

度普利尤单抗联合变应原特异性免疫疗法治疗 青春期难治性支气管哮喘： 个案报道与文献回顾

王 影^{1,2*}, 朱国豪¹, 郭兴青^{1#}

¹青岛大学附属医院儿童呼吸心血管内科, 山东 青岛

²青岛大学医学部, 山东 青岛

收稿日期: 2024年7月6日; 录用日期: 2024年8月1日; 发布日期: 2024年8月8日

摘 要

目的: 通过总结1例度普利尤单抗联合变应原特异性免疫疗法治疗青春期难治性支气管哮喘的临床资料, 提高临床医生对青春期难治性哮喘的认识。方法: 回顾性分析我院收治的1例青春期难治性支气管哮喘患儿的临床资料, 并进行文献复习。结果: 该患儿出院后规律雾化, 加用度普利尤单抗联合变应原特异性免疫疗法治疗, 支气管哮喘及特应性皮炎得到了良好控制, ACT评分、SCOARD评分、PAQLQ评分及肺功能得到明显的改善。结论: 1) 度普利尤单抗联合变应原特异性免疫疗法对青春期难治性支气管哮喘疗效显著, 同时可以缓解特应性皮炎的临床症状。2) 青春期支气管哮喘患儿的综合管理至关重要, 合并其他2型炎症会增加其治疗难度。3) 临床医生在常规治疗的过程中需注重对患儿的健康教育和情绪管理, 提高青春期支气管哮喘过渡管理水平, 促进全生命周期的呼吸健康管理

关键词

度普利尤单抗, 青春期, 难治性支气管哮喘, 变应原特异性免疫疗法

Dupilumab Combined with Allergen Specific Immunotherapy in the Treatment of Adolescent Refractory Bronchial Asthma: A Case Report and Literature Reviews

Ying Wang^{1,2*}, Guohao Zhu¹, Xingqing Guo^{1#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王影, 朱国豪, 郭兴青. 度普利尤单抗联合变应原特异性免疫疗法治疗青春期难治性支气管哮喘: 个案报道与文献回顾[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 308-316. DOI: 10.12677/acm.2024.1482217

¹Department of Pediatric Respiratory and Cardiovascular Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Medical Department of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 6th, 2024; accepted: Aug. 1st, 2024; published: Aug. 8th, 2024

Abstract

Objective: To improve the understanding of adolescent refractory asthma by summarizing the clinical data of a case of Dupilumab combined with allergen specific immunotherapy for adolescent refractory bronchial asthma. **Methods:** The clinical data of an adolescent child with refractory bronchial asthma in our hospital were retrospectively analyzed, and the literature was reviewed. **Results:** After regular atomization, plus Dupilumab combined with allergen specific immunotherapy, asthma and atopic dermatitis were well controlled, and ACT score, SCOARD score, PAQLQ score lung function were significantly improved. **Conclusion:** 1) Dupilumab combined with allergen specific immunotherapy has significant effect on refractory adolescent bronchial asthma and can also alleviate the clinical symptoms of atopic dermatitis. 2) Comprehensive management of adolescent children with bronchial asthma is crucial, and the combination of other type 2 inflammation will increase the difficulty of treatment. 3) Clinicians should pay attention to health education and emotional management of children in the process of routine treatment, to improve the transitional management level of adolescent bronchial asthma and promote the respiratory health management of the whole life cycle.

Keywords

Dupilumab, Adolescence, Refractory Bronchial Asthma, Allergen Specific Immunotherapy

Copyright © 2024 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

2 型炎症疾病包括支气管哮喘、特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)、变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)以及某些寄生虫感染反应,其特征是主要由 Th2 细胞、2 型固有淋巴样细胞及其分泌的细胞因子群所产生的免疫炎症反应[1]。支气管哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧[2]。2019 年全球疾病负担数据库指出,10~14 岁的支气管哮喘患病率为 4.10%,患病人数估计为 26,308,483 例[3]。AD 是一种慢性反复发作的炎症性皮肤病,以剧烈瘙痒和湿疹样损害为主要特征[4]。AD 患者经常罹患两种及以上过敏相关疾病,包括支气管哮喘、AR、鼻窦炎等,其中重度 AD 患者同时患有支气管哮喘的发生率为 34.1% [5]。合并 AD 增加了支气管哮喘的治疗难度,对于部分难治性支气管哮喘患者,单纯的吸入激素治疗并不能达到良好治疗效果。近年来随着医疗技术的不断发展,生物制剂及变应原特异性免疫疗法(allergen specific immunotherapy, AIT)已成为难治性支气管哮喘患者的主要选择。度普利尤单抗是一种全人源化 IL-4 受体 α 亚基(IL-4R α)单克隆抗体,通过与 IL-4 和 IL-13 受体的共同亚单位 IL-4R α 结合来抑制 IL-4 和 IL-13 信号传导,从而达到 2 型炎症的广泛抑制[6]。我国国家药监局目前已批准度普利尤单抗用于 6 个月

以上中重度 AD 及 12 岁以上系统性治疗不佳的难治性支气管哮喘人群,2022 版全球支气管哮喘防治倡议(GINA 2022)已建议度普利尤单抗用于治疗 6 岁及 6 岁以上儿童的支气管哮喘[3]。AIT 是在明确导致过敏性疾病主要变应原的基础上,让患者反复接触逐渐增加剂量的变应原提取物(标准化变应原制剂),使机体免疫系统产生对此类变应原的耐受性,从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法。部分研究表明 AIT 还可以提供持续长期临床收益,阻止变态反应疾病的自然进程[7]。目前已有大量循证医学证据证明 AIT 是支气管哮喘的有效治疗方法,能够改善症状,减少用药,它是一种精准的个性化治疗手段[8]-[10]。我们治疗 1 例青春期难治性支气管哮喘患儿,就 AIT 联合度普利尤单抗的疗效进行探讨,同时总结青春期难治性支气管哮喘的特点及综合管理。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

患儿,女,14 岁,因“胸闷、憋气 1 天”入住我科。1) 入院时查体:患儿烦躁不安,喜坐位,呼吸 45 次/分,脉率 140 次/分,血氧饱和度 93%,血压 130/85mmhg,三凹征阳性,双肺可闻及散在弥漫的哮鸣音,躯干及四肢可见散在湿疹,特应性皮炎评分(scoring atopic dermatitis, SCORAD): 35 分,肺功能及哮喘控制测试评分(asthma Control Test, ACT) 17 分,儿童哮喘生活质量问卷评分(pediatric asthma quality of life questionnaire, PAQLQ) 61 分。2) 辅助检查:血常规、肝、肾功能及电解质、血气分析、结核感染 T 细胞检测未见明显异常。总 IgE 浓度: 131.00 kU/L; 特异性 IgE 浓度: 户尘螨: 22.00 kUA/L, 粉尘螨: 47.10 kUA/L。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)测定: 浓度均值 26 ppb, 患儿因哮喘急性发作无法配合,初次入院未查肺功能。3) 既往史及家族史: 患儿 2 岁时即出现喘息,未规范化治疗。既往 1 年胸闷发作 5~7 次,每次持续时间约 40 min,可自行缓解。患儿外院诊断轻度抑郁,服用抗抑郁药物治疗,有湿疹、腺样体肥大病史及头孢类药物过敏史、否认食物过敏史;其父母离异,父亲及弟弟有鼻炎病史,爷爷有支气管哮喘病史。4) 治疗、出院诊断及后期随访: 患儿入院时为支气管哮喘急性发作期,予患儿心电血氧饱和度监测,连续雾化吸入及静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,患儿症状逐渐减轻。住院期间患儿与家属争吵后再次出现明显喘息,伴胸痛,不能平卧,焦虑不安。当时查体:肺部可闻及弥漫哮鸣音,予雾化吸入及静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠治疗后缓解出院,继续吸入布地奈德福莫特罗粉雾剂 I 抗哮喘治疗。患儿出院诊断:支气管哮喘,特应性皮炎(中重度),螨过敏。出院后继续雾化吸入治疗,由于该患儿处于青春期阶段,住院期间因情绪问题诱发支气管哮喘发作,合并抑郁类心理疾病加大了支气管哮喘的治疗难度,螨过敏 4 级,合并 AD,出院后经雾化吸入治疗效果不佳,反复出现哮喘急性发作,影响学习和生活质量,根据儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版) [11],该患儿符合难治性支气管哮喘定义,后期治疗加用度普利尤单抗及 AIT 治疗。根据患儿体重,查询剂量表确定度普利尤单抗的初始剂量为 600 mg,维持剂量为 200 mg,每 3 周皮下注射 1 次,AIT 采用皮下免疫治疗(subcutaneous specific immunotherapy, SCIT),常规疗法序贯治疗。

2.2. 方法

回顾性分析以上资料,在度普利尤单抗联合 AIT 治疗期间动态评估患儿支气管哮喘发作次数、肺功能及 ACT 评分、SCORAD 评分、PAQLQ 评分。至第 6 个月时,患儿的哮喘症状几乎消失,肺功能及 ACT 评分、SCORAD 评分、PAQLQ 评分得到改善,见图 1 及图 2。患儿系青春期难治性支气管哮喘,心理、家庭等因素会增加支气管哮喘的疾病管理难度,度普利尤单抗联合 AIT 治疗的疗效及安全性目前尚未得到验证,我们将就此病例探讨青春期难治性支气管哮喘的综合管理及度普利尤单抗联合 AIT 的疗效。

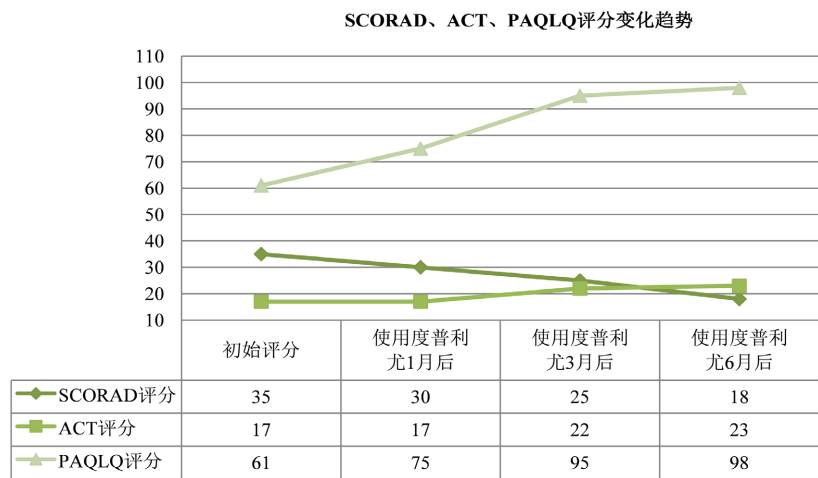


Figure 1. Trends in SCORAD、ACT、PAQLQ scores

图 1. SCORAD、ACT、PAQLQ 评分变化趋势

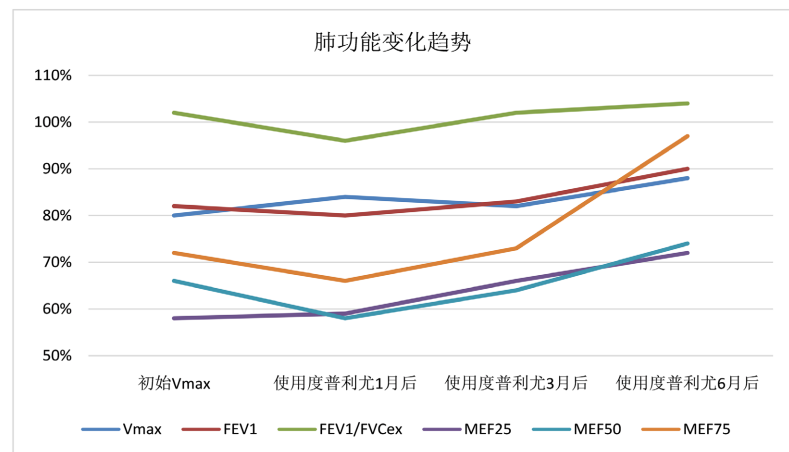


Figure 2. Trends in lung function

图 2. 肺功能变化趋势

3. 文献复习

目前暂无度普利尤单抗联合 AIT 治疗青春期难治性支气管哮喘的相关报告。以“Dupilumab”和“adolescent asthma”为检索式在 PubMed 数据库中进行检索,时间为 2013 年 1 月 1 日~2024 年 1 月 1 日,共检索到 47 篇文献,排除综述报告,重复报道,资料不足文献,符合纳入标准的有 5 篇,这五篇文献报道的青春期难治性支气管哮喘应用 Dupilumab 治疗效果及副作用见表 1。

Table 1. Efficacy analysis of dupilumab in adolescent refractory bronchial asthma

表 1. 青春期难治性支气管哮喘应用度普利尤单抗治疗疗效分析

文章名称	副作用	实验结论
Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma.	Dupilumab 组: 约 52 名(4.1%)患者出现血嗜酸性粒细胞增多症 安慰剂治疗组: 约 4 名(0.6%)患者出现血嗜酸性粒细胞增多症	Dupilumab 组患者哮喘加重率明显低于安慰剂组, 且肺功能及哮喘控制更好, 基线时嗜酸性粒细胞水平较高的患者收益更大。

续表

Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study	鼻咽炎: (17.5%~25.9%) 注射部位红斑: (2.2%~23.4%) 支气管炎: (9.3%~19.0%)	Dupilumab 的安全性和有效性在延长治疗至 148 周时持续存在
Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma.	注射部位反应, Dupilumab 组: 约 14% 的患者出现一过性嗜酸性粒细胞增多症 安慰剂治疗组: 约 1% 的患者出现一过性嗜酸性粒细胞增多	Dupilumab 减少了口服糖皮质激素的使用, 同时降低了哮喘严重恶化的发生率, 并增加了 FEV1
Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma	Dupilumab 组: 约 5.9% 的患者出现一过性嗜酸性粒细胞增多症, 安慰剂组为 0.7% Dupilumab 组: 约 12.2% 出现上呼吸道感染, 安慰剂组为 9.7%, 两组各发生 1 例结膜炎病例	在中到重度哮喘未得到控制的儿童中, 与接受安慰剂治疗的儿童相比, Dupilumab 组的儿童哮喘加重较少, 肺功能和哮喘控制较好
Time effect of dupilumab to treat severe uncontrolled asthma in adolescents: A pilot study.	无不良反应	Dupilumab 能迅速有效地减轻重度哮喘青少年的哮喘加重, 改善其生活质量

4. 讨论

4.1. 青春期难治性支气管哮喘的特点与管理

4.1.1. 青春期难治性支气管哮喘的特点

难治性哮喘是指接受含中高剂量吸入用激素类药物的联合用药方案治疗, 仍未达到良好控制的哮喘[11]。青春期是人类儿童期与成人期的重要过渡阶段, 此阶段的支气管哮喘患儿易受外界环境、情绪与心理的影响。国内一项研究表明, 青春期的哮喘控制率较低, 而支气管哮喘的反复发作最终会导致肺部功能的不可逆性损害[12]。2016 年至 2020 年我国共有 328 例儿童死于支气管哮喘, 其中仅青春期患儿就占比 55.49% [13]。青春期哮喘在诊断及治疗方面易存在不足或过度的现象, 主要与青春期患者否认病史、对疾病认识不足、拒绝就医及治疗依从性低有关[14]。支气管哮喘的起病年龄大都在学龄期前, 约有 80%~90% 的成人哮喘起病在 5 岁以前, 起病年龄越早, 越易复发和发展为成人哮喘[15]。由于学习及生活环境、自身激素水平的变化, 影响青春期支气管哮喘患儿疾病控制的因素也在发生改变。青春期哮喘的发展具有异质性及波动性, 受性别及年龄影响。有研究发现, 支气管哮喘的缓解更常发生在男性, 女性被认作是儿童支气管哮喘持续的高危因素[16]。在平均年龄为 11.1 岁时支气管哮喘的患病率在男女之间相同, 在 16.3 岁时女性患病率显著高于男性[17]。目前支气管哮喘的发病率在性别上的差异性机制暂不明确, 可能与两性之间激素分泌差异有关[18]。与哮喘相关的性激素主要是雄激素、雌激素和孕激素, 雄激素具有一定的抗炎作用, 有研究表明, 月经前女性哮喘急性发作患者, 给予睾酮(10 mg/d, 5 d)可以明显改善症状, 给予哮喘持续状态的女性患者睾酮-促性腺激素混合物可迅速缓解哮喘持续状态症状[19]。青春期女性的雌激素与孕激素波动水平较大, 高雌激素和孕激素水平使得女性免疫系统向 Th2 免疫反应迁移, 导致 Th1/Th2 免疫失衡, 从而诱发哮喘发作, 但具体作用机制尚未明确[20]。除此之外, 青春期哮喘患儿心理与生理发育不平衡, 更易因自主意识增强、冒险行为增加、情绪波动大、生活方式不良及心理问题困扰, 我国 15~20 岁人群吸烟比例为 5.0%, 其中哮喘患者吸烟比例为 17.3% [21], 青春期

哮喘患者对治疗的态度普遍为消极或中立、回避空气污染和过敏原的意识不足以及服药依从性差等因素,都会增加青春期支气管哮喘的治疗难度。

4.1.2. 青春期难治性支气管哮喘的管理

家庭因素对支气管哮喘的控制有着重要影响。有研究表明,青春期哮喘患儿疾病控制评分与家庭功能评分、知觉压力评分呈负相关[22]。家庭功能是对家庭系统运行以及成员之间关系的综合评价,对家庭成员的健康状况、疾病发生发展有着重要的影响[23],家庭功能越好的家庭在面对家庭成员罹患疾病时整体应对情况越好,患病成员的自我控制水平就越高[24]。本例患儿在住院期间病情得到控制,后因与家属吵架,情绪激动导致了病情的反复,这证实了良好的家庭功能在支气管哮喘的管理过程中起着重要的作用。此外,本例患儿其为离异家庭,家庭功能并不理想,应针对性引导家庭成员积极采取更优的管理方式、维持良好的家庭功能,从而使该患儿达到更好的疾病控制。

除了家庭因素,心理问题也是影响支气管哮喘疾病控制及治疗依从性的一大因素,意大利有学者通过对 87 例儿童支气管哮喘患儿的研究后指出患有焦虑或抑郁的青少年会更频繁地发生不受控制的支气管哮喘发作,16.1 %的哮喘青少年有儿童焦虑敏感性指数(childhood anxiety sensitivity index, CASI)检测到的焦虑症状,儿童抑郁自评量表(children's depression inventory, CDI)显示的抑郁症状占 11.5 %, CASI 和 CDI 高分均与未控制支气管哮喘显著相关[25]。另外国外一篇纳入了 16,042 例 6~21 岁哮喘患者的研究表明,合并焦虑及抑郁的患者急诊就诊率高于无焦虑和抑郁的患者[26]。哮喘急性发作会给患儿带来较重的心理负担,而在情绪波动、心理应激、劳累等诱因下也更容易出现哮喘急性发作,并造成持续的治疗效果不佳以及医疗费用的增加。对于存在心理问题的青春期哮喘患儿,可以采取心理咨询、行为认知疗法等措施,提高患儿依从性,改善哮喘症状。

此外,合并其他 2 型炎症会增加支气管哮喘的治疗难度,有研究表明当机体合并过敏性疾病时,会诱导支气管哮喘的发作[27]。AD 作为一种过敏性疾病,其发病机制与支气管哮喘的发病机制密切相关,多项研究表明 AD 是支气管哮喘发病的高危因素[28]-[30],因此临床中应该加强对 AD 的预防和治疗,做好支气管哮喘共患病的管理,以达到更好的治疗效果。本例患儿系青春期难治性支气管哮喘合并 AD,父母离异且患有轻度抑郁,在治疗上需要多方位且长久的综合管理,除药物治疗,情绪管理及家庭教育、社会关怀等都需要针对性干预,以提高患儿疾病控制水平,促进疾病康复。

4.2. 度普利尤单抗联合 AIT 的疗效及安全性

AIT 至今已有百年历史,作为可以改变疾病自然进程的对因治疗,已得到了权威指南推荐[31],目前临床上常与生物制剂奥马珠单抗联用,二者联合可有效减轻脱敏治疗过程中的不良反应,增加患者脱敏成功的机会,还可能在免疫耐受形成过程中起辅助作用[32],且近几年已经出台了奥马珠单抗治疗支气管哮喘的专家共识[33],国内外大量的研究证实了其疗效,但并不是所有的支气管哮喘患儿在接受奥马珠单抗治疗后均能使疾病得到有效的控制,未来 AIT 联合其他生物制剂治疗支气管哮喘的疗效值得期待。

度普利尤单抗是一种针对 IL-4R α 的全人源单克隆抗体,在治疗特应性皮炎、难治性支气管哮喘方面有着显著效果。一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验筛选了 251 例 12~17 岁局部治疗无法控制的中重度 AD 患者,结果显示与安慰剂组相比,度普利尤单抗组 16 周时湿疹面积及严重程度至少改善 75% (EASI75)的患者比例显著增多。且度普利尤单抗组的血液中嗜酸性粒细胞计数均较基线水平降低,血清乳酸脱氢酶(LDH)水平、血清胸腺活化调节趋化因子(TARC)以及总 IgE 浓度均得到显著抑制,该研究支持度普利尤单抗可用于治疗青少年中重度 AD [34]。另外国外一项为期 96 周的 III 期随机、双盲、安慰剂对照研究评估了度普利尤对 ≥ 12 岁未控制的中重度哮喘合并或不合并鼻炎患者的疗效,结果表明度普利尤可以长期降低哮喘的年恶化率,维持肺功能、改善哮喘控制和生活质量得分[35]。国内也有一项回顾性

研究,分析了10例支气管哮喘合并AD、鼻炎的患儿应用度普利尤单抗治疗16周的病历资料,结果显示10例患儿治疗16周后,哮喘症状控制良好,均未出现哮喘急性发作,儿童哮喘控制测试、哮喘控制问卷较基线显著改善;血清T-IgE、第1秒用力呼气容积占预计值百分比比较基线显著提升;ICS剂量及FeNO水平均较基线显著下降;AD症状得到持续改善,SCORAD呈连续下降趋势,POEM(源自患者的湿疹评价)各随访时间点均较基线显著下降[36]。

目前关于度普利尤单抗联合AIT的研究较少,国外一项关于度普利尤单抗联合AIT治疗成人季节性AR伴或不伴哮喘的II期临床试验表明,相较于单独应用AIT,16周的联合治疗明显减少了脱敏剂量递增阶段中发生不良反应及严重过敏反应,使达到剂量维持阶段的患者比例增加[37]。目前尚缺乏儿童相关研究数据或报道,本例患儿在进行度普利尤单抗与SCIT联合治疗过程中,支气管哮喘发作次数、肺功能及ACT、SCORAD评分得到改善,支气管哮喘及特异性皮炎的临床症状均较前好转,但度普利尤单抗是否能像奥马珠单抗一样与SCIT相辅相成,还需要进行更长疗程以及更大样本量的研究去进一步评估其疗效以及安全性。

综上所述,本文通过总结1例度普利尤单抗联合AIT治疗青春期难治性支气管哮喘合并AD患儿的临床资料,发现青春期难治性支气管哮喘有着独特的生理及心理特点,它的管理面临着诸多挑战。对于合并AD的青春期难治性支气管哮喘,在支气管哮喘传统药物治疗的基础上联用度普利尤单抗及AIT治疗可以得到令人满意的疾病控制效果。同时应注重家庭、心理因素的影响。相信随着医疗技术的不断发展,未来支气管哮喘合并AD患儿的治疗及管理定会越来越规范,其生活质量将迎来质的飞跃。

参考文献

- [1] Licari, A., Castagnoli, R., Marseglia, A., Olivero, F., Votto, M., Ciprandi, G., *et al.* (2020) Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Pediatric Drugs*, **22**, 295-310. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2>
- [2] 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(3): 167-181.
- [3] 韩鹏, 申昆玲. 全球哮喘防治倡议(GINA) 2022 青少年哮喘管理解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(4): 260-265.
- [4] Zhu, J. (2015) T Helper 2 (th2) Cell Differentiation, Type 2 Innate Lymphoid Cell (ILC2) Development and Regulation of Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 Production. *Cytokine*, **75**, 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.010>
- [5] Buzney, C.D., Gottlieb, A.B. and Rosmarin, D. (2016) Asthma and Atopic Dermatitis: A Review of Targeted Inhibition of Interleukin-4 and Interleukin-13 as Therapy for Atopic Disease. *Journal of Drugs in Dermatology*, **15**, 165-171.
- [6] Fleming, M., Fitton, C.A., Steiner, M.F.C., McLay, J.S., Clark, D., King, A., *et al.* (2019) Educational and Health Outcomes of Children Treated for Asthma: Scotland-Wide Record Linkage Study of 683 716 Children. *European Respiratory Journal*, **54**, Article ID: 1802309. <https://doi.org/10.1183/13993003.02309-2018>
- [7] Porcaro, F., Corsello, G. and Pajno, G.B. (2018) Slit's Prevention of the Allergic March. *Current Allergy and Asthma Reports*, **18**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0785-7>
- [8] Chen, H., Li, J., Cheng, L., Gao, Z., Lin, X., Zhu, R., *et al.* (2021) China Consensus Document on Allergy Diagnostics. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **13**, 177-205. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.2.177>
- [9] 蔡幸生, 朱勇斌, 林丽爱, 等. 尘螨特异性 IgE 阳性儿童支气管哮喘脱敏治疗临床研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15): 2488-2490.
- [10] Besh, L., Slyuzar, Z. and Matsyura, O. (2020) [Optimization of Allergen-Specific Immunotherapy in Children with Bronchial Asthma: Selection Features, Patient Monitoring and Efficacy]. *Georgian Medical News*, **306**, 67-72.
- [11] 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.
- [12] 谭力, 张泉, 吴澄清, 等. 儿童哮喘控制水平的影响因素和评估指标分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 812-816.
- [13] GBD 2019 Adolescent Mortality Collaborators (2021) Global, Regional, and National Mortality among Young People

- Aged 10-24 Years, 1950-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, **398**, 1593-1618.
- [14] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 青春期哮喘管理及向成人过渡管理的中国专家建议[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(2): 93-103.
 - [15] Vink, N.M., Postma, D.S., Schouten, J.P., Rosmalen, J.G.M. and Boezen, H.M. (2010) Gender Differences in Asthma Development and Remission during Transition through Puberty: The Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **126**, 498-504.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.018>
 - [16] Xiang, L., Zhao, J., Zheng, Y., Liu, H., Hong, J., Bao, Y., et al. (2016) Uncontrolled Asthma and Its Risk Factors in Chinese Children: A Cross-Sectional Observational Study. *Journal of Asthma*, **53**, 699-706. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1144199>
 - [17] 房娟, 赵京. 儿童哮喘在青春期转归的影响因素[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(1): 102-105.
 - [18] Cai, S.X. and Zhao, H.J. (2019) [Asthma in Women: Epidemiology and Management]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **42**, 173-175.
 - [19] Choi, I.S. (2011) Gender-Specific Asthma Treatment. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, **3**, 74-80. <https://doi.org/10.4168/aaair.2011.3.2.74>
 - [20] 姚泽忠, 陆爱珍. 性激素在支气管哮喘发生中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(19): 1472-1476.
 - [21] 农英, 林江涛, 陈萍, 等. 我国 14 岁以上人群吸烟状况及其与支气管哮喘发病和控制的关系[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 485-489.
 - [22] 张瑜, 谢小敏, 马田, 等. 青春期哮喘患儿疾病控制与家庭功能、自我管理、知觉压力的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(3): 314-318.
 - [23] 贺苗, 董菊, 吴萍萍, 等. 儿童哮喘控制与家庭功能及家庭管理方式的相关性[J]. 中国学校卫生, 2019, 40(10): 1573-1576.
 - [24] Nam, B., Kim, J.Y., DeVlyder, J.E. and Song, A. (2016) Family Functioning, Resilience, and Depression among North Korean Refugees. *Psychiatry Research*, **245**, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.063>
 - [25] Licari, A., Castagnoli, R., Ciprandi, R., et al. (2022) Anxiety and Depression in Adolescents with Asthma: A Study in Clinical Practice. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, **93**, e2022021.
 - [26] Bardach, N.S., Neel, C., Kleinman, L.C., McCulloch, C.E., Thombly, R., Zima, B.T., et al. (2019) Depression, Anxiety, and Emergency Department Use for Asthma. *Pediatrics*, **144**, e20190856. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0856>
 - [27] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童支气管哮喘共患病诊治专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(4): 245-259.
 - [28] 李凯. 儿童医院哮喘疾病相关危险因素调查分析[J]. 中国卫生产业, 2017, 14(20): 163-164.
 - [29] 王月微, 陆明凤, 孙含平, 等. 舟山市普陀区学龄前儿童支气管哮喘发病特征及易感因素调查[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(15): 3570-3572.
 - [30] Yaneva, M. and Darlenski, R. (2021) The Link between Atopic Dermatitis and Asthma-Immunological Imbalance and Beyond. *Asthma Research and Practice*, **7**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00082-0>
 - [31] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南(第一版, 2019 年) [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 636-655.
 - [32] 孙鑫雨, 王雪艳, 刘长山. 奥马珠单抗联合变应原免疫治疗在儿童过敏性哮喘治疗中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(12): 914-920.
 - [33] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识(2021 版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(4): 341-354.
 - [34] Simpson, E.L., Paller, A.S., Siegfried, E.C., Boguniewicz, M., Sher, L., Gooderham, M.J., et al. (2020) Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*, **156**, 44-56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
 - [35] Berger, P., Menzies-Gow, A., Peters, A.T., Kuna, P., Rabe, K.F., Altincatal, A., et al. (2023) Long-Term Efficacy of Dupilumab in Asthma with or without Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **130**, 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.11.006>

- [36] 胡建, 许丽, 王雪艳, 等. 度普利尤单抗对儿童支气管哮喘及其 2 型炎症共病的疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(7): 521-527.
- [37] Corren, J., Saini, S.S., Gagnon, R., Moss, M.H., Sussman, G., Jacobs, J., *et al.* (2021) Short-term Subcutaneous Allergy Immunotherapy and Dupilumab Are Well Tolerated in Allergic Rhinitis: A Randomized Trial. *Journal of Asthma and Allergy*, **14**, 1045-1063. <https://doi.org/10.2147/jaa.s318892>