维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)01－0132－04

沙美特罗替卡松联合治疗儿童中重度哮喘的临床研究

黄 英，李 艳，刘恩梅，陈坤华，李芙蓉

(重庆医科大学儿科学院呼吸科，重庆 400014)

【摘 要】目的：观察吸入沙美特罗替卡松干粉剂 6 个月联合防治中、重度儿童哮喘的疗效和安全性。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，中度组 50/100μg2 吸/日，重度组 50/100μg3 吸/日，疗程 6 个月。记录治疗前、后 2 周、1 月、2 月、4 月、6 月时的临床症状评分、清晨呼气峰流速(PEFam)、使用缓解药物情况及不良反应。结果：145 例患儿的临床症状评分、PEFam 在治疗后 2 周、1 月、2 月、4 月、6 月与治疗前比较均有显著改善($P<0.001$)，不良反应发生率仅 1.4%。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 PEFam 及临床症状，临床应用安全。

【关键词】沙美特罗替卡松；儿童哮喘；肺功能；临床研究

【中国图书分类法分类号】R562.250 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－07－02

Clinical study of salmeterol/fluticasone propionate combination in therapy of moderate to severe asthma in children

HUANG Ying, et al

(*Department of Respiratory Diseases, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the efficacy and safety of 6 months inhalation of(SM/FP) among children with moderate to severe asthma. *Methods*: 145 children with moderate－severe asthma, aged between 4 and 14 years, were given SM/FP at the dose of 50/100μg twice daily in moderate group and 50/100μg 3 times every day in severe group for 6 months. The PEFam, symptom scores and the as－needed beta2 agonists were recorded at the beginning, 2 weeks, 1 month, 2 months, 4 months and 6 months after treatment. And the side effects were recorded also during the therapy. *Results*: Outcomes of clinical symptoms, PEFam and as－needed beta2 agomsts in all 145 cases improved significantly since 2 week ($P<0.001$) after treatment and maintained throughout the therapy in the two groups. There was a very significant difference between the baseline and post－treatment ($P<0.001$). The percentage suffering from side effects was 1.4%. *Conclusion*: SM/FP is an effective and safe medication for moderate－severe asthma in children. It could improve the PEFam and clinical symptoms obviously and rapidly.

【Key words】Salmeterol/fluticasone propionate; Asthma in children; Lung function; Clinical study

支气管哮喘是儿童常见的一种慢性呼吸道炎症性疾病，严重威胁着儿童的生长发育与身心健康，现已认识到它的本质是慢性气道炎症和平滑肌痉挛，治疗上提倡抗炎与解痉联合治疗。沙美特罗替卡松(SM/FP)干粉剂(商品名舒利迭™)，把吸入糖皮质激素丙酸氟替卡松(FP)与长效 β_2 激动剂沙美特罗(SM)混入同一装置——准纳器™中，是目前国内唯一的一种同时兼具抗炎与解痉作用的复合型吸入抗哮喘药物。目前国内外尚缺少较长时间(≥6 月)较大样本的儿童哮喘防治的观察资料。本研究的目的是探索 SM/FP 治疗儿童中、重度哮喘的较长期(≥6 月)的疗效和安全性

作者介绍：黄 英(1957－)，女，硕士，主任医师，主要研究方向：小儿哮喘防治。

1 对象与方法

1.1 对象

我院哮喘专科门诊 2003 年 4 月～2003 年 9 月就诊的哮喘儿童 145 例，男 97 例，女 48 例。其中中度持续组 74 例，平均年龄 7.6 岁；重度持续组 71 例，平均年龄 7.7 岁。均符合以下标准：(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，男女均可；(3)入选前 1 周内总症状(日间＋夜间)评分≥8 分(评分标准表 1)；(4)PEF/FEV1＜80%预计值；(5)目前或入选前 4 周内未用过全身糖皮质激

维普资讯 http://www.cqvip.co

素；试验前 1 周内未吸入过长效 β_2 或口服 β_2 受体激动剂。

表 1 症状评分标准

评分	日间	夜间
0	无症状	无症状
1	有 1 次短暂症状	夜间憋醒 1 次或早醒
2	2 次或 2 次以上短暂症状	夜间憋醒 2 次或 2 次以上（包括早醒）
3	大部分时间有症状，但不影响活动	夜间多次憋醒，大部分时间不能入睡
4	大部分时间有症状，且影响日常活动	症状严重，根本无法入睡
5	症状严重，不能工作和进行日常活动	

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）100μg。用法：中度组每次 1 吸（50/100μg），每日 2 吸（早、晚各 1 吸）；重度组每次 1 吸，每日 3 吸（早 1 吸、晚 2 吸），总疗程 6 月。防治期间要求记录哮喘日记（内容见观察指标），于开始治疗后第 2 周、1 月、2 月、4 月、6 月随访，防治期间有症状时可按需使用速效 β_2 受体激动剂沙丁胺醇（商品名万托林气雾剂）缓解症状。

1.3 观察指标

晨间最大呼气峰流速值（PEFam），日间和夜间症状评分（症状评分标准见表 1），日间和夜间无症状人数的百分比，缓解药物短效 β_2 受体激动剂使用揿数及全天未用缓解药物的人数所占百分比，患者对疗效的自我评价（分为显效、有效和无效三个等级，显效＋有效计入有效率）及不良反应情况。

1.4 统计方法

各种数据以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，用 SPSS12.0 软件系统对数据进行统计分析，治疗前后的比较采用配对 t 检验及方差分析。

2 结 果

2.1 平均 PEFam 实测值及其占预计值的百分比

两组患儿 PEFam 在吸入 SM/FP 防治后 2 周就有显著改善，治疗 6 个月时，已分别达预计值的 105.5% 和 103.1%（表 2，图 1）。

2.2 平均日间症状评分及无症状人数的百分比

中、重度两组在经吸入 SM/FP 治疗后 2 周，日间症状评分均显著下降（$P<0.001$），并在以后的治疗中持续下降，治疗 6 月时，日间无症状的患儿分别达到 97.3% 和 98.6%，两组疗效相当显著（表 3）。

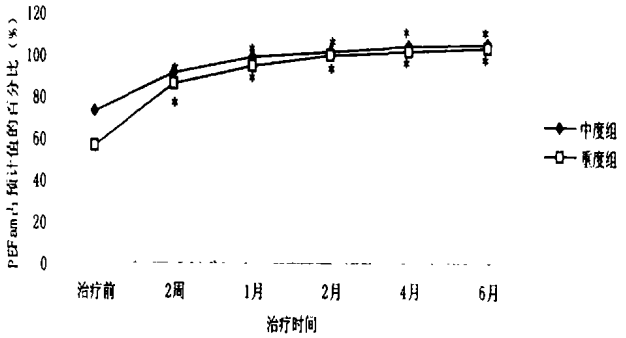


图 1 治疗前后 PEFam 占预计值的百分比的变化

* 表示与治疗前比较 $P<0.001$

表 2 平均 PEFam 占预计值的百分比的变化（$\bar{x} \pm s$）

分度	治疗前（%）	治疗后（%）					F	P
		2 周	1 月	2 月	4 月	6 月		
中度	72.7±12	91.0±15.8*	99.1±15.4*	101.6±14.3	104.4±13.2*	105.5±10.8*	60.685	<0.001
重度	56.3±12.5	85.7±17.6*	95±17.0*	100.2±14.8	101.6±12.7*	103.1±10.6*	88.825	<0.001

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.001$

表 3 日间症状评分治疗前后的变化（$\bar{x} \pm s$）

分度	治疗前（分/人）	治疗后（分/人）					F	P
		2 周	1 月	2 月	4 月	6 月		
中度	1.45±0.5	0.40±0.38*	0.05±0.16*	0.03±0.14*	0.04±0.26*	0.001±0.01*	33.35	<0.001
重度	1.86±0.54	0.57±0.40*	0.05±0.20*	0.02±0.12*	0.03±0.24*	0.01±0.06*	46.181	<0.001

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.001$

表 4 夜间症状评分治疗前后的变化（$\bar{x} \pm s$）

分度	治疗前（分/人）	治疗后（分/人）					F	P
		2 周	1 月	2 月	4 月	6 月		
中度	1.32±0.55	0.23±0.36*	0.03±0.16*	0.01±0.06*	0.03±0.16*	0*	31.694	<0.001
重度	1.61±0.62	0.36±0.30*	0.02±0.12*	0.02±0.12*	0.01±0.12	0*	73.565	<0.001

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.001$

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.3 平均夜间症状评分及无症状人数的百分比

治疗后变化比日间症状改善更加迅速显著,治疗 6 月时,无夜间症状的患者两组均已达 100%(表 4)。

2.4 缓解症状药物的使用

经吸入 SM/FP 治疗 2 周后,两组患儿使用万托林的揿数均明显减少($P<0.001$),平均每人每天使用揿数分别减少了 1.18 揿和 1.11 揿。未使用缓解药物的人数在中、重度组分别升高了 10.8% 和 4.2%,到治疗 2 个月后不需缓解药物者分别已达到 98.7 和 98.6%,以后仅个别患儿偶尔少量使用。

2.5 患者对疗效的自我评价

治疗 6 月后患者对疗效的评价中、重度两组有效率均达 100%,显效率达 98.7%。

2.6 药物不良反应

治疗期间发生声嘶 2 人(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,不良反应总发生率为 1.4%。

2.7 其他合并用药及急诊住院情况

既往一年中度组急诊 51 人(68.92%),172 次(2.3 次/人);住院 14 人(18.92%),45 次(0.6 次/人);误学 69 人,1460 天(19.7 天/人);重度组急诊 53 人(74.7%),229 次(3.2 次/人),住院 16 人(22.5%),25 次(0.4 次/人),误学 66 人(92.96%),1301 天(18.3 天/人)。使用舒利迭治疗以后,无 1 例因哮喘急性发作而需急诊、住院或误学,只需按需使用万托林就能缓解症状,表明舒利迭治疗儿童哮喘可明显使用药简化。

3 讨 论

儿童支气管哮喘作为一种慢性疾病,其规范化防治已越来越受到医务人员和患者的高度重视。近年来,随着对哮喘的发病机理更深入的研究,认识到支气管哮喘最主要的病理生理改变为平滑肌功能异常和气道炎症两方面,因此同时针对这两个方面的联合治疗模式已被列入新修订的全球哮喘防治策略(GINA)和中国哮喘防治指南[2,3]。

药理学研究表明吸入糖皮质激素氟替卡松通过与气道上皮细胞内的皮质激素受体结合,形成具有活性的激素一受体复合物,并结合成二聚体,移行进入细胞核,与特异靶基因结合,从而抑制炎症细胞的渗出、活化,上皮细胞的增殖损伤及基底膜增厚等,发挥强大的抗炎作用,逆转气道高反应性[4]。长效 β_2 激动剂沙美特罗是一种高亲脂性药物,易于被细胞膜摄取,穿过细胞膜移向 β_2 受体,其侧链与一个位于疏水核深部的结合位点(外位点)牢固结合,头端则反复与受体活性部位结合与解离,这种独特的作用机制使沙美特罗能长时间作用于气道平滑肌细胞对支气管产生持久的舒张作用[5,6]。两种药物联合应用具有很好的相互补充和协同作用,吸入糖皮质激素能作用于 β_2 受体的基因转录水平,促进其表达,增加 β_2 受体蛋白的合成[7],沙美特罗则可使胞浆中的无活性糖皮质受体磷酸化,使其预激活。该预激活的糖皮质激素受体对激素更加敏感,更易与激素结合,形成二聚体,只需更少的激素便可转化成具有活性的激素一受体复合物[8,9]。

ICS 与 LABA 联合治疗的不同作用机理和相互协同作用为联合治疗提供了良好的理论基础。但临床应用的疗效与安全性如何呢? 这需要大量的临床观察来证明。本研究观察吸入 SM/FP50/100μg2 次/日或 3 次/日治疗儿童中、重度哮喘 6 个月的结果显示,可有效改善患儿的肺功能指标,快速缓解哮喘症状,减少沙丁胺醇气雾剂的使用,不良反应发生率低。结果表明 PEFam 在治疗 2 周后就有明显改善,1 月内迅速上升至接近预计值水平,并在以后的治疗中持续改善和稳定维持,表明联合治疗能迅速有效的改善患儿的肺通气功能并长期维持。我们的临床观察还发现,吸入沙美特罗替卡松粉能迅速缓解临床症状,开始治疗 2 周后无日间或夜间症状的患者就明显增多,治疗 1 月后绝大多数患儿已无哮喘症状。使用缓解药物的人数和次数也快速减少,治疗 2 月后就已有多数患者不需使用缓解药,两组分别为 98.7% 和 98.6%,这些结果与国外相关研究结果相一致[10~12]。

总有效率达到了 100%,且整个治疗过程中,副反应少,仅 2 例患儿发生了声嘶的局部副反应,无 1 例发现有鹅口疮、头痛、心悸、肌肉震颤等,不良反应总发生率仅为 1.4%,与钟韩荣、腾丽珍等的观察一致[13,14]。

我们观察还发现,治疗前患儿用药种类繁多,因哮喘急性发作急诊、住院和误学发生率高,治疗后无 1 例患儿再发生急诊、住院和误学等,提示患儿的生活质量明显提高。

总的来说,沙美特罗替沙卡松粉联合治疗儿童

维普资讯 http://www.cqvip.co

哮喘能显著改善患儿的 PEFam 及临床症状，是最佳的哮喘长期防治方案。因其是复合制剂，可等比均匀地沉积在气道，发挥两者的协同效，疗效可能更加显著。副反应少，临床应用安全。该药使用方便，简化用药，提高了依从性。我们认为沙美特罗替沙卡松粉防治儿童哮喘，能很好地达到 GINA 制定的哮喘控制目标，应用前景广阔。

参 考 文 献

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

[2] WHO/NHLBI Workshop Report. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [J]. National Heart, Ltmg and Blood Institutes, 2002：1－176 [619 references].

[3] 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)：132－140.

[4] Bames, Peter J. DM, DSc, FRCP. Efficacy of inhaled corticosteroids masthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 1998；102(4 part 1)：531－538.

[5] Johnson M. The beta－adrenoceptor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998；158(5 pt 3)：s146－s153.

[6] Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, et al. Sustained activation of a G protein－coupled receptor via "anchored" agonist binding. Molecular location of the salmeterol exosite within the 2adrenergic receptor[J]. J Biol Chem, 1996；271：24029－24035.

[7] Baraniak JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticoids reduce beta 2－adrenergic receptor function in human nasal mucosa [J]. Am J Respir Crit Care Md, 1997；155：704－710.

[8] Eickelberg O, Roth M, Lorx R, et al. Ligand－mdependent activation of the glucocorticoid receptor by beta 2－ademergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 1999；274：1005－1010.

[9] Usmani O, Maneechotesuwan K, Adcock IM, et al. Glucocorticoid receptor activition following inhaled fluticasone & salmeterol[J]. Am J Respir Crit Med, 2002；165：A616.

[10] Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, et al. Combined salmeterol 50ug and fluticasone propionate 250ug in the Diskus device for the treatment of asthma[J]. Am J Respir Crite Care Med, 2000；161：527－534.

[11] Kavum M, Melamed J, Gross G, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new poeder inhalation device for the treatment of asthma：a randomized, double－blind, placebo－controlled trial[J]. J Allergy Clm Inmunol, 2002；105 (pt 1)：1108－1116.

[12] Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100μg) in combination in a Diskus™ inhaler(Seretide TM) IS effective and safe in children with asthma[J]. Pediatr Pulmonol, 2000；30：97－105.

[13] 钟韩荣，余晓娟，于声华，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.

[14] 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.

(上接第 117 页)

而与男女性别间的免疫差异无关，40 岁以上组阳性率高于 40 岁以下组，可能与病程和年长者有更明显的慢性趋势有关，有待作进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Kammer AR, Van der Burg SH, Grabscheid B, et al. Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition[J]. J Exp Med, 1999；190(2)：169－176.

[2] 刘文恩，谭德明，张 铮. 丙型肝炎与自身免疫[J]. 国外医学. 生理. 病理科学与临床分册，2000；20(4)：321－323.

[3] Vella FS, Orlando P, Attanasi F, et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C. Markers of autoimmunity or non－specific events? [J]. Recenti Prog Med, 2001；92(2)：107－112.

[4] Squadrito G, Previti M, Lenzi M, et al. High prevalence of non organ specific autoantibodies in hepatitis C virus infected cirrhotic patients from southern Italy[J]. Dig Dis Sci, 2003；48 (2)：349－353.

[5] Naparstek Y, Plotz PH. The role of autoantibodies in autoimmune disease[J]. Annu Rev Immunol, 1993；11：79－104.