

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.10.007

HAV 疫苗干预对哮喘患儿治疗效果的影响*

余丹¹, 陈建平², 何念海^{1△}

(1. 陆军军医大学西南医院儿科, 重庆 400038; 2. 西安天佑儿童医院儿科, 西安 710065)

[摘要] **目的** 探讨甲型肝炎病毒(HAV)疫苗干预对儿童哮喘临床表现及脉冲震荡(IOS)肺功能的影响。**方法** 选取陆军军医大学西南医院儿科就诊哮喘儿童 80 例为对照组, 干预组儿童 78 例; 采用 HAV 减毒活疫苗进行干预, 观察接种后 6 个月及 12 个月临床表现及 IOS 肺功能, 并进行病例对照研究分析。**结果** 哮喘患儿 HAV 疫苗干预后 6 个月, 干预组症状控制与部分控制率(89.8%)高于对照组(86.3%), 但比较差异无统计学意义($P>0.05$); 干预 12 个月后, 干预组症状控制与部分控制率(92.3%)与对照组(87.6%)相比明显升高, 哮喘症状控制情况明显好转, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。哮喘患儿 HAV 疫苗干预后 6 个月, 干预组周边气道黏性阻力(R5-R20)低于对照组, 比较差异无统计学意义($P>0.05$); 干预 12 个月后, 干预组呼吸总阻抗(Zrs)、共振频率(Fres)、总呼吸黏性阻力(R5)均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** HAV 疫苗干预 1 年后可以改善儿童哮喘临床症状控制及 IOS 肺功能, HAV 疫苗接种对小儿哮喘有保护作用。

[关键词] 哮喘; 疫苗; 肝炎, 甲型; 干预性研究; 儿童哮喘; IOS 肺功能**[中图分类号]** R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)10-1322-03

Impact of hepatitis A vaccine intervention on treatment effect in children with asthma*

YU Dan¹, CHEN Jianping², HE Nianhai^{1△}

(1. Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Pediatrics, Tianyou Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710065, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of hepatitis A vaccine (HAV) intervention on clinical manifestations and impulse oscillometry (IOS) pulmonary function in children with asthma. **Methods** Eighty asthma children in the pediatric department of the Southwest Hospital of Third Military Medical University were selected as the control group, 78 children were in the intervention group. The attenuated live HAV was adopted to conduct the intervention. The clinical manifestations and IOS pulmonary function were observed in 6 months and 12 months after inoculation. The case control study and analysis were performed. **Results** The symptom control and partial control rate at 6 months after HAV vaccine intervention in the intervention group was 89.8%, which was higher than 86.3% in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The symptom control and partial control rate at 12 months after intervention in the intervention group was 92.3%, which in the control group was 87.6%, the asthma symptoms control situation in the intervention group was improved markedly, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The peripheral airway viscosity resistance (R5-R20) at 6 months after HAV vaccine intervention in the intervention group was lower than that in the control group, but there was no statistically significant difference ($P>0.05$); Zrs, Fres, R5 at 12 months after intervention in the intervention group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** HAV vaccine intervention could improve clinical symptoms control and IOS lung function in children with asthma after one year. HAV vaccination has a protective effect on asthma in children.

[Key words] asthma; vaccines; hepatitis A; intervention studies; child asthma; IOS pulmonary function

近年来,以咳嗽和喘息为主要症状的儿童哮喘的发病率逐年增加,严重影响了患儿的生长发育,给家庭和社会带来了不小的经济负担^[1]。重庆因受当地

气候和环境的影响,儿童哮喘患病率在全国排在前列^[2],这提示重庆儿童哮喘的防控任重而道远。笔者前期对儿童哮喘危险因素的 Logistic 回归分析发现,

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(30600686)。 作者简介:余丹(1977—),主治医师,本科,主要从事儿童哮喘诊断与防治方面研究。 △ 通信作者, E-mail:henianhai@vip.sina.com。

母乳喂养和甲型肝炎病毒(HAV)感染是儿童哮喘的保护因素,故提倡并鼓励母乳喂养^[3]。可能由于HAV疫苗并非国家一类疫苗,接种的人数较少,所以导致在婴幼儿期HAV抗体阳性率较低,只有10%~40%;之后由于隐性感染等原因在成年后HAV抗体阳性率明显提高,甚至可以达到90%~100%^[4],而成年后哮喘的发病率逐年减少,由此可见HAV感染率与哮喘的发病率正好相反,提示HAV感染可能对哮喘的控制有保护作用。本研究利用HAV疫苗接种模拟HAV感染,观察其对哮喘儿童症状控制及肺功能的影响,为儿童哮喘的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年6月至2015年6月陆军军医大学西南医院儿科哮喘门诊及住院部收治的患儿,均符合儿童哮喘诊断标准^[5]。所有患儿均同意HAV减毒活疫苗接种并检测HAV IgM抗体(HAV-IgM抗体)。HAV-IgM抗体阳性为干预组(n=78),其中女43例,男35例,平均年龄5.8岁;HAV-IgM抗体阴性为对照组(n=80),其中女47例,男33例,平均年龄5.4岁。两组患儿均属于哮喘缓解期,给予糖皮质激素吸入治疗及孟鲁司特钠咀嚼片口服控制症状。纳入标准:(1)肺部查体有哮鸣音或临床出现喘息、气短、胸闷的发作史大于或等于3次;(2)使用平喘药物(支气管扩张剂)可使喘息症状减轻和缓解。排除标准:患有严重的心血管及呼吸系统疾病,伴有其他慢性疾病。所有研究对象均来自中国西南地区,并且获得儿童及家长的知情同意。这项研究获得解放军陆军军医大学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 哮喘控制情况评估方法 哮喘控制情况评估^[6]:(1)控制,近2周末出现夜间或者日间症状;(2)部分控制,近2~4周出现日间或夜间症状的时间大

于或等于2d,日常生活受到影响,使用全身皮质激素,每周超过2次应用应急缓解药物改善症状;(3)未控制,近2~4周内出现“部分控制”的特征大于或等于3项。

1.2.2 HAV-IgM抗体检测 HAV疫苗干预2周后检测干预组血清样品,采用酶联免疫吸附法(ELISA,北京科卫临床诊断试剂有限公司)HAV-IgM抗体检测试剂盒检测,HAV-IgM抗体阳性归为干预组,阴性为对照组。

1.2.3 肺功能检测 按照欧洲呼吸学会(ERS)推荐标准^[7],采用德国Master Screen脉冲震荡(IOS)型肺功能仪(Jaeger公司)检测患儿肺功能。要求受试患儿检测时取坐位,头稍微后仰并夹上鼻夹,双手掌压住腮帮,用牙齿咬住塑料口器,不要漏气,通过塑料口器用嘴平静呼吸,同时避免过紧的腰带和衣服。待患儿呼吸平稳后仪器自动采集数据,记录1min。测定参数为呼吸总阻抗(Zrs)、共振频率(Fres)、周边弹性阻力(X5,反映周边顺应性)、总呼吸黏性阻力(R5)、中心气道黏性阻力(R20)及周边气道黏性阻力(R5-R20,反映小气道阻力)。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘患儿干预1年内疾病控制情况比较 哮喘患儿HAV疫苗干预后6个月,干预组症状控制与部分控制率(89.8%)高于对照组(86.3%),但比较差异无统计学意义($P > 0.05$);干预12个月后,干预组症状控制与部分控制率(92.3%)与对照组(87.6%)相比明显升高,哮喘症状控制情况明显好转,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 哮喘患儿干预1年内疾病控制情况比较[n(%)]

组别	n	干预后6个月			干预后12个月		
		控制	部分控制	未控制	控制	部分控制	未控制
对照组	80	51(63.8)	18(22.5)	11(13.8)	49(61.3)	21(26.3)	10(12.5)
干预组	78	58(74.4)	12(15.4)	8(10.3)	62(79.5) ^a	10(12.8) ^a	6(7.7)

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

表2 两组干预前后的IOS肺功能各指标比较($\bar{x} \pm s$, kPa·L·s)

组别	n	Zrs	R5	R20	R5-R20	X5	Fres(Hz)
对照组							
干预前	80	1.08±0.29	1.12±0.32	0.75±0.26	0.41±0.14	-0.43±0.12	23.6±5.4
干预后6个月	80	0.97±0.32	0.95±0.28	0.65±0.18	0.37±0.08	-0.32±0.13	18.9±5.1
干预后12个月	80	0.92±0.26	0.89±0.21	0.59±0.21	0.38±0.04	-0.34±0.08	18.2±4.8
干预组							
干预前	78	1.10±0.32	1.22±0.27	0.73±0.23	0.39±0.13	-0.44±0.16	22.8±4.8
干预后6个月	78	1.02±0.33	1.03±0.19	0.68±0.19	0.32±0.19	-0.35±0.13	19.7±5.0
干预后12个月	78	0.71±0.27 ^a	0.62±0.17 ^a	0.62±0.17	0.29±0.06	-0.31±0.03	15.1±4.3 ^a

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

2.2 两组干预前后的 IOS 肺功能指标比较 哮喘患儿 HAV 疫苗干预后 6 个月, 干预组 IOS 肺功能 R5-R20 低于对照组, 但比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预 12 个月后, 干预组 Zrs、Fres、R5 均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨 论

随着经济状况的提高、卫生条件的改善及家庭规模的缩小, 欧美发达国家的 HAV 感染率降至 25%~30%, 而变应性哮喘的发病率却增高了 2~3 倍^[8]。许多研究表明 HAV 感染对哮喘具有保护作用^[9], 这种 HAV 感染与变应性哮喘表现的流行病学负相关, 提示 HAV 感染可能对变应性哮喘产生影响, 具体的作用机制虽不清楚, 但合理解释了 HAV 感染与变应性哮喘这种流行病学负相关现象^[10-11]。MATRICARDI 等^[12]报道 HAV 感染与哮喘等变应性疾病呈负相关, 随后用流行病学与实验研究的方法, 通过分子遗传学验证了这一假说^[13]。此前笔者对中国西南地区儿童哮喘的病例对照研究结果也验证了这一假说^[14]。可能的机制是 HAV 侵入机体后优先与表达在 Th2 细胞上的 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-1 (TIM-1) 结合, 当二者结合后干扰 TIM-1 与其配体的结合, 从而阻断 TIM-1 与其配体结合后提供的向 Th2 细胞诱导的信号转导, 抑制对 Th2 细胞的激活, 促进向 Th1 细胞分化的信号从而促进 Th1 细胞的生长^[15]。人 HAV 受体为 HAVCR1, 也就是 TIM-1, 表达在肝细胞和肠上皮细胞等表面, 是目前所知 HAV 唯一的细胞受体, 介导 HAV 脱包膜进入细胞的全过程^[16]。UMETSU 等^[17]和 SONAR 等^[18]在哮喘小鼠模型中应用 TIM-1 抗体干预结果显示其对哮喘及其他免疫性疾病有潜在的治疗作用。

本研究发现 HAV 疫苗干预后 6 个月, 干预组虽然哮喘症状均有所好转, 但与对照组比较差异无统计学意义, 可能的原因是机体产生免疫应答需要一定的时间; 朱奕奕^[19]的研究表明, HAV 解毒活疫苗接种后, Th1 细胞分泌的干扰素- γ (IFN- γ) 在前 4 周水平较低, 4~6 周呈现较快的上升趋势, 24~25 周达到较高水平并维持不变, 提示前 6 个月 HAV 疫苗干预对 Th1 细胞影响较小, 对哮喘的临床症状无明显改善。干预 12 个月后, 干预组与对照组相比哮喘症状控制情况明显好转, 就此可以看出 HAV 干预模拟了自然隐性感染的过程, 对儿童哮喘起到了保护作用, 安全性还较自然感染高, 不会引起 HAV 爆发, 又能提高对儿童哮喘的症状控制。IOS 肺功能指标可用于儿童哮喘疗效监测, 是一种无创、简便、无需特殊配合的好方法^[20]。哮喘患儿 HAV 疫苗干预后 6 个月, 干预组 IOS 肺功能部分指标有所改善, 与哮喘症状控制情况相似; 干预 12 个月后, 干预组与对照组相比 IOS 肺功能 Zrs、Fres 和 R5 均明显降低, 提示 HAV 疫苗干预对哮喘患儿 Zrs、Fres 及 R5 改善明显, 对哮喘患儿的肺功能有部分改善。

的肺功能有部分改善。

虽然有一部分哮喘患儿到成年后哮喘会自愈, 但尚有很大一部分患儿会发展为成人哮喘, 需要终身治疗。韩文等^[21]对 212 例儿童哮喘进行随访研究发现, 如果把持续 2 年以上无喘息发作 (包括过敏原和感染诱发的哮喘) 视为停止发作, 则有 91 例 (42.9%) 的患儿仍有哮喘发作, 可见儿童哮喘的防治任重而道远。HAV 疫苗干预对儿童哮喘疾病控制情况及肺功能的影响, 目前尚未见研究报道。虽然本研究发现其对儿童哮喘临床症状及肺功能有所改善, 对儿童哮喘有保护作用, 但是样本量偏少, 缺乏多中心的研究。期望后续有大样本多中心的研究报道, 为儿童哮喘的预防控制及发展个体化治疗策略提供可靠依据。

参考文献

- [1] PEDERSEN S E, HURD S S, LEMANSKE R F, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger[J]. *Pedia Pulmonol*, 2011, 46(1): 1-17.
- [2] 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, 29(8): 596-600.
- [3] 陈建平, 赵婉莹, 何念海, 等. 413 例儿童哮喘危险因素 Logistic 回归分析[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(17): 1862-1864.
- [4] 张嘉民, 孙玉波. 2008 年新疆昌吉市学龄前儿童甲肝感染调查分析[J]. *地方病通报*, 2010, 25(3): 49.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(2): 24-30.
- [6] 邵双珠. 孟鲁斯特钠联合布地奈德治疗缓解期哮喘患儿临床疗效评估[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(3): 556-558.
- [7] NAJI N, KEUNG E, KANE J, et al. Comparison of changes in lung function measured by plethymography and IOS after bronchoprovocation[J]. *Resp Med*, 2013, 107(4): 503-510.
- [8] GONZALEZ-QUINTELA A, GUDE F, BOQUETE O, et al. Association of hepatitis A virus infection with allergic sensitization in a population with high prevalence of hepatitis A virus exposure[J]. *Allergy*, 2005, 60(1): 98-103.
- [9] LINNEBERG A, OSTERGAARD C, TVEDE M, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the copenhagen allergy study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(4): 847-853.
- [10] MATRICARDI P M. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(1): 98-105.
- [11] VON MUTIUS E. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(1): 130-135.
- [12] MATRICARDI P M, ROSMINI F, FERRIGNO L, et al. Cross sectional retrospective study of (下转第 1328 页)

限定条件、HP 检测方法、血脂检测方法、治疗对比方法后再进一步进行多中心、大样本的流行病学调查深入研究,也需要 Meta 分析的结果来进一步证实。

参考文献

- [1] PRINZ C, SCHWENDY S, VOLAND P. H pylori and gastric cancer: shifting the global burden[J]. *World J Gas*, 2006, 12(34):5458-5464.
- [2] 黎莉, 杨卫文, 杨景林. 幽门螺杆菌感染与胃肠外疾病的关系[J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2013, 15(2):182-184.
- [3] 叶国钦. 幽门螺杆菌感染与神经系统疾病研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(38):3082-3085.
- [4] KIM H L, JEON H H, PARK I Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(5):654-658.
- [5] 杨文东. 原发性高血压患者颈动脉粥样硬化与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 16(7):347-349.
- [6] ZHU J, QUYYUMI A A, MUHLESTEIN J B, et al. Lack of association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease and frequency of acute myocardial infarction or death[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(2):155-158.
- [7] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004, 26(1):1-4.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390-419.
- [9] 田凤石, 胡大一, 孙新玲, 等. 冠心病与微生物慢性感染的血清学研究[J]. *天津医药*, 2004, 32(9):554-556.
- [10] KUCUKAZMAN M, YAVUZ B, SACIKARA M, et al. The relationship between updated Sydney System score

and LDL cholesterol levels in patients infected with Helicobacter pylori[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(3):604-607.

- [11] 邹国英, 黄露萍, 任碧琼. 革兰阴性菌感染患者血脂测定的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2005, 20(6):69-70.
- [12] 黄佐贵, 杜国伟. 高甘油三酯/低高密度脂蛋白胆固醇、心电图 ST-T 改变与冠心病的关系[J]. *心血管康复医学杂志*, 2010, 19(4):442-443.
- [13] 叶国钦. 幽门螺杆菌临床研究新进展[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:1-2.
- [14] 姜凤全, 郝赫妍, 陆晓昱, 等. 大连市健康体检人群幽门螺杆菌感染情况调查分析[J]. *大连医科大学学报*, 2015, 56(2):182-185.
- [15] 陈志恒, 徐灿霞, 罗玲, 等. 长沙市体检人群幽门螺杆菌感染与胃黏膜改变及血脂的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(3):265-269.
- [16] GERIG R, ERNST B, WILMS B, et al. Gastric helicobacter pylori infection is associated with adverse metabolic traits in severely obese subjects [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(3):535-537.
- [17] SATOH H, SAIJO Y, YOSHIOKA E, et al. Helicobacter pylori infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(10):1041-1048.
- [18] ELIZALDE J I, PIQUÖ JM, MORENO V, et al. Influence of helicobacter pylori infection and eradication on blood lipids and fibrinogen[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(3):577-586.
- [19] ADILOGLU A K, CAN R O, ARIDOGAN B C. Infection with Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori is related to elevated apolipoprotein B levels[J]. *Acta Cardiol*, 2005, 60(6):599-604.

(收稿日期:2017-10-02 修回日期:2017-12-28)

(上接第 1324 页)

- prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus[J]. *Brit Med J*, 1997, 314(7086):999-1003.
- [13] MCINTIRE J J, UMETSU D T, DEKRUYFF R H. TIM-1, a novel allergy and asthma susceptibility gene [J]. *Springer Semin Immun*, 2004, 25(3/4):335-348.
- [14] CHEN J P, ZHAO WL, HE N H, et al. Association of hepatitis A exposure and TIM-1 with childhood allergic asthma[J]. *J Asthma*, 2012, 49(7):697-702.
- [15] MCINTIRE J J, UMETSU S E, AKBARI O, et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(12):1109-1116.
- [16] SILBERSTEIN E, XING L, DE BEEK W V, et al. Alteration of hepatitis A virus (HAV) particles by a soluble form of HAV cellular receptor 1 containing the immunoglobulin- and mucin-like regions [J]. *J Virol*, 2003, 77

(16):8765-8774.

- [17] UMETSU S E, LEE W L, MCINTIRE J J, et al. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(5):447-454.
- [18] SONAR S S, HSU Y M, CONRAD M L, et al. Antagonism of TIM-1 blocks the development of disease in a humanized mouse model of allergic asthma[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(8):2767-2781.
- [19] 朱奕奕. 上海市甲型病毒性肝炎免疫策略评价研究[D]. 上海:复旦大学, 2012.
- [20] 李航, 蔡金龙, 曲书强. 脉冲振荡技术在支气管哮喘治疗效果评价中的临床应用[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1):119-120, 176.
- [21] 韩文, 谢勇, 周新龙, 等. 212 例儿童哮喘预后的 5 年随访研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11):870-872.

(收稿日期:2017-09-21 修回日期:2017-12-18)