

母孕期及婴儿期服用抑酸药物与儿童哮喘相关性的Meta分析

陈捷 张立

[摘要] 目的 评估母孕期及婴儿期服用抑酸药与发生儿童哮喘的关系。方法 全面检索PubMed、Medline、Embase、Cochrane、EBSCO、Web of Science、CNKI及万方数据库,检索时限截止2019年5月,筛选文献、提取资料、评价文献质量后,使用stata11.0软件进行Meta分析。结果 共纳入9项研究,Newcastle-Ottawa量表评分均在6分以上,文献质量均较高。合并后结果显示,母孕期及婴儿期服用抑酸药物可明显增加儿童哮喘发生风险。口服所有抑酸药物、质子泵抑制剂(PPI)及H₂受体拮抗剂(H₂RAs)人群中儿童哮喘发生率分别为10.9%、10.7%、12.2%,合并OR分别为1.35、1.51、1.56。结论 母孕期及婴儿期服用抑酸药物可明显增加哮喘发生的风险。

[关键词] 母孕期; 婴儿期; 抑酸药物; 儿童哮喘

Association between usage of acid-suppressive medications during pregnancy and infancy and the risk of childhood asthma: A meta-analysis CHEN Jie, ZHANG Li. Department of Respiratory Medicine, Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou 310022, China.

[Abstract] **Objective** To explore the association between the usage of acid-suppressive medications during pregnancy and infancy and development of asthma in childhood. **Methods** The database including PubMed, Medline, Embase, Cochrane, EBSCO, Web of Science, CNKI and Wanfang were searched from inception to May, 2019. After extracting data and assessing the quality of the included studies, the stata11.0 software was used. **Results** Totally 9 population-based studies were included in the final analysis. The quality of studies are high, which the Newcastle Ottawa scale scores are higher than 6. The pooled results indicated that using acid-suppressing drugs during pregnancy and infancy significantly increased the risk of asthma in children. The incidence of childhood asthma in overall oral acid-suppressing drugs, proton pump inhibitors (PPI) and H₂ receptor antagonists (H₂RAs) were 10.9%, 10.7%, and 12.2%, respectively, and the combined OR were 1.35, 1.51, and 1.56 respectively. **Conclusion** Using acid-suppressing drugs during pregnancy and infancy can significantly increase the risk of childhood asthma.

[Key words] pregnancy; infancy; acid-suppressive medications; childhood asthma

哮喘是一种复杂的慢性疾病。近十年间,儿童哮喘发病率逐年上升^[1,2]。环境暴露与遗传之间的相互作用是哮喘发生的重要因素,大量文献发现儿童哮喘或过敏的易感性在其出生前或婴儿期期间就已经建立^[3~5]。而母孕期及婴儿期期间相关药物的服用有增加这种易感性风险的可能。妊娠期间80%孕妇合并有胃食管反流症,而抑酸药物被认为是有效且安全的治疗药物^[6,7]。抑酸药物抑制了蛋白消化

吸收,改变了消化道免疫系统对抗食物抗原的方式,使得机体产生过敏反应^[8]。越来越多的流行病学研究调查了产前或婴儿期期间服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)及H₂受体拮抗剂(histamine-2 receptor antagonist, H₂RAs)与儿童哮喘发生的关系^[9~17]。但对于抑酸药物的暴露是否增加儿童哮喘的风险仍有争议。鉴于此,本次研究采用Meta分析方法,全面评估与这些问题相关的证据。

1 资料与方法

1.1 检索方法 检索截止至2019年5月前发表的

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.001.004

作者单位:310022 浙江杭州,杭州市儿童医院呼吸内科

所有母孕期及婴儿期服用抑酸药物与儿童发生哮喘关系的相关文献。通过计算机检索PubMed、Medline、Embase、Cochrane、EBSCO、Web of Science、CNKI及万方数据库。英文检索词有“Protonpump inhibitor”“H₂ blockers”“H₂ receptor antagonist”“acidsuppressive drugs”“child asthma”“pregnancy”“infancy”。中文检索词有质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、抑酸剂、母孕期、婴儿期及儿童哮喘。

1.2 文献纳入标准 ①研究对象为母孕期服用抑酸药物后的儿童及婴儿期期间服用抑酸药物的儿童。②母孕期或婴儿期有抑酸药物、H₂RAs暴露。③观察指标为儿童哮喘发生率、发生风险。④文种为中文和英文。排除标准:①研究人群大于14周岁。②文献无法从原文或作者中提取可用数据或者无全文。

1.3 纳入文献质量评估及数据提取 由两个独立评价员独立筛选检索到的文献,决定是否纳入。如意见不统一,由双方讨论决定。根据Cochrane评价员手册对纳入的队列研究及类实验研究采用New-

castle-Ottawa量表进行质量评价^[18],最高分9分。

1.4 统计学方法 采用Stata 11.0软件进行Meta分析。首先对纳入研究数据进行异质性检验,若 $I^2 < 50\%$,则采用固定效应模型进行Meta分析;若 $I^2 > 50\%$,采取随机效应模型合并分析,并使用亚组分析及敏感性分析查找异质性来源。合并效应量选用相对危险度(odds risk, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI)表示;发表偏倚采用漏斗图及Egger's检验评估。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到相关文献245篇。仔细阅读题目及摘要后,初筛出54篇有关儿童哮喘患病率及危险因素的文献,进一步阅读文献内容筛选出14篇关于母孕期及婴儿期服用抑酸药物与儿童哮喘相关性的文章,最后排除Meta分析及无法获取的5篇文献,最终9篇非随机对照研究纳入Meta分析。9篇研究中有2篇病例交叉研究,7篇队列研究。

2.2 纳入研究的一般特征和文献的质量评价详见表1

表1 纳入文献基础资料及文献质量评估

文献	研究类型	抑酸药物	样本量 (实验组/对照组)	哮喘发生人数 (实验组/对照组)	随访时间	文献质量 评分/分
Dehlink 等 ^[9]	队列研究	PPI	2916/585716	220/ 21717	> 2年	8
		H ₂ RAs	1613/585716	114/ 29490		
		所有抑酸药	5645/585716	318/ 21717		
Andersen 等 ^[10]	队列研究	PPI	2238/194822	381/ 24125	平均6.8年	8
		H ₂ RAs	1605/195455	315/ 24191		
Källén 等 ^[11]	队列研究	所有抑酸药	2275/571277	161/ 29995	2~6年	8
Hak 等 ^[12]	病例交叉研究	PPI	1874/ 1874	13/ 7	> 3年	6
		H ₂ RAs	1874/ 1874	33/ 28		
		所有抑酸药	1874/ 1874	405/ 367		
Mulder 等 ^[13]	病例交叉研究	所有抑酸药	1253/ 8771	48/ 225	> 5.5年	6
Mulder 等 ^[14]	队列研究	PPI	319/ 33047	39/ 3630	平均4.9年	7
		H ₂ RAs	150/ 33047	29/ 3630		
		所有抑酸药	489/ 33047	72/ 3630		
Yitshak-Sade 等 ^[15]	队列研究	所有抑酸药	5025/ 86403	669/ 10558	3~13年	7
Cea Soriano 等 ^[16]	队列研究	PPI	816/ 7745	60/ 526	1~6年	7
		H ₂ RAs	1414/ 7745	164/ 526		
		所有抑酸药	2371/ 7745	237/ 526		
Mitre 等 ^[17]	队列研究	PPI	13687/611370	2568/ 77327	平均4.6年	6
		H ₂ RAs	60209/611370	9818/ 77327		

2.3 Meta分析结果

率的Meta分析见图1

2.3.1 所有抑酸药物暴露的人群中儿童哮喘发生

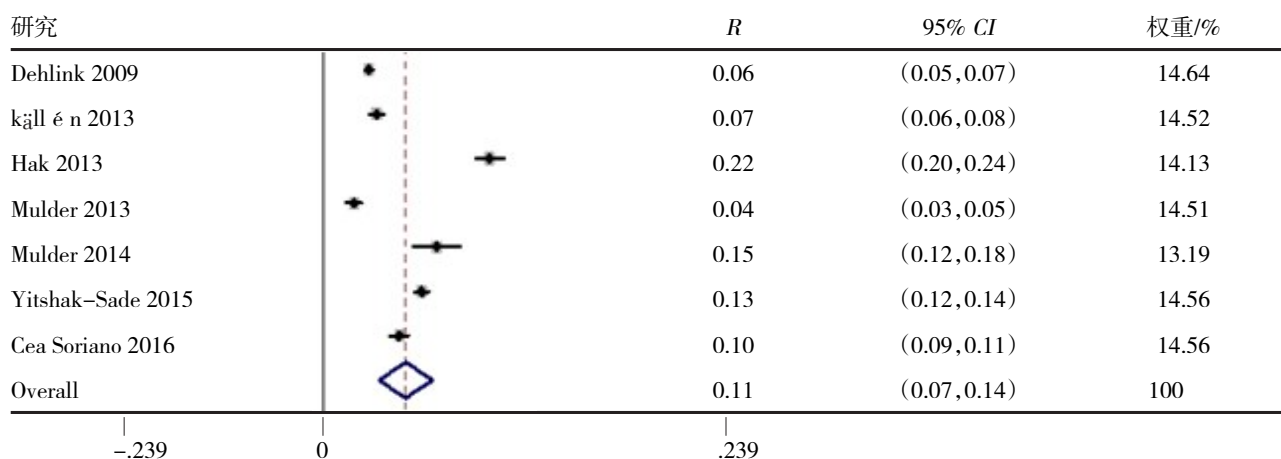


图1 所有抑酸药物暴露的人群中儿童哮喘发生率合并分析结果

由图1所见,抑酸药物暴露的人群中儿童哮喘发生率为0.11(10.9%)。

2.3.2 母孕期及婴儿期抑酸药物暴露与儿童哮喘发生风险关系的Meta分析见图2

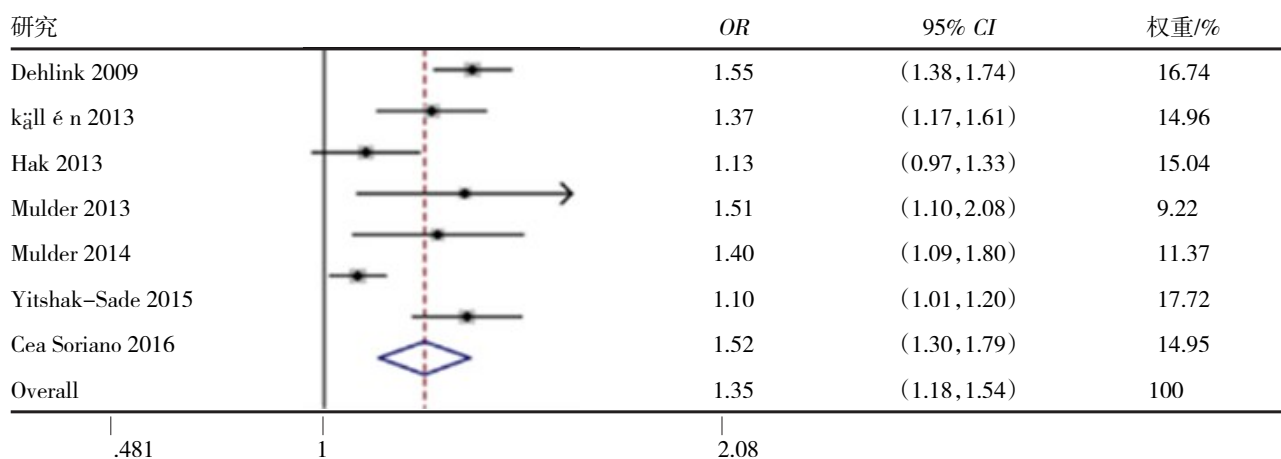


图2 所有抑酸药物的暴露与儿童哮喘发生关系合并分析结果

由图2所见,所有的抑酸药物暴露可明显增加儿童哮喘发生风险($OR=1.35, P<0.05$)。

2.3.2.1 PPI暴露的人群中儿童哮喘发生率的Meta分析见图3

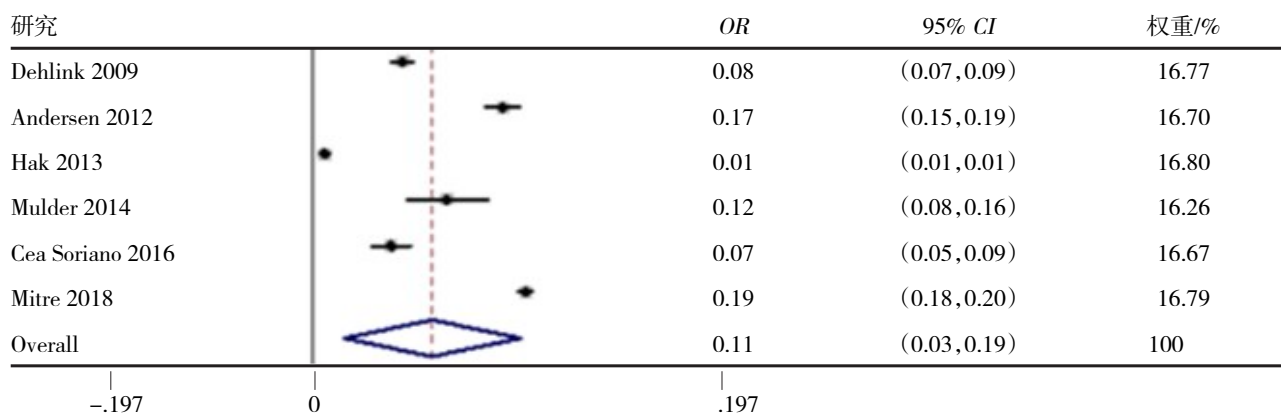


图3 PPI暴露的人群中儿童哮喘发生率合并分析结果

由图3所见,PPI暴露的人群中儿童哮喘发生率为0.11(10.7%)。

2.3.2.2 母孕期及婴儿期PPI暴露与儿童哮喘发生风险关系的Meta分析见图4

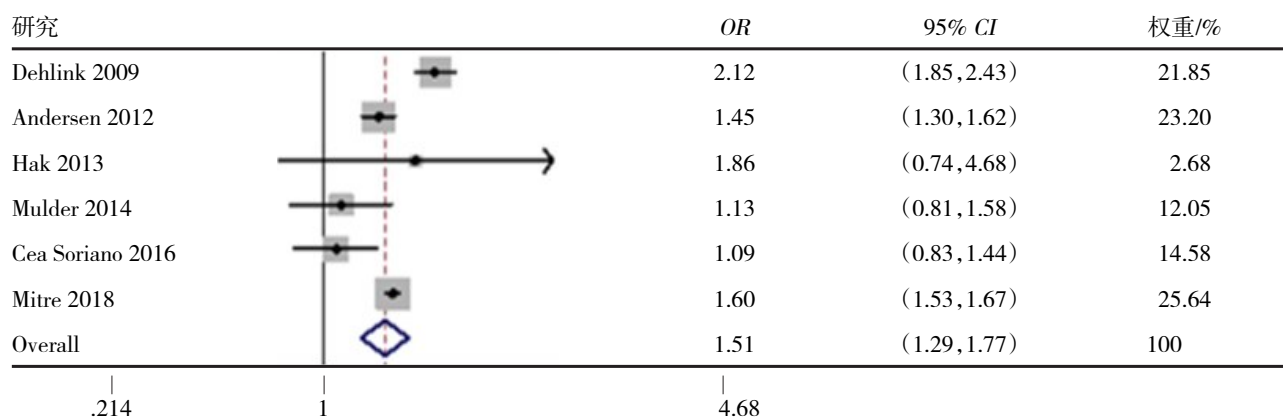
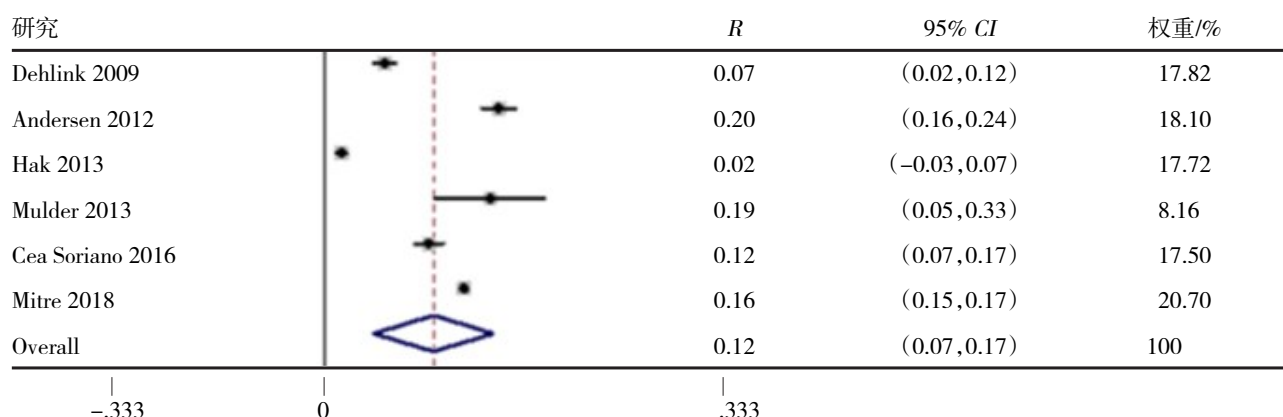
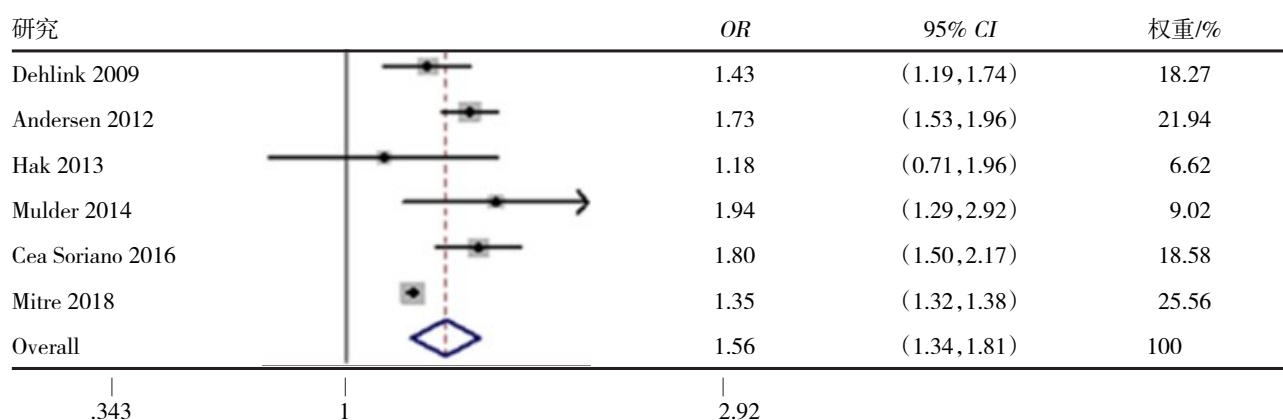


图4 PPI暴露与儿童哮喘发生关系合并分析结果

由图4所见,PPI暴露可明显增加儿童哮喘发生风险($OR=1.51, P<0.05$)。

2.3.3 H₂RAs暴露的人群中儿童哮喘发生率的Meta分析见图5图5 H₂RAs暴露的人群中儿童哮喘发生率合并分析结果

由图5所见,H₂RAs暴露的人群中儿童哮喘发生率为0.12(12.2%)。

2.3.4 母孕期及婴儿期H₂RAs暴露与儿童哮喘发生风险关系的Meta分析见图6图6 H₂RAs暴露对儿童哮喘发生关系的合并分析结果

由图6所见,H₂RAs暴露可明显增加儿童哮喘发生风险($OR=1.56, P<0.05$)。

2.4 发表偏倚 漏斗图显示基本对称,Egger's 检验 P 均小于25%。

3 讨论

哮喘是由多种细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。产前及婴儿期相关药物的暴露,如使用抗生素、扑热息痛、叶酸、抑酸药物和母孕期吸

烟/被动吸烟等被认为是儿童哮喘发生的诱因^[17,19,20]。随着母孕期及婴儿期抑酸药物的广泛应用,其不良反应的报道也逐渐增多,故本文通过系统性分析总结了孕期及婴儿期服用抑酸药与儿童哮喘的关系,为临床孕期及婴儿期服用抑酸药安全评估提供依据。

本次研究通过合并分析发现,孕期及婴儿期使用抑酸药物的人群中儿童哮喘发生率为(10.9%~12.2%),远高于全国儿童哮喘累计患病率(3.02%)^[21]。有研究发现抑酸药物可通过干扰胃中食物蛋白消化吸收,导致食物蛋白变性而具有抗原性,形成过敏源^[8]。此外,有研究报道抑酸药可以通过胎盘,在器官形成期对胎儿的免疫系统发育造成影响^[22,23]。这些均可增加孕期及婴儿期抑酸药物人群中的儿童哮喘发生率。Dehlink等^[9]首次提出母孕期抑酸药物对儿童哮喘病的影响。其后多项研究均发现母孕期PPI及H₂RAs暴露与儿童哮喘的发生相关(*RR/OR*:1.2~1.5)^[9~12,15,16]。本次研究通过合并分析后发现抑酸药物暴露可明显增加儿童哮喘发生风险(*OR*:1.35),与上述结果相符,说明孕期及婴儿期抑酸药物的暴露是导致儿童哮喘发病的危险因素。Mulder等^[14]研究还发现两者的关联随着孕期抑酸药物每日暴露剂量增加而增加。Th1/Th2细胞功能的失衡是哮喘发生的免疫学基础^[24]。胎儿期以Th2细胞为免疫优势细胞,出生后在机体调节下使得Th0细胞向Th1细胞分化,使得Th1/Th2逐渐趋向平衡并形成免疫耐受,从而抑制哮喘等变应性疾病的发生发展。研究发现母体中抑酸药物可诱导胎儿体内免疫球蛋白E产生,进而增加Th2介导的过敏反应^[22,25],胎儿机体将持续以Th2为优势应答,最终延缓了个体免疫系统成熟,导致哮喘等变应性疾病的发生。胃食管反流病在婴幼儿期间较为常见,尽管抑酸药物被认为是婴幼儿的安全药物,但多项研究仍不建议婴幼儿期过多使用抑酸药物^[26]。纳入的9项文献中仅有Mitre等^[17]一项研究是针对婴幼儿口服抑酸药物与儿童哮喘发生的关系。他们的研究发现婴幼儿前6个月服用PPI及H₂RAs可明显增加儿童哮喘发生风险(*HR*:1.25,95%*CI* 1.21~1.29及*HR*:1.41,95%*CI* 1.31~1.52)。

本次Meta分析仍有不足之处。首先,本次研究在分析所有抑酸药物及PPI暴露与儿童哮喘发生的关联时,发现各研究之间存在明显异质性,通过亚组分析及敏感性分析排除掉相关文献后,异质性明

显下降。其次,各研究对母孕期及婴幼儿期服用抑酸药服用的具体时期、剂量等因素的相关信息较为局限。第三,由于缺乏患有胃食管反流症而未服抑酸药物的病例作为对照,不能排除胃食管反流症对哮喘发生的影响。

参考文献

- Koplin JJ, Mills EN, Allen KJ. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: Is there really a western world epidemic? [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15(5):409-416.
- Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: The global initiative for asthma in relation to national guidelines[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2):99-103.
- Hirai K, Enseki M, Tabata H, et al. Objective measurement of frequency and pattern of nocturnal cough in children with asthma exacerbation[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117(2):169-174.
- Matsui EC, Abramson SL, Sandel MT. Section on allergy and immunology; council on environmental health. indoor environmental control practices and asthma management [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(5):e20162589.
- Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1):3-13.
- Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: A systematic review on the benefit of raft forming agents[J]. *Minerva Ginecol*, 2013, 65(5):541-549.
- Nikolov A, Pevichev S, Petrova D. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy [in Bulgarian] [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2013, 52(7):35-40.
- Schöll I, Ackermann U, Ozdemir C, et al. Antiulcer treatment during pregnancy induces food allergy in mouse mothers and a Th2-bias in their offspring[J]. *FASEB J*, 2007, 21(4):1264-1270.
- Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, et al. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: A population-based register study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(2):246-253.
- Andersen AB, Erichsen R, Farkas DK, et al. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(10):1190-1198.
- Källén B, Finnström O, Nygren KG, et al. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24(1):28-32.
- Hak E, Mulder B, Schuiling-Veninga CC, et al. Use of ac-

- idsuppressive drugs in pregnancy and the risk of childhood asthma: Bidirectional crossover study using the general practice research database[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(11): 1097-1104.
- 13 Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos JH, et al. Acidsuppressive drug use in pregnancy and the toddler's asthma risk: A crossover, case-control study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6): 1438-1440.
- 14 Mulder B, Schuiling-Veninga CC, Bos HJ, et al. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: A cohort study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(2): 261-269.
- 15 Yitshak-Sade M, Gorodischer R, Aviram M, et al. Prenatal exposure to H2 blockers and to proton pump inhibitors and asthma development in offspring[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(1): 116-123.
- 16 Cea Soriano L, Hernández-Díaz S, Johansson S, et al. Exposure to acid-suppressing drugs during pregnancy and the risk of asthma in childhood: An observational cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(3): 427-437.
- 17 Mitre E, Susi A, Kropp LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(6): e180315.
- 18 Wells GA, Shea BJ, O'Connell J, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis[EB/OL]. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- 19 Zhao D, Su H, Cheng J, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: a meta analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(8): 756-764.
- 20 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.
- 21 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)[S]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- 22 Szepefalusi Z, Loibichler C, Pichler J, et al. Direct evidence for transplacental allergen transfer[J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(3): 404-407.
- 23 Jedrychowski W, Galas A, Whyatt R, et al. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2006, 19(1): 70-76.
- 24 Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(3): 450-463.
- 25 Schöll I, Ackermann U, Ozdemir C, et al. Anti-ulcer treatment during pregnancy induces food allergy in mouse mothers and a Th2-bias in their offspring[J]. *FASEB J*, 2007, 21(4): 1264-1270.
- 26 Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: How it came about, why it's wrong, and what to do about it[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(2): 193-198.

(收稿日期 2019-10-18)

(本文编辑 蔡华波)