

小剂量皮质类固醇合并复方甲氧那明对支气管哮喘的治疗作用

杨海芸, 陈素英, 陈胜良, 牟 姗(上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200001)

摘要 目的:研究小剂量皮质类固醇合并复方甲氧那明对哮喘患者的疗效及对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响。**方法:**96例轻、中度的哮喘患者随机分成两组。CA组(Corticosteroid/Asmeton组)49例:给予复方甲氧那明(阿斯美)2#tid口服,加二丙酸倍氯米松(BDP)每天300 μ g吸入;C组(Corticosteroid组)47例:仅给予BDP每天600 μ g吸入。疗程12周。**结果:**治疗前、后的症状计分:CA组分别为(1.8 \pm 0.7)和(0.13 \pm 0.16),C组分别为(1.9 \pm 0.9)和(0.13 \pm 0.15),两组治疗前、后比较差异均有显著性($P < 0.01$);12周使用速效 β_2 受体激动剂的次数CA组(2.3 \pm 1.3)与C组(5.9 \pm 1.4)比较差异有显著性($P < 0.05$);C组治疗前后的血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)水平为(31 \pm 11)ng/L和(20 \pm 9)ng/L、基础血浆皮质醇浓度为(97 \pm 53) μ g/L和(84 \pm 43) μ g/L以及ACTH激发后血浆皮质醇的变化率为(156 \pm 78)%和(75 \pm 44)%,前后比较差异有显著性($P < 0.05$),而CA组则无统计学差异。**结论:**低剂量皮质类固醇的吸入合并复方甲氧那明(阿斯美)可降低较高剂量皮质类固醇对下丘脑-垂体-肾上腺的抑制作用且具相同的疗效。

关键词 皮质类固醇;复方甲氧那明;支气管哮喘

中图分类号:R256.12

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)02-0088-04

Effect of low dose of inhaled corticosteroid combined with asmeton on treatment of bronchial asthma

YANG Hai-yun, CHEN Su-ying, CHEN Sheng-liang, MOU Shan (Department of Internal Medicine, Affiliated Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of low dose of inhaled beclomethasone dipropionate (BDP) combined with asmeton on clinical symptoms, bronchial responsiveness and hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA). **Methods:** 96 patients with mild-moderate bronchial asthma were randomly divided into CA and C groups. 49 subjects in group CA were treated with asmeton (2# tid) and inhaled BDP (300 μ g/day), 47 cases in group C received inhaled BDP (600 μ g/day). **Results:** Before and 12 weeks after the treatment, symptom scores for group CA were (1.8 \pm 0.7) and (0.13 \pm 0.16), and those for group C were (1.9 \pm 0.9) and (0.13 \pm 0.15), which were remarkably improved in both groups ($P < 0.01$). Frequency of using inhaled β_2 agonist to relieve nocturnal asthmatic attacks in group C (5.9 \pm 1.4) was significantly greater than that in group CA (2.3 \pm 1.3), ($P < 0.05$). Plasma ACTH concentrations, basic cortisol levels and cortisol responses to ACTH before and 12 weeks after the treatment in group C were (31 \pm 11) ng/L and (20 \pm 9) ng/L, (97 \pm 53) μ g/L and (84 \pm 43) μ g/L, (156 \pm 78)% and (75 \pm 44)% respectively, which were decreased significantly after the treatment ($P < 0.05$). There were no such changes in group A. **Conclusion:** It was suggested that asmeton combined with low dose of inhaled BDP might have the same effect on relief of clinical symptoms and bronchial responsiveness, without suppression on HPAA function, comparing with relatively higher dose of inhaled BDP.

KEY WORDS corticosteroid; asmeton; bronchial asthma

皮质类固醇吸入已成为治疗支气管哮喘的主要药物。近年来,有不少学者采用加大剂量的皮质类固醇吸入以期更好地控制哮喘的发作或恶化,并取得了一定效果。但是长期应用这种剂量有可能抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)功能,造成骨质疏松或抑制儿童生长,因而适当降低

剂量减少副作用是需要探讨的课题。有文献报道,小剂量皮质类固醇吸入合并口服茶碱治疗哮喘取得良好疗效^[1], β 受体激动剂与激素联用治疗哮喘也广泛受到公认。因此,本次试验目的在于观察小剂量皮质类固醇吸入合并含茶碱和 β 受体激动剂的复方甲氧那明(阿斯美),对哮喘患者临床症状的治疗效果,并观察此种组合能否降低较高剂量皮质类固醇对下丘脑-垂体-肾上腺的抑制作用。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料 对象于 2005 年 6 月至 12 月间,按 1993 年全国哮喘会议诊断标准诊断的轻、中度的哮喘患者 96 例,男 45 例,女 51 例,年龄 23~69 岁,所有患者随机分成激素/阿斯美(CA 组)、单纯激素(C 组)两组。CA 组 49 例,男 23 例,女 26 例,年龄(41±10)岁;C 组 47 例,男 22 例,女 25 例,年龄(39±12)岁。所有患者入选前 4 周内未使用过皮质类固醇药物,且无哮喘发作,未曾规则使用解痉平喘药物;近 2 周内无合并下呼吸道感染;无合并严重心、肺、肝等系统的疾病;对茶碱无过敏反应,所有患者无吸烟史,经统计处理两组患者的各项指标在治疗前差异无显著性。

1.2 方法 CA 组患者给予二丙酸倍氯米松(BDP,商品名:必可酮,葛兰素制药生产)干粉剂 100 μ g 吸入,每天 3 次,加上复方甲氧那明(商品名:阿斯美,三共制药研发生产) 2[#] tid 口服;C 组患者仅给予 BDP 干粉吸入 200 μ g tid。两组的疗程共为 12 周,当出现哮喘症状时仅允许吸入沙丁胺醇干粉剂(商品名:喘乐宁,葛兰素制药生产),每次 400 μ g,每个患者都经过有经验的医生训练并掌握雾化吸入器的使用方法,患者必须如实记录每天使用的次数,不得服用其它 β 受体激动剂。所有患者在用药前、6 周和 12 周后分别观察以下指标。

1.2.1 症状计分 按照 1993 年中华人民共和国卫生部制定的全国哮喘会议诊断标准进行:

咳嗽:0 分 无咳嗽;

- 1 分(轻度,+):间歇咳嗽,不影响正常生活;
- 2 分(中度,++):介于轻度和重度之间;
- 3 分(重度,+++):昼夜咳嗽频繁或阵咳,影响正常生活。

痰量:0 分 无咳痰;

- 1 分(轻度,+):昼夜咳痰 5~10mL;
- 2 分(中度,++):昼夜咳痰 51~100mL;
- 3 分(重度,+++):昼夜咳痰 100mL 以上。

喘息:0 分 无咳嗽;

- 1 分(轻度,+):间歇喘息,不影响正常生活;
- 2 分(中度,++):介于轻度和重度之间;
- 3 分(重度,+++):昼夜频繁喘息、呼吸困难甚至气道痉挛,影响正常生活。

1.2.2 沙丁胺醇干粉剂(400 μ g)使用的次数

1.2.3 血浆皮质醇浓度 用放射免疫法测定基础血浆皮质醇浓度以及在促肾上腺皮质激素(ACTH、25 单位肌肉注射)激发 15~20min 后的血浆皮质醇浓度;

1.2.4 放射免疫法测定血浆 ACTH 的浓度。

以上各项检查均在上午 9~12 时进行。

1.3 统计学处理 以 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示,用 SAS 软件进行自身和组间的 t 及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后症状积分比较 临床疗效治疗 6 及 12 周后症状计分与治疗前比较,差异均有显著性($P < 0.01$);两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的临床效果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	症状计分		
		0 周	6 周	12 周
CA	49	1.8±0.7	0.5±0.6 ¹⁾	0.13±0.16 ¹⁾
C	47	1.9±0.9	0.4±0.6 ¹⁾	0.13±0.15 ¹⁾

¹⁾ $P < 0.01$,与治疗前比较

2.2 两组沙丁胺醇干粉剂使用次数比较 沙丁胺醇干粉剂(400 μ g)的使用次数,C 组的较 CA 组显著增多($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的速效 β_2 受体激动剂使用次数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	沙丁胺醇干粉剂(400 μ g)每周使用次数	
		6 周	12 周
CA	49	3.5±1.7	2.3±1.3
C	47	6.3±2.5 ¹⁾	5.9±1.4 ¹⁾

¹⁾ $P < 0.05$,与 CA 组比较。

2.3 两组用药前后 ACTH 和血浆皮质醇变化率比较 CA 组在用药前及 12 周后血浆 ACTH 浓度及 ACTH 激发后血浆皮质醇的变化率无显著性差异($P > 0.05$);而 C 组血浆 ACTH 浓度及 ACTH 激发后血浆皮质醇的变化率治疗前后差异显著($P < 0.05$),该组患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能受到一定抑制。详见表 3。

3 结论与讨论

3.1 支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症。这种炎症使易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并可引起气道缩窄,表现为反复发作性喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽等症状。随着人们对哮喘认识的不断深入,治疗的重点已从单纯缓解气道平滑肌痉挛,转为以预防、防治气道炎症为主的综合治疗^[1,2]。皮质类固醇可以阻止上述的气道炎症过程,而且长期的皮质类固醇吸入治疗对抑制气管的

炎症是有效的。不少学者采用加大剂量的二丙酸倍氯米松 (BDP) 或丁地曲炎松 (BUD) 吸入, 每天 1 200 ~ 1 600 μg 以更好地控制哮喘的发作或恶化, 取得了一定的效果, 但长期使用会引起全身的副作用, 特别是下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (HPAA) 功能的抑制^[3,4], 这种抑制作用的产生是迅速的, 可在用药的几分钟或几小时后出现, 并持续整个治疗过程。有文献报道每天使用泼尼松 5 mg 口服, 即使 5d 也会出现肾上腺皮质功能的抑制^[5], 因此有必要降低皮质激素的剂量。本组试验两组患者在治疗 6 周及 12

周后临床症状明显改善, 此在一定程度上说明加用激素/阿斯美组的抗炎效果与单独较大剂量激素吸入组疗效相当。Crescioli 等^[6]亦观察到茶碱可明显抑制乙酰胆碱诱发的气道高反应性。黄海露等^[7]报道了联合用药可降低患者外周血嗜酸细胞阳离子蛋白 (ECP) 的作用, 且较单用高剂量 BDP 吸入者强, 说明了前者的抗炎作用更有效。对于下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (HPAA) 的抑制作用, 单用激素组发生率较高, 与国内外相关文献^[8,9]报道相当, 明显高于激素/阿斯美组。

表 3 两组患者治疗前后 HPAA 功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 ACTH 浓度 (ng/L)		血浆皮质醇基础浓度 ($\mu\text{g/L}$)		ACTH 激发后血浆皮质醇			
	0 周	12 周	0 周	12 周	浓度 ($\mu\text{g/L}$)		变化率 (%) ¹⁾	
					0 周	12 周	0 周	12 周
CA 组 49	30 \pm 9	27 \pm 12	98 \pm 56	96 \pm 57	183 \pm 73	177 \pm 75	123 \pm 47	113 \pm 64
C 组 47	31 \pm 11	20 \pm 9 ²⁾	97 \pm 53	84 \pm 43 ²⁾	203 \pm 85	139 \pm 75 ²⁾	156 \pm 78	75 \pm 44 ²⁾

¹⁾ 变化率 = (激发后皮质醇浓度 - 基础皮质醇浓度) / 基础皮质醇浓度 \times 100%。

²⁾ $P < 0.05$, C 组在治疗前后比较。

3.2 阿斯美是氨茶碱的复方制剂。有文献报道小剂量激素吸入合并口服茶碱治疗哮喘取得良好疗效, 其作用机制包括非特异抑制 cAMP 磷酸二酯酶同功酶, 在受体水平上拮抗腺苷, 并可兴奋呼吸中枢和呼吸肌。近几年研究结果显示, 小剂量茶碱具有抗炎作用和免疫调节作用^[10]等, 这些作用实际上可能是茶碱治疗哮喘的重要机制^[11-13]。此外氨茶碱还可干扰炎症性细胞因子, 如肿瘤坏死因子 α (TNF - α) 的活性及其引起的气道高反应性^[14]。Kips 等^[15]报道了茶碱甚至在 3 ~ 5 mg/L 的血浆浓度时也能抑制中性粒细胞在气道的聚集。另外茶碱还可抑制白细胞介素 2 (IL - 2) 的释放^[16]。茶碱类药物还能直接兴奋延髓, 使呼吸中枢对 CO₂ 的敏感性增加, 呼吸加快、加深, 换气量增加, 从而使血中 CO₂ 张力降低, 这是该类药物对呼吸中枢的兴奋作用、舒张支气管平滑肌和改善肺血流量的结果, 本类药物对呼吸中枢的兴奋作用是直接的而非间接反射所致, 因为去除颈动脉体和主动脉体的神经后, 此作用仍然存在^[17], 茶碱还能增强膈肌收缩力, 尤其是在膈肌收缩无力时作用更显著, 因此对改善呼吸功能有益^[18]。

3.3 阿斯美复方制剂中还有 β 受体激动剂盐酸甲氧那明以及外周镇咳药那可丁及氯苯那敏缓解哮喘并发的咳嗽及气道高敏性症状, 是国内常用的经典平喘药物。甲氧那明和氨茶碱有协同作用, 小剂量时即可增加疗效^[17,19], 故激素/阿斯美组速效 β_2 受体激动剂次数明显减少, 使患者生活质量明显提高。另外, 阿斯美中的氨茶碱日剂量 (150mg) 远小于一

般茶碱使用剂量, 使用十分安全。

综上所述, 小剂量皮质类固醇合并复方甲氧那明 (阿斯美) 对哮喘患者与较大剂量的激素吸入治疗疗效相当, 且对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (HPAA) 的功能无明显抑制作用, 并明显减少速效 β_2 受体激动剂次数。

参考文献:

- [1] 中华医学呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 5(20): 261.
- [2] 刘又宁. 浅谈支气管哮喘治疗的几个问题[J]. 中华内科杂志, 1996, 4(35): 219.
- [3] 张祖盼. 哮喘的糖皮质激素治疗[J]. 医师进修杂志, 1996, 11(19): 2.
- [4] 张珍祥. 糖皮质激素对哮喘的治疗作用[J]. 医师进修杂志, 1997, 20: 619.
- [5] Hicklin JA, Wills MR. Plasma "cortisol" response to synacthen in patients on long-term small-dose prednisone therapy[J]. Ann Rheum Dis, 1968, 27: 33.
- [6] Crescioli S, Spinazzi A, Plebani M, et al. Theophylline inhibits early and late asthmatic reactions induced by allergens in asthmatic subjects[J]. Ann Allergy, 1991, 66: 245.
- [7] 黄海露, 孙宝清, 李 靖, 等. 低剂量皮质类固醇吸入结合口服茶碱对哮喘患者骨钙素及嗜酸细胞阳离子蛋白水平的影响[J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 200.
- [8] Gaddie JA. Dose-response study in chronic bronchial asthma[J]. Lancet, 1973, 2: 280.
- [9] 陈爱欢, 张纯青, 钟南山. 二丙酸倍氯米松吸入疗法对哮喘儿童下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能的影响[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36: 119.

(下转第 93 页)

4.3 结果 156例外阴白色病变经胎盘肽注射液治疗后的疗效分析分别见表2、表3和表4。

表2 胎盘肽注射液治疗156例外阴白色病变临床症状改善情况

症状	总例数(%)	消失数(%)	缓解数(%)	无变化(%)
瘙痒	146(93.6)	134(91.8)	12(8.4)	0(0)
皲裂	53(33.9)	52(97.3)	1(2.7)	0(0)
溃疡	28(81.8)	27(96.4)	11(3.6)	0(0)
颜色改变	151(96.8)	77(51.2)	74(48.8)	0(0)
弹性降低	139(89.1)	69(49.7)	66(47.5)	4(2.8)

表3 156例外阴白色病变病理分型与近期疗效分析

	总例数	治愈(%)	显效(%)	无效(%)
鳞形细胞增生型	75	45(60.0)	30(40.0)	0(0)
硬化苔癣型	81	42(51.8)	39(48.2)	0(0)
合计	156	87(55.8)	69(44.2)	0(0)

表4 156例外阴白色病变病理分型的年龄分布与疗效分析

组别 (岁)	鳞形增生型				硬化苔癣型			
	例数	治愈	显效	无效	例数	治愈	显效	无效
16~20	3	1	0	0	2	2	0	0
21~30	5	4	1	0	13	8	5	0
31~40	23	13	10	0	29	15	14	0
41~50	27	15	12	0	21	10	11	0
51~60	11	7	4	0	7	3	4	0
61~70	6	4	2	0	8	4	4	0
>70	2	1	1	0	1	0	1	0
合计	75				81			

5 讨论

5.1 在胎盘肽注射液的生产过程中对鲜胎盘的原料及生产工艺有着非常严格的要求:胎盘必须取自健康产妇,凡患有肝炎、恶性肿瘤、免疫缺陷症、艾滋病、性病(梅毒、淋病)、急性传染病、人工流产、死胎、各种畸形儿胎盘、外观不正常、保存和运输不妥而变质者均不能使用;胎盘娩出后立即取脐血,在24h内作HBV等各项病毒检测;工艺过程中,采用了国际通用的60℃,水浴灭活10h等病毒灭活工艺。

5.2 胎盘中活性成分众多,包括人胎盘免疫调节肽

(HPIF,又名胎盘肽 PIP、人胎盘因子、人胎盘转移因子)、人胎盘谷胱甘肽 S-转移酶(CST- π 抗体)以及其他抗体、 β 干扰素(IFN- β)、类似凝血因子的纤维蛋白稳定因子、含氮脂多糖、红细胞生成素等。还有多种激素、多种酶(如溶菌酶、组胺酶),另含有15种化学元素和微量元素^[5]。胎盘肽是一种无色透明、可透析、可超滤、不耐热的多肽,蛋白质反应阴性,分子量为3 800~5 000,内含17个氨基酸。胎盘肽注射液是采用现代生物技术,从健康产妇胎盘中提取的多肽注射液,主要含多种生物活性的氨基酸和肽类,有研究认为外阴营养不良与免疫功能低下有关,胎盘肽注射液治疗外阴营养不良取得较好疗效同时也证明胎盘肽注射液具有提高机体免疫功能的作用。

5.3 采用胎盘肽注射液治疗外阴白色病变疗效显著,本研究中,对156例患者的治疗结果显示,治愈率可达55.8%,有效率达100%,观察中发现,此治疗方法不受年龄及病理分型的影响,各治愈率无显著差异($P > 0.05$),在各种症状中,对瘙痒、皲裂和溃疡的改善较明显,这三种症状的消失数分别为134例,52例和27例,颜色和弹性的改善较困难。在治疗中发现,采用皮内注射胎盘肽注射液症状改善较快,多数患者对疼痛能够忍受,个别患者不能忍受可加1支利多卡因注射液。

参考文献:

[1] Lawrence HS. Experimental study of placental immunoregulation factor[J]. Immun, 1990,11:195.
 [2] 张光曙. 胎盘转移因子的研究与应用[M]. 北京:中国科学技术出版社,1992:3.
 [3] 中国药典[S]. (2005年版二部):附录,2005:6,22,84,85.
 [4] 中国生物制品规程[S]. 1995年版,1995:43.
 [5] 骆和生,罗鼎辉. 免疫中医学——中药免疫药理与临床[M]. 北京:中国协和医科大学北京医科大学联合出版社,1999:87

收稿日期:2006-03-27

(上接第90页)

[10] Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal[J]. Eur Respir J, 1994, 7:579.
 [11] 杜耀广. 茶碱临床应用的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21:196.
 [12] 钟南山, 徐军. 茶碱类药物在治疗哮喘及慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21:6.
 [13] 陈莉. 氨茶碱对支气管哮喘外周血T淋巴细胞亚群比值影响的临床观察[J]. 医师进修杂志, 1997, 20:317.
 [14] Kips JC, Tavernier JH, Peleman RA, et al. Effect of theophylline on endotoxin and tumor necrosis factor induced airway changes in an *in vivo* animal model[J]. Int Arch Allergy Appl Immunol,

1992, 99:478.
 [15] Kips JC, Tavernier J, Parwel R. Tumor necrosis factor (TNF) causes bronchial hyperresponsiveness in rats[J]. Am Rev Respir Dis, 1992, 145:332.
 [16] Mary D, Aussel C, Ferrua B, et al. Regulation of interleukin-2 synthesis by cAMP in human T-cells[J]. J Immunol, 1987, 139:1179.
 [17] 杨藻宸. 医用药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997:635.
 [18] 汤光, 李大魁. 现代临床药理学[M]. 北京:化学工业出版社, 2003:467.
 [19] 徐叔云. 临床药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:546.

收稿日期:2006-06-16