

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.06.0651

• 综述 •

儿童哮喘的表型分析研究进展

姚彤¹, 许文萍², 陈若华^{3*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院儿科, 上海 200433

2. 新疆维吾尔自治区人民医院儿科, 乌鲁木齐 830001

3. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院特需诊疗科, 上海 200433

[摘要] 哮喘是儿童期常见的炎性疾病, 基因、环境、宿主因素的相互作用促成了哮喘的发生和发展。哮喘的异质性导致哮喘表型分类的复杂性。本文对近期儿童哮喘表型的分析方法进行综述, 从发病年龄、喘息模式、临床特征、气道炎症细胞、危险因素、免疫、遗传等角度探讨儿童哮喘表型的分析方法, 并对以往的哮喘表型进行预后评估, 以期对哮喘患儿治疗及预后的相关性研究提供依据。

[关键词] 哮喘; 儿童; 表型; 喘息模式

[中图分类号] R 562.25

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2018)06-0651-06

Analysis of asthma phenotypes in children: an update

YAO Tong¹, XU Wen-ping², CHEN Ruo-hua^{3*}

1. Department of Pediatrics, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

3. Department of VIP Medicine, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Asthma is a common inflammatory disease in childhood. The interaction of genes, environment and host factors contributes to the development and progression of asthma, and the heterogeneity of asthma leads to the complexity of asthma phenotype classification. In this article, we reviewed recent analyses of asthma phenotypes in children using different criteria, including the age of onset, breathing pattern, clinical characteristics, airway inflammatory cells, risk factors, immunity and genetics, and assessed the prognosis of previous asthma phenotypes based on the above criteria, hoping to provide evidence for the treatment and prognosis of children with asthma.

[Key words] asthma; child; phenotypes; breathing pattern

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(6): 651-656]

哮喘是一种儿童常见的慢性呼吸道疾病, 以慢性气道炎症和气道高反应性为主要特点。现今, 哮喘儿童生命质量的改善归因于治疗手段的进展和有效的管理指南。哮喘表型的鉴定对于预后判断至关重要, 对最佳个体化治疗方案的选择也有指导作用。然而, 哮喘表型的辨别较为困难, 判断标准多, 包括临床表现、遗传因素和生物标志物等。最常见的儿童哮喘表型分型方式为临床喘息表型和气道炎症表型。经典的哮喘表型分型方式是通过诱发

因素、严重程度和喘息的持续性进行划分^[1]。哮喘的相关研究应用聚类分析和潜在类别分析的统计学方法, 根据喘息发病年龄及喘息模式进行表型分析^[2-6]。哮喘在儿童群体存在很大的异质性, 因此造成喘息和一部分发展成哮喘这两种形式的存在。特别是在婴幼儿时期, 很难预测喘息患儿是否有发展为哮喘的倾向, 这个时期存在哮喘样症状不能判断其为哮喘患儿。本文对近年的儿童哮喘表型分析方法作一综述。

[收稿日期] 2017-09-04

[接受日期] 2017-11-24

[作者简介] 姚彤, 硕士生. E-mail: 18909919649@189.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162651, E-mail: rhchen1964@sohu.com

1 儿童哮喘表型分析的发展史

儿童哮喘表型分析的变量包括存在变应性、发病年龄、发作频率和疾病严重程度等,有助于临床医师制定治疗计划。回顾儿童哮喘表型的研究历史,从最初仅以喘息的临床特点进行分类总结,到逐渐丰富分析变量,添加了伴随症状、发作诱因、肺功能情况、气道炎性指标等因素,使得表型分类更为细致、具体。以下简单介绍近年较为著名的儿童哮喘表型分析的研究。较早期的哮喘表型研究有 Henderson 等^[3]对 6 265 例从出生到 6 岁的儿童进行的队列研究,将哮喘表型分为从未或偶然喘息、早期一过性喘息、早期迁延性喘息、中期发生喘息、迟发性喘息、持续性喘息,这是以喘息发作的临床特点为分析变量进行的随访研究。之后的儿童哮喘研究仍围绕喘息的临床特征进行表型分析,但增加了伴随症状以及实验室检查因素,如 Just 等^[4]对 551 例小于 36 个月的幼儿进行研究,按喘息的诱发因素、疾病严重程度和伴随症状将喘息表型分为病毒诱发性喘息(轻型)、非特异性难以控制的喘息(重型)、多诱因性喘息伴有湿疹及血清高免疫球蛋白 E (IgE)。Weinmayr 等^[5]随访 4 000 例 8~12 岁的儿童,按照呼吸道症状、是否伴有过敏性疾病、特异性、气道高反应等分析标准将表型分为无呼吸道症状、感冒时咳嗽、慢性咳嗽咳痰、夜间气促、仅感冒时喘息、无感冒的喘息伴有咳嗽、无感冒的喘息不伴咳嗽等。Garden 等^[6]于 2016 年对 370 例 1.5~5 岁、8~11.5 岁儿童按照呼吸道症状、医疗利用率、药物治疗、肺量计检查、气道高反应、呼出气一氧化氮水平进行分类,将哮喘表型按年龄分别分为 4 型。幼年期:(1)非变应性伴极少症状;(2)变应性伴极少症状;(3)非变应性哮喘及鼻炎症状;(4)变应性哮喘及鼻炎症状。学龄期:(1)非变应性,无呼吸道疾病;(2)变应性,无呼吸道疾病;(3)非变应性,哮喘症状,无气道高反应性或气道炎症;(4)变应性哮喘。纵观儿童哮喘表型分析历程,从最初的表型研究局限于哮喘患儿的“可见特征”,到目前表型分析的多样性、复杂性,实际是对哮喘发病机制的深入了解,更是对哮喘异质性的理解。

2 发病年龄及喘息模式相关的表型分析

哮喘发病常始于儿童早期,特别是年幼儿童的喘息发生率较高,常与病毒性上呼吸道感染相关。在年幼儿童出现喘息时确认其是否为哮喘初期表现存在实际困难^[7]。因此年幼儿童哮喘的诊治与管理是目前儿童哮喘防治的重点和难点。全球哮喘防治建议(Global Initiative for Asthma, GINA)对 5 岁及以下儿童并未提出哮喘表型分型,仅提出了喘息表型,因此 5 岁及以下儿童的哮喘表型分析实际上称为喘息表型更为准确。儿童早期喘息表型可从临床症状和肺功能 2 个方面,通过总结近几年较大样本量的研究进行评估,比如 BASME (Barn/Children Allergy/Asthma Milieu Stockholm Epidemiologic) 队列研究从患儿出生随访至 8~16 岁,依据发病年龄及喘息模式,通过问卷调查的方式将患儿分为 4 个表型:从未喘息、早期暂时性喘息、早期持续性喘息、晚发性喘息,随访结果提示除了从未喘息表型,其余 3 个表型均在 16 岁时出现肺功能损伤,表现为 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)下降,喘息发作越活跃,小气道功能受损越明显^[8]。另一项较为有名的研究为墨尔本变应性群体的队列研究^[9],自患儿出生随访至 12~18 岁;入组患儿均存在变应性这一高危因素,分为从未或偶有喘息、早发暂时性喘息、早发持续性喘息、中期发生的喘息、晚发性喘息 5 个表型,随访结果提示持续性喘息的患儿存在肺功能 FEV₁ 下降,中期发生的喘息患儿 18 岁时可能会出现不可逆的气流受限。这些研究实际上是对以往已确定的儿童早期哮喘表型进一步的预后评估。

3 临床特征相关的表型分析

有学者从儿童不同年龄段临床特征的角度描述喘息表型,如学龄前儿童和学龄期儿童的喘息表型。Bacharier 等^[10]认为学龄前儿童多以短期且频繁发作的咳嗽或喘息症状为特征,持续时间和严重程度各有不同,多由病毒感染诱发,发作间期有较长的无症状期。但这些患儿的慢性症状并不少见,常存在早期起病的变应性症状^[11]。学龄期儿童的喘息表型多表现为 9 岁左右发生的气流阻塞,持续至青春期,以气流受限、残气量和肺总量增加为主要

特征。这种表型的患儿有气道重塑的倾向^[12]。

为了从学龄前喘息患儿中鉴别出哮喘患儿，众多研究已提出了一些预测手段。哮喘预测指数（asthma prediction index, API）是一个基于临床诊断的验证模型，可从3岁以内至少有过1次喘息事件的患儿中识别出哮喘患儿^[13]。2017年全球哮

喘处理及预防策略中提到API阳性的患儿在6~13岁期间发展为哮喘的发生率为API阴性患儿的4~10倍，但值得注意的是API阳性并不是哮喘的诊断标准^[14]，API对哮喘患儿还可能存在一定的阴性错误判断。各种API见表1。

表1 儿童哮喘的预测模式

Tab 1 Predictive models of childhood asthma development

Index	Population size	Age of asthma prediction	Characteristic
API ^[15]	1 246	6-13 years	Frequency of wheezing, wheezing without cold, nasal symptoms, diagnosed eczema, parental history of asthma or use of inhalers, eosinophilia
mAPI ^[16]		6-13 years	Frequency of wheezing, wheezing without cold, diagnosed eczema, parental history of asthma, eosinophilia, sensitization to aeroallergens, food allergy
Isle of Wight score ^[17]	1 456	10 years	Recurrent respiratory infections, recurrent nasal symptoms, parental history of asthma, sensitization to aeroallergens
ECA score ^[18]	449	10 years	Frequency and duration of wheezing, need of hospitalization
PIAMA risk score ^[19]	2 171	7-8 years	Frequency of wheezing, wheezing without cold, need of hospitalization, eczema, parental use of inhalers, male sex, post-term delivery, medium or low parental education

API: Asthma prediction index; mAPI: Modified asthma prediction index; ECA: Environment and childhood asthma; PIAMA: Prevention and incidence of asthma and mite allergy

此外，还有一些其他的临床特征可以提示学龄前儿童可能为哮喘患儿，包括频繁或持续性干咳，尤其是在夜间发作；活动后的呼吸困难或气短导致活动量减少；个人史或家族哮喘史或其他过敏性疾病；经过长效β₂受体激动剂或低剂量吸入糖皮质激素治疗后症状改善，停用后病情再次加重等^[20]。

4 气道炎性细胞相关的哮喘表型分析

儿童气道炎症表型依据气道内主要的炎性细胞可以分为嗜酸性粒细胞型哮喘、中性粒细胞型哮喘、寡细胞型哮喘等^[21]。嗜酸性粒细胞型哮喘为最常见的表型。在哮喘患儿中，嗜酸性粒细胞表型多见于变应性体质患儿，病情较寡细胞型哮喘更为严重。中性粒细胞型气道炎症较为少见，可见于学龄前儿童的喘息、病毒或细菌感染，或在哮喘急性发作时出现。感染期间，原来为嗜酸性粒细胞表型的哮喘患儿可以暂时变为以中性粒细胞为主要表型的气道炎症。哮喘炎症表型是否稳定还存在争议，有文献报道重度急性加重的哮喘的炎症表型取决于引起哮喘急性加重的诱因，过敏原暴露诱发的哮喘急性加重可引起痰嗜酸性粒细胞增多，而病毒感染诱发的哮喘急性加重则可引起气道中性粒细胞浸润^[22]。儿童呼吸道感染率较高，气道内炎

性细胞会随之变化，单纯使用某次诱导痰检查结果来确定气道炎症表型可能会有误差。

5 变应性相关的哮喘表型分析

变应性存在于大多数3岁以上的哮喘儿童中，存在过敏原是哮喘发生和发展的重要危险因素之一。它以婴幼儿期的早发症状、哮喘家族史、皮肤点刺试验阳性或高血清总IgE水平为特征^[23]。特异性IgE测定（或皮肤点刺试验）是最常见的参数之一，常用于对学龄期患儿进行分类，以区分变应性和非变应性哮喘。伴有特异性IgE阳性结果、临床表现、肺部体征的为变应性哮喘患儿；反之，伴有低或阴性特异性IgE结果、无典型临床表现的为非变应性哮喘患儿。

变应性哮喘被认为是辅助性T细胞2（helper T cell 2, Th2）占优势的病理生理过程，以分泌白细胞介素（interleukin, IL）-4、IL-5、IL-13为主。呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）测定是变应性哮喘较为理想的生物标志物，可用于提示Th2的活化。该表型患儿至少有1次吸入性变应原或皮肤点刺试验阳性，大多数患儿会逐渐出现肺功能损害，监测FeNO水平可发现患儿学龄期后仍存在嗜酸性粒细胞炎症。

MeDALL 项目^[24]包括了 7 个欧洲儿童哮喘研究团队,运用聚类分析方法,以哮喘、鼻炎、湿疹为纳入标准将 4~8 岁患儿分为 2 种表型,即低发作频率的哮喘伴随鼻炎及湿疹和高发作频率哮喘伴随鼻炎及湿疹。这 2 种表型均被认为是变应性疾病共患病群体,患儿不但哮喘、鼻炎、湿疹发作频繁,还有较高的喘息发作率,伴有眼鼻过敏症状(眼痒、鼻塞)、荨麻疹、食物过敏。Howrylak 等^[25]对 1 041 例轻至中度喘息患儿进行了聚类分析,根据变应性、气流受限、急性发作情况将患儿分为 5 个表型:低变应性、低气流阻塞及低急性发作率(LLL 表型);变应性哮喘伴低水平气流阻塞和中等频率的急性发作(HLL 表型);变应性哮喘伴高水平的气流阻塞和中等频率的急性发作(HHM 表型);中度程度的变应性哮喘伴高水平的气流阻塞和高频率的急性发作(MHH 表型);重度变应性哮喘伴高水平的气流阻塞和高频率的急性发作(HHH 表型)。随访发现 LLL 表型预后较好;在急性发作期对比各表型对吸入糖皮质激素或支气管扩张剂与安慰剂的效果,LLL、HLL、HHM 3 个表型在急性发作期吸入糖皮质激素的效果优于支气管扩张剂或安慰剂;MHH 表型在急性发作期吸入糖皮质激素或支气管扩张剂的效果优于安慰剂;而 HHH 表型对 3 种吸入治疗的反应无明显不同。虽然此研究中重症哮喘的病例数不多,但这种表型分类方法仍然给临床医师带来了一定的治疗启示。

非变应性哮喘群体很难被识别,发病机制较为复杂,缺乏明确的有效生物标志物。有报道称其生物标志物水平与非变应性无症状儿童相似。早期一过性喘息、病毒诱发性喘息表型患儿在早先研究中和非变应性哮喘群体相似,他们可能就属于非变应性无症状群体^[26]。此外,肥胖相关性哮喘的呼吸道症状明显而呼吸道嗜酸性粒细胞性炎症轻微,尽管哮喘的发病基础与肥胖的相关性还不确定,但肥胖哮喘儿童的确表现出更严重的病情和对糖皮质激素的治疗抵抗^[27]。Castro-Rodriguez^[28]发现月经来潮较早(≤ 11 岁)的肥胖女孩构成了一个新的哮喘表型,其特征是更为严重的哮喘。

6 与危险因素相关的哮喘表型分析

通过调查婴儿微生物组学和变应性的发展,

发现早期抗生素应用与哮喘发展有明显的相关性。Ong 等^[29]对出生至 7 岁的患儿进行随访,发现了 3 种哮喘表型:暂时性喘息(症状始于及消失于 3 岁前)和持续性喘息(症状始于 3 岁前,持续至 6 岁后)、晚发性喘息(症状始于 3 岁后);研究结果表明,在婴儿期使用抗生素与暂时性喘息和持续性喘息表型均相关,而与晚发性喘息表型无相关性,婴儿期有应用 5 种或更多种抗生素患儿持续性喘息的发生率增加 2 倍。

Galobardes 等^[30]从社会经济状况和暴露因素(烟草、卫生状况、母乳喂养等)等角度评价了几个确定的喘息表型,他们运用潜在类别分析方法将喘息分为从未/偶有喘息、早发一过性喘息、早发迁延性喘息、中期发病的喘息、晚发性喘息和持续性喘息,结果提示社会经济状况较差家庭的喘息儿童患哮喘的可能性更大,且单独出现变应性的可能性低。此外,社会经济状况较差家庭的哮喘儿童更有可能为持续性喘息表型,而与其他几种喘息表型无相关性。该研究同时关注了环境暴露因素与哮喘的关系,如发现自子宫内至儿童期有烟草暴露可增加单独患哮喘的风险,但不增加变应性的风险。

7 免疫、遗传相关的哮喘表型分析

目前,有队列研究以哮喘的免疫分子机制、基因表型为内容进行儿童哮喘表型研究,促进了对哮喘表型及其内在分子机制的深入认识。德国儿童哮喘研究协会对 275 例 4~15 岁儿童进行了外周血调节性 T 细胞(Treg)、细胞因子、基因等测定,将这些患儿分为 3 个表型:变应性哮喘、非变应性哮喘、健康群体,结果发现变应性哮喘表型患儿的 Treg 水平高于健康群体,与非变应性哮喘表型相比差异无统计学意义;进一步研究显示与非变应性哮喘表型相比,变应性哮喘表型患儿的 Treg 显著抑制了 IL-5、IL-13、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 的表达,固有免疫调节水平下降^[31]。与非肥胖哮喘儿童相比,肥胖哮喘儿童的 Th2 因子表达升高,且高表达 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 2 和 TLR9^[32]。

有学者通过基因检测分析现有的哮喘表型,发现核转录因子 I/A 是仅患哮喘和仅患变应性鼻炎患者的强致病基因^[33]。嗜酸性粒细胞哮喘表型患儿高表达 Charcot-Leyden 晶体蛋白(Charcot-Leyden

crystal protein, *CLC*)、羧基蛋白酶 A3 (carboxy peptidase A3, *CPA3*) 基因;嗜中性粒细胞哮喘表型患儿的 *IL-1β*、碱性磷酸酶非组织特异性同工酶 (alkaline phosphatase, tissue-nonspecific isozyme, *ALPL*)、中性粒细胞趋化因子受体 2 (chemokine receptor 2, *CXCR2*) 基因表达水平增加^[34]。哥本哈根儿童哮喘前瞻性研究发现单核苷酸多态性 (SNP) rs10063472 位点与早期一过性喘息表型相关,而 rs688813 位点被认为与儿童 7 岁内患哮喘相关^[35]。有关儿科的一项队列研究中发现,SNP rs10044254 位点与吸入糖皮质激素改善病情相关^[36],这可能有助于在基因水平对哮喘患儿进行治疗反应及预后的判断。

8 小 结

儿童哮喘的表型分析方法很多,本文从 6 个角度归纳总结了哮喘表型分析方法,以临床特征为切入点,观察其肺功能变化轨迹、气道炎症类别、免疫学特征、基因表达特点等,通过表型研究获得信息,更深层次发掘哮喘的发病机制。发病年龄及喘息模式相关的表型分析、临床特征相关的表型分析,可以对不同临床特征的哮喘或喘息患儿随访肺功能情况,从而发现喘息发作越早期、越活跃,肺功能损伤越突出。儿童气道炎症表型分析是气道内免疫学特征的表现形式,但因儿童期存在频繁感染的因素,此类表型是否稳定,以及此种分析方法是否准确尚未确定。变应性表型分析是用于区分哮喘是否为 Th2 相关性,而更进一步的免疫学表型分析是在此基础上了解患儿的炎性细胞、炎性因子及其受体表达水平,为以免疫特征为基础的个体化治疗提供依据。基因学表型分析是研究现有表型基因表达情况,包括发病基因和治疗反应相关基因,旨在为哮喘患儿治疗及预后判断提供依据。

综上所述,表型分析的最终目的是为了阐明哮喘的发病机制,进而指导个体化治疗,达到改善患儿的预后和提高患儿生存质量的目的,因此表型分析是个性化治疗策略的第 1 步。目前对儿童哮喘表型的研究仍不充分,很多问题尚未达成共识,需开展多中心、临床随机对照试验进一步验证。

[参 考 文 献]

[1] KOOPMAN L P, BRUNEKREEF B, DE JONGSTE J

- C, NEIJENS H J. Definition of respiratory symptoms and disease in early childhood in large prospective birth cohort studies that predict the development of asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2001, 12: 118-124.
- [2] IORDANIDOU M, LOUKIDES S, PARASKAKIS E. Asthma phenotypes in children and stratified pharmacological treatment regimens[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10: 293-303.
- [3] HENDERSON J, GRANELL R, HERON J, SHERRIFF A, SIMPSON A, WOODCOCK A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood[J]. *Thorax*, 2008, 63: 974-980.
- [4] JUST J, GOUVIS-ECHRAGHI R, COUDERC R, GUILLEMOT-LAMBERT N, SAINT-PIERRE P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 103-110.
- [5] WEINMAYR G, KELLER F, KLEINER A, DU PREL J B, GARCIA-MARCOS L, BATLLÉS-GARRIDO J, et al. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43: 223-232.
- [6] GARDEN F L, SIMPSON J M, MELLIS C M, MARKS G B. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis[J]. *Eur Respir J*, 2015, 47: 499-509.
- [7] 刘传合. 儿童支气管哮喘诊断与管理的新观点——2014—2015 年全球哮喘防治创议的启示[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30: 1223-1226.
- [8] HALLBERG J, THUNQVIST P, SCHULTZ E S, KULL I, BOTTAI M, MERRITT A S, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort[J]. *Allergy*, 2015, 70: 667-673.
- [9] LODGE C J, LOWE A J, ALLEN K J, ZALOUMIS S, GURRIN L C, MATHESON M C, et al. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189: 1351-1358.
- [10] BACHARIER L B, PHILLIPS B R, BLOOMBERG G R, ZEIGER R S, PAUL I M, KRAWIEC M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 604-610.
- [11] FITZPATRICK A M, TEAGUE W G. Severe asthma in children: insights from the national heart, lung, and blood institute's severe asthma research program[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2010, 23: 131-138.
- [12] CAMPO P, RODRÍGUEZ F, SÁNCHEZ-GARCÍA S, BARRANCO P, QUIRCE S, PÉREZ-FRANCÉS C, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013, 23: 76-88.

- [13] CASTRO-RODRIGUEZ J A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11: 157-161.
- [14] TENERO L, PIAZZA M, PIACENTINI G. Recurrent wheezing in children[J]. *Transl Pediatr*, 2016, 5: 31-36.
- [15] CASTRO-RODRÍGUEZ J A, HOLBERG C J, WRIGHT A L, MARTINEZ F D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(4 Pt 1): 1403-1406.
- [16] GUILBERT T W, MORGAN W J, KRAWIEC M, LEMANSKE R F Jr, SORKNESS C, SZEFLER S J, et al; Prevention of Early Asthma in Kids Study, Childhood Asthma Research and Education Network. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network[J]. *Control Clin Trials*, 2004, 25: 286-310.
- [17] KURUKULAARATCHY R J, MATTHEWS S, HOLTGATE S T, ARSHAD S H. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22: 767-771.
- [18] DEVULAPALLI C S, CARLSEN K C, HÅLAND G, MUNTHE-KAAS M C, PETERSEN M, MOWINCKEL P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age[J]. *Thorax*, 2008, 63: 8-13.
- [19] CAUDRI D, WIJGA A, A SCHIPPER C M, HOEKSTRA M, POSTMA D S, KOPPELMAN G H, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at pre-school age[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 903-910.
- [20] DURRANI S, GUILBERT T W. Early treatment in preschool children: an evidence-based approach[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15: 175-183.
- [21] HE X Y, SIMPSON J L, WANG F. Inflammatory phenotypes in stable and acute childhood asthma[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2011, 12: 165-169.
- [22] 李志伟,马千里,王长征. 支气管哮喘的炎症表型及其临床意义[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2013, 6: 341-345.
- [23] CISNEROS SERRANO C, MELERO MORENO C, ALMONACID SÁNCHEZ C, PERPIÑÁ TORDERA M, PICADO VALLES C, MARTÍNEZ MORAGÓN E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma[J]. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51: 235-246.
- [24] GARCIA-AYMERICH J, BENET M, SAEYS Y, PINART M, BASAGAÑA X, SMIT H A, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster[J]. *Allergy*, 2015, 70: 973-984.
- [25] HOWRYLAK J A, FUHLBRIGGE A L, STRUNK R C, ZEIGER R S, WEISS S T, RABY B A; Childhood Asthma Management Program Research Group. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 1289-1300.
- [26] SPYCHER B D, KUEHNI C E. Asthma phenotypes in childhood: conceptual thoughts on stability and transition[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47: 362-365.
- [27] ZIORA D, SITEK P, MACHURA E, ZIORA K. [Bronchial asthma in obesity—a distinct phenotype of asthma?] [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2012, 80: 454-462.
- [28] CASTRO-RODRIGUEZ J A. A new childhood asthma phenotype: obese with early menarche[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2016, 18: 85-89.
- [29] ONG M S, UMETSU D T, MANDL K D. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112: 441-445.
- [30] GALO BARDES B, GRANELL R, STERNE J, HUGHES R, MEJIA-LANCHEROS C, DAVEY SMITH G, et al. Childhood wheezing, asthma, allergy, atopy, and lung function: different socioeconomic patterns for different phenotypes[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 182: 763-774.
- [31] RAEDLER D, BALLEMBERGER N, KLUCKER E, BÖCK A, OTTO R, PRAZERES DA COSTA O, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135: 81-91.
- [32] SÁNCHEZ-ZAUCO N, DEL RIO-NAVARRO B, GALLARDO-CASAS C, DEL RIO-CHIVARDI J, MURIEL-VIZCAINO R, RIVERA-PAZOS C, et al. High expression of Toll-like receptors 2 and 9 and Th1/Th2 cytokines profile in obese asthmatic children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35: 34-41.
- [33] DIZIER M H, MARGARITTE-JEANNIN P, MADORE A M, MOFFATT M, BROSSARD M, LAVIELLE N, et al. The nuclear factor I/A (NFIA) gene is associated with the asthma plus rhinitis phenotype[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134: 576-582.
- [34] BAINES K J, SIMPSON J L, WOOD L G, SCOTT R J, FIBBENS N L, POWELL H, et al. Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 997-1007.
- [35] MORTENSEN L J, KREINER-MØLLER E, HAKONARSON H, BØNNELYKKE K, BISGAARD H. The PCDH1 gene and asthma in early childhood[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43: 792-800.
- [36] PARK H W, DAHLIN A, TSE S, DUAN Q L, SCHUEMANN B, MARTINEZ F D, et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 664-669.