

运动性哮喘的研究进展

杨安怀 综述 曹金钟 审校

天津市第三中心医院分院呼吸科,天津 300250

【摘要】 支气管哮喘(简称哮喘)是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,运动性哮喘也称运动诱发性哮喘,属于特殊情况哮喘范畴,是国际运动医学界所关注的热点问题之一,但目前对其病理生理机制、预防管理、具体治疗等尚存在认识不足。本文主要就运动性哮喘的临床特征及相关诊疗进展进行综述,提高对其认识程度及管理水平。

【关键词】 运动性哮喘;运动性气道收缩;诊断;治疗;研究进展

【中图分类号】 R562.2⁵ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1885-05

Research progress of exercise-induced asthma. YANG An-huai, CAO Jin-zhong. Department of Respiration, Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, CHINA

【Abstract】 Bronchial asthma (asthma) is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation. Exercise-induced asthma, also known as exercise-induced asthma, belongs to the category of asthma with special conditions and is one of the hot issues concerned by the international sports medicine community. However, there is still insufficient understanding of its pathophysiological mechanism, prevention and management, and specific treatment. In this paper, the clinical characteristics and related diagnosis and treatment progress of exercise-induced asthma were reviewed to improve the level of understanding and management.

【Key words】 Exercise-induced asthma; Exercise-induced bronchoconstriction; Diagnosis; Treatment; Research progress

哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,具有喘息、气促、胸闷和咳嗽的呼吸道症状,伴有可变性气流受限和气道高反应,呼吸道症状和强度可随时间而变化^[1-2]。临床常见分型^[1]为:过敏性哮喘、非过敏性哮喘、迟发型哮喘、伴有固定气流受限的哮喘、伴有肥胖的哮喘;尚存在一些特殊情况哮喘,其病理生理机制、预防管理、药物治疗与普通哮喘不尽相同,且

目前对其认识存在不足^[2]。运动性哮喘也称运动诱发性哮喘,属于特殊情况哮喘范畴,常见于青少年及游泳等耐力相关运动员,其发病机制至今尚不明确,诊断和治疗亦是国际运动医学界所关注的热点问题之一^[3-4]。本文主要就运动性哮喘的临床特征及相关诊治进展进行综述,提高对其认识程度及管理水平。

通讯作者:曹金钟,医学硕士,主任医师,E-mail:caojinzh@163.com

[31] 徐萍,黄梦琪,廖冰,等. Gd-EOB-DTPA MRI 动态增强预测孤立性肝细胞癌微血管侵犯的单因素及多因素回归分析[J]. 影像诊断与介入放射学, 2017, 26(1): 31-36.

[32] KIM KA, KIM MJ, JEON HM, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: Usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(3): 629-634.

[33] 唐琴. Gd-EOB-DTPA MRI 动态增强评估肝细胞癌微血管侵犯的价值[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.

[34] 武明辉,谭红娜,吴青霞,等. 肝脏磁共振 T2WI 图像纹理特征预测肝细胞癌患者微血管侵犯的价值[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 191-196.

[35] HUI T, CHUAH TK, LOW HM, et al. Predicting early recurrence of hepatocellular carcinoma with texture analysis of preoperative MRI: a radiomics study [J]. ClinRadiol, 2018, 73(12): 1011-1056.

[36] 马霄虹,朱永健,王爽,等. 增强 MRI 纹理分析术前预测原发性肝癌肝细胞癌微血管侵犯的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(5): 327-332.

[37] 钟倩男. 探讨 MRI 影像组学术前预测肝细胞性肝癌微血管侵犯的价值[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2019.

[38] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446.

[39] HESKETH RL, ZHU AX, OKLU R. Radiomics and circulating tumor cells: personalized care in hepatocellular carcinoma [J]. Diagn Interv Radiol, 2015, 21(1): 78-84.

[40] ZHU YJ, FENG B, WANG S, et al. Model-based three-dimensional texture analysis of contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a potential tool for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2019, 18(1): 720-732.

[41] ACHARYA UR, HAGIWARA Y, SUDARSHAN VK, et al. Towards precision medicine: from quantitative imaging to radiomics [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(1): 6-24.

[42] YIP SS, AERTS HJ. Applications and limitations of radiomics [J]. Phys Med Biol, 2016, 61(13): R150-R166.

(收稿日期:2020-08-25)

1 运动性哮喘的特征

1.1 运动性哮喘(exercise-induced asthma, EIA)/运动性气道收缩(exercise-induced bronchoconstriction, EIB) 运动引起的呼吸道症状是由于运动导致的急性气道狭窄,包括 EIA 和 EIB^[5]。EIA 是指由运动诱发的哮喘发作,是指在剧烈运动之后,出现咳嗽、气喘、呼吸困难、胸闷等临床症状,并以瞬间的气道阻力增加及气道高反应性为特征表现。EIB 被认为是 EIA 的一种病理状态,一般仅伴随肺功能相关参数下降、气道阻力变高等实验室指标的改变^[6]。EIA 患者除运动外还伴有诸如感染、吸入变应原等其他诱发因素,而 EIB 患者导致喘息发作或肺功能减低的唯一原因就是运动^[3]。EIA 和 EIB 这两个词在过去经常互换使用,目前推荐将没有哮喘和过敏症的人群运动后诱发呼吸道症状描述为 EIB,而 EIA 是指支气管哮喘患者运动后出现支气管收缩^[5]。但也有国内外学者^[2,7]为了区别二者发病机制的不同,主张用 EIB 代替 EIA。

1.2 运动性哮喘的发病机制

1.2.1 经典学说 ①气道重加温学说:该学说与呼吸道热量交换相关。运动过程伴随呼吸通气量显著增加,热能由气道黏膜快速转移至呼吸气流中,造成气道在运动后出现冷却现象,引起支气管血管收缩;运动过程结束后,由于气道内快速复温,可引起气道黏膜充血、血管通透性增加,出现气道水肿、狭窄,引起气流受限和哮喘发作。②渗透压学说:该学说与呼吸道黏膜快速水分丢失相关。运动时通气量显著增加,引起气道黏膜表面液体水分快速蒸发,形成高渗透压状态,进而刺激肥大细胞脱颗粒以及包括嗜酸性粒细胞在内的多种细胞释放炎症介质,引起气道平滑肌的收缩和气道的狭窄。运动性高通气引起气道重加温和高渗透压改变,可产生脱水状态及一系列相应肺功能变化。运动方式、运动持续时间和运动剧烈程度都会引起运动期间吸入空气的含水量变化,导致气道脱水,也是引起运动性哮喘的机制之一^[8]。有研究表明脱水状态是支气管和肺功能紊乱的危险因素^[9]。但 SIMPSON 等^[10]研究显示运动引起的脱水会改变肺功能,但不会改变轻度哮喘运动员呼吸道对干燥空气的反应性。在运动中,随着空气从肺周围流向口腔,气体的温度逐渐降低。气体被干燥和冷却的时间越长,呼气期间的温度就越低。干燥空气过度通气后,肺功能第 1 秒用力呼气量(FEV₁)的下降可能会恶化在耐力运动诱导脱水后恶化。轻度脱水不会增加气道对干燥空气高通气的反应性,但与肺容积的改变有关(即用力肺活量减少,功能残气量和残气量增加)。轻度全身脱水不太可能增加运动员患 EIB 的风险,但当先前存在肺部疾病的运动员脱水时,很容易出现小气道功能异常^[10]。

1.2.2 免疫细胞、免疫活性物质与运动性哮喘炎症及免疫学机制 免疫细胞在 EIA 中的地位越来越重要,与 EIA 相关的免疫细胞主要包括 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞,在运动员呼吸道中尚可见中性粒细胞、上皮细胞数量增加^[5],白三烯、趋化因子、克拉拉细胞蛋白 16 及内皮素等多种炎症介质作为免疫活性物质,也参与了 EIA 的诱发过程^[4]。膜联蛋白 A5 (Annexin A5) 是膜联蛋白家族中的重要成员,也是该家族中首个被结晶并进行结构解析的蛋白,其以钙依赖的方式与酸性磷脂作用,产生一系列体内和体外的功能和作用。Annexin A5 作为一种重要的抗炎介质,能够减少小鼠炎症部位中性粒细胞的聚集,抑制炎症位点磷脂酶 A2 的活性,减少类花生酸的产生,亦可抑制脂多糖介导的炎症反应^[11]。有研究评估 EIB 儿童患者运动前、后呼出气冷凝物 Annexin A5 的水平,发现运动激发试验阴性儿童的运动前呼出气冷凝物 Annexin A5 水平显著高于运动激发试验阳性者,但在运动后两者水平无显著差异;呼出气冷凝物 Annexin A5 水平与 FEV₁% 降低之间呈负相关,提示其可能对 EIB 具有预防作用^[12]。

1.2.3 神经源性因素与运动性哮喘 呼吸道的神经支配主要由副交感神经纤维组成。副交感神经纤维兴奋可导致支气管收缩,并与气道高反应相关^[5]。近期有针对哮喘和非哮喘游泳者的研究^[13]通过记录瞳孔的最大和最小直径、收缩百分比、平均和最大收缩速度(副交感神经参数)、扩张速度以及恢复初始大小的 75% 的总时间的平均值(交感神经参数),发现在具有气道高反应的游泳者中,乙酰甲胆碱激发试验与瞳孔最大和最小直径、收缩百分比以及恢复初始大小的 75% 等待时间等自主神经活动参数均有相关性。自主神经调节参与气道高反应的进展,可能仅在吸入空气中具有可激发性风险的有害成分时存在。高强度运动可增强副交感神经活性,提高支气管平滑肌的张力,进而增加 EIB 的可能性。在污染环境(冷空气、潮湿、污染、过敏原)中进行高强度运动可导致呼吸道上皮损伤,显著增加了 EIB 的易感性^[14],并且这种呼吸道上皮损害可能仅见于存在气道高反应症状和运动性支气管收缩状态^[5]。P 物质、乙酰胆碱和神经生长因子等都可能参与 EIB,其中 P 物质是神经源性炎症的关键介质,其浓度可随高强度运动而升高,因此神经源性炎症也被认为是 EIB 发病机制之一^[15]。

1.3 运动性哮喘与其他因素 JOHANSSON 等^[16]通过分析 2011—2016 年 5 年间有哮喘和无哮喘青少年 5 年的自我报告,发现女性在运动诱发气道症状方面较男性更加明显;从青春期开始到成年早期,运动引起的喉咙紧绷、吸气性喘鸣、咳嗽、胸闷、喘息和呼吸困难的患病率随年龄的增长而增加,在有哮喘人群中

则变化不明显;在青春期报告有多种运动诱发症状的非哮喘人群,其在5年后症状缓解的可能性较小。有报道非洲不同地区青少年EIA患病率差异较大:尼日利亚、肯尼亚以及南非等地区患病率较高^[17],可能与部分城市道路灰尘多、采用生物燃料烹饪食物以及汽车尾气等所致环境恶劣,潜在各种可能引发哮喘症状的过敏物质有关;摩洛哥、津巴布韦和生活在南非城市中心的白人儿童和南非农村的有色学龄青少年的患病率均较低,可能与气候条件、过度拥挤的家庭环境、出生体质量低和环境因素等差异也有相关性。

2 关于EIB的诊断方法

目前普遍认为测定运动前后肺功能的变化是诊断EIB的金标准^[18-19]。针对EIB的诊断,需要通过诱发支气管收缩的直接或间接激发试验,其中应用较广泛的是高强度运动试验和二氧化碳自主过度通气(eucapnic voluntary hyperpnea, EVH)试验(二者均为在干燥空气条件下通过高通气策略使呼吸道黏膜失水),后者可通过设置对照的方式更好的进行标准化^[20]。EVH试验是其他间接或直接支气管激发试验(如运动激发或乙酰甲胆碱激发试验)的替代方法,对诊断EIB较为敏感,也广泛用于评估运动员EIB^[21]。由于儿童在测试期间能够达到目标分钟通气量相对困难,EVH试验后FEV₁下降10%的临界值可以最显著地区分病例和对照组,被认为是诊断支气管收缩的最佳值^[22]。目前FEV₁的变化与EVH试验目标分钟通气量关系仍有争议,有研究结果显示FEV₁的下降并不影响达到目标分钟通气量^[23],但亦有报道女性FEV₁下降的更高,在达到目标分钟通气量方面逊于男性^[22]。在EIB的诊断测试中发现,对乙酰甲胆碱激发越敏感的患者,在运动激发出现运动性支气管收缩后,伴随FEV₁下降的越多^[19]。呼出气一氧化氮(exhaled nitric oxide, eNO)是嗜酸性粒细胞性气道炎症标志物,在EIA(尤其是伴有对屋尘过敏的EIA)患者较高,是EIA的一个很好的预测因子。DREBLER等^[24]报道eNO可作为EIA的筛查工具,在所有可疑患者中依据截断值46.0 ppb可100%筛查EIA,而对于伴有屋尘过敏的患者,35.5 ppb的截断值是EIA的重要标志。

3 EIA/EIB的治疗进展

3.1 药物治疗 哮喘的治疗强调积极控制当前症状,尽最大限度降低未来风险。EIA/EIB属于特殊类型哮喘范畴,其治疗原则与典型性哮喘相同^[1]。目前常用的药物治疗^[7]包括短效吸入 β_2 受体激动剂(short acting beta agonist, SABA)、长效吸入 β_2 受体激动剂(long acting beta agonist, LABA)、白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRA)和吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS);肥大细胞稳定剂是治疗EIB的传统用药,目前在美国已不再应用,在世界

其他国家仍可应用;吸入性抗胆碱能药物和抗组胺药,可能仅在治疗某些EIB患者中起到次要作用。对于反复发作EIA/EIB可应用低剂量ICS或白三烯调节剂控制治疗,为预防症状出现可在运动前吸入短效 β_2 受体激动剂^[1]。

3.1.1 SABA或LABA SABA是目前治疗和预防EIB最有效的药物,指南强烈推荐对所有EIB患者使用SABA,且最好在运动前5~10 min使用^[7]。但长期和频繁使用SABA,可由于 β_2 受体的下调导致机体对药物产生耐受,并降低其保护作用及临床效果。LABA在治疗和预防EIB方面也是有效的,但由于LABA单一治疗的潜在严重不利因素(包括哮喘相关的死亡率、因急性发作需要住院治疗、药物费用和其他各种负担增加等),不建议单独每天应用LABA,可在低剂量ICS不能有效控制哮喘时,与ICS联合使用^[7,25]。

3.1.2 ICS 对于应用SABA治疗后仍有症状出现或SABA治疗效果差的患者,建议每日吸入ICS,不仅有利于控制哮喘症状,而且可以改善肺功能,降低运动刺激引起的气道高反应性,具体治疗效果可能需要2~4周才能看到。但ICS治疗不能完全阻止每日使用 β_2 受体激动剂产生耐受^[7]。有研究对比哮喘和运动性支气管收缩患者吸入糠酸氟替卡松/维兰特罗(每日一次)与吸入丙酸氟替卡松(每日两次)对运动后FEV₁的影响,结果显示在改善运动后FEV₁下降幅度方面两者无显著性差异,表明两者在长期预防运动引起支气管收缩的效果相当,未显示出吸入性激素联合长效支气管扩张剂(ICS/LABA)联合应用的优势^[26]。

3.1.3 LTRA LTRA对EIB的治疗效果可能逊于应用ICS或运动前吸入SABA,但LTRA的药效持续时间较长(最长可达24 h),对于全天从事体力活动的患者或运动员可能更为有用,而且具有每天应用不出现耐受性的优势。对于在运动前吸入SABA后仍有症状以及需要每天或更频繁地吸入SABA的EIB患者,建议每天应用LTRA;且为了达到最大的预防效果,LTRA应在运动前至少2 h服用^[7]。STELMACH等^[27]观察80名EIB青少年对两种不同剂量环索奈德单用(即320 mg/d和160 mg/d)、低剂量环索奈德(160 mg/d)联合LTRA、低剂量环索奈德(160 mg/d)联合LABA的疗效反应,记录临床症状、运动努力后FEV₁最大下降百分比、呼出气一氧化氮值以及呼出气冷凝物中炎症介质情况,结果显示环索奈德320 mg/d组、环索奈德160 mg/d组和环索奈德160 mg/d联合LABA组,治疗8周后,可减少日间症状;环索奈德320 mg/d组、环索奈德160 mg/d联合LTRA组和环索奈德160 mg/d联合LABA组,运动努力后FEV₁最大下降百分比差异性显著;在环索奈德160 mg/d的基础上加入LTRA或LABA后,EIB患者对治疗的阳性反应率更高,表明低

剂量 ICS 联合 LTRA 或 LABA 疗效可能优于高剂量 ICS 单独治疗。

3.1.4 其他 肥大细胞稳定剂(色甘酸钠等)通过阻断肥大细胞脱颗粒和前列腺素 D2 等炎性介质释放,对 EIB 具有保护作用。对于在运动前吸入 SABA 后仍有症状以及需要每天或更频繁地吸入 SABA 的 EIB 患者,建议在运动前应用肥大细胞稳定剂^[7]。抗组胺药用于治疗 EIB 的研究结果存在差异性^[7]:对于在运动前吸入 SABA 后仍有症状以及需要每天或更频繁地吸入 SABA 且伴有过敏症的 EIB 患者,建议使用抗组胺药来预防 EIB(但仅为弱推荐);而对非过敏性 EIB 患者,强烈建议反对应用抗组胺药。吸入性抗胆碱能药物对预防或治疗 EIB 的效果也不尽相同,对于在运动前吸入 SABA 后仍有症状以及需要每天或更频繁地吸入 SABA 的 EIB 患者,建议可在运动前应用吸入性抗胆碱能药物,但仅作为低级别证据的弱推荐^[7]。

3.2 非药物治疗 近年来随着多种治疗药物的不断更新,使得哮喘的控制水平有了很大的提高,但鉴于哮喘的高发率以及相关的医疗保健费用因素,寻找传统药物治疗以外的低成本替代治疗方案在规范的哮喘管理中同等重要。

3.2.1 物理治疗 吸气肌肉训练(inspiratory muscle training, IMT)是一种旨在提高膈肌和其他呼吸辅助肌肉的强度和耐力的技术,能够减轻哮喘患者的呼吸困难,增加吸气肌力量,提高运动能力,可作为相应的低成本替代治疗方案之一^[28]。亦有文献报道包括呼吸运动、体育锻炼、气道廓清以及呼吸肌训练等在内的多种物理治疗技术,对哮喘患者减轻症状、改善生活质量、改善过度通气、缓解焦虑和抑郁状态、降低呼吸频率、减少对支气管扩张剂的需求、增强心肺适应性以及增加吸气肌力量等多方面具有益处^[29]。BUSK 等^[30]报道通过连续 7 d 使用夜间持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)出现慢性肺部劳损,可降低临床稳定的哮喘患者的气道反应性,但对于是否可以减轻哮喘症状和/或治疗药物的应用尚有待进一步研究。DAVID 等^[31]对 68 例 EIB 青少年患者采用双水平正压通气(bi-level positive airway pressure, BIPAP)和 CPAP 两种无创正压通气模式与呼吸道物理治疗,结果表明单纯呼吸道物理治疗对 EIB 严重程度无改善,而两种模式的无创正压通气均可有效地降低气道反应性、改善肺部炎症和缓解 EIB 严重程度,在改善肺部炎症方面 BIPAP 优于 CPAP。正压通气方法治疗哮喘有效性的生理基础^[32]是气道的牵拉作用通过激活抑制性非肾上腺素能非胆碱能神经途径刺激神经元产生一氧化氮(nitric oxide, NO),导致机体诱导 NO 效应的降低,进而打断气道内的炎症循环,产生支气管扩张和抑制炎症的效应。增加吸气压力可促进

气道的更大牵拉伸展,从而增强神经功能对气道炎症反应及平滑肌效应的影响,这一点可以解释 BIPAP 治疗 EIB 效果优于 CPAP 的原因。

3.2.2 长链多不饱和脂肪酸(long-chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFA) 补充 LCPUFA 被认为也是 EIA 的一种可能的替代疗法,尤其是 n-3 长链多不饱和脂肪酸(n-3 LCPUFA)具有明显的抗炎作用,但由于部分前期研究设计存在样本量小等缺陷,对于补充 n-3 LCPUFA 是否对改善 EIA 具有有益作用亦有争议^[33]。BEERMANN 等^[34]报道包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、硬脂酸(stearic acid, SDA)和 γ -亚麻酸(gamma linolenic acid, GLA)的 n-3 和 n-6 LCPUFA(sc-LCPUFA)的协同组合可重建细胞膜中脂肪酸稳态,修饰类花生酸代谢途径,在细胞水平控制支气管肺泡炎症反应,改善哮喘临床症状。近期针对 EIA 患者的一项大样本、双盲、安慰剂对照研究,评估 sc-LCPUFA 对运动激发支气管收缩和气道炎症的影响,结果显示补充 sc-LCPUFA 对 EIA 无任何支气管保护和抗炎作用,同时 FEV1 和作为炎症指标的 eNO 最大下降值也没有变化^[33]。

3.3 其他 Annexin A5 与磷脂酰丝氨酸高度特异性结合的特性已被应用于分子探针和药物载体等的开发,Annexin A5 及其相关化合物等可能为 EIB 的治疗提供新的思路与方法^[12]。

4 结语

综上所述,支气管哮喘的规范化管理与防治需要基于足够的循证医学证据,目前对于包括 EIA 在内的特殊情况哮喘管理的认识还存在不足^[2]。EIA 整体诊治原则同于典型哮喘,不同地区间患病率差异较大,但其具体发病机制尚不十分清楚,尚需进一步针对免疫学机制等深入研究,进而为更好的控制 EIA 提供理论基础。

参考文献

- [1] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].15版上册.北京:人民卫生出版社,2017:1213-1223.
- [2] 林江涛,农英.应重视对特殊情况哮喘的管理[J].中华医学杂志,2019,99(16):1201-1203.
- [3] 逯勇.运动性哮喘的临床特点与肺功能诊断[J].中国实用内科杂志,2014,34(增刊1):12-14.
- [4] 姚灿,史菲.免疫细胞及活性物质在运动性哮喘发病中的作用[J].广东医学,2020,41(8):862-865.
- [5] GAWLIK R, KUROWSKI M, KOWALSKI M, et al. Asthma and exercise-induced respiratory disorders in athletes. The position paper of the Polish Society of Allergology and Polish Society of Sports Medicine [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2019, 36(1): 1-10.
- [6] 张鲁峰,赵向,詹三华.新兵训练中运动性哮喘的药物疗效分析[J].河南医学高等专科学校学报,2020,32(5):477-480.
- [7] PARSONS JP, HALLSTRAND TS, MASTRONARDE JG, et al. An

- official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(9): 1016-1027.
- [8] KIM KB, KWAK YS. Dehydration affects exercise-induced asthma and anaphylaxis [J]. *J Exerc Rehabil*, 2019, 15(5): 647-650.
- [9] RUNDELL KW, ANDERSON SD, SUE-CHU M, et al. Air quality and temperature effects on exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(2): 579-610.
- [10] SIMPSON AJ, ROMER LM, KIPPELEN P. Exercise-induced dehydration alters pulmonary function but does not modify airway responsiveness to dry air in athletes with mild asthma [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 122(5): 1329-1335.
- [11] 高梦月, 黄张建, 华子春. 膜联蛋白 A5 在疾病诊断与新药开发中的应用前景[J]. *药学进展*, 2019, 43(1): 3-11.
- [12] TAHAN F, AKAR HH, SARAYMEN B. Exhaled breath condensate annexin A5 levels in exercise-induced bronchoconstriction in asthma: A preliminary study [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(6): 538-542.
- [13] COUTO M, SILVA D, SANTOS P, et al. Exploratory study comparing dysautonomia between asthmatic and non-asthmatic elite swimmers [J]. *Rev Port Pneumol* (2006), 2015, 21(1): 22-29.
- [14] KENNEDY MD, DAVIDSON WJ, WONG LE, et al. Airway inflammation, cough and athlete quality of life in elite female cross-country skiers: A longitudinal study [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2016, 26(7): 835-842.
- [15] MOREIRA A, DELGADO L, CARLSEN KH. Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes? [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2011, 5(1): 1-3.
- [16] JOHANSSON H, EMTNER M, JANSON C, et al. The course of specific self-reported exercise-induced airway symptoms in adolescents with and without asthma [J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(4): 00349-2020.
- [17] ADEWUMI AA, ADEDOYIN RA, AWOTIDEBE TO, et al. Association between exercise-induced asthma and parental socio-economic status among school-aged adolescents in a semiurban community in Nigeria [J]. *J Exerc Rehabil*, 2017, 13(3): 292-299.
- [18] 尹惠梅, 李昌崇. 儿童运动诱发支气管痉挛诊治进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(3): 223-226.
- [19] LIN LL, HUANG SJ, OU LS, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: An observational cohort study [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(3): 471-479.
- [20] SMOLIGA JM, WEISS P, RUNDELL KW. Exercise induced bronchoconstriction in adults: evidence based diagnosis and management [J]. *BMJ*, 2016, 352: h6951.
- [21] HULL JH, ANSLEY L, PRICE OJ, et al. Eucapnic voluntary hyperpnea: gold standard for diagnosing exercise-induced bronchoconstriction in athletes?[J]. *Sports Med*, 2016, 46(8): 1083-1093.
- [22] BURMAN J, ELENUS V, LUKKARINEN H, et al. Cut-off values to evaluate exercise-induced asthma in eucapnic voluntary hyperventilation test for children [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2020, 40(5): 343-350.
- [23] CHATEAUBRIAND DO, NASCIMENTO SILVA FILHO MJ, GONÇALVES AV, TAVARES VIANA M, et al. Exercise-induced bronchoconstriction diagnosis in asthmatic children: comparison of treadmill running and eucapnic voluntary hyperventilation challenges [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 115(4): 277-281.
- [24] DREBLER M, SALZMANN-MANRIQUE E, ZIELEN S, et al. Exhaled NO as a predictor of exercise-induced asthma in cold air [J]. *Nitric Oxide*, 2018, 76: 45-52.
- [25] JAYASINGHE H, KOPSAFTIS Z, CARSON K. Asthma bronchiale and exercise-Induced bronchoconstriction [J]. *Respiration*, 2015, 89(6): 505-512.
- [26] MARTIN N, WEILER JM, PEARLMAN D, et al. Fluticasone furoate/vilanterol versus fluticasone propionate in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction [J]. *J Asthma*, 2020, 57(4): 431-440.
- [27] STELMACH I, SZTAFISKA A, JERZYSKA J, et al. New insights into treatment of children with exercise-induced asthma symptoms [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(6): 466-474.
- [28] SHEI RJ, PARIS HL, WILHITE DP, et al. The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Phys Sportsmed*, 2016, 44(4): 327-334.
- [29] BRUURS ML, VAN DER GIESSEN LJ, MOED H. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature [J]. *Respir Med*, 2013, 107(4): 483-494.
- [30] BUSK M, BUSK N, PUNTENNEY P, et al. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(2): 317-322.
- [31] DAVID M, GOMES E, MELLO MC, et al. Noninvasive ventilation and respiratory physical therapy reduce exercise-induced bronchospasm and pulmonary inflammation in children with asthma: randomized clinical trial [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 1-11.
- [32] LEWIS MJ, SHORT AL, LEWIS KE. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma [J]. *Respir Med*, 2006, 100(10): 1688-1705.
- [33] DREBLER M, FUSSBROICH D, BÖHLER L, et al. Oil supplementation with a special combination of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids does not protect for exercise induced asthma: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 167.
- [34] BEERMANN C, NEUMANN S, FUßBROICH D, et al. Combinations of distinct long-chain polyunsaturated fatty acid species for improved dietary treatment against allergic bronchial asthma [J]. *Nutrition*, 2016, 32(11-12): 1165-1170.

(收稿日期:2021-02-03)