

吸入沙美特罗替卡松干粉剂与联合吸入两种干粉剂治疗成人哮喘的疗效和安全性的对照研究

钟南山 郑劲平 刘晓青 肖正伦 姚婉贞 韩翔 王虹
柳小芳 孙铁英 方保民 缪竟智 王厚东 洪军 柯会兴
张洪胜 钮善福 李善群 顾宇彤 胡洁 张志凤 陈琪
钱桂生 王长征 孙鲲 赵志强 王金平 周泽云

支气管哮喘临床表现为反复发作的气道痉挛,其本质是慢性气道炎症,因此治疗应兼治标本,解痉抗炎^[1,2]。然而到目前为止,还没有一种理想的药物能够同时解痉和抗炎,大部分患者仍需联合用药治疗哮喘。目前临床常用的联合用药治疗中,以吸入糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂治疗哮喘较为理想,前者可以较好地消除气道的慢性炎症,后者则可以控制哮喘症状,显著改善肺功能。

沙美特罗(SM)为吸入型长效 β_2 -受体激动剂,丙酸氟替卡松(FP)为吸入型糖皮质激素。国外已有关于上述两种产品联合治疗哮喘^[3,4]或上述两种产品制成复方制剂治疗哮喘的临床研究^[5,6],其结果相当令人鼓舞。但在中国还没有关于 SM/FP 复方制剂治疗哮喘患者的研究。

本研究的目的是比较 SM/FP 复方制剂与 SM 和 FP 联合应用治疗我国哮喘患者的临床疗效和安全性。

一、对象与方法

1. 对象:共纳入中~重度支气管哮喘患者 220 例,最终完成研究的合格病例为 191 例(男 91 例,女 100 例),年龄 18~70 岁,并符合以下入选条件:(1)吸入糖皮质激素[布地奈德(BUD)或丙酸倍氯米松(BDP)] $\leq 1\ 200\ \mu\text{g}/\text{d}$ 、FP $\leq 600\ \mu\text{g}/\text{d}$;(2)试验前 4 周内无全身使用糖皮质激素;(3)试验前 2 周内无使用白三烯受体拮抗剂;(4)试验前 1 周无吸入长效 β_2 -受体激动剂和口服 β_2 -受体激动剂;(5)除沙丁胺醇气雾剂以外,2 周内无改变其他哮喘用药者;(6)目前无合并有上/下呼吸道感染或 1 个月内无因呼吸系统疾患住院;(7)无吸入糖皮质激素或 β_2 -受体激动剂过敏;(8)无严重的全身性疾病及精神异常;(9)非孕妇或哺乳期妇女;(10)4 周内无参加其他药物试验;(11)筛选期最后 1 周内总症状(日间+夜间)评分 ≥ 8 分;(12)筛选期支气管舒张试验阳性[吸入沙丁胺醇

400 μg 后 1 秒钟用力呼气容积(FEV₁)可逆性 $\geq 15\%$,且 FEV₁的绝对值增加 200 ml 以上]或在过去的 7 天内至少有一天最大呼气峰流速(PEF)的日内变异率 $\geq 20\%$;(13)患者签署知情同意书。

2. 方法:本试验为多中心、开放、随机平行对照研究,经医学伦理委员会和国家药监局批准,并严格按照中国药品临床试验管理规范(GCP)进行。研究分为 1~2 周的筛选期和 6 周的治疗期。筛选期使用长期哮喘药物不变(包括吸入糖皮质激素类和口服平喘药物),有症状时按需吸入 β_2 -受体激动剂沙丁胺醇(喘乐宁™气雾剂)以缓解症状。治疗期患者则按需使用喘乐宁气雾剂、其他口服抗哮喘药使用与筛选期一致,停用原吸入的糖皮质激素,随机分成两组:(1)复方干粉剂组(A组):患者吸入沙美特罗替卡松干粉剂(舒利迭™准纳器™,葛兰素威康公司生产,批号 WP2XE8,每泡含 SM 50 μg 和 FP 250 μg),每次 1 泡,每日早、晚各 1 次。(2)联合治疗组(B组):患者吸入 SM 干粉剂(施立稳™准纳器™,每泡含沙美特罗 50 μg ,葛兰素威康公司,批号 WP2YAG)和 FP 干粉剂(辅舒酮™准纳器™,每泡含 FP 250 μg ,葛兰素威康公司,批号 WP31RA),每次各吸 1 泡,每日早、晚各 1 次。

3. 观察指标:以晨间最大呼气峰流速值(PEF_{am})为主要疗效指标。次要疗效指标包括:晚间最大峰流速值(PEF_{pm})、日间和夜间症状评分^[3]、日间和夜间无症状天数的百分数、全天无症状天数的百分数、缓解症状药物使用的撤数和全天未用缓解药物天数的百分数;治疗前、后的 FEV₁及 FEV₁占预计值的百分数、患者对疗效的自我评价(分为显效、有效、无效和恶化 4 个等级,显效+有效计入有效率)及生命质量(AQLQ)问卷评分。AQLQ 包括患者的活动能力、症状影响、情绪作用、环境刺激和综合影响^[7]。评分 ≥ 0.5 分即被定义为有临床意义^[8]。

治疗前后测定血常规、肝肾功能。观察血压、心率及心电图改变,治疗期间记录所有不良事件。

4. 统计方法:191 例完成研究的合格病例(A组 98 例,B组 93 例)用于疗效指标分析的患者人群。所有人组接受过研究药物治疗的患者(220 例)均计入安全性分析的患者人群。

作者单位:510120 广州呼吸疾病研究所(钟南山、郑劲平、刘晓青、肖正伦);北京大学第三医院呼吸科(姚婉贞、韩翔、王虹、柳小芳);北京医院呼吸科(孙铁英、方保民、缪竟智、王厚东、洪军、柯会兴、张洪胜);上海复旦大学附属中山医院呼吸科(钮善福、李善群、顾宇彤、胡洁、张志凤、陈琪);第三军医大学第二附属医院呼吸科(钱桂生、王长征、孙鲲、赵志强、王金平、周泽云)

数据处理和统计分析由上海生联数据科学处理公司承担,以 SAS6.12 统计软件分析。

对连续性资料进行一般性描述(均数、标准差、标准误、中位数、可信区间),正态分布资料采用方差分析,非正态分布资料采用 Wilcoxon 检验或符号秩和检验。对主要疗效指标 PEFam 利用广义线性模型进行多因素分析,并进行非劣效性分析。

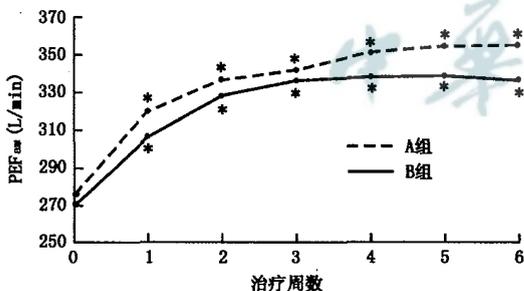
对分类资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验,比较各概率或构成比的差异。对有序变量如症状的自我评价和安全性评价,采用 Cochran-Mantel-Haenszel 卡方中 Row Mean Scores Differ 统计量比较。

二、结果

1. 一般资料分析:纳入试验的 220 例哮喘患者中,12 例(A 组 5 例, B 组 7 例)在以后的随访中发现不符合入组标准;17 例(A 组 7 例, B 组 10 例)中途退出,两组患者退出原因构成的差别无统计学意义(Fisher's 确切概率检验 $P = 0.460$)。

A 组和 B 组两组患者治疗前各项指标差异均无显著性 ($P > 0.05$),见表 1。

2. 平均 PEFam 值:治疗前 A 组和 B 组两组患者 PEFam 值差异无显著性,在治疗的第 1 周两组即均有显著改善 ($P < 0.001$),并且在以后的治疗中持续得到改善(表 2,图 1)。治疗结束时,两组分别升高 78 L/min 和 67 L/min,经多因素分析,扣除性别、年龄、中心和基线的影响后,两组间差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗结束时两组的 PEFam 值及其改变量经非劣效性检验,结果显示 A 组不低于 B 组 (P 值分别为 0.000 0 和 0.003 5)。



*与基础值比较 $P < 0.001$, 两组间比较 $P > 0.05$

图 1 治疗期间 PEFam 的改变

3. 平均 PEFpm 值:PEFpm 值与 PEFam 结果相似,两组在开始治疗的第 1 周即均有显著改善 ($P < 0.001$)。治疗结束时,A 组和 B 组的 PEFpm 值较治疗前分别升高 62 L/min 和 52 L/min, P 均 < 0.001 ,两组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。

4. 平均日、夜间症状评分及无症状天数的百分数:A 组和 B 组两组患者日间或夜间症状评分在开始治疗的第 1 周均有显著的下降 (P 均 < 0.001),并且在以后的治疗中持续下降。治疗 6 周后 A 组和 B 组患者的日间症状评分分别下

降 1.27(73.0%)和 1.15(63.5%);夜间症状评分分别下降 0.85(79.4%)和 0.84(68.3%)。治疗结束时两组患者日间症状评分差异无显著性 ($P > 0.05$),但夜间症状评分 A 组患者的改善较 B 组更显著 ($P < 0.05$)。

A 组和 B 组日间无症状天数的百分数分别由治疗前的 11.2%和 9.3%增加至治疗后的 71.2%和 56.7%,夜间则由治疗前的 26.3%和 18.9%增加至 81.3%和 69.4%。全天无症状天数的百分数分别由 5.2%和 3.1%增加至 70.3%和 55.2%。两组比较 A 组患者症状改善更明显 ($P < 0.05$)。

5. 缓解症状药物的使用:治疗的第 1 周,两组患者使用喘乐宁的墩数均显著减少 ($P < 0.001$),并且在以后的治疗中持续下降。A 组平均每日减少使用 2.58 墩(91.8%),B 组平均每日减少使用 3.03 墩(81.2%)。6 周治疗结束时 A 组的使用次数显著少于 B 组 (0.23 ± 0.09 vs 0.70 ± 0.21 , $P < 0.05$)。

A 组和 B 组无用喘乐宁气雾剂的天数由治疗前的 19.1%和 16.5%分别增加至治疗结束时的 87.8%和 75.6%,A 组无用喘乐宁的天数增加更明显 ($P < 0.05$)。

6. 肺功能检查指标 (FEV_1 及 FEV_1 占预计值的百分数):治疗前两组患者的 FEV_1 差异无显著性。在治疗的第 1 周、第 3 周和第 6 周复查 FEV_1 ,与治疗前比较,从第 1 周开始两组患者的 FEV_1 即有显著改善 ($P < 0.001$),随后持续得到改善,治疗结束时,A 组和 B 组的 FEV_1 分别升高 0.39 L 和 0.37 L,但两组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

7. 患者对疗效的自我评价:治疗结束时,患者对疗效的自我评价,A 组有效率为 97.9%,B 组为 95.7%,两组差异无显著性 ($P = 0.379$)。

8. 生活质量评分:表 3 显示治疗前后生命质量的评分情况,在治疗结束时生命质量评分的改善均大于 0.5 分,两组患者生命质量均有显著改善。但两组之间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

9. 安全性分析:治疗期间 A 组和 B 组两组患者血压、心率和心电图无明显改变。两组的不良事件发生率分别为 32.7%和 27.3%,差异无显著性 ($P = 0.377$)。药物临床不良反应的发生率两组均为 1.8%,主要表现为声音嘶哑(2 例)、心悸(1 例)、口咽部不适(1 例)。无严重药物不良反应。6 例患者(A 组 4 例、B 组 2 例)在治疗结束时丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶 (ALT/AST) 化验值轻度升高,经随访恢复至正常。其余患者治疗前后实验室检查结果均无异常变化。

三、讨论

支气管哮喘的病理生理改变主要表现在两个方面,平滑肌功能异常和气道炎症。沙美特罗为 β_2 受体激动剂,主要作用于平滑肌细胞,具有高度亲脂性,能完全被细胞膜吸收,药物分子移动至膜上 β_2 受体所在之处,其侧链与靠近 β_2 受体的外点位牢固结合,从而与 β_2 受体紧密结合,对支气管产生持久的舒张作用,并有抑制气道高反应性和炎症介质释放的作用^[9,10]。吸入型糖皮质激素丙酸氟替卡松则通过与细

表 1 两组患者治疗前基本情况的比较($\bar{x} \pm s_x$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男性%)	试验前使用吸入激素的患者(%)	使用茶碱的患者(%)	合并过过敏性鼻炎的患者(%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ 占预计值的百分数(%)	PEFam(L/min)	PEFpm(L/min)	日间哮喘症状评分(中位数)	夜间哮喘症状评分(中位数)	沙丁胺醇使用墩数(墩/d)(中位数)
A 组	98	43 ± 1	45.9	42.9	43.9	42.9	1.68 ± 0.06	57.9 ± 2.0	276 ± 8	290 ± 8	1.74 ± 0.09 (2.00)	1.07 ± 0.07 (1.00)	2.81 ± 0.21 (2.75)
B 组	93	47 ± 1	49.5	54.8	45.2	48.4	1.57 ± 0.07	54.5 ± 2.2	270 ± 9	284 ± 9	1.81 ± 0.09 (2.00)	1.23 ± 0.08 (1.00)	3.73 ± 0.36 (3.00)
P 值		0.115 4	0.624	0.097 7	0.858 4	0.444 3	0.239 7	0.209 2	0.583 7	0.663 9	0.494 3	0.232 9	0.140 8

表 2 两组患者治疗期间平均 PEFam 值(L/min) ($\bar{x} \pm s_x$)

组别	例数	基础值	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周	第 6 周
A 组	98	276 ± 8	321 ± 10*	338 ± 10*	343 ± 11*	352 ± 10*	355 ± 10*	355 ± 10*
B 组	93	270 ± 9	306 ± 10*	328 ± 10*	337 ± 11*	339 ± 11*	339 ± 10*	336 ± 11*
P 值		0.583 7	0.316 6	0.531 8	0.687 3	0.356 1	0.273 9	0.201 1

*与基础值比较, $P < 0.001$ 表 3 治疗前后患者生命质量的评分情况($\bar{x} \pm s_x$)

组别	治疗前					治疗后				
	活动受限	症状的影响	情绪作用	环境刺激	综合评分	活动受限	症状的影响	情绪作用	环境刺激	综合评分
A 组	3.6 ± 0.10	3.79 ± 0.09	3.55 ± 0.10	3.60 ± 0.12	3.65 ± 0.09	5.36 ± 0.11	5.61 ± 0.11	5.39 ± 0.12	5.22 ± 0.13	5.40 ± 0.11
B 组	3.76 ± 0.08	3.96 ± 0.08	3.77 ± 0.11	3.64 ± 0.10	3.82 ± 0.07	5.26 ± 0.10	5.56 ± 0.09	5.41 ± 0.10	5.14 ± 0.12	5.40 ± 0.09
P 值	0.24	0.16	0.13	0.85	0.15	0.33	0.37	0.93	0.86	0.63

胞内糖皮质激素的受体结合形成有活性的受体-类固醇复合物,其以二聚体形式移行至细胞核与特异 DNA 序列结合,修饰各种原炎性基因的转录,促进有效的抗炎活性,从而抑制炎性细胞的渗出、上皮细胞的增生和损伤以及基底膜的增厚,减轻气道炎症。这两类药物作用机制和作用细胞不一,联合应用具有良好的互补作用,更具协同效应(synergy)。激素能增强肺组织细胞膜上 β_2 受体的转录^[11]和呼吸道粘膜上 β_2 受体蛋白的合成^[12],并能降低 β_2 受体的不敏感性和耐药性;而沙美特罗能通过细胞分裂素活化蛋白激酶的作用将糖皮质激素受体磷酸化,从而激活无活性的糖皮质激素受体,使受体对类固醇的刺激更敏感^[13],增强激素效能。

吸入长效 β_2 -受体激动剂和吸入皮质类固醇激素治疗哮喘的临床疗效已经得到广泛证实^[3-6],而且哮喘全球防治倡议(GINA)和中国哮喘防治指南均推荐使用上述两类药物联合治疗哮喘^[1,2]。

本研究是中国的首个沙美特罗/丙酸氟替卡松联合治疗哮喘的临床疗效和安全性研究。结果表明,吸入 SM/FP 50/250 μg ,每日 2 次,可以有效地改善中度和重度哮喘患者的肺功能指标,缓解哮喘症状,减少沙丁胺醇气雾剂的使用和改善生命质量。同时证实,使用复方产品或两种成分联合治疗哮喘起效快,在治疗的第 1 周上述所有疗效指标即有显著的改善($P < 0.001$),而且在 6 周治疗的过程中持续得到改善。本研究的结果与国外有关报道一致^[5,6]。

把沙美特罗和丙酸氟替卡松放在一个吸入装置可方便患者使用,提高用药依从性。此外,由于以同一装置同一方式同时吸入,药物可等比均匀地沉积在气道,更能发挥两者的协同效果,从而提高其药物疗效。本研究结果表明,在缓解症状和减少喘乐宁的使用上,复方粉剂组均优于联合治疗组。Pyke 等对该两药的复方制剂及单方联合应用的四个双盲、双模拟、等效性试验进行了荟萃分析,总例数达 1 210 例,结果显示复方制剂组 PEFam 增加较单方联合组更高,进一步证明了复方制剂的疗效较两药分别应用联合治疗的疗效更好。

对哮喘的治疗,除减轻临床症状,改善肺功能外,提高患者的生命质量亦越来越受到人们的重视。本研究同时进行了 AQLQ 调查。AQLQ 用于评价哮喘的治疗对哮喘患者的生命质量的影响。其设计反映了哮喘对患者生命功能的影响,包括活动受限、症状的影响、情绪作用、环境刺激 4 个领域共 32 个问题,综合后产生综合生命质量评分。AQLQ 作为一种评价和鉴别工具,已被证实有可重复性、敏感性和有效性^[7,8]。本研究结果显示,6 周治疗后生命质量各项评分及综合评分显著提高,但两组比较无差异。

两组治疗的耐受性均良好,其不良事件和不良反应的发生种类及频率相似,两组间比较差异无显著性($P = 0.377$)。药物不良反应主要表现为心悸、口咽部不适和声音嘶哑,停药后很快消失。治疗过程中无口咽部真菌感染发生。无发

生严重的药物不良反应。研究过程中共有 17 例患者中途退出研究,主要是由于失访和依从性差。

综上所述,吸入沙美特罗替卡松干粉治疗哮喘起效快、疗效显著,可以显著改善患者的生命质量,且安全性良好。与其两种成分分别吸入治疗比较疗效一致。在症状的改善和缓解症状药物使用上,沙美特罗替卡松干粉剂较联合用药疗效更好。

参 考 文 献

- 1 WHO/NHLBI Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institutes. Global strategy for asthma management and prevention. 1995.
- 2 中华医学会呼吸病学分会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). 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 261-264.
- 3 Ind PW, Dal Negro R, Colman NC, et al. Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in adults asthma: lung function and symptom. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: A415-A416.
- 4 Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ, 2000, 320: 1368-1373.
- 5 Bateman ED, Britton M, Carrillo J, et al. Salmeterol/Fluticasone (50/100 mcg) combination inhaler, a new, effective and well tolerate treatment for asthma. Clin Drug Invest, 1999, 16: 193-201.

- 6 Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, et al. Combined salmeterol 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg in the diskus device for the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 527-534.
- 7 Juniper E, Guyatt G, Ferrie P, et al. Measuring quality of life in Asthma. Am Rev Respir Dis, 1993, 147: 832-838.
- 8 Juniper E, Buist A, Cox F, et al. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. Chest, 1999, 115: 1265-1271.
- 9 Johnson M. The beta-adrenoceptor. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(5 Pt 3): S146-153.
- 10 Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, et al. Sustained activation of a G protein-coupled receptor via "anchored" agonist binding. Molecular localization of the salmeterol exosite within the 2-adrenergic receptor. J Biol Chem, 1996, 271: 24029-24035.
- 11 Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. Am J Physiol, 1995, 268 (1 Pt 1): 241-246.
- 12 Baraniuk JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticoids induce beta 2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155: 704-710.
- 13 Eickelberg O, Roth M, Lox R, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta 2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J Biol Chem, 1999, 274: 1005-1010.

(收稿日期: 2002-02-09)

(本文编辑: 王娟)

第四届全国哮喘学术会议征文通知

由中华医学会呼吸病学分会及中华结核和呼吸杂志编辑委员会主办的第四届全国哮喘学术会议, 将于 2002 年 10 月底在北京举行。此次会议的主要内容: (1) 交流近年来哮喘基础和临床研究成果; (2) 我国在 GINA 推广中的经验; (3) 讨论并通过新修订的“支气管哮喘诊治指南”。

此次会议的征文内容: (1) 哮喘的流行病学及危险因素调查; (2) 哮喘的发病机制研究; (3) 哮喘的治疗; (4) 哮喘社区防治经验; (5) 特殊类型哮喘的诊断与治疗。会议期间, 将邀请国内外著名专家做专题学术报告。

征文要求: (1) 未曾公开发表; (2) 4 000 字以内全文 1 份, 1 000 字非结构性摘要 2 份, 计算机打印并附软盘(以 Word 或纯文本格式保存); (3) 完整、清晰地书写作姓名、单位名称、通讯地址和邮政编码, 以及可以联系的电话号码和(或)Email, 并附单位介绍信。信封上请注明“哮喘会议征文”。

来稿请寄: 北京市东四西大街 42 号中华结核和呼吸杂志编辑部戎建琴同志, 邮编 100710。截稿日期: 2002 年 6 月 30 日(以邮戳为准)。

重症肺炎论坛征文通知

重症肺炎是呼吸系统感染临床处理中面临的最重要挑战之一。为促进和交流该领域的研究, 提高重症肺炎的临床诊治水平, 中华医学会呼吸病学分会感染学组与中华结核和呼吸杂志编辑部定于 2002 年 10 月在江苏镇江举办重症肺炎论坛, 欢迎踊跃投稿。

征文内容: (1) 重症肺炎的流行病学研究; (2) 病原学(社区获得性和医院获得性重症肺炎)及其抗生素敏感性; (3) 抗菌治疗与评价(包括经验性治疗); (4) 免疫抑制和其他特殊人群肺炎; (5) 预防与控制; (6) 基础研究; (7) 其他。

来稿必须是在国内外未公开发表者, 字数控制在 4 000 字左右, 并附 1 000 ~ 1 500 字的摘要。截稿日期 2002 年 6 月 30 日。来稿请寄至北京东四西大街 42 号中华结核和呼吸杂志编辑部, 并请于信封左上角注明“重症肺炎论坛征文”字样。