

婴幼儿期起病的儿童哮喘与母亲孕期相关因素分析

许慧洁 袁雪晶

(南京中医药大学附属医院儿科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨婴幼儿期起病的儿童哮喘与母亲孕期相关因素的关系, 为今后儿童哮喘的防治工作及发病机制的深入研究提供依据。**方法** 采用回顾性临床流行病学调查方法, 选取 3 岁前起病的哮喘患儿 100 例, 并随机选取无过敏性疾患的儿童 100 例作为对照, 通过对患儿母亲问卷调查的形式, 询问儿童一般情况、病史资料、个人及家族过敏史资料、围生期资料、母亲孕期饮食、疾病、环境暴露等情况。主要调查指标经初步分析后进行筛选和赋值, 运用单因素和多因素 logistic 回归分析方法对资料进行分析。**结果** 单因素及多因素 logistic 回归分析均显示胎儿性别、孕前特应性疾病史、孕期呼吸道感染史及孕期鱼虾蟹类、水果类、肉类、辛辣食品摄入量 7 个因素与婴幼儿期起病的儿童哮喘有显著相关性, 其 OR 值依次为 2.868、5.051、4.640、3.746、2.971、3.075、2.225 ($P < 0.05$)。**结论** 婴幼儿期起病的儿童哮喘与母亲怀孕期间多种因素相关, 预防孕期呼吸道感染, 孕期合理饮食可减少婴幼儿期起病的儿童哮喘的发病风险。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 585-589]

[关键词] 哮喘; 危险因素; 怀孕; Logistic 回归分析; 婴幼儿

Association between some factors in maternal pregnancy and childhood asthma with an onset before 3 years of age

XU Hui-Jie, YUAN Xue-Jing. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China (Yuan X-J, Email: yuanxuejing2007@126.com)

Abstract: Objective To study the association between some factors in maternal pregnancy and childhood asthma with an onset before 3 years of age, and to provide a basis for the prevention and treatment of childhood asthma and further research on its pathogenesis. **Methods** A retrospective clinical epidemiological study was carried out in 100 children with asthma (age of onset <3 years) and 100 children without allergic disease who were randomly selected as controls. The related information of children and mothers was investigated by questionnaire survey, including general information, medical history, personal and family allergic history, perinatal data, and mothers' health and lifestyle during their pregnancy such as diet, disease, and environmental exposure. The main survey indices were preliminarily analyzed, selected, and assigned, and then the data were subjected to univariate and multivariate logistic regression analyses. **Results** The univariate and multivariate logistic regression analyses showed that the fetal sex, history of atopic disease before pregnancy, history of respiratory infection in pregnancy, and the intake of fish, shrimp, crab, meat and spicy food in pregnancy were significantly associated with childhood asthma with an onset before 3 years of age, with odds ratios of 2.868, 5.051, 4.640, 3.746, 2.971, 3.075, and 2.225, respectively. **Conclusions** Many factors in maternal pregnancy are associated with childhood asthma with an onset before 3 years of age, and the risk of which can be reduced by the prevention of respiratory infection and appropriate diet in pregnancy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 585-589]

Key words: Asthma; Risk factor; Pregnancy; Logistic regression analysis; Child

[收稿日期] 2014-12-05; [接受日期] 2015-01-27

[基金项目] 国家自然科学基金-青年基金(81102615); 江苏省科技厅-自然科学基金项目(BK2011868); 南京中医药大学中医儿科重点学科开放课题(EZK2012002)。

[作者简介] 许慧洁, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 袁雪晶, 女, 副主任医师。

支气管哮喘是儿童最常见的慢性呼吸道疾病,严重影响患儿身心健康,也给家庭和社会带来沉重的精神压力和经济负担^[1]。近十余年来儿童哮喘的患病率有明显上升趋势,甚至在医疗条件优越的发达国家中^[2]。哮喘儿童多在婴幼儿期即呈现一种特应性体质,常表现一种或几种特应性疾病,如湿疹、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、婴幼儿喘息等,有研究表明这与母亲孕期环境暴露有密切关系^[3-6]。婴幼儿期反复喘息的儿童今后患哮喘的几率很高^[7],而我们在长期的临床实践中发现,哮喘儿童婴幼儿期的反复喘息与母亲孕期的饮食、患病等环境暴露情况相关。如果能确定与哮喘儿童婴幼儿期喘息相关的孕期危险因素,并尽早进行有效积极的早期预防,对降低儿童哮喘的发病将是十分有益的。因此本研究针对婴幼儿期即3岁前起病的哮喘儿童,对其母亲孕期饮食、疾病及其他环境暴露等情况开展回顾性调查,力图通过更为客观的流行病学研究方法分析母亲孕期因素与婴幼儿期即开始喘息的儿童哮喘的相关性及其危险度。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机抽取2012年7月至2013年12月来我院儿科就诊的100例3岁前起病的哮喘儿童为病例组。病例组全部病例均符合中华医学会儿科学分会呼吸学组2008年修订的“儿童支气管哮喘诊断与防治指南”中有关儿童哮喘的诊断标准^[7]。并随机选取100例同期来我院体检或就诊的无过敏性疾患的儿童作为对照组。所有研究对象均来自江苏地区,获得儿童及家长的知情同意。

1.2 研究方法

采用临床病例对照研究方法,参考国内外相关文献研究结果制定统一的调查表,调查员为具有相关专业知识和经过统一培训的儿科医师。调查内容包括:儿童一般情况(出生年月、性别、住址、联系方式等)、首次喘息年龄、个人及家族过敏史资料(湿疹、过敏性鼻炎、药物过敏史、哮喘病史等)、围生期资料(母亲怀孕及生产情况)、出生第1年的喂养情况;母亲孕期患病及环境暴露情况(包括孕期患病情况、有无吸烟史、

有无饮酒史等)和孕期饮食日均摄入量(即日均摄入鱼虾蟹类、纯牛奶、水果类、肉类、荤汤类、辛辣食物等的情况)。主要调查指标经初步分析后进行指标筛选和赋值,见表1。

表1 哮喘患儿母亲相关孕期影响因素与赋值方法

因素	赋值
胎儿性别	女=1;男=2
母亲怀孕年龄	<30岁=0;≥30岁=1
生产方式	顺产=0;非顺产=1
孕前特应性疾病	无=0;哮喘外的特应性疾病=1;哮喘=2
孕期吸烟史	无=0;被动吸烟=1;主动吸烟=2
孕期呼吸道感染史	无=0;有=1
孕期鱼虾蟹类日均摄入量	<100g/日=1;100~250g/日=2; >250g/日=3
孕期水果类日均摄入量	<250g/日=1;250~500g/日=2; >500g/日=3
孕期纯牛奶日均摄入量	<200mL/日=1;≥200mL/日=2
孕期肉类日均摄入量	<100g/日=1;100~250g/日=2; >250g/日=3
孕期辛辣食品日均摄入量	不食用=1;较少食用=2;经常食用=3
孕期荤汤类日均摄入量	不食用=1;较少食用=2;经常食用=3

1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件进行统计学处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(范围)表示,计数资料以例数/百分率表示。计数资料采用卡方检验;符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验,不符合正态分布者采用Mann-Whitney U 秩和检验。应用单因素非条件logistic回归分析对母亲怀孕期间的相关因素进行分析,筛选出有统计学意义的变量,然后采用非条件多因素logistic回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组一般情况的比较

病例组100例患儿中,男66例,女34例;对照组100例中,男52例,女48例,两组性别分布比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组年龄3~12.3岁,平均5.7岁;对照组年龄3~13.5岁,

平均6.4岁,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

两组儿童胎次、出生方式、出生体重分级、生后第1年喂养方式比较差异无统计学意义($P>0.05$)。母亲怀孕年龄两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组一般情况比较见表2。

2.2 哮喘患儿母亲孕期相关因素的单因素 logistic 回归分析

通过对胎儿性别、母亲怀孕年龄、生产方式、孕前特应性疾病史、孕期吸烟史、孕期呼吸道感染史、孕期鱼虾蟹类摄入量、孕期水果类摄入量、孕期纯牛奶摄入量、孕期肉类摄入量、孕期辛辣食品摄入量、孕期荤汤类摄入量12个变量进行单因素 logistic 回归分析,发现胎儿性别、孕前特应性疾病史、孕期呼吸道感染史和孕期鱼虾蟹类、水果类、肉类、辛辣食品摄入量7个因素与婴幼儿期起病的儿童哮喘有显著相关性;而母亲怀孕年龄、生产方式、孕期吸烟史、孕期纯牛奶摄入量、荤汤类食物摄入量无统计学意义(表3)。

2.3 哮喘患儿母亲孕期相关因素的多因素 logistic 回归分析

为排除混杂因素影响,将单因素分析筛选出7个变量进一步行多因素 logistic 回归分析,结果显示胎儿性别、孕前特应性疾病史、孕期呼吸道感染史和孕期鱼虾蟹类、水果类、肉类、辛辣食品摄入量7个因素最终均进入主效应模型,它们是

婴幼儿期起病的儿童哮喘的独立危险因素(表4)。

表2 两组一般情况比较

项目	对照组 (n=100)	病例组 (n=100)	统计量	P 值
性别 [n(%)]				
男	52(52.0)	66(66.0)	4.051	0.044
女	48(48.0)	34(34.0)		
年龄 [中位数 (范围), 岁]	5.8(3.0,13.5)	5.2(3.0,12.3)	-1.823	0.068
胎次 [n(%)]				
第1胎	82(82.0)	83(83.0)	0.038	0.998
第2胎	16(16.0)	15(15.0)		
第3胎及以上	2(2.0)	2(2.0)		
出生方式 [n(%)]				
顺产	68(68.0)	61(61.0)	1.111	0.574
非顺产	32(32.0)	39(39.0)		
出生体重 [n(%)]				
<3 kg	12(12.0)	20(20.0)	2.416	0.299
3~4 kg	81(81.0)	73(73.0)		
>4 kg	7(7.0)	7(7.0)		
1岁内的喂养方式 [n(%)]				
母乳喂养	41(41.0)	31(31.0)	2.21	0.331
人工喂养	17(17.0)	21(21.0)		
混合喂养	42(42.0)	48(48.0)		
母亲怀孕年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	27.4 $\pm$ 2.5	27.5 $\pm$ 2.9	0.129	0.897

表3 各相关因素的单因素 logistic 回归分析

变量	b	S _b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
胎儿性别	1.030	0.413	6.213	0.013	2.802	1.246~6.299
母亲怀孕年龄	0.198	0.506	0.153	0.696	1.219	0.452~3.284
生产方式	-0.064	0.416	0.024	0.878	0.938	0.415~2.119
孕前特应性疾病	1.653	0.591	7.830	0.005	5.221	1.641~16.614
孕期吸烟史	0.546	0.438	1.552	0.213	1.727	0.731~4.077
孕期呼吸道感染史	1.630	0.479	11.598	0.001	5.105	1.998~13.045
孕期鱼虾蟹类摄入量	1.211	0.320	14.294	<0.001	3.357	1.792~6.289
孕期水果类摄入量	1.047	0.379	7.610	0.006	2.848	1.354~5.991
孕期纯牛奶摄入量	0.227	0.413	0.302	0.583	1.255	0.559~2.817
孕期肉类摄入量	0.953	0.462	4.247	0.039	2.593	1.048~6.416
孕期辛辣食品摄入量	0.761	0.263	8.393	0.004	2.140	1.279~3.580
孕期荤汤类摄入量	0.379	0.299	1.605	0.205	1.461	0.813~2.625
常数项	-10.907	1.931	31.900	<0.001	0.000	

表 4 各相关因素的多因素 logistic 回归分析

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
胎儿性别	1.053	0.397	7.049	0.008	2.868	1.318~6.241
孕前特应性疾病	1.620	0.557	8.468	0.004	5.051	1.697~15.023
孕期呼吸道感染	1.535	0.452	11.503	0.001	4.640	1.911~11.263
孕期鱼虾蟹类摄入量	1.321	0.309	18.306	<0.001	3.746	2.045~6.859
孕期水果类摄入量	1.089	0.371	8.636	0.003	2.971	1.437~6.143
孕期肉类摄入量	1.123	0.448	6.281	0.012	3.075	1.277~7.404
孕期辛辣食品摄入量	0.800	0.250	10.247	0.001	2.225	1.363~3.630
常数项	-10.002	1.680	35.450	<0.001	0.000	

3 讨论

支气管哮喘是一种呼吸系统变应性疾病，是由免疫、遗传、环境以及其他因素共同作用而引起的多基因遗传病，其发病呈现多因性和异质性，并由不同的遗传机制控制^[7]。

婴幼儿期是喘息性疾病的高发年龄期，儿童哮喘有 80% 以上起始于婴幼儿期^[8]。近年来，国外已有文献提出应注重环境控制和过敏性疾病的预防，并强调应从胎儿和婴幼儿开始^[9]。自怀孕起，孕妇的免疫系统和胎儿之间就建立了密切的相互作用，通过胎盘交换免疫信息。Vance 等^[10]发现，16 周胎儿的羊水和足月（ ≥ 37 周）胎儿循环中有妊娠母体的抗原，证实母体内的抗原可通过羊水和胎盘到达胎儿，提示母孕期暴露的抗原可启动胎儿免疫反应致婴儿期致敏。Prescott 等^[11]研究也证实出生时外周血单个核细胞均可发生对各种抗原的抗原特异性增殖反应，提示胎儿免疫在宫内已被启动。血清 IgE 升高是过敏性疾病最有力的提示，多年来被视为过敏性疾病的主要诊断依据。胎儿于 11 周开始具有合成 IgE 的能力，IgE 不能通过胎盘屏障，因此脐血 IgE 水平不受母体水平的影响，但母体的大分子抗原可以通过胎盘进入胎儿循环，则可能刺激胎儿产生抗原特异性的 IgE，即发生宫内致敏^[12]。有研究表明，脐血 IgE 水平高者，其发生过敏性疾病的机会亦随之增加^[12-14]，因此，胎儿的宫内环境对婴幼儿时期过敏性疾病的发生具有重要影响，对婴幼儿过敏性疾病如哮喘的早期干预，应从孕母着手。

本研究通过非条件 logistic 多因素回归分析最终确定了胎儿性别、孕前特应性疾病史、孕期呼吸道感染史、孕期鱼虾蟹类、水果类、肉类、辛辣食品的摄入量是婴幼儿期起病的儿童哮喘的

危险因素。其中胎儿性别和孕前特应性疾病史这两种危险因素已经被普遍证实，如父母双方所患同一种变应性疾病，其子女患该类疾病的概率为 78.0%；如果仅一方有变应性疾病，其子女患病概率为 35.0%^[15]。而本研究发现的母亲孕期呼吸道感染是婴幼儿期起病的儿童哮喘的危险因素，文献报道较少，值得进一步深入研究。Hughes 等^[16]研究显示孕早期呼吸道感染与婴幼儿生后的反复喘息之间有一定相关性，并认为其原因可能为呼吸道病毒可通过胎盘建立一个“异常”胎儿免疫，也许可以部分解释孕期呼吸道感染成为哮喘危险因素的原因。越来越多的证据显示，孕期母亲饮食（如鱼、水果类、蔬菜等食物和维生素 D、维生素 E、不饱和脂肪酸等营养素）与儿童哮喘及其他变应性疾病相关^[4-5,17-19]。有研究认为母亲孕期摄入鱼类对降低儿童过敏相关疾病的风险有益^[20]。但近期荷兰的一项前瞻性队列研究显示，母亲孕期饮食中贝类水生动物的消耗量与儿童喘息和湿疹的高风险相关，而多脂鱼的消耗量与湿疹的高风险有关，少脂鱼的消耗量与喘息和湿疹却无相关性^[21]。本研究也显示，孕母鱼虾蟹类摄入量是哮喘儿童婴幼儿期起病的一项危险因素。孕母摄入水果对子代患变应性疾病的影响目前颇有争议^[22-23]，本研究提示水果过多摄入反而会增加子代哮喘的患病风险。上述研究之所以会得到不一致甚至相矛盾的研究结果，可能与摄入鱼虾蟹和水果的种类及数量相关，但还需要更多的证据去验证。有研究发现，高肉类的摄入与鼻炎的高发病率相关，但对哮喘的患病影响则不确定^[24]。本研究显示孕母高肉类摄入是儿童哮喘一项危险因素。另外，本研究还发现孕期辛辣食品摄入量也是婴幼儿喘息的危险因素，但对此尚未见文献报道。目前这些因素对儿童哮喘产生影响的潜在机制尚

不清楚,需进一步研究。

有研究认为,家庭中的被动吸烟会加重气道的高反应性^[25],而本次调查未能证实孕期吸烟对哮喘儿童3岁前起病有影响。可能与目前江苏地区育龄青年对孕期保健、吸烟不宜于健康等意识明显增强,在怀孕期间及小儿出生后,吸烟环境明显改善,吸烟人数较少有关。另外本研究也未发现母亲怀孕年龄和生产方式与哮喘儿童3岁前起病具有相关性。

本研究发现的儿童哮喘的危险因素中胎儿性别、孕前特应性疾病史是不可避免的,而母亲怀孕期间的饮食情况和呼吸道感染却是可控因素,这对指导儿童哮喘等过敏性疾病的早期预防是有重要意义的。下一步我们还将开展大样本、多中心、相关影响因素分类更加细化的流行病学研究,以获得更为准确的数据指导临床实践。

【参 考 文 献】

- [1] Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report[J]. *Allergy*, 2004, 59(5): 469-478.
- [2] Saadeh D, Salameh P, Baldi I, et al. Diet and allergic diseases among population aged 0 to 18 years: myth or reality?[J]. *Nutrients*, 2013, 5(9): 3399-3423.
- [3] Yong SB, Wu CC, Wang L, et al. Influence and mechanisms of maternal and infant diets on the development of childhood asthma[J]. *Pediatr Neonatol*, 2013, 54(1): 5-11.
- [4] Chen F, Marquez H, Kim YK, et al. Prenatal retinoid deficiency leads to airway hyperresponsiveness in adult mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 801-811.
- [5] Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, et al. Maternal fat intake during pregnancy and wheeze and eczema in Japanese infants: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study[J]. *Ann Epidemiol*, 2013, 23(11): 674-680.
- [6] Dotterud CK, Storro O, Simpson MR, et al. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care [J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 123.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [8] 陈强,代佳佳. 儿童支气管哮喘诊断和治疗的热点问题 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 601-603.
- [9] Schonberger HJ, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. Prenatal exposure to mite and pet allergens and total serum IgE at birth in high-risk children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16(1): 27-31.
- [10] Vance GH, Holloway JA. Early life exposure to dietary and inhalant allergens[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002, 13 (Suppl 15): 14-18.
- [11] Prescott SL, Taylor A, Roper J, et al. Maternal reactivity to fetal alloantigens is related to newborn immune responses and subsequent allergic disease[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(4): 417-425.
- [12] 宋飞,周晓珊,王陶,等. 羊水胎粪污染新生儿脐血 IgE 水平测定及意义 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(4): 361-363.
- [13] 黄志坚,黄翠玲,邹红梅,等. 广州地区高危儿新生儿脐血 IgE 对预防婴儿过敏性疾病的预警研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(23): 3238-3240.
- [14] 吴怀楚,吴育朗,吴曙粤. 婴幼儿变态反应性疾病相关因素分析 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(16): 131-133.
- [15] Chandra RK. Breast feeding, hydrolysate formulas and delayed introduction of selected foods in the prevention of food hypersensitivity and allergic disease[J]. *Nutr Res*, 2002, 22(1): 125-135.
- [16] Hughes CH, Jones RCM, Wright DE, et al. A retrospective study of the relationship between childhood asthma and respiratory infection during gestation[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(10): 1378-1381.
- [17] Maslova E, Hansen S, Jensen CB, et al. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease—a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13: 199.
- [18] Sewell DA, Hammersley VS, Devereux G, et al. Investigating the effectiveness of the Mediterranean diet in pregnant women for the primary prevention of asthma and allergy in high-risk infants: protocol for a pilot randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14: 173.
- [19] Devereux G. Maternal diet during pregnancy: an emerging risk factor for childhood asthma[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2008, 4(6): 663-668.
- [20] Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(4): 518-525.
- [21] Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Heppe DH, et al. Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation R Study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(4): 353-359.
- [22] Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children[J]. *Thorax*, 2007, 62(9): 773-779.
- [23] Seyedrezaadeh E, Moghaddam MP, Ansarin K, et al. Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Rev*, 2014, 72(7): 411-428.
- [24] Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, et al. Dietary meat and fat intake and prevalence of rhinoconjunctivitis in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study[J]. *Nutr J*, 2012, 11: 19.
- [25] Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy[J]. *Toxicol Lett*, 2006, 162(1): 43-48.

(本文编辑: 邓芳明)