

大剂量皮质类固醇吸入加补肾中药治疗 激素依赖型哮喘的临床研究

董竞成¹ 石志芸¹ 沈自尹¹ 王文健¹ 李娅丽² 章启夫³ 金维岳¹

内容提要 大剂量皮质激素吸入加口服补肾中药对 30 例激素依赖型哮喘患者进行撤减治疗, 结果表明: 完全撤减成功的占 70%, 部分撤减成功的占 6.7%, 临床症状改善的有 16.7%, 完全无效的仅占 6.7%, 治疗后肺功能显著改善与治疗前相比, $P < 0.05$, 治疗前平均血浆皮质醇基值为 $0.152 \pm 0.079 \mu\text{mol/L}$, 治疗后升至 $0.216 \pm 0.067 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$; Synacthen 试验 0 min、60 min 和 120 min 时点上唾液皮质醇值比治疗前显著上升 ($P < 0.001$)。提示大剂量皮质激素吸入加口服补肾中药是撤减口服皮质激素的好方法。

关键词 激素依赖型哮喘 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 补肾中药 二丙酸倍氯米松 人工合成促肾上腺皮质激素

Investigation of Treating Steroids Dependent Asthmatic Patients with Kidney-Tonifying Herbs and High Dose Beclomethasone Dipropionate Aerosol Dong Jing-cheng, Shi Zhi-yun, Shen Zi-yin, et al Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200040)

The steroids dependent asthmatic (SDA) patients need prolonged oral steroids administration. Because of the significant adverse effects with long-term use of steroids, especially the damage of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, long-term steroids administration should be avoided or withdrawn gradually. Many modes of withdrawing the oral steroids have been used. But, the results were not satisfactory. So far, recently, investigations have revealed that high dose corticosteroids inhalation, such as beclomethasone dipropionate (BDP), could provide an effective alternative; they were delivered locally in the airway and had minimal systemic absorption as well as side effects. On the other hand, it has been shown that the Kidney-Tonifying herbs (KTH) exert protective effect on the adrenocortical cells of the SDA patients by suppressing the exogenous steroids and could regulate the disorders in different levels on HPA axis in the patients. In order to provide the more effective alternative therapy for the patients, 30 SDA patients replaced their oral steroids with KTH and high dose BDP ($1500 \mu\text{g/day}$) inhalation were investigated. The changes of clinical features, pulmonary function and the Synacthen Test were followed up. The results showed that about 70% of the patients replaced their oral steroids successfully with the new therapy, the clinical features were improved in 16% of the patients and the ineffective rate was only 6.6%; the results also revealed that, after replacement, the pulmonary function of the patients were improved ($P < 0.05$); the data of Synacthen Test indicated, after alternative therapy for 3~6 months, the damaged reserve power and secretive ability of adrenal cortex of the patients were also improved partially ($P < 0.001$).

Key words steroids dependent asthma, hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, Kidney-Tonifying herbs, beclomethasone dipropionate aerosol, Synacthen Test

¹上海医科大学附属华山医院(上海 200040)

²解放军 83304 部队医院

³上海纺织工业局第二医院

如何使激素依赖型哮喘患者撤减激素,至今是一个难题。由于缺乏替代药物以及缺少能恢复患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质(Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical,HPA)轴功能的方法,致使撤减成功率很低,早期仅为12%。采用大剂量皮质类固醇,诸如二丙酸倍氯米松(Beclomethasone Dipropionate, BDP)吸入则可使成功率达到27%~44%。另外,运用补肾中药,曾使成功率达到50%⁽¹⁾。为了进一步提高成功率,我们从1989年4月~1993年4月采用大剂量BDP吸入加补肾中药替换口服激素,取得较好疗效,现报告如下。

资料与方法

1 观察对象

1.1 患者组 支气管哮喘的诊断符合有关标准⁽²⁾。所有接受观察的患者须具备下列条件:(1)年龄在16周岁以上;(2)未合并其他严重心肺疾病、内分泌疾病、慢性消耗性疾病,未妊娠;(3)口服皮质激素>1年,其中每年中停用时间<2个月;(4)平均每天使用激素>10 mg。30例患者中男18例,女12例;年龄:20~54岁,平均41岁;病程:2~48年,平均17年。中医辨证(参照1986年5月修订的虚证辨证参考标准)⁽³⁾:30例患者中肾气虚10例,肾阳虚15例,脾虚、肺虚各2例,其他1例。

1.2 对照组 本院健康人30名,男18名,女12名;年龄27~61岁,平均43岁。

2 治疗方法 所有患者在原来口服强的松的基础上每天早、中、晚3次喷雾吸入高浓度混悬型二丙酸倍氯米松气雾剂(BDP,由上海信谊药业有限公司药物研究所研制)1500 $\mu\text{g}/\text{d}$,同时服用寿而康(含附片、生地、黄芪、首乌、黄精、仙灵脾、菟丝子、枸杞子等,由上海医科大学中西医结合研究所研制)片剂,每片含生药2 g,每日3次,每次6片,或服用右归丸,每日3次,每次6 g,或服右归丸为基础的中药汤剂(熟地20 g 当归

12 g 枸杞子12 g 山药20 g 仙灵脾15 g 菟丝子12 g 杜仲9 g 肉桂9 g 附子6 g 生地30 g等),每日服用2次。如辨证偏热,则加用六味地黄丸,每次6 g,每日3次。

3 口服激素撤减法 所有患者按上述治疗方法用药20天后再根据病情程度开始撤减强的松,起初以5 mg为单位撤减,如患者减量后1~2周内无发作,则继续撤减,待撤至10 mg/d左右时,改为1.25~2.5 mg为单位进行撤减,且每个剂量的观察时间延长2~4周,并尽可能改为晨起顿服(服从人体自身皮质激素分泌节律),至撤减到最低剂量时,患者常有明显的气道高反应性(Bronchial Hyperresponsiveness, BHR)表现,则应进一步放慢撤减速度,然后改为隔日给药或交叉给药(如第一天7.5 mg,第二天5 mg,第三天再7.5 mg),直至完全停用口服皮质激素。在撤减过程中如遇患者哮喘发作,则可停止撤减或激素加量。口服激素撤完以后才考虑逐渐撤减每日BDP的吸入量,由大剂量(BDP 1500 $\mu\text{g}/\text{d}$ ~2000 $\mu\text{g}/\text{d}$)吸入转为中剂量(BDP 800 $\mu\text{g}/\text{d}$ ~1500 $\mu\text{g}/\text{d}$)吸入,继而小剂量(BDP 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ ~800 $\mu\text{g}/\text{d}$)吸入,最后改为口服中药加吸用色甘酸钠气雾剂(上海信谊药业有限公司生产),早、中、晚各吸3次,每次2.5 mg或口服特非那丁(扬州制药厂生产),每次60 mg,每天2次。另外,在整个撤减过程中,如遇患者哮喘发作,除了暂停撤减或增加激素用量外,可以短期使用茶碱类、 β -肾上腺素能受体激动剂和抗组胺类药物等。

4 实验室检测

4.1 肺功能测定 使用日本产Chest Microspiro HI-298肺功能机测定肺功能⁽⁴⁾,观察两项有关通气功能的指标——1秒钟用力呼气容积占用力肺活量比值(Forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ratio, FEV₁%)和最大呼气流量(Peak expiratory flow rate, PEFr),治疗前后分别测定肺功能。

4.2 Synacthen 试验 患者均于早晨8时空腹留取唾液5 ml(同时取2 ml 静脉血供测定血皮质醇用), 随即静脉注入 Cosyntropin(Synacthen, Ciba-Geigy)0.25 mg, 再分别于静脉注射后60、120 min 各留取唾液5 ml, 测定各时相唾液皮质醇浓度, 于治疗前和撤减后各做一次试验。

4.3 皮质醇测定 按陆永仁^⑤建立的皮质醇放射免疫测定法(RIA)测定, 所需药盒由上海市内分泌研究所提供。

结 果

1 临床疗效 30 例患者中完全撤除口服激素的有21 例, 占70%; 仍需用口服皮质激素但用量显著减少(强的松15 mg/d 减至10 mg/d)的2 例, 占6.7%; 口服激素用量无明显减少但临床症状(夜间或晨起胸闷、气急等)

减轻或消失的5 例, 占16.7%; 完全无效的有2 例, 占6.7%。15 例肾阳虚患者中有9 例肾阳虚症状(如畏寒、气短、腰酸等)减轻或消失。

2 肺功能测定 经过3~6 个月的撤减治疗后, 患者的肺功能均有不同程度的改善, FEV₁%和PEFR 治疗前后比较, 差异显著($P<0.05$)。

3 Synacthen 试验 30 例患者撤减治疗前血皮质醇基值为 $0.152\pm0.079\ \mu\text{mol/L}$ ($\bar{x}\pm S$, 下同), 比健康人的 $0.304\pm0.120\ \mu\text{mol/L}$ 显著降低($P<0.001$); 撤减治疗后血皮质醇基值升至 $0.216\pm0.067\ \mu\text{mol/L}$, 比撤减治疗前显著升高($P<0.001$), 但和健康人比较仍有差异($P<0.01$)。唾液皮质醇在0 min、60 min 和120 min 时点上的值, 治疗前比健康人显著降低($P<0.01$), 治疗后比治疗前显著上升($P<0.001$), 见附表。

附表 三组 Synacthen 兴奋试验比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm S$)

组别	例数	唾液皮质醇			
		基值	注射60 min 后		注射120 min 后
撤减前	30	$0.005\pm0.029\ \Delta$	$0.017\pm0.012\ \Delta\Delta$	(3.78 ± 2.49)	$0.023\pm0.012\ \Delta\Delta$
撤减后	30	$0.008\pm0.001^{*\Delta\Delta\Delta}$	$0.031\pm0.011^{*\Delta\Delta\Delta}$	$(5.11\pm3.32^{**})$	$0.036\pm0.013^{*\Delta\Delta\Delta}$
健康人	30	0.008 ± 0.004	0.028 ± 0.010	(4.62 ± 3.78)	0.033 ± 0.011
					(5.26 ± 3.52)

注: 括号内为增长倍数, 系指与基值比较; 与撤减前比, $*P<0.001$, $**P<0.05$; 与健康人比, $\Delta P<0.01$, $\Delta\Delta P<0.001$, $\Delta\Delta\Delta P>0.05$

讨 论

近年来的研究表明支气管哮喘本质上是一种以嗜酸性细胞和肥大细胞反应为主的慢性气道过敏性炎症(Airway Allergic Inflammation, AAI), 而AAI 是导致BHR 的主要原因^⑥。就支气管哮喘的治疗而言, 药物治疗依然是绝大多数治疗措施的基础^⑦, 其中皮质类固醇依然是消除AAI 最有效的药物^⑧。有相当一部分哮喘患者表现为激素依赖性, 而长期使用激素会产生许多副作用, 诸如满月脸、骨质疏松和HPA 轴抑制, 后者中肾上腺皮质萎缩的患者于手术或严重感染等应激状态时可诱发急性肾上腺皮质功能不全而致死。有报道用补肾法配合逐渐撤减激素, 成功率可达50%

左右。基于大剂量皮质激素吸入局部抗炎作用强, 全身副作用小等特点^④, 如在抑制HPA 轴方面, 每日吸入丁地去炎松1600 μg 即相当于每日口服强的松龙5 mg, 而在临床疗效方面, 每日吸入800 μg 的疗效相当于每日口服10 mg 的强的松龙, 因此认为, 在达到相等疗效的情况下, 口服强的松龙的副作用是吸入丁地去炎松的4 倍以上。考虑到这些特点, 国外学者一直试图用大剂量激素吸入来替换口服激素并取得了进展, 成功率在27%~44%; 为了进一步提高撤减成功率, 本研究在国内率先把大剂量皮质激素吸入加服补肾中药用于激素依赖型患者的撤减治疗, 取得了较好效果, 成功率达到70%, 口服激素得以减量的占6.7%, 临床症状改善的占16.7%, 总有效率

为93.3%。这种西药局部作用中药全身调整的中西医结合方法,成功率高于其他方法。

30例患者治疗前后相比,一般状况改善,肾虚表现有不同程度的减轻,肺功能大多数呈现好转($P < 0.05$)。Synacthen试验实际上是一种较为简便的ACTH试验,其结果具有一定的参考价值⁽⁹⁾。本研究结果表明,长期口服强的松的患者不仅肾上腺皮质功能受抑,且其储备能力也下降,表现为血、唾液皮质醇基值下降,在ACTH刺激的状态下,其反应速度和强度均降低,和健康人相比,差异极显著($P < 0.001$),经过撤减治疗后,绝大多数患者的HPA轴功能得以改善,血皮质醇基值治疗前后差异显著($P < 0.001$),但和健康人相比仍有不足;唾液皮质醇值在0 min、60 min和120 min时均较撤减治疗前升高($P < 0.001$),唾液皮质醇值在60 min时点上较基值的增长倍数比撤减前显著增加($P < 0.05$)。

许多研究⁽¹⁰⁾显示,右归丸、寿而康等补肾中药不但能起到部分激素样作用,而且能对抗外源性皮质激素所引起的内抑制,改善肾上腺皮质细胞的储备功能,提高肾上腺皮质细胞的稳定性,改善HPA轴功能紊乱,进而改善患者的一般状况。取中西医结合之所长,把BDP吸入和补肾中药相结合,用于替代口服皮质类固醇,兼用了BDP的局部抗AAI作用和补肾中药的保护HPA轴和全身调节作用。这种结合疗法在取得全身用皮质类固醇所具有的疗效的同时,也克服了此种全身激素疗

法所带来的副作用,从而为激素依赖型哮喘患者提供了一种疗效可靠、成功率高、副作用少的替代方法。

参 考 文 献

1. 沈自尹. 肾的研究. 第1版. 上海: 上海科技出版社, 1983: 198.
2. 中华医学会呼吸病学会哮喘学组. 支气管哮喘的定义、诊断、严重度分级及疗效判断标准(修正方案). 中华结核和呼吸疾病杂志 1993; 16(哮喘增刊):5.
3. 沈自尹. 中医理论现代研究. 第1版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1988:345.
4. 董竞成, 沈自尹, 王文健, 等. 大剂量二丙酸倍氯米松吸入治疗支气管哮喘和喘息性支气管炎的临床观察. 中华结核和呼吸疾病杂志 1993; 16(1):33.
5. 陆永仁. 唾液类固醇激素测定的临床意义. 中华内分泌代谢杂志 1986; 2(4):105.
6. Clark TJH. Asthma. third edition. London: Chapman and Hall Medical, 1993: 182—231.
7. Mr Alexander. Therapy of chronic obstructive airways diseases. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1984; 18: 279.
8. Jenkins CR, Woolcock AJ. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study. Thorax 1988; 43: 378.
9. 董竞成. 人工合成促肾上腺皮质激素(综述). 国外医学·内分泌分册 1990; 1: 12.
10. 董竞成, 沈自尹, 王文健, 等. 寿而康和大剂量二丙酸倍氯米松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究. 中西医结合杂志 1991; 11(10): 585.

(收稿: 1993—10—18 修回: 1994—04—05)

· 消息 ·

安徽省高校科技函授部中医大专班招生

经省教委批准面向全国招生。选用《全国高等中医院校函授教材》, 开设十二门中西医课程, 学制二年, 与高等教育中医自学考试紧密配合, 由专家教授全面辅导和教学。凡具高中或初中以上程度者均可报名, 邮寄5元至236000安徽阜阳高函办, 简章备索。