

支气管可逆性试验对哮喘 儿童治疗的指导意义

李云 刘丹 易红玲 郭纯 陈敏 李文开

(湖南省人民医院儿科医学中心,湖南 长沙 410005)

〔摘要〕 **目的** 观察哮喘治疗期间不同临床症状患儿肺功能的变化,探讨支气管可逆性试验对儿童哮喘治疗的指导意义。**方法** 417例哮喘患儿通过吸入沙美特罗/氟替卡松治疗时间3个月以上。复诊时根据患儿症状分为无症状组($n=215$)、单咳组($n=89$)、阵咳组($n=72$)和喘咳组($n=41$)。34例正常儿童作为对照组。应用沙丁胺醇泵雾化进行支气管可逆性试验,试验前后行肺功能检测。**结果** 各个哮喘组沙丁胺醇雾化后肺功能异常率较雾化前均明显降低,FEV1%/预测值雾化后均较雾化前显著升高($P<0.05$)。雾化前单咳组、阵咳组、喘咳组肺功能异常率均较对照组显著增高,FEV1%/预测值均较对照组显著降低($P<0.05$);雾化前各个不同症状哮喘组间肺功能异常率及FEV1%/预测值差异有统计学意义($P<0.05$)。雾化后阵咳组、喘咳组肺功能异常率明显高于对照组($P<0.05$),其他各组与对照组比较差异无统计学意义;雾化后喘咳组FEV1%/预测值明显低于对照组,其他各组与对照组比较差异无统计学意义。不同症状的4个哮喘组支气管可逆性试验阳性率均高于对照组($P<0.05$);各个哮喘组间可逆性试验阳性率比较,除无症状组与单咳组差异无统计学意义外,其余各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 儿童哮喘治疗期间不同症状者肺功能存在差异;支气管可逆性试验结合肺功能检查有利于哮喘控制的评估和治疗指导。
[中国当代儿科杂志,2013,15(2):105-108]

〔关键词〕 哮喘;支气管可逆性试验;肺功能;沙丁胺醇;儿童

Clinical significance of bronchial reversibility test in the treatment of childhood asthma

LI Yun, LIU Dan, YI Hong-Ling, GUO Chun, CHEN Min, LI Wen-Kai. Department of Pediatrics, Hunan People's Hospital, Changsha 410005, China (Email: liyunpd@163.com)

Abstract: Objective To observe changes in the lung function of asthmatic children with different symptoms during treatment, and to investigate the clinical significance of bronchial reversibility test in the treatment of asthma in children. **Methods** A total of 417 asthmatic children were treated by salmeterol/fluticasone inhalation for more than 3 months. These patients were divided into asymptomatic, single cough, paroxysmal cough and wheeze (cough + wheeze or wheeze alone) groups based on the symptoms when they revisited the clinic. Thirty-four healthy children were used as a control group. All children underwent bronchial reversibility test using nebulized salbutamol. Lung function testing was performed before and after the test. **Results** After nebulization of salbutamol, each asthma group showed significantly decreased rate of abnormal lung function and significantly increased forced expiratory volume in one second percent (FEV1%) predicted ($P<0.05$). Before salbutamol nebulization, the single cough, paroxysmal cough and wheeze groups had significantly higher rates of abnormal lung function and significantly lower FEV1% predicted than the control group ($P<0.05$). There were significant differences in the rate of abnormal lung function and FEV1% predicted among the asthma groups ($P<0.05$). After salbutamol nebulization, the paroxysmal cough and wheeze groups had significantly higher rates of abnormal lung function than the control group ($P<0.05$), but there were no significant differences between other asthma and control groups; the wheeze group had significantly lower FEV1% predicted than the control group, but no significant differences were found between other asthma and the control groups. The positive rate of bronchial reversibility test in each asthma group was significantly higher than in the control group ($P<0.05$). There were significant differences in the positive rate of the test between the asthma groups except between the asymptomatic and single cough groups ($P<0.05$). **Conclusions** Asthmatic children with different symptoms demonstrate different lung functions during treatment. Bronchial reversibility test combined with lung function test is useful in assessing asthma control and guiding treatment.
[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2):105-108]

Key words: Asthma; Bronchodilator reversibility test; Lung function; Salbutamol; Child

儿童支气管哮喘(简称哮喘)的防治目标是有效控制哮喘症状,咳嗽与喘息是儿童哮喘的二项主要症状,肺功能是反映控制哮喘的指标之一^[1]。因此,了解治疗后症状与肺功能变化有利于评价哮喘儿童的治疗效果。近年来儿童哮喘治疗推崇吸入糖皮质激素(ICS)与长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合疗法,并取得好的临床疗效^[2]。本研究以咳嗽为主要评定症状,结合喘息二项症状为主观指标,肺功能作为客观指标,在哮喘儿童经沙美特罗/氟替卡松(SFC)治疗后复诊时,分别对不同程度咳嗽症状及喘息表现的患儿进行肺功能检测,并应用短效 β_2 受体激动剂沙丁胺醇雾化吸入行支气管舒张剂可逆性试验后再次行肺功能检查,观察患儿肺功能的可逆性变化,指导儿童哮喘进一步规范化治疗,了解ICS与LABA联合疗法后行支气管舒张剂可逆性试验肺功能变化及其应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象 2008年11月至2009年10月诊断为哮喘且吸入SFC治疗的417例患儿。其中男274例,女143例。年龄为6~16岁,平均年龄8.7岁,中位数8岁。对照组来自于要求体格检查或群体事件的在校健康儿童,共34例,其中男18例,女16例,年龄为7~15岁,平均年龄8.4岁,两组儿童年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。研究采用列队、对比方法。本研究得到我院医学伦理委员会批准,在伦理委员会指导下完成,并征得家长知情同意。

1.1.2 纳入病例标准 纳入标准:(1)临床诊断为中重度哮喘者;(2)年龄在6岁以上、能完成常规肺功能检测者;(3)接受ICS含LABA的SFC干预治疗且治疗时间为3~24个月的复诊病例;(4)既往无短效 β_2 受体激动剂不良反应者;(5)家属同意行肺功能检查及支气管可逆性试验者。

排除病例:6岁以上不能完成肺功能检测者(不合作或病情不允许);应用支气管舒张剂后有不良反应者;不能完成第2次肺功能检测者。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 根据患儿症状频度进行分组。咳嗽、喘息评定标准参考国内外评分方法^[3-4],结合多年哮喘门诊的临床经验,简化评分方法,417例哮喘患儿列队分为无症状组、单咳组、阵咳组、喘咳组。无症状组:家长未发现咳嗽及患儿自诉无咳嗽与喘息(215例);单咳组:咳嗽为单声咳嗽(89例);阵咳

组:咳嗽伴有阵阵咳嗽者,每日咳嗽发作二次以上,以夜间为明显者(72例);喘咳组:咳嗽伴有气喘或单独有气喘者(41例)。喘咳组41例中有肺部体征15例,其余组绝大多数患儿复诊时肺部听诊无罗音。41例患儿有不规范用药,其中喘咳组22例,阵咳组8例,单咳组3例,无症状组8例。

1.2.2 药物治疗 SFC干粉剂,主要药物成分为沙美特罗/氟替卡松组合,剂型为50/100 μg 和50/250 μg 两种,剂量分别为50~100 μg /日、100~350 μg /日。

1.2.3 肺功能及支气管舒张剂可逆性试验检查

肺功能检测采用耶格肺功能仪,常规肺功能模式。(1)总体评定肺功能:1秒钟用力呼气容积(FEV1)或用力肺活量(FVC) $<80\%$,或FEV1/FVC比值 $<70\%$ 为肺通气功能减退,其中FEV1 $<80\%$ 者为阻塞型肺通气功能减退,FVC $<80\%$ 者为限制型肺通气功能减退,两者均存在为混合型。各年龄组的肺功能指标预计值已由肺功能仪内部自身设置,测定时仪器将根据年龄、身高和性别自动给出百分比。检测前由相关工作人员进行肺功能检测呼吸方式训练,并进行基础肺功能检查。(2)支气管舒张剂可逆性试验:采用0.5%沙丁胺醇溶液(葛兰素威康公司),150 $\mu\text{g}/\text{kg}$,最大量5 mg,泵雾化,安静休息15 min后检查肺功能。将试验前后FEV1值进行比较,观察FEV1的改善率[(吸药后FEV1-吸药前FEV1)/吸药前FEV1 $\times 100\%$],改善率 $\geq 12\%$ 为可逆性试验阳性(异常)。

1.3 统计学分析

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,多组间计量资料的比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同症状组沙丁胺醇雾化前后肺功能的变化

除对照组外,各组雾化后肺功能异常率较雾化前均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组组间雾化前肺功能异常率比较发现,单咳组、阵咳组、喘咳组肺功能异常率均较对照组显著增高($P<0.05$);阵咳组、喘咳组肺功能异常率明显高于无症状组和单咳组($P<0.05$);喘咳组肺功能异常率明显高于阵咳组($P<0.05$)。各组组间雾化后肺功能异常率比较发现,阵咳组、喘咳组肺功能异常

率明显高于对照组 ($P < 0.05$) ;单咳组、阵咳组、喘咳组肺功能异常率明显高于无症状组 ($P < 0.05$) ;喘咳组肺功能异常率亦明显高于单咳组和阵咳组 ($P < 0.05$) 。见表 1。

表 1 各组雾化前后肺功能异常率的比较 [例(%)]				
组别	例数	雾化前异常率	雾化后异常率	χ^2 值 P 值
对照组	34	4(11.8)	0(0)	- 0.114
无症状组	215	51(23.7)	6(2.8)	40.96 <0.05
单咳组	89	32(36.0) ^a	7(7.9) ^b	17.052 <0.05
阵咳组	72	41(56.9) ^{a,b,c}	12(16.7) ^{a,b}	25.11 <0.05
喘咳组	41	36(87.8) ^{a,b,c,d}	16(39.0) ^{a,b,c,d}	21.026 <0.05
χ^2 值		85.195	63.339	
P 值		<0.01	<0.01	

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与无症状组比较, $P < 0.05$; c: 与单咳组比较, $P < 0.05$; d: 与阵咳组比较, $P < 0.05$

2.2 不同症状组沙丁胺醇雾化前后 FEV1% / 预测值的变化

除对照组外, 各组 FEV1% / 预测值雾化后均较雾化前显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。各组间雾化前 FEV1% / 预测值比较发现, 单咳组、阵咳组、喘咳组 FEV1% / 预测值均较对照组显著降低 ($P < 0.05$) ;阵咳组和喘咳组 FEV1% / 预测值明显低于无症状组和单咳组 ($P < 0.05$) ;喘咳组 FEV1% / 预测值明显低于阵咳组 ($P < 0.05$) 。各组间雾化后 FEV1% / 预测值比较发现, 对照组、无症状组、单咳组、阵咳组各组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) , 而喘咳组 FEV1% / 预测值明显低于其他各组 ($P < 0.05$) 。见表 2。

表 2 各组雾化前后 FEV1% / 预测值的变化 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	雾化前	雾化后	t 值 P 值
对照组	34	103 $\pm$ 12	108 $\pm$ 13	1.718 >0.05
无症状组	215	101 $\pm$ 13	108 $\pm$ 12	5.403 <0.05
单咳组	89	97 $\pm$ 16 ^a	104 $\pm$ 15	3.028 <0.05
阵咳组	72	88 $\pm$ 15 ^{a,b,c}	103 $\pm$ 16	5.538 <0.05
喘咳组	41	77 $\pm$ 17 ^{a,b,c,d}	93 $\pm$ 19 ^{a,b,c,d}	5.173 <0.05
F 值		43.165	10.753	
P 值		<0.001	<0.001	

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与无症状组比较, $P < 0.05$; c: 与单咳组比较, $P < 0.05$; d: 与阵咳组比较, $P < 0.05$

2.3 支气管舒张剂可逆性试验阳性率的变化

无症状组支气管舒张剂可逆性试验阳性率为 20.9% (45/215), 单咳组为 21.3% (19/89), 阵咳组为 72.2% (52/72), 喘咳组为 92.7% (38/41)。与对照组比较, 不同症状的 4 个哮喘组可逆性试验阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) 。各个哮喘组间比较, 除无症状组与单咳组差异无统计学意义外

($P > 0.05$) , 其余各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) 。喘咳组中 3 例未达到可逆性试验阳性标准者, 其 FEV1 值试验前后均小于预计值的 80% 。

2.4 不良反应

观察了 417 例患儿沙丁胺醇应用后的自觉不良反应、心率及肌肉震颤情况, 除部分喘咳组患儿用药前后心率较快外, 其他患儿心率均在正常范围内, 无心悸与肌肉震颤表现。3 例患儿雾化后, 出现 FEV1% / 预测值较雾化前降低, 但无自觉症状。

3 讨论

ICS 是治疗儿童哮喘的有效药物^[4], 近年来, 采用 ICS 与 LABA 联合疗法治疗儿童哮喘, 对患儿肺功能的改善可维持时间更长, 临床疗效更为理想^[5]。肺功能检查是观察哮喘患者肺功能状态的“金指标”, 具有较好的敏感性与特异性^[6], 在各项肺功能指标中, FEV1 是哮喘复诊患儿的主要观察指标^[7]。本研究根据哮喘患儿的主要哮喘症状, 即咳嗽与喘息两项指标, 根据其症状不同程度, 观察 ICS 含有 LABA 的联合制剂 SFC 治疗儿童哮喘后不同临床症状的肺功能状况, 通过支气管舒张剂可逆性试验, 观察不同临床症状下短效 β_2 受体激动剂沙丁胺醇雾化前后肺功能及 FEV1% 预测值的变化, 了解雾化吸入短效 β_2 受体激动剂在不同症状患者中的应用必要性及效果。

本研究发现, 417 例儿童哮喘患者 SFC 治疗后, 无症状组基础肺功能与对照组比较短效 β_2 受体激动剂雾化前后异常率差异均无统计学意义; 单咳组雾化前肺功能异常率高于对照组, 雾化后与对照组比较差异无统计学意义; 阵咳组和喘咳组与对照组比较, 其肺功能雾化前后差异均有统计学意义。提示无症状是肺功能正常的基础, 基础肺功能正常是儿童哮喘的症状控制的重要依据^[8], 符合无症状日是哮喘控制的基本目标。对于哮喘患儿反复发作咳嗽, 在积极查找原因的同时, 还应积极进行合理应用 β_2 受体激动剂改善肺功能。同时还发现, 喘咳组不规范用药者占有不规范用药的 54% (22/41 例), 推测喘咳组患儿其发病可能与不规范用药有关, 提示哮喘患者在医师指导下坚持规范用药的重要性^[9]。

沙丁胺醇是缓解哮喘急性发作的短效 β_2 受体激动剂^[10], 是肺功能可逆性试验的主要支气管舒张剂, 而可逆性试验是作为哮喘肺功能检查及其他研究普遍使用方法, 对哮喘治疗和管理具有重要作

用^[11-12]。本研究主要是观察哮喘患儿应用含有沙美特罗的糖皮质激素吸入治疗后,应用沙丁胺醇雾化后支气管可逆性变化。结果中可从三个方面观察到支气管舒张剂可逆性试验 FEV1%/预测值变化:(1)使用沙丁胺醇后可提高 SFC 治疗后儿童哮喘 FEV1%/预测值。表 2 显示,各组的 FEV1%/预测值改善随症状变化存在差异,单咳组、阵咳组 FEV1%/预测值雾化前与对照组存在差异,雾化后差异无统计学意义,喘咳组雾化前后 FEV1%/预测值与对照组比较均存在统计学意义。雾化后不同组间 FEV1%/预测值差值变化比较,发现除喘咳组外,各组间差异无统计学意义。提示在无症状状态下,FEV1%/预测值正常或接近正常,应用沙丁胺醇雾化后,支气管可逆性变化不大,症状明显者,FEV1%/预测值低于正常,雾化后支气管可逆性变化大。说明气道阻塞情况下,沙丁胺醇更能有效提高 FEV1 值。(2)雾化前各组 FEV1% 预测值显示不同症状之间的比较存在不同程度的差异,雾化后各组间差异变小。(3)从支气管舒张剂可逆性试验阳性率变化结果显示,各个哮喘组阳性率与对照组比较差异均存在统计学意义;表 2 显示各个哮喘组前后 FEV1%/预测值存在统计学意义,而对照组则差异无统计学意义。提示儿童哮喘患者虽经 ICS 治疗,不同症状各组 FEV1%/预测值仍有未达理想控制标准,此为探讨 ICS 的用量及长期治疗提供了有益的用药依据,即应用含有 LABA 的 ICS 治疗中,当喘息、咳嗽等症状发生时,同样需要短效 β_2 受体激动剂的应用。

SFC 中含有 LABA,虽然近年的报告有较好的安全性^[13],但仍有较多的争议,在应用短效 β_2 受体激动剂沙丁胺醇时,是否存在不良反应,本研究同时观察了不良反应的发生。在应用沙丁胺醇雾化后,未发现心率加快、心悸及肌肉震颤等表现。虽有 3 例出现 FEV1%/预测值较雾化前降低,但无自觉症状。表明在应用含有长效 β_2 受体激动剂的 SFC 治疗中,短效 β_2 受体激动剂在一定的剂量下是安全的。

儿童哮喘治疗期间不同症状者肺功能存在差异,结合肺功能检查有益于哮喘的控制观察。哮喘患儿使用含有长效 β_2 受体激动剂 SFC 时,应用沙丁胺醇雾化后,可逆性试验提示能改善哮喘患儿肺功能及 FEV1 值,咳嗽、气喘症状明显者,可逆性试验 FEV1%/预测值前后变化大,治疗作用更能得到

体现,反之变化小。儿童哮喘 SFC 治疗期间,反复咳嗽或伴喘息者,应视为哮喘控制不良予以加强管理与治疗。本研究还提示,使用含有长效 β_2 激动剂的 ICS 治疗儿童哮喘时,同时应用短效 β_2 受体激动剂,在一定药物剂量下,是安全和有效的。

[参 考 文 献]

[1] 安淑华,李金英,赵清娟,郑博娟,王艳艳,王宁,等. 常规肺通气功能检测在儿童支气管哮喘诊疗中的作用[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(4): 257-259.

[2] 洪建国. 儿童支气管哮喘的诊断治疗:实用变态反应学共识报告[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(16): 1297-1300.

[3] 潘频华,陈清兰,胡成平,吴鄂生,尹本义. 长期吸入糖皮质激素对哮喘患者肺功能的影响[J]. 中国医学工程,2007,15(6): 515-517.

[4] 郁志伟,谢娟娟,钱俊,潘剑蓉,张晓娟,项红霞. 体外过敏原与脉冲振荡肺功能测定在儿童咳嗽变异性哮喘中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2011,13(7):554-557.

[5] 马金海,刘静,刘玢. 沙美特罗/丙酸氟替卡松联合布地奈德治疗支气管哮喘[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(21): 1673-1674.

[6] Zielen S, Christmann M, Kloska M, Dogan-Yildiz G, Lieb A, Rosewich M, et al. Predicting short term response to anti-inflammatory therapy in young children with asthma[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(2): 483-492.

[7] Kjaer HF, Eller E, Bindsløv-Jensen C. Spirometry in an unselected group of 6-year-old children; the DARC birth cohort study[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(8): 806-814.

[8] Naimi DR, Freedman TG, Ginsburg KR, Bogen D, Rand CS, Apter AJ. Adolescents and asthma: Why bother with our meds? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(6): 1335-1341.

[9] Sundberg R, Palmqvist M, Tunsäter A. Health-related quality of life in young adults with asthma[J]. Respir Med, 2009, 103(10): 1580-1585.

[10] Iramain R, López-Herce J, Coronel J, Spitters C, Guggiari J, Bogado N. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children [J]. J Asthma, 2011, 48(3): 298-303.

[11] Borg BM, Reid DW, Walters EH, Johns DP. Bronchodilator reversibility testing: laboratory practices in Australia and New Zealand[J]. Med J Aust, 2004, 180(12): 610-613.

[12] Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A. Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a β_2 -agonist [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2006, 19(4): 272-280.

[13] Walters EH, Walters JA, Gibson PW. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, (4): CD003901.

(本文编辑:邓芳明)