTT T F, BLAZEY M E, WEST M G. Patient participation in health care: an underused resource[J]. *Nurs Clin North Am*, 1992, 27(1): 61-76.
- [10] LIU A H, ZEIGER R, SORKNESS C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 817-825.
- [11] NATHAN R A, SORKNESS C A, KOSINSKI M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(1): 59-65.
- [12] THOMAS M, KAY S, PIKE J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey[J]. *Prim Care Respir J*, 2009, 18(1): 41-49.
- [13] COHEN J L, MANN D M, WISNIVESKY J P, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 103(4): 325-331.
- [14] 傅唯佳,汤梁峰,叶成杰,等. 运用人工智能技术进行肺功能数据库构建并辅助诊断实践[J]. *中国医疗器械信息*, 2022, 28(14): 147-150.  
FU W J, TANG L F, YE C J, et al. Implementation of an artificial intelligence based clinical decision support system on historical pulmonary function reports[J]. *China Medical Device Information*, 2022, 28(14): 147-150.
- [15] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(二): 肺容积和通气功能[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(10): 744-750.  
Pulmonary Function Group, Respiratory Branch of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Series guidelines for pediatric pulmonary function (part II): lung volume and spirometry[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2016, 31(10): 744-750.





- [16] CULVER B H, GRAHAM B L, COATES A L, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American thoracic society technical statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(11): 1463-1472.
- [17] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识(2021版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(6): 417-423.
- Collaboration Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on detection and clinical application of exhaled nitric oxide in children (2021 edition) [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2021, 36(6): 417-423.
- [18] ROSS K R, GUPTA R, DEBOER M D, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: a longitudinal study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 140-146. e9.
- [19] LEYNAERT B, SUNYER J, GARCIA-ESTEBAN R, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort[J]. *Thorax*, 2012, 67(7): 625-631.
- [20] CHIPPS B E, HASELKORN T, PAKNIS B, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1590-1597. e9.
- [21] DEBOER M D, PHILLIPS B R, MAUGER D T, et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 58.
- [22] TAI A, TRAN H, ROBERTS M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2014, 69(9): 805-810.
- [23] MUKHERJEE M, STODDART A, GUPTA R P, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 113.
- [24] FITZPATRICK A M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(1): 11-19.
- [25] HEDLIN G, BUSH A, LØDRUP CARLSEN K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA<sup>2</sup>LEN initiative[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1): 196-201.
- [26] DE ANDRADE W C, LASMAR L M, RICCI C D E A, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 36.
- [27] JARJOUR N N, ERZURUM S C, BLEECKER E R, et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(4): 356-362.
- [28] 李芮, 董晓艳, 蒋鲲, 等. 口鼻呼出气一氧化氮检测在儿童支气管哮喘控制评估及过敏性鼻炎诊断中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(1): 90-95.
- LI R, DONG X Y, JIANG K, et al. Application of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in control evaluation of bronchial asthma and diagnosis of allergic rhinitis in children[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2022, 24(1): 90-95.
- [29] SCOTNEY E, BURCHETT S, GODDARD T, et al. Pediatric problematic severe asthma: recent advances in management[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(7): 1405-1415.
- [30] COTTINI M, LOMBARDI C, BERTI A, et al. Small-airway dysfunction in paediatric asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(2): 128-134.
- [31] KOULOUMENTA V, HATZIEFTHIMIOU A, PARASKEVA E, et al. Non-genomic effect of testosterone on airway smooth muscle[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149(8): 1083-1091.
- [32] FUSEINI H, YUNG J A, CEPHUS J Y, et al. Testosterone decreases house dust mite-induced type 2 and IL-17A-mediated airway inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(7): 1843-1854.
- [33] FUSEINI H, NEWCOMB D C. Mechanisms driving gender differences in asthma[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(3): 19.

[本文编辑] 包 玲