

不同剂量糖皮质激素治疗老年哮喘急性发作的对比研究

丁春梅¹ 胡承平^{1,2} 熊翔凤¹ 刘荣辉¹ 秦 勇²

(1 上海市浦东新区迎博社区卫生服务中心 上海 200125 2 上海市第七人民医院 上海 200137)

摘要 目的 探讨不同剂量吸入型糖皮质激素(ICS)治疗老年哮喘急性发作的疗效及安全性分析。方法 将 108 例老年哮喘急性发作患者随机分为 A 组(34 例)、B 组(38 例)和 C 组(36 例),分别吸入布地奈德 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗 3 个月后再随机分为低剂量组(200 $\mu\text{g}/\text{d}$ $n=$)和高剂量组(400 $\mu\text{g}/\text{d}$)进行维持治疗,并随访观察 12 个月。结果 治疗 3 个月后,三组的临床症状评分、肺功能较治疗前均有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组、C 组治疗后的临床症状评分、肺功能及症状消失时间均显著优于 A 组,而 B 组、C 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组和 B 组不良反应的发生率分别为 5.9%、10.5%,显著低于 C 组 30.6%,差异有统计学意义($P<0.05$)。维持治疗期间,低剂量组复发率为 21.2%,高剂量组为 20.4%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 老年哮喘急性发作患者给予 ICS 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗剂量及 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 维持剂量即可取得较好的治疗效果,可减少不良反应,提高患者的耐受性。

关键词 哮喘急性发作 老年 布地奈德 剂量

中图分类号 R562.25 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)18-3529-03

Comparative of Different Doses of Corticosteroids in Elderly Asthma Acute Attack Patients

DING Chun-mei¹, HU Cheng-Ping^{1,2}, XIONG Xiang-feng¹, LIU Rong-hui¹, QIN Yong²

(1 Ying Bo Community Health Center of Shanghai Pudong New Area, Shanghai, 200125, China;

2 The Seventh People's Hospital of Shanghai, Shanghai, 200137, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect and safety of different doses corticosteroids on the treatment of elderly bronchial asthma acute attack patients. **Methods:** 108 patients with bronchial asthma acute attack were randomly divided into three groups including A group ($n=34$), B group ($n=38$) and C group ($n=36$), which inhaled budesonide for 200 $\mu\text{g}/\text{d}$, 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ and 800 $\mu\text{g}/\text{d}$, respectively. After 3 months treatment, the patients were divided randomly into two groups including low dose group (200 $\mu\text{g}/\text{d}$, $n=54$), high dose group (400 $\mu\text{g}/\text{d}$, $n=54$), which inhaled 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ and 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ of maintenance doses budesonide, and all the cases were followed-up for 12 month. **Results:** After treatment for 12 months, the symptoms scores, lung function were significantly different from those before treatment. There was significantly difference between B group and A group in the symptoms scores, lung function and the time of the symptoms disappeared ($P<0.05$). The situation was the same between C group and A group, and there was significant difference between B group and C group ($P>0.05$). The rate of side effect in A group and B group were 5.9% and 10.5%, respectively, which was significantly lower in A group than C group ($P<0.05$). During the maintenance treatment, the recurrence rate in low dose group and high dose group was not statistically different (21.2% vs.20.4%). **Conclusions:** The treatment doses of 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ and maintenance doses of 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ for elderly bronchial asthma acute attack patients could be effective to reduce the side effect and improve patients' tolerance.

Key words: Asthma acute attack; Elderly; Budesonide; Dose

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)18-3529-03

前言

支气管哮喘是一种以反复发作的喘息、胸闷、气促或咳嗽等症状为特征的慢性气道呼吸系统疾病,其发病与一系列的细胞因子及炎性介质的作用有关。目前我国老年性哮喘的发病率约为 3%~10%^[1],且随着社会老龄化,发病率呈逐年上升趋势。糖皮质激素吸入(ICS)是目前临床上公认的治疗哮喘最有效的方法^[2,3],而国内对于其治疗老年哮喘急性发作的剂量选择尚未完全统一,且量效关系仍有待证实^[4]。本研究应用不同剂量糖皮

质激素治疗老年哮喘急性发作患者,旨在探讨其适宜的治疗剂量,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006 年 1 月~2010 年 12 月我院收治的 108 例老年哮喘急性发作患者,其中男 61 例,女 47 例,年龄 60~81 岁,平均(67.6 $\pm$ 7.8)岁,病程 2~12h。入组标准:①均符合《支气管哮喘防治指南》的诊断标准^[1],并经冠状动脉造影确诊;②年龄大于 60 岁;③近 4 周内未接受糖皮质激素治疗;④排除合并呼吸、心力衰竭等严重并发症,无严重心、肝、肾及恶性病变。根据 ICS 剂量,将所有患者随机分为 A 组(34 例)、B 组(38 例)和 C

作者简介:丁春梅(1976-),女,主治医师,研究方向:全科临床;

电话:13651662826 E-mail: chunmei_0@126.com

(收稿日期:2012-01-10 接受日期:2012-02-06)

组(36例)。三组患者年龄、性别、病程等差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予吸氧、抗感染、祛痰、支气管舒张药及补液等常规对症治疗。在此基础上,以氧气作为驱动力雾化吸入布地奈德(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20030411):A组、B组和C组分别吸入布地奈德200 μg/d、400 μg/d、800 μg/d,均为2次/d,疗程为3个月。疗程结束后给予患者ICS维持治疗,将患者随机分为2组,低剂量组(54例)和高剂量组(54例)分别吸入布地奈德200 μg/d、400 μg/d,均为1次/d,治疗12个月,随访观察2组复发率。

1.3 观察指标

两组患者分别于治疗前、治疗3个月后评估临床症状评分、峰值呼气流速(PEF)、第一秒用力呼气量(FEV1)及用力肺活量比值(FVC)。同时观察治疗期间的不良反应及随访中的复

发情况。其中临床症状评分的分级:0分:无任何不适;1分:轻度症状,但不影响日常生活;2分:中度症状,日常生活受限;3分:重度症状,严重影响日常生活。

1.4 统计学方法

采用SPSS17.0进行统计学分析,计数资料比较采用χ²检验,计量资料比较采用t检验,P<0.05视为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后临床症状评分及肺功能改善情况比较

三组患者治疗前临床症状评分及肺功能对比,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,三组的临床症状评分及肺功能较治疗前均有显著改善,差异有统计学意义(P<0.05)。B组、C组治疗后的临床症状评分、肺功能均显著优于A组,而B组、C组之间差异无统计学意义(P>0.05)(表1)。

表1 三组治疗前后临床症状评分及肺功能改善情况比较(̄x±s)

Table 1 Comparisons of clinical symptoms and lung function improvement before and after treatment among three groups (̄x±s)

Group	n	Treatment time	Clinical score	Lung function	
				PEF(L/s)	FEV1/FVC(%)
Group A	34	Before treatment	5.84± 2.16	3.42± 1.03	29.45± 7.34
		After treatment	1.32± 0.74*	3.95± 1.51*	54.35± 9.78*
Group B	38	Before treatment	6.01± 2.23	3.35± 0.99	30.53± 7.74
		After treatment	0.65± 0.48*	4.83± 1.12*	66.27± 11.42*
Group C	36	Before treatment	5.97± 2.14	3.51± 1.15	31.05± 8.02
		After treatment	0.58± 0.51*△	5.04± 1.27*△	64.54± 12.66*△

Note: Compared within groups before treatment * P<0.05; Compared with B group after treatment * P<0.05

2.2 症状消失时间与不良反应比较

B组、C组症状消失时间较A组短,差异有统计学意义(P<0.05);而B组与C组比较则无显著性差异(P>0.05)。三组

的主要不良反应为血压及空腹血糖升高、胃肠道不适等,其中A组和B组不良反应的发生率分别为5.9%、10.5%,显著低于C组30.6%,差异有统计学意义(P<0.05)。

表2 三组症状消失时间与不良反应比较

Table 2 Comparisons of the time of symptoms disappeared and side effects among three groups

Group	n	Symptoms disappeared (week)	Rate of side effects (%)
Group A	34	7.9± 1.6	2(5.9) △
Group B	38	5.8± 2.1*	4(10.5)△
Group C	36	5.3± 1.9*	11(30.6)

Note: Compared with A group * P<0.05; Compared with C group △P<0.05.

2.3 复发情况比较

以维持剂量治疗并随访12个月,低剂量组和高剂量组分别有2例、5例患者中途退出治疗,低剂量组复发率为21.2%(11/52),高剂量组为20.4%(10/49),差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

支气管哮喘是临床上的常见病、多发病,其本质是由肥大细胞、嗜酸性细胞、T淋巴细胞等多种炎性细胞及炎症介质参与的气道慢性炎症性疾病^[5]。老年期是哮喘发病的第二高峰,同时由于老年人生理机能的减退,且常伴有其他慢性疾病,易促

使哮喘急性发作或加重^[6]。目前ICS是治疗老年哮喘急性发作的首选方法,其主要通过细胞内受体的基因组机制和细胞膜的非基因组机制发挥作用^[7]。大量临床研究证实,ICS可减少炎症介质及细胞因子的合成,迅速缓解患者的哮喘症状,解除气流受限,改善肺通气功能并纠正低氧血症,抑制气道黏膜下炎症反应,避免病情进一步加重,防止并发症的发生^[8-10]。

布地奈德作为一种吸入型糖皮质激素,以其吸入剂量小、耐受性好、全身副作用少及患者依从性较好等优势,已逐渐成为慢性哮喘长期治疗的一线药物^[11]。目前国内外关于ICS治疗老年哮喘急性发作的最佳剂量尚未达成共识,且对其剂量反应关系仍存在争议^[12,13]。国外文献报道,大、中、小剂量激素的疗效

相当^[14]。本研究对老年哮喘急性发作患者分别吸入布地奈德 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{d}$ 结果显示,治疗前后三组的临床症状评分及肺功能较治疗前均有显著改善($P<0.05$),再次证实了 ICS 治疗哮喘急性发作的有效性。B、C 组治疗后的临床症状评分、肺功能、症状消失时间均显著优于 A 组,而 B 组、C 组之间差异无显著性差异($P>0.05$),与国内相关报道一致^[15,16],说明 ICS 量效关系并不完全呈直线关系,对于中低等剂量的 ICS 疗效呈剂量依赖性,而大剂量 ICS 并未使疗效进一步增加^[17]。由于随着 ICS 剂量逐渐增加,ICS 对丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用增强,从而不良反应的发生可能性增加^[18,19]。本组研究也发现,C 组的不良反应发生率明显高于 A 组和 B 组。因此笔者建议以 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 作为老年哮喘急性发作患者的治疗剂量。

对于老年哮喘患者通常需长期维持应用糖皮质激素,以便于更好控制病情^[20]。本文还通过给予不同剂量 ICS 对患者进行维持治疗,随访研究发现,低剂量组(200 $\mu\text{g}/\text{d}$)复发率为 21.2%,稍高于高剂量组(400 $\mu\text{g}/\text{d}$)20.4%,但无显著性差异($P>0.05$),说明低剂量对于控制复发也具有较好效果,同时还可减轻患者经济负担,提高用药依从性,增强其治病自信心。因此笔者认为维持剂量以 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 为佳。综上所述,老年哮喘急性发作患者给予 ICS 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗剂量及 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 维持剂量即可取得较好的治疗效果,且可减少不良反应,提高患者的耐受性。但鉴于本研究样本量较小,观察时间较短,确定治疗老年哮喘急性发作的最佳剂量,尚待更多大样本前瞻性的研究进一步证实。

参考文献(References)

[1] 王海燕,张继友,孟鲁司特联合小剂量布地奈德治疗支气管哮喘的疗效观察[J].广西医学,2007,29(6):840-884
Wang Hai-yan, Zhang Ji-you. Clinical effect of montelukast combined with budesonide on bronchial asthma [J].Guangxi Medical Journal, 2007, 29(6):840-884

[2] 中华医学会呼吸病学哮喘学组.支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-185

[3] Donohue JF, Ohar JA. Effects of corticosteroids on lung function in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J].Proc Am Thorac Soc, 2004, 1(3):152-160

[4] 李海燕,丁兆勇,于文成.不同剂量甲基强的松龙治疗重症哮喘的效果[J].齐鲁医学杂志,2009,24(4):353-354
Li Hai-yan, Ding Zhao-yong, Yu Wen-cheng. The effects of different dosages of methylprednisolone in the treatment of severe asthma[J]. Medical Journal of Qilu, 2009, 24(4):353-354

[5] 汪俊兰,桂金贵,郭占霞,等.孟鲁司特钠治疗婴幼儿喘息性疾病临床观察[J].安徽医学,2010,31(6):664-665
Wang Jun-lan, Gui Jin-gui, Guo Zhan-xia, et al. Clinical observation of montelukast on infant wheezing diseases [J]. Anhui Medical Journal, 2010, 31(6):664-665

[6] 高虹霞.两种糖皮质激素治疗老年哮喘急性发作的疗效观察[J].临床荟萃,2006,21(10):1494
Gao Hong-xia. Effects of two different corticosteroids in elderly asthma acute attack patients[J].Clinical Focus, 2006, 21(10):1494

[7] Alangari AA. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in

asthma[J]. Ann Thorac Med, 2010, 5(3):133-139

[8] 陈建华.沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸急性发作的疗效[J].临床医学研究,2009,26(3):449-453
Chen Jian-hua. Efficacy of nebulized salbutamol combined with budesonide in treatment of acute attack of asthma in elderly patients [J]. Journal of Clinical Research, 2009, 26(3):449-453

[9] Donohue J F, Ohar J A. Effects of corticosteroids on lung function in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1(3):152-160

[10] 罗志娟,王栋.吸入糖皮质激素治疗咳嗽变异性哮喘的剂量研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2008,29(7):779-781
Luo Zhi-jun, Wang Dong. Research on the dosage of glucocorticoid inhalation in cough-variation asthma [J]. Journal of Qiqihar Medical College, 2008, 29(7):779-781

[11] 缪胜菊.不同剂量布地奈德气雾剂吸入治疗咳嗽变异性哮喘的效果观察[J].山东医药,2011,51(19):94-95
Miao Sheng-ju. Effects of inhaled different doses of budesonide on cough-variation asthma[J]. Shandong Medicine, 2011, 51(19):94-95

[12] Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: An overview of Cochrane systematic reviews[J]. Respir Med, 2006,100(8):1297-1306

[13] Mikhak Z. Dose-response studies of fluticasone propionate and budesonide: Classification based on asthma severity [J]. Allergy Asthma Proc, 2006, 27(5):402-411

[14] Abou-shala N, Macintyre N. Emergent management of acute asthma [J]. Med Clin North Am, 1996, 80 (4):677-699

[15] 陈萍,赵海涛,孙丽,等.全球哮喘防治倡议推荐糖皮质激素的半量吸入分级治疗支气管哮喘患者的疗效分析[J].中华结核和呼吸杂志,2005,28(7):458-463
Chen Ping, Zhao Hai-tao, Sun Li, et al. The efficacy of half of the Global Initiative for Asthma recommended dose of inhaled corticosteroids in the management of Chinese asthmatics [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2005, 28(7):458-463

[16] Zhou A-wang, Xia Bin, Chen Sheng-wei. Curative effect observation of inhaled corticosteroids at different doses for the cough variant asthma[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2007,16(15):2040-2041

[17] 邓伟吾.吸入性糖皮质激素治疗支气管哮喘 [J]. 临床肺科杂志,2009,14(2):143-144
Deng Wei-wu. Treatment of inhaled glucocorticoids in bronchial asthma [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2009, 14 (2): 143-144

[18] Zhong Nan-shan, Zheng Jing-ping, Liu Xiao-qing, et al. Comparative study of the effect and safety between inhaled salmeterol/fluticasone and inhaled salmeterol combined fluticasone in adult asthma[J]. Modern Medicine Journal of China, 2002, 25(6):371-374

[19] Wang Hua-feng, Du Peng-fei. Effects of salmeterol/fluticasone on child medium and heavy asthma acute attack[J]. Proceeding of Clinical Medicine,2008,17(5):388-389

[20] Hu Pei-cun, Zhang Huan-qing, Ye Ye-chun, et al. Therapeutic effect of different doses of inhaled corticosteroids on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthmatics[J]. Med J West China, 2006, 18(3):270-271