

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 09. 019

· 综述 ·

儿童潜伏结核感染的预防性治疗

杨丽燕 综述, 黄延凤 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725. 1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0059-04

Preventive Therapy of Latent Tuberculosis Infection in Children

Yang Liyan, Huang Yanfeng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

潜伏结核感染即结核分枝杆菌潜伏性感染 (LTBI), 是指宿主感染结核分枝杆菌后未发病, 无活动性结核的临床症状、影像学改变和细菌学证据, 但 PPD 试验阳性或 γ 干扰素释放试验阳性的一种特殊状态^[1]。据估计, 全球有超过 20 亿人口有潜在结核分枝杆菌感染^[2]。由于儿童的免疫防御力差, 且多为新近结核分枝杆菌感染, 故感染的风险更高。据统计, 成人感染结核分枝杆菌后发展为活动性结核病的概率为 5%~10%, <1 岁的婴幼儿感染者发展为活动性结核病的概率高达 40%, 1~2 岁儿童的概率为 25%, 年长儿童及青少年的概率为 10%~15%^[3], 因此儿童 LTBI 更应被重视。预防性治疗可以通过化学药物尽可能杀死体内感染的结核杆菌, 减少菌量, 以防止和减少新近感染者及高风险人群发生临床原发结核病及严重并发症^[4], 是防止其发展为活动性结核的最佳手段, 是实现全球结核病战略的重要环节。

1 单纯 LTBI 的预防性治疗

LTBI 的预防性治疗已经开展了 60 多年, 已被证实是防止结核病发生的有效措施, 并在不断的实施过程中, 考虑到各治疗方案的完成率及成本、HIV 感染、耐药性及不良反应等情况, 研究出更多短疗程、联合用药的治疗方案。临床医师及结核病防治医务人员须依据不同国家的结核病流行情况及经济条件, 基于儿童结核感染源药物敏感试验, 综合考虑可选择药物的种类及家庭因素, 拟定合适的治疗方案, 以实现更好的治疗效果和更少的不良反应, 减少耐药情况发生。

1.1 单用药

1.1.1 异烟肼 异烟肼 (INH) 是具有针对细胞内和细胞外结核分枝杆菌的抗生素, 经肝脏代谢, 由肾脏排泄。推荐用法: 每日 1 次, 每次 7~15 mg/kg, 最大日剂量 300 mg, 持续疗程 6 个月或 9 个月; 或每周 2 次, 每次 20~30 mg/kg, 每次最大剂量 900 mg, 持续疗程 9 个月。大量的研究证明, 单用 INH 治疗 6 个月或 9 个月对 LTBI 儿童有效, 其保护率分别为 60%、90%, 但其完成率为 38%~72%^[5-6]。9 个月 INH 方案 (9INH) 在儿童 LTBI 预防性治疗的研究中最多, 许多国家将其作为儿童预防性治疗的首选方案^[7-8]。但因其治疗时间较长, 患儿的依从性较差, 实际的完成率受到影响, 尤

其是青少年, 可能由于青春期缺乏自我管理能力且家庭放松监督, 更不易完成疗程^[9]。因此, WHO 推荐 6 个月 INH 方案 (6INH) 作为 <5 岁 LTBI 儿童的首选预防治疗方案, 可缩短治疗时间, 且不增加药物的不良反应^[10]。也有研究证明, 每周 2 次直接观察治疗 (DOT) 是安全有效的, 且具有较高的依从性^[11-12]。INH 治疗期间最常见的不良反应是肝毒性, 若血清 ALT 超过正常上限 3 倍且有肝炎表现, 如腹痛、厌食、呕吐、恶心和 (或) 黄疸, 或者无症状但血清 ALT 超过正常上限 5 倍, 均提示肝功能损害, 需立即停药; 偶可见高胆红素血症, 罕见凝血病和肝功能衰竭发生^[13-14]。对于 LTBI 治疗期间的肝功能检查尚无共识, 但建议每隔 1~3 个月定期随访一次, 以评估治疗方案的依从性, 并排除肝炎或其他药物不良反应。在 <0.2% 的 INH 预防性治疗的儿童中可引起外周神经病变, 其中青少年更常见, 目前推荐给予吡哆醇 (维生素 B₆) 10~25 mg/d 预防性治疗^[15]。极少数儿童可发生贫血、中性粒细胞减少等不良反应。

1.1.2 利福平 利福平 (RFP) 是利福霉素类抗生素, 其通过结合 DNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制细菌 RNA 合成。推荐用法: 每日 1 次, 每次 10~20 mg/kg, 最大日剂量 600 mg, 持续疗程 4 个月。4 个月 RFP 方案 (4RFP) 作为 INH 的替代方案, 可提高完成率, 且不良反应发生率低, 但其成本较 INH 方案高。在 Cruz A T 等^[16]的研究中, 4RFP 治疗组与直接观察下 9INH 治疗组的完成率比较差异无统计学意义, 但 4RFP 耐受性良好。同时, 4RFP 被推荐用于可能对 INH 耐药的儿童, 并可作为 INH 治疗方案中出现不良反应的替代治疗方案^[17]。在 RFP 预防性治疗的不良反应中, 胃肠道不适较为普遍, 在一项相关研究中其发生率高达 26% (41/157), 尤其是空腹情况下服用 RFP 的儿童, 部分儿童可有转氨酶升高及血小板减少, 但发生率极低^[13,18]。

1.2 联合用药

由于 INH 预防治疗时间较长, 患者坚持服用率不高, 且可能发生的不良反应进一步降低了患者的依从性, 因而短疗程、联合用药被推荐。

1.2.1 3 个月 INH+RFP (3HR) 推荐用法: 每日 1 次, INH 每次 10~15 mg/kg (最大日剂量 300 mg), RFP 每次 10~15

mg/kg(最大日剂量 600 mg),持续疗程 3 个月。在希腊儿童中进行的一项长达 11 年的随机对照试验证实,该方案的依从性好,保护率及完成率均优于 9INH,且无严重的不良反应发生^[19]。在 Bright-Thomas R 等^[20]的研究中,252 例接受 3HR 治疗的 LTBI 儿童只有 3 例(1.19%)发展为结核病,所有儿童均无明显肝功能损伤,停药率低。并且在结核病高负担的环境中,3HR 的完成率较 6INH 更高^[21]。进一步的研究也表明,尽管 3HR 中两种药物均有肝毒性,但仍显示有较好的保护率及更好的依从性,且不会增加不良反应^[22-23]。但也有研究指出,INH 与 RFP 联用发生肝损害的概率为 0.7%~17.0%,较单用 INH 治疗发生肝损害的概率(0%~6.5%)高^[13]。

1.2.2 3 个月 INH+利福喷丁(3HP) 利福喷丁(RFT)的半衰期长达 13 h,是 RFP 的 5 倍,对结核分枝杆菌的杀菌效力比 RFP 更高。推荐用法:每周 1 次,INH 每次 15 mg/kg(每次最大剂量 900 mg),利福喷丁每次 20~30 mg/kg(每次最大剂量 900 mg),直接观察(DOT)下持续疗程 3 个月。多项研究表示,3HP 治疗方案可缩短治疗时间并能改善依从性,在 12 岁以上的儿童中不会增加耐药性,且在 2~17 岁的儿童中较安全、耐受性好、完成率高,其主要不良反应为 INH 所致肝损害,发生率为 0%~1.4%^[24-25]。最近的一项 RCT 研究也证明 3HP 与 9INH 的保护率相近,完成率更高(82.0% vs 69.0%)^[26]。故推荐在 12 岁以上有发展为结核高危风险的 LTBI 儿童中,将 3HP 作为 9INH 的平等替代方案。也有专家建议,2~17 岁 LTBI 儿童在下列特殊情况下可考虑此方案:(1)疾病进展风险高,无法完成 9INH 治疗的儿童;(2)有迫切需要免疫抑制治疗的儿童;(3)能坚持完成治疗的儿童^[24]。而对于以下情况则不推荐使用^[17]:(1)<2 岁儿童;(2)正在进行抗逆转录病毒治疗 HIV 感染;(3)有感染 INH 或 RFP 耐药结核杆菌可能。

2 合并 HIV 感染的 LTBI 的预防性治疗

由于 HIV 感染人体后破坏机体免疫系统,增加了人体感染结核分枝杆菌风险,并加快了体内原有潜伏性结核感染发展成为活动性结核病的进程^[27],故合并 HIV 感染的 LTBI 儿童是结核病预防性治疗的重点对象。WHO 推荐 6INH 作为无结核病人接触史且>1 岁 HIV 感染儿童的初级预防,若在结核病较低或中等发病率地区,可根据需要选择是否增加异烟肼预防治疗方案^[10]。然而,在一项该方案的随机双盲试验中发现,HIV 感染组与非 HIV 感染组的病死率差异无统计学意义(19.0% vs 19.3%),6INH 初级预防也不能改善 HIV 感染儿童的结核病无病生存率或结核病无感染生存率^[28]。也有专家发现,INH 和利福喷丁联合方案在预防治疗 HIV 感染的 LTBI 成人中的完成率较 9INH 更高,耐受性更好^[29],但尚缺乏儿童的相关研究证实。合并 HIV 感染的 LTBI 患者预防性治疗的不良反应视其方案不同各有差异,其发生率及严重程度与合并 HIV 感染的相关性尚需进一步研究。

3 耐药 LTBI 的预防性治疗

对于与已知耐药结核病人接触后有发生潜伏耐药结核感染(DR-LTBI)可能的儿童,其预防性治疗方案的选用不仅

需要考虑治疗方案的保护率、依从性及不良反应,更重要的是对药物敏感性的评估。但由于目前对潜伏耐药结核的研究较少,尚无确定治疗方案。对于 INH 单耐药结核潜伏感染的儿童,INH 单药使用将不再有效,可选用 6RFP 预防性治疗^[8,30];而接触了 RFP 耐药的结核患者的儿童,可选择 9INH 预防性治疗^[7]。对于与已知耐多药结核病患者密切接触的儿童,其预防性治疗方案研究较少,且现有预防治疗建议差异较大。WHO 建议已接触耐多药结核患者的儿童可予随访,开始 6 个月每 2~3 个月一次,以后每 6 个月一次,共随访至少 2 年,主要是针对中高等收入的国家^[10]。但仍有许多专家提出,可根据暴露源的药物敏感性资料,选用至少两种有效的抗结核药物预防性治疗,但药物的选择及用药时长尚无统一意见。在南非一项研究中,给予 186 例多重耐药的 LTBI 患儿 6 个月氧氟沙星、乙胺丁醇和高剂量 INH 联合预防性治疗,结果证实了包括喹诺酮类在内的多药物治疗的有效性及其安全性^[31]。另外,也有研究证实,包括氟喹诺酮类和环丝氨酸在内的联合方案对多重耐药的 LTBI 患儿的预防治疗是有效的^[32]。多重耐药潜伏感染的儿童进行联合药物预防性治疗中,除需考虑一线常用药所致不良反应外,还需考虑二线药物的毒副作用及药物间的相互作用。有研究表明多药联合预防治疗有较好的安全性,胃肠道不适为主要不良反应,少有严重不良事件发生^[31]。但在一项使用 9 个月左氧氟沙星和吡嗪酰胺的联合方案的研究中,26 例儿童中有 11 例因为发生不良反应而终止治疗,最常见的不良反应包括关节痛和肌肉痛(46%),腹痛(31%),肝酶升高(27%)和光敏感(27%),提示不良反应发生率>1%,且表现呈多样性^[33]。

4 小结

随着 2015 年结核病战略的启动,人们已经开始认识到扩大预防性治疗的重要性。由于儿童比成人药物耐受性更好,且儿童 LTBI 发展为活动性结核的风险更高,并鉴于儿童耐药结核病发展的严重后果,所以对儿童 LTBI 的预防性治疗更加有益。目前多种预防性治疗方案为临床医师及结核病管理者提供了更多的选择。对于 INH 原发耐药率低的地区及依从性较好的人群,可选用 INH 预防性治疗方案,6INH 可作为 HIV 感染 LTBI 儿童的初级预防;而对 INH 耐药或者耐受性较差的 LTBI 儿童,可选择 4RFP 治疗。基于对儿童预防性治疗依从性、完成率及副作用的考虑,更建议 3HR 方案,12 岁及以上的儿童的最佳替代方案可以是 DOT 管理下 3HP 方案。但利福喷丁成本较高,且供不应求,其推广尚需政府、社会等多方面的努力。关于预防性治疗耐多药结核病暴露后 LTBI 儿童的研究很少,尚未确定最佳治疗方案,推荐根据已知传染源的耐药情况选择个体化治疗方案。儿童 LTBI 的预防性治疗中,不良反应的发生并不少见,且表现多样,以肝功能损害及胃肠道不适最为常见,多属正常反应水平或可控制的范围,但严重的毒副作用仍有发生,尤其在多重耐药 LTBI 儿童中。建议在治疗期间注意观察有无不良反应症状及体征,定期随访,若出现不良反应表现,则由医师评估及完善实验室检查,以评估治疗依从性及不良反应。

我国结核的防治工作受不同地区结核病流行的程度和

经济状况的影响,尤其在结核病疫情严重的中西部地区,由于潜伏感染人群大,治疗成本较高,可接受性差,治疗管理困难等原因限制了结核分枝杆菌感染者预防性治疗策略的开展。为了 LTBI 儿童预防性治疗的顺利进行,可从以下几个方面着手:(1)加强儿童医院与各结核病防治系统的协作,健全 LTBI 儿童的发现、筛查及管理模式。(2)对每个预防性治疗对象开展治疗前宣教,在知情同意的前提下进行治疗。(3)必须严格排除活动性结核病。(4)在进行预防性治疗同时,对服药者进行监督管理,尤其是短疗程、联合用药方案,推荐 DOT 管理,并定期监测以评估依从性及药物不良反应。(5)对于青少年预防性治疗的完成,需要社会、家庭、学校共同参与。(6)加强包括耐药结核潜伏感染 LTBI 儿童预防性治疗的研究,探讨更多药物和方法,以取得更高的保护率及更小的药物毒性反应。

参考文献:

- [1] 刘二勇, 周林, 成诗明. 结核分枝杆菌潜伏性感染及预防性治疗研究进展的系统评价[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(4): 231-239.
- [2] DYE C, SCHEELE S, DOLIN P, et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project [J]. JAMA, 1999, 282(7): 677-686.
- [3] STARKE J R. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children [J]. Pediatrics, 2014, 134(6): e1763-e1773.
- [4] 屠德华. 结核感染的预防性化疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2005, 3(2): 32-34.
- [5] SKINNER D, HESSELING A C, FRANCIS C, et al. It's hard work, but it's worth it: the task of keeping children adherent to isoniazid preventive therapy [J]. Public health action, 2013, 3(3): 191-198.
- [6] CRUZ A T, STARKE J R, LOBATO M N. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries [J]. Current opinion in pediatrics, 2014, 26(1): 106-113.
- [7] IAN KITAI, ANNE-MARIE DEMERS. Canadian Tuberculosis Standards [M]. 7th ed. Government of Canada, Public Health Agency of Canada. 2014: 219-238.
- [8] KIMBERLIN D W, BRADY M T, KACKSON M A, et al. Red book: 2015 report of the committee on infectious diseases [M]. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American academy of pediatrics, 2015: 804-830.
- [9] CHANG S H, EITZMAN S R, NAHID P, et al. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents [J]. Journal of infection and public health, 2014, 7(2): 145-152.
- [10] WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [M]. 2nd ed. Geneva, WHO, 2014.
- [11] CRUZ A T, STARKE J R. Increasing adherence for latent tuberculosis infection therapy with health department-administered therapy [J]. The pediatric infectious disease journal, 2012, 31(2): 193-195.
- [12] CRUZ A T, STARKE J R. Twice-weekly therapy for children with tuberculosis infection or exposure [J]. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013, 17(2): 169-174.
- [13] CRUZ A T, AHMED A, MANDALAKAS A M, et al. Treatment of latent tuberculosis infection in children [J]. Journal of the pediatric infectious diseases society, 2013, 2(3): 248-258.
- [14] CHANG S H, NAHID P, EITZMAN S R. Hepatotoxicity in children receiving isoniazid therapy for latent tuberculosis infection [J]. Journal of the pediatric infectious diseases society, 2014, 3(3): 221-227.
- [15] VENTURINI E, TERSIGNI C, CHIAPPINI E, et al. Optimizing the management of children with latent tuberculosis infection [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2017, 15(4): 341-349.
- [16] CRUZ A T, STARKE J R. Safety and completion of a 4-month course of rifampicin for latent tuberculosis infection in children [J]. The international journal of tuberculosis and lung disease, 2014, 18(9): 1057-1061.
- [17] NICHOLSON E G, GELTEMEYER A M, SMITH K C. Practice guideline for treatment of latent tuberculosis infection in children [J]. Journal of pediatric health care, 2015, 29(3): 302-307.
- [18] VILLARINO M E, RIDZON R, WEISMULLER P C, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 1997, 155(5): 1735-1738.
- [19] SPYRIDIS N P, SPYRIDIS P G, GELESME A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study [J]. Clinical infectious diseases, 2007, 45(6): 715-722.
- [20] BRIGHT-THOMAS R, NANDWANI S, SMITH J, et al. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children [J]. Archives of disease in childhood, 2010, 95(8): 600-602.
- [21] VAN ZYL S, MARAIS B J, HESSELING A C, et al. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children [J]. The international journal of tuberculosis and lung disease, 2006, 10(1): 13-18.
- [22] GALLI L, LANCELLA L, TERSIGNI C, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis [J]. International journal of molecular sciences, 2016, 17(6): 960.
- [23] ERKENS C G, SLUMP E, VERHAGEN M, et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands [J]. The European respiratory journal, 2016, 47(5): 1492-1501.
- [24] JEREB J A, GOLDBERG S V, POWELL K, et al. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Morbidity and mortality weekly report, 2011, 60(48): 1650-1653.
- [25] VILLARINO M E, SCOTT N A, WEIS S E, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a

- combination of rifampin and isoniazid [J]. JAMA pediatrics, 2015, 169(3): 247-255.
- [26] SANDUL A L, NWANA N, HOLCOMBE J M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifampin (3HP) for latent mycobacterium tuberculosis infection [J]. Clinical infectious diseases, 2017, 65(7): 1085-1093.
- [27] SELWYN P A, HARTEL D, LEWIS V A, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection [J]. The new england journal of medicine, 1989, 320(9): 545-550.
- [28] MADHI S A, NACHMAN S, VIOLARI A, et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children [J]. The new england journal of medicine, 2011, 365(1): 21-31.
- [29] STERLING T R, SCOTT N A, MIRO J M, et al. Three months of weekly rifampin and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons [J]. AIDS (London, England), 2016, 30(10): 1607-1615.
- [30] DASKALAKI I, BYUN J, DOGBEY M C, et al. Tolerability of rifampin monotherapy for latent tuberculosis infection in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2011, 30(11): 1014-1015.
- [31] SEDDON J A, GARCIA-PRATS A J, KAMPMANN B, et al. Toxicity and tolerability of fluoroquinolone-based preventive therapy for childhood contacts of multidrug-resistant tuberculosis [J]. The pediatric infectious disease journal, 2014, 33(10): 1098-1099.
- [32] FEJA K, MCNELLEY E, TRAN C S, et al. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003 [J]. The pediatric infectious disease journal, 2008, 27(10): 907-912.
- [33] ADLER-SHOHET F C, LOW J, CARSON M, et al. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis [J]. The pediatric infectious disease journal, 2014, 33(6): 664-666.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2017-10-12 修回日期:2017-12-01)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.020

· 综述 ·

浅析毛细支气管炎发展为哮喘的危险因素

徐恩会,耿刚 综述,符州 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)09-0062-03

Risk Factors of Bronchiolitis Development into Asthma

Xu Enhui, Geng Gang, Fu Zhou (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

毛细支气管炎是一种以喘憋为主要临床表现的下呼吸道感染性疾病,临床上多见于2岁以下的婴幼儿,尤其以6个月以下的小婴儿发病率最高。大多数毛细支气管炎患儿经临床治疗后可痊愈,但部分患儿远期预后则可能因气道损伤导致气道反复高反应性、肺功能异常,出现反复喘息甚至哮喘。儿童哮喘患病率逐年升高,与其他呼吸系统疾病相比,哮喘给患儿家庭带来的负担更重^[1],已经成为影响全球儿童健康的主要问题。目前国内外研究表明,毛细支气管炎进展为哮喘的主要因素包括易感基因、特应性体质、家族过敏及哮喘史、病毒感染,次要因素包括肥胖、母乳喂养、早产、剖宫产、出生时低体质量或超重,其他因素包括性别、初次喘息时的年龄、母孕期服用药物、居住环境、宠物饲养、父母文化程度、母孕期吸烟与被动吸烟、维生素D缺乏、早期不规范添加辅食、未使用益生菌等。本文对毛细支气管炎进展为支气管哮喘的危险因素进行综述。

1 主要因素

哮喘在遗传学上被认为是一种多基因遗传病,它影响

着各个年龄段人群,是由多种因素(包括环境暴露、社会、遗传和心理因素)相互作用造成的呼吸系统疾病。目前有一百多种基因被认为与哮喘有关,如某些已证实的易感基因,如T-样受体家族基因多态性(TLR4^[1]、TLR2),CD14基因^[2-7];干扰素相关基因,如干扰素 γ (IFN- γ)^[8],干扰素调节因子-1(IRF-1)^[9];白介素基因,如IL-13、IL-4、IL-33、IL-10^[10]等。2016年Farzan N等^[11]发现,FCER2基因rs28364072位点多态性也与哮喘相关。

婴幼儿时期有湿疹、食物蛋白性小肠结肠炎、特应性鼻炎或结膜炎以及有其他过敏表现,这些都会增加哮喘的发病概率。国内研究表明^[12-13],大部分的哮喘儿童都具有自身的特应性体质,而且特应性体质不仅与毛细支气管炎的严重程度密切相关,也是影响其预后及哮喘反复的主要原因之一。但也有研究认为,哮喘与自身的特应性体质之间无明显的相关性^[14-15]。

研究表明,父母双方或其中一方有明确的哮喘史,其子女发生哮喘的风险是无家族史儿童的数倍。Rusconi F