

· 药事管理 ·

糠酸氟替卡松/维兰特罗复方剂治疗哮喘疗效与耐受性的 Meta 分析

林莉莉¹, 姚囡囡¹, 吴 珏², 刘志宏², 宋洪涛^{1,2} (1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药学科, 福建 福州 350025)

[摘要] **目的** 比较糠酸氟替卡松/维兰特罗复方剂(FF/VI)与吸入型糖皮质激素单药或联合长效 β_2 受体激动剂治疗哮喘患者的疗效与耐受性差异。**方法** 计算机检索 CNKI、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库, 纳入随机对照试验, 采用 Cochrane 系统评价方法进行评价。**结果** 共纳入 10 个研究, 共 9 811 例患者。在疗效上, FF/VI 组与对照组相比, 提高患者的 1 秒用力呼气量谷值 [WMD=0.09, 95%CI(0.05, 0.13), $P=0.000$] 和哮喘控制测试评分 [WMD=0.63, 95%CI(0.24, 1.03), $P=0.002$]。在耐受性方面, FF/VI 组与对照组相比不增加患者发生与治疗相关不良反应事件风险 [RR=1.15, 95%CI(0.98, 1.36), $P=0.000$]。**结论** 用 FF/VI 治疗哮喘在疗效方面具有优势, 且具有良好的耐受性。其每日 1 次的用药频次可提高患者依从性, 值得推荐使用。

[关键词] 糠酸氟替卡松; 维兰特罗; 吸入型糖皮质激素; 长效 β_2 受体激动剂; 哮喘; 荟萃分析

[中图分类号] R974.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)05-0473-08

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.018

Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol in patients with asthma: a systematic review by Meta-analysis

LIN Lili¹, YAO Nannan¹, WU Jue², LIU Zhihong², SONG Hongtao^{1,2} (1. Department of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, No. 900 Hospital of Joint Service Support Force, Fuzhou 350025, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol compared with ICS alone or twice-daily ICS/LABA formulations in patients with asthma. **Methods** Systematic search was performed for randomized controlled trials in the CNKI, PubMed, Embase and Cochrane Library. **Results** 10 citations contained 9 811 patients with asthma met the selection criteria. In terms of efficacy, compared with the control group, the patient's trough forced expiratory volume in one second [WMD= 0.09, 95% CI(0.05, 0.13) $P=0.000$] and asthma control Test score [WMD= 0.63, 95% CI (0.24, 1.03), $P=0.002$] were increased in the FF/VI group. In terms of safety, the risk of adverse reaction events associated with treatment in patients was not increased in the FF/VI group compared to the control group [RR=1.15, 95% CI(0.98, 1.36), $P=0.000$]. **Conclusion** FF/VI had advantages and better tolerance in treating asthma patients. It is recommended to be used for its once-daily use of the frequency, which was the advantage of improving patient adherence.

[Key words] fluticasone furoate; vilanterol; ICS; LABA; asthma; Meta-analysis

哮喘是临床实践中最常见的慢性疾病之一。吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)是哮喘的治疗基础^[1], 在使用中、低剂量 ICS 仍无法有效控制哮喘的患者, 推荐首选 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 -adrenoreceptor agonist, LABA)^[2]。研究发现^[3-5], 药物治疗的依从性直接影响到控制哮喘的效果, 患者规律用药可延缓肺功能恶化、降低住院率及死亡风险。而目前国内市面上已有的无论是 ICS 单药或是 ICS/LABA 组合, 由

于每日 2 次的用药频次以及复杂的用药方式, 使得患者用药依从性较差, 控制哮喘效果不甚理想^[6]。

糠酸氟替卡松/维兰特罗复方剂(fluticasone furoate/vilanterol, FF/VI)是美国 FDA 于 2013 年批准用于治疗慢性阻塞性肺炎患者和 12 周岁以上哮喘患者的新型复合吸入药物。该药每日仅需使用 1 次, 提高了患者的用药依从性^[7]。目前, 在美国、欧洲及日本等国家的临床实验研究显示, FF/VI 对哮喘可能具有良好的控制哮喘发作效果及耐受性^[8-10], 但仍有许多小型研究结果不明确。目前, 国内仅有一篇较为全面的系统评价报道^[11], 但随着相关研究的进展, 研究数据有了较大的补充。故笔者将对现有相关临床研究进行再次检索, 对 FF/VI 与

[作者简介] 林莉莉, 硕士研究生, Email: liliup1215@163.com

[通讯作者] 宋洪涛, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药物基因组学与精准用药, Email: sohoto@vip.163.com

ICS单药和每日2次给药的ICS/LABA复合吸入剂进行疗效与耐受性方面更为全面的比较,以评估FF/VI治疗哮喘的疗效,以期为将来国内的临床研究和临床用药选择,提供一定参考。

1 材料和方法

1.1 数据来源和检索策略

分别以检索词糠醛氟替卡松/fluticasone furoate和(或)维兰特罗/vilanterol与哮喘/asthma为主题/title/abstract进行组合,在CNKI、PubMed、Embase和Cochrane Library数据库进行检索,时间截至2018年9月1日,发表语言为中文和英文。同时手动检查已出版相关研究的参考文献列表,确保尽可能纳入全部相关研究。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)临床随机对照试验研究;(2)参与者为年龄≥12岁、包含任何种族或性别的哮喘患者;(3)试验组使用FF/VI,对照组为ICS单药或每日给药2次的ICS/LABA复合制剂的研究;(4)评估至少1项以下结局:①1秒用力呼气谷值(trough forced expiratory volume in one second, trough FEV₁)、②哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分、③0~24 h加权平均1秒用力呼气量(weighted mean FEV₁, wmFEV₁)、④24 h无需药物缓解百分比(rescue-free 24 h periods %)、⑤24 h无症状百分比(symptom-free 24 h periods %)、⑥清晨峰流速(morning peak expiratory flow rate, morning PEF)、⑦夜间峰流速(evening PEF)、⑧所有不良反应事件(AEs)、⑨与治疗有关的不良反应事件(treatment-related AEs)、⑩严重不良反应事件(serious AEs),包括其基线数值和用药后的

实验结果,或直接为统计后的差值。

排除标准:(1)涉及动物或健康人体的试验;(2)非随机试验;(3)综述、信件或病例报告。

1.3 研究选择和数据提取

两名研究人员(L. L. 和 N. Y.)分别独立按照纳入、排除标准筛选搜索结果和选择研究。使用标准化表格从研究中独立提取数据,所述标准化表格包括:第一作者、发表年份、临床试验编号、年龄、性别、治疗方案、样本大小、治疗时间、包含结局指标(trough FEV₁、ACT评分和治疗相关不良反应事件被确定为主要结果)。任何分歧都通过与第3位研究人员(J. W.)讨论解决。

1.4 质量评价

对纳入的文献采用Jadad量表^[12]法进行方法学质量评价,其评价内容包括:随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、退出与失访。其中,1~3分视为低质量,4~7分视为高质量。

1.5 数据统计分析

运用Stata 12.0软件进行数据统计分析。利用I²检验来描述研究结果间的异质性,当各研究结果间不存在异质性(I²<50%)时,分析采用固定效应模型进行;若各研究结果间存在异质性(I²>50%)时,分析采用随机效应模型进行。均数差(WMD)和95%CI用于比较疗效评价指标,风险比(RR)和95%CI用于比较耐受性评价指标,以P<0.05为具有统计学意义。使用Egger's检验评估发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果和纳入研究基本信息

文献筛选的过程如图1所示,共检索到727个结果,最终纳入10个临床随机对照试验,共9811例患者,基本特征如表1所示。

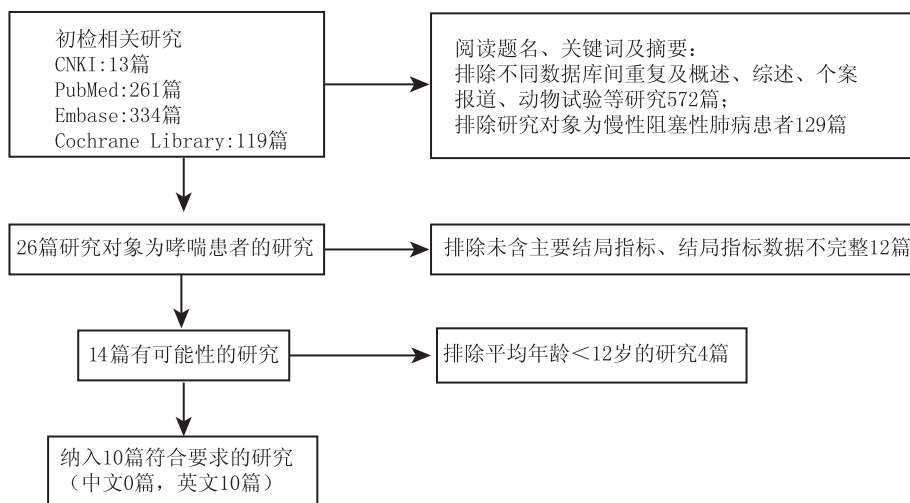


图1 文献筛选流程图

表 1 纳入的随机对照试验的特征

研究者及发表年份	临床试验编号	女性 (%)	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	治疗方案(m/ μ g)	病例数	治疗时间 (t/mon)	结局指标	Jadad 评分	
Busse ^[13] 2013	NCT01018186	61	38.5 \pm 15.64	FF (200)/ VI (25) OD	202	52	⑧⑨⑩	6	
		62	38.6 \pm 15.97	FP (500) BD	100				
Woodcock ^[14] 2013	NCT01147848	61	43.8 \pm 15.90	FF (100)/ VI (25) OD	403	24	①②③⑧⑨⑩	6	
			41.9 \pm 16.90	FP (250)/SAL (50) BD	403				
OByrne ^[15] 2014	NCT01134042	59	44.6 \pm 14.33	FF (200) OD	194	24	①②③④⑤ ⑥⑦⑨⑩	6	
			47.3 \pm 14.06	FP (500) BD	195				
Bateman ^[16] 2014	NCT01086384	67	41.1 \pm 17.10	FF (100)/ VI (25) OD	1009	78	①⑨⑩	6	
			42.3 \pm 16.82	FF (100) OD	1010				
Bleecker ^[17] 2014	NCT01165138	58	40.7 \pm 16.38	FF (100)/ VI (25) OD	201	12	①②③④⑥ ⑦⑧⑨⑩	7	
		61	40.4 \pm 16.78	FF (100) OD	205				
Lin ^[18] 2015	NCT01498653	59	46.9 \pm 12.93	FF (200)/ VI (25) OD	155	12	②④⑥⑦ ⑧⑨⑩	6	
			48.8 \pm 13.41	FP (500) BD	154				
Bernstein ^[19] 2015	NCT01686633	59	45.9 \pm 16.14	FF (100)/ VI (25) OD	346	12	①③④⑧⑨⑩	7	
		57	44.7 \pm 15.89	FF (100) OD	347				
Gross ^[20] 2015	NCT01165138	64	42.2 \pm 16.59	FF (100)/ VI (25) OD	1210	12	①⑧⑨⑩	5	
				NCT01134042	FF (100)/ VI (25) OD				1210
				NCT01134042	FF (200)/ VI (25) OD				197
Gross ^[20] 2015	NCT01086384	64	42.2 \pm 16.59	FF (100) OD	1215	12	①⑧⑨⑩	5	
				NCT00603278	FF (200) OD				194
				NCT00603382	FP (500) BD				190
Jacques ^[10] 2018	NCT01706198	58	51.8 \pm 15.00	FF (100)/ VI (25) OD	646	52	②⑧	5	
		61	51.0 \pm 16.20	FP (250)/SAL (50) BD	618				
Devillier ^[9] 2018	NCT02446218	59	49.3 \pm 14.67	FF/VI OD	210	24	①②⑧⑩	5	
			47.5 \pm 14.99	FP/SAL BD	112				
				FF/BUD BD	98				

注:FF,糠酸氟替卡松;VI,维兰特罗;FP,丙酸氟替卡松;SAL,沙美特罗;BUD,布地奈德;OD,每日1次;BD,每日2次;①~⑩见“1.2”项

2.2 纳入研究质量评价

对纳入的文献采用Jadad量表法进行方法学质量评价,评价结果见表1。所有纳入研究均为高质量研究。

2.3 评价指标分析结果

2.3.1 疗效评价

(1)1秒用力呼气量谷值(trough FEV₁)

纳入7个研究^[9,14-17,19-20]共7784例患者对trough FEV₁改变进行比较(图2),采用随机效应模型。由结果可知,与对照组相比,FF/VI组可显著提高患者的trough FEV₁ [WMD=0.09,95%CI(0.05,0.13),P=0.000]。其中,6组FF/VI对比ICS单药显示,FF/VI组提高患者trough FEV₁更显著[WMD=0.09,95%CI(0.05,0.12)],有统计学意义(P=0.000);而4组FF/VI对比ICS/LABA(BD)显示,FF/VI组提高患者trough FEV₁与ICS/LABA(BD)效果相当[WMD=-0.01,95%CI(-0.02,0.22)],但结果无统计学意义(P=

0.093)。

(2)哮喘控制测试(ACT)评分

纳入6个研究^[9-10,14-15,17-18]共3430例患者对ACT评分进行比较(图3),采用随机效应模型。由结果可知,与对照组相比,FF/VI组可显著提高患者的ACT评分[WMD=0.63,95%CI(0.24,1.03),P=0.002]。其中,2组FF/VI对比ICS单药提高患者ACT评分程度相当[WMD=0.48,95%CI(-0.02,0.98)],但不具统计学意义(P=0.057);6组与FF/VI对比ICS/LABA(BD),FF/VI组显著提高患者ACT评分[WMD=0.68,95%CI(0.17,1.19)],结果具统计学意义(P=0.01)。

(3)0~24h加权平均1秒用力呼气量(wmFEV₁)

纳入4个研究^[14-15,17,19]共3189例患者对wmFEV₁进行比较,采用随机效应模型。与对照组相比,FF/VI组可显著提高患者的wmFEV₁ [WMD=0.08,95%CI(-0.00,0.16),P=0.001]。其中,

3 组 FF/VI 对比 ICS 单药, FF/VI 组提高患者 $wmFEV_1$ 更显著 [WMD = 0.09, 95% CI (0.03, 0.14)], 具统计学意义 ($P=0.002$); 而 2 组 FF/VI 对比 ICS/LABA(BD), 提高患者 $wmFEV_1$ 程度相当 [WMD = 0.08, 95% CI (-0.15, 0.31)], 但不具有统计学意义 ($P=0.498$)。

(4) 24 h 无需药物缓解百分比 (rescue-free 24 h periods%)

纳入 4 个研究^[15,17-19] 共 1 942 例患者对 rescue-free 24 h periods% 进行比较, 采用固定效应模型。由结果可知, FF/VI 组可显著提高患者的 rescue-free 24h periods% [WMD = 8.87, 95% CI (5.77, 11.97), $P=0.029$]。其中, 3 组 FF/VI 对比 ICS 单药, FF/VI 组提高患者 rescue-free 24h periods% 更显著 [WMD = 11.47, 95% CI (7.61, 15.33)], 有统计学意义 ($P=0.000$); 而 2 组 FF/VI 对比 ICS/LABA(BD), 提高患者 rescue-free 24h periods% 程度相当 [WMD = 4.13, 95% CI (-1.09, 9.34)], 但不具有统计学意义 ($P=0.121$)。

(5) 24 小时无症状百分比 (symptom-free 24 h periods%)

纳入 2 个研究^[15,18] 共 1 074 例患者对 symptom-free 24 h periods% 进行比较, 采用固定效应模型。由结果可知, FF/VI 组可显著提高患者的 symptom-free 24h periods% [WMD = 6.11, 95% CI (2.18, 10.03), $P=0.002$]。仅 1 组 FF/VI 对比 ICS 单药对比, 故不进行统计学比较, 仅进行简单描述, 认为 FF/VI 组可能具有优势; 而 2 组 FF/VI 对

比 ICS/LABA(BD), 提高患者 symptom-free 24 h periods% 程度相当 [WMD = 4.80, 95% CI (-0.16, 9.76)], 但不具有统计学意义 ($P=0.058$)。

(6) 清晨峰流速 (morning PEF)

纳入 3 个研究^[15,17,18] 共 1 492 例患者对 morning PEF 进行比较, 采用随机效应模型。由结果可知, FF/VI 组可显著提高患者的 morning PEF [WMD = 28.14, 95% CI (18.21, 38.06), $P=0.000$]。2 组 FF/VI 对比 ICS 单药和 2 组 FF/VI 对比 ICS/LABA(BD) 结果显示, FF/VI 组较对照组提高患者 morning PEF 更显著, 均有统计学意义 [FF/VI vs ICS: WMD = 23.95, 95% CI (5.33, 42.56), $P=0.012$; FF/VI vs ICS/LABA(BD): WMD = 32.62, 95% CI (26.71, 38.52), $P=0.000$]。

(7) 夜间峰流速 (evening PEF)

纳入 3 个研究^[15,17,18] 共 1 492 例患者 evening PEF 进行比较, 采用随机效应模型。由结果可知, FF/VI 组可显著提高患者的 evening PEF [WMD = 24.20, 95% CI (15.21, 39.35), $P=0.000$]。2 组 FF/VI 对比 ICS 单药和 2 组 FF/VI 对比 ICS/LABA(BD) 结果显示, FF/VI 组较对照组提高 evening PEF 更显著, 均有统计学意义 [FF/VI vs ICS: WMD = 21.32, 95% CI (3.30, 39.35), $P=0.020$; FF/VI vs ICS/LABA(BD): WMD = 27.37, 95% CI (21.53, 33.21), $P=0.000$]。

对次要疗效评价指标比较分析结果进行汇总, 如图 4 所示。

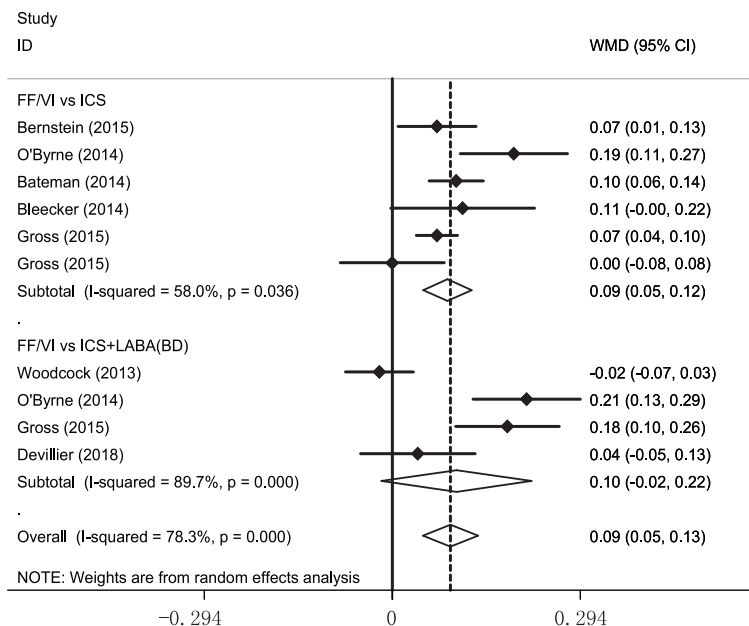


图 2 1 秒用力呼气量谷值森林图

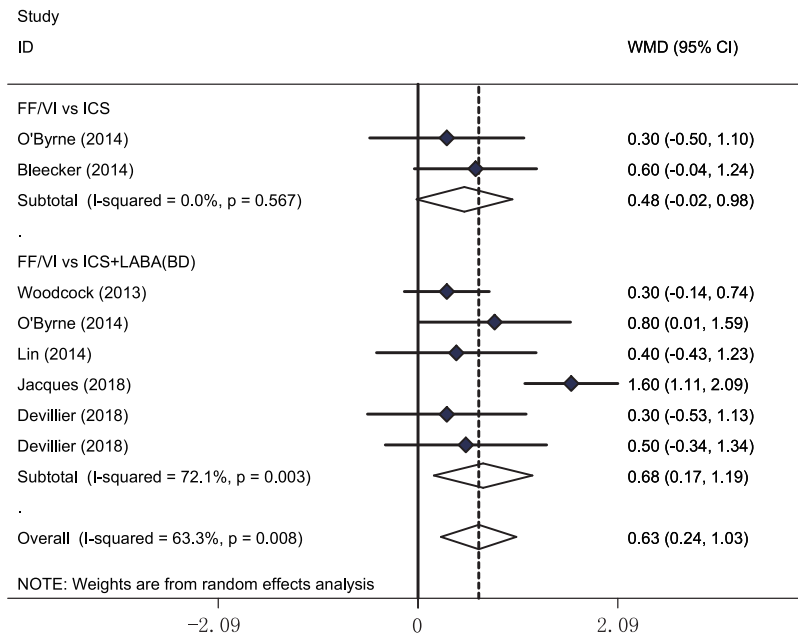


图3 哮喘控制测试评分森林图

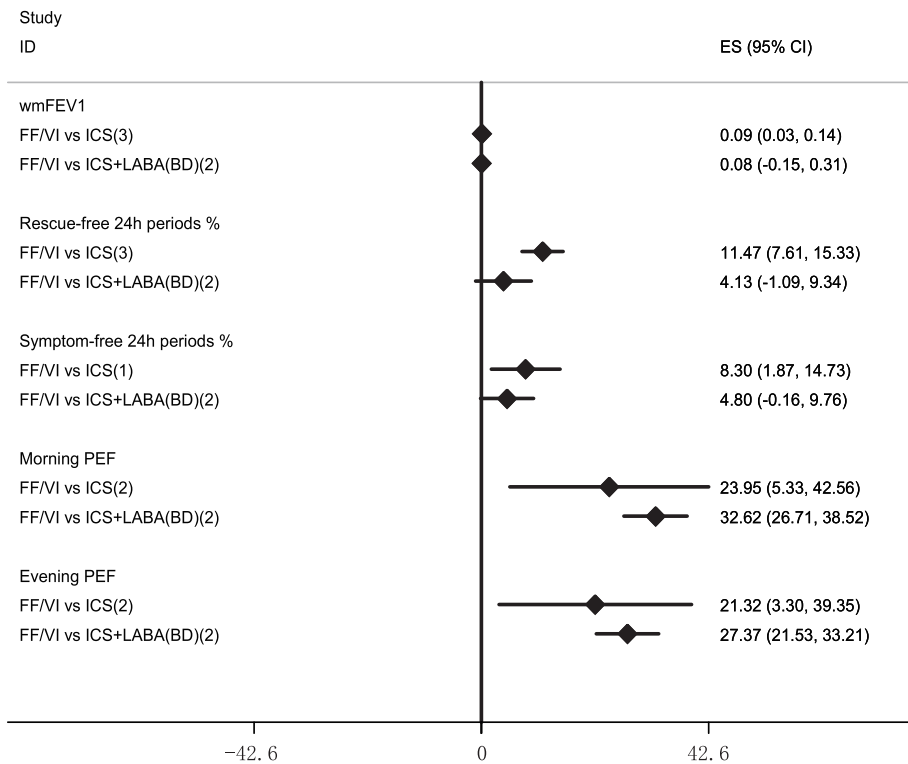


图4 其他疗效结果森林图

2.3.2 耐受性评价

(1)治疗相关不良反应事件 (treatment-related AEs)

纳入8个研究^[13-20] 8 348例患者对 treatment-related AEs 进行比较,采用固定效应模型。FF/VI组不增加患者的 treatment-related AEs [RR = 1.15, 95%CI(0.98, 1.36), P=0.000]。其中,进行亚组分析,6组FF/VI对比ICS单药和4组FF/VI

对比ICS/LABA(BD)结果均显示,FF/VI组与对照组相比并不增加患者发生 treatment-related AEs 的风险,有统计学意义 [FF/VI vs ICS: RR = 1.16, 95%CI(0.96, 1.40), P=0.047; FF/VI vs ICS/LABA(BD): RR = 1.11, 95%CI(0.79, 1.58), P = 0.000]。

(2)所有不良反应事件(AEs)

纳入9个研究^[9,13-20] 9 569例患者对 AEs 进行

比较,采用固定效应模型。由结果可知,FF/VI 组不增加患者的 AEs [RR = 1.03, 95% CI (0.98, 1.07), $P=0.000$]。其中,5 组 FF/VI 对比 ICS 单药和 5 组 FF/VI 对比 ICS/LABA(BD)结果显示,FF/VI 组与对照组相比不增加患者发生 AEs 的风险,有统计学意义 [FF/VI vs ICS: RR = 1.03, 95% CI (0.99, 1.08), $P=0.002$; FF/VI vs ICS/LABA (BD): RR = 1.00, 95% CI (0.90, 1.11), $P=0.002$]。

(3)所有严重不良反应事件 (serious AEs) 纳入 9 个研究^[9-10,13-14,16-20] 8 768 例患者对 seri-

ous AEs 进行比较,采用随机效应模型。FF/VI 组不增加患者的 serious AEs [RR = 1.33, 95% CI (0.82, 2.15), $P=0.000$]。其中,6 组 FF/VI 对比 ICS 单药,FF/VI 组使患者发生 serious AEs 的风险增加 [RR = 1.61, 95% CI (1.13, 2.31)], 具统计学意义 ($P=0.022$); 而 5 组 FF/VI 对比 ICS/LABA (BD), 不增加患者发生 serious AEs 的风险 [RR = 0.66, 95% CI (0.22, 1.95)], 不具有统计学意义 ($P=0.746$)。

对不良反应发生风险差异比较结果汇总,如图 5 所示。

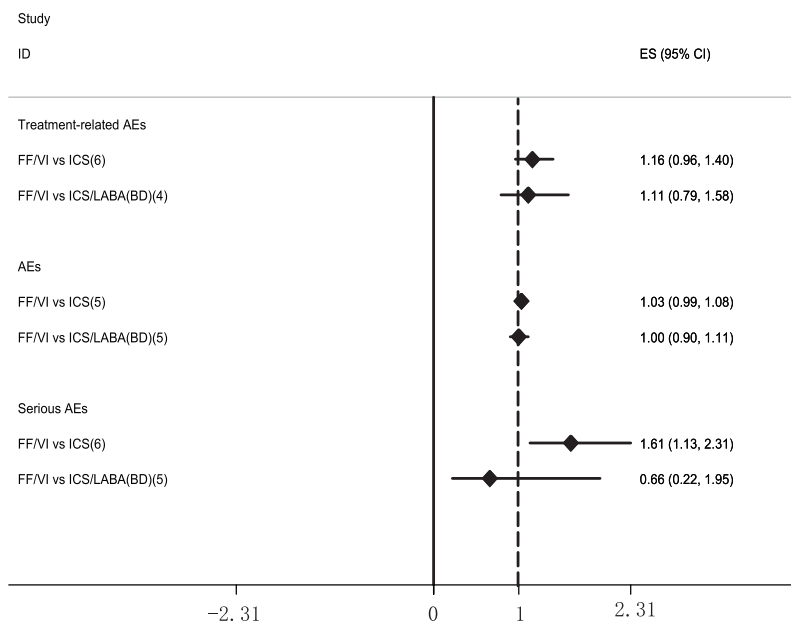


图 5 不良反应事件结果森林图

2.3.3 敏感性分析

对所有 10 项评价指标均逐一剔除各项研究进行敏感性分析,分析结果改变均在可接受范围内,即可认为分析结果稳健可信。

2.3.4 发表偏倚

对 10 项评价指标均进行 Egger's 检验,结果显示 trough FEV₁ ($P=0.421$)、ACT 评分 ($P=1.000$)、wmFEV₁ ($P=0.327$)、rescue-free 24 h periods % ($P=0.142$)、symptom-free 24 h periods % ($P=0.602$)、morning PEF ($P=0.497$)、evening PEF ($P=0.174$)、AEs ($P=0.421$)、treatment-related AEs ($P=0.325$) 和 serious AEs ($P=0.139$) 纳入各项研究均不存在发表偏倚。

3 总结与讨论

FF 是一种新的 ICS,其 17-a 糠酸酯的结构不同于丙酸氟替卡松^[23-24],使得 FF 与其他 ICS 相比具

有更大的糖皮质激素受体结合亲和力^[25-26],在人肺组织中具有高度保留、抗炎活动的持续时间更长的特点^[27-28]。至于 VI,有研究表明其可通过激活细胞内腺苷酸环化酶系统,从而抑制平滑肌收缩,解除平滑肌痉挛^[28],且其活性长达 24 h,并具有高度 β_2 受体选择性。目前,大部分可供选择的 ICS/LABA 制剂均为每日吸入 2 次的制剂,这使得 FF/VI 具有很大的潜在优势。故笔者对 FF/VI 治疗哮喘的疗效与耐受性进行系统地回顾分析,评估其优势。

在有效性方面,与对照组比较,FF/VI 组能更显著地改善哮喘患者的各项疗效指标,且均具有统计学意义。在亚组分析中显示,FF/VI 组相较于单独使用 ICS 组,除 ACT 评分与 wmFEV₁ 变化值 2 个指标疗效相当外,其他指标均具有疗效优势;而相较于使用 ICS/LABA (BD) 组,在 ACT 评分、wmFEV₁ 变化值、morning PEF、evening PEF 具有疗效优势,在其他疗效指标中疗效相当。故我们可以认

为, FF/VI 组在治疗哮喘患者疗效上具有疗效优势。

在安全性方面, FF/VI 主要副作用为头痛, 其次为上呼吸道感染、咳嗽等, 其他严重副作用少。由上述分析结果显示, FF/VI 组与对照组比较, 不增加治疗 treatment-related AEs、AEs 和 serious AEs 的发生风险, 均具有统计学意义。而在亚组分析中, 仅在 serious AEs 中显示出 FF/VI 相对于单药 ICS 有增加风险的可能。故可以认为 FF/VI 治疗哮喘患者耐受性良好。

综上所述, FF/VI 对患者的哮喘控制效果可能优于单独使用 ICS 及 ICS/LABA(BD), 且具有良好的耐受性。而 FF/VI 每日雾化吸入 1 次的给药频次, 有助于提高患者的用药依从性, 进而提升患者的哮喘控制水平, 达到更好的治疗效果。但由于纳入的文献数量有限, 故该系统评价结果需谨慎对待。同时, 目前纳入的研究多在欧美地区进行, 对象以白种人为主, 未来可对人种之间的差异进行分析研究, 使药物疗效与耐受性研究更加精准化。

【参考文献】

[1] 林燕萍. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[C]. 中国中西医结合变态反应学术会议. 2009.

[2] BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention:GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1):143-178.

[3] BLAIS L, SUISSA S, BOIVIN J F, et al. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma[J]. Thorax, 1998, 53(12):1025-1029.

[4] SHIMODA T, OBASE Y, KISHIKAWA R, et al. Impact of inhaled corticosteroid treatment on 15-year longitudinal respiratory function changes in adult patients with bronchial asthma [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 162(4): 323-329.

[5] SUISSA S, ERNST P, BENAYOUN S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma [J]. N Engl J Med, 2000, 343(5): 332-336.

[6] TOY E L, BEAULIEU N U, MCHALE J M, et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs[J]. Respir Med, 2011, 105(3): 435-441.

[7] GAMBLE J, STEVENSON M, MCCLEAN E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(9): 817-822.

[8] BERNSTEIN D I, BATEMAN E D, WOODCOCK A, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25mcg or 200/25mcg) or FF (100mcg) in persistent asthma[J]. J Asthma, 2015, 52(10): 1073-1083.

[9] DEVILLIER P, HUMBERT M, BOYE A, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) versus twice-daily inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists (ICS/LABA) in patients with uncontrolled asthma: An open-label, randomized, controlled trial[J]. Respir Med, 2018, 141:111-120.

[10] JACQUES L, BAKERLY N D, NEW J P, et al. Effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol on asthma control in the Salford Lung Study [J]. J Asthma, 2018; 1-10.

[11] 张菲, 江兵, 缪李丽. 糠酸氟替卡松治疗支气管哮喘疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(1): 33-39.

[12] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; The PRISMA statement[J]. Int J Surg, 2010, 8(5): 336-341.

[13] BUSSE W W, O'BYRNE P M, BLEECKER E R, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β_2 -agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥ 12 years old with asthma: a randomised trial[J]. Thorax, 2013, 68(6): 513-520.

[14] WOODCOCK A, BLEECKER E R, LOTVALL J, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial[J]. Chest, 2013, 144(4): 1222-1229.

[15] O'BYRNE P M, BLEECKER E R, BATEMAN E D, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 43(3): 773-782.

[16] BATEMAN E D, O'BYRNE P M, BUSSE W W, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone [J]. Thorax, 2014, 69(4): 312-319.

[17] BLEECKER E R, LOTVALL J, O'BYRNE P M, et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(5): 553-561.

[18] LIN J, KANG J, LEE S H, et al. Fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg in Asian asthma patients: A randomized trial[J]. Respir Med, 2015, 109(1): 44-53.

[19] BERNSTEIN D I, BATEMAN E D, WOODCOCK A, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25mcg or 200/25mcg) or FF (100mcg) in persistent asthma[J]. J Asthma, 2015, 52(10): 1073-1083.

[20] GROSS A S, GOLDFRAD C, HOZAWA S, et al. Ethnic sensitivity assessment of fluticasone furoate/vilanterol in East Asian asthma patients from randomized double-blind multicentre Phase IIb/III trials[J]. Bmc Pulm Med, 2015, 15(1).

[21] DEVILLIER P, HUMBERT M, BOYE A, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) versus twice-daily inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists (ICS/LABA) in patients with uncontrolled asthma: An open-label, randomized, controlled trial[J]. Respir Med, 2018,

- 141;111-120.
- [22] BIGGADIKE K. Fluticasone furoate/fluticasone propionate-different drugs with different properties[J]. Clin Respir J, 2011,5(3):183-184.
- [23] BIGGADIKE K, BLEDSOE R K, HASSELL A M, et al. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor ligand binding domain [J]. J Med Chem, 2008, 51(12): 3349-3352.
- [24] SALTER M, BIGGADIKE K, MATTHEWS J L, et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease[J]. Am J Physiol-Lung C, 2007, 293(3):L660-L667.
- [25] VALOTIS A, HOGGER P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate[J]. Respir Res, 2007,8:54.
- [26] ALLEN A, BAREILLE P J, ROUSELL V M. Fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid, demonstrates prolonged lung absorption kinetics in man compared with inhaled fluticasone propionate[J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52(1):37-42.
- [27] ROSSIOS C, TO Y, TO M, et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 670(1):244-251.
- [28] PROCOPIOU P A, BARRETT V J, BEVAN N J, et al. Synthesis and structure activity relationships of long-acting β_2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation; an antedrug approach[J]. J Med Chem, 2010, 53(11): 4522-4530.
- [收稿日期] 2018-10-10 [修回日期] 2018-12-29
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 452 页)

不适用于 PDSS 包封率的测定。而低速离心法适用于溶解度小的药物且预实验结果表明,其可用于 PDSS 脂质体包封率的测定。

综上所述,本实验建立的 HPLC 法操作简便、快捷,专属性、回收率以及重复性均符合要求,能用于测定 PDSS 脂质体中 PDSS 成分的含量。

【参考文献】

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2016(概要)[J]. 中国循环杂志,2017,32(6):521-530.
- [2] ZHOU L M, ZUO Z, CHOW M S S. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(12):1345-1359.
- [3] WU L, QIAO H, LI Y, et al. Protective roles of puerarin and Danshensu on acute ischemic myocardial injury in rats[J]. Phytomedicine, 2007, 14(10):652-658.
- [4] YIN Y, GUAN Y, DUAN J L, et al. Cardioprotective effect of Danshensu against myocardial ischemia/reperfusion injury and inhibits apoptosis of H₉c2 cardiomyocytes via Akt and ERK_{1/2} phosphorylation[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 699(1-3):219-226.
- [5] LAM F F, YEUNG J H, CHAN K M, et al. Relaxant effects of danshen aqueous extract and its constituent Danshensu on rat coronary artery are mediated by inhibition of calcium channels[J]. Vascul Pharmacol, 2007, 46(4):271-277.
- [6] TANG Y Q, WANG M H, LE X Y, et al. Antioxidant and cardioprotective effects of Danshensu (3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-propanoic acid from Salvia miltiorrhiza) on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in rats [J]. Phytomedicine, 2011, 18(12):1024-1030.
- [7] LE X Y. Effects of danshensu on the incidence of ischemia-reperfusion induced arrhythmia in hypertrophy rat heart[J]. Chin J Nat Med, 2009, 6(6):461-465.
- [8] WANG F, LIU Y Y, LIU L Y, et al. The attenuation effect of 3,4-dihydroxy-phenyl lactic acid and salvianolic acid B on venular thrombosis induced in rat mesentery by photochemical reaction[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2009, 42(1):7-18.
- [9] TANG Y Q, WANG M H, CHEN C L, et al. Cardiovascular protection with Danshensu in spontaneously hypertensive rats [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(10):1596-1601.
- [10] LIU D, HU H Y, LIN Z X, et al. Quercetin deformable liposome; Preparation and efficacy against ultraviolet B induced skin damages in vitro and in vivo[J]. J Photochem Photobiol B, 2013, 127:8-17.
- [11] SLINGERLAND M, GUCHELAAR H J, GELDERBLUM H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road [J]. Drug Discov Today, 2012, 17(3-4): 160-166.
- [12] 纪周新,刘琳琳,李艺养,等. 丹参素脂质体的制备及体外释放度研究[J]. 中国药师, 2015, 18(10):1649-1651, 1660.
- [13] GUO X J, FAN X J, QIAO B, et al. A lipophilic prodrug of Danshensu: preparation, characterization, and in vitro and in vivo evaluation[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(5):355-362.
- [收稿日期] 2019-02-14 [修回日期] 2019-05-06
[本文编辑] 李睿旻