

儿 科 学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002556

重庆地区儿童支气管哮喘遗传及环境影响因素调查研究

蒋 静¹, 李雪梅¹, 谢伍刚², 王成秀³, 曾书旬¹

(1. 重庆市妇幼保健院儿科, 重庆 401147; 2. 重庆市合川区妇幼保健院儿科, 重庆 401520;

3. 重庆市第五人民医院儿科, 重庆 400062)

【摘要】目的:探讨重庆地区儿童支气管哮喘发病的遗传及环境影响因素。**方法:**选取 2016 年 5 月至 2019 年 5 月就诊于重庆市 3 个不同区县医疗机构的支气管哮喘患儿 310 例纳入病例组, 并选取同期、同性别、同年龄段非哮喘儿童 310 例纳入对照组。调查 2 组母孕期基本情况、婴幼儿期喂养和疾病情况、社会家庭因素等哮喘发病相关因子, 使用卡方检验筛选出 $P < 0.05$ 的单因素, 以其作为 logistic 回归模型的自变量作多因素分析, 得出影响儿童支气管哮喘的高危因素。**结果:**影响儿童支气管哮喘的单因素共 16 项, logistic 多因素回归分析后儿童支气管哮喘发病的独立影响因素共 11 项, 其中血亲过敏性疾病、母孕期烟雾接触、宠物接触、城市居住、父亲高血压等是哮喘的独立高危因素, 而半岁内母乳喂养、母乳不足时添加水解蛋白配方奶喂养、父母学历本科及以上是哮喘的保护因素。**结论:**积极识别、合理规避或利用儿童哮喘的高危因素和保护因素, 对预防和控制儿童哮喘具有重要意义。

【关键词】儿童支气管哮喘; 影响因素; 多因素分析**【中图分类号】**R725.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-02-23

An investigation study on genetic and environmental influencing factors on children asthma in Chongqing area

Jiang Jing¹, Li Xuemei¹, Xie Wugang², Wang Chengxiu³, Zeng Shuxun¹

(1. Department of Pediatrics Outpatient, Chongqing Health Center for Women and Children;

2. Department of Pediatrics, Chongqing Hechuan District Maternal and Child Health Hospital;

3. Department of Pediatrics, The Fifth People's Hospital of Chongqing)

【Abstract】Objective: To investigate the genetic and environmental factors influencing bronchial asthma in children in Chongqing area. **Methods:** A total of 310 children with bronchial asthma who visited medical institutions in three different districts and counties of Chongqing from May 2016 to May 2019 were selected as the case group, and 310 non-asthmatic children with same gender and age group during that period were selected as the control group. Factors related to the incidence of asthma between two groups, such as the basic situation throughout pregnancy, infant feeding and disease and social and family factors were investigated. The chi-square test was used to screen the single factor with $P < 0.05$, which was used as the independent variable of the logistic regression model for multi-factor analysis, obtaining risk factors influencing children's bronchial asthma. **Results:** There were 16 single factors influencing children's asthma. After logistic multiple factor regression analysis, 11 were independent factors influencing children's asthma among which the independent high risk factors of asthma were the allergic diseases of consanguinity, smoke inhalation during pregnancy, pet exposure, urban living and fathers' high pressure, while breastfeeding within 6 months of age, feeding with hydrolyzed protein formula when insufficient breast milk, parents with bachelor or above degree were the protection factor. **Conclusion:** It is important to identify, avoid or utilize the risk factors and protective factors of childhood asthma.

【Key words】childhood bronchial asthma; influencing factors; multivariate analysis

全球哮喘防治倡议(Global INitiative for Asthma, GINA)报告称, 目前世界上大约有哮喘患儿 3 亿例。

作者介绍: 蒋 静, Email: 6170882@qq.com,

研究方向: 儿童支气管哮喘发病与临床管理。

通信作者: 李雪梅, Email: 981342321@qq.com。

基金项目: 重庆市科委资助项目 (编号: cstc2016jcyjA0324)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200618.1550.022.html>

(2020-06-19)

我国分别在 1990 年、2000 年和 2010 年^[1]对儿童进行了 3 次大规模流行病学调查, 16 个城市儿童哮喘患病率分别为 0.96%、1.66% 和 2.38%, 其中重庆市儿童哮喘患病率分别为 2.60%、3.34% 和 3.64%, 排在全国第一、第一和第三位, 呈上升态势。儿童哮喘发病与生物、社会等多种因素有关, 掌握其流行病学特征及影响因素, 制定针对性的防治措施, 是

控制哮喘发作的有效途径^[2]。本研究深入调查分析重庆地区儿童支气管哮喘发病的遗传和环境影响因素,结果如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

研究对象分为病例组和对照组。病例组来源于 2016 年 5 月至 2019 年 5 月在重庆市 3 个区县医疗机构确诊的支气管哮喘患儿,诊断依据是 2015 年 GINA 指南和 2016 年中华医学会儿童支气管哮喘诊断与防治指南^[3],排除先天性畸形或免疫缺陷者。对照组为按 1:1 匹配的同期、同性别、同年龄段非哮喘健康儿童,排除既往咳嗽超过 1 个月或有反复喘息、胸闷、气短、气促的病史者。

1.2 研究方法与指标

本研究为病例对照研究,经所在医院的医学伦理委员会审查通过并实施。课题组根据文献检索设计《重庆市哮喘患儿调查表》并培训合格的调查人员。调查内容主要包括①母亲因素:分娩年龄、身高、孕前体质指数、吸烟(包括主被动吸烟)、使用消毒液、接触宠物、使用抗生素、糖皮质激素暴露、妊娠期高血压;②儿童因素:出生方式、出生体质量、胎龄、半岁内喂养方式、辅食添加时间、被动吸烟史、1 岁内抗生素和退热药使用史、儿童肥胖、是否合并其他过敏性疾病(变应性鼻炎、湿疹或特应性皮炎);③社会家庭因素:患儿三代内血亲(父母、兄弟姐妹)是否有过敏性疾病(哮喘、变应性鼻炎、湿疹、荨麻疹和特应性皮炎)、城市居住、人均居住面积、是否有兄弟姐妹、父母学历、心理压力、家庭年收入、民族等。调查全程严格质量控制。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理与分析,近似正态分布的连续计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料采用例数及百分率表示,进行卡方检验。将单因素分析 $P<0.05$ 的变量纳入 logistic 回归模型进行多因素分析,筛选独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况比较

研究共纳入儿童 620 例,其中病例组和对照组儿童各 310 例,2 组中男童和女童分别为 163 例(52.58%)和 147 例(42.42%),平均年龄分别为(4.97 $\pm$ 2.23)岁和(5.03 $\pm$ 2.25)岁,年龄及性别构成差异无统计学意义(表 1)。

表 1 研究对象一般情况比较表($\bar{x}\pm s, n$)

	对照组($n=310$)	病例组($n=310$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	163	163	0.000	1.000
女	147	147		
年龄/岁	4.97 $\pm$ 2.23	5.03 $\pm$ 2.25	0.336	0.739

2.2 儿童支气管哮喘发病影响因素的单因素分析

单因素分析结果显示,孕期吸烟(主被动)、宠物接触、剖宫产、半岁内使用母乳或水解配方喂养、儿童被动吸烟、1 岁内抗生素和退热药使用、合并变应性鼻炎和(或)湿疹、三代内血亲有过敏性疾病史、城市居住、父母学历本科以上及高血压等 16 项影响因素具有统计学意义($P<0.05$),而母亲分娩年龄、母亲身高、孕前体质指数、孕期消毒液、抗生素使用和糖皮质激素暴露、妊娠期高血压、新生儿出生体质量、胎龄、辅食添加时间、儿童肥胖、人均居住面积、是否有兄弟姐妹、家庭年收入和是否汉族人在对照组与哮喘组的差别无统计学意义($t=0.205\sim 0.817$, $\chi^2=0.407\sim 3.244$, 均 $P>0.05$)(表 2)。

表 2 调查人群支气管哮喘发病影响因素的单因素分析

($\bar{x}\pm s, n, \%$)				
指标	对照组 ($n=310$)	病例组 ($n=310$)	χ^2/t 值	P 值
分娩年龄/岁	32.958 $\pm$ 4.795	33.136 $\pm$ 4.191	0.490	0.132
母亲身高/cm	159.739 $\pm$ 4.084	159.807 $\pm$ 4.150	0.205	0.580
孕前体质指数/kg $\cdot$ m ⁻²	20.280 $\pm$ 2.109	20.319 $\pm$ 2.017	0.238	0.577
孕期吸烟	71(22.9)	150(47.8)	43.881	0.000
孕期使用消毒液	24(7.7)	15(4.8)	2.216	0.137
孕期宠物接触	18(5.7)	43(13.7)	11.364	0.000
孕期使用抗生素	31(10.0)	24(7.7)	0.978	0.323
孕期糖皮质激素暴露	10(3.2)	5(1.6)	1.549	0.213
妊娠期高血压疾病	6(1.9)	4(1.3)	0.407	0.524
剖宫产	177(57.1)	201(64.5)	3.904	0.048
出生体质量/kg	3.263 $\pm$ 4.223	3.234 $\pm$ 4.535	0.817	0.938
胎龄/周	38.999 $\pm$ 2.580	39.039 $\pm$ 1.947	0.218	0.587
半岁内母乳喂养	293(94.5)	268(86.5)	11.707	0.001
半岁内添加水解蛋白 配方喂养	15(4.8)	6(1.9)	3.992	0.046
辅食添加时间/月	5.697 $\pm$ 1.580	5.797 $\pm$ 1.575	0.789	0.949
儿童期被动吸烟	125(40.3)	193(62.3)	29.852	0.000
1 岁内抗生素使用	143(46.1)	188(60.6)	13.125	0.000
1 岁内退热药使用	200(63.7)	229(73.9)	6.364	0.012
合并鼻炎	35(11.1)	157(50.6)	112.297	0.000
合并湿疹	73(23.5)	106(34.2)	8.553	0.003
儿童肥胖	8(2.6)	4(1.3)	1.360	0.244
三代内血亲过敏史	55(17.7)	158(51.0)	75.874	0.000
城市居住	259(83.5)	302(97.4)	34.635	0.000
人均居住面积/m ²	27.387 $\pm$ 6.949	27.058 $\pm$ 7.458	0.568	0.333
有兄弟姐妹	114(36.8)	136(43.9)	3.244	0.072
母学历本科以上	168(54.2)	100(31.8)	30.390	0.000
母亲高血压	90(28.9)	34(10.8)	31.613	0.000
父学历本科以上	181(58.4)	104(33.1)	38.502	0.000
父亲高血压	136(43.9)	95(30.3)	11.598	0.001
家庭年收入	146(47.1)	133(42.9)	1.101	0.294
汉族	303(97.7)	298(96.1)	1.357	0.244

2.3 多因素 logistic 回归分析

考虑到单因素之间可能存在相互影响,故将单因素分析有统计学意义的 16 个指标作为因变量,再进行多因素 logistic 回归分析。结果提示,以下 11 个影响因素均为哮喘发生的独立危险因素(表 3)。

表 3 儿童支气管哮喘发病影响因素的 logistic 多因素回归分析

自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wals χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
三代内血亲过敏史	0.982	0.254	14.971	1	0.000	2.671	1.624~4.393
孕期吸烟	1.107	0.251	19.493	1	0.000	3.024	1.8504~4.942
孕期宠物接触	0.854	0.384	4.943	1	0.026	2.349	1.106~4.987
半岁内母乳喂养	-0.957	0.420	5.197	1	0.023	0.384	0.169~0.874
半岁内添加水解蛋白配方喂养	-2.434	0.783	9.659	1	0.002	0.088	0.019~0.407
合并变应性鼻炎	2.211	0.263	70.826	1	0.000	9.122	5.451~15.265
合并湿疹	1.567	0.342	20.981	1	0.000	4.793	2.451~9.371
城市居住	1.403	0.490	8.198	1	0.004	4.067	1.557~10.624
母亲学历本科及以上	-1.365	0.294	21.528	1	0.000	0.255	0.144~0.455
父亲学历本科及以上	-2.601	0.440	34.980	1	0.000	0.074	0.031~0.176
父亲高血压	1.296	0.435	8.891	1	0.003	3.654	1.559~8.563

3 讨 论

GINA将哮喘的危险因素分为宿主和环境因素,其机制迄今尚未完全阐明。重庆地区儿童哮喘患病率居全国前列,研究其影响因素对防控尤为重要。本研究深入分析重庆地区儿童哮喘发病的影响因素,观察指标全面涵盖从孕妇到儿童的生物、环境和社会各范畴。

本研究中,病例组有 47.8%的孕妇接触烟雾,对照组中仅 22.9%的孕妇接触烟雾($OR=3.024$),提示孕期吸烟是儿童哮喘的独立危险因素。女性吸烟,特别是孕期,可诱发表观遗传变化,增加儿童哮喘和持续性喘息的风险^[5]。另外,本研究显示儿童二手烟暴露是哮喘的影响因素但非独立风险因子,可能受到母孕期吸烟因素的干扰。

病例组患儿半岁内母乳喂养率和水解蛋白配方奶添加率(86.5%、1.9%)明显低于对照组患儿(94.5%、4.8%),显示母乳喂养为保护因素。2016 年中国 1 项儿童哮喘病例对照研究荟萃分析也证实了此论点^[6]。无法获得充分母乳的婴儿,水解蛋白配方奶是可选择的代乳品,其致敏原数量减少,部分免疫原性物质得以保留,可给予婴儿免疫保护,降低婴儿 IgE 水平,减少特应性皮炎、哮喘和荨麻疹发病,且不影响生长发育^[7-8]。

病例组儿童来自城市的比例明显高于对照组,间接佐证了重庆城市儿童哮喘发病率更高,与国内大多数城市研究结论一致。卫生假说认为,婴幼儿期接触一定的细菌、寄生虫、病毒有利于抑制过敏性疾病的发生发展^[9],而城市环境、药物和疫苗使城

市儿童早期接触微生物的机会低于农村儿童。重庆为工业城市,城区 PM_{2.5} 问题突出,且属高湿区,机体遭受生物污染物、病原体和化学相互作用的风险增高,呼吸道防御功能受损,是本地区城市儿童哮喘发病率居高不下的原因之一。

本研究显示,孕期接触宠物可明显导致重庆儿童哮喘发病增加, OR 值达 2.349,与 Luo S 等^[10]在天津进行的大样本研究有着相似结论。然而 Kuruku-laaratchy RJ 等^[11]对英国怀特岛的全人群出生队列($n=1\ 456$)研究有相反结论,其发现孕妇养猫可降低儿童早发性持续性哮喘风险($OR=0.3$, 95%CI=0.13~0.62)。儿童变应状态依赖变应原种类、数量、暴露时间、年龄、遗传、种族及环境因素等,并非直接因果关系,重庆地区亟待针对不同类别宠物进一步的研究来明确其关联。

本研究中,父母本科及以上学历水平为儿童哮喘发生的独立保护因素。父母教育程度与儿童哮喘相关性的研究在沙特阿拉伯、美国、印度和巴基斯坦等地均曾进行^[12-14],研究发现学历偏低的父母更关注吸入类固醇的依赖和副作用,并影响用药依从性,而高学历父母正确干预疾病的执行力更强,教育也是哮喘风险的决定因素。被调查地区的哮喘儿童家长认为,哮喘在很大程度上是传染性疾病^[12]或遗传性疾病^[13],对吸入皮质类固醇不良反应的担忧与父母受教育程度显著相关($P=0.038$)^[14]。因此,对学历偏低的父母强调宣教,使其理解疾病、药物并配合治疗,尤其是在教育发展不平衡的重庆地区,对改善哮喘患儿预后具有重要临床意义。

父母的社会经济和心理社会压力,可传递给孩子并影响其健康轨迹。系统回顾和荟萃分析已证实,

母亲孕期压力与儿童特异性疾病之间存在联系,父亲的抑郁症状或较低的职业等级也导致儿童哮喘发病增加^[15]。暴露于较高社会经济压力或较低社会经济地位及由此导致的慢性压力^[16]的家庭中,儿童哮喘发病更高,且更易恶化。压力与哮喘发病的具体联系尚不清楚。有研究表明,来自压力家庭的儿童更易受到空气污染对哮喘的影响^[17-18]。因作用于共同的生物系统,压力和污染物可能存在协同效应,在儿童哮喘的演变中起病因学作用^[18]。本调查以家长压力问卷(parent stress questionnaire, PSQ)量化父母心理社会压力,发现儿童哮喘患病率与父亲心理压力呈正相关,故生活在诸如重庆等空气污染较重地区的儿童,特别是压力较大的家庭,需意识到哮喘易感性并将其作为干预要点。本研究未证实母亲压力体验与儿童哮喘有明显关联,可能为被调查者对压力的解读有所差异,或随经济社会发展,重庆女性对于自身优势能力和素质的认知提升,母亲社会和家庭地位提高致其心理压力相对较低。

本研究发现,儿童 1 岁内抗生素使用在哮喘组和对照组间有统计学差异,但 logistic 分析却提示该因素并非哮喘发病的独立风险因子。究其原因:一是回顾性研究可能存在回忆偏倚;二是儿童早期哮喘样症状与呼吸道感染难以区分,抗生素使用实际是由哮喘症状导致,即存在逆向因果;三是使用抗生素的指征(如下呼吸道感染)同时是哮喘的危险因素,存在指示混淆。早期抗生素使用与哮喘的发展之间存在联系,但两者是否为因果关系仍不清楚^[19],需要更多设计精良的大样本前瞻性队列研究来深入阐明。

综上所述,杜绝孕期吸烟及宠物接触,减少二手烟暴露,倡导母乳喂养,母乳不足时添加水解蛋白配方奶,重视有家族过敏性疾病史、儿童变应性鼻炎和湿疹患儿的哮喘预防,监护人正确接受疾病教育及调整心态,是减少儿童哮喘的重要举措。

参 考 文 献

- [1] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(8):41-45.
- [2] 苏楠,林江涛,刘国梁,等. 我国 8 省市支气管哮喘患者控制水平的流行病学调查[J]. 中华内科杂志,2014,53(8):601-606.
- [3] 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.

- [4] Marks GB. Environmental factors and gene-environment interactions in the aetiology of asthma[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2006,33(3):285-289.
- [5] Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, et al. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma[J]. BMC Public Health,2016,16:428.
- [6] 张菊弟,欧伟明,邓明红,等. 深度水解蛋白配方奶粉对牛奶蛋白过敏性哮喘患儿的效果[J]. 白求恩医学杂志,2016,14(5):564-566.
- [7] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas[J]. Pediatrics,2008,121(1):183-191.
- [8] 陈简. 适度水解乳清蛋白配方对婴儿过敏性疾病的预防作用[J]. 中外医疗,2014,34(23):6-8.
- [9] Ostergaard MS. Childhood asthma: parents' perspective—a qualitative interview study[J]. Fam Pract,1998,15(2):153-157.
- [10] Luo S, Sun Y, Hou J, et al. Pet keeping in childhood and asthma and allergy among children in Tianjin area, China[J]. PLoS One,2018,13(5):e0197274.
- [11] Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Matthews SM, et al. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life?[J]. Acta Paediatr,2005,94(5):553-558.
- [12] Hazir T, Das C, Piracha F, et al. Carers' perception of childhood asthma and its management in a selected Pakistani community[J]. Arch Dis Child,2002,87(4):287-290.
- [13] Shivbala S, Balasubramanian S, Anandnathan K. What do parents of asthmatic children know about asthma? An Indian perspective[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci,2005,47(2):81-87.
- [14] Abu-Shaheen AK, Abdullah N, Humariya H. Parental perceptions and practices toward childhood asthma[J]. Biomed Res Int,2016,2016:1-7.
- [15] Patel S, Henderson J, Jeffreys M, et al. Associations between socioeconomic position and asthma: findings from a historical cohort[J]. Eur J Epidemiol,2012,27(8):623-631.
- [16] Wege N, Dragano N, Erbel R, et al. When does work stress hurt? Testing the interaction with socioeconomic position in the Heinz Nixdorf recall study[J]. J Epidemiol Community Health,2008,2(4):338-341.
- [17] Bose S, Yueh-Hsiu MC, Hsiao-Hsien LH, et al. Prenatal nitrate exposure and childhood asthma: influence of maternal prenatal stress and fetal sex[J]. Am J Respir Crit Care Med,2017,196(11):1396-1403.
- [18] Deng Q, Deng L, Lu C, et al. Parental stress and air pollution increase childhood asthma in China[J]. Environ Res,2018,165:23-31.
- [19] 胡润芳,张建华. 生命早期抗生素使用与儿童哮喘:因果关系还是混杂效应?[J]. 国际儿科学杂志,2015,42(2):132-134.

(责任编辑:冉明会)