文章编号:1000-5404(2005)08-0793-03

论著

沙美特罗替卡松治疗儿童中重度哮喘的肺功能及安全性观察

黄 英,李 艳,陈坤华,刘恩梅,蒋永惠,彭东红 (重庆医科大学儿童医院呼吸内科,重庆 400014)

提 要:目的 观察吸入沙美特罗替卡松干粉剂(salmeterol/fluticasone propionate, SM/FP)6个月治疗中,重度儿童哮喘的肺功能改变和安全性。**方法** 4~14岁中、重度哮喘患儿145例,按病情轻重分别给予沙美特罗替卡松干粉剂治疗,剂量如下:中度组50/100 μg 2次/d吸(早、晚各1次),重度组50/100 μg 3次/d吸(早1次、晚2次),疗程6个月。开始治疗时测定基础肺功能指标FEV1、PEF、V75、V50、V25及患儿身高,治疗后第2个月、第6个月时复查肺功能,测定患儿身高。治疗结束时部分患儿查清晨血浆皮质醇和骨密度。**结果** 145例患儿治疗后2个月和6个月FEV1、PEF、V75、V50和V25及其占预计值的百分比与治疗前比较均明显改善($P<0.001$),治疗6个月后未见清晨血浆皮质醇和骨密度减低及生长发育落后现象。**结论** 沙美特罗替卡松联合防治儿童中、重度哮喘,能有效改善患儿肺功能,无明显全身副作用。

关键词:沙美特罗替卡松;儿童哮喘;肺功能
中图法分类号:R332.2; R725.622.5; R977.1 **文献标识码**:A

Lung function and safety of children with moderate-severe asthma treated by salmeterol/fluticasone propionate

HUANG Ying, LI Yan, CHEN Kun-hua, LIU En-mei, JIANG Yong-hui, PENG Dong-hong (Department of Respiratory Diseases, The Children's Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the lung function and safety of children with moderate to severe asthma treated with inhalation of salmeterol/fluticasone propionate (SM/FP) for 6 months. **Methods** One hundred and forty-five children with moderate-severe asthma, aging from 4 and 14 years, were given SM/FP at the dose of 50/100 μg twice daily in moderate group and 50/100 μg 3 times a day in severe group for 6 months. The lung function (FEV1, PEF, V75, V50, V25) and the body height of the patients were measured before treatment, 2 months and 6 months after treatment. Morning serum cortisol and bone density were detected in some children. **Results** Lung function (FEV1, PEF, V75, V50, V25) improved significantly 2 months after the treatment ($P<0.01$) and maintained in two groups. No significant changes were found in morning serum cortisol and bone density after 6-month treatment. **Conclusion** SM/FP is an effective and safe medicine for children with moderate-severe asthma.

Key words: salmeterol/fluticasone propionate; children's asthma; lung function

支气管哮喘是儿童十分常见的一种慢性呼吸道疾病,它严重威胁着儿童的生长发育与健康,现已认识到哮喘的本质是气道炎症与支气管平滑肌痉挛,因此应在抗炎治疗同时兼顾解痉治疗十分必要。沙美特罗替卡松(salmeteral/fluticasone propionate, SM/FP)干粉剂(商品名舒利迭TM)是目前国内惟一一种复合型吸入抗哮喘药物,把吸入糖皮质激素丙酸氟替卡松(fluticasone propionate, FP)与长效β2激动剂沙美特罗(salmeteral, SM)混入同一装置——准纳器™中,同时具有抗炎与解痉双重功效。本研究的目的是观察SM/FP联合治疗儿童中、重度哮喘6个月的肺功能改变及全身副反应情况。

1 对象与方法

1.1 对象

我院哮喘专科门诊2003年4~9月就诊的哮喘儿童共145例,其中男97例,女48例。其中中度持续组74例,年龄(7.6±1.63)岁;重度持续组71例,年龄(7.7±1.42)岁。并符合以下标准:①明确诊断为支气管哮喘(中、重度),诊断与分度均按照我国1998年修订的儿童支气管哮喘防治常规[1];②年龄4~14岁,男性或女性;③入选前1周内总症状(日间+夜间)评分≥8分;④PEF/FEV1<80%预计值;⑤目前或入选前4周内未用过

作者简介:黄 英(1957-),女,重庆市人,硕士,副教授,主要从事儿科呼吸及哮喘防治方面的研究。电话:(023)63624074

收稿日期:2004-07-15;修回日期:2004-09-10

全身性糖皮质激素；试验前1周内未吸入过长效 β_2 受体激动剂或口服短效 β_2 受体激动剂。

1.2 方法

所有入选对象一经入选即开始吸入沙美特罗替卡松干粉剂(商品名舒利迭™准纳器™，由葛兰素史克公司生产，批号WP2XE8)，每泡含沙美特罗(SM)50 μg，丙酸氟替卡松(FP)100 μg。用法：中度组每次1包(50/100 μg)，每日2吸(早、晚各1吸)；重度组每次1包，每日3吸(早1吸、晚2吸)，总疗程6个月，治疗后2、6个月复查肺功能，治疗6个月后测定清晨血浆皮质醇和骨密度。

1.3 观察指标

主要包括肺功能各项指标 FEV1(第一秒时间肺活量)，PEF(呼气峰流速)，V75(肺活量25%的瞬时流速)，V50(肺活量50%的瞬时流速)，V25(肺活量75%的瞬时流速)及其占预计值的百分比，防治期间患儿身高增长及药物不良反应，用药6个月后的清晨血浆皮质醇和骨密度。皮质醇检测均于早晨8:00～8:30抽静脉血，采用放射免疫法测定，所有病儿均使用统一的皮质醇放射免疫分析药盒(上海生物制品研究所提供)，由同一专业技术员测定。所有患儿均使用北京核仪器厂生产的BH-6012两维扫描骨密度检测仪，由同一专业技师测定，测定部位为右前臂桡骨中下1/3段处。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 SPSS 12.0 软件系统进行治疗前后比较配对 t 检验及方差分析。

2 结果

2.1 FEV1、PEF及其占预计值的百分比

吸入SM/FP治疗2个月后，中、重度两组患儿FEV1明显升高，占预计值的百分比分别由74.2%和51.4%升高至92.5%和83.8%($P<0.01$)，治疗6个月后，达到预计值的97.8%和92.2%(表1)。吸入SM/FP治疗后PEF的改善情况与FEV1相似，与治疗前比较有显著性差异。2个月后复查，两组分别已达到预计值的97.3%和90.4%，与治疗前比较有显著性差异($P<0.01$)，治疗结束时中、重度组分别达到预计值的101.3%和97.5%，绝对值分别升高了1.2 L/s和1.7 L/s(表1)。

表1 FEV1、PEF占预计值百分比防治前后的变化[($\bar{x} \pm s$)%]

Tab 1 Changes of percentage of FEV1 and PEF in predicted value between pre-therapy and post-therapy [($\bar{x} \pm s$)%]

Parameters	n	Pre-therapy	Post-therapy		F	P
			2 months	6 months		
FEV1						
Moderate	74	74.2± 10.4	92.5±14.8	97.8±12.9	69.43	<0.01
Severe	71	51.4±12.3	83.8±18.2	92.2±16.5	116.38	<0.01
PEF						
Moderate	74	75.6±11.2	97.3±22.6	101.3±19.9	41.13	<0.01
Severe	71	52.5±12.2	90.4±23.3	97.5±14.8	124.60	<0.01

2.2 V75、V50、V25占预计值的百分比

这3个指标分别代表25%、50%、75%肺活量时的瞬时呼气流速，反映大、中、小气道的功能。研究结果显示3项指标在治疗后2个月起就有显著改善($P<0.01$)，治疗6个月后两组V75达(3.47±1.25)，V50达(2.45±0.83)，V25达(1.48±0.47)，分别均达到了预计值的90%以上，与治疗前V75为(2.04±0.95)，V50为(1.26±0.69)，V25为(0.82±0.41)相比，改善更加显著($P<0.01$)。

2.3 清晨血浆皮质醇

37例患儿测血浆皮质醇，平均值为(448.20±193.11) nmol/L(180～710 nmol/L)，所有被测病例均在正常范围内，提示舒利迭治疗儿童哮喘无明显肾上腺皮质功能抑制(图1)。

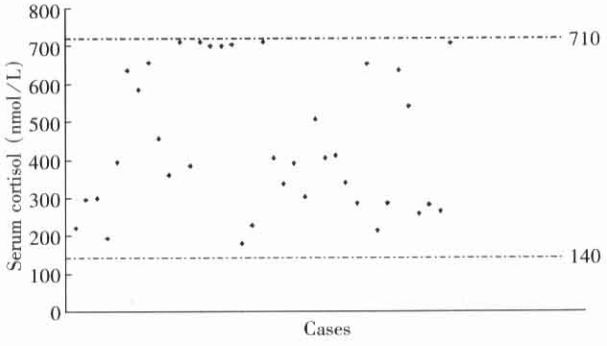


图1 37例患儿的清晨血浆皮质醇

Fig 1 Morning serum cortisol in 37 cases

2.4 骨密度及生长发育情况

治疗前后身高两组分别升高了3.94 cm (7.88 cm/year)和3.85 cm (7.7 cm/year)，生长速度符合该年龄段生长规律，无明显生长受抑制现象。38例患儿测定骨密度，结果与正常参考值比较无明显降低(表2)。

表2 吸入SM/FP 6个月后的骨密度($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Bone density after 6-month SM/FP inhalation ($\bar{x} \pm s$)

Age (year)	n	References (g/cm²)	Inhalation≥6 months (g/cm²)	t	P
3－5	11	0.320±0.08	0.344±0.04	0.857	>0.05
－8	18	0.393±0.07	0.364±0.06	1.182	>0.05
－12	5	0.433±0.08	0.453±0.06	0.488	>0.05
－14	4	0.464±0.06	0.491±0.08	0.534	>0.05

2.5 药物不良反应情况

治疗期间发生声嘶2例(1.4%)，经漱口等处理后很快好转。无1例发现有鹅口疮、头痛、心悸、肌肉震颤等不良反应，不良反应总发生率仅为1.4%。

3 讨论

支气管哮喘作为一种慢性疾病，已成为严重威胁儿童健康的重要疾病之一，自20世纪90年代中晚期以来，学者们已认识到支气管哮喘的本质是气道炎症加平滑肌痉挛，提出在注重抗炎治疗的同时应兼顾解

除支气管平滑肌痉挛,即抗炎加解痉的联合治疗模式,并被全球哮喘防治专家小组列入了 2002 年新修订的全球哮喘防治创议之中[2]。中国呼吸界也将抗炎与解痉联合治疗列入了新修订的中国哮喘防治指南[3]。

沙美特罗替沙卡松干粉剂(舒利迭)是将吸入糖皮质激素氟替卡松与吸入长效 β_2 激动剂融入同一装置的新型复合吸入型抗哮喘药物,两种药物同时吸入具有相互补充的作用模式和协同作用机制[3~6]。

肺功能是反映患者气道功能的最客观准确的指标,肺功能的改善是反映哮喘治疗有效、患儿气道功能恢复最可靠的依据。本研究结果表明,吸入 SM/FP 50/100 μg 2 次/d,重度患儿使用 3 次/d,可有效改善中、重度儿童哮喘患者的各项肺功能指标,包括反映中、小气道功能的指标 V50、V25。结果显示,使用 SM/FP 治疗可有效改善患儿 FEV1 和 PEF,2 个月后复查肺功能,两组 FEV1 已分别达到预计值的 92.5% 和 83.8%,PEF 分别达到 97.3% 和 90.4%($P < 0.01$),6 个月后都基本接近或达到预计值,表明联合防治能有效改善患儿的肺通气功能并长期维持,这与国内外的短期研究结果相符[7~9]。

长期吸入激素是否会引起肾上腺皮质功能抑制、骨代谢及生长发育异常也是人们十分关心的问题。为了解这种防治方法是否影响患儿的肾上腺皮质功能、骨代谢及生长发育,我们检查了吸入沙美特罗替卡松治疗 6 个月后的部分患儿的血浆皮质醇和骨密度,并进行治疗过程中患儿身高的动态观察。结果显示,无 1 例清晨血浆皮质醇或骨密度低于正常下限,吸入治疗前后身高的连续动态监测也显示身高增长速度正常,未见生长抑制现象,提示舒利迭是一种安全的抗哮喘药,这与国外相关报道一致[10]。

本试验整个治疗过程中,副反应少,仅 2 例患儿发生了声嘶的局部副反应,无 1 例发生鹅口疮、头痛、心悸、肌肉震颤等副反应,不良反应总发生率为 1.4%,与钟韩荣等[8]的观察一致,比国外相关统计更低[7,11]。

随访中还发现,本药防治过程中,患儿普遍感到使用方法易于掌握,且两药复合型装置简化了用药步骤,有利于提高依从性[12]。目前的研究结果大多数显示复合型药物与分别用药疗效相当,也有报道指出[13],SM/FP 联合治疗可使沙美特罗与丙酸氟替卡松更加均匀的沉积在气道内,更有利于药物相互协同作用的发挥,提高药物效应,因此比分别吸入法疗效更佳。

总的来说,沙美特罗替沙卡松粉使用方便,能有效改善患者的肺功能并于 6 个月的疗程中持续改善、稳定维持,用药 6 个月后未见清晨血浆皮质醇下降,骨密度减低及生长落后等全身副作用,是一种安全的抗哮喘药物。本组资料观察时间还不太长,可继续观察至 ≥1 年,以了解其长期应用的疗效和安全性及治疗降级等其它相关问题。

参考文献:

[1] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747 - 751.

[2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2003, 26(3): 132 - 138.

[3] Mak J C, Nishikawa M, Barnes P J. Glucocorticosteroids increase beta 2 - adrenergic receptor transcription in human lung[J]. Am J Physiol, 1995, 268(1 Pt 1): L41 - L46.

[4] Baraniuk J N, Ali M, Brody D, *et al*. Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(2): 704 - 710.

[5] Eickelberg O, Roth M, Lorx R, *et al*. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenrgic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(12): 1005 - 1010.

[6] Usmani O S, Maneechotesuwan K, Adcock I M, *et al*. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone and salmeterol[J]. Am J Respir Critcare Med, 2002, 165: A616.

[7] Van den Berg N J, Ossip M S, Hederos C A, *et al*. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 μg)in combination in a Diskus™ inhaler (Seretide™)is effective and safe in children with asthma[J]. Pediatr Pulmonol, 2000, 30(2): 97 - 105.

[8] 钟韩荣, 余晓娟, 余声华, 等. 舒利迭治疗儿童中重度哮喘的疗效观察[J]. 中华临床医药, 2003, 4(17): 83 - 84.

[9] 腾丽珍, 鞠忠玲, 许志红. 舒利迭治疗儿童重症哮喘的临床研究[J]. 广东药学, 2003, 13(3): 42 - 44.

[10] Spencer C M, Jarvis B. Salmeterol/fluticasone propionate combination[J]. Drugs, 1999, 57(6): 933 - 940.

[11] Bateman E D, Britton M, Carrillo J, *et al*. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma [J]. Clin Drug Invest, 1998, 16: 193 - 201.

[12] Holt S, Masoli M, Beasley R. Increasing compliance with inhaled corticosteroids through the use of combination therapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(2): 219 - 220.

[13] Nelson H S. Chapman K R, Pyke S D, *et al*. Enhanced synergy between fluticason propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers[J]. J Alleray Clin Immunol, 2003, 112(1): 29 - 36.

(编辑　栾　嘉)