

# 婴幼儿持续性喘息病因研究进展

彭睿\*, 代继宏

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2024年3月15日; 录用日期: 2024年4月9日; 发布日期: 2024年4月15日

## 摘要

喘息是婴幼儿时期常见的一种临床症状, 为呼吸过程中发出的持续、粗糙、高调的口哨声, 是由呼吸道某些部位狭窄或阻塞所引起。引起喘息的病因众多, 哮喘、呼吸道感染、支气管软化、胃食管反流等是目前临床上常见的引发婴幼儿喘息的主要因素。由于婴幼儿喘息的高患病率和可用于客观测试的工具的缺乏, 对儿科医生的诊断和治疗提出了挑战。该文主要综述婴幼儿持续性喘息相关病因及简要治疗方式的最新研究进展。

## 关键词

持续性喘息, 婴幼儿, 病因

# Progress in Etiology of Persistent Wheezing in Infants

Rui Peng\*, Jihong Dai

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 15<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 9<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Wheezing is a common clinical symptom in infants. It is a continuous, rough, high-pitched whistling sound made during breathing, which is caused by the narrowing or obstruction of certain parts of the respiratory tract. Asthma, respiratory tract infection, bronchomalacia, gastroesophageal reflux and so on are the main factors that cause wheezing in infants. The high prevalence of wheezing in infants and the lack of tools available for objective testing present a challenge for diagnosis and treatment by pediatricians. This article mainly reviews the latest research progress on the causes and treatment of persistent wheezing in infants.

\*通讯作者。

文章引用: 彭睿, 代继宏. 婴幼儿持续性喘息病因研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 909-914.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441105

## Keywords

### Persistent Wheezing, Infant, Etiology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

喘息是婴幼儿时期常见的一种临床症状,为一种尖锐的口哨声,当较小的呼吸道存在支气管痉挛、粘膜肿胀、分泌物过多或吸入异物而变窄时发生[1],其可能发生在从胸腔内气管到大细支气管处的任何地方,这种声音是由呼气时呼吸道中的湍流气流产生[2]。

喘息首次发作通常在婴幼儿期,约34%的儿童在3周岁之前出现过至少1次喘息,有近一半儿童在6岁前会出现喘息,其中部分婴幼儿喘息症状会持续至学龄期甚至成年[3]。

喘息从相对良性到危及生命,有广泛的鉴别诊断,这种症状可能与许多疾病有关。因此,明确这种症状背后的正确诊断是至关重要的,但由于持续喘息婴幼儿的高患病率、婴幼儿独特的呼吸道生理结构以及可用于客观测试的工具的缺乏等因素,对儿科医生的诊断和治疗提出了挑战[1][2][4]。

## 2. 呼吸道感染

### 2.1. 病毒感染

呼吸道感染是引起儿童急性喘息性疾病的主要原因,大约80%儿童急性喘息性发作是由呼吸道感染诱发,常见的病毒有呼吸道合胞病毒(RSV)、鼻病毒、流感病毒、副流感病毒等,近年来,发现人类偏肺病毒(hMPV)和博卡病毒(HBoV)也可以引起喘息[4],其中RSV感染为首要病原[5][6]。病毒感染目前尚无对应的特效药治疗,连续或间歇性使用吸入性皮质类固醇,可降低病毒引起的喘息发作的风险,白三烯调节剂在控制喘息发作也有一定疗效[7]。帕利维珠单抗是预防高危婴儿严重感染的有效药物[8],现有证据表明[9],使用帕利维珠单抗预防可以减少因呼吸道合胞病毒感染而住院的时间,与安慰剂相比在死亡率或不良事件方面几乎没有差别。但目前尚未发现相关研究指出单纯病毒感染所引起持续性喘息表现。

### 2.2. 细菌感染

研究指出,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[10]。Evelien R等[11]开展的一项基于人群的前瞻性队列研究发现在6个月大时鼻咽携带金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌或肺炎链球菌与儿童时期喘息的风险增加有关,特别是在出生后的前两年。De Shutter[12]及Schwerk[13]等对喘息患儿行BALF培养,常见病原菌均为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌。在婴幼儿人群中早期是否使用抗生素仍存在一定争议,一些学者通过研究发现在婴儿期使用抗生素会增加日后发展成哮喘的风险[14][15],但也有前瞻性研究指出在婴幼儿早期使用抗生素,不会增加持续喘息的风险[16]。Schwerk等[13]对没有急性感染的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。因此,是否使用抗生素应取决于患儿自身感染

情况, 在一定情况下的抗生素治疗是可取的, 且抗生素治疗应实施个体化方案且具有规范性。

### 2.3. 支原体感染

除外病毒和细菌感染, 非典型病原体如肺炎支原体, 是仅次于病毒而被认为是喘息急性发作或长期难以缓解的病原[17]。Gu, W.等对3岁以下的持续性喘息患儿进行回顾性分析发现中性粒细胞介导的气道炎症是3岁以下难治性喘息患儿的特征, 同时, 肺炎支原体感染可能加重气道炎症而影响喘息恢复[18]。De Shutter [12]等也证明肺炎支原体是喘息发作的病原体之一。在一项与肺炎支原体病原载量相关研究中指出[19], 持续性喘息婴幼儿的BALF中肺炎支原体的表达水平很高, 在肺炎支原体病原载量低的年幼患儿中可能会产生较少的抗体, 从而导致较轻炎症反应, 慢性炎症反应可能与患儿持续性喘息相关。

在呼吸道感染的患儿中, 识别出具体的病原体是至关重要的, 鼻咽拭子检测、痰培养及鼻炎抽吸物培养简单易行, 是了解患儿病原体的不二选择。但是上呼吸道和下呼吸道病原体的往往存在差异, 上呼吸道病原体并不能完全代表下呼吸道病原体。美国胸科协会建议[20]对接受了支气管扩张剂、吸入皮质类固醇或全身皮质类固醇治疗但仍持续喘息的婴幼儿行BALF检查, 在20项病例回顾分析研究中, 持续性喘息患儿BALF检查结果均呈阳性, 且没有出现不良反应。BALF检查能够准确反应下呼吸道病原感染情况, 辅助临床医师完善诊疗计划, 我国学者也提出BALF检查在婴幼儿喘息中使用价值[21]。

## 3. 哮喘

哮喘是婴幼儿喘息常见的病因之一, 是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病, 以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现, 常在夜间和(或)凌晨发作或加剧[22]。控制欠佳的哮喘患儿可以长期出现喘息症状, II型炎症反应对早期生活暴露或事件起着关键作用, 感染、特应性、遗传易感性和环境暴露(如农场环境、空气污染、烟草烟雾暴露)之间的相互作用会影响喘息的发展和进展为哮喘的风险[23] [24]。免疫系统, 肺功能以及肠道和气道中的微生物组并行发展, 微生物组的生态失调可能是哮喘发展的关键因素[25], 但并非所有婴幼儿喘息最终都会发展成为哮喘, 因此遗传、环境暴露、过敏状态评估、呼吸道感染等相关病史的询问及相关检查是必要的[26]。

然而6岁以下儿童哮喘的诊断仍是一个具有挑战性的临床问题[22], 改良哮喘预测指数是目前在婴幼儿应用较为广泛的模型, 但是国内外现有的哮喘预测模型都存在一定局限性, 普适性不强[27]。婴幼儿肺功能检测了解患儿通气功能状态以及呼出气一氧化氮了解患儿气道炎症情况, 为婴幼儿哮喘的诊断及治疗提供了较为客观的评价手段[28] [29] [30]。目前吸入性糖皮质激素仍是喘息或哮喘患儿最有效的治疗药物, 对于6岁以下患儿, ICS的使用分为4级, 对大多数儿童可从低剂量ICS(第2级)开始进行控制治疗, 或选择LTRA治疗方案。如果低剂量ICS不能控制症状, 优先考虑加倍ICS剂量(中剂量) [22]。

## 4. 胃食管反流

胃食管反流(Gastroesophageal Reflux, GER)在婴幼儿人群中是一种常见症状, 其主要机制是短暂的食管括约肌松弛, 年幼患儿的食管括约肌及胃肠道蠕动功能尚不完善, 当胃内容物压力升高而进入食管时, 其酸性刺激便可诱发患儿的呼吸道症状[31]。EID N S等[32]对12名多种药物治疗无效的持续性喘息患儿进行食道PH监测及抗酸治疗对比, 发现GER可能是婴儿持续喘息的加重因素。Yuksel等[33]纳入25名患有哮喘的婴儿和儿童(88%有持续性喘息), 并对所有参与者进行了24小时PH值监测, 25名婴儿和儿童中有19名(76%)确诊为GER。GER患者接受质子泵抑制剂的治疗, 并在3个月后重新评估, 与治疗前相比, 在喘息症状、支气管扩张剂的使用、全身类固醇的使用、加重次数和住院方面有统计学意义的改善。美国胸科协会建议[20]对接受了支气管扩张剂、吸入皮质类固醇或全身皮质类固醇治疗但仍持续喘息

的婴幼儿行 24 小时食道 pH 监测。对于频繁吐奶、呛奶, 呕吐, 进食困难甚至体重下降且常规治疗效果欠佳的婴幼儿应该考虑到 GER 的可能性。

## 5. 气管支气管软化

气管支气管软化症是一种气管软骨弱化导致呼吸道塌陷的情况, 可源自先天性或获得性。大多数气管软化病例发生在胸腔内, 导致呼气时呼吸道塌陷。胸外或颈部的气管软化较少见, 表现为吸气时呼吸道塌陷[34], 其主要临床表现为喘息、咳嗽和下呼吸道感染。在 52 名持续性喘息婴幼儿中[35]行纤维支气管镜检查, 发现气管支气管软化 18 例(34.62%), 在另一项 405 名喘息婴幼儿研究中[21], 气管支气管软化检出 69 例(17.03%)。GUO Q 等也重新评估了气管支气管软化的转归与持续性喘息患儿的关系[36]。大多数患有轻中度气管支气管软化的婴幼儿不需要过多干预, 他们的症状通常很轻微, 且在 2 岁之前会消失[34]。对于需要干预的严重软化的婴幼儿, 标准的治疗方法包括 CPAP、主动脉固定术和内部支架置入术, 对难治性病例可行保留气管造口术[37]。近年来, 随着纤维支气管镜在儿童呼吸道疾病的广泛应用[35][38], 气管支气管软化的检出率伴有提升。相较于传统 CT 平扫, 纤维支气管镜能直视气管支气管的病理改变并直接在镜下评估其严重程度, 是明确儿童喘息病因的重要辅助检查手段(但支气管镜检查有助于诊断和评估严重程度。支气管镜检查将显示呼气时受影响的支气管动态塌陷)。

## 6. 总结

婴幼儿持续性喘息是一种病因构成复杂且常见的问题, 其可以是单因素诱发, 也可以是一种因素为主, 其余因素为辅的混合因素导致。对于出现持续性喘息的婴幼儿应该进行结构化的病史采集和体检, 并针对最可能的诊断进行针对性地测试。及早地认识到喘息的病因, 并给予正确的治疗, 能够遏制喘息的发作及发展, 并改善患儿日后的肺功能及生活质量。

呼吸道感染和哮喘是目前引起婴幼儿持续性喘息的两大不可忽视的重要因素, 对于抗生素的使用及吸入性糖皮质激素的使用, 应该进行相应的评估。无创的婴幼儿肺功能检查、呼出气一氧化氮、鼻咽拭子的病原体检测及胸部影像学检查是评估患儿呼吸道情况的基本手段。但是对于常规雾化、平喘等治疗效果欠佳的持续性喘息患儿, 应尽早完善纤维支气管镜和 BALF 检查, 可以明确患儿是否存在呼吸道结构病变、了解呼吸道分泌物情况、提高病原检出率, 还可以对持续性喘息的婴幼儿行肺泡灌洗治疗, 促进喘息症状的缓解。标准治疗无效且排除常见因素的持续性喘息婴幼儿应该考虑到是否存在呼吸道发育异常, 罕见呼吸道疾病, 如原发性纤毛运动障碍, 以及肺外合并症, 如胃食道反流、先天性血管畸形(血管环)等。

## 参考文献

- [1] Ducharme, F.M., Tse, S.M. and Chauhan, B. (2014) Diagnosis, Management, and Prognosis of Preschool Wheeze. *Lancet*, **383**, 1593-1604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60615-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60615-2)
- [2] Muglia, C. and Oppenheimer, J. (2017) Wheezing in Infancy: An Overview of Recent Literature. *Current Allergy and Asthma Reports*, **17**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0737-7>
- [3] Martinez, F.D., Wright, A.L., Taussig, L.M., et al. (1995) Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *The New England Journal of Medicine*, **332**, 133-138. <https://doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>
- [4] 严永东. 婴幼儿喘息病因及表型[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6): 404-407.
- [5] Fujitsuka, A., Tsukagoshi, H., Arakawa, M., et al. (2011) A Molecular Epidemiological Study of Respiratory Viruses Detected in Japanese Children with Acute Wheezing Illness. *BMC Infectious Diseases*, **11**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-168>
- [6] Tapia, L.I., Ampuero, S., Palomino, M.A., et al. (2013) Respiratory Syncytial Virus Infection and Recurrent Wheezing in Chilean Infants: A Genetic Background? *Infection, Genetics and Evolution*, **16**, 54-61.



- <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.030>
- [7] Stokes, J.R. and Bacharier, L.B. (2020) Prevention and Treatment of Recurrent Viral-Induced Wheezing in the Preschool Child. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **125**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.018>
- [8] (2013) Antibody Against RSV Helps Prevent Wheeze in Infants. *BMJ*, **346**, f3089. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3089>
- [9] Garegnani, L., Styrnisdóttir, L., Roson Rodriguez, P., et al. (2021) Palivizumab for Preventing Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, CD013757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2>
- [10] Bisgaard, H., Hermansen, M.N., Bønnelykke, K., et al. (2010) Association of Bacteria and Viruses with Wheezy Episodes in Young Children: Prospective Birth Cohort Study. *BMJ*, **341**, c4978. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4978>
- [11] Van Meel, E.R., Jaddoe, V.W.V., Looman, K.I.M., et al. (2020) Airway Bacterial Carriage and Childhood Respiratory Health: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Pediatric Allergy and Immunology*, **31**, 774-782. <https://doi.org/10.1111/pai.13310>
- [12] De Schutter, I., Dreesman, A., Soetens, O., et al. (2012) In Young Children, Persistent Wheezing Is Associated with Bronchial Bacterial Infection: A Retrospective Analysis. *BMC Pediatrics*, **12**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-83>
- [13] Schwerk, N., Brinkmann, F., Soudah, B., et al. (2011) Wheeze in Preschool Age Is Associated with Pulmonary Bacterial Infection and Resolves after Antibiotic Therapy. *PLOS ONE*, **6**, e27913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027913>
- [14] Khalkhali, H.R., Oshnoui, S., Salarilak, S., et al. (2014) Effects of Antibiotic Consumption on Children 2-8 Years of Age Developing Asthma. *Epidemiology and Health*, **36**, e2014006. <https://doi.org/10.4178/epih/e2014006>
- [15] Loewen, K., Monchka, B., Mahmud, S.M., et al. (2018) Prenatal Antibiotic Exposure and Childhood Asthma: A Population-Based Study. *The European Respiratory Journal*, **52**, Article ID: 1702070. <https://doi.org/10.1183/13993003.02070-2017>
- [16] Celedón, J.C., Litonjua, A.A., Ryan, L., et al. (2002) Lack of Association Between Antibiotic Use in the First Year of Life and Asthma, Allergic Rhinitis, or Eczema at Age 5 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **166**, 72-75. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109074>
- [17] Daian, C.M., Wolff, A.H. and Bielory, L. (2000) The Role of Atypical Organisms in Asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*, **21**, 107-111. <https://doi.org/10.2500/108854100778250860>
- [18] Gu, W., Jiang, W., Zhang, X., et al. (2016) Refractory Wheezing in Chinese Children under 3 Years of Age: Bronchial Inflammation and Airway Malformation. *BMC Pediatrics*, **16**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0680-0>
- [19] Sun, H., Li, S., Wang, T., et al. (2022) Mycoplasma Pneumoniae Infection and Persistent Wheezing in Young Children: A Retrospective Case-Control Study. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 811086. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.811086>
- [20] Ren, C.L., Esther Jr., C.R., Debley, J.S., et al. (2016) Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **194**, 356-373. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0694ST>
- [21] 吴金凤, 张新星, 顾文婧, 等. 支气管镜及肺泡灌洗术在婴幼儿反复喘息性疾病中的应用[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(1): 6-9.
- [22] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [23] Bacharier, L.B., Phillips, B.R., Bloomberg, G.R., et al. (2007) Severe Intermittent Wheezing in Preschool Children: A Distinct Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **119**, 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.607>
- [24] Holst, G.J., Pedersen, C.B., Thygesen, M., et al. (2020) Air Pollution and Family Related Determinants of Asthma Onset and Persistent Wheezing in Children: Nationwide Case-Control Study. *BMJ*, **370**, m2791. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2791>
- [25] Pijnenburg, M.W., Frey, U., De Jongste, J.C., et al. (2021) Childhood Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. *The European Respiratory Journal*, **59**, Article ID: 2100731. <https://doi.org/10.1183/13993003.00731-2021>
- [26] Paul, S.P. and Bhatt, J.M. (2014) Preschool Wheeze Is Not Asthma: A Clinical Dilemma. *Indian Journal of Pediatrics*, **81**, 1193-1195. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1500-x>
- [27] 洪建国. 哮喘预测指数对婴幼儿哮喘临床应用及评价[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(4): 241-243.
- [28] 冯雍, 尚云晓. 婴幼儿肺功能检测及其在喘息性疾病应用进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6): 424-428.

- [29] 陈德晖. 婴幼儿喘息肺功能及呼出气一氧化氮检测[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6): 417-419.
- [30] 彭秋莹, 黄冬春, 黎娟, 等. 婴幼儿喘息反复发作的高危因素与呼出气一氧化氮的关系[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(2): 77-79.
- [31] Omari, T.I., Barnett, C.P., Benninga, M.A., *et al.* (2002) Mechanisms of Gastro-Oesophageal Reflux in Preterm and Term Infants with Reflux Disease. *Gut*, **51**, 475-479. <https://doi.org/10.1136/gut.51.4.475>
- [32] Eid, N.S., Shepherd, R.W. and Thomson, M.A. (1994) Persistent Wheezing and Gastroesophageal Reflux in Infants. *Pediatric Pulmonology*, **18**, 39-44. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950180110>
- [33] Yüksel, H., Yılmaz, O., Kirmaz, C., *et al.* (2006) Frequency of Gastroesophageal Reflux Disease in Nonatopic Children with Asthma-Like Airway Disease. *Respiratory Medicine*, **100**, 393-398. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.07.006>
- [34] Carden, K.A., Boiselle, P.M., Waltz, D.A., *et al.* (2005) Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Children and Adults: An In-Depth Review. *Chest*, **127**, 984-1005. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.984>
- [35] 赵茜叶, 周旭华, 侍苏杰, 等. 纤维支气管镜在婴儿难治性持续性喘息病因诊断及治疗中的应用[J]. 临床儿科杂志, 2014(8): 713-715.
- [36] Guo, Q., Fu, W., Du, J., *et al.* (2022) Reassessing the Role of Tracheobronchomalacia in Persistent Wheezing. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 976-981. <https://doi.org/10.1002/ppul.25833>
- [37] Van Der Zee, D.C. and Straver, M. (2015) Thoracoscopic Aortopexy for Tracheomalacia. *World Journal of Surgery*, **39**, 158-164. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2798-2>
- [38] 朱春梅. 现代儿科呼吸介入技术在喘息性疾病中的应用进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(10): 757-760.