

# 儿童哮喘共患病及其发病机制研究进展\*

沈世平, 薛征<sup>△</sup>

上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071

**[摘要]** 对儿童哮喘与其他系统疾病的联系及可能作用机制进行综述, 指出哮喘与上呼吸道常见疾病关联机制主要有呼吸方式转变、鼻肺反射、鼻后滴漏三种科学假说; 变应原致敏可能是哮喘与神经精神系统疾病之间的关联机制; 哮喘与胃食管反流病关系密切, 二者相互影响; 且哮喘与特应性皮炎等疾病密切相关。

**[关键词]** 哮喘; 共患病现象; 机制; 儿童

**[中图分类号]** R256.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)06-0122-04

## Research Progress on Comorbidities in Childhood Asthma and Its Pathogenesis

SHEN Shiping, XUE Zheng<sup>△</sup>

Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

**Abstract** The article summarizes the connections between childhood asthma and the diseases of other systems, and the potential mechanism, and there are three scientific hypotheses about the association mechanism between asthma and common upper respiratory diseases: the changes of respiratory mode, nasal lung reflex and postnasal drip; allergen sensitization may be the mechanism linking asthma and neuropsychiatric disorders; asthma is closely related to gastroesophageal reflux disease (GERD), both interacting; meanwhile, there is a close correlation of asthma with atopic dermatitis.

**Keywords** asthma; comorbidity; mechanism; children

支气管哮喘简称哮喘, 是一种易反复发作的慢性炎症呼吸道疾病, 发病多以儿童为主要人群, 其临床表现为反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷, 甚则出现不能平卧等危急症状<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示, 我国儿童支气管哮喘的患病率呈逐年上升趋势, 总体控制水平不理想, 哮喘长期反复发作会影响患儿生长发育、身心健康及社会适应能力<sup>[2-3]</sup>。许多哮喘共患病可能与哮喘有关, 并影响其临床表现及疾病的管理和控制。多数哮喘患儿共患1种以上疾病, 常见的共患疾病包括过敏性鼻炎、睡眠障碍、注意缺陷多动障碍、胃食管反流病、肥胖症、特应性皮炎等, 涵盖了呼吸系统、神经系统、消化系统疾病及其他躯体疾病<sup>[4]</sup>。提高哮喘的控制率对哮喘及其共病的防治尤为重要。现就儿童哮喘与其共患病的相互影响, 围绕流行病学、危险因素及作用机制等展开综述, 旨在评估哮喘病情严重程度和综合干预, 为临床诊治提供参考。

### 1 共患病概念

共患病也称共病、同病或合病, 是指患者同时患有难分主次、缺乏必然因果关联的两种及两种以上疾病, 分别达到各自疾病的诊断标准。共患病包括三种情况: 1) 一个潜在的共同病因导致了两种或两种以上不同疾病; 2) 一种疾病导致另外

一种疾病发生; 3) 两种毫不相关的疾病同时发生。临床上共患病的概念主要用于研究精神病学领域的“一人多病”现象<sup>[5]</sup>。本研究探讨的哮喘共患病指哮喘患者“一人多病”现象。

### 2 儿童哮喘共患病的现状及其机制

**2.1 哮喘与上呼吸道共病** 早在2001年, 世界卫生组织就明确提出变应性鼻炎和哮喘是“同一气道, 同一种疾病”的观点<sup>[6]</sup>。过敏性鼻炎的病灶位于呼吸道上部区域, 临床症状多表现为鼻塞、喷嚏, 而哮喘的病灶位于呼吸道下部区域, 主要表现为气道炎症、高反应性及气流受限所致喘息、气急、胸闷和咳嗽等。虽然二者病灶位置处于呼吸道的不同区域, 且临床症状呈明显差异, 但致病危险因素一致<sup>[7]</sup>。研究结果亦表明多数患者联合发病, 超过85%的哮喘患者同时患有过敏性鼻炎<sup>[8]</sup>。流行病学研究证实, 儿童发生过敏性鼻炎是导致儿童期哮喘甚至迁延到成人哮喘的独立危险因素, 同时也会增加儿童期再次发生哮喘的概率<sup>[9]</sup>。

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是上呼吸道的常见疾病之一。儿童CRS病因尚未明确, 由于症状多为非特异性, 且儿童期频发上呼吸道感染、腺样体肥大和变应性鼻炎等, 使儿童CRS诊断易于混淆<sup>[10]</sup>。我国CRS在哮喘、过敏性鼻炎以及非过敏性鼻炎患者中的患病率明显高于普

通人群<sup>[11]</sup>。研究表明,哮喘的严重程度与CRS影像学严重程度以及鼻窦炎的患病率有关,不同严重程度哮喘患者阿司匹林不耐受、哮喘以及鼻窦炎三联征的发生率无统计学意义<sup>[12]</sup>。此外,CRS的患病率也随哮喘的严重程度加重而增加<sup>[13]</sup>。

哮喘与过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎之所以紧密联系,其根本在于呼吸道在解剖结构和生理功能上的延续,且共同发病主要与接触过敏原后IgE释放并介导的I型变态反应有关<sup>[14]</sup>。关于哮喘与上呼吸道常见疾病之间具体的关联机制,目前被广泛接受的有“呼吸方式的转变”“鼻肺反射”“鼻后滴漏”三种科学假说<sup>[15]</sup>。1)呼吸方式的转变:过敏性鼻炎、鼻窦炎的患者在接触过敏原后,鼻黏膜迅速肿胀、鼻甲肥大、鼻分泌物滞留等使鼻部气道直径降低,无法从鼻道提供充足氧气,患者被迫由鼻呼吸为主向口呼吸转变。随着呼吸方式的转变,各类过敏原可以避开鼻黏膜屏障而直达下呼吸道,最终诱发哮喘。2)鼻肺反射:人体的鼻黏膜与肺-支气管黏膜之间可能存在一定的神经纤维联系,这种联系以三叉神经与迷走神经联络,因此在鼻腔发生过敏性改变后,支气管的敏感性也随之增强以诱发哮喘,反之,肺部吸入致敏原也会引起过敏性鼻炎、鼻窦炎等。3)鼻后滴漏:过敏性鼻炎及鼻窦炎患者鼻腔所分泌的炎性物质可经鼻后孔和咽部直接进入下呼吸道,使气管与支气管的反应性上升造成哮喘。

**2.2 哮喘与神经精神系统共病** 研究证实,哮喘与儿童最常见的神经发育障碍性疾病——注意缺陷多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)关系密切<sup>[16-17]</sup>。哮喘不仅增加ADHD的患病风险,甚至会加重ADHD患者的核心症状。MOGENSEN等<sup>[18]</sup>发现哮喘和ADHD冲动型具有相关性,患哮喘的儿童随着年龄的增长出现ADHD多动症状的风险翻倍。此外,同时患有哮喘和ADHD的儿童在临床表现出更多的躯体化和情感内化症状<sup>[19]</sup>。同样,ADHD也会增加哮喘的患病率。由于ADHD患儿常伴随对立违抗障碍,哮喘与ADHD共患儿的哮喘治疗控制水平远不及非共患儿,这可能与共患儿的服药依从性不佳有关。

精神系统疾病包括抑郁、焦虑、失眠等情感障碍,这些均是哮喘的常见并发症,在支气管哮喘的发生发展过程中不容小觑。研究发现,学龄前儿童支气管哮喘合并情感障碍的发病率较高,达到8.5%<sup>[20]</sup>。与普通青少年相比,患有哮喘的少年共患焦虑症和抑郁症的患病率几乎高出两倍。另有研究发现,支气管哮喘儿童并发情感障碍可能与

病情控制不佳有关,病情控制良好的支气管哮喘儿童发生焦虑症、抑郁症和自卑症的风险降低<sup>[21]</sup>。通过改善支气管哮喘儿童父母的心理弹性,不仅能改善父母的心理功能障碍,还能改善支气管哮喘儿童的日间及夜间症状,降低支气管扩张剂的使用剂量<sup>[22]</sup>。

目前,哮喘与神经精神系统疾病之间的关联机制尚未明确。从现有研究结果分析,两者在致病因素方面高度吻合,在诸多危险因素中,变应原致敏极其重要<sup>[23]</sup>。其可能是通过神经免疫途径发挥作用,在血脑屏障尚未发育完全之期,变应原致敏诱导产生的免疫炎症因子增加,并通过不成熟的血脑屏障影响相关大脑回路,激发大脑回路中神经免疫机制,使之产生情绪和行为控制的改变<sup>[24]</sup>。另有研究认为,情绪障碍在哮喘与ADHD的共病中具有桥梁作用,这可能是哮喘、情绪障碍的儿童长期处于慢性应激状态,交感神经、下丘脑-垂体-肾上腺轴等发生神经-内分泌及神经免疫的失调,导致前额叶皮质的神经化学底物改变甚至出现前额叶的上下环路功能障碍,从而导致ADHD发生;而情绪应激是哮喘发作和加重的触发因素,焦虑、抑郁均可促使过度通气、呼吸肌疲劳,加剧哮喘过程<sup>[25]</sup>。此外,母孕期烟草暴露及情绪障碍、儿童缺铁性贫血等均是哮喘与神经精神系统疾病共病的潜在危险因素<sup>[26]</sup>。

**2.3 哮喘与消化系统共患病** 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃和十二指肠的内容物反流后进入食道而引发反酸、烧心和胸骨后疼痛等一系列的临床症状,并出现反流性食管炎以及咽喉、气道等食道临近组织损害的一种疾病<sup>[27]</sup>。早在1912年Willism Osler即发现GERD和支气管哮喘有很大相关性,认为胃食管反流会直接刺激支气管或经过神经反射机制间接引发支气管哮喘,故有“胃性哮喘”之称。流行病学调查结果显示,儿童哮喘并发GERD的患病率显著增加<sup>[28-29]</sup>,GERD是诱发和加重哮喘的主要因素。GERD哮喘共病患者较一般人群有更明显且严重的GERD相关症状。50%~80%的哮喘患者报告有GERD症状<sup>[30]</sup>,其中大部分患有沉默的GERD,即未表现典型的临床症状,如胃灼热<sup>[31]</sup>。由此可见,哮喘与GERD关系密切,二者相互影响。一方面胃食管反流会通过反流、神经反射、气道高反应和炎症等机制导致支气管哮喘症状加重;另一方面支气管哮喘患者由于长期应用解痉平喘类药物、肺通气功能障碍以及自主神经功能失调会进一步加重患者胃食管反流症状。这表明可能会

出现一个恶性循环,即哮喘和用于哮喘治疗的药物可能会增加GERD,而GERD可能又会引发哮喘症状<sup>[32]</sup>。

**2.4 哮喘与共患其他躯体疾病** 肥胖已成为当今全球共同面临的公共卫生问题,研究证实肥胖会增加儿童哮喘的风险和发病率,是哮喘控制不良的重要因素之一<sup>[33]</sup>。SCHOLTENS等<sup>[34]</sup>研究发现,高体重指数与哮喘的高患病率呈显著相关性。哮喘也会影响躯体肥胖化,运动诱发的哮喘可能导致患儿不得不避免一些体育活动,从而导致患儿体质量增加,陷入恶性循环<sup>[35]</sup>。两者共病因素复杂多样,首先是氧化应激机制,在支气管哮喘中,多种细胞成分(如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞等)在接触病毒和过敏原时产生活性氧,同时释放出过氧化氢和超氧化物等多种活性物质以促进氧化应激,最终导致气道平滑肌收缩。肥胖引起的全身氧化应激会导致更严重的气道炎症和对类固醇治疗的抵抗<sup>[36]</sup>。其次,肥胖会诱发具有抗炎作用的M2型巨噬细胞向具有促炎作用的M1型巨噬细胞转化,导致低水平的全身性炎症反应,引起哮喘发病<sup>[37]</sup>。第三,在脂肪细胞因子方面,其分泌的脂联素、瘦素对呼吸功能的影响尤为明显,肥胖青少年中较高的瘦素会进一步加重患者胃食管反流症状<sup>[38]</sup>。这表明可能会出现一个恶性循环,即哮喘和用于哮喘治疗的药物可能会增加GERD,而GERD可能又会引发哮喘症状。

特应性皮炎(atopic dermatitis,AD)是儿童期最常见的一种慢性、复发性的炎症性皮肤病。除皮肤损害外,AD患儿常并发哮喘、过敏性鼻炎等过敏性疾病。研究显示,轻度AD患儿中20%会发生哮喘,而重度AD患儿超50%会发生哮喘,AD发病早、病程持续的患儿发生哮喘的风险更高<sup>[39]</sup>。从相关研究中可将两者共病的机制归纳为:致敏原接触皮肤诱发AD后,Th2细胞因子表达水平升高,而Th1类细胞因子表达水平降低,即机体Th2/Th1失衡处于致敏状态;当气道上皮黏膜再次接触致敏原时将发生气道炎症与AD共病<sup>[40]</sup>。由于过敏原皮肤致敏往往先于气道,故有学者提出在婴幼儿期对皮肤进行保湿干预可有效预防特应性皮炎,阻止支气管哮喘的发生<sup>[41]</sup>。

### 3 小结

哮喘共患病在儿童期发生率较高,加重了儿童及其家庭的身心负担。因此,临床积极筛查哮喘儿童至关重要,特别是那些控制不佳的哮喘儿童,是否存在过敏性鼻炎、特应性皮炎、情绪障碍、超重以及胃食管反流等。目前迫切需要有效且针

对哮喘共患疾病的筛查手段和指南,以帮助早期发现和治疗共患病;对已经建立的哮喘与几种疾病之间的双向关联,可以通过共同的潜在机制和风险因素来解释,以充分了解这些共同的机制,提供新的治疗目标和预防措施,哮喘才可以获得更好的控制。

### 参考文献

- [1] FERRANTE G, LA GRUTTA S. The burden of pediatric asthma[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6:186.
- [2] 沙莉, 刘传合, 邵明军, 等. 中国城市儿童哮喘诊治状况十年对比[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3):182-186.
- [3] 史梦迪, 杨阳, 司秀影, 等. 基于分消走泄法调节湿热体质治疗儿童变态反应性疾病[J]. *西部中医药*, 2024, 37(4):37-41.
- [4] BOULET L P, BOULAY M È. Asthma-related comorbidities[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2011, 5(3):377-393.
- [5] 郭家燕. 脑性瘫痪儿童共患病的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [6] BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5):147-334.
- [7] 马婷婷, 王学艳, 潘磊. 过敏性哮喘合并鼻炎患者危险因素的Logistic回归分析[J]. *医学与哲学*, 2017, 38(2):53-56.
- [8] AMARAL R, FONSECA J A, JACINTO T, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012[J]. *Clin Transl Allergy*, 2018, 8:13.
- [9] 王菲, 陈若希, 程雷. 儿童过敏性鼻炎与支气管哮喘[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2011, 5(2):120-123.
- [10] DEMIRDAG Y Y, RAMADAN H H. Direct measurement of upper airway inflammation in children with chronic rhinosinusitis: implications for asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(1):18-23.
- [11] 郑铭, 青卉, 娄鸿飞, 等. 中国主要城市鼻-鼻窦炎患病率调查[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(4):185-190.
- [12] LIN D C, CHANDRA R K, TAN B K, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(4):205-208.
- [13] MICHELETTO C, VISCONTI M, TREVISAN F, et al. The prevalence of nasal polyps and the corresponding urinary LTE4 levels in severe compared to mild and moderate asthma[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2010, 42(3):120-124.
- [14] 陈希, 郭梓君, 郑佩燕, 等. 哮喘并过敏性鼻炎儿童血清总IgE、外周血嗜酸性粒细胞、过敏原致敏程度与呼出气一氧化氮间的关系[J]. *实用医学杂志*, 2017, 3(15):2501-2505.
- [15] TOGIAS A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(6):1171-1183.
- [16] VALDERAS J M, STARFIELD B, SIBBALD B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services[J]. *Ann Fam Med*, 2009, 7(4):357-363.
- [17] WANG L J, YU Y H, FU M L, et al. Attention defici-

- thyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):10229.
- [18] MOGENSEN N, LARSSON H, LUNDHOLM C, et al. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence:a prospective population-based twin study[J]. *Allergy*,2011,66(9):1224-1230.
- [19] LIN Y T, CHEN Y C, GAU S S F, et al. Associations between allergic diseases and attention deficit hyperactivity/oppositional defiant disorders in children[J]. *Pediatr Res*,2016,80(4):480-485.
- [20] EDVINSSON SOLLANDER S, FABIAN H, SARKADI A, et al. Asthma and allergies correlate with mental health problems in preschool children[J]. *Acta Paediatr*, 2021,110(5):1601-1609.
- [21] LETITRE S L, DE GROOT E P, DRAAISMA E, et al. Anxiety, depression and self-esteem in children with well-controlled asthma:case-control study[J]. *Arch Dis Child*,2014,99(8):744-748.
- [22] MORILLO-VANEGAS D, SANCHEZ-SALCEDO P, SEBASTIÁN ARIÑO A F. Relationship between pediatric asthma and psychosocial status of caregivers [J]. *Respir Med*,2020,174:106187.
- [23] JIANG X, SHEN C, DAI Y, et al. Early food allergy and respiratory allergy symptoms and attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese children:a cross-sectional study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*,2018,29(4):402-409.
- [24] ZHOU R Y, WANG J J, SUN J C, et al. Attention deficit hyperactivity disorder may be a highly inflammation and immune-associated disease (Review) [J]. *Mol Med Rep*,2017,16(4):5071-5077.
- [25] MARCOS-VIDAL L, MARTÍNEZ-GARCÍA M, PRETUS C, et al. Local functional connectivity suggests functional immaturity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Hum Brain Mapp*,2018,39(6):2442-2454.
- [26] 陈智荷,刘焯,王若兰,等. 支气管哮喘患儿并神经精神共患病母亲孕期环境和饮食危险因素[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2019,34(9):675-679.
- [27] VAKIL N, VAN ZANTEN S V, KAHRILAS P, et al. The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease:a global, evidence-based consensus paper [J]. *Z Gastroenterol*,2007,45(11):1125-1140.
- [28] TOLIA V, VANDENPLAS Y. Systematic review:the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2009,29(3):258-272.
- [29] KHOSHOO V, MOHNOT S, HAYDEL R Jr, et al. Bronchial hyperreactivity in non-atopic children with asthma and reflux:effect of anti-reflux treatment[J]. *Pediatr Pulmonol*,2009,44(11):1070-1074.
- [30] HAVEMANN B D, HENDERSON C A, EL-SERAG H B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma:a systematic review[J]. *Gut*,2007,56(12):1654-1664.
- [31] HARDING S M, GUZZO M R, RICHTER J E. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2000,162(1):34-39.
- [32] HARDING S M. Acid reflux and asthma[J]. *Curr Opin Pulm Med*,2003,9(1):42-45.
- [33] CASTRO-RODRÍGUEZ J A, HOLBERG C J, MORGAN W J, et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2001,163(6):1344-1349.
- [34] SCHOLTENS S, WIJGA A H, SEIDELL J C, et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2009,123(6):1312-1318.
- [35] KOPEL S J, KLEIN R B. Childhood asthma and obesity[J]. *Med Health R I*,2008,91(6):161-164.
- [36] WOOD L G, GARG M L, SMART J M, et al. Manipulating antioxidant intake in asthma:a randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*,2012,96(3):534-543.
- [37] SCOTT H A, GIBSON P G, GARG M L, et al. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese asthma phenotype[J]. *Allergy*,2016,71(7):1037-1047.
- [38] HUANG F, DEL-RÍO-NAVARRO B E, TORRES-ALCÁNTARA S, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity[J]. *J Asthma*,2017,54(2):153-161.
- [39] HAN H, ROAN F, ZIEGLER S F. The atopic March:current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines[J]. *Immunol Rev*,2017,278(1):116-130.
- [40] DECKERS J, SICHEN D, PLANTINGA M, et al. Epicutaneous sensitization to house dust mite allergen requires interferon regulatory factor 4-dependent dermal dendritic cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,140(5):1364-1377.
- [41] DHARMAGE S C, LOWE A J, MATHESON M C, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited[J]. *Allergy*,2014,69(1):17-27.

收稿日期:2024-12-15

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074488)。

作者简介:沈世平(1996—),女,硕士学位,医师。研究方向:小儿肺系、脑系疾病。

△通讯作者:薛征(1969—),女,博士学位,主任医师。研究方向:小儿肺系、脑系疾病。Email:xz695@163.com。