

孕产期母亲用药、环境接触及分娩方式与婴幼儿过敏性疾病的关联性研究

王硕 王惠珊 蒋竞雄 王燕 徐韬

100081 北京, 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心

通信作者: 徐韬, Email: xutao6622@chinawch.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.009

【摘要】 目的 探讨孕产期母亲用药、环境接触及分娩方式对婴幼儿过敏性疾病的影响。**方法** 基于横断面调查的病例对照研究。按我国的地理和人口分布, 在全国范围内选择33个城市, 采用整群抽样方法在各城市的城区随机选择一个社区作为样本区, 调查对象为0~24月龄婴幼儿母亲, 进行面对面问卷调查。调查对象分为两组, 曾出现过敏性疾病症状且被诊断为过敏性疾病的婴幼儿为过敏组(2 113例)和从未发生过过敏性疾病症状的婴幼儿为对照组(6 303例)。**结果** 父母双方有过敏史和父母单方有过敏史均为婴幼儿发生过敏的危险因素, 父母双方均有过敏史($OR=3.950$)的危险关联强度高于父母单方有过敏史者($OR=2.277$); 孕期使用抗生素($OR=1.396$)、孕期接触消毒剂及清洁剂($OR=1.386$)、孕期吸烟或接触吸烟环境($OR=1.301$)、剖宫产($OR=1.255$)是婴幼儿发生过敏性疾病的危险因素, 各因素组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 婴幼儿过敏预防重点在孕产期的一级预防, 应避免无临床指征情况下剖宫产、孕期滥用抗生素和消毒剂以及接触烟草。

【关键词】 过敏性疾病; 婴幼儿; 危险因素; 孕期

基金项目: 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心科研项目(FY2014004)

Role of maternal drug use and environmental exposure during pregnancy and delivery pattern in allergic infants and toddlers

Wang Shuo, Wang Huishan, Jiang Jingxiong, Wang Yan, Xu Tao
National Center of Women and Children's Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100081, China

Corresponding author: Xu Tao, Email: xutao6622@chinawch.org.cn

【Abstract】 Objective To understand correlation between maternal drug use and environmental exposure during pregnancy and delivery pattern and allergy in infants and toddlers, and provide theoretical bases for the early prevention and intervention of infantile allergies. **Methods** Case control study based on cross-sectional investigation was conducted. Thirty-three cities were selected in China. Randomly cluster sampling method was used to select a community in each city as the study sample, the women with infants aged 0-24 months were interviewed in the form of face-to-face questionnaire survey. Infants and toddlers were divided into two groups: case group, including 2 113 children who had allergic symptoms and were diagnosed with allergic disease, and control group, including 6 303 children who never had symptoms of allergic disease. **Results** Children whose parents had allergic disease histories were more likely to have allergic disease ($OR=3.950$) compared with the children whose mother or father had allergic disease histories ($OR=2.277$). Maternal use of antibiotics ($OR=1.396$), disinfectant exposure ($OR=1.386$), smoking exposure ($OR=1.301$) during pregnancy and cesarean delivery ($OR=1.255$) were risk factors for allergic disease in infants and toddlers, the differences were significant ($P<0.05$). **Conclusion** It is essential to conduct primary prevention of infant allergy during pregnancy, and it is necessary to avoid unnecessary cesarean delivery and irrational antibiotic use, disinfectant and smoking exposures during pregnancy.

【Key words】 Allergy; Infant and toddler; Risk factor; Pregnancy

Fund program: Research Program of National Center of Women and Children's Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention (FY2014004)

儿童过敏性疾病患病比例在全球呈逐年上升趋势, 已成为威胁儿童健康的重大公共卫生问题^[1-2]。

过敏的发生和发展在儿童个体有着复杂的自然进程, 过敏反应一旦触发可能难以治愈且伴随儿童一

生,因此研究过敏性疾病相关的影响因素,提高孕产妇和儿童家长的过敏预防意识,就显得尤为重要。本研究分析了 2015 年在全国 33 个城市开展的一项婴幼儿过敏性疾病现况调查资料数据,探讨孕产期母亲用药、环境接触及分娩方式对婴幼儿过敏性疾病发生的影响。

对象与方法

1. 调查对象:按我国的地理和人口分布,在全国范围内选择 33 个地市级以上城市,包括华北(北京、石家庄、太原、秦皇岛、长治)、华东(济南、青岛、南京、南昌、芜湖、徐州、无锡、赣州)、华中(郑州、长沙、武汉、宜昌、衡阳)、华南(广州、深圳、珠海、东莞、福州、厦门、南宁、柳州)、西北和西南(成都、西安、重庆、绵阳)、东北(哈尔滨、沈阳、大连)。调查对象为 0~24 月龄婴幼儿。入选标准为出生足月儿,无严重心血管疾病、肺部疾病、肾脏疾病和代谢性疾病;母亲为调查地区常住人口,并获得知情同意。排除标准为早产儿、足月低体重儿及其他高危患儿。

2. 调查方法:本研究为基于横断面调查的病例对照研究,采用整群抽样方法,在各城市的城区随机选择 1 个社区或儿童保健门诊作为样本区,自调查之日起,所有在该调查机构进行健康体检的常住婴幼儿母亲均为调查对象,招募 0~6、7~12、13~24 月龄 3 个年龄组婴幼儿各 100 例。调查员为调查单位的医务人员,调查方式采用一对一、面对面询问。调查问卷内容:①婴儿过敏性疾病症状的发生情况:参考中华医学会儿科学分会推荐的《婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识》^[3],通过问诊判定婴幼儿目前和既往过敏性疾病症状的发生情况;②婴幼儿过敏性疾病确诊情况:曾发生或正在发生过敏性疾病症状,并经三级以上医院确诊为过敏性疾病(包括食物过敏、过敏性哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎);③婴幼儿及其父母亲的基本情况:婴幼儿的月龄、性别及父母亲过敏史;④孕期暴露因素:孕期是否使用抗生素、孕期是否使用解热镇痛药、孕期吸烟或经常接触吸烟环境、孕期经常使用消毒剂清洁剂、孕期补充益生菌、孕期补充维生素 AD;⑤分娩方式:自然产或剖宫产。

3. 质量控制:国内多领域(妇幼保健、免疫、呼吸、消化及流行病学和卫生统计)专家成立专家组,对项目方案设计实施和统计分析给予指导和质量控制。现场调查启动前,专家组成员对参与调查的医务人员进行项目培训,统一问询方法和过敏性疾病

症状的识别方法。问卷采用电子问卷的形式,可以从程序上对问卷结果进行实时的质量控制;问卷完成后以 Excel 文件形式实时上传至项目协作组的数据中心,由项目管理人员进行总体质控。

4. 统计学分析:计数资料的组间比较采用 χ^2 检验的单因素分析方法。多因素分析使用二分类 logistic 回归模型分析婴幼儿过敏的影响因素。logistic 回归模型的应变量为曾出现过敏性疾病症状且被诊断为过敏性疾病的婴幼儿(过敏组)和从未发生过过敏性疾病症状的婴幼儿(对照组);自变量分别为性别、父母过敏史、孕期暴露因素(孕期使用抗生素、孕期使用解热镇痛药、孕期吸烟或接触吸烟环境、孕期接触消毒剂清洁剂、孕期补充益生菌、孕期补充维生素 AD)、分娩方式。其中,父母过敏史有 3 个级别:父母无过敏史、父母单方有过敏史、父母双方有过敏史,在多因素模型中转化为哑变量。采用逐步回归法建立模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,危险因素与过敏性疾病关联强度使用 OR 值表示。统计分析使用 SAS 9.1 和 Excel 软件。

结 果

1. 样本人群特征:共收集有效问卷 10 693 份。其中过敏组 2 113 例,男婴 1 165 例(20.6%)、女婴 948 例(18.8%);0~6 月龄 660 例(18.1%)、7~12 月龄 694 例(19.5%)、13~24 月龄 759 例(21.7%);食物过敏 263 例(2.5%)、哮喘 20 例(0.2%)、过敏性鼻炎 94 例(0.9%)、特应性皮炎 1 980 例(18.5%),见表 1。对照组 6 303 例和出现过敏性疾病症状但未就医诊断的婴幼儿 2 277 例。

表 1 我国 33 个城市样本人群中 0~24 月龄婴幼儿过敏性疾病确诊情况

月龄/性别	例数	食物过敏	哮喘	过敏性鼻炎	特应性皮炎
0~6	3 643	48(1.3)	2(0.1)	13(0.4)	639(17.5)
7~12	3 557	90(2.5)	2(0.1)	35(1.0)	643(18.1)
13~24	3 493	125(3.6)	16(0.5)	46(1.3)	698(20.0)
χ^2 值	-	38.108 8	20.410 7	19.536 3	7.733 0
P 值	-	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.020 9
男婴	5 641	159(2.8)	16(0.3)	52(0.9)	1 089(19.3)
女婴	5 052	104(2.1)	4(0.1)	42(0.8)	891(17.6)
χ^2 值	-	6.417 6	5.967 9	0.250 3	4.917 5
P 值	-	0.011 3	0.014 6	0.616 8	0.026 6

注:括号外数据为例数,括号内数据为发生率(%)

2. 多因素分析:见表 2、3。

(1)过敏史:父母双方有过敏史和父母单方有过敏史均为婴幼儿发生过敏的危险因素。父母双方均有过敏史($OR = 3.950, 95\%CI: 3.159 \sim 4.940$)的危险

表2 0~24月龄婴幼儿过敏性疾病影响因素的单因素分析

影响因素	过敏组		对照组		χ^2 值	P值
	构成比(%)	例数	构成比(%)	例数		
父母过敏史					357.678 7	<0.0001
双方均有	8.2	174	2.7	167		
单方有	33.4	705	18.8	1 187		
双方均无	58.4	1 234	78.5	4 949		
孕期使用抗生素					14.624 1	0.000 1
是	4.3	91	2.7	167		
否	95.69	2 022	97.3	6 136		
孕期使用解热镇痛药					7.302 5	0.006 9
是	2.3	48	1.4	89		
否	97.7	2 065	98.6	6 214		
孕期接触消毒剂清洁剂					55.576 6	<0.000 1
是	80.9	1 710	72.7	4 585		
否	19.1	403	27.3	1 718		
孕期吸烟或经常接触吸烟环境					27.201 4	<0.000 1
是	16.8	355	12.3	777		
否	83.2	1 758	87.7	5 526		
孕期补充维生素AD					1.137 1	0.286 3
是	3.9	83	4.5	282		
否	96.1	2 030	95.5	6 021		
孕期补充益生菌					8.353 8	0.003 8
是	1.8	39	3.0	191		
否	98.2	2 074	97.0	6 112		
分娩方式					23.429 3	<0.000 1
剖宫产	52.5	1 108	46.4	2 922		
自然产	47.5	1 005	53.6	3 381		

表3 0~24月龄婴幼儿过敏性疾病影响因素的多因素分析

影响因素	β 值	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
男/女婴	0.156 4	0.051 9	9.078 7	0.002 6	1.169(1.056 ~ 1.294)
父母双方有过敏史/父母均无	1.373 7	0.114 1	145.009 9	<0.000 1	3.950(3.159 ~ 4.940)
父母单方有过敏史/父母均无	0.822 8	0.057 8	202.636 1	<0.000 1	2.277(2.033 ~ 2.550)
孕期使用抗生素/否	0.334 0	0.138 5	5.812 2	0.015 9	1.396(1.064 ~ 1.832)
孕期使用解热镇痛药/否	0.353 5	0.188 5	3.515 0	0.060 8	1.424(0.984 ~ 2.061)
孕期接触消毒剂清洁剂等/否	0.326 6	0.060 4	29.240 4	<0.000 1	1.386(1.232 ~ 1.561)
孕期吸烟或接触吸烟环境/否	0.263 2	0.072 0	13.363 8	0.000 3	1.301(1.130 ~ 1.498)
孕期补充维生素AD/否	-0.066 0	0.134 7	0.239 8	0.624 4	0.936(0.719 ~ 1.219)
孕期补充益生菌/否	-0.523 6	0.185 9	7.934 7	0.004 8	0.592(0.412 ~ 0.853)
剖宫产/自然产	0.227 1	0.051 7	19.265 1	<0.000 1	1.255(1.134 ~ 1.389)

关联强度高于父母单方有过敏史($OR=2.277, 95\%CI: 2.033 \sim 2.550$)。过敏组中父母双方均有、单方有、双方均无过敏史的构成比分别为 8.2%、33.4%和 58.4%;对照组的构成比分别为 2.7%、18.8%和 78.5%。

(2) 孕期用药和环境接触: 孕期使用抗生素($OR=1.396, 95\%CI: 1.064 \sim 1.832$)、孕期接触消毒剂清洁剂($OR=1.386, 95\%CI: 1.232 \sim 1.561$)、孕期吸烟或接触吸烟环境($OR=1.301, 95\%CI: 1.130 \sim 1.498$)是婴幼儿发生过敏性疾病的危险因素; 孕期补充益生菌是婴幼儿发生过敏性疾病的保护因素($OR=0.592, 95\%CI: 0.412 \sim 0.853$)。孕期使用解热镇痛药和孕期补充维生素AD未见统计学意义($P>0.05$)。

(3) 分娩方式: 与自然产相比较, 剖宫产是婴幼儿发生过敏性疾病的危险因素($OR=1.255, 95\%CI: 1.134 \sim 1.389$)。过敏组中剖宫产和自然产的构成比分别是 52.5%和 47.5%; 对照组中构成比分别为 46.4%和 53.6%。

讨 论

本研究分析显示, 各项婴幼儿过敏性疾病发生影响因素中, 关联强度最高的风险因素为父母亲双方或单方有过敏史。国外早期研究发现, 过敏性疾病有强烈的家族遗传倾向^[4-5]; 我国一项城市儿童哮喘的危险因素分析也认为家族遗传史是最主要的危险因素之一^[6]。我国 2009 年发布的《婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识》^[4]在诊断程序和方法中强调, 完整详细的病史采集, 特别是过敏家族史, 是婴儿过敏症诊断的基础。世界过敏反应组织(WAO)^[7]、中华医学会儿科学分会^[8]、美国过敏哮喘和免疫学会(AAAAI)^[9]、欧洲过敏和临床免疫学会(EAACI)^[10]出版的一系列儿童过敏预防、诊治指南和专家共识, 均将过敏家族史(尤其是一级亲属过敏史)确定为儿童过敏高危因素, 有过敏家族史的儿童被定义为过敏高风险群体。

本研究结果表明, 孕期补充益生菌对婴幼儿过敏发生有保护作用。国外 Meta 分析认为孕期服用益生菌可降低婴儿特应性皮炎的发生^[11], 但该结论目前还有争议, 缺乏大规模的临床研究确证^[12]。目前国内外均有指南推荐, 给婴幼儿应用益生菌制剂可以预防和辅助治疗过敏^[13]。

本研究结果还显示, 孕期吸烟或经常接触吸烟环境为婴幼儿过敏发生的危险因素。Banderali 等^[14]发表的一篇 Meta 分析综述了孕期父母吸烟对儿童未来健康的一系列影响, 其中就包括引发儿童哮喘和喘息。胎儿烟草暴露可以增加儿童和青少年罹患哮喘和喘息的风险, 并与 2 岁以内婴幼儿哮喘的发病呈强相关。Joubert 等^[15]从表观遗传学的角度分析

了母亲孕期吸烟对胎儿 DNA 的不良影响。丹麦一项全国性队列研究对 32 456 例孕妇随访 7 年,发现孕期维生素 D 的缺乏与儿童哮喘的发病存在关联,但维生素 D 的剂量与哮喘发病的关联尚未清楚^[16]。本研究调查了孕期母亲是否服用维生素 AD 制剂,单因素与多因素分析均未见统计学意义。

本文存在局限性。首先,婴幼儿过敏性疾病确诊的金标准为过敏原回避-激发试验,但这种方法无法在大规模现况调查中实际应用;研究中采用了病史采集与医务人员现场问诊相结合的调查方法来区分婴幼儿是否发生了过敏性疾病,参与调查的医务人员对婴幼儿家长进行问诊,同时采集病史,与三级医院的诊断结果相结合,尽量保证诊断结果的可靠性。其次,本文为回顾性调查,婴幼儿母亲在回忆孕产期相关因素时难免存在回忆偏倚;而调查影响因素的选择,主要是参考国际上众多队列研究和横断面研究已证实,或仍有争论的因素和假说,这些影响因素与我国儿童过敏性疾病发生的因果关系,还需观察性队列研究进一步证实。

总之,婴幼儿过敏性疾病发生的风险因素集中出现在孕产期,这一时期是婴幼儿过敏性疾病预防的最重要关口,过敏预防策略的重点就在于一级预防,倡导无临床指征情况下自然分娩、避免孕期抗生素和消毒剂的滥用,有过敏史的婴幼儿父母不仅要尽量回避可能诱发婴幼儿过敏的危险因素,还应了解婴幼儿过敏的相关症状,以期能及时发现、积极干预,控制婴幼儿过敏性疾病及其合并症的发生。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States [J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (1): e9-17. DOI: 10.1542/peds.2011-0204.
- [2] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].*中华儿科杂志*, 2013, 51 (10): 729-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
The National Cooperative Group on Childhood Asthma, Institute of Environmental Health and Related Product Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China [J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51 (10): 729-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
- [3] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.婴幼儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识[J].*中华儿科杂志*, 2009, 47 (11): 835-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.11.009.
The Subspecialty Group of Immunology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. The consensus on prevention, diagnosis and treatment for allergic diseases in infants [J]. *Chin J Pediatr*, 2009, 47 (11): 835-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.11.009.
- [4] Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history [J]. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27 (7): 752-760. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1997.310899.x.
- [5] Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101 (5): 587-593. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70164-2.
- [6] 王强,徐春雨,徐东群,等.中国城市儿童哮喘危险因素分析[J].*中华流行病学杂志*, 2014, 35 (3): 237-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.004.
Wang Q, Xu CY, Xu DQ, et al. Risks on asthma among city children in China: a nationwide case-control study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35 (3): 237-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.004.
- [7] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. WAO white book on allergy: update 2013 [M]. World Allergy Organization, 2013.
- [8] 中华医学会儿科学分会免疫学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华医学会儿科学分会消化学组,等.中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议[J].*中华儿科杂志*, 2013, 51 (3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.03.006.
The Subspecialty Group of Immunology, Group of Child Health Care, Group of Gastroenterology, et al. Chinese infant milk protein allergy diagnosis and evidence-based recommendations [J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51 (3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.03.006.
- [9] Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1 (1): 29-36. DOI: 10.1016/j.jaip.2012.09.003.
- [10] Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy [J]. *Allergy*, 2014, 69 (5): 590-601. DOI: 10.1111/all.12398.
- [11] Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136 (4): 952-961. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.031.
- [12] Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World allergy organization-mcmaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): prebiotics [J]. *World Allergy Organ J*, 2016, 9: 10. DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7.
- [13] Gdalevich M, Mimouni D, David M, et al. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and Meta-analysis of prospective studies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45 (4): 520-527. DOI: 10.1067/mjd.2001.114741.
- [14] Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 327. DOI: 10.1186/s12967-015-0690-y.
- [15] Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium Meta-analysis [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98 (4): 680-696. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019.
- [16] Maslova E, Hansen S, Thorne-Lyman AL, et al. Predicted vitamin D status in mid-pregnancy and child allergic disease [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25 (7): 706-713. DOI: 10.1111/pai.12295.

(收稿日期:2016-11-18)

(本文编辑:张林东)