

· 临床研究 ·

支气管哮喘吸入治疗与气道反应性关系的研究

官和立, 刘晓俊, 杨 恂, 高凌云
(成都大学附属医院呼吸内科, 成都 610081)

摘要:目的 探讨气道反应性与支气管哮喘吸入治疗的关系。方法 选择 50 例支气管哮喘患者作为研究对象, 给予吸入沙美特罗氟替卡松 50 μg /250 μg , 每日 1~2 次, 分别在治疗前、治疗后 3、6、12 个月进行常规肺功能检查和支气管激发试验, 测定最大呼气流量(PEF)、1 s 用力呼气容积(FEV₁)、最大呼气中段流量(MMEF)及比气道传导率下降 35% 或以上时吸入乙酰甲胆碱浓度(PC₃₅sGaw)。**结果** 治疗 3 个月后大部分患者的临床症状较治疗前有明显改善, PEF、FEV₁ 明显上升, 全部病例支气管激发试验仍为阳性; 6 个月后超过 80% 的患者哮喘完全控制、肺功能恢复正常, 但激发试验阳性病例为 38 例, 达 76%; 12 个月后, 超过 90% 的患者肺功能恢复正常, 29 例(58%) 激发试验阳性。**结论** 哮喘临床症状达到完全控制的时间早于气道反应性达到理想水平的水平, 气道反应性指标在调整治疗方案中的价值优于临床症状和肺功能, 是评估哮喘的严重程度、药物治疗疗效判断及停药指标之一。

关键词: 支气管哮喘; 气道反应性; 吸入治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.013

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)24-2854-03

A study of the relationship between airway responsiveness and ICS/LABA inhalation therapy for bronchial asthma

Guan Heli, Liu Xiaojun, Yang Xun, Gao Lingyun

(Department of Respiratory, the Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between airway responsiveness and bronchial asthma inhalation therapy. **Methods** Select 50 asthmatic patients as research subjects, Fluorine given inhaled salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 250 micrograms, 1-2 times a day, Respectively before treatment, after treatment, 3 months, 6 months, 12 months, conventional pulmonary function tests and bronchial provocation test, Determination of peak expiratory flow(PEF), and a second forced expiratory volume (FEV₁), maximum mid-expiratory flow(MMEF) and specific airway conductance decreased 35% or above to inhaled methacholine the concentration(PC₃₅sGaw). **Results** Three months after the majority of patients with clinical symptoms before treatment, after treatment, significant improvement, PEF, FEV₁ increased significantly in all cases of bronchial provocation test is still positive, six months after treatment, more than 80% of patients with asthma, complete control, lung function returned to normal follow-up provocation test positive cases of 38 cases, up to 76% after 12 months of treatment, more than 90% of patients with lung function returned to normal, 29 cases(58%) stimulation test positive. **Conclusion** Asthma clinical indicators have reached complete control to achieve the desired level of time earlier than the airway responsiveness, airway responsiveness index value in the long-term follow-up of the combination therapy, and adjust the treatment plan is superior to clinical symptoms and lung function, is a serious assessment of asthma degree of judgment and withdrawal of drug treatment of one of the indicators.

Key words: bronchial asthma; airway hyperresponsiveness; inhalation therapy

支气管哮喘是一种慢性炎症性气道疾病, 需要长期治疗, 治疗目标是达到并维持哮喘控制。目前, 临床上一般通过临床症状及肺功能调整治疗方案。哮喘患者一旦开始正规的治疗, 其症状迅速得到改善, 肺功能也很快恢复^[1]。但是, 若治疗不彻底, 有可能导致降级、停药过早, 引起哮喘反复急性发作。气道高反应性(AHR)是支气管哮喘的基本病理、生理改变, 其程度与哮喘病情的严重程度呈正相关^[2]。本文通过研究支气管哮喘患者吸入治疗前、后气道高反应性的变化, 探讨气道反应性在评价哮喘疗效、指导治疗方案调整中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 5 月至 2010 年 12 月于成都铁路中心医院呼吸内科就诊的 50 例支气管哮喘患者作为研究对象, 所有患者均符合 2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的诊断标准^[3]。本研究经成都大学附属医院学术研究机构审查委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 (1) 纳入标准: 符合支气管哮喘诊断标

准者; 支气管激发试验阳性。(2) 排除标准: 不配合吸入治疗者; 重度支气管哮喘; 慢性阻塞性肺疾病患者; 试验前 1 个月内有呼吸道感染者; 试验前 1 个月内全身应用糖皮质激素者; 试验前 1 周内使用过抗组胺制剂、缓释茶碱、白三烯拮抗剂等; 对吸入激素或 β_2 受体激动剂过敏者; 合并其他心肺疾病者; 长期吸烟(≥ 400 支/年); 严重气道阻塞(FEV₁ < 1.2 L)。(3) 剔除指标: 治疗过程中需应用有创机械通气者; 治疗过程中发生气胸; 治疗过程中发生上消化道出血; 若出现急性加重需要住院及全身使用糖皮质激素者。

1.3 肺功能检查 采用 6200 型体积描记仪(美国森迪斯科公司)测定最大呼气流量-容积曲线(MEFV 曲线), 至少测定 3 次, 取最佳值为基础值。采用喘息潮式呼吸法测定气道阻力(Raw)和比气道传导率(sGaw)。

1.4 支气管激发试验^[3] 检测支气管平滑肌对吸入抗原或非特异性刺激物收缩反应的方法, 即检测气道高反应性存在与否及严重程度。其诱发剂为乙酰甲胆碱(MCH)。(1) 程序: 6200

型体积描记仪测试基础肺功能,包括肺通气功能和气道阻力(体描法),当 FEV₁ 实测值/预计值(%)≥70%,然后依次吸入生理盐水及不同浓度乙酰甲胆碱(其浓度依次为 0.049、0.098、0.195、0.390、0.781、1.563、3.125、6.250、12.500 mg/mL),采用潮式呼吸,每次吸药 2 min,测试气道阻力,当 sGaw 同基础值比较下降大于或等于 35%时终止试验,吸入适量支气管舒张剂,测定肺功能,恢复至测试前水平。(2)判断标准:用 PC₃₅ sGaw(sGaw 下降 35%所需 MCH 的累积药物浓度)来判断气道高反应性程度,PC₃₅ sGaw<8 mg/mL 为支气管激发试验阳性,2~8 mg/mL 为轻度气道高反应性,0.25~2 mg/mL 为中度气道高反应性,0.03~0.25 mg/mL 为重度气道高反应性。

1.5 治疗方案 严格按照哮喘诊治指南^[4]给予吸入激素(如沙美特罗氟替卡松 50 μg/250 μg,每日 1~2 次),并按需使用短效 β₂ 受体激动剂等。治疗 3 个月后,观察症状、肺功能和气道高反应性,若得到控制者继续观察 3 个月,仍然控制者则根据指南将吸入激素减量治疗(沙美特罗氟替卡松改为每日 1 次);若未控制者则按照诊治指南升级治疗,如此循环直至研究结束。

1.6 判断标准^[5] (1)根据 2009 年全球哮喘防治倡议(GINA)制定的支气管哮喘控制水平分级判断标准。控制:无明显日间症状,无活动受限,无夜间症状/憋醒,无缓解药物治疗/急救治疗的要求,肺功能(PEF、FEV₁)正常,无急性发作。部分控制:任意 1 周出现以下 1 种表现:日间症状大于 2 次/周,夜

间症状/憋醒,对缓解药物治疗/急救治疗的要求大于 2 次/周,肺功能(PEF、FEV₁)<正常值 80%;未控制:任何 1 周内出现部分控制表现大于 3 项或出现 1 次大发作。(2)哮喘控制测试(ACT)^[6]是一项经验证的、通过提供具体数值来区分和评估哮喘控制不同水平的管理工具,其可靠性和有效性已通过国内外研究证实,是 2009 年 GINA 推荐的、能有效管理哮喘的简易工具,仅通过回答有关哮喘症状和生活质量的 5 个问题的评分进行综合判定:25 分为控制,20~24 分为部分控制,19 分以下为未控制。

1.7 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行分析处理,各项肺功能参数及气道反应性指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对设计 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。计数资料采用率和构成比表达,假设检验采用 χ^2 检验。

2 结 果

患者症状控制情况见表 1;患者治疗前、后肺功能变化情况见表 2。

表 1 50 例患者症状控制情况

疗效	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
未控制	50	5	4	0
部分控制	0	15	6	5
控制	0	30	40	45

表 2 50 例患者治疗前、后肺功能变化情况($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
FEV ₁ 实测值(L)	2.05±0.34	2.42±0.36*	2.65±0.45*	2.75±0.55*
MMEF 实测值/预计值(%)	69.57±15.23	75.25±12.12*	86.42±13.23*	93.35±12.31*
PEF 实测值(L/min)	255.00±11.00	290.00±10.00*	340.00±12.00*	355.00±13.00*
ACT(分)	12.30±2.34	18.00±3.22*	20.00±3.63*	22.00±2.35*
PC ₃₅ sGaw(mg/mL)	—	0.72±4.32*	2.13±3.32*	3.89±1.72*
激发试验(阳性)	50	50	38	29

*: *P*<0.05,与治疗前比较。—:表示无数据。

治疗 3 个月后 PEF、FEV₁、MMEF 明显上升,与治疗前比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05);6 个月后超过 80%的患者肺功能完全恢复正常;12 个月后,45 例患者的肺功能完全恢复正常。各随访时间段气道反应性变化:治疗后 3 个月气道反应性测定时全部病例支气管激发试验均为阳性;6 个月后阳性病例为 38 例,占 76%;1 年后有 29 例(58%)激发试验阳性,但 PC₃₅ sGaw 浓度较前均有明显升高,均为轻度气道高反应。

3 讨 论

支气管哮喘是呼吸内科常见的气道慢性炎症疾病,治疗目标是抑制气道炎症,控制症状和防止复发,提高患者的生活质量,减轻经济负担。目前,无论是中国的《支气管哮喘防治指南》,还是《全球哮喘防治倡议》^[7],均以症状和肺功能判定哮喘严重程度和疗效,指导治疗,临床上一旦开始正规的治疗,症状和肺功能可以迅速得到改善。刘春涛等^[8]报道,大多数哮喘患者在治疗期间的症状积分、FEV₁ 和 PEF 实测值占预计值百分比维持在一个相对稳定水平,持续性改善不明显。

本研究结果显示,治疗 3 个月后大部分患者的临床症状较治疗前有明显改善,PEF 和 FEV₁ 明显上升,但支气管激发试

验均为阳性;6 个月后 80%的患者在哮喘控制期,肺功能恢复正常,12 例(24%)的支气管激发试验转为阴性;12 个月后有超过 90%的患者肺功能恢复正常,PC₃₅ sGaw 浓度逐渐增加,但仍有 58%患者支气管激发试验为阳性,说明不同指标达到最佳疗效的时间不同。症状恢复较快,往往只需数天至数周时间,肺功能也随着治疗时间的延长而逐渐恢复正常,但支气管激发试验阳性转变为阴性的时间却大大的延长,与国外文献报道一致^[9]。Radford 等^[10]认为,病情缓解后是否再复发,取决于气道高反应性的程度。因此,在不了解气道反应性的情况下,仅根据临床症状,体征缓解,FEV₁ 和 PEF 指标大于或等于 80%而降级或停止哮喘用药,可能使存在气道高反应性的患者再次遇到触发因素时急性发作。

气道高反应性(AHR)是支气管哮喘最重要的病理生理特征,气道慢性炎症是造成 AHR 的主要原因,即便是治疗之后临床症状完全消失和肺功能恢复者,气道炎症和 AHR 仍可存在^[11]。气道炎症直接反映哮喘的严重程度和治疗效果,钟南山等^[2]在 1994 年就指出 AHR 反映支气管哮喘患者的气道慢性炎症程度,气道反应性越高,病情越严重,并随着病情的好转

而降低。支气管黏膜活检和支气管肺泡灌洗液也能准确反映哮喘气道炎症程度,但操作属有创,存在一定危险性,耐受性和重复性差,仅用于科研,未广泛应用于临床,气道反应性测定具有优势。袁红欣等^[12]认为支气管哮喘经正规治疗后气道高反应性降低,表明可降级治疗,而升高则需要升级治疗,单纯根据临床症状及肺功能来指导哮喘患者用药,有可能导致哮喘患者再次遇到刺激因素时复发或急性发作。由此说明气道反应性能反映哮喘的病情程度,并可根据气道反应性调整治疗方案。

AHR 的最佳改善,是哮喘完全控制达到临床治愈的终极目标,而 AHR 是评估哮喘疗效的重要方法,检查方便,操作程序规范。气道反应性成为评价疗效的一个重要客观指标,测定气道反应性能在一定程度上反映气道炎症,是确诊哮喘、评估哮喘的严重程度、药物治疗疗效判断及停药指标之一。

参考文献:

- [1] 李敏,李兰,宋丽,等. 气道反应性监测在儿童哮喘治疗中的指导意义[J]. 临床儿科杂志,2008,5(26):430-431.
- [2] 钟南山,府军,朱元钰. 现代呼吸病进展[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994:345-352.
- [3] 张金蓉,曾春芳,程苏玲. 支气管激发试验阳性结果临床意义分析[J]. 中华现代内科学杂志,2009,6(7):23-25.
- [4] 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、治疗及管理方案)[J]. 中华结核与呼吸杂志,2008,31(3):817-822.
- [5] Beasley R. The global burden of asthma report global initiative for asthma (GINA) [EB/OL]. [2011-05-13]. <http://www.ginasthma.org>.

[tp://www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

- [6] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test; a survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(5):59-62.
- [7] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention; GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 6(1):143-145.
- [8] 刘春涛,王刚,王雅敏,等. 气道反应性监测对支气管哮喘联合治疗方案调整的指导意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(7):498-499.
- [9] National Heart, Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention revised[J]. NIH Publication, 2002, 3659(2):102-112.
- [10] Radford PJ, Hopp RJ, Biven RE, et al. Longitudinal changes in bronchial hyperresponsiveness in asthmatic and previously asthmatic children[J]. Chest, 1992, 101(3):624-629.
- [11] Zhong NS, Chen RC, Yang MO, et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness[J]. Chest, 1992, 102(4):1104-1115.
- [12] 袁红欣,黄英. 支气管激发试验在儿童哮喘中的应用[J]. 国际儿科杂志, 2006, 26(4):239-242.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-04-15)

(上接第 2853 页)

参考文献:

- [1] Kaal EC, Vecht CJ, Niel CG. Therapeutic management of brain metastasis[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(5):289-298.
- [2] Kevin HP, Glenn. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases[J]. Curr Treat Options Oncol, 2006, 7(6):479-489.
- [3] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial[J]. Lancet, 2004, 363(9422):1665-1672.
- [4] Casanova N, Mazouni Z, Bieri S, et al. Whole brain radiotherapy with a conformational external beam radiation boost for lung cancer patients with 1-3 brain metastases: a multi institutional study[J]. Radia Oncol, 2010, 13(5):1-8.
- [5] 孙曙光,刘菲,尚峰,等. X 线立体定向放射治疗脑转移瘤疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(17):1343-1344.
- [6] 贺铭言,尤庆山,常金. 89 例肺癌脑转移病例放疗疗效分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2007, 21(3):238-243.
- [7] 万跃,蒋勇,王颖,等. 立体定向放疗在肺癌脑转移瘤治疗中的作用研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(16):4338-4340.

- [8] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastasis treated with radiotherapy or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11):1037-1044.
- [9] Martin K, Riccardo S, Mueller R, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2):134-141.
- [10] Mueller R, Soffietti R, Kocher M, et al. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15):895-902.
- [11] Rades D, Homung D, Schild SE, et al. Single brain metastasis: radiosurgery alone compared with radiosurgery plus up-front whole-brain radiotherapy [J]. Cancer, 2011, 11(118):2980-2985.
- [12] Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, et al. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors[J]. Radiat Oncol, 2006, 29(1):20-24.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-04-11)