

• 论 著 •

血清 IL-34、suPAR 水平对哮喘患儿预后不良的预测价值

周 博, 刘文春[△]

恩施土家族苗族自治州中心医院儿童神经呼吸康复科, 湖北恩施 445000

摘 要:目的 探讨血清白细胞介素(IL)-34、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平对哮喘患儿预后的预测价值。方法 将 2020 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 184 例哮喘患儿纳入研究作为哮喘组,另选取同时期于该院进行体检的 184 例健康儿童作为健康组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组儿童血清 IL-34、suPAR 水平。对哮喘组患儿进行 1 年随访,采用哮喘控制测试(ACT)评分表评估其预后情况。采用 Logistic 回归分析哮喘患儿预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-34、suPAR 水平对哮喘患儿预后的预测价值。结果 哮喘组患儿血清 IL-34 与 suPAR 水平均高于健康组($P < 0.05$)。预后不良发生率为 22.65%(40/181)。预后不良组早产、被动吸烟、有哮喘家族史、呼吸道感染史、饲养宠物、病情严重程度为重度的患儿所占比例及血清 IL-34、suPAR 水平均高于预后良好组($P < 0.05$),有母乳喂养的患儿所占比例低于预后良好组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,早产、哮喘家族史、病情严重程度为重度,IL-34 与 suPAR 高水平均是哮喘患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$),母乳喂养为保护因素($P < 0.05$)。血清 IL-34、suPAR 联合预测哮喘患儿预后不良的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.896(95%CI: 0.842~0.936),大于 IL-34 单独预测的 AUC($Z=2.636, P=0.008$)与 suPAR 单独预测的 AUC($Z=2.430, P=0.015$)。结论 哮喘患儿血清 IL-34 与 suPAR 水平上调,二者均是哮喘患儿预后不良的危险因素,对哮喘患儿预后有良好的预测价值且二者联合使用的预测效能更高。

关键词:哮喘; 白细胞介素-34; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 预后; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.018

中图法分类号:R446.11;R562.2+5

文章编号:1673-4130(2024)06-0733-05

文献标志码:A

The predictive value of serum IL-34 and suPAR for poor prognosis in children with asthma

ZHOU Bo, LIU Wenchun[△]

Department of Pediatric respiratory, Neurology and Rehabilitation, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum interleukin(IL)-34 and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) for poor prognosis in children with asthma. **Methods** A total of 184 children with asthma admitted to the hospital from January 2020 to December 2021 were enrolled in the study as the asthma group, and 184 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled as the healthy group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the serum levels of IL-34 and suPAR in the two groups. The children in the asthma group were followed up for 1 year, and the prognosis was evaluated using the Asthma Control Test (ACT) score table. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in children with asthma. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum IL-34 and suPAR levels for the prognosis of children with asthma. **Results** The asthma group had significantly higher serum levels of IL-34 and suPAR than the healthy group ($P < 0.05$). The incidence of poor prognosis was 22.65% (40/181). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher proportion of children with preterm birth, passive smoking, a family history of asthma, a history of respiratory infection, pet rearing, severe disease and serum levels of IL-34 and suPAR ($P < 0.05$), and a significantly lower proportion of children with breast feeding ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that preterm birth, family history of asthma, severe disease, and high levels of IL-34 and suPAR were

risk factors for poor prognosis in children with asthma ($P < 0.05$), while breastfeeding was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the combination of serum IL-34 and suPAR for predicting poor prognosis in children with asthma was 0.896 (95%CI: 0.842–0.936), which was greater than the AUC of IL-34 alone ($Z = 2.636$, $P = 0.008$) and the AUC of suPAR alone ($Z = 2.430$, $P = 0.015$).

Conclusion Children with asthma have elevated serum levels of IL-34 and suPAR, both of which are risk factors for poor prognosis in children with asthma. Both of them have a good predictive value for the prognosis of children with asthma, and the combination of the two has higher predictive efficiency.

Key words: asthma; interleukin-34; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; prognosis; children

哮喘是一种临床常见的慢性肺部疾病,主要临床特征包括可逆性气道阻塞、慢性气道炎症、气道高反应性,具有遗传性、反复性、不能治愈等特点,多发于儿童^[1]。据报道,哮喘在全球范围内影响约 20.00% 的儿童,在我国儿童中发病率在 0.25%~4.63%,而且发病率还在逐年增长,若未进行及时有效的控制,会对患儿的健康与生命造成巨大威胁^[2-3]。目前,针对哮喘已有包括糖皮质激素吸入在内的多种治疗手段,但由于该疾病的异质性极强,有大量患者的病情无法控制,预后不良,而针对炎症介质的靶向治疗为哮喘的个性化治疗提供了新的方法,对改善患者的预后具有重大临床意义^[4]。故寻找可影响和评估哮喘患儿预后情况的炎症指标对哮喘患儿的临床诊治与预后改善具有重要意义。白细胞介素(IL)-34 是一种促炎因子,会结合集落刺激因子-1 受体,调控炎症因子的合成与巨噬细胞增殖分化,与免疫性疾病、炎症性疾病、癌症等多种疾病的发生、进展相关^[5]。李永强等^[6]研究发现,IL-34 在慢性阻塞性肺疾病患者中呈高表达,而且其表达水平与肺功能存在一定相关性。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)是一种位于细胞表面的尿激酶型纤溶酶原酶受体,可影响免疫活化与炎症反应,常用于机体损伤、癌症、炎症疾病的预后评估^[7-8]。姚欢迎等^[9]报道,suPAR 在慢性阻塞性肺疾病、肺炎等肺部疾病患者中呈异常表达。有研究显示,suPAR 水平与成人哮喘严重程度有关,suPAR 水平越高,患者症状越严重,而且预后更差^[10]。IL-34 与 suPAR 均为炎症相关物质,但在炎症性疾病哮喘中的表达情况及对患儿预后的影响如何却鲜有报道。鉴于此,本研究对哮喘患儿血清 IL-34、suPAR 水平进行检测并探讨二者对患儿预后的预测价值,以期为哮喘患儿靶向治疗与预后改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的 184 例哮喘患儿纳入研究作为哮喘组,其中男 111 例、女 73 例,年龄 3~13 岁、平均(6.25 ± 1.82)

岁。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[11]中哮喘的诊断标准;(2)依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[11]中的治疗标准为患儿实施治疗;(3)年龄小于 14 岁;(4)接受抽血检查且血清标本采集前 2 个月内未接受过相关治疗。排除标准:(1)咳嗽变异性哮喘患儿;(2)合并心、肝、肾等重要脏器严重功能不全;(3)合并先天性代谢性疾病、先天性心肺疾病或过敏性疾病;(4)合并恶性肿瘤、免疫缺陷疾病;(5)合并其他呼吸系统疾病;(6)患有急性感染性疾病;(7)治疗依从性差。另选取同期于本院进行体检的 184 例健康儿童作为健康组,其中男 114 例、女 70 例,年龄 3~13 岁、平均(6.50 ± 1.79)岁。哮喘组和健康组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有参与研究儿童的监护人均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 于患儿入院当日收集其临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、是否早产、是否被动吸烟、首次发病年龄、是否母乳喂养、家族哮喘史、个人过敏史、呼吸道感染史、过敏性鼻炎史、有无饲养宠物、病情严重程度等。

1.2.2 血液标本采集及血清 IL-34、suPAR 水平检测 抽取两组受试儿童(哮喘组于入院次日清晨,健康组于体检当天)空腹静脉血 5 mL 于促凝管中,4℃环境中以 4 000 r/min 离心 10 min 后分离上层血清标本,置于-80℃保存待测。检测时取出血清标本并于室温下解冻,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 IL-34(货号 MEXN-H3560,规格 48T/96T)和 suPAR(货号 MEXN-H4353,规格 48T/96T)水平,ELISA 检测试剂盒均购自上海美轩生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书中的步骤进行检测。

1.2.3 随访与分组 对所有患儿进行为期 1 年的随访。随访形式为微信语音、电话或到院复查,频率为每月 1 次。每次随访均采用哮喘控制测试(ACT)评分表^[12]评估患儿的病情控制情况。评分表共包括 5

个问题,每个问题的评分范围为 1~5 分,总分为 25 分。每次 ACT 评分均≥20 分的患儿视为控制良好,纳入预后良好组;至少有一次 ACT 评分<20 分的患儿视为未完全控制,纳入预后不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析哮喘患儿预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 IL-34 与 suPAR 水平对哮喘患儿预后不良的预测价值,采用 *Z* 检验比较 ROC 曲线下面积(AUC)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 哮喘组与健康组血清 IL-34 与 suPAR 水平比较 哮喘组患儿血清 IL-34 与 suPAR 水平均高于健康组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 随访结果 对哮喘组患儿进行 1 年随访,随访结束时 有 3 例患儿脱落,其余 181 例患儿中有 41 例

患儿预后不良,140 例患儿预后良好,预后不良发生率为 22.65%(40/181)。

表 1 哮喘组与健康组血清 IL-34 与 suPAR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-34(pg/mL)	suPAR(ng/mL)
哮喘组	184	47.05±8.57	4.36±1.12
健康组	184	12.13±4.03	3.31±1.06
<i>t</i>		50.017	9.236
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 预后不良组与预后良好组临床资料及 IL-34、suPAR 水平比较 两组患儿性别、年龄、BMI、首次发病年龄、个人过敏史、过敏性鼻炎史比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);预后不良组患儿中早产、有被动吸烟、有哮喘家族史、有呼吸道感染史、饲养宠物、病情严重程度为重度的患儿所占比例及血清 IL-34 与 suPAR 水平均明显高于预后良好组(*P*<0.05),有母乳喂养的患儿所占比例低于预后良好组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 预后不良组与预后良好组临床资料及 IL-34、suPAR 水平比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*/*n*)

项目	预后不良组(<i>n</i> =41)	预后良好组(<i>n</i> =140)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	26/15	83/57	0.226	0.635
年龄(岁)	5.90±1.68	6.45±1.86	1.701	0.091
BMI(kg/m ²)	24.25±2.73	23.58±2.66	1.410	0.160
早产(是/否)	9/32	10/130	7.402	0.007
被动吸烟(有/无)	14/27	25/115	4.978	0.026
首次发病年龄(岁)	1.85±0.53	2.05±0.61	1.899	0.059
母乳喂养(有/无)	22/19	107/33	8.030	0.005
哮喘家族史(有/无)	11/30	17/123	5.231	0.022
个人过敏史(有/无)	9/32	15/125	3.482	0.062
呼吸道感染史(有/无)	9/32	12/128	4.308	0.038
过敏性鼻炎史(有/无)	8/33	13/127	2.313	0.128
饲养宠物(有/无)	12/29	21/119	4.331	0.037
病情严重程度(重度/轻中度)	25/16	36/104	17.647	<0.001
IL-34(pg/mL)	55.39±13.53	44.39±6.90	7.019	<0.001
suPAR(ng/mL)	5.13±1.16	4.13±1.08	5.127	<0.001

2.4 Logistic 回归分析哮喘患儿预后不良的影响因素 以哮喘患儿预后情况为因变量,以表 2 中差异有统计学意义的因素作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,变量赋值情况见表 3。多因素 Logistic 回归分析显示,早产、哮喘家族史、病情严重程度为重度,以及 IL-34 与 suPAR 高水平均是导致哮喘患儿预后不良的危险因素(*P*<0.05),母乳喂养为保护因素(*P*<0.05)。见表 4。

表 3 Logistic 回归分析中变量赋值情况

变量	赋值	变量	赋值
早产	否=0,是=1	饲养宠物	无=0,有=1
被动吸烟	无=0,有=1	病情严重程度	轻中度=0,重度=1
母乳喂养	有=0,无=1	IL-34	实测值
哮喘家族史	无=0,有=1	suPAR	实测值
呼吸道感染史	无=0,有=1	预后情况	良好=0,不良=1

2.5 血清 IL-34 与 suPAR 水平对哮喘患儿预后不良的预测效能 ROC 曲线分析显示,IL-34 单独预测哮喘患儿预后不良的 AUC 为 0.784(95%CI:0.717~0.842),灵敏度、特异度分别为 70.73%、90.71%,截断值为 51.31 pg/mL;suPAR 单独预测哮喘患儿预后不良的 AUC 为 0.765(95%CI:0.697~0.825),灵敏度、特异度分别为 75.61%、86.43%,截断值为 4.98 pg/mL;二者联合预测哮喘患儿预后不良的 AUC 为 0.896(95%CI:0.842~0.936),灵敏度、特异度分别为 87.80%、83.57%,联合预测的 AUC 大于 IL-34 单独预测的 AUC($Z=2.636, P=0.008$)及 suPAR 单独预测的 AUC($Z=2.430, P=0.015$)。见图 1。

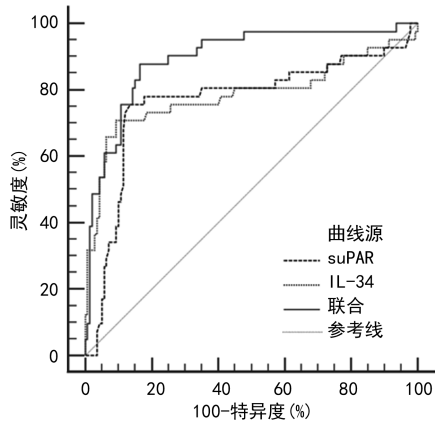


图1 血清 IL-34 与 suPAR 水平用于预测哮喘患儿预后不良的 ROC 曲线

表 4 多因素 Logistic 回归分析哮喘患儿预后不良的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
早产	1.582	0.711	4.949	4.863	1.207~19.594	0.026
被动吸烟	1.210	0.628	3.713	3.354	0.979~11.485	0.054
母乳喂养	-0.571	0.244	5.475	0.565	0.350~0.911	0.019
哮喘家族史	1.428	0.723	3.902	4.171	1.011~17.206	0.048
呼吸道感染史	0.819	0.525	2.436	2.269	0.811~6.349	0.119
饲养宠物	1.080	0.579	3.482	2.946	0.947~9.164	0.062
病情严重程度	1.987	0.561	12.542	7.292	2.438~21.897	<0.001
IL-34	1.929	0.593	10.582	6.883	2.153~22.006	0.001
suPAR	1.798	0.602	8.920	6.037	1.856~19.645	0.003

3 讨 论

哮喘是一种呼吸道炎症性疾病,主要是由嗜酸性粒细胞等炎症细胞导致,该病的临床表现主要有气短、咳嗽、粗喘、胸部压迫等症状,会导致许多并发症,对肺功能造成较大损伤,严重影响患儿发育与健康,给家庭造成沉重负担^[13-14]。目前临床控制哮喘反复的方法虽在不断进步,但仍有部分患儿预后情况不佳^[15]。因此,寻找可以准确、高效评估哮喘患儿预后的血清标志物并据此调整治疗方案非常必要。

IL-34 是多数器官组织均会合成并释放的细胞因子,可介导单核-巨噬细胞增殖、分化等生物学行为,参与破骨细胞产生过程,调控炎症因子释放,对机体炎症与免疫应答均具有调节作用^[16]。王心晓等^[17]研究发现,在同样以气流受阻为特征的慢性炎症性疾病(慢性阻塞性肺疾病)患者中,血清 IL-34 水平明显升高,其水平与慢性阻塞性肺疾病严重程度相关,可作为判断疾病严重程度的重要指标。LUO 等^[18]的研究表明,慢性牙周炎患者 IL-34 表达水平上调,其通过介导患者炎症反应参与疾病发展,并反映牙周炎的严重程度。suPAR 是在多种免疫活性细胞表面均有表达的可溶性、多功能受体,其与配体结合可活化纤溶酶

原,介导信号通路,调节细胞黏附、转移等行为,当受到炎症刺激时,suPAR 水平会升高^[19-20]。付庆萍等^[21]报道,suPAR 可作为反映免疫系统激活水平的指标,肺部发生免疫应答会使中性粒细胞增加,细胞表面胞质蛋白被激活,中性粒细胞转移被强化,导致 suPAR 水平升高。KOTSIOU 等^[22]报道,成人哮喘患者血清 suPAR 水平明显升高,其可反映患者肺功能及炎症损伤程度,对重症哮喘患者有一定的诊断价值。本研究结果显示,哮喘组患者血清 IL-34、suPAR 水平均明显高于健康组,提示 IL-34、suPAR 在哮喘患儿中可能通过影响炎症反应参与疾病的发生与进展。

本研究显示,预后不良组 IL-34、suPAR 水平均高于预后良好组。ROC 曲线分析表明,血清 IL-34 与 suPAR 联合预测哮喘患儿预后不良的 AUC 为 0.896,大于 IL-34、suPAR 单独预测,而且灵敏度较单项指标预测时升高,表明血清 IL-34 与 suPAR 均对哮喘患儿预后具有预测价值,而且二者联合预测效果更好。Logistic 回归分析显示,早产、哮喘家族史、病情严重程度为重度,IL-34 与 suPAR 高水平均是哮喘患儿预后不良的危险因素,而母乳喂养为保护因素,与

李昱剑等^[23]报道结果相似,提示临床需增加对早产、有哮喘家族史、重度哮喘,IL-34 与 suPAR 高水平患儿的关注,及早实施治疗,倡导母乳喂养,以改善患儿的预后。

综上所述,哮喘患儿血清 IL-34 与 suPAR 水平均较健康儿童明显上调,二者均是导致哮喘患儿预后不良的危险因素,对哮喘患儿预后均具有良好的预测价值,而且二者联合预测效能更高,有望推广应用于哮喘患儿预后评估中。本研究仍有一些不足之处,例如纳入样本量偏少,而且未对 IL-34 与 suPAR 影响哮喘患儿预后的机制做具体分析,在将来的研究中需作进一步探讨。

参考文献

[1] AGACHE I, EGUILUZ-GRACIA I, COJANU C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021[J]. *Allergy*, 2021, 76(11):3390-3407.

[2] SZEFLER S J, FITZGERALD D A, ADACHI Y, et al. A worldwide charter for all children with asthma[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(5):1282-1292.

[3] 书文, 李梦龙, 李子昂, 等. 中国哮喘监测城市 0~14 岁儿童哮喘患病率 Meta 分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54 (8):875-883.

[4] GUO X, WANG C, XIE D, et al. Serum dual-specificity phosphatase 1 reflects decreased exacerbation risk, correlates with less advanced exacerbation severity and lower inflammatory cytokines in children with asthma[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(6):60-67.

[5] SHANG J, XU Y, PU S, et al. Role of IL-34 and its receptors in inflammatory diseases [J]. *Cytokine*, 2023, 171 (1):156348-156375.

[6] 李永强, 石志鹏, 黄冬薇, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-34 水平变化与肺功能的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(11):1673-1676.

[7] HUANG Q, XIONG H, YAN P, et al. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Shock*, 2020, 53(4): 416-425.

[8] 王明明, 刘灵芝, 易小明, 等. 血清 CYR61、suPAR、8-OHdG 联合检测在 AECOPD 并发肺动脉高压患者中的临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5):588-593.

[9] 姚欢迎, 马兰, 郭平, 等. 血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在儿童下呼吸道感染中的表达及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(2):83-85.

[10] NIEMELA T, KANKAANRANTA H, VAHATALO I, et al. Relationship between soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) and disease outcome in adult-

onset asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15(1):579-593.

[11] 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.

[12] 吴艳, 董忠尧, 沙春梅. 小青龙颗粒联合沙美特罗丙酸氟替卡松干粉对支气管哮喘患者的疗效及血清 sCD86、S100A4 水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43 (6):749-753.

[13] NACAROGLU H T, BUKE O, GAYRET O B, et al. Serum osteoprotegerin levels in school-aged children with asthma[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(5): 484-489.

[14] MILLER R L, GRAYSON M H, STROTHMAN K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6): 1430-1441.

[15] THOMAS D, MCDONALD V M, PAVORD I D, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved [J] *Eur Respir J*, 2022, 60(5):2102583.

[16] XU W D, HUANG A F, FU L, et al. Targeting IL-34 in inflammatory autoimmune diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):21810-21816.

[17] 王心晓, 齐见旭. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-34 质量浓度变化及临床意义[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2021, 47(2):71-75.

[18] LUO Y, DING Y, CHEN Y. The role of IL-31 and IL-34 in the diagnosis and treatment of chronic periodontitis [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1):20220563-20220571.

[19] RASMUSSEN L J H, PETERSEN J E V, EUGEN-OLSEN J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1):641-663.

[20] MARSLAND A L. SuPAR: a newer biomarker of systemic chronic inflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98(1):263-264.

[21] 付庆萍, 黄万秀. 老年社区获得性肺炎患者血清 suPAR、PTX3 水平与疾病严重程度及死亡率的关系[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(2):215-221.

[22] KOTSIUO O S, PANTAZOPOULOS I, MAV R, et al. Serum levels of urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) discriminate moderate uncontrolled from severe asthma[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11):1776-1784.

[23] 李昱剑, 王杨, 阚璇. 中国儿童哮喘急性发作危险因素 Meta 分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(9):992-995.