

尘螨阳性婴幼儿首次喘息后反复喘息发作的危险因素

杨燕珍 蔡梦云 张宝忠 周冰新 陈柔 方润桃

(福建医科大学附属漳州市医院儿科, 福建 漳州 363000)

【摘要】 目的 探讨尘螨阳性婴幼儿首次喘息后反复喘息发作的危险因素。**方法** 选取 2014 年 8 月至 2015 年 2 月间住院的首次喘息发作婴幼儿共 1236 例, 其中尘螨阳性 387 例, 出院后随访 1 年, 随访 1 年内再发喘息 3 次及 3 次以上的患儿设定为反复喘息组 ($n=67$), 随访期间未再发生喘息的患儿设定为对照组 ($n=84$)。采用单因素分析和多因素 logistic 逐步回归分析, 探讨尘螨阳性的婴幼儿反复喘息发作的危险因素。**结果** 单因素分析显示, 入院时年龄、入院前喘息时间、肺炎支原体感染率、流感病毒感染率与反复喘息发作相关联。多因素 logistic 逐步回归分析显示, 入院时年龄较大 ($OR=2.21$, $P=0.04$)、合并肺炎支原体感染 ($OR=3.54$, $P=0.001$) 为反复喘息发作的独立危险因素。**结论** 尘螨阳性的婴幼儿, 特别是幼儿, 若首次喘息时合并有肺炎支原体感染, 则反复喘息发作的风险明显升高。 [中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1259-1263]

【关键词】 喘息; 尘螨; 肺炎支原体; 危险因素; 婴幼儿

Risk factors for recurrent wheezing in infants and young children suffering from dust mite allergy after their first wheezing

YANG Yan-Zhen, CAI Meng-Yun, ZHANG Bao-Zhong, ZHOU Bing-Xin, CHEN-Rou, FANG Run-Tao. Department of Pediatrics, Zhangzhou Hospital, Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian 363000, China (Email: 1219665977@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for recurrent wheezing in infants and young children suffering from dust mite allergy after their first wheezing. **Methods** A total of 1236 infants and young children who experienced a first wheezing episode and were hospitalized between August 2014 and February 2015 were enrolled, among whom 387 were allergic to dust mites. These infants and young children were followed up to 1 year after discharge. A total of 67 infants and young children who experienced 3 or more recurrent wheezing episodes within 1 year were enrolled as the recurrent wheezing group, while 84 infants and young children who did not experience recurrent wheezing during follow-up were enrolled as the control group. Univariate analysis and multivariate logistic stepwise regression analysis were performed to investigate the risk factors for recurrent wheezing in these patients. **Results** The univariate analysis showed that the age on admission, wheezing time before admission, Mycoplasma pneumoniae infection rate, and influenza virus infection rate were associated with recurrent wheezing. The multivariate logistic stepwise regression analysis showed that the older age on admission ($OR=2.21$, $P=0.04$) and Mycoplasma pneumoniae infection ($OR=3.54$, $P=0.001$) were independent risk factors for recurrent wheezing. **Conclusions** Infants and young children who are allergic to dust mites, especially young children, have a significantly increased risk of recurrent wheezing if they are complicated by Mycoplasma pneumoniae infection during the first wheezing episode.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(12): 1259-1263]

Key words: Wheezing; Dust mite; Mycoplasma pneumoniae; Risk factor; Infant and young child

儿童哮喘多发生于 3 岁前, 具有肺功能损害的持续性哮喘患儿肺功能损害一般开始于学龄前

儿童^[1]。据我国流行病学统计, 70% 的哮喘患儿首次喘息发生于婴幼儿期^[2]。慢性气道炎症引起气

道重建,是气流受限及气道高反应的最终原因。若能在哮喘发病初期,积极控制气道炎症,或许可能改变哮喘的自然发展病程,进而减少哮喘发生率。根据改良哮喘预测指数,3岁内喘息婴幼儿,若1年内反复喘息 ≥ 4 次,且存在吸入变应原致敏,则发展为持续性哮喘的危险度将明显升高^[3]。本研究结合此预测指标,对入住我科的尘螨阳性的首次喘息婴幼儿出院后再发反复喘息的相关因素进行分析,探讨反复喘息的高危因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年8月至2015年2月间入住我院的首次喘息发作婴幼儿1236例作为研究对象,其中尘螨阳性387例。出院后电话或儿科呼吸专科门诊随访1年,随访期间再次出现喘息3次及3次以上的患儿设定为反复喘息组,随访期间未再发生喘息的患儿设定为对照组。

纳入标准:喘息婴幼儿包括诊断为毛细支气管炎、支气管肺炎(喘息型)及喘息样支气管炎,排除气道异物、先天性心脏病、喉软化及纵膈肿瘤等其他引起喘息的疾病,各疾病诊断标准均符合《诸福棠实用儿科学》第7版的诊断标准^[4]。

首次喘息发作且尘螨阳性的婴幼儿387例中,根据1年的随访结果,排除喘息发作 ≤ 2 次患儿(190例)及失访患儿(46例),最终纳入研究的患儿151例,其中反复喘息组67例,对照组84例。反复喘息组中,男46例,女21例;平均入院年龄 19 ± 11 个月(范围1~36个月)。对照组中,男62例,女22例;平均入院年龄 14 ± 11 个月(范围1.5~36个月)。

1.2 研究方法

采用统一制定的调查表,统一培训,统一标准,由具有临床经验的研究者先选取血清尘螨sIgE阳性的病历,再根据1年随访情况纳入研究对象,最后再根据住院病例摘录以下内容,包括性别、入院时年龄、入院前发热时间、入院前咳嗽时间、入院前喘息时间、是否合并肺炎支原体感染、呼吸道合胞病毒感染、流感病毒感染以及痰培养结果、肺功能结果。

所有患儿均在入院1h内采血及留取痰样本送

我院检验科进行上述项目检测。尘螨测定采用免疫印迹法,使用欧蒙优敏特异性抗体IgE过敏原检测试剂盒。肺炎支原体IgM检测使用的试剂盒为富士瑞必欧株式会社生产,采用免疫凝集法检测,肺炎支原体IgM滴度 $\geq 1:80$ 为阳性。呼吸道合胞病毒采用PCR检测方式,试剂盒生产单位为中山大学达安基因股份有限公司。流感病毒A或B检测试剂盒为Euroimmun呼吸道病原体谱抗体IgM检测试剂盒(间接免疫荧光法)。

1.3 肺功能潮气分析测定

肺功能仪为德国JAEGER公司生产的MasterScreen Paed肺功能仪。检测前清除婴幼儿鼻咽分泌物,患儿在10%水合氯醛(0.5 mL/kg,最大量不超过10 mL)镇静或自然深睡眠后,取仰卧位,头部稍向后仰,将面罩用适当力度罩在患儿口鼻上,压紧面罩边缘以免漏气。每人连续测试5次,每次记录20次潮气呼吸,最后由电脑自动取其平均值,得到流速容量曲线及各参数值。

观察指标包括:潮气流速容量环(TBFV环)、每公斤潮气量(VT)、呼吸频率(RR)、吸气时间(Ti)、呼气时间(Te)、吸呼比(Ti/Te)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)。

根据潮气分析结果评估小气道阻塞情况^[5]。VPEF/VE及TPTEF/TE正常范围为28%~55%,小气道轻度阻塞其值为23%~27%,中度阻塞为15%~22%,重度阻塞为<15%。

肺功能潮气分析一般于入院后24h内完成。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件包进行统计学分析。计数资料用例数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验。将单因素卡方检验显示有统计学意义的因素纳入多因素logistic逐步回归分析,以明确反复喘息发作的危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 反复喘息发作的单因素分析

反复喘息组与对照组两组间入院时年龄、入院前喘息时间、肺炎支原体感染率、流感病毒感染率的比较差异有统计学意义,见表1。

表 1 反复喘息发作的单因素分析 [n (%)]				
因素	对照组 (n=84)	反复喘息组 (n=67)	χ^2 值	P 值
性别				
男	62(74)	46(69)	0.486	0.486
女	22(26)	21(31)		
年龄 (岁)				
<1	45(54)	18(27)	10.932	0.01
1~3	39(46)	49(73)		
气道阻塞程度				
未阻塞	25(30)	14(21)	3.866	0.276
轻度	17(20)	9(13)		
中度	31(37)	31(46)		
重度	11(13)	13(20)		
发热时间 (d)				
<3	57(68)	46(69)	0.774	0.679
3~	16(19)	15(22)		
7~15	11(13)	6(9)		
咳嗽时间 (d)				
<7	58(69)	39(58)	4.609	0.203
7~	11(13)	8(12)		
14~90	15(19)	20(30)		
喘息时间 (d)				
<7	80(95)	57(85)	8.314	0.04
7~	4(5)	5(7)		
14~60	0(0)	5(7)		
肺炎支原体感染				
阴性	62(74)	26(39)	18.78	<0.001
阳性	22(26)	41(61)		
流感病毒感染				
阴性	77(92)	41(61)	20.76	<0.001
阳性	7(8)	26(39)		
呼吸道合胞病毒感染				
阴性	76(90)	62(93)	0.201	0.654
阳性	8(10)	5(7)		
痰培养结果				
阴性	60(71)	46(69)	6.255	0.793
阳性	24(29)	21(31)		

2.2 反复喘息发作的多因素回归分析

以尘螨阳性患儿首次喘息后随访 1 年是否出现反复喘息为因变量, 以上述单因素分析筛选出的有统计学意义的因素为自变量 (赋值见表 2), 进行多因素 logistic 逐步回归分析, 显示入院时年龄较大及合并肺炎支原体感染会增加反复喘息的风险, 见表 3。

因素	赋值
入院时年龄	<1 岁 =0, 1~3 岁 =1
入院前喘息时间	<7 d=0, 7 d~=1, 14~90 d=2
肺炎支原体感染	阴性 =0, 阳性 =1
流感病毒感染	阴性 =0, 阳性 =1

表 3 反复喘息发作的多因素 logistic 逐步分析结果					
因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
肺炎支原体感染	1.26	0.38	10.81	0.001	3.54(1.66~7.51)
入院时年龄	0.79	0.39	4.23	0.04	2.21(1.04~4.70)
常量	-2.61	0.86	9.20	<0.001	

3 讨论

近年来, 随着对哮喘发病机制的逐步认识及治疗的进展, 儿童哮喘可得到较前更有效的治疗及控制。然而全国城市 14 岁以下儿童哮喘的累积患病率仍呈逐年上升趋势, 自 1990 年的 1.09%, 增加至 2010 年的 3.02%^[6], 给个人、家庭及社会均带来沉重的精神及经济负担。因此, 一级预防及二级预防在哮喘诊疗中越来越受到重视。

喘息婴幼儿若改良哮喘预测指数阳性, 则 6~13 岁时哮喘的发生危险度呈 4 倍增长^[7]。假如能在婴幼儿首次喘息时识别该群体, 进行干预, 改变哮喘自然发病过程, 那么哮喘发病率可能可以得到较好控制。本研究从首次喘息的婴幼儿患儿中, 识别反复喘息发生的高危因素, 希望从二级预防层面预防慢性气道炎症的持续发生。

吸入性变应原的早期致敏 (≤ 3 岁) 是预测发生持续性哮喘的高危因素^[8]。既往文献报道指出, 尘螨过敏与哮喘的发展、严重程度及发病率息息相关; 50% 以上的哮喘儿童及青少年对尘螨过敏^[9]。因此, 本研究选取尘螨作为吸入性变应原进行下一步研究。目前大部分文献提出, 婴幼儿, 特别是婴儿, 由于活动范围及免疫系统发育情况, 主要表现为食入性食物过敏, 尘螨过敏少见。Macchiaverni 等^[10]分别收集了澳洲 (澳大利亚, 32 例)、南美洲 (巴西, 76 例)、欧洲 (法国, 97 例) 妈妈的初乳、1 个月及 6 个月时母乳, 通过 ELISA 方法发现, 不同阶段的母乳中均存在不同程度屋尘螨成分。接着, 他们建立小鼠模型, 观察到生

后给予喂养暴露于尘螨的母鼠乳汁的幼鼠, 生后6周血清中尘螨特异性IgE水平较给予喂养未暴露于尘螨的母鼠乳汁的幼鼠提升了5倍。因此, 他们认为, 在免疫系统发育的关键窗口, 新生儿及婴儿可通过母乳暴露于呼吸道过敏原。可见, 随处可见的吸入性过敏原尘螨, 在新生儿期即可能开始作用于免疫系统。国内皮蕾等^[11]调查广州地区1136例过敏患儿常见过敏原分布, 发现有774例尘螨过敏患儿, 其中婴幼儿占97例, 约34.89%。缪琼等^[12]的研究证实了牛奶与尘螨存在交叉过敏。因此, 尘螨过敏在婴幼儿个体中的发生是不可避免的。本研究1236名首次喘息婴幼儿中, 尘螨过敏387例(31.31%), 后期发生反复喘息的患儿共67例(5.42%)。可见, 婴幼儿发生反复喘息, 除了尘螨过敏外, 可能还存在其他协同诱发危险因素。本研究单因素分析结果提示, 患儿首次喘息入院时的年龄、入院前喘息时间及肺炎支原体感染、流感病毒感染均与后期发生反复喘息相关, 但进一步的多因素logistic逐步回归分析显示, 仅患儿入院时年龄及合并肺炎支原体感染为其独立危险因素。

本研究单因素分析结果显示, 反复喘息组的幼儿(1~3岁)的比例(73%)明显高于对照组(46%)。进一步的多因素logistic回归分析显示, 与婴儿相比较, 幼儿首次喘息后发生反复喘息的风险明显升高($OR=2.42$), 这也提示, 与幼儿相比, 婴儿时期虽然尘螨可作用于呼吸道, 诱发尘螨过敏, 但与后期反复喘息及哮喘的发生关系较小。Casas等^[13]的研究显示, 婴儿期(2~6个月龄时)接触尘螨后尘螨阳性率明显提高, 二者是有相关性的, 但与后期持续性喘息或哮喘的发生并无关联。但也有学者有不一样的意见。Celedon等^[14]的研究证实: 在婴儿出生2~3个月时, 若予高浓度的尘螨抗原($\geq 10 \mu\text{g/g}$)接触, 则在其7岁时发生哮喘的风险将提升3倍, 进一步多因素分析指出, 尘螨暴露与哮喘的发生存在剂量依赖关系; 出生2~3个月期间暴露于高浓度尘螨抗原, 发生迟发型喘息的风险提升5倍, 但与短暂或持续性喘息发生并无关联。因此, 他们认为, 对早期(生后2~3个月)接触尘螨的个体, 若随访时间过短, 可能会低估尘螨与喘息或哮喘发生之间的关系。本研究随访时间仅1年, 存在一定局限性, 可进一步

随访进行评估。

近年来肺炎支原体与婴幼儿反复喘息及儿童哮喘的关系, 越来越受到儿科学者们关注。2004年, Biscardi等^[15]在研究中得出结论, 具有遗传倾向的儿童, 肺炎支原体感染可能启动首次哮喘的发生, 且诱发喘息反复发作。国内周建平^[16]在研究中发现, 喘息性疾病肺炎支原体-IgM阳性组, 随访41例患儿中, 16例喘息复发, 平均次数为 2.56 ± 0.64 次, 而在肺炎支原体-IgM阴性组, 随访60例, 复发30例, 平均复发次数 1.97 ± 0.06 次, 两组比较差异存在统计学意义。在本研究中, 存在肺炎支原体感染的63例患儿中, 41例(65%)发生反复喘息, 而无肺炎支原体感染88例患儿中, 反复喘息26例(30%), 二者存在明显差异。容嘉妍等^[17]在“0~3岁反复喘息婴幼儿ACE基因多态性与喘息危险因素的相关性研究”中发现, ACE基因DD基因型与婴幼儿反复喘息相关, 而肺炎支原体感染较病毒感染相比, 协同基因诱发喘息发作风险性更大($OR=1.582$, 95%CI: 1.085~2.305)。本研究中单因素分析提示流感病毒感染和肺炎支原体感染均与喘息反复发作相关, 但多因素logistic逐步回归分析提示只有肺炎支原体感染是喘息反复发作的独立危险因素, 这与容嘉妍等^[17]的研究结论是相一致的。目前, 关于肺炎支原体诱发喘息发生的发病机制主要考虑如下: 肺炎支原体感染刺激机体免疫系统, 引起细胞因子和炎症介质的释放, 对于哮喘易感个体, 气道炎症的发生和气道高反应进一步放大和维持, 为肺炎支原体感染急性喘息及急性期后反应性气道疾病及哮喘的发生提供病理生理基础^[18]。

总之, 本研究显示, 尘螨阳性的婴幼儿, 特别是幼儿, 若首次喘息时合并有肺炎支原体感染, 则反复喘息发作的风险增大, 应加强干预治疗及随访。另外, 本研究发现反复喘息组与对照组治疗前肺功能测定显示首次喘息发生时气道阻塞的严重程度并无明显差异, 这是否提示反复喘息发作的气道炎症基础主要发生于后期的病理生理改变中, 有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze[J]. Lancet, 2014, 383(9928):

- 1593-1604.
- [2] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127.
- [3] Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(1): 111-118.e1-e13.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 622-1570.
- [5] 张皓, 邬宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(2): 104-114.
- [6] 全国儿科哮喘防治协作组. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [7] Castrop-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(4 Pt 1): 1403-1406.
- [8] Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, et al. The prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network[J]. Control Clin Trials, 2004, 25(3): 285-310.
- [9] Bousquet J. Global initiative for asthma (GINA) and its objectives[J]. Clin Exp Allergy, 2000, 30 (Suppl 1): 2-5.
- [10] Macchiaverni P, Rekima A, Turfkruyer M, et al. Respiratory allergen from house dust mite is present in human milk and primes for allergic sensitization in a mouse model of asthma[J]. Allergy, 2014, 69(3): 395-398.
- [11] 皮蕾, 刘海英, 刘云锋, 等. 广州地区 1136 例过敏患儿常见过敏原分布及尘螨交叉反应分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(1): 51-54.
- [12] 缪琼, 姚泽忠, 王晓川, 等. 4 岁以内儿童食入性与吸入性过敏原特点及相互关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(10): 1378-1382.
- [13] Casas L, Sunyer J, Tischer C, et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes[J]. Allergy, 2015, 70(7): 820-827.
- [14] Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(1): 144-149.
- [15] Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(10): 1341-1346.
- [16] 周建平. 婴幼儿喘息性疾病与肺炎支原体感染的关系及肺功能检查[D]. 遵义: 遵义医学院, 2015.
- [17] 容嘉妍, 黄娟, 王冰洁, 等. 0~3 岁反复喘息婴幼儿 ACE 基因多态性与喘息危险因素的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29 (23): 3809-3812.
- [18] 陈光道, 陈爱欢. 儿童肺炎支原体感染相关喘息的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 756-758.

(本文编辑: 邓芳明)