

# 毛细支气管炎婴幼儿发生哮喘的相关因素分析

肖健楠, 代乐芳, 莫晓燕, 姚臻\*

广西壮族自治区南溪山医院儿科, 广西 桂林

收稿日期: 2022年9月18日; 录用日期: 2022年10月8日; 发布日期: 2022年10月18日

## 摘要

目的: 研究毛细支气管炎婴幼儿在确诊毛细支气管炎后3年内发生哮喘的情况, 并分析可能影响哮喘发生的相关因素。方法: 收集2016年8月至2019年8月在广西壮族自治区南溪山医院儿科住院并确诊毛细支气管炎的患者临床资料, 随访调查患者在3年内患支气管哮喘的情况, 并进行哮喘相关因素的Logistic回归分析。结果: 重型毛细支气管炎和父母哮喘史的相对危险度(OR值)及其95%可信区间(95% CI)分别为OR值3.78 (95% CI 2.16~6.47)和OR值2.65 (95% CI 1.39~5.30), 而母乳喂养大于6个月为0.52 (95% CI 0.36~0.92), 且差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。结论: 毛细支气管炎重型、父母哮喘史是毛细支气管炎患儿发生支气管哮喘的危险因素, 而大于6个月的母乳喂养时间是影响哮喘发生的保护因素。

## 关键词

毛细支气管炎, 哮喘, 母乳喂养

# Analysis of Related Factors of Asthma in Infants with Bronchiolitis

Jiannan Xiao, Lefang Dai, Xiaoyan Mo, Zhen Yao\*

Department of Pediatrics, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin Guangxi

Received: Sep. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 8<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 18<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the occurrence of asthma in infants with bronchiolitis within 3 years after the diagnosis of bronchiolitis, and analyze the related factors that may affect the occurrence of asthma. **Methods:** The clinical data of the patients with bronchiolitis who were hospitalized in Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from August 2016 to August 2019 and diagnosed as bronchiolitis were collected. The patients were followed up to investigate the condition of bronchial asthma in three years, and the Logistic regression analysis of asthma related fac-

\*通讯作者 Email: yz3938846@163.com

tors was carried out. Results: Odd risk (OR) and 95% confidence interval (95% CI) of severe bronchiolitis and parental asthma history were 3.78 (95% CI 2.16~6.47) and 2.65 (95% CI 1.39~5.30), respectively. The duration of breastfeeding more than 6 months was 0.52 (95% CI 0.36~0.92), and all the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Severe bronchiolitis and asthma history of parents are the risk factors for bronchial asthma in children with bronchiolitis, while breastfeeding time longer than 6 months is the protective factor for asthma.

## Keywords

Bronchiolitis, Asthma, Breastfeeding

Copyright © 2022 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

毛细支气管炎(bronchiolitis)是婴幼儿时期最常见的喘息性疾病,好发于2岁以下的婴幼儿(尤其2~6月婴儿多见),其最常见的致病原因为呼吸道合胞病毒感染(Respiratory Syncytial Virus, RSV)。毛细支气管炎主要病变部位为患儿肺内直径约75至300  $\mu\text{m}$ 的毛细支气管,其主要临床症状为咳嗽和喘憋,并伴有不同程度的呼吸困难,若不及时进行有效治疗将发展为心力衰竭或呼吸衰竭,可对婴幼儿生长造成严重影响[1]。根据国内外的研究发现,毛细支气管炎与支气管哮喘(asthma)密切相关,约20%~50%的毛细支气管炎患儿今后可反复发生喘息甚至发展为支气管哮喘[2]。尽管有研究报道毛细支气管炎后多种因素可能引起哮喘发生的风险增加,包括患儿首次确诊毛细支气管炎的年龄,RSV感染和患儿父母哮喘史等,但目前临床上毛细支气管炎影响哮喘发作的原因仍然并不完全清楚[3][4]。因此,为进一步了解毛细支气管炎影响哮喘发生的原因,本研究随访调查毛细支气管炎婴幼儿在确诊毛细支气管炎后3年内发生哮喘的情况,并分析可能影响哮喘发生的相关因素,现报道如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究方法

收集2016年8月至2019年8月在广西壮族自治区南溪山医院儿科住院并确诊毛细支气管炎的患者临床资料,包括性别、年龄、RSV感染、哺乳喂养时间和父母哮喘史等。患者监护人签署知情同意书,并通过门诊复查、电话回访等形式进行随访调查,随访时间截止到2022年8月。纳入标准:在本院确诊毛细支气管炎,经治疗好转或治愈出院的2岁以内婴幼儿。排除标准:患儿有先天性疾病、临床资料不全或因其他原因随访中断者。根据随访期间患儿是否发生支气管哮喘,分为哮喘组和非哮喘组,并对两组患儿的哮喘相关因素进行统计分析。本研究纳入的毛细支气管炎婴幼儿均符合中华医学会儿科学分会呼吸学组推荐的《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)》关于毛细支气管炎诊断标准[5]。患儿发生哮喘的评判依据参考中华医学会儿科学分会呼吸学组关于《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》的哮喘诊断标准[6]。

### 2.2. 统计方法

采用SPSS 20.0软件包进行数据统计分析,计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意

义。多因素采用 Logistic 回归分析哮喘相关因素，结果以相对危险度(OR 值)及其 95%可信区间(95% CI)表示。

### 3. 结果

#### 3.1. 随访结果

根据本研究的纳入和排除标准，共纳入 127 名研究对象。其中，29 名毛细支气管炎患儿在随访期间被确诊患有支气管哮喘，哮喘发生率为 22.8%。进一步对哮喘组和非哮喘组患儿的临床资料进行比较(见表 1)，结果显示性别、年龄、RSV 感染和父母吸烟史等因素在两组中并无统计学差异(均  $P > 0.05$ )，提示上述因素可能与毛细支气管炎患儿继发哮喘可能无关。而哮喘组患毛细支气管炎重型、有父母哮喘史和母乳喂养时间少于 6 个月的患儿比例相对对照组明显增高，且差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )，表明毛细支气管炎患儿继发哮喘可能与毛细支气管炎严重程度、父母哮喘史和母乳喂养时间等因素有关。

**Table 1.** Follow up results of children with bronchiolitis (n, %)

**表 1.** 毛细支气管炎患儿随访结果(n, %)

因素		哮喘组 (n = 29)	非哮喘组 (n = 98)	P 值
性别	男性	16 (55.2%)	41 (41.8%)	0.2047
	女性	13 (54.8%)	57 (58.2%)	
年龄	<6 月龄	17 (58.6%)	56 (57.1%)	0.8875
	≥6 月龄	12 (41.4%)	42 (42.9%)	
毛细支气管炎	轻型	11 (37.9%)	60 (61.2%)	0.0265
	重型	18 (62.1%)	38 (38.8%)	
RSV 感染	有	22 (75.9%)	80 (81.6%)	0.4924
	无	7 (24.1%)	18 (18.4%)	
父母哮喘史	有	20 (69.0%)	36 (36.7%)	0.0021
	无	9 (31.0%)	62 (63.3%)	
父母吸烟史	有	21 (72.4%)	82 (83.7%)	0.1737
	无	8 (27.6%)	16 (16.3%)	
母乳喂养时间	<6 个月	17 (58.6%)	29 (29.6%)	0.0043
	≥6 个月	12 (41.4%)	69 (70.4%)	

#### 3.2. 哮喘相关因素的 Logistic 回归分析

进一步对毛细支气管炎继发哮喘相关因素进行多因素 Logistic 回归分析(见表 2)，结果显示重型毛细支气管炎和父母哮喘史的相对危险度(OR 值)及其 95%可信区间(95% CI)分别为 OR 值 3.78 (95% CI 2.16~6.47)和 OR 值 2.65 (95% CI 1.39~5.30)，而母乳喂养大于 6 个月为 OR 值 0.52 (95% CI 0.36~0.92)，且差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。上述哮喘相关因素的 Logistic 回归分析结果表明，毛细支气管炎严重程度和父母哮喘史是毛细支气管炎患儿发生哮喘的危险因素，而大于 6 个月的母乳喂养时间是影响哮喘发生的保护因素。

**Table 2.** Logistic regression analysis result of asthma related factors  
**表 2.** 哮喘相关因素的 Logistic 回归分析结果

因素	OR 值	95% CI	P 值
重型毛细支气管炎	3.78	2.16~6.47	0.002
父母哮喘史	2.65	1.39~5.30	0.016
母乳喂养大于 6 个月	0.52	0.36~0.92	<0.001

#### 4. 讨论

目前的研究显示,大多数毛细支气管炎与 RSV 感染有关,而 RSV 感染可引起不同程度的 Th2 细胞免疫功能紊乱。Th2 细胞免疫失衡会释放大量多种促炎因子白介素(Interleukin, IL),包括 IL-2、IL-4 和 IL-17 等。现如今动物和临床研究均已证实,RSV 感染引起细胞免疫失衡与哮喘的发生发展密切相关。例如,RSV 感染可激活 Th17 细胞,并分泌大量细胞因子 IL-17,从而增加气道高反应,并使气道粘液处于高分分泌状态,这些都是诱发哮喘的重要因素[7]。本此随访调查中,尽管入组的毛细支气管炎患儿大部分都有 RSV 感染史,但从比较哮喘组和非哮喘组的随访结果看 RSV 感染与患儿三年内患哮喘并无直接相关性。值得注意的是,本研究发现毛细支气管炎的严重程度与患儿发展为支气管哮喘有关。随访结果表明,哮喘组患毛细支气管炎重型的比例为 62.1%,明显高于非哮喘组 38.8%,差异具有统计学意义( $P = 0.0265$ )。此外,哮喘相关因素的 Logistic 回归分析进一步说明,重型毛细支气管炎是毛细支气管炎后发生哮喘的独立危险因素( $OR = 3.78, P = 0.002, 95\% CI: 2.16\sim 6.47$ )。因此,对于毛细支气管炎患者获得及时有效的诊治,不仅能减少疾病本身对患者的损害,还可能对后期降低诱发哮喘的风险产生重要意义。

支气管哮喘是一种多因素疾病,具有显著的临床表型异质性和复杂的遗传特性。尽管支气管哮喘的发病机制目前还不完全清楚,但普遍认为遗传因素是诱发哮喘的重要因素之一,父母有哮喘病史可能生出的下一代患哮喘的风险明显提高[8]。本研究的结果显示,哮喘组有父母哮喘史的比例为 69.0%,明显高于非哮喘组 36.7% ( $P = 0.0021$ )。同时,哮喘相关因素的 Logistic 回归分析表明,父母哮喘史是毛细支气管炎继发支气管哮喘的危险因素( $OR = 2.65, P = 0.016, 95\% CI: 1.39\sim 5.30$ )。此外,本研究结果表明母乳喂养时间大于 6 个月是毛细支气管炎继发哮喘的保护因素。母乳中含有多种免疫成分,包括抗体、酶类、生长因子和细胞因子等,能促进机体分泌多种潜在病原的特异性 IgA,并减少婴幼儿时期的抗原暴露及过敏性疾病的发生,可能是儿童哮喘一级预防最重要的因素之一[9]。本研究的随访结果显示,非哮喘组母乳喂养时间大于 6 个月的比例为 70.4%,明显高于哮喘组 41.4% ( $P = 0.0043$ )。而哮喘相关因素的 Logistic 回归分析则表明,母乳喂养大于 6 个月是毛细支气管炎继发支气管哮喘的保护因素( $OR = 0.52, P < 0.001, 95\% CI: 0.36\sim 0.92$ )。事实上,母乳喂养对婴幼儿的生长发育和疾病预防具有重要意义[10]。母乳喂养可有效减少婴儿对异种食物蛋白的摄入,同时母乳中的生长激素、细胞因子和各种酶类可以促进婴幼儿胃肠黏膜的成熟,防止异种大分子物质过度吸收。此外,母乳中特有的免疫细胞、分泌型免疫球蛋白以及溶酶菌等免疫成分具有天然的抗感染功效,可有效预防因呼吸道感染引起的喘息或哮喘发作。因此,在婴幼儿母亲条件允许的情况下,推荐母乳喂养时间至少超过 6 个月。值得一提的是,若患儿母亲有哮喘病史,可能会对预防儿童哮喘发生产生不利影响。如若患儿母亲哮喘发作,并伴有咳嗽、气喘或呼吸困难时,建议暂停母乳喂养。但鉴于哮喘本身并不具有通过母乳传染的特性,在患儿母亲通过药物控制哮喘发作后,可坚持母乳喂养以预防患儿发展为哮喘[11]。因此,在评价母乳喂养这一因素对预防儿童哮喘发生的影响时,还需要综合考量患儿母亲哮喘病史等因素。

综上,本研究通过随访调查毛细支气管炎婴幼儿在确诊毛细支气管炎后 3 年内发生哮喘的情况,并

分析可能影响哮喘发生的相关因素,发现性别、年龄、RSV感染和父母吸烟史等因素与毛细支气管炎继发哮喘发生无关,而毛细支气管炎严重程度、父母哮喘史和母乳喂养时间可能是影响哮喘的重要因素。其中,毛细支气管炎重型、父母哮喘史是毛细支气管炎患儿发生哮喘的危险因素,而大于6个月的母乳喂养时间是影响哮喘发生的保护因素。本研究对防治儿童支气管哮喘具有一定的指导意义,值得继续开展多中心临床研究进一步验证。

## 基金项目

广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018015);广西卫计委自筹经费科研课题(Z2015215)。

## 参考文献

- [1] Nett, R.J., Harvey, R.R. and Cummings, K.J. (2020) Occupational Bronchiolitis. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 661-686. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.08.011>
- [2] Makrinioti, H., Bush, A., Gern, J., et al. (2021) The Role of Interferons in Driving Susceptibility to Asthma Following Bronchiolitis: Controversies and Research Gaps. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 761660. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761660>
- [3] 杨男, 尚云晓. 毛细支气管炎与哮喘的关系[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 737-742.
- [4] Raita, Y., Pérez-Losada, M., Freishtat, R.J., et al. (2021) Integrated Omics Endotyping of Infants with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Risk of Childhood Asthma. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3601. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23859-6>
- [5] 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. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 168-171.
- [6] 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(2016年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [7] Mukherjee, S., Lindell, D.M., Berlin, A.A., et al. (2011) IL-17-Induced Pulmonary Pathogenesis during Respiratory Viral Infection and Exacerbation of Allergic Disease. *The American Journal of Pathology*, **179**, 248-258. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.003>
- [8] 屈文静, 亓淑萍, 蔺建娟. 毛细支气管炎患儿分子遗传学检验与哮喘的相关性及临床应用[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(7): 763-765.
- [9] 张蕴芳, 汪丽萍, 陈光福. 婴儿喂养方式与儿童支气管哮喘关联性的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(2): 186-189.
- [10] Dogaru, C.M., Nyffenegger, D., Pescatore, A.M., et al. (2014) Breastfeeding and Childhood Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, **179**, 1153-1167. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu072>
- [11] Harvey, S.M., Murphy, V.E., Whalen, O.M., et al. (2021) Breastfeeding and Wheeze-Related Outcomes in High-Risk Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **113**, 1609-1618. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa442>