

- combination of rifampin and isoniazid [J]. JAMA pediatrics, 2015, 169(3): 247-255.
- [26] SANDUL A L, NWANA N, HOLCOMBE J M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifampin (3HP) for latent mycobacterium tuberculosis infection [J]. Clinical infectious diseases, 2017, 65(7): 1085-1093.
- [27] SELWYN P A, HARTEL D, LEWIS V A, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection [J]. The new england journal of medicine, 1989, 320(9): 545-550.
- [28] MADHI S A, NACHMAN S, VIOLARI A, et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children [J]. The new england journal of medicine, 2011, 365(1): 21-31.
- [29] STERLING T R, SCOTT N A, MIRO J M, et al. Three months of weekly rifampin and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons [J]. AIDS (London, England), 2016, 30(10): 1607-1615.
- [30] DASKALAKI I, BYUN J, DOGBEY M C, et al. Tolerability of rifampin monotherapy for latent tuberculosis infection in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2011, 30(11): 1014-1015.
- [31] SEDDON J A, GARCIA-PRATS A J, KAMPMANN B, et al. Toxicity and tolerability of fluoroquinolone-based preventive therapy for childhood contacts of multidrug-resistant tuberculosis [J]. The pediatric infectious disease journal, 2014, 33(10): 1098-1099.
- [32] FEJA K, MCNELLEY E, TRAN C S, et al. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003 [J]. The pediatric infectious disease journal, 2008, 27(10): 907-912.
- [33] ADLER-SHOHET F C, LOW J, CARSON M, et al. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis [J]. The pediatric infectious disease journal, 2014, 33(6): 664-666.
- (编辑:刘雄志)
- (收稿日期:2017-10-12 修回日期:2017-12-01)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.020

· 综述 ·

浅析毛细支气管炎发展为哮喘的危险因素

徐恩会,耿刚 综述,符州 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)09-0062-03

Risk Factors of Bronchiolitis Development into Asthma

Xu Enhui, Geng Gang, Fu Zhou (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

毛细支气管炎是一种以喘憋为主要临床表现的下呼吸道感染性疾病,临床上多见于2岁以下的婴幼儿,尤其以6个月以下的小婴儿发病率最高。大多数毛细支气管炎患儿经临床治疗后可痊愈,但部分患儿远期预后则可能因气道损伤导致气道反复高反应性、肺功能异常,出现反复喘息甚至哮喘。儿童哮喘患病率逐年升高,与其他呼吸系统疾病相比,哮喘给患儿家庭带来的负担更重^[1],已经成为影响全球儿童健康的主要问题。目前国内外研究表明,毛细支气管炎进展为哮喘的主要因素包括易感基因、特应性体质、家族过敏及哮喘史、病毒感染,次要因素包括肥胖、母乳喂养、早产、剖宫产、出生时低体质量或超重,其他因素包括性别、初次喘息时的年龄、母孕期服用药物、居住环境、宠物饲养、父母文化程度、母孕期吸烟与被动吸烟、维生素D缺乏、早期不规范添加辅食、未使用益生菌等。本文对毛细支气管炎进展为支气管哮喘的危险因素进行综述。

1 主要因素

哮喘在遗传学上被认为是一种多基因遗传病,它影响

着各个年龄段人群,是由多种因素(包括环境暴露、社会、遗传和心理因素)相互作用造成的呼吸系统疾病。目前有一百多种基因被认为与哮喘有关,如某些已证实的易感基因,如T-样受体家族基因多态性(TLR4^[1]、TLR2),CD14基因^[2-7];干扰素相关基因,如干扰素 γ (IFN- γ)^[8],干扰素调节因子-1(IRF-1)^[9];白介素基因,如IL-13、IL-4、IL-33、IL-10^[10]等。2016年Farzan N等^[11]发现,FCER2基因rs28364072位点多态性也与哮喘相关。

婴幼儿时期有湿疹、食物蛋白性小肠结肠炎、特应性鼻炎或结膜炎以及有其他过敏表现,这些都会增加哮喘的发病概率。国内研究表明^[12-13],大部分的哮喘儿童都具有自身的特应性体质,而且特应性体质不仅与毛细支气管炎的严重程度密切相关,也是影响其预后及哮喘反复的主要原因之一。但也有研究认为,哮喘与自身的特应性体质之间无明显的相关性^[14-15]。

研究表明,父母双方或其中一方有明确的哮喘史,其子女发生哮喘的风险是无家族史儿童的数倍。Rusconi F

等^[16]也认同这个观点,而且他们还表示若父亲患有哮喘比母亲患有哮喘对后代的影响更大,家族中其他成员如祖父、祖母、兄弟姐妹等若有哮喘病史也会使儿童患哮喘的风险增加。基因标记可能代表了对哮喘生理反应的易感性,但表型表达需要在环境、社会或心理上进行二次接触,如环境过敏原、病毒暴露、焦虑、与宠物接触或香烟烟雾等。目前尚不清楚家庭中的哮喘是由于特定的遗传风险,还是仅仅在同一家庭中长期暴露于混杂的风险因素,这些风险因素包括环境暴露(过敏原、宠物暴露)、社会生活方式选择(吸烟、肥胖)或心理问题(焦虑、抑郁)^[17]。

虽然有报道称,早期生活中呼吸道感染合胞病毒感染所致的毛细支气管炎的住院治疗并不会增加儿童晚期患哮喘的风险^[16],但大多数国内外文献指出,毛细支气管炎严重程度与哮喘风险呈正相关。近年来,毛细支气管炎需住院治疗的比例越来越高。毛细支气管炎病原阳性率最高的是鼻病毒和呼吸道合胞病毒。在婴儿时期,由于免疫系统和肺发育不成熟,呼吸道合胞病毒感染可影响免疫调节和肺部发育,进而对呼吸道造成慢性影响^[18]。近年来研究显示^[19],早期的呼吸道合胞病毒感染可以促进神经生长因子(NGF)及其受体在动物模型及人类呼吸系统发育过程中过度表达,从而造成呼吸道反应过度,导致整个呼吸系统的感觉、运动神经的分布和反应发生或长或短的变化。在动物研究中,Auais A 等^[20]的研究表明,NGF 过度表达对神经源性的黏膜水肿和在病毒感染的气道内的先天性淋巴细胞和单核细胞反应至关重要,说明局部炎症和全身炎症在病理生理学上的神经免疫是相互作用的。

2 次要因素

有研究发现,肥胖患者的机体内更容易产生较多的炎症因子,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)等,这些成分均与机体的炎症反应紧密相关^[21]。国际儿童哮喘和变态反应研究组指出,身体质量指数不仅与气道梗阻性疾病密切相关,也和哮喘患病率呈正相关^[22]。此外,也有研究^[23]认为,肥胖儿童户外活动较少,室内接触漂浮颗粒的机会明显增多,这也在一定程度上增加了哮喘的发病风险。

Oddy W H 等^[24]的研究显示,生后 1~4 个月的母乳喂养可以在生后的第一年减少呼吸疾病的发病率,也有研究指出母乳喂养对预防哮喘有益^[25],母乳可以提供生长发育所需要的能量及营养,还有益于儿童的智力发育及身心健康,同时母乳中含有乳铁蛋白、溶菌酶、免疫因子等可降低过敏性疾病的发生率。但有研究^[26]发现,母乳喂养似乎并不能预防哮喘,延迟发病或降低其严重程度。这些结论的差异可能是由于研究设计和研究人群(一般人群和高危人群)的差异或对哮喘评估的年龄不同或样本量的大小不同造成的。

Colin A A 等^[27]对胎龄 32~36 周的早产儿呼吸系统疾病的系统评估表明,由于早产儿的下呼吸道感染发生率较高,呼吸困难增加,肺功能受损等原因,在接下来的几年里,这个群体的呼吸系统的脆弱程度要高于最初的预期。同时,基于其胃肠道菌群建立较足月儿晚,若生后体质量增长过快,也会使哮喘的发病风险较足月新生儿高^[27]。而新生

儿期间使用机械辅助通气也是哮喘的一项独立危险因素^[28]。

近年来,因为胎位不正、巨大儿、脐带绕颈、疤痕子宫等使大多数产妇选择剖宫产。有文献^[29-30]报道,剖宫产或其他非阴道分娩的新生儿不仅脐带血中 IL-13 及干扰素水平升高,免疫力也会下降甚至缺乏,其机制为淋巴细胞和 CD4⁺辅助 T 细胞减少、IL-6 增加等。除此之外,剖宫产且母亲有过敏史的新生儿比经阴道分娩、母亲无过敏史的新生儿后期出现食物过敏的风险高 9 倍,在随后的一项挪威研究中指出,剖宫产不会增加儿童食物过敏的风险,但却可以使儿童食物过敏性疾病发病时间迁延的风险增加^[31]。总而言之,剖宫产与哮喘及过敏性鼻炎及消化道变态反应性疾病之间存在一定程度的相关性。

出生体质量也是哮喘的一项独立危险因素,Joseph C L 等^[32]发现,与正常出生的儿童相比,出生体质量过低会增加哮喘发生的风险。但低体质量儿体质量纠正至正常水平后,哮喘发病率会有所下降。此外,超重与 1 岁 6 个月以内婴幼儿毛细支气管炎后出现反复喘息有关,这类儿童甚至在 6 岁时有相对较高的哮喘患病风险^[33]。因此,出生时低体质量或者超重,以及体质量增长过快都是影响儿童毛细支气管炎后进展为哮喘的危险因素。

3 其他因素

Waseem M 等^[34]通过对当地一个市中心医院过去 10 年间确诊为毛细支气管炎的回顾性队列研究发现,首发年龄大于 5 个月是进展为哮喘的一项独立高危因素。同时,Young S 等^[35]也支持他们的观点。大多数研究报道显示,男孩在童年时期通常比女孩更容易被诊断出患有哮喘,但是从青春期开始,女性儿童表现更明显,因此,研究者提出不同的机制来解释这种所谓的性别转变。然而,这个问题还没有完全被解释清楚^[33]。除上述的影响因素外,母亲孕期服用药物、孕期吸烟与被动吸烟、不规范添加维生素 D、早期不规范添加辅食、家中有兄弟姐妹、居住环境、宠物饲养、父母文化程度等均可在一定程度上影响儿童毛细支气管炎后发展为哮喘。

虽然目前尚无精确的指标或方法来预测毛细支气管炎患儿远期是否会发展为哮喘,但是通过对这些存在的危险因素探究、随访及总结,可见毛细支气管炎后发展为哮喘由多种因素综合作用的结果,但二者之间的具体进展机制仍需我们进一步探究。同时,由于哮喘患病率逐年升高,其带来的精神负担及经济负担都在一定程度影响儿童及家庭的生活质量。因此,应继续积极探究哮喘诱因,为哮喘的诊疗及预防提供帮助。

参考文献:

- [1] SAÇKESEN C, KARAASLAN C, KESKIN O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma [J]. Allergy, 2005, 60(12): 1485-1492.
- [2] HALAPI E, GUDBJARTSSON D F, JONSDOTTIR G M, et al. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma [J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(8): 902-908.
- [3] MOFFATT M F, GUT I G, DEMENAIIS F, et al. A large-scale,

- consortium-based genomewide association study of asthma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13): 1211-1221.
- [4] BOUZIGON E, CORDA E, ASCHARD H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(19): 1985-1994.
- [5] BISGAARD H, BØNNELYKKE K, SLEIMAN PM, et al. Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3): 179-185.
- [6] WU H, ROMIEU I, SIENRA-MONGE J J, et al. Genetic variation in ORM1-like 3 (ORMDL3) and gasdermin-like (GSDML) and childhood asthma [J]. *Allergy*, 2009, 64(4): 629-635.
- [7] VAN DER VALK R J, DUIJTS L, KERKHOF M, et al. Interaction of a 17q12 variant with both fetal and infant smoke exposure in the development of childhood asthma-like symptoms [J]. *Allergy*, 2012, 67(6): 767-774.
- [8] SMIT L A, BOUZIGON E, PIN I, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1): 57-64.
- [9] OBER C, VERCELLI D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? [J]. *Trends Genet*, 2011, 27(3): 107-115.
- [10] 孙敏英, 李粉霞, 杨学习, 等. IL-10、MD-1 基因单核苷酸多态性与哮喘易感性的相关性研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(12): 1096-1100.
- [11] FARZAN N, VIJVERBERG S J, ARETS H G, et al. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(2): 271-293.
- [12] 罗芳, 邱晓梅, 王玥, 等. 温州地区 402 例哮喘患儿特应质现象分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(7): 587-590.
- [13] MA MARTÍN MATEOS. Respiratory syncytial virus infection and asthma [J]. *Allergologia Et Immunopathologia*, 2001, 29(3): 140-146.
- [14] STEIN R T, MARTINEZ F D. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2004, 5(2): 155-161.
- [15] MIKALSEN I B, HALVORSEN T, ØYMAR K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(4): 391-398.
- [16] RUSCONI F, GALASSI C, CORBO G M, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(5 Pt 1): 1617-1622.
- [17] OBER C. Perspectives on the past decade of asthma genetics [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(2): 274-278.
- [18] GERN J E, ROSENTHAL L A, SORKNESS R L, et al. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(4): 668-674.
- [19] HU C, WEDDE-BEER K, AUAIS A, et al. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory Syncytial virus-infected lungs [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283(2): L494-502.
- [20] AUAIS A, ADKINS B, NAPCHAN G, et al. Immunomodulatory effects of sensory nerves during respiratory Syncytial virus infection in rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285(1): L105-L113.
- [21] BEUTHER D A, WEISS S T, SUTHERLAND E R. Obesity and asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 112-119.
- [22] WEINMAYR G, FORASTIERE F, BÜCHELE G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113996.
- [23] LU K D, BREYSSE P N, DIETTE G B, et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 1017-1023.
- [24] ODDY W H, SLY P D, DE KLERK N H, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study [J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88(3): 224-228.
- [25] AZAD M B, VEHLING L, LU Z, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): pii: 1602019. doi: 10.1183/13993003.02019-2016.
- [26] VAN MEEL E R, DE JONG M, ELBERT N J, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 119(1): 21-26.
- [27] COLIN A A, MCEVOY C, CASTILE R G. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(1): 115-128.
- [28] GARCIA-MARCOS L, MALLOL J, SOLÉ D, et al. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(5): 878-888.
- [29] LY N P, RUIZ-PÉREZ B, ONDERDONK A B, et al. Mode of delivery and cord blood cytokines: a birth cohort study [J]. *Clin Mol Allergy*, 2006, 4: 13.
- [30] MACAUBAS C, DE KLERK N H, HOLT B J, et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years [J]. *Lancet*, 2003, 362(9391): 1192-1197.
- [31] EGGESEBØ M, BOTTEN G, STIGUM H, et al. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance [J]. *Allergy*, 2005, 60(9): 1172-1173.
- [32] JOSEPH C L, OWNBY D R, PETERSON E L, et al. Does low birth weight help to explain the increased prevalence of asthma among African-Americans? [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(5): 507-512.
- [33] ALMQVIST C, WORM M, LEYNAERT B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review [J]. *Allergy*, 2008, 63(1): 47-57.
- [34] WASEEM M, AKOBO SI, SHAIKH F, et al. Factors predicting asthma in children with acute bronchiolitis [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2017. doi: 10.1097/PEC.0000000000000983.
- [35] YOUNG S, O'KEEFFE P T, ARNOTT J, et al. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis [J]. *Arch Dis Child*, 1995, 72(1): 16-24.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-09-29 修回日期:2017-12-11)