

呼出气一氧化氮检测评估吸入性糖皮质激素与口服白三烯受体拮抗剂对儿童哮喘治疗效果的研究

马卫宁 周小建 李雅春 洪建国

摘要 **目的** 比较吸入性糖皮质激素(ICS)和口服白三烯受体拮抗剂(LTRAs)疗效差异以及对不同严重程度气道炎症的治疗效果,并探讨呼出气一氧化氮(FeNO)水平监测在儿童哮喘治疗中的临床意义。**方法** 选择2013年1月~2014年3月初次到上海市第一人民医院儿科哮喘专科门诊就诊且明确诊断为哮喘的5~14岁哮喘患儿101例,分别给予吸入布地奈德、口服孟鲁司特钠,通过治疗前后 FeNO 检测、肺功能检查的改变,比较吸入性糖皮质激素(ICS)和口服白三烯受体拮抗剂(LTRAs)对儿童哮喘控制治疗的效果,同时对比分析上述两种药物对处于不同 FeNO 水平的哮喘儿童的治疗效果。**结果** 吸入布地奈德组与口服孟鲁司特钠组治疗前后 FeNO 水平显著下降($P < 0.01$), FEV_1 占预计值百分比显著提高($P < 0.01$);在 FeNO 水平增高的哮喘患儿中,吸入性糖皮质激素组 FeNO 水平的降低以及 FEV_1 占预计值百分比的提高比口服白三烯受体拮抗剂组明显($P < 0.05$);在 FeNO 水平正常的哮喘患儿中,吸入布地奈德组和口服孟鲁司特钠组治疗后 FEV_1 占预计值百分比显著提高($P < 0.01$),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);口服孟鲁司特钠组治疗后 FeNO 水平显著下降($P < 0.01$),而吸入布地奈德组治疗后 FeNO 水平无明显下降($P > 0.05$)。**结论** 吸入性糖皮质激素和口服白三烯受体拮抗剂均能有效治疗儿童轻中度持续性哮喘;动态随访 FeNO 水平,有助于评估哮喘的控制情况和指导哮喘治疗药物吸入性糖皮质激素和口服白三烯受体拮抗剂的应用。

关键词 支气管哮喘 呼出气一氧化氮 吸入性糖皮质激素 白三烯受体拮抗剂

中图分类号 R725

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.032

Fractional Exhaled Nitric Oxide Test for Assessment of Therapeutic Effect of Children With Asthma Treated With Inhaled Corticosteroids and Oral Leukotriene Receptor Antagonists. Ma Weining, Zhou Xiaojian, Li Yachun, et al. Department of Pediatrics, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201620, China

Abstract **Objective** To Compare of inhaled corticosteroids (ICS) and oral leukotriene receptor antagonist (LTRAs) curative effect and treatment effect on airway inflammation of different severity, and to explore the clinical significance of monitoring the level of FeNO in the treatment of asthma in children. **Methods** From January 2013 to March 2014, 101 cases of children aged 5 - 14 years with asthma diagnosed as asthma were enrolled in the Shanghai First People's Hospital pediatric asthma clinic. They were given inhaled budesonide, (ICS) and oral leukotriene receptor antagonist (LTRAs), and the effects of the above two drugs therapeutic effect were compared by the changes of pulmonary function tests before and after treatment. At the same time, the therapeutic effects of the above two drugs on asthmatic children at different FeNO levels are compared. **Results** FeNO levels were significantly decreased and FEV_1/pred was increased after treatment with inhaled corticosteroids group and oral leukotriene receptor antagonist group ($P < 0.01$). In the patients with elevated FeNO levels, the levels of FeNO were significantly decreased and FEV_1/pred was significantly increased in inhaled budesonide group and oral montelukast group ($P < 0.01$). In the patients with normal FeNO levels, the level of FeNO was decreased significantly in oral montelukast group ($P < 0.01$). FeNO levels decreased degree had no statistical significance in the inhaled budesonide group ($P > 0.05$). FEV_1/pred increased degree was more significant than pre-treatment. Degree of change between two group had no significance ($P < 0.01$). **Conclusion** Inhaled corticosteroids and oral leukotriene receptor antagonists can effectively treat children with mild to moderate persistent asthma. Dynamic follow FeNO levels, and guidance to help assess asthma control of asthma therapy with inhaled corticosteroids and oral leukotriene receptor antagonists.

Key words Bronchial asthma; Fractional exhaled nitric oxide; Inhaled corticosteroids; Leukotriene receptor antagonists

支气管哮喘是儿童时期常见的慢性呼吸道疾病,

其根源为气道慢性炎症,因此哮喘治疗的根本即为抗炎治疗^[1]。目前临床上通常采用吸入性糖皮质激素(ICS)和口服白三烯受体拮抗剂(LTRAs)进行抗炎治疗^[2]。目前临床上通常根据哮喘患儿的临床表现

作者单位:201620 上海交通大学附属第一人民医院儿科

通讯作者:马卫宁,电子邮箱:maweining1987@126.com

及肺功能测定结果来评估哮喘病情的临床控制状况,但近临床研究证实,与哮喘临床症状、肺功能检测等相比较,呼出气一氧化氮(FeNO)检测具有相对更好的敏感度及特异性^[3,4]。临床中 FeNO 可用于嗜酸性气道炎症检测、糖皮质激素药物应答评估、监控哮喘气道炎症、哮喘的辅助诊断以及有助于合理选择糖皮质激素药物治疗方案等^[5]。因此,FeNO 检测在临床工作中越来越受到重视。

目前罕有研究通过比较 FeNO 指标以及其高低评估 ICS 和 LTRAs 对儿童哮喘控制效果。本研究旨在通过治疗前后 FeNO、肺功能变化,分析 ICS 和 LTRAs 对儿童哮喘控制治疗效果,同时分析上述两种药物对处于不同 FeNO 水平时的疗效。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2013 年 1 月~2014 年 3 月初次到上海市第一人民医院儿科哮喘专科门诊就诊的 5~14 岁的轻中度哮喘儿童 101 例。试验观察期间 2 例患儿因哮喘加重而退出试验,8 例因出现上、下呼吸道感染退出试验,8 例因未完成随访而排除,最终完成研究的患儿为 83 例。

2. 纳入标准:①哮喘诊断根据病史、临床症状、肺功能指标及气道高反应性的表现,均符合我国儿童哮喘的诊断标准;②FEV₁ 占预计值百分比(%)≥60,支气管激发或舒张试验阳性;③未规律用药,仅用短效 β₂ 受体激动剂缓解症状;④过去 4 周内无上呼吸道感染,过去 4 周内未使用过糖皮质激素(口服、静脉和吸入)及免疫治疗;⑤过去 1 年内使用 ICS 时间<4 周。本研究征得患儿家长知情同意,并签署知情同意书,同时获得笔者医院医学伦理委员会批准。

3. 分组:将入选儿童随机分为两组,分别给予以下治疗方案:①布地奈德干粉剂,100 微克/吸,每天两次,吸入(商品名普米克都保);②孟鲁司特钠片(<6 岁患儿 4mg、≥6 岁患儿 5mg),每晚 1 次,口服(商品名顺尔宁)。若哮喘加重可联合短效 β₂ 受体激动剂治疗。在治疗前及治疗后 1 个月分别对其进行 FeNO、肺功能检查。同时根据治疗前 FeNO 水平上述两组再个分成两个亚组,即 FeNO 正常组(FeNO 5~24ppb)和 FeNO 增高组(FeNO 值>24ppb),对上述指标进行分析。

4. 观察指标:①肺功能检测:肺功能检测仪采用德国耶格公司生产的 Master Screen 系列肺功能测定系统完成所有肺功能测试;②FeNO 值测定:使用瑞典 Aerocrine 公司生产的 Niox Mino FeNO 测定仪,检测

方法按照美国胸科协会和欧洲呼吸学会(ATS/ERS)操作标准及产品说明书进行。

5. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组内比较采用 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:最终完成研究者为 83 例,其中男性 47 例,女性 38 例,患者年龄 5~14 岁,平均年龄 8.80±2.82 岁。两组患者在年龄、身高、体重方面差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗前,两组患儿之间的 FeNO 水平、FEV₁ 占预计值百分比差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2. 入组患儿各项指标的改变:与治疗前相比,应用布地奈德和孟鲁司特钠治疗 1 个月后,FeNO 值显著下降,FEV₁ 占预计值百分比明显上升,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组药物之间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3. FeNO 增高患儿对不同药物的反应:(1)FeNO 增高患儿经布地奈德和孟鲁司特钠治疗前后的 FeNO 水平变化见表 1。治疗前的 FeNO 值之间差异无统计学意义(*P*>0.05);分别经过应用布地奈德和孟鲁司特钠治疗后,FeNO 值均显著下降;经过布地奈德治疗后的 FeNO 值下降程度比经孟鲁司特钠治疗后的 FeNO 值下降程度更明显。(2)FeNO 增高患儿经布地奈德和孟鲁司特钠治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比的变化见表 2。治疗前的 FEV₁ 占预计值百分比之间差异无统计学意义;分别经过应用布地奈德和孟鲁司特钠治疗后,FEV₁ 占预计值百分比显著升高;经过布地奈德治疗后的 FEV₁ 占预计值百分比升高程度比经孟鲁司特钠治疗后的 FEV₁ 占预计值升高程度更明显。

表 1 治疗前后 FeNO 值的变化(ppb, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
布地奈德	27	47.48±16.11	27.63±9.21	-5.56	0.000
孟鲁司特钠	28	45.57±13.10	34.29±13.18	-3.50	0.001
<i>F</i>		0.05	4.68		
<i>P</i>		0.819	0.035		

表 2 治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比的变化(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
布地奈德	27	64.73±6.03	82.54±8.34	9.63	0.000
孟鲁司特钠	28	63.94±5.78	74.95±7.98	7.41	0.000
<i>F</i>		0.94	21.17		
<i>P</i>		0.336	0.000		

4. FeNO 正常患儿对不同药物的反应:(1) FeNO 正常患儿经布地奈德和孟鲁司特钠治疗前后的 FeNO 水平变化,见表 3。治疗前的 FeNO 值之间差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,布地奈德治疗后 FeNO 值降低不明显,而孟鲁司特钠治疗后 FeNO 显著降低;经过布地奈德治疗后的 FeNO 水平下降程度显著低于经孟鲁司特钠治疗后的 FeNO 水平下降程度。(2) FeNO 正常患儿经布地奈德和孟鲁司特钠治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比的变化,见表 4。治疗前的 FEV₁ 占预计值百分比之间差异无统计学意义($P>0.05$);分别经过应用布地奈德和孟鲁司特钠治疗后,FEV₁ 占预计值百分比均显著升高;经过布地奈德和孟鲁司特钠治疗后的 FEV₁ 占预计值百分比上升程度之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 治疗前后 FeNO 值的变化 (ppb, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
布地奈德	13	21.15 ± 2.73	20.61 ± 3.52	-0.44	0.667
孟鲁司特钠	15	21.33 ± 2.35	15.53 ± 2.83	-6.11	0.000
F		0.03	17.93		
P		0.853	0.000		

表 4 治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比的变化 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
布地奈德	13	84.59 ± 5.73	94.21 ± 6.54	3.91	0.001
孟鲁司特钠	15	84.37 ± 5.16	96.61 ± 7.64	4.28	0.000
F		0.01	0.10		
P		0.909	0.753		

讨 论

支气管哮喘的抗炎治疗的重要性已得到广泛认可,有效的抗炎治疗对疾病的控制至关重要^[6]。目前,因吸入糖皮质激素(ICS)具有作用快、剂量小、作用部位直接、局部抗炎作用强、全身不良反应低等优点,是控制呼吸道炎症反应及防止气道重塑的首选药物,适用于各种年龄、各种严重程度的哮喘患者^[7]。但其潜在的全身和局部的不良反应如骨质疏松、影响儿童生长发育等以及患儿不能掌握正确吸入方法等原因,使吸入 ICS 的长期使用受到一定的限制。又因对哮喘治疗与控制缺乏理解或由于社会、心理因素等多种原因,导致哮喘患儿治疗的依从性较差。还有个别患儿即使吸入超过推荐剂量的糖皮质激素也未能控制哮喘症状。因此开发有效控制哮喘气道炎症而无明显全身不良反应的非类固醇激素药物是儿童哮喘防治的重要发展方向。近年来研究发现,白三烯

(LTs)是哮喘发病过程中重要的炎性介质之一^[8]。全球哮喘防治倡议(GINA)和中国哮喘防治指南中均指出,LT 调节剂是目前唯一可单独应用的长期控制药,其可作为轻度、中度和重度哮喘患者的长期用药。

目前临床上通常根据哮喘患儿临床表现及肺功能的测定来评估哮喘病情的控制状况,但临床表现和肺功能均不能反映气道炎症变化情况。因此临床上迫切需要能客观地反映气道炎症的检测技术来指导哮喘的诊断和治疗。由于 FeNO 与痰液嗜酸性粒细胞计数、气道高反应性、支气管舒张反应和哮喘临床症状都有着较好的相关性,能够反映哮喘气道炎症水平,逐渐成为一种重要的哮喘炎性标志物^[9]。本研究通过比较 83 例受试哮喘患儿治疗前后 FeNO 水平、肺功能的变化发现,在未依据 FeNO 值进一步分组时,布地奈德与孟鲁司特钠在减低气道炎症、改善肺功能及临床控制方面作用对轻中度哮喘儿童的作用相仿。

但目前鲜有人研究 ICS 和 LTRAs 对不同严重程度气道炎症的哮喘患儿治疗效果之间的差异。本研究根据治疗前患儿的 FeNO 水平进一步随机化分为两组,分别进行统计分析,结果显示治疗前 FeNO 水平对实验结果有明显的影 响。在 FeNO 水平增高的患儿中,ICS 和 LTRAs 均可以显著减低气道炎症、改善肺功能及临床控制,但是 ICS 效果比 LTRAs 明显。而在 FeNO 水平正常患儿中,ICS 与 LTRAs 在改善肺功能和临床控制方面两者无差异,提示该组患儿的气道炎症通路不同于 FeNO 水平增高组,白三烯受体拮抗剂可以通过有别于激素的抗炎作用改善临床症状,并间接影响 FeNO 水平。

在哮喘患者中,FeNO 水平增高多提示此类患者为嗜酸性哮喘,FeNO 水平升高的主要原因是 iNOS 的大量合成,并且 iNOS 呈激素敏感性,因此对激素治疗反应性好^[10~13]。研究证实嗜酸性粒细胞性气道炎症的患者最有可能对 ICS 治疗有反应,因此可以解释为何在 FeNO 增高患儿中,ICS 作用强于 LTRAs^[14]。低 FeNO 水平的哮喘患者提示除嗜酸性粒细胞性气道炎症之外,还存在其他炎症机制,一般而言,非嗜酸性粒细胞性哮喘患者对皮质激素治疗反应较差^[15]。此时的气道炎症可能对皮质类固醇药物治疗反应较弱。同时 Jartti^[16]也认为对于非过敏性哮喘、治疗前气道反应性不高、气道炎症水平较低的患者,口服白三烯受体拮抗剂可能较吸入激素有更好的疗效。本实验中,正常 FeNO 水平组哮喘患儿的气道

炎症可能由中性粒细胞、巨噬细胞等非嗜酸性细胞所介导为主。ICS 与 LTRAs 在降低 FeNO 数值上的统计学差异,可能是因为白三烯受体拮抗剂通过有别于激素的其他抗炎通路,间接影响了 FeNO 的水平,但目前该通路尚不明确。

综上所述,ICS 和 LTRAs 均为儿童哮喘控制治疗的有效治疗方案,同时 FeNO 是一种很好的用于评估气道炎症的指标,通过动态随访 FeNO 水平,有助于评估哮喘的控制情况和指导 ICS 和 LTRAs 治疗儿童哮喘。

参考文献

- Gillissen A, Wirtz H, Hoheisel G. New perspective in GINA Asthma Guideline 2006[J]. Med Klin;Munich, 2007, 102(5):399-403
- Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory drug therapy in asthma[J]. Paediatr Respir Rev, 2009, 10(4):214-219
- Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation[J]. Thorax, 2006, 61(9):817-827
- Jang WN, Park IS, Choi CH, et al. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2013, 5(3):155-161
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5):602-615
- Moeller A, Lehmann A, Knauer N, et al. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(2):179-186
- Chippes BE. Asthma in infants and children[J]. Clin Cornerstone, 2008, 8(4):44-61

- Nicosia S, Capra V, Rovati GE. Leukotrienes as mediators of asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2001, 14(1):3-19
- Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients[J]. J Investig Allergol Immunol, 2006, 16(4):239-246
- Silkoff PE, Robbins RA, Gaston B, et al. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(3):438-448
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients[J]. Lancet, 1994, 343(8890):133-135
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(4):453-459
- Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma[J]. Thorax, 2010, 65(5):384-390
- Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(2):411-416
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5):602-615
- Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? [J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(7):731-736

(收稿日期:2016-10-24)

(修回日期:2016-11-08)

血清白蛋白对艾滋病合并重度肺孢子菌肺炎患者预后的评估价值

李爱新 黄春洋 张宏伟 张 彤 吴 昊 汪 雯

摘 要 目的 探讨血清白蛋白水平对艾滋病(AIDS)合并重度肺孢子菌肺炎(PCP)患者预后的评估价值。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京佑安医院感染科 2008 年 1 月~2015 年 12 月收治的 AIDS 合并重度 PCP 患者的临床资料,根据住院期间是否死亡将患者分为存活组和死亡组。收集两组患者的一般资料及实验室检测结果,采用多因素 Logistic 回归分析筛选出影响患者预后的独立危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)对其预后价值进行评估。**结果** 共纳入 94 例 AIDS 合并重度 PCP 患者,男性 88 例,女性 6 例,患者平均年龄 40.3 ± 11.4 岁;CD4 计数 $0 \sim 289$ 个/微升,中位数 15 个/微升。存活组 43 例,死亡组 51 例。死亡组患者年龄明显高于存活组($P < 0.05$);而 CD4 计数、动脉氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(SpO_2)以及血清白蛋白

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院感染科

通讯作者:汪雯,电子信箱:wywd1216@163.com