

## 临床研究报道

# 婴儿急性毛细支气管炎随访分析

高武红<sup>1</sup>, 李成荣<sup>2</sup>

(1. 深圳市南山妇幼保健院儿科, 广东 深圳 518052; 2. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518052)

**[摘要]** 目的 观察毛细支气管炎的转归及其与婴幼儿哮喘的关系。方法 对56例急性毛细支气管炎患儿进行鼻咽部分泌物病毒检测, 观察结核菌素试验 PPD 反应, 用 ELISA 法测定血清 IgE、单个核细胞培养上清 IL-4、IFN- $\gamma$  水平。结果 毛细支气管炎发作2年后25%发展为婴幼儿哮喘; 哮喘组皮肤 PPD 阳性率明显低于单纯毛细支气管炎组 ( $\chi^2 = 4.123, P < 0.05$ ); 哮喘组 IgE、IL-4 高于单纯毛细支气管炎组 ( $t = 2.791, 2.284$ , 均  $P < 0.01$ ), 而 IFN- $\gamma$  比单纯毛细支气管炎组低, 差异具有显著性 ( $t = 2.27, P < 0.05$ )。结论 婴幼儿哮喘存在 TH1/TH2 亚群失衡现象; 建议 PPD 试验阴性者接种卡介苗诱导 TH1 细胞活化以改善预后。

**[关键词]** 毛细支气管炎; 哮喘; 细胞因子; PPD

**[中图分类号]** R725.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2003)04-0357-02

急性毛细支气管炎是婴儿时期常见的下呼吸道感染性疾病, 部分患儿有反复发作趋势, 最终发展成婴幼儿哮喘。本文随访观察了56例急性毛细支气管炎患儿共2年, 对其在初发阶段的各项实验室指标进行比较, 探讨毛细支气管炎与婴幼儿哮喘的关系, 现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

1998年冬季急性起病住院患儿56例, 按《实用儿科学》诊断标准确诊为毛细支气管炎, 男32例, 女24例, 平均年龄5.8个月, 均接种过卡介苗。另选12例健康婴儿作正常对照。两组婴儿在性别、体重、年龄构成无明显差异, 具有可比性。

### 1.2 材料与方法

1.2.1 鼻咽部分泌物(NPS)病毒检测 采用碱性磷酸酶抗碱性磷酸酶桥联酶标法(APAAP)检测呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(ADV)、副流感病毒A、B(PIV)。

1.2.2 制备外周血单个核细胞培养上清 用淋巴细胞分离液从肝素抗凝血分离单个核细胞(PBMC),  $1 \times 10^6/ml$ , 置37℃、5% CO<sub>2</sub>培养48h, 收集上清液, 用ELISA法检测上清中IL-4、IFN- $\gamma$ 含量。

1.2.3 血清IgE检测 用ELISA法检测IgE, 试剂盒购于上海医科大学华山医院。

1.2.4 结核菌素反应 用PPD皮试液皮内注入前臂曲侧中、下1/3交界处, 72h观察硬结大小, <10mm为阴性, >10mm为阳性。

### 1.3 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较用  $t$  检验, 计数资料  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 毛细支气管炎随访结果

仅发作1次31例, 发作2次11例, 发作3次或3次以上14例。14例反复发作者在发作时双肺广布呼气相哮鸣音, 符合婴幼儿哮喘诊断标准的称哮喘组; 而仅发作1次为单纯毛细支气管炎组; 发作两次者不计入分析。

### 2.2 病毒检测结果

共检出RSV阳性24例, ADV阳性7例, PIV阳性3例, 其中2例为ADV+RSV混合感染, 比较单纯毛细支气管炎组与哮喘组鼻咽部分泌物病毒检测结果 ( $\chi^2 = 0.238, P > 0.05$ ), 差异无显著性。见表1。

表1 哮喘组与毛细支气管炎组NSP病毒检测结果比较

	RSV	ADV	PIV
哮喘组	8	3	1
单纯毛细支气管炎组	16	4	2

[收稿日期] 2003-01-04; [修回日期] 2003-03-31

[作者简介] 高武红(1968-), 女, 硕士, 主治医师, 主攻方向: 呼吸免疫。

### 2.3 单纯毛细支气管炎与哮喘组 PPD 反应比较

单纯毛细支气管炎 PPD 阳性患儿比例为 70.9%,明显高于哮喘组 36.4%,两组间差异有显著性意义( $\chi^2 = 4.994, P < 0.05$ )。

表2 两组 PPD 反应比较

	PPD 阳性	PPD 阴性
哮喘组	5	9
毛细支气管炎	22	9

### 2.4 单个核细胞(PBMC)培养上清细胞因子及血清 IgE 检测结果

单纯毛细支气管炎组血清 IgE、PBMC 培养上清 IL-4 水平明显低于与哮喘组( $t = 2.791, 2.284$ , 均  $P < 0.01$ ),差异有显著性。而 IFN- $\gamma$  水平则比哮喘组升高( $t = 2.27, P < 0.05$ )。单纯毛细支气管炎组 PBMC 中 IL-4 和 IFN- $\gamma$  产生虽然分别稍高于或低于同龄对照组,但统计学分析差异无显著性。

表3 哮喘组与毛细支气管炎组 PBMC 培养上清细胞因子比较

	IL-4(pg/ml)	IFN- $\gamma$ (pg/ml)	IgE(U/ml)
正常对照组 (n=12)	8.4 $\pm$ 5.0	1680 $\pm$ 459	31 $\pm$ 10
毛细支气管炎组 (n=31)	11.9 $\pm$ 4.3	1293 $\pm$ 278	466 $\pm$ 123
哮喘组 (n=14)	22.6 $\pm$ 9.8 <sup>a</sup>	860 $\pm$ 146 <sup>b</sup>	829 $\pm$ 203 <sup>a</sup>

注: a 与单纯毛细支气管炎组比较  $P < 0.01$ ; b 与单纯毛细支气管炎组相比  $P < 0.05$

## 3 讨论

呼吸道病毒感染是诱发婴儿喘息的常见病因,它能引起过度的炎症反应,直接导致气道阻塞,或在易感个体中增强过敏反应,或者改变机体对环境过敏原的免疫反应性,因此在婴儿期病毒感染时出现喘息可能是一种特异性体质的表现,预示以后可能出现哮喘。本研究随访观察毛细支气管炎发作 2 年后,25%发展为婴幼儿哮喘,与国外学者<sup>[1]</sup>观察毛细支气管炎后哮喘发生率 23%相接近。本组 RSV, ADV, PIV A、B 抗原检出率为 66.1%, RSV 占 42.9%, ADV 14.3%, PIV 8.9%,哮喘组与毛细支气管炎组比较鼻咽部分泌物的病毒构成并无显著性差异,似乎病毒感染种类特别是 RSV 感染与其后反复喘息乃至发展成哮喘没有直接关系。

本研究显示哮喘组在第一次毛细支气管炎样发作时, PBMC 培养上清 IL-4 水平明显比毛细支气管炎组高, IFN- $\gamma$  则低于毛细支气管炎组,表现为明显的 TH1/ TH2 失衡,这种 TH2 过度活化所产生的 IL-4, IL-5 可导致气道大量嗜酸性粒细胞浸润及 IgE 介导的 I 型变态反应,引起支气管痉挛和气道高反应性,其后反复接触非特异刺激,最终发展成哮喘,有研究表明发展成哮喘的毛细支气管炎患儿血中 IFN- $\gamma$  水平显著降低并持续至少 4.9 个月<sup>[2]</sup>。

临床发现毛细支气管炎患儿大多数很少再次发作,仅少数反复咳嗽发展成婴幼儿哮喘,因此提出了一个可干预的哮喘的概念。有人观察到卡介苗接种人群,强 OT 反应者与无反应者比较,发生哮喘症状者减少 1/3 ~ 1/2;已证实结核分支杆菌及其减毒活疫苗卡介苗可诱导体外 TH1 细胞处于活化状态<sup>[3,4]</sup>。Shirakawa 等<sup>[5]</sup>报道了结核分支杆菌引起的迟发型超敏反应与人的特应性体质具有显著负相关,由此推测结核杆菌感染或出生早期成功的卡介苗接种可能会改变机体的免疫应答状态,抑制过敏性疾病的发生。从我们的研究显示哮喘组 PPD 阳性率明显低于毛细支气管炎组,两者具有显著性差异,因此我们建议毛细支气管炎在常规抗感染解痉平喘的同时,应作 PPD 皮试,对 PPD 反应阴性者建议复种卡介苗,通过诱导 TH1 细胞活化矫正失衡的 TH1/ TH2 比例,减少哮喘的发病,改善预后。

### [参 考 文 献]

- [1] Sigurs N, Bjaranason R, Sigurbergsson F, et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls [J]. Pediatrics, 1995, 95(4): 500 - 505.
- [2] Rrenzi PM, Turgeon JP, Marcohe JE, et al. Reduced interferon - gamma production in infants with bronchiolitis and asthma [J]. J Am Respir Crit Care Med, 1999, 159(6): 1917 - 1922.
- [3] Erliyani S, Yvonne CMK, Agnes K, et al. In Th2 - biased lymphatic filarial patients, responded to purified derivated of mycobacterium tuberculosis remain Th1 [J]. Eur J Immunol, 1996, 26(1): 501 - 504.
- [4] Gianfranco FDP, Marco DC, Cataldo M, et al. Purified protein derivative of mycobacterium tuberculosis and excretory - secretory antigen (s) of toxocara chain expand in vitro human T cell with stable and opposite (type1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production [J]. J Clin Invest, 1991, 88(3): 346 - 350.
- [5] Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic [J]. Science, 1997, 275(1): 77 - 79.

(本文编辑:吉耕中)