DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.05.051
第24卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 5
2002年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2002

文章编号:1000-5404(2002)05-0613-03

论著

沙美特罗/氟替卡松联合应用治疗重度哮喘的临床观察

林科雄,孙 鲲,王金平,赵志强,王长征,钱桂生 (第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所,重庆 400037)

提 要:目的 观察联合应用沙美特罗/丙酸氟替卡松对重度哮喘的治疗作用和安全性。方法 本试验为开放性的,自身前后对照研究,26例未获得良好控制的重度哮喘患者,1周筛选期后通过准纳器吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松50/250 μg 2次/d治疗6周。结果 治疗1周后,患者日间和晚间症状评分、PEF、缓解症状药物喘乐宁使用喷数以及肺功能指标FEV1和FVC显著改善($P<0.001$),并在以后的治疗中得到持续改善。6周治疗后,患者哮喘生命质量评分明显提高($P<0.05$),共有8例患者(30.77%)获得良好控制。治疗期间,仅有1例患者出现心悸和1例患者出现声音嘶哑。结论 联合应用沙美特罗/丙酸氟替卡松对重度哮喘患者具有良好的疗效、安全性和耐受性。

关键词:重度哮喘;丙酸氟替卡松;沙美特罗
中图法分类号:R562.250.5;R977.1 文献标识码:A

Clinical efficacy of combined salmeterol/fluticasone propionate in treatment of severe persistent asthma

LIN Ke-xiong, SUN Kun, WANG Jin-ping, ZHAO Zhi-qiang, WANG Chang-zheng, QIAN Gui-sheng (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of combined salmeterol/fluticasone propionate in treatment of patients with severe persistent asthma. **Methods** This was an opened, self-comparison study. At the end of 1 week run-in period, 26 patients with severe persistent asthma whom didn't reach criteria for well-controlled were given salmeterol/fluticasone propionate 50/250 μg inhalation twice daily via accuhaler for 6 weeks. **Results** The treatment with salmeterol/fluticasone propionate resulted in markedly improvement in efficacy variables of morning and evening peak expiratory flow (PEF), asthma symptom scores, rescued salbutamol use, FEV1 and FVC ($P<0.001$) after 1 week of treatment and during the treatment period. At the end of 6 weeks treatment, asthma quality of life scores were improved significantly ($P<0.05$). There were 8 (30.77%) patients achieving the criteria for well-controlled. Only 1 patient had hoarseness and another got palpitation. **Conclusion** Combination of salmeterol/fluticasone propionate possesses the advantage of effectiveness, safety and well tolerance in patients with severe persistent asthma.

Key words: severe persistent asthma; fluticasone propionate; salmeterol

吸入激素是大多数哮喘患者长期治疗的一线治疗药物。重度哮喘往往使用大剂量吸入激素治疗仍不能有效的控制哮喘症状。对这部分患者一是继续增加吸入激素剂量或使用全身激素;二是联合应用二线哮喘治疗药物[1]。前者将不可避免的会出现糖皮质激素的副作用。所以,目前采用后者更为常见。在目前的联合用药方案中,吸入糖皮质激素和长效β_2-受体激动剂是较为理想的联合治疗方法。联合用药既可以控制气道的慢性炎症,也能较好控制哮喘症状,改善患者肺功能。从而达到控制症状,减少吸入激素用量的目的[2],并不会有掩盖气道炎症的作用[3]。吸入型长效β_2-受体激动剂沙美特罗在国外已得到广泛使用,但国内应用甚少。本试验的主要目的是观察沙美特罗/丙酸氟替卡松联合应用对重度支气管哮喘治疗作用。

1 临床资料

1.1 病人选择

1.1.1 入选标准 本试验为开放性的,自身前后对照研究。选择有典型支气管哮喘病史,并且支气管舒张试验阳性的患者。入组患者均符合"支气管哮喘防治指南"[4]所定义的重度哮喘。

所有患者在1月内未接受过全身激素治疗,试验前2周内未使用过白三烯受体拮抗剂,试验前1周未使用过长效吸入β_2-受体激动剂、口服β_2-受体激动剂和含有β_2-受体激动剂成分的口服复方制剂。目前正在接受吸入二丙酸倍氯米松(BDP)每日≤1 000 μg或氟替卡松每日≤500 μg,但哮喘症状控制不满意;或未接受过吸入激素治疗的患者。

1.1.2 患者的一般情况 通过1周筛选期评估,共入选26例患者,其中男8例,女18例,年龄23~55岁,平均(41.5±9.0)岁,平均患病时间(14.4±12.5)年。治疗前FEV1(1.16±0.42)L,占预计值的(40.65±13.1)%。13例(占50%)患者试验前规律使用吸入激素治疗。

1.2 试验方案

1.2.1 筛选期 筛选期为1周,患者保持过去的用药不变,记录症状记分及测定PEF,作为治疗观察指标基线。

1.2.2 治疗期 ①治疗药物:在筛选期结束后,合格的患者接受沙美特罗/丙酸氟替卡松(葛兰素威康英国公司生产)治疗。每日早晚各1次,经准纳器吸入一剂,每剂含沙美特罗50 μg和丙酸氟替卡松250 μg,治疗6周。治疗开始后停用原先吸入的糖皮质激素。②哮喘合并用药:在治疗期间停用除治疗用药以外的所有抗哮喘药物,有症状时按需使用喘乐宁气雾剂,停止使用其他的吸入或口服支气管扩张剂。

作者简介:林科雄(1969-),男,贵州省织金县人,硕士,主治医师,主要从事哮喘发病机制和治疗方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)68753781

收稿日期:2001-12-30;修回日期:2002-02-04

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能检查 分别在筛选前、治疗前、治疗 1 周、治疗 3 周和治疗 6 周进行 FEV1 和 FVC 测定。所有测定均在上午 8～12 h 进行。测定前 4 h 禁用短效支气管扩张剂，前 24 h 禁用长效支气管扩张剂。

1.3.2 日间和夜间的症状记分 评分标准如下：① 日间症状评分标准：0= 白天无症状；1= 白天有一次短暂症状；2= 白天有 2 次或 2 次以上短暂的症状；3= 白天大部分时间有症状，但不影响日常活动；4= 白天大部分时间有症状，且影响日常活动；5= 症状严重，不能工作和进行日常活动。② 夜间症状评分标准：0= 夜间无症状；1= 夜间憋醒一次或早晨被憋醒；2= 夜间憋醒两次或两次以上（包括早晨被憋醒）；3= 夜间多次被憋醒，大部分时间不能入睡；4= 症状严重，根本无法入睡。

1.3.3 晨间和晚上 PEF 测定 用进口的微型 PEF 仪（葛兰素威康公司提供）测定

1.3.4 日间和夜间喘乐宁使用喷数

1.3.5 生命质量问卷调查 患者在治疗前后分别进行哮喘生命质量问卷（Asthma quality of life questionaire，AQLQ）调查，包括了活动受限（11 个问题）、症状的影响（12 个问题）、情绪作用（5 个问题）和环境刺激（4 个问题）4 个领域，共 32 个问题，32 个问题的评分综合后产生综合生命质量评分。AQLQ 答题的方式为 7 级评分法，1 分代表功能影响严重，7 分代表功能无影响。本方案中，如果综合生命质量和每个领域的生命质量的评分有 0.5 分的改变即被定义有临床意义[5]。

1.3.6 良好控制的标准 患者无因哮喘引起的夜间憋醒，无哮喘急性发作，无急诊就诊，未发生与治疗有关需要改变哮喘治疗方案的不良事件，同时符合下列条件：① 每周症状评分＞1 的天数≤2 d；② 每周使用喘乐宁的天数≤2 d，且每周不超过 4 次；③FEV1≥70% 预计值。

1.4 统计学处理

数据以均值±标准误表示，行 t 检验。

2 结果

26 例患者全部完成实验，资料完整，可供统计学评估。

2.1 疗效观察结果

2.1.1 平均晨间和晚间 PEF 值 试验患者平均晨间和晚间 PEF 值在开始治疗的第 1 周即有显著改善（$P<0.001$），并且在以后的治疗中持续得到改善，见表 1，与治疗前比较有非常显著的差异（$P<0.001$）。

表 1 治疗期间 PEF 值的变化（L/ min，$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Changes of morning and evening PEF（L/ min，$\bar{x}\pm s$）

Treatment weeks	morning（$n=26$）	evenin（$n=26$）
Baseline	235.05±61.46	246.37±76.95
1st week	265.01±76.26 ***	268.56±81.02 ***
2nd week	276.98±76.14 ***	283.41±80.50 ***
3rd week	280.34±81.21 ***	278.63±70.03 ***
4th week	293.68±78.49 ***	300.05±76.27 ***
5th week	296.93±84.70 ***	299.50±83.73 ***
6th week	288.88±84.82 ***	289.38±85.59 ***

***：$P<0.001$ *vs* baseline

2.1.2 平均日、夜间症状评分 同基线水平（一周平均评分）相比，患者日间或夜间症状的在开始治疗的第 1 周即有显著的下降（$P<0.001$），并且在以后的治疗中持续下降，见图 1。与治疗前比较有非常显著的差异（$P<0.001$）。

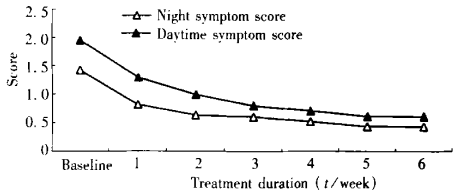


图 1 症状评分的变化

Fig 1 Changes of mean symptom score

2.1.3 缓解症状药物喘乐宁的使用 与基线水平比较，平均每日使用喘乐宁的喷数在治疗的第 1 周即显著减少（$P<0.001$），并且在以后的治疗中持续下降，见图 2。与治疗前比较有非常显著的差异（$P<0.001$）。

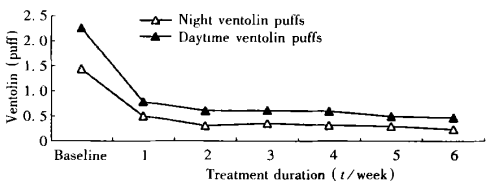


图 2 治疗期间喘乐宁喷数

Fig 2 Changes of times of using rescue Ventolin

2.2 肺功能检查指标（FEV_1 及 FVC）

治疗后第 1 周 FEV_1 和 FVC 即有显著改善（$P<0.001$），在第 3 周和结束时（第 6 周）持续得到改善（$P<0.001$），见图 3。

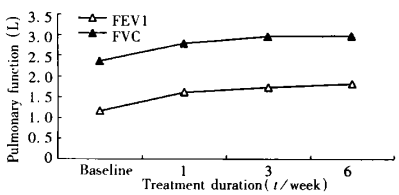


图 3 治疗期间肺功能变化

Fig 3 Changes of pulmonary function during treatment

2.3 生命质量评分

图 4 显示的是治疗前后 4 个领域生命质量及综合评价的评分情况。其结果表明 4 个领域（活动受限、症状的影响、情绪作用和环境刺激）在治疗结束时评分和综合评分的改善均大于 0.5 分，说明患者在治疗结束时生命质量均有显著改善（$P<0.05$）。

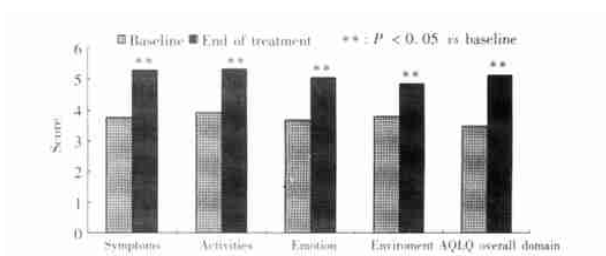


图 4 治疗后 AQLQ 的变化

Fig 4 Changes of score from Asthma Quality of Life Questionaire

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.4　良好控制率

按上述良好控制的标准, 共有 8 例患者达到良好控制, 占 30.77%。

2.5　药物不良反应

治疗期间 1 例患者出现心悸, 另 1 例患者出现声音嘶哑, 发生率 7.7%, 停药后症状均很快消失。

3　讨论

重度(持续)哮喘目前主张吸入激素联合长效 β_2 激动剂、长效茶碱和抗白三烯类药物等二线药物进行治疗。在这三类二线治疗药物中, 吸入型的长效 β_2 激动剂控制症状最为理想[1]。近年国外使用沙美特罗/丙酸氟替卡松联合应用治疗哮喘取得了很好的疗效。本研究结果表明, 每次吸入沙美特罗/氟替卡松 50/250 μg, 每日两次, 可以有效地改善重度哮喘患者的肺功能指标, 缓解哮喘症状, 减少喘乐宁气雾剂的使用喷数和改善患者生命质量。在 6 周治疗结束时, 平均晨间 PEF 值分别增加 53 L/min, 平均晚间 PEF 值分别增加 43 L/min; FEV1 升高 0.65 L, 改善率达 56.0%; 6 周治疗结束时, 日、夜间症状评分显著下降, 日间症状评分下降 1.31 分(67.2%), 夜间症状评分下降 0.95 分(66.9%); 喘乐宁气雾剂的使用较治疗前减少 78.6%。上述疗效指标较治疗前均有显著改善($P<0.001$)。本研究同时证实, 在治疗的第 1 周开始上述所有疗效指标即有显著的改善($P<0.001$), 而且在 6 周治疗的过程中持续得到改善。

为了全面评价沙美特罗/氟替卡松对哮喘患者的治疗作用, 本研究注重疾病对患者身心健康的影响, 还进行了 AQLQ 调查。AQLQ 作为一种评价和鉴别工具, 已经被证实有可重复性、敏感性和有效性[6]。从生物医学模式向社会、心理医学模式转变是现代医学发展的方向。AQLQ 反映了哮喘对病人体力和情绪的影响。6 周治疗结束时, 生命质量各项评分及综合评分显著提高, 表明沙美特罗/氟替卡松治疗带来了哮喘患者生命质量的提高。

重度哮喘的治疗仍是目前哮喘治疗的一大难题。单用吸入激素几乎不可能完全控制哮喘症状。本研究中 50%的患者在治疗前已在规律性的使用吸入激素治疗, 但症状控制不满意, 并有严重的气道阻塞, 患者治疗前的 FEV1 平均仅占正常预计值的 40.6%。我们参照"全球哮喘防治的创议"(GINA)中提出的哮喘控制标准, 制定了本研究的"良好控制标准"。尽管治疗后患者的各项指标均有大幅度的改善。但按照"良好控制标准", 26 例患者经 6 周治疗后仅有 30.8%(8 例)达到良好控制标准。多数患者不能达到良好控制标准原因与入组治疗患者病情重、部分患者长期未经正规抗炎治疗, 气道阻塞可逆程度差等因素有关。其次, 也与 6 周的治疗时间较短有关。本试验的患者多数都符合文献所描述的"难治性哮喘"(Difficult asthma)的特征[7]。这也在一定程度上反映重度哮喘的治疗仍是今后需要解决的一道难题。

本研究表明, 沙美特罗/氟替卡松治疗的耐受性良好, 经过 6 周的治疗, 其不良反应发生率仅为 7.7%(2 例)。主要表现为短暂的心悸、声音嘶哑, 停药后很快消失。治疗过程中无口咽部真菌感染发生。说明氟替卡松联合沙美特罗应用既具有良好的疗效又有很好的安全性及病人的耐受性, 是今后重度哮喘长期治疗的重要药物。

(致谢: 感谢葛兰素史克中国公司对本试验给予的大力支持!)

参考文献:

[1] 王长征. 以吸入激素为主的哮喘长期治疗[J]. 广东医学, 2001, 22(2): 96.

[2] Woolcock J C, Saarelainen P A J, Lundback B, *et al*. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma[J]. Respir Med, 2000, 94(7): 715－723.

[3] Kips J C, O' Connor B J, Inman M D, *et al*. A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(3 Pt 1): 996－1 001.

[4] 中华医学会呼吸专业委员会. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261.

[5] Juniper E F, Guyatt G H, Griffith L E. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 1994, 47(1): 81－87.

[6] Juniper E F, Guyatt G H, Ferrie P J, *et al*. Measuring Quality if Life in Asthma[J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 147(4): 832－838.

[7] Holgate T 主编, 冯玉麟, 等译. 难治性哮喘[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 2－6.

(编辑　陈聪连)

离心机转速的写法及相对离心力的正确表示

有的作者将离心机转速用 rpm 表示, 这已是非法定单位写法了。正确的写法是: 当低速离心时用 r/min 表示; 当高速或超速离心时用相对离心力"×g"表示, g 是斜体, 前面是乘号。

(本刊编辑部)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net