

哮喘儿童 Hp 感染发病情况及对哮喘控制效果的影响

何倩倩 黄 晗 梁利红 许丽萍

【摘要】目的 调查哮喘儿童幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染情况,并探讨 Hp 感染对匹多莫德控制哮喘效果的影响。**方法** 选取 2015 年 9 月~2018 年 9 月我院收治的 118 例哮喘儿童为研究对象(哮喘组),另选取同期来我院体检的 100 例健康儿童为对照组,比较两组 Hp 感染情况。根据 Hp 是否为阳性,将哮喘组患儿分为哮喘感染 Hp 亚组和哮喘未感染 Hp 亚组。比较哮喘感染 Hp 亚组和哮喘未感染 Hp 亚组外周血 T 细胞亚群及血清细胞因子水平,常规治疗基础上加用匹多莫德治疗 12 周后,比较两亚组哮喘控制情况。**结果** 哮喘组 Hp 感染率为 38.14%,显著高于健康对照组($P < 0.05$)。哮喘感染 Hp 亚组 Th1、Th1/Th2 分别为(12.37 ± 1.53)%和 3.79 ± 0.42,低于哮喘未感染 Hp 亚组,Th2、Th17 和 Th17/Treg 分别为(3.26 ± 0.73)%、(8.57 ± 1.02)%和 4.12 ± 0.65,高于哮喘未感染 Hp 亚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);哮喘感染 Hp 亚组血清 IL-2 和 INF- γ 水平分别为(20.15 ± 3.82)ng/ml、(14.28 ± 4.42)ng/ml,均低于哮喘未感染 Hp 亚组,IL-4、IL-5、IL-17 和 IL-25 水平分别为(48.28 ± 7.27)ng/ml、(83.15 ± 10.73)ng/ml、(81.53 ± 9.64)ng/ml、(43.48 ± 6.77)ng/ml,均高于哮喘未感染 Hp 亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$);经治疗,哮喘感染 Hp 亚组哮喘控制率为 76.09%,低于哮喘未感染 Hp 亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 哮喘儿童 Hp 感染发生率较高, Hp 感染会导致机体免疫功能紊乱,促进哮喘发生,并且降低哮喘控制效果。

【关键词】哮喘;幽门螺杆菌;免疫功能;哮喘控制

doi:10.3969/j.issn.1004-5511.2019.06.007

【中图分类号】R725.6 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1004-5511(2019)06-0607-00

Incidence of Hp Infection in Children with Asthma and Effect on Asthma Control

He Qianqian, Huang Han, Liang Lihong, et al.

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University/ Henan Children's Hospital/ Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】Objective To investigate *Helicobacter pylori*(Hp) infection in children with asthma and explore the effects of Hp infection on pidotimod in the control of asthma. **Methods** 118 children with asthma admitted to the hospital from Sep. 2015 to Aug. 2018 were selected as the asthma group, and 100 healthy children were enrolled in the control group. Hp infection was compared between the two groups. According to whether Hp was positive or not, children with asthma were divided into the asthma Hp infection subgroup and asthma non - Hp infection subgroup. Levels of peripheral blood T lymphocyte subsets and serum cytokines were compared between the subgroups. After 12 weeks of routine treatment and pidotimod, the asthma control was compared between the subgroups. **Results** Hp infection rate in the asthma group was 38.14%, which was significantly higher than that in the healthy control group($P < 0.05$). The levels of Th1 and Th1/Th2 were(12.37 ± 1.53)% and(3.79 ± 0.42) in the asthma Hp infection subgroup, which were lower than those in the asthma non - Hp infection subgroup. The levels of Th2, Th17 and Th17/Treg were(3.26 ± 0.73)%, (8.57 ± 1.02)% and(4.12 ± 0.65), which were significantly higher than those in the asthma non - Hp infection subgroup($P < 0.05$). The levels of serum IL-2 and INF- γ were(20.15 ± 3.82)ng/mL and(14.28 ± 4.42)ng/mL in the asthma Hp infection subgroup, which were lower than those in the asthma non - Hp infection subgroup. The levels of IL-4, IL-5, IL-17 and IL-25 were(48.28 ± 7.27)ng/mL, (83.15 ± 10.73)ng/mL, (81.53 ± 9.64)ng/mL and(43.48 ± 6.77)ng/mL, which were higher than those in the asthma non - Hp infection subgroup($P < 0.05$). After treatment, the asthma control rate in the asthma Hp infection subgroup(76.09%) was lower than that in the asthma non - Hp infection subgroup($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence rate of Hp infection is

high in children with asthma. Hp infection can lead to the disorder of immune function, promote the occurrence of asthma and reduce the asthma control effect.

【Key words】Asthma; Helicobacter pylori; Immune function; Asthma control

支气管哮喘是一种由中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等多种细胞共同参与所致的慢性气道炎症疾病,以可逆性气道通气受限为特征,临床主要表现为胸闷、气短、喘息、咳嗽等症状。儿童是支气管哮喘的易发群体,患病率约为 0.2% ~ 2.5%,其发病机制较复杂,目前尚未完全阐明^[1]。幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)属于微需氧的革兰阴性菌,在胃和十二指肠等部位生存,会引起消化道各种疾病^[2]。近些年,有研究认为 Hp 感染与哮喘的发生有一定关系。Hp 感染后可能通过病原相关分子结构与模式识别受体结合,对机体免疫功能造成影响^[3]。匹多莫德是由人工合成的免疫调节剂,通过刺激非特异性自然免疫,增强 NK 细胞功能,抑制 T 淋巴细胞凋亡,从而增强机体抗菌和抗病毒能力^[4]。本研究旨在调查哮喘儿童 HP 感染情况,并探讨 HP 感染对匹多莫德控制哮喘效果的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月 ~ 2018 年 9 月期间我院收治的 118 例哮喘儿童为研究对象(哮喘组),其中男 62 例,女 56 例,年龄 6 ~ 14(9.62 ± 2.25)岁,体质指数(body mass index, BMI)18.64 ~ 25.09(21.75 ± 2.98)kg/m²,病程 5 ~ 20(13.28 ± 4.83)个月;发作期 46 例,缓解期 72 例;轻度哮喘 68 例,重度哮喘 50 例。另选取同期来我院体检的 100 例健康儿童为对照组,其中男 56 例,女 44 例,年龄 5 ~ 14(9.14 ± 2.56)岁, BMI 18.92 ~ 25.11(22.03 ± 2.57)kg/m²。两组在性别、年龄、BMI 等方面,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准同意。

哮喘组纳入标准:①符合儿童哮喘诊断标准^[5];②年龄 5 ~ 14 岁;③Hp 测定前 30 d 内未使用抗生素治疗;④对本研究所涉及药物无过敏;⑤受试者家属均知情,并自愿签署病人知情同意书。排除标准:①肝肾功能异常者;②身体发育异常,与年龄不相符者;③治疗前 30 d 内,使用过抗生素或免疫调节剂治疗者;④合并免疫功能缺陷、先天性心肺疾病、肺结核和气管异物者。

1.2 治疗方法 哮喘组患儿进行常规对症治疗,哮喘间歇期和轻度持续状态患儿雾化吸入糖皮质激素鼻喷剂治疗,哮喘中、重度持续状态给予抗感染及糖皮质激素治疗。另外,在此基础上给予匹多莫德胶囊

(南京海辰药业有限公司,国药准字 H20090359)0.4 g 口服,每日 1 次,持续治疗 12 周。

1.3 观察指标 Hp 测定。于空腹状态下服用 14C 胶囊,静坐 25 ~ 30 min 后,采用 HUBT-20 型 Hp 检测仪(深圳市中核海得威生物科技有限公司)行呼气试验检测 14C 含量。14C-UBT > 100 dpm/(mmol, CO₂) 视作 Hp 阳性。根据 Hp 是否为阳性,将哮喘组患儿分为哮喘感染 HP 亚组和哮喘未感染 HP 亚组。

外周血 T 细胞亚群检测。采集哮喘组患儿空腹肘静脉血 3 ~ 4 ml,加入淋巴细胞分离液后,按照说明书操作步骤梯度离心,将悬浮于中间层的单个核细胞抽取出来,获得外周血单个核细胞标本。采用 Cyt-oFLEX 型流式细胞仪(贝克曼库尔特)检测单个核细胞标本中辅助性 T 细胞 1(T helper cell 1, Th1)、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Regulatory cell, Treg)细胞水平,荧光标记的单克隆抗体均由北京索莱宝科技有限公司提供。

血清细胞因子水平检测。采集哮喘组患儿空腹肘静脉血 3 ~ 4 ml,3000 rpm 离心 10 min,收集上清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素 2(Interleukin-2, IL-2)、 γ 干扰素(Interferon γ , IFN- γ)、IL-4、IL-5、IL-17、IL-2 水平,试剂盒均由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司提供。

哮喘控制效果。采用儿童哮喘控制测试(child asthma control test, C-ACT)问卷检测,包括 7 个问题,每个问题 5 个选项。总评分 ≤ 19 分,哮喘未得到控制;20 ~ 24 分,哮喘得到良好控制; ≥ 25 分,哮喘得到完全控制。

1.4 数据分析 采用 SPSS 20.0 软件处理数据。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验进行分析,计数数据采用 χ^2 检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘组和健康组儿童 Hp 感染情况比较 见表 1。

表 1 两组儿童 Hp 感染情况比较/n(%)

组别	n	Hp 阳性
对照组	100	17(17.00)
哮喘组	118	45(38.14)
χ^2		18.326
P		0.000

2.2 哮喘感染 Hp 亚组与未感染 Hp 亚组外周血 T 细胞亚群比较 见表 2。

2.3 哮喘感染 Hp 亚组与未感染 Hp 亚组血清细胞因

子水平比较 见表 3。

2.4 哮喘感染 Hp 亚组与未感染 Hp 亚组哮喘控制效果比较 见表 4。

表 2 哮喘感染 Hp 亚组与未感染 Hp 亚组外周血 T 细胞亚群比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	n	Th1 (%)	Th2 (%)	Th1/Th2	Th17 (%)	Treg (%)	Th17/Treg
哮喘感染 Hp 亚组	46	12.37 ± 1.53	3.26 ± 0.73	3.79 ± 0.42	8.57 ± 1.02	2.08 ± 0.27	4.12 ± 0.65
哮喘未感染 Hp 亚组	72	15.03 ± 1.94	2.78 ± 0.75	5.41 ± 0.64	6.32 ± 0.71	2.19 ± 0.33	2.89 ± 0.42
t		7.864	3.426	15.193	14.125	1.891	12.498
P		0.000	0.001	0.000	0.000	0.061	0.000

表 3 哮喘感染 Hp 亚组与未感染 Hp 亚组血清细胞因子水平比较/ $(\bar{x} \pm s)$ ng/ml

组别	n	IL-2	INF- γ	IL-4	IL-5	IL-17	IL-25
哮喘感染 Hp 亚组	46	20.15 ± 3.82	14.28 ± 4.42	48.28 ± 7.27	83.15 ± 10.73	81.53 ± 9.64	43.48 ± 6.77
哮喘未感染 Hp 亚组	72	26.84 ± 4.58	21.76 ± 6.36	37.85 ± 5.23	66.32 ± 9.44	73.29 ± 8.61	35.75 ± 4.41
t		8.240	6.969	9.054	8.952	4.838	7.517
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 哮喘组感染与未感染 Hp 患儿哮喘控制效果比较/n (%)

组别	n	完全控制	良好控制	未控制	控制率
哮喘感染 Hp 亚组	46	15 (32.61)	20 (43.48)	11 (23.91)	35 (76.09)
哮喘未感染 Hp 亚组	72	40 (55.56)	27 (37.50)	5 (6.94)	67 (93.06)
χ^2					6.895
P					0.009

3 讨论

支气管哮喘是一种慢性气道炎症疾病,患儿一般伴有平滑肌痉挛、收缩,气道分泌物增多。其发病机制较复杂,可能与免疫、遗传、神经内分泌等因素有关^[6]。免疫功能异常被认为是儿童发生哮喘的最主要原因,由 Th1 和 Th2 免疫细胞比例失常引起。Th2 细胞可诱导体液免疫反应,促进肥大细胞和嗜酸性粒细胞数量增加,而肥大细胞能促进 IgE 合成,诱导哮喘发生。Th1 可诱导细胞免疫反应,并抑制 Th2 细胞功能,所以当 Th1 减少, Th2 增多时, Th1/ Th2 平衡被打破,体液免疫占主导作用, IgE 合成增多,支气管平滑肌痉挛,促进哮喘发生^[7,8]。

Hp 是生存于胃和十二指肠等处的革兰阴性菌,能通过病原相关分子结构与模式识别受体结合,导致机体发生病理变化^[9]。有研究显示, Hp 可与 Toll 样受体结合,刺激免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞等)

启动免疫应答,在此过程中,机体 T 淋巴细胞亚群中细胞比例以及分泌的细胞因子含量均受到影响,所以许多学者认为儿童哮喘的发生与 Hp 感染存在一定关系^[10]。本研究通过检测哮喘儿童和健康儿童 Hp 感染情况,发现哮喘儿童 Hp 发病率明显高于健康儿童,与童鹏等^[11]的研究结果一致。

由于免疫功能变化是联系哮喘和 Hp 感染发病的关键所在,本研究针对哮喘组感染 Hp 和未感染 Hp 儿童外周血 T 淋巴细胞亚群水平进行检测,结果显示,哮喘感染 Hp 亚组外周血 Th1、Th1/Th2 低于哮喘未感染 Hp 亚组, Th2 高于哮喘未感染 Hp 亚组,差异均有统计学意义,这提示 Hp 感染可抑制 Th1 型免疫反应,促进 Th2 型免疫反应,从而诱导哮喘发生。Th17 是一种分泌 IL-17 和 IL-25 的 T 细胞亚群,通过炎性细胞的介导参与炎症反应,促进哮喘发生,而 Treg 细胞作为调节细胞可抑制 Th17 功能,两者为一对相互抑

制的 T 淋巴细胞亚群^[12]。本研究结果显示,哮喘感染 Hp 亚组外周血 Th17/Treg 较哮喘未感染 HP 亚组明显升高,说明 Hp 感染使机体向 Th17 的免疫应答方向发展,有助于哮喘的发生。同时,本研究对各类免疫细胞分泌的细胞因子水平检测结果显示,在哮喘感染 HP 亚组中,由 Th1 细胞分泌的 IL-2、INF- γ 水平明显较低,由 Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5 水平和由 Th17 分泌的 IL-17、IL-25 水平明显较高,与外周血 T 淋巴细胞亚群检测结果一致,进一步说明 Hp 会引起患儿机体免疫功能紊乱,加重哮喘严重程度。既往研究认为, Hp 感染可降低哮喘发病风险,其机制可能如下:①Hp 能抑制食管反流,减少反流物进入肺部刺激气道,从而降低哮喘发生率;②支气管和食管均受自主神经支配,胃酸可刺激黏膜神经,使气道阻力增加,引发哮喘,而 Hp 可降低此类反应,从而减少哮喘发生^[13]。本研究结果与既往大部分研究结果相悖,分析原因可能是哮喘患儿早期感染 Hp,可诱导 Th1 相关免疫炎症反应,起到哮喘保护作用,但随着 Hp 的持续感染,患儿机体免疫功能紊乱加重,从而引发哮喘,且难以治愈。

匹多莫德属于二肽类免疫功能调节剂,可作用于免疫反应不同阶段,不仅能刺激非特异性免疫反应,还能调节机体细胞免疫和体液免疫功能^[14]。雷春霞等^[15]研究认为,匹多莫德可增强 Th1 细胞型免疫应答,抑制 Th2 细胞型免疫应答,IL-4 由 Th2 细胞分泌,可抑制 IFN- γ 产生,诱导分泌型 IgE 增多,所以匹多莫德能抑制 IL-4 表达,促进 IFN- γ 等 Th1 细胞分泌细胞因子表达,使脾脏淋巴细胞增殖能力变强。C- ACT 是判断哮喘是否得到控制的量表,信度效度较高,其总得分与哮喘儿童病情严重程度密切相关,总得分越高,哮喘控制效果越好^[16]。本研究在常规治疗基础上采用匹多莫德治疗哮喘组儿童,治疗 12 周后发现,哮喘感染 Hp 亚组哮喘控制率低于哮喘未感染 Hp 亚组,差异有统计学意义,说明哮喘未感染 Hp 的患儿哮喘控制效果较好, Hp 感染对哮喘的治疗具有一定抵抗作用,这可能与持续的 Hp 感染会加重患儿机体免疫紊乱有关,使哮喘治愈更为困难。所以针

对伴有 Hp 感染的哮喘患儿,除了进行哮喘治疗外,还应采用质子泵抑制剂联合抗生素和益生菌治疗以根除 Hp,从而更好控制哮喘。

参考文献

- 1 宋芬乐,成焕吉,李艳春,等. 支气管哮喘儿童哮喘控制与治疗现状的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1891-1893.
- 2 杨敏,陈艳萍. 幽门螺杆菌感染与儿童支气管哮喘发病的相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(6):712-714.
- 3 莫丽亚,付婷,王翎. 幽门螺杆菌感染与支气管哮喘发生相关性的荟萃分析[J]. 中国临床医生杂志,2016,44(5):32-35.
- 4 赵力力,张至大,侯红颜,等. 匹多莫德对儿童哮喘患者血清 IL-4、IFN- γ 和 IgE 水平的影响及疗效观察[J]. 中国临床研究,2016,29(1):65-67.
- 5 陈育智. 儿童支气管哮喘的诊断及治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- 6 刘钢,李萍萍,李然然,等. 幽门螺杆菌感染与儿童哮喘发病的关系及对免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(15):2961-2964.
- 7 吴莹. 儿童哮喘与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 海南医学院学报,2016,22(13):1429-1431.
- 8 彭丽琨,张翠香,陈泽莹,等. 支气管哮喘患儿体内体液免疫及细胞免疫功能变化分析[J]. 医学综述,2017,23(9):1847-1850.
- 9 李慕然,刘艳迪,唐涛,等. 幽门螺杆菌和慢性胃炎胃黏膜病理变化的关系研究[J]. 天津医药,2015,43(1):54-56.
- 10 刘军,罗泽宇,魏子玄,等. 幽门螺杆菌感染与支气管哮喘关系的 meta 分析[J]. 解放军医药杂志,2014,26(10):70-73.
- 11 童鹏,王林中. 哮喘患儿幽门螺杆菌感染情况筛查及其与病情的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2016,22(3):276-279.
- 12 袁颖志,贺宇彤,吴成,等. Th1/Th2/Th17/Treg 对鉴别儿童支气管哮喘与单纯性肺炎的意义[J]. 河北医药,2016,38(9):1285-1288.
- 13 刘军,罗泽宇,魏子玄,等. 幽门螺杆菌感染与支气管哮喘关系的 meta 分析[J]. 解放军医药杂志,2014,26(10):70-73.
- 14 王福文,徐前,赵秋红,等. 匹多莫德对儿童哮喘控制的影响研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3430-3431.
- 15 雷春霞,王石. 匹多莫德联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(29):4142-4144.
- 16 宋芬乐,成焕吉,李艳春,等. 支气管哮喘儿童哮喘控制与治疗现状的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1891-1893.

(收稿日期:2019-08-12)