

布地奈德福莫特罗对轻中度支气管哮喘急性发作患者肺通气功能及预后的影响^Δ

张巧丽^{1*}, 邓在春¹, 孙士芳¹, 胡 征², 翁 磊³, 马红映¹, 丁群力^{1#}(1. 宁波大学医学院附属医院呼吸科, 浙江宁波 315020; 2. 慈溪市人民医院呼吸科, 浙江慈溪 315300; 3. 宁波市第九医院呼吸科, 浙江宁波 315000)

中图分类号 R562.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5076-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.10

摘要 目的: 探讨布地奈德福莫特罗对轻中度支气管哮喘急性发作患者肺通气功能及预后的影响。方法: 89例轻中度支气管哮喘急性发作患者随机分为研究组(45例)和对照组(44例)。研究组患者给予布地奈德福莫特罗干粉吸入剂1吸, 每6h 1次, 每次吸药后均反复漱口5次, 每日不超过6吸+孟鲁司特片10 mg, 口服, 每晚1次。对照组患者给予强的松片25 mg, d₁₋₅, 早餐后口服, 每日1次+茶碱缓释胶囊0.2 g, 口服, 每日2次+孟鲁司特片10 mg, 口服, 每晚1次。两组疗程均为5 d。观察两组患者治疗前后急性哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分、第1秒用力呼气量(FEV₁)、呼气峰流速占预计值百分比(PEF%pred)、血氧饱和度(SpO₂), 并记录不良反应发生情况。结果: 治疗前, 两组患者急性AQLQ评分、FEV₁、PEF%pred、SpO₂比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组患者急性AQLQ评分、FEV₁、PEF%pred、SpO₂均显著高于同组治疗前, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 布地奈德福莫特罗可显著改善轻中度支气管哮喘急性发作患者的肺通气功能及预后, 且安全性较好。

关键词 布地奈德福莫特罗; 支气管哮喘; 急性发作; 肺通气功能; 预后

Effects of Budesonide and Formoterol on Pulmonary Ventilation Function and Prognosis in Patients with Acute Exacerbation of Mild to Moderate Bronchial Asthma

ZHANG Qiaoli¹, DENG Zaichun¹, SUN Shifang¹, HU Zheng², WENG Lei³, MA Hongying¹, DING Qunli¹ (1. Dept. of Respiratory, the Affiliated Hospital of School of Medicine of Ningbo University, Zhejiang Ningbo 315020, China; 2. Dept. of Respiratory, Cixi Municipal People's Hospital, Zhejiang Cixi 315300, China; 3. Dept. of Respiratory, Ningbo 9th Hospital, Zhejiang Ningbo 315000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of budesonide and formoterol in the treatment of acute exacerbation of mild to moderate asthma. METHODS: A total of 89 patients with acute exacerbation of mild to moderate asthma were randomized divided into study group (45 cases) and control group (44 cases). Study group was given Budesonide and formoterol dry powder inhalation, one inhalation, q6 h, gargling 5 times after inhalation, 6 inhalation per day at most+Montelukast tablet 10 mg orally, once a day. Control group received Prednisone tablet 25 mg orally after breakfast, once a day, d₁₋₅+Theophylline sustained-release capsule 0.2 g, twice a day+Montelukast tablet 10 mg, once a day in the evening. Both groups were treated for 5 d. Acute AQLQ score, FEV₁, PEF%pred and SpO₂ were observed in 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in acute AQLQ score, FEV₁, PEF%pred or SpO₂ between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, acute AQLQ score, FEV₁, PEF%pred and SpO₂ of 2 groups were significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). There was statistical significance in the incidence of ADR between 2 group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Budesonide and formoterol can improve pulmonary ventilation function and prognosis in patients with acute exacerbation of mild to moderate asthma with good safety.

KEYWORDS Budesonide and formoterol; Bronchial asthma; Acute exacerbation; Pulmonary ventilation function; Prognosis

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病, 是呼吸系统的一种常见多发病, 临床

上可分为非急性发作和急性发作^[1]。对支气管哮喘急性发作期的治疗多推荐口服或静脉使用糖皮质激素, 但部分患者可因糖尿病、消化道溃疡或严重骨质疏松等疾病而导致使用受限。近年来, 布地奈德福莫特罗在支气管哮喘非急性发作的使用已得到研究, 但其用于急性发作报道较少。为此, 在本研究中笔者探讨了布地奈德福莫特罗对轻中度支气管哮喘急性发作患者肺通气功能及预后的影响, 旨在为临床提供参考。

Δ 基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(No.LY15H010004); 宁波市第二批科技项目(No.2014A610279)

* 主治医师, 硕士。研究方向: 慢性咳嗽、支气管哮喘的基础与临床。电话: 0574-87035780。E-mail: 2003103029@163.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 哮喘、间质性肺疾病的基础与临床。电话: 0574-87035780。E-mail: ccding2005@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年10月—2016年10月宁波大学医学院附属医院门诊收治的轻中度支气管哮喘急性发作患者89例,其中男性46例,女性43例;年龄(31.81±7.21)岁;吸烟11例(男性10例,女性1例);既往均有哮喘发作史,哮喘病程(56.39±10.18)个月。按随机数字表法将所有患者分为研究组(45例)和对照组(44例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

项目	研究组(n=45)	对照组(n=44)
男性/女性,例	23/22	23/21
年龄,岁	29.71±10.11	30.81±4.31
病程,个月	54.93±7.83	57.63±10.93
吸烟,例	6	5

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)均符合《支气管哮喘防治指南》^[2]中的相关诊断标准;(3)均符合急性发作时病情严重程度分级标准^[2];(4)均为轻中度支气管哮喘急性发作。排除标准:(1)急、慢性心功能不全;(2)胸腔积液、慢性阻塞性肺病及气胸;(3)存在口服强的松禁忌证;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

研究组患者给予布地奈德福莫特罗干粉吸入剂(瑞典AstraZeneca AB,规格:每吸含160 μg/4.5 μg,注册证号:国药准字H20140458)1吸,每6h 1次,每次吸药后均反复漱口5次,每日不超过6吸+孟鲁司特片(澳大利亚Merck Sharp & Dohme Australia Pty ltd,规格:10 mg/片,注册证号:国药准字J20130047)10 mg,口服,每晚1次。对照组患者给予强的松片(上海信谊药厂有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H31020675)25 mg, d₁₋₅,早餐后口服,每日1次+茶碱缓释胶囊(杭州民生药业有限公司,规格:0.1 g/粒,批准文号:国药准字H10940037)0.2 g,口服,每日2次+孟鲁司特片10 mg,口服,每晚1次。两组疗程均为5 d。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后急性哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分、第1秒用力呼气量(FEV1)、呼气峰流速占预计值百分比(PEF%pred)、血氧饱和度(SpO₂),记录不良反应发生情况。采用CHESTGRAPH HI-101型肺功能仪(日本捷斯特公司)检测FEV1、PEF%pred水平。急性AQLQ评分包括症状、情感2个维度共11个项目,范围为1~7分,分数越高表示患者预后越好。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资

料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后急性AQLQ评分比较

治疗前,两组患者急性AQLQ评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者急性AQLQ评分均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后急性AQLQ评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of acute AQLQ score between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
研究组	45	2.51±0.52	5.58±0.88*
对照组	44	2.48±0.47	5.61±0.89*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后FEV1、PEF%pred、SpO₂水平比较

治疗前,两组患者FEV1、PEF%pred、SpO₂水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者FEV1、PEF%pred、SpO₂水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后FEV1、PEF%pred、SpO₂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of FEV1、PEF%pred and SpO₂ between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时段	FEV1, L	PEF%pred, %	SpO ₂ , %
研究组	45	治疗前	1.18±0.23	53.22±11.32	94.78±1.74
		治疗后	2.83±0.31*	82.47±5.18*	97.49±1.18*
对照组	44	治疗前	1.20±0.27	55.22±11.60	94.82±1.76
		治疗后	2.86±0.37*	83.39±5.26*	97.36±1.27*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 不良反应

研究组患者未见明显不良反应发生,不良反应发生率为0;对照组有6例患者出现血糖控制不佳,8例出现反酸、上腹部不适,不良反应发生率为31.82%。研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘是由多种炎症细胞因子参与的气道慢性炎症性疾病^[2]。随着工业化发展的广泛化,支气管哮喘的发病率和病死率持续增加,全球支气管哮喘患者人数已逾3亿人。流行病学调查研究显示,我国14岁以上人群哮喘总体患病率为1.24%^[3]。哮喘长期未控制或反复急性发作会导致各种并发症的出现,严重影响患者生

活质量,增加社会经济负担^[4]。目前,我国的支气管哮喘控制情况不尽人意,控制率仅有40.51%^[5],其原因较多,但药物的有效性、便捷性、安全性是其重要因素,因此优化药物治疗方案是改善支气管哮喘控制率的重要环节,而糖皮质激素与支气管解痉药在支气管哮喘急性发作的救治中发挥着关键作用。

糖皮质激素是最有效的控制气道炎症的药物^[2],可通过细胞内受体的基因组机制和细胞膜的非基因组机制起作用^[6];吸入糖皮质激素可直接作用于呼吸道,局部抗炎作用强,用药剂量较小,可避免全身性不良反应的发生,是长期治疗哮喘的首选药物^[2,6]。布地奈德是一种局部抗炎作用较强的糖皮质激素,能有效抑制气道内炎症细胞的活动,减少炎症细胞因子的分泌,减轻气道平滑肌的收缩反应,抑制气道重塑。吸入单次剂量布地奈德2400 μg,6 h后即可减轻气道炎症及高反应性,其用于轻度哮喘急性发作时具有较好的抗炎作用^[7];此外,布地奈德具有独特的酯化作用,从而发挥长效的抗炎作用。有研究表明,布地奈德对改善哮喘患者PEF,减少血液中嗜酸粒细胞计数的作用与剂量相关^[8]。福莫特罗是一种速效、长效的β₂受体激动药^[9],给药后3~5 min起效,可作用于支气管平滑肌细胞,发挥持久的舒张作用,平喘时间作用可维持12 h以上^[10];此外,福莫特罗还可减少哮喘患者痰液中的白细胞介素8(IL-8)水平及中性粒细胞数量^[11],同时抑制气道高反应性和抑制炎症细胞因子的释放。布地奈德与福莫特罗具有协同的抗炎和减轻气道高反应性的作用^[12]。多个大型随机对照试验已证明,布地奈德福莫特罗可改善急性发作的哮喘症状^[13-16]。布地奈德福莫特罗作为一种缓解药物,其抗炎作用及对FEV₁的改善作用与用药剂量相关^[17]。由于福莫特罗具有速效的特点,因此布地奈德福莫特罗吸入剂可以作为急救缓解药物使用。

本研究中,布地奈德福莫特罗的用药剂量高于全球哮喘防治倡议的推荐剂量^[4],可能导致争议,但本研究用药剂量与国内外多项研究结果一致^[17-18]。Lin CH等^[17]研究发现,高剂量布地奈德福莫特罗(640/18 μg/d)能显著降低支气管哮喘急性加重患者嗜酸粒细胞计数、IL-8、基质金属蛋白酶9、呼出气一氧化氮水平,增加FEV₁水平。Cheng SL等^[18]研究结果证实,初始高剂量布地奈德福莫特罗(640/18 μg/d)用于首次哮喘急性发作,可使肺功能恶化患者得到更大获益。

成人哮喘患者每日吸入中低剂量的糖皮质激素,不会出现明显的全身不良反应;而口服糖皮质激素可引起高血压患者血压升高、糖尿病患者血糖控制不佳、消化道溃疡患者出血等风险,长期使用还可发生骨质疏松、水肿、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴、肥胖症、白内障、青光眼、诱发加重感染、肌无力等不良反应^[2]。

本研究结果显示,治疗后两组患者急性AQLQ评分、FEV₁、PEF% pred、SpO₂水平均显著高于同组治疗

前,差异均有统计学意义;但两组间比较,差异均无统计学意义。这提示,布地奈德福莫特罗可显著改善轻中度哮喘急性发作患者的临床症状、肺通气功能及预后。安全性方面,研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。这表明,布地奈德福莫特罗并未增加不良反应的发生,安全性较好。有研究认为,老年患者长期使用布地奈德福莫特罗未见明显不良反应的发生,安全性较好^[19]。

综上所述,布地奈德福莫特罗可显著改善轻中度哮喘急性发作患者的肺通气功能及预后,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中华医学会全科医学分会.中国支气管哮喘防治指南:基层版[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):331-336.
- [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、治疗和管理方案[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-185.
- [3] 苏楠,林江涛,刘国梁,等.我国8省市支气管哮喘患者控制水平的流行病学调查[J].中华内科杂志,2014,53(8):601-606.
- [4] Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the global initiative for asthma in relation to national guidelines[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2):99-103.
- [5] Alangari AA. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma[J]. *Ann Thorac Med*, 2010, 5(3):133-139.
- [6] Donohue JF, Ohar JA. Effects of corticosteroids on lung function in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1(3):152-160.
- [7] Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(1):32-36.
- [8] Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, 70(4):288-298.
- [9] Hospenthal MA, Peters JI. Long-acting beta(2)-agonists in the management of asthma exacerbations[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11(1):69-73.
- [10] Palmqvist M, Persson G, Lazer L, et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency[J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(11):2484-2489.
- [11] Manechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma[J]. *Chest*, 2005, 128(4):1936-1942.
- [12] Duong M, Gauvreau G, Watson R, et al. The effects of inhaled budesonide and formoterol in combination and

长春西汀联合血栓通治疗急性脑梗死的临床观察

王素洁^{1*}, 李培¹, 刘江², 陈丽丽¹, 袁莉¹(1.唐山市工人医院神经内科, 河北唐山 063000; 2.唐山市工人医院麻醉科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R741 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5079-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.11

摘要 目的:观察长春西汀联合血栓通治疗急性脑梗死的疗效和安全性。方法:56例急性脑梗死患者随机分为对照组(28例)和观察组(28例)。在常规治疗的基础上,对照组患者给予注射用长春西汀20 mg,静脉滴注,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予注射用血栓通(冻干)150 mg,静脉滴注,每日1次。两组均治疗2周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血清血管内皮生长因子(VEGF)、血管性血友病因子(vWF)、可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)、可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素8(IL-8)水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(96.43%)显著高于对照组(78.57%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清VEGF水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者NIHSS评分、血清vWF、sVCAM-1、sICAM-1、CRP、IL-8水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,长春西汀联合血栓通治疗急性脑梗死的疗效和安全性均较好。

关键词 长春西汀;血栓通;急性脑梗死;疗效;安全性

Clinical Observation of Vinpocetine Combined with Xueshuantong in the Treatment of Cerebral Infarction

WANG Sujie¹, LI Pei¹, LIU Jiang², CHEN Lili¹, YUAN Li¹(1.Dept. of Neurology, Tangshan Workers' Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2.Dept. of Anesthesiology, Tangshan Workers' Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of vinpocetine combined with xueshuantong in the treatment of cerebral infarction. METHODS: 56 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into control group (28 cases) and observation group (28 cases). On the basis of routine treatment, control group was given Vinpocetine for injection 20 mg, once a day. Observation group was additionally given Xueshuantong for injection (lyophilized) 150 mg, intravenously, once a day, on the basis of control group. Both groups received treatment for 2 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed. The levels of NIHSS score, VEGF, vWF, sVCAM-1, sICAM-1, CRP and IL-8, the occurrence of ADR were observed before and after treatment. RESULTS: Total response rate of observation group (96.43%) was significantly higher than that of control group

- alone when given directly after allergen challenge[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2):322-327.
- [13] Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(5):819-828.
- [14] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(2):129-136.
- [15] Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(9):1403-1418.
- [16] Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial[J]. *Chest*, 2006, 129(2):246-256.
- [17] Lin CH, Hsu JY, Hsiao YH, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma control: acute, dose-related effects and real-life effectiveness[J]. *Respirology*, 2015, 20(2):264-272.
- [18] Cheng SL, Wang HC, Kuo SH. Early achievement and maintenance of stable asthma control using initially higher-dose inhaled corticosteroids as part of combination therapy: an open label pilot study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, doi: 10.2147/DDDT.S44231. Print 2013.
- [19] Kagohashi K, Satoh H, Ohara G, et al. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4):1005-1009.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-10-22)

(编辑:陈宏)

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向:脑血管病及神经免疫系统疾病的诊治。E-mail: 2763695897@qq.com