

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.014

论著·临床研究

不同体重指数的哮喘患儿规范化 激素治疗后肺功能变化

叶泽慧 黄英 王莹 王冬娟

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心 / 儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室, 重庆 400014)

〔摘要〕 目的 研究不同体重指数(BMI)的哮喘患儿经吸入糖皮质激素(ICS)治疗后肺功能的改善情况。方法 157例哮喘患儿根据BMI分为肥胖组(46例)、超重组(50例)和体重正常组(61例),检测所有患儿治疗前及规范化ICS治疗1年后,大气道通气功能指标1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及小气道通气功能指标用力呼气25%流量(MEF25)、用力呼气50%流量(MEF50)。结果 治疗前各组患儿行肺功能激发试验,雾化吸入乙酰甲胆碱后肥胖组FVC%、FEV1%、MEF25%及MEF50%下降率均明显高于体重正常组(均 $P<0.01$);雾化吸入沙丁胺醇后肥胖组FEV1%、MEF25%和MEF50%以及超重组MEF25%和MEF50%改善率均明显低于体重正常组(均 $P<0.05$)。ICS治疗1年后,与治疗前相比,体重正常组FVC%、FEV1%均明显升高,而肥胖组和超重组仅FVC%升高。结论 肥胖能够增加哮喘患儿对乙酰甲胆碱敏感性,而抑制对沙丁胺醇反应性;规律ICS治疗能改善正常体重哮喘患儿大气道通气功能,对小气道通气功能影响较小;肥胖能够抑制ICS对哮喘患儿肺功能的改善作用。 [中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 983-986]

〔关键词〕 哮喘; 体重指数; 肺功能; 儿童

Association between body mass index and lung function in children with asthma after corticosteroids inhalation

YE Ze-Hui, HUANG Ying, WANG Ying, WANG Dong-Juan. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Huang Y, Email: huangying62@126.com)

Abstract: Objective To study the association between body mass index (BMI) and lung function of asthmatic children after inhaling corticosteroids (ICS). **Methods** One hundred and fifty-seven children with asthma were classified into obese (46 cases), over-weight (50 cases) and normal-weight groups (61 cases) based on BMI. All of the children received ICS for one year. Pulmonary functions were evaluated before and after treatment. Large airway function includes forced expiratory volume in one second (FEV1%) and forced vital capacity (FVC%). Small airway function includes maximal expiratory flow 25 (MEF25%) and maximal expiratory flow 50 (MEF50%). **Results** The bronchial provocation test before treatment showed that the decline rate of pulmonary function (FVC%, FEV1%, MEF25% and MEF50%) in the obese group was higher than the normal-weight group after methacholine inhalation. After salbutamol inhalation, the improvement rate of the large airway (FVC%) and small airway (MEF25% and MEF50%) functions in the obese group was lower than the normal-weight group, and the improvement rate of small airway (MEF25% and MEF50%) function in the over-weight group was lower than in the normal-weight group. After treatment with ICS for one year, large airway function (FVC% and FEV1%) in the normal-weight group was higher than pre-treatment, however only FVC% in the normal-weight and obese groups was higher than pre-treatment. There was no significant difference in small airway function before and after treatment in all three groups. **Conclusions** Obesity can increase the sensitivity to methacholine and restrain the sensitivity to tosalbutamol in children with asthma. ICS can improve the large airway function in asthmatic children with normal body weight, but has no effect on small airway function. Obesity can restrain the effect of ICS on asthmatic children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 983-986]

Key words: Asthma; Body mass index; Lung function; Child

〔收稿日期〕2013-05-09;〔修回日期〕2013-05-31

〔基金项目〕“十一五”国家科技支撑计划(2007BAI24B05)。

〔作者简介〕叶泽慧,女,硕士研究生。

〔通信作者〕黄英,主任医师。

支气管哮喘（哮喘）是一种慢性气道炎症性疾病，近年来发病率呈明显上升趋势。流行病学调查显示，超重和肥胖发生率也呈逐年增长^[1]，同时超重和肥胖人群中哮喘的危险性也不断增加^[2]。肥胖不仅增加哮喘的发病率和严重程度，而且还会影响哮喘控制药物的反应性^[3]。吸入糖皮质激素（ICS）是目前治疗哮喘的首选药物，早期治疗不仅能够改善哮喘临床症状，还可防止肺功能的进一步恶化。本文主要研究不同体重指数（BMI）哮喘患儿应用规范化ICS治疗后与其肺功能改变之间的关联性，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010年12月至2012年4月在我院哮喘专科门诊初诊哮喘患儿157例，随访1年以上，所有病例符合以下条件：（1）年龄≥5岁；（2）哮喘诊断符合全国哮喘协作组制定的诊断标准^[4]；（3）稳定期轻度哮喘患儿，1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in 1 second, FEV1）≥80%预计值。入选的哮喘患儿按我国2~18岁肥胖、超重筛查BMI界定点的方法^[5]，依次分为肥胖组、超重组和体重正常组。各组年龄、男女构成和病情严重程度差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）；肥胖组和超重组BMI均较体重正常组高（分别 $t=13.693$ 、 7.795 ，均 $P<0.001$ ），且肥胖组高于超重组（ $t=7.565$ ， $P<0.001$ ）。见表1。

表1 哮喘患儿性别与年龄构成

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$)
体重正常组	61	48/13	7.46 ± 0.16	15.53 ± 0.21
超重组	50	31/19	7.37 ± 0.26	18.04 ± 0.14^a
肥胖组	46	26/20	7.58 ± 0.40	20.92 ± 0.35^{ab}
$F(\chi^2)$ 值		(0.027)	0.072	8.131
P 值		0.870	0.788	<0.001

a: 与体重正常组比较, $P<0.01$; b: 与超重组比较, $P<0.01$ 。

1.2 治疗方法

1.2.1 药物使用情况 所有患儿均给予沙美特罗替卡松粉吸入剂（葛兰素史克公司），2~5岁哮喘患儿吸入舒利迭气雾剂125 μg/喷，5~12岁哮喘患儿吸入舒利迭粉剂100 μg/喷，12~18岁哮喘患儿吸入舒利迭粉剂250 μg/喷，根据患儿肺功能、有无急性发作，按照GINA（Global Initiative for Asthma）治疗方案调整吸入激素用量^[4]。

1.2.2 基础肺功能测定 采用德国耶格公司MasterScope肺功能检测仪，由肺功能技师专人操作。在治疗前、ICS治疗1年后分别检测各组肺功能基础值。观察主要指标：FEV1、用力肺活量（FVC）、用力呼气25%流量（MEF25）、用力呼气50%流量（MEF50），测得值均以实测值占预计值的百分比表示。

1.2.3 支气管激发试验 在压缩雾化机的雾化器中直接加入乙酰甲胆（methacholine, Mch）进行雾化，从低浓度开始顺次吸入不同浓度Mch（其浓度依次为0.5、2、8、16 g/L），每次雾化1 min后进行肺功能检测。患儿呼气峰流速（peak expiratory flow, PEF）下降超过20%为激发试验阳性，即停止吸入Mch，立即吸入支气管扩张剂（1.25%沙丁胺醇），5 min后检测肺功能。计算雾化吸入沙丁胺醇后肺功能改善率，肺功能改善率 $=[(\text{沙丁胺醇吸入后测定值} - \text{沙丁胺醇吸入前测定值}) / \text{沙丁胺醇吸入前测定值}]$ 。所有哮喘患儿于测定前24 h停用茶碱类、β受体激动剂及抗组胺类药物。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析，计量资料用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD- t 检验；计数资料采用例数表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前肺功能激发试验分析

雾化吸入Mch激发后，行肺功能下降率比较，反映大气道通气功能的FVC%和FEV1%下降率在肥胖组较体重正常组更为明显（分别 $t=2.904$ 、 4.192 ，分别 $P=0.004$ 、 <0.001 ）；反映小气道通气功能的MEF50%和MEF25%下降率在肥胖组亦较体重正常组明显（分别 $t=5.337$ 、 5.191 ，均 $P<0.001$ ）。见表2。

雾化吸入支气管舒张剂沙丁胺醇后，行肺功能改善率比较，肥胖组FEV1%改善率明显低于体重正常组（ $t=2.941$ ， $P=0.004$ ），MEF50%和MEF25%改善率亦明显低于体重正常组（分别 $t=3.272$ 、 3.323 ，均 $P=0.001$ ）；且超重组MEF50%和MEF25%改善率明显低于体重正常组（分别 $t=2.391$ 、 2.014 ，分别 $P=0.019$ 、 0.047 ），见表2。

2.2 哮喘患儿治疗前后肺功能比较

吸入激素治疗1年后,体重正常组FVC%、FEV1%较治疗前有明显升高(均 $P<0.05$);肥胖组和超重组治疗后仅FVC%较治疗前升高(均 $P<0.05$)。3组MEF50%和MEF25%治疗前后差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表3。

2.3 治疗1年后各组基础肺功能指标比较

吸入激素治疗1年后,各组间FVC%和FEV1%差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);肥胖组和超重组MEF50%和MEF25%均低于体重正常组(均 $P<0.05$)。见图1。

表2 治疗前激发试验肺功能变化比较分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FVC%		FEV1%		MEF50%		MEF25%	
		激发后	舒张后	激发后	舒张后	激发后	舒张后	激发后	舒张后
体重正常组	61	23.6 ± 1.8	29.9 ± 2.1	26.6 ± 1.6	31.6 ± 1.7	36.2 ± 1.8	42.3 ± 1.6	37.7 ± 2.1	39.5 ± 1.7
超重组	50	24.5 ± 1.9	26.9 ± 1.2	28.4 ± 2.0	28.2 ± 0.7	40.4 ± 1.7	37.0 ± 1.5 ^a	41.7 ± 2.1	35.0 ± 1.4 ^a
肥胖组	46	31.0 ± 1.8 ^a	25.1 ± 1.7	36.1 ± 1.5 ^a	24.4 ± 1.7 ^a	50.3 ± 2.0 ^a	33.4 ± 2.3 ^a	52.6 ± 1.9 ^a	30.8 ± 2.0 ^a
<i>F</i> 值		4.593	1.878	8.079	5.946	15.529	6.465	13.659	6.487
<i>P</i> 值		0.012	0.156	<0.001	0.003	<0.001	0.002	<0.001	0.002

a: 与体重正常组比较, $P<0.05$ 。

表3 各组治疗前后肺功能比较分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体重正常组 ($n=61$)				超重组 ($n=50$)			
	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%
治疗前	88.8 ± 1.7	97.2 ± 1.8	94.7 ± 3.3	97.3 ± 4.0	84.8 ± 1.8	96.7 ± 2.5	88.9 ± 3.2	93.9 ± 4.6
治疗后	94.3 ± 1.9	103.4 ± 1.8	100.2 ± 2.9	105.3 ± 3.5	94.6 ± 2.6	101.5 ± 2.9	92.1 ± 2.9	95.0 ± 4.1
<i>t</i> 值	2.175	2.394	1.260	1.508	3.103	1.248	0.739	0.181
<i>P</i> 值	0.032	0.018	0.210	0.134	0.003	0.215	0.461	0.857

续表3

组别	肥胖组 ($n=46$)			
	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%
治疗前	86.4 ± 1.9	94.7 ± 2.1	88.5 ± 3.1	93.4 ± 4.7
治疗后	92.6 ± 2.1	98.3 ± 2.0	88.9 ± 2.7	92.2 ± 3.7
<i>t</i> 值	2.241	1.235	0.086	0.199
<i>P</i> 值	0.027	0.220	0.932	0.843

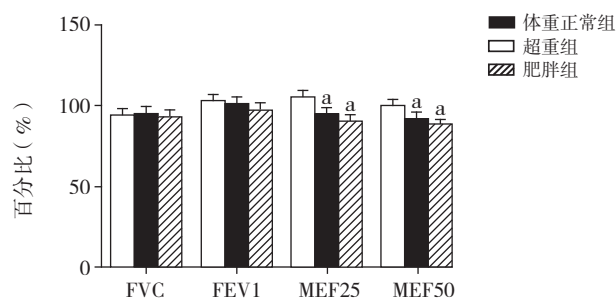


图1 治疗1年后各组基础肺功能指标比较 a: 与体重正常组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

哮喘是常见的慢性呼吸道疾病之一,受遗传与环境双重因素的影响。近年来,哮喘与肥胖的关系越来越受到国内外重视,2006年GINA已将

肥胖作为哮喘的独立危险因素之一。目前大量研究主要集中于超重和肥胖对哮喘临床症状、肺功能的影响,而关于超重和肥胖与哮喘患儿对治疗药物反应性关联的研究较少。

迄今关于超重和肥胖对哮喘患者肺功能的影响存在较大争议: Mahut等^[6]研究超重与儿童哮喘(平均年龄 10.8 ± 2.6 岁)的关系,发现超重对患儿临床症状、肺功能无明显影响;而任世友等^[7]研究BMI与成人哮喘(平均年龄 42.11 ± 7.09 岁)的关系,发现超重和肥胖组的FEV1和FEV1/FVC%测定值均明显低于正常体重组。本研究结果表明,治疗前各组哮喘患儿肺功能无明显统计学差异,提示早期超重和肥胖对哮喘患儿肺功能无明显影响,与Sutherland等^[8]的研究相符。分析引起以上差异的主要原因,考虑肥胖的持续时间可能与肺功能的变化密切相关^[9]。本课题组前期动物实验研究也有证实,成年期肥胖小鼠表现气道高反应性,而幼年期体重变化对肺功能影响不明显^[10]。因此,儿童期超重和肥胖可能是导致成年期哮喘的潜在危险因素之一。

ICS是目前治疗哮喘的首选药物^[11],具有局部抗炎和扩张支气管的作用,能有效改善肺功能,纳入本研究的所有患儿均给予ICS治疗。规

范化ICS治疗1年后,超重组和肥胖组FEV1改善程度明显低于体重正常组,与Forno等^[12]研究相一致。与此同时,小气道通气功能(MEF25%、MEF50%)随BMI的增加逐渐降低,肥胖组明显低于正常组($P<0.05$)。随着BMI的增加,大小气道对ICS敏感性降低可能与炎性细胞因子增加有关,肥胖哮喘患者分泌的炎性细胞因子(TNF- α 、瘦素)通过MAPK途径诱导糖皮质激素受体磷酸化,抑制T淋巴细胞对激素类药物的反应性^[3]。

肺功能激发试验后吸入支气管扩张剂(沙丁胺醇)可作为判断气道阻塞可逆性的客观指标,在哮喘的诊断和用药疗效判断方面,起着重要作用^[13]。治疗起始阶段,3组哮喘患儿吸入沙丁胺醇后肺功能改善率均超过20%,证实哮喘为可逆性气流受限,且对短效 β_2 受体激动剂敏感,从而也为哮喘联合使用激素和 β_2 受体激动剂提供了依据。通过本研究发现,随着BMI的增加,FEV1、MEF25、MEF50改善率逐渐降低,肥胖组明显低于正常组($P<0.05$)。结合ICS治疗1年肺功能变化,发现大小气道对ICS治疗反应性与对支气管扩张剂反应性呈一致性变化。进一步证实激发试验可能对长期ICS疗效有一定预测作用^[14],从而为哮喘的治疗提供可靠的依据。

综上所述,早期超重和肥胖对轻度哮喘患儿肺功能无明显影响。规律ICS能够显著改善正常体重哮喘患儿大气道通气功能,对小气道通气功能影响较小;而随着BMI的增加,ICS对哮喘患儿肺功能的改善作用逐渐减弱。但是本研究样本量小,观察时间较短,未能分析吸入激素治疗过程中,超重肥胖对哮喘的动态影响,我们将在以后的工作中进行进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(5): 897-909.
- [2] Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(7): 661-666.
- [3] Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma[J]. Respir Med, 2007, 101(11): 2240-2247.
- [4] 中华医学会儿科分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [5] 李辉, 季成叶, 宗心南, 张亚钦. 中国0-18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 493-498.
- [6] Mahut B, Beydon N, Delclaux C. Overweight is not a comorbidity factor during childhood asthma: the GrowthOb study[J]. Eur Respir J, 2012, 39(5): 1120-1126.
- [7] 任世友, 任世琼, 李娜, 孙建. 哮喘对吸入糖皮质激素治疗反应性与肥胖的关系[J]. 四川医学, 2010, 31(5): 622-624.
- [8] Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(6): 1328-1334.
- [9] Santamaria F, Montella S, Greco L, Valerio G, Franzese A, Maniscalco M, et al. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects[J]. Obesity, 2011, 19(8): 1623-1628.
- [10] Ye Z, Huang Y, Liu D, Chen X, Wang D, Huang D, et al. Obesity induced by neonatal overfeeding worsens airway hyperresponsiveness and inflammation[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47013.
- [11] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- [12] Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3): 741-749.
- [13] Yang E, Kim W, Kwon BC, Choi SY, Sohn MH, Kim KE. Relationship among pulmonary function, bronchial hyperresponsiveness, and atopy in children with clinically stable asthma[J]. Lung, 2006, 184(2): 73-79.
- [14] Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in children asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(6): 1264-1271.

(本文编辑: 刘伟)