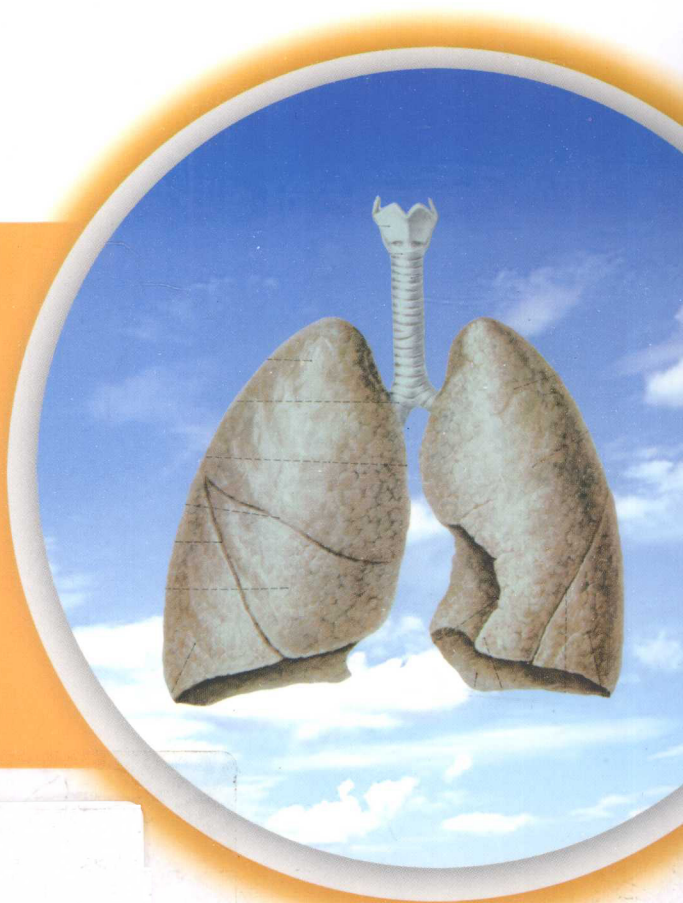


儿童支气管哮喘 基础与临床



◆ 主 编 李昌崇

兼顾基础与临床，分为基础篇和临床篇，结合哮喘的研究进展阐述哮喘的基础知识，结合全球哮喘防治倡议阐述儿童哮喘的临床知识，既能指导儿童哮喘的临床诊断和治疗，又能有助于儿童哮喘科研工作的开展。



人民卫生出版社

儿童支气管哮喘 基础与临床

王 雁 主编

本书以《支气管哮喘防治指南》为基础，结合国内外最新研究进展，系统阐述了儿童支气管哮喘的发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及预防。本书可作为儿科临床医师、呼吸科医师、儿科住院医师、儿科专业研究生及儿科专业护理人员参考。



人民卫生出版社

儿童支气管哮喘

基础与临床

主 编 李昌崇

副主编 张维溪

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

儿童支气管哮喘基础与临床/李昌崇主编. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 8

ISBN 978-7-117-13148-3

I. ①儿… II. ①李… III. ①小儿疾病:哮喘-诊疗
IV. ①R725. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 138695 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

儿童支气管哮喘基础与临床

主 编: 李昌崇

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22

字 数: 519 千字

版 次: 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13148-3/R · 13149

定 价: 42.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序

支气管哮喘是儿童最常见的慢性呼吸道疾病之一,目前世界各国的哮喘发病率呈明显上升趋势,严重威胁患儿的身体健康。近 30 年来国内外有关哮喘的研究方兴未艾。欣喜的是在儿童哮喘基础与临床研究方面取得了一些突破,以吸入糖皮质激素治疗为核心的治疗方案,在规范化治疗的基础上可以使患儿的病情得到临床控制,儿童哮喘并非“不治之症”,只要经过规范治疗,有七成患者可以完全治愈,另外还有两成患者的症状可以得到良好的控制。

温州医学院儿科呼吸疾病研究室于 1978 年创建成立,并于同年招收儿科呼吸专业硕士研究生,系国务院批准首批硕士学位点,李昌崇医师于 1984 年就读于本专业。一晃已 26 年,他一直致力于儿童呼吸疾病和变态反应性疾病的临床与研究工作,工作勤奋求实,临床精益求精,科研严谨创新,目前已担任教授、主任医师、博士研究生导师。他在儿童哮喘研究领域取得了一些研究成果,主持国家自然科学基金 4 项、省部级课题 3 项,获得浙江省科学技术进步奖 3 项。并在国家级、省级杂志发表学术论文 150 余篇,发表中华医学系列论文及 SCI 收录论文 30 余篇。

如今他将自己及学科同仁积累的儿童哮喘研究成果以及其他素材汇集整理,出版了《儿童支气管哮喘基础与临床》。该书是一本特色鲜明的专业书籍,分为基础篇与临床篇,基础篇侧重于介绍当前儿童哮喘研究的概况、进展及前言知识,临床篇侧重于介绍儿童哮喘的诊断、治疗和管理知识,全面阐述将有利于读者系统地学习儿童哮喘的相关知识。书籍的出版是令我感到十分欣慰的事情,也感谢他们为提高我国儿童哮喘防治研究水平作出的贡献。

黄达枢

2010 年 8 月

前 言

支气管哮喘严重影响着儿童的身心健康,而且造成缺课、学习成绩下降、活动受限、生活质量下降、家长缺勤和医疗费用的增加,WHO 将其列入 21 世纪急需防治的重大疾病之一,得到了各国政府和医学界的高度重视。随着《全球哮喘防治的倡议》(*Global Initiative for Asthma*,GINA)方案的推广和实施,全球哮喘研究已取得一定的研究成果。为了紧跟学术发展的潮流,把握当今学术脉搏,使我国儿童哮喘的基础和临床研究工作能够与国际接轨,亟需编写一本儿童哮喘基础与临床密切结合的专著。

温州医学院附属育英儿童医院呼吸科 30 多年来一直致力于儿童呼吸系统疾病尤其是儿童哮喘的基础与临床研究。目前承担 4 项国家自然科学基金和 6 项省部级课题的研究,举办儿童哮喘国家级继续教育学习班 10 余年,发表哮喘相关学术论文 150 余篇,其中中华医学系列杂志 50 余篇,获得包括 3 项浙江省科学技术进步奖在内的各级奖项 20 余项,并已形成一支拥有硕士、博士学历的医生为骨干的高素质医疗、教学、科研团队。学科通过儿童哮喘长期临床实践、科学研究的开展、相关学术论文的发表、研究生培养工作和继续教育的推广,已积累了许多儿童哮喘临床和科研的素材。经过全体同仁的共同努力,历时 3 年,《儿童支气管哮喘基础与临床》一书终于得以出版。

本书具有以下特色:结合哮喘的研究进展阐述哮喘的基础知识,结合 GINA 阐述儿童哮喘的临床知识,既能有助于儿童哮喘科研工作地开展,又能指导儿童哮喘的临床诊断和治疗,有助于转化医学的开展;以专题形式突出热点和进展;各章节独立成篇,方便读者阅读,有利于相应领域科研工作地开展;每章节后还附有一定数量的国内外参考文献,便于读者进一步检索学习。本书主要以儿科(呼吸)专业临床医师、研究人员和研究生为主要读者对象,力求使本书成为哮喘、免疫和变态反应专业的广大医护人员及研究人员的参考用书。

相信本书的出版,将会进一步加强国内儿童哮喘临床与基础研究工作地开展,为提高国内儿童哮喘的诊治水平作出更大的贡献。

虽然本书几经修改,有些章节段落数易其稿,然而,毕竟能力和水平所限,若有不妥或错误之处,敬希读者批评指正。

李昌崇

于温州医学院附属育英儿童医院

2010 年 8 月

目 录

基 础 篇

第一章 儿童哮喘流行病学情况及哮喘相关危险因素.....	1
第二章 哮喘遗传学研究进展.....	9
第三章 哮喘免疫学机制	17
第四章 气道高反应与儿童哮喘	47
第五章 气道重塑与儿童哮喘	58
第六章 哮喘与神经信号转导机制	64
第七章 炎症细胞和结构细胞在哮喘发病机制中的作用	75
第八章 神经受体调节机制与哮喘.....	104
第九章 呼吸道感染与儿童哮喘	114
第十章 哮喘动物模型.....	128

临 床 篇

第十一章 毛细支气管炎发展为哮喘的影响因素.....	145
第十二章 年幼儿期哮喘的临床特点及诊治策略.....	151
第十三章 儿童哮喘的诊断和鉴别诊断.....	158
第十四章 儿童咳嗽变异性哮喘的研究进展.....	166
第十五章 儿童夜间哮喘.....	174
第十六章 哮喘特殊类型及并存疾病.....	178
第十七章 儿童哮喘持续状态的临床评估及治疗进展.....	199
第十八章 儿童哮喘实验室检查.....	208
第十九章 《全球哮喘防治倡议》系列版本介绍.....	238
第二十章 儿童哮喘的药物治疗和吸入装置介绍.....	255
第二十一章 儿童难治性哮喘的研究进展.....	320
第二十二章 哮喘的管理与教育.....	332

基础篇

第一章

儿童哮喘流行病学情况及哮喘相关危险因素

流行病学(epidemiology)是研究特定人群中疾病、健康状况的分布及其决定因素,并研究防治疾病及促进健康的策略和措施的科学。其主要从宏观或群体的角度,研究疾病的分布特点、致病因素和消长规律,从而探讨疾病发生和流行的原因,并据此制定合理的防治策略。

哮喘是当今世界最常见的慢性疾病之一。近 20 年来,哮喘发病率和死亡率持续增加,目前仍以每 10 年 20%~50%的比例增长。2004 年世界卫生组织发表的《全球哮喘负担报告》公布,目前世界范围内约有 2 亿哮喘患者,每 250 例死亡病例中就有 1 例死于哮喘。哮喘发病率的增高与长期的、持续的环境因素和生活方式的改变有关。研究发现,哮喘发病率在发达国家和地区高于发展中国家和地区,城市高于农村,污染地区高于非污染地区。我国哮喘发病率虽然较发达国家为低,死亡率却高达 36.7/10 万,位居全球第一,造成了巨大的社会负担。因此,哮喘已成为严重的公共卫生问题,受到世界各国的极大关注。

一、哮喘的患病率

患病率是指调查期间在某一人群中现存某种疾病的频率。近年来哮喘的患病率在全球范围内较前明显增加,其中包括很大一部分儿童患者。世界各地哮喘患病率的调查结果在 0.1%~32%,差异接近 300 倍。国际性对比研究(ISAAC)发现:英国、澳大利亚和新西兰患病率最高,发展中国家患病率相对较低。

(一) 儿童哮喘国际患病情况调查现状

汇总世界各地近年来进行的儿童哮喘患病率流行病学调查结果,可见儿童哮喘患病率在 3.3%~29.0%(表 1-1),儿童哮喘的患病率逐年显著增加(表 1-2)。

(二) 儿童哮喘国内患病情况调查现状

汇总近年来全国各地进行的哮喘流行病学调查结果,我国城市 0~14 岁儿童哮喘患病调查发现,1990 年患病率为 0.91%,2000 年平均累计患病率达 1.97%,我国儿童哮喘患病率在 0.74%~4.52%(表 1-3)。

表 1-1 国外儿童哮喘患病率

研究范围	年份	人数	年龄(岁)	患病率/曾诊断率(%)	报告人
澳大利亚	1982	1487	8~10	5.4/11.1	Peat 等
	1986	1217	8~11	6.7/17.3	Peat 等
	1991~1993	6394	8~11	10.3/30.2	Peat 等
	2001	8500	2~12	15.7/35.7	CER 2002
新西兰	1981	813	9	11.1/27.0	Sears 等
	1988	1084	6~11	9.1/14.2	Pattemore 等
	1989	873	12	8.1/16.8	Barry 等
	1991	1863	12~15	28.0/38.2	Pearce 等
英国	1991	2097	12~15	29.0/40.4	Pearce 等
	1993	847	8~11	—/10	Carey 等
德国	1989~1990	1287	9~11	3.4/5.9	von Muius 等
	1995~1996	1887	9~11	—/7.9	Hirsch 等
	1992~2001	6762		no further increase	Zollner 等
丹麦	1992~1993	744	8~10	—/6.6	Prahl 等
西班牙		2842	13~14	4.0/11.0	Busquets 等
肯尼亚	1991	402	9~12	3.3/11.4	Ng'Ang 等
伊斯坦布尔	2000	2600	6~15	13.7/—	Akcakaya 等
瑞士	1992	1324	6~14	8.8/—	Braun 等
	2000	1668	6~14	7.3/—	Braun 等

表 1-2 儿童哮喘患病率变化

研究范围	年份	人数	年龄(岁)	患病率/曾诊断率(%)	报告人
澳大利亚	1982	769	8~11	6.5/12.9	Peat 等
	1992	795	8~11	9.9/19.3	Peat 等
新西兰	1975	754	12~18	—/26.2	Shaw 等
	1989	435	12~18	—/34.0	Shaw 等
英国	1989	3403	9~11	—/10.2	Omran 等
	1994	4034	9~11	—/19.6	Omran 等
以色列	1980	834	7~12	9.0/—	Goren 等
	1989	802	7~12	13/—	Goren 等

表 1-3 国内儿童哮喘患病率

地区	年份	人数	年龄(岁)	患病率(%)	报告人
全国	2000	432500	0~14	1.97	儿童哮喘防治协作组
上海市	2000	14462	0~14	4.52	上海医学会
厦门市	2000	11908	0~14	3.96	吴谨准等
江苏省	2000	16282	0~14	3.11	郝创利等
南京市	2000	10108	0~14	2.33	姚劲等
苏州市	1995	15405	0~14	2.24	盛锦云等
浙江省	2000	21102	0~14	2.14	李昌崇等
宁波市	1990	10567	0~14	1.70	方益屏等
合肥市	2000	10105	0~14	3.90	郑礼林等
长春市	2000	14543	0~14	1.38	刘丽等
青岛市	2000	10084	0~14	2.67	林荣军等
河北省	2000	10000	0~14	1.05	宋亚君等
包头市	2000	11080	0~14	0.88	王鑫等
陕西省	2000	23940	0~14	1.86	任筱郢等
成都市	2000	10221	0~14	4.15	王次林等
西宁市	2000	10714	0~14	0.74	平雯等
贵阳市	2000	12583	0~14	1.63	陆婉秋等
溧阳市	2005	9340	0~14	2.04	王云等
绍兴市	2005	4318	0~14	4.56	刘淑梅等
西安市	2006	12613	0~14	1.31	王立军等
淮南市	2003~2004	10721	0~14	3.02	孔云等

尽管世界各国已经对哮喘的分布和患病率进行了大量的调查和报道,但由于哮喘流行病学调查具有很大的困难,加上儿童群体的特殊性,调查工作中的诊断依据、调查和统计方法缺乏标准化,儿童哮喘流行病学研究的任务仍十分艰巨,有待研究的领域也十分广阔。

二、儿童哮喘的死亡率

死亡率是指某一人群在一年内因某种疾病死亡的频率。世界范围内哮喘的死亡率在逐渐增高。1960年在英格兰和威尔士出现哮喘死亡流行,于1965年达高峰。其中死亡最多见的是0~14岁的儿童。根据流行病学的调查分析,与大量销售和使用高浓度的异丙肾上腺素定量气雾剂有关。1970年,新西兰也出现类似情况,其死亡率比其他国家高

出数倍,但原因不详。儿童哮喘 30%~50%至青春期哮喘症状消失,大约 2/3 哮喘患儿至青春期或成年后仍有哮喘,甚至残留肺功能损害,或存在持续性咳嗽。但未见有关儿童哮喘死亡率的详尽的流行病学统计结果。

引起儿童哮喘死亡率增加的原因简单归纳如下:①抗炎治疗不足:研究表明许多哮喘患者长期依赖以支气管解痉剂为主的治疗方案,世界各地许多地区包括我国广大农村在内,由于受到经济条件、医疗水平或地域因素以及对糖皮质激素副作用的认识不足,吸入糖皮质激素治疗并没有得到推广;②哮喘患病率的增高及其严重度增加;③医务人员对哮喘的诊断及病情评估存在不当之处:出现误诊、漏诊以及对已知哮喘患儿的气道阻塞程度以及病情严重性的估计不足;④治疗措施不当:包括平喘药物过量中毒,平喘药治疗不足及治疗不及时;⑤患儿家属缺乏有关哮喘知识的教育。

三、儿童哮喘主要相关危险因素

哮喘的相关危险因素:包括宿主和环境因素。宿主因素是指易感个体或保护机体并防止哮喘发展的因素;环境因素是指影响易感个体,加速哮喘恶化和(或)导致持续出现哮喘症状的因素。

(一) 宿主因素

1. 遗传因素 许多研究表明哮喘患者的后代与非哮喘患者后代相比,哮喘的患病率及与哮喘相关的表型明显增加,大量研究证实哮喘患者具有明显的家族性遗传倾向,在与哮喘患者有血缘关系的各级亲属中,患有包括哮喘在内的特应性疾病的患病几率增高,其发病几率:一级亲属>二级亲属>三级亲属。近年来大多数学者认为哮喘是一种在遗传易感人群发生的、与数种基因相关的、与环境因素有着密切关系的复杂性遗传疾病。其以多基因遗传方式,而且是非常复杂的多基因遗传。目前的研究主要集中在以下四大领域:特异性 IgE(sIgE)抗体、气道高反应性(AHR)的表达、炎症介质、Th1 和 Th2 细胞免疫反应。

2. 性别 儿童期哮喘男性多于女性,原因可能与男孩气道较狭窄,气道高张力,高水平的 IgE 有关,这些因素增加了男孩对各种损伤所致的气流受限。青春期与之相反,由于性激素的作用,女性月经期、妊娠期和绝经期哮喘症状加重,导致在青春期及青春期以后女性哮喘的患病率增加。

3. 特应性体质 特应性体质(atopy)是机体接触环境中变应原后反应性产生异常数量的 IgE 抗体,通过总 IgE、sIgE 的检测和标准化变应原的皮肤点刺试验开展得以证实。流行病学资料显示,过敏性哮喘患者中 50%具有 atopy 特征,对多种外界过敏原刺激过度地产生特异性免疫球蛋白。atopy 与哮喘的关系受到年龄的影响。大多数儿童被空气变应原致敏后在 3 年内发展为哮喘。然而 8~10 岁之后被空气变应原致敏的儿童发展为哮喘的并不比未致敏的儿童发展为哮喘的多。也有研究发现,哮喘和 atopy 可能独立遗传,白种人的研究证实仅 25%~60%的哮喘归因于 atopy。我国的研究显示广州 atopy 患病率显著高于北京,而两城市哮喘的患病率却十分相似。说明 atopy 作为哮喘的一个重要影响因素已受到质疑。家系研究揭示只有哮喘和 atopy 同时存在或合并其他过敏性疾病时,其亲属患哮喘的危险性明显增加。

4. AHRA HR 是一种对刺激过早、过强的反应,出现气道狭窄状态,是哮喘的危险

因素之一。它具有遗传性,与血清 IgE 水平、气道炎症密切相关。产生高水平总 IgE 与 AHR 存在遗传连锁,调控气道反应性的基因定位于 5q,此区域与调节血浆 IgE 水平的基因位点十分接近。通过组胺刺激证实的无症状 AHR 也是哮喘危险因素之一。但不清楚 AHR 发生在哮喘症状之前,之中还是之后。有趣的是,无症状 AHR 与气道炎症和气道重塑有关,提示我们在哮喘发病之前就已经出现了气道炎症。

(二) 环境因素

1. 变应原暴露 按变应原存在的场所分为室内变应原和室外变应原,室内变应原包括屋尘螨、动物变应原、蟑螂变应原和真菌;室外变应原常见的是花粉和真菌。

屋尘螨抗原是由螨虫身体各部分、分泌物和排泄物组成。屋尘螨的主要种类有户尘螨、粉尘螨、微角尘螨和埋内欧尘螨。

大多数螨变应原具有蛋白溶解活性,使它们更容易进入具有免疫活性的细胞。1g 尘土中屋尘螨的变应原的浓度 $>0.5\text{g}$ 成为对螨过敏的危险因素,类似的变应原浓度可激发哮喘症状。

来自于猫的变应原是强烈的气道致敏剂。主要的致敏蛋白(Fel d1)除唾液外,在猫毛(特别是面部区域)、皮脂分泌物和尿液中均被发现。这些变应原易于在空气中传播,对猫过敏患者进入有猫存在的室内时迅速出现呼吸道症状。但有研究表明早期接触有猫的环境可减少而不是增加儿童患哮喘的危险性。狗产生 2 种重要的致敏蛋白(Can f1 和 Can f2)。来自于狗的变应原特征和来自于猫的变应原特征相似,猫和狗的致敏物质有轻微程度的交叉反应。多数蟑螂适于居住在热带环境;中央空调使它们在自己栖息地之外便可繁殖。最常见致敏品种是美洲蟑螂、德国蟑螂、亚洲蟑螂、澳大利亚蟑螂和棕色带蟑螂。

真菌生长在制冷、加热、湿化系统中,室内湿化器促进了真菌生长及增加空气传播的危险性。最常见的室内真菌是青霉菌、曲霉菌、支链孢属和念珠菌属。

花粉变应原主要来自树木、青草和野草。空气中花粉的浓度随着地域和气候条件而变化,但一般来说早春以树木花粉为主,晚春和夏天以禾草花粉为主,夏天和秋天以杂草花粉多见。Lol p1(一种来自于生黑麦草的变应原)的浓度超过 $10\mu\text{g/g}$ 时与花粉诱发的哮喘恶化、症状、气道反应性和气道炎症的增加有关。

全球哮喘防治倡议(GINA)2009 版即《5 岁以下儿童哮喘诊断和管理全球策略》和《5 岁以下儿童哮喘管理和预防指南袖珍本》的最新观点提及对于屋尘螨、动物皮屑、蟑螂、室外花粉、室外真菌和室内真菌,合理的避免策略被推荐,但是未显示临床作用。一荟萃分析质疑屋尘螨避免对于哮喘治疗的作用。尚无证据表明抗屋尘螨措施能预防哮喘发作。对于猫、狗等宠物致敏原,暴露和宠物致敏原致敏两者之间的关系不明确,目前尚无足够的证据支持或者反对家中养宠物,除非该儿童已对这种宠物致敏。蟑螂致敏原致敏与哮喘发生风险的增加有关。链格孢属真菌致敏不仅是哮喘发生的主要危险因素之一,而且与其严重度有关。

2. 空气污染 室外污染物包括 2 种主要的类型:工业烟雾(二氧化硫颗粒复合物)以及光化学烟雾(臭氧和氮氧化物),在特定场合 2 种污染可同时存在。在严重污染的城市中,当其环境污染物(例如二氧化硫、臭氧和氮氧化物)达到一定浓度后可诱发支气管收缩,一过性地增高气道反应性并增加机体的过敏反应。一些研究提示不同的污染物可加重哮喘,但主要是在暴露于控制室内进行的试验。可能由于可变因素太大,所以把哮喘患

病率的升高趋势与周围污染物联系起来的有关流行病学的结论一直还不确定。

3. 被动吸烟 在烟草的烟雾中可发现超过 4500 种的化合物和污染物,其中包括可吸入颗粒物、多环碳氢化合物、一氧化碳、二氧化碳、二氧化氮、尼古丁和丙烯醛等。

被动吸烟是儿童吸入香烟烟雾的主要形式,被动吸烟会增加下呼吸道疾病的发生率,不论是在妊娠期还是婴幼儿期或儿童时期。香烟燃烧飘出的烟雾可比吸烟者本人吸入的烟雾更加热且更具有毒性,特别易刺激呼吸道黏膜。母亲在妊娠期吸烟或加上家庭成员吸烟,儿童在出生后会增加其发生哮喘和喘息症状的发生率。暴露于环境中的香烟烟雾,对成人哮喘的影响还没有广泛的研究,相关数据也有限。母亲在儿童的婴幼儿时期吸烟导致儿童在第 1 年内出现喘息症状的几率是普通孩子的 4 倍。母亲妊娠期间吸烟对儿童哮喘患病的影响证据尚少。

吸烟对哮喘的影响已有明确的结论,主动吸烟会加速哮喘患者肺功能的下降,加重病情并降低治疗效果。

4. 药物 可能引起气道收缩的药物有:阿司匹林、 β 受体阻断剂、可卡因、双嘧达莫、海洛因、IL-12、呋喃妥因、非甾体抗炎药、普罗帕酮、鱼精蛋白、长春碱和丝裂霉素。某些治疗哮喘的雾化吸入药物如抛射剂、二丙酸倍氯米松等也可能诱发哮喘的发作。

5. 饮食 在 2005 年发表的 2 篇有关饮食与哮喘的文章说明母乳喂养或食用大豆蛋白较母乳喂养在儿童时期更易发生喘息性疾病。具有西方饮食结构特点,即增加摄入加工过的食品、增加 w^{-6} 多不饱和脂肪酸、减少抗氧化剂、减少 w^{-3} 多不饱和脂肪酸导致哮喘或变应性疾病的患病增加。饮食结构很有可能成为今后研究过敏性疾病(尤其是哮喘)的热点之一。

6. 感染 流行病学证据证实急性呼吸道病毒感染可以诱发成年人和儿童哮喘的急性发作,每种呼吸道病毒依据其接触的部位和数量以及宿主易感性的程度不同几乎都能引起呼吸道疾病。呼吸道合胞病毒、副流感病毒和鼻病毒是引发婴幼儿喘息的主要病毒。婴幼儿期的细菌感染尤其是肺炎衣原体,对其成年后哮喘的发生起着重要的作用,尽管有效的证据仅能提示气道的慢性细菌感染与哮喘严重程度之间以及细菌感染与哮喘急性发作之间具有相关性。与上面的证据相反,近年德国完成的一项大样本的流行病学调查结果显示,出生后在早期反复的上呼吸道感染(包括鼻咽部的感染)对后期变态反应性疾病和哮喘的发生有保护作用,甚至对那些有变态反应性家族史的儿童也是一样。

7. 社会经济状况 家庭的社会经济状况是代表一种生活方式的特点而不是其本身的危险因素。这些生活方式的特点包括饮食习惯、家庭成员的多少、卫生保健的程度、被动吸烟、变应原的暴露或其他还不清楚的决定因素。从卫生学假说来解释变态反应性疾病的流行病学,存在另外一个与社会经济发展相关的特点,那就是发达国家儿童哮喘和变态反应性疾病的患病率要高于发展中国家,并且这些疾病在发展中国家富裕的地区的患病率要高于相对贫困的地区。

8. 母乳喂养 母乳喂养可能对婴儿提供短时的保护,避免发生湿疹、食物过敏和喘息。澳大利亚的一项前瞻性队列研究探讨了母乳喂养和哮喘的关系,2002 年多个儿童中观察到在出生后至少 4 个月内仅用母乳喂养的儿童,在 6 岁时的哮喘的危险性和患病率明显下降。也有一些研究提示母乳含有各种各样的脂肪酸及介质,可能影响孩子发生哮喘的易感性。

9. 极度情绪波动 精神紧张可能是哮喘发作的触发因素之一,主要见于大笑、哭泣、愤怒、恐惧所导致的过度通气和低碳酸血症,引起气道狭窄。惊恐有时也会有类似的哮喘触发效果。但是,需要强调哮喘不是一种精神性异常性疾病。

10. 剧烈运动或吸入冷空气 剧烈运动诱发哮喘症状出现或加重在临床上十分常见,可能与患者运动时过度通气、冷空气吸入、张口呼吸气道干燥等多个因素有关。已有明确哮喘症状者应控制运动量,避免过度。吸入速效 β_2 受体激动剂可起到预防作用。

总之,哮喘是与基因-基因、基因-环境等多种因素相互作用有关的复杂的疾病。因此,哮喘发生的危险因素是多种多样的,并且在个体间由于基因的组成不同也有差异。除了基因和环境暴露的相互作用的复杂因素外,在婴幼儿期、青春期、成年期和老年期等不同的时期哮喘有各自的特点。越来越多的证据支持某些环境因素的作用主要影响某一年龄阶段该疾病的发生。将来前瞻性的研究需要进一步澄清某些环境暴露对不同基因个体和不同生长阶段的作用。

参考文献

1. 林耀广. 现代哮喘病学. 北京:中国协和医科大学出版社,2004
2. 钟南山. 支气管哮喘基础与临床. 北京:人民卫生出版社,2006
3. 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查. 中华儿科杂志,2003,41:123-127
4. 王云,朱贤斌,司晨鸿,等. 2005年溧阳地区9340名儿童哮喘患病情况调查. 中外健康文摘,2007,4:26-27
5. 柯新桥,张敏. 支气管哮喘. 北京:中国医药科技出版社,2007
6. Malerba G, Pignatti PF. A Review of asthma genetics: gene expression studies and recent candidates. J Appl Genet, 2005, 46: 93-104
7. Shin HD, Kim LH, Park BL, et al. Association of Eotaxin gene family with asthma and serum total IgE. Hum Mol Genet, 2003, 12: 1279-1285
8. Chae SC, Lee YC, Park YR, et al. Analysis of the polymorphisms in eotaxin gene family and their association with asthma, IgE, and eosinophil. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 320: 131-137
9. Sharma S, Rajan UM, Kumar A, et al. A novel (TG) n (GA) m repeat polymorphism 254 bp downstream of the mast cell chymase (CMA1) gene is associated with atopic asthma and total serum IgE Levels. J Hum Genet, 2005, 50: 276-282
10. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. Lancet, 1989, 1: 1292-1295
11. Kim YK, Cho SH, Koh YY, et al. Linkage between IgE receptor-mediated histamine releasability from basophils and gene marker of chromosome 11q13. J Allergy Clin Immunol, 1999, 104: 618-622
12. Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. Arch Dis Child, 1980, 55: 354-357
13. 汤彦,许振华,吴晓琴. 白细胞介素-4受体 α 链基因多态性与支气管哮喘的相关性研究. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29: 440-443
14. Lzuhara K, Yanagihara Y, Hamasaki N, et al. Atopy and the human IL-4 receptor alpha chain. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106: S65-S71
15. 冯端兴,张湘燕,叶贤伟. 支气管哮喘 β_2 肾上腺素能受体基因多态性与发病机制的研究. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28: 271-272

16. Holloway JW, Dunbar PR, Riley GA, et al. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30: 1097
17. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, et al. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr*, 1999, 88: 310-314
18. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J*, 2004, 23: 407-413
19. Atvala J, von Hertzen L, Lindholm H, et al. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *BMJ*, 2005, 330: 1186-1187
20. Holloway JW, Keith TP, Davies DE, et al. The discovery and role of ADAM33, a new candidate gene for asthma. *Expert Rev Mol Med*, 2004, 6: 1-12
21. McIntire JJ, Umetssu DT, Dekruyff RH. TIM-1, a novel allergy and asthma susceptibility gene. *Springer Semin Immunopathol*, 2004, 25: 335-348
22. WHO/ NHLBI Workshop Report. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. 2009
23. WHO/ NHLBI Workshop Report. National Heart, Lung, and Blood Institute. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. 2009

(李昌崇 贺孝良)

哮喘遗传学研究进展

大量研究证实哮喘患者具有明显的家族性遗传倾向,早在 1650 年 Sennert 便描述了哮喘的家族聚集现象(familial aggregation,FA)。研究表明,单卵双生子(MZ)较双卵双生子(DZ)哮喘的发病率高,哮喘患者一级亲属的患病率为 20%~25%,相对危险度为 5~6。我国学者的研究表明,哮喘各级亲属的患病率均高于群体,其发病率一级亲属>二级亲属>三级亲属,在一级、二级、三级亲属的患病率分别为 27.34%、9.81%和 4.62%,哮喘的遗传度在 80%左右。但是哮喘的遗传方式较为复杂,不能简单地归于常染色体显性或隐性遗传。现就哮喘的遗传特点及哮喘基因研究进展阐述如下。

一、哮喘遗传特点

(一) 哮喘是复杂性多基因遗传疾病

与单基因病不同,哮喘的遗传是多基因病,这些基因对哮喘形成的作用是微小的(遗传上称微效基因),但多对微效基因累加起来可形成明显的表型效应。多基因病的形成除受微效基因的影响外,也受环境因素的影响,还可能有主基因参与,故称为复杂性疾病。而复杂性疾病具有外显不全、遗传异质化等特征。

(二) 哮喘表型的特点

研究疾病的遗传学必须定义其表型。在单基因病,可根据受累个体与未受累个体某一临床性状的有无确定表型。但哮喘的诊断基于喘息病史、肺功能、气道高反应性(AHR),并结合特应性症状而诊断。在研究哮喘时可采用这些表型,但这些表型无一不是哮喘特异性的,在进行遗传分析时应考虑到其局限性,且这些表型即使在同一个体、不同时间也有所不同,甚至差异很大,从而增加哮喘遗传分析难度。如肺功能参数,尤其在儿童,哮喘发作时会很差,而缓解期又可能完全正常,故通常不使用肺功能参数,如第一秒用力呼气量(FEV₁)、最大呼气流量(PEF)作为哮喘表型、AHR 和特应性体质,但前者也多见于其他疾病,后者与哮喘并非同一概念。与哮喘相关的嗜酸性粒细胞(EOS)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP),由于在不同个体差异很大,也很少作为哮喘表型。

二、哮喘基因研究进展

(一) 高亲和性 IgE 受体 β 链(Fc ϵ RI β) 基因

IgE 是介导 I 型变态反应的主要免疫球蛋白,在哮喘的发病机制中起重要作用。IgE 与变应原结合能激活效应细胞,产生细胞脱颗粒等生化效应,释放各种生物活性介质,引起气道平滑肌收缩、黏膜水肿和黏液分泌增加,导致气道狭窄和哮喘发作。血循环中 IgE

水平与哮喘严重程度和 AHR 相关。所有个体在大量或慢性抗原侵入体内时均可引起 IgE 水平增高,但特应性体质者对微量或单次抗原刺激即可产生过量持久的高 IgE 水平而诱发哮喘。目前,许多研究支持 IgE 遗传模式为常染色体隐性遗传。

IgE 高亲和力受体 β 链(Fc ϵ RI β)基因位于 11q13,有证据表明过敏性疾病家庭成员中 60%左右其症状受到 11q13 变应性基因影响,被认为是哮喘的候选基因,有学者应用 11q13 区域图谱证实了此候选基因的存在。有报道在澳大利亚、英国和日本人群中,它与特应性体质连锁,但在别的人群中也有未发现连锁关系的报道。IgE 受体有一种变异体(亮氨酸 181),这种变异体可能增加受体的信号传递能力,增加肥大细胞释放白细胞介素(IL)-4,并刺激高水平的 IgE 合成。IgE 高亲和力受体也可以使哮喘易感者产生 AHR 而不是特应性体质。

(二) 染色体 5q31-33 区域分布的哮喘遗传基因

染色体 5q31-33 区域包括这样一些编码基因:①编码 Th2 类细胞因子的基因,从中心粒到端粒依次为 IL-13、IL-4、IL-5、IL-3、IL-9 和 IL-12 的 β 链等;② β_2 肾上腺素受体(β_2 ADR)基因,该受体是与信号转导有关的跨膜分子,也是哮喘药物治疗的靶标;③其他编码转录因子的基因,如干扰素调节因子-1(IFN regulator factor-1, IRF-1),调控 IFN 可诱导型基因的表达。另外一个早期生长反应因子-1(early growth factor response-1, EGR-1),它在 T 细胞依赖 B 细胞活化和 B 细胞发挥抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)功能时将 B 细胞受体信号转导和胞间黏附分子诱导连接起来。此外,该区域也包括一些与细胞生长、分化和巨噬细胞趋化活性有关的细胞因子和受体的编码基因。

在 Amish 人群和 Dutch 家系的研究中发现哮喘与 5q31-33 区连锁,但是澳大利亚西部人群、英格兰南部和芬兰人群中却未发现 5q 与哮喘之间的连锁,这可能与种族差异有关。Marsh 等首先报道了血清总 IgE 水平与染色体 5q31-33 连锁的关系。该研究组有 11 个大家系,包括 349 个同胞对(sibpairs),每一同胞对至少有一名儿童对常见过敏原有高反应性;应用 8 个微卫星标记,其中 4 个与血清总 IgE 的高水平连锁,而与特异性 IgE(sIgE)不连锁。我们认为总 IgE 和 sIgE 由不同的基因控制,即总 IgE 主要依赖多克隆 B 细胞的激活,而 sIgE 是通过 T-B 细胞相互作用介导的对特异性抗原的免疫识别。Meyers 等应用双同胞对分析和优势对数记分法(log odds score, Lods)研究荷兰人群中血清总 IgE 水平与 5q 的关系,发现它们连锁的有力证据。Bleecker 等以 D5S1480 作标记在 6cM 内应用多点 Lods 计算的方法,发现 60%的哮喘家系与 5q31-33 位点连锁。在荷兰哮喘家系中,AHR 也与 5q 相同区域连锁。血清总 IgE 和 AHR 是哮喘表型的两个重要组成部分,它们均与 5q 区域连锁,但连锁的位点可能不一致。我国学者应用 PCR 扩增短串联重复序列 D5S436 和 D5S658 对 6 个哮喘家系进行研究并连锁分析,研究显示哮喘相关症状(包括哮喘)与 D5S436 的最大 lod 值为 2.490($\theta=0.1$ 时),连锁分析发现中国人哮喘的易感基因可能在染色体 5q31-33 附近。Shek 采用 188 个中国人家系(新加坡),用 5q31-33 上的 19 个多态卫星标记,进行受累同胞对和多点连锁分析。结果显示三个标记 D5S2110、D5S2011、D5S4126 与哮喘和特应性体质表型相连锁。多点分析进一步予以证实。但是 Hollway 研究了 240 个英国家系,多点分析最强烈的连锁提示以 D5S410 为中心,最大 Lod 值为 1.946,但是没有证据显示与特应性体质或血清总 IgE 连锁。

IL-4 是由 Th2 细胞分泌的,促进 B 细胞合成 IgE,是哮喘患者炎症发生的重要机制。