DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.02.017
第23卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 2
2001年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2001

文章编号:1000-5404(2001)02-0157-03

论著

国产缓释沙丁胺醇治疗支气管哮喘的随机对照试验

王长征,王顺朝,王建春,周泽云,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 比较缓释沙丁胺醇(沙博特)和全特宁在支气管哮喘治疗中的作用。方法 采用随机对照试验方法,使用沙博特和全特宁分别治疗20例哮喘患者2周,观察在治疗前、后肺功能FEV_1、FEV_1%、PEF,自我症状评分及喘乐宁用量的变化。结果 治疗后肺功能FEV1占预计值%、PEF和自我症状评分均有显著改善($P<0.05$),喘乐宁用量明显减少($P<0.05$),沙博特和全特宁两组之间无显著差异。结论 沙博特治疗支气管哮喘具有与全特宁相似的疗效及安全性。

关键词:缓释沙丁胺醇;哮喘
中图法分类号:R562.250.5;R974.3 文献标识码:A

Treatment by Slow-released salbuterol for patients with asthma

WANG Chang-zheng, WANG Shun-chao, WANG Jian-chun, ZHOU Ze-yun, QIAN Gui-sheng (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective In a RCT study, the safety and efficacy of sabot (a slow-release salbuteral) and volmax (controlled-release salbuterol) were compared in bronchial asthma. Methods 40 patients with moderate to severe asthma were randomly divided into two groups and treated by sabot or volmax for 2 weeks. The FEV_1%, peak expiratory flow (PEF), symptom score and use of rescue ventolin were measured to evaluate the effect of treatment. Results After treatment FEV_1%, PEF and symptom score improved and the need for inhaling short-acting beta 2-agonis in both groups reduced significantly. There was no difference of these improvement between two groups. Conclusion The safety and efficacy of sabot for treatment of asthma was similar to volmax.

Key words: slow-released salbuterol; asthma

支气管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,以反复出现的喘息、胸闷、咳嗽为临床特征。目前尚无治愈哮喘的药物。吸入糖皮质激素是控制和预防哮喘发作的一线用药,它可改善肺功能,降低气道高反应性,预防或减少哮喘发作的频率和严重程度。吸入激素有较好的安全性,但长期大剂量使用仍会带来一些全身的副作用。所以,对需要使用大剂量才能控制症状的中、重度哮喘患者,现主张联合使用长效β激动剂以减少吸入激素剂量。缓释沙丁胺醇(商品名:沙博特)是重庆科瑞制药有限公司生产的产品。在此,我们观察了沙博特和同类产品控释沙丁胺醇(商品名:全特宁)治疗哮喘患者的临床疗效及安全性。

1 临床资料

1.1 研究对象

选择我院门诊40例哮喘患者参加本试验,其入选条件为:①中、重度哮喘;②需要或正在使用糖皮质激素气雾剂和β_2受体兴奋剂;③已使用糖皮质激素气雾剂的患者至少已用4周且剂量不变;④入选前1个月内未全身使用糖皮质激素;⑤无严重的全身性疾病及4周内未患其他呼吸道疾病;⑥非孕妇及哺乳期妇女;⑦在1周筛选期内FEV_1的可逆性≥15%;⑧1周筛选期内除沙丁胺醇气雾剂外,其他平喘药物剂量不变,且无其他异常情况。以上患者均符合哮喘诊断标准[1]。40例患者随机分成沙博特组(20例)和全特宁组(20例),两组患者的基本情况相似,各项指标之间比较差异均不显著($P>0.05$),见表1。在治疗期间,沙博特组有2例患者脱落,全特宁组有1例脱落。

表1 两组患者的基本情况($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 General data of patients($\bar{x}\pm s$)

General data	Sabot group(n=20)	Volmax group(n=20)
Age(year)	41.89±10.8	37.9±9.4
Sex(M/F)	6/14	5/15
Course of diseases(year)	15.3±11.1	13.6±10.4
FEV_1%	48.5±10.9	47.3±12.9
PEF(L/min) Morning	217.2±40.3	260.3±64.6
Night	228.9±41.7	264.0±63.1
Symptom score for day	1.29±0.50	1.11±0.66
Symptom score for night	1.01±0.52	0.95±0.74
Ventolin use(Puff/d)	3.56±3.71	3.02±3.18

1.2 药物

重庆科瑞制药有限公司生产的沙博特片剂,8 mg/片,葛兰素威康公司生产的全特宁,8 mg/片。使用均为8 mg,2次/d。

1.3 仪器

美国Sensormedics公司产6200型体描仪,进口微型峰流速仪。

1.4 方法

将符合入选条件的患者随机分为2组,分别使用重庆沙博特和全特宁,早晚各1次,每次8 mg。其观察指标包括:①肺功能(FEV_1);②PEF;③症状评分。日间症状评分:0:无症状;1:少

作者简介:王长征(1956—),男,河南省安阳市人,博士,主任医师,教授,主要从事哮喘方面的研究,发表论文60篇。电话:(023)68755000-74603

收稿日期:2000-06-10,修回日期:2000-09-20

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

许症状，不影响日常生活；2：症状较严重，大多数日常生活可进行；3：症状严重，不能进行日常生活。夜间症状评分：0：无症状；1：夜间醒来1次或早晨被憋醒；2：夜间憋醒2～3次；3：夜间憋醒大于3次或不能入睡。④沙丁胺醇气雾剂用量。

统计学处理：治疗前、后的数据采用自身配对的 t 检验。

2 结果

2.1 EFV_1

治疗前后沙博特组和全特宁组的 FEV_1 占预计值%分别为：(48.5%±10.9%) *vs* (60.1%±17.6%)和(47.3%±12.9%) *vs* (58.6%±16.1%)。治疗后两组均有显著升高($P<0.05$)；而沙博特组和全特宁组之间差异不显著($P>0.05$)。

2.2 PEF

沙博特组治疗前1周的晨间及夜间PEF与治疗后第1、2周比较差异均显著。全特宁组治疗前1周的晨间及夜间PEF与治疗后第1、2周比较差异均显著。见表2。

2.3 症状评分结果

沙博特组和全特宁组日间及夜间哮喘症状计分，治疗后第1、2周与治疗前比较均显著降低($P<0.05$)。见表3。

2.4 喘乐宁用量

沙博特组的喘乐宁用量治疗前与治疗后第1周比较差异不显著($P>0.05$)，与治疗后第2周比较显著减少($P<0.05$)。全特宁组治疗前与治疗后第1、2周比较均显著减少($P<0.05$)，见表4。

表2 治疗前、后两组的PEF改变(L/min，$\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of peak expiratory flow before and after treatment(L/min，$\bar{x}\pm s$)

	Sabot group(n=18)			Volmax group(n=19)		
	Pretreatment	1 weeks	2 weeks	Pretreatment	1 weeks	2 weeks
Morning	207.2±40.4	234.9±36.9 *	230.9±39.7 *	260.3±64.6	272.2±67.2 *	284.8±70.1 *
Night	218.9±41.7	243.9±40.7 *	249.6±46.2 *	262.6±63.0	281.2±67.4 *	298.0±72.1 *

*：$P<0.05$ *vs* pretreatment

表3 治疗前、后症状记分的改变($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of symptom scores before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

	Sabot group(n=18)			Volmax group(n=19)		
	Pretreatment	1 weeks	2 weeks	Pretreatment	1 weeks	2 weeks
Day	1.29±0.53	0.88±0.45 *	0.95±0.38 *	1.12±0.60	0.77±0.5 *	0.42±0.31 **
Night	1.22±0.49	0.94±0.47 *	0.86±0.46 *	0.95±0.47	0.71±0.42 *	0.54±0.52 **

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* pretreatment

表4 治疗前、后两组喘乐宁用量的变化(puff/d，$\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Changes of ventolin used before and after treatment (puff/d，$\bar{x}\pm s$)

	Sabot group(n=18)			Volmax group(n=19)		
	Pretreatment	1 weeks	2 weeks	Pretreatment	1 weeks	2 weeks
Day	1.88±0.87	1.59±0.88	1.39±0.74 *	1.04±0.62	0.76±0.48	0.59±0.49 *
Night	1.78±0.76	1.44±0.73 *	1.33±0.77 *	1.17±0.49	0.58±0.58 *	0.56±0.61 *

*：$P<0.05$ *vs* pretreatment

2.5 不良反应

用药期间，沙博特组4例患者(4/18，22.2%)发生不良反应，其中1例出现肌肉震颤、心悸，2例分别有肌肉震颤和心悸，1例出现失眠。全特宁组4例(4/19，21.1%)发生不良反应，其中3例肌肉震颤、1例出现失眠。

3 讨论

β_2 激动剂具有解除支气管痉挛的作用，是控制哮喘症状的主要药物。沙丁胺醇为选择性的 β_2 激动剂，已在临床广泛的应用。普通片剂和吸入剂型沙丁胺醇使用后疗效仅能维持约4 h。全特宁是葛兰素公司生产的控释型沙丁胺醇，其血中有效浓度可维持12 h以上[2]。使用长效β激动剂可以有效的控制夜间哮喘症状及减少用药次数。此外，长效 β_2 激动剂还被“全球哮喘防治的创议”、“支气管哮喘防治指南”[1]推荐为中、重度哮喘的长期预防用药。由于长效 β_2 激动剂可以较好的控制哮喘症状，减少吸入激素的剂量，避免长期大剂量吸入激素后对肾上腺皮质轴的抑制作用，是目前哮喘长期治疗的重要用药[3,4]。国外使用的制剂为沙美特罗(Salmeterol)等吸入型的长效 β_2 激动剂。但吸入型的长效 β_2 激动剂价格昂贵国内患者难于负担。本研究观察了国产的缓释型长效 β_2 激动剂的疗效和安全性。

本组患者为中、重度患者，使用沙博特治疗后肺功能(FEV_1、PEF)，症状计分及缓解急性哮喘症状的喘乐宁用量均有显著改善。尤其是夜间症状得到了较好的控制，症状计分改善非常显著($P<0.01$)。表明使用沙博特用较好的控制哮喘症状的作用。从治疗结果

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

看, 治疗第 1 周和第 2 周 PEF、症状计分及喘乐宁用量差异均不显著。提示在该剂量下, 继续延长使用时间并不能进一步的改善哮喘症状。由于 β_2 激动剂对气道炎症无治疗作用, 要获得较好的临床疗效, 需要与吸入激素联合使用。

沙博特与全特宁主要副作用为肌肉震颤、心悸、失眠等。两组的副作用的发生率也相似。通常这两种药物的副作用均较轻, 不影响治疗。在治疗期间没有一例患者因药物不良反应而退出试验。沙博特经改型为缓释剂后, 使用次数减少也有利于提高患者用药的依从性。沙博特和全特宁组分别有 2 例和 1 例患者脱落, 脱落率分别为 10% 和 5%。脱落的原因主要为患者的依从性差, 随访困难等。

本研究中, 沙博特和全特宁入组患者的一般情况, 包括年龄、病程、肺功能 (FEV_1、PEF) 和症状均基本相似, 统计学无显著差异, 表明具有可比性。治疗结果显示两种药物具有相似的临床疗效和安全性, 但沙博特价格较全特宁低廉, 具有更好的疗效/经济性, 值得推广应用。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261—267.

[2] Maesen F P, Smeets J J. Comparison of a controlled-release tablet of salbutamol given twice daily with a stantard tablet given four times daily in the managment of chronic obstructive lung diseases[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1986, 31(2): 431—436.

[3] Wilding P, Clark M, Coon J T, *et al*. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study [J]. BMJ, 1997, 314(7 092): 1 441—1 446.

[4] Committee on Drugs, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Safety and appropriate use of salmeterol in the treatment of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 1996, 98(3): 475—480.

(编辑　汪勤俭)

(上接 156 页)

2.6　转染细胞形态观察及活性检测

在倒置显微镜下观察细胞形态, 用台盼蓝拒染法检测细胞活性, 即滴 4% 苔盼蓝于细胞片上 3 min 内观察。

3　结果

3.1　转染细胞形态观察

转染 293 细胞细胞逐渐圆缩, 堆聚、漂浮, 由于局部细胞的脱落漂起而出现无细胞区, 区周边有细胞附着即病毒病变空斑, 常称空斑。而转染 HeLa 细胞、人成纤维、人脐静脉内皮细胞贴壁生长形态良好, 苔盼蓝拒染只有 0.1% 的细胞染成蓝色, 与未转染相应细胞在形态、活性上均未见明显差异。

3.2　滴度测定

病毒滴度为 7×10^8 PFU/ml(公式假定 10 个病毒感染 1 个细胞)。

3.3　免疫组化分析

免疫组化染色显示, 胞浆棕黄为阳性细胞。用该腺病毒转染 6 h 使 HeLa 细胞获得转染, 12 h 开始表达, 36 h 表达达高峰, 约 80% 细胞阳性表达; 人成纤维细胞转染 8 h 后培养 24 h 开始表达, 60 h 达高峰约 70% 细胞阳性表达; 人脐静脉内皮细胞转染 4 h 后培养 12 h 开始表达, 36 h 后达高峰约 80% 细胞阳性表达。相同条件下用滴度为 7×10^7 PFU/ml 腺病毒转染相应细胞未见阳性表达, 未转染的对照细胞亦未见阳性表达。

4　讨论

腺病毒腺具有制备简单、宿主范围广泛、感染率高、安全性好等特点, 近年以发展成基因治疗临床实验中的常用载体。而且既能感染正在分裂的细胞, 又能感染非分裂细胞, 是活体基因治疗的首选病毒载体。可溶性 CTLA-4Ig 是人 CTLA-4 分子胞外区与人免疫球蛋白 γ1 绞链区、CH2、CH3 区组成的融合蛋白, 与 B7 有高度的亲和力, 可以阻断 B7 与 CD28 或 CTLA-4 结合。在 TCR 识别外来抗原的同时给予可溶性 CTLA-4Ig, 在体外可诱导 T 细胞无应答, 在体内则可诱导特异性免疫耐受[2, 3]。实验动物异种移植模型已证明 CTLA-4Ig 重组腺病毒转染后能明显延长心、、胰等的存活时间[4, 5]。

本实验使用的是 E1 区缺失的 5 型腺病毒, 是一种复制性缺陷病毒, 具有感染靶细胞的能力但在无 E1 表达的细胞内不能复制, 因而不会直接造成靶细胞的损害。而 293 细胞是一种用腺病毒 E1 区转化的人胚肾细胞, 缺陷型腺病毒可以在 293 细胞内重组和扩增而使细胞出现病变。实验中我们也观察到用该载体感染细胞未见形态改变, 细胞活性良好。通过免疫组化结果分析得出以下结论: ①腺病毒必须达到足够滴度才能有效地转染细胞; ②转染时间是影响转染率的另一重要因素, 细胞的转染率随时间延长而提高, 有较好的时效关系; ③细胞在足够的滴度和充足的时间, CTLA-4Ig 重组腺病毒可使 70% ~ 80% HeLa 细胞、人脐静脉内皮细胞、成纤维细胞转染表达, 表明 CTLA-4Ig 重组腺病毒可作为 CTLA-4Ig 基因治疗的高效转移载体。

本研究利用构建的 CTLA-4Ig 重组腺病毒成功转染体外培养的人真核细胞, 证实了 CTLA-4Ig 基因导入人的真核细胞及其表达的可行性, 为下一步器官转染研究及其治疗应用奠定基础。

关键词: 转染; 腺病毒; CTLA-4Ig
中图法分类号: R394.3　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 罗高兴, 吴　军, 易绍萱. 重组腺病毒载体局部介导 CTLA-4Ig 延长小鼠异体移植皮肤存活[J]. 中华烧伤杂志, 2000, 16(1): 37—39.

[2] Kemp B E, Pearson R B. Protein kinase recognition sequence motifs[J]. Trends Biochem Sci, 1990, 15(9): 342—346.

[3] Shaw G, Kamen R. A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation[J]. Cell, 1986, 46(5): 659—667.

[4] Kita Y, Li X K, Ohba M, *et al*. Prolonged cardiac allograft survival in rats systemically injected adenoviral vectors containing CTLA4Ig-gene [J]. Transplantation, 1999, 68(6): 758—766.

[5] Liu C, Deng S, Yang Z, *et al*. Local production of CTLA4-Ig by adenoviral-mediated gene transfer to the pancreas induces permanent allograft survival and donor-specific tolerance[J]. Transplant Proc, 1999, 31(1-2): 625—626.

(编辑　谢义霞)

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