

· 临床研究 ·

急性下呼吸道感染患儿喘息发生的相关因素分析*

彭力¹, 张兵^{1△}, 段招军², 钟礼立¹, 谢志萍², 侯云德², 高寒春³, 肖倪光¹, 周琼华¹, 梁沫¹

(1. 湖南省人民医院儿科, 长沙 410005; 2. 中国疾病预防控制中心, 北京 100050;

3. 病毒生物技术国家工程研究中心, 北京 100176)

摘要:目的 探讨急性下呼吸道感染患儿发生喘息的危险因素。方法 对 1 165 例急性下呼吸道感染患儿的临床资料进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。结果 单因素分析显示急性下呼吸道感染患儿的年龄、是否为特应性体质、呼吸道合胞病毒(RSV)、鼻病毒(HRV)感染、性别与喘息发生有关;进一步多因素 Logistic 回归分析示发病年龄小、特应性体质、RSV、HRV 感染、男性为发生急性下呼吸道感染喘息的高危因素。结论 对于年龄小、特应性体质、RSV、HRV 感染、男性的急性下呼吸道感染患者发生喘息的风险性高,应重点评估及合理控制。

关键词:呼吸道感染;喘息;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.34.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)34-3588-03

Analysis of risk factors of recurrent wheeze in children with acute lower respiratory tract infections*

Peng Li¹, Zhang Bing^{1△}, Duan Zhaojun², Zhong Lili¹,Xie Zhiping², Hou Yunde², Gao Hanchun³, Xiao Niguang¹, Zhou Qionghua¹, Liang Mo¹

(1. Department of Paediatrics, The People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410005, China;

2. the Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China;

3. the National Engineering Research Center for Virus Biological Technology, Beijing 100176, China)

Abstract: Objective To detect the risk factors of recurrent wheeze in children with acute lower respiratory tract infections.

Methods Clinical data of 1165 children with acute lower respiratory infections were used by univariate and multivariate Logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed children's age, atopy, RSV, HRV infection, gender are associated with wheezing in children with acute lower respiratory infections; further multivariate Logistic regression analysis showed that small age, atopy, RSV, HRV infection, male are high risk factors of wheeze in children with acute lower respiratory infections. **Conclusion** The children of acute lower respiratory infections with small age, atopy, RSV, HRV infection, and male have high risk factors of wheeze, and there should be intensive assessment and reasonable control.

Key words: respiratory tract infections; wheeze; risk factors

近年来,儿童喘息的发生率有升高趋势,部分反复发作甚至发展为哮喘,但参与或影响其发生喘息的因素及机制尚不明确。流行病学研究显示,呼吸道病毒感染是诱发儿童喘息的最常见致病因素^[1-3]。为探讨本地区儿童喘息性疾病的病原学特点,本科自 2007 年 9 月至 2008 年 8 月共收治 1 165 例下呼吸道感染住院患儿,其中 625 例发生喘息,其中 55 例确诊为支气管哮喘,现对 570 例未确诊哮喘的喘息患儿的临床资料进行回顾性分析,以探讨急性下呼吸道感染时喘息发生的高危因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 9 月 1 日至 2008 年 8 月 31 日在湖南省人民医院儿科因急性下呼吸道感染住院患儿的鼻咽抽吸物(NPAs)样本,共计 1 165 份,未确诊哮喘的下呼吸道感染住院患儿 1 110 例。其中男 727 例,女 383 例,男女之比为 1.9:1.0,年龄从生后 1 d 至 13 岁。临床疾病诊断标准依据诸福棠《实用儿科学》第 7 版^[4],即喉部以下呼吸道,包括气管、支气管、肺部等的急性感染。对 1 110 例非哮喘患儿按有无喘息分为如下两组,A 组:有喘息、不可闻及哮鸣音,共 570 例;B 组:无喘息、无哮鸣音,共 540 例。排除先天性喉软骨发育不

全、气管软骨发育不全、气管异物、急性喉炎引起的喘鸣。两组患儿年龄、性别等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法 根据文献报道和临床资料分析,选择下呼吸道感染喘息可能的相关因素,包括患儿年龄、性别、特应性(包括湿疹史、既往有无喘息发作等)、住院 3 d 内 NPAs 病原体,病毒 DNA 提取使用 QIAmp DNA Mini Kit(Qiagen)病毒 DNA 小量提取试剂盒,具体操作参照说明书进行。采用 RT-PCR 方法检测呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒(IFVA、B 型)、副流感病毒(PIV1-3 型)、鼻病毒(HRV)、人偏肺病毒(HMPV)、冠状病毒-NL63(HCOV-NL63)、冠状病毒-HKUI(HCOV-HKUI);采用 PCR 方法检测腺病毒(ADV)、博卡病毒(HBOV);采用巢式 PCR 方法检测多瘤病毒 WU(WUPyV)和多瘤病毒 KI(KIPyV),并对阳性标本进行基因测序。以上资料以统一调查表、统一标准、统一方法收集。行单因素分析,对单因素分析结果行多因素 Logistic 回归分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

单因素分析示年龄、过敏体质、RSV、HRV 感染、性别与急性下呼吸道感染喘息发生有关 ($P < 0.05$), 而 ADV、WU、KI、HBOCA1、HBOCA2、IFVA、IFVB、PIV1、PIV2、PIV3、HMPV、NL63、HKU1 与喘息发生无明显相关性 ($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示年龄、过敏体质、RSV、HRV 感染、男性患儿是急性下呼吸道感染喘息发生的危险因素, 见表 2、3。

表 1 喘息组与非喘息组一般资料比较

分组	n	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	性别(男/女)
喘息组	570	13.82 ± 5.12	390/180
非喘息组	540	15.91 ± 6.24	337/203
		$F = 2.71 P > 0.05$	$\chi^2 = 0.02 P > 0.05$

表 2 单因素 Logistic 回归分析结果

项目	回归系数	标准误	χ^2	自由度	显著性	优势比
性别(男/女)	-0.344	0.130	7.053	1	0.008	0.709
月龄	-0.428	0.083	26.654	1	0.000	0.652
过敏体质	2.044	0.267	58.623	1	0.000	7.719
ADV	0.052	0.294	0.031	1	0.859	1.054
WU	0.047	0.324	0.021	1	0.884	1.049
KI	0.431	0.264	2.668	1	0.102	1.538
HBOCA1	-0.129	0.157	0.672	1	0.412	0.879
HBOCA2	-0.534	0.438	1.485	1	0.223	0.586
RSV	1.097	0.151	52.751	1	0.000	2.997
HRV	0.424	0.168	6.384	1	0.012	1.528
IFVA	-0.730	0.448	2.657	1	0.103	0.482
IFVB	-0.429	0.329	1.698	1	0.193	0.651
PIV1	-1.773	1.097	2.611	1	0.106	0.170
PIV2	0.950	0.819	1.346	1	0.246	2.586
PIV3	-0.180	0.177	1.034	1	0.309	0.835
HMPV	0.442	0.274	2.603	1	0.107	1.556
NL63	-0.446	0.766	0.338	1	0.561	0.640
HKU1	-0.739	0.733	1.017	1	0.313	0.477

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

项目	回归系数	标准误	χ^2	自由度	显著性	优势比
性别(男/女)	-0.382	0.143	7.165	1	0.007	0.682
月龄	-0.514	0.093	30.491	1	0.000	0.598
过敏体质	2.261	0.282	64.248	1	0.000	9.590
RSV	1.102	0.160	47.604	1	0.000	3.012
HRV	0.380	0.184	4.267	1	0.039	1.463

3 讨 论

PCR 技术自问世以来, 由于其快速、灵敏, 特异性高并能在感染早期对病毒进行检测, 且不依赖于病毒和细胞的状态, 因而成为呼吸道病毒检测的主流方法, 在实际应用中可作为诊

断的参考标准。呼吸道病毒是急性喘息性疾病的主要病原, 可增加喘息发作频率^[5-7]。流行病学调查显示, 早期病毒感和致敏原的相互作用增加了哮喘的危险性, 而早期病毒感和哮喘主要是通过喘息关联, 特应质相关的机制与病毒诱发的喘息急性发作亦有关^[8]。

本研究结果表明, 以下 5 个因素为喘息发病的危险因素, (1)RSV: 主要的早期研究得出的结论, 因 RSV 毛细支气管炎而住院与儿童时期的再发喘息有关。3 岁以前的下呼吸道 RSV 病毒感染与其 13 岁下降的 FEV1 有关, 与气道平滑肌调节的异常有关, 在吸入支气管扩张剂后可好转^[9]。(2)过敏体质: 第 1 年大于 2 次以上的下呼吸道感染喘息增加 4 倍, 但是在 6 年内有特应征和大于 2 次以上的下呼吸道感染喘息的儿童, 这种危险性增加近 9 倍。另外一个因素就是特应征的程度, 特应征程度加重, 增加了与早期下呼吸道感染喘息相关的哮喘的危险因素, 早期和持续的过敏原致敏能作为一个危险因素增加下呼吸道感染喘息儿童发展成为哮喘的概率^[10]。(3)年龄: 年龄越小, 更易发生喘息。婴儿免疫系统发育不完善, 其抗病毒防御机制要么通过不完善的 Th2 应答发生反应, 要么通过有缺陷的局部免疫, 增加了病毒蔓延到下呼吸道的可能性, 产生了更严重的下气道感染^[11]。而 Th1 功能各个方面的较晚成熟增加了过敏原致敏的危险性和严重的下呼吸道感染^[12]。(4)HRV: 本研究还发现, HRV 为促进喘息发生的危险因素。传统来说, HRV 感染被认为局限于上呼吸道, 但是有强有力的证据表明 HRV 蔓延到下呼吸道能够在下呼吸道细胞感染和复制, 包括呼吸道上皮细胞和成纤维细胞, 也有可能增加肺中的炎症因子。Jackson 等^[13]研究发现, 上呼吸道感染喘息有 RSV ($OR = 2.6$), HRV ($OR = 9.8$), 或者两者兼有 ($OR = 10$), 与 6 岁的哮喘有关。(5)性别: 男性患儿更容易发生喘息。Menezes 等^[14]研究发现, 早期青少年中男性比女性儿童更容易发生喘息, 与本研究结果相一致。Mandhane 等^[15]研究显示, 男性患儿比女性患儿更容易发展成为哮喘, 但女性患儿比男性患儿更易早期发作。本研究 570 例喘息患儿均为非哮喘患儿, 今后有必要对其转变为哮喘发生的性别情况进一步追踪研究。

综上所述, 年龄、过敏体质、RSV、HRV 感染、男性患儿发生喘息的风险性高, 应加以重点评估及合理控制。针对普通呼吸道感染病毒特别是 RSV 和 HRV 的疫苗, 目前仍未应用于临床。潜在的治疗靶点将限制呼吸道病毒从上呼吸道蔓延到下呼吸道, 以减少下呼吸道感染的严重程度, 包括给予细菌溶解产物的口服药物, 在上呼吸道局部致病毒抗原诱导过敏原特异的分泌型 IgA 抗体的产生, 或想办法抑制宿主对呼吸道感染病毒的特应质相关的效应机制。

参考文献:

[1] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (36): 12891-12896.
 [2] Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 (7): 904-910.

- [3] Manning A, Russell V, Eastick K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses[J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(9): 1283-1290.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福堂实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1163-1199.
- [5] 袁艺, 宋国维, 杜军保, 等. 北京地区住院急性呼吸道感染患儿的病毒病原检测分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(6): 348-350.
- [6] 欧少阳, 林广裕, 吴扬, 等. 粤东地区住院小儿急性下呼吸道感染病毒病原学研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(3): 203-206.
- [7] Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(1 Suppl): S6210.
- [8] Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children[J]. *Lancet*, 2008, 372(9643): 1100-1106.
- [9] Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood: as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study [J]. *Lancet*, 2008, 372(9643): 1058-1064.
- [10] Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-liferespiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(5): 1105-1110.
- [11] Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(1): 73-78.
- [12] Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(1): 16-24.
- [13] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 667-672.
- [14] Menezes AM, Hallal PC, Muino A, et al. Risk factors for wheezing in early adolescence: a prospective birth cohort study in Brazil [J]. *J Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 98(5): 427-431.
- [15] Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, et al. Sex differences in factors associated with childhood-adolescent-onset wheeze[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(1): 45-54.

(收稿日期: 2012-06-08 修回日期: 2012-09-10)

(上接第 3587 页)

童与非肥胖儿童比较, 其 $\epsilon 4$ 等位基因频率增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示哈萨克族肥胖儿童已存在促进 CHD 发生的危险因素, 携带 $\epsilon 4$ 等位基因的哈萨克族肥胖儿童成年后有患 CHD 的危险性。受检的哈萨克族儿童体质指数与成年后患 CHD 是否有相关性, 以及与 ApoE 基因多态性的关系还有待进一步研究。

有研究表明, ApoE 基因多态性与血脂的代谢水平相关^[8]。 $\epsilon 4$ 等位基因作为 CHD 的遗传易患因子, 可能引起高胆固醇血症, 在单纯性肥胖儿童中 $\epsilon 4$ 明显增高。本研究发现, 哈萨克族超质量/肥胖儿童 ApoE 基因 $\epsilon 4$ 等位基因频率高于非肥胖儿童, 哈萨克族肥胖儿童发生机制可能与脂代谢紊乱有关, ApoE 基因多态性可能通过影响血脂水平, 从而增加哈萨克族成年人患 CHD 的风险。已有研究表明, 单纯性肥胖儿童较非肥胖儿童发生 CHD 的年龄更早, 因此, 从基因角度分析, 哈萨克族儿童肥胖发病率高于其他民族的因素, 尽管是多因素的, 与饮食和环境有关, 但还具有遗传易感性, 哈萨克族肥胖儿童成年后患心血管疾病的风险高于其他民族。因此, 为了预防哈萨克族 CHD 的发生, 应从儿童开始注重对危险因素的评估。通过及早进行基因型检测, 早期发现高危人群, 以便及时进行干预治疗, 这对哈萨克族整体人群健康具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] 徐佩茹, 张卫平, 阿依古丽, 等. 新疆地区不同民族学龄儿

童肥胖患病率及相关因素分析[J]. *中华现代医学杂志*, 2003, 3(1/2): 107-109.

- [2] Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis*, 1988, 8(1): 1-21.
- [3] Peter WF, Richard H, Martin G, et al. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia and coronary heart disease[J]. *JAMA*, 1994, 272: 1666-1671.
- [4] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 诸福堂实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 567-569.
- [5] 王莲, 刘长云, 赵园园, 等. 单纯性肥胖儿童脂代谢与 LEPR 及 ApoE 基因多态性的相关性研究[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2007, 3(4): 189-193.
- [6] 蔡建光, 印大中. 阿尔茨海默病主要相关基因及其功能蛋白研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2006, 13(2): 120-124.
- [7] Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(2): 310-316.
- [8] 肖志杰, 赵水平, 聂赛, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性对血脂的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 533-536.

(收稿日期: 2012-07-02 修回日期: 2012-09-18)