

- [5] MADAN D, VIKASH K, KUMAR A, et al. Inhaled levosalbutamol versus inhaled salbutamol in acute exacerbation of asthma [J]. J Evid Based Med Healthc, 2019, 5(48): 3302-3306.
- [6] DONOHUE J F, HANANIA N A, CIUBOTARU R L, et al. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol in hospitalized patients with acute asthma of COPD: a 2-week, multicenter, randomized, open-label study [J]. Clin Ther, 2008, 30(1): 898-1002.
- [7] GHARE A P. Comparative study of inhaled levosalbutamol and inhaled salbutamol in bronchial asthma [J]. IJSR, 2016, 5(6): 30-31.
- [8] 龙仕居. 硫酸沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入治疗哮喘急性发作的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(44): 4165-4166.
- [9] 杨丽, 金英姬, 张亚明. 布地奈德联合沙丁胺醇治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2817-2819.
- [10] 刘文强, 李莉. 手性药物及其中间体拆分方法的研究进展[J]. 药学学报, 2018, 53(1): 37-46.
- [11] 叶晓霞, 俞雄. HPLC 万古霉素手性柱和手性流动相添加剂法分离酮洛芬对映体[J]. 药学学报, 2003, 38(3): 211-214.
- [12] MIROSHNICHENKO A G, BULGAKOVA Y S, PERFILIEV V Y, et al. Levosalbutamol as alternative to drugs on the basis of racemic salbutamol: review of the results of pre-clinical research [J]. Regul Mech Biosyst, 2017, 8(4): 583-595.
- (编辑: 杨丹)
(收稿日期: 2022-08-01 修回日期: 2023-08-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.013

· 综述 ·

儿童哮喘与睡眠呼吸障碍的相关性

陶明慧 综述, 丁玲, 彭东红 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, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 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] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)03-0050-04

Correlation between Childhood Asthma and Sleep-Disordered Breathing

Tao Minghui, Ding Ling, Peng Donghong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

哮喘作为儿童常见的呼吸系统疾病之一, 是一种以慢性气道炎症及气道高反应性为特征的异质性疾病。流行病学研究^[1-3]显示, 1990-2010 年我国儿童哮喘患病率为 1.09%~3.02%, 每 10 年约增加 50%; 各年龄组患病率均呈上升趋势^[4]。哮喘严重影响儿童的健康、学习和生活, 给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。尽管目前有基于证据的评估和治疗指南, 仍有 >20% 的儿童哮喘未达良好控制, 可能与患儿家属依从性差、治疗不规范、对共患病诊治不足等有关^[5]。睡眠呼吸障碍 (sleep-disordered breathing, SDB) 是指由于上气道部分或完全阻塞, 干扰儿童正常通气及睡眠结构的一系列疾病, 主要表现为打鼾、呼吸暂停、张口呼吸、睡眠不宁、日间困倦、注意力不集中等, 临床按照严重程度可分为原发性打鼾 (primary snoring, PS) 和阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSAS)。国外统计显示, 儿童 PS 发病率为 1.5%~27.6%^[6], OSAS 为 1.2%~5.7%^[7]; 国内流行病学研究证实, 学龄儿童 PS 患病率为 12.0%^[8], 中国香港地区儿童 OSAS 患病率为 4.8%^[9]。多导睡眠呼吸监测是诊断 OSAS 的标准方法, 指南推荐阻塞性呼吸暂停低通气指数 (obstructive apnea/hypopnea index, OAH) >1 次/小时或呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) >5 次/小时可诊断为 OSAS^[10]。与成人不同, 引起儿童 SDB 常见原因有扁桃体肥大和 (或) 腺样体肥大、变

应性鼻炎、鼻-鼻窦炎、鼻息肉及颅面发育异常等。哮喘和 SDB 分别是下气道和上气道的常见炎症性疾病, 发病率都呈上升趋势。自 Sobel G^[11] 于 1953 年首次提出儿童 SDB 与哮喘有联系以来, 探讨这两种疾病相关性的研究逐渐增多, 但部分临床医师仍未对两种疾病共患引起足够的重视。本文将从流行病学、共有危险因素及病理生理等方面对哮喘与 SDB 的相关性进行综述, 为控制不良的哮喘及严重 SDB 的诊疗提供参考。

1 流行病学

临床诊治过程中发现不少哮喘患儿合并 SDB, 哮喘控制不佳患儿中 SDB 发生率为 59.6%^[12]。越来越多的学者致力于研究哮喘与 SDB 的患病率的相关性, 证明二者互为危险因素。

1.1 哮喘是 SDB 的危险因素

不少研究表明哮喘是 SDB 的危险因素。Redline S 等^[13]对 399 例 2~18 岁 SDB 患儿进行研究, 用家庭多导睡眠监测评估 SDB, 根据 AHI ≥ 10 (中度影响) 或 <5 (未受影响) 分为 SDB 组 and 对照组, 在调整肥胖和非裔美国种族后, 结果显示哮喘儿童患 SDB 的风险比对照组高 3.83 倍。2021 年我国一项 Meta 分析^[14]显示, 哮喘儿童 SDB 的发病率是无哮喘儿

童的 1.94 倍。美国一项横断面研究^[15]显示,哮喘儿童的 SDB 患病率为 35.5%,显著高于非哮喘儿童,且存在剂量依赖性,SDB 患病率随着哮喘的严重程度增加而增加。哮喘使 SDB 的患病率增高,有理由推测儿童时期的哮喘可能会导致成年时期的 SDB,而这一推测也得到了证实。一项关于哮喘与 SDB 之间关系的前瞻性研究^[16]显示,儿童期发作的哮喘使成人期发作 SDB 的概率增加了 2.34 倍。哮喘不仅能增加 SDB 的患病率,还能加重 SDB 的症状。Zandieh S O 等^[17]采用全国健康及营养状况调查(national health and nutrition examination survey, NHANES)问卷对 9 656 例青少年进行调查,结果显示,患有哮喘的青少年比没有哮喘的青少年 SDB 的发生率高 2.63 倍,且自我报告的 SDB 症状随哮喘严重程度的增加而增加。Dooley A A 等^[18]对 2014–2018 年 205 例儿童进行回顾性研究,采用儿童睡眠问卷(pediatric sleep questionnaire, PSQ)来定义 SDB,结果显示,哮喘控制不佳的患儿 PSQ 量表评分更高,SDB 症状更严重。

1.2 SDB 是哮喘的危险因素

一些基于自我报告的打鼾、问卷调查或睡眠研究的横断面和纵向研究描述了哮喘在 SDB 患儿中具有更高的发病率^[12,19-20],但横断面研究通常因缺乏客观诊断数据或样本量小而受到限制,前瞻性研究则加强了两者之间的联系。Ross K R 等^[21]进行了一项研究对象为 108 例 4~18 岁儿童的前瞻性研究,在调整了肥胖、种族和性别后发现,患有 SDB 的儿童比没有 SDB 的儿童哮喘的发病率增加了 3.62 倍。Gunnlaugsson S 等^[22]的前瞻性研究对美国 339 例受试者进行了 1 186 次随访,结果显示,与不打鼾者相比,习惯性打鼾者哮喘症状发生率更高,哮喘控制更差。由此可见,SDB 患儿哮喘患病率增高,且与哮喘控制不良密切相关。但目前的研究尚不足以支持 SDB 的严重程度与哮喘的严重程度呈正相关性,未来仍需进一步研究明确。

2 共同危险因素

哮喘本质是一种变态反应性疾病,受呼吸道感染、遗传、环境、异常免疫等多种因素影响,而反复的呼吸道感染、过敏等可引起扁桃体和(或)腺样体肥大,从而出现 SDB,同时胃食管反流、肥胖等也可加重 SDB。所以,哮喘和 SDB 之间常见的共同危险因素包括变应性鼻炎、胃食管反流、肥胖等。

2.1 变应性鼻炎

变应性鼻炎是哮喘最常见的共患病。据报道,20%~50%的变应性鼻炎患者伴有哮喘,高达 60%~80%的哮喘患者伴有变应性鼻炎^[23]。除“联合气道”学说提示上下气道炎症相关外,鼻炎还可促进骨髓祖细胞的产生,并增加循环中的炎症介质,最终影响下呼吸道。此外,鼻炎患儿用口呼吸增加,导致空气湿化及过滤不良,增加过敏原暴露,使哮喘症状恶化^[24]。而变应性鼻炎和 SDB 并存是临床上常见的现象。变应性鼻炎已被确定是 SDB 的危险因素^[25]。鼻腔是睡眠期间呼吸的主要途径,鼻腔的通畅性决定了睡眠期间觉醒的次数。鼻炎患儿对抗原和其他炎症刺激的免疫反应使淋巴细胞肥大,刺激扁桃体和腺样体增生,从而导致鼻咽和口咽通道阻塞,引起 SDB 的发生^[26-28]。

2.2 胃食管反流

胃食管反流是哮喘的危险因素。可以用“反流”和“反射”理论来解释^[29],胃和(或)十二指肠内容物反流进入食管,可引起反复微量误吸,进入肺组织的误吸物刺激和损伤上皮细胞,导致各种细胞因子释放,引起慢性气道炎症,从

而导致气道高反应性和气道阻塞。而“反射”理论提示,食管远端的 pH 敏感受体受到反流刺激,并通过迷走神经反射导致支气管收缩。另一方面,哮喘通过增加胸内胸膜负压导致膈压升高,这种压差导致胃内容物通过食管下括约肌反流。此外,治疗哮喘的药物,如 β 受体激动剂,可导致食管下括约肌松弛,易发生反流。SDB 与胃食管反流也存在联系。与疼痛相关的酸反流会增加机体的觉醒次数,降低睡眠质量。而 SDB 患者睡眠期间上呼吸道塌陷,气道阻力增加,机体用力呼吸,从而导致胸腔负压增加,胃内容物反流,引起胃食管反流^[30]。其次,SDB 患者自主神经调节障碍,导致食管下括约肌张力间歇性丧失,从而恶化夜间胃食管反流的症状。

2.3 肥胖

近年来,众多研究表明肥胖不仅是哮喘的危险因素,也是一个疾病调节剂。肥胖儿童患哮喘的相对风险增加 1.29 倍,23%~27%的哮喘儿童合并肥胖^[31],且与哮喘恶化相关^[32],这可能与遗传易感性、呼吸道解剖结构、激素改变、血脂异常及全身炎症等机制相关^[33]。而哮喘患儿长期使用皮质类固醇激素、运动诱发支气管痉挛限制身体活动等促进了体质量增长。另一方面,大量流行病学研究表明肥胖是 SDB 的重要诱发因素^[34-35]。肥胖儿童咽喉脂肪组织过多,气道闭合阻力增大,胸腹部脂肪过度沉重,儿童呼吸时,呼吸运动存在明显限制,肺功能显著降低,最终无法维持上气道正常的换气功能,造成呼吸困难或者气道阻塞。另外,肥胖儿童还可能有咽喉部肌肉松弛和神经调节功能障碍,使其上呼吸道较正常儿童更容易塌陷。由于 OSAS 患儿夜间反复憋气缺氧、频繁觉醒,睡眠质量降低,睡眠结构紊乱,造成胰岛素代谢紊乱,导致肥胖。同时还可能导致白天疲劳、懒于活动、进食增多等,加剧肥胖,形成恶性循环^[36]。肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征和哮喘之间的关系很可能是双向的。肥胖的哮喘患者肺容量明显减小,尤其是在快速眼球运动睡眠期间,增加了上气道塌陷和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的风险。流行病学和机械学证据支持阻塞性睡眠呼吸暂停是导致肥胖、哮喘发作或疾病恶化的中介因素^[37]。

3 病理生理

哮喘与 SDB 的机制是双向的。两者之间除通过共有危险因素如变应性鼻炎、胃食管反流、肥胖等间接机制相互作用外,也可直接相互影响。根据机械理论,SDB 可通过改变口咽反射、增加胸腔内负压、增加气道迷走神经张力从而导致支气管收缩、加重哮喘。局部和全身炎症在这两种疾病中的共同作用一直是该领域的研究重点^[38],儿童 SDB 表现为反复打鼾,可引起上呼吸道间歇性振动、软组织损伤,导致局部炎症和水肿,根据“联合气道”假说,理论上可以导致下呼吸道炎症和哮喘恶化。SDB 也存在系统性炎症,有研究^[39-41]表明,SDB 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群(如 Th1、Th2、Th17、Treg 等)之间的平衡发生变化,白三烯 B4、半胱氨酰白三烯和 TNF- α 、IL-8 等细胞因子水平升高^[42],而这些改变在哮喘患儿中也同样存在^[43-45]。这表明 SDB 相关炎症在哮喘控制不良中起作用。而哮喘亦可通过多种方式增强或加重 SDB。哮喘患者的睡眠碎裂^[46]和呼气肌用力增加^[47]都可能影响上呼吸道的稳定性并加重 SDB。此外,咽部淋巴组织是与喘息相关的病毒(如鼻病毒)增殖的主要部位,哮喘患儿由于免疫反应不足,病毒清除延迟,持续的鼻病毒感染伴随多种促炎细胞因子释放,可能促进上气道淋巴组织的增生,从而加重上

气道阻塞出现 SDB^[48]。患有 SDB 的哮喘儿童扁桃体表现出淋巴细胞半胱氨酸白三烯受体表达增强^[49]。另外哮喘儿童长期使用大剂量吸入性皮质类固醇可能通过咽部周围脂肪的重新分布和局部肌肉收缩特性的降低而增加上呼吸道塌陷^[50],从而加重 SDB。见图 1。

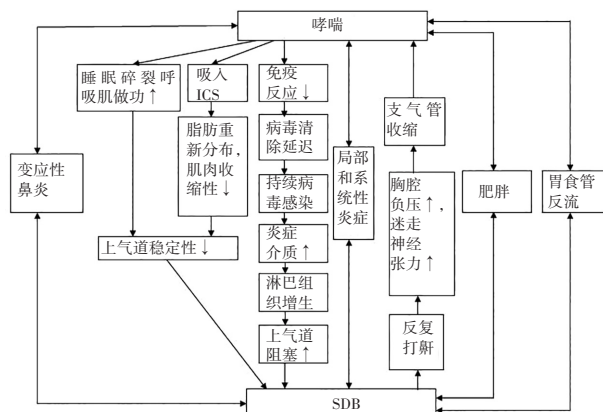


图 1 哮喘与 SDB 的双向影响机制

4 治疗

哮喘与 SDB 在流行病学、危险因素、病理生理机制等方面存在相关性,可以假设治疗 SDB 有利于哮喘的控制及预后,而一些研究证实了这一假设。扁桃体肥大和(或)腺样体肥大是儿童 SDB 常见的病因,主要通过扁桃体腺样体切除术来治疗^[7]。Bhattacharjee R 等^[51]对 13 506 例接受扁桃体腺样体切除术的哮喘儿童进行纵向数据库研究,结果显示,经过手术治疗,哮喘恶化、哮喘相关药物使用显著减少。Goldstein N A 等^[52]对 80 例 4~11 岁哮喘儿童进行前瞻性队列研究,结果显示,与未接受手术的对照组儿童相比,接受扁桃体腺样体切除术的哮喘儿童哮喘控制测试(c-ACT)评分显著改善,提示治疗 SDB 可改善哮喘预后。此外,治疗 OSAS 对难治性哮喘的控制也有一定的帮助。中国一项前瞻性研究^[53]显示,治疗 OSAS 后哮喘的各项指标均有不同程度的改善,且手术治疗后各项指标改善更明显。张慧敏^[54]将 60 例难治性哮喘伴 OSAS 的儿童按照随机双盲法分为两组,分别予以保守治疗和手术治疗,结果显示,经扁桃体腺样体切除术治疗后,哮喘症状缓解,肺功能改善,哮喘控制有效率为 90%,显著高于对照组。由此可见,治疗 OSAS 对难治性哮喘有辅助治疗作用。另一方面,哮喘的存在可能会改变 SDB 的治疗方式。SDB 主要治疗方式为扁桃体腺样体切除术,而 Kilaikode S 等^[55]对 400 例 0~20 岁严重 OSAS 受试者进行了一项横断面研究,结果显示,共患哮喘可能会增加 OSAS 患儿需要 CPAP 治疗的可能性。然而,该研究的不足之处在于缺乏扁桃体腺样体切除术后儿童睡眠问卷(PSQ)的评估,很难推断哮喘症状改善与 OSAS 缓解的相关性;其次,儿童哮喘与肺功能相关,但手术前后的肺功能参数及相关气道检查等数据还有待研究。

5 展望

哮喘和 SDB 都是儿童常见的气道炎症性疾病,两者共享危险因素,发病机制双向联系,一种疾病的发生可能影响另一种疾病的患病率及严重程度。因此,对于严重 SDB 患儿应询问哮喘病史并完善肺功能检查,对于哮喘控制不佳及难治性哮喘患儿应常规行 SDB 筛查,若并发 SDB,可在规范治疗哮喘的同时积极治疗 SDB,必要时予以手术治疗。

但目前已发表的大部分研究对 SDB 的诊断多基于 PSQ 等问卷评分,随着多导睡眠呼吸监测在临床实践中越来越多地用于评估 SDB,未来可使用 PSG 来诊断 OSAS,进而研究 OSAS 与哮喘之间的联系。此外,目前关于两者之间关系是否为因果关系尚不完全明确,仍需前瞻性大样本数据及队列研究进一步明确。

参考文献:

- [1] 全国儿科哮喘协作组. 全国 90 万 0~14 岁儿童中支气管哮喘患病情况调查[J]. 中华结核病学杂志, 1993, 16(Z1): 64-68.
- [2] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127.
- [3] 刘传合, 洪建国, 尚云晓, 等. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [4] 朱剑洁, 李昌崇. 6 岁以下儿童支气管哮喘诊治进展[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(5): 53-57.
- [5] 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.
- [6] HUNTER S J, GOZAL D, SMITH D L, et al. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016, 194(6): 739-747.
- [7] KADITIS A G, ALVAREZ M, BOUDEWYNS A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management [J]. European respiratory journal, 2015, 47(1): 69-94.
- [8] LI S H, JIN X M, YAN C H, et al. Habitual snoring in school-aged children: environmental and biological predictors [J]. Respiratory research, 2010, 11(1): 144.
- [9] LI A M, SO H K, AU C T, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study [J]. Thorax, 2010, 65(11): 991-997.
- [10] 中国儿童 OSA 诊断与治疗指南制订工作组, 中华医学会儿耳鼻喉头颈外科学分会小儿学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(8): 729-747.
- [11] SOBEL G. Adenotonsillectomy and its relation to asthma [J]. Annals of allergy, 1953, 11(5): 583-589.
- [12] GINIS T, AKCAN F A, CAPANOGLU M, et al. The frequency of sleep-disordered breathing in children with asthma and its effects on asthma control [J]. J Asthma, 2017, 54(4): 403-410.
- [13] REDLINE S, TISHLER P V, SCHLUCHTER M, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999, 159(5): 1527-1532.
- [14] 丁玲, 肖玲, 陈成, 等. 儿童喘息、哮喘与睡眠呼吸障碍相关性 Meta 分析[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(4): 398-404.
- [15] GOLDSTEIN N A, ARONIN C, KANTROWITZ B, et al. The prevalence of sleep-disordered breathing in children with asthma and its behavioral effects [J]. Pediatric pulmonology, 2015, 50(11): 1128-1136.
- [16] TEODORESCU M, BARNET J H, HAGEN E W, et al. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea [J]. JAMA, 2015, 313(2): 156-164.
- [17] ZANDIEH S O, CESPEDAS A, CIARLEGLIO A, et al. Asthma and subjective sleep disordered breathing in a large cohort of urban adolescents [J]. Journal of asthma, 2017, 54(1): 62-68.
- [18] DOOLEY A A, JACKSON J H, GATTI M L, et al. Pediatric sleep questionnaire predicts more severe sleep apnea in children with uncontrolled asthma [J]. J Asthma, 2021, 58(12): 1589-1596.
- [19] LI L, XU Z, JIN X, et al. Sleep-disordered breathing and asthma: evidence from a large multicentric epidemiological study in China

- [J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 56.
- [20] SHEEN Y H, CHOI S H, JANG S J, et al. Poor sleep quality has an adverse effect on childhood asthma control and lung function measures [J]. *Pediatrics international*, 2017, 59(8): 917-922.
- [21] ROSS K R, STORFER-ISSER A, HART M A, et al. Sleep-disordered breathing is associated with asthma severity in children [J]. *The journal of pediatrics*, 2012, 160(5): 736-742.
- [22] GUNNLAUGSSON S, ABUL M H, WRIGHT L, et al. Associations of snoring and asthma morbidity in the school inner-city asthma study [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2021, 9(10): 3679-3685.
- [23] KUMAR P, SINGH G, GOYA J, et al. Association of common comorbidities with asthma in children; a cross-sectional study [J]. *Sudan J Paediatr*, 2019, 19(2): 88-92.
- [24] KUTI B P. Asthma co-morbidities in Nigerian children: prevalence, risk factors and association with disease severity and symptoms control [J]. *The Pan African medical journal*, 2020, 35: 91. doi: 10.11604/pamj.2020.35.91.18470.
- [25] CAO Y, WU S, ZHANG L Y, et al. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea [J]. *Medicine*, 2018, 97(51): e13783.
- [26] TAPIA I E, MARCUS C L, MCDONOUGH J M, et al. Airway resistance in children with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep*, 2016, 39(4): 793-799.
- [27] CARR E, OBHOLZER R, CAULFIELD H. A prospective study to determine the incidence of atopy in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea [J]. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2007, 71(1): 19-22.
- [28] DOGRU M, EVCIMIK M F, CALIM O F. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? [J]. *European archives of otorhinolaryngology*, 2017, 274(1): 209-213.
- [29] GUPTA S, LODHA R, KABRA S K. Asthma, gerd and obesity: triangle of inflammation [J]. *The Indian journal of pediatrics*, 2018, 85(10): 887-892.
- [30] MACHADO R S, WOODLEY F W, SKAGGS B, et al. Gastroesophageal reflux affects sleep quality in snoring obese children [J]. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 2016, 19(1): 12-19.
- [31] LANG J E, BUNNELL H T, HOSSAIN M J, et al. Being overweight or obese and the development of asthma [J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20182119.
- [32] TSOU P Y, CIELO C, XANTHOPOULOS M S, et al. Impact of obstructive sleep apnea on assisted ventilation in children with asthma exacerbation [J]. *Pediatric pulmonology*, 2021, 56(5): 1103-1113.
- [33] DENG X L, MA J, YUAN Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze; an updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children [J]. *Pediatric obesity*, 2019, 14(9): e12532.
- [34] SPILSBURY J C, STORFER-ISSER A, ROSEN C L, et al. Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence [J]. *Sleep*, 2015, 38(1): 23-29.
- [35] HANNON T S, ROFEY D L, RYAN C M, et al. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity [J]. *The journal of pediatrics*, 2012, 160(5): 732-735.
- [36] 郑莉, 吴云肖, 许志飞. 学龄前和学龄期阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿呼吸事件特点及影响因素分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1): 85-89.
- [37] DIXON A E, CLERISME-BEATY E M, SUGAR E A, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity [J]. *Journal of asthma*, 2011, 48(7): 707-713.
- [38] ROGERS V E, BOLLINGER M E, TULAPURKAR M E, et al. Inflammation and asthma control in children with comorbid obstructive sleep apnea [J]. *Pediatric pulmonology*, 2018, 53(9): 1200-1207.
- [39] HUANG Y S, GUILLEMINAULT C, HWANG F M, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea [J]. *Medicine*, 2016, 95(41): e4944.
- [40] TAN H L, GOZAL D, WANG Y, et al. Alterations in circulating T-cell lymphocyte populations in children with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2013, 36(6): 913-922.
- [41] TSAO USSOGLU M, HATZINIKOLAOU S, BALTATZIS G E, et al. Expression of leukotriene biosynthetic enzymes in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea: a prospective nonrandomized study [J]. *JAMA Otolaryngology*, 2014, 140(10): 944-950.
- [42] ALEXOPOULOS E I, HARITOS G, BEFANI C, et al. Serum leukotriene B4 levels, tonsillar hypertrophy and sleep-disordered breathing in childhood [J]. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2018, 113(8): 218-222.
- [43] ROBROEKS C, RIJKERS G, JÖBSIS Q, et al. Increased cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in exhaled breath condensate of asthmatic children [J]. *Clinical & experimental allergy*, 2010, 40(1): 77-84.
- [44] REN J, SUN Y, LI G, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and eosinophil cationic protein as serum markers of glucocorticoid efficacy in the treatment of bronchial asthma [J]. *Respiratory physiology & neurobiology*, 2018, 258(6): 86-90.
- [45] PAL K, FENG X, STEINKE J W, et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma [J]. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2019, 60(4): 413-419.
- [46] SÉRIÈS F, ROY N, MARC I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects [J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1994, 150(2): 481-485.
- [47] IRVIN C G, PAK J, MARTIN R J. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 50-56.
- [48] KADITIS A G, KALAMPOUKA E, HATZINIKOLAOU S, et al. Associations of tonsillar hypertrophy and snoring with history of wheezing in childhood [J]. *Pediatric pulmonology*, 2010, 45(3): 275-280.
- [49] KADITIS A G, IOANNOU M G, CHAIDAS K, et al. Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea [J]. *Chest*, 2008, 134(2): 324-331.
- [50] TEODORESCU M, XIE A, SORKNESS C A, et al. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study [J]. *Journal of clinical sleep medicine*, 2014, 10(2): 183-193.
- [51] BHATTACHARJEE R, CHOI B H, GOZAL D, et al. Association of adenotonsillectomy with asthma outcomes in children; a longitudinal database analysis [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(11): e1001753.
- [52] GOLDSTEIN N A, THOMAS M S, YU Y S, et al. The impact of adenotonsillectomy on pediatric asthma [J]. *Pediatric pulmonology*, 2018, 54(1): 20-26.
- [53] 陆颖霞, 谷庆隆, 庞冲, 等. 治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对儿童难治性哮喘的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(6): 462-467.
- [54] 张慧敏. 治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对儿童难治性哮喘的影响[J]. *临床医学*, 2017, 37(9): 66-67.
- [55] KILAIKODE S, WEISS M, MEGALAA R, et al. Asthma is associated with increased probability of needing CPAP in children with severe obstructive sleep apnea [J]. *Pediatric pulmonology*, 2018, 54(3): 342-347.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-11-04 修回日期:2021-12-05)