

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210122.1426.018.html\(2021-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210122.1426.018.html(2021-01-25))

吸入糖皮质激素治疗婴幼儿毛细支气管炎的 meta 分析*

张倩,方浩然,李渠北

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心/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)

[摘要] **目的** 系统评价吸入糖皮质激素(ICS)治疗婴幼儿毛细支气管炎的疗效及安全性。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库中发表的关于 ICS 治疗婴幼儿毛细支气管炎的随机对照试验(RCTs),采用 RevMan5.3 软件及 Stata12.0 软件对数据进行 meta 分析。**结果** 共纳入 9 项研究,1 047 例患儿。meta 分析结果显示:ICS 可明显缩短喘息缓解时间($MD = -1.25$ d, $95\%CI: -1.47 \sim -1.04$, $P < 0.01$)及肺部哮鸣音消失时间($MD = -1.96$ d, $95\%CI: -2.97 \sim -0.95$, $P = 0.0001$),但不能缩短平均住院时间($MD = -0.87$ d, $95\%CI: -2.00 \sim -0.25$, $P = 0.13$)及降低毛细支气管炎再发喘息发生率($OR = 0.85$, $95\%CI: 0.40 \sim 1.79$, $P = 0.67$)。纳入研究均未见严重不良事件报道。**结论** ICS 可改善毛细支气管炎患儿急性期症状及体征,但不能预防毛细支气管炎后喘息的发生。

[关键词] 糖皮质激素类;呼吸疗法;细支气管炎;婴幼儿;meta 分析

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1018-05

Efficacy of inhaled corticosteroids for bronchiolitis in infants: a meta-analysis*

ZHANG Qian, FANG Haoran, LI Qubei

(Respiratory Center, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University / Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders / National Clinical Research Center for Child Health and Disorders / Chinese International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders / Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy of inhaled corticosteroids (ICS) in infants with bronchiolitis. **Methods** Related databases such as PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, Wangfang database, were comprehensively searched for relevant randomized controlled trials about ICS intreatment of bronchiolitis in infants. RevMan 5.3 software and Stata 12.0 software were used for performing this meta-analysis. **Results** A total of 9 studies, involved 1 047 patients were included in this meta-analysis. Meta-analysis showed that, ICS could significantly shorten asthmatic relief time ($MD = -1.25$ d, $95\%CI: -1.47 \sim -1.04$, $P < 0.01$) and the time of wheezing rale disappearance ($MD = -1.96$ d, $95\%CI: -2.97 \sim -0.95$, $P = 0.0001$), while ICS showed no effect on reducing average hospitalization time ($MD = -0.87$ d, $95\%CI: -2.00 \sim -0.25$, $P = 0.13$) and incidence of post-bronchiolitic wheezing ($OR = 0.85$, $95\%CI: 0.40 \sim 1.79$, $P = 0.67$). No serious adverse events were observed in all included studies. **Conclusion** ICS can improve clinical symptoms and signs in infants with bronchiolitis, while it has effect on preventing post-bronchiolitic wheezing.

[Key words] glucocorticoids; respiratory therapy; bronchiolitis; infants; meta-analysis

急性毛细支气管炎是婴幼儿常见的下呼吸道感染性疾病^[1],也是导致 1 岁以内患儿住院的最常见原因。有研究表明婴幼儿期的急性毛细支气管炎病史是哮喘发病的危险因素^[2-4],可严重影响患儿的生活

质量,并增加社会医疗负担,现已成为全球高度重视的公共卫生问题^[5]。糖皮质激素对哮喘、喉炎等呼吸系统喘息性疾病有较好的治疗疗效,但目前有关糖皮质激素治疗毛细支气管炎仍存在争议,主要体现为:

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2015shm5zx120082)。

作者简介:张倩(1995—),硕士,主要从事小儿呼吸系统疾病研究。

(1)国外认为毛细支气管炎为自限性疾病,治疗应以对症支持为主,不推荐使用糖皮质激素^[6],但国内指南指出可选用吸入糖皮质激素(inhaled corti-costero-ids,ICS)治疗毛细支气管炎^[7];(2)有研究显示 ICS 可预防毛细支气管后喘息^[8-9],但也有研究得出不同结论^[10],ICS 能否预防毛细支气管炎后喘息尚不清楚。因此,本研究通过对既往发表的有关 ICS 治疗毛细支气管炎的文献进行系统评价,以进一步明确 ICS 在婴幼儿毛细支气管炎中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 检索策略

系统检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库中发表的有关 ICS 治疗婴幼儿毛细支气管炎的随机对照试验(randomized controlled trial,RCTs)。检索时限均从建库至 2019 年 10 月。同时手工检索纳入文献及相关综述的参考文献作为补充。英文检索词为: bronchiolitis、capillary bronchitis、budesonide、beclomethasone、inhaled corticoster-oids、fluticasone ICS;中文检索词为:毛细支气管炎、布地奈德、倍氯米松、吸入糖皮质激素、氟替卡松。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准,(1)研究类型:RCTs;(2)研究对象:急性毛细支气管炎患儿;(3)干预措施:试验组为接受 ICS 治疗的患儿;对照组除未使用 ICS 外其余治疗措施均与试验组相同;(4)结局指标:喘憋缓解时间、肺部哮鸣音消失时间、平均住院时间、再发喘息发生率、不良反应;(5)文献语种限制为英文或中文。排除标准:(1)重复发表或数据不完整的文献;(2)干预措施为 ICS 联合支气管扩张剂的文献;(3)Jadad 评分小于 3 分的文献。

1.3 资料提取与质量评价

由 2 名研究者按照检索策略独立完成初步检索,再根据纳入及排除标准筛选文献,交叉核对结果,如遇分歧,则通过与第 3 名研究者讨论决定。参考 Cochrane 工作手册推荐的方法编制资料提取表。具体提取信息包括:第一作者姓名、发表年份、研究国家、病例数、年龄、具体干预措施、随访时间、结局指标。

采用 Jadad 量表进行文献质量评价,具体评价内容包括:随机方法及其隐匿、盲法、退出与失访。评分标准为:≥3 分为较高质量研究,≤2 分为低质量研究。

1.4 统计学处理

采用 RevMan5.3 软件及 Stata12.0 软件进行 meta 分析。计数资料采用比值比(odds ratio,OR)及其 95%置信区间(confidence interval,CI)表示,计量资料采用均数差(mean difference,MD)及其 95%CI 表示。应用 Cochrane Q 检验和 I^2 统计量对纳入研究进行异质性分析;若 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$,提示存在显著异质性,采用敏感性分析探索异质性来源。结局指标的 meta 分析均采用随机效应模型,对不能行 meta 分析的结局指标行描述性分析。采用 Egger 检测发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及文献特征

初步检出相关文献 1 124 篇,通过剔除重复文献,根据纳入及排除标准进一步筛选,最终纳入 9 篇文献^[9-17],病例总数为 1 047 例,具体文献筛选流程见图 1。纳入文献的基本特征见表 1。纳入文献的偏倚风险评价结果见表 2。

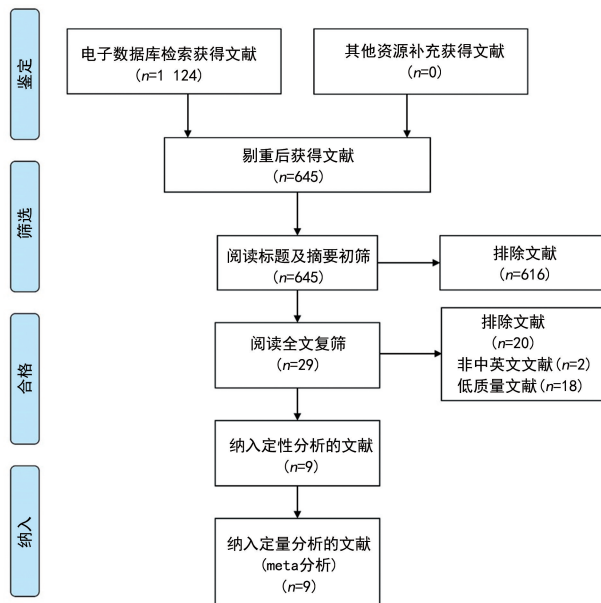


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献的基本特征

文献及发表年	国家	n		年龄		干预措施		随访时间	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
KAJOSAARI 等 ^[9] 2000	芬兰	76	41	0~9 个月	0~9 个月	布地奈德气雾剂,每次 500 μg,3 次/天,疗程 2 个月	空白对照	2 年	④
CADE 等 ^[10] 2000	英国	82	79	<12 个月	<12 个月	布地奈德气雾剂,每次 1 mg,2 次/天,疗程 2~3 周	安慰剂	1 年	④
ERMERS 等 ^[11] 2009	荷兰	119	124	<13 个月	<13 个月	丙酸倍氯米松气雾剂,每次 200 μg,2 次/天,疗程 3 个月	安慰剂	1 年	④

续表 1 纳入文献的基本特征

文献及发表年	国家	n		年龄		干预措施		随访时间	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
WONG 等 ^[12] 2000	英国	24	24	2 周至 12 个月	2 周至 12 个月	丙酸氟替卡松气雾剂, 每次 50 μ g, 2 次/天, 疗程 3 个月	安慰剂	1 年	④⑤
RICHTER 等 ^[13] 1998	英国	21	19	<12 个月	<12 个月	布地奈德气雾剂, 每次 1 mg, 2 次/天, 连用 5 d; 以后每次 50 μ g, 2 次/天, 疗程 6 周	安慰剂	6 个月	③④
FOX 等 ^[14] 1999	英国	25	24	<12 个月	<12 个月	布地奈德气雾剂, 每次 200 μ g, 2 次/天, 疗程 8 周	安慰剂	1 年	④⑤
晁占湖等 ^[15] 2007	中国	34	30	6~18 个月	6~18 个月	布地奈德混悬液 0.5 mg 加生理盐水 2 mL 雾化吸入, 2 次/天, 疗程 4 周	空白对照	1 年	①②④
李振传等 ^[16] 2016	中国	100	100	2~21 个月	2~21 个月	布地奈德混悬液雾化吸入, 每次 2 mL, 2 次/天, 连用 3~5 d; 以后吸入布地奈德气雾剂, 每次 200 μ g, 1 次/天, 疗程 3 个月	空白对照	—	①②
王瑶等 ^[17] 2012	中国	63	63	2.5~18.0 个月	2.5~18.0 个月	布地奈德混悬液雾化吸入(1 个月至 1 岁每次 0.5 mg; >1~3 岁每次 1 mg), 2 次/天	空白对照	—	①②③

①: 喘憋缓解时间; ②: 肺部哮鸣音消失时间; ③: 平均住院时间; ④: 再发喘息发生率; ⑤: 不良反应; —: 此项无数据。

表 2 纳入文献的 Jadad 评分(分)

文献及发表年	随机方法及其隐匿	盲法	退出与失访	总分
KAJOSAARI 等 ^[9] 2000	1	2	1	4
CADE 等 ^[10] 2000	1	2	1	4
ERMERS 等 ^[11] 2009	2	2	1	5
WONG 等 ^[12] 2000	1	2	1	4
RICHTER 等 ^[13] 1998	1	2	1	4
FOX 等 ^[14] 1999	1	2	1	4
晁占湖等 ^[15] 2007	2	1	0	3
李振传等 ^[16] 2016	2	1	0	3
王瑶等 ^[17] 2012	2	1	0	3

2.2 meta 分析结果

2.2.1 喘憋缓解时间

共纳入 3 项 RCTs^[15-17], 各研究之间无统计学异质性($P=0.24, I^2=30\%$)。采用随机效应模型的

meta 分析, 结果显示, 试验组的喘憋缓解时间明显短于对照组, 差异有统计学意义($MD=-1.25$ d, 95% $CI: -1.47 \sim -1.04, P<0.01$), 见表 3。

2.2.2 肺部哮鸣音消失时间

共纳入 3 项 RCTs^[15-17], 各研究间存在统计学异质性($P<0.01, I^2=92\%$)。采用随机效应模型的 meta 分析, 结果显示, 试验组的肺部哮鸣音消失时间明显短于对照组, 差异有统计学意义($MD=-1.96$ d, 95% $CI: -2.97 \sim -0.95, P=0.00$), 见表 3。

2.2.3 平均住院时间

共纳入 2 项 RCTs^[13,17], 各研究之间存在统计学异质性($P=0.09, I^2=65\%$)。采用随机效应模型的 meta 分析, 结果显示, ICS 不能缩短毛细支气管患儿住院时间($MD=-0.87$ d, 95% $CI: -2.00 \sim -0.25, P=0.13$), 见表 3。

表 3 ICS 治疗婴幼儿毛细支气管炎的 meta 分析

结局指标	meta 分析效应值	异质性检验($I^2, \%$)	P
喘憋缓解时间 ^[15-17]	-1.25 d(-1.47~-1.04)	30	<0.01
肺部哮鸣音消失时间 ^[15-17]	-1.96 d(-2.97~-0.95)	92	<0.01
平均住院时间 ^[13,17]	-0.87 d(-2.00~-0.25)	65	0.09
再发喘息发生率 ^[9-15]	0.85(0.40~1.79)	58	0.67
不良反应发生率 ^[12,14]	5.63(0.63~49.92)	0	0.12

计数资料采用 OR 及其 CI 表示, 计量资料采用均数差 MD 及其 95% CI 表示。

2.2.4 再发喘息发生率

共纳入 6 项 RCTs^[9-15], 各研究之间存在统计学

异质性($P=0.03, I^2=58\%$)。采用随机效应模型的 meta 分析结果显示, ICS 不能降低毛细支气管炎患儿

的再发喘息发生率($OR=0.85, 95\%CI:0.40\sim1.79, P=0.670$),见表 3。

2.2.5 不良反应

纳入研究均无严重不良事件报道,有 2 项 RCTs^[12,14]报道了口腔霉菌感染,但试验组与对照组发生率差异无统计学意义($OR=5.63, 95\%CI:0.63\sim49.92, P=0.120$),见表 3。

2.3 敏感性分析

对存在统计学异质性的结局指标采用逐篇剔除

法进行敏感性分析。结果显示,肺部哮鸣音消失时间及再发喘息发生率剔除前后 meta 分析结果一致,提示研究结果稳定;平均住院时间剔除前后 meta 分析结果不一致,提示研究结果欠稳定,见表 4。

2.4 发表偏倚

以纳入文献最多的结局指标为例评估发表偏倚。Egger 检验结果提示无明显发表偏倚($P=0.994$),见图 2。

表 3 敏感性分析结果

结局指标	剔除前效应量(95%CI)	剔除后效应量(95%CI)波动范围
肺部哮鸣音消失时间	-1.96 d(-2.97~-0.95)	-2.40 d(-2.85~-1.95)至-1.74 d(-2.93~-0.56)
平均住院时间	-0.87 d(-2.00~0.25)	-1.32 d(-1.87~-0.77)至-0.14 d(-1.40~1.12)
再发喘息发生率	0.85(0.40~1.79)	0.65(0.37~1.15)至1.06(0.50~2.23)

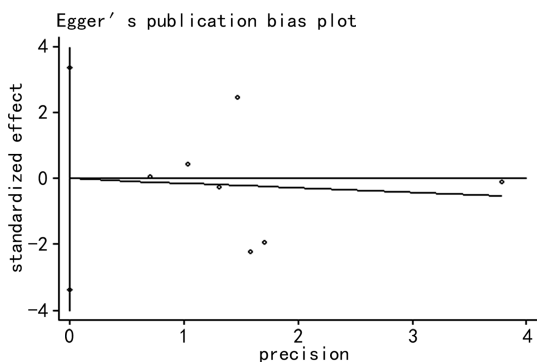


图 2 Egger 线性回归漏斗图

3 讨论

毛细支气管炎导致的气道上皮损伤及炎性反应是患儿急性期喘憋症状的主要原因^[12,14],也可能与随后的呼吸系统喘息性疾病发生有关^[10-19]。有研究表明,毛细支气管炎后儿童哮喘发病率高达 25%^[9]。目前认为毛细支气管炎的免疫紊乱主要与哮喘发生发展相关的 Th1/Th2 类细胞因子失衡相关,表现为 Th2 类细胞因子(如 IL-4、IL-17 等)功能亢进,而 Th1 类细胞因子处于相对抑制状态^[20-21],导致机体对病毒的清除能力下降、多种炎症因子释放增加,进而出现气管痉挛和阻塞而致喘憋^[22-24]。ICS 是治疗气道急、慢性炎症的一线药物,可以有效减轻气道炎症和气道高反应性。吸入疗法不需要患儿刻意配合,药物以气溶胶的形式输出,随呼吸气流进入体内,适用于任何年龄的儿童。目前国内普遍应用 ICS 治疗毛细支气管炎^[25],尤其对于特异性体质患儿更推荐使用^[26],但缺乏循证医学依据,而国外并未对 ICS 治疗毛细支气管炎作出推荐。此外,关于 ICS 是否可减少毛细支气管炎后再发喘息也存在争议^[8-11,27]。因此通过系统评价和 meta 分析进一步明确 ICS 对于毛细支气管炎患儿有无益处显得尤为重要。

本 meta 分析结果显示 ICS 可缩短毛细支气管炎患儿喘憋缓解时间及肺部哮鸣音消失时间,这与国内毛细支气管炎专家共识^[7]及 ICS 儿科应用专家共识^[27]推荐一致,进一步为以上指南提供了循证医学依据。ICS 改善毛细支气管炎患儿急性期症状及体征的可能机制如下:(1)抑制中性粒细胞激活和迁移,减轻气道黏膜充血、水肿和黏液分泌;(2)抑制 Th2 细胞活化,减少 IL-4、IL-17 等细胞因子产生,降低气道高反应性并促进上皮细胞修复;(3)抑制 B 淋巴细胞合成 IgA、IgE 等免疫球蛋白,从而减少免疫球蛋白介导的嗜酸性粒细胞脱颗粒及组胺、白三烯等炎症介质生成,降低气道高反应性^[28-29]。本 meta 分析结果显示 ICS 不能明显缩短毛细支气管炎患儿平均住院时间,但由于纳入的研究所处医院的诊疗水平不同,其住院、出院的指征不统一,且纳入病例数较少,故该结论有待进一步研究验证。本 meta 分析结果显示 ICS 不能改善毛细支气管炎后再发喘息发生率,这与前期 BLOM 等^[30]的 meta 分析结果一致。其可能机制为毛细支气管炎后再发喘息发生于疾病恢复期,但婴幼儿对糖皮质激素的反应性与疾病的严重程度呈正相关,故恢复期使用 ICS 预防毛细支气管炎后再发喘息可能效果欠佳。本研究纳入的文献均无严重不良事件报道,提示 ICS 治疗毛细支气管炎安全可靠。但有 2 项 RCTs 报道了 ICS 组有患儿发生口腔真菌感染,故在临床应用时应注意在治疗结束后加强口腔清洁。

本 meta 分析存在一定局限性:(1)部分纳入研究缺乏双盲、安慰剂对照设计;(2)纳入研究随访时间不一致;(3)由于纳入研究的试验组干预措施(ICS 种类、剂量、疗程)不完全一致,因此应用 ICS 治疗毛细支气管炎的适宜方案仍有待进一步研究。

综上所述,ICS 可改善毛细支气管炎患儿急性期

症状及体征,且未发现治疗过程中有严重不良反应发生,但当前证据不支持使用 ICS 预防毛细支气管炎后再发喘息。由于纳入研究本身的局限性,以上结论仍需更多的高质量、多中心 RCTs 进一步验证。

参考文献

- [1] RODRIGUEZ-MARTINEZ C E, CASTRO-RODRIGUEZ J A, NINO G, et al. The impact of viral bronchiolitis phenotyping: Is it time to consider phenotype-specific responses to individualize pharmacological management? [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2020, 34: 53-58.
- [2] DUMAS O, HASEGAWA K, MANSBACH J M, et al. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1371-1379.
- [3] LEI W T, LIN H H, TSAI M C, et al. The effects of macrolides in children with reactive airway disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3825-3845.
- [4] EGRON C, ROSZYK L, ROCHETTE E, et al. Serum soluble receptor for advanced glycation end-products during acute bronchiolitis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(10): 1429-1435.
- [5] WANG X, LI Y, O'BRIEN K L, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4): 497-510.
- [6] RALSTON S L, LIEBERTHAL A S, MEISSNER H C, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5): 1474-1502.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 168-171.
- [8] 李萍, 严永东. 吸入普米克令舒对毛细支气管炎后喘息的影响[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2010, 30(3): 648-649.
- [9] KAJOSAARI M, SYVÄNEN P, FÖRARS M, et al. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus bronchiolitis may decrease subsequent asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2000, 11(3): 198-202.
- [10] CADE A, BROWNLEE K G, CONWAY S P, et al. Randomized placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 82(2): 126-130.
- [11] ERMERS M J, ROVERS M M, VAN WOENSEL J B, et al. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomized double blind placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2009, 338: b897.
- [12] WONG J Y, MOON S, BEARDSMORE C, et al. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(2): 388-394.
- [13] RICHTER H, SEDDON P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing[J]. *J Pediatr*, 1998, 132(5): 849-853.
- [14] FOX G F, EVERARD M L, MARSH M J, et al. Randomized controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing[J]. *Arch Dis Child*, 1999, 80(4): 343-347.
- [15] 晁占湖, 王有福. 吸入糖皮质激素干预毛细支气管炎后喘息的临床分析[J]. *儿科药学杂志*, 2007, 13(4): 22-24, 27.
- [16] 李振传, 梁晨, 马金永. 吸入糖皮质激素治疗 200 例毛细支气管炎疗效观察[J]. *中国保健营养*, 2016, 26(15): 242.
- [17] 王瑶. 两种方法治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(23): 43-44.
- [18] HASEGAWA K, MANSBACH J M, BOCHKOV Y A, 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.
- [19] MARLOW R, FINN A, HENDERSON J. Assessing the association between bronchiolitis in infancy and recurrent wheeze: a whole English birth cohort case-control study [J]. *Thorax*, 2019, 74(5): 503-505.
- [20] BOSNAR M, BOSNJAK B, CUZIC S, et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide induce murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte macrophage colony stimulating factor and interleukin-1beta [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(1): 104-113.

- [8] OHTSUKI M, KUBO H, MORISHIMA H, et al. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(9):1053-1062.
- [9] MENTER A, STROBER B E, KAPLAN D H, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(4):1029-1072.
- [10] ENAMANDRAM M, KIMBALL A B. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2):287-289.
- [11] YANG E J, SMITH M P, LY K, et al. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1993-2000.
- [12] LANGLEY R G, TSAI T F, FLAVIN S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178:114-123.
- [13] LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(14):1318-1328.
- [14] EGEBERG A. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):345-356.
- [15] CONTI H R, GAFFEN S L. IL-17-Mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans* [J]. *J Immunol*, 2015, 195(3):780-788.

(收稿日期:2020-10-27 修回日期:2020-12-26)

(上接第 1022 页)

- [21] LEGG J P, HUSSAIN I R, WARNER J A, et al. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(6):633-639.
- [22] LAMBRECHT B N, HAMMAD H, FAHY J V. The cytokines of asthma [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):975-991.
- [23] VAN DER FITS L, BOLDER R, HEEMSKERK-VAN DER MEER M, et al. Adenovector 26 encoded prefusion conformation stabilized RSV-F protein induces long-lasting Th1-biased immunity in neonatal mice[J]. *NPJ Vaccines*, 2020, 5:49.
- [24] EFSTATHIOU C, ABIDI S H, HARKER J, et al. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(24):5045-5058.
- [25] 安娜, 丁翔宇, 张古英, 等. 儿童医院毛细支气管炎住院患儿用药分析 [J]. *中国药业*, 2018, 27(19):86-89.
- [26] KORPPI M. Therapeutic strategies for pediatric bronchiolitis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(1):95-103.
- [27] 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 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(02):95-107.
- [28] FERNANDES R M, BIALY L M, VANDERM EER B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(6):CD004878.
- [29] 杨柳. 吸入性糖皮质激素对气道高反应性的应用及作用机制 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3):664-669.
- [30] BLOM D, ERMERS M, BONT L, et al. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24(1):CD004881.

(收稿日期:2020-10-17 修回日期:2020-12-05)