

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.006

❖ 临床研究 ❖

茶碱缓释片治疗支气管哮喘对患者小气道功能及气道壁细胞浸润的改善效果观察

邹娟

(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610000)

【摘要】目的: 观察茶碱缓释片治疗支气管哮喘对患者小气道功能及气道壁细胞浸润的改善效果。**方法:** 选取 108 例支气管哮喘患者为研究对象, 按照治疗方式分为对照组和观察组, 每组各 54 例。对照组给予布地奈德/福莫特罗粉剂治疗; 观察组在对照组基础上给予茶碱缓释片治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者炎症相关因子 [血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1)、协同刺激分子 (B7-H3)、白细胞介素 5 (IL-5)、IL-33]、呼出气 NO 含量 (FeNO) 及嗜酸性粒细胞 (EOS) 计数、肺功能 [第 1 秒用力呼气量 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)]、小气道功能 [呼出 25% 肺活量的呼气流速 (FEF25)、FEF50、FEF75]、生活质量 [哮喘控制调查 (ACT) 评分及圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分]、治疗有效率及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 两组患者 VCAM-1、B7-H3、IL-5、IL-33、FeNO、EOS 计数、FEF25、FEF50、FEF75 测定值及 SGRQ 评分均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); FEV1、FVC 及 ACT 评分均升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 茶碱缓释片治疗支气管哮喘可减轻气道壁细胞浸润, 并通过改善小气道功能进而提高肺功能, 机制可能与减轻炎症反应有关。

【关键词】 茶碱缓释片; 布地奈德/福莫特罗; 支气管哮喘; 小气道功能; 肺功能

【中图分类号】 R562.25 **【文献标志码】** A

Effect of theophylline sustained release tablets on small airway function and airway wall cell infiltration in patients with bronchial asthma

ZOU Juan

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To observe the effect of theophylline sustained-release tablets on small airway function and airway wall cell infiltration in patients with bronchial asthma. **Methods:** 108 patients with bronchial asthma were selected and divided into the control group (budesonide/formoterol powder treatment) and the observation group (budesonide/formoterol powder + theophylline sustained-release tablets treatment) according to the treatment methods, 54 cases in each group. The course of treatment was 3 months. The inflammatory related factors [serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), costimulatory molecules (B7-H3), interleukin-5 (IL-5), IL-33], exhaled NO content (FeNO) and eosinophil (EOS) count, lung function [forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC)], small airway function [expiratory flow rate of 25% vital capacity (FEF25), FEF50, FEF75], quality of life [Asthma Control Survey (ACT) score and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score], treatment effectiveness and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the scores of VCAM-1, B7-H3, IL-5, IL-33, FeNO, EOS count, measured values of FEF25, FEF50 and FEF75 and SGRQ score in the two groups were lower than those before treatment, and the above indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of FEV1, FVC and ACT were higher than those before treatment, and the above indexes in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Theophylline sustained-release tablets can reduce the infiltration of airway wall cells and improve lung function by improving small airway function in the treatment of bronchial asthma. The mechanism may be related to reducing inflammation.

【Key words】 Theophylline sustained release tablets; Budesonide/formotero; Bronchial asthma; Small airway function; Pulmonary function

支气管哮喘是临床较常见的慢性气道炎症性疾病,在外界诱因刺激下可急性发作时,可引起喘息、气促、胸闷、呼吸困难,严重者可危及生命安全,而缓解期临床症状和体征消失^[1]。支气管哮喘反复发作可引起气道狭窄,免疫炎症反应在病程进展中发挥重要的作用。细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 是参与气道炎症的重要因子,可介导炎症细胞发生黏附和浸润^[2]。协同刺激分子 (costimulatory molecule B7-H3, B7-H3) 对 T 淋巴细胞有双向调节作用,可引起 Th1/Th2 失衡^[3]。目前,临床治疗支气管哮喘首选吸入性糖皮质激素和 β_2 受体激动剂,有良好的抗炎、解痉作用,但存在停药后易复发、局部不良反应等问题^[4]。茶碱缓释片是一种嘌呤受体阻滞剂,有良好的平喘作用。有研究^[5]发现,茶碱缓释片联合吸入性糖皮质激素治疗哮喘可发挥协同作用,有助于降低激素用量,减少不良反应,但对免疫炎症因子水平的影响相关研究较少。本研究旨在观察茶碱缓释片治疗支气管哮喘对患者小气道功能及气道壁细胞浸润的改善效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月四川大学华西医院收治的 108 例支气管哮喘患者为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 54 例。对照组中,男性 30 例,女性 24 例;年龄(48.56 ± 12.85)岁;病程(4.55 ± 1.98)年。观察组中,男性 28 例,女性 26 例;年龄(47.96 ± 13.05)岁;病程(4.45 ± 2.06)年。本研究经伦理委员会审批,患者及家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)符合《支气管哮喘防治指南(2016)》^[6]支气管哮喘急性发作的标准:①具有典型临床表现和体征,如反复喘息气促发作,与变应原、上呼吸道的感染、环境等相关,两肺可闻及呼气相延长的弥漫性或散在的哮鸣音;②支气管舒张试验阳性;③支气管激发试验阳性;④呼气流量峰值(PEF)平均每日昼夜的变异率 > 10%;或 PEF 的周变异率 > 20%,具备①,加上②、③、④中的一项即可诊断;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)短期内无 β_2 受体激动剂、糖皮质激素、茶碱类药物使用史。排除标准:(1)伴有其他呼吸系统疾病;(2)伴有出血性疾病或未经控制的惊厥性疾病;(3)长期吸烟;(4)伴有精

神疾病、肝肾功能障碍;(5)孕妇、哺乳期女性;(6)依从性差。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予布地奈德/福莫特罗粉剂(瑞典 AstraZeneca AB)吸入治疗,1 吸/次,1 次/d。用药期间注意口腔卫生,防止发生真菌感染。观察组在对照组基础上同时口服茶碱缓释片(广州白云山光华制药股份有限公司),0.2 g/次,3 次/d。治疗时间均为 3 个月。

1.2.2 疗效标准 根据《支气管哮喘基层诊疗指南(2016)》^[6]制定,分为临床控制、显效、好转和无效。见表 1。

表 1 疗效标准

	临床控制	显效	好转	无效
症状	完全消失	显著改善	有所好转	无变化或加重
肺功能	FEV1 增加量 > 35% FEV1 预计值 > 80%	25% ≤ FEV1 增加量 < 35% FEV1 预计值 60% ~ 79%	15% ≤ FEV1 增加量 < 25%	FEV1 增加量 < 15%

1.3 观察指标

(1)炎症相关因子:治疗前及治疗 3 个月后抽取清晨空腹静脉血标本 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,采用酶联免疫吸附法检测血清血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞粘附分子 1(VCAM-1)、协同刺激分子(B7-H3)、白细胞介素 5(IL-5)、IL-33 水平,试剂盒购于上海晶抗生物工程有限公司;(2)呼出气一氧化氮含量(FeNO)及嗜酸性粒细胞(EOS)计数:采用纳库仑呼气分析仪(无锡市尚沃医疗电子有限公司)检测;(3)肺功能及小气道功能指标:治疗前及治疗 3 个月后采用日本 MINATO 肺功能仪检测患者第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、呼出 25%、50%、75% 肺活量的呼气流速(FEF25、FEF50、FEF75);(4)生活质量:采取哮喘控制调查(ACT)评分和圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分评估。其中,ACT 评分满分 25 分,分数越低哮喘控制越差;SGRQ 评分包括临床症状、临床表现及日常活动 3 个方向 50 个问题,满分 100 分,分数越高症状越重;(5)疗效及不良反应发生情况。总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用成组 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者炎症相关因子比较

治疗前,两组患者 ICAM-1、VCAM-1、B7-H3、IL-5、IL-33 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 ICAM-1、VCAM-1、B7-H3、IL-5、IL-33 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者炎症相关因子比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=54$)	观察组($n=54$)	t 值	P 值
ICAM-1($\mu\text{g/L}$)				
治疗前	374.23 ± 49.36	367.98 ± 56.20	0.614	0.541
治疗后	251.32 ± 28.65*	237.52 ± 21.15*	2.848	0.005
VCAM-1($\mu\text{g/L}$)				
治疗前	858.26 ± 189.65	864.23 ± 214.52	0.153	0.879
治疗后	647.53 ± 74.11*	606.36 ± 62.85*	3.113	0.002
B7-H3(ng/mL)				
治疗前	35.23 ± 8.14	34.98 ± 8.52	0.156	0.876
治疗后	31.12 ± 4.15*	27.86 ± 3.98*	4.166	<0.001
IL-5(ng/mL)				
治疗前	21.02 ± 1.85	20.95 ± 2.06	0.186	0.853
治疗后	13.02 ± 1.45*	9.23 ± 1.21*	14.747	<0.001
IL-33(ng/L)				
治疗前	80.25 ± 11.45	78.98 ± 13.63	0.524	0.601
治疗后	56.25 ± 8.74*	42.65 ± 6.98*	8.935	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.2 两组患者呼出气 FeNO 及 EOS 计数比较

治疗前,两组患者呼出气 FeNO 及 EOS 计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者呼出气 FeNO、EOS 计数均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者呼出气 FeNO 及 EOS 计数比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=54$)	观察组($n=54$)	t 值	P 值
FeNO(ng/L)				
治疗前	36.72 ± 7.75	38.77 ± 9.64	1.218	0.226
治疗后	14.28 ± 3.48	11.74 ± 3.00	4.062	<0.001
EOS 计数($\times 10^9/\text{L}$)				
治疗前	0.88 ± 0.21	0.86 ± 0.26	0.440	0.661
治疗后	0.69 ± 0.12*	0.35 ± 0.11*	15.348	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者组肺功能及小气道功能比较

治疗前,两组患者肺功能及小气道功能比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 FEV1、FVC 均升高($P < 0.05$),而 FEF25、FEF50、FEF75 均降低($P < 0.05$),且观察组患者改善效果好($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者组肺功能及小气道功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=54$)	观察组($n=54$)	t 值	P 值
FEV1(L)				
治疗前	1.78 ± 0.45	1.81 ± 0.42	0.358	0.721
治疗后	2.35 ± 0.51*	2.82 ± 0.58*	4.472	<0.001
FVC(L)				
治疗前	2.38 ± 0.52	2.25 ± 0.56	1.250	0.214
治疗后	3.01 ± 0.57*	3.52 ± 0.61*	4.489	<0.001
FEF25(L/s)				
治疗前	5.77 ± 1.20	5.65 ± 1.16	0.375	0.598
治疗后	4.42 ± 0.95*	4.06 ± 0.91*	2.011	0.047
FEF50(L/s)				
治疗前	3.82 ± 0.87	3.74 ± 0.82	0.492	0.624
治疗后	2.67 ± 0.60*	2.06 ± 0.58*	3.61	<0.001
FEF75(L/s)				
治疗前	1.68 ± 0.40	1.56 ± 0.42	1.52	0.131
治疗后	0.99 ± 0.37*	0.88 ± 0.33*	1.63	0.106

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者生活质量比较

治疗前,两组患者 ACT 评分及 SGRQ 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 ACT 评分均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);SGRQ 评分均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者生活质量比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	ACT 评分		SGRQ 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=54$)	14.52 ± 2.85	18.95 ± 2.74*	56.96 ± 12.02	44.13 ± 10.69*
观察组($n=54$)	13.98 ± 3.02	21.47 ± 2.53*	57.44 ± 11.52	34.98 ± 8.25*
t 值	0.956	4.965	0.212	4.979
P 值	0.341	<0.001	0.833	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.5 两组患者疗效及不良反应发生情况比较

观察组临床控制 11 例、显效 32 例、有效 7 例,总有效率 92.59%;治疗期间发生轻微头痛和各皮疹 1 例,胃肠道反应(均为恶心)2 例。对照组临床控制 5 例、显效 25 例、有效 12 例,总有效率 77.78%;治疗期间发生头痛 2 例,胃肠道反应 3 例(恶心 2 例、轻微腹泻 1 例)。观察组患者总有效率

高于对照组($\chi^2 = 4.696; P = 0.030$); 两组患者不良反应差异无统计学意义($\chi^2 = 121, P = 0.728$)。

3 讨论

流行病学调查^[7]发现,全球支气管哮喘患者数量目前已超过 3 亿,对人类健康造成严重的威胁。支气管哮喘急性发作期咳嗽、胸闷、喘鸣等症状加重,并出现发作性呼吸困难,经治疗后症状、体征消失,肺功能恢复到急性发作前水平;但如长期得不到控制,可引起气道重塑和肺功能下降。目前对支气管哮喘发病机制尚未完全清楚,多数学者认为免疫炎症是重要的病理基础,多种炎症细胞和炎症递质参与其发病过程^[8]。哮喘患者稍事活动即可出现气短、喘咳、胸闷等症状,如不及时处理可进展至重度哮喘。指南推荐对于哮喘患者可在吸入小剂量的糖皮质激素基础上吸入长效 β_2 受体激动剂。布地奈德是目前治疗哮喘的首选吸入性糖皮质激素,通过与气道中的激素受体结合,抑制气道炎症反应,进而减轻哮喘症状。但单独应用时并不具有扩张支气管的作用,因此平喘效果略差。此外长期吸入糖皮质激素可引起口咽部真菌感染^[9]。福莫特罗具有强大而持续的支气管扩张作用,吸入数分钟后即可起效,并具有抗过敏、抑制毛细血管通透性等药理作用。布地奈德/福莫特罗是具有糖皮质激素和 β_2 受体激动剂的双重作用,是哮喘的常用治疗药物。

茶碱缓释片是一种支气管扩张剂,通过拮抗腺苷受体而舒张气道平滑肌,阻止细胞内质网释放钙离子而抑制平滑肌收缩,从而解除气道痉挛而发挥平喘作用。其作用持久,可维持 12~24 h,临床上常与吸入性糖皮质激素联合应用于支气管哮喘的治疗^[10]。柯楠等^[11-12]研究发现,茶碱缓释片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗支气管哮喘效果更好。本研究也发现,与单独应用布地奈德/福莫特罗治疗相比,茶碱缓释片与布地奈德/福莫特罗联合应用于支气管哮喘的治疗可更好地控制病情,提高生活质量($P < 0.05$),是由于布地奈德/福莫特罗吸入有高效局部抗炎作用,可增强内皮细胞、平滑肌细胞膜稳定性,抑制过敏反应和抗体合成;茶碱可抑制内源性肾上腺素、去甲肾上腺素合成,松弛气道平滑肌,并能降低细胞内钙离子浓度而产生扩张气道作用,同时可促进纤毛运动又有利于气道黏液清除。两药联合应用时可通过不同的作用途径发挥抗炎、扩张支气管等作用,更好地控制哮喘病情。

肺功能测定是反映哮喘病情的重要项目,FVC

反映较大气道的呼气期阻力,FEV1 反映呼气性呼吸困难程度,FEF25、FEF50 是反映小气道功能的指标,FEF75 是反映相对较大气道功能的指标^[13]。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 FEV1、FVC 高于对照组($P < 0.05$),FEF25、FEF50、FEF75 低于对照组($P < 0.05$),表明茶碱缓释片与布地奈德/福莫特罗联合应用有助于改善哮喘患者的肺功能,是由于茶碱不仅可拮抗腺苷受体而舒张气道平滑肌,还可促进儿茶酚胺释放而发挥平喘作用,同时可降低细胞内钙离子水平而抑制气道平滑肌收缩,通过多种途径发挥扩张支气管作用,从而降低呼气期阻力和呼吸困难程度。

免疫学说认为,支气管哮喘与机体 Th1/Th2 细胞失衡有关,当 Th2 细胞占优势时,炎症因子出现失控性释放而引起气道炎症反应^[14]。ICAM-1、VCAM-1 均是促进细胞间黏附的因子,在炎症细胞向气道浸润的病理过程中发挥重要作用^[15]。B7-H3 是新发现的共刺激分子 B7 家族成员,哮喘急性发作时,B7-H3 通过与 T 淋巴细胞上的受体结合,参与 Th2 细胞功能亢进,引起 Th1/Th2 失衡而加重气道炎症反应^[16]。IL-5 参与调节嗜酸性粒细胞功能、调控炎症浸润过程,与气道高反应有关^[17]。IL-33 可调节 Th2 型免疫反应,刺激肥大细胞活化和炎症因子释放,在多种变态反应性疾病、自身免疫性疾病、炎症性疾病中发挥关键作用^[18]。FeNO 由气道细胞产生,其水平与气道炎症反应有关,是评估支气管哮喘疾病控制情况的重要指标。EOS 是引起哮喘的关键性细胞,EOS 计数可反映气道炎症程度。本研究结果显示,治疗后,观察组患者 ICAM-1、VCAM-1、B7-H3、IL-5、IL-33 水平及呼出气 FeNO、EOS 计数低于对照组,提示茶碱缓释片联合布地奈德/福莫特罗吸入治疗支气管哮喘可更好地纠正免疫失衡、控制炎症反应程度,可能与茶碱缓释片促进纤毛运动,有利于气道炎症分泌物排出有关。抗炎、扩张支气管是目前临床治疗支气管哮喘的常规方法,本研究在布地奈德/福莫特罗吸入治疗的基础上联合茶碱缓释片治疗,证实其疗效更好,与相关报道的结论一致^[11]。本研究还通过检测免疫炎症因子发现,茶碱缓释片有利于纠正免疫失衡、控制炎症反应程度,可能是其除了扩张支气管外控制哮喘病情的重要机制,值得深入探讨。

综上,茶碱缓释片治疗支气管哮喘可减轻气道壁细胞浸润,并通过改善小气道功能进而提高肺功能,机制可能与减轻炎症反应有关。

参考文献

- [1] Demet AE, Razi CH, Andiran N. Effects of using montelukast during acute wheezing attack in hospitalized preschool children on the discharge rate and the clinical asthma score [J]. *Pediatric Pulmonology*, 2021, 56(7):1931-1937.
- [2] 周洁, 吉玲, 王新华, 等. 细胞间黏附分子-1 在支气管哮喘儿童支气管黏膜中的表达及其对支气管上皮细胞凋亡的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(2):126-130, 135.
- [3] 柴景伟, 丁宁, 于秀芹, 等. B7-H3 及 HMGB1 在支气管哮喘急性期及缓解期的临床意义分析 [J]. *西南国防医药*, 2019, 29(2):183-185.
- [4] Hassan B, Hassan M, Mohammadreza MV, et al. Montelukast Efficacy for Improvement of Adult Acute Phase Mild-Moderate Asthma Attack: A Clinical Trial Study [J]. *Current respiratory medicine reviews*, 2020, 16(4):246-251.
- [5] 余红缨, 叶玲, 聂汉祥. 茶碱缓释片联合沙美特罗/氟替卡松吸入剂治疗哮喘急性加重 135 例 [J]. *医药导报*, 2019, 38(7):914-916.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9):675-697.
- [7] 周莉芳. 中老年支气管哮喘患者的流行病学特点及危险因素 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(18):3346-3348.
- [8] Ladias S, Katsenos S. Klinefelter syndrome and bronchial asthma: Is there any relationship between the low testosterone levels and asthma exacerbations? [J]. *Lung india official organ of indian chest society*, 2018, 35(4):368-369.
- [9] Wallace S, Chan NIJ, Makrinioti H, et al. Can low-dose dexamethasone be used instead of prednisolone in acute asthma attacks? [J]. *Archives of disease in childhood*, 2021, 106(5):509-511.
- [10] Jones KA, Gibson PG, Yorke J, et al. Attack, flare-up, or exacerbation? The terminology preferences of patients with severe asthma [J]. *The journal of asthma*, 2021, 58(2):141-150.
- [11] 柯楠. 茶碱缓释片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗中度支气管哮喘的临床效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(7):1283-1284.
- [12] Levy ML, Fleming L, Goldring S, et al. Piling Pelion upon Ossa: surely we already have enough non-evidence based ways of treating acute asthma? [J]. *Archives of Disease in Childhood*, 2021, 106(8):730-731.
- [13] Sejal S, Louise F, Samatha S, et al. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children [J]. *The Lancet. Child & adolescent health*, 2019, 3(5):354-364.
- [14] Singh D, Berg F, Leaker B, et al. Comparison of the effect of beclometasone/formoterol in asthma patients after methacholine-induced bronchoconstriction: A noninferiority study using metered dose vs. dry powder inhaler [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 85(4):729-736.
- [15] Ana F, Sari A, Fatima H, et al. Subcutaneous emphysema, pneumothorax and pneumomediastinum as a complication of an asthma attack [J]. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 2019, 29(1):77-80.
- [16] 吴爱萍, 朱斌. 支原体肺炎患儿血清 sB7-H3、IFN- γ 、GM-CSF 的变化观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(6):1042-1045.
- [17] Yawoa FAI, Gulen A. An audit of the British Thoracic Society asthma discharge care bundle in a teaching hospital [J]. *British journal of nursing: BJN*, 2021, 30(13):772-779.
- [18] Prasad N, Benjamin D, Atul G. Acute asthma management considerations in children and adolescents during the COVID-19 pandemic [J]. *Archives of disease in childhood*, 2021, 106(7):e31.

(收稿日期:2022-10-07

修回日期:2022-11-16)