

综述

儿童喘息与细菌关系的研究进展

丁凤霞 综述 罗健 符州 审校

(重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 喘息是儿童时期最常见的呼吸系统疾病临床表现之一, 主要与病毒感染有关。近年来有文献报道细菌在呼吸道的定植或感染也可能与儿童喘息, 尤其是婴幼儿喘息相关。气道中发现这些菌群是一种正常的临床现象, 还是其中部分细菌引起了儿童反复喘息, 以及其在喘息性疾病发生发展中的作用与机制, 目前尚不完全清楚。该文主要综述儿童喘息与细菌关系及细菌引起儿童喘息的可能机制的最新研究进展。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 528-532]

[关键词] 细菌; 喘息; 儿童

Research progress in the relationship between childhood wheezing and bacteria

DING Feng-Xia, LUO Jian, FU Zhou. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Email: fu_zhou79@aliyun.com)

Abstract: Wheezing is one of the most common clinical manifestations of childhood respiratory diseases, mainly associated with virus infection. Recent years, bacteria colonization and its infection are reported to involve in childhood wheezing, especially in infantile wheezing. However, the bacteria flora in the airway is only a phenomenon or a reason to induce some childhood wheezing, and its roles, as well as the mechanism in the development of wheezing remain unknown. This article summarizes the research progress in the relationship between childhood wheezing and bacteria and in the possible mechanisms of childhood wheezing caused by bacteria.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 528-532]

Key words: Bacteria; Wheezing; Child

喘息是儿童时期最常见的呼吸系统疾病临床表现之一, 在炎症所致黏膜水肿、分泌物阻塞、气道痉挛或管外压迫所致气道狭窄的基础上, 当气流快速通过狭窄气道时, 气道管壁震动而形成声音^[1]。1/3的婴儿和超过1/2的学龄前儿童曾发生过喘息, 已有大量研究显示, 除了遗传和过敏性体质因素外, 呼吸道病毒及非典型细菌的感染是引起喘息甚至导致哮喘的最主要的因素^[2-4]。传统观点认为细菌感染不会引起喘息, 而近年来有文献报道, 喘息的婴儿与非喘息对照组婴儿相比, 奈瑟氏菌科、普氏菌属、棒状杆菌、葡萄球菌、放线菌及嗜血杆菌等的检出率更高^[5], 细菌有可能在儿童喘息的发生发展中起重要作用。

1 喘息与细菌关系

有研究表明, 婴幼儿的喘息发作与肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌有显著相关性, 且这种相关性不受病毒感染的影响, 表明细菌可能是引起喘息的独立因素^[6]。在未应用抗生素及激素的情况下, 喘息发生与流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌^[7-8]及葡萄球菌关系密切^[5]。其中, 流感嗜血杆菌在喘息的婴幼儿中检出阳性更为普遍^[5-6]。

1.1 喘息与下呼吸道细菌感染

De Shutter等^[9]对持续喘息发作期但吸入激素治疗失败的患儿(4~38月)进行纤支镜及肺泡灌洗液检查, 发现受试者中48%细菌培养阳性, 其

[收稿日期] 2014-10-18; [接受日期] 2014-12-06

[作者简介] 丁凤霞, 女, 硕士, 住院医师。

中最常见细菌为未分型的流感嗜血杆菌，其次是肺炎链球菌、卡他莫拉菌。Schwerk 等^[7]同样发现，在反复喘息（6个月内发生喘息2次以上）或持续喘息发作期的学龄前儿童下呼吸道肺泡灌洗液中，中性粒细胞及细菌计数明显增高，常见细菌与 De Shutter 等^[9]研究相同，而没有喘息症状的对照组小儿灌洗液中没有培养出相关菌群。同时 Schwerk 等^[7]发现，这部分患儿对哮喘治疗效果欠佳，而通过应用抗生素治疗后，患儿的喘息症状减轻，急性加重的病例减少。另外，正常小儿与哮喘患儿的下呼吸道微生物群有所不同^[10]。因此，下呼吸道细菌感染可能与一部分学龄前儿童持续性喘息有关。

1.2 喘息与上呼吸道定植细菌

Bisgaard 等^[6]发现肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌在1个月大的新生儿鼻咽部定植与喘息发作有关。同样在对无症状的新生儿鼻咽部细菌培养的研究显示，这3种细菌的定植是引起早期或反复喘息的高危因素，尤其在1个月内有以上细菌定植的婴儿，日后有1/5会发展为持续性喘息，而且相比未检出细菌定植的婴儿，更易出现急性严重喘息发作及因喘息住院，早期鼻咽部细菌定植与5岁以内发展为哮喘的危险性呈正相关^[6,11]。在鼻咽部有细菌定植的反复喘息或初次喘息的患儿，住院时间更长，以后再次出现反复喘息的危险性也更高^[12-13]。因此，上呼吸道细菌在新生儿时期的早期定植可能与喘息发作有一定关系。

1.3 喘息与呼吸道菌群失调

流行病学调查结果显示，微生物群对哮喘的发生、发展起着重要作用。在婴幼儿期，丰富的微生物环境对气道起到保护作用。然而，在哮喘患儿的支气管树内，菌群平衡被致病菌打破^[10,14]。这些定植在健康人群呼吸道黏膜表面的正常菌群，在哮喘患儿中却有明显减少^[10]，在对肠道炎症疾病的研究显示，正常菌群对维持健康黏膜是必要的^[15]。对小鼠的研究显示，无菌的呼吸道及肠道反而会加重对各种刺激的炎症反应^[16]，这种相似的作用机制在气道炎症中也可能存在，呼吸道正常菌群失调可能是引起喘息发作的机制之一，但目前暂无相关临床试验可以证明这一点，尚需进一步研究。

2 细菌引起儿童喘息的可能机制

2.1 遗传免疫因素

免疫反应受到基因和环境因素的共同影响，遗传因素在其中占主导地位。虽然家族特性体质在呼吸道感染中所起作用仍未完全阐释清楚，但发病可能与自身基因的易感性、细胞因子的调节异常、肺部的发育等有关，这些先天因素改变了免疫力或增强了炎症反应^[1]。婴儿可能由于免疫缺陷引起过敏性喘息及早期细菌定植，患者特异性体质的免疫功能影响宿主的防御机制，增高对病毒或细菌的易感性，从而增高发展为哮喘的危险性^[11,17]。Miller 等^[18]发现哮喘家族史是接种流感疫苗后发生喘息的高危因素。目前已有文献报道不同人群对流感嗜血杆菌及肺炎链球菌等疫苗反应具有差异性^[19]，说明遗传免疫因素不同的个体对细菌成分的反应有明显的差异性。同时，有特异性体质的患儿在病原感染后启动的免疫反应可引起气道的高反应性及慢性炎症，导致机体对常见的呼吸道过敏原产生新的过敏症状，最终引起气道重塑^[20]。

2.2 免疫-炎症机制

（1）脂多糖诱导的免疫反应 临床上肺囊性纤维化患儿可表现为慢性喘息、气体储留及流感嗜血杆菌^[1]、铜绿假单胞菌等病原体的持续定植或感染^[21]，其中细菌外膜的脂多糖在这一过程中有重要作用^[22]。有慢性铜绿假单胞菌感染的肺囊性纤维化的患儿，肺内有很高的脂多糖载量及抗铜绿假单胞菌脂多糖抗体。继发性的免疫复合物通过补体引起的肺组织损伤，如LPS-抗LPS复合物，在肺功能的恶化上起重要作用，同时其肺功能的下降与特异性抗铜绿假单胞菌抗体增高有关^[23]。Li 等^[24]证明铜绿假单胞菌脂多糖通过诱导增强元素（inducible enhancer elements）可明显上调上皮细胞内的黏蛋白基因MUC2；临床上，在肺囊性纤维化患者中，铜绿假单胞菌的感染预示着气道黏液阻塞及肺功能的全面恶化，但机制仍不清楚；现多认为，铜绿假单胞菌脂多糖在上皮细胞中是黏膜转录的强大刺激因子，一旦气道感染发生，铜绿假单胞菌LPS是加重气道黏液合成的内在刺激因素。黏液合成增多可加重气道阻塞，最终引起喘息症状。因此推测，流感嗜血杆菌、

卡他莫拉菌等革兰阴性杆菌也可能通过脂多糖,上调上皮细胞内 MUC2,导致黏液过度分泌,最终导致气道阻塞,引起喘息症状。这为寻找喘息病因提供了一个新的思路,引起喘息症状的革兰阴性菌可能通过脂多糖而启动机体的免疫反应,进而产生相关免疫复合物及补体形成气道炎症,导致肺功能下降和喘息症状的发生,但这尚需进一步临床研究。另外,脂多糖可以活化补体、诱导机体产生细胞因子 TNF- α ,而 TNF- α 增加可导致呼吸道平滑肌反应性增高,加重气道狭窄,从而导致喘息症状^[21]。

(2) 中性粒细胞介导的炎症反应 文献报道中性粒细胞的聚集与哮喘的发病频率和严重程度呈正相关,与肺功能测值呈负相关^[25]。在反复或持续喘息的小儿,肺泡灌洗液中的细胞计数是正常对照组的3倍,同时细胞的增多是非特异性的,这与以嗜酸性粒细胞为主的哮喘不同。

在小儿喘息性疾病中,中性粒细胞作用突出,与频繁的细菌定植有关^[26]。这可能是由于细菌在气道中的定植或感染引起黏膜免疫缺陷,或由于慢性炎症导致中性粒细胞聚集^[7]。Marguet 等^[26]通过对肺泡灌洗液的细胞分类计数进行分析,发现有喘息症状的婴幼儿中性粒细胞比例高达12%。其中1/2喘息的婴幼儿中性粒细胞比例大于10%,且随中性粒细胞比例增加,喘息的严重程度增加,这与其他研究显示的过敏反应及病毒感染引起的以嗜酸性粒细胞为主的喘息不一致。在某种程度上研究结果支持细菌感染引起气道中性粒细胞聚集,进而导致一系列的炎症反应。但也有研究显示,有喘息症状但灌洗液细菌培养阴性的学龄前儿童中,中性粒细胞计数仍然比对照组高^[7],因此中性粒细胞增高不能说明必然有细菌感染。但从这些研究结果可以看到,中性粒细胞可能在部分儿童喘息中起着重要作用。中性粒细胞聚集可能是由气道中的迟发型免疫反应引起;在过敏原诱发反应下,中性粒细胞趋化介质可被释放,中性粒细胞在一系列细胞释放的趋化因子作用下被吸引到炎症部位;同时,中性粒细胞释放一系列与哮喘有关的炎症介质,引起长期的炎症和气道高反应性^[26]。气道腔内持续存在的增高的中性粒细胞是引起暂时的喘息症状,还是参与日后哮喘的发展,则有待进一步研究。

2.3 气道高反应性

细菌感染可损伤气道上皮,导致感觉神经末梢暴露、胆碱能神经功能亢进及 β 肾上腺受体功能下降等,在多因素作用下,引起气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR),导致喘息发作。文献报道,细菌本身或其代谢产物刺激上皮细胞,从而产生 TNF- α , IL-1 β 等细胞因子,上调生长因子、趋化因子及集落刺激因子等,这些相关因子可活化上皮细胞和巨噬细胞,导致中性粒细胞及炎症因子如 IL-6、IL-8 以及 TNF- α 绝对值增加, TNF- α 增加可导致呼吸道平滑肌反应性增高,从而加重气道狭窄^[9,27-28]。

2.4 其他

目前已有文献报道喘息相关性疾病容易合并或继发下呼吸道感染,主要原因包括病毒感染可直接损伤呼吸道上皮及呼吸道黏膜屏障,进而增加细菌黏附的机会;同时,黏膜纤毛对黏液及细胞碎片清除作用下降,降低了气道通畅度,也可导致病毒、细菌的二重感染^[29-30]。病毒感染后所引起的炎症反应,可上调有利于细菌黏附的受体,如流感病毒表面的糖蛋白神经氨酸苷酶表达,其活性水平可增加细菌的黏附性,这一过程可能由病毒感染后所释放的细胞因子完成,从而引起继发细菌感染的发生^[31]。另一方面,病毒感染后可抑制免疫反应,使过氧化物酶等介导的固有免疫功能下降及分泌型免疫球蛋白 A (SIgA) 水平降低,同时,过敏原、炎症介质使上皮细胞紧密连接破坏,让细菌易通过呼吸道黏膜屏障,导致细菌的重复感染。在临床中,喘息患儿常参照哮喘的治疗方式进行试验性治疗,因此很大一部分患儿给予了吸入性糖皮质激素,而糖皮质激素是否会引起局部免疫缺陷,从而导致定植菌或细菌感染,是需进一步研究的重点。

3 抗生素在喘息儿童中的应用

Alm 等^[32]发现新生儿时期使用抗生素治疗是日后发生喘息的独立危险因素。Metsälä 等^[33]研究证明,在婴儿期甚至母亲在孕期使用过抗生素会增加哮喘的风险。Marra 等^[34]进一步证实了婴儿时期使用抗生素会增加日后发生哮喘的风险性,同时这种风险性与抗生素使用的疗程呈正相关。

同时,其他研究也发现了婴幼儿早期抗生素的使用会增加发展为哮喘的风险^[35]。对首次喘息的患儿,Patra等^[36]通过前瞻性试验证明,很大一部分初次喘息的患儿在没有应用抗生素的情况下可以被治愈。

但Celedon等^[37]通过前瞻性研究证明有过敏性家族史的儿童,在婴幼儿早期使用抗生素,不增加持续喘息的风险,且与5岁内发展为哮喘或过敏性疾病无明显关系。另外,Schwerk等^[7]在对没有急性感染的反复喘息发作或持续喘息发作期患儿的临床研究发现,慢性细菌感染与一部分学龄前儿童持续喘息有关,这部分儿童通过抗生素治疗后喘息可明显改善。目前发现持续喘息的学龄前儿童,常常对喘息的传统治疗和管理花费大而效果不理想,因此在一定情况下抗生素的应用是必要的;在喘息患儿灌洗液中中性粒细胞明显增高可能与潜在的细菌感染有关,尽管目前不推荐使用抗生素,但对于一部分慢性喘息的幼儿,应该考虑使用抗生素^[9]。在1997年美国哮喘教育及预防项目(NAEPP)^[38]中提到,不推荐在哮喘治疗中使用抗生素,但如果存在合并症,如细菌性鼻窦炎、肺炎、伴有脓性痰液和发热的情况下使用抗生素是有必要的。另外,根据儿童疾病综合管理(IMCI)中提到:到一级医疗机构就诊,有喘息症状和呼吸急促的小儿,如果在应用两个剂量的支气管扩张剂后症状仍未改善,可给予抗生素治疗。

在发达国家有喘息症状的肺炎患儿可能不需要抗生素治疗,因为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌疫苗是扩展免疫计划中的一部分(EPI)。但对于大多数发展中国家,这些疫苗不是EPI的一部分。因此,在必要情况下,需要通过抗生素治疗这种患儿,避免细菌感染导致病情加重。当然,婴幼儿喘息很大一部分是由于病毒感染引起,细菌的合并感染率一般来说<5%(流感病毒除外)^[39],同时抗生素的不规范应用也是比较普遍的,因此,对于抗生素在儿童喘息中的应用有必要制定出详细的个体化的治疗方案,减少耐药性及药物不良反应的发生。

4 小结

综上所述,细菌感染与定植在喘息性疾病的发生、发展及转归中可能起一定作用,但其作用机制尚不明确,因此抗生素的使用不作为常规推荐。希望本文能为寻找儿童喘息病因提供一定思路,未来能有大规模的基础及临床研究能够阐明细菌引起喘息的作用机制及抗生素的应用指征,解决更多儿童难治或反复喘息发作的临床问题,预防喘息反复发作及疾病进展。

[参考文献]

- [1] Jedrychowski W, Perera FP, Maugeri U, et al. Early wheezing phenotypes and severity of respiratory illness in very early childhood study on intrauterine exposure to fine particle matter[J]. *Environ Int*, 2009, 35(6): 877-884.
- [2] Inoue Y, Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children[J]. *Front Microbiol*, 2013, 4:391.
- [3] Guilbert WT, Denlinger IC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2010, 4(1): 71-83.
- [4] 李长振,饶菁菁,王蓉,等.喘息性疾病患儿非细菌性病原体感染分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(11): 834-837.
- [5] Cardenas PA, Cooper PJ, Cox MJ, et al. Upper A airways microbiota in antibiotic-naïve wheezing and healthy infants from the tropics of rural ecuador[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46803.
- [6] Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4978.
- [7] Schwert N, Brinkmann F, Soudah B, et al. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27913.
- [8] Amy O, Thomas, Robert F Jr, et al. Infections and their role in childhood asthma inception[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(2): 122-128.
- [9] De Schutter I, Dreesman A, Soetens O, et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2012, 12: 83.
- [10] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8578.
- [11] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Bacterial colonisation of the airway linked to wheeze in young children[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(7624): 1487-1495.

- [12] Yu D, Wei L, Zhengxiu L, et al. Impact of bacterial colonization on the severity, and accompanying air way inflammation, of virus-induced wheezing in children[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(9): 1399-1404.
- [13] Jartti T, Kuneinen S, Lehtinen P. Nasopharyngeal bacterial colonization during the first wheezing episode is associated with longer duration of hospitalization and higher risk of relapse in young children[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(2): 233-241.
- [14] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): 372-381 e1-3.
- [15] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
- [16] Herbst T, Sichelstiel A, Schar C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(2):198-205.
- [17] Chung MH, Griffith SR, Park KH, et al. Cytological and histological changes in the middle ear after the inoculation of influenza A virus[J]. *Acta Otolaryngol*, 1993, 113(1): 81-87.
- [18] Miller EK, Dumitrescu L, Cupp C, et al. Atopy history and the genomics of wheezing after influenza vaccination in children 6-59 months of age[J]. *Vaccine*, 2011, 29(18): 3431-3437.
- [19] Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young latin american children: a double-blind randomized controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(6): e1001657.
- [20] Weinberger M. Clinical patterns and natural history of asthma[J]. *J Pediatr*, 2003, 142(2): S19-S20.
- [21] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report[J]. *J Pediatr*, 2008, 153(2): S4-S14.
- [22] Michael R, Davis J, Muszyński A, et al. Identification of the mutation responsible for the temperature-sensitive lipopolysaccharide O-antigen defect in the pseudomonas aeruginosa cystic fibrosis isolate 2192[J]. *J Bacteriol*, 2013, 195(7): 1504-1514.
- [23] Kronborg G, Fomsgaard A, Galanos C, et al. Antibody responses to lipid A, core, and O sugars of the pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide in chronically infected cystic fibrosis patients[J]. *J Clin Microbiol*, 1992, 30(7): 1848-1855.
- [24] Li JD, Dohrman AF, Gallup M, et al. Transcriptional activation of mucin by pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide in the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(3): 967-972.
- [25] Simpson JL, Scott R, Michael J, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum[J]. *Respirology*, 2006, 11(1): 54-61.
- [26] Marguet C, Boedes FJ, Dean TP, et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic Fibrosis[J]. *Am J Resp Crit Care*, 1999, 159(5): 1533-1540.
- [27] Sethi S, Murthy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state of the art review[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14(2): 336-363.
- [28] Baines KJ, Simpson JL, Bowden NA, et al. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3): 522-531.
- [29] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(15): 1487-1495.
- [30] Martin RJ, Kraft M, Chu HW, et al. A link between chronic asthma and chronic infection[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(4): 595-601.
- [31] Lucas R, Verin AD, Black SM, et al. Regulators of endothelial and epithelial barrier integrity and function in acute lung injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(12): 1763-1772.
- [32] Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4): 697-702.
- [33] Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Prenatal and postnatal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(1): 137-145.
- [34] Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(3): 1003-1010.
- [35] Khalkhali HR, Oshnouei S, Salarilak S, et al. Effects of antibiotic consumption on children 2-8 years of age developing asthma[J]. *Epidemiol Health*, 2014, 36: e2014006.
- [36] Patra S, Singh V, Pemde HK, et al. Antibiotic prescribing pattern in paediatric in patients with first time wheezing[J]. *Ital J Pediatr*, 2011, 37: 40.
- [37] Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 72-75.
- [38] National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma[S]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
- [39] Simon A, Schildgen O. Antimicrobial therapy in childhood asthma and wheezing[J]. *Treat Respir Med*, 2006, 5(4): 255-269.

(本文编辑: 邓芳明)