

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.03.007

论著 · 临床研究

规范或间断吸入糖皮质激素对哮喘患儿 疗效及生长发育的影响

李林蔚 黄英 罗蓉 闫莉 李渠北 彭东红 舒畅

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

[摘要] **目的** 探讨规范或间断吸入沙美特罗替卡松对儿童支气管哮喘疗效及对患儿生长发育的影响。**方法** 将 2012 年 9 月至 2013 年 10 月诊断为儿童支气管哮喘的 112 例患儿分为规范化治疗组 (规范组, $n=56$) 和未规范化治疗组 (间断组, $n=56$), 分别于治疗前、治疗后 6 个月及 1 年时比较两组临床症状评分及肺功能主要指标, 同时观察两组患儿身高增长速率及体质指数 (BMI) 变化情况。**结果** 治疗后 6 个月及 1 年时, 规范组和间断组的临床症状评分均较治疗前明显减少; 规范组肺功能指标一秒用力呼气容积百分比 (PEF%)、呼气峰流速百分比 (FEV1%) 及间断组 FEV1% 较治疗前均显著提高 ($P<0.05$)。间断组 PEF% 仅在治疗 6 个月时较治疗前明显提高 ($P<0.05$)。随访 1 年时, 规范组临床症状评分明显低于间断组, PEF% 和 FEV1% 显著高于间断组 ($P<0.05$)。两组患儿身高增长速率和 BMI 在治疗后 6 个月及 1 年时差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 长期规范比间断吸入沙美特罗替卡松能更好控制患儿的临床症状, 改善肺功能, 提高生活质量; 沙美特罗替卡松吸入治疗 1 年未对患儿生长发育产生影响。 **[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 237-240]**

[关键词] 吸入激素; 哮喘; 疗效; 身高增长速率; 体质指数; 儿童

Efficacy of regular or intermittent inhalation of corticosteroids in treatment of asthma and its effects on growth and development in children

LI Lin-Wei, HUANG Ying, LUO Rong, YAN Li, LI Qu-Bei, PENG Dong-Hong, SHU Chang. Respiratory Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Huang Y, Email: huangying62@126.com)

Abstract: Objective To observe the efficacy of regular or intermittent inhalation of salmeterol/fluticasone propionate (SM/FP) in the treatment of bronchial asthma and its effects on growth and development in children. **Methods** A total of 112 children diagnosed with bronchial asthma between September 2012 and October 2013 were assigned to standardized treatment (standard group, $n=56$) and non-standardized treatment (intermittent group, $n=56$). Comparisons of clinical symptom scores and main pulmonary function indicators between the two groups were carried out before treatment and at 6 and 12 months after treatment. The growth velocity and changes in body mass index (BMI) were observed in the two groups. **Results** At 6 and 12 months after the treatment, the standard group had significantly reduced clinical symptom scores and significantly increased pulmonary function indicators (percentage of predicted peak expiratory flow, PEF%; percentage of forced expiratory volume in 1 second, FEV1%) ($P<0.05$); the intermittent group had significantly reduced clinical symptom scores and significantly increased FEV1% ($P<0.05$), but PEF% was significantly increased only at 6 months after treatment ($P<0.05$). At 12 months after treatment, the standard group had significantly lower clinical symptom scores and significantly higher PEF% and FEV1% when compared with the intermittent group ($P<0.05$). The growth velocity and BMI showed no significant differences between the two groups at 6 and 12 months after treatment ($P>0.05$). **Conclusions** Compared with intermittent inhalation, long-term regular inhalation of SM/FP performs better in controlling clinical symptoms and enhancing pulmonary function in children with asthma. Inhalation of SM/FP for one year reveals no apparent effect on the growth and development of these children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 237-240]

Key words: Inhalation of corticosteroid; Asthma; Efficacy; Growth velocity; Body mass index; Child

[收稿日期] 2014-08-08; **[接受日期]** 2014-10-08

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研项目资助 (2012-2-96)。

[作者简介] 李林蔚, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 黄英, 女, 主任医师。

支气管哮喘是以呼吸道慢性炎症和气道高反应性为特征的变态反应性疾病,是儿童最常见的慢性呼吸道疾病之一,严重影响儿童身心健康及生活学习。全国儿科哮喘协作组曾先后三次进行全国规模的儿童哮喘患病率调查,提示我国儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势^[1]。全球哮喘防治倡议(GINA)推荐将吸入糖皮质激素(ICS)与长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合治疗作为持续哮喘患者的首选治疗方案^[2]。而儿童处于生长发育期,长期吸入ICS是否对生长发育产生严重不良影响,是临床医师及家长非常担心的问题。本研究随访观察哮喘患儿持续或间断吸入沙美特罗替卡松治疗1年,观察其临床疗效及对身高增长速率、体质指数(BMI)的影响,以期指导临床对哮喘患儿的治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年9月至2013年10月于我院哮喘门诊诊断并随访的支气管哮喘患儿112例为研究对象,其中男48例,女64例,初诊年龄4~8岁,均符合全国儿童哮喘防治协作组制定的儿童哮喘诊断标准^[3]。根据随访情况,将持续吸入药物的患儿纳入规范化治疗组(规范组, $n=56$),间断吸入药物的患儿纳入非规范化治疗组(间断组, $n=56$),治疗前两组患儿在性别、年龄、身高、BMI等方面比较差异均无统计学意义,具有可比性,见表1。

表1 一般情况比较 [例或($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	性别 (男/女)	初诊年龄 (岁)	初诊身高 (cm)	BMI (kg/m ²)
规范组	56	23/33	4.9 $\pm$ 1.4	108 $\pm$ 10	16.0 $\pm$ 1.7
间断组	56	25/31	5.0 $\pm$ 1.1	109 $\pm$ 9	16.3 $\pm$ 2.1
$\chi^2(t)$ 值		0.146	(-0.514)	(-0.733)	(0.512)
P 值		0.703	0.608	0.465	0.305

1.2 治疗药物

沙美特罗替卡松干粉剂(生产批号:R541320,葛兰素史克),每瓶含沙美特罗(SM)

50 μ g、丙酸氟替卡松(FP)100 μ g。

1.3 检测方法及仪器

肺功能检测采用德国耶格公司MasterScope肺功能检测仪,观察指标包括一秒用力呼气容积(FEV1)和呼气峰流速(PEF);BMI=体重(kg)/身高²(m²)。

1.4 治疗方法

规范组患儿按GINA方案给予吸入沙美特罗替卡松的阶梯式治疗,初始剂量为100 μ g/次,2次/d,后按随访情况维持并逐渐减量。间断组因依从性差和/或担心长期吸入激素副作用等原因,自行仅在临床症状发作后短期内使用药物,连续使用时间最长不超过1个月,吸入剂量为100 μ g/次,2次/d。在观察期间患儿有哮喘发作,均予以相应对症药物治疗。治疗后6个月、1年时临床随访评估患儿临床症状评分、肺功能主要指标、身高增长速率及BMI变化情况。

1.5 疗效判定方法

哮喘日间和夜间临床症状评分标准^[3]见表2。

表2 哮喘临床症状评分表

分数	日间症状计分	夜间症状计分
0	无咳嗽、胸闷、气喘、呼吸困难等症状	夜间无症状
1	症状轻微或间歇出现	憋醒或早醒1次
2	2次或2次以上短暂症状	憋醒2次或2次以上(包括早醒)
3	大部分时间有轻微症状,但不影响日常活动	夜间经常憋醒,但可间断入睡
4	大部分时间症状严重,影响日常活动	症状严重,不能入睡
5	症状严重,不能进行工作和日常活动	

1.6 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数(四分位间距)[P_{50} (P_{25} , P_{75})]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用例数表示,两组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后疗效比较

治疗前, 规范组与间断组临床症状评分差异无统计学意义 ($P>0.05$); 规范组、间断组治疗6个月、1年后临床症状评分分别较治疗前减少 ($P<0.01$); 随访6个月及1年后, 规范组临床症状评分较间断组明显减少 ($P<0.05$)。见表3。

治疗前, PEF%、FEV1% 在规范组和间断组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。规范组 PEF%、FEV1% 在治疗6个月、1年后比治疗前明显增高 ($P<0.05$); 间断组 FEV1% 在治疗6个月、1年

后比治疗前增高, PEF% 在治疗6个月时比治疗前增高 ($P<0.05$), 但 PEF% 在治疗1年后与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗1年后, 规范组 PEF% 和 FEV1% 均高于间断组 ($P<0.01$)。见表4。

2.2 两组哮喘患儿治疗后生长发育变化情况

两组患儿随访期间身高增长速率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 且治疗后身高增长均在正常儿童增长范围内 ($5\sim7\text{ cm/年}$)^[4]; 两组患儿治疗前后 BMI 值差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 且在正常儿童范围内^[4]。见表5。

表3 哮喘患儿治疗前后临床症状评分 [P_{50} (P_{25} , P_{75})]

组别	例数	治疗前	6个月	1年	Z值	P值
规范组	56	4(3,6)	1(0,2) ^a	0(0,0) ^a	-8.570	<0.001
间断组	56	4.5(2,6)	1(1,2) ^a	1(1,2) ^a	-6.068	<0.001
Z值		-0.473	-2.116	-6.486		
P值		0.636	0.030	<0.001		

注: a 示与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表4 哮喘患儿治疗前后肺功能情况 ($\bar{x}\pm s$, %)

组别	例数	PEF					FEV1				
		治疗前	6个月	1年	F值	P值	治疗前	6个月	1年	F值	P值
规范组	56	80±21	97±7 ^a	101±13 ^a	23.314	<0.001	85±18	102±17 ^a	106±13 ^a	27.163	<0.001
间断组	56	74±18	93±16 ^a	80±14	15.223	<0.001	78±20	97±15 ^a	86±11 ^a	13.465	<0.001
t值		1.816	1.164	6.441			1.906	1.524	6.880		
P值		0.072	0.248	<0.001			0.059	0.131	<0.001		

注: a 示与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表5 治疗期间身高增长速率及 BMI 变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	身高增长速率 (cm/年)		BMI (kg/m ²)		
		6个月	1年	治疗前	6个月	1年
规范组	56	7.2±3.4	6.6±2.6	16.0±1.7	16.3±2.1	16.4±2.3
间断组	56	5.9±4.0	6.1±2.7	16.3±2.1	16.5±2.5	16.2±2.3
t值		0.299	0.667	0.512	0.657	0.323
P值		0.090	0.785	0.305	0.672	0.804

3 讨论

GINA 方案指出儿童支气管哮喘作为一种慢性疾病需要正确选择药物及疗程进行规范治疗。近年来, 随着健康教育的推广, 大多数医务人员

意识到规范治疗的正确性, 但患儿家长的认识程度尚不足。GINA 推荐持续吸入激素与长效 β_2 受体激动剂联合治疗为哮喘患者的首选治疗方案。SM 为长效 β_2 受体激动剂, 与气道平滑肌细胞 β_2 受体结合后, 产生持久的舒张支气管作用, 且

能降低气道高反应性和炎症介质的释放^[5]。而FP为ICS,能抑制炎症细胞的活化与迁移,还能启动 $\beta 2$ 受体基因,增强人体肺组织细胞膜上 $\beta 2$ 肾上腺素能受体转录和呼吸道黏膜上 $\beta 2$ 受体蛋白的合成,逆转 $\beta 2$ 受体的下调^[6]。黄英等^[7]观察了145名中重度哮喘患儿,发现沙美特罗替卡松能有效改善患儿PEF_{am}及临床症状,且临床应用安全,不良反应发生率仅1.4%。Barnes等^[8]也发现予以沙美特罗替卡松联合治疗持续性哮喘比单用FP在改善PEF及临床症状上有更好的效果。

本研究发现,规范组在6月、1年随访时,临床症状评分较前明显减少,且PEF、FEV₁有显著提高。间断组在治疗6个月、1年后随访时,临床症状评分较前虽有减少,FEV₁%也有提高,但PEF%仅在6个月时有提高,1年时较前无显著改善。临床随访观察1年,规范组临床症状评分明显低于间断组,且肺功能各指标也高于间断组。说明吸入沙美特罗替卡松能改善哮喘患儿临床症状及提高肺功能,且规范吸入药物能更好的控制临床症状,使肺功能维持在较好水平。

哮喘患儿需长期吸入激素治疗,吸入ICS对儿童生长发育,尤其是身高、体重的影响是医生及家长重点关注和担心的问题。本研究结果提示,规范或间断吸入激素后6个月、1年时对患儿身高增长速率及BMI无明显影响,且两组患儿身高增长速率均在儿童正常增长范围。

Guilbert等^[9]观察了285名有哮喘高危因素的儿童,吸入FP治疗两年后,吸入组平均身高增长比安慰剂组少1.1 cm,停药后1年,平均身高增长比安慰剂组少0.7 cm。提示吸入激素有潜在降低哮喘儿童身高增长速率的可能。但本研究给予哮喘儿童吸入沙美特罗替卡松治疗1年,发现患儿身高增长速率同正常儿童,并未发现对患儿身高增长有影响。且Kelly等^[10]对入组儿童哮喘管理计划研究小组(CAMP)的1041例受试者中的943例(90.6%)患儿的成年后身高进行了测量,与安慰剂组相比,布地奈德治疗组平均成年身高降低了1.2 cm,说明即使长期吸入ICS治疗儿童哮喘,对儿童的最终身高也不会造成显著的影响,与本研究结论一致。

ICS可造成脂代谢异常,测量BMI能监测ICS对患儿体型的影响。Kostic等^[11]观察100例7~

18岁的哮喘患儿使用吸入激素治疗1年,患儿BMI基本正常。国内王涛等^[12]研究显示予以89例哮喘患儿吸入FP治疗(按规律减药)1年,治疗前后BMI差异无统计学意义。上述研究与本研究结论一致,提示吸入ICS对患儿体型无明显影响。

根据本研究结果可知,规范吸入沙美特罗替卡松比间断用药能更好的控制临床症状,改善肺功能,提高患儿的生活质量。吸入药物1年对患儿身高增长速率及BMI无明显影响,所以短期吸入沙美特罗替卡松治疗儿童哮喘是安全有效的。

[参考文献]

- [1] 全国儿科哮喘协作组.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.
- [2] 陈育智.2006年全球哮喘防治倡议(GINA)解读[J].中国实用儿科杂志,2007,22(9):643-649.
- [3] 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.
- [4] 李辉,季成叶,宗心南,等.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] Baraniuk JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticoids induce $\beta 2$ -adrenergic receptor function in human nasal mucosa[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(2): 704-710.
- [6] Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting $\beta 2$ -agonists and corticosteroids[J]. Eur Respir J, 2002, 19(1): 182-191.
- [7] 黄英,李艳,刘恩梅,等.沙美特罗替卡松联合治疗儿童中重度哮喘的临床研究[J].重庆医科大学学报,2005,30(1):132-135.
- [8] Barnes NC, Jacques L, Goldfrad C, et al. Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 microg bd versus fluticasone propionate 100 microg bd alone in patients with persistent asthma: integrated analysis of four randomized trials[J]. Respir Med, 2007, 101(11): 2358-2365.
- [9] 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.
- [10] Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height[J]. N Engl J Med, 2012, 367(10): 904-912.
- [11] Kostic G, Ilic N, Petrovic M, et al. Body mass index in asthmatic children before and after one year inhaled glucocorticosteroids therapy BMI[J]. Med Pregl, 2010, 63(5-6): 409-413.
- [12] 王涛,李云,叶义言,等.吸入糖皮质激素对哮喘儿童骨龄及生长发育的影响[J].中国当代儿科杂志,2012,14(5):359-361.

(本文编辑:万静)