

# 不同治疗方案对学龄期中度持续性支气管哮喘患儿的临床疗效对比

顾丽英 唐华 陈洁 符佩华

**【摘要】** 目的 探讨不同治疗方案对学龄期中度持续性支气管哮喘患儿的临床疗效。方法 将 108 例学龄期中度持续性哮喘患儿按照外周血嗜酸性粒细胞计数(EOS)和百分比是否正常分为 EOS 增多组 63 例和 EOS 正常组 45 例,再将两组患儿按照治疗方案的差异分为糖皮质激素(ICS)+ $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)和 ICS+白三烯受体拮抗剂(LTRA)亚组。ICS+LABA 亚组使用沙美特罗替卡松气雾剂,应用带口含器的储药罐吸入,每次 1 吸,2 次/d。ICS+LTRA 亚组使用丙酸氟替卡松吸入气雾剂,应用带口含器的储药罐吸入,每次 1 吸,2 次/d,并嚼服孟鲁司特钠咀嚼片 5mg/次,1 次/d。比较两组患儿应用不同方案治疗前和治疗 12 周后日间哮喘评分、夜间哮喘评分、儿童哮喘测试(C-ACT)评分、血清半胱氨酸白三烯(CysLTs)、IL-5 水平、肺功能指标的变化。结果 两组患儿无论用何种方案,治疗后日间哮喘评分、夜间哮喘评分、C-ACT 评分、血清 CysLTs、IL-5 水平和肺功能指标均较治疗前显著改善(均  $P < 0.05$ )。EOS 增多组中 ICS+LTRA 亚组夜间哮喘评分、C-ACT 评分、血清 CysLTs、IL-5 水平、用力肺活量、第 1 秒用力呼气容积的改善幅度显著大于 ICS+LABA 亚组(均  $P < 0.05$ )。EOS 正常组中两亚组上述各指标的改善幅度比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 对于外周血 EOS 增多的哮喘患儿,ICS+LTRA 方案较 ICS+LABA 方案更有利于哮喘的控制;对于外周血 EOS 正常的患儿,两种治疗方案均可应用。

**【关键词】** 哮喘 学龄期儿童 糖皮质激素  $\beta_2$ 受体激动剂 白三烯受体拮抗剂

Comparison of clinical efficacy of different treatment regimens for school-age children with moderate persistent asthma GU Liying, TANG Hua, CHEN Jie, et al. Department of Pharmacy, Zhoupu Hospital of Shanghai Pudong New District, Shanghai 201318, China

**【Abstract】** Objective To compare the clinical efficacy of different treatment regimens for moderate persistent bronchial asthma in school-age children. Methods One hundred and eight school-age children with moderate persistent asthma were divided into EOS increased group( $n=63$ ) and EOS normal group( $n=45$ ) according to the peripheral blood eosinophil (EOS) count. The patients were treated with ICS+LABA or ICS + LTRA. After 12 weeks of treatment, the daytime asthma score, nocturnal asthma score, C-ACT score, pulmonary function, serum cysteinyl leukotrienes(CysLTs) and interleukin -5 (IL-5) levels were compared before and after treatment. Results The daytime asthma score, nocturnal asthma score, C-ACT score, lung function and serum CysLTs and IL-5 levels were significantly improved in both groups after treatment (all  $P < 0.05$ ). For EOS increased group the nocturnal asthma score, C-ACT score, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>), serum CysLTs and IL-5 levels in ICS+LTRA subgroup were significantly higher than those in ICS + LABA subgroup(all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the improvement of the above indexes in the two subgroups of EOS normal group (all  $P > 0.05$ ). Conclusion For asthma children with increased EOS in the peripheral blood, the ICS+LTRA regimen is more effective than the ICS+LABA regimen in asthma control; while for those with peripheral blood EOS normal, both treatment options can be applied.

**【Key words】** Asthma School-age children Glucocorticoid Beta 2 receptor agonist Leukotriene

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2.2017-999

作者单位:201318 上海市浦东新区周浦医院药剂科(顾丽英),  
儿科(唐华、符佩华),儿科护理(陈洁)

通信作者:符佩华, E-mail: fph0104@163.com

2008 版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》(以下简称《指南》)建议,  $\geq 5$  岁儿童哮喘的长期治疗方案中,中度持续性哮喘(第 3 级)的控制药物可选择低剂量吸入性糖皮质激素(ICS)联合长效  $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)

或联合白三烯受体拮抗剂(LTRA)<sup>[1]</sup>。在临床治疗中笔者发现,患儿对这两种治疗方案的应答反应并不完全相同,初步统计结果显示,部分应用 ICS+LABA 方案治疗效果不理想的患儿,尤其是外周血嗜酸性粒细胞计数(EOS)增多者,采用 ICS+LTRA 方案可能获得更大的收益,但是目前国内对于该问题的研究报道较少。因此,为了进一步验证该结论,本研究对比了中度持续性哮喘患儿中 EOS 增多者和正常者应用不同治疗方案的临床疗效,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 纳入 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本院收治的学龄期中度持续性哮喘患儿 108 例,男 62 例,女 46 例;年龄 6~14(7.24±2.35)岁;病程 3 个月~4 年,平均(1.03±0.60)年。诊断标准和病情严重程度均参照《指南》。排除标准:(1)合并有严重心、肝、肾功能不全及其他肺部疾病者;(2)入组前 4 周内诊断过急性上呼吸道感染及使用过全身激素和免疫治疗者;(3)依从性差,无法配合检查或问卷回答可信度较低者。患儿入院后检查血常规,外周血 EOS 参考范围:EOS(0.05~0.3)×10<sup>9</sup>/L 为正常,EOS 百分比 0.5%~5.0%为正常。按照外周血 EOS 和百分比是否正常,将两者均升高的 63 例患儿纳入 EOS 增多组,将两者均正常的 45 例患儿纳入 EOS 正常组。再将两组患儿按照治疗方案的差异分为 ICS+LABA 和 ICS+LTRA 亚组。EOS 增多组男 36 例,女 27 例;平均年龄(7.15±2.10)岁;平均病程(1.06±0.53)年;ICS+LABA 亚组 33 例,ICS+LTRA 亚组 30 例。EOS 正常组男 26 例,女 19 例;平均年龄(7.29±2.48)岁;平均病程(1.03±0.64)年;ICS+LABA 亚组 24 例,ICS+LTRA 亚组 21 例。两组患儿性别、年龄、病程和分组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

## 1.2 治疗方案

**1.2.1 ICS+LABA 方案** 沙美特罗替卡松气雾剂(1 吸含 50μg 沙美特罗和 100μg 丙酸氟替卡松),应用带口含器的储物罐吸入,每次 1 吸,2 次/d。

**1.2.2 ICS+LTRA 方案** 丙酸氟替卡松吸入气雾剂(1 吸含 125μg 丙酸氟替卡松),应用带口含器的储物罐吸入,每次 1 吸,2 次/d,并嚼服孟鲁司特钠咀嚼片 5mg/次,1 次/d。

**1.3 观察指标** 比较 EOS 增多组和 EOS 正常组患儿应用 ICS+LABA 和 ICS+LTRA 方案治疗前和治疗 12 周后日间哮喘评分、夜间哮喘评分、儿童哮喘测试(C-ACT)评分、肺功能指标的变化,同时采集两组患儿空腹静脉

血,外送检测血清半胱氨酸白三烯(CysLTs)和 IL-5 水平的变化。肺功能的检测由本院肺功能检查室同一位检查人员完成,观察指标包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力呼气 25%肺活量时的呼气流速(FEF25)、用力呼气 50%肺活量时的呼气流速(FEF50)。

**1.4 评分标准** 日间哮喘评分:日间无任何症状计 0 分,日间出现 1 次短暂的哮喘相关症状计 1 分,日间出现 2 次或 2 次以上短暂的哮喘相关症状计 2 分,日间经常出现哮喘相关症状计 3 分。夜间哮喘评分:夜间无任何症状计 0 分,夜间由于哮喘相关症状醒来 1 次或早醒计 1 分,夜间由于哮喘相关症状醒来 2 次或 2 次以上计 2 分,夜间由于哮喘相关症状多次醒来计 3 分。C-ACT 问卷包括 7 个问题,其中 1~4 题采用 0~3 分评分法,由患儿独立完成,若患儿无法独立完成,可由专业医护人员帮助其阅读和理解后由患儿自己进行回答;5~7 题采用 0~5 分评分法,由家长完成;总分 27 分,≤19 分为未得到妥善控制,≥20 分为控制良好。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿应用不同方案治疗前后哮喘症状和 C-ACT 评分的变化** 两组患儿无论用何种方案,治疗后日间哮喘评分、夜间哮喘评分和 C-ACT 评分均较治疗前显著改善(均  $P < 0.01$ )。EOS 增多组中 ICS+LTRA 亚组夜间哮喘评分和 C-ACT 评分的改善幅度显著大于 ICS+LABA 亚组(均  $P < 0.05$ )。EOS 正常组中两亚组日间哮喘评分、夜间哮喘评分和 C-ACT 评分的改善幅度比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患儿应用不同方案治疗前后血清 CysLTs 和 IL-5 水平的变化** 两组患儿无论用何种方案,治疗后血清 CysLTs 和 IL-5 水平均较治疗前显著改善(均  $P < 0.01$ )。EOS 增多组中 ICS+LTRA 亚组血清 CysLTs 和 IL-5 的改善幅度显著大于 ICS+LABA 亚组(均  $P < 0.05$ )。EOS 正常组中两亚组血清 CysLTs 和 IL-5 的改善幅度比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患儿应用不同方案治疗前后肺功能指标比较** 两组患儿无论用何种方案,治疗后 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF25 和 FEF50 水平均较治疗前显著改善(均  $P < 0.05$ )。EOS 增多组中 ICS+LTRA 亚组 FVC 和 FEV<sub>1</sub> 的改善幅度显著大于 ICS+LABA 亚组(均  $P < 0.05$ )。EOS 正常组中两

表1 两组患儿应用不同方案治疗前后哮喘症状和 C-ACT 评分比较(分)

组别	n	日间哮喘评分		夜间哮喘评分		C-ACT 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
EOS 增多组							
ICS+LABA	33	1.75 ± 0.54	0.32 ± 0.11*	1.36 ± 0.44	0.18 ± 0.08* <sup>△</sup>	16.24 ± 2.10	25.41 ± 2.54* <sup>△</sup>
ICS+LTRA	30	1.73 ± 0.65	0.28 ± 0.12*	1.37 ± 0.50	0.14 ± 0.06*	16.19 ± 2.41	23.80 ± 2.47
EOS 正常组							
ICS+LABA	24	1.86 ± 0.56	0.22 ± 0.10*	1.43 ± 0.46	0.15 ± 0.07*	16.30 ± 2.31	24.87 ± 2.60*
ICS+LTRA	21	1.89 ± 0.41	0.23 ± 0.13*	1.44 ± 0.47	0.13 ± 0.08*	16.27 ± 3.04	24.64 ± 3.01*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与 ICS+LTRA 治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$

表2 两组患儿应用不同方案治疗前后血清 CysLTs 和 IL-5 水平比较

组别	n	CysLTs( $\mu\text{g/L}$ )		IL-5( $\text{ng/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
EOS 增多组					
ICS+LABA	33	78.24 ± 5.10	50.23 ± 8.52* <sup>△</sup>	580.24 ± 40.25	340.51 ± 32.56* <sup>△</sup>
ICS+LTRA	30	79.04 ± 6.15	45.25 ± 8.12*	583.55 ± 40.16	320.23 ± 43.62*
EOS 正常组					
ICS+LABA	24	74.23 ± 4.12	49.22 ± 5.23*	568.42 ± 50.15	335.14 ± 34.67
ICS+LTRA	21	73.67 ± 5.10	46.34 ± 5.62*	566.10 ± 52.31	330.35 ± 37.34*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与 ICS+LTRA 治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$

亚组各肺功能指标的改善幅度比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 3。

### 3 讨论

同 2008 版《指南》类似,最新的 2016 版《指南》<sup>[2]</sup>中也建议,≥6 岁儿童哮喘的长期治疗方案中,中度持续性哮喘的控制药物可选择低剂量 ICS+LABA 或低剂量 ICS+LTRA,其中前者为优选方案。由于本研究启动时 2016 版《指南》尚未正式发布,因此笔者所参照的诊断和治疗方案仍以 2008 版为准。学龄期是指 6~7 岁入小

表3 两组患儿应用不同方案治疗前后肺功能指标比较

组别	n	FVC(L)		FEV <sub>1</sub> (L)		FEF <sub>25</sub> (L/s)		FEF <sub>50</sub> (L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
EOS 增多组									
ICS+LABA	33	1.56 ± 0.14	1.95 ± 0.15* <sup>△</sup>	1.45 ± 0.20	1.76 ± 0.26* <sup>△</sup>	1.96 ± 0.31	2.15 ± 0.34*	1.87 ± 0.30	2.06 ± 0.45*
ICS+LTRA	30	1.58 ± 0.19	2.06 ± 0.20**	1.42 ± 0.23	1.91 ± 0.29**	1.97 ± 0.40	2.18 ± 0.35*	1.86 ± 0.28	2.05 ± 0.43*
EOS 正常组									
ICS+LABA	24	1.62 ± 0.21	2.10 ± 0.23**	1.50 ± 0.18	1.96 ± 0.23**	2.13 ± 0.32	2.30 ± 0.23*	2.02 ± 0.25	2.17 ± 0.21*
ICS+LTRA	21	1.63 ± 0.28	2.06 ± 0.25**	1.52 ± 0.20	1.95 ± 0.24**	2.15 ± 0.26	2.31 ± 0.24*	2.03 ± 0.23	2.20 ± 0.30*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与 ICS+LTRA 治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$

学起至 12~14 岁进入青春期为止的一个年龄段,该时期的儿童生长发育仍处于特殊时期,且智力和心理发育处于十分关键的阶段,如果哮喘患儿气道慢性炎症长期存在,可能导致其出现气道重塑,引发喘息、呼吸困难、咳嗽等呼吸系统症状,且这些症状会反复发生,影响生活和学习,严重者可影响机体各方面的发育<sup>[3]</sup>,因此,该时期哮喘患儿的治疗同样十分重要。另外,本研究中所用药物需要患儿配合使用带口含器的储物罐,检测指标中包括肺功能和 C-ACT 评分,大多数学龄期儿童可以良好地配合,这样有利于提高研究结果的准确性。

大多数研究认为哮喘的发生可能与机体免疫力、内分泌水平、神经功能、精神状态、遗传与环境因素有

关<sup>[4-5]</sup>,而这些不同的因素都可导致慢性气道炎症的发生,无论是轻度还是中重度哮喘,这一炎症状态均持续存在。针对这些炎性反应的抗炎治疗是哮喘治疗方案中的关键。ICS 是儿童哮喘最为有效的抗炎药物,可有效改善肺功能,缓解临床症状,但是单药治疗哮喘的控制情况仍不理想,且随着剂量不断增大,疗效增加的速度反而减慢,药物不良反应更为明显,这与患者依从性差、吸入方法不正确等因素有关,也可能与传统 ICS 颗粒较大,未能到达小气道缓解炎症有关,因此需要减少该药剂量并联合其他药物来提高疗效,而不是增大 ICS 的剂量<sup>[6]</sup>。ICS+LABA 是最为常用的联合治疗方案,本研究所选用的是沙美特罗替卡松,其中沙美特罗是长效 LA-

BA, 丙酸氟替卡松是 ICS, 前者可扩张痉挛的小气道, 后者可有效抑制气道炎症反应, 两者从不同作用途径缓解哮喘症状。另外, 沙美特罗还可有效提高丙酸氟替卡松的抗炎活性, 最终降低 ICS 的使用剂量, 减少不良反应。

但是, 笔者在临床工作中发现, 有些患儿即使遵照医嘱长期、规律地吸入 ICS+LABA, 哮喘症状仍然得不到良好的控制, 这可能是由于患儿气道内存在 ICS 所无法完全抑制的炎性介质。目前已知, 哮喘患儿的气道炎性细胞、结构细胞和细胞组分共同参与机体慢性气道炎症的发生, 其中气道炎性细胞包括 EOS、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等, EOS 在哮喘患儿气道高反应性的形成中起到至关重要的作用, 其被激活后可释放各种细胞因子和毒性蛋白颗粒, 气道上皮细胞受损并从黏膜脱落, 从而导致气道损伤<sup>[7]</sup>。李权恒等<sup>[8]</sup>研究发现部分哮喘患儿外周血 EOS 水平较高, 这可能与 EOS 凋亡与抗凋亡机制失调有关。EOS 聚集在气道内, 通过脱颗粒释放白三烯, 而白三烯是一种可导致气道平滑肌收缩痉挛和黏液大量分泌的炎性介质, 可通过 IL-5 的作用促进 EOS 向气道迁徙并活化。CysLTs 是白三烯发挥生理作用时的主要生理活性物质, 其在患儿大气道和小气道中均有表达, 且分泌量直接影响患儿的炎症反应程度<sup>[9]</sup>。LTRA 是一种非糖皮质激素长效抗炎药, 它可以竞争性地结合 CysLTs 受体, 抑制白三烯的活性以及其介导的气道 EOS 浸润和支气管痉挛加重, 从而减轻气道高反应性, 缓解哮喘症状。本研究中笔者采用的联合治疗方案为丙酸氟替卡松+孟鲁司特钠, 后者为目前发现的最为强效且特异性较高的 LTRA, 该药可诱导外周血和气道 EOS 的凋亡, 从而降低机体 EOS 的含量, 减轻炎症反应, 还可通过抑制促炎因子 IL-5 的合成分泌来阻断 EOS 向气道的迁徙和活化反应, 因此两药联用可针对不同的炎症通路, 发挥对炎症反应的双重抑制作用而减轻气道高反应性, 在一定程度上弥补了单独应用 ICS 的不足, 以及 EOS 增多患儿哮喘控制不理想的状态。

本研究中, 笔者依据哮喘患儿 EOS 水平是否正常进行分组, 并分别采用 ICS+LABA 和 ICS+LTRA 两种方案进行治疗, 结果显示, 两组患儿无论用何种方案, 治疗后日间哮喘评分、夜间哮喘评分、C-ACT 评分、血清 CysLTs、IL-5 水平和肺功能指标均较治疗前显著改善,

说明《指南》中建议的这两种方案均可有效改善患儿的哮喘症状、炎症反应和肺功能。但 EOS 增多组中 ICS+LTRA 亚组夜间哮喘评分、C-ACT 评分、血清 CysLTs、IL-5 水平、FVC 和 FEV<sub>1</sub> 的改善幅度显著大于 ICS+LABA 亚组, 而 EOS 正常组中两亚组上述各指标的改善幅度差异均无统计学意义, 说明对于外周血 EOS 增多的中度持续性哮喘患儿, ICS+LTRA 方案较 ICS+LABA 方案对其哮喘症状、炎症反应和肺功能的改善更为显著, 有利于哮喘的控制, 而对于外周血 EOS 正常的患儿, 使用两种治疗方案对哮喘的控制作用相当, 两种方案均可应用。

#### 4 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学会呼吸学组, 《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. doi:10.3321/j.issn:0578-1310.2008.10.006.
- [2] 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(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [3] 许巍, 向莉, 申昆玲. 中重度支气管哮喘急性发作学龄期儿童的临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(21): 1630-1633. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.21.009.
- [4] 幸鹏, 刘志刚, 喻海琼, 等. 表观遗传机制和哮喘的发生[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(5): 757-759, 763. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2016.05.036.
- [5] 杨雯娟, 刘春涛. 支气管哮喘不可逆气流受限相关因素的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9): 691-693. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.09.014.
- [6] 徐红, 章海峻. 孟鲁司特联合吸入糖皮质激素治疗小儿慢性中度持续支气管哮喘的临床效果观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(18): 2826-2827. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.18.045.
- [7] 王琪, 张建勇. 气道上皮在支气管哮喘发病机制中的相关研究[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(16): 1262-1266. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.16.015.
- [8] 李权恒, 李金英, 田文秋, 等. 6岁及以上哮喘儿童呼出气一氧化氮与嗜酸性粒细胞、肺功能的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 248-250. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.02.029.
- [9] 谢勇军. 孟鲁司特联合吸入糖皮质激素治疗小儿慢性中度持续支气管哮喘的临床疗效[J]. 临床合理用药, 2016, 9(4C): 15-17. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.12.007.

(收稿日期: 2017-05-02)

(本文编辑: 陈丽)