

文章编号 1006-8147(2016)04-0322-03

论著

## 中短程低剂量吸入糖皮质激素对哮喘儿童生长的影响

周秋梅,刘长山

(天津医科大学第二医院儿科,天津 300211)

**摘要** 目的:探讨中短程低剂量持续吸入糖皮质激素(ICS)对哮喘儿童身高及体质量的影响。方法:观察 64 例 5~14 岁中重度持续哮喘儿童经布地奈德福莫特罗治疗前、治疗 12 周、24 周及 52 周后的身高、体质量及肺功能值并计算生长速率及体质量指数,同 54 例正常对照组儿童进行比较。结果:哮喘儿童生长速率及体质量指数在治疗后 12、24 周及 52 周后同正常对照组相比均无统计学意义( $P>0.05$ ),肺功能较治疗前改善明显。结论:中短程低剂量持续 ICS 治疗对哮喘儿童生长速率及体质量指数无明显抑制,且能有效改善哮喘儿童肺功能。

**关键词** 哮喘;吸入糖皮质激素;生长速率;体质量指数;儿童

**中图分类号** R725.6

**文献标志码** A

# Efficacy of short-medium term and low-dose inhalation of corticosteroids in treatment of asthma and its effect on growth in children

ZHOU Qiu-mei, LIU Chang-shan

(Department of Pediatrics, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To observe the efficacy of short-medium term and low dose inhalation of corticosteroids (ICS) in the treatment of bronchial asthma as well as its effect on growth and development in children. **Methods:** A total of 64 children diagnosed with bronchial asthma were assigned to treatment and 54 normal children were control group. Comparisons of main pulmonary function indicators, growth velocity (GV) and body mass index (BMI) between the two groups were carried out before treatment and at 12, 24 and 52 weeks after treatment. **Results:** At 12, 24 and 52 weeks after the treatment, the asthma group significantly increased pulmonary function indicators ( $P<0.05$ ). The GV and BMI showed no significant differences between the two groups at 12, 24 and 52 weeks after treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Low dose ICS for one year may have no marked effect on the growth and development of children with asthma, and could enhance pulmonary function in those children.

**Key words** asthma; inhalation of corticosteroid; growth velocity; body mass index; child

儿童支气管哮喘(简称哮喘)患病率呈逐年上升趋势,吸入糖皮质激素(inhalation of corticosteroids, ICS)是哮喘抗炎治疗的基石,但仍有部分人对 ICS 认识不足,认为其能够抑制儿童的生长,故在使用 ICS 时常产生顾虑不能规律使用,导致治疗依从性降低,影响疗效。本研究观察持续低剂量 ICS 治疗中重度持续哮喘儿童后其肺功能、生长速率(growth velocity, GV)及体质量指数(body mass index, BMI)的变化,以期临床提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 1 月-10 月就诊于天津医科大学第二医院哮喘专科门诊,明确诊断为中重度哮喘儿童 68 例为观察组,对其行 52 周随访观察。入选标准:(1)符合中重度儿童哮喘诊断,参考我国《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 年修订)》<sup>[1]</sup>。(2)24 h 内未应用茶碱类、 $\beta_2$  受体激动剂、

抗胆碱药物。(3)研究对象营养状况良好。(4)既往 1 年内使用全身糖皮质激素 $\leq 2$  次,每次使用 $\leq 3$  d;(5)未参加除日常体育活动的额外体育锻炼。剔除标准:(1)观察期间出现急性发作需全身糖皮质激素治疗者。(2)有代谢性、肝、肾、内分泌等慢性疾病者。(3)有佝偻病等对骨骼有影响疾病者。(4)父母身高低于平均值 2 个标准差。最终观察组入选 64 人,其中男 34 例,女 30 例;年龄 5~14 岁,平均 $(7.2 \pm 2.2)$  岁;病程 12~72 月,平均 $(31.7 \pm 8.9)$  月。对照组为 54 例健康儿童。两组儿童观察开始时年龄、身高、体质量及 BMI 比较均无显著差异( $P$  均  $>0.05$ ),见表 1。

表 1 观察组与对照组一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 General situation of observation group and control group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	身高/cm	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )
观察组	64	34/30	7.2 $\pm$ 2.2	126.9 $\pm$ 15.6	17.6 $\pm$ 4.0
对照组	54	28/26	7.0 $\pm$ 2.6	125.3 $\pm$ 9.6	17.3 $\pm$ 3.3
t			-1.402	-1.518	0.289
P			0.164	0.132	0.773

作者简介 周秋梅(1987-),女,硕士在读,研究方向:儿童支气管哮喘;通信作者:刘长山:chshliu@eyou.com。

## 1.2 方法

1.2.1 药物剂量 哮喘儿童确诊后均予吸入布地奈德福莫特罗(信必可都保,阿斯利康)治疗。根据就诊时严重程度分为中度及重度持续哮喘儿童,其中54例中度者予初始吸入布地奈德福莫特罗 2~3 喷/d(布地奈德量为 80  $\mu\text{g}$ /喷),10例重度者为 4 喷/d,治疗 2 周至 3 个月进行随访,评估症状控制情况与未来发作风险,同时评价吸入技术和依从性、副作用和并发症。一旦哮喘得到控制并维持 3 个月,即考虑降阶梯治疗,维持治疗至 52 周,最终减量为 1 喷/d,平均布地奈德量为 135  $\mu\text{g}$ /d。

1.2.2 观察变量 记录哮喘组治疗前和治疗 12 周、24 周及 52 周后肺功能值,肺功能均采用 spirolab III 肺功能仪于晨起 8~10 时测量,主要记录 1 秒用力呼气容积  $\text{FEV}_1$  占预计值百分数、呼气峰值流速

PEF 占预计值百分数及最大呼气中段流速  $\text{PEF}_{2575}$  占预计值百分数。身高及体质量测量时,测试者取立正姿势,脚跟、臀部和两肩胛角间几个点同时接触立柱,测量结果保留小数点后 1 位,计算  $\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2)$ 、 $\text{GV}(\text{cm}/\text{年})$ 。

1.3 统计学分析 正态分布数据均以  $\bar{x}\pm s$  表示,用 SPSS 20.0 软件进行分析。结果比较采用  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义, $P<0.01$  为差异有显著意义。

## 2 结果

2.1 哮喘儿童吸入布地奈德福莫特罗 12 周、24 周及 52 周后  $\text{BMI}$ 、 $\text{GV}$  与正常对照组相比没有明显差异( $P>0.05$ ),见表 2,且哮喘儿童经 ICS 治疗 24 周计算  $\text{GV}$  优于 12 周及 52 周结果,但  $\text{BMI}$  在治疗期间无明显统计学差异。

表 2 哮喘儿童 ICS 治疗后  $\text{GV}$ 、 $\text{BMI}$  与对照组比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2  $\text{GV}$ ,  $\text{BMI}$  of control group and ICS treatment in children with asthma( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	$\text{GV}/(\text{cm}/\text{年})$			$\text{BMI}/(\text{kg}/\text{m}^2)$		
		12 周	24 周	52 周	12 周	24 周	52 周
观察组	64	5.41 $\pm$ 2.71	6.81 $\pm$ 2.34	6.19 $\pm$ 1.31	17.67 $\pm$ 2.74	17.87 $\pm$ 2.98	18.01 $\pm$ 4.22
对照组	54	5.34 $\pm$ 2.58	6.75 $\pm$ 2.28	6.20 $\pm$ 1.29	17.35 $\pm$ 2.88	17.45 $\pm$ 2.77	18.06 $\pm$ 3.49
$t$		1.314	0.471	0.298	0.594	0.435	0.692
$P$		0.210	0.646	0.771	0.567	0.674	0.507

2.2 哮喘儿童经中短程低剂量持续 ICS 治疗后肺功能明显好转,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 哮喘儿童 ICS 治疗前后肺功能情况比较( $\bar{x}\pm s$ , %)

Tab 3 Pulmonary function before and after ICS treatment in children with asthma( $\bar{x}\pm s$ , %)

时间	$\text{FEV}_1$ 占预计值	PEF 占预计值	$\text{PEF}_{2575}$ 占预计值
治疗前	68.97 $\pm$ 17.66	78.52 $\pm$ 31.73	74.04 $\pm$ 26.93
治疗 12 周	93.34 $\pm$ 13.949	105.91 $\pm$ 28.99	100.89 $\pm$ 21.57
治疗 24 周	94.73 $\pm$ 15.34	108.08 $\pm$ 28.51	103.05 $\pm$ 25.04
治疗 52 周	97.78 $\pm$ 16.64	105.94 $\pm$ 27.60	101.36 $\pm$ 19.85

治疗前与治疗 12 周、24 周及 52 周分别进行配对  $t$  检验,  $P<0.05$

2.3 观察期间 7 例出现轻度急性发作,予临时增加布地奈德福莫特罗 2 喷/d,持续时间 $\leq 3$  d,症状缓解后继续减量,观察结束后身高、 $\text{BMI}$ 、 $\text{GV}$  与正常对照组相比没有明显差异。研究期间无一例出现鹅口疮、声音嘶哑等情况。

## 3 讨论

哮喘是由多种细胞,包括炎性细胞(嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等)、气道结构细胞(气道平滑肌细胞、上皮细胞等)和细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病。这种慢性炎症导致易感个体气道高反应性,当接触物理、化学、生物等刺激

因素时,发生广泛多变的可逆性气流受限<sup>[1]</sup>。我国学者研究 16 城市哮喘流行情况发现,多数城市儿童哮喘患病率显著上升,0~14 岁儿童哮喘总的患病率较 10 年和 20 年前分别上升了 43.4%、147.9%,儿童哮喘的起病年龄有所后移<sup>[2]</sup>。严重影响儿童的身心健康,也给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。

ICS 为哮喘治疗的一线药物,但是大多数人将 ICS 与全身糖皮质激素混淆。长期大剂量使用糖皮质激素可以引起丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质轴调节紊乱,导致水、盐、糖、蛋白质及脂肪代谢紊乱,诱发或加重感染;同时糖皮质激素本身可以影响胶原骨代谢进而影响生长速率<sup>[3]</sup>。糖皮质激素在生长方面的影响包括:(1)引起剂量依赖导致青春期前儿童生长缓慢;(2)过早加快青少年的成长与性成熟;(3)影响成年时的高度<sup>[4]</sup>。大剂量使用可导致生长抑素增加,生长激素减少影响儿童的生长速率。

然而与全身糖皮质激素不同的是 ICS 在儿童生长方面有着显著的安全性。Iles 等<sup>[5]</sup>研究显示,哮喘儿童常规吸入丙酸氟替卡松每日 250  $\mu\text{g}$ ,疗程 18 个月,对身高无明显影响,但体质量和  $\text{BMI}$  增加;另一组研究显示,给予 7~18 岁部分控制和未控制的哮喘患者持续 1 年的 ICS 治疗, $\text{BMI}$  基本正常。

Pruteanu 等<sup>[6]</sup>回顾 10 篇有关 ICS 治疗儿童哮喘文献后发现,在小儿轻、中度持续性哮喘治疗中,低剂量吸入糖皮质激素对儿童生长影响最低。Guilbert 等<sup>[7]</sup>观察了 285 名有哮喘高危因素的儿童,吸入糖皮质激素治疗两年后,吸入组平均身高增长比安慰剂组少 1.1 cm,停药后 1 年,吸入组平均身高增长比安慰剂组少 0.7 cm。提示 ICS 有潜在降低哮喘儿童身高增长速率的可能。同时还有研究发现使用糖皮质激素的不利影响更为突出的是在年幼的孩子,而不是年长的孩子,生长速度的减少似乎是最突出在第一年的治疗中发现,故认为早期控制哮喘症状,减少口服糖皮质激素的使用更有利于儿童的生长发育<sup>[8]</sup>。但我国学者观察小年龄哮喘儿童持续吸入布地奈德后与对照组相比,生长速率差异无统计学意义<sup>[9-10]</sup>。人类最终身高是由遗传因素和环境因素共同决定的。需要注意的是哮喘疾病本身能够导致身高增长迟缓,特别是难控制的哮喘。因此评价 ICS 对哮喘儿童身高的影响,必须综合考虑遗传、环境因素以及哮喘疾病本身对身高的影响<sup>[11]</sup>,同时应考虑药物剂型、输送装置、接受 ICS 治疗个体特异性反应,这些因素影响着婴幼儿时期<sup>[12]</sup>、青春期<sup>[13]</sup>及成年期的身高<sup>[14]</sup>。ICS 有着不同的生理学作用,局部效力强弱为莫米松>丙酸氟替卡松>丙酸倍氯米松>环索奈德>布地奈德<sup>[15-16]</sup>。Macedo<sup>[17]</sup>发现在生长抑制方面氟替卡松有着最小的作用,优于布地奈德及倍氯米松,故在临床中需选择个体化最优治疗方案。

本研究选择布地奈德福莫特罗治疗哮喘儿童,并观察其对生长的影响。该药物为混合制剂,能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。全球哮喘防治会议(GINA)<sup>[18]</sup>推荐 ICS 作为哮喘治疗一线药物,布地奈德福莫特罗既作为控制药物,又作为缓解药物在改善哮喘控制中有效,并且在高危患者中,减少了需要口服糖皮质激素的机会及急性发作可能。随访 52 周后发现吸入布地奈德福莫特罗对哮喘儿童 GV 及 BMI 无明显负面影响,并明显改善哮喘儿童肺功能情况,尽管 7 例(10.93%)有急性发作出现,但症状仍能得到有效控制,且无一例出现鹅口疮、声音嘶哑等情况,所以中短程低剂量持续 ICS 治疗儿童哮喘有效且安全,建议将低剂量 ICS 应用于儿童哮喘临床常规治疗中。本研究比较哮喘儿童 ICS 治疗 12 周、24 周、56 周 GV、BMI,单因素方差分析后发现 GV 差异具有统计学意义,治疗 24 周后 GV 结果优于 12 周、52 周,但 BMI 没有差异,可能与儿童季节性生长优势有关。

本研究显示中短程低剂量持续 ICS 治疗对儿

童 GV 及 BMI 并无明显负面作用,但由于研究对象年龄及时间的限制性,试验结果并不完善,且仅探讨持续 52 周 ICS 治疗哮喘儿童的生长影响,52 周以后的影响没有得到证实,故需长期、多中心、多变量研究进一步探讨 ICS 对哮喘儿童生长的影响。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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
- [2] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(8):596
- [3] 钟连生,马道铭,陈志强. 糖皮质激素受体研究进展[J]. 国外医学:皮肤病学分册, 2005, 31(4):199
- [4] Allen D B. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years[J]. J Pediatr, 2015, 166(2):463
- [5] Kostić G, Ilić N, Petrović 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
- [6] Pruteanu A I, Chauhan B F, Zhang L, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: is there a dose response impact on growth? An overview of Cochrane reviews[J]. Paediatr Respir Rev, 2015, 16(1):51
- [7] Guilbert T W, Morgan W J, Zeiger R S, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma[J]. N Engl J Med, 2006, 354(19):1985
- [8] Bush A. Inhaled corticosteroid and children's growth[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(3):191
- [9] 颜卫红,郭华,王利萍,等. 持续吸入糖皮质激素对婴幼儿哮喘患儿骨代谢及胰岛素样生长因子影响观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6):469
- [10] 刘长山,王峥,韩忠. 糖皮质激素吸入疗法对哮喘儿童生长的影响[J]. 天津医科大学学报, 2001, 7(4):536
- [11] Craig T. The safety profile of ciclesonide in the treatment of persistent asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2009, 30(3):315
- [12] Guilbert T W, Mauger D T, Allen D B, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(5):956
- [13] Fuhlbrigge A L, Kelly H W. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(6):487
- [14] Kelly H W, Sternberg A L, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height[J]. N Engl J Med, 2012, 367(10):904
- [15] Smith C L, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids [J]. Arzneimittelforschung, 1998, 48(9):956
- [16] Kelly H W. Comparison of inhaled corticosteroids: an update[J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(3):519
- [17] Macedo M S. The effects on growth of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma[J]. Am J Nurs, 2015, 115(6):21
- [18] GINA Board of Directors. Global strategy for asthma management and prevention 2014 (revision) [Z]. www.ginasthma.org (online) 2014:1

(2015-12-19 收稿)