

## 儿童哮喘长期控制药物

严永东

(苏州大学附属儿童医院 呼吸科, 江苏 苏州 215003)

**【摘要】** 支气管哮喘是儿童时期最常见的慢性气道炎症性疾病。在我国其发病率呈明显上升趋势, 总体控制水平仍然不甚理想。哮喘控制药物通过长期抗炎作用达到控制哮喘的目的, 主要包括吸入和全身用糖皮质激素、白三烯调节剂、长效 $\beta_2$ 受体激动剂、缓释茶碱及抗IgE抗体等, 其中吸入糖皮质激素是不同年龄哮喘患儿长期控制的优选药物。临床医生应根据哮喘严重程度选择不同的控制药物, 根据病情控制情况调整治疗方案。

**【关键词】** 儿童; 哮喘; 控制药物

**【中图分类号】** R725.6; R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)06-0004-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.002

## Long-term medication for asthma control in children

YAN Yong-dong

(Respiratory Department, Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215003, China)

**【Abstract】** Bronchial asthma is the most common chronic airway inflammatory diseases in children. In our country, the incidence is obviously increased, and the overall control condition is still not satisfied. Asthma is controlled mainly by the long-term anti-inflammatory effects of drugs, which mainly include inhaled and systemic glucocorticosteroid, leukotriene inhibitors, long-acting beta 2 agonists, slow-release theophylline, and anti-IgE antibody etc, especially, the inhaled glucocorticosteroid is the preferred drug in different ages of children. Clinician should choose different control drug according to the severity of asthma, and adjust the treatment plan according to control level of the disease.

**【Key words】** children; asthma; control; drug

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病, 以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现, 常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病<sup>[1]</sup>。近20年来我国儿童哮喘的患病率呈明显上升趋势, 2010年全国城市14岁以下儿童哮喘的累积患病率达到3.02%, 部分地区的患病率超过7%, 已接近发达国家的水平<sup>[2]</sup>。但由于哮喘儿童家长对疾病的认知不足、临床医师的规范化管理水平参差不齐(包括长期控制药物的选择、剂量、疗程、吸入方法、用药依从性、方案调整等), 我国儿童哮喘的总体控制水平仍然不甚理想<sup>[3-4]</sup>。

哮喘控制治疗应越早越好, 且必须坚持长期、

持续、规范、个体化治疗原则<sup>[5-6]</sup>。尤其是在慢性持续期和临床缓解期要长期抗炎、降低气道高反应性, 防止症状加重和预防复发, 防止气道重塑。哮喘控制药物通过长期抗炎作用达到控制哮喘的目的, 主要包括吸入和全身用糖皮质激素、白三烯调节剂、长效 $\beta_2$ 受体激动剂、缓释茶碱及抗IgE抗体等。

### 1 长期控制药物

#### 1.1 吸入性糖皮质激素

吸入性糖皮质激素(ICS)是哮喘长期控制的首选药物, 可有效减轻气道炎症和气道高反应性、控制哮喘症状、改善肺功能、改善生命质量、减少哮喘发作、降低哮喘死亡率<sup>[7]</sup>。ICS通常需要长期、

**【收稿日期】** 2018-02-26

**【基金项目】** 公益性行业科研专项(201502025); 苏州市科技计划项目(ss201537)

**【作者简介】** 严永东, 男, 医学博士, 主任医师, 副教授, 研究生导师; 研究方向: 呼吸道感染与变态反应性疾病; Tel: (0512)80698302; E-mail: yyd3060@126.com

规范使用才能起预防作用，一般在用药 1~2 周后症状和肺功能有所改善。每日规律使用 ICS 治疗学龄儿童哮喘的临床疗效优于间歇性使用或按需使用 ICS。长期规律使用 ICS 对间歇性、病毒诱发性喘息可能部分有效。哮喘预测指数（API）阳性、反复喘息的学龄前儿童在呼吸道疾病早期给予短期高剂量（预干预）ICS 可取得与长期低剂量 ICS 吸入相似的效果<sup>[8]</sup>。但必须注意反复高剂量 ICS 吸入的潜在不良反应。

目前 ICS 主要有二丙酸倍氯米松、布地奈德和丙酸氟替卡松，有混悬液、气雾剂、干粉剂不同的剂型。表 1 列出了不同吸入激素的儿童估计等效每日量<sup>[9]</sup>。每日吸入 100~200 $\mu$ g 布地奈德或其他等效 ICS 可使大多数患儿的哮喘得到控制。少数患儿可能需每日 400 $\mu$ g 或更高剂量布地奈德或其他等效 ICS 才能完全控制哮喘。但大多数 5 岁以下患儿每日吸入 400 $\mu$ g 布地奈德或其他等效 ICS 已接近最大治疗效能。不同年龄的儿童由于呼吸生理特点及依从性不同，推荐使用不同的装置吸入不同剂型的药物，表 2 列出了不同年龄适用的吸入装置<sup>[10]</sup>。ICS 的局部不良反应包括咽部不适、声音嘶哑和口腔念珠菌感染。可通过吸药后清水漱口、加用储雾罐或选用干粉吸入剂等方法减少其发生率。某些在肺内活化的前体药物（如倍氯米松）可减少口咽部沉积导致的不良反应。长期研究未显示低剂量吸入激素治疗对儿童生长发育、骨质代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的抑制作用。<6 岁儿童不同 ICS 每日低剂量分别是二丙酸倍氯米松 HFA：100 $\mu$ g，布地奈德 pMDI + 储雾罐：200 $\mu$ g，布地奈德混悬液：500 $\mu$ g，丙酸氟替卡松 HFA：100 $\mu$ g。它是指现有研究中未发现与临床不良反应相关的剂量，即相对安全剂量<sup>[9]</sup>。

## 1.2 白三烯调节剂

白三烯调节剂（LTRA）可分为白三烯受体拮抗剂（孟鲁司特、扎鲁司特）和白三烯合成酶（5-脂氧化酶）抑制剂。白三烯调节剂是一类新的非激素类抗炎药，能抑制气道平滑肌中的白三烯活性，并预防和抑制白三烯导致的血管通透性增加、气道嗜酸性粒细胞浸润和支气管痉挛。目前应用于儿童临床的 LTRA 主要为白三烯受体拮抗剂孟鲁司特，可单独应用于轻度持续哮喘的治疗，尤其适用于无法应用或不愿使用 ICS、或伴过敏性鼻炎的患儿<sup>[10]</sup>，但单独应用的疗效不如 ICS。LTRA 可部分预防运动诱发性支气管痉挛。与 ICS 联合治疗中重度持续哮喘患儿，可以减少糖皮质激素的剂量，并提高 ICS 的疗效。此外，有证据表明 LTRA 可减少 2~5 岁间歇性哮喘患儿的病毒诱发性喘息发作次数。该药耐受性好，不良反应少，服用方便<sup>[11]</sup>。目前临床常用的制剂为孟鲁司特片（10mg）：适用于 $\geq 15$  岁的患儿，每次 10mg，每日 1 次；孟鲁司特咀嚼片（5mg）：适用于 6~14 岁的患儿，每次 5mg，每日 1 次；孟鲁司特咀嚼片（4mg）：适用于 2~5 岁的患儿，每 4mg，每日 1 次；孟鲁司特颗粒剂（4mg）：用于 1 岁以上儿童，4mg，每日 1 次。

## 1.3 长效吸入型 $\beta_2$ 受体激动剂

长效吸入型  $\beta_2$  受体激动剂（LABA）包括沙美特罗（salmeterol）和福莫特罗（formoterol）。LABA 目前主要用于经中等剂量吸入糖皮质激素仍无法完全控制的 $\geq 5$  岁儿童哮喘的联合治疗<sup>[11]</sup>。由于福莫特罗起效迅速，可以按需用于急性哮喘发作的治疗。ICS 与 LABA 联合应用具有协同抗炎和平喘作用，可获得相当于（或优于）加倍 ICS 剂量时的疗效，并可增加患儿的依从性、减少较大剂量 ICS 的不良反应，尤其适用于中重度哮喘患儿的长期治疗<sup>[12]</sup>。

表 1 常用 ICS 的每日剂量换算（ $\mu$ g）

药物种类	低剂量		中剂量		高剂量	
	<12 岁	$\geq 12$ 岁	<12 岁	$\geq 12$ 岁	<12 岁	$\geq 12$ 岁
二丙酸倍氯米松（CFC）	100~200	200~500	~400	~1000	>400	>1000
二丙酸倍氯米松（HFA）	50~100	100~200	~200	~400	>200	>400
布地奈德（DPI）	100~200	200~400	~400	~800	>400	>800
布地奈德混悬液	250~500	无资料	~1000	无资料	>1000	无资料
丙酸氟替卡松（HFA）	100~200	100~250	~500	~500	>500	>500

注：CFC：氟利昂；HFA：氢氟烷；DPI：干粉吸入剂

表 2 不同年龄患儿适用的吸入装置

吸入装置	<2 岁	2~5 岁	>5 岁
雾化器	理想	可用	可用
气雾剂 + 储雾罐 (面罩)	理想	2~4 岁可用; 4~5 岁不能用	不能用
气雾剂 + 储雾罐 (咬嘴)	不能用	理想	可用
干粉剂 (准纳器/都宝)	不能用	2~4 岁不能用; 4~5 岁可用准纳器	理想

鉴于临床有效性和安全性的考虑, 不应单独使用 LABA。

#### 1.4 茶碱

茶碱可与糖皮质激素联合用于中重度哮喘的长期控制, 有助于哮喘控制、减少激素剂量, 尤其适用于预防夜间哮喘发作和夜间咳嗽<sup>[13]</sup>。控制治疗时茶碱的有效血药浓度在  $55 \sim 110 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。最好用缓释 (或控释) 茶碱, 以维持昼夜的稳定血液浓度。但茶碱的疗效不如低剂量 ICS, 而且不良反应较多, 如厌食、恶心、呕吐、头痛及轻度中枢神经系统功能紊乱、心血管反应 (心律失常、血压下降)。也可出现发热、肝病、心力衰竭。过量时可引起抽搐、昏迷甚至死亡。合并用大环内酯类抗生素、甲氧咪胍及喹诺酮药时会增加其不良反应, 与酮替芬合用时可以增加清除率, 缩短其半衰期, 应尽量避免同时使用或调整用量。如长期使用, 建议做茶碱血药浓度的监测。

#### 1.5 长效口服 $\beta_2$ 受体激动剂

长效口服  $\beta_2$  受体激动剂包括沙丁胺醇控释片、特布他林控释片、盐酸丙卡特罗、班布特罗 (bambuterol) 等。可明显减轻哮喘的夜间症状。但由于其潜在的心血管、神经肌肉系统等不良反应, 一般不主张长期使用<sup>[14]</sup>。口服  $\beta_2$  受体激动剂对运动诱发性支气管痉挛几乎无预防作用。盐酸丙卡特罗: 口服 15~30min 起效, 维持 8~10h, 还具有一定抗过敏作用。 $\leq 6$  岁患儿, 用量为  $1.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每日 1~2 次;  $>6$  岁: 每次  $25 \mu\text{g}$  或 5mL, 每 12h 用 1 次。班布特罗是特布他林的前体药物, 口服吸收后经血浆胆碱酯酶水解、氧化, 逐步代谢为活性物质特布他林。班布特罗口服作用持久, 半衰期约 13h, 有片剂及糖浆, 适用于 2 岁以上儿童。2~5 岁儿童: 5mg 或 5mL;  $>5$  岁儿童: 10mg 或 10mL,

每日 1 次, 睡前服用。

#### 1.6 全身用糖皮质激素

长期口服糖皮质激素仅适用于重症未控制的哮喘患者, 尤其是糖皮质激素依赖型哮喘。为减少其不良反应, 可采用隔日清晨顿服。有研究表明, 隔日早晨顿服甲泼尼龙片, 对患者皮质醇分泌的正常节律无明显影响。但因长期口服糖皮质激素不良反应大, 尤其是正在生长发育的儿童, 应选择最低有效剂量, 并尽量避免长期使用。

#### 1.7 抗 IgE 抗体

抗 IgE 抗体 (omalizumab) 对 IgE 介导的过敏性哮喘具有较好的效果。但由于价格昂贵, 仅适用于血清 IgE 明显升高、高剂量吸入糖皮质激素和 LABA 无法控制的 6 岁以上重度持续性过敏性哮喘患儿<sup>[11]</sup>。

#### 1.8 抗过敏药物

口服抗组胺药物, 如西替利嗪、氯雷他定等对哮喘的治疗作用有限, 但对具有明显特应症体质者, 如伴变应性鼻炎和湿疹等患儿的过敏症状的控制, 可以有助于哮喘的控制<sup>[15]</sup>。

#### 1.9 变应原特异性免疫治疗

变应原特异性免疫治疗 (AIT) 是对于某些过敏性疾病, 确定患者致敏变应原后, 通过逐渐增加剂量的变应原提取物对过敏患儿进行反复接触, 提高患儿对此类变应原的耐受性, 从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法<sup>[16]</sup>。AIT 是目前可能改变过敏性疾病自然进程的惟一治疗方法。AIT 适用于症状持续、采取变应原避免措施和控制药物治疗不能完全消除症状的轻、中度哮喘或哮喘合并变应性鼻炎患儿。目前我国儿童 AIT 所应用致敏变应原的类型主要为尘螨, 治疗途径包括皮下注射 (SCIT) 和舌下含服 (SLIT)。在 AIT 过程中, 应同时使用控制药物治疗, 并做好变应原环境控制。SCIT 起始年龄通常在 5 岁以上患儿中进行, SLIT 适用于 3 岁以上人群。AIT 治疗疗程 3~5 年, 可改善哮喘症状、降低 ICS 的每日需用剂量、减少急性哮喘发作, 预防新增致敏变应原。皮下注射治疗室应常规配备急救设施, 患儿在每次注射治疗后留院 30min, 观察并时处理可能发生的速发局部或全身不良反应, 尤其是急性全身过敏反应 (过敏性休克) 和哮喘严重发作, 并对后续注射剂量进行调整。

## 2 长期治疗方案

根据年龄分为 <6 岁和 >6 岁儿童哮喘的长期治疗方案，分别分为 4 级和 5 级，从第 2 级开始的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。对以往未经规范治疗的初诊哮喘患儿，参照哮喘控制水平，选择不同级别治疗方案。ICS 是不同年龄哮喘患儿长期控制的优选药物，对于 <6 岁儿童哮喘，如果低剂量 ICS 不能控制症状，优选考虑增加 ICS 剂量（双倍低剂量 ICS）。无法应用或不愿使用 ICS，或伴变应性鼻炎的患儿可选用低剂量或中高剂量 ICS + LTRA。吸入型长效  $\beta$  受体激动剂（IA-BA）或联合制剂尚未在 5 岁及以下儿童中进行充分的研究。对于 >6 岁儿童哮喘，ICS/LABA 联合治疗是该年龄儿童哮喘控制不佳时的优选升级方案<sup>[1]</sup>。根据哮喘控制水平，选择低剂量 ICS 或中高剂量 ICS，联合治疗除了 LABA 外，可选择 LTRA 和（或）缓释茶碱，符合指征时可选择抗 IgE 抗体治疗。

在各级治疗中，每 1 ~ 3 个月审核 1 次治疗方案，根据病情控制情况调整治疗方案。如哮喘控制，并维持至少 3 个月，可考虑降级，直至确定维持哮喘控制的最低剂量。如部分控制，可考虑升级或越级治疗，直至达到控制。但升级治疗之前首先要检查患儿吸药技术、依从性、变应原和其他触发因素回避、诊断是否有误、有无鼻炎、鼻窦炎、腺样体肥大、胃食管返流等共存疾病等。

### 【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] 全国儿科哮喘防治协作组.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志, 2013, 51(10):729-735.
- [3] Wong G W, Kwon N, Hong J G, et al.Pediatric asthma control in Asia:phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRIAP 2)survey[J].Allergy, 2013, 68(4):524-530.
- [4] 中国哮喘儿童家长知行调查项目组.中国大陆 29 个城市哮喘患儿病情控制状况及影响因素[J].中华儿科杂志, 2013, 51(2):90-95.
- [5] Baru X, Sigsgaard T, Aasen T B, et al.Guideline for the Management of Work-Related Asthma[J].Eur Respir J, 2012, 39(3): 529-545.
- [6] 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.
- [7] The Childhood Asthma Management Programme Research Group. long-time effects of budesonide or nedocromil in children with asthma[J].N Engl J Med, 2000, 343(15):1054-1063.
- [8] Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al.Preemptive use of high dose of fluticasone for virus-induced wheezing in young children [J].N Engl J Med, 2009, 360 (4):339-353.
- [9] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma(GINA)2015[EB/OL].(2015-01-03) [2018-01-23].<http://ginasthma.org/gina-reports>.
- [10] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等.儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J].中国实用儿科杂志, 2012, 27(4):265-269.
- [11] Bacharier L B, Boner A, Carlsen K H, et al.Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report [J].Allergy, 2008, 63(1):5-34.
- [12] Bateman E D, Reddel H K, Eriksson G, et al.Overall asthma control:the relationship between current control and future risk [J].J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(3):600-608.
- [13] Tee A K, Koh M S, Gibson P G, et al.Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma[J].Cochrane Database Syst Rev, 2007(3):1281.
- [14] Zarkovic J P, Marenk M, Valovirta E, et al.One-year safety study-with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group[J].Pediatr Pulmonol, 2000, 29(6):424-429.
- [15] Nelson, Harold S.Prospects for antihistamines in the treatment of asthma[J].J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(Suppl.4):S96-S100.
- [16] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al.International consensus on allergy immunotherapy[J].J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(3): 556-568.