

羧甲司坦联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘的临床研究

窦志芳, 陈乾华

航空总医院 呼吸科, 北京 100012

摘要: **目的** 考察羧甲司坦口服溶液联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床效果。**方法** 选取航空总医院2017年5月—2018年5月收治的支气管哮喘患者133例, 随机分成对照组(66例)和治疗组(67例)。对照组患者吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂, 1泡/次, 2次/d; 治疗组患者在对照组用药基础上口服羧甲司坦口服溶液, 10 mL/次, 3次/d。两组患者均连续治疗15 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者ACT和SF-36评分及血清 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-4(IL-4)和白细胞三烯B₄(LTB₄)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为80.30%, 显著低于治疗组的95.52%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者ACT评分和SF-36评分均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组ACT和SF-36评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清IFN- γ 水平显著升高($P < 0.05$), 血清IL-4、LTB₄水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组血清IFN- γ 、IL-4、LTB₄水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 羧甲司坦口服溶液联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘疗效显著, 且能够明显降低机体炎症水平, 可作为支气管哮喘的临床一线治疗方案。

关键词: 羧甲司坦口服溶液; 沙美特罗替卡松粉吸入剂; 支气管哮喘; 临床疗效; 白细胞三烯B₄; 不良反应

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)07-2046-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.025

Clinical study on carbostatin combined with salmeterol in treatment of bronchial asthma

DOU Zhi-fang, CHEN Qian-hua

Department of Respiration, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of carbostatin combined with salmeterol in treatment of bronchial asthma. **Methods** Patients (133 cases) with bronchial asthma in Aviation General Hospital from May 2017 to May 2018 were randomly divided into control (66 cases) and treatment (67 cases) groups. Patients in the control group were inhalation administered with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation, 1 inhalation/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Carbocysteine Oral Solution on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the ACT and SF-36 scores, IFN- γ , IL-4 and LTB₄ levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.30%, which was significantly lower than 95.52% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ACT and SF-36 scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IFN- γ levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but IL-4 and LTB₄ levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the IFN- γ , IL-4 and LTB₄ levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** carbostatin combined with salmeterol in treatment of bronchial asthma has significant clinical efficacy, and can significantly reduce the inflammation level, which can be used as a clinical first-line treatment for bronchial asthma.

Key words: Carbocysteine Oral Solution; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation; bronchial asthma; clinical efficacy; LTB₄; adverse reaction

支气管哮喘是呼吸内科常见的一种慢性气道炎症性疾病, 临床上以喘息、气急、咳嗽、气流受限

为主要临床特征, 症状常在夜间和清晨加重, 具有复发率高、难以治愈的特点^[1]。相关统计显示全球

收稿日期: 2019-01-04

作者简介: 窦志芳 (1975—), 女, 副主任医师, 主要从事慢阻肺和呼吸危重症研究。E-mail: douzf361@sina.com

支气管哮喘患者约有1亿人次,且随着环境污染的加重,该病的发病率逐年上升,严重影响着患者的身心健康^[2]。沙美特罗替卡松粉吸入剂是临床常用的复方制剂,其主要组分包含长效 β_2 受体激动剂沙美特罗和吸入性糖皮质激素丙酸氟替卡松,两者联用具有解除支气管痉挛、抗炎的双重功效^[3]。羧甲司坦口服溶液是临床常用的一种黏液调节剂,对支气管哮喘引起的黏稠痰液具有稀释作用,进而减轻患者咳嗽、咳痰症状^[4]。本研究将羧甲司坦口服溶液与沙美特罗替卡松粉吸入剂联合应用于支气管哮喘的治疗。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取航空总医院2017年5月—2018年5月收治的133例支气管哮喘患者作为临床试验对象,患者入组前经诊断均符合《中国支气管哮喘防治指南(基层版)》中对支气管哮喘的诊断标准^[5],其中男78例,女55例,年龄最小者31岁,年龄最大者72岁,平均年龄(52.97 ± 8.16)岁,患者发病病程1~16年,平均病程(6.15 ± 3.84)年。

排除标准:(1)患者有严重的肝、肾功能不全;(2)患者有其他严重呼吸道感染性疾病;(3)入组前2个月未参加过其它临床试验;(4)哺乳或妊娠期妇女;(5)未签订航空总医院伦理委员会知情同意书者;(6)不配合进行研究者。

1.2 药物

羧甲司坦口服溶液由广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂生产,规格10 mL/支,产品批号2150097;沙美特罗替卡松粉吸入剂由Glaxo Wellcome Production生产,规格50 μ g/250 μ g/泡,产品批号BT160573。

1.3 分组及治疗方法

133例支气管哮喘患者随机分成对照组(66例)和治疗组(67例),其中对照组患者男38例,女性患者28例,年龄32~72岁,平均年龄(53.16 ± 8.03)岁,患者发病年限1~15年,平均病程(6.04 ± 3.92)年;治疗组患者中男40例,女27例,年龄31~70岁,平均年龄(52.81 ± 8.26)岁,患者发病病程1~16年,平均病程(6.22 ± 3.78)年。两组患者基本数据之间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂,1泡/次,2次/d;治疗组患者在对照组用药基础上口服羧甲司坦口服溶液,10 mL/次,3次/d。两组患者

均连续治疗15 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

临床控制:治疗后患者临床哮喘症状均完全消失,偶有发作但无需用药即可缓解,同时第1秒用力呼气容积(FEV₁)较治疗前增加35%以上或FEV₁大于80%预计值,PEF昼夜波动率小于20%;显效:治疗后患者临床哮喘症状均较治疗前明显减轻,但仍需要使用支气管扩张剂或糖皮质激素进行控制,同时FEV₁较治疗前增加25%~35%或FEV₁达到60%~79%的预计值,最大呼气流速(PEF)昼夜波动率大于20%;好转:治疗后患者临床哮喘症状均较治疗前有所减轻,但仍需要使用支气管扩张剂或糖皮质激素进行控制,同时FEV₁较治疗前增加15%~24%。无效:治疗后患者临床哮喘症状和FEV₁值无改善甚至加重。

有效率=(临床控制+显效+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 ACT评分^[7] 分别于治疗前后采用哮喘控制测试表对患者哮喘控制情况进行评价,总分5~25分,分数越高表明患者哮喘症状控制的越好。

1.5.2 SF-36评分^[8] 分别于治疗前后采用健康状况调查简表对患者生活质量进行评价,包括环境舒适度、社会舒适度、躯体舒适度、心理舒适度和其他5个方面,满分为100分,分数越高表明患者生活质量越好。

1.5.3 血清IL-4、IFN- γ 、LTB₄水平 分别于治疗前后采用白细胞介素4(IL-4)、人干扰素 γ (IFN- γ)和白三烯B₄(LTB₄)检测试剂盒对患者血清IL-4、IFN- γ 、LTB₄水平进行检测,具体按照检测试剂盒说明书进行,检测方法为酶联免疫吸附法。

1.6 不良反应

治疗期间对两组患者神经系统、呼吸道、胃肠道、骨骼肌肉系统等不良反应进行观察并统计。

1.7 统计学数据处理

本次研究的数据采用了SPSS 22.0软件进行分析处理,计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行差异比较,计数资料则使用百分率表示,组间差异采用卡方检验进行比较。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制24例,显效16例,好转13例,无效13例,有效率为80.30%;治疗组临床控制28例,显效19例,好转17例,无效3

例,有效率达95.52%,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者 ACT 和 SF-36 评分比较

治疗后,两组患者 ACT 评分和 SF-36 评分较治疗前均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组 ACT 和 SF-36 评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者生化指标水平比较

治疗后,两组患者血清 IFN- γ 水平显著升高,血清 IL-4、LTB4 水平显著降低,同组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组血清 IFN- γ 、

IL-4、LTB4 水平明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间,对照组和治疗组不良反应发生率分别为7.58%、5.97%,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表4。

3 讨论

支气管哮喘是临床上常见的一种多发病,其发病具体机制并不明朗,但大量研究表明该病与气道神经调节异常、慢性炎症、高反应性、遗传机制等多种因素有关,其中肥大细胞、T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞参与的慢性气道炎症研究的相对透彻^[9]。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	66	24	16	13	13	80.30
治疗	67	28	19	17	3	95.52*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组 ACT 和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on ACT and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ACT 评分		SF-36 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	66	14.73 $\pm$ 2.04	19.47 $\pm$ 2.93*	55.16 $\pm$ 5.27	72.49 $\pm$ 8.49*
治疗	67	14.87 $\pm$ 1.95	23.87 $\pm$ 3.17* [▲]	54.69 $\pm$ 5.41	86.94 $\pm$ 9.31* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组生化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on biochemical indicators levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-4($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		IFN- γ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		LTB4($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	66	12.97 $\pm$ 1.97	9.76 $\pm$ 1.53*	23.54 $\pm$ 2.71	36.72 $\pm$ 4.28*	9.05 $\pm$ 1.61	2.36 $\pm$ 0.85*
治疗	67	13.15 $\pm$ 1.84	6.57 $\pm$ 0.97* [▲]	23.78 $\pm$ 2.54	48.92 $\pm$ 4.83* [▲]	8.94 $\pm$ 1.67	1.55 $\pm$ 0.43* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛、头晕/例	上呼吸道感染/例	恶心、呕吐/例	骨骼疼痛/例	发生率/%
对照	66	1	2	1	1	7.58
治疗	67	2	1	1	0	5.97

目前临床上对于支气管哮喘的治疗主要以控制呼吸道症状、减少哮喘发作次数为其治疗目标,其中常用药物包括糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、茶碱类药物、抗胆碱药物、白三烯调节剂等,以抗炎、解痉、抗过敏作用为主^[10]。

沙美特罗替卡松粉吸入剂是临床常用的一种治疗支气管哮喘的药物,其中沙美特罗可通过提升机体内环磷酸腺苷浓度、降低 Ca^{2+} 浓度来舒张支气管平滑肌,而丙酸氟替卡松是糖皮质激素中的一种,具有抑制气道高反应性、稳定肥大细胞、恢复纤毛功能等多种药理作用,对患者的气道恢复通畅具有显著作用^[11]。羧甲司坦口服溶液是临床常用的一种黏液调节剂,它可以通过断裂黏蛋白双硫键,增加低黏度蛋白分泌,降低高黏度蛋白生成,进而稀释痰液,促进浓痰的排出,对支气管哮喘具有很好的辅助治疗作用^[4]。本研究结果发现,治疗组患者临床总有效率要显著高于对照组,不良反应发生率两组间相比较无显著差异,说明羧甲司坦口服溶液与沙美特罗替卡松粉吸入剂的联用可显著提升支气管哮喘的治疗效果,且联合用药并未增加用药风险,安全性较高。另外还对两组患者哮喘控制效果和生活质量进行了评价,结果发现治疗组患者哮喘控制情况和生活质量均要明显优于对照组,说明羧甲司坦口服溶液与沙美特罗替卡松粉吸入剂的联用不但能够显著改善患者的生活质量,同时还能够增强哮喘的控制效果,对支气管哮喘益处明显。

近年来大量基础研究认为,支气管哮喘与患者的免疫功能紊乱存在着很大的关系,Th1和Th2失衡可能是支气管哮喘发病的重要因素^[12]。IL-4和IFN- γ 分别是Th1和Th2细胞亚群中的代表因子,其中IL-4是支气管哮喘气道炎症持续存在的主要因子,而IFN- γ 可能是机体抵抗支气管哮喘发生发展的有益因子,因此两者之间存在一种负向调节的作用。LTB4是一种炎症介质,在支气管哮喘发生、发展中有重要作用,其可在气道聚集活化中性粒细胞,进而扩大炎症反应,进一步恶化疾病^[13]。本研究结果发现,两组患者治疗后血清IFN- γ 水平均较治疗前显著升高,而血清IL-4、LTB4水平均显著降低,且治疗组患者各指标恢复的更明显,说明羧

甲司坦口服溶液与沙美特罗替卡松粉吸入剂的联用不但可以调节患者免疫功能紊乱使之恢复正常,而且还可降低气道炎症反应水平,为彻底治愈支气管哮喘奠定了坚实的基础。

综上所述,羧甲司坦口服溶液联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘疗效显著,且能够明显降低机体炎症水平,可作为支气管哮喘的临床一线治疗方案。

参考文献

- [1] 陈欣,林江涛.我国支气管哮喘防治现状[J].内科急危重症杂志,2008,14(5):225-226.
- [2] 王华光,王鹤尧,龙江.支气管哮喘治疗的现状及新进展[J].临床药物治疗杂志,2005,3(6):27-31.
- [3] 王俊锋,高淑亚.沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效观察[J].广西医科大学学报,2013,30(4):615-616.
- [4] 草雨田.祛痰药(西药)—国家非处方药使用方法介绍(十七)[J].科学养生,2002,12(7):41-42.
- [5] 林江涛,祝增珠,王家骥,等.中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J].中国实用内科杂志,2013,33(8):615-622.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:60-67.
- [7] 孙美红,谢小兰.哮喘控制测试量表在哮喘患者病情及症状感知中的临床应用[J].海南医学,2014,25(8):1206-1207.
- [8] 李俊,李秉瑜,刘朝杰,等.生命质量评价量表SF-36中国量化标准研究[J].四川大学学报:医学版,32(1):36-38,47.
- [9] 丛舒,方利文,冯雅靖,等.我国成年人支气管哮喘患病状况及影响因素分析[J].中国健康教育,2015,31(5):435-438,455.
- [10] 沈华浩,徐峰.支气管哮喘的药物治疗进展[J].世界临床药物,2004,25(3):144-148,153.
- [11] 杨中杰.沙美特罗替卡松在哮喘治疗中的控制作用[J].中国医药科学,2011,1(15):25-26.
- [12] 上官文姬,沈惠风.支气管哮喘免疫学发病机制的研究进展[J].上海交通大学学报:医学版,2009,29(5):602-606.
- [13] 郝建成,张玉霞,陈小琴.支气管哮喘患儿血清白细胞介素-17和白三烯B4水平表达及临床意义[J].疑难病杂志,2013,12(2):99-101.