

· 临床研究 ·

吸入型糖皮质激素治疗儿童哮喘 有效性与安全性的临床研究

徐哲, 陈华英, 张绍义, 王晓玲, 何重荣, 乔玉香

(广元市人民医院儿科, 四川 广元 628000)

[摘要] 目的 吸入型糖皮质激素作为儿童哮喘预防性抗炎治疗的第一线药物,其效应性、安全性已成为医患双方共同关注的焦点。但目前长期吸入治疗对肾上腺皮质功能和生长发育影响的国内研究为数不多,因此我们进行一项对照研究以观察二丙酸倍氯米松(BDP)治疗儿童哮喘的疗效及副作用。方法 50例哮喘儿童根据病情严重程度,在快速缓解后给予不同剂量二丙酸倍氯米松吸入,为期6月~2.5年。治疗期间定期随访,观察临床疗效,监测最高呼气流速(PEFR)值,测量体重、身高及修改吸入剂量,并进行24小时尿游离皮质醇含量测定。结果 临床总有效率90%(45/50),与对照组[70%(21/30)]相比差异有显著性意义($P < 0.05$),吸入BDP后6个月时PEFR值和初诊时相比较差异有显著性意义($P < 0.05$),患儿身高、体重与同龄正常值比较无异常($P > 0.05$);24h尿游离皮质醇在正常范围。结论 吸入二丙酸倍氯米松治疗不同严重程度的儿童哮喘,疗效好,而且安全。

[中国当代儿科杂志,2005,7(1):47-50]

[关键词] 哮喘;二丙酸倍氯米松;生长发育;皮质醇;儿童

[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2005)01-0047-04

Efficacy and safety of corticosteroid inhalation in the treatment of childhood asthma

Zhe XU, Hua-Ying CHEN, Shao-Yi ZHANG, Xiao-Ling WANG, Chong-Rong HE, Yu-Xiang QIAO. Department of Pediatrics, Guangyuan People's Hospital, Guangyuan, Sichuan 628000, China (Email: scgywx@126.com)

Abstract: Objective The efficacy of long-term corticosteroid inhalation and its influences on adrenal gland function and growth & development in the treatment of childhood asthma are the concerns of many doctors and parents. This study examined the efficacy and safety of long-term beclomethaone dipropionate (BDP) inhalation in the treatment of this disorder by a control study. **Methods** Eighty children with asthma were randomly assigned into two groups: a Study group ($n = 50$) and a Control group ($n = 30$). Children from the Study group were regularly given BDP inhalation treatment during the remission stage. The initial dosage was different in patients with different severity (mild: 250 $\mu\text{g}/\text{d}$, medium: 500 $\mu\text{g}/\text{d}$, and severe: 750 $\mu\text{g}/\text{d}$). Afterwards, the dosages were adjusted according to patients' responses to this therapy. BDP inhalation duration was from 6 months to 2.5 years. During the treatment, regular follow-ups were performed to observe therapeutic effects and to measure patients' peak expiratory flow rate (PEFR), 24-hr-urine free cortisol concentrations, body weight and height. The asthmatic children who did not receive or received irregular BPD inhalation during the remission stage served as the Control group. **Results** After 6 months of BPD inhalation, the effective rate in the Study group was significantly higher than that in the Control group [90% (45/50) vs 70% (21/30), $P < 0.05$]. The PEFR of the Study group significantly increased with treatment. The children's body weight and height were not different from the normal children. The concentrations of 24-hr-urine free cortisol were also kept normal. **Conclusions** Long-term BPD inhalation appears to be effective and safe in the treatment of childhood asthma. [Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(1):47-50]

Key words: Asthma; Beclomethaone dipropionate; Growth & development; Cortisol; Child

气道非特异性炎症是哮喘的基本病理特征,近年来随着全球哮喘防治倡议方案(global initiative for asthma,GINA)在国内推广,吸入型糖皮质激素因其具有高效性和低风险的特点,而成为儿童哮喘维持治疗的金标准。已知口服糖皮质激素可以影响生长

发育,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴功能,但是吸入型糖皮质激素是否影响生长发育和HPA轴目前尚有争论。为此我们对50例吸入二丙酸倍氯米松(beclomethaone dipropionate,BDP)6个月~2.5年的患儿进行疗效判

定,进行肺功能、身高及体重测量,24 h 尿游离皮质醇浓度检测分析,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2000年10月至2003年4月在我科门诊或病房确诊的哮喘患儿,诊断依据《儿童哮喘防治常规》^[1]的标准:①年龄 ≥ 3 岁,喘息呈反复发作(或可追溯与某种变应原或刺激因素有关);②发作时双肺闻及以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长;③支气管舒张剂有明显的疗效;④除外其他引起喘息、胸闷和咳嗽的疾病。共计80例,随机分为两组,治疗组50例,其中男性32例,女性18例;年龄6~14岁,平均9.7岁。按病情分为轻度16例,中度24例,重度10例;吸入BDP时间6月至1年12例,1~2年30例,2年以上8例。对照组30例,男18例,女12例,在年龄、病情程度、观察时间方面与治疗组差异无显著性,具有可比性($P > 0.05$)。治疗组在采用GINA方案前1个月内无口服及静脉用糖皮质激素的历史,除外有内分泌及骨骼系统疾病患儿,父母有异常身高者也不在观察之中。

1.2 方法

1.2.1 用药剂量 治疗组当哮喘急性发作时吸入BDP与支气管扩张剂(沙丁胺醇),缓解期单用BDP,不能很好掌握吸入技术的患儿加用储雾罐。吸入初始剂量按病情轻、中、重而不同,轻度250 $\mu\text{g}/\text{d}$,中度500 $\mu\text{g}/\text{d}$,重度750 $\mu\text{g}/\text{d}$,症状缓解3个月后减量至轻度150 $\mu\text{g}/\text{d}$,中度250 $\mu\text{g}/\text{d}$,重度500 $\mu\text{g}/\text{d}$,此后病情持续稳定3个月后剂量减为轻度100 $\mu\text{g}/\text{d}$,进入长期维持治疗阶段,疗程1年,中度150 $\mu\text{g}/\text{d}$,重度250 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。病情再持续稳定3个月,减量至中度100 $\mu\text{g}/\text{d}$,重度150 $\mu\text{g}/\text{d}$,最终减量至100 $\mu\text{g}/\text{d}$,中、重度进入维持治疗阶段,疗程2年。如减量过程中,患儿病情发作,则增加BDP药量至减量前剂量,待病情稳定后再按前述方法用药,同时加用喘乐宁气雾剂(沙丁胺醇),100 $\mu\text{g}/\text{次}$,每日3~4次,症状缓解后停用。个别特别重者短期加服 β_2 受体激动剂及糖皮质激素,有发热感染者加用抗生素,对照组发作期口服或静脉点滴糖皮质激素、氨茶碱、 β_2 受体激动剂,必要时加用抗生素。缓解期不治疗或间断、不规则吸入BDP。

50例患儿全部纳入哮喘专科管理,配备峰流速仪家庭肺功能监测,制定个体化治疗计划,进行治疗前问卷调查。开始治疗3个月内每周复诊1次。病情

稳定后每月1次及电话随访,查看哮喘日记,记录最大峰流速值(peak expiratory flowrate,PEFR)。通过录像,宣传资料对患儿及家长进行哮喘知识教育,与患儿交谈,了解其在学校及家庭生活情况,观察心理活动,给予正确诱导帮助。

1.2.2 肺功能、24 h 尿游离皮质醇测定 肺功能测定:50例于初诊和治疗6月后,应用简易峰流速仪测定PEFR,用前给予详细讲解,让其掌握正确使用方法,早晚各监测1次,连续吹3次,取最高1次进行记录。测定前6 h有使用 β_2 受体激动剂史者应停用。

24 h 尿游离皮质醇(24 h urine free cortisol, 24 h-UFC),用美国DPC公司Coat-Count皮质醇放免试剂盒测定,于初诊时,治疗3月、6月、1年后分别测定并记录,同时选择外科诊断为隐睾、多指、腹股沟斜疝等无过敏性疾患及明显寄生虫感染史的术前患儿为“正常组”共15例进行24 h-UFC测定。

1.2.3 患儿身高、体重测定 选择吸入用药1年以上的治疗组患儿38例,其中轻、中度32例,重度6例;同时选择20名健康儿童作为正常组,父母有异常身高者除外。两组儿童在初诊年龄、身高、体重、性别、家庭条件、地区来源经 t 检验差异无显著性。分别于用药前及用药1年后测量身高、体重1次。

2 结果

2.1 临床疗效比较

疗效判定以1998年儿童哮喘防治常规规定为统一标准,50例患儿完成6个月以上疗程。两组疗效比较见表1。治疗组临床控制率与显效率之和与对照组相比差异有显著性($\chi^2 = 6.492, P < 0.05$);总有效率相比差异也有显著性($\chi^2 = 5.195, P < 0.05$)。

表1 两组病例疗效比较

Table 1 Curative effect on childhood asthma in the two groups

组别	n	临床控制	显效	好转	无效	总有效率
对照组	30	2(7)	11(37)	8(27)	9(30)	21(70)
治疗组	50	8(16) ^a	28(56) ^a	9(18)	5(10)	45(90) ^a

a 与对照组相比 $P < 0.05$

2.2 肺功能改善情况

不同病情的哮喘患儿经吸入BDP治疗6个月,统计治疗有效的45例患儿其PEFR值,同初诊

时相比差异有显著性($P < 0.05$),表明肺功能明显好转,见表2。

表2 45例不同病情哮喘患儿吸入BDP治疗前后PEFR值变化

Table 2 Effect of BPD inhalation on PEFR in 45 children with different extent asthma (L/min, $\bar{x} \pm s$)

	PEFR		
	轻度($n=16$)	中度($n=24$)	重度($n=5$)
初诊时	244 $\pm$ 40	236 $\pm$ 38	206 $\pm$ 36
治疗6个月后	291 $\pm$ 60	287 $\pm$ 73	295 $\pm$ 78
t	2.55	2.07	2.34
P	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 尿游离皮质醇浓度测定结果

治疗组吸入BDP3个月后,24 h-UFC浓度与初诊时相比差异有非常显著性($t=2.96$, $P < 0.01$)。与正常组相比差异也有非常显著性($t=2.87$, $P < 0.01$)。吸入BDP6个月后、1年后、24 h-UFC浓度与初诊时和正常组相比差异无显著性($P > 0.05$)。见表3。

表3 各次就诊时24 h-UFC浓度测定值
Table 3 24h-UFC concentration in different time ($\mu\text{g}/24\text{h}$, $\bar{x} \pm s$)

	初诊时	3个月后	6个月后	1年后
正常组	40.1 $\pm$ 9.3	40.8 $\pm$ 8.9	41.8 $\pm$ 9.0	42.3 $\pm$ 8.7
治疗组	39.6 $\pm$ 7.7	32.8 $\pm$ 8.2	38.7 $\pm$ 7.4	37.9 $\pm$ 8.3
t	0.18	2.87	1.17	1.58
P	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

2.4 吸入BDP对患儿身高体重影响

治疗组吸入BDP1年后,患儿体重和身高增长幅度与正常组相比差异无显著性($P > 0.05$)。见表4。

表4 正常组与治疗组1年后身高、体重增长情况
Table 4 Weight and height development in Normal and Study group after 1 year ($\bar{x} \pm s$)

	例	体重增加(kg)	身高增长(cm)
正常组	20	3.65 $\pm$ 0.60	5.32 $\pm$ 1.89
治疗组	38	3.54 $\pm$ 0.36	4.99 $\pm$ 1.76
t		2.08	0.66
P		>0.05	>0.05

3 讨论

BDP作为吸入型糖皮质激素一种,具备了优良

的药理特性:对受体具有较高亲和力,具有高脂溶性,吸入后在气道内的浓度高、停留时间长,吸收后生物利用度低。作用机制在于降低患儿气道高反应性和消除气道炎症,同时抑制速发相和迟发相哮喘反应,修复损伤的上皮和促进纤毛再生^[2]。目前在预防和治疗哮喘方面已经获得了广泛的认可。国内外许多从事哮喘研究包括GINA的专家组已推荐其作为儿童哮喘治疗的第一线药物。我们在本研究中按GINA方案根据不同病情开始吸入必可酮250~750 $\mu\text{g}/\text{d}$,症状缓解后减至最低剂量维持治疗1~2年,取得满意效果,与对照组比较能很好地控制哮喘症状,明显改善肺功能,总有效率达90%。少数无效患儿是由于未按医师指导坚持长期吸入,用药方法不当或疗程不够。

长期吸入糖皮质激素能否对患儿生长发育和HPA产生副作用,是人们关注的问题,同时也是影响患儿能否长期坚持吸入疗法的关键因素^[3]。我们动态观察38例吸入BDP1年以上的患儿,其身高、体重增长情况与同龄健康儿童相比无明显差异。对于接受吸入疗法的哮喘患儿,尚没有建立起一个简单最灵敏、最特异、最实用的检测HPA轴功能的方法。国内文献报道大多数采用单次测试清晨血浆皮质醇。由于血浆皮质醇水平浮动很大,在一天中呈脉冲式释放而不是均匀分泌。对于同一患儿来讲,血浆皮质醇在短时间内或从一天至另一天可有很大变化,所以单次测试清晨血浆皮质醇远不如24 h-UFC测定敏感和更有价值^[4,5]。研究中我们发现吸入BDP3个月后,24 h-UFC浓度与治疗前和正常对照组比较均明显减少,这是由于测试组内病情中、重度患儿较多,初始吸入剂量500~750 $\mu\text{g}/\text{d}$,对HPA轴功能产生很强抑制作用,当病情稳定后,剂量减至100~250 $\mu\text{g}/\text{d}$,6月、1年后测试组患儿24 h-UFC浓度又恢复到初诊时水平,与正常组相比差异无显著性。因此表明吸入BDP对24 h-UFC浓度具有明显剂量相关抑制,这与Bisgaard等^[6]的报道结果一致,故采用 ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量维持治疗1年以上是安全的。另外50例患儿中有2例出现声音嘶哑,1例出现霉菌感染,经漱口和用药技术指导后症状消失。至于吸入型糖皮质激素远期副作用有待于进一步观察。

综上所述,吸入二丙酸倍氯米松治疗不同严重程度儿童哮喘,疗效好,在推荐剂量 ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 维持1~2年治疗是安全的。

[参 考 文 献]

- [1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行). 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747.
- [2] 郑桂芳, 谢晓恬, 黄国华. 哮喘知识教育和吸入糖皮质激素对儿童哮喘的治疗作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(5): 551-552.
- [3] 姚泽忠, 顾勇, 李志骏. 吸入二丙酸倍氯米松对哮喘儿童的垂体-肾上腺轴功能的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(4): 305-306.
- [4] Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion

- of cortisol in normal subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1971, 33(1): 14-22.
- [5] Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Screening for hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics taking high-dose inhaled corticosteroids [J]. Respir Med, 1991, 85(6): 511-516.
- [6] Bisgaard H, Dawkjaer Nielsen M, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsang G. et al. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide [J]. J Allergy Clin Immunol, 1988, 81(6): 1088-1095.

(本文编辑: 吉耕中)

· 消息 ·

全国临床心理学培训班通知

为满足国内医疗、教育及心理学单位开展心理学工作的需要,中南大学湘雅医学院附二医院医学心理学中心和中国心理卫生协会心理评估委员会计划每年5月和10月在长沙举办全国临床心理学培训班——国家级继续医学教育项目。内容包括心理评估(智力测验、个性测验及单项神经心理测验等)和心理咨询与治疗。学习结束考核合格者,可授22学分(A类学分),并颁发继续教育证书。需要了解详情者,请来信和电话联系。

联系地址:长沙市人民路中南大学湘雅二医院医学心理中心;联系人:吴萍陵;邮编:410011;电话:0731-5524222 转 2710 或 0731-5361982。