

儿童常用哮喘药物不良反应识别及预防专家共识



扫码阅读电子版

上海市医学会儿科学分会呼吸学组

上海儿童医学中心儿科医疗联合体(浦东)

通信作者:殷勇, Email: yinyong9999@163.com; 卢燕鸣, Email: luyanming1973@aliyun.com; 洪建国,

Email: hongjianguo@hotmail.com

【摘要】 药物治疗是儿童哮喘长期治疗的主要方式,在评价药物治疗有效性的同时,需要关注药物的安全性,哮喘治疗药物不良反应的识别及预防应得到高度重视。上海市医学会儿科学分会呼吸学组 and 上海儿童医学中心儿科医疗联合体(浦东)专家凝练了儿童常用哮喘药物的主要不良反应,帮助临床医师正确选择药物,严格掌握药物的适应证、剂量、疗程及合并用药,合理应对儿童常用哮喘药物可能出现的不良反应。

【关键词】 儿童;哮喘;药物;不良反应;预防

基金项目:上海市科委“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目(19441909000)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20210720-00845

Expert consensus on identification and prevention of adverse reactions of commonly used asthma drugs in children

Respiratory Group of Pediatric Branch of Shanghai Medical Association

Shanghai Children's Medical Center Pediatric Medical Complex (Pudong)

Corresponding author: Yin Yong, Email: yinyong9999@163.com; Lu Yanming, Email: luyanming1973@aliyun.com;

Hong Jianguo, Email: hongjianguo@hotmail.com

【Abstract】 Drug treatment is the main way of long-term treatment of childhood asthma. While evaluating the effectiveness of drug treatment, need to pay attention to the safety of drugs. The identification and prevention of adverse reactions of asthma treatment drugs should be paid great attention. Experts from the Respiratory Group of Pediatric Branch of Shanghai Medical Association and the Shanghai Children's Medical Center Pediatric Medical Complex (Pudong) summarized the main adverse reactions of commonly used asthma drugs for children, helped clinicians to select drugs correctly, strictly master the indications, dosage, course of treatment and combination of drugs, and reasonably deal with possible adverse drug reactions.

【Key words】 Child; Asthma; Drug; Adverse reaction; Prevention

Fund program: Science and Technology Support Project in Biomedical Field of "Science and Technology Innovation Action Plan" of Shanghai Science and Technology Commission(19441909000)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20210720-00845

哮喘是儿童期最常见的慢性呼吸系统疾病,严重影响儿童身心健康,给家庭和社会带来严重的精神和经济负担,是造成门急诊就诊和缺课的主要因素之一^[1]。儿童哮喘的规范化治疗需要持续较长时间,甚至数年之久,而诊断只是疾病管理的开始,临床医师只有正确地选择和使用药物并在治疗后进行全面监测(患儿教育、用药依从性、用药技术、环境控制、共患病管理和药物不良反应)才能达到最佳的疾病控制状态并将药物不良反应降至最低^[2]。本共识搜集了相关证据,归纳了儿童常用哮喘药物的主要不良反应,以帮助临床医师正确选择药物,及时识别及预防药物不良反应。

儿童哮喘常用治疗药物大致分为3类^[3-4]:(1)缓解药物:出现症状时按需使用,可以迅速缓解支气管痉挛,减轻气道阻塞症状。主要包括短效 β_2 受体激动剂(SABA)、短效抗胆碱能药物(SAMA)及茶碱。(2)控制药物:可以抑制气道炎症,减轻哮喘症状,改善肺功能,将疾病未来风险降至最低。主要包括吸入性糖皮质激素(ICS)、长效 β_2 受体激动剂(LABA)+ICS和白三烯

受体拮抗剂(LTRA)。(3)附加药物:尽管使用了含中高剂量ICS的优化治疗,但仍无法完全控制病情时使用的药物,是儿童哮喘长期治疗方案中第4级及以上的干预措施。主要包括生物靶向药物和长效抗胆碱能药物(LAMA)。

1 缓解药物

1.1 SABA SABA是目前最常用、最有效的支气管舒张剂,是所有年龄阶段儿童哮喘急性发作的首选药物^[5]。常见不良反应包括^[3,6-10]:(1)肌肉震颤:多见于面部及四肢肌肉。(2)心脏反应:表现为窦性心动过速及心悸,但很少出现心律失常。(3)代谢紊乱:低钾血症,严重者可导致心律失常;在常规治疗剂量下血钾下降幅度不大,但连续高剂量吸入、高剂量口服或静脉使用 β_2 受体激动剂更容易出现低钾血症、Q-T间期延长、血压降低、心律失常甚至猝死等严重不良反应;血糖升高,对糖尿病患儿可能诱发酮症酸中毒。(4)头痛、兴奋。(5)增加哮喘严重发作和死亡风险:长期或过度依

赖 SABA 可能掩盖症状的严重程度、造成耐药和快速减敏现象。

SABA 具有亲水性,能直接作用于细胞膜上的 β_2 受体,数分钟起效,约 30 min 达到作用高峰,维持时间为 4~8 h^[11]。当出现肌肉震颤、心动过速、心悸、头痛和兴奋时,应及时停药,一般停药后 30 min 可消失;出现低钾血症时应及时予以纠正,对糖尿病患儿应慎用并注意血糖监测;当出现 β_2 受体耐药时,予以停药,一般 1 周后可恢复正常^[11-12]。

SABA 首次吸入时产生的肺功能改变最大,再次吸入有累加作用^[8],而不良反应与剂量呈平行关系,再次使用药物时减少用量可减轻上述不良反应^[12];2021 年全球哮喘防治倡议(GINA)等国内外指南都强调按需使用 SABA,并建议使用 SABA 时应联合使用 ICS,应避免不同剂型 β_2 受体激动剂的叠加使用^[3,5,8];高剂量吸入或静脉使用 β_2 受体激动剂仅限用于经常规剂量吸入 SABA 及其他治疗无效的哮喘重度发作患儿,并需给予心电图、血气及电解质等监测^[13]。

1.2 SAMA 吸入型抗胆碱能药物通过与呼吸道 M 受体竞争性结合,阻断乙酰胆碱的活性而舒张气道平滑肌。药物相关不良反应为:(1)消化道症状:口干、口苦及胃肠道功能紊乱(恶心、便秘等)。(2)呼吸道症状:偶见干咳和喉部不适,支气管痉挛(极少数胆碱能药物可诱发,发生率约为 0.3%,可能与制剂中的防腐剂、气雾温度过低或对药液过敏有关)^[14-16]。(3)肌肉震颤:大剂量吸入用药后少数患儿(2.9%)出现肌肉震颤^[6]。(4)皮肤潮红:与局部血管扩张有关。

异丙托溴铵是儿科常用的 SAMA,是一种低脂溶性药物,口服不易吸收,吸入剂量的 10%~30% 便可以直接沉积在肺内而快速发挥作用,10~30 min 起效,1~2 h 达高峰,持续时间 6~8 h^[14]。不良反应多为轻~中度,停药及对症处理可有效缓解;当用药 1 h 内出现喘息、胸闷或呼吸困难加重等现象时,需停用此药,寻找原因并换用其他替代治疗^[14,16]。

SAMA 难以通过跨膜转运进入中枢神经系统,使用 SAMA 时应严格掌握用量,在推荐剂量下吸入给药时不良反应多为可逆性。

1.3 茶碱 茶碱类药物可以通过抑制磷酸二酯酶、抑制钙离子内流、拮抗腺苷受体、刺激内源性儿茶酚胺的释放而产生支气管舒张作用^[6]。但由于其安全剂量范围小,个体间药物清除率差异大,血清浓度与临床改善相关性差,达到最佳支气管平滑肌松弛作用往往受到限制^[17-18]。

当血清茶碱浓度较低(5~10 $\mu\text{g/mL}$)时,可以起到有效治疗效果,不良反应的发生率较低;当浓度达到 $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ 时不良反应开始增加,可以影响到各个系统

或器官^[19]。胃肠道刺激症状最常见(恶心、呕吐、胃肠不适、腹痛、腹胀),当负荷剂量超过 7 mg/kg 时^[17],恶心和呕吐的发生率更高;其他不良反应还包括心血管损害(心悸、心动过速、心律失常),精神紊乱(失眠、烦躁、精神障碍),中枢及外周神经系统损害(头晕、麻木、头痛、震颤),呼吸系统损害(胸闷、呼吸困难、气短、气喘、呼吸急促),全身性损害(寒战、发热、乏力、苍白、不适),内环境紊乱(低血钾、高血糖)等^[6,17,20]。

对于中~重度哮喘急性发作患儿,如果规范使用 SABA 和糖皮质激素仍不能有效控制病情,可酌情考虑静脉使用茶碱类药物^[13]。氨茶碱不良反应主要与血药浓度相关,处理方法主要是对症和支持疗法。口服过量者可通过服用活性炭及导泻来减少吸收;静脉输入者可予以利尿剂;出现呕吐者,可使用非镇静止吐药;出现心律失常必要时可进行抗心律失常治疗;低钾血症必须及时予以纠正;单纯惊厥可静脉使用地西泮或苯巴比妥;气喘严重可保持半卧位、吸氧及平喘治疗;支持疗法无效或急性茶碱过量时,可进行血液透析等以加速氨茶碱的消除^[6,19]。

在使用茶碱类药物时,应严格控制给药剂量及速度(至少在 20~30 min 内缓慢静脉滴注),前 30 min 应密切监测不良反应;注意监测心电图、电解质和血糖等,有条件者可在给药后 2~4 h 峰值血药浓度达稳态后监测血药浓度;已经口服氨茶碱者,可不给予负荷量而直接用维持剂量持续静脉滴注^[19-20]。

2 长期控制药物

2.1 ICS 的不良反应 与口服糖皮质激素相比,ICS 不良反应少,是各个指南推荐控制儿童哮喘的基石,适用于几乎所有哮喘患儿。尽管 ICS 相对温和且不良反应发生率较低,但随着 ICS 向肺部输送的改善,全身吸收的增加,也会出现与口服糖皮质激素相似的不良反应^[21]。ICS 不良反应分为局部及系统性不良反应。

2.1.1 局部不良反应 局部不良反应由 ICS 残留物刺激口咽气道黏膜引起,在各个年龄段都会出现,发生率报告范围差异较大(5%~60%),除与药物种类、输送装置、使用剂量和使用频率相关外,还与患儿年龄及药物依从性等因素相关^[2,22-24],表现为咳嗽、发音困难、声音嘶哑、清咽、自觉口渴及口腔念珠菌病,口周皮炎和舌体肥大发生率较低。此外,同时使用全身糖皮质激素、抗生素及合并糖尿病的患儿,ICS 局部不良反应风险会增加。

虽然局部不良反应影响较小,但会降低儿童生活质量及治疗依从性^[2]。咳嗽通常与压力定量吸入器(pMDI)的关系更大,而使用干粉吸入器(DPI)一般只有在配方中含有大量乳糖时会出现咳嗽;发音困难及声音嘶哑与糖皮质激素导致的肌病相关,持续声音嘶哑应注

意排除其他疾病;ICS 引起的化学性咽喉炎可出现类似咽喉返流的清咽表现;口渴与口腔念珠菌病相关或由咽喉刺激引起;口腔念珠菌与使用 ICS 后局部免疫抑制或唾液葡萄糖水平升高相关。减少 ICS 剂量可以缓解患儿 47% 的咽喉部症状^[25],临床医师可通过使用最低有效剂量控制疾病,选择或更换合适的给药装置及药物(使用 pMDI 时可加用储雾罐),指导患儿吸药后及时漱口减少口腔药物沉积。一旦出现不良反应时可予以对症处理(鹅口疮可用含有制霉菌素的漱口水进行治疗),或停药 1~2 d,以减轻局部不良反应发生^[21,24-27]。

2.1.2 系统不良反应 不同 ICS 的生物利用度、受体亲和力、亲脂质性、肺沉积量及肝脏首过代谢率存在差异;给药装置、气溶胶配方、实际给药数量及疾病本身(部分患儿有结构性和气道功能改变)等因素共同决定了 ICS 全身暴露量^[21,28-30]。糖皮质激素受体广泛分布于肺组织,ICS 与肺部受体结合产生有益效应,与肺外受体结合则产生有害效应^[26]。口腔沉积和肺沉积会受到颗粒大小的影响,颗粒越小,口腔沉积量越少,肺沉积越多^[21]。ICS 系统不良反应负荷是输送至肺而吸收入血的药物量及通过肝脏首过代谢药物量的总和,故肺沉积增多,将增加系统不良反应风险,主要表现为对身高、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)、骨密度的影响,增加其白内障或青光眼和糖代谢异常的风险^[26]。

2.1.2.1 ICS 对身高的影响 ICS 对儿童身高的潜在不良影响受到关注,其对生长的抑制效应几乎存在于儿童生长轴的每个层次,包括生长激素的脉冲释放、受体表达、胰岛素样生长因子-1 的生物活性、成骨细胞的活性等^[31]。儿童的身高增长是一个动态过程,受众多因素影响,包括生长阶段如处在生长发育的减速期、遗传因素以及存在慢性并存病,如存在与哮喘不相关的生长抑制或生长激素缺乏等^[2,31-32]。

中低剂量 ICS 对儿童生长速度也存在一定衰减效应。*Meta* 分析提示^[33]每日吸入中低剂量 ICS 3 个月~6 年,可降低生长速率达 0.48 cm/年;而高剂量 ICS 使用则显示出更大的生长抑制^[32]。治疗年龄对身高的影响也需要考虑在内,3 岁及以下儿童使用 2 年中等剂量 ICS 治疗可以导致用药早期生长速度的减慢,停药后 3 岁儿童的生长速率有明显追赶,而 2 岁以下儿童停药后并未有明显的追赶^[4];在青春期前每天使用 ICS 1 年,成年后平均身高减少 1 cm,这表明青春期前 ICS 暴露可能对成年后身高有持续影响^[28]。ICS 治疗疗程越长,对骨代谢的影响越大,越容易引起生长迟缓^[34]。哮喘儿童同时使用治疗鼻炎或湿疹的类固醇药物,最终因暴露总量上升而增加对身高影响的风险^[31]。此外,哮喘及注意缺陷多动障碍(ADHD)的同步治疗会通过不同的途径产生协同效应而产生生长的抑制作用^[28]。

总体来说,规范 ICS 治疗对身高影响很小,安全性高,益处要远高于风险^[2]。当开始使用 ICS 控制哮喘时,尤其存在影响身高的危险因素时,应仔细评估 ICS 对儿童生长潜在的不良影响,监测身高增长(尤其是在治疗后的前 1~2 年应每 3~6 个月测量身高),当发现身高出现 $>2 SD$ 降低或增长速度下降时,应及时分析原因^[21,35-36];哮喘控制不佳时,首先应积极寻找原因,并采取相应措施^[32];需要调整方案时,也可以选择加用其他控制治疗药物(LABA 或 LTRA),而不是一味提高 ICS 剂量^[31];高剂量 ICS 仅限于短时用于急性发作及强化治疗,一般不超过 1~2 周^[34];一旦哮喘控制,应调整 ICS 至最低有效剂量,将 ICS 抑制生长的风险降至最低。

2.1.2.2 ICS 对 HPA 轴的影响 肾上腺抑制是由生理应激期皮质醇产生不足引起的^[29]。ICS 可减少内源性皮质醇的产生,HPA 轴抑制可被掩盖^[31]。但当患儿处于压力之下(如感染、受伤、烧伤或手术),机体对皮质醇的需求超过了外源性类固醇供应,则促进了肾上腺功能不全的发生^[29]。突然停止大剂量 ICS 的使用也会出现同样效果^[37]。

肾上腺功能不全的临床表现会随肾上腺功能丧失及患儿承受压力的程度不同等因素发生变化^[29]。临床表现从非特异性的症状(疲劳、头痛、腹痛、厌食、体质量减轻、嗜睡、呕吐及色素沉着)至较重表现(全身无力、低血压、急性低血糖、抽搐、意识减退,甚至昏迷)^[2,21,37]。使用标准剂量的 ICS 也有可能出现肾上腺功能不全^[38]。ICS 剂量越大,使用时间越长,肾上腺抑制的风险越高^[21,29]。此外,肾上腺抑制是使用 ICS 后可能危及生命的不良反应,甚至可以在停用 ICS 后 1 年出现^[35]。

使用 ICS 后是否出现肾上腺抑制取决于类固醇类型、治疗时间、剂量及个体差异等因素^[31,37]。肾上腺抑制可以出现在高剂量或长期使用标准剂量的 ICS 患儿中^[21],存在危险因素时,风险上升。有下列情形需做肾上腺抑制筛查^[2,5,39]:(1)儿童使用高剂量 ICS(≥ 12 岁使用 $\geq 500 \mu\text{g/d}$ 或相当剂量的丙酸氟替卡松, < 12 岁儿童使用 $\geq 200 \mu\text{g/d}$ 或相当剂量的丙酸氟替卡松)超过 6 个月。(2)使用中等剂量 ICS(≥ 12 岁使用 $> 250 \sim 500 \mu\text{g/d}$ 或相当剂量的丙酸氟替卡松, < 12 岁儿童使用 $> 100 \sim 200 \mu\text{g/d}$)患儿存在增加全身皮质类固醇暴露的危险因素(ICS 剂量处于剂量范围上限、延长了治疗时间、同时使用鼻用和外用糖皮质激素、药物治疗依从性高、近期频繁口服类固醇激素和体质量小于同年龄儿童),需警惕 HPA 抑制。(3)有肾上腺功能不足的症状和体征的儿童(不论 ICS 剂量)。

筛选方法首选是测定清晨血清皮质醇水平,必要时行激发试验^[21]。临床医师应采用尽可能低的有效剂量 ICS,一旦出现肾上腺抑制均应联合内分泌医师进行诊

治:调整身体压力环境,添加其他控制药物安全减少 ICS,使用生理剂量的氢化可的松 $8 \sim 10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 至清晨血清皮质醇浓度恢复正常(需 $6 \sim 12$ 个月)^[2,21]。

2.1.2.3 ICS 对骨密度的影响 糖皮质激素能够增加破骨细胞活性、抑制成骨细胞活性而导致骨吸收加速,同时促进维生素 D (VitD) 失活而增加骨吸收风险^[35]。接受 ICS 治疗的患儿,同时长期服用可以引起骨密度降低的药物(如频繁口服类固醇,具有累积效应)、患有慢性疾病或营养不良是骨密度降低的高危因素^[21,29]。中低剂量的 ICS 对儿童骨密度无影响,而高剂量 ICS 可以降低骨密度^[2,35]。但儿童时期使用 ICS 对骨密度的变化常达不到有临床意义的阈值,且时间短暂,可能不会持续到成年^[2,21]。

长期使用 ICS 的哮喘患儿应增加每日日照时间($1 \sim 2 \text{ h}$)、营养均衡(适当使用豆制品及奶制品,避免碳酸饮料)、保证良好睡眠、避免被动吸烟等不良环境因素有助于提升骨密度^[40]。糖皮质激素导致的骨密度下降是可逆的,一旦停止使用,骨密度可升高^[41]。VitD 在哮喘的发病机制中起一定作用,其缺乏更易发生哮喘急性加重,而哮喘控制不良也可以导致 VitD 水平下降^[40,42]。如患儿不存在 VitD 缺乏的高危因素,无需进行常规检测,可予每日 VitD $400 \sim 800$ 单位补充及保证钙摄入充足以减少骨密度降低的风险;当 VitD 水平 $< 30 \text{ ng/mL}$ 则需要更高剂量补充,数月后复查 VitD 水平(避免单次大剂量补充)^[21,40,43]。

2.1.2.4 眼部并发症 外源性糖皮质激素对眼睛最常见的不良反应是继发性开角型青光眼和后囊下白内障^[30]。是否发生眼部并发症主要与激素剂量、用药时间、患儿敏感性有关,剂量越大,用药时间越长,患儿敏感性越高,发生眼部并发症的概率越高^[29,44]。儿科研究中对 ICS 使用致眼部并发症报道有限,治疗剂量的 ICS 使用与无家族史儿童眼部并发症的风险增加无关^[2,45-46],但也不能排除停药后发生的可能性^[30]。当高剂量、长程使用 ICS 或存在家族史时应定期检测眼压及检查是否患有白内障,以监测眼部疾病风险,一旦发现异常,应立即停止使用 ICS 并进行相关治疗。

2.1.2.5 ICS 对糖代谢的影响 糖皮质激素主要通过促进肝脏糖异生和降低胰岛素的敏感性而引起高血糖^[29]。使用 ICS 有增加糖尿病患儿血糖恶化的风险,且对葡萄糖水平的影响呈剂量依赖性^[21]。即使无糖尿病家族史的儿童使用 ICS 亦需考虑高血糖这一潜在不良影响的风险^[47]。

对糖尿病儿童在开始或调整 ICS 剂量时需要同时调整控制血糖的药物,对于肥胖、糖尿病高危或存在家族史的非糖尿病儿童(尤其出现多尿、烦渴时)要注意血糖的监测^[21]。

ICS 是控制哮喘慢性气道炎症的基石,由于疗效可靠,安全性好、操作性强,在儿童哮喘长期控制治疗中得到广泛应用。在使用时应注意选择正确的吸入装置、药物及指导患儿正确使用,通过用药后漱口、及时减少药物剂量而将不良反应的风险降至最低。当需要长期、大剂量治疗时,应注意评估效益-风险比,注意监测儿童生长,评估肾上腺功能、骨密度及眼部疾患风险。只要 ICS 处方和监管得当,受益明显超过潜在风险^[26,31]。

2.2 LABA + ICS 儿童哮喘使用中低剂量 ICS 而不能完全控制时,建议增加 ICS 剂量、联合使用 LTRA 或 LABA,但 LABA 治疗哮喘的安全性是一个持续性话题^[48-49]。

在国外儿科队列中使用 LABA + ICS 药物的比例为 7.1% ,我国文献报道为 38.2% ,单一使用 LABA 的比例很低^[50-51]。现在广泛使用的吸入型 LABA,包括沙美特罗(Sal)和福莫特罗(FO)。与所有 β_2 受体激动剂一样,LABA 也可能引起心血管系统和神经系统的不良反应。Sal 使用后 $10 \sim 20 \text{ min}$ 后第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)增加, $3 \sim 4 \text{ h}$ 作用达高峰,维持 12 h ,属于 β_2 受体部分激动药,与受体亲和力高,占领受体的数目几乎 100% ^[52],故当与其他受体激动药同时使用时,会阻断其他受体激动剂与受体结合而抑制效应;Sal 内在活性弱,与受体结合后随剂量增加只在一定剂量范围内呈量效依赖关系(最大有效剂量为 $50 \mu\text{g}/\text{次}, 2 \text{ 次}/\text{d}$),再增加剂量只能引起不良反应。FO 吸入 3 min 后能松弛气道, 2 h 达高峰,维持 12 h ,属于 β_2 受体完全激动药,在治疗剂量范围内增加剂量可增强作用强度^[52]。二者不良反应主要出现在用药 8 h 后或高剂量用药时,Sal 较 FO 表现更明显且持续时间更长^[53]。长期单一使用 LABA 可促进嗜酸性粒细胞激活,机体对刺激物免疫应答增加,进而引起气道高反应;可以增加对支气管舒张剂的耐受性,增强支气管平滑肌收缩;最终可以导致哮喘恶化及死亡风险增加^[54-55]。

而在 ICS 中加入 LABA 则具有协同效应^[48]。LABA + ICS 联合治疗与单使用同等剂量 ICS 相比,不良事件风险无显著差异;与增加 ICS 剂量相比,则表现出肺功能改善更好及控制症状更有效,降低 ICS 使用风险^[48,56-57]。

当哮喘儿童(Sal 被批准用于 4 岁及以上儿童,而 FO 用于 6 岁及以上儿童^[48])使用低剂量 ICS 控制不佳而需要调整药物时,在既定的 ICS 中添加 LABA 或许是更好的选择^[49]。LABA 使用应遵循以下建议^[58]:(1)禁止所有年龄哮喘儿童单独使用 LABA 或与其他 β_2 受体激动剂联合使用来控制哮喘。(2)一旦哮喘得到控制,应逐渐停止使用 LABA 而继续使用 ICS。(3)用低或中剂量 ICS 能够控制的患儿不建议使用 LABA。(4)建议

使用含有 LABA 和 ICS 固定剂量组合产品,以确保 2 种药物使用依从性。

2.3 LTRA LTRA 是一类非激素类抗炎药,主要通过竞争性结合半胱氨酰白三烯(CysLTs)受体、阻断 CysLTs 的活性而发挥作用^[59]。孟鲁司特钠是儿童最常用的 LTRA,可作为轻度哮喘患儿的单药治疗,或中重度哮喘患儿 ICS 的联合治疗^[5]。全球 17 723 份口服孟鲁司特钠不良反应的自主报告数据显示约 1/3 的不良反应发生在 0~18 岁儿童^[60]。口服孟鲁司特钠后的不良事件最早于服用后 30 min 出现,最晚为用药后 3 年,以 1~10 d 内(34.1%)及 90~180 d 内(20.7%)发生率最高^[61-62]。不良反应涉及众多系统:神经及精神系统(为主要累及系统,包括抑郁、攻击性、自杀意念、失眠、行为异常、焦虑、头痛、头晕、癫痫、躁动等),皮肤及其附件(皮疹、湿疹、血管神经性水肿),消化系统(肝酶升高、胃肠道紊乱、腹痛),泌尿系统(遗尿),呼吸系统(咳嗽、哮喘),运动系统(运动障碍、关节痛)和其他(变应性肉芽肿性血管炎、口干)^[59-63]。

约 50% 的神经精神事件在开具处方 90 d 内发生,且主要发生在儿童,不同年龄组神经及精神病学不良事件表现不同:婴儿为睡眠紊乱,儿童为焦虑、抑郁,青少年则表现为自杀倾向^[62-64]。但仅有少量证据支持 LTRA 与自杀倾向直接相关,且无法用相应的药理作用机制来解释^[59]。目前尚无不可逆的神经及精神系统损害报道,出现神经精神症状时应及时停药;出现皮肤损害时应停药,必要时予以抗炎抗过敏治疗,通常预后良好;消化系统损害表现为腹痛、呕吐及腹泻时,通常症状轻微,不影响治疗;当出现肝酶升高时,可停药并进行保肝治疗;出现遗尿症状时,停药后即可恢复^[60-62,65]。变应性肉芽肿性血管炎是一种罕见但致命的血管炎,但其与孟鲁司特钠之间的关系还值得商榷^[60]。

孟鲁司特钠的不良事件一般轻微,且耐受性良好,与安慰剂受试者无明显差异。但仍应持续对患儿服用孟鲁司特钠的神经精神反应保持警惕,仔细评估精神事件相关风险,与家长商讨药物相关不良事件的可能性,对长期用药患儿进行密切监护,一旦出现可疑的行为方面不良反应及时停药并处理,确保患儿临床用药的安全性^[66]。

3 重度哮喘的附加治疗药物

3.1 生物靶向药物 生物靶向药物是近年来用来治疗重症哮喘的新型药物,包括抗 IgE 单抗、抗白细胞介素-5(抗 IL-5)、白细胞介素-5 受体(IL-5R)、白细胞介素-4 受体(IL-4R)单抗等。奥马珠单抗是高度人源化的抗 IgE 单克隆抗体,已经获批用于 6 岁及以上经 ICS/LABA 治疗后仍不能控制的中至重度持续性过敏性哮喘^[67]。在实施抗 IgE 治疗的过程中几乎不会引起其他有害免

疫应答,不会产生溶细胞作用和明显的不良反应,使用后的不良事件发生率和类型与安慰剂组相似,且不随治疗的长期暴露而增加^[68]。≥12 岁患儿的不良反应以注射部位最为常见,包括注射部位疼痛、肿胀、红斑、瘙痒;6~12 岁儿童与研究药物有关的主要不良反应为头痛、发热和上腹痛等。罕见不良反应有因合并寄生虫感染、过敏反应和其他严重过敏性疾病所产生抗奥马珠单抗的抗体、咽喉水肿、血管性水肿。目前尚未见恶性肿瘤、血清疾病、血小板减少或动脉血栓栓塞事件报道,无证据证明奥马珠单抗可以诱导对病毒或细菌的敏感性增加^[67-70]。

注射后出现局部症状包括皮肤发红和瘙痒,可进行局部冷敷,口服抗组胺药或外用肾上腺皮质激素乳剂;出现喉水肿可皮下注射肾上腺素(1:1 000)0.01 mg/kg(最大量 0.3 mg),随后可采用 0.3 mg(1:1 000)肾上腺素雾化吸入及吸氧,必要时可静脉使用糖皮质激素(甲泼尼龙 2 mg/kg)、气管插管或切开等措施;出现血管神经性水肿或荨麻疹应口服抗组胺药;出现发热、头痛及腹痛可予以对症处理^[71]。

奥马珠单抗治疗后过敏反应罕见(0.1%~0.2%),大多数发生在给药后 2 h 内,注射后应观察 30 min~2 h,出现过敏反应及时予相应处理,必要时留观监测是否出现新发过敏症状;具有寄生虫感染高危因素的患儿需要谨慎使用奥马珠单抗^[67-68,70]。总体来说,使用奥马珠单抗进行治疗,耐受性及安全性好(在英国,奥马珠单抗已被批准用于拓宽儿科患者的治疗窗口,达到 1 500 IU/mL^[72]),为当前儿童哮喘控制治疗提供了一个新的管理策略^[73]。

3.2 LAMA LAMA 已被推荐用于 6 岁及以上儿童重症哮喘的附加治疗^[4-5],如噻托溴铵,其以浓度依赖的方式与人体 M1、M2 和 M3 受体相互作用,舒张支气管,吸入后约 30 min 起效,120 min 达最大效应,药效持续时间超过 24 h,很少发生耐药,主要应用于难治性和重症哮喘的治疗^[3,14]。LAMA 可以改善患儿肺功能,在某些研究中还可以减少哮喘急性发作。应注意的是,为了减少哮喘急性发作风险,在使用 LAMA 前应确保患儿接受足够剂量的 ICS 治疗(即使是中等剂量 ICS+LABA 也十分必要),且在使用过程中应注意评估治疗反应,一旦无效则需考虑其他选择^[5]。LAMA 安全性及耐受性与安慰剂相当^[74-75],不良反应为口干、便秘、念珠菌感染、鼻窦炎及咽炎,处理方法同 SAMA。

4 变应原特异性免疫治疗(AIT)

AIT 是到目前为止唯一基于过敏性疾病病因治疗的方法,主要包括舌下免疫治疗(SLIT)和皮下免疫治疗(SCIT)。SLIT 的不良反应通常是轻~中度的,局部不良反应包括口、舌、唇的痒和肿胀、悬雍垂水肿、咽喉烧

灼感、恶心、腹痛、呕吐、腹泻和胃灼热感,多发生在治疗的第一周,并随时间的推移在 1~3 周逐渐减少^[76-77]。SCIT 的不良反应多在注射后 30 min 内出现,表现为局部反应(注射部位周围风团、红晕及瘙痒、疼痛、硬肿,一般 24 h 消退)及全身反应(包括荨麻疹、血管性水肿、呼吸频率增加、眼部症状,甚至低血压)。全身过敏反应大多发生在剂量维持阶段,主要以皮肤及呼吸系统症状最常见,其中致命性过敏反应的发生率为 1/2 500 000^[71,78]。

不论 AIT 给药途径如何,在进行免疫治疗之前,医师均应对患儿进行不良反应的相关教育,按照标准流程进行 AIT。对于轻中度不良反应,可予以对症处理并适当延长观察时间;对于严重不良反应一经诊断,应立即遵循世界过敏组织(WAO)严重不良反应初始治疗流程启动急救措施^[76]。SLIT 最初可由医师监管在医院完成,如果使用过程顺利,后续可居家完成,其不良反应通常是短暂且可自行缓解的。SCIT 致命过敏反应的危险因素包括控制不良的哮喘、肾上腺素使用错误或延迟,曾经有与注射相关的全身过敏反应的既往史,在过敏高峰期注射等^[78]。奥马珠单抗与 AIT 联用可为控制不良哮喘的治疗提供机会,减少 AIT 的不良反应,强化治疗效果并缩短疗程。但需要注意的是奥马珠单抗缓解症状的效果在停药后 30~120 d 内会减弱^[79]。当 AIT 与奥马珠单抗联合使用时,应在 AIT 启动之前的 4~8 周先使用奥马珠单抗治疗,在启动后至少应与 AIT 重叠治疗 8 周^[67]。

哮喘的治疗或许存在一定的“不合理用药”,这主要与未全面了解哮喘治疗药物的不良反应相关,本专家共识阐明了儿童哮喘常用治疗药物的不良反应及其预防要点,以期达到合理用药、个体化治疗的目标,进一步提高我国儿童哮喘的治疗及管理水平。

(殷勇 卢燕鸣 丁博 洪建国 执笔)

执笔者单位:上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(殷勇);上海交通大学医学院附属仁济医院(卢燕鸣、丁博);上海交通大学附属第一人民医院(洪建国)

专家组成员(排名不分先后):上海童杏儿科门诊部哮喘过敏科(鲍一笑);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(张磊);上海交通大学附属上海市儿童医院(陆权、陆敏、董晓艳);复旦大学附属儿科医院(张波);上海交通大学医学院附属新华医院(张建华、钟文伟);上海交通大学医学院附属瑞金医院(夏振邦、邵洁);上海中医药大学附属曙光医院(赵璧);上海交通大学附属第一人民医院(张杰、周小建);同济大学附属第十人民医院(谷丽);上海市奉贤区中心医院(俞君);上海市嘉定区南翔医院(董蔚);上海交通大学医学院附属第九人民医院(亢娟);同济大学附属同济医院(郑桂芬);上海市普陀区中心医院(解玉);海军军医大学第一附属医院(蒋瑾瑾);上海交通大学附属第六人民医院(徐敏);上海市浦东新区人民医院(张蕾);复旦大学附属上海市第五人民医院(王晓明);同济大学附属东方医院(刘芳、乔荆、赵宇华);上海市松江区中心医院(陈国宏);上海市浦东新区周浦医院(盛秋明);上海市奉贤区奉城医院(李恒涛);上海市第七人民医院(庄承);上海市浦东医院(刘丽晓);上海市第六人民医院东院(张金萍);上海市浦东新区浦南医院(徐健);上海市浦东新区公利医院(郭艳芳);上海市奉贤区中医医院(李俊霞)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 殷勇,卢燕鸣,乔荆,等.基层儿童支气管哮喘临床诊治策略——上

- 海市浦东新区/奉贤区专家建议[J].中国全科医学,2020,23(6):633-643,648. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.130.
- Yin Y, Lu YM, Qiao J, et al. Clinical diagnosis and treatment strategy of children's bronchial asthma: suggestions of Shanghai Pudong New Area / Fengxian District Expert[J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(6): 633-643, 648. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.130.
- [2] Kaur S, Singh V. Asthma and medicines - long-term side-effects, monitoring and dose titration[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(9): 748-756. DOI:10.1007/s12098-017-2553-4.
- [3] 《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. DOI:10.3760/cma.j.cn12140-20200604-00578. The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Children's Respiratory Professional Committee, the Society of Pediatrics of Chinese Medical Doctor Association. Recommendations for diagnosis and management of bronchial asthma in children (2020)[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(9): 708-717. DOI:10.3760/cma.j.cn12140-20200604-00578.
- [4] 陆权,洪建国.儿童呼吸道感染性疾病和哮喘诊治的挑战[J].中华儿科杂志,2021,59(1):3-5. DOI:10.3760/cma.j.cn12140-20201202-01072.
- Lu Q, Hong JG. Challenges in diagnosis and treatment of childhood respiratory tract infectious diseases and asthma[J]. Chin J Pediatr, 2021, 59(1): 3-5. DOI:10.3760/cma.j.cn12140-20201202-01072.
- [5] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (2020-04-06) [2020-04-20]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA_2020_report_20_06_04_1_wms.pdf.
- [6] 李明华,唐华平.过敏性鼻炎-哮喘综合征[M].北京:人民卫生出版社,2015:186-192.
- Li MH, Tang HP. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 186-192.
- [7] 徐治波,冯玉麟.β₂受体激动剂的合理应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2007,7(5):325-328. DOI:10.3969/j.issn.1672-2124.2007.05.002.
- Xu ZB, Feng YL. Evaluation on the rational use of β₂ receptor agonists[J]. Chin Eval Analysis Drug Use Hospitals, 2007, 7(5): 325-328. DOI:10.3969/j.issn.1672-2124.2007.05.002.
- [8] 卜晓凡,赵京.β₂受体激动剂及其在哮喘治疗中的应用[J].临床药物治疗杂志,2018,16(6):12-15. DOI:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.004.
- Bu XF, Zhao J. β₂ adrenoceptor agonist and its application in asthma[J]. Clin Med J, 2018, 16(6): 12-15. DOI:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.004.
- [9] Clifton GD, Hunt BA, Patel RC, et al. Effects of sequential doses of parenteral terbutaline on plasma levels of Potassium and related cardiopulmonary responses[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(3): 575-579. DOI:10.1164/ajrcrm/141.3.575.
- [10] Doymaz S, Schneider J. Safety of terbutaline for treatment of acute severe pediatric asthma[J]. Pediatr Emerg Care, 2018, 34(5): 299-302. DOI:10.1097/PEC.0000000000000677.
- [11] 王志强,彭东红.选择性β₂受体激动剂的研究进展[J].儿科药理学杂志,2012,18(2):47-50. DOI:10.3969/j.issn.1672-108X.2012.02.018.
- Wang ZQ, Peng DH. The research progress in selective β₂ receptor agonists[J]. J Pediatr Pharm, 2012, 18(2): 47-50. DOI:10.3969/j.issn.1672-108X.2012.02.018.
- [12] 陈萍萍,施月菊,苏梅玉.β₂受体激动剂雾化吸入治疗哮喘不良反应的观察[J].医学理论与实践,2000,13(10):593-594. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2000.10.012.
- Chen PP, Shi YJ, Su MY. Observation on adverse reactions of β₂ receptor agonist atomization inhalation in the treatment of asthma[J]. J Med Theor Pract, 2000, 13(10): 593-594. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2000.10.012.
- [13] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children (2016)[J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(3): 167-181. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [14] 鲍一笑,陈志敏,程能能,等.吸入抗胆碱能药物治疗儿童喘息性疾病专家共识[J].中国实用儿科杂志,2017,32(4):241-244.

- DOI:10.19538/j.ek2017040601.
 Bao YX, Chen ZM, Cheng NN, et al. Experts consensus on anticholinergics inhalation treatment for children wheezing diseases [J]. Chin J Pract Pediatr, 2017, 32(4): 241-244. DOI:10.19538/j.ek2017040601.
- [15] Albertson TE, Sutter ME, Chan AL. The acute management of asthma [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(1): 114-125. DOI: 10.1007/s12016-014-8448-5.
- [16] 那志敏, 宋伟东, 何旭. 抗胆碱能药物的应用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(1): 91. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2012.01-051.
- [17] Na ZM, Song WD, He X. Application of anticholinergic drugs [J]. Chin Med Mod Distance Educ, 2012, 10(1): 91. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2012.01-051.
- [18] Cooney L, Sinha I, Hawcutt D. Aminophylline dosage in asthma exacerbations in children: a systematic review [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0159965. DOI:10.1371/journal.pone.0159965.
- [19] Digulio GA, Kercsmar CM, Krug SE, et al. Hospital treatment of asthma; lack of benefit from theophylline given in addition to nebulized albuterol and intravenously administered corticosteroid [J]. J Pediatr, 1993, 122(3): 464-469. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)83442-0.
- [20] 中华医学会儿科学分会儿童过敏和哮喘学组, 中华医学会儿科学分会临床药理学会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会, 等. 氨茶碱在儿童安全合理使用的专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(4): 249-255. DOI:10.19538/j.ek2019040601.
- [21] Pediatric Allergy and Asthma Group of Allergy Branch of Chinese Medical Association, Clinical Pharmacology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics, et al. Expert consensus on the safe and rational use of aminophylline in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(4): 249-255. DOI:10.19538/j.ek2019040601.
- [22] 马雪皎, 刘超, 王长之, 等. 458 例氨茶碱注射液不良反应/事件报告分析 [J]. 中国药业, 2017, 26(18): 82-85. DOI:10.3969/j.issn.1006-4931.2017.18.030.
- [23] Ma XJ, Liu C, Wang CZ, et al. Analysis of 458 reports of adverse drug reactions/events induced by aminophylline injection [J]. Chin Pharmaceuticals, 2017, 26(18): 82-85. DOI:10.3969/j.issn.1006-4931.2017.18.030.
- [24] Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, et al. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children [J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(2): 163-170. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.3526.
- [25] Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device [J]. Allergy, 2001, 56(10): 944-948. DOI:10.1034/j.1398-9995.2001.00100.x.
- [26] Horita N, To M, Araki K, et al. Risk factors of local oropharyngeal and laryngeal adverse effects from use of single inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists [J]. Allergol Int, 2012, 61(4): 583-588. DOI:10.2332/allergolint.11-OA-0396.
- [27] Gupta R, Fonacier LS. Adverse effects of nonsystemic steroids (inhaled, intranasal, and cutaneous): a review of the literature and suggested monitoring Tool [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16(6): 44. DOI:10.1007/s11882-016-0620-y.
- [28] Pinto CR, Almeida NR, Marques TS, et al. Local adverse effects associated with the use of inhaled corticosteroids in patients with moderate or severe asthma [J]. J Bras Pneumol, 2013, 39(4): 409-417. DOI:10.1590/S1806-37132013000400003.
- [29] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 (2018 年修订版) [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2): 95-107. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2018.02.004.
- [30] Shen KL, Deng L, Li YZ, et al. Consensus on the use of inhalation of glucocorticoid with nebulizer in pediatric patients (2018 revised) [J]. J Clin Pediatr, 2018, 36(2): 95-107. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2018.02.004.
- [31] Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma [J]. Allergy, 2006, 61(5): 518-526. DOI:10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x.
- [32] Wolfram PM, Allen DB. Factors influencing growth effects of inhaled corticosteroids in children [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1711-1712. e2. DOI:10.1016/j.jaci.2015.09.039.
- [33] Heffler E, Madeira L, Ferrando M, et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(3): 776-781. DOI:10.1016/j.jaip.2018.01.025.
- [34] Carr WW, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids: ocular safety and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 117(6): 589-594. DOI:10.1016/j.ana.2016.06.017.
- [35] Wolfram PM, Allen DB. Effects of inhaled corticosteroids on growth, bone metabolism, and adrenal function [J]. Adv Pediatr, 2017, 64(1): 331-345. DOI:10.1016/j.yapd.2017.03.006.
- [36] Bush A. Inhaled corticosteroid and children's growth [J]. Arch Dis Child, 2014, 99(3): 191-192. DOI:10.1136/archdischild-2012-303105.
- [37] Kuzik BA. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth [J]. Paediatr Child Health, 2015, 20(5): 248-250. DOI:10.1093/peh/20.5.248.
- [38] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 低剂量吸入性糖皮质激素的长期治疗对中国轻中度哮喘儿童身高的影响 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(8): 606-617. DOI:10.19538/j.ek2018080613.
- [39] Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiration, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Influence of long-term inhalation of corticosteroids at low dose on the height of Chinese children with mild to moderate asthma [J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(8): 606-617. DOI:10.19538/j.ek2018080613.
- [40] Kwda A, Gldc P, Bau B, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma [J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 411. DOI:10.1186/s12887-019-1760-8.
- [41] 陈联辉, 陈珊珊, 梁黎, 等. 儿童哮喘及吸入性糖皮质激素对成年终身影响的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1242-1247. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2015.11.018.
- [42] Chen LH, Chen SS, Liang L, et al. Effects of asthma and inhaled corticosteroids in children on the final adult height: a systemic review and Meta analysis [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(11): 1242-1247. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2015.11.018.
- [43] Gulliver T, Eid N. Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adults [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2005, 25(3): 541-555, vii. DOI:10.1016/j.iac.2005.04.001.
- [44] Patel L, Wales JK, Kibirige MS, et al. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment [J]. Arch Dis Child, 2001, 85(4): 330-334. DOI:10.1136/adc.85.4.330.
- [45] Issa-El-Khoury K, Kim H, Chan ES, et al. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2015, 11(1): 9. DOI:10.1186/s13223-015-0075-z.
- [46] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识 [J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116. DOI:10.11852/zgetbjzz2020-2118.
- [47] Child Health Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on clinical application of vitamin A and vitamin D in Chinese children [J]. Chin J Child Health Care, 2021, 29(1): 110-116. DOI:10.11852/zgetbjzz2020-2118.
- [48] 陈佩玲, 章海涛. 2017 年美国风湿病学会糖皮质激素性骨质疏松症预防与治疗指南 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(2): 161-167. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2018.02.014.
- [49] Chen PL, Zhang HT. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis [J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2018, 27(2): 161-167. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2018.02.014.
- [50] Della Giustina A, Landi M, Bellini F, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients [J]. World Allergy Organ J, 2014, 7(1): 27. DOI:10.1186/1939-4551-7-27.
- [51] Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma mechanisms of action and considerations for clinical trials [J]. Chest, 2018, 153(5): 1229-1239. DOI:10.1016/j.chest.2017.09.005.
- [52] 李清海, 刘钰鑫, 邵毅. 吸入性糖皮质激素与眼部疾病相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4306-4308. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.17.077.
- [53] Li QH, Liu YX, Shao Y. Correlation between inhaled glucocorticoids and eye diseases [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(17): 4306-4308. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.17.077.
- [54] Alsaadi MM, Osuagwu UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma [J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2012, 19(3): 314-319. DOI:10.4103/0974-9233.97936.
- [55] Emin O, Fatih M, Mustafa O, et al. Evaluation impact of long-term usage of inhaled fluticasone propionate on ocular functions in children with asthma [J]. Steroids, 2011, 76(6): 548-552. DOI:10.1016/j.steroids.2011.02.003.
- [56] Lelii M, Principi N, Esposito S. Transient symptomatic hyperglycaemia secondary to inhaled fluticasone propionate in a young child [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16: 9. DOI:10.1186/s12890-016-0170-z.
- [57] Miraglia Del Giudice M, Matera MG, Capristo C, et al. LABAs in asth-

- matic children; highlights and new inside [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26 (5): 540-543. DOI: 10. 1016/j. pupt. 2013. 04. 002.
- [49] Kemp J, Armstrong L, Wan Y, et al. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107 (1): 71-78. DOI: 10. 1016/j. anai. 2011. 03. 010.
- [50] Butler MG, Zhou EH, Zhang F, et al. Changing patterns of asthma medication use related to US Food and Drug Administration long-acting β_2 -agonist regulation from 2005-2011 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (3): 710-717. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2015. 09. 057.
- [51] 刘青, 马金海, 陈晓媛. 门诊 2~16 岁哮喘患儿的哮喘控制及治疗现状的观察性研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23 (4): 433-436. DOI: 10. 11852/zghebjzz2015-23-04-31.
- Liu Q, Ma JH, Chen XY. Observational study of control and treatment of 2-16 years old children with asthma [J]. *Chin J Child Health Care*, 2015, 23 (4): 433-436. DOI: 10. 11852/zghebjzz2015-23-04-31.
- [52] 卞如瀛, 唐法娣. 呼吸药理学新论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 114-148.
- Bian RL, Tang FD. New theory of respiratory pharmacology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 114-148.
- [53] Guhan AR, Cooper S, Osborne J, et al. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects [J]. *Thorax*, 2000, 55 (8): 650-656. DOI: 10. 1136/thorax. 55. 8. 650.
- [54] Dissanayake SB. Safety of β_2 -agonists in asthma: linking mechanisms, meta-analyses and regulatory practice [J]. *AAPS J*, 2015, 17 (3): 754-757. DOI: 10. 1208/s12248-015-9734-8.
- [55] Jacobson GA, Raidal S, Hostrup M, et al. Long-acting β_2 -agonists in asthma: enantioselective safety studies are needed [J]. *Drug Saf*, 2018, 41 (5): 441-449. DOI: 10. 1007/s40264-017-0631-1.
- [56] Chauhan BF, Chartrand C, Ni CM, et al. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11: CD007949. DOI: 10. 1002/14651858. CD007949. pub2.
- [57] Castro-Rodriguez JA, Gj R. A systematic review of long-acting β_2 -agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (3): e650-657. DOI: 10. 1542/peds. 2012-0162.
- [58] Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (13): 1169-1171. DOI: 10. 1056/NEJMp1002074.
- [59] Khalid F, Aftab A, Khatri S. The association between leukotriene-modifying agents and suicidality: a review of literature [J]. *Psychosomatics*, 2018, 59 (1): 19-27. DOI: 10. 1016/j. psym. 2017. 08. 005.
- [60] Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5 (5): e00341. DOI: 10. 1002/prp. 2. 341.
- [61] 周梁, 赵江燕, 董美美, 等. 国内孟鲁司特钠致不良反应文献分析 [J]. 中国当代医药, 2021, 28 (4): 200-202. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2021. 04. 057.
- Zhou L, Zhao JY, Dong MM, et al. Literature analysis of adverse drug reactions induced by Montelukast Sodium [J]. *Chin Mod Med*, 2021, 28 (4): 200-202. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2021. 04. 057.
- [62] 吴光华, 马姝丽. 孟鲁司特钠不良反应分析 [J]. 医药导报, 2020, 39 (6): 868-873. DOI: 10. 3870/j. issn. 1004-0781. 2020. 06. 029.
- Wu GH, Ma SL. Review of adverse reactions of Montelukast Sodium [J]. *Herald Med*, 2020, 39 (6): 868-873. DOI: 10. 3870/j. issn. 1004-0781. 2020. 06. 029.
- [63] Glockler-Lauff SD, Finkelstein Y, Zhu JQ, et al. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study [J]. *J Pediatr*, 2019, 209: 176-182. e4. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2019. 02. 009.
- [64] Aldea PA, García-Sáiz M, Sanz áE. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the Vigibase (®) [J]. *Drug Saf*, 2016, 39 (1): 69-78. DOI: 10. 1007/s40264-015-0360-2.
- [65] Montella S, Maglione M, de Stefano S, et al. Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders [J]. *Ital J Pediatr*, 2012, 38: 29. DOI: 10. 1186/1824-7288-38-29.
- [66] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (13): 973-977. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 13. 004.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Clinical application expert consensus of leukotriene receptor antagonist in common childhood respiratory diseases [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2016, 31 (13): 973-977. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 13. 004
- [67] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组 (筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性鼻炎诊治指南 (第一版, 2019 年) [J]. 中华内科杂志, 2019, 58 (9): 636-655. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2019. 09. 004.
- The Respiratory Allergy Group of Chinese Society of Allergy; the Asthma Group of Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of allergic asthma (2019, the first edition) [J]. *Chin J Intern Med*, 2019, 58 (9): 636-655. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2019. 09. 004.
- [68] 刘璐, 刘东海, 王燕侠, 等. 奥马珠单抗治疗儿童中重度难治性过敏性哮喘的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41 (4): 291-297. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20200617-00517.
- Liu L, Liu DH, Wang YX, et al. Omalizumab in the therapy of children with moderate-to-severe refractory allergic asthma [J]. *Int J Respir*, 2021, 41 (4): 291-297. DOI: 10. 3760/cma. j. cn131368-20200617-00517.
- [69] 刘世英, 殷勇. 奥马珠单抗在儿童重度过敏性哮喘治疗中的应用 [J]. 医学综述, 2019, 25 (13): 2525-2529. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2019. 13. 007.
- Liu SY, Yin Y. Omalizumab for treatment of severe allergic asthma in children [J]. *Med Recapitulate*, 2019, 25 (13): 2525-2529. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2019. 13. 007.
- [70] 奥马珠单抗治疗过敏性鼻炎哮喘专家组, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性鼻炎哮喘的中国专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41 (3): 179-185. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2018. 03. 007.
- Expert Group on Omazumab in the Treatment of Allergic Asthma; the Subspecialty Group of Asthma, the Society of Respiratory, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on omalizumab in the treatment of allergic asthma [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2018, 41 (3): 179-185. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2018. 03. 007.
- [71] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24 (1): 1-14. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2017. 01. 001.
- The Chinese Allergic Rhinitis Collaborative Research Group. Consensus guideline for the safety of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 24 (1): 1-14. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2017. 01. 001.
- [72] Wang KY, Sindher SB, Stinson R, et al. Efficacy and safety of omalizumab in pediatric patients with high immunoglobulin E levels: a case series [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2018, 39 (4): 289-291. DOI: 10. 2500/aap. 2018. 39. 4146.
- [73] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医药教育协会儿科专业委员会, 等. 奥马珠单抗在儿童过敏性鼻炎哮喘临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (12): 881-890. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210531-00621.
- China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases; Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, et al. Expert consensus on the clinical application of Omalizumab in children with allergic asthma [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2021, 36 (12): 881-890. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210531-00621.
- [74] Hamelmann E, Vogelberg C, Szefer SJ. Tiotropium for the treatment of asthma in adolescents [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18 (3): 305-312. DOI: 10. 1080/14656566. 2017. 1285906.
- [75] Hamelmann E, Szefer SJ. Efficacy and safety of tiotropium in children and adolescents [J]. *Drugs*, 2018, 78 (3): 327-338. DOI: 10. 1007/s40265-018-0862-1.
- [76] 姜鸿飞, 张罗. 变应性鼻炎免疫治疗 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55 (5): 562-568. DOI: 10. 3760/cma. j. cn15330-20200108-00014.
- Lou HF, Zhang L. The allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 55 (5): 562-568. DOI: 10. 3760/cma. j. cn15330-20200108-00014.
- [77] Turkalj M, Banic I, Anzic SA. A review of clinical efficacy, safety, new developments and adherence to allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis caused by allergy to ragweed pollen (*Ambrosia artemisiifolia*) [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11: 247-257. DOI: 10. 2147/PPA. S70411.
- [78] James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17 (1): 55-59. DOI: 10. 1097/ACI. 0000000000000335.
- [79] Tortajada-Girbès M, Bousquet R, Bosque M, et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12 (9): 745-754. DOI: 10. 1080/17476348. 2018. 1507740.

(收稿日期: 2021-07-20)

(本文编辑: 李建华)