

• 临床研究 •

糖皮质激素吸入疗法对小儿骨代谢和肾上腺功能的影响

陈焕芝 冯益真 王峻 武际英

[摘要] 目的 探讨糖皮质激素吸入疗法对哮喘患儿骨代谢、骨密度和肾上腺功能的影响。方法 60 例哮喘患儿随机分为治疗组和对照组各 30 例,另设普通肺炎对照组 30 例。治疗组给予普米克气雾剂吸入治疗(200~600 $\mu\text{g}/\text{d}$),必要时高压雾化吸入 β_2 激动剂或吸入 β_2 激动剂气雾剂,口服西替利嗪;对照组不吸入普米克,其他处理同治疗组。比较 3 组患儿的骨代谢、骨密度和肾上腺功能。结果 治疗 18 个月后,3 组患儿的骨代谢、骨密度和肾上腺功能检测指标无显著性差异($P > 0.05$)。结论 哮喘患儿接受糖皮质激素吸入治疗是安全的。

[关键词] 哮喘;小儿;糖皮质激素

Effect of glucocorticoid inhaled on bone metabolism, bone density and adrenal function in children with asthma CHEN Huan-zhi, FENG Yi-zhen, WANG Jun, et al. Department of Pediatrics, Jinan Central Hospital, Shandong University, Jinan 250013, Shandong, China

[Abstract] Objective To explore the effect of glucocorticoid inhaled on bone metabolism, bone density and adrenal function in children with asthma. Methods 60 children were randomly divided into the treatment group and control group with 30 cases in each group, and having 30 pneumonia children as another control. Children of the treatment group were treated with budesonide (200~600 $\mu\text{g}/\text{d}$) inhaled, asthma cases in the control group without budesonide inhaled. Bone metabolism, bone density and adrenal function of children in three groups were compared. Results After 18 months treatment, there were no significantly differences of bone metabolism, bone density and adrenal function among children of three groups ($P > 0.05$). Conclusion The treatment of glucocorticoid inhaled is safe to asthma children.

[Key words] asthma; children; glucocorticoid

中图分类号:R725.6, R452 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)02-0141-02

[本文著录格式] 陈焕芝,冯益真,王峻,等.糖皮质激素吸入疗法对小儿骨代谢和肾上腺功能的影响[J].中国康复理论与实践,2005,11(2):141-142.

哮喘的基本病变是气道慢性变态反应性炎症,主要治疗方法为糖皮质激素(glucocorticoid, GC)结合抗炎治疗。但长期吸入 GC 是否安全是医生和患儿家长关心的问题。本研究主要探讨 GC 吸入疗法对哮喘患儿骨代谢、骨密度和肾上腺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2001 年 3 月~2003 年 3 月我院儿科门诊和住院哮喘患儿 60 例,其中男性 36 例、女性 24 例,年龄 3~12 岁,所有病例符合哮喘诊断标准^[1],未接受过 GC 吸入治疗。随机将患儿分为治疗组和对照组各 30 例。另设普通肺炎对照组 30 例。

1.2 方法 哮喘治疗组于症状缓解后吸入普米克(budesonide, BUD)气雾剂(200 $\mu\text{g}/\text{喷}$),按GINA(Global Initiative for Asthma)方案轻度 200 $\mu\text{g}/\text{d}$, qd;中度 400 $\mu\text{g}/\text{d}$, bid;重度 600 $\mu\text{g}/\text{d}$, tid,必要时高压雾化吸入 β_2 激动剂或吸入 β_2 激动剂气雾剂,口服西替利嗪。哮喘对照组不吸入 BUD,其他处理同治疗组(60 例哮喘对照组患儿因哮喘发作频繁先后吸入 BUD)。所有患儿第 1 个月 2 周来诊 1 次,以后每月 1 次,为期

18 个月。治疗组按 GINA 方案降级或升级,症状缓解 1~3 个月后减量,至少 3 个月后减为维持量 200 $\mu\text{g}/\text{d}$, qd,疗程 18 个月。

1.3 观察指标 于治疗第 1 d 和最后 1 d 测定患儿的血清钙、磷、碱性磷酸酶、尿钙/肌酐清除率比值观察骨代谢;用双光子 X 线骨密度测定仪(dual energy X-ray absorptiometry, DEXY)检测 $L_1 \sim L_4$ 骨密度;用美国 DPC 公司 Coat-Count 皮质醇放免试剂盒测定 24 h 尿游离皮质醇,观察肾上腺皮质功能。

1.4 统计学处理 采用组间 t 检验和 χ^2 检验进行统计学分析。

2 结果

治疗前后,3 组患儿的血清钙、磷、碱性磷酸酶、尿钙与尿肌酐比值、骨密度和 24 h 尿游离皮质醇无组内和组间显著性差异($P > 0.05$),见表 1、表 2。

3 讨论

临床实践证明,GC 吸入治疗可有效控制各种哮喘,可缓解症状,减少哮喘发作次数。GINA 专家组确认 GC 吸入疗法是治疗哮喘的基本方法,因为吸入给药具有较高的呼吸道内活性,而全身利用度很低,代谢廓清快。虽然 GC 吸入比口服 GC 产生的副作用少,但长期吸入仍有可能产生轻微全身副作用。吸入的激素约 80%~90% 沉积在患者口腔内,这部分药物是引

起局部和全身副作用的主要原因,但其中的 40 % ~ 50 %可随吞咽进入消化道而被吸收入血,通过肝脏的首过效应使全身生物利用度明显降低。沉积在口腔内的药物可很快被吸收,仅有吸入总量的 10 % ~ 20 %进入呼吸道,其中 4 %又随呼气呼出体外,其余的沉积在下呼吸道起到局部抗炎作用。沉积在呼吸道内的激素

表 1 治疗前后 3 组患儿血清钙、磷、碱性磷酸酶和尿钙/肌酐清除率比值变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血 Ca^{2+} (mmol/L)		血 P^{3+} (mmol/L)		碱性磷酸酶(U/L)		尿钙与尿肌酐比值(Ca/Cr)	
		第 1 d	最后 1 d	第 1 d	最后 1 d	第 1 d	最后 1 d	第 1 d	最后 1 d
治疗组	30	2.26 \pm 0.13	2.25 \pm 0.12	0.94 \pm 0.10	0.93 \pm 0.11	67.72 \pm 7.65	66.67 \pm 8.10	0.09 \pm 0.06	0.09 \pm 0.07
对照组	30	2.28 \pm 0.14	2.26 \pm 0.15	0.96 \pm 0.07	0.97 \pm 0.08	65.34 \pm 8.88	65.46 \pm 9.02	1.06 \pm 0.08	0.09 \pm 0.05
肺炎对照组	30	2.24 \pm 0.15	2.21 \pm 0.11	0.92 \pm 0.10	0.92 \pm 0.10	67.68 \pm 9.12	67.76 \pm 7.89	0.09 \pm 0.06	0.10 \pm 0.04

注:组间及组内比较, $P > 0.05$ 。

表 2 治疗前后 3 组患儿骨密度和 24 h 尿游离皮质醇变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨密度(g/cm)		24 h 尿游离皮质醇	
		第 1 d	最后 1 d	第 1 d	最后 1 d
治疗组	30	0.45 \pm 0.078	0.46 \pm 0.09	22.8 \pm 8.5	23.2 \pm 8.7
对照组	30	0.45 \pm 0.082	0.45 \pm 0.076	22.6 \pm 8.9	22.4 \pm 8.5
肺炎对照组	30	0.46 \pm 0.069	0.46 \pm 0.072	23.1 \pm 8.3	22.3 \pm 9.2

注:组间及组内比较, $P > 0.05$ 。

外源性 GC 对骨代谢有复杂的影响,大剂量使用可通过以下机制导致骨质减少:①抑制新骨形成;②通过继发性甲状旁腺机能亢进促使骨重吸收;③减少肠道对钙的吸收,使血钙降低;④增加尿钙排泄;⑤通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴和下丘脑-垂体-性腺轴的间接作用。本组患儿治疗前后血清钙、磷、碱性磷酸酶在正常范围,尿钙/肌酐清除率比值治疗前后无显著性差异,表明按正常剂量吸入 GC 18 个月对骨代谢无明显影响,与 Boulet 等的研究结果(BUD 800 $\mu\text{g}/\text{d}$ 吸入 18 个月)一致^[2]。

采用 GC 吸入治疗时应特别注意对儿童骨骼的影响。有研究显示,哮喘患儿接受 GC 治疗后,骨密度与对照组比较无显著性差异^[3],哮喘儿童吸入 BUD 治疗(平均剂量 691 $\mu\text{g}/\text{d}$,时间 4.5 年),与对照组组骨密度相仿^[4];应用 BUD 和色甘酸钠治疗的儿童骨密度无显著性差异^[5]。另一项研究显示,哮喘患儿吸入 BUD 800 $\mu\text{g}/\text{d}$ 体表面积(m^2)/d,连用 1 个月,随后改用 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 体表面积(m^2)/d,连用 5 个月,结果骨形成和骨吸收在大剂量治疗时均有降低,但骨形成与骨吸收比值无变化^[6],提示 BUD 吸入治疗可降低骨转运率,但未影响骨形成和骨吸收,也无任何钙质丢失。在相同的研究中,患者仅接受支气管扩张剂治疗,但骨吸收有升高,可能是 β_2 受体激动剂对骨代谢直接作用的结果。但该组患者由于哮喘控制不好而活动较少,并增加了制动措施,因此引起骨吸收增加^[7],脊椎椎体压缩时 X 线检查发现骨质大量丢失。但这种改变是严重病变,对 GC 治疗的早期检测并无价值。骨的早期改变可用 DEXY 检测。本研究按 GINA 方案 BUD 吸入治疗 18

也有一部分被吸收入血,但量很少。所以,患者如能按正确的方法使用,即吸过后及时漱口,真正被吸收入血的药量很少。但是,长期 GC 吸入治疗是否会出现全身副作用,如肾上腺皮质抑制、骨质疏松、骨代谢紊乱值得探讨。

个月,治疗前后用 DEXY 测定患儿骨密度无显著性差异($P > 0.05$),提示吸入 GC 18 个月对哮喘患儿的骨密度无影响。

测定 24 h 尿皮质醇是测试 HPA 轴最灵敏的方法之一。本组患儿治疗前后 24 h 尿皮质醇检测结果无显著性差异($P > 0.05$),与 Pederson 等的研究一致^[8]。

总之,多项研究已表明,适量的激素吸入治疗是安全的,对骨代谢、骨密度和肾上腺皮质功能无不良影响。但哮喘婴幼儿长期皮质激素吸入治疗的远期疗效及副作用尚待进一步研究。

[参考文献]

[1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(施行)(1998 年修订)[J]. 中华儿科杂志,1998,12:747—751.

[2] Boulet LP, Giguere MC, Milot J, et al. Effects of longterm use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism[J]. J Allergy Clin Immunol,1994,94:796—803.

[3] Kinberg KA, Hopp TJ, Biven RE, et al. Bone mineral density in normal and asthmatic children[J]. J Allergy Clin Immunol,1994,94:490—497.

[4] Agertoft L, Pedersen S. Bone density in children during long-term treatment with budesonide[J]. Eur Respir J, 1993,6:261s.

[5] Mattinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, et al. Effect in cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med,1996,153:232—236.

[6] Sorva R, Tahtela R, Rurpeinen M, et al. Bone turnover during inhaled budesonide in childhood asthma[J]. Allergy Clin Immunol News,1994,6(suppl 2):21.

[7] Kerstjens HA, Postma DS, Van Doornaal JJ, et al. Effects of short term and long-term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airways obstruction[J]. Thorax 1994,49:652—656.

[8] Pedersen S, Hansen R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study[J]. J Allergy Clin Immunol,1995,95:29—33.