

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00413

## 按需间断吸入和每日规律吸入糖皮质激素对哮喘患儿安全性和疗效的荟萃分析

李华斌\*, 罗菲菲, 蒋莉, 胡波

成都市第五人民医院儿科, 成都 611130

**[摘要]** **目的** 系统比较按需间断吸入糖皮质激素和每日规律吸入糖皮质激素两种治疗策略对于哮喘患儿的安全性和有效性。**方法** 通过检索 PubMed、Cochrane Library、clinicaltrials.gov 以及中国生物医学文献数据库, 收集 1980 年至 2013 年 10 月已公开发表的相关文献进行荟萃分析。**结果** 根据关键词检索, 共搜索到 943 篇文献, 最终有 4 篇(5 个对比组) 平行设计、前瞻性、随机对照临床研究纳入本文荟萃分析。荟萃分析发现, 按需间断吸入糖皮质激素(实验组)和每日规律吸入糖皮质激素(对照组)在哮喘加重事件发生率[OR=1.25, 95% CI 为 0.87~1.78, P=0.22]、再住院率(OR=0.85, 95% CI 为 0.28~2.57, P=0.77)、症状和生活质量评分改善[加权均数差(WMD)=0.02, 95% CI 为 -0.19~0.23, P=0.88]、严重不良事件发生率(OR=0.81, 95% CI 为 0.30~2.17, P=0.67)方面差异无统计学意义。然而, 对照组呼吸峰值流速改善这一指标高于实验组(WMD=2.76, 95% CI 为 0.69~4.82, P=0.009), 而实验组在随访年限中身高的增加平均较对照组高 0.51 cm (WMD=-0.51, 95% CI 为 -0.87~-0.16, P=0.005)。异质性分析提示各个研究之间同质性较好。**结论** 按需间断吸入糖皮质激素和每日规律吸入糖皮质激素这两种治疗策略对哮喘患儿的疗效无明显差异, 每日规律吸入糖皮质激素可以显著改善患儿呼吸峰值流速, 但是这一疗法对患儿身高的增长可能有一定的影响。

**[关键词]** 糖皮质激素类; 哮喘; 吸入给药; 儿童

**[中图分类号]** R 725.622.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)04-0413-06

### As-needed inhaled corticosteroids vs routine inhaled corticosteroids for asthma children: an evidence-based analysis of safety and efficacy

LI Hua-bin\*, LUO Fei-fei, JIANG Li, HU Bo

Department of Pediatrics, The Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 611130, Sichuan, China

**[Abstract]** **Objective** To compare the safety and efficacy of intermittent inhaled corticosteroids (ICS, test group) and routine ICS (control group) treatment strategy for asthma in children. **Methods** Databases of PubMed, Cochrane Library, clinicaltrials.gov and Chinese Biomedical Literature were searched for relevant studies published from 1980 to 2013. **Results** Using the predefined key words, we identified 943 citations, and finally 4 parallel-designed, prospective, randomized controlled studies (5 comparison groups) were included in this meta-analysis. We found that there were no significant differences between the two groups in terms of incidence of asthma exacerbations (OR: 1.25, 95% CI: 0.87-1.78, P=0.22), re-hospitalization rate (OR: 0.85, 95% CI: 0.28-2.57, P=0.77), improvement of symptoms and life quality (WMD: 0.02, 95% CI: -0.19-0.23, P=0.88), or incidence of overall severe adverse events (OR: 0.81, 95% CI: 0.30-2.17, P=0.67). However, improvement of the peak expiratory flow rate (PEFR) in the control group was significantly greater than that in the test group (WMD: 2.76, 95% CI: 0.69-4.82, P=0.009), and the increase of body height in the test group was significantly greater than (by 0.51 cm) that in the control group (WMD: -0.51, 95% CI: -0.87~-0.16, P=0.005). Heterogeneity analysis showed that the studies had good homogeneity. **Conclusion** The as-needed ICS and routine ICS have similar efficacy in treatment of child asthma. Routine ICS can greatly improve the PEFR, but it may have an adverse impact on the body height of Children.

**[Key words]** glucocorticoids; asthma; inhalation administration; child

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(4): 413-418]

**[收稿日期]** 2013-11-11 **[接受日期]** 2013-12-20

**[作者简介]** 李华斌, 副主任医师.

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 028-82723432, E-mail: lfftomato@163.com

支气管哮喘是儿童最常见的慢性呼吸道疾病之一,具有顽固、反复发作等特点,严重降低患儿的学习能力和生活质量,甚至威胁患儿生命。流行病学显示,哮喘儿童的患病率近年呈明显上升态势,已经成为我国乃至全球关注的公共卫生问题<sup>[1-5]</sup>。

对于哮喘患儿,每日规律使用吸入性糖皮质激素是控制气道炎症的有效治疗策略<sup>[6]</sup>。但是在实际中,许多患者都是待哮喘症状发作才使用吸入性糖皮质激素,而且患者这种较差的依从性往往被低估<sup>[7]</sup>。有研究表明,患者的这种低依从性和其对疾病的认识、对糖皮质激素的不良反应的担忧以及其社会经济状况紧密相关<sup>[8-9]</sup>。

但从糖皮质激素的有效性和安全性综合考虑,患儿按需间断(症状出现时才使用)吸入糖皮质激素和每日规律吸入糖皮质激素这两种治疗方案的优劣尚存争议<sup>[10-11]</sup>。本文就此进行荟萃分析和探讨,旨在系统评价按需间断激素治疗和每日规律激素治疗对于哮喘患儿的安全性和有效性。

## 1 资料和方法

1.1 研究纳入标准 研究需为平行设计、前瞻性、随机对照临床研究;研究人群为哮喘患儿;研究目的为比较“按需间断糖皮质激素吸入疗法”(实验组)和“每日规律糖皮质激素吸入疗法”(对照组)的有效性和安全性。

1.2 文献检索 计算机检索的主要医学电子数据库包括 PubMed、Cochrane Library、clinicaltrials.gov、中国生物医学文献数据库,收集 1980 年至 2013 年 10 月已公开发表的相关文献。英文检索词为“asthma(哮喘)、corticosteroid(糖皮质激素)”;同时匹配限定词“intermittent(间断),或者 as needed(按需),或者 short term(短期)”和“routine(常规),或者 daily(每日),或者 regular(规律)”;限定的人群为“children(儿童)”。阅读纳入文献全文和参考文献,同时辅以手工检索。

1.3 文献筛选、质量评价及文献数据提取 首先按照纳入标准,同时依据文献的题目及摘要对文献进行筛选。对纳入的研究按照 Jadad 评分法则<sup>[12]</sup>进行质量评分,内容包括:随机方法是否正确和充分;是

否采用盲法;有无失访或退出。总分为 0~5 分, $\geq 3$  分为高质量研究。文献数据的提取包括:纳入研究的作者、发表年份、样本量、研究的主要终点事件以及研究对象的基本情况。文献筛选、质量评价及文献数据提取均由 2 名研究者独立完成,如意见不同则通过第 3 位研究者参与讨论解决。

1.4 研究的终点指标 本研究终点指标包括:疗效评价(两组的哮喘加重事件,再住院率,症状改善情况,生活质量改善情况)和安全性评价(两组的不良反应事件发生率)。

1.5 统计学处理 采用 Review manager 5.0 统计软件对数据进行分析。计数资料选择比值比(odds ratio, OR)为效应指标;连续性变量选加权均数差(weighted mean difference, WMD)为效应指标。采用  $q$  检验估计各个纳入研究之间的异质性。异质性大小用统计量  $I^2$  表示。当  $I^2 < 50\%$  时,表明研究间异质性小,当  $I^2 \geq 50\%$  时,考虑研究间有明显统计学异质性存在。根据国际循证医学指南,如果各研究间无异质性或者异质性小,采用固定效应模型进行分析<sup>[13]</sup>。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 本文通过对 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献等数据库进行计算机检索后初步获得 943 篇文献,按照纳入和排除标准筛选后共有 4 项前瞻性对照临床研究(5 个对比组)<sup>[14-17]</sup>纳入分析,均为英文文献。文献检索流程见图 1。

2.2 文献基本特征与质量评价 纳入的 4 项(5 组对比)平行、前瞻性、随机对照研究<sup>[14-17]</sup>,共 827 例受试患儿,378 例随机分配在实验组,449 例随机分配在对照组。纳入研究的基本特征见表 1。对纳入文献的方法学质量评估包括对随机法、盲法和随访方法的评估,其中 4 篇纳入研究 Jadad 评分 5 分,1 篇 Jadad 评分 4 分,提示所纳入研究均为高质量文献。

### 2.3 终点事件比较

2.3.1 哮喘加重事件发生率比较 如图 2 所示,所有纳入的研究均报道了该终点事件的结果,总共涉及 827 例受试患儿(实验组 378 例,对照组 449 例)。

荟萃分析结果：实验组哮喘加重事件发生率为 25.9% (98/378)，而对照组为 23.8% (107/449)，两组哮喘加重事件发生率差异无统计学意义 [OR = 1.25, 95% CI 为 0.87~1.78, P=0.22]。

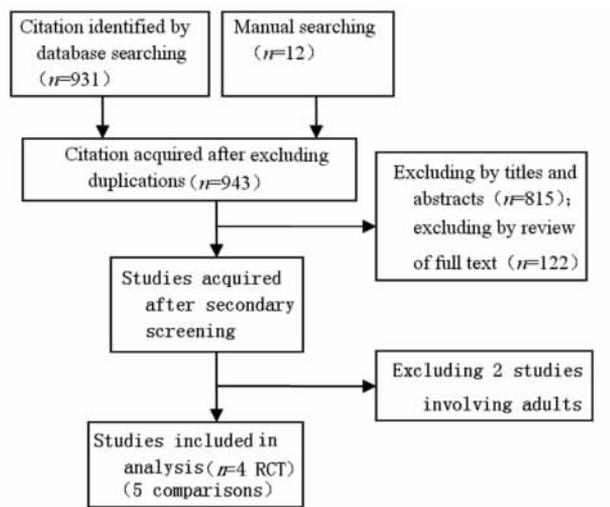


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow diagram of study screening

RCT: Randomized controlled trial

2.3.2 再住院率比较 如图 3 所示, 2 篇纳入研究报道了这一终点指标, 总共涉及受试患儿 393 例(实验组 197 例, 对照组 196 例)。荟萃分析结果：实验组患儿再住院率为 3% (6/197)，而对照组再住院率为 3.6% (7/196)，两组患儿再住院率差异无统计学意义 [OR=0.85, 95% CI 为 0.28~2.57, P=0.77]。

2.3.3 患儿症状和生活质量评分改善的比较 如图 4 所示, 2 篇纳入研究报道了这一终点变量。总共涉及受试患儿 472 例(实验组 223 例, 对照组 249 例)。荟萃分析结果显示两组在症状和生活质量评分改善方面差异无统计学意义 [WMD = 0.02, 95% CI 为 -0.19~0.23, P=0.88]。

2.3.4 24 h 动态呼吸峰值流速 (AM-PEFR) 改善的比较 如图 5 所示, Martinez 等<sup>[14]</sup>的研究中两个对比组比较了这一终点指标。总共有 214 例患儿纳入(实验组 71 例, 对照组 143 例)。荟萃分析结果显示对照组在改善 AM-PEFR 这一指标中高于实验组 [WMD = 2.76, 95% CI 为 0.69~4.82, P=0.009]。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Baseline features of the included studies

Included study	Sample size (testing/control) n/n	Mean age (year)	Male (%)	Severity	Mean history t/year
Martinez et al <sup>[14]</sup> ; I	36/71	10.5	53	Mild sustained	4
Martinez et al <sup>[14]</sup> ; II	35/72	10.6	55	Mild sustained	4
Papi et al <sup>[15]</sup>	110/110	2.3	60	Not reported	1.6
Turpeinen et al <sup>[16]</sup>	58/57	6.8	63	Mild sustained	1
Zeiger et al <sup>[17]</sup>	139/139	1-4	69	Not reported	Not reported

Included study	Steroids	Observation period t/week	Main outcomes
Martinez et al <sup>[14]</sup> ; I	Beclomethasone	44	Asthma exacerbation events; severe adverse events
Martinez et al <sup>[14]</sup> ; II	Beclomethasone	44	Asthma exacerbation events; severe adverse events
Papi et al <sup>[15]</sup>	Beclomethasone	12	Asthma exacerbation events; severe adverse events
Turpeinen et al <sup>[16]</sup>	Budesonide	52	Asthma exacerbation events; severe adverse events
Zeiger et al <sup>[17]</sup>	Budesonide	52	Asthma exacerbation events; severe adverse events

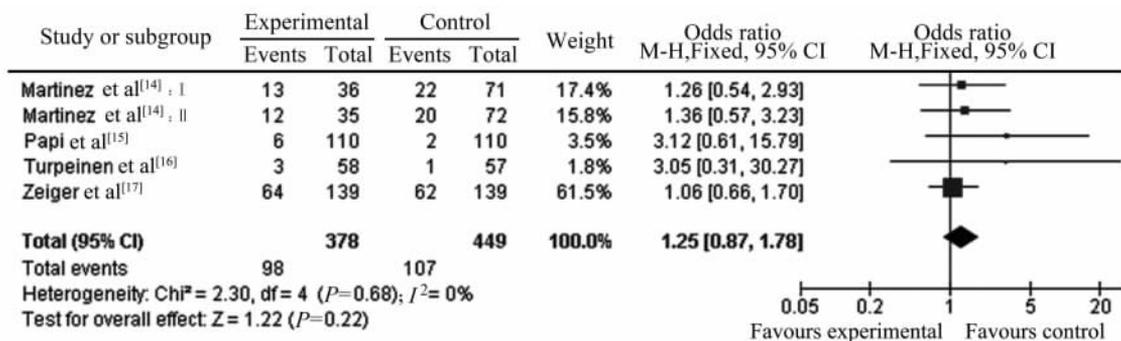


图 2 两组哮喘加重事件风险的比较

Fig 2 Comparison of asthma exacerbation events between the two groups

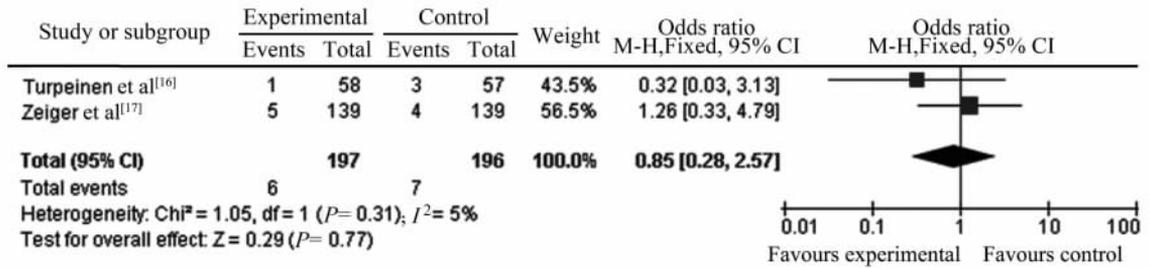


图3 两组再住院率的比较

Fig 3 Comparison of re-hospitalization rate between two groups

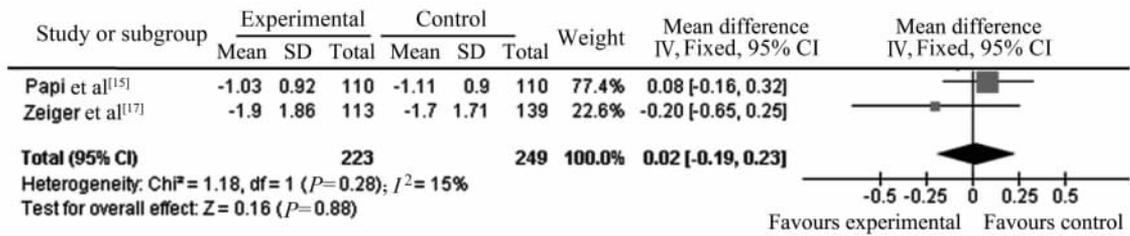


图4 两组症状和生活质量改善的比较

Fig 4 Comparison of symptom and life quality improvement between two groups

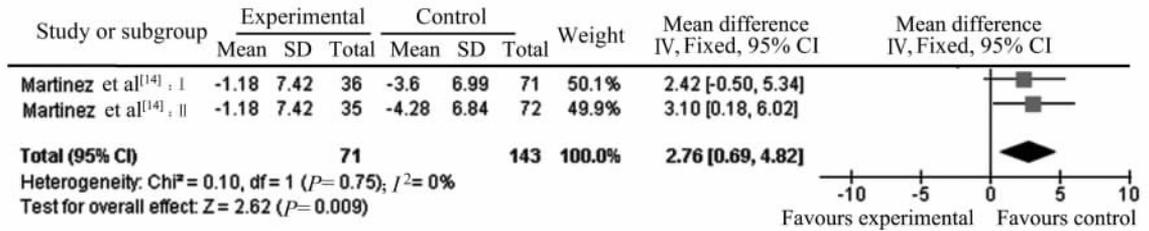


图5 两组24 h动态峰值呼吸流速比较

Fig 5 Comparison of 24-hour ambulatory peak expiratory flow rates between two groups

2.3.5 不良事件发生率的比较 所有纳入研究中均报道了不良事件这一终点指标。整体上,如图6所示,实验组和对照组在严重不良事件发生率上差异并无统计学意义[OR=0.81,95%CI为0.30~2.17,P=

0.67];但是在对身高的影响当中,如图7所示,实验组在随访年限中身高增加的平均量较对照组多0.51cm[WMD=-0.51,95%CI为-0.87~-0.16,P=0.005]。

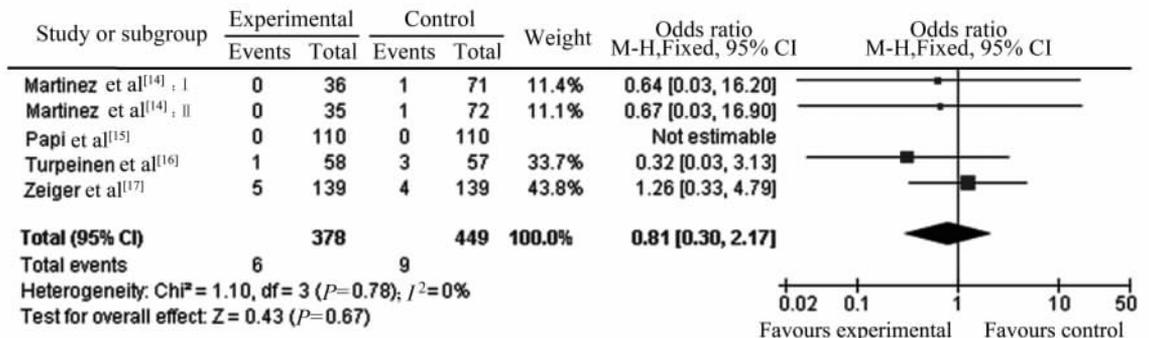


图6 所有严重不良事件的比较

Fig 6 Comparison of overall severe adverse events between two groups

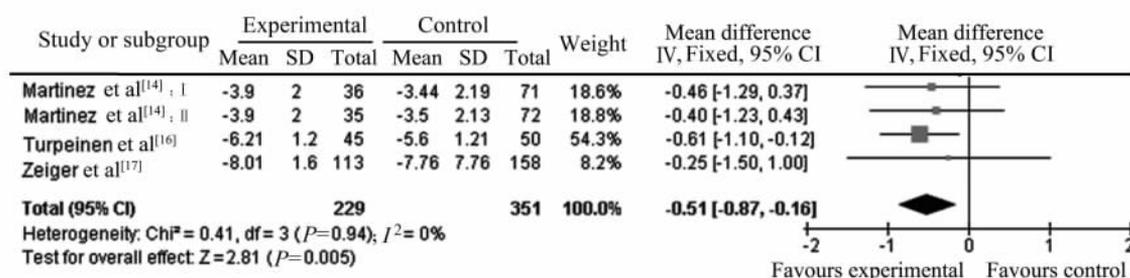


图7 两种用药方法对患儿身高影响的比较

Fig 7 Comparison of impacts on children body height between two groups

### 3 讨论

哮喘是儿童期最常见的气道慢性、非特异性炎症性疾病,这种慢性炎症导致气道反应性增高,出现广泛多变的可逆性气流受限,引起反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽症状。近年来,儿童哮喘发病呈明显上升趋势,2000年全国31省43市0~14岁儿童哮喘流行病学调查结果显示该病患病率平均为0.5%~3.34%,其中上海和重庆的累积现患率接近5%<sup>[1]</sup>。

全球哮喘防治议程(GINA)方案提出长期、持续、规范化治疗原则<sup>[6]</sup>,而吸入性糖皮质激素是目前最为有效的治疗哮喘药物;但真正严格按照GINA方案进行正规治疗的患者只有6%<sup>[18]</sup>。究其原因,一方面患儿及其家长可能对哮喘疾病本身认识不足,同时对激素治疗可能存在“过度恐惧心理”<sup>[19]</sup>;此外,部分患者也存在用药方法不当,甚至忘记用药等问题;再次,患者的社会经济状态也是影响其用药依从性的重要原因<sup>[8]</sup>。另一方面,在医护方面对患者的用药指导可能还有所欠缺,而建立正规、确切、有效、完善的随访机制仍有待整体医疗水平的进一步发展。目前的循证医学证据对于长期使用糖皮质激素治疗哮喘的绝对安全性和疗效尚存一定的争议<sup>[10]</sup>。

本文纳入了4项前瞻性、随机对照临床研究(一共5个对比组),在儿童哮喘患者中来比较每日规律吸入糖皮质激素和按需间断吸入糖皮质激素两种治疗策略的优势。纳入的临床研究Jadad质量评估提示这些试验均为高质量临床研究,一定程度上提高了本文荟萃分析结果的可信度。尽管这些纳入的研究在基线资料指标上存在一定的固有差异,但本文对其进行异质性分析时发现统计量 $I^2$ 值均在0%~15%,提

示这些纳入研究的同质性较高,从另一方面增加了本文结论的信度。

通过荟萃分析,我们发现尽管每日规律吸入糖皮质激素治疗组的哮喘加重事件较按需间断吸入糖皮质激素治疗组低(23.8% vs 25.9%,总纳入人群为827例患儿),但这一差异没有统计学意义。同时我们对患儿的再住院率、症状和生活质量的改善这些终点指标进行进一步分析,亦未发现两组变量有明显差别。

24 h AM-PEFR定量荟萃分析结果发现,相对于按需间断吸入糖皮质激素治疗,每日规律吸入糖皮质激素可以更加显著地改善24 h AM-PEFR,但是针对这一指标我们仅仅只纳入了1篇临床研究中的2个对比组<sup>[14]</sup>。

除了对两组的疗效指标进行分析,本文同时也对两种吸入糖皮质激素治疗策略的安全性进行了系统评价。虽然在总体严重不良事件这一指标中,两组不良事件的发生率差异无统计学意义,但是,对患儿身高影响这一指标的分析发现,在随访期末,每日规律吸入糖皮质激素治疗组患儿的平均身高增量较按需间断吸入糖皮质激素治疗组少0.51 cm [WMD=-0.51, 95% CI为-0.87~-0.16,  $P = 0.005$ ]。换言之,接受每日规律吸入糖皮质激素治疗的患儿的生长速度较按需间断吸入糖皮质激素治疗组患儿偏慢。这一结果提示哮喘患儿接受每日规律吸入糖皮质激素治疗对其身高发育速度有一定的影响。

优化儿童哮喘的长期治疗策略仍是一大挑战。一方面,虽然吸入糖皮质激素是哮喘长期控制的首选药物,可有效控制哮喘症状、改善生活质量、改善肺功

能、减轻气道炎症和气道高反应性、降低哮喘死亡率,但其并不能根治哮喘。另一方面,长期吸入糖皮质激素对间歇性、诱发性喘息等的疗效仍有争论。本文研究结果提示每日规律吸入糖皮质激素治疗和按需间断吸入糖皮质激素治疗在哮喘加重事件发生率、症状和生活质量改善、再住院率、严重不良反应发生率等方面均无明显差别;虽然每日规律吸入糖皮质激素似可以更加显著地改善患者的 AM-PEFR,但这一治疗策略对患儿的身高发育可能有一定的负面影响。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41: 123-127.
- [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(2008年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46: 745-753.
- [3] 陈育智, 马煜. 2000年全国31省市40万0~14岁儿童哮喘患病情况调查及与1990年同类调查对比研究[J]. 医学研究杂志, 2006, 35: 44-45.
- [4] 周圆, 冯宝峰. 儿童哮喘治疗方法分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4: 82-83.
- [5] Fagan J K, Scheff P A, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population; association with gender and race[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86: 177-184.
- [6] Bateman E D, Hurd S S, Barnes P J, Bousquet J, Drazen J M, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention; GINA executive summary[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31: 143-178.
- [7] Lasmar B, Camargos P, Camps N S, Fontes M J, Ibiapina C, Alvim C, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control[J]. *Allergy*, 2009, 64: 784-789.
- [8] Blais L, Beauchesne M F, Lévesque S. Socioeconomic status and medication prescription patterns in pediatric asthma in Canada[J]. *J Adolesc Health*, 2006, 38: 607. e9-e16.
- [9] Rabe K F, Adachi M, Lai C K, Soriano J B, Vermeire P A, Weiss K B, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults; the global asthma insights and reality surveys[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 40-47.
- [10] Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children; an update of long-term trials[J]. *Drug Saf*, 2006, 29: 599-612.
- [11] Nelson K A, Zorc J J. Asthma update[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60: 1035-1048.
- [12] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D J, Gavaghan D J, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17: 1-12.
- [13] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0 [updated March 2011]. In: Higgins JPT, Green S. The Cochrane Collaboration, 2011[EB/OL]. <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>
- [14] Martinez F D, Chinchilli V M, Morgan W J, Boehmer S J, Lemanske R F Jr, Mauger D T, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
- [15] Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner A L, Cutrera R, Rossi G A, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children[J]. *Allergy*, 2009, 64: 1463-1471.
- [16] Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen A S, Syvänen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study)[J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93: 654-659.
- [17] Zeiger R S, Mauger D, Bacharier L B, Guilbert T W, Martinez F D, Lemanske R F Jr, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1990-2001.
- [18] Lai C K W, Kuo S H, de Guia T, Lloyd A, Williams A E, Spencer M D. Asthma control and its direct healthcare costs: findings using a derived Asthma Control Test™ score in eight Asia-Pacific areas[J]. *Eur Respir Rev*, 2006, 15: 24-29.
- [19] 张有志, 陈小东, 秦兴国, 张斯为, 周瑛, 张静. 支气管哮喘患者未用吸入型糖皮质激素的原因分析及对策[J]. *上海医学*, 2008, 31: 151-154.