

## 母乳喂养对儿童哮喘的影响研究进展

刘玉芹 董光辉

支气管哮喘是严重影响儿童身心健康的最常见的呼吸道疾病之一。近年来,随着社会现代化的发展及人类生活方式的改变,儿童哮喘的发病率和患病率呈现缓慢的增长趋势,甚至在许多发达国家呈下降趋势,但在发展中国家,其患病率却不断的升高<sup>[1]</sup>。儿童哮喘患病率的增加是由特异体质与现代化生活方式相互刺激所致。国内外许多学者对儿童哮喘的危险因素如遗传因素、环境因素进行了大量的研究,而这些研究大多都倾向于第二、三级的预防,即在哮喘发病后找出变应原,通过避免再次接触来预防发病。但有学者认为从婴儿期进行预防,防止其发展为特异体质,促进免疫系统正常发育的一级预防更为重要,母乳作为婴儿最早接触的暴露又含有众多免疫物质、抗感染因子等,被认为是儿童哮喘一级预防最重要的措施<sup>[2]</sup>。许多研究都表明,母乳喂养是儿童发生哮喘及相关呼吸系统疾病的重要影响因素<sup>[3-4]</sup>。此外,还有研究发现,母乳喂养不仅对儿童呼吸系统疾病的发生有影响,还可以增强或减弱其他环境危险因素对机体的损害<sup>[5-7]</sup>。而目前关于母乳喂养对儿童哮喘的近期影响及远期效应仍在探索当中,本文就相关方面综述如下。

### 一、母乳喂养与儿童哮喘

1. 母乳喂养减少儿童哮喘的发生:从母乳的众多有益物质来看,母乳喂养可以降低儿童发生哮喘的危险性。Strassburger 等<sup>[8]</sup>报道,6 个月以上的纯母乳喂养可以降低儿童哮喘的发生,而 Al-Makoshi 等<sup>[9]</sup>也认为母乳喂养大于 12 个月的儿童不易发生哮喘等过敏性疾病。Silvers 等<sup>[10]</sup>对新西兰 1 105 名儿童进行流行病学调查后发现,纯母乳喂养可以降低 6 岁以前儿童的哮喘发生率。Kull 等<sup>[11]</sup>随访了 3 825 名儿童后得出结论:纯母乳喂养大于 4 个月可以降低 8 岁以内儿童发生哮喘的危险 ( $OR = 0.63, 95\% CI: 0.50 \sim 0.78$ )。Gijsbers 等<sup>[12]</sup>通过问卷调查得知,在儿童是过敏体质、有家族过敏史的高危人群中,母乳喂养 6 个月的儿童发生哮喘的危险性低于非母乳喂养儿童。类似的研究也都表明,母乳喂养少于 3 个月或者少于 6 个月是哮喘发生的危险因素<sup>[13-14]</sup>。而对于那些与哮喘相关的哮喘样症状,也有学者在对 5 368 名婴儿建立的队列长期随访后发现:非母乳喂养或者母乳喂养时间过短会增加儿童 4 岁以前喘鸣、气短、

干咳和持续咳痰的发生率<sup>[15]</sup>。在国内,关于母乳喂养与哮喘之间的关系也有类似的报道。邝朝锋等<sup>[16]</sup>在医院收集的 520 例哮喘组儿童的母乳喂养率为 38.27%,非哮喘儿童的母乳喂养率为 59.65%,两组母乳喂养率差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),表明婴儿母乳喂养 6 个月在一定程度上可以减少儿童哮喘的发生率。

由于哮喘是由个体因素和环境因素共同作用引起的复杂疾病,因此目前关于母乳喂养可以降低儿童哮喘发生的机制仍不明确。儿童鼻腔发育尚未成熟,呼吸道特异性及非特异性免疫力低下,肺泡吞噬细胞功能也不完善,而乳铁蛋白、溶菌酶、干扰素、补体等的数量和活性不足更易使儿童发生呼吸道感染。呼吸道感染会活化气道内炎症细胞,破坏呼吸道上皮细胞的完整性,削弱气道防御能力,使变应原更易于侵入气道,从而诱发哮喘<sup>[17]</sup>。母乳喂养可以降低儿童哮喘的发生率,与母乳喂养降低婴幼儿呼吸道感染率和降低特异性变态反应有关,可能的机制包括以下几点:(1)母乳喂养能减少婴儿接触异种食物蛋白。婴儿消化系统尚未发育成熟,除母乳外的其他代乳品中含有的大分子蛋白可作为异种物质刺激机体发生过敏反应,而过早接触过敏原可能是发生哮喘的原因<sup>[18]</sup>。(2)母乳中含有免疫调节因子与抗炎因子,可以通过调节肠道菌群来辅助食物蛋白吸收<sup>[19]</sup>,特别是分泌性 IgA,可保护呼吸道免受变应原的刺激,减少病毒感染。(3)母乳中含有类激素、生长因子和酶类,这些物质可促进胃肠黏膜成熟,以阻止大分子物质吸收并调控哮喘的进展<sup>[20]</sup>。

2. 母乳喂养增加儿童哮喘的发生:尽管传统观点认为,母乳喂养可以降低儿童哮喘发生,然而仍有大量研究得出了不同的结果,认为母乳喂养并不能减少儿童哮喘的发生。Matheson 等<sup>[21]</sup>的一项研究发现母乳喂养是前期儿童发生哮喘的保护因素,而在 7 岁以后母乳喂养的儿童更易患有哮喘,这与 Mhrshahi 等<sup>[22]</sup>认为母乳喂养超过 6 个月将会对儿童发生哮喘等过敏性疾病带来更大危险的结果一致。Wegienka 等<sup>[23]</sup>的研究也发现母乳喂养儿童患过敏性疾病的危险性增加了 50%。新西兰一项对 1 037 名儿童的前瞻队列研究进一步表明,母乳不仅不能预防儿童哮喘,甚至可能增加以后哮喘发生率,可能的原因是母乳喂养减少了细菌与内毒素对免疫系统的作用,这种外来物质暴露的减少使婴幼儿免疫物质的主动获得变为由母体的被动转移,从而无法形成成熟的免疫应答机制<sup>[24]</sup>。其次如果母乳喂养前期儿童发生过敏反应后,母亲不停止母乳喂养,认为继续喂养将增强儿童免疫力反而延长母乳喂养时间,这不仅会削弱母乳喂养

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.09.020

基金项目:中华环境保护基金项目(CEPF2008-123-1-5)

作者单位:121001 锦州,辽宁医学院公共卫生学院流行病学与统计系(刘玉芹);中山大学公共卫生学院医学系(董光辉)

通信作者:董光辉,Email: donggh5@mail.sysu.edu.cn

对过敏性反应的保护作用,甚至也会使之成为儿童发生哮喘的危险因素<sup>[25]</sup>。

3. 母乳喂养对儿童哮喘的发生无影响:王从军等<sup>[26]</sup>对 500 例 4~14 岁儿童进行病例-对照研究后发现,哮喘儿童母乳喂养率为 78.9%,其他住院儿童母乳喂养率为 80.1%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.13, P > 0.05$ ),表明对于 4 岁以上儿童,哮喘的发生与喂养方式之间并无明显联系。Burqess 等<sup>[27]</sup>也认为是母乳喂养以及母乳喂养持续时间的长短均与 14 岁以内儿童哮喘发病率无关联。Björkstén 等<sup>[28]</sup>对来自 31 个国家的 206 453 例儿童进行分析后也发现,母乳喂养对哮喘、喘鸣现患等呼吸系统症状的发生无影响。对于出现这样的结果,学者们认为研究条件,研究对象的家庭、环境、基因背景、其他食物的摄入年龄等均可能对儿童哮喘的发生产生影响,同时母乳有时会被一些外来物质所污染,这些均可引起不良反应。较大儿童哮喘的发生可能多与机体过敏体质及变态反应有关,而目前没有明确的研究结果显示,母乳喂养能减少儿童变态反应的发生率。

4. 研究的局限性:无论母乳喂养与哮喘的关系如何,纵观以上研究,笔者发现此类研究普遍具有一定的局限性:首先儿童喂养情况一般是在儿童幼年时由母亲回忆所得,存在回忆偏倚;其次多数研究中被调查人群是以医院为基础的出生队列,大多来自社会经济地位较高的人群,因此存在选择偏倚;更重要的是部分研究并未排除母亲的过敏史或患有哮喘的影响,也并未对哺乳剂量进行测定,无法反应其剂量-效应关系。

#### 二、哮喘母亲母乳喂养对儿童哮喘的影响

Wright 等<sup>[29]</sup>指出,如果母亲是哮喘患者,那么其母乳是 6~13 岁儿童发生哮喘的高危险因素,可能为遗传基因缺陷所致。儿童发生哮喘的危险性与母亲是否患哮喘有关,一些研究已经证实哮喘母亲的乳汁成分与普通人群不完全一样,如辅助性 T 细胞-1 (Th1)/辅助性 T 细胞-2 (Th2) 比例降低<sup>[30]</sup>、不饱和长链脂肪酸水平不同<sup>[31]</sup>等,而这些均可影响儿童的免疫系统。因此,研究者认为哮喘母亲母乳中所含有的白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-5 (IL-5) 会使 Th1/Th2 细胞因子失衡,让机体处于致敏状态,从而影响儿童的免疫反应。Mihirshahi 等<sup>[32]</sup>也得出了类似的结论:母亲患有哮喘的儿童母乳喂养后哮喘发生率并没有降低,反而更易发生过敏反应。然而,有研究却提出了不同的观点:母乳喂养是后期哮喘危险因素,但以母亲是否患有哮喘进行调整进行分层分析后,母乳喂养则不再是哮喘的危险因素<sup>[33]</sup>。Oddy 等<sup>[34]</sup>也发现母乳喂养 < 4 个月,儿童患哮喘的危险性增加,而在调整母亲是否患有哮喘这个混杂因素后,母乳喂养不再对哮喘有影响。

三、母乳喂养与其他影响因素的交互效应对儿童哮喘的影响

大量的研究已表明,可吸入颗粒物 (PM<sub>10</sub>)、SO<sub>2</sub> 等大气污染物浓度过高是引起儿童发生呼吸系统疾病的危险因素,而母乳喂养对大气污染引起的儿童呼吸系统疾病具有一定

的保护作用<sup>[35-36]</sup>。同时,有研究指出,被动吸烟和非母乳喂养对儿童哮喘的发生有着协同效应<sup>[6]</sup>。美国一项调查也显示,暴露于环境烟草烟雾但母乳喂养的儿童发生哮喘的危险性要小于非母乳喂养儿童<sup>[37]</sup>。Woodward 等<sup>[7]</sup>对 2 125 名儿童进行问卷调查后发现,在母亲吸烟的条件下,非母乳喂养的儿童发生呼吸系统疾病的危险性是母乳喂养儿童的 7 倍,这与 Baker 等<sup>[5]</sup>认为母亲吸烟将对非母乳喂养的儿童发生哮喘带来更大危害的研究结果一致。

对于以上结果的解释目前并无一致的说法,但普遍认为可能的机制是白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-12 (IL-12) 是与 Th1、Th2 平衡有着密切的关系细胞因子,它们在过敏性哮喘的发生及发展中起着重要的免疫调节作用<sup>[38]</sup>,而 Th1、Th2 细胞因子失衡是哮喘发病的重要原因<sup>[39]</sup>。大气污染物中的 PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 及烟草烟雾中含有的焦油、尼古丁等有毒物质能在短时间内损伤气道黏膜,使呼吸道处于过敏状态,引起气道炎症、气道重塑及变形;动物研究发现尼古丁可以减少致敏大鼠树突状细胞释放 IL-10、IL-12 等细胞因子,并通过作用浓度和作用时间影响 IL-10 和 IL-12 的表达,导致 Th1、Th2 平衡偏倚,进而加重气道炎症浸润,增加气道高反应,最终引发哮喘<sup>[40]</sup>。母乳中含有 IL-10、IL-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等多种可以影响免疫系统功能的细胞因子,这些有效成分虽然不能直接抵消外来污染物对呼吸道的刺激,但可通过抑制多种促炎因子的产生及 Th1 细胞应答,促进 B 细胞增殖分化及抗体产生,打破大气污染物及烟草烟雾等有毒物质作用于机体产生的免疫失衡<sup>[7]</sup>,从而减少过敏反应的发生。

#### 四、研究展望

母乳喂养对儿童哮喘的发生及发展都有一定的影响,但具体效应目前仍有争议,鉴于母乳可能会受到母亲体质及诸多外在因素的影响,而哮喘也是一种在多基因和环境的复杂作用下发生的异质性疾病,因此对于两者之间关联性的基础研究还有待继续深入,以进一步明确两者之间是否存在因果关系及其关系的性质和特征,而此领域的研究也将为今后哮喘的治疗和防治提供新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(2):110-124.
- [2] 陶枫. 母乳对儿童哮喘的作用[J]. *医学综述*, 2007, 13(16): 1235-1236.
- [3] Tarrant M, Kwok MK, Lam TH, et al. Breastfeeding and childhood hospitalizations for infections [J]. *Epidemiology*, 2010, 21(6):847-854.
- [4] 刘玉芹, 赵洋, 刘苗苗, 等. 母乳喂养与儿童哮喘及哮喘样症状相关性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(8): 718-721.
- [5] Baker RJ, Hertz-Picciotto, Dostal M, et al. Coal home heating and environmental tobacco smoke in relation to lower respiratory illness in Czech children, from birth to 3 years of age [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(7):1126-1132.

- [6] Chen Y. Synergistic effect of passive smoking and artificial feeding on hospitalization for respiratory illness in early childhood [J]. *Chest*, 1989, 95(5):1004-1007.
- [7] Woodward A, Douglas RM, Graham NM, et al. Acute respiratory illness in Adelaide children: breastfeeding modifies the effect of passive smoking [J]. *J Epidemiol Community Health*, 1990, 44(3):224-230.
- [8] Strassburger SZ, Vitolo MR, Bortolini GA, et al. Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2010, 86(5):391-399.
- [9] Al-Makoshi A, Al-Frayh A, Turner S, et al. Breastfeeding practice and its association with respiratory symptoms and atopic disease in 1-3-year-old children in the city of Riyadh, central Saudi Arabia [J]. *Breastfeed Med*, 2013, 8(1):127-133.
- [10] Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age [J]. *J Pediatr*, 2010, 160(6):991-996.
- [11] Kull I, Melen E, Alm J, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young school children [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5):1013-1019.
- [12] Gijbers B, Mesters I, Knottnerus JA, et al. Factors associated with the initiation of breastfeeding in asthmatic families: the attitude-social influence-self-efficacy model [J]. *Breastfeed Med*, 2006, 1(4):236-246.
- [13] Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, et al. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2012, 40(3):164-171.
- [14] Jucú SC, Takano OA, Moraes LS, et al. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil [J]. *Cad Saude Publica*, 2012, 28(4):689-697.
- [15] Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, van der Valk RJ, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(1):81-89.
- [16] 邝朝锋, 欧少阳, 邹春山, 等. 婴儿喂养方式与儿童哮喘的相关性研究[J]. *中国医学工程*, 2011, 19(12):10-11.
- [17] 吴剑. 儿童支气管哮喘相关危险因素分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2010, 32(6):904-905.
- [18] 白枫, 黎海芪. 卵清蛋白过敏小鼠肺部免疫状态变化及黄褐毛忍冬总皂苷的干预作用[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(7):531-535.
- [19] Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, et al. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma [J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(5):899-905.
- [20] González J, Fernández M, García Fragoso L, et al. Exclusive breastfeeding reduces asthma in a group of children from the Caguas municipality of Puerto Rico [J]. *Bol Asoc Med P R*, 2010, 102(1):10-12.
- [21] Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, et al. Breastfeeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5):1051-1057.
- [22] Mhrshahi S, Ampon R, Webb K, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(5):671-679.
- [23] Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, et al. Breastfeeding history and childhood allergic status in a prospective birth cohort [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(1):78-83.
- [24] Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study [J]. *Lancet*, 2002, 360(9337):901-907.
- [25] Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Atopic disease and breast-feeding-cause or consequence? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(3):682-687.
- [26] 王从军, 雷中劲, 吴小艳, 等. 婴儿喂养与儿童支气管哮喘[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24:2060-2061.
- [27] Burqess SW, Dakin CJ, O' Callaghan MJ, et al. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(4):e787-792.
- [28] Björkstén B, Åit-Khaled N, Innes Asher M, et al. Global analysis of breastfeeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2011, 39(6):318-325.
- [29] Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood [J]. *Thorax*, 2001, 56(3):192-197.
- [30] Holt PG, Sly PD, Björkstén B, et al. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997, 8(2):53-58.
- [31] Duchén K, Yu G, Björkstén B. Atopic sensitization during the first year of life in relation to long chain polyunsaturated fatty acid levels in human milk [J]. *Pediatr Res*, 1998, 44(4):478-484.
- [32] Mhrshahi S, Ampon R, Webb K, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(5):671-679.
- [33] Elliott L, Henderson J, Northstone K, et al. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(1):49-54.
- [34] Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH, et al. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110(1):65-67.
- [35] Dong GH, Chen T, Liu MM, et al. Gender differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: northeast Chinese children health study [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22470.
- [36] Orazio F, Nespola L, Ito K, et al. Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(11):1780-1785.
- [37] Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, et al. Breastfeeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(2):328-336.
- [38] Hellings PW, Kasran A, Bullen D, et al. IL-10 and IL-12 independent down-regulation of allergic sensitization by stimulating of CD40 signaling [J]. *J Immunol*, 2006, 177(8):5138-5144.
- [39] Shi YH, Shi GC, Wan HY, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma [J]. *Chin Med J (Enl)*, 2011, 124(13):1951-1956.
- [40] 李毅, 杜永成, 许建英. 不同条件下尼古丁对致敏大鼠树突状细胞分泌 IL-10 及 IL-12 的影响 [J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2011, 5(2):19-22.

(收稿日期:2014-06-26)

(本文编辑:郑湃)