

· 重点人群研究 · 儿童健康问题 ·

儿童支气管哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床特征及影响因素研究



扫描二维码
查看原文

梁譞¹, 那飞扬¹, 秦梦瑶^{1, 2}, 杨辉¹, 郭丽¹, 郭琪¹,
任蕾^{1, 2}, 陈德¹, 刘东海^{2, 3}, 张蓉芳^{1, 2*}

【摘要】 背景 支气管哮喘 (BA) 和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是困扰儿童健康的两大慢性疾病, 合并 OSAHS 可能使 BA 病情加重, BA 又可通过多种机制导致 OSAHS 的发生或进展, 两者关系日益受到关注。目的 探讨儿童 BA 合并 OSAHS 的临床特征及影响因素。方法 选取 2021 年 9 月—2022 年 8 月在甘肃省妇幼保健院儿童哮喘中心就诊的 BA 患儿 109 例为研究对象, 根据是否合并 OSAHS, 分为 BA 合并 OSAHS 组 ($n=49$) 和单纯 BA 组 ($n=60$), 收集患儿的一般临床资料、肺功能检查、血清炎性细胞因子、25-羟维生素 D [25-(OH)D] 及 C 反应蛋白 (CRP) 检测结果, 分析 BA 合并 OSAHS 患儿的临床特征, 并采用多因素 Logistic 回归分析探讨 BA 患儿合并 OSAHS 的影响因素。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示肥胖 [OR=4.803, 95%CI (1.011, 2.822)]、颈围增大 [OR=1.318, 95%CI (1.003, 1.732)]、合并胃食管反流病 (GERD) [OR=7.756, 95%CI (1.398, 43.045)] 是 BA 患儿合并 OSAHS 的独立危险因素 ($P<0.05$); 25-(OH)D 水平升高 [OR=0.830, 95%CI (0.757, 0.910)] 是 BA 患儿合并 OSAHS 的保护因素 ($P<0.05$)。结论 BA 合并 OSAHS 患儿的肺功能指标低于单纯 BA 患儿, 肥胖、颈围、合并 GERD、25-(OH)D 水平是 BA 合并 OSAHS 患儿的影响因素。

【关键词】 哮喘; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 儿童; 呼吸道疾病; 临床特征; 影响因素分析; Logistic 模型

【中图分类号】 R 562.25 R 749.79 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0032

【引用本文】 梁譞, 那飞扬, 秦梦瑶, 等. 儿童支气管哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床特征及影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (33): 4225-4230. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0032. [www.chinagp.net]

LIANG X, NA F Y, QIN M Y, et al. Clinical characteristics and influencing factors of bronchial asthma combined with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (33): 4225-4230.

Clinical Characteristics and Influencing Factors of Bronchial Asthma Combined with Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome in Children LIANG Xuan¹, NA Feiyang¹, QIN Mengyao^{1, 2}, YANG Hui¹, GUO Li¹, GUO Qi¹, REN Lei^{1, 2}, CHEN De¹, LIU Donghai^{2, 3}, ZHANG Rongfang^{1, 2*}

1.Children's Asthma Center, Gansu Provincial Maternity and Children Health Care Hospital, Lanzhou 730050, China

2.Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3.Second Provincial People's Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, China

*Corresponding author: ZHANG Rongfang, Chief physician; E-mail: gsfyxcz2013@163.com

【Abstract】 **Background** Bronchial asthma (BA) and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) are two major chronic diseases affecting the health of children. OSAHS may aggravate BA, adding to the difficulties in BA control, and BA can lead to the occurrence or progression of OSAHS through various mechanisms, such a relationship between them has attracted increasing attention. **Objective** To explore the clinical features and influencing factors of children with BA complicated with OSAHS. **Methods** One hundred and nine children with BA who were admitted to Children's Asthma Center, Gansu Provincial Maternity and Child Health Care Hospital from September 2021 to August 2022 were selected, including 49 with OSAHS (BA with OSAHS group) and 60 without (simple BA group). The general clinical data, pulmonary function test

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR7RA662); 甘肃省卫生健康行业科研项目 (GSWSKY2021-073); 兰州市科技计划项目 (2022-5-74)

1.730050 甘肃省兰州市, 甘肃省妇幼保健院儿童哮喘中心 2.730000 甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学 3.730000 甘肃省兰州市, 甘肃省第二人民医院

*通信作者: 张蓉芳, 主任医师; E-mail: gsfyxcz2013@163.com

本文数字出版日期: 2023-03-08

results, and serum levels of inflammatory cytokines, 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and C-reactive protein (CRP) were collected. The clinical features were analyzed, and factors associated with OSAHS in BA were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that obesity [OR=4.803, 95%CI(1.011, 2.822)], enlarged neck circumference [OR=1.318, 95%CI(1.003, 1.732)] and gastroesophageal reflux disease (GERD) [OR=7.756, 95%CI(1.398, 43.045)] were independent risk factors for OSAHS in BA children ($P<0.05$), while elevated 25-(OH)D [OR=0.830, 95%CI(0.757, 0.910)] was a protective factor for OSAHS in BA children ($P<0.05$). **Conclusion** The values of pulmonary function indices of children with BA complicated with OSAHS were lower than those of children with simple BA. Obesity, enlarged neck circumference, GERD and 25-(OH)D level were the influencing factors of OSAHS in BA children.

【Key words】 Asthma; Sleep apnea, obstructive; Child; Respiratory tract diseases; Clinical characteristics; Root cause analysis; Logistic models

支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 合并症是指与其共存或互作的疾病状态, 这些疾病可影响 BA 的严重程度、管理及控制, 同时 BA 也可能对合并症的发展产生影响^[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 作为 BA 常见肺外合并症之一, 其在儿童 BA 的患病率高达 35%~66%^[2-3]。研究表明, 合并 OSAHS 可能导致 BA 病情加重及难以控制, BA 又可通过多种机制导致 OSAHS 发生或进展^[4-5]。目前, BA 合并 OSAHS 已成为一项棘手的社会公共卫生问题, 两者关系日益受到关注。本研究对 BA 合并 OSAHS 患儿的临床特征及影响因素进行总结分析, 旨在为临床诊治与预防该疾病提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2021 年 9 月—2022 年 8 月在甘肃省妇幼保健院儿童哮喘中心诊治的临床缓解期 BA 患儿作为研究对象。纳入标准: (1) 6 ≤ 年龄 < 12 岁; (2) 纳入患儿符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》^[6] 中 BA 的诊断标准。排除标准: (1) 存在支气管肺发育不良、先天性心脏病、肺血管畸形等先天性心肺发育畸形者; (2) 存在气道异物、急慢性呼吸道感染期、先天性喉软骨发育不全、肺部肿瘤、肺部创伤等其他呼吸系统疾病者; (3) 既往接受腺样体和 / 或扁桃体切除术、口腔矫治器等治疗者; (4) 存在鼻部肿瘤、鼻息肉、鼻中隔偏曲、后鼻孔闭锁等疾病者; (5) 合并有颅面畸形, 如下颌、短下颌、巨舌症者; (6) 存在循环功能障碍、血液系统疾病、遗传性和代谢性疾病、神经肌肉疾病、肝肾功能不全或其他可导致夜间低氧血症的疾病者; (7) 不愿配合完成相关检测和 / 或接受调查者; (8) 临床资料存在缺失或中途退出研究者。本研究获得甘肃省妇幼保健院伦理委员会审批批准 [(2021) GSFY 伦申 [56]], 受试患儿监护人均签署临床知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 通过调阅患儿病历及哮喘管理档案收集并记录纳入患儿相关临床资料, 包括年龄、性别、哮喘病程、体质量、身高、颈围、颈长、被动吸烟史、反复呼吸道感染史、药物 / 食物 / 粉尘等过敏史、粉尘 / 有害气体等接触史、家族过敏史、家族哮喘史、家族打鼾史、规范使用吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS)、规律随诊、合并胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD)、合并过敏性鼻炎、儿童哮喘控制测试 (childhood asthma control test, C-ACT) 评分, 计算 BMI 及颈围 / 颈长比值。同时收集肺功能检查结果、血清炎性细胞因子、25-羟维生素 D [25-(OH)D] 及 C-反应蛋白 (CRP) 检测结果。

1.2.2 相关疾病诊断标准及研究指标定义 OSAHS 依据《中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南 (2020)》^[7] 制订的基于多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 指标进行诊断。GERD 参照《小儿胃食管反流病诊断治疗方案 (试行)》^[8] 制订的基于 GERD 临床症状、24 h 食管 pH 值及胃镜检查进行诊断, 其中 24 h 食管 pH 监测采用荷兰 MMS Orion II 便携式 pH 测定仪进行记录。过敏性鼻炎符合《儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南》^[9] 中的诊断标准。规范使用 ICS、规律随诊指入选患儿均按照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》^[6] 治疗方案规范应用 ICS 及进行哮喘管理。参照 WHO 关于吸烟情况调查方法标准化建议, 被动吸烟定义为患儿平均每天被动吸入吸烟者呼出的烟雾 ≥ 15 min。采用患儿 BMI ≥ 相应性别、年龄组界值进行肥胖判定^[10]。

1.2.3 分组 根据患儿是否合并 OSAHS, 将患儿分为 BA 合并 OSAHS 组和单纯 BA 组。

1.2.4 肺功能测定方法 应用耶格 MasterScreen pneumo 肺功能仪对患儿进行用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、峰值呼气流量 (PEF) 等指标检测, 测试前进行环境、容积定标; 嘱受试者安静休息 15~20 min, 并要求放松衣物; 由临床医师及肺功能技师讲

解检测步骤及配合要领,同时给予演示指导;按照《儿童肺功能系列指南(二):肺容积和通气功能》^[11]中操作规范及质控标准指导患儿完成测定并进行质量控制,至少重复操作3次,记录最佳结果作为测量参数。

1.2.5 PSG检查方法 应用飞利浦 Alice LE PSG对患儿进行7h以上持续并同步的夜间睡眠监测,患儿均在自然状态下入睡,检查前24h禁止饮用或服用富含咖啡因/茶碱的饮品及镇静催眠药物。PSG采集微觉醒指数(MAI)、呼吸暂停低通气指数(AHI)、夜间最低血氧饱和度(LSpO₂)、夜间平均血氧饱和度(MSpO₂)等多项机体生理性及病理性指标参数,并由2名睡眠技师通过计算机软件对监测结果进行分析及校对。

1.2.6 血清炎性细胞因子、25-(OH)D及CRP检测方法 于PSG监测后次日清晨采集患儿空腹静脉血2mL,室温自然凝固20min,使用TDL-40C低速台式大容量离心机(上海安亭科学仪器厂)(转速2500r/min,离心半径12.5cm)离心20min,收集上清液于EP管,分装编号后放入于-80℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附剂测定检测血清中白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、25-(OH)D、CRP表达水平,其中IL-6、IL-8、TNF-α检测试剂盒购自江苏酶标生物科技有限公司,人25-(OH)D、CRP试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司,检测仪器为infinite M200PRO多功能酶标仪(瑞士Tecan公司),实验操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法 应用SPSS 20.0统计工具进行数据处理,计量资料结果采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析探究BA合并OSAHS患儿的影响因素,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入BA患儿266例,排除102例不愿配合完成相关检测和/或接受调查、18例鼻中隔偏曲、12例接受腺样体和/或扁桃体切除术、10例鼻息肉、6例支气管发育异常、4例先天性心脏病、4例急性呼吸道感染、1例血液系统疾病患儿,最终纳入研究109例,其中男64例,女45例,平均年龄(9.6±2.1)岁,单纯BA组60例、BA合并OSAHS组49例。BA合并OSAHS组患儿PSG监测结果显示平均总睡眠时间(486.45±69.14)min,睡眠效率(87.91±8.62)%,MAI(6.63±2.56),AHI(16.82±7.54)次/h,LSpO₂(82.65±6.37)%,MSpO₂(93.06±1.61)%。GERD患儿24h pH监测结果显示Boix-Ochoa评分为(82.53±34.26)分,酸反流指数(19.75±11.47)%。

2.2 两组患者临床特征比较 BA合并OSAHS组患

儿肥胖比例、颈围、颈围/颈长、合并GERD比例、IL-6、IL-8、TNF-α、CRP高于单纯BA组,25-(OH)D、FEV₁、FVC、PEF、C-ACT评分低于单纯BA组,差异均有统计学意义(P<0.05)。两组患儿年龄、性别、哮喘病程、颈长、被动吸烟史比例、反复呼吸道感染史比例、药物/食物/粉尘等过敏史比例、粉尘/有害气体等接触史比例、家族过敏史比例、家族哮喘史比例、家族打鼾史比例、规范使用ICS比例、规律随诊比例、合并过敏性鼻炎比例比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

2.3 BA患儿合并OSAHS影响因素的多因素Logistic回归分析 以是否合并OSAHS(赋值:是=1,否=0)作为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的变量肥胖(赋值:是=1,否=0)、颈围(赋值:实测值)、颈围/颈长(赋值:实测值)、合并GERD(赋值:是=1,否=0)、25-(OH)D(赋值:实测值)、IL-6(赋值:实测值)、IL-8(赋值:实测值)、TNF-α(赋值:实测值)、CRP(赋值:实测值)、FEV₁(赋值:实测值)、FVC(赋值:实测值)、PEF(赋值:实测值)、C-ACT评分(赋值:实测值)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,肥胖、颈围增大、合并GERD是BA患儿合并OSAHS的危险因素(P<0.05),25-(OH)D水平升高是BA患儿合并OSAHS的保护因素(P<0.05),见表2。

3 讨论

BA和OSAHS是困扰儿童健康的两大慢性疾病,因两类疾病复交互,致BA患病率目前仍呈上升趋势。总结BA合并OSAHS患儿的临床特征及探索影响其发病的多种因素,并采取相应临床管理措施,可能有利于此类患儿疾病控制水平的提高及生命质量的改善。

肥胖被认为与呼吸系统疾病关系密切,多项临床及流行病学研究表明肥胖会显著增加儿童BA及OSAHS的发病风险^[12-13]。XU等^[13]对1009例2~15岁发生OSAHS的患儿进行分析显示肥胖是OSAHS的主要影响因素,而颈围≥30cm并非其影响因素。KUTI^[14]在探讨儿童哮喘严重程度和症状控制的相关影响因素时发现,超重/肥胖是儿童持续性哮喘的独立危险因素。本研究结果发现BA合并OSAHS组患儿肥胖比例、颈围、颈围/颈长高于单纯BA组,多因素Logistic回归分析结果表明,肥胖、颈围增大是BA合并OSAHS的独立危险因素。肥胖与呼吸系统疾病的发病机制尚未完全阐明,肥胖可对气道壁机械性能产生负性效应^[15],颈部过多脂肪蓄积造成咽腔狭窄,伴随舌根、舌体、软腭、悬雍垂等软组织体积异常增大、加重气道塌陷及闭塞,此外,胸腹部大量脂肪积聚,胸壁及横膈运动受限,进而导致胸廓顺应性下降及肺呼吸功能减退。有研究显示,过量

脂肪组织可以分泌大量的促炎细胞因子和趋化因子，如 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-12、IL-17、单核细胞趋化因子 1 和瘦素等，这些生物活性递质触发炎症反应，趋

化巨噬细胞向脂肪组织浸润，通过正反馈作用放大炎症效应，增加氧化应激、细胞内质网应激反应，导致机体产生脂毒性损害和处于慢性低度炎症反应状态^[16-18]。

表 1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between two groups

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	哮喘病程 (年)	肥胖 [n (%)]	颈长 (cm)	颈围 (cm)
BA 合并 OSAHS 组	49	9.7 ± 2.1	27/22	2.2 ± 1.2	25 (51.0)	15.12 ± 2.27	30.05 ± 3.43
单纯 BA 组	60	9.4 ± 2.0	37/23	2.2 ± 1.2	10 (16.7)	15.04 ± 2.16	27.96 ± 2.87
<i>t</i> (χ ²) 值		0.756	0.480 ^a	0.342	14.602 ^a	0.185	3.453
<i>P</i> 值		0.451	0.489	0.733	<0.001	0.854	0.001

组别	颈围 / 颈长	被动吸烟史 [例 (%)]	反复呼吸道感染史 [例 (%)]	药物 / 食物 / 粉尘等过敏史 [例 (%)]	粉尘 / 有害气体等接触史 [例 (%)]	家族过敏史 [例 (%)]	家族哮喘史 [例 (%)]
BA 合并 OSAHS 组	2.03 ± 0.35	19 (38.8)	14 (28.6)	21 (42.9)	20 (40.8)	7 (14.3)	8 (16.3)
单纯 BA 组	1.89 ± 0.32	22 (36.7)	9 (15.0)	26 (43.3)	23 (38.3)	12 (20.0)	10 (16.7)
<i>t</i> (χ ²) 值	2.086	0.051 ^a	2.984 ^a	0.002 ^a	0.070 ^a	0.612 ^a	0.002 ^a
<i>P</i> 值	0.039	0.821	0.084	0.960	0.792	0.434	0.962

组别	家族打鼾史 [例 (%)]	规范使用 ICS [例 (%)]	规律随诊 [例 (%)]	合并过敏性鼻炎 [例 (%)]	合并 GERD [例 (%)]	25-(OH)D (μg/L)	IL-6 (ng/L)
BA 合并 OSAHS 组	12 (24.5)	32 (65.3)	34 (69.4)	17 (34.7)	18 (36.7)	19.47 ± 6.78	11.89 ± 5.62
单纯 BA 组	16 (26.7)	41 (68.3)	45 (75.0)	13 (21.7)	9 (15.0)	29.82 ± 8.91	8.95 ± 4.65
<i>t</i> (χ ²) 值	0.067 ^a	0.112 ^a	0.426 ^a	2.295 ^a	6.838 ^a	-6.883	2.992
<i>P</i> 值	0.796	0.738	0.514	0.130	0.009	<0.001	0.003

组别	IL-8 (μg/L)	TNF-α (μg/L)	CRP (mg/L)	FEV ₁ (%)	FVC (%)	PEF (%)	C-ACT 评分 (分)
BA 合并 OSAHS 组	1.02 ± 0.29	18.25 ± 3.14	9.38 ± 2.53	86.26 ± 7.31	84.59 ± 7.18	88.49 ± 8.47	17.94 ± 4.38
单纯 BA 组	0.91 ± 0.23	16.75 ± 2.87	8.28 ± 1.81	90.35 ± 10.23	89.31 ± 5.41	91.83 ± 7.33	19.98 ± 5.06
<i>t</i> (χ ²) 值	2.195	2.608	2.638	-2.431	-3.807	-2.204	-2.261
<i>P</i> 值	0.034	0.010	0.012	0.017	<0.001	0.030	0.026

注: BA=支气管哮喘, OSAHS=阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, ICS=吸入糖皮质激素, GERD=胃食管反流病, 25-(OH)D=25-羟维生素 D, IL-6=白介素 6, IL-8=白介素 8, TNF-α=肿瘤坏死因子 α, CRP=C 反应蛋白, FEV₁=第 1 秒用力呼气容积, FVC=用力肺活量, PEF=峰值呼气流速, C-ACT=儿童哮喘控制测试; ^a为 χ² 值。

表 2 BA 患儿合并 OSAHS 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in bronchial asthma in children

项目	β	SE	Wald χ ² 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
肥胖	1.569	0.795	3.894	0.048	4.803	(1.011, 22.822)
颈围	0.276	0.139	3.939	0.047	1.318	(1.003, 1.732)
颈围 / 颈长	0.801	1.162	0.475	0.491	2.227	(0.228, 21.72)
合并 GERD	2.048	0.874	5.488	0.019	7.756	(1.398, 43.045)
25-(OH)D	-0.186	0.047	15.703	<0.001	0.830	(0.757, 0.910)
IL-6	0.028	0.068	0.175	0.676	1.029	(0.900, 1.176)
IL-8	2.974	1.735	2.937	0.087	19.565	(0.652, 586.849)
TNF-α	0.255	0.156	2.681	0.102	1.290	(0.951, 1.750)
CRP	0.217	0.155	1.954	0.162	1.242	(0.916, 1.684)
FEV ₁	-0.058	0.047	1.564	0.211	0.943	(0.861, 1.034)
FVC	-0.107	0.057	3.575	0.059	0.899	(0.804, 1.004)
PEF	-0.078	0.052	2.280	0.131	0.925	(0.835, 1.024)
C-ACT 评分	-0.046	0.083	0.304	0.581	0.955	(0.811, 1.124)

上述相关机制一定程度上解释了肥胖作为共同危险因素参与BA合并OSAHS的致病途径，提示防控儿童肥胖对于减少BA合并OSAHS的患病率有重要意义。

GERD患者胃酸清除功能在睡眠期间下降，当同时合并OSAHS时，可通过酸性反流物引起上呼吸道炎症和水肿增加气道梗阻进而加重OSAHS，也可因微量误吸胃内容物造成呼吸道黏膜损伤和刺激迷走神经引起支气管痉挛而发生哮喘。张泽丹等^[19]在不同亚型GERD患者规范治疗前后OSAHS发生率对比中发现，治疗后非糜烂性反流病(NERD)及糜烂性反流病(RE)患者OSAHS发生率均出现下降。KIM等^[20]使用国家样本队列进行两项纵向随访研究探讨儿童哮喘和GERD之间的双向关系，研究I中哮喘患儿($n=86\ 096$)与对照组($n=86\ 096$)按1:1匹配，研究II中GERD患儿($n=532$)与对照组($n=1\ 064$)按1:2匹配，结果显示研究I中哮喘组发生GERD风险比是对照I组的1.36倍[95%CI(1.20, 1.54)]，研究II中GERD组发生哮喘风险比是对照II组的1.62倍[95%CI(1.21, 2.18)]，证实儿童哮喘与GERD存在双向关联。本研究中BA合并OSAHS组患儿合并GERD比例高于单纯BA组，且GERD是BA患儿合并OSAHS的独立危险因素，存在GERD的BA患儿发生OSAHS的风险是未合并GERD者的7.756倍。

维生素D₃在调节机体固有免疫与获得免疫中扮演着重要的角色，其可抑制辅助性T细胞2细胞增殖，降低总IgE产生^[21]，下调树突状细胞抗原提呈作用^[22]，促进调节性T细胞分化^[23]，通过上述机制达到直接或间接抗炎的生物学效应。沈广娥等^[24]对哮喘及健康儿童血清25-(OH)D及总IgE水平进行比较，结果显示哮喘患儿25-(OH)D水平明显降低，其水平与总IgE呈负相关。CUI等^[25]在探讨维生素D在儿童OSAHS治疗中的作用中发现，OSAHS患儿普遍存在维生素D缺乏，经过维生素D补充治疗后其学习行为问题及多动指数得到改善。本研究两组患儿临床特征比较及多因素Logistic回归分析结果显示，25-(OH)D水平升高是BA患儿合并OSAHS的保护因素。

有研究显示，BA患儿合并OSAHS更易出现日间和夜间哮喘症状，是导致BA患儿症状加重、生活质量变差和频繁恶化的危险因素^[4]。本研究结果显示，BA合并OSAHS组患儿FEV₁、FVC、PEF、C-ACT评分均低于BA组，提示BA合并OSAHS患儿的肺功能指标比单纯BA下降更为严重，且降低了BA临床控制水平。考虑有如下原因：(1)BA患儿因合并OSAHS而出现间歇性低氧的特征性改变，缺氧-复氧作为启动因素会引发氧化炎症级联反应，导致促炎性细胞因子TNF- α 、IL-6、IL-8释放增加，还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷

酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶及氧化应激产物丙二醛含量升高，抗氧化物质超氧化物歧化酶表达水平降低^[26]，从而增加气道炎症的发生或直接引发气道平滑肌收缩。(2)BA和睡眠障碍关系密切^[27]，肺功能指标FEV₁、PEF等与睡眠紊乱呈负相关^[28]。BA因气道阻塞影响睡眠过程，从而普遍存在睡眠质量下降，当合并OSAHS时因频发微觉醒、深睡眠减少进一步加重睡眠结构紊乱。BA引发的睡眠紊乱会增加气道闭合而掩盖或加重并存的OSAHS，进而使BA难以控制^[29]。(3)OSAHS还可通过增加迷走神经张力及激活气道毒蕈碱受体，致使支气管收缩，此外，OSAHS间歇性低氧或高碳酸血症会刺激外周化学感受器中的颈动脉体而增加气道反应性而诱发BA发作^[30]。

综上所述，BA合并OSAHS可导致BA患儿病情加重且降低其临床控制程度，肥胖、颈围大、合并GERD是BA患儿合并OSAHS的危险风险，25-(OH)D升高是BA患儿合并OSAHS的保护风险。临床应针对高危因素采取相应的干预措施，可能有利于进一步减少BA合并OSAHS的发生，且对哮喘控制效果的提升具有重要意义。本研究为单中心回顾性研究，样本量纳入相对偏小，存在一定局限性，未来可进行多中心、大样本量分析，可提高统计学的检验效能。

作者贡献：梁譞、张蓉芳负责研究设计、论文撰写、投稿及修改；那飞扬、秦梦瑶、杨辉负责研究实施、数据收集及整理；郭丽、郭琪、任蕾、陈德参与研究实施、数据收集；刘东海、张蓉芳负责质量控制。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 金美玲, 墨玉清. 关注重症哮喘合并症[J]. 内科理论与实践, 2018, 13(3): 133-137. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2018.03.001.
- [2] GINIS T, AKCAN F A, CAPANOGLU M, et al. The frequency of sleep-disordered breathing in children with asthma and its effects on asthma control [J]. J Asthma, 2017, 54(4): 403-410. DOI: 10.1080/02770903.2016.1220012.
- [3] NGUYEN-HOANG Y, NGUYEN-THI-DIEU T, DUONG-QUY S. Study of the clinical and functional characteristics of asthmatic children with obstructive sleep apnea [J]. J Asthma Allergy, 2017, 10: 285-292. DOI: 10.2147/JAA.S147005.
- [4] TEODORESCU M, BROYTMAN O, CURRAN-EVERETT D, et al. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the severe asthma research program (SARP) II [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015, 3(4): 566-575. e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.04.002.
- [5] 杨天芸, 刘松. 阻塞性睡眠呼吸暂停: 难治性哮喘和重症哮喘的危险因素之一[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(1): 26-29. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2019.01.007.

- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [7] 中国儿童OSA诊断与治疗指南制订工作组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等.中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,55(8):729-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20200521-00431
- [8] 中华医学会儿科学分会消化学组.小儿胃食管反流病诊断治疗方案(试行)[J].中华儿科杂志,2006,44(2):96. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.02.006.
- [9] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会.儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南[J].中国实用儿科杂志,2019,34(3):169-175. DOI: 10.19538/j.ek2019030601.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.学龄儿童青少年超重与肥胖筛查:WS/T 586—2018[S].北京:中国标准出版社,2018.
- [11] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺功能系列指南(二):肺容积和通气功能[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):744-750. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.10.006.
- [12] MIETHE S, KARSONOVA A, KARAULOV A, et al. Obesity and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146(4): 685-693.
- [13] XU Z F, WU Y X, TAI J, et al. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 49(1): 11. DOI: 10.1186/s40463-020-0404-1.
- [14] KUTI B P. Asthma co-morbidities in Nigerian children: prevalence, risk factors and association with disease severity and symptoms control [J]. Pan Afr Med J, 2020, 35: 91. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.91.18470.
- [15] WANG C J, NOBLE P B, ELLIOT J G, et al. From beneath the skin to the airway wall: understanding the pathological role of adipose tissue in comorbid asthma-obesity [J]. Compr Physiol, 2023, 13(1): 4321-4353. DOI: 10.1002/ephy.c220011.
- [16] NISHIMOTO S, FUKUDA D, HIGASHIKUNI Y, et al. Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance [J]. Sci Adv, 2016, 2(3): e1501332. DOI: 10.1126/sciadv.1501332.
- [17] SHAN B, SHAO M L, ZHANG Q B, et al. Perivascular mesenchymal cells control adipose-tissue macrophage accrual in obesity [J]. Nat Metab, 2020, 2(11): 1332-1349. DOI: 10.1038/s42255-020-00301-7.
- [18] BANTULÀ M, ROCA-FERRER J, ARISMENDI E, et al. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation [J]. J Clin Med, 2021, 10(2): 169. DOI: 10.3390/jcm10020169.
- [19] 张泽丹,黄敏,谭平.不同亚型胃食管反流病睡眠障碍状况及治疗对睡眠障碍的影响[J].中华保健医学杂志,2021,23(2):120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2021.02.004.
- [20] KIM S Y, KIM H R, MIN C Y, et al. Bidirectional association between GERD and asthma in children: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort [J]. Pediatr Res, 2020, 88(2): 320-324. DOI: 10.1038/s41390-020-0749-1.
- [21] 蒋华芳,李丽,韩文宁,等.哮喘儿童血清维生素D水平与肺功能相关性分析[J].中国儿童保健杂志,2018,26(1):109-111. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-26-01-31.
- [22] UYSALOL M, MUTLU L C, SARACOGLU G V, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? [J]. Ital J Pediatr, 2013, 39: 78. DOI: 10.1186/1824-7288-39-78.
- [23] BATMAZ S B, ARİKOĞLU T, TAMER L, et al. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2018, 35(1): 99-105. DOI: 10.5114/ada.2017.71421.
- [24] 沈广娥,花梅娟.支气管哮喘患儿25羟维生素D水平及其与总免疫球蛋白E的相关性研究[J].中国基层医药,2020,27(8):906-908. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2020.08.003.
- [25] CUI P P, GE L, LI J S. Study on the improvement of behavioral and cognitive dysfunction of children with OSAHS by vitamin D [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 5536689. DOI: 10.1155/2021/5536689.
- [26] ZHANG X F, RUI L J, WANG M, et al. Sinomenine attenuates chronic intermittent hypoxia-induced lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1574-1580. DOI: 10.12659/msm.906577.
- [27] BANASIAK N C. Understanding the relationship between asthma and sleep in the pediatric population [J]. J Pediatr Health Care, 2016, 30(6): 546-550. DOI: 10.1016/j.pedhc.2015.11.012.
- [28] 谢庆玲,刘淑君,秦岭,等.慢性持续期哮喘儿童睡眠紊乱状况及其与病情控制情况和肺功能的关系[J].广西医学,2020,42(14):1791-1794. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.14.05.
- [29] SUNDBOM F, JANSON C, MALINOVSKI A, et al. Effects of coexisting asthma and obstructive sleep apnea on sleep architecture, oxygen saturation, and systemic inflammation in women [J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(2): 253-259. DOI: 10.5664/jcs.m.6946.
- [30] ABDUL RAZAK M R, CHIRAKALWASAN N. Obstructive sleep apnea and asthma [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2016, 34(4): 265-271. DOI: 10.12932/AP0828.

(收稿日期:2022-11-17;修回日期:2023-02-10)

(本文编辑:宋春梅)