

布地奈德在慢性阻塞性肺疾病 急性加重期的临床疗效观察

雷蕾, 吴昌归, 张亮

(第四军医大学西京医院呼吸科, 陕西西安, 710032)

摘要: 目的 评价局部吸入布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及安全性。方法 选择 60 例 COPD 急性加重期住院患者随机均分为 3 组: ① 布地奈德组给予布地奈德雾化液雾化吸入 2 mg/次, 每 8 小时 1 次; ② 泼尼松组给予口服泼尼松片 30 mg/次, 每日 1 次; ③ 空白对照组不使用任何糖皮质激素。观察 3 组患者治疗后呼吸困难评分、肺功能和动脉血气变化。结果 与空白对照组比较, 布地奈德组、泼尼松组在治疗后呼吸困难评分、动脉血气及肺功能的改善有显著性差异 ($P < 0.05$)。布地奈德组与泼尼松组在提高 FEV_1 、 PaO_2 , 改善呼吸困难评分方面无显著性差异 ($P > 0.05$)。但在 $PaCO_2$ 值下降方面, 在治疗 7 d 后布地奈德组下降 (4.4 ± 1.5) mmHg, 泼尼松组下降 (5.3 ± 2.2) mmHg, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。布地奈德组的不良反应少于泼尼松组。结论 布地奈德组的疗效明显优于空白对照组, 但与泼尼松组的无显著性差异。局部吸入布地奈德溶液是 COPD 急性加重期有效选择。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 布地奈德; 泼尼松; 雾化吸入治疗

中图分类号: R 563 文献标识码: A 文章编号: 1672-2353(2010)23-0014-04

Effect of nebulized budesonide on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LE Lei, WU Chang-gui, ZHANG Liang

(Department of Respiratory medicine, xijin Hospital, Forth Military Medical
University, Xian, Shanxi, 710032)

ABSTRACT: Objective To observe the therapeutic effect and security of Nebulized Budesonide (NB) on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty patients of acute exacerbation of COPD were divided into 3 groups in random, including 2 mg NB every 8 h ($n = 20$), 30 mg oral prednisone every day ($n = 20$), and the blank control group not receiving any corticosteroid ($n = 20$) with duration of treatment of 7 days, respectively. The post-bronchodilator FEV_1 , the dyspnea score and arterial blood gases were measured and observed at 0-hour (H0), 24-hour (D1), 72-hour (D3) and day 7 (D7). **Results** The NB group and the prednisone group patients' dyspnea scores, pulmonary function, and arterial blood gases were greatly improved than the blank control group. Differences in terms of the dyspnea score between the NB group and the prednisone group were not statistically significant ($P > 0.05$). but the prednisone group showed a more substantial decrease in $PaCO_2$ than NB group ($P < 0.05$). The values of $PaCO_2$ decreasing from H0 to D7 in the two groups were (5.3 ± 2.2) mmHg vs (4.2 ± 1.5) mmHg. NB group were less than the prednisone group in the adverse reaction of drug. **Conclusion** The outcome of NB group is better than that of the blank control group, but the difference between NB group and the prednisone group was not significant. NB may be an alternative in the treatment of exacerbations of COPD.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; budesonide; prednisone; nebulized therapy

收稿日期: 2010-08-26

通讯作者: 吴昌归, 男, 第四军医大学西京医院呼吸内科, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向哮喘与急性肺损伤。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)目前居全球死亡原因的 第 4 位,世界银行/世界卫生组织公布,至 2020 年 COPD 将位居世界疾病经济负担的第 5 位^[1]。在我国, COPD 同样是严重危害人民身体健康的重要慢性呼吸系统疾病。全身使用糖皮质激素已被证明有助于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗,但 COPD 患者多数为老年人, COPD 急性发作次数较频繁,全身使用糖皮质激素可引起血糖增高、骨质疏松、血压增高、肾上腺皮质功能抑制等不良反应。吸入激素能明显降低患者的全身累积量,可大大降低激素相关性并发症的出现。本研究是评价局部吸入大剂量糖皮质激素治疗 COPD 急性加重期疗效与安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009 年 3 月~2010 年 6 月在本院呼吸内科住院 COPD 急性加重期患者 60 例,所有病例均符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的急性加重期诊断标准,肺功能检查 $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 < 80\%$ 预计值,支气管舒张试验阴性(FEV_1 改善率 $< 12\%$),并且均符合以下条件:① 1 个月内未全身使用糖皮质激素,吸入糖皮质激素 $< 1\ 500\ \mu\text{g}/\text{d}$;② 试验前停用长效 β_2 一受体激动剂及其他长效支气管扩张剂 48 h,停用短效支气管扩张剂 24 h;③ 无肺炎、肺结核、肺癌、气胸等病变,无高血压、糖尿病及心、肝、肾等其他脏器合并症。排除标准:① 合并呼吸衰竭需要机械通气;② 合并心力衰竭等其它严重的全身疾病;③ 有精神疾病、严重糖尿病等激素使用禁忌证。

1.2 分组与用药

按随机数字表将患者随机均分为 3 组:布地奈德组给予布地奈德雾化液(商品名为普米克/令舒, AstraZeneca 公司)雾化吸入, 2 mg/次,每 8 小时 1 次,患者使用的雾化吸入器是由德国百瑞(PRIBO Y)有限公司生产,吸药后彻底漱口;泼尼松组给予泼尼松片(商品名为强的松片,西安利君制药公司)口服, 30 mg/次,每日 1 次;空白对照组不使用任何糖皮质激素。治疗时间为 7 d,所有受试对象在治疗期内不再使用任何其他糖皮质激素,同时按 GOLD 方案接受包括支气管扩张剂(沙丁胺醇 2.5 mg 3 次/d、异丙托溴胺 500 μg 3 次/d)、抗生素和氧疗等常规治疗。

1.3 观察指标

所有患者分别在入选时及治疗后 24 h、72 h 和第 7 天进行呼吸困难评分、动脉血气分析及肺功能测定。呼吸困难评分依据英国医学研究委员会的呼吸困难量表^[2]进行: 0 分:无明显呼吸困难(剧烈活动除外); 1 分:快走或上缓坡时有气短; 2 分:由于呼吸困难比同龄人步行缓慢或以自己的速度在平地上行走时需停下来呼吸; 3 分:在平地上步行 100 m 或数分钟后需停下来呼吸; 4 分:明显的呼吸困难而不能离开住所或当换衣服时气短;由患者自行评价。肺能监测指标为第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)占预计值百分比(肺能仪由德国耶格公司生产);动脉血气分析采血时间均在停止吸氧 30 min 后进行(德国 Bayer 855 血气分析仪),指标包括动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、pH 值。

1.4 安全性观察指标

所有患者均于研究开始前及结束时进行心电图、血常规、尿、血生化、肝功、肾功、血糖、血压检查。详细记录研究期间发生的各反应,如病情加重,如出现烦躁、嗜睡, $\text{pH} < 7.30$, $\text{PaCO}_2 > 70\ \text{mmHg}$, PaCO_2 增加大于 10 mmHg,或需要机械通气立即退出试验。

2 结果

2.1 一般情况

3 组患者的性别、年龄、患病时间及入选时血气分析、肺功能测定和呼吸困难评分的差异均无显著性,见表 1。所有患者均完成试验。

表 1 3 组患者的一般情况

项目	布地奈德组	泼尼松组	空白对照组
性别(男/女)	20(16/4)	20(15/5)	20(17/3)
年龄(岁)	65.8±5.4	67.1±6.2	63.3±5.6
目前吸烟数(%)	9(45)	7(35)	7(35)
患病时间(年)	8.1±1.8	8.9±2.2	8.8±2.1
本次发作时间(d)	2.3±0.9	2.5±0.8	2.6±1.1
$FEV_1\%$	36.6±4.3	35.4±5.6	37.5±4.2
pH	7.40±0.03	7.42±0.03	7.41±0.04
$\text{PaO}_2(\text{mmHg})$	60.2±6.7	61.0±6.1	61.8±6.5
$\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$	45.0±5.2	44.2±5.1	42.7±4.4
血糖(mmol/L)	5.65±1.24	5.73±1.58	5.84±1.35
呼吸困难评分(分)	3.55±0.68	3.60±0.59	3.45±0.69

2.1 有效性评价

2.1.1 呼吸困难评价:治疗后 24 h、72 h 3 组呼吸困难评分较治疗前明显下降,布地奈德组、泼尼

松组较空白对照组改善呼吸困难有统计学差异 ($P < 0.05$)。治疗 7 d 后 3 组间改善呼吸困难评分无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.1.2 肺功能改善: 治疗后 72 h、7 d 3 组均较治疗前能提高 FEV₁ 值, 组间比较布地奈德组、泼尼松组较空白对照组能提高 FEV₁ 有统计学差异 ($P < 0.05$)，布地奈德组及泼尼松组间提高 FEV₁ 值无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.1.3 动脉血气: 治疗后 24 h、7 d 布地奈德组、泼尼松组较空白对照组均能提高 PaO₂ 及下降 PaCO₂，有统计学差异 ($P < 0.05$)，布地奈德组及泼尼松组在提高 PaO₂ 值上无统计学差异 ($P > 0.05$)。在治疗后 7 d 泼尼松组较布地奈德组更能下降 PaCO₂ 值, 泼尼松组下降 5.3 ± 2.2 mmHg, 布地奈德组下降 4.4 ± 1.5 mmHg, 有统计学差异 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 治疗后不同观察点呼吸困难、肺功能、动脉血气的变化

指标	分组	治疗前	24 h	72 h	7 d
FEV ₁ % pred	布地奈德组	36.6 ± 4.3	37.8 ± 4.7	39.7 ± 4.6	43.1 ± 4.7
	泼尼松组	35.4 ± 5.6	37.1 ± 5.2	39.2 ± 5.4	42.6 ± 5.3
	空白对照组	37.5 ± 4.2	37.9 ± 4.5	38.5 ± 4.7	40.6 ± 4
PaO ₂ (mmHg)	布地奈德组	60.2 ± 6.7	62.1 ± 6.1	64.2 ± 5.9	66.1 ± 5.7
	泼尼松组	61.0 ± 6.1	63.1 ± 5.9	65.6 ± 5.2	67.5 ± 5.4
	空白对照组	61.8 ± 6.5	62.9 ± 6.1	63.8 ± 5.6	64.9 ± 5.3
PaCO ₂ (mmHg)	布地奈德组	45.0 ± 5.2	44.7 ± 4.9	42.9 ± 4.8	40.9 ± 3.9
	泼尼松组	44.2 ± 5.1	43.1 ± 4.7	41.8 ± 4.3	39.1 ± 3.9
	空白对照组	42.7 ± 4.4	42.1 ± 3.9	41.1 ± 3.7	39.4 ± 3.6
呼吸困难评分	布地奈德组	3.55 ± 0.68	2.55 ± 0.68	2.15 ± 0.65	1.60 ± 0.59
	泼尼松组	3.60 ± 0.59	2.60 ± 0.62	2.20 ± 0.58	1.55 ± 0.61
	空白对照组	3.45 ± 0.69	2.90 ± 0.64	2.45 ± 0.68	1.70 ± 0.71

2.1.4 不良反应: 所有患者均完成本研究, 无严重不良反应发生, 泼尼松组出现胃部不适 3 例; 血糖增高 2 例, 血压增高 1 例停药后恢复。布地奈德组出现咽部不适 3 例, 加强雾化治疗后漱口, 症状可缓解, 无血糖、血压增高病例。空白对照组未发生不良反应。

3 讨论

慢性阻塞性肺病 (COPD) 是一种常见病, 病情呈缓慢进行发展, 严重影响患者的生活质量和劳动能力。在多种可促使 COPD 进展、恶化的因素中, 反复急性加重是最危险的, COPD 急性发作期患者的住院病死高达 11% ~ 24%^[3]。糖皮质激素能够减轻支气管内炎症细胞浸润、粘液分泌增多、血浆渗出等, 降低气道炎症, 全身使用糖皮质激素对 COPD 急性发作期的治疗价值已经得到充分的肯定^[4-5]。由于 COPD 患者多为老年人, 在病程中急性发作次数频繁, 需反复多次短期全身使用糖皮质激素。尽管短期间断使用激素没有长期使用激素副反应大, 但多次使用可将激素的不良效应累积, 如骨质疏松、血糖增高、免疫力低下, 这些相关的合并症严重影响生活质量和造成医疗费用的增加。

本研究证实吸入布地奈德后前 3 天改善临床症状 (呼吸困难评分) 与口服泼尼松相当, 但起始阶段的改善后, 其优势不再明显, 治疗后第 7 天, 3 组间无显著性差异。这一结果表明, 影响急性发作期呼吸困难评分的因素较多, 非细菌性气道炎症固然重要, 但细菌感染致气道炎症加重和气道平滑肌痉挛等对此评分的影响不容忽视, 提示综合治疗和早期吸入皮质激素治疗的必要性和重要性。

Culian 等^[6]研究表明在 2 周观察期吸入布地奈德组较常规治疗组能明显提高肺功能 FEV₁ 值, 我们的研究发现布地奈德与泼尼松同样能提高 FEV₁, 两者无显著差异, 但明显优于空白对照组。本研究还发现口服泼尼松与吸入布地奈德均能明显提高 PaO₂ 和降低 PaCO₂, 对降低 PaCO₂ 泼尼松较布地奈德更为明显, 与 Maltais 等^[7]研究相符。Gunen 等^[8]研究也表明全身使用激素治疗 10 d 后比布地奈德及空白对照降低 PaCO₂ 更为明显。上述结果表明, 对一些重症患者, 尤其是需机械通气的患者, 全身使用激素可能较吸入激素更为有效。

布地奈德是吸入型中效糖皮质激素, 在细胞内与激素受体结合, 形成有活性的类固醇—受体

复合物,能够抑制细胞因子形成及炎性介质的合成和释放,降低气道反应性。吸入的药物很少吸收入血,沉积在口咽部的药物被咽下后 90% 经肝脏灭活清除,从而不会加大全身的不良反^[9]。吸入皮质激素的局部不良反应主要是口干、咽部不适、长期使用可能出现口腔念珠菌病和声音嘶哑等,督促患者吸入后彻底漱口、咽可使不良反应减至最低。本研究表明吸入布地奈德有 3 例出现咽部不适,其中 1 例出现声音嘶哑,未出现血压、血糖增高等不良反应。Don dsin 等^[10]进行的一项 Meta 分析,结果表明吸入布地奈德与常规治疗一样不增加肺炎等合并症的发生率。

综上所述,局部气道吸入激素与全身使用激素一样可改善 COPD 急性加重期患者的气流阻塞,但其对全身影响更小。因此,局部雾化吸入大剂量糖皮质激素溶液可作为 COPD 急性加重期的有效选择。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8.
- [2] Cellib R, Macnee W. ATS/ERS task force standards for the diagnosis and treatment patientswith COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. Eur Respir J, 2004, 23(6): 932.
- [3] Buhl R, Farmer S G. Current and future pharmacologic therapy of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and asthma[J]. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1(2): 136.
- [4] Victor M, Pinto Plata MD. Systemic Cytokines, Clinical and physiological Changes in Patients Hospitalized for Exacerbation of COPD[J]. Chest, 2007, 131: 37.
- [5] Peter J, Barnes. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation[J]. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2010, 120: 76.
- [6] Guilan Xiong, Lijun Xu. Atomization Inhalation of terbutaline and budesonide efficiently improved immunity and Lung Function of AECOPD Patients COPD[J]. cellular molecular & Immunology, 2008, 5(4): 287.
- [7] Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 698.
- [8] Gunen H, Hacieviyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD[J]. Eur Respir J, 2007, 29: 660.
- [9] Vaghi A, Berg E. Comparison of nebulized budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate(Clenil per Aerosol)[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2005, 18: 151.
- [10] Don D Sin, Donald Tashkin, Xuekui Zhang, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet, 2009, 374: 712.
- [8] Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule[J]. J Clin Invest, 2003, 112(1): 42.
- [9] Witzgall R, Bhari D, Diltoer M. Are renal proximal tubular epithelial cells constantly prepared for an emergency? Focus on "the proliferation capacity of the renal proximal tubule involves the bulk of differentiated epithelial cells"[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294(1): C1.
- [10] Humphreys HD, Bonventre JV. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury[J]. Annu Rev Med, 2008, 59: 311.
- [11] Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells[J]. J Clin Invest, 2005, 115(7): 1743.
- [12] Imai E, Iwatani H. The continuing story of renal repair with stem cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(9): 2423.
- [13] Imberti B, Morigi M, Tomasoni S, et al. Insulin-like growth factor-1 sustains stem cell mediated renal repair[J]. J Am Soc Nephrol, 2007. 18(11): 2921.
- [14] Bi B, Schmitt R, Israilova M, et al. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(9): 2486.
- [15] 刘楠梅, 田军. 骨髓间充质干细胞干预对缺血再灌注诱导肾小管上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 11(07): 581.

(上接第 6 面)