

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201904015

· 论著 ·

变应性鼻炎患者鼻部炎症与下气道炎症相关性研究

马莉, 吴昆旻, 李泽卿, 朱春晖, 安静娟, 黄洁, 杨祁, 沈洁

(江苏省第二中医院 南京中医药大学第二附属医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210017)

摘要: **目的** 对比分析变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患者与健康成人气道炎症指标以及 AR 患者鼻部与下气道炎症指标, 探讨 AR 上、下呼吸道变应性炎症的相关性。**方法** 选取具有典型临床症状及体征且过敏原皮肤点刺试验强阳性的 AR 成年患者 53 例, 同期选择 53 例健康成人作为对照组。所有入选者均行血常规检查、过敏原皮肤点刺试验、鼻灌洗液及诱导痰炎症细胞分类计数、鼻及支气管激发试验。比较 AR 组与对照组各参数、AR 患者鼻部与下气道炎症指标, 分析 AR 患者鼻部与下气道炎症的相关性。**结果** ①AR 组鼻灌洗液嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS) 比例为 $(8.12 \pm 6.76)\%$ 、诱导痰 EOS 比例为 $(3.91 \pm 2.75)\%$, 均高于对照组鼻灌洗液 EOS $[(0.72 \pm 0.70)\%]$ 及诱导痰 EOS 比例 $[(1.33 \pm 1.06)\%]$, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ②AR 组患者鼻激发及支气管激发阳性率分别为 73.6% (39/53) 和 24.5% (13/53), 均明显高于对照组 [37.7% (20/53), 1.89% (1/53)], 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ③AR 组鼻灌洗液 EOS 比例与诱导痰 EOS 比例正相关 ($r = 0.469, P = 0.000$); ④AR 组鼻激发阳性率与支气管激发阳性率无相关性 ($t = 0.143, P = 0.308$); ⑤AR 组鼻灌洗液 EOS 比例与诱导痰 EOS 比例以及外周血 EOS 比例均有相关性 ($P < 0.05$)。**结论** AR 患者鼻、下气道变应性炎症均明显较正常成人严重, 其鼻与下气道变应性炎症具有一致性, 鼻与下气道以及外周血 EOS 具有高度相关性, 提示 AR 是一种局部炎症与全身炎症共存的变态反应性疾病。

关键词: 变应性鼻炎; 鼻灌洗; 诱导痰; 鼻激发; 支气管激发; 气道高反应性

中图分类号: R765.21

Association between inflammation of nose and lower airway in patients with allergic rhinitis

MA Li, WU Kun-min, LI Ze-qing, ZHU Chun-hui, AN Jing-juan, HUANG Jie, YANG Qi, SHEN Jie

(Department of Otolaryngology, Second Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210017, China)

Abstract: Objective To explore the association between the allergic inflammation of upper and lower respiratory tracts via comparing the inflammatory indices in patients with allergic rhinitis (AR) and normal healthy adults as well as those of the upper and lower respiratory tracts in AR patients. **Methods** All subjects enrolled in the study were categorized into two groups, AR group (53 cases) and normal control group (53 cases) according to their clinical symptoms and signs as well as allergen skin prick test results. To all of them, blood routine examination, allergen skin prick test, differential cytology tests of nasal lavage fluid and induced sputum, histamine nasal provocation test, and methacholine bronchial provocation test were performed. All the results were collected and analyzed statistically to evaluate the association between allergic inflammation of upper and lower respiratory tracts in AR patients. **Results** ① Ratios of eosinophil in nasal lavage fluid $[(8.12 \pm 6.76)\%]$ and induced sputum $[(3.91 \pm 2.75)\%]$ of AR group were higher than those of the normal control group $[(0.72 \pm 0.70)\%, (1.33 \pm 1.06)\%,$ respectively], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ② The positive rates of histamine nasal provocation test (73.6%, 39/53) and methacholine bronchial provocation test (24.5%, 13/53) of AR group were much higher than those of the normal control group (37.7%, 1.89%, respectively), and the differences were statistically significant (both $P < 0.01$). ③ In the AR group, the ratios of eosinophil in nasal lavage fluid and induced sputum were closely correlated to those in peripheral blood (both $P < 0.05$). ④

作者简介: 马莉, 女, 硕士, 主治医师。

通信作者: 吴昆旻, Email: wkm329@126.com

The positive rate of histamine nasal provocation test had no correlation with that of methacholine bronchial provocation test in the AR group($r=0.143, P=0.308$). ⑤In the allergic rhinitis group, the ratios of eosinophil in nasal lavage fluid, and induced sputum were closely correlated to that in peripheral blood ($P<0.05$). **Conclusion** With consistency in allergic inflammation between nose and lower airway, their inflammation degrees in AR patients are more serious than those in normal healthy adults. Furthermore, ratios of eosinophil in nose and lower respiratory tract as well as peripheral blood are strongly correlated with each other. Therefore, AR is considered as an allergic disease with co-existence of local and systemic inflammation.

Key words: Allergic rhinitis; Nasal lavage; Induced sputum; Nasal provocation test; Bronchial provocation test; Airway hyperresponsiveness

1997年Grossman^[1]首先明确提出“同一气道,同一疾病”的论点,强调上下呼吸道炎症性疾病整体性的概念。2001年世界卫生组织编写出版的指导性文件“变应性鼻炎及其对哮喘的影响”(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)^[2]指出变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是导致哮喘的主要因素之一,ARIA 2008年修订本^[3]更加明确阐述“AR与哮喘是一个综合征在呼吸道两个部分的表现”这一基本观点。因此,变应性疾病的上下气道整体研究具有重要意义。AR患者发作期已存在不同程度的气道炎症和气道高反应性^[4],上下呼吸道之间气道炎症一致性和相关性成为研究热点。本研究通过比较AR患者与健康成人气道炎症指标、AR患者鼻与下气道炎症指标,探讨上、下呼吸道变应性炎症的相关性,为更加深入的气道变应性炎症基础和临床研究提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2017年1月~2018年1月到江苏省第二中医院就诊、具有典型临床症状和体征且变应原皮肤点刺试验呈强阳性的AR患者53例(AR组),诊断标准参照ARIA 2008^[3]。选择同期在本院体检中心行健康体检、无AR症状和体征且变应原皮肤点刺试验阴性53例成人作为对照组。入组标准:①自愿签署知情同意书,参加本项研究并遵守研究规定;②年龄15~55岁,男女不限;③胸片正常;④近1个月内未使用抗组胺药和喷鼻或吸入激素,属于本研究的初次就诊的患者。排除标准:①既往有严重慢性支气管炎、肺结核等严重肺部疾病史;②体格检查发现鼻腔有以下疾病:鼻窦炎、鼻中隔弯曲、鼻息肉;③近1周内急性上、下呼吸道感染病史;④工作、居住环境污染严重;职业性暴露于有害气体、粉尘史;⑤胸片示肺部有器质性病变;⑥哺乳期、已怀孕

的妇女;⑦心理不正常者,如抑郁症等;⑧有吸烟史。本研究获得江苏省第二中医院伦理委员会批准,并与患者/家属签署知情同意书。

1.2 实验方法

采用统一的调查表采集患者相关病史,进行相关体格检查。所有入选者均行皮肤变应原点刺试验,鼻灌洗液、诱导痰及外周血嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)计数,鼻及支气管激发。

1.2.1 变应原皮肤点刺试验 采用丹麦ALK公司提供的试剂盒,检测的变应原包括:屋尘螨、狗毛、花粉I组(柳树、白杨、榆树)、热带螨、霉菌I组(毛壳霉、混合支孢霉、细链格孢、串珠镰刀菌)、花粉IV组(毒麦、酥油草、鸡足草、梯牧草、牧场草)、豚草、艾蒿、霉菌IV组(扩展青霉、青霉 & 点青霉、青霉)、德国小蠊、粉尘螨、美洲大蠊,共计12组;以生理盐水为阴性对照,组胺为阳性对照。皮肤点刺试验具体操作及结果判断标准参照《过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识(2015)》^[5]。

1.2.2 鼻灌洗及细胞分类检查 受试者坐位,向前低头45°,紧闭鼻咽部,用嘴呼吸;用装有0.9%氯化钠注射液10 ml的注射器对双侧鼻腔进行灌洗,重复3次;收集并离心灌洗液,残渣行细胞涂片、苏木精伊红(hematoxylin eosin, HE)染色;200倍视野下读片,计数5个视野内细胞总数及其中的EOS,计算鼻灌洗EOS比例。

1.2.3 诱导痰炎症细胞分类检查 参照我国《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》^[6],用梯度高渗盐水法通过超声雾化吸入高渗盐水诱导患者咳出痰液。受试者雾化前清水漱口、擤鼻,3%高渗盐水超声雾化吸入15 min;咳痰前要漱口,将痰中最黏稠的部分用镊子挑出,收集于洁净的塑料容器中;离心沉淀细胞,沉渣涂片,涂片后自然风干;HE染色,计数细胞总数并分类,计算诱导痰EOS比例。

1.2.4 组胺鼻激发试验^[7] 测定双侧基础鼻阻力;用鼻喷雾器向每侧下鼻甲喷2喷生理盐水;

1 min后进行症状评分,并测鼻阻力,若评分超过3分或鼻阻力较基础值增加30%则需择日再做;若评分小于3分或鼻阻力较基础值增加小于30%,则可用组胺递增浓度(浓度梯度:0.1、0.2、0.4、0.8 mg/ml)激发鼻黏膜;1 min后进行症状评分,将患者喷嚏次数、分泌物和远处症状的得分相加,如果症状评分超过3分,则反应评为阳性。使用组胺后,如果阻力较生理盐水测定的阻力增加60%以上,则测定结果为阳性。

1.2.5 支气管激发试验 参考1983年Yan等^[8]的简易手握式雾化吸入法,流程如下:先检测基础肺功能,要求第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)变异率及用力肺活量(forced vital capacity, FVC)小于5%;在吸入乙酰甲胆碱前通常先吸入生理盐水,目的是为了让受试者熟悉吸入方法并对之后吸入乙酰甲胆碱溶液有所适应,减少心理负担,同时观察生理盐水本身是否对受试者产生激发,若受试者气道反应性过敏,则吸入生理盐水后FEV1下降>10%,说明此试验不宜继续进行,同时在试验报告中注明;从最低浓度及剂量开始倍增吸入乙酰甲胆碱,重复测定肺功能,直至肺功能指标达阳性标准(FEV1下降>20%)或出现明显的不适及临床症状或吸入最高浓度乙酰甲胆碱仍呈阴性反应时,终止试验。结果判定:若FEV1较基础值下降 $\geq 20\%$ 可判定为阳性。

1.2.6 外周血嗜酸性粒细胞(EOS) 空腹抽取患者5 ml静脉血,通过血细胞计数分析仪测定外周血EOS百分比,百分比>5%为阳性。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行分析,计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料两独立组间比较用成组 t 检验;计数资料组间比较用 χ^2 检验,必要时用Fisher精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

AR组53例,对照组53例。一般情况经统计分析,组间的性别构成比($P > 0.05$)及年龄、身高、体重差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组间具有可比性。

2.2 两组EOS比例比较

AR组鼻灌洗液、诱导痰及外周血EOS比例均

高于对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01),具体数据见表1。

表1 AR组与对照组EOS比例比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	鼻灌洗EOS比例	诱导痰EOS比例	血EOS比例
AR组	53	8.12 ± 6.76	3.91 ± 2.75	4.63 ± 1.55
对照组	53	0.72 ± 0.70	1.33 ± 1.06	1.81 ± 1.42
t		7.93	6.38	9.76
P		0.000	0.000	0.000

2.3 两组鼻激发及支气管激发阳性率比较

AR组患者鼻激发阳性率及支气管激发阳性率均明显高于对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),具体数据见表2。

表2 AR组与对照组鼻激发及支气管激发阳性率比较 [例(%)]

组别	例数	鼻激发		支气管激发	
		阳性	阴性	阳性	阴性
AR组	53	39(73.6)	14(26.4)	13(24.5)	40(75.5)
对照组	53	20(37.7)	33(62.3)	1(1.89)	52(98.11)
χ^2		13.80		11.85	
P		0.000		0.001	

2.4 AR组鼻灌洗液、诱导痰及外周血EOS比例相关性分析

AR组中,鼻灌洗液、诱导痰及外周血EOS比例三者均有相关性,呈正相关(P 均 < 0.01),具体数据见表3。

表3 AR组鼻灌洗液、诱导痰及外周血EOS比例相关性分析

项目	诱导痰EOS比例		血EOS比例	
	r	P	r	P
鼻灌洗EOS比例	0.469	0.000	0.358	0.008
诱导痰EOS比例	-	-	0.56	0.000

2.5 AR组鼻激发阳性率与支气管激发阳性率比较

AR组鼻激发阳性率与支气管激发阳性率无可比($t = 0.143, P > 0.05$),具体数据见表4。

表4 AR组鼻激发与支气管激发比较

分类	阳性	阴性
鼻激发	39	14
支气管激发	13	40
t	0.143	
P	0.308	

3 讨论

近年来,AR 和哮喘的发病率有逐年上升的趋势,两者常共存于同一个患者。越来越多的学者及临床医生开始关注上下呼吸道炎症的一致性及相关性。AR 与哮喘关系密切,约 80% ~ 100% 的哮喘患者伴有鼻部症状,40% 的 AR 患者合并哮喘^[9]。并且有纵向研究表明^[10],AR 患者发生哮喘的风险是正常人的 3 倍,近年有 Meta 分析显示,儿童 AR 患者发生哮喘的风险是正常对照的 11.51 倍^[11]。此外,AR 还与过敏性结膜炎、分泌性中耳炎、鼻窦炎、鼻息肉等疾病的发生有密切的关系。病理学家的研究表明^[12] 鼻炎和哮喘之间有很多相似之处,在 AR 患者同时伴有哮喘症状的患者中,同时取鼻黏膜和支气管黏膜活检,显示出炎症的一致性。通过相互联系的机制,这种炎症反应可持续存在或发展。变应性疾病可能是系统性的疾病,因为上或下呼吸道过敏原激发试验均可导致呼吸道的另一端发生炎症反应,即上呼吸道激发试验(鼻激发试验)可引起下气道炎症,下气道激发(支气管激发)试验同样引起鼻黏膜炎症。由于上、下呼吸道各部位在解剖学和组织学的关联,所以呼吸道炎症很少只局限于某一部分。大量的基础研究和流行病学研究表明^[13],AR 是系统性炎症的一部分并和其他黏膜炎症相关,比如哮喘、鼻窦炎和过敏性结膜炎,并且和哮喘的关联性最强,大部分变应性哮喘和非变应性哮喘均伴有鼻炎。Ferdousi 等^[14] 认为,AR 和支气管哮喘均为气道炎症性疾病,两者在致病诱因、发病机制、遗传、局部病理改变等方面相似,仅在病变部位与临床表现不同,因此 AR 和支气管哮喘可视为一种综合征。有学者 Simons^[15] 曾建议用过敏性鼻炎支气管肺炎来描述同时有 AR 和过敏性哮喘患者的慢性过敏性炎症。

AR 是 IgE 介导的 I 型变态反应,参与其发病机制的细胞主要有肥大细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等,由致敏鼻黏膜与抗原接触,导致这些细胞产生大量细胞因子,促进其变态反应发生。国内学者王向东等^[16] 采用卵清蛋白致敏并激发 SD 大鼠制成 AR 和变应性哮喘模型,病理观察见 AR 组嗜酸性粒细胞和肥大细胞主要分布在鼻黏膜的固有层,哮喘组主要分布在支气管黏膜固有层和肺实质的血管周围,且 AR 组和变应性哮喘组鼻黏膜和肺组织中的嗜酸性粒细胞显著多于正常对照组。Tatar 的研究

中^[17],AR 患者诱导痰 EOS 比例远远高于正常对照组,AR 组 FEV1 下降 20% 的激发剂量 (provoking dosage which make FEV1 reduce 20%,PD20) 也远远低于正常组所需的剂量,即 AR 组患者气道高反应性高于正常对照组,支持 AR 组下气道炎症状态高于正常对照组。Gibson^[18] 曾报道大约 50% 的 AR 患者伴有嗜酸性支气管炎。有学者^[19] 对 89 例中-重度无气道高反应性的常年性 AR 患者均做肺功能检查 FEV1、皮肤点刺试验、支气管激发试验、诱导痰等,结果发现在诱导痰嗜酸性粒细胞计数大于 3% 的患者中 FEV1 明显低于诱导痰嗜酸性粒细胞计数小于 3% 的患者,认为对于无气道高反应性的中重度 AR 患者,下气道的嗜酸性粒细胞对 FEV1 是有影响的,嗜酸性粒细胞在下气道炎症中起重要作用。

本研究中,变应性鼻炎组诱导痰 EOS 比例 (3.91 ± 2.75) 高于健康对照组诱导痰 EOS 比例 (1.33 ± 1.06),差异具有统计学意义 ($P < 0.01$);变应性鼻炎组患者支气管激发阳性率均明显高于正常组,差异也具有统计学意义 ($P < 0.05$)。我们的试验结果和这些观点相一致,AR 患者虽然无下气道临床症状,但下气道相关检查如诱导痰嗜酸性粒细胞与支气管的高反应性较正常人偏高,支持 AR 患者伴有下气道炎症状态。

同时本研究发现 AR 组患者不仅鼻灌洗液、诱导痰 EOS 比例有相关性 ($P < 0.01$),并且鼻灌洗液、诱导痰 EOS 比例与外周血 EOS 比例均有相关性 ($P < 0.01$),提示 AR 是一种局部炎症与全身炎症共存的变态反应性疾病,所以应密切关注 AR 患者下气道炎症状态。已有大量研究表明,AR 患者虽然没有哮喘的临床表现,但是下气道已有亚临床改变,比如嗜酸性粒细胞浸润、下气道存在高反应性。有研究表明^[20] AR 炎症反应过程中趋化因子起很重要的作用,其可以促进更多的炎性细胞趋化、移行至呼吸的黏膜,产生炎症反应,损伤呼吸道黏膜上皮。有学者^[21] 对 227 例儿童进行相关检查,得出 AR 患儿气道高反应性的发生率为 55.7%,而非 AR 患儿的气道高反应性发生率为 25.5%。AR 患儿气道高反应性几乎是非 AR 的 2 倍,认为鼻腔持续的炎症状态有增加变应性气道高反应性的危险。国内学者季俊峰等^[22] 的研究发现 AR 患者肺通气功能、小气道功能指标明显低于健康对照组,说明小气道功能受损可能与气道反应性增高有关。

目前关于 AR 存在气道高反应性的机制有:

①鼻-肺反射,当鼻和鼻窦黏膜上的三叉神经末梢受到刺激时,能反射性的引起支气管平滑肌的收缩,导致支气管阻力增加;②鼻后滴漏,鼻腔分泌物倒流,刺激咽喉部咳嗽,反射引起气道反应性增高;③冷空气、过敏原等刺激物可因患者鼻道阻塞张口呼吸,直接刺激支气管引起痉挛;④鼻病毒感染可能会加重支气管高反应性;⑤过敏原引发鼻黏膜的变态反应,会释放各种介质及炎症因子,通过血液循环运转到肺部作用于支气管,进一步引起支气管平滑肌痉挛;⑥过敏性疾病是系统性疾病。

我们试验的目的是通过乙酰甲胆碱激发试验比较变AR组与对照组气道高反应性的情况,验证AR气道高反应性的存在,同时观察是否与鼻腔高反应性有很好的相关性。临床上多采用乙酰甲胆碱支气管激发试验,以第一秒用力呼气容积FEV1下降>20%为阳性。通过对AR组(24.52%)与正常对照组(4%)的乙酰甲胆碱气道激发阳性率的比较,两组间阳性率有显著性意义($P < 0.05$),支持AR患者下气道高反应性的存在。

本研究中,AR组患者鼻激发与支气管激发并无明显相关性,考虑原因如下:①鼻激发试验和患者在自然暴露的环境存在差异,在短时间内进行激发试验,所使用的激发剂量和浓度往往较环境或生理水平高很多;②虽然鼻炎和哮喘都认为是气道炎症性疾病,但鼻塞症状主要是由于激发后鼻黏膜充血、水肿引起,而下气道高反应性主要是由于支气管平滑肌的收缩引起;③由于鼻激发操作系统缺乏标准化,因此激发剂的给药方式及剂量尤为重要。涉及与此的研究缺乏对鼻激发本身效度和可重复性的说明,因此需要大样本的后续研究。

本研究证实,AR患者发作期已存在不同程度的气道炎症和气道高反应性,因此诊断AR时应注意评估患者下气道功能,及早的发现问题、给予干预和治疗对病人的治疗有重要意义。

参考文献:

[1] Grossman J. One airway, one disease [J]. Chest, 1997, 111 (2 Suppl): 11S-16S.

[2] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108 (5 Suppl): S147-334.

[3] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) [J]. Al-

ergy, 2008, 63 (Suppl 8): 8-160.

[4] 马莉. 变应性鼻炎患者鼻与下气道炎症相关性研究 [D]. 南京: 南京大学, 2012.

Ma L. Association between nasal and lower airway inflammation in patients with allergic rhinitis [D]. Nanjing: Nanjing University, 2012.

[5] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识(2015) [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22 (8): 379-404.

Chinese Allergic Rhinitis Collaborative Research Group. Chinese consensus on allergen specific subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis (2015) [J]. Chinese Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2015, 22 (8): 379-404.

[6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (5): 323-354.

Specialty Group of Asthma, Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and management of cough (2015 version) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 39 (5): 323-354.

[7] 谢燕清. 鼻气道反应性测定方法的建立及上下气道相关性研究 [D]. 广州: 广州医学院, 2008.

Xie YQ. Development of a method for detecting the responsiveness of nasal airway and approach the relative contact between upper and lower airways [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical College, 2008.

[8] Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness [J]. Thorax, 1983, 38 (10): 760-765.

[9] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126 (3): 466-476.

[10] Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult onset asthma [J]. Allergy Clin Immunol, 2002, 109 (3): 419-425.

[11] 刘树俊, 王婷婷, 曹世钰, 等. 中国儿童哮喘危险因素 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20 (3): 218-223.

Liu SJ, Wang TT, Cao SY, et al. A Meta analysis of risk factors for asthma in Chinese children [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2018, 20 (3): 218-223.

[12] Chané P, Vignola AM, Vic p, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects [J]. Respir Crit Care Med, 1999, 159 (2): 588-595.

[13] Greiner AN, Hellings WP, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis [J]. Lancet, 2011, 378 (9809): 2112-2122.

[14] Ferdousi HA, Zetterstrom O, Dreborg S, et al. Bronchial hyperresponsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 yr in school children with hay-fever [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2005, 16 (6): 478-486.

[15] Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link [J]. Allergy Clin Immunol, 1999, 104 (3 Pt 1): 534-540.

(下转第418页)