

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.017

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200312.1148.004.html\(2020-03-12\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200312.1148.004.html(2020-03-12))

不同病程的哮喘缓解期患儿肺功能及气道反应性特点

刘芳君, 龚财惠, 宋思思, 符州, 刘莎[△]

(重庆医科大学附属儿童医院肺功能室/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室 400014)

[摘要] **目的** 观察不同病程的支气管哮喘(简称哮喘)缓解期患儿肺功能及气道反应性的特点。**方法** 选取 2018 年 1—10 月在该院哮喘专科门诊随访的哮喘缓解期患儿 336 例为研究对象, 年龄 6~14 岁, 按哮喘病程分为 1~<2 年组、2~<3 年组、3~<4 年组、≥4 年组, 所有患儿行肺通气功能及支气管激发试验(BPT)检测。**结果** 病程 1~<4 年的 3 组通气功能类型分布从高到低均为正常、小气道功能障碍、轻度阻塞($P<0.05$), 3 组间通气功能类型的分布无明显差异($P>0.05$)。≥4 年的患儿轻度阻塞比例明显升高($P<0.05$)。各病程组 BPT 结果无明显差异, 阳性患儿比例明显高于阴性($P<0.05$), 分级均以轻度、极轻度为主($P<0.05$)。肺通气功能与 BPT 结果无相关性($P>0.05$)。**结论** 病程是影响哮喘缓解期患儿肺功能的重要因素, 4 年以上病程的患儿肺功能损害加重, 主要表现为轻度阻塞性障碍; 气道反应性与病程及肺功能无明显相关性, 大部分患儿表现为持续的气道高反应。

[关键词] 儿童; 哮喘缓解期; 病程; 气道反应性

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)11-1792-04

Characteristics of pulmonary function and airway responsiveness in children with asthma remission in different course

LIU Fangjun, GONG Caihui, SONG Sisi, FU Zhou, LIU Sha[△]

(Pulmonary Function Room, Children's Hospital of Chongqing Medical University / Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders / National Clinical Research Center for Child Health and Disorders / China International Science and Technology Cooperation base of Child Development and Critical Disorders / Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of pulmonary function and airway responsiveness in children with asthma remission in different disease courses. **Methods** A total of 336 children in asthma remission stage aged 6 to 14 years old followed up in the asthma outpatient department of this hospital from January to October 2018 were selected and divided into groups of $1 \leq t < 2$, $2 \leq t < 3$, $3 \leq t < 4$ and $t \geq 4$ years according to the disease course (t). Then the pulmonary ventilation function and bronchial provocation test (BPT) were performed in all children. **Results** The distribution of ventilation function type in the 3 groups with the disease course of 1—4 years was all normal > small airway dysfunction > mild obstruction, from high to low ($P<0.05$), and there was no significant difference in the distribution of ventilation function type among the 3 groups ($P>0.05$). The proportion of mild obstruction in children with course ≥ 4 years increased significantly ($P<0.05$). BPT results of each course group showed no significant difference. The proportion of positive children was significantly higher than that of negative children ($P<0.05$), and the grades were mainly mild and extremely mild ($P<0.05$). There was no correlation between pulmonary ventilation function and BPT results ($P<0.05$). **Conclusion** Course has an important effect on pulmonary function of children in asthma remission stage. The damage of children with asthma course more than 4 years is aggravated, mainly manifested as mild obstructive lesions. Airway responsiveness was not significantly correlated with the course of disease and pulmonary function. Most children showed persistent airway hyperresponsiveness.

[Key words] children; asthma in remission stage; course of disease; airway responsiveness

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童时期最常见的慢性异质性气道疾病,临床表型复杂,患病个体往往具有不同的疾病过程,气道高反应性(airway hyper-responsiveness, AHR)是其主要特征之一^[1]。肺功能检测是哮喘长期随访及调整治疗方案的客观监测手段,支气管激发试验(bronchial provocation test, BPT)可评估其气道反应性。有研究表明哮喘状况是影响 15 岁以下儿童肺功能的主要因素之一^[2],而儿童期肺功能的损害亦会影响哮喘儿童的远期肺功能的转归^[3]。那么,病程对哮喘患儿肺功能的影响如何,其是否是哮喘患儿肺功能转归的影响因素之一呢?目前,国内临床研究中规范化治疗的哮喘患儿其病程对肺功能转归影响的文献较少,且研究的观察时限较短。因此,本研究纵向观察哮喘缓解期患儿不同病程肺功能、气道反应性情况,探讨病程对患儿肺功能及哮喘远期转归的影响,为哮喘个性化治疗及预后评估提供一定的临床线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院哮喘专科门诊 2018 年 1—10 月随访的 336 例哮喘缓解期患儿为研究对象,男 202 例,女 134 例,年龄 6~14 岁,平均(8.65±2.30)岁,身高(129.49±13.96)cm,体质量(29.80±11.40)kg,病程 1~6 年。纳入标准:(1)符合儿童哮喘诊断标准,经哮喘规范化治疗后处于临床缓解期^[1];(2)年龄 6~14 岁;(3)患儿配合良好,家长依从性好,愿意接受调查,并签署知情同意书;(4)试验前停用可能干扰气道反应性的药物;(5)近 4 周内无呼吸道感染;(6)无 BPT 检测的禁忌证。本研究通过医院伦理委员会批准(071/2017)。所有患儿依据哮喘病程进行分组,分为 1~<2 年组、2~<3 年组、3~<4 年组、≥4 年组,各组基线资料比较差异无统计学差异($P>0.05$),见表 1。各组患儿均详细询问并记录其湿疹、变应性鼻炎等其他过敏性疾病病史及哮喘疾病家族史,行肺通气功能及 BPT 检测。

1.2 方法

1.2.1 肺通气功能检查

按照《儿童肺功能系列指南(二):肺容积和通气功能》进行操作、质量控制和检测结果(性质和类型、严重程度)的判断^[4]。应用 Master Screen Paed 肺功

能测定仪(德国 Jaeger 公司)进行检测。患儿直立,夹鼻夹,在技术员的指导下完成呼吸动作,检测 3~8 次,取最佳值作为检测结果。检测的主要参数如下:用力肺活量(FVC),第 1 秒用力呼气容积(FEV1),1 秒率(FEV1/FVC%),呼气峰流速(PEF),最大呼气中段流量(MMEF),用力呼气流速(FEF),呼出 25%、50%、75%肺活量时的呼气流速为 FEF25、FEF50、FEF75。

1.2.2 BPT

按照《儿童肺功能系列指南(六):支气管激发试验》进行操作、质量控制和结果判断(定性、定量判断)^[5]。以乙酰胆碱(Mch,美国 Sigma 公司)作为激发剂,采用定量雾化吸入法(APS,德国 Jaeger 公司)进行 BPT。操作步骤:测定肺通气功能取最佳值为基线值,按照 APS 系统已设计的激发规程吸入对照剂(9 g/L 盐水)及不同浓度的 Mch,每一剂量吸入后 2 min 重复检测肺通气功能,直至 FEV1 下降较基线值大于或等于 20%或吸入最高浓度和剂量,停止激发试验,记录患儿的症状及体征,吸入支气管舒张剂(博利康尼,瑞典 AstraZeneca 公司)后复查肺通气功能,FEV1 恢复至基线值,试验结束。结果判断:以 FEV1 作为判断指标,FEV1 较基线值下降大于或等于 20%判断为阳性,如未达到激发阳性的标准则为激发试验阴性。以累积激发剂量(PD)对 BPT 进行定量判断及严重度分级^[5],PD20-FEV1 由仪器根据激发规程自动计算。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿肺通气功能比较

哮喘缓解期患儿肺通气功能类型表现为正常、小气道功能障碍及轻度阻塞。病程 1~<4 年的 3 组患儿肺通气功能类型分布从高到低均为正常、小气道功能障碍、轻度阻塞($P<0.05$),3 组间比较通气功能类型的分布无明显差异($P>0.05$);≥4 年组正常及小气道功能障碍患儿比例与其他病程组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但轻度阻塞患儿比例明显升高($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组患儿基线资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	身高($\bar{x}\pm s$,cm)	体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	过敏史[n(%)]	哮喘家族史[n(%)]
1~<2 年组	87	52/35	8.68±2.28	130.38±13.03	30.52±10.93	61(70.1)	15(17.2)
2~<3 年组	85	51/34	9.11±2.21	130.00±17.27	32.17±13.51	55(65.9)	14(16.5)
3~<4 年组	83	49/34	8.57±2.24	124.08±12.99	24.43±8.77	52(62.7)	12(14.5)
≥4 年组	81	50/31	8.21±2.49	131.24±13.36	30.45±11.60	54(66.7)	13(16.0)
χ^2/F		0.133	1.067	0.739	1.154	0.811	0.370
P		0.988	0.365	0.532	0.334	0.847	0.946

表 2 各组患儿肺通气功能比较[n(%)]

组别	正常	小气道功能障碍	轻度阻塞	χ^2	<i>P</i>
1~<2 年组	51(58.6)	23(26.4)	13(14.9)	26.759	0.000
2~<3 年组	49(57.6)	22(25.9)	14(16.5)	23.741	0.000
3~<4 年组	46(55.4)	21(25.3)	16(19.3)	18.675	0.000
≥4 年组	41(50.6)	10(12.3)	30(37.0)	18.296	0.000
χ^2	1.214	6.867	10.342		
<i>P</i>	0.750	0.076	0.016		

2.2 各组患儿 BPT 结果

随着病程的延长,阴性患儿比例逐渐升高,阳性患儿比例逐渐降低,但不同病程间患儿 BPT 阳性率

无明显差异($P>0.05$),见表 3。各病程组患儿 BPT 结果均以阳性为主,分级以轻度和极轻度居多($P<0.05$),见表 4。

表 3 各组患儿 BPT 结果比较[n(%)]

组别	阴性	阳性	χ^2	<i>P</i>
1~<2 年组	22(25.3)	65(74.7)	21.253	0.000
2~<3 年组	24(28.2)	61(71.8)	16.106	0.000
3~<4 年组	28(33.7)	55(66.3)	8.783	0.003
≥4 年组	31(38.3)	50(61.7)	4.457	0.035
χ^2	1.857	2.264		
<i>P</i>	0.603	0.519		

表 4 各组患儿 BPT 阳性结果比较[n(%)]

组别	极轻度	轻度	中度	重度	χ^2	<i>P</i>
1~<2 年组	19(29.2)	32(49.2)	11(16.9)	3(4.6)	28.231	0.000
2~<3 年组	21(34.4)	22(36.1)	16(26.2)	2(3.3)	16.705	0.001
3~<4 年组	25(45.5)	18(32.7)	10(18.2)	2(3.6)	21.582	0.000
≥4 年组	21(42.0)	20(40.0)	8(16.0)	1(2.0)	22.480	0.000
χ^2	0.884	5.043	3.089	1.000		
<i>P</i>	0.829	0.169	0.378	0.801		

2.3 肺通气功能与 BPT 结果分析

肺通气功能与 BPT 结果无明显关系($\chi^2 = 0.137, P>0.05$),见表 5。

表 5 肺通气功能与 BPT 结果比较[n(%)]

肺通气功能	阴性	阳性
正常	60(32.1)	127(67.9)
障碍	45(30.2)	104(69.8)

3 讨 论

哮喘是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病,AHR 是最重要的病理生理特征之一,临床上主要通过 BPT 来测定气道反应性,其能在一定程度上间接反映气道的炎症水平^[3]。肺功能及 BPT 是评估哮喘严重程度、判断药物治疗疗效及停药的客观指标之一。本研究比较了不同病程患儿肺通气功能及 BPT 结果,观察二者的纵向动态变化。结果显示,病程 1~<4 年的各组患儿肺通气功能均以正常比例居多,其次为小气道功能障碍及轻度阻塞,差异有统计学意义($P<0.05$);随着病程的延长,正常、小气道功能障碍患儿的比例在降低,而轻度阻塞患儿比例升高($P<0.05$),病程 4 年以上的患儿肺通气功能损害加重,损害主要表现为轻度阻塞性病变。各病程组患儿 BPT 结果均以阳性为主,病程 4 年以上的患儿阳性率仍高达 61.7%,其结果与病程及肺通气功能无关。说明虽然经过规范化的治疗,哮喘缓解期患儿

无临床症状,但部分患儿存在不同程度的肺功能受损,且大部分患儿存在持续的 AHR,研究结果与国内文献报道相似^[6]。哮喘对患儿肺功能的损害是毋庸置疑的^[7],AHR 的存在间接说明大小气道炎症持续存在,气道炎症的持续存在又会进一步加重肺功能的损害,而儿童期哮喘引起的肺功能损害将会影响成年后的肺功能水平^[8-9]。另有研究表明,幼年的肺功能损害和 AHR 将影响早发喘息持续至学龄期甚至成人期,可能增加其进展为慢性阻塞性肺疾病(COPD)的风险^[10]。结合上述文献的观点,本研究病程大于 4 年的患儿肺功能损害加重,且大部分患儿 AHR 持续存在,预示这部分患儿成年后肺功能水平可能会降低,发生 COPD 的风险可能也会增加。

气道反应性增高是哮喘未控制、肺功能不可逆性下降的独立危险因素。本研究各病程组患儿 BPT 结果阳性持续存在,并保持较高的比例,而肺功能轻度阻塞患儿的比例随病程的延长也在升高,提示哮喘患儿气道炎症持续存在,可引起一系列气道结构的改变,可能出现气道组织不同程度的气道重塑(Airway remodeling, AR)和不可逆肺功能损害。由于儿童的生理发育特点,气道的重塑没有成人明显,但近来有研究发现初发哮喘的儿童,即早期哮喘阶段可能开始了气道重塑的过程^[11]。SAGLANI 等^[12]研究显示,学龄前儿童气道黏膜活检,可见网状基底膜增厚和嗜酸性粒细胞浸润,说明气道结构的改变亦存在于儿童

哮喘者中。AR 是哮喘不可逆性 AHR 和气道阻塞的病理基础,是哮喘发病机制的一个重要环节^[13]。对于缓解期较长特别是病程大于 4 年的患儿,其 BPT 结果呈持续的轻度、极轻度阳性反应,若其肺功能存在轻度损害,临床专科医生考虑患儿气道炎症持续存在的同时还须注意这部分患儿是否存在不同程度的 AR,从而结合临床、酌情调整治疗方案。然而哮喘是异质性慢性气道炎症疾病,本研究无直接客观证据证实病程大于 4 年的部分患儿存在 AR,且研究的样本量有限,只是根据研究结果提出一种临床推想,为哮喘患儿的个性化治疗、随访提供一定的线索,临床医生仍需关注患儿疾病的过程。

哮喘患儿肺功能的长期转归模式及影响因素备受关注,本研究主要关注病程对哮喘缓解期肺功能的影响,未综合分析个体出生时肺功能情况、疾病本身特点如起病年龄、起病严重程度、环境因素的影响,存在一定的局限性。

综上所述,病程是影响哮喘缓解期患儿肺功能的重要因素之一,4 年以上病程的患儿损害明显加重,其损害主要表现为轻度阻塞;气道反应性与病程及肺功能无明显相关性,哮喘缓解期大部分患儿 AHR 持续的时间较长,部分患儿可能存在 AR,动态纵向观察肺功能及气道反应性,为哮喘个性化精准治疗及预后评估提供一定的临床线索。

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(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [2] LUZAK A, FUERTES E, HEXEDER C, et al. Which early life events or current environmental and lifestyle factors influence lung function in adolescents? results from the GiNIplus & LISApplus studies[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 138.
- [3] MCGEACHIE M J, YATES K P, ZHOU X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma[J]. N Engl J Med, 2016, 374(19): 1842-1852.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(二):肺容积和通气功能[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):744-750.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(六):支气管激发试验[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(4):263-269.
- [6] 周博. 支气管反应性与小气道功能及临床缓解时间的关系研究[J]. 临床肺科杂志,2017,22(8):1431-1433.
- [7] TAI A, TRAN H, ROBERTS M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(6):1572-1578.
- [8] CARRARO S, SCHELTEMA N, BONT L, et al. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing[J]. Eur Respir J, 2014, 6(6):1682-1696.
- [9] 侯晓玲, 刘晓颖, 皇惠杰, 等. 规范治疗管理对哮喘患儿的控制效果和肺功能转归研究[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(1): 48-52.
- [10] TAGIYEVA N, DEVEREUX G, FIELDING S, et al. Outcomes of childhood asthma and wheezy bronchitis. A 50-year cohort study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(1): 23-30.
- [11] TURATO G, BARBATO A, BARALDO S, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(5): 476-482.
- [12] SAGLANI S, PAYNE D N, ZHU J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(9): 858-864.
- [13] FEHRENBACH H, WAGNER C, WEGMANN M. Airway remodeling in asthma; what really matters[J]. Cell Tissue Res, 2017, 367(3): 551-569.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-01-29)