

毛细支气管炎后继发支气管哮喘危险因素的 Meta 分析

李远波,丁圣刚,王亚亭,荣杰鑫

(安徽医科大学第一附属医院儿科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 综合探讨我国毛细支气管炎患儿继发支气管哮喘的危险因素。方法 全面检索 PubMed、万方数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普信息网等,搜索时间从建库至2017年1月。收集有关毛细支气管炎发展为支气管哮喘的危险因素的研究文献。按照纳入及排除标准,对符合要求的文献提取数据,应用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 总共纳入文献 12 篇,Meta 分析结果显示,被动吸烟($OR = 6.84, 95\% CI: 4.48 \sim 10.44$)、特应性体质($OR = 6.93, 95\% CI: 4.56 \sim 10.52$)、重症毛细支气管炎($OR = 4.81, 95\% CI: 2.89 \sim 8.02$)、肥胖($OR = 5.67, 95\% CI: 2.96 \sim 10.86$)、哮喘家族史($OR = 14.45, 95\% CI: 8.61 \sim 24.24$)、下呼吸道感染($OR = 12.66, 95\% CI: 3.52 \sim 45.60$)是毛细支气管炎发展为支气管哮喘的危险因素;母乳喂养 >4 个月龄($OR = 5.31, 95\% CI: 2.75 \sim 10.25$)是其保护因素。结论 针对毛细支气管炎发展为支气管哮喘的危险因素应采取预防性措施,鼓励母乳喂养时间至少4个月龄可以防治其发生,从而降低支气管哮喘的发生率。

关键词:毛细支气管炎;支气管哮喘;危险因素;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.039

Meta-analysis of the risk factors of bronchiolitis developing to bronchial asthma in China

LI Yuanbo, DING Shenggang, WANG Yating, RONG Jiexin

(Department of Paediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: **Objective** To synthetically evaluate the risk factors of bronchiolitis developing to bronchial asthma in China. **Method** PubMed, Wan-fang database, CNKI, CBM and VIP were searched systematically from their establishment to January 2017. The quality of literature was evaluated according to the inclusion and exclusion criteria and software STATA 12.0 was used for a meta-analysis. **Results** Twelve studies were selected. Meta-analysis showed second-hand smoking ($OR = 6.84, 95\% CI: 4.48-10.44$), atopic status ($OR = 6.93, 95\% CI: 4.56-10.52$), severe bronchiolitis ($OR = 4.81, 95\% CI: 2.89-8.02$), overweight ($OR = 5.67, 95\% CI: 2.96-10.86$), family asthma history ($OR = 14.45, 95\% CI: 8.61-24.24$), lower respiratory tract infection ($OR = 12.66, 95\% CI: 3.52-45.60$) were risk factors of bronchiolitis developing to bronchial asthma. Breastfeeding exceeding 4 months ($OR = 5.31, 95\% CI: 2.75-10.25$) was the protective factor. **Conclusion** Preventive methods should be taken to reduce the risk of bronchial asthma after bronchiolitis and advocate breastfeeding.

Key words: Bronchiolitis; Bronchial asthma; Risk factors; Meta-analysis

毛细支气管炎是婴幼儿常见的急性下呼吸道感染性疾病,呼吸道合胞病毒是其最常见的病原,病变主要侵及直径 $75 \sim 300 \mu m$ 的毛细支气管,咳与喘憋同时发生为本病特点^[1]。国内外均有报道,毛细支气管炎患儿病后支气管哮喘发病率相比正常儿童明显升高^[2-3]。因此,近年来不少国内外学者关注毛细支气管炎患儿发展为支气管哮喘的相关研究,但关于两者影响因素报道各不相同。本研究旨在对多个数据库中有关我国毛细支气管炎发展为支气管哮喘的危险因素的资料进行 Meta 分析,认识并及早规避相关危险因素以期预防支气管哮

喘的发生。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 检索数据库包括 PubMed、万方数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普信息网。中文文献检索词包括“毛细支气管炎”“支气管哮喘”“哮喘”“危险因素”;英文检索词包括“bronchiolitis”“asthma”“risk factor”。检索时间为建库至2016年12月。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)国内外发表的我国毛细支气管炎继发支气管哮喘的危险因素的相关研究;(2)研究对象符合毛细支气管炎^[4]、支气管哮喘^[5]的诊断;(3)原始数据直接提供 OR 值、95% CI 或可转化 OR 值、95% CI。排除标准:(1)重

通信作者:王亚亭,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童呼吸系统疾病,E-mail:wangyating1348@126.com

复发表的文献;(2)文献质量差;(3)文献为病例报道、综述。

1.3 文献质量评价 使用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS),对所有纳入的文献从研究人群选择、组间可比性及结果测量或暴露因素的测量三个栏目进行质量评价,总分共计9分。每篇文献和资料由2个评价员单独评价和提取,如果产生分歧,则由第三方进行协商。最终,仅较高质量文献纳入 Meta 分析。

1.4 统计学方法 应用 STATA 11.0 软件进行统计分析。首先采用异质性检验(Q 检验)和 I^2 统计量进行异质性检验,如果异质性检验结果 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,认为各研究间没有异质性,选用固定效应模型;如果异质性检验结果 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,则认为研究间存在异质性,选用随机效应模型。通过敏感性分析 Meta 分析结果可靠性。发表偏倚利用 Egger 检验方法检验研究。

2 结果

2.1 纳入文献资料的基本情况 共检索到相关文献 569 篇,根据纳入及排除标准,最终纳入 12 篇文献,均为中文文献。样本量总共 2 563 例,病例组 797 例,基本情况见表 1。

表 1 12 篇入选文献各项研究基本资料及文献质量评价

第一作者	发表年份	对照组/例	病例组/例	研究/因素	地区	NOS 评分/分
徐进 ^[6]	2008	114	155	ADFJ	珠海市	5
邓华 ^[7]	2009	76	39	CDGHJ	重庆市	6
吕文清 ^[8]	2007	55	47	ACHI	武汉市	6
陈凤飞 ^[9]	2015	193	72	CEFGH	儋州市	6
刘雄诚 ^[10]	2016	110	40	ACDGH	峨眉山市	7
李礼 ^[11]	2010	73	47	ACHI	海门市	6
龚方彪 ^[12]	2012	155	65	CEFGH	奉化市	7
李宏 ^[13]	2007	198	82	BCEH	合肥市	6
岳爱红 ^[14]	2013	370	90	ABHJ	唐山市	6
丁涛 ^[15]	2015	86	34	ABCDHI	德州市	5
谢志才 ^[16]	2010	115	47	ABDHI	深圳市	5
左艳芳 ^[17]	2014	221	79	CHJ	沧州市	7

注:A 为被动吸烟;B 为性别;C 为特应性体质;D 为重症毛细支气管炎;E 为接种卡介苗;F 为母乳喂养 >4 个月龄;G 为肥胖;H 为哮喘家族史;I 为环境暴露(住所阴潮、粉尘、饲养宠物);J 为下呼吸道感染

2.2 各研究因素的异质性检验和效应量合并结果 本研究根据纳入的文献内容,对 10 项相关因素进行异质性分析显示,被动吸烟、特应性体质、重症毛细支气管炎、母乳喂养 >4 个月龄、肥胖等 5 项同质性较好,选用固定效应模型进行分析;性别、接种卡介

苗、哮喘家族史、环境暴露、下呼吸道感染等 5 项存在较大异质性,选用随机效应模型进行分析。效应合并结果显示,被动吸烟、特应性体质、重症毛细支气管炎、肥胖、哮喘家族史、下呼吸道感染为毛细支气管炎患儿发展为支气管哮喘的危险因素;母乳喂养 >4 个月龄为保护因素,详见表 2。以哮喘家族史为例绘制森林图,见图 1。

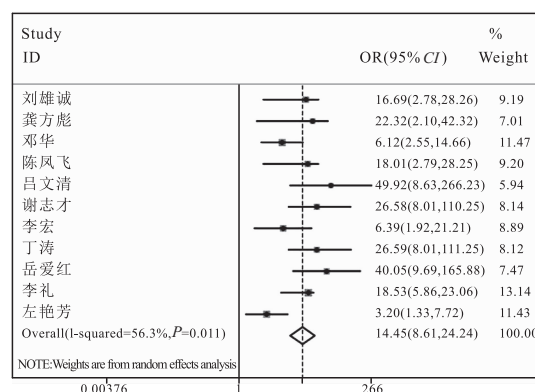


图 1 哮喘家族史 Meta 分析森林图

2.3 敏感性分析 对同质性较好的结果分别应用固定效应模型和随机效应模型进行计算,结果较一致,Meta 分析结果可靠。异质性较大的结果采用随意剔除一篇文献,对 Meta 分析结果影响不大,敏感性分析结果较好。以哮喘家族史为例,见图 2。

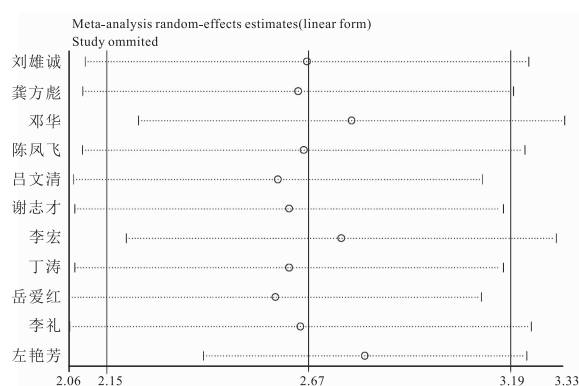


图 2 哮喘家族史的敏感性分析

2.4 发表偏倚分析 对每个因素对应的文献采用 Egger 检验方法进行发表偏倚分析,被动吸烟、肥胖及环境暴露等因素存在发表偏倚 (P 值分别为 0.020、0.049、0.000),考虑与所纳入的文献仅针对国内患儿及样本量偏小有关;性别、特应性体质、重症毛细支气管炎、接种卡介苗、母乳喂养 >4 个月龄、哮喘家族史、下呼吸道感染等因素均不存在发表偏倚 (P 值分别为 0.152、0.058、0.989、0.145、0.207、0.150、0.342)。以哮喘家族史 Egger 检验图为例,见图 3。

表2 毛细支气管炎发展为支气管哮喘危险因素的 Meta 分析结果

研究因素	文献数	异质性检验		效应模型	OR(95% CI) 值	P 值
		P 值	I ² 值/%			
被动吸烟	7	0.193	30.8	固定效应	6.84(4.48 ~ 10.44)	0.000
性别	4	0.003	78.7	随机效应	1.40(0.46 ~ 4.28)	0.558
特异性体质	9	0.247	22.1	固定效应	6.93(4.56 ~ 10.52)	0.000
重症毛细支气管炎	5	0.724	0.0	固定效应	4.81(2.89 ~ 8.02)	0.000
接种卡介苗	3	0.000	95.2	随机效应	0.71(0.38 ~ 1.33)	0.286
母乳喂养 >4 个月龄	3	0.987	0.0	固定效应	5.31(2.75 ~ 10.25)	0.000
肥胖	4	0.933	0.0	固定效应	5.67(2.96 ~ 10.86)	0.000
哮喘家族史	11	0.011	56.3	随机效应	14.45(8.61 ~ 24.24)	0.000
环境暴露	4	0.016	70.9	随机效应	2.45(0.99 ~ 6.04)	0.052
下呼吸道感染	4	0.000	84.0	随机效应	12.66(3.52 ~ 45.60)	0.000

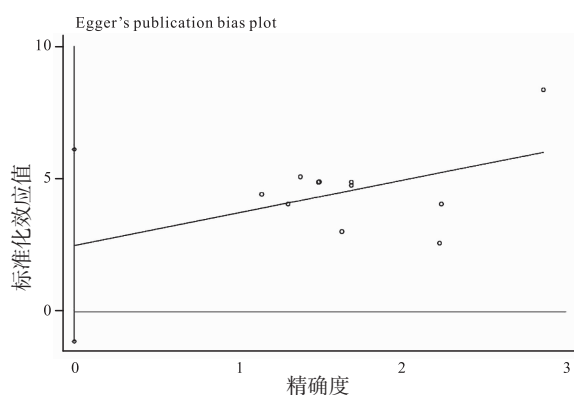


图3 哮喘家族史的 Egger 图

3 讨论

毛细支气管炎是一种婴幼儿期首次以喘息发作为临床表现的疾病,多数患儿经临床治疗后症状很快好转,且近期预后良好^[18]。但国内外学者对毛细支气管炎患儿长时间的随访发现,部分患儿最终发展为支气管哮喘。Piipo-savolainen 等^[19]一项前瞻性队列研究显示毛细支气管炎患儿支气管哮喘患病率为 30%,而对照组仅为 11%。Cassimios 等^[20]研究发现毛细支气管炎后支气管哮喘患病率更高达 57.1%。我国长期随访观察发现 22.1% ~ 53.2% 毛细支气管炎患儿最终发生支气管哮喘^[1]。影响毛细支气管炎患儿继发哮喘的因素是多方面的,与遗传学、免疫学以及环境因素等诸多因素有关。

本研究通过对符合纳入标准的 12 篇文献进行 Meta 分析,文献中研究因素的选择各不相同,最后选择了常见的及较多文献研究的 10 项相关因素进行分析。Meta 分析结果证实,6 项因素为毛细支气管炎继发支气管哮喘的危险因素,分别为被动吸烟、特异性体质、重症毛细支气管炎、肥胖、哮喘家

族史以及下呼吸道感染;母乳喂养时间 >4 个月龄是毛细支气管炎继发支气管哮喘的保护因素。本研究中性别、环境暴露及接种卡介苗合并 OR 值差异无统计学意义。

本研究中哮喘家族史合并 OR 值最高为 14.45,与毛细支气管炎继发哮喘有较强的相关性。这是因为毛细支气管炎与哮喘有着共同免疫学基因,其基因背景是毛细支气管炎后哮喘发生的重要因素^[21]。Sigurs^[22]研究显示具有哮喘家族史的毛细支气管炎患儿 3 年的哮喘患病率达 54%,与无哮喘家族史的相比差异有统计学意义,表明毛细支气管炎后发展为哮喘具有一定的家族聚集性。屈文静等^[23]通过对毛细支气管炎患儿进行过敏性哮喘遗传检测,表明可从遗传角度上提示哮喘发生的风险。特异性体质毛细支气管炎患儿继发哮喘与免疫机制有关,其嗜酸性粒细胞、免疫球蛋白 IgE、T 淋巴细胞水平增高,Th1 和 Th2 平衡失调等都将引起气道炎症、气道高反应性,从而导致哮喘的发生。被动吸烟及下呼吸道感染都将造成呼吸道上皮细胞的损伤;前者同时还增加呼吸道 P 物质等神经肽水平,促发喘息和气道高反应^[24];后者黏液高分泌以及血管通透性增高,导致小呼吸道狭窄及通气功能障碍。重症毛细支气管炎患儿可能自身存在着免疫功能或神经调节功能不足,促使哮喘更易发生,或是急性炎症反应后的呼吸道修复、重塑影响了正常的肺发育^[7]。Törmänen 等^[25]认为肥胖的毛细支气管炎患儿发生哮喘比非肥胖患儿更为多见,原因可能是肥胖导致的全身炎症引起气道炎症,进一步发生哮喘;或者,肥胖与哮喘之间有着一个共同的遗传背景。

本研究显示母乳喂养 >4 个月龄是毛细支气管

炎患儿继发哮喘的保护因素。母乳喂养减少了婴儿摄入异种食物蛋白的机会;母乳中的类激素、多种生长因子和酶类可以促进儿童胃肠黏膜的成熟,阻止大分子物质吸收^[26];另外母乳中丰富的分泌型免疫球蛋白 A、免疫活性细胞、溶酶菌等免疫成分具有抗感染作用,可预防因呼吸道感染造成的黏膜上皮的损伤,降低了喘息发作的可能^[27]。

本研究的局限性:(1)纳入病例均为病例对照研究,相比队列研究,分析结果缺乏足够说服力;(2)本研究中部分文献发表年限较久远,导致部分合并结果异质性较高;(3)纳入文献均为中文文献,部分文献纳入样本量小,可能存在语言偏倚。因此,日后需要更多的大样本、前瞻性队列研究来探讨毛细支气管炎患儿继发哮喘的危险因素。

总之,目前我国毛细支气管炎后支气管哮喘患病率不容忽视,应对于可预防、控制的危险因素如被动吸烟、肥胖及下呼吸道感染及早规避,而具有特应性体质、重症毛细支气管炎、哮喘家族史等危险因素的毛细支气管患儿应提早重视哮喘的发生。并且积极鼓励、提倡母乳喂养时间至少 4 个月龄以降低哮喘患病率。

参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:1199-1200.
- [2] 全国儿科哮喘防治协作组. 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] MIKALSEN IB, HALVORSEN T, YMAR K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus[J]. Pediatr Allergy Immunol,2012,23(4):391-398.
- [4] 编辑委员会中华儿科杂志,中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [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. 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.
- [6] 徐进,刘筱娴,邹商群,等. 毛细支气管炎发展为哮喘的危险因素研究[J]. 中国社会医学杂志,2008,25(5):313-319.
- [7] 邓华,符州. 毛细支气管炎后支气管哮喘发生的相关因素[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(4):274-276.
- [8] 吕文清,罗华堂. 毛细支气管炎与儿童哮喘相关性[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(22):1709-1710.
- [9] 陈凤飞. 毛细支气管炎患儿发生哮喘的危险因素分析[J]. 海南医学,2015,26(4):580-581.
- [10] 刘雄诚,李琴丽. 毛细支气管炎发展为支气管哮喘的相关因素分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,12(2):216-220. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2016.02.016.
- [11] 李礼. 毛细支气管炎后继发支气管哮喘相关因素分析[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(22):3483-3484.
- [12] 龚方彪,孙碧霞,汪玲娟. 毛细支气管炎后患儿发生哮喘的相关危险及保护因素筛查[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(18):25-27.
- [13] 李宏,王亚亭. 毛细支气管炎 280 例长期随访及其与支气管哮喘的相关因素分析[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(21):1646-1647,1649.
- [14] 岳爱红,张淑敏,王兰英,等. 毛细支气管炎转变为儿童哮喘的相关因素分析[J]. 河北医药,2013,35(9):1321-1323.
- [15] 丁涛,张士辉. 毛细支气管炎患儿临床严重程度与哮喘发生的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健研究,2015,26(5):1062-1063.
- [16] 谢志才. 毛细支气管炎患儿临床严重程度与哮喘发生的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2010,25(21):2986-2987.
- [17] 左艳芳,王荣,杨秀平,等. 沧州地区农村毛细支气管炎患儿支气管哮喘患病率及危险因素调查[J]. 中国儿童保健杂志,2014,22(10):1086-1088.
- [18] 刘晓梅,崔振泽. 毛细支气管炎与哮喘相关性的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(5):738-741.
- [19] PIIPPO-SAVOLAINEN E, REMES S, KANNISTO S, et al. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study[J]. Arch Pediatr Adolesc Med,2004,158(11):1070-1076.
- [20] CASSIMOS DC, TSALKIDIS A, TRIPSANIS GA, et al. Asthma, lung function and sensitization in school children with a history of bronchiolitis[J]. Pediatr Int,2008,50(1):51-56.
- [21] 左艳芳,张丽,张静,等. 毛细支气管炎与哮喘的关系研究进展[J]. 中国综合临床,2014,30(6):669-672.
- [22] SIGURS N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis; impact on later respiratory disease[J]. Paediatr Respir Rev,2002,3(3):177-183.
- [23] 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.
- [24] 江霞辉,陆俏群,赵若雯. 毛细支气管炎与哮喘患儿 T 淋巴细胞亚群及干扰素- γ 、白介素-4 的对比分析[J]. 中国妇幼保健,2013,28(23):3784-3786.
- [25] TÖRMÄNEN S, LAUHKONEN E, SAARI A, et al. Excess weight in preschool children with a history of severe bronchiolitis is associated with asthma[J]. Pediatr Pulmonol,2015,50(5):424-430.
- [26] 伽俊凤. 母乳喂养与儿童支气管哮喘发生关系的 Meta 分析[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(15):1215-1217.
- [27] DOGARU CM, NYFFENEGGER D, PESCATORE AM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Epidemiol,2014,179(10):1153-1167.

(收稿日期:2017-01-17,修回日期:2017-03-13)