

多索茶碱片联合布地奈德治疗支气管哮喘的临床研究

贾渭¹, 蔡波¹, 孙平²

1. 延安市人民医院 药剂科, 陕西 延安 716000

2. 延安市人民医院 呼吸内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨多索茶碱片联合吸入用布地奈德混悬液治疗支气管哮喘的临床疗效。**方法** 选取2014年1月—2015年7月延安市人民医院收治的支气管哮喘患者96例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组给予吸入用布地奈德混悬液200 μg, 1次/d。治疗组在对照组的基础上口服多索茶碱片0.2 g, 2次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组临床疗效,比较两组患者临床症状消失时间、嗜酸粒细胞比例、呼出气一氧化氮(FeNO)、细胞因子水平、肺功能和ACT评分。**结果** 治疗后,对照组、治疗组的总有效率分别为77.1%、91.7%。两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组哮喘音消失时间、气喘消失时间、咳嗽消失时间均明显短于对照组,两组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3个月后,两组患者嗜酸粒细胞比例、FeNO均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的降低幅度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3个月后,两组患者IL-4水平显著降低,IFN- γ 水平明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善幅度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3个月后,两组FVC、FEV₁、FEV₁%、PEF明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的升高幅度均明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、3个月后,两组ACT评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的升高幅度均明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 多索茶碱片联合吸入用布地奈德混悬液可有效治疗支气管哮喘,降低患者嗜酸性粒细胞比例、FeNO、细胞因子,改善哮喘症状和肺功能,升高ACT评分,值得临床推广和应用。

关键词: 多索茶碱片; 吸入用布地奈德混悬液; 支气管哮喘; 嗜酸粒细胞比例; FeNO; 细胞因子水平; 肺功能; ACT评分
中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)06-0792-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.014

Clinical study on Doxofylline Tablets combined with budesonide in treatment of bronchial asthma

JIA Wei¹, CAI Bo¹, SUN Ping²

1. Department of Pharmacy, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

2. Department of Respiratory, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To discuss the clinical effect of Doxofylline Tablets combined with Budesonide Suspension for inhalation in treatment of bronchial asthma. **Methods** Patients (96 cases) with bronchial asthma in Yan'an People's Hospital from January 2014 to July 2015 were randomly divided into the control and treatment group, and each group had 48 cases. The patients in the control group were given udesonide Suspension for inhalation 200 μg, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Doxofylline Tablets on the basis of the control group 0.2 g, twice daily. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and disappearance times of clinical symptoms, eosinophils count, FeNO, cytokines, pulmonary function, and ACT score in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 77.1% and 91.7%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the wheeze disappeared time, wheezing disappearance time, and cough disappeared time in treatment group were shorter than those in control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 1 and 3 months, eosinophils count FeNO, and IL-4 level in two groups were significantly decreased, but IFN- γ level, FVC, FEV₁, FEV₁%, PEF, and ACT score were significantly

收稿日期: 2016-01-15

作者简介: 贾渭(1971—),男,陕西宝鸡人,主管药师,研究方向是心血管内科疾病的诊疗。Tel: 18509115966 E-mail: jiawei8866jw@163.com

increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Doxofylline Tablets combined with Budesonide Suspension for inhalation has clinical curative effect in treatment of bronchial asthma, and can decrease eosinophils count, FeNO, and cytokines, improve asthma symptoms and pulmonary function, increase ACT scores, which has a certain clinical application value.

Key words: Doxofylline Tablets; Budesonide Suspension for inhalation; bronchial asthma; eosinophils count; FeNO; cytokines; pulmonary function; ACT score

支气管哮喘是呼吸内科常见的疾病, 是一种慢性变态反应性气道炎症, 由多种炎症细胞介导, 易反复发作, 秋冬季节高发^[1]。目前支气管哮喘急性发作时临床常用止咳平喘、抗感染等综合治疗。布地奈德是肾上腺皮质激素, 可有效抑制急性发作时气道炎症反应, 减少相关腺体分泌, 并修复受损气道^[2]。多索茶碱是一种新型甲基黄嘌呤衍生物, 较氨茶碱对于抗炎、抗支气管痉挛效果显著, 且作用时间长, 起效时间快, 头痛、心动过速、恶心呕吐等不良反应发生率^[3]。本研究采用多索茶碱片联合布地奈德治疗支气管哮喘, 取得较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2015 年 7 月延安市人民医院收治的支气管哮喘患者 96 例, 均符合 2008 年中华医学会呼吸病学会制定的《支气管哮喘防治指南》中的诊断标准^[4]。其中男 57 例, 女 39 例, 年龄 18~72 岁, 平均 (40.1±16.4) 岁, 病程 1~20 年, 平均 (9.4±7.3) 年。所有患者均知情同意。

排除标准: 就诊前 2 周服用其他激素类药物或平喘药物的患者; 精神疾病或严重肝、肾、心脏疾病患者; 孕妇或哺乳期妇女。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组男 28 例, 女 20 例, 年龄 18~72 岁, 平均 (40.3±15.9) 岁, 病程 1~18 年, 平均 (9.3±7.1) 年; 治疗组男 29 例, 女 19 例, 年龄 18~67 岁, 平均 (39.7±16.5) 岁, 病程 1~20 年, 平均 (9.5±7.3) 年。两组患者在性别、年龄、病程上比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均进行预防呼吸道感染, 避免吸烟、祛痰、吸氧等常规哮喘教育。对照组给予吸入用布地奈德混悬液 (澳大利亚阿斯利康制药有限公司生产, 规格 2 mL: 1 mg/支, 产品批号 318461) 200 μg, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服多索茶碱片 (黑龙江福和星制药集团股份有限公司生产, 规格

0.2 g/片, 产品批号 141204) 0.2 g, 2 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 疗效判定标准

按照中华医学会呼吸病分会在 2003 年指定的《支气管哮喘防治指南》中的标准进行评估^[5]。显效: 哮喘发作基本消失, 偶有发作无需药物即可自行缓解, 肺部哮鸣音基本消失, FEV₁ 增加 25%~35%。有效: 哮喘发作较治疗前有所减轻, 肺部哮鸣音较治疗前有所减少, FEV₁ 增加 15%~25%。无效: 哮喘临床症状明显减少, FEV₁ 无明显改善或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

所有患者均在治疗时观察并记录临床症状哮鸣音、气喘和咳嗽消失时间。

治疗前及治疗后 1、3 个月抽取血液, 进行血常规检查, 检测嗜酸细胞比例; 采用单口呼气时应用标准化测量仪器测量呼出气一氧化氮 (FeNO); 应用 ELISA 法检测血清 γ-干扰素 (IFN-γ)、白细胞介素-4 (IL-4) 水平; 采用肺功能检测仪测量肺功能指标用力肺活量 (FVC)、第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、FEV₁%、呼气峰流速 (PEF)。

ACT (asthma control test) 评分^[6]包括 5 个问题, 每个问题 5 个选项, 根据所选项获取分数总和达到 25 分为哮喘完全控制; 20~24 分为哮喘得到良好控制, 但未完全控制; 20 分以下为哮喘未能得到控制。

1.5 不良反应

观察患者声音嘶哑、恶心、皮疹等不良反应。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 软件进行, 计量资料比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 17 例, 有效 20 例, 无效 11 例, 总有效率为 77.1%; 治疗组显效 25 例, 有效 19 例, 无效 4 例, 总有效率为 91.7%。两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后, 治疗组哮鸣音消失时间、气喘消失时间、咳嗽消失时间均明显短于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组嗜酸粒细胞比例、FeNO 比较

治疗 1、3 个月后, 两组患者嗜酸粒细胞比例、FeNO 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低幅度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组细胞因子水平比较

治疗前 IL-4、IFN- γ 水平比较差异无统计学意

义。治疗 1、3 个月后, 两组患者 IL-4 水平显著降低, IFN- γ 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善幅度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组肺功能比较

治疗前两组患者 FVC、FEV₁、FEV₁%、PEF 比较差异均无统计学意义。治疗 1、3 个月后, 两组 FVC、FEV₁、FEV₁%、PEF 明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高幅度均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	17	20	11	77.1
治疗	48	25	19	4	91.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s, n=48$)

Table 3 Comparison on disappearance times of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	哮鸣音消失时间/d	气喘消失时间/d	咳嗽消失时间/d
对照	5.5 ± 1.0	5.0 ± 0.7	5.8 ± 0.8
治疗	4.3 ± 0.9*	3.1 ± 1.1*	3.9 ± 1.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组嗜酸粒细胞比例和 FeNO 比较 ($\bar{x} \pm s, n=48$)

Table 3 Comparison on eosinophils count and FeNO between two groups ($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	嗜酸粒细胞比例/%			FeNO/($\times 10^{-9}$)		
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
对照	14.3 ± 3.2	11.9 ± 2.4*	8.4 ± 1.8*	41.6 ± 10.3	28.6 ± 3.8*	21.1 ± 2.5*
治疗	13.9 ± 2.7	7.7 ± 2.5* [▲]	3.5 ± 1.7* [▲]	45.2 ± 11.8	23.7 ± 3.1* [▲]	18.6 ± 4.3* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same period after treatment

表 4 两组细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n=48$)

Table 4 Comparison on cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	IL-4/(ng·L ⁻¹)			IFN- γ /(ng·L ⁻¹)		
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
对照	54.9 ± 7.1	50.1 ± 2.7*	46.9 ± 7.2*	70.9 ± 3.9	72.1 ± 2.6*	74.2 ± 3.8*
治疗	54.6 ± 7.8	47.4 ± 4.5*	38.3 ± 5.6* [▲]	71.5 ± 3.5	74.5 ± 2.4* [▲]	77.8 ± 2.1* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs the control group in same period after treatment

表5 两组 FVC、FEV₁、FEV₁%和 PEF 比较 ($\bar{x} \pm s, n=48$)
Table 5 Comparisons on FVC, FEV₁, FEV₁%, and PEF between two groups ($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	观察时间	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ %	PEF/(L·s ⁻¹)
对照	治疗前	2.1±0.4	1.4±0.5	71.5±2.1	68.2±4.8
	治疗 1 个月	2.5±0.2*	1.6±0.5*	73.0±2.2*	77.1±5.0*
	治疗 3 个月	2.8±0.5*	2.1±0.4*	75.8±5.1*	89.4±8.7*
治疗	治疗前	2.1±0.5	1.5±0.4	72.1±3.4	69.6±4.3
	治疗 1 个月	2.7±0.3*	2.3±0.3*▲	75.7±3.9*	84.2±6.6*▲
	治疗 3 个月	3.5±0.7*▲	3.0±0.3*▲	85.5±4.3*▲	94.8±5.1*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后同期比较: ▲P<0.05
*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs the control group in same period after treatment

2.6 两组 ACT 评分比较

治疗前两组患者 ACT 评分比较差异无统计学意义。治疗 1、3 个月后, 两组 ACT 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 (P<0.05); 且治疗组这些观察指标的升高幅度均明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05), 见表 6。

表6 两组 ACT 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=48$)
Table 6 Comparison on ACT scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	观察时间	ACT 评分/分
对照	治疗前	13.2±4.5
	治疗 1 个月	14.7±3.1*
	治疗 3 个月	19.2±2.8*▲
治疗	治疗前	12.8±4.1
	治疗 1 个月	19.1±3.3*▲
	治疗 3 个月	23.4±2.5*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后同期比较: ▲P<0.05
*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group in same period after treatment

2.7 两组不良反应比较

治疗组出现恶心患者 1 例, 进行相关对症处理后症状消失; 对照组出现声音嘶哑 1 例, 皮疹 1 例, 对症处理后痊愈。

3 讨论

支气管哮喘是一种可逆性的气道高反应性的慢性炎症疾病, 与免疫系统紊乱有一定关系, 其急性期可引起气短、咳嗽等症状, 严重时可能造成呼吸衰竭, 甚至死亡。支气管哮喘治疗的关键是迅速控制患者症状, 尽快缓解气道阻塞, 减轻气道高反应性, 清除气道分泌物, 并控制其炎症发生, 保证肺部通气、换气功能正常^[7-8]。

布地奈德是一种新型的糖皮质激素, 可有效抑制患者的气道炎症反应, 减少气道内黏液腺体的分泌, 并对部分气道组织有一定的修复作用。本研究应用布地奈德吸入剂可使药物微粒直接进入患者支气管及相应肺部组织, 以较大面积接触病变, 迅速发挥药物作用, 同时吸入的药物剂量较小, 可有效减少不良反应。多索茶碱是一种新型茶碱类药物, 抗炎、抗支气管痉挛作用显著, 平喘作用强大, 过去国内研究均静脉滴注多索茶碱 0.2 g/d, 较口服药物临床使用不便, 临床依从性差^[9]。本研究结果显示, 治疗 1、3 个月后, 治疗组嗜酸粒细胞比例、FeNO 较对照组明显下降, FVC、FEV₁、FEV₁%、PEF 明显升高, 哮鸣音消失时间、气喘消失时间、咳嗽消失时间均明显短于对照组, 治疗组总有效率明显高于对照组, 差异均具有统计学意义 (P<0.05)。提示布地奈德联合口服多索茶碱片可有效治疗支气管哮喘。Rajanandh 等^[10]研究结果显示, 布地奈德联合多索茶碱可有效控制患者哮喘发作, 明显改善患者肺功能, 降低患者 FeNO, 较联合噻托溴铵等效果更显著。蔡高翔等^[11]研究结果指出, 布地奈德雾化吸入联合多索茶碱静脉滴注可有效控制患者哮喘急性发作, 迅速缓解临床症状, 并可快速抑制过度炎症反应。Sauni 等^[12]研究结果表明, 布地奈德吸入剂联合多索茶碱静脉滴注可有效改善患者哮喘症状, 明显降低患者嗜酸性粒细胞比例。这均与本研究结果基本一致。但我国研究多采用布地奈德 400 μg/d 的剂量控制哮喘^[9,13-14], 国外 Busse 等^[15]大样本研究结果显示, 200 μg/次, 1 次/d 剂量可有效控制患者哮喘症状, 且减少药物副反应, 本研究采用布地奈德吸入剂 200 μg/d 联合口服多索茶碱片可有效控制哮喘发作, 两组不良反应发生率低, 经对症处理后痊愈。

ACT 评分表是评估哮喘症状控制的有效量表之一,具有快捷、简便、实用等特点。近年来有研究显示,ACT 评分表不仅可以评估患者哮喘症状的控制情况,还可以预测哮喘未来风险的作用^[16]。本研究结果显示,治疗 1、3 个月后,治疗组及对照组 ACT 评分比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这从另一个角度提示布地奈德雾化吸入联合口服多索茶碱可有效控制患者哮喘发作。

辅助性 T 淋巴细胞亚群 Th1/Th2 的功能失衡是哮喘免疫学发病机制,与哮喘的严重程度密切相关。国外研究显示, Th1 类细胞因子 IFN- γ 下降, Th2 类细胞因子 IL-4 增多,造成其平衡破坏,进而产生持久免疫功能抑制时哮喘发病的重要机制之一^[17]。本研究结果还发现,治疗 1、3 个月后,两组患者 IL-4 水平显著降低, IFN- γ 水平明显升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),这从其免疫学机制方面再次证明布地奈德雾化吸入联合口服多索茶碱可有效控制患者哮喘发作。

综上所述,多索茶碱片联合吸入用布地奈德混悬液可有效治疗支气管哮喘,降低患者嗜酸性粒细胞比例、FeNO、细胞因子,改善哮喘症状和肺功能,升高 ACT 评分,值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] Labre M P, Herman E J, Dumitru G G, *et al.* Public health interventions for asthma: an umbrella review, 1990-2010 [J]. *Am J Prev Med.*, 2012, 42(4): 403-410.
- [2] Rank M A, Hagan J B, Park M A, *et al.* The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 724-729.
- [3] Margay S M, Farhat S, Kaur S, *et al.* To study the efficacy and safety of doxophylline and theophylline in bronchial asthma [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(4): FC05-FC8.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-335.
- [5] 林江涛. 关于新修订的《支气管哮喘防治指南》的几点说明 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 130-131.
- [6] Melosini L, Dente F L, Bacci E, *et al.* Asthma control test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control [J]. *J Asthma*, 2012, 49(3): 317-323.
- [7] Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez J A, Weinmayr G, *et al.* Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24(4): 330-338.
- [8] Lovinsky-Desir S, Miller R L. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: a review of the latest advancements [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012, 12(3): 211-220.
- [9] 黎三明. 布地奈德联合多索茶碱治疗支气管哮喘的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2): 262-263.
- [10] Rajanandh M G, Nageswari A D, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study [J]. *Clin Ther.*, 2014, 36(4): 526-533.
- [11] 蔡高翔, 苏冬菊, 李彬斐. 多索茶碱联合布地奈德雾化吸入治疗对支气管哮喘急性发作的疗效观察 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49 (2): 149-153.
- [12] Sauni R, Verbeek J H, Uitti J, *et al.* Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2: CD007897.
- [13] 陈阳, 朱峰, 李琪. 泛福舒联合布地奈德对支气管哮喘患儿免疫功能的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(6): 409-411, 420.
- [14] 曹励强, 张秀琴. 多索茶碱注射联合布地奈德雾化对支气管哮喘急性发作的疗效及细胞因子水平的影响 [J]. 中国药业, 2014, 23(24): 27-29.
- [15] Reddel H K, Busse W W, Pedersen S, *et al.* Low-dose budesonide treatment reduces severe asthma-related events in patients with infrequent asthma symptoms at baseline: a post-hoc analysis of the start study [C]. American Thoracic Society 2015 International Conference Abstracts. Denver: American Thoracic Society, 2015: C32. Clinical Asthma II.
- [16] Nguyen V N, Chavannes N, Le L T, *et al.* The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients [J]. *Prim Care Respir J*, 2012, 21(1): 85-89.
- [17] Desai D, Brightling C. Cytokines and cytokine-specific therapy in asthma [J]. *Adv Clin Chem*, 2012, 57: 57-97.