

按哮喘预测指数分组治疗在 5 岁以下 喘息儿童中的应用

李亚琴 薛海燕 陈伟 曹兰芳

(上海交通大学医学院附属仁济医院儿科 / 上海交通大学哮喘诊治中心, 上海 200001)

[摘要] **目的** 观察按哮喘预测指数 (asthma predictive index, API) 分组治疗在 5 岁以下喘息儿童中的应用价值。**方法** 239 例 5 岁以下喘息患儿, API 阳性组 126 例, API 阴性组 113 例, 分别随机分为糖皮质激素吸入治疗组 (ICS 治疗组) 及孟鲁司特钠治疗组 (LTRA 治疗组)。治疗开始 4 周内 2 组所用药物种类和剂量相同, 在疾病稳定期 (第 4 周后) ICS 治疗组仅使用布地奈德混悬液雾化吸入治疗, LTRA 治疗组仅使用孟鲁司特钠口服治疗, 评估记录各组患儿不同时间点哮喘症状评分。**结果** API 阳性组及阴性组在治疗后的前 4 周, ICS 和 LTRA 2 种方法均有效, 哮喘症状评分与治疗前比较差异有统计学意义, 但 2 个治疗组间比较差异无统计学意义; 在治疗 24 周时, 2 种治疗方法仍有效, 但 API 阳性组中 LTRA 治疗组较 ICS 治疗组更有效; 在 API 阴性组中, LTRA 治疗组与 ICS 治疗组疗效比较差异无统计学意义。**结论** 5 岁以下的儿童喘息, 在疾病稳定期, 可根据不同的 API 分组, 选择不同治疗方案, 以达到更有效地控制喘息的目的。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16 (8): 795-799]

[关键词] 喘息; 哮喘预测指数; 哮喘症状评分; 儿童

Application of asthma predictive index-based group therapy in wheezing children under 5 years of age

LI Ya-Qin, XUE Hai-Yan, CHEN Wei, CAO Lan-Fang. Department of Pediatrics, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001, China (Cao L-F, Email: clf530417@126.com)

Abstract: Objective To study the application value of asthma predictive index (API)-based group therapy in wheezing children under 5 years of age. **Methods** A total of 239 wheezing children under 5 years of age were divided into API-positive ($n=126$) and API-negative groups ($n=113$). Each group was randomly assigned to inhaled corticosteroids (ICS) subgroup and montelukast sodium (leukotriene receptor antagonist, LTRA) subgroup. The ICS and LTRA subgroups received the same drug therapy at the same dosage within the first four weeks of treatment. In the stable period of disease, the ICS subgroup only received aerosol inhalation of budesonide suspension, while the LTRA group was orally given montelukast sodium only. Asthma symptom scores were assessed and recorded at different time points. **Results** In the first four weeks of treatment, ICS and LTRA were effective both in the API-positive and API-negative groups; the two groups showed significant improvements in asthma symptom scores, and the asthma symptom score showed no significant difference between the ICS and LTRA subgroups of each group. After 24 weeks of treatment, the two therapies were still effective; in the API-positive group, the LTRA subgroup had a better treatment outcome than the ICS subgroup, but there was no significant difference in treatment outcome between the LTRA and ICS subgroups of the API-negative group. **Conclusions** For wheezing children under 5 years of age, therapeutic strategies can be chosen based on API in the stable period of disease, so as to better control wheezing.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 795-799]

Key words: Wheezing; Asthma predictive index; Asthma symptom score; Child

[收稿日期] 2013-11-03; [接受日期] 2014-03-07

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目医学重大课题 (10DZ1951000); 上海市卫生适宜技术医学重大课题 (2010Y140)。

[作者简介] 李亚琴, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 曹兰芳, 女, 主任医师, 教授。

喘息是小儿常见的疾病，近年来发病率有上升的趋势，起病多见于 2 岁以内的婴幼儿，以 1~6 个月的婴幼儿为著^[1]。引起儿童反复喘息的原因众多^[2]，如：病毒感染、气道发育不良、哮喘等，病毒感染和气道发育不良随着病因的去除、患儿年龄的增长、气道发育完善，喘息症状可不再出现，但哮喘患儿仍可反复发作甚至延续至成年，对于哮喘患儿需及早干预以防气道重塑发生，但由于幼儿肺功能检测难以实施，哮喘诊断困难，如何有效鉴别 5 岁以下儿童哮喘并予早期干预一直成为当今热议的话题^[3]。哮喘预测指数（asthma predictive index, API）是目前认为一种非常有用的预测婴幼儿哮喘的指标^[4-5]。本研究主要通过对 5 岁以下喘息儿童按 API 进行分组治疗，比较不同治疗方案在疾病稳定期的疗效差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 1 月至 2012 年 12 月期间在我院住院或门诊就诊的 5 岁以下喘息患儿 239 例，平均年龄 35 ± 14 个月，所有患儿的诊断均符合《儿童哮喘的诊断治疗：PRACTALL 共识报告》的标准^[6]。根据 API 严格标准分为 API 阳性组与 API 阴性组。API 阳性组 126 人，男 83 人，女 43 人；阴性组 113 人，男 64 人，女 49 人。2 组再分别

随机分为孟鲁司特钠治疗组（LTRA 治疗组）与糖皮质激素吸入治疗组（ICS 治疗组）。各组患儿在年龄结构、性别组成、平均病程、疾病严重程度、患儿一般状况等方面比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）（表 1）。

表 1 各组患儿一般情况

组别	例数	男 / 女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	病程 (月)
API 阳性				
ICS 治疗组	62	40/22	31 ± 14	12 ± 5
LTRA 治疗组	64	43/21	38 ± 16	14 ± 7
API 阴性				
ICS 治疗组	64	36/28	32 ± 13	13 ± 8
LTRA 治疗组	49	28/21	37 ± 13	15 ± 4

1.2 治疗方法

ICS 治疗组和 LTRA 治疗组患儿在喘息急性发作期（第 1~4 周）采用相同常规治疗方法，包括选择合理抗生素、布地奈德混悬液及博利康尼雾化吸入、维持水、电解质平衡，同时辅以化痰、退热、给氧等综合治疗，疾病稳定后（第 5~24 周）采用不同的治疗方案，见表 2。

1.3 观察内容及评价标准

疗效指标：记录患儿日、夜间哮喘症状评分（表 3），将日、夜间评分相加求得合计分作为喘息症状的评价指标。

表 2 各组患儿的治疗方案

组别	第 1 周	第 2~4 周	第 5~24 周
API 阳性			
ICS 治疗组	布地奈德混悬液 1 支 + 博利康尼雾化液 1/2 支 吸入, bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	布地奈德混悬液 1/2 支 吸入, bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	布地奈德混悬液 1/2 支, 吸入, qd
LTRA 治疗组	布地奈德混悬液 1 支 + 博利康尼雾化液 1/2 支 吸入, bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	布地奈德混悬液 1/2 支, 吸入 bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	孟鲁司特钠 4 mg, qd, po
API 阴性			
ICS 治疗组	布地奈德混悬液 1 支 + 博利康尼雾化液 1/2 支 吸入, bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	布地奈德混悬液 1/2 支, 吸入 bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	布地奈德混悬液 1/2 支, 吸入, qd
LTRA 治疗组	布地奈德混悬液 1 支 + 博利康尼雾化液 1/2 支 吸入, bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	布地奈德混悬液 1/2 支 吸入 bid; 孟鲁司特钠 4 mg, qd, po	孟鲁司特钠 4 mg, qd, po

表 3 哮喘日、夜间症状评分量表

评分	日间哮喘症状评分	夜间哮喘症状评分
0 分	无症状	无症状
1 分	少许症状，持续很短	醒来 1 次或早醒
2 分	2 次或以上很短的症状	醒来 2 次或更多，包括早醒
3 分	1 天中较多时间有轻微症状，但对生活和工作影响不大	醒来多次
4 分	1 天中较多时间症状较重，对生活和工作有影响	晚上不能入睡
5 分	症状严重，以致患者不能工作及正常生活	—

观察时点：观察记录初诊首日（第 0 天）、治疗后第 4 天、第 1 周、第 2 周、第 4 周、第 12 周、第 24 周，共 7 次。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析，描述性方法总结病例入组及分布、基线资料情况。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间及治疗前后比较分别采用两独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方案患儿治疗前哮喘症状评分的比较

API 阳性组中，ICS 治疗组和 LRTA 治疗组哮喘症状评分比较差异无统计学意义 (*t* = 1.352，*P* = 0.977)；API 阴性组中，两个治疗组间哮喘

症状评分比较差异亦无统计学意义 (*t* = 2.567，*P* = 0.117)（表 4~5）。

2.2 不同治疗方案患儿治疗后哮喘症状评分的比较

API 阳性组中，在治疗后前 4 周，两个治疗组的哮喘症状评分均显著下降，与治疗前比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，但两组间比较差异无统计学意义；治疗后 12 周和 24 周时，两个治疗组哮喘症状评分仍低于治疗前，LTRA 治疗组较 ICS 治疗组下降更显著 (*P* < 0.05)。API 阴性组中，在治疗后前 4 周，两个治疗组的哮喘症状评分均显著下降，与治疗前比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，但两治疗组间比较差异无统计学意义；治疗后 12 周和 24 周时，两个治疗组哮喘症状评分仍低于治疗前 (*P* < 0.05)，但两治疗组间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 4~5。

表 4 API 阳性患儿两个治疗组各时间点哮喘症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
ICS 治疗组	62	6.1 ± 0.8	2.9 ± 0.7 ^a	1.1 ± 1.0 ^a	1.5 ± 0.9 ^a	1.1 ± 0.9 ^a
LTRA 治疗组	64	5.4 ± 0.7	2.7 ± 0.6 ^a	1.4 ± 1.0 ^a	0.8 ± 0.4 ^a	0.7 ± 0.4 ^a
<i>t</i> 值		1.352	2.324	1.236	2.451	2.357
<i>P</i> 值		0.977	0.734	0.823	0.032	0.046

注：a 示与同组治疗前比较，*P* < 0.05。

表 5 API 阴性患儿两个治疗组各时间哮喘症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 24 周
ICS 治疗组	64	5.2 ± 1.4	3.1 ± 0.9 ^a	1.8 ± 0.8 ^a	0.7 ± 0.4 ^a	0.6 ± 0.5 ^a
LTRA 治疗组	49	5.0 ± 0.9	2.5 ± 1.2 ^a	1.5 ± 0.7 ^a	0.8 ± 0.3 ^a	0.7 ± 0.4 ^a
<i>t</i> 值		2.567	2.231	1.379	2.839	2.490
<i>P</i> 值		0.117	0.852	0.837	0.476	0.235

注：a 示与同组治疗前比较，*P* < 0.05。

2.3 不良反应

ICS 治疗的喘息患儿，有 10 例出现口腔白色

念珠菌感染，予制霉菌素涂口腔及加强口腔护理后缓解，LTRA 治疗者未发现不良反应。

3 讨论

我国2008年《支气管哮喘的诊断和防治指南》将5岁以下喘息儿童分为一过性喘息、非特异性喘息、持续哮喘、严重间歇喘息4大类^[6]。其中,持续哮喘及严重间歇喘息儿童是支气管哮喘的高危儿童。临床医生需要一项能预测5岁以下儿童喘息是否会发展为哮喘的工具,并根据预测结果对有发展为哮喘可能的儿童进行必要的干预,以达到预防喘息发作的目的,而API是一项非常有用的预测哮喘的工具^[1,7]。

API指生后3年内反复喘息的儿童,如果符合以下1项主要指标或2项次要指标,则为API阳性^[8],主要指标包括父母有哮喘史及医生诊断的湿疹,次要指标包括医生诊断的变应性鼻炎、非感冒性喘息或外周血中嗜酸性粒细胞 $\geq 4\%$ 。API的判断有严格标准和宽松标准之分,符合1项主要指标或2项次要指标,如1年内喘息发作 ≥ 4 次,为严格指标,如1年内喘息发作 <3 次,为宽松指标。符合严格指标的喘息患儿,约76%在学龄期发展为哮喘,符合宽松指标的喘息患儿,约59%在学龄期发展为哮喘,API特异性达97%,被不同人群和RCT研究采用。因此,临床将API严格标准作为5岁以下儿童喘息是否发展为哮喘的预测工具。

本研究根据API严格标准进行分组,根据不同组别分别采用不同方案治疗,着重研究喘息患儿稳定期的适宜治疗方案。研究结果提示,在疾病稳定期,ICS治疗与LTRA口服治疗均有效,但API阳性组患儿对于LTRA加雾化治疗及治疗后期单用抗白三烯药物即LTRA治疗更为敏感,这可能与API阳性组患儿后期更易发展为哮喘有关。API阳性的喘息患儿,76%在学龄期发展为哮喘,API阴性喘息患儿,仅5%在学龄期发展为哮喘^[8],说明有哮喘家族史的喘息患儿更易在学龄期发展为哮喘。研究发现血清类粘蛋白1样蛋白3(ORMDL3)基因^[9-11]、ADRB2^[12]、ADAM33^[13]都与哮喘有关,我国学者研究显示儿童哮喘易感基因单核苷酸多态性位点Fc ϵ R1 E237G AG杂合子在API阳性组频率明显高于阴性组,说明该杂合子与API阳性患儿喘息相关^[14]。哮喘易感基因的发现,有力证明支气管哮喘是一种遗传因素参与的疾病。

抗炎治疗是哮喘治疗的基础,全球哮喘防治

倡议(GINA)推荐以ICS为基础的治疗方案,ICS是临床上常用的,有效治疗和预防哮喘发作的方法。对学龄前儿童的喘息,研究表明,ICS治疗能有效改善喘息症状,降低肺功能损害^[15-17]。但也有研究指出,ICS并不能改变学龄前儿童发展为哮喘的进程^[18-19]。抗白三烯药物在成人、青少年及学龄儿童使用广泛^[20-22]。包括短期使用^[23]、长期使用^[24]及与ICS联合使用,短期使用持续1个月,长期使用持续3个月以上,可抑制气道炎症,降低气道高反应,改善肺功能。研究显示,对病毒感染引起的喘息,使用抗白三烯药物1年,有效减少病毒感染所致的喘息急性发作和急救药物的使用,延长抗白三烯药物的使用,ICS的用量减少39.8%^[24]。对API阳性喘息患儿,使用抗白三烯药物能减轻喘息急性发作的严重程度^[25]。LTRA与ICS联合使用的研究有限,研究显示两药联用可降低哮喘症状恶化的风险^[26]。本研究显示,ICS治疗与LTRA治疗同样有效,与国外研究结果一致。两者相比,API阳性组的LTRA效果优于ICS,这可能与儿童喘息的表现多样,API标准中,父母有哮喘病史是主要指标,也说明了遗传因素在儿童喘息中的重要地位。

支气管哮喘是以气道炎症为主的全身性变应性疾病,病程长且有遗传因素参与的喘息患儿,即API阳性患儿,同时针对气道炎症和全身性以嗜酸性细胞参与为主的变应性炎症治疗,可能更为有效。因此,包括了遗传因素在内的API是一种非常实用的预测支气管哮喘的工具,根据API对喘息儿童进行分类,预测支气管哮喘并采取适合的治疗方案,对于儿童喘息发作的预防及控制有一定作用。

[参考文献]

- [1] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach[J]. Eur Respir J, 2008, 32(4): 1096-1110.
- [2] 姚苗苗,王克明,许群英,等. 婴幼儿喘息的病因及相关危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 195-198.
- [3] Camargo CA Jr. Human rhinovirus, wheezing illness, and the primary prevention of children asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(11): 1281-1282.
- [4] Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children[J]. J Allergy

- Clin Immunol, 2010, 126(2): 212-216.
- [5] Guilbert TW. Identifying and managing the infant and toddler at risk for Asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(2): 417-422.
- [6] 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[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [7] 王秀芳, 杨金玲, 乔俊英, 等. 5岁以下喘息儿童鼻咽分泌物嗜酸性粒细胞和IL-17测定的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(2): 113-116.
- [8] Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(4 Pt 1): 1403-1406.
- [9] Hirota T, Harada M, Sakashita M, et al. Genetic polymorphism regulating ORM1-like3 (Saccharomyces cerevisiae) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(3): 769-770.
- [10] Galanter J, Choudhry S, Eng C, et al. ORM1-like3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(11): 1194-1200.
- [11] Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. Genetic variation in ORM1-like 3 (ORMDL3) and gasdermin-like (GSDML) and childhood asthma[J]. Allergy, 2009, 64(4): 629-635.
- [12] Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma[J]. J Pediatr (Rio J), 2008, 84(4): S68-S75.
- [13] Lee YH, Song GG. Association between ADAM33 T1 polymorphism and susceptibility to asthma in Asians[J]. Inflamm Res, 2012, 61(12): 1355-1362.
- [14] 陈虹, 刘海沛, 鲍一笑, 等. 哮喘易感基因多态性与哮喘预测指数阳性婴幼儿喘息的相关性[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(6): 547-550.
- [15] Papi A, Nicolini G, Boner AL, et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in preschool children[J]. Ital J Pediatr, 2011, 37: 39.
- [16] Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing[J]. N Engl J Med, 2011, 365(21): 1990-2001.
- [17] Baraldi E, Rossi GA, Boner AL. Budesonide in preschool-age children with recurrent wheezing[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 570-571.
- [18] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma[J]. N Engl J Med, 2006, 354(19): 1985-1997.
- [19] Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 754-762.
- [20] GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention[EB/OL]. [February 9, 2012]. <http://www.ginasthma.com>.
- [21] British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma[EB/OL]. [February 9, 2012]. <http://www.brit-thoracic.org.uk>.
- [22] National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma[EB/OL]. [February 9, 2012]. <http://www.nhlbi.nih.gov>.
- [23] Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomised controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(4): 323-329.
- [24] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-yearold children with intermittent asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 315-322.
- [25] Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate to severe intermittent wheezing[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(6): 1127-1135.
- [26] Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy[J]. Pediatrics, 2007, 120(3): e702-e712.

(本文编辑: 邓芳明)