

儿童毛细支气管炎后反复喘息的危险因素分析

季妙玉 吕佳美 梁春婵 李海燕 董琳

摘要 目的 研究毛细支气管炎患儿出院1年后反复喘息的发生情况及危险因素,并比较呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)和人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)感染患儿的反复喘息发生率。**方法** 收集2018年1~12月温州医科大学附属第二医院育英儿童医院收治的932例因毛细支气管炎住院患儿的鼻咽部分泌物,采用聚合酶链反应-毛细电泳片段分析法(polymerase chain reaction-capillary electrophoresis fragment analysis, PCR-CEFA)检测呼吸道病毒核酸。出院后随访1年,比较反复喘息组与非反复喘息组的临床资料,以及RSV、HRV感染患儿反复喘息发生率。**结果** 共检出981株病毒,以HRV 333株(33.9%)和RSV 319株(32.5%)最常见。随访成功435例,随访1年时有130例患儿(29.9%)发生反复喘息,其中,HRV组的反复喘息发生率明显高于RSV组(37.7% vs 25.5%, $\chi^2 = 5.504$, $P = 0.019$)。反复喘息组中男性、既往喘息史、哮喘家族史、家族过敏性疾病史、HRV感染比例均高于非反复喘息组(χ^2 分别为13.715、12.913、6.795、5.706、4.664, $P < 0.05$)。**结论** RSV、HRV是毛细支气管炎患儿的主要病原体;HRV感染后反复喘息发生率高于RSV感染;男性、既往喘息病史、哮喘家族史、HRV感染为毛细支气管炎患儿发生反复喘息的危险因素。

关键词 毛细支气管炎 反复喘息 呼吸道病毒 危险因素

中图分类号 R725.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.020

Risk Factors for Recurrent Wheezing after Bronchiolitis in Children. JI Miaoyu, LV Jiamei, LIANG Chunchan, et al. Department of Pediatric Respiratory Diseases, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To study the occurrence and risk factors of recurrent wheezing in children with bronchiolitis 1 year after discharge from the hospital, and to compare the incidence of recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) and human rhinovirus (HRV) infections. **Methods** The nasopharyngeal secretions of 932 children with bronchiolitis hospitalized in the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University from January to December 2018 were collected, and the respiratory virus nucleic acid was detected by polymerase chain reaction-capillary electrophoresis fragment analysis (PCR-CEFA). Follow-up to 1 year after discharge, compare the clinical data of recurrent wheezing group and non-recurrent wheezing group, and the incidence of recurrent wheezing in children with RSV and HRV infection. **Results** A total of 981 strains of viruses were detected, 333 (33.9%) strains of HRV and 319 (32.5%) strains of RSV were the most common. 435 cases were followed up successfully. Followed up for 1 year, 130 children (29.9%) had repeated wheezing. Among them, the probability of recurrent wheezing in the HRV group was significantly higher than that in the RSV group (37.7% vs 25.5%, $\chi^2 = 5.504$, $P = 0.019$). The proportions of male children, previous wheezing history, family history of asthma, family history of allergic diseases, and HRV infection in the recurrent wheezing group were all higher than those in the non-recurrent wheezing group (χ^2 were 13.715, 12.913, 6.795, 5.706, 4.664, $P < 0.05$). **Conclusion** RSV and HRV are the main pathogens in children with bronchiolitis. The incidence of recurrent wheezing after HRV infection was higher than that of RSV infection. Male, previous history of wheezing, family history of asthma, and HRV infection are the risk factors for recurrent wheezing in children with bronchiolitis.

Key words Bronchiolitis; Recurrent wheezing; Respiratory virus; Risk factor

毛细支气管炎是全世界婴幼儿重大的健康负担

之一。随着聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术的应用,对毛细支气管炎的病毒病原研究也不断加深。目前,呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)仍是引发毛细支气管炎的首要病原体,占50%~80%^[1,2]。人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)感染率仅次于RSV,占20%~40%^[1,3]。其他能引起毛细支气管炎的病原包括人偏肺病毒

基金项目:浙江省医药卫生学科平台项目(2018ZD031)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿
童呼吸科(季妙玉、吕佳美、梁春婵、李海燕、董琳);323000 丽水市中心
医院儿科(季妙玉)

通信作者:董琳,电子信箱:donglin@wzhealth.com

(human metapneumovirus, HMPV)、人博卡病毒(human bocavirus, HBoV)、腺病毒(adenovirus, ADV)等。

生命早期需要住院的毛细支气管炎是其发生反复喘息、哮喘的危险因素^[4]。其影响因素众多,包括病原、家族哮喘及过敏性疾病史、既往喘息史、被动吸烟等^[5-7]。研究显示,生命早期的 RSV 毛细支气管炎与各年龄段的反复喘息均密切相关^[7,8]。更有研究发现,相较于 RSV,HRV 毛细支气管炎的患儿发生反复喘息、哮喘的风险更高^[9-11]。但上述影响因素与毛细支气管炎后反复喘息及哮喘的相关性仍无定论。本研究拟通过对住院毛细支气管炎患儿进行为期 1 年的随访研究,了解反复喘息的发生情况,对反复喘息的危险因素进行分析,并比较 RSV 和 HRV 感染患儿的反复喘息发生率。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2018 年 1~12 月温州医科大学附属第二医院育英儿童医院收治的 932 例毛细支气管炎患儿。纳入标准:①临床诊断为毛细支气管炎,诊断标准参考《诸福棠实用儿科学》第 8 版^[12];②喘息次数 ≤ 2 次;③年龄在 2 岁以下。排除标准:患慢性心肺疾病(先天性心脏病、支气管炎肺发育不良、肺纤维化等)、先天性呼吸道畸形、早产、双胎、免疫缺陷等基础疾病者。本研究经温州医科大学附属第二医院育英儿童医院医学伦理学委员会审批(伦理学审批号:2017 科研课题第 89 号),所有患儿家属均签署知情同意书。

2. 标本的采集与处理:在患儿入院 24h 内,采用无菌负压吸痰法,采集约 1ml 鼻咽分泌物置于无菌 0.9% 氯化钠溶液中,将标本迅速送至儿科临床实验室,使用 TANBead® OptiPure Viral Auto Tube(台湾圆点奈米技术股份有限公司,型号:SLA-32)试剂盒进行自动磁珠提取,将提取后的核酸置于 PCR 管中,并置于 -20°C 冰箱中保存。

3. PCR-CEFA 检测病毒核酸:①病原检测:检测病毒包括 RSV、HRV、ADV、流感病毒(influenza virus, Flu)、人副流感病毒(human parainfluenza virus, HPIV)、HBoV、HMPV、人冠状病毒(human coronavirus, HCoV);②引物设计:根据 NCBI 上公布的病原体的序列,进行 Blast 比对分析,从而得到反转录引物混合液(RT primer mix)和 PCR 引物混合液(PCR primer mix);③多重 PCR 扩增:按说明书在 PCR 管内加入试剂(宁波海尔施基因科技有限公司,产品批

号:180111004、190325003、190514002)和样品以进行目的片段的反转录步骤,混匀后进行孵育,然后在 4°C 保存。之后按比例在新 PCR 管内加入试剂和样品以进行目的片段的 PCR 步骤,混合后进行热循环反应,然后在 4°C 保存;④毛细电泳片段分析:配制毛细电泳体系,用遗传分析仪(美国 Thermo Fisher 公司,型号:ABI 3500Dx)对样品中的 PCR 扩增产物进行毛细电泳片段分析。具体检测由宁波海尔施基因科技有限公司完成。

4. 临床资料的收集:收集患儿的年龄、性别、既往喘息史、特应症史、过敏指标等资料。部分患儿家属因停机、空号等原因在后续流行病学资料比较时予以剔除。

5. 病例随访:对病毒核酸检测阳性的患儿在出院后 3、6、12 个月时以电话或门诊就诊方式进行随访,记录其发生喘息情况。

6. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析进行危险因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:932 例毛细支气管炎患儿中,男患儿 702 例(75.3%),女患儿 230 例(24.7%);患儿年龄为 1~24 个月,中位年龄为 6 个月; ≤ 6 月龄 472 例(50.6%), > 6 月龄 460 例(49.4%)。

2. 病毒检出情况:932 例中有 822 例病毒检测为阳性,病毒阳性率为 88.2%,共检出 981 株病毒,以 RSV 和 HRV 居多,其中 HRV 333 株(33.9%),RSV 319 株(32.5%),HPIV 105 株(10.7%),HMPV 79 株(8.1%),FLU 63 株(6.4%),ADV 36 株(3.7%),HBoV 29 株(3.0%),HCoV 17 株(1.7%)。病毒混合感染共 150 例(16.1%)。

3. 随访情况:随访时共纳入毛细支气管炎患儿 519 例,其中随访成功例数为 435 例,失访 84 例,失访原因包括预留电话错误、停机、空号。在患儿出院 3、6、12 个月时通过电话或门诊就诊方式进行随访发现,发生反复喘息者分别为 35 例(8.0%)、61 例(14.0%)、130 例(29.9%)。根据随访 1 年时发生喘息的次数,将患儿分为反复喘息组(喘息次数 ≥ 3 次)130 例和非反复喘息组(喘息次数 < 3 次)305 例。

4. 反复喘息组与非反复喘息组的流行病学资料

比较:反复喘息组的男性、既往喘息史、有哮喘家族史及家族过敏性疾病史比例均明显高于非反复喘息组(χ^2 分别为 13.715、12.913、6.795、5.706, $P < 0.05$)。而两组在年龄、住院天数、湿疹史、被动吸烟史方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 反复喘息组与非反复喘息组的流行病学资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]				
项目	反复喘息组 ($n = 130$)	非反复喘息组 ($n = 305$)	t/χ^2	P
男性	114(87.7)	217(71.1)	13.715	<0.001
年龄(月)	7.49 $\pm$ 4.12	7.78 $\pm$ 4.25	-0.651	0.515
住院天数(天)	5.78 $\pm$ 2.18	5.47 $\pm$ 2.34	1.314	0.190
既往喘息史	65(50)	97(31.8)	12.913	<0.001
湿疹史	61(46.9)	144(47.2)	0.003	0.956
哮喘家族史	18(13.8)	19(6.2)	6.795	0.009
家族过敏性疾病史	48(36.9)	78(25.6)	5.706	0.017
被动吸烟史	74(56.9)	179(58.7)	0.117	0.733

5. 反复喘息组与非反复喘息组的临床特征比较:两组患儿的发热、三凹征、气促、全身/吸入糖皮质激素、支气管扩张剂的使用、吸氧方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。两组均无入住 ICU 病例。

表 2 反复喘息组与非反复喘息组的临床特征比较[$n(\%)$]				
项目	反复喘息组 ($n = 130$)	非反复喘息组 ($n = 305$)	χ^2	P
发热	36(27.7)	109(35.7)	2.655	0.103
三凹征	48(36.9)	87(28.5)	3.004	0.083
气促	15(11.5)	21(6.9)	2.600	0.107
哮鸣音	130(100.0)	305(100.0)	-	-
湿啰音	12(9.2)	24(7.9)	0.223	0.637
吸氧	53(40.8)	120(39.3)	0.077	0.781
全身糖皮质激素	99(76.2)	213(69.8)	1.794	0.180
支气管扩张剂	116(89.2)	273(89.5)	0.007	0.931
吸入糖皮质激素	130(100.0)	305(100.0)	-	-

6. 反复喘息组与非反复喘息组的病毒病原学比较:反复喘息组共 130 例,检出病毒株 151 株,非反复喘息组共 305 例,检出病毒株 329 株。反复喘息组 HRV 构成比明显高于非反复喘息组($\chi^2 = 4.664$, $P < 0.05$),而两组 RSV 构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 3.710$, $P > 0.05$)。其余病毒构成比的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。进一步将患儿分为 RSV 感染组($n = 153$)和 HRV 感染组($n = 167$),HRV 感染组反复喘息发生率(63/167,37.7%)明显高于 RSV 感染组(39/153,25.5%, $\chi^2 = 5.504$, $P = 0.019$)。其余病毒由于例数较少故未予比较。

表 3 反复喘息组与非反复喘息组的病毒病原学比较[$n(\%)$]				
项目	反复喘息组 ($n = 151$)	非反复喘息组 ($n = 329$)	χ^2	P
RSV	39(25.8)	114(34.7)	3.710	0.054
HRV	63(41.7)	104(31.6)	4.664	0.031
FLU	13(8.6)	25(7.6)	0.145	0.703
HPIV	14(9.3)	32(9.7)	0.025	0.875
HMPV	14(9.3)	20(6.1)	1.603	0.206
HBov	3(2.0)	14(4.3)	1.559	0.212
ADV	3(2.0)	13(4.0)	1.240	0.266
HCOV	2(1.3)	7(2.1)	0.058	0.810

7. 反复喘息组与非反复喘息组的过敏指标比较:在反复喘息组中,血嗜酸性粒细胞计数(blood eosinophil count, B-Eos)升高、总 IgE 升高者分别为 10 例(7.7%)、74 例(56.9%),进行 SIgE 检查的共 43 例,其中升高者占 23.3%(10/43);在非反复喘息组中, B-Eos 升高、总 IgE 升高者分别为 16 例(5.2%)、152 例(49.8%),95 例进行 SIgE 检查的患儿中升高者占 32.6%(31/95)。两组患儿 B-Eos、总 IgE、SIgE 升高方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

8. 反复喘息的危险因素分析:采用 χ^2 检验对流行病学资料进行分析,结果发现,性别、HRV 感染、既往喘息病史、家族哮喘史、家族过敏性疾病史与反复喘息的发生相关;进一步进行多因素 Logistic 回归分析,结果发现,男性、既往喘息病史、家族哮喘病史,HRV 感染均为病毒感染后毛细支气管炎后 1 年反复喘息的危险因素(表 4)。

表 4 毛细支气管炎后反复喘息的多因素 Logistic 回归分析		
项目	OR(95% CI)	P
HRV 感染	0.513(0.330 ~ 0.795)	0.003
男性	0.354(0.195 ~ 0.644)	0.001
既往喘息史	0.498(0.321 ~ 0.772)	0.002
哮喘家族史	0.360(0.172 ~ 0.751)	0.006
家族过敏性疾病史	0.647(0.407 ~ 1.030)	0.067

讨 论

毛细支气管炎是婴幼儿时期最常见的下呼吸道感染,也是住院患儿中最常见的疾病^[13]。研究显示,毛细支气管炎住院患儿中有 25% ~ 40% 在 3 岁前会出现反复喘息^[5,13,14]。本研究随访成功 435 例患儿因毛细支气管炎住院患儿,其中 130 例(29.9%)在 1 年时发生反复喘息,需引起高度重视。

本研究中毛细支气管炎患儿的病毒阳性率为 88.2%,与国内外研究基本一致^[1]。HRV、RSV 是主

要病原体,HRV 的比例略高于 RSV,这与国内一项前瞻性队列研究的研究结果相似,但也与一些研究结果不一致^[1,6,15,16]。可能与本研究中 6 月龄以上患儿占比(49.4%)较高以致 HRV 检出率偏高有关,也可能与不同地区及不同流行年份有关。目前,关于毛细支气管炎的病毒感染种类与其后反复喘息的相关性仍存在争议。多项研究发现,RSV、HRV 感染是毛细支气管炎发病 3 年后反复喘息的危险因素^[6,9]。相较于 HRV-A、HRV-B、HRV-C 感染的毛细支气管炎患儿更易发生反复喘息和哮喘^[10,11]。美国一项多中心前瞻性队列研究显示,HRV-C 感染及 IgE 致敏的毛细支气管炎患儿在 3 岁时发生反复喘息的风险显著高于 RSV 感染患儿^[9]。但也有研究认为,反复喘息、哮喘的发生与病毒感染无明确相关性^[17]。本研究发现,HRV 毛细支气管炎发病后 1 年反复喘息发生率明显高于 RSV 毛细支气管炎,HRV 感染是毛细支气管炎后反复喘息的危险因素,与许多国内外研究结果相一致^[18]。这可能是由于 HRV 感染后 Th2 介导的免疫反应比 RSV 感染更为显著^[19]。另外,还可能与钙黏蛋白相关家族成员 3(cadherin-related family member 3,CDHR3)等位基因突变有关,有研究显示,该基因是 HRV-C 的独特受体,亦是儿童早期哮喘的易感基因,相较于 RSV 感染,HRV-C 感染患儿发生反复喘息、哮喘的风险更高^[3,10]。

Szulman 等^[5]对 2011~2012 年的 1063 例住院患儿进行随访研究发现,男性与反复喘息的发生相关。本研究进行 Logistic 回归分析后亦得出,男性是毛细支气管炎后反复喘息的危险因素之一。有研究认为,男婴在功能残气量水平的最大呼气流量值相较于女婴更低,因而更容易发生反复喘息,也有可能男婴对于气源性过敏原更为敏感相关^[5,20]。这种不同性别对哮喘的易感性不同,可能是基因和环境暴露的综合结果^[21]。一项针对 273 例因急性呼吸道感染(其中 66.3%为毛细支气管炎)住院患儿进行的随访研究发现,随访至 12 个月时,既往喘息病史是患儿发生反复喘息的危险因素^[22]。3 岁内有反复喘息史的患儿发生哮喘的风险比没有反复喘息史的患儿至少高 37 倍^[23]。有既往喘息病史的患儿,其气道致敏程度和概率增加,更易发生气道高反应性,从而引起反复喘息甚至哮喘的发生^[5,22]。在本研究中亦发现,既往喘息病史是毛细支气管炎患儿发生反复喘息的危险因素之一。

还有研究显示,一级亲属的哮喘家族史与反复喘

息的发生相关^[18]。一项研究对 150 例毛细支气管炎住院患儿进行随访发现,出生后 6 个月内需要住院的毛细支气管炎和一级亲属存在哮喘家族史是 3 岁内婴幼儿发生反复喘息的重要危险因素^[24]。Alfonso 等^[25]对 636 例新生儿进行了 6 年的前瞻性随访研究发现,6 岁时有 12.8%的患儿发生哮喘,63%的患儿至少发生一次喘息,35%的患儿反复喘息,哮喘家族史是哮喘的危险因素。本研究通过 Logistic 回归分析亦发现,哮喘家族史是毛细支气管炎患儿发生反复喘息的危险因素之一。这可能与有哮喘史的母亲给胎儿提供了促过敏环境,后代的 Th2 偏倚性反应增强有关,此在一定程度上增加了反复喘息的发生率^[24,26]。

综上所述,RSV、HRV 是毛细支气管炎的主要病原,HRV 感染 1 年后反复喘息发生率显著高于 RSV 感染患儿,男性、HRV 感染、既往喘息史、哮喘家族史均是发生反复喘息的危险因素,但本研究未发现其他病毒、过敏指标、过敏性疾病家族史与反复喘息存在相关性,有待于延长随访时间或对某一因素展开专项研究予以进一步证实。

参考文献

- 1 Tan J, Wu J, Jiang W, *et al.* Etiology, clinical characteristics and coinfection status of bronchiolitis in Suzhou[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 135
- 2 Greenberg D, Dagan R, Shany E, *et al.* Incidence of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants born at 33–36 weeks of gestational age compared with those born at term: a retrospective cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(2): 256, e1–256, e5
- 3 Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, *et al.* Bronchiolitis needs a revisit: distinguishing between virus entities and their treatments[J]. Allergy, 2019, 74(1): 40–52
- 4 Wang G, Han D, Jiang Z, *et al.* Association between early bronchiolitis and the development of childhood asthma: a Meta-analysis[J]. BMJ Open, 2021, 11(5): e043956
- 5 Szulman GA, Freilij H, Behrends I, *et al.* Recurrent wheezing: prevalence and associated factors in infants from Buenos Aires City, Argentina[J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 2017, 74(6): 419–426
- 6 Amat F, Plantard C, Mulliez A, *et al.* RSV–hRV coinfection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis[J]. J Med Virol, 2018, 90(5): 867–872
- 7 王改梅. 毛细支气管炎后反复喘息的危险因素[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(4): 239–243
- 8 Shi T, Ooi Y, Zaw EM, *et al.* Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood[J]. J Infect Dis, 2020, 222(Suppl 7): S628–S633

- 9 Hasegawa K, Mansbach JM, Bochkov YA, *et al.* Association of rhinovirus C bronchiolitis and immunoglobulin E sensitization during infancy with development of recurrent wheeze [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(6): 544–552
- 10 Bergroth E, Aakula M, Elenius V, *et al.* Rhinovirus type in severe bronchiolitis and the development of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 588–595
- 11 Raita Y, Camargo CA Jr, Bochkov YA, *et al.* Integrated – omics endotyping of infants with rhinovirus bronchiolitis and risk of childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(6): 2108–2117
- 12 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1276–1277
- 13 Mansbach JM, Hasegawa K, Geller RJ, *et al.* Bronchiolitis severity is related to recurrent wheezing by age 3 years in a prospective, multi-center cohort[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(3): 428–430
- 14 Dumas O, Hasegawa K, Mansbach JM, *et al.* Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(4): 1371–1379
- 15 Guo J, Zhu W, Wang H, *et al.* Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 38
- 16 Chen S, Gu W, Wu M, *et al.* Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis in infants: 2 – year follow up in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 250
- 17 陈赛男, 王宇清, 郝创利, 等. 儿童毛细支气管炎反复喘息的发生情况及危险因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(9): 660–664
- 18 Garcia – Garcia ML, Gonzalez – Carrasco E, Bracamonte T, *et al.* Impact of prematurity and severe viral bronchiolitis on asthma development at 6 – 9 years[J]. *J Asthma Allergy*, 2020, 13: 343–353
- 19 Fedele G, Schiavoni I, Nenna R, *et al.* Analysis of the immune response in infants hospitalized with viral bronchiolitis shows different Th1/Th2 profiles associated with respiratory syncytial virus and human rhinovirus[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(5): 555–557
- 20 Bozaykut A, Paketci A, Sezer RG, *et al.* Evaluation of risk factors for recurrent wheezing episodes [J]. *J Clin Med Res*, 2013, 5(5): 395–400
- 21 Abo – Zaid G, Sharpe RA, Fleming LE, *et al.* Association of infant eczema with childhood and adult asthma: analysis of data from the 1958 birth cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(7): 1415
- 22 Nicolai A, Frassanito A, Nenna R, *et al.* Risk factors for virus – induced acute respiratory tract infections in children younger than 3 years and recurrent wheezing at 36months follow – up after discharge [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2): 179–183
- 23 Meireles – Neto I, Pimentel AM, Parreira JN, *et al.* Recurrent wheezing, allergic rhinitis, and maternal asthma as predictors of asthma in children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(3): 204–209
- 24 Rinawi F, Kassir I, Tamir R, *et al.* Bronchiolitis in young infants: is it a risk factor for recurrent wheezing in childhood? [J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(1): 41–48
- 25 Alfonso J, Pérez S, Bou R, *et al.* Asthma prevalence and risk factors in school children: the RESPIR longitudinal study[J]. *Allergol Immunopathol*, Madr, 2020, 48(3): 223–231
- 26 Owora AH, Zhang Y. Childhood wheeze trajectory – specific risk factors: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(1): 34–50

(收稿日期: 2022 – 04 – 14)

(修回日期: 2022 – 04 – 28)

(接第 101 页)

- 13 Luporsi E, André F, Spyrtos F, *et al.* Ki – 67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 895–915
- 14 刘晓琪, 徐美林, 王菁, 等. Gli – 2 在胸腺肿瘤组织中的表达及其与 Ki – 67 的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 10: 525–529
- 15 Loehrer PJ Sr, Jirutek M, Aisner S, *et al.* Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial[J]. *Cancer*, 2001, 91(11): 2010–2015
- 16 Ma K, Gu Z, Han Y, *et al.* The application of postoperative chemotherapy in thymic tumors and its prognostic effect[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4): 696–704
- 17 Fu H, Gu ZT, Fang WT, *et al.* Long – term survival after surgical treatment of thymic carcinoma: a retrospective analysis from the Chinese alliance for research of thymoma database[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 619–625
- 18 Ma J, Sun X, Huang L, *et al.* Postoperative radiotherapy and tumor recurrence after complete resection of stage II/III thymic tumor: a Meta – analysis of cohort studies[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4517–4526

(收稿日期: 2022 – 03 – 08)

(修回日期: 2022 – 11 – 07)