

吸入糖皮质激素对哮喘儿童骨龄及生长发育的影响

王涛¹ 李云¹ 叶义言² 黄寒¹ 易红玲¹ 陈敏¹ 郭纯¹

(1. 湖南省人民医院儿科, 湖南 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

【摘要】目的 长期吸入糖皮质激素是哮喘的首选治疗方法,但国内外对于年幼儿童长期吸入糖皮质激素治疗的安全性仍有争议,本研究旨在探讨支气管哮喘患儿吸入糖皮质激素对骨龄及生长发育的影响。**方法** 73例支气管哮喘患儿给予丙酸氟替卡松吸入治疗,剂量250 μg/d,3个月后减量1/3续用3个月,再减为125 μg/d续用6个月,治疗后观察疗效,治疗前后分别测量骨龄、身高、体重。**结果** 入选患儿治疗后身高、体重及RUS骨龄增长与正常儿童差异无统计学意义($P>0.05$);体重指数(BMI)治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前后C骨龄与年龄差值分别为-0.2(-0.6,0.8)岁、-0.5(-1.0,0.6)岁,治疗后明显比治疗前延迟($P<0.05$)。**结论** 哮喘患儿吸入糖皮质激素治疗1年对C骨龄发育有一定抑制作用,对RUS骨龄、身高、体重及BMI无明显影响;长期糖皮质激素治疗的患儿应监测生长发育状况。 [中国当代儿科杂志,2012,14(5):359-361]

【关键词】 吸入糖皮质激素;骨龄;身高;体重;体重指数;儿童
【中图分类号】 R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2012)05-0359-03

Effects of inhaled corticosteroids on bone age and growth in children with asthma

WANG Tao, LI Yun, YE Yi-Yan, HUANG Han, YI Hong-Ling, CHEN Min, GUO Chun. Department of Pediatrics, People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410005, China (Li Y, Email: liyunpd@163.com)

Abstract: Objective Long-term inhaled corticosteroids are the preferred treatment for asthma, but their safety still controversial. The aim of the present study was to explore the effects of inhaled corticosteroids on bone age and growth in children with asthma. **Methods** Seventy-three children with asthma received inhaled fluticasone treatment at a starting dosage of 250 μg/d for 3 months, when the dosage was reduced by a third. Three months later, the patients were treated with fluticasone at a dosage of 125 μg/d for 6 months. Bone age, heights and weights were measured before and one year of treatment. **Results** The increase in the heights, weights and RUS (radius, ulna and short finger bones) bone age of the children with asthma after one year of treatment was not significantly different from healthy children. There were no significant differences in body mass index (BMI) before and after one year of treatment, however the level of carpal bone age [-0.2(-0.6,0.8) years] was delayed after therapy compared to before treatment [-0.5(-1.0,0.6) years] ($P<0.05$). **Conclusions** Treatment with inhaled corticosteroids for 1 year may suppress the level of carpal bone age, but the level of RUS bone age, heights, weights and BMI are not affected. It is necessary to monitor the growth of children with asthma who receive long-term inhaled corticosteroid treatment. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):359-361]

Key words: Inhaled corticosteroid; Bone age; Body height; Body weight; Body mass index; Child

吸入糖皮质激素(ICS)是儿童哮喘长期治疗的首选药物,虽然吸入给药降低了口服或注射糖皮质激素全身不良反应发生的风险,但国内外对其安全性的研究尚无定论,Wasserman等^[1]给予2~4岁哮喘患儿吸入辅舒酮进行随机双盲试验,88 μg/次,每日2次,12周后发现患儿身高增长速度及12 h尿皮质醇分泌水平与安慰组比较无明显差别;而 Gradman等^[2]随机给予哮喘患儿布地奈德每日200 μg吸入,或孟鲁司特钠每日5 mg口服治疗1年,结果发现布地奈德组患儿小腿和身高增长速度明显低于孟鲁司特钠组。国内研究主要关注身高、骨代谢及下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA),缺乏对患儿骨龄及体重指数(BMI)的观察。因此本研究给予哮喘患儿丙酸氟替卡松配合储雾罐吸入治疗,追踪观察73例哮喘患儿规范治疗后骨龄、身高、体重及BMI的变化,探讨ICS治疗的有效性及安全性,以期为指导临床用药提供依据。

[收稿日期]2011-10-17;[修回日期]2011-12-05
[基金项目]湖南省卫生厅指导项目(B2006-036)。
[作者简介]王涛,女,硕士,主治医师。
[通信作者]李云,主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

资料来源于 2008 年 7 月至 2010 年 7 月儿科哮喘门诊诊治的 89 例患儿,均符合中重度哮喘诊断标准^[3],排除其他慢性器质性疾病,所有患儿饮食正常,近半年内无糖皮质激素、维生素 D 制剂应用史,父母身高无异常。剔除未遵医嘱规范化治疗患儿 10 例,失访患儿 6 例,最终观察组患儿 73 例,其中男 51 例,女 22 例;初查年龄最小 2.2 岁,最大 7 岁,平均初查年龄 4.6 岁。

本研究正常儿童骨龄增长以 1 岁/年为标准;正常儿童身高、体重增长标准参照文献^[4-5],即 2 岁以后儿童每年身高增长 7 cm,体重增长 2 kg。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 所有患儿均在获得家属知情同意下给予治疗 1 年,根据中华医学会儿科学分会呼吸学组推荐剂量,选用丙酸氟替卡松每日 250 μg 吸入治疗,3 个月后减量 1/3 续用 3 个月,之后减至每日 125 μg,续用 6 个月^[3]。防静电储雾罐辅助吸入,用药后立刻漱口洗脸,治疗前均由专业人员进行用药指导,并由家长自行操作一次。

1.2.2 数据采集 治疗前及治疗 1 年后用固定专用测量工具测量身高(cm)、体重(kg),拍摄左手及左腕部后前位 X 线片,采用中国儿童骨龄评分法(叶氏骨龄评分法)测定骨龄。骨龄主要包括两个系列,即含桡、尺、掌、指骨共 13 个的 RUS(radius, ulna and short finger bones)系列,含 7 个腕骨(carpal)的 C 系列。

1.2.3 观察指标 骨龄增值(岁)=复查骨龄-初查骨龄,身高增值(cm)=复查身高-初查身高,体重增值(kg)=复查体重-初查体重,骨龄与年龄差值(岁)=骨龄-年龄,BMI=体重(kg)/身高²(m²)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析,正态分布资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,与已知总体均数比较采用单样本 *t* 检验,样本治疗前后比较采用配对 *t* 检验;非正态分布资料用中位数(P_{25}, P_{75})表示,配对样本比较采用 Wilcoxon 秩检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

全部患儿经 ICS 治疗后,67 例(92%)哮喘症状

消失,6 例(8%)患儿症状明显缓解。

2.2 治疗后骨龄变化

哮喘患儿经 1 年 ICS 治疗,RUS 骨龄增长 1.1 ± 0.9 岁,与正常儿童骨龄增长 1 岁/年比较,差异无统计学意义($t = 1.109, P = 0.271$);C 骨龄增长 0.7 ± 0.7 岁,低于正常儿童水平($t = -3.082, P = 0.003$)。

2.3 治疗前后骨龄与年龄差值变化

ICS 治疗前后 RUS 骨龄与年龄差值分别为 $0.4 (-0.3, 1.2)$ 岁、 $0.5 (-0.3, 1.2)$ 岁,两者比较差异无统计学意义($Z = 0.257, P = 0.797$);ICS 治疗前后 C 骨龄与年龄差值分别为 $-0.2 (-0.6, 0.8)$ 岁、 $-0.5 (-1.0, 0.6)$ 岁,治疗前后 C 骨龄明显比治疗前延迟($Z = -3.306, P = 0.001$)。

2.4 治疗后身高变化

ICS 治疗 1 年后,男童身高增长 7 ± 3 cm、女童身高增长 7 ± 3 cm,与正常儿童身高增长 7 cm/年比较,男、女童身高增长差异无统计学意义,分别 $t = -0.586, P = 0.561$; $t = -0.859, P = 0.399$ 。无论男童还是女童,ICS 治疗前后其身高均基本在正常同龄儿童第 3~97 百分位之间。

2.5 治疗后体重变化与治疗前后 BMI 值变化

哮喘患儿治疗后 1 年体重增长 2.3 ± 2.2 kg,与正常儿童体重增长 2 kg/年比较,差异无统计学意义($t = 1.065, P = 0.290$);患儿治疗前 BMI 值为 16.7 ± 1.8 ,治疗后 BMI 值为 16.8 ± 1.8 ,两者之间差异无统计学意义($t = -0.409, P = 0.685$)。

3 讨论

本研究采用 GINA 推荐方案丙酸氟替卡松每日 250 μg 吸入作为起始剂量治疗儿童哮喘,观察 ICS 对儿童各生长指标的影响。由于 ICS 在哮喘治疗初期剂量较大,对生长发育的影响在患儿接受治疗 6 个月即可出现^[6],故本研究以治疗 1 年作为观察期限。结果显示,哮喘患儿吸入丙酸氟替卡松 1 年后,92% 患儿的症状控制,达到预期效果;身高、体重及 RUS 骨龄增长与正常儿童相比较差异无统计学意义;治疗前后 BMI 值差异无统计学意义。治疗前后哮喘患儿身高均基本落在正常同龄儿童正常范围内,但 C 骨龄增长较正常儿童明显延迟,提示 ICS 治疗 1 年哮喘患儿各项生长指标基本正常,但骨骼发育可能已受到抑制。

骨龄反映了儿童的生长发育状况,对于评价儿童的生长发育、疾病诊断、临床治疗的监测都有重要的意义。其主要包括 RUS 系列、C 系列,RUS 系列

骨龄代表了机体管状骨的发育,成人身高预测主要基于 RUS 骨龄,C 系列代表短骨发育^[7]。本研究发现哮喘患儿治疗 1 年后 C 骨龄较正常儿童明显延迟,RUS 骨龄变化无统计学意义。Polito 等^[8]研究显示,激素依赖肾病患者隔日口服泼尼松 1 年,RUS 骨龄与对照组差异无统计学意义,而 C 骨龄明显延迟,由此推测腕部的短骨可能更易受类固醇激素影响,与 RUS 骨龄比较,C 骨龄用于监测类固醇激素对骨骼生长发育的影响可能更敏感。但目前 C 骨龄延迟具体机制国内外研究很少,还需进一步探索。

BMI 是目前国际上公认衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准。糖皮质激素可造成脂肪代谢紊乱,向心性肥胖,监测 BMI 可了解 ICS 对儿童体型的影响。Iles 等^[9]研究显示,哮喘患儿常规吸入丙酸氟替卡松每日 250 μg,疗程 18 个月,对 HPAA 及身高无明显影响,但体重和 BMI 增加;但另一组研究显示,给予 7~18 岁部分控制和未控制的哮喘患儿持续 1 年的 ICS 治疗,患儿 BMI 基本正常^[10]。而本研究给予哮喘患儿丙酸氟替卡松治疗 1 年,发现患儿体重增长同正常儿童,治疗前后 BMI 差异无统计学意义,提示 ICS 治疗并未导致患儿肥胖。

综上所述,哮喘患儿常规 ICS 治疗后临床症状基本控制,RUS 骨龄、身高、体重及 BMI 未受明显影响,国外相关回顾性研究亦未发现 ICS 降低成年最终身高的证据^[11],故 ICS 治疗仍是目前儿童哮喘最有效安全的治疗方法。但本研究显示 ICS 治疗后患儿 C 骨龄明显延迟,提示患儿经 ICS 治疗后腕骨发育受到一定程度影响,推测长期糖皮质激素治疗尽管剂量小,还是抑制了骨骼发育,故对长期使用 ICS 治疗的患儿仍需监测患儿生长发育状况,其中骨龄检查可能对指导临床用药有一定参考价值。

[参 考 文 献]

[1] Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2-to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebocontrolled study[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(6): 808-818.

[2] Gradman J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(1 Pt 2): e206-e212.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.

[4] 李辉,季成叶,宗心南,张亚钦. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 487-492.

[5] 盛晓阳,许积德,沈晓明. 中国 7 岁以下儿童正常体重和身高主要参数及估算公式[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(8): 672-674.

[6] 黄灵. 吸入糖皮质激素对哮喘儿童生长发育影响的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2006, 23(3): 363-364.

[7] 叶义言. 新版骨龄评分法概述[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(1): 30-32.

[8] Polito C, Greco N, Opallo A, Cimmaruta E, La Manna A. Alternate-day steroids affect carpal maturation more than radius, ulna and short bones[J]. *Pediatr Nephrol*, 1994, 8(4): 480-482.

[9] Iles R, Williams RM, Deeb A, Ross-Russell R, Acerini CL. A longitudinal assessment of the effect of inhaled fluticasone propionate therapy on adrenal function and growth in young children with asthma[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008, 43(4): 354-359.

[10] Kostić G, Ilić N, Petrović M, Marković S, Vuletić B, Igrutinović Z. Body mass index in asthmatic children before and after one year inhaled glucocorticosteroids therapy BMI[J]. *Med Pregl*, 2010, 63(5-6): 409-413.

[11] Christensson C, Thoren A, Lindberg B. Safety of inhaled budesonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects[J]. *Drug Saf*, 2008, 31(11): 965-988.

(本文编辑:邓芳明)