

# 气道菌群及抗生素对毛细支气管炎患儿 未来反复喘息的影响<sup>\*</sup>

张沛林 黄懿洁 樊映红 艾涛

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸内科, 四川 成都 610091)

**【摘要】** 目的 探究毛细支气管炎儿童中痰培养结果和抗生素使用情况与未来发生反复喘息的关系。方法 回顾性分析 2017 年本院 100 例诊断毛细支气管炎的住院患儿痰培养结果和抗生素使用情况, 在 2020 年 12 月电话询问其过去 3 年有无反复喘息情况, 将其分为反复喘息组(RW 组)和非反复喘息组(非 RW 组)。使用 GraphPad Prism 5 软件进行分析。结果 RW 组与非 RW 组比较, 两组间性别、年龄和过敏史/过敏性疾病家族史均无统计学差异( $P > 0.05$ ), 当痰培养阳性而未使用抗生素时, 两组间存在统计学差异( $OR = 5.80, 95\%CI 1.19 \sim 28.39, P = 0.04$ ); 而痰培养阳性率和抗生素使用率的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。革兰阳性菌检出率、革兰阴性菌检出率、 $\beta$ 内酰胺酶抗生素使用率、大环内酯类抗生素使用率也无统计学差异(均  $P > 0.05$ )。结论 在毛细支气管炎患儿中, 呼吸道细菌定植或感染可能不会对患儿未来反复喘息造成影响, 但当痰培养阳性时, 抗生素的使用或能降低患儿未来反复喘息的几率, 减少哮喘的发病率。

**【关键词】** 毛细支气管炎; 细菌; 抗生素; 反复喘息; 儿童

**【中图分类号】** R725.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.01.012

## The role of airway bacteria and antibiotics in recurrent wheezing in children with bronchiolitis

ZHANG Peilin, HUANG Yijie, FAN Yinghong, AI Tao

(Chengdu Women's and Children's Central Hospital, the Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, UESTC, Chengdu 610091, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between respiratory tract bacteria, antibiotics and recurrent wheezing in children with bronchiolitis. **Methods** The sputum culture results and antibiotic use of 100 children in 2017 hospitalized with bronchiolitis were retrospectively analyzed. In December 2020, parents of the patients were asked whether their child had recurrent wheezing in the past three years, and they were divided into recurrent wheezing group (RW group) and non-recurrent wheezing group (non-RW group). The data were analyzed using GraphPad Prism 5. **Results** In this study, there were no statistical differences in gender, age, and allergy history / family history of allergic disease between the two groups. The difference of positive sputum culture with negative antibiotic use between the two groups was significant ( $OR = 5.80, 95\%CI 1.19 \sim 28.39, P = 0.04$ ). No significant difference in bacteria colonization/infection and antibiotics between RW and non-RW groups were found ( $P > 0.05$ ). In addition, there was no statistical difference in the detection rate of gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, lactamase antibiotics, and macrolide antibiotics between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** In children with bronchiolitis, respiratory bacterial colonization or infection may not affect recurrent wheezing in the future, but when sputum culture is positive, antibiotics may reduce the chance of recurrent wheezing in the future and reduce the incidence of asthma.

**【Key words】** Bronchiolitis; Bacteria; Antibiotics; Recurrent wheezing; Child

基金项目: 成都市医学科研课题(2021342)

通讯作者: 樊映红, 主任医师, E-mail: love.baby@126.com

引用本文: 张沛林, 黄懿洁, 樊映红, 等. 气道菌群及抗生素对毛细支气管炎患儿未来反复喘息的影响[J]. 西部医学, 2024, 36(1): 63-66.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.01.012

毛细支气管炎是 2 岁以下儿童常见的急性下呼吸道感染疾病, 主要由呼吸道合胞病毒等病毒感染导致, 这些病原体多为嗜支气管上皮细胞的病毒<sup>[1]</sup>, 可

导致上皮细胞坏死、分泌物堵塞细支气管,又由于婴幼儿免疫力低,因此极易继发或合并细菌感染。毛细支气管炎是儿童未来发生反复喘息、甚至哮喘的危险因素<sup>[2-4]</sup>,其机制尚未十分清楚,目前也尚无定论表明毛细支气管炎患儿中呼吸道细菌定植或感染会导致儿童反复喘息。有研究发现,大环内酯类抗生素能减少毛细支气管炎儿童未来反复喘息的几率,但该机制是由于其抗细菌作用、抗病毒作用还是抗炎作用,尚不明确<sup>[5-6]</sup>。也有研究认为,生命早期阶段使用抗生素会增加未来反复喘息的风险<sup>[7]</sup>。因此,本研究旨在探究毛细支气管炎儿童痰培养结果及抗生素使用情况与未来反复喘息的关系,从而为毛细支气管炎导致反复喘息的机制、抗生素使用与否提供新思路。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 随机抽取 2017 年我科收治的毛细支气管炎住院患儿 100 例为研究对象,年龄均 < 2 岁。所有患儿均符合毛细支气管炎诊断标准<sup>[1]</sup>;除外早产儿,同时排除诊断过先天性心脏病、先天性气道发育异常、气道异物等疾病的患儿。

#### 1.2 方法

1.2.1 研究方法及分组 于 2020 年 12 月电话随访研究对象的监护人,询问其过去 3 年是否有反复喘息的表现,以及有无过敏史及过敏性疾病家族史。为排除过敏史和过敏性疾病家族史对研究结果的影响,纳入的 100 例患儿由随机抽样 50 例无过敏史及过敏性疾病家族史的患儿和 50 例有过敏史或过敏性疾病家族史的患儿组成。将反复喘息定义为自确诊毛细支气管炎后再次发生喘息 ≥ 2 次,且每次喘息均为不同病程。将 100 例患儿分为反复喘息组(RW 组)及非反复喘息组(非 RW 组)。

1.2.2 数据提取 通过调病例的方式提取患儿数据,包括患儿的性别、年龄、过敏史及过敏性疾病家族史、痰培养结果及抗生素使用情况。

1.2.3 痰培养 所有患儿均于住院当日空腹时由专业护士取一次性无菌吸痰管自鼻孔插入约 8 cm 至咽喉部,负压吸引约 1.5~2.5 mL 痰液并注入无菌痰培养盒中尽快送细菌室检查。

1.3 统计学分析 使用 GraphPad Prism 5 软件进行数据统计。计量资料采用 *t* 检验,以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;计数资料采用 Pearson 卡方检验,以比值比(OR)表示,相关性分析用 Spearman 相关系数表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般资料 纳入的 100 例患儿中,2 例失访,21 例发生反复喘息,归为 RW 组,77 例未发生反复喘息,

归为非 RW 组。其中,RW 组中男性患儿比例为 57.1%,非 RW 组男性患儿比例为 76.6%;RW 组患儿平均年龄为(7.9 ± 0.75)月龄,非 RW 组患儿平均年龄为(6.8 ± 0.41)月龄。年龄和性别均无统计学差异( $P > 0.05$ )。在有无过敏史或过敏性家族史方面,RW 组与非 RW 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 两组痰培养结果比较 RW 组痰培养阳性率为 38.1%,非 RW 组痰培养阳性率为 20.8%,虽无统计学差异( $OR = 2.35, 95\% CI 0.83 \sim 6.63, P = 0.10$ ),但可见 RW 组较非 RW 组的痰培养阳性率高。此外,培养出的细菌中,革兰阳性菌占比(RW 组 25%,非 RW 组 18.8%)的差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 RW 组与非 RW 组痰培养结果比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of sputum culture between the RW group and the non-RW group

组别	<i>n</i>	痰培养阳性	痰培养阴性	G+菌阳性	G-菌阳性
RW 组	21	8(38.1)	13(61.9)	2(25.0)	6(75.0)
非 RW 组	77	16(20.8)	61(79.2)	3(18.8)	13(81.2)

注:G+菌.革兰阳性菌;G-菌.革兰阴性菌。

2.3 两组抗生素使用的比较 RW 组使用抗生素率为 52.4%,非 RW 组使用抗生素率为 67.5%,无统计学差异( $OR 0.53, 95\% CI 0.20 \sim 1.41, P = 0.20$ ),见图 1。同时,使用抗生素的患儿,均为 β 内酰胺类抗生素或大环内酯类抗生素,抑或二者联合使用。将 RW 组与非 RW 组比较,无论是 β 内酰胺类使用率、大环内酯类使用率,还是联合用药使用率,其差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 2。但大环内酯类的使用率(RW 组 9.5%,非 RW 组 16.9%),在非 RW 组中稍高,是否意味着大环内酯类抗生素对患儿未来喘息有保护作用,尚需更大样本研究加以证实。

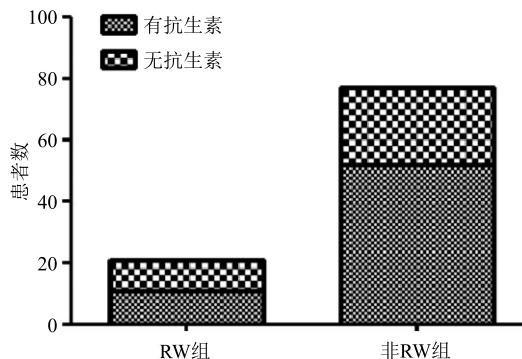


图 1 RW 组与非 RW 组抗生素使用与否比较

Figure 1 Comparison of antibiotic use between the RW group and non-RW group

2.4 两组将痰培养与抗生素使用情况相结合的比较 将两组再细分为痰培养阳性且有抗生素、痰培养阳

性且无抗生素、痰培养阴性且有抗生素、痰培养阴性且无抗生素 4 个小组,发现 RW 组中痰培养阳性且无抗生素所占比率为 19.0%,明显高于非 RW 组中其所占比率(3.9%),差异有统计学意义( $OR = 5.80, 95\% CI 1.19 \sim 28.39, P = 0.04$ ),其余小组中 RW 组与非 RW 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

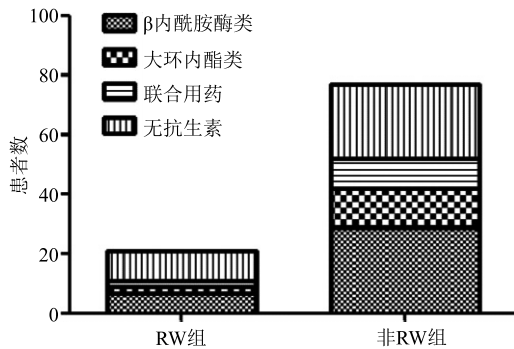


图 2 RW 组与非 RW 组不同抗生素使用比较

Figure 2 Comparison of different antibiotic uses in the RW group and non-RW group

表 2 RW 组与非 RW 组痰培养结果与抗生素使用情况相结合比较 [ $n, (\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Comparison of sputum culture combined with antibiotic use between the RW group and non-RW group

组别	总数	痰培养阳性且有抗生素	痰培养阳性且无抗生素	痰培养阴性且有抗生素	痰培养阴性且无抗生素
RW 组	21	4(19.0)	4(19.0)	7(33.3)	6(28.6)
非 RW 组	77	13(16.9)	3(3.9)	39(50.6)	22(28.6)

2.5 痰培养结果与抗生素使用情况之间的关系 将痰培养结果与抗生素使用情况进行比较,发现痰培养阳性组与阴性组之间抗生素使用情况差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.59, P > 0.05$ )。对痰培养结果与抗生素使用情况进行 Spearman 相关性分析,发现两者相关性不显著( $r = 0.08, 95\% CI: 0.13 \sim 0.28, P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 痰培养结果与抗生素使用情况间的关系

Table 3 Correlation analysis between nasopharyngeal secretions culture and antibiotics use

类别	有抗生素	无抗生素
痰培养阳性	17	7
痰培养阴性	46	28
$\chi^2$	0.59	
$P$	0.44	

### 3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿常见的急性下呼吸道感染性疾病,患毛细支气管炎的患儿,未来发生反复喘息、甚至哮喘的几率较未患该病的患儿大。有研究发现,呼吸道合胞病毒、鼻病毒等病毒感染可能加大未

来反复喘息的风险<sup>[8-9]</sup>,但此因素是否为毛细支气管炎进展为哮喘的唯一因素尚未可知。有研究表明,鼻咽部微生物群的变化可能对未来反复喘息的发生有预示作用,其机制可能是气道细菌和病毒之间的早期相互作用影响宿主的免疫调节<sup>[10-12]</sup>。此外,细菌结构配体也可以调节呼吸道宿主免疫反应<sup>[13]</sup>。因此呼吸道细菌的感染或定植是否会影响毛细支气管炎患儿未来反复喘息的风险,仍有待明确。

Yu 等<sup>[14]</sup>发现反复喘息儿童的呼吸道细菌定植明显高于毛细支气管炎初次发作的儿童,细菌定植在病毒性喘息的儿童中很常见,特别是在反复喘息的情况下。某种程度上,伴随病毒感染的细菌定植可能会加重喘息的程度,Mansbach 等<sup>[15]</sup>等通过随访 842 例因毛细支气管炎住院患儿的鼻咽拭子菌群情况,发现毛细支气管炎患儿住院后莫拉菌属或链球菌属的增多与其 3 岁时反复喘息有关。但有研究发现,鼻咽分泌物中肺炎链球菌阳性可缩短反复喘息患儿的喘息病程,血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  也有明显降低<sup>[16]</sup>,提示肺炎链球菌在喘息发展过程中可能起保护作用。本研究发现,痰培养阳性,无论是呼吸道革兰阳性菌,还是革兰阴性菌均不会增加毛细支气管炎患儿未来反复喘息的风险,仍需更多的样本量以及根据不同菌群的亚组分析加以证实。

此外,虽然目前各国毛细支气管炎指南中均未建议使用抗生素<sup>[1,17-19]</sup>,但临床上仍可见较多使用抗生素的情况,可能是其继发或合并细菌感染,也可能是抗生素滥用。然而目前也有一些研究认为大环内酯类抗生素对毛细支气管炎患儿未来反复喘息具有保护作用<sup>[5-6]</sup>,但由于样本量不多,其结论可靠性有待参考。在本研究中,虽然使用抗生素,尤为使用大环内酯类抗生素看起来在非 RW 组中所占比率稍大,但无统计学意义,而当痰培养阳性时,若未使用抗生素,则毛细支气管炎患儿未来发生反复喘息的几率将增大,说明抗生素在痰培养阳性的毛细支气管炎患儿中或起保护作用,可能减少未来喘息的风险。有研究发现阿奇霉素能导致毛细支气管炎患儿气道微生态的改变,尤其是导致肺炎链球菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌减少<sup>[20-21]</sup>。同时,一篇 Meta 分析表明阿奇霉素可使血清 IL-8、IL-4 及嗜酸细胞活化趋化因子和鼻咽分泌物 IL-8 水平降低<sup>[21]</sup>。另有研究发现,阿奇霉素能减少呼吸道炎症细胞浸润,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  分泌,下调 MMP-9 蛋白表达,从而达到抑制呼吸道炎症病变的作用<sup>[22]</sup>。因此,抗生素,尤其是大环内酯类抗生素,或能通过抑制细菌的促炎反应而发挥气道保护作用,尚需更大样本的研究加以证实。

临床工作中, 抗生素的使用不完全依赖于痰培养结果, 故本研究中可见痰培养阳性结果与使用抗生素与否并无显著相关性, 可能由于临床医生根据患儿临床表现判断可能合并细菌感染而使用抗生素或考虑为气道细菌定植而不使用抗生素, 而根据本研究结果, 当痰培养阳性时, 是否可通过使用抗生素来降低患儿未来喘息的风险, 以及选用何种抗生素, 是需要进一步解决的问题。

#### 4 结论

研究表明, 在毛细支气管炎患儿中, 呼吸道细菌定植或感染可能不会对患儿未来反复喘息造成影响, 但当痰培养阳性时, 抗生素的使用或能降低患儿未来反复喘息的几率, 减少哮喘的发病率。但由于本研究样本量不多, 且为回顾性研究, 存在偏倚, 尚需多中心、更大样本量的队列研究加以证实。

#### 【参考文献】

- [1] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 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.
- [2] JARTTI T, GERN J E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(4): 895-906.
- [3] FELDMAN A S, HE Y, MOORE M L, *et al.* Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(1): 34-44.
- [4] JACKSON D J, GERN J E, LEMANSKE R F JR. Lessons learned from birth cohort studies conducted in diverse environments[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2): 379-386.
- [5] BEIGELMAN A, ISAACSON-SCHMID M, SAJOL G, *et al.* Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(5): 1171-1178. e1.
- [6] LUISI F, ROZA C A, SILVEIRA V D, *et al.* Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing[J]. J Bras Pneumol, 2020, 46(3): e20180376.
- [7] ZHANG Z, WANG J J, WANG H X, *et al.* Association of infant antibiotic exposure and risk of childhood asthma: A meta-analysis[J]. World Allergy Organization Journal, 2021, 14(11): 100607.
- [8] JARTTI T, SMITS H H, BØNNELYKKE K, *et al.* Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments[J]. Allergy, 2019, 74(1): 40-52.
- [9] DEL ROSAL T, GARCÍA-GARCÍA M L, CALVO C, *et al.* Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016, 44(5): 410-414.
- [10] TEO S, MOK D, PHAM K, *et al.* The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17: 704-715.
- [11] VISSERS M, DE GROOT R, FERWERDA G. Severe viral respiratory infections: are bugs bugging? [J]. Mucosal immunology, 2014, 7(2): 227-238.
- [12] DE STEENHUIJSEN PITERS W A A, HEINONEN S, HASRAT R, *et al.* Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome, and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194: 1104-1115.
- [13] SEGAL L N, CLEMENTE J C, TSAY J C, *et al.* Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype[J]. Nat Microbiol, 2016, 1: 16031.
- [14] YU D, WEI L, ZHENGXIU L, *et al.* Impact of bacterial colonization on the severity, and accompanying airway inflammation, of virus-induced wheezing in children[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(9): 1399-1404.
- [15] MANSBACH J M, LUNA P N, SHAW C A, *et al.* Increased Moraxella and Streptococcus species abundance after severe bronchiolitis is associated with recurrent wheezing[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(2): 518-527. e8.
- [16] KAMA Y, KATO M, YAMADA Y, *et al.* The Suppressive Role of Streptococcus pneumoniae Colonization in Acute Exacerbations of Childhood Bronchial Asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2020, 181(3): 191-199.
- [17] RICCI V, DELGADO NUNES V, MURPHY M S, *et al.* Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2015, 350: h2305.
- [18] RALSTON S L, LIEBERTHAL A S, MEISSNER H C, *et al.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [published correction appears in Pediatrics. 2015 Oct; 136(4): 782][J]. Pediatrics, 2014, 134(5): e1474-e1502.
- [19] O'BRIEN S, BORLAND ML, COTTERELL E, *et al.* Australasian bronchiolitis guideline[J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(1): 42-53.
- [20] ZHOU Y, BACHARIER LB, ISAACSON-SCHMID M, *et al.* Azithromycin therapy during respiratory syncytial virus bronchiolitis: upper airway microbiome alterations and subsequent recurrent wheeze[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138: 1215 - 1219. e5.
- [21] ZHANG Y, DAI J, JIAN H, *et al.* Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Microbiol Immunol, 2019, 63(9): 343-349.
- [22] 赵朝华, 廖和和, 王甲林, 等. 阿奇霉素对慢阻肺大鼠肺脏病理损伤、氧化应激及 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的调节作用[J]. 西部医学, 2019, 31(12): 18.

(收稿日期: 2022-09-13; 修回日期: 2023-11-09; 编辑: 张翰林)