

茶碱缓释片联合沙美特罗/氟替卡松吸入剂治疗哮喘急性加重 135 例

余红缨, 叶玲, 聂汉祥

(武汉大学人民医院呼吸内科, 武汉 430060)

摘要 **目的** 观察茶碱缓释片联合沙美特罗/氟替卡松吸入剂(SFC)治疗哮喘的临床疗效。**方法** 将哮喘急性加重患者随机分为两组, 治疗组口服茶碱缓释片 200 mg, bid; 吸入 SFC 50/250 μ g, bid; 对照组吸入 SFC 50/250 μ g, bid。均治疗 24 周, 记录治疗期间至少 1 次以上急性加重病例数、治疗结束时完全控制病例数和治疗前后患者肺功能。**结果** 治疗组和对照组分别有 135 和 130 例完成治疗。治疗组和对照组治疗期间出现至少 1 次以上急性加重分别为 40 例和 61 例, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组和对照组治疗后最大中期呼气流量 (FEF_{25%-75%}) 占预计值比例分别为 (66.9 \pm 18.8)% 和 (57.4 \pm 17.6)% , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 茶碱缓释片联合 SFC 能更好地控制哮喘急性加重, 改善小气道功能。

关键词 茶碱缓释片; 沙美特罗/氟替卡松吸入剂; 哮喘; 小气道功能

中图分类号 R974; R562

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0914-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Effects of Theophylline Combined with Salmeterol/fluticasone Propionate on Asthma Exacerbation in Patients with Asthma

YU Hongying, YE Ling, NIE Hanxiang (Department of Respiratory Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT **Objective** To compare the efficacy of theophylline combined with salmeterol/fluticasone propionate combination product (SFC) with SFC in asthmatic patients. **Methods** In this study, 314 patients were randomly divided into control group and treatment group. In the treatment group, patients received 200 mg theophylline and 50/250 μ g SFC twice a day for 24 weeks. And patients in control group received 50/250 μ g SFC twice a day for 24 weeks. The outcomes were evaluated by the level of asthma control (assessed by the Asthma Control Test), the number of patients experiencing exacerbation more than once during the 24-week treatment period and lung function tests performed before and after treatment. **Results** A total of 265 patients completed the trial (135 of the treatment and 130 of control group). There were significantly fewer patients whose asthma exacerbation occurred more than once in the theophylline plus SFC group when compared with the SFC group (29.6% vs. 46.9%, $P < 0.01$). Theophylline combined with SFC improved the forced expiratory flow (FEF) from 25% to 75% of vital capacity (FEF_{25%-75%}) value, from (57.4 \pm 17.6)% to (66.9 \pm 18.8)%, which indicates enhanced small airway function significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** The combination of theophylline and SFC may protect against asthma exacerbations, and improve small airway function.

KEY WORDS Theophylline; Salmeterol/fluticasone propionate combination product; Asthma; Small airway function

支气管哮喘是多种炎症细胞参与的慢性气道炎症性疾病, 糖皮质激素是治疗哮喘最常用的抗炎药物, 并可使部分哮喘患者达到临床控制水平^[1]。部分吸入糖皮质激素或联合长效 β_2 受体激动剂的哮喘患者未达到临床控制时, 需补充使用口服抗炎药物才能获得临床控制^[2]。研究显示, 小剂量茶碱具有抗哮喘气道

炎症作用。笔者于 2016 年 1—10 月以茶碱缓释片联合沙美特罗/氟替卡松粉吸入剂 (salmeterol/fluticasone propionate combination product, SFC) 治疗支气管哮喘患者 24 周, 观察治疗期间急性加重的病例数、治疗结束时获得临床控制的例数和治疗前后患者肺功能水平, 并与使用氟替卡松/沙美特罗吸入剂治疗哮喘的患者比较, 了解两种方法对患者哮喘控制程度、哮喘急性加重和小气道功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入标准: ①不吸烟; ②年龄 18~68 岁; ③符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制订的哮喘诊断标准^[3]; ④初次就诊, 且未经过任何针对哮喘的治疗; ⑤对至少 1 种过敏原皮肤针刺试验阳性。排除标准: ①受试前 8 周内发生呼吸道感染; ②合并其

收稿日期 2018-05-06 修回日期 2018-06-25

作者简介 余红缨 (1970-), 女, 湖北武汉人, 副主任技师, 学士, 主要从事肺功能临床应用研究。ORCID: 0000-0001-7621-6391, 电话: 027-88041911-88572, E-mail: 1084951159@qq.com。

通信作者 聂汉祥 (1970-), 男, 湖北汉川人, 教授, 博士, 主要从事支气管哮喘的基础与临床研究。ORCID: 0000-0002-7482-9474, 电话: 027-88041911, E-mail: nhxbj@sohu.com。

他心肺疾病;③孕妇及哺乳期妇女。

选取在武汉大学人民医院呼吸内科初次就诊的哮喘患者 314 例,其中男 168 例,女 146 例,年龄 20~67 岁,平均(40±13)岁。间歇发作患者 51 例,轻度持续发作 98 例,中度持续发作 122 例,重度持续发作 43 例。采用随机、平行对照临床研究,将入选患者分为治疗组 155 例和对照组 159 例。本研究通过武汉大学人民医院伦理委员会的审查,所有受试者知情同意。

1.2 治疗方法 治疗组口服茶碱缓释片(商品名:舒弗美,广东迈特新华制药有限公司,批准文号:国药准字 H44023791)200 mg,吸入 SFC(商品名:舒利迭粉吸入剂,中国重庆葛兰素史克公司,进口药品注册证号 H20090240)50/250 μg,均每天 2 次。对照组吸入 SFC50/250 μg,每天 2 次。两组治疗时间均为 24 周。

1.3 疗效判定标准 患者每 4 周门诊随访一次,记录治疗前后哮喘症状,填写哮喘控制测试(asthma control test,ACT)量表;记录治疗期间≥1 次哮喘急性加重病例数,检测治疗前后肺功能。

哮喘控制水平根据 ACT 量表定义为^[4]:①ACT 积分<16 为未控制;②ACT 积分 16~<20 为控制不好;③ACT 积分 20~<25 为良好控制;④ACT 积分等于 25 为完全控制。

哮喘急性加重分为轻、中和重度^[5]。哮喘症状加重,24 h 内沙丁胺醇吸入次数增加>3 次,连续 2 d 者定义为轻度急性加重;需口服糖皮质激素和(或)使用抗菌药物者定义为中度急性加重;需住院治疗者定义为重度急性加重。

1.4 观察指标与观察方法 肺功能检测:所有受试者用 Vmax229 型肺功能仪(美国)检测肺功能。主要记录第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second,FEV₁)占用力肺活量(forced vital capacity, FVC)百分比(FEV₁/FVC)、FEV₁占预计值百分比和 25%~75%之间用力肺活量时的呼吸流速(FEF_{25%-75%})占预计值百分比。

血清茶碱浓度检测:以化学发光酶免疫法(ACS 180SE 型自动化学发光分析仪,美国 Chiron 公司)检测治疗组患者用药 3 d 后清晨空腹血清茶碱浓度,检测灵敏度范围 0.3~40 mg·L⁻¹。

1.5 统计学方法 采用 SPSS20.0 版统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 治疗组 135 例患者按要求完成治疗,

11 例因急性加重和不能控制退出试验,3 例未按试验要求治疗退出试验,4 例因药物不良反应退出试验,2 例因其他原因退出试验;对照组 130 例患者按要求完成治疗,24 例因急性加重和不能控制退出试验,1 例未按试验要求治疗退出试验,3 例因药物不良反应退出试验,1 例因其他原因退出试验。治疗组男 79 例,女 56 例,平均(41.2±14.1)岁;对照组男 70 例,女 60 例,平均(39.6±12.7)岁。治疗组平均血清茶碱浓度 7.8 mg·L⁻¹(3.6~15.9 mg·L⁻¹)。

2.2 两组临床控制情况 两组治疗 24 周后控制情况见表 1。两组治疗结束时获得完全控制、良好控制和控制不好的病例数比较差异无统计学意义。

治疗组和对照组治疗前 ACT 积分分别为(16.3±5.1)和(15.9±4.6),差异无统计学意义;治疗 24 周后,两组 ACT 积分分别为(23.6±4.2)和(22.9±4.3),差异无统计学意义。

表 1 两组治疗 24 周后根据 ACT 量表评价的控制情况比较

Tab.1 Comparison of asthma control assessed by ACT scale 24 weeks after treatment between two groups of patients

		例			
组别	例数	未控制	控制不好	良好控制	完全控制
对照组	130	0	23	51	56
治疗组	135	0	25	53	57

2.3 治疗期间急性加重情况 治疗组和对照组治疗期间因中度急性加重退出试验分别为 8 和 12 例,差异无统计学意义;两组因重度急性加重退出试验分别为 2 例和 11 例,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者至少 1 次以上急性加重分别为 40 例和 61 例,差异有统计学意义(*P*<0.01)。

2.4 治疗前后肺功能比较 治疗组和对照组治疗前肺功能指标差异无统计学意义;治疗后两组 FEV₁/FVC 和 FEV₁占预计值百分比比较,差异无统计学意义,但两组 FEF_{25%-75%}占预计值百分比比较,差异有统计学意义(*P*<0.01)。结果见表 2。

2.5 不良反应 治疗组 6 例血清茶碱浓度>15 mg·L⁻¹,31 例出现恶心、呕吐和失眠等不良反应,但均可耐受。对照组 1 例出现心悸不适,可耐受,未予治疗自行缓解。

3 讨论

全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)提出,哮喘治疗目标是达到并维持哮喘临床控制。目前,吸入糖皮质激素是治疗哮喘最主要最有效

表 2 两组患者治疗前后肺功能比较

Tab.2 Comparison of pulmonary function between two groups of patients before treatment and 24 weeks after treatment

组别与时间	例数	$\bar{x} \pm s$		
		FEV ₁ 占预计值/%	FEV ₁ / FVC/%	FEF _{25%-75%} 占预计值/%
对照组	130			
治疗前		70.2±8.9	65.1±11.8	45.1±16.7
治疗后		81.3±8.7 ^{*1}	81.2±9.1 ^{*1}	57.4±17.6 ^{*1}
治疗组	135			
治疗前		68.8±9.7	64.4±10.7	44.3±15.6
治疗后		82.4±10.2 ^{*1}	80.9±8.7 ^{*1}	66.9±18.8 ^{*1*2}

与本组治疗前比较, ^{*1} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ^{*1} $P < 0.01$

compared with the same group before treatment, ^{*1} $P < 0.01$; compared with control group after treatment, ^{*2} $P < 0.01$

的抗炎药物,但即使吸入大剂量糖皮质激素或联合长效 β_2 受体激动剂,一部分哮喘患者仍未获控制。同时观察发现一部分哮喘患者可以反复急性加重,严重影响患者生活质量,增加经济负担,甚至导致死亡。因此,防治哮喘急性加重是哮喘治疗的目标之一^[6]。研究显示,小剂量茶碱具有抗哮喘气道炎症作用^[7]。目前并不清楚茶碱联合 SFC 能否更好控制哮喘和防止哮喘急性加重。

本试验中,治疗组平均血清茶碱浓度 $7.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($3.6 \sim 15.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),部分患者出现恶心、呕吐等不良反应,但均可耐受。治疗组患者临床控制情况与对照组差异无统计学意义;但进一步观察发现,治疗组患者因重度急性加重退出试验例数和至少 1 次以上急性加重的例数显著少于对照组,提示茶碱缓释片联合 SFC 可更好地控制哮喘急性加重。

慢性气道炎症是支气管哮喘的基本病理生理特征,患者大气道和小气道均可受累^[8]。由于缺乏特异性反映小气道功能的肺功能检测方法,因此哮喘患者的小气道功能常被低估。目前,评价小气道功能的肺功能检测方法主要有闭合气量及闭合容积,最大中期呼吸流速(FEF_{25%-75%}),流量-容积曲线的低容积部分,如 25% 和 50% 用力肺活量时最大用力呼气流量($V_{\max 25\%}$ 和 $V_{\max 50\%}$)等^[9]。笔者在本研究选用 FEF_{25%-75%} 评价患者小气道功能状况。本研究检测茶碱缓释片联合 SFC 与仅使用 SFC 治疗哮喘患者的肺功能功能,结果显示经过 24 周治疗后,两组 FEV₁/FVC 和 FEV₁占预计值比较差异无统计学意义,但治疗组患者 FEF_{25%-75%}占预计值水平显著高于对照组,结果提示小剂量茶碱缓释片联合 SFC 治疗对哮喘小气道

功能的改善更明显。TULIC 等^[10]报道哮喘患者外周气道炎症与中央气道相似,但其程度较重,小气道炎症可引起气道管壁增厚、管腔狭窄、外周阻力和气道反应性增高,该部位炎症过程是哮喘的重要病理特征。因此推测,小剂量茶碱缓释片联合 SFC 治疗对哮喘小气道功能的改善更明显可能与其对小气道炎症改善较明显有关,但需进一步研究。

总之,茶碱缓释片联合 SFC 虽然对哮喘患者的控制情况与仅使用 SFC 相似,但茶碱缓释片联合 SFC 能更好地减少哮喘患者急性加重,更好地改善哮喘患者小气道功能。

参考文献

- [1] RABE K F, ADACHI M, LAI C K, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(1): 40-47.
- [2] VIRCHOW J C, MEHTA A, LJUNGBLAD L, et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: The MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study [J]. *Respir Med*, 2010, 104(5): 644-651.
- [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、疗效判断标准及教育和管理方案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(3): 132-138.
- [4] NATHAN R A, SORKNESS C A, KOSINSKI M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(1): 59-65.
- [5] RINGDAL N, ELIRAZ A, PRUZINEC R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma [J]. *Respir Med*, 2003, 97(3): 234-241.
- [6] GENDO K, LODEWICK M J. Asthma economics: focusing on therapies that improve costly outcomes [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11(1): 434-450.
- [7] YANG J, TU H Y, LI Q Q. Effect of theophylline on airway inflammation in asthma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(5): 475-480.
- [8] SHAW R J, DJUKANOVIC R, TASHKIN D P, et al. The role of small airways in lung diseases [J]. *Respir Med*, 2002, 96(2): 67-80.
- [9] 朱蕾, 刘莉. 小气道功能在支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2008, 7(3): 163-164.
- [10] TULIC M K, CHRISTODOULOPOULOS P, HAMID Q. Small airway inflammation in asthma [J]. *Respir Res*, 2001, 2(6): 333-339.