

文章编号 1006-8147(2017)05-0426-04

论 著

低剂量吸入性糖皮质激素对哮喘儿童生长影响的探讨

李佳红, 刘长山

(天津医科大学第二医院儿科, 天津 300211)

摘要 目的:探讨低剂量吸入性糖皮质激素(ICS)对轻中度持续性哮喘患儿治疗期间及停药后6~12个月生长的影响。方法:将100例经过低剂量ICS治疗至少1年的轻中度持续性哮喘患儿设为哮喘组,年龄3~10岁,平均(6.8±1.7)岁。又根据吸入ICS治疗的时间是否>2年分为长期组(>2年,平均疗程为2.91年±0.51年)和短期组(≥1年且≤2年,平均疗程为1.91年±0.19年)。60例健康儿童作为对照组。回顾性观察不同疗程的哮喘患儿治疗期间及停药后6~12个月身高治疗年增长率(GV)、体质指数(BMI)及体质量年增长率(每年体质量增长的公斤值)的变化。结果:使用低剂量ICS的哮喘患儿其BMI、GV与正常对照组相比差异无显著性($P>0.05$),而两组的体质量年增长率有统计学意义($P=0.037$),哮喘组的体质增长率高于对照组;哮喘组患儿停药前及停药后GV及体质年增长率差异无显著性($P>0.05$);长期组与短期组相比,其BMI、GV及体质增长率在两组间的差异均无显著性($P>0.05$)。结论:低剂量ICS中长疗程的吸入治疗,对哮喘患儿治疗期间及停药后6~12个月的生长无明显影响。

关键词 吸入性糖皮质激素;儿童哮喘;生长

中图分类号 R725.6

文献标志码 A

Influence of low dose inhaled corticosteroids on growth of asthmatic children

LI Jia-hong, LIU Chang-shan

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

Abstract **Objective:** To explore the treatment of low dose inhaled glucocorticoid on the growth of children with mild-to-moderate persistent asthma. **Methods:** A retrospective study was conducted on 100 asthmatic children compared with 60 control children. Asthmatic children (aged 3 to 10 years) presented with mild-to-moderate asthma took received therapy with low dose inhaled glucocorticoid for at least 1 year. The patients were divided into two groups based on the treatment duration: long-term group (>2 years) and short-term group (≥1 year and ≤2 years). The children's annual growth rate (GV), body mass index (BMI) and annual weight growth rate (kg values of weight gain per year) were compared between the two groups. **Results:** The asthmatic children's BMI and GV showed no significant difference from normal control group ($P>0.05$), while the annual weight growth rate of the two groups had significant difference ($P=0.037$). The GV and annual weight growth rate had no significant differences before the withdrawal and after the withdrawal of the asthma children ($P>0.05$). The BMI and GV had no significant difference between the long term and short term groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The use of low dose inhaled glucocorticoid in long time may have no effect on the growth of the asthma children.

Key words inhaled corticosteroids; children asthma; growth

哮喘是儿童最常见的慢性炎症性气道疾病,患病率在全球呈上升趋势。吸入性糖皮质激素(ICS)作为儿童哮喘抗炎治疗的首选药物^[1],其可有效地减轻哮喘症状,降低气道高反应性,控制气道炎症,减少发作次数及减轻发作的严重程度,并可减少哮喘死亡率^[2]。ICS的不良反应明显少于全身性糖皮质激素,但长疗程、大剂量应用也有可能会引起包括身高增长抑制、骨代谢异常和下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴功能抑制等全身不良反应^[3]。儿童处于生长发育的关键时期,长期应用ICS的安全性是临床医师和家长所关注的,也是影响患儿ICS长期吸入治疗依从性的重要因素。本文旨在探讨低剂量中

ICS中长疗程治疗对哮喘患儿治疗期间及停药后6~12个月生长的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 哮喘组:选取2015年10月—2016年6月于天津医科大学第二医院哮喘专科门诊随访的哮喘儿童。入选标准:(1)符合2008年版《中国儿童支气管哮喘诊断与防治指南》的诊断标准^[4]。(2)年龄3~10岁。(3)哮喘患儿病情为轻中度,即经哮喘第2~3级治疗后病情控制良好者,疗程持续至少1年。病情控制标准如下:>5岁哮喘儿童无以下表现:①日间症状>2次/周;②夜间憋醒;③使用应急缓解药>2次/周;④活动受限(跑或玩比其他儿童少,走或玩时易疲劳)。≤5岁哮喘儿童无以下表现:①日间症状>1次/周;②夜间憋醒或咳嗽;③使用应

作者简介 李佳红(1990-),女,硕士在读,研究方向:儿科;通信作者:刘长山, E-mail: chshliu@163.com。

急缓解药>1次/周;④活动受限。(4)低剂量 ICS 的治疗时间至少 1 年,停用 ICS 治疗 6~12 月。排除标准:(1)既往全身性糖皮质激素治疗史 ≥ 2 月/年;(2)既往有结核、乙肝等慢性感染,慢性肾炎,各类心脏病、贫血,性早熟、甲减、生长激素缺乏症等遗传内分泌疾病,软骨发育不全等骨骼系统疾病;(3)体质量低于同地区同龄正常儿童体质量标准差;(4)父母身高低于平均值标准差;(5)有早产、营养不良病史;(6)既往有应用喹诺酮类等影响骨代谢药物史。对照组:60 例健康儿童,为同期体健儿童。

1.2 研究方法

1.2.1 确诊哮喘患儿均给予 ICS 治疗,<6 岁予丙酸氟替卡松气雾剂(辅舒酮,葛兰素史克,西班牙,进口药品注册证号 H20130190;125 μg /喷,60 喷/支)加储雾罐治疗, ≥ 6 岁予布地奈德/福莫特罗干粉剂(信必可都保,阿斯利康,瑞典,进口药品注册证号 H20140459;80 μg /4.5 μg /喷,60 喷/支)治疗。专科护士指导吸入技巧。初始治疗剂量为丙酸氟替卡松或布地奈德/福莫特罗 1 喷/次,2 次/d。按照 2008 年版《中国儿童支气管哮喘诊断与防治指南》的诊断标准^[1],根据患儿病情控制情况,3~4 个月药物剂量逐渐降至 1 喷/次,1 次/d。之后以该剂量维持治疗,治疗期间若有急性发作,再按照上述指南标准^[1]升阶梯治疗。

1.2.2 入组病例的相关信息通过哮喘专病门诊数据库随访查体资料及问卷的方式获得。内容包括:(1)患儿的性别及年龄。(2)患儿目前、停药时及初诊时身高及体质量(身高及体质量测量时测试者取立正姿势,脚跟、臂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,计算体质指数(BMI, kg/m^2)、身高治疗年增长率(GV, $\text{cm}/\text{年}$)、体质量增长率($\text{kg}/\text{年}$),体质量身高仪采用江苏苏宏医疗器械有限公司,型号 RGZ-120,本文涉及的 BMI 值系由停药时的身高及体质量计算所得的值。(3)患儿父母的身高。(4)患儿的运动状况:a.不常运动;b.每周 1~2 次,每次运动时间至少 0.5 h;c.每周 ≥ 3 次,每次运动时间至少 0.5 h。(5)患儿 ICS 的使用药物种类及剂量。(6)停药时间。

1.2.3 依据低剂量 ICS 治疗的疗程,将其分为长期组及短期组。长期组 61 例,短期组 39 例。长期组指 ICS 使用时间>2 年,疗程 2~3.5 年,平均疗程为(2.9 ± 0.5)年;短期组指 ICS 使用时间 ≥ 1 年且 ≤ 2 年,疗程为 1.25~2 年,平均疗程为(1.9 ± 0.2)年。两组均经最低剂量 ICS (丙酸氟替卡松 125 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或布地奈德/福莫特罗 80 $\mu\text{g}/4.5$ $\mu\text{g}/\text{d}$)持续治疗,且病情控制 1 年,停药 6~12 个月。长期组平均停药(6.6 ± 1.2)月,短期组平均停药(6.5 ± 1.2)月。

1.3 统计学分析 实验数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较根据方差齐性与否采用 t 检验;结果比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床特征 哮喘组 100 人,男 59 例,女 41 例,年龄 3~10 岁,平均(6.8 ± 1.7)岁;对照组 60 人,男 34 例,女 26 例,年龄 3~10 岁,平均(6.9 ± 1.9)岁。两组儿童停药时年龄、性别、身高、体质量、父母身高及运动情况等指标均无统计学意义。见表 1。

表 1 研究人群的临床特征

Tab 1 The clinical characteristics of study population

组别	例数	年龄/岁	男/女	父亲身高/cm	母亲身高/cm	患儿身高/cm	患儿体质量/kg	运动情况 $n(\%)$		
								不常运动	1~2 次/周, ≥ 0.5 h/次	每周 ≥ 3 次 ≥ 0.5 h/次
哮喘组	100	6.8 ± 1.7	59/41	176.7 ± 4.1	161.9 ± 2.9	124.7 ± 12.1	27.0 ± 7.9	17(17)	53(53)	30(30)
对照组	60	6.9 ± 1.8	34/26	177.2 ± 12.0	160.3 ± 8.6	123.9 ± 14.4	25.5 ± 7.3	10(16.7)	33(55)	17(28.3)
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 低剂量 ICS 对哮喘患儿生长的影响 使用低剂量 ICS 的哮喘组其最终 BMI、GV 与对照组相比没有明显差异($P>0.05$),而两组的体质量增长率差异具有显著性。见表 2。

2.3 哮喘组患儿停药前及停药后 GV 及体质量年增长率比较 哮喘组患儿停药前及停药后 GV 及体质量年增长率差异无显著性。见表 3。

表 2 哮喘组与对照组 BMI、GV 及体质量增长率比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 BMI, GV and weight growth rate of the asthma group and the control group($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BMI/ (kg/m^2)	GV/ $(\text{cm}/\text{年})$	体质量增长率/ $(\text{kg}/\text{年})$
哮喘组	100	22.6 ± 4.0	6.19 ± 1.31	3.63 ± 1.77
对照组	60	21.3 ± 3.3	6.20 ± 1.29	2.56 ± 1.68
t		0.289	0.298	2.277
P		0.773	0.771	0.037

表 3 哮喘组停药前及停药后 GV 及体质量增长率的比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 GV and weight growth rate before the withdrawal and after the withdrawal in the asthma group($\bar{x} \pm s$)

指标	GV/(cm/年)	体质量增长率/(kg/年)
停药前	5.06±3.80	2.89±2.48
停药后	5.53±2.74	3.46±2.41
<i>t</i>	-0.578	-1.012
<i>P</i>	0.567	0.320

2.4 不同疗程低剂量 ICS 治疗对哮喘患儿生长的影响 长期组及短期组对生长均无影响。见表 4。

表 4 不同疗程低剂量 ICS 对哮喘儿童 BMI、GV 及体质量增长率的影响($\bar{x} \pm s$)Tab 4 BMI, GV and weight growth rate between different period of treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI/(kg/m ²)	GV/(cm/年)	体质量增长率/(kg/年)
长期组	61	22.4±6.0	5.79±2.0	3.26±1.71
短期组	39	23.5±2.5	6.93±1.7	3.15±1.16
<i>t</i>		-0.305	1.685	0.272
<i>P</i>		0.765	0.116	0.788

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^[4]。2010 年我国 0~14 岁城市儿童流行病学调查显示,我国儿童哮喘的累计患病率为 0.48%~7.57%,平均为 3.02%。天津市哮喘流行病学发现哮喘总患病率为 2.78%,其中典型哮喘患病率为 2.31%;2 年内现患率为 2.14%,婴幼儿哮喘患病率为 1.9%。总患病率较 1990 年的 0.82%和 2000 年的 1.49%均明显升高,20 年间患病率增长 2.39 倍^[5]。Kaouane 等^[6]认为,哮喘的病因以嗜酸性粒细胞浸润导致变态反应为主,亦存在其他不明病因,且过敏原多样,免疫系统发育不完善的青少年儿童易患此病,地域以发达国家、城市地区发病率较高。鉴于哮喘的病理特征,针对气道炎症介质的清除即抗炎是哮喘治疗的重点。糖皮质激素是一类由肾上腺皮质分泌的甾体激素,对糖类、脂肪及蛋白质的合成及代谢具有高效的调节作用,能够调节自身免疫系统,治疗过敏性疾病,对哮喘的气道变态反应有着良好的调节作用,抗炎作用强,是哮喘的主要治疗药物^[7]。全球哮喘防治倡议(GINA)推荐持续 ICS 与吸入性长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合治疗为哮喘患者的首选治疗方案^[8]。ICS 可以较高浓度迅速到达病变部位,可最有效地控制气道过敏

性炎症、降低气道高反应性。虽然 ICS 是哮喘抗炎治疗的首选药物,但大部分患者及家属对其认识不足,对其安全性顾虑较多,故常在应用 ICS 长期抗炎控制治疗时,不能规律使用,导致治疗依从性降低,影响疗效。如何平衡 ICS 的有效性和安全性,使其有效性得以发挥,而不良反应最少更安全,是临床哮喘管理的关键所在。近年来,对儿童哮喘的治疗国内外指南均强调了药物的安全性^[1,8]。尽管 ICS 能够有效的控制疾病,但有证据表明其可能引起生长抑制^[9]。目前已经证实 ICS 对生长的抑制与其使用剂量呈正相关^[10],且和其抑制 HPA 轴及抑制骨形成有关^[11-12]。Pedersen^[13]对公开发表的有关 ICS 对哮喘儿童标准化骨密度(BMD)影响的随机、对照、前瞻性多项研究进行荟萃总结后指出,400 $\mu\text{g/d}$ 以下剂量的 ICS 对哮喘儿童 BMD 无明显影响,较高剂量 ICS(>400 $\mu\text{g/d}$)对哮喘患儿 BMD 影响的研究较少,尚未得出一致结论。Kelly 等^[14]的一项持续 7 年的前瞻性研究数据证实了此观点,应用不同剂量 ICS (<437 $\mu\text{g/d}$ 和 $\geq 438 \mu\text{g/d}$,中位剂量分别为 153 $\mu\text{g/d}$ 和 690 $\mu\text{g/d}$)的哮喘患儿中,男童的骨质沉积较对照组稍下降,但并未引起骨质减少和增加骨折风险,女童则无明显变化。Crisan 等^[15]的研究中,109 例轻中度哮喘患儿持续应用中低剂量的丙酸倍氯米松或丙酸氟替卡松 12 个月,分别在 3 个月和 12 个月时测量身高,结果显示,3 个月时 ICS 组患儿生长速度明显低于对照组,但在 12 个月时,这种差异已不明显,提示 ICS 有潜在降低哮喘儿童身高增长速率的可能。Pruteanu 等^[16]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 ICS 对儿童生长影响最低。而 Kemp 等^[17]观察哮喘患者吸入平均剂量 880 $\mu\text{g/d}$ 丙酸氟替卡松 (FP)(定量压力气雾剂)2 年后的 BMD 水平,与对照组比较差异无统计学意义。因此,对处于发育期的少年儿童,应用低剂量、长时间持续吸入方案安全性较好。尽管对长期应用 ICS 是否会影响最终哮喘患儿身高的意见尚不统一,但根据患儿病情合理使用 ICS 是必要的,若哮喘患儿不予规范治疗,也会造成病情反复、迁延,反而抑制患儿身高增长,且这种抑制作用可持续终身^[3]。

本研究探讨中长疗程(1.25~3.5 年)持续低剂量 ICS 治疗轻中度持续性哮喘儿童治疗期间,及病情控制后 ICS 最低剂量维持 1 年停药 6~12 个月后,GV、BMI 及体质量年增长率的变化,与正常儿童对比分析。结果显示,哮喘组与对照组的 BMI 及 GV 没有明显差异且长期组和短期组的疗程变化对其

BMI 及 GV 也没有影响,提示低剂量 ICS 对生长发育可能没有影响。除了对治疗期间的生长情况进行研究外,与既往多数研究不同,本研究还探讨了停药 6~12 个月后哮喘儿童生长发育的情况。研究显示停药前及停药 6~12 个月哮喘患儿自身的 GV 及体质量年增长率比较也无明显差异,进一步说明使用低剂量 ICS 治疗对哮喘患儿的生长没有影响。在本研究中还发现哮喘组与对照组的体质量年增长率具有统计学差异,哮喘组的体质量年增长率高于对照组,但长期组与短期组体质量年增长率无显著差异,且两组患儿运动量无显著差异,故考虑低剂量 ICS 可能影响哮喘患儿体质量增长速率,但与用药疗程无关。但本研究样本量较少,可能影响研究结果,且有研究表明哮喘患儿体内瘦素水平增高,而瘦素水平与 BMI 呈正比^[18],所以,本研究中哮喘组体质量年增长率增快是否与接受 ICS 治疗有关还难下结论,对于低剂量 ICS 对体质量年增长率的影 响还需进一步研究。虽然本研究结果与国内外大多数研究成果一致,但本篇研究为单中心、回顾性研究,尚需要大样本、多中心、前瞻性的研究。

参考文献:

- [1] 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,2009,24(1):20
- [2] Boulet L P, Fitzgerald J M, Reddel H K. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change[J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21(1):1
- [3] 赵德育,秦厚兵.支气管哮喘患儿长期吸入糖皮质激素的安全性研究进展与对策[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(4):249
- [4] Accordini S, Corsico A G, Calciano L, et al. The impact of asthma, chronic bronchitis and allergic rhinitis on all-cause hospitalizations and limitations in daily activities: a population-based observational study[J]. BMC Pulm Med, 2015, 15(10):10
- [5] 王雪艳,刘长山,王峥,等.天津市城区 0~14 岁儿童支气管哮喘流行病学特点[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(4):279
- [6] Kaouane N, Porte Y, Vallée M, et al. Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice[J]. Science, 2012, 335(6075):1510
- [7] 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
- [8] Reddel H K, Bateman E D, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3):622
- [9] Philip J. The effects of inhaled corticosteroids on growth in children[J]. Open Respir Med J, 2013, 8(1):66
- [10] Raissy H H, Blake K. Does use of inhaled corticosteroid for management of asthma in children make them shorter adults[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2013, 26(2): 99
- [11] Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview[J]. Open Respir Med J, 2014, 8(1):59
- [12] Allen D B. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function[J]. Expert Rev Respir Med, 2007, 1(1):65
- [13] Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials[J]. Drug Saf, 2006, 29(7):599
- [14] Chiara D L, Attanasi M, Roze Z, et al. Influence of inhaled corticosteroids on pubertal growth and final height in asthmatic children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2016, 27(5):499
- [15] Varechova S, Plevkova J, Javorka M, et al. Reliability of the capsaicin cough reflex sensitivity test in healthy children [J]. J Physiol Pharmacol, 2006, 57(4):365
- [16] 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
- [17] Kemp J P, Osur S, Shrewsbury S B, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Mayo Clin Proc, 2004, 79(4):458
- [18] Liang Y, J Wang E A. Analysis of correlative factors of serum leptin levels in asthmatic patients[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96(36):2889

(2016-12-05 收稿)