

· 论 著 ·

## 吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂与沙美特罗/丙酸氟替卡松 干粉剂治疗支气管哮喘的疗效比较

江程澄

(重庆市第八人民医院 400015)

**摘要:**目的 观察吸入布地奈德(budesonide)/福莫特罗(formoterol)干粉剂(商品英文名 symbicort)与吸入沙美特罗(salmeterol)/丙酸氟替卡松(fluticasone)干粉剂(商品英文名 seretide)治疗中、重度支气管哮喘(简称哮喘)的疗效。方法 采用自身对照研究方法,25例患者吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂(每吸 50 μg/250 μg),每日 2 次,每次 1 吸,疗程 6 个月后,症状反复急性发作,有短期住院或急诊抢救者,停用沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂,改吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂(每吸 160 μg/4.5 μg),每日 2 次,每次 1 吸,疗程共 6 个月。分别观察治疗前后和不同药物治疗哮喘的用力肺活量(FVC)、第一秒呼气容积(FEV1)、短效 β<sub>2</sub> 受体激动剂应用次数,日间哮喘评分及夜间憋醒次数的变化。结果 在哮喘治疗前后、分别吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂与沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗哮喘 6 个月,FVC、FEV1、哮喘临床症状、短效 β<sub>2</sub> 受体激动剂应用次数,差异有统计学意义(P<0.05)。结论 吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂与沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗支气管哮喘,可减轻气道炎症,改善肺功能及临床症状,且治疗支气管哮喘中,吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂比沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂更明显改善支气管哮喘症状,且明显减少短效 β<sub>2</sub> 受体激动剂应用次数。

**关键词:**布地奈德/福莫特罗干粉剂;沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂;支气管哮喘

**中图分类号:**R562.2505

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)11-1353-02

### Comparison of the efficacy of inhaled-powder budesonide/formoterol with the efficacy of inhaled-powder salmeterol/fluticasone on asthma

JIANG Cheng-cheng

(Chongqing Eighth People's Hospital, Chongqing 400015, China)

**Abstract; Objective** To compare the efficacy of inhaled-powder budesonide/formoterol(Trade name: Symbicort) with the efficacy of inhaled-powder salmeterol/fluticasone(Trade name: Seretide) on the treatment of moderate to severe asthma. **Methods** Opened own control study was adopted. 25 patients with moderate to severe asthma were given inhaled-powder salmeterol/fluticasone 50 μg/250 μg inhalation, one inhalation each time, twice daily via Diskhaler for 6 months, patients with the symptom occurred or hospitalized or emergency saluage, then stopped the use of inhaled-powder salmeterol/fluticasone, inhaled the powder of budesonide/formoterol 160 μg/4.5 μg, one inhalation each time, twice a day for 6 months. The forced expiratory volume in one second (FEV1), the forced vital capacity (FVC), asthma symptom scores, nocturnal-awakening times and the amount of use of inhaled short-acting β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist bronchodilators were observed respectively before the treatment, after the treatment of inhaled-powder salmeterol/fluticasone for 6 months and after the treatment of inhaled-powder budesonide/formoterol for 6 months. **Results**

There were significant differences in FEV1, FVC, clinical asthma symptoms and the amount of the use of inhaled short-acting β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist bronchodilators between before the treatment and after treatment, the treatment of inhaled-powder salmeterol/fluticasone for 6 months and the treatment of inhaled-powder budesonide/formoterol for 6 months respectively (P<0.05). **Conclusion** The treatment of inhaled-powder salmeterol/fluticasone and the treatment of inhaled-powder budesonide/formoterol well treat moderate to severe asthma, decrease the inflammation in airway, improve lung function and clinical symptoms. The efficacy of the treatment of inhaled-powder budesonide/formoterol is more remarkable than inhaled-powder salmeterol/fluticasone evaluated by clinical symptoms, the use of the amount of inhaled short-acting β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist bronchodilators, the lung function.

**Key words:** inhaled-powder budesonide/formoterol; inhaled-powder salmeterol/fluticasone; asthma

皮质激素(激素)和长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂是目前治疗支气管哮喘(哮喘)的常用药物。长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂具有协同皮质激素抗炎、减少糖皮质激素用量的作用。联合吸入型激素和长效激动剂治疗中、重度持续性哮喘的作用和地位已被充分肯定<sup>[1]</sup>。为评价吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂与布地奈德/福莫特罗干粉剂治疗支气管哮喘的疗效。2008 年 4 月至 2009 年 4 月,作者在澳大利亚悉尼的 Royal Prince Alfred Hospital 呼吸科进修期间,收集了 25 例分别吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂与布地奈德/福莫特罗干粉剂的中、重度支气管患者的临床资料,报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 挑选了于 2008 年 4 月至 2009 年 4 月在澳大利

利亚悉尼的 Royal Prince Alfred Hospital 哮喘专科门诊的支气管中、重度哮喘患者 25 例,其中男 13 例,女 12 例,年龄 14~71 岁,病程 2~13 年。均符合 GINA(1 Global Initiative for Asthma)支气管哮喘诊断标准。排除糖尿病、高血压、过敏性鼻炎、心功能不全、妊娠、哺乳期、吸烟或曾有吸烟 ≥10 包年者、结核、肿瘤及支气管扩张。25 例患者中,气喘、肺部哮鸣音 25 例,咳嗽 23 例,胸闷 20 例,夜间憋醒 20 例。

**1.2 药物和仪器** 药物:布地奈德/福莫特罗干粉剂吸入剂 160 μg/4.5 μg(AstraZeneca 公司)。沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂 50 μg/250 μg(GlaxoSmithKline 公司)。短效 β<sub>2</sub> 受体激动剂 100 μg 喷(沙丁胺醇喷雾剂,英文名 Ventolin, Glaxo-SmithKline 公司)。肺功能仪(产地德国)。

表 1 治疗前后 FEV1、FVC、日间哮喘症状评分、短效  $\beta_2$  受体激动剂使用次数、夜间憋醒次数的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	FEV1(liter)		FVC(liter)		短效 $\beta_2$ 受体激动剂使用次数		日间哮喘症状评分		夜间憋醒次数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Seretide	1.90±0.28	2.32±0.34*	2.60±0.33	3.08±0.37*	4.68±0.99	3.04±0.98*	1.04±0.96	0.60±0.71*	2.76±1.05	1.72±0.80
S+N	1.90±0.28	2.49±0.28*	2.60±0.33	3.21±0.32*	4.68±0.99	0.56±0.58*	1.04±0.96	0.12±0.33*	2.76±1.05	0.40±0.65*

\* :  $P < 0.05$ 。表 2 Seretide 吸入剂与 Symbicort 吸入剂治疗支气管哮喘后 FEV1、FVC、日间哮喘症状评分、短效  $\beta_2$  受体激动剂使用次数、夜间憋醒次数的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=25$ )

组别	dFEV1(liter)	dFVC(liter)	d used times (times)	d Daytime scoring(grades)	d Nighttime(times)
Seretide	0.42±0.16	0.48±0.17	1.64±0.76	0.80±0.85	1.64±0.93
Symbicort	0.60±0.20*	0.62±0.26*	4.12±0.97*	1.28±0.84*	2.36±1.11*

dFEV1: 治疗后与治疗前 FEV1 的差值; dFVC: 治疗后与治疗前 FVC 的差值; d used times: 治疗后与治疗前 used times(短效  $\beta_2$  受体激动剂使用次数)的差值; d Daytime scoring 治疗后与治疗前 Daytime scoring(日间哮喘症状评分)的差值; d Nighttime awakening: 治疗后与治疗前 Night-time awakening(夜间憋醒次数)的差值, \* :  $P < 0.05$ 。

**1.3 治疗方法** 根据患者初诊时的症状体征和肺功能相关检查,对照 GINA 方案哮喘分级标准对患者进行分级并制定哮喘治疗方案。沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂 50  $\mu\text{g}$ /250  $\mu\text{g}$ , 每日 2 次,每次 1 吸,有症状时按需使用短效  $\beta_2$  受体激动剂,疗程 6 个月。在沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗中,症状反复急性发作、有短期住院或急诊抢救者,停用沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂,使用布地奈德/福莫特罗干粉剂吸入剂 160  $\mu\text{g}$ /4.5  $\mu\text{g}$ , 1 吸/次,每日 2 次,有症状时按需使用短效  $\beta_2$  受体激动剂,其他口服抗哮喘药物使用与沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗时一样,疗程 6 个月。

**1.4 评价** (1)随访:对哮喘发作期患者每 2 周随访 1 次,维持期每 6 个月随访 1 次,了解哮喘症状控制情况及相关药物不良反应,并与治疗前哮喘发作状况进行对照。(2)观察指标:①对门诊初诊患者、吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗 6 个月、及吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂治疗 6 个月的患者分别观察治疗前、后和换药治疗后 FEV1 和 FVC 的变化;②日间哮喘症状评分;③短效  $\beta_2$  受体激动剂使用次数;④夜间憋醒次数;哮喘日间评分为 0、1、2、3、4、5 分。0 分:无症状;1 分:白天有 1 次短暂症状,不影响一般生活工作;2 分:白天有 2 次或 2 次以上短暂的症状;3 分:白天大部分时间有症状,但不影响日常活动;4 分:白天大部分时间有症状,且影响日常活动;5 分:症状严重,不能工作和进行日常活动。

**1.5 统计学方法** 全部数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS Statistics 17.0 软件分析。治疗前后比较采用自身配对检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

疗效分析表明,经过 6 个月的治疗,沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂和布地奈德/福莫特罗干粉剂治疗哮喘的疗效指标均显示较治疗前的 FEV1 和 FVC 有显著增加,日间哮喘症状评分、短效  $\beta_2$  受体激动剂使用次数、夜间憋醒次数观察指标也较治疗前得到明显改善,且吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂治疗哮喘 6 个月的疗效指标较吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗哮喘的疗效指标有明显改善。表 1 可见,吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂 6 个月后和吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂 6 个月后分别与治疗前比较,FEV1、FVC、日间哮喘症状评分、短效  $\beta_2$  受体激动剂使用次数、夜间憋醒次数观察指标差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。表 2 示分别吸入沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂 6 个月与吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂 6 个月疗效比较,FEV1、FVC、日间哮喘症状评分、短效  $\beta_2$  受体激

动剂使用次数、夜间憋醒次数观察指标差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨 论

支气管哮喘是慢性可逆性支气管炎性病变,其病理生理改变主要表现在平滑肌功能异常和气道炎症。有效的哮喘治疗关键在于抗炎治疗同时联合解除支气管平滑肌痉挛,故主张联合用药。国内外的研究表明,吸入长效  $\beta_2$  受体激动剂与吸入型激素的联合用药比单用大剂量的吸入激素治疗持续性哮喘更有效,联合使用是两药成分在同一装置中被吸入可减轻气道水肿,抑制多种炎症细胞释放炎性介质,抑制平滑肌的痉挛和增生<sup>[2-4]</sup>理想的协同作用,需要两种药同一位点上达到足够的浓度,因此将两者药物放入同一吸入装置,有助于两种药物的增效作用。故本临床观察患者在吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂和沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗前 FEV1 及 FVC 明显低于预计值。在分别吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂和沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂治疗后 FEV1 及 FVC 明显改善,差异有统计学意义。并且结果显示吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂较沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂在临床症状和肺功能上改善更明显<sup>[5]</sup>。虽然布地奈德/福莫特罗干粉剂和沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂减轻炎症,减低气道高反应性和严重介质释放的作用,改善肺功能及临床症状。福莫特罗与沙美特罗都是长效高选择性  $\beta_2$  受体激动,能舒张支气管平滑肌。但患者吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂,福莫特罗和布地奈德合用可协同抑制 NF- $\kappa$ B 的产生,进而减少炎症因子的生成<sup>[6]</sup>。明显减少了短效  $\beta_2$  受体激动剂使用,改善临床症状,减少夜间憋醒次数,减少住院或抢救次数,是因为福莫特罗起效快,气管平滑肌舒张作用时间较沙美特罗长,且舒张支气管作用强,这一点无论在体内外试验中均得到证实。Palmqvist 等<sup>[6]</sup>观察 30 例哮喘患者发现,布地奈德/福莫特罗与氟替卡松/沙美特罗比较,布地奈德/福莫特罗起效更快,FEV1 提高更显著。福莫特罗同时起了短效和长效  $\beta_2$  受体激动剂作用,吸入给药起效时间小于 3 min,作用持续时间长,可按需使用与维持治疗<sup>[7]</sup>,用药后可剩余较多的空闲受体,长期使用不会产生减敏现象。虽沙美特罗是长效  $\beta_2$  受体激动剂,但有研究表明其是部分  $\beta_2$  受体激动剂,并对  $\beta_2$  受体起相对的阻止作用,舒张支气管作用较福莫特罗弱,且舒张支气管作用慢<sup>[2]</sup>。故一旦患者急性发作时,用短效  $\beta_2$  受体激动剂治疗延迟,加重患者症状,延迟患者治疗时间,使患者住院或抢救次数增加,虽然福莫特罗起效快,但不提示其可作为急性支气管痉挛症状缓解剂。(下转第 1356 页)

疗难治性或复发性 ML, 总有效率为 61.1%<sup>[5]</sup>。IVAC、ICE、DHAP、BEAM 是常用的方法<sup>[6-7]</sup>。美罗华、万珂等肿瘤靶向药物的诞生为难治复发性淋巴瘤治疗提供了新的途径<sup>[8-10]</sup>, 而由于其费用昂贵, 绝大多数国内患者无法选择。探索适合国内患者选择、且安全性高、有效率高、化疗方案具有重要的临床价值。

VP-16 是一种鬼臼碱类植物抗癌药, 作为细胞周期特异性药物, 主要对细胞增殖过程中的晚 S 期细胞起细胞毒作用, 使肿瘤细胞增殖分裂停止于有丝分裂中期。VP-16 还是 DNA 拓扑异构酶 II 的阻断剂, 使 DNA 易于断裂, 而且可以与 DNA 拓扑异构酶 II 组成复合物, 使已受损的 DNA 不能修复而被破坏, 从而阻止肿瘤细胞继续增殖。米托蒽醌为细胞周期非特异性药物, 其作用机制是嵌入 DNA, 引起 DNA 链间和链内的交叉连接, 导致 DNA 单链、双链的断裂, 引起细胞畸变, 染色体溃散, 与阿霉素只有部分交叉耐药, 其主要的剂量限制性毒性为骨髓抑制。VP-16 与其他非蒽环类药物非但没有交叉耐药, 且与其他化疗药物联合应用还有协同作用。

本组采用 MOED 方案治疗复发性或难治性 ML, 总有效率为 84.2%, 与文献报道基本一致<sup>[11-12]</sup>, 治疗过程中无 1 例出现治疗相关性死亡。部分病例出现轻微消化道症状, 17 例患者化疗后中性粒细胞低于  $0.5 \times 10^9/L$ , 常规给予抗生素预防感染, 其中 7 例并发呼吸道感染, 1 例并发败血症, 给予 G-CSF 刺激造血及抗感染治疗后均痊愈。9 例血小板低于  $20 \times 10^9/L$ , 给予输注血小板 1~2 次后缓解。3 例患者出现轻度肝功能异常, 给予保肝治疗后均恢复正常。

本研究结果表明, MOED 方案对复发性或难治性 ML 具有费用低、疗效高、安全性高的特点, 需要在以后的工作中进一步研究和总结。

#### 参考文献:

- [1] 刘林, 陈幸华, 张曦, 等. 自体外周血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的临床研究[J]. 重庆医学, 2002, 31(12): 1180.
- [2] 赵洪国. 恶性淋巴瘤造血干细胞移植现状[J]. 山东医药, 2009, 49(13): 108.
- [3] 岑洪. 造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤[J]. 广西医学,

2005, 27(4): 607.

- [4] 鲍慧铮, 程颖. EDOP 方案治疗复发难治性恶性淋巴瘤 45 例分析[J]. 吉林医学, 2006, 27(1): 47.
- [5] 吴晓雄, 李红华, 赵瑜, 等. ESHAP 方案治疗难治性或复发性恶性淋巴瘤的疗效观察[J]. 临床血液杂志, 2004, 17(4): 187.
- [6] Juliana P, Marcelo B, Luis FP, et al. Modified Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: The experience of a single center in Brazil [J]. Leukemia Research, 2006, 30: 681.
- [7] Thomas E, Witzig. Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2006, 19(4): 655.
- [8] Avichai SS, Tzila Z, Yakov O. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. Experimental Hematology, 2007, 35: 534.
- [9] Kropff MH, Bisping G, Wenning D, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. Leuk Res, 2005, 29: 587.
- [10] Oberthaler KT, Mauldin E, McManus PM, et al. Rescue therapy with doxorubicin-based chemotherapy for relapsing or refractory feline lymphoma: a retrospective study of 23 cases [J]. Feline Med Surg, 2009, 11(4): 259.
- [11] 吴晓雄, 曹永斌, 刘周阳, 等. 伊立替康联合米托蒽醌治疗难治/复发性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(7): 366.
- [12] 李启英, 杨雪琴, 项颖. MITX、CTX、VCR、VP-16、PRED 联合治疗外周 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(5): 559.

(收稿日期: 2009-09-24 修回日期: 2010-01-05)

(上接第 1354 页)

也不能作为哮喘快速加重或潜在有生命威胁发作时的起始用药。在改善日间哮喘症状评分、减少短效  $\beta_2$  受体激动剂用量, 减少因哮喘症状而夜间憋醒次数及改善。

#### 参考文献:

- [1] 钟南山, 郑劲平, 蔡柏蔷, 等. 沙美特罗/丙酸氟替卡松干粉剂与布地奈德干粉剂吸入治疗成人支气管哮喘的临床疗效和安全性对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28: 233.
- [2] Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide immoderate to severe asthma [J]. Current Medical Research and Opinion, 2004, 20(9): 1403.
- [3] 何丽仪, 张莲, 苏健, 等. 沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗儿童中重度哮喘[J]. 广东医学, 2004, 25(8): 979.

- [4] 袁涛, 吴永红, 刘春涛. 布地奈德/福莫特罗对哮喘患者血管内皮及生长因子及其受体 1 表达及气管重塑的调控作用[J]. 重庆医学, 2008, 37(20): 2295.
- [5] Partridge MR, Schuexmann W, Beckman O, et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD [J]. Ther Adv Respir Dis, 2009, 3(4): 1.
- [6] Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers [J]. Pulmonary Pharmacological Therapy, 2001, 14: 29.
- [7] Sears MK, Radneo F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and relieves therapy in asthma trials [J]. Respir Med, 2009, 103(12): 196.

(收稿日期: 2009-09-10 修回日期: 2009-12-10)