

• 讲 座 •

吸入布地奈德溶液治疗急性加重期的慢性阻塞性肺疾病

崔德健

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是老年人的常见病。2004 年美国胸科学会 (ATS) 和欧洲呼吸学会 (ERS) 基于近年有关 COPD 诊断治疗的进展, 对 2001 年制定的 COPD 全球防治倡议 (GOLD) 进行了修订。修订后 COPD 的定义为: COPD 是一种可预防和可治疗的疾病状态, 其特征为不完全可逆性气流受限。这种气流受限通常呈进展性, 与有害颗粒或气体, 特别是吸烟所致肺组织异常炎症反应相关。尽管 COPD 的主要受累器官为支气管、肺, 但它对全身也带来明显的不良后果^[1]。在多种可促使 COPD 进展、恶化的因素中, 反复急性加重是最有危害性的。因此, GOLD 和我国 COPD 防治指南均将“预防和减少急性加重”列为治疗的长远目标之一。COPD 急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 的定义为: 在疾病自然进程中, 呼吸困难、咳嗽和 (或) 咳痰的加重超出日常变化的基线, 足以使患者寻求更多的医疗帮助^[1]。按严重程度 AECOPD 可分为三级, 即 I 级 (轻度)、II 级 (中度) 和 III 级 (重度), 其划分标准参见表 1。一般情况下, I 级可在家中治疗, II 级多需住院治疗, III 级可导致呼吸衰竭。

表 1 COPD 急性加重分级^[1]

病史及体征	I 级	II 级	III 级
临床病史			
存在伴发病	+	+++	+++
COPD 的严重程度	轻/中	中/重	重
体征			
血流动力学评价	稳定	稳定	稳定/不稳定
辅助呼吸肌的应用, 呼吸加快	无	++	+++
治疗后症状体征	无	++	+++
需进行的诊断检查			
氧饱和度	需作	需作	需作
血气、胸片、血常规及生化、痰培养等	不一定需作	需作	需作

AECOPD 的药物治疗主要包括支气管扩张剂、抗感染药物 (有感染时) 及全身应用皮质激素等。已有研究表明, AECOPD 时气道炎症有类似哮喘的改变, 嗜酸细胞浸润显著增多, 这一现象特别常见于病毒感染 (如感冒) 诱发 AECOPD 时^[2,3]。皮质激素具有广泛的抑制嗜酸性细胞性炎症的作用, 还是强有力的小血管收缩剂, 可减少渗出和水肿, 减轻急性炎症和气道阻塞。多项循证医学的研究表明, 全身应用皮质激素可使 AECOPD 患者症状减轻, 肺功能恢复加快, 住院时间缩短, 治疗失败率降低等^[4,5]。GOLD 及我国 COPD 防治指南均将皮质激素定为轻、中或重型 AECOPD 的常规治疗^[1,6]。然而, 全身反应和皮质激素的副作用是显而易见的, Niewoehner 等^[7]报道, AECOPD 患者每日应用泼尼松龙 30 mg, 2 周后血糖升高、糖尿病加重等不良反应即显著高于对照组。Walsh 等^[8]报道 117 例因 AECOPD 反复口服皮质激素者, 其中 58% 并发骨质疏松, 61% 并发脊椎压缩性骨折。

雾化吸入皮质激素已成功用于控制哮喘急性发作, 其用量小, 对成人几乎无全身性副作用。近年来, 已有多项临床研究观察雾化吸入皮质激素对 AECOPD 的疗效, 结果是令人鼓舞的, 尽管改善程度各家报道不尽一致。因此, 2004 年修订的 GOLD 便增加了“考虑应用吸入皮质激素”治疗各型 AECOPD 的内容^[1]。

2002 年 Maltais 等^[9]报道用雾化吸入布地奈德溶液 (普米克令舒) 治疗 AECOPD 住院患者的双盲、随机、对照试验。将患者分为雾化药组 (71 例, 住院后用气动雾化器吸入布地奈德溶液 2 mg, 每 6 h 一次, 口服安慰剂)、口服药组 (62 例, 口服泼尼松龙 30 mg, 每 12 h 一次, 雾吸安慰剂), 以及安慰剂组 (66 例, 雾吸并口服安慰剂)。以上药物均用 72 h。3 组间其他治疗基本相同。结果显示, 72 h 后雾吸药组第 1 秒用力呼气量 (FEV₁) 改善值较安慰剂组平均增多 0.1 L (0.02 ~ 0.18 L), 口服药组 FEV₁ 改善值较安慰剂组平均增多 0.16 L (0.09 ~ 0.24 L)。3 组 FEV₁ 改善 ≥ 0.15 L 者各占 34%、48% 和 18% (P <

收稿日期: 2005-02-16
作者单位: 100037 北京市, 解放军总医院 304 临床部呼吸科
作者简介: 崔德健, 女, 1934 年 6 月生, 河南省南阳市人, 医学博士, 主任医师。Tel: 010-66867327

0.05)。两皮质激素组 FEV₁ 恢复速度也更快。雾吸药组及口服药组入院时用支气管扩张剂后的 FEV₁ 各占其缓解期最佳值的 80% 及 82%, 用药 72 h 后均增至 94%, 而安慰剂组仅由 81% 增至 85%。两皮质激素组动脉血 P_aCO₂ 下降 ≥ 5 mmHg 者也显著多于安慰剂组 ($P < 0.05$)。3 组用药 72h 后血嗜酸细胞计数各为 183 ± 158, 31 ± 73 及 356 ± 291。以上结果充分显示吸入皮质激素与口服疗效相似。吸入药组略逊于口服药组, 可能与用药时间短有关。在不良反应方面, 口服药组中 7 例 (10%) 出现高血糖, 而吸入药组仅 1 例 (2%) 血糖偏高, 表明雾化吸入法较全身应用皮质激素的副作用低得多。1996 年 Morice 等^[10] 也报道雾化吸入布地奈德溶液 (2 mg, 2 次/d) 与口服泼尼松龙 (30 mg, 1 次/d) 相比, 治疗 AECOPD, 5d 后两组症状及 FEV₁ 改善相似, 但口服药组尿皮质激素代谢产物、尿钙/肌酐比值及血骨钙素较基础值显著增高, 雾吸药组则无明显改变, 也证实雾吸法可大大减轻皮质激素的全身反应。2003 年 Mirici 等^[11] 报道一组尚不需机械通气的中、重度 AECOPD 住院患者, 随机、双盲分为雾吸药组 (21 例, 用气动雾化器吸入布地奈德溶液 4 mg, 2 次/d) 和静滴药组 (19 例, 每日静滴泼尼松龙 40 mg/d), 均连用 10 d。两组病情及其他治疗相似。于用药前、用药后 30 min、6 h、24 h、48 h 和 10d 时评价肺功能 [峰流速 (PEFR) 或 FEV₁ 占预计值的百分比] 和血气分析。结果显示两组治疗后 PEFR% 及血氧分压均有显著改善; 两组间各指标在各时间点的改善程度相似 ($P > 0.05$, 表 2), PaCO₂ 及 pH 值改善程度亦相似, 表明雾化吸入布地奈德溶液可明显减轻 AECOPD 时的气道炎症, 降低气道阻力和肺过度充气, 可作为皮质激素治疗的另一选择, 代替或减少全身用药的剂量。

表 2 雾吸布地奈德溶液组及静滴泼尼松龙组各随访时间点检查结果的均值^[11]

指标	基础值	30min	6h	24h	48h	第 10 天
PEFR (%)						
静滴组	32.8	37.5	39.5	42.2	45.9	50.7
雾吸组	34.3	36.0	39.8	42.9	48.9	56.7
PaO ₂ (mmHg)						
静滴组	42.6	55.1	55.8	58.2	64.8	68.9
雾吸组	44.6	59.8	55.3	57.3	60.6	63.7
SaO ₂ (%)						
静滴组	75.3	85.8	87.1	88.0	90.4	93.1
雾吸组	79.7	87.7	87.0	88.5	89.3	92.6

皮质激素的吸入疗法由于用量少, 药物不需经血液循环而直接作用于靶器官, 因此疗效好而副作用少。AECOPD 患者犹如哮喘急性发作一样, 呼吸困难及气流受限显著加重, 吸气流速减低。而应用定量吸入器或粉剂吸入器需要一定的吸气流速和屏气时间, AECOPD 患者难以做到, 故常不能吸入足够的药量, 影响疗效。标化的气动雾化器 (如百瑞雾化器) 能喷射出 3 ~ 6 μm 的气溶胶微粒, 吸入后可达第 16 级甚至更远端的细支气管, 且基本不需病人的刻意配合和吸入技巧, 特别适用于老年、儿童及哮喘或 AECOPD 的患者^[12]。布地奈德溶液是目前惟一可雾化给药的吸入型皮质激素。吸入后部分被吸收至全身, 但首次经过肝脏即有 85% ~ 90% 被降解, 所形成的代谢产物活性极低, 因此使用十分安全可靠^[9, 11]。雾化疗法的另一优点为皮质激素可与支气管扩张剂 (如 β₂-受体兴奋剂和抗胆碱药) 混用, 2 种或 3 种药置入雾化罐内同时吸入, 使患者症状缓解更快。布地奈德溶液不宜用超声雾化器雾化, 因脂溶性混悬液不易溶解于水, 吸入量低。吸入皮质激素的不良反应主要为口干、咽喉不适、口腔念珠菌病和声嘶等, 吸后彻底漱口可使不良反应率减至最低。

总之, 循征医学研究表明, AECOPD 可用皮质激素治疗。但全身用药副作用十分常见。雾化吸入布地奈德溶液是有效而安全的治疗方法, 其疗效与全身用药相近, 可代替全身用药或降低全身用药的剂量, 显著减轻皮质激素的不良反应。

参考文献

- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J, 2004, 23:932-946.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI Workshop Report 2701, 2001, Apr. Chapter 4.
- Fabrizi LM, Durham S, Holgate ST, et al. Assessment of airway inflammation: an overview. Eur Respir J Suppl, 1998, 26:6s-8s.
- Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. Lancet, 1999, 354:456-462.
- Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, et al. Systemic glucocorticosteroids in severe exacerbation of COPD. Chest, 2001, 119:726-730.
- 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. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25:

- 453-460.
- 7 Niewoehner DL, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic corticosteroids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 1999, 340:1941-1947.
- 8 Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, et al. The impact of oral corticosteroids use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 691-695.
- 9 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. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 698-703.
- 10 Morice AH, Morris D, Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60: 675-678.
- 11 Mirici A, Meral M, Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulized budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest*, 2003, 23:55-62.
- 12 Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, et al. Inhaled corticosteroids with/without long-acting β -agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. *Am J Respir Med*, 2003, 2:67-74.

• 消 息 •

第四届长城国际老年心脏病学论坛

2005 年 11 月 4 日星期五	会议厅:4	14:30 - 15:00	主动脉瓣狭窄的病理生理:新视点新治疗 Maurice Enriquez Sarano USA
Session 1		15:00 - 15:30	老年人急性冠脉综合征研究进展 赵玉生
主持:		15:30 - 15:45	休息
08:00 - 08:30	王士雯 许玉韵 老年人多病因心衰的诊治进展 许玉韵	15:45 - 16:15	老年心血管病与代谢综合征 陆菊明
08:30 - 09:00	从冠心病到心衰:心脏病流行变化现状 Véronique L. Roger USA	16:15 - 16:45	老年人血脂治疗进展 陆宗良
09:00 - 10:00	老年人糖尿病降糖药物选择及控制标准 潘长玉	16:45 - 17:15	老年人抗凝治疗的特殊性 & 处理原则 孙艺红
10:00 - 10:30	代谢综合征治疗策略 Thomas G. Allison USA	Session 3	
10:30 - 10:45	休息	主持:	
10:45 - 11:15	老年人的心脏康复 王士雯	19:00-20:30	大会论文交流
11:15 - 11:45	老年人高血压药物治疗的特殊性 刘国仗	20:30-21:00	颁奖
11:45 - 12:15	老年人左主干和多支病变的介入治疗 卢才义	2005 年 11 月 5 日星期六 解放军总医院老年心血管病研究所	
Session 2		Session 4	
主持:		主持:	
13:30 - 14:00	刘国仗 陆宗良 老年人心房颤动诊治的一些问题 胡大一	8:00 - 16:00	霍勇 马长生 手术演示: 霍勇 王乐丰 颜红兵 杨新春 盖鲁粤 马长生 卢才义
14:00 - 14:30	老年人急性肺栓塞的诊治特点 & 病例分析 程显声		