

氣喘的臨床回顧

毛蓓領^{1,2}

¹辜公亮基金會和信治癌中心醫院，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

氣喘為世界各地常見之疾病，尤其是在已開發的國家。氣喘常在清晨或晚上發作，白天發作則與高活動量有關。氣喘發作可持續數小時，典型的症狀是呼吸困難、咳嗽、哮鳴。臨床診斷可靠病史、理學檢查及肺功能檢查。氣喘的治療藥有兩類：抗發炎藥如皮質類固醇（corticosteroid）；支氣管擴張劑（bronchodilator）如乙二型興奮劑（ β_2 -agonist）和茶鹼（theophylline）。目前臨床試驗中的新藥則大都是針對癌症細胞和介質（mediator）而設計，包括單株抗體（例如對抗免疫球蛋白E〔immunoglobulin E; IgE〕、介白素-5〔interleukin-5; IL-5〕和腫瘤壞死因子 α 〔tumor necrosis factor- α ; TNF- α 〕）以及小分子抑制劑。（生醫2012;5(3):147-153）

關鍵字：氣喘、乙二型興奮劑（ β_2 -agonist）、茶鹼（theophylline）、皮質類固醇（corticosteroid）、單株抗體

前言

全世界估計有3億人罹患氣喘¹。過去40年來，氣喘發生率在西方國家有顯著的增加，大約每10年增加50%。盛行率於18至64歲的人口中約為4.1%，18歲以下的人口中為6.1%，於學童則為5%至10%。美國於2002年的統計是：12.2%的兒童曾被診斷過有氣喘；而5.8%則在過去一年中有氣喘的發作紀錄。盛行率於不同人種之間亦不太相同，例如美國的兒童中，白種人、非裔黑人以及拉丁裔之盛行率分別為

11.1%、17.7%和10.3%。在性別方面，青春期之前病人較多為男性；而青春期之後則女性較多。台灣的氣喘盛行率，葛應欽教授對高屏地區調查統計為14.6%²。氣喘是美國兒童住院及急診最主要的原因，也是學童請假最主要的原因，氣喘死亡率近年有上升的趨勢，在美國，黑人的死亡率是白人的5倍。

臨床表徵

氣喘的慢性症狀是間歇性的乾咳和呼氣性的哮

通訊作者：毛蓓領 醫師

電話：886-2-2897-0011 ext 1732

傳真：886-2-2858-6134

地址：112 台北市北投區立德路125號 辜公亮基金會和信治癌中心醫院

電子郵件：bethmau@kfsyscc.org

鳴。成人和較大的兒童會陳述喘不過氣及胸部緊迫的感覺；幼兒則會表示胸痛感。典型的氣喘發作常出現在清晨或晚上，白天發作常與高活動量有關，例如嬉戲，所以較常發生在兒童病患。氣喘可被下列情況誘發：高換氣（大笑或大哭）、乾冷之空氣、呼吸道病毒感染、空氣中過敏原（動物皮屑、黴菌、家塵蟎〔house dust mite〕、蟑螂、花粉）、污染或有異味的空氣（香煙、燃燒之煙味、清潔劑、香水味、灰塵、二氧化硫、二氧化氮、臭氧、內毒素〔endotoxin〕、黴菌毒素〔mycotoxin〕）及其他疾病（鼻炎、鼻竇炎、胃食道逆流）。

氣喘發作可持續數小時，病患會因驟然的支氣管痙攣，而引發嚴重的呼吸困難、咳嗽及哮鳴。在發作前，病患幾乎沒有任何症狀，若配合適當的治療緩解發作，病患可有正常的生活。但也因如此，病情可能變得相當不明顯，譬如病人會自我限制其活動，因睡眠不佳而疲倦等等非專一性的表徵。氣喘發作時，可以用聽診察覺呼氣哮鳴和拖長的呼氣期。呼吸音低下，尤其是右下後肺葉，表示有局部的氣道阻塞。

約5%至10%的患者會有嚴重的症狀。其中約一半是過敏性免疫球蛋白E（immunoglobulin E; IgE）所介導的氣喘³。較嚴重的氣喘患者最後可能產生肺氣腫，附加上細菌感染，則可能導致慢性支氣管炎（chronic bronchitis）、支氣管擴張症（bronchiectasis）或肺炎，最後甚至引起肺心症和心衰竭。「氣喘持續狀態（status asthmaticus）」是最嚴重的狀況。此急性發作情形可能持續數天甚至數週，因而造成換氣功能嚴重受損，引發嚴重發紺，甚至因無法緩解而致死，氣喘持續狀態不常見，通常發生在很漫長病史的患者。

診斷

臨床診斷可根據病史、理學檢查及肺功能檢查。例如發現病人呼氣困難、氣流阻力增加、周邊血液中有升高的嗜酸性白血球，以及痰液中發現嗜酸性白血球和「Charcot-Leyden 氏結晶」。

能找出病因及排除其他產生哮鳴的疾病也有助於建立正確的診斷。利用皮膚試驗可發現對過敏原產生的陽性疹塊，或用放射線標示性過敏度吸附試驗（radioallergosorbent test; RAST）作血清學診斷。致病抗原的皮膚試驗在病患身上所造成的疹塊與潮紅反應，為第一型IgE介導過敏反應的典型例子。當病患暴露於先前已敏感化的過敏原時，會引起氣喘發作，但通常找不到過敏啟動因素。

初診病人來門診時常沒有特殊症狀，有些只是乾咳而已，胸部檢查也常是正常的，因此診斷往往很難確立。然而病人有哮喘的病史加上反覆咳嗽、胸部緊緊的感覺，以及喘不過氣來時，就要懷疑病人罹患氣喘了。而深呼吸可能暴露所隱藏的哮鳴，如果可以找到氣喘發作的誘因，就可以支持氣喘的診斷。如果用乙二型興奮劑（ β_2 -agonist），如沙丁胺醇（albuterol），在10分鐘內可以改善呼吸症狀，則也可支持氣喘的診斷。如果病人曾被「診斷過有氣喘」，就應檢視使用的藥物，如果使用支氣管擴張劑（bronchodilator）和類固醇沒有效的話，就要懷疑之前的診斷是否有誤。

肺功能檢查不只能證實氣喘的診斷，也能量化疾病的嚴重度和評估呼吸道阻塞的回復性。如果病人情況可進行肺功能檢查的話，在檢查

前就應停用支氣管擴張劑。在短效乙二型興奮劑 (short-acting β_2 -agonist; SABAs) 如沙丁胺醇需停用6小時、ipratropium bromide需停用8小時、茶鹼 (theophyllinate) 需停用12至36小時；而長效乙二型興奮劑 (long-acting β_2 -agonist; LABAs) 如formoterol需停用24小時、tiotropium需停用48小時。病人在吸入短效支氣管擴張劑之前、後都需做肺功能量計檢查 (spirometry)。在吸入支氣管擴張劑之前就出現第一秒用力吐氣容積 (forced expiratory volume in 1 second; FEV₁) 下降，以及FEV₁/與用力肺活量 (forced vital capacity; FVC) 比值減低，那麼表示病人的呼吸道有阻塞。由於空氣的滯留，肺容積測量時，可見殘餘量 (residual volume) 或功能性殘餘容量 (functional residual capacity) 增加。在吸入支氣管擴張劑之後的檢查，可見呼吸道阻塞回復正常。即便無此發現，也可用治療性試驗 (therapeutic trial) 來診斷。

懷疑病人有氣喘，但肺功能量計檢查及流量-容量測驗 (flow-volume testing) 兩者皆正常，如果病人的情況沒有禁忌 (如FEV₁小於1L或小於50%、心肌梗塞、中風、心收縮血壓大於200毫米汞柱、心舒張血壓大於100毫米汞柱) 的話，那麼可做激發測試 (provocative test)，意即讓病人吸入乙醯甲膽鹼 (methacholine)、組織胺 (histamine)、腺苷 (adenosine)、遲緩激肽 (bradykinin) 或是做運動以誘發支氣管收縮，如果FEV₁下降超過20%的話，就證實有氣喘。不過要注意的是慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 的病人吸入這些藥劑後，FEV₁也會下降。而氣喘和COPD的鑑別，可依據一氧化碳的瀰散容量 (diffusing capacity for carbon monoxide; DLCO) 的檢測，若所

測之值為正常或上升，則病人為氣喘；若所測之值為低的話，則表示病人為COPD。聲帶功能失調 (vocal cord dysfunction) 常會混淆氣喘的診斷，這時可由流量-容量環 (flow-volume loop) 區別兩者。

治療

病患應知道什麼會誘使氣喘發作、如何預防發作、如何正確使用吸入器，以及什麼時候要去找醫師。某些病患的症狀會一直以輕微程度持續存在，若能去除大量黏性分泌物，則可紓減相當程度的呼吸困難。很多病患使用手持的尖峰吐氣流量計 (peak flow meter) 來評估呼吸狀況，以便決定什麼時候要處理，免得症狀變得太嚴重。一項加拿大的研究指出，超過一半以上的病人無法控制病情⁴，當病人嚴重到需要看醫師時，血中含氧量常已不足了。因此，醫師需用監視器檢查手指或耳朵，甚至抽動脈血檢驗血中含氧量，必要時會給予氧氣治療，在極度嚴重的情況下，甚至需要插管或做氣切，以便使用人工呼吸器。

治療氣喘的藥有兩類：支氣管擴張劑和抗發炎藥，前者如乙二型興奮劑和茶鹼，可使收縮的呼吸道擴張；後者如皮質類固醇 (corticosteroid)、白三烯修飾劑 (leukotriene modifier) 和cromolyn，可壓制發炎反應使誘發呼吸道收縮的因素得以消除。

乙二型興奮劑可結合到下呼吸道肌肉細胞之乙二型腎上腺素受體 (β_2 -adrenergic receptor; β_2 -AR)。 β_2 -AR受刺激後，細胞內之環磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate; cAMP) 和蛋白激酶A (protein kinase A; PKA) 會升高。cAMP可隔絕細

胞內鈣離子，而PKA可將控制肌肉張力之蛋白質磷酸化，兩者皆可造成支氣管肌肉鬆弛⁵。一般認為因短效乙二型興奮劑（如albuterol、salbutamol和terbutaline）有快速的支氣管擴張效果，所以是治療急性氣喘的第一線用藥。通常吸入藥物5到10分鐘後，氣喘就不再發作，如果無效的話，就得看醫師了。Moler等人⁶早在1988年就觀察到，持續性使用terbutaline（4 mg/h）氣霧可改變臨床病情及減低動脈血中二氧化碳分壓（PaCO₂）。Portnoy等人⁷也發現，使用terbutaline後平均8小時呼吸頻率即可獲得改善。Camargo等人⁸的研究指出持續性使用比間歇性使用乙二型興奮劑，效果好而且安全無慮；嚴重的病患需要更快速的藥效，因此當吸入性藥物無效時，可考慮經由靜脈或皮下注射給藥。Stephanopoulos等人⁹發現氣喘病童可承受靜脈點滴terbutaline（不超過10 µg/kg/min）連續305小時，但偶爾會發生心律不整和心電圖ST下降。在一項臨床試驗中發現，經由靜脈緩慢注射（超過10分鐘）salbutamol（15 µg/kg）比用吸入ipratropium bromide（250 µg）氣霧，可使嚴重的病童更早恢復和提早出院¹⁰。

茶鹼於19世紀末才被發現，但直到Hirsch¹¹描述其支氣管擴張作用後才開始用於治療氣喘。茶鹼可抑制磷酸二酯酶（phosphodiesterase），而此酶能分解cAMP和環磷酸鳥苷（cyclic guanosine monophosphate; cGMP），而cAMP增加可導致支氣管擴張。茶鹼也可抑制腺苷受體¹²，此機制和茶鹼之副作用（抽搐和心律不整）有關，所以茶鹼的血中安全濃度應低於20 µg/mL。此藥還可增強肌肉收縮力量¹³，所以可略微改善病人的呼吸¹⁴。茶鹼目前主要用於慢性氣喘，但曾被用來治療急性氣喘，在2005年Mitra等人¹⁵的一項分析中發現，380名需住院的病童在7個臨床試

驗中，接受胺非林（aminophylline）治療者並不會比使用安慰劑者縮短其住院日，或減少使用噴劑或呼吸器，因此茶鹼目前已不用於急性患者了。當茶鹼用於支氣管擴張時，其血中有效濃度應大於10 µg/mL，當血中濃度低於10 µg/mL時，茶鹼則沒有支氣管擴張的作用，但研究發現低濃度的茶鹼可活化細胞核內之組蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase），而此酶可停掉發炎基因的轉錄，顯然，此效果可協同類固醇對抗發炎^{16,17}。

皮質類固醇可抑制IL-3、IL-5和IL-6這些介白素（interleukin; IL）而介導發炎反應^{18,19}。此外，皮質類固醇亦可增強IL-10和IL-12的表達^{20,21}，這些介白素可壓抑巨噬細胞的活化和促進T_H1細胞的分化²²。1960年代初才開始以吸入性皮質類固醇（inhaled corticosteroids; ICS）治療氣喘。兒童使用的藥物以budesonide²³和fluticasone propionate²⁴兩者為主。由於beclomethasone dipropionate對兒童之生長有影響，現在病童已較少使用此藥了²⁵。在急性氣喘的治療方面，研究發現嚴重氣喘（FEV₁小於50%）之成人患者吸入高劑量的fluticasone（每小時6 mg）達3小時，可明顯改善病情²⁶。在2003年的一項分析中也指出，ICS對成人或兒童急性病人皆有助益²⁷，由於氣喘本質上就是一種發炎反應，因此慢性長期的氣喘會導致肺功能的低下²⁸。因此可想而知，長期（3年）使用budesonide可改善病童之FEV₁²⁹。而且病童早期（發病2年內）使用比晚期（發病5年後）使用，有較好的肺部發育。目前大多數的氣喘治療準則都建議以ICS作為持續性氣喘的第一線用藥³⁰。對於中度嚴重的氣喘兒童，ICS可在二週內改善病情³¹，ICS也可預防中度到重度氣喘病人的惡化^{32,33}，此外，ICS還可與長效乙二型興奮劑合併

使用來達到長期的控制³⁰。至於ICS要用多久，專家們認為如果病情一年中沒有惡化或者一年發作不超過2次，就可停用ICS了。

白三烯修飾劑包括「半胱氨酰白三烯受體阻斷劑 (cysteinyl leukotriene receptor blockers)」如 montelukast、zafirlukast、pranlukast，以及「5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase; 5-LOX)」抑制劑如 zileuton。這類藥物的好處是口服給藥，比較麻煩的是療效變異性很大³⁴。

Omalizumab可和循環中的IgE結合，而使肥大細胞不受刺激，此藥亦可減少氣喘病人之支氣管內之肥大細胞、嗜酸性白血球、IL-4陽性細胞、CD3 T細胞、CD4 T細胞和CD8 T細胞³⁵。美國食品藥物管理局核准omalizumab用於12歲以上的病人，且氣喘為中等到嚴重程度而無法以ICS加上長效乙二型興奮劑所控制者³⁶。

目前還有許多研發中的新藥正在進行臨床試驗中，例如GW766944，它是嗜酸性白血球上的趨化激素接受器-3 (CC chemokine receptor-3; CCR-3) 受體拮抗劑。CCR-3是嗜酸性白血球上的受體，它受嗜酸性白血球趨化素 (eotaxin) 和RANTES (全名為 regulated on activation normal T cell expressed and secreted) 的刺激而引起細胞的趨化作用。一項觀察口服GW766944對痰中嗜酸性白血球數的第二期臨床試驗已於2012年4月結束 (NCT01160224)，其他研發中的新藥包括mastinib (為KIT/PDGFR激酶抑制劑)、sitaxentan (為內皮素 [endothelin]-1 受體拮抗劑)、gallopamil (為鈣離子通道抑制劑)、mepilozumab抗體 (對抗IL-5)、etanercept

抗體 (對抗腫瘤壞死因子 α [tumor necrosis factor- α ; TNF- α])、AMG 317抗體 (對抗IL-4R)、CAT-354抗體 (對抗IL-13)、MEDI-528抗體 (對抗IL-9) 和 AMG157抗體 (對抗胸腺基質淋巴素 [thymic stromal lymphopoietin; TSLP])。

預防

美國國家氣喘教育及預防計畫 (National Asthma Education and Prevention Program) 之氣喘指引指出，避免接觸過敏原是處理氣喘的基本原則⁴。如果對寵物過敏者，就不要在屋內養貓或狗。有研究指出，家裡不養貓後要經過20至24週過敏原才會降低到正常值³⁷。對於灰塵及過敏原誘發的氣喘，可以用濾網、空調、覆蓋被套來減少家塵蟎；使用的織物孔縫應小於10 μ m才有防蟎效果；寢室布料應以熱水 (55°C以上) 清洗，這樣可減少90%的蟎過敏原³⁸。家裡儘量避免用地毯，尤其是厚的地毯。若使用薄地毯的話，可藉日曬3小時以上消滅家塵蟎³⁹。蟑螂與兒童的氣喘也有關係⁴⁰，因此消滅室內蟑螂亦可減少病因。因過敏症而誘發的氣喘，可以藉去致敏 (desensitization) 來預防發作。

有些病例是因為吸入污染的空氣 (如二氧化硫、二氧化氮、臭氧) 造成慢性呼吸道發炎而導致高敏感所致。因此要避免這類的因素，譬如不要接觸香煙。對於運動誘發的氣喘，可以事先用藥物預防。若是對阿斯匹靈或非類固醇之抗發炎藥過敏者，要避免使用這類藥物。氣喘病患也需避免使用乙型阻斷劑 (beta-blocker)。

大約80%的氣喘出現於6歲之前，有一小部份

的兒童，氣喘會因年紀增加而改善，甚至可自然消失，但是如果有以下特徵則氣喘較有可能持續下去：

(1) 父母也有氣喘；(2) 病童有濕疹、過敏性鼻炎、吸入性或飲食性過敏；(3) 病童不在冷天下出現哮喘或嗜酸性白血球大於4%。

結語

支氣管會對外來刺激反應而導致偶發且可逆的支氣管收縮，但如果對外來過敏原反應產生IgE的話，就容易導致氣喘的發生。一般情況下，病人懂得如何自己應付氣喘發作，通常是以吸入器吸入一定量的短效乙二型興奮劑，然後到室外呼吸新鮮空氣並坐下來休息。由於大多數患者的病情為輕度到中度，因此可用吸入性皮質類固醇控制，但有時還需加上長效乙二型興奮劑^{41,42}，治療中的病人至少每年需要做一次肺功能量計以監控疾病的進展，由於癌症細胞和介質在氣喘的形成中扮演重要的角色，所以現在更重視癌症的治療，目前臨床試驗中的新藥也大多是針對癌症細胞和介質而設計，相信不久的將來，氣喘病人可因此而受益。

引用文獻

- GINA report, global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>, 2010. Accessed February 25, 2012.
- 氣喘之流行病學。公共衛生學科主任葛應欽教授。 www.kmuh.org.tw/www/kmcj/data/8705/3585.htm
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470-7.
- FitzGerald JM, Boulet LP, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study. *Can Respir J*. 2006;13:253-259.
- Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2) -adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:18-24. quiz 25.
- Moler FW, Hurwitz ME, Custer JR. Improvement in clinical asthma score and PaCO₂ in children with severe asthma treated with continuously nebulized terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1101-9.
- Portnoy J, Aggarwal J. Continuous terbutaline nebulization for the treatment of severe exacerbations of asthma in children. *Ann Allergy* 1988;60:368-71.
- Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001115.
- Stephanopoulos DE, Monge R, Schell KH, Wyckoff P, Peterson BM. Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med* 1998;26:1744-8.
- Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Crit Care Med* 2002;30:448-53.
- Hirsch S. Klinischer und experimenteller beitrage zur Krampflösenden wirkung der purinderivate. *Klin Wochenschr* 1922;1:615-8.
- Pauwels RA, Joos GF. Characterization of the adenosine receptors in the airways. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1995;329:151-60.
- Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311:349-53.
- Jenne JW, Siever JR, Druz WS, Solano JV, Cohen SM, Sharp JT. The effect of maintenance theophylline therapy on lung work in severe chronic obstructive pulmonary disease while standing and walking. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:600-5.
- Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001276.
- Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, Barnes PJ. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8921-6.
- Marwick JA, Wallis G, Meja K, Kuster B, Bouwmeester T, Chakravarty P, Fletcher D, Whittaker PA, Barnes PJ, Ito K, Adcock IM, Kirkham PA. Oxidative stress modulates theophylline effects on steroid responsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;377:797-802.
- Robinson D, Hamid Q, Ying S, Bentley A, Assoufi B, Durham S, et al. Prednisolone treatment in asthma is associated with modulation of bronchoalveolar lavage cell interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma cytokine gene expression. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:401-406.

19. Powell N, Till SJ, Kay AB, Corrigan CJ. The topical glucocorticoids beclomethasone dipropionate and fluticasone propionate inhibit human T-cell allergen-induced production of IL-5, IL-3 and GM-CSF mRNA and protein. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:69-76.
20. John M, Lim S, Seybold J, Jose P, Robichaud A, O'Connor B, et al. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:256-262.
21. Naseer T, Minshall EM, Leung DY, Laberge S, Ernst P, Martin RJ, et al. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:845-851.
22. Umland SP, Schleimer RP, Johnston SL. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15:35-50.
23. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
24. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF Jr, Szefer SJ, Strunk RC, Bacharier LB, Covar R, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:956-63.e1-7.
25. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, Storms WW, Wood RA. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105:E23.
26. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
27. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002308.
28. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
29. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
30. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S94-138.
31. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993;329:1703-8.
32. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, Sovijärvi A, Stenius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen LA. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
33. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
34. Lima JJ. Treatment heterogeneity in asthma: genetics of response to leukotriene modifiers. *Mol Diagn Ther*. 2007; 11:97-104.
35. van Rensen EL, Evertse CE, van Schadowijk WA, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009;64:72-80.
36. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012;6:27-40.
37. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
38. McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:599-608.
39. Tovey ER, Woolcock AJ. Direct exposure of carpets to sunlight can kill all mites. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1072-4.
40. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
41. British guideline on the management of asthma. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax*. 2008;63:iv1-121.
42. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S94-138.