

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.013

5岁以下哮喘患儿血清过敏原病例对照研究及相关性分析*

王慧渊 郝娟娟 张 洋 东利娟 高 丹 刘海燕 侯 伟[△]

(西安交通大学医学院第二附属医院儿科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:探讨5岁以下哮喘儿童与血清特异性过敏原(specific IgE, sIgE)的分布情况。**方法:**本研究采用免疫印迹法对2019年1月至2019年12月在西安交通大学第二附属医院住院的5岁以下62例哮喘患儿和49例喘息患儿的行血清特异性过敏原检测,对比分析5岁以下哮喘和喘息儿童过敏原分布情况及与哮喘的发病关系。**结果:**户尘螨、猫毛皮屑、狗毛皮屑、蒿草、葎草、桉杨柳山毛榉橡胡桃、烟曲霉、念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉吸入过敏原和花生黄豆、腰果开心果榛子杏仁核桃、虾蟹、桃苹果芒果荔枝草莓食物过敏原这12类过敏原在哮喘组与喘息组有显著差异($P<0.05$),与哮喘发病有关。多因素logistic回归分析结果显示户尘螨、猫毛皮屑、坚果类、霉菌、水果类是哮喘发病的危险因素($P<0.05$)。户尘螨、猫毛皮屑和虾蟹是男性哮喘患儿发病的危险因素,念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉是女性哮喘患儿发病的危险因素($P<0.05$)。**结论:**血清特异性(sIgE)过敏原在哮喘与喘息患儿中分布不同,同时发现过敏原在哮喘患儿中存在性别差异,故对哮喘患儿进行过敏性检测可以作为回避过敏原的依据。

关键词:5岁以下儿童;血清过敏原;儿童哮喘;相关性

中图分类号:R725.6;R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)24-4660-05

Case Control Study and Correlation Analysis of Serum Allergens in Children under 5 Years Old with Asthma*

WANG Hui-yuan, HAO Juan-juan, ZHANG Yang, DONG Li-juan, GAO Dan, LIU Hai-yan, HOU Wei[△]

(Department of Pediatric, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the distribution of serum specific allergens (sIgE) in asthmatic children under 5 years old.

Methods: The serum specific allergens of 62 asthmatic children under 5 years old and 49 asthmatic children hospitalized in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2019 to December 2019 were detected by Western blot. The distribution of allergens in asthmatic children under 5 years old and asthmatic children and their relationship with asthma were analyzed. **Results:** 12 kinds of allergens such as dust mite, cat's fur, dog's fur, Artemisia, Humulus, alder, willow, beech, Aspergillus fumigatus, Mycobacterium candidum, Alternaria alternatus, Aspergillus niger inhalation allergen, peanut, soybean, cashew, pistachio, hazelnut, almond, walnut, shrimp, crab, peach, apple, mango, litchi, strawberry food allergen were related to asthma ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that dust mites, cat fur, nuts, mould and fruits were the risk factors of asthma ($P<0.05$). Dust mites, cat fur scraps and shrimps and crabs were the risk factors of male asthmatic children, and Aspergillus niger was the risk factor of female asthmatic children ($P<0.05$). **Conclusion:** The distribution of serum specific (sIgE) allergens in asthmatic children were different from that in asthmatic children. At the same time, it was found that there were gender differences in allergens in asthmatic children. Therefore, the allergen detection in asthmatic children could be used as the basis for avoiding allergens.

Key words: Children under 5 years old; Serum allergens; Childhood asthma; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R725.6; R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)24-4660-05

前言

支气管哮喘简称哮喘,是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞及气道上皮细胞等)和细胞组

分共同参与的气道慢性炎症性疾病,是儿童期常见的慢性疾病之一^[1]。在世界范围内,支气管哮喘的发病率和患病率正在迅速增加,世界卫生组织估计有3亿人患有哮喘,而我国儿童哮喘协助组先后进行3次儿童哮喘患病率调查发现,儿童哮喘的患

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81800017)

作者简介:王慧渊(1985-),女,硕士,住院医师,研究方向:主要从事儿童呼吸系统疾病及儿童保健研究,

电话:18192339317, E-mail: wanghuiyuan1983@163.com

[△] 通讯作者:侯伟(1964-),男,硕士,主任医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病、儿童哮喘规范诊治与儿童保健研究,

电话:13891886585, E-mail: xaxczj@sina.com

(收稿日期:2020-06-05 接受日期:2020-06-28)

病率以每 10 年增加 50 % 的速度上升趋势^[2]。大量证据表明特异性免疫球蛋白 E (sIgE) 抗体反应与哮喘密切相关, 同时血清 IgE 水平被认为是哮喘的一个强有力的预测因子^[3]。血清过敏原特异性 IgE 抗体 (sIgE) 的测定是确认致敏最常用的诊断工具。吸入性皮质类固醇对儿童哮喘有良好的疗效, 同时, 环境控制与过敏原回避在儿童哮喘防治也发挥重要作用^[4]。本研究检测喘息组与哮喘组患儿的血清特异性 (sIgE) 过敏原水平, 分析哮喘和喘息患儿的过敏原的分布和与哮喘的发病关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究选取 2019 年 1 月 -2019 年 12 月在西安交通大学第二附属医院住院的患儿。喘息组为 49 例, 其中男 30 例, 女 19 例, 平均年龄在 (3.1±1.1) 岁; 哮喘组 62 例, 其中男 38 例, 女 24 例, 平均年龄在 (3.2±1.0) 岁。纳入标准, 喘息组: 年龄≤5 岁, 1 年内喘息次数≥3 次, 哮喘预测指数 (asthma predictive index, API) 阴性, 入院时肺部听诊有喘鸣; 哮喘组: 年龄≤5 岁, API 阳性, 且符合儿童支气管哮喘诊断与防治指南诊断标准^[5]。排除标准: 心源性疾病、先天性肺部发育异常、家族性遗传性疾病。

1.2 方法

所有患儿在入院后进行静脉采血, 以 4000 g/转离心 10 min, 取血清为检测标本; sIgE 的测量采用免疫印迹法; 户尘螨、粉尘

螨、热带无爪螨、猫毛皮屑、狗毛皮屑、蟑螂、蚕丝、矮豚草、蒿、葎草、藜/反枝苋、刺柏/桦、悬铃木/白蜡、桉/杨/柳/山毛榉/橡/胡桃、六月禾/黑麦草/梯牧草、复叶槭/桑/洋槐/榆/柏/构树、烟曲霉、念珠菌/点青霉/分枝孢霉/交链孢霉/黑曲霉; 鸡蛋黄、鸡蛋白、牛奶、花生/黄豆、芝麻、小麦/荞麦、腰果/开心果/榛子/杏仁/核桃、牛肉/羊肉、鱼、虾/蟹、桃/苹果/芒果/荔枝/草莓。sIgE 值>0.35 IU/mL 为阳性; 分为 6 级: 1 级: 0.35~0.69 IU/mL; 2 级: 0.7~3.49 IU/mL; 3 级: 3.5~17.49 IU/mL; 4 级: 17.5~49.0 IU/mL; 5 级: 50~100 IU/mL, 6 级: ≥100 IU/mL。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。计数资料以百分率 (%) 表示; 计量资料用卡方检验, 以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 采用多因素 logistic 回归分析对哮喘发生的高危因素进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 喘息组与哮喘组一般资料比较

喘息组为 49 例, 其中男 30 例, 女 19 例, 平均年龄在 (3.1±1.1) 岁; 哮喘组 62 例, 其中男 38 例, 女 24 例, 平均年龄在 (3.2±1.0) 岁。性别和年龄在喘息组和哮喘组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 喘息组与哮喘组患儿一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions of children in wheezing group and asthma group

Groups	n	Gender (male/female)	Age (years)
Gasping group	49	30/19	3.0±0.9
Asthma group	62	38/24	3.2±1.0

2.2 两组单因素分析结果

建立哮喘组与喘息组患儿病例对照模型, 以过敏原为自变量, 以分组为因变量变量, 进行单因素危险度评估, 结果显示: 户尘螨、猫毛皮屑、狗毛皮屑、蒿、葎草、桉杨柳山毛榉橡胡桃、

烟曲霉、念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉、花生黄豆、腰果开心果榛子杏仁核桃、虾蟹、桃苹果芒果荔枝草莓这 12 类过敏原可能与哮喘发病有关 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 单因素分析结果 [例 (%)]

Table 2 Results of single factor analysis [n(%)]

Variable	Gasping group (n=49)	Asthma group (n=62)
Household dust mites	1(2.0)	18(29.0)*
Cat fur shavings	4(8.2)	16(25.8)*
Dog hair shavings	2(4.1)	15(24.2)*
Wormwood	1(2.0)	9(14.5)*
Scandent hop	2(4.1)	11(17.7)*
Alder willow beech oak walnut	0(0)	7(11.3)*
Aspergillus fumigatus	1(2.0)	8(12.9)*
Candida penicillium, Cladosporium, Alternaria alternata, Aspergillus niger	1(2.0)	11(17.7)*
Peanut beans	1(2.0)	8(12.9)*
Cashew Pistachio Hazelnut Almond Walnut	0(0)	9(14.5)*
Shrimp crabs	1(2.0)	10(16.1)*
Peach Apple Mango Lychee Strawberry	1(2.0)	8(12.9)*

Note: Compared with the gasping group, * $P < 0.05$.

2.3 多因素 logistic 回归分析结果

将单因素分析中有统计学意义的 12 类过敏原进行多因素 logistic 回归分析,结果显示户尘螨、猫毛皮屑、腰果开心果榛子

杏仁核桃、念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉、桃苹果芒果荔枝草莓是哮喘发病的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 多因素 logistic 回归分析结果

Table 3 Multi-factor logistic regression analysis results

Variable	β	SE	Wald	df	P	OR	95%CL
Household dust mites	1.519	0.42	13.054	1	<0.01	4.566	2.003~10.408
Cat fur shavings	0.59	0.306	3.727	1	<0.05	1.804	0.991~3.286
Cashew Pistachio Hazelnut Almond Walnut	1.3	0.386	11.323	1	<0.01	3.67	1.721~7.825
Candida penicillium, Cladosporium, Alternaria alternata, Aspergillus niger	0.429	0.206	4.327	1	<0.05	1.536	1.025~2.302
Peach Apple Mango Lychee Strawberry	2.203	0.49	20.198	1	<0.01	9.049	3.463~23.647

2.4 不同性别儿童单因素分析结果

建立哮喘组与喘息组病例对照模型,以过敏原为自变量,分组为因变量,分别进行单因素危险度评估,结果显示:不同性别儿童哮喘过敏原种类有所不同,户尘螨、猫毛皮屑、狗毛皮

屑、烟曲霉、腰果开心果榛子杏仁核桃和虾蟹与男性儿童哮喘发生有关($P<0.05$);蒿、念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉与女性儿童哮喘发生有关($P<0.05$),见表 4。

表 4 不同性别儿童单因素分析结果[例(%)]

Table 4 Univariate analysis results of children of different genders [n (%)]

Variable	Gasping group(n=49)	Asthma group(n=62)
Male	n=30	n=38
Household dust mites	1(3.3)	2(5.3)*
Cat fur shavings	2(6.7)	4(10.5)*
Dog hair shavings	0(0)	8(21.1)*
Aspergillus fumigatus	0(0)	7(18.4)*
Alternaria alternata, Aspergillus niger	0(0)	7(18.4)*
Shrimp crabs	0(0)	9(23.7)*
Female	n=19	n=24
Wormwood	1(5.3)	2(8.3)*
Candida penicillium, Cladosporium, Alternaria alternata, Aspergillus niger	1(5.3)	2(8.3)*

Note: Compared with the gasping group, * $P<0.05$.

2.5 不同性别儿童多因素 logistic 回归分析结果

将单因素分析中有统计学意义的过敏原进行多因素分析,结果显示户尘螨、猫毛皮屑和虾蟹是男性儿童哮喘发病的危险

因素,念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉是女性儿童哮喘发病的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 不同性别儿童多因素 logistic 回归分析结果

Table 5 Multivariate logistic regression analysis results of children of different genders

	β	SE	Wald	df	P	OR	95%CL
Male							
Household dust mites	1.101	0.297	13.776	1	<0.01	3.006	1.681~5.375
Cat fur shavings	1.219	0.584	4.366	1	<0.05	3.385	1.078~10.622
Shrimp crabs	2.367	1.069	4.902	1	<0.05	10.667	1.312~86.712
Female							
Candida penicillium, Cladosporium, Alternaria alternata, Aspergillus niger	0.429	0.206	4.437	1	<0.05	1.536	1.025~2.302

3 讨论

在儿童哮喘中 75.4 % 属于过敏性哮喘,为过敏原诱发特异性免疫球蛋白 E(sIgE)增高并介导的气道炎症疾病,国家哮喘教育和预防计划实践指南指出过敏性哮喘患者的室内和室外过敏原暴露会增加症状并导致哮喘恶化,同时指出需要确定哮喘患者是否接触了吸入性过敏原,并建议尽可能减少或避免接触^[6,7]。Delfino 等^[8]研究发现真菌,包括交替链格孢菌、青霉、曲霉和枝孢菌,是哮喘患者常见的过敏原。而本研究发现除了有真菌外,还有户尘螨、猫毛皮屑、腰果开心果榛子杏仁核桃、桃苹果芒果荔枝草莓也是哮喘患儿发病的高危因素。Fontanella 等^[9]对组分簇,致敏簇和哮喘之间关系的分析表明,哮喘的关键因素是组分特异性 IgE 之间的相互作用,提示与哮喘风险增加特异性 IgE 反应的重要特征不是单个特异性 IgE 与任何成分的相互作用,而是多组分特异性 IgE 之间相互作用的模式,在本次研究中发现,哮喘患儿过敏原检测结果显示大多数为多种过敏原,而非单一过敏原。在不同人群中,有报道称尘螨敏化是哮喘严重程度的标志,尤其是户尘螨和粉尘螨^[10,11]。在 Sporik 等^[12]人的研究中发现儿童早期暴露于屋尘螨过敏原是随后发生哮喘的重要决定因素。在多中心变态反应研究(MAS)队列中对 5 岁前对户尘螨和粉尘螨的敏感性可预测学龄期哮喘^[13,14],本研究主要针对 5 岁以下儿童,结果发现哮喘组户尘螨阳性率为 29.0 %,明显高于喘息组的 2.0 %,本研究结果与朱晓燕^[15]的研究类似,该学者发现哮喘组过敏原阳性率最高的吸入过敏原是户尘螨 / 粉尘螨组合,阳性率为 19.5 %,显示户尘螨变应原致敏是 5 岁以下儿童哮喘发病的重要因素。Stoltz 等^[16]在他们的出生队列研究中,只有在出生后第一年对狗和猫过敏或对任何常年过敏原过敏与 6 岁时的哮喘风险相关。同时研究发现霉菌的致敏性在一般哮喘患者中 7 %~20 %; 严重哮喘患者中为 35 %~75 %; 威胁生命的哮喘患者中为 54 %~91 %^[17-19]。本研究发现猫毛(25.8 % vs 8.2 %)、狗毛(24.2 % vs 4.1 %)、霉菌(17.7 % vs 2 %)在哮喘组与喘息组之间患儿有显差异,是 5 岁以下儿童哮喘常见过敏原,与陈亮^[20]等学者的研究类似,通过研究儿童过敏性鼻炎与支气管哮喘患儿的过敏原分析,发现螨、屋尘、霉菌、猫毛皮屑、狗毛皮屑是主要过敏原,但是两组对比无差异,分析其原因主要是患儿的基础疾病类型的影响。因此哮喘患儿家庭应避免养宠物,开窗通风保持室内干燥是重要防治措施,在哮喘防治与管理中应引起重视。Sinisgalli 等^[21]对过敏性哮喘患者与非过敏性哮喘患者的过敏或哮喘家族史、家庭吸烟、哮喘发病年龄、肥胖率、哮喘严重程度、阳性皮肤试验次数等方面进行研究发现无明显差异,尽管临床和人口学数据是确定哮喘风险、严重程度和治疗的重要参数,但仍没有可识别的特征或特征组能够区分过敏性哮喘和非过敏性哮喘。所以研究者建议哮喘儿童应进行血清过敏原试验,以确定过敏患者可能的过敏原,避免对非过敏患者采取不必要的环境控制措施。在一个基于人群的出生队列中,我们观察到不同年龄和性别的 sIgE 滴度与常见的吸入性过敏原和喘息 / 哮喘之间的显著相关性^[22]。本研究通过对哮喘患儿和喘息患儿进行对照研究发现有统计学差异,可以把血清特异性过敏原检测哮喘诊断一种手段。

Mandhane 等^[23]人的荟萃分析显示,母源性特异性而非父源性特异性与男孩哮喘显著相关,母亲哮喘比父亲疾病更大程度地增加了后代疾病风险^[24]。在没有母亲哮喘病史的儿童中,在 2 到 3 个月大的年龄接触猫抗原与减少喘息的风险有关,但是在母亲有哮喘病史的儿童中,类似的暴露与喘息的风险增加有关,并且与猫接触有关的风险随着随访时间的增加而增加^[25,26]。一些研究报告说,过敏性家族史、早发性 AD、过敏性湿疹的初始严重程度较高、鸡蛋白过敏和男性儿童哮喘风险增加有关^[27,28]。除了鸡蛋白和男性哮喘发作有关以外,本研究还发现户尘螨、猫毛皮屑和虾蟹是男性儿童哮喘发病的危险因素。念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉是女性儿童哮喘发病的危险因素。易绘^[29]等学者的研究发现户尘螨,霉菌类,屋尘螨是哮喘患儿发病的危险因素,且在 <3 岁婴幼儿仅屋尘螨与哮喘发生有相关性,在 3~14 岁患儿中户尘螨,屋尘螨与哮喘发生有相关性,户尘螨,屋尘螨是男、女性婴幼儿和儿童哮喘发生的危险因素,而霉菌、腰果 / 花生是男性婴幼儿和儿童哮喘发生的危险因素。一本研究有一定的类似,但也存在一定的差异,推测可能是患儿的个体差异和环境的影响导致。Matsubara 等^[30]研究发现当监测乙酰胆碱诱导的气道功能变化时,发现雌性小鼠和雄性小鼠对过敏原暴露的反应存在差异。Kim 等^[31]研究发现最常见的致敏变应原是粉尘螨,阳性反应率在 3 岁时达到高峰,此后一直保持,尤其是男孩。本研究通过对 5 岁以下的儿童的研究发现男孩和女孩在过敏原方面存在性别差异,其中男孩主要是户尘螨、猫毛皮屑和虾蟹,而女孩是念珠菌点青霉分枝孢霉交链孢霉黑曲霉。本研究也存在一定的不足,样本量少,没有分析哮喘和其他支气管疾病的过敏原进行比较,后续研究需要加大样本量进行深入探究,并对哮喘患儿常见的过敏源进行分类研究。

综上,血清特异性(sIgE)过敏原检测可以作为哮喘诊断的辅助检查;过敏原在性别中存在差异,环境过敏原控制与回避是儿童哮喘防治中重要措施,可以降低哮喘急性发作的风险。

参考文献(References)

- [1] MA Bejeshk, M Samareh Fekri, H Najafipour, et al. Anti-inflammatory and anti-remodeling effects of myrtenol in the lungs of asthmatic rats: Histopathological and biochemical findings [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(2): 185-193
- [2] Sagar S, Morgan ME, Chen S, et al. Bifidobacterium breve and Lactobacillus rhamnosus treatment is as effective as budesonide at reducing inflammation in a murine model for chronic asthma [J]. *Respiratory Research*, 2014, 15(1): 1-17
- [3] Md LC, Md JY. Association of serum specific IgE levels with asthma in autumn pollen-induced allergic rhinitis: a retrospective analysis[J]. *J Asthma*, 2018, 56(5): 505-511
- [4] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [M]// *Fundamentals of numerical reservoir simulation/Elsevier Scientific Pub. Co. : distributors for the U.S. and Canada, Elsevier North-Holland*, 2012
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181
- [6] Morosco G, Kiley J. National asthma education and prevention program - Expert panel report Guidelines for the diagnosis and manage-

- ment of asthma summary report 2007-Preface [J]. *J Allergy Clinical Immunology*, 2007, 120(5): S93-S93
- [7] Perdita Permaul, Wanda Phipatanakul. Chapter 10-Environmental Assessment and Control [J]. *Personalizing Asthma Management for the Clinician*, 2018, 10: 113-122
- [8] Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM. The Effect of Outdoor Fungal Spore Concentrations on Daily Asthma Severity [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1997, 105(6): 622-635
- [9] Fontanella S, Frainay C, Murray CS, et al. Machine learning to identify pairwise interactions between specific IgE antibodies and their association with asthma: A cross-sectional analysis within a population-based birth cohort[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(11): e1002691
- [10] Ardura-Garcia C, Vaca M, Oviedo G, et al. Risk factors for acute asthma in tropical America: a case-control study in the City of Esmeraldas, Ecuador[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(5): 423-430
- [11] Elida DM, Torres-Duque CA, Eliana CV, et al. High prevalence of house dust mite sensitization in children with severe asthma living at high altitude in a tropical country[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2018, 53(10): 1356-1361
- [12] Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood [J]. *A prospective study N Engl J Med*, 1990, 323(8): 502-507
- [13] Posa D, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 541-549
- [14] Casanovas M, María Nieto, ngel Mazón, et al. Mannan-Allergoid Conjugate of House-Dust Mites: First Subcutaneous and Sublingual Dose-Finding Study in Humans [J]. *J Allergy Clinical Immunology*, 2020, 145(2): AB87
- [15] 朱晓燕. 对儿童过敏相关性疾病的过敏原检测分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(21): 78-80
- [16] Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(2): 233-241
- [17] Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, et al. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(3): 405-414
- [18] Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma [J]. *Allergy*, 2000, 55(5): 501-504
- [19] Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(1): 8-14
- [20] 陈亮, 白璐, 谭汝宏. 儿童过敏性鼻炎与支气管哮喘的相关性及常见过敏原分析[J]. *中国实用医刊*, 2018, 45(19): 8-10
- [21] Sinisgalli S, Collins MS, Schramm CM. Clinical features cannot distinguish allergic from non-allergic asthma in children [J]. *J Asthma*, 2012, 49(1): 51-56
- [22] Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, et al. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(3): 313-319
- [23] Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR. Sex differences in effects of breast feeding on asthma and allergy in relation to parental atopy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(2): S198
- [24] Carter J H, Woolcott C G, Liu L. Birth weight for gestational age and the risk of asthma in childhood and adolescence: a retrospective cohort study[J]. *Archives of Disease in Childhood Education & Practice Edition*, 2019, 104(2): e179
- [25] Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life[J]. *Lancet*, 2002, 360(9335): 781-782
- [26] CS Simoneti, E Ferraz, MB Menezes, et al. Cat ownership is associated with increased asthma prevalence and dog ownership with decreased spirometry values [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(12): e7558
- [27] Amat F, Soria A, Tallon P, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(8): 919-934
- [28] 孙洁. 真菌、花粉、尘螨致敏急性支气管哮喘患者临床特征分析[J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(1): 37-39
- [29] 易绘, 梁亚勇, 肖奕青, 等. 婴幼儿和儿童哮喘过敏原 IgE 检测及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(3): 90-94
- [30] Matsubara S, Swasey CH, Loader JE, et al. Estrogen determines sex differences in airway responsiveness after allergen exposure[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 38(5): 501-508
- [31] Kim EJ, Kwon JW, Lim YM, et al. Assessment of Total/Specific IgE Levels Against 7 Inhalant Allergens in Children Aged 3 to 6 Years in Seoul, Korea[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2013, 5(3): 162-169