

支气管哮喘急性发作期的药物治疗

王宁, 赵龙, 王静

(西安市儿童医院 哮喘科, 西安 710002)

【摘要】 支气管哮喘急性发作期是指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状, 或原有症状急剧加重, 并伴有肺功能的下降。哮喘急性发作严重会导致急诊和住院, 甚至危及生命, 常需要紧急给予药物治疗。哮喘急性发作时, 合理使用哮喘药物尤其是缓解药物可有效控制哮喘症状, 阻止病情进一步恶化, 减少因哮喘急性发作导致急诊, 住院甚至死亡。

【关键词】 支气管哮喘; 急性发作; 药物治疗

【中图分类号】 R562.25; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0008-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.003

Medications of worsening asthma and exacerbation

WANG Ning, ZHAO Long, WANG Jing

(Asthma Centre, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China)

【Abstract】 Exacerbations of bronchial asthma is characterized by a sudden occurrence or progressive increase in symptoms of shortness of breath, cough, wheezing or chest tightness and progressive decrease in lung function. Acute exacerbation of asthma could result in hospitalization even death, and usually require rescue medication. Rational choice of asthma medication, especially relieving drugs can control symptoms effectively, prevent further worse of the disease, reducing the emergency visiting, hospitalization and death due to the acute attack of asthma.

【Key words】 bronchial asthma; acute attack; medication

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性气道炎症及气道高反应性疾病, 临床表现为不同程度和不同时间反复出现的咳嗽、喘息、胸闷和呼吸困难, 伴有可逆性的呼气气流受限。哮喘分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期。哮喘急性发作的定义是指哮喘症状和肺功能急性或亚急性加重, 包括呼吸困难、咳嗽、喘息、胸闷等症状加重及肺功能进行性下降^[1-3]。哮喘急性发作会导致患者急诊和住院, 严重者甚至危及生命。因此, 急性发作期的有效治疗与哮喘缓解期的控制治疗同等重要。用于哮喘急性发作期的药物即缓解药物包括常规治疗药物如 β_2 受体激动剂, 抗胆碱能药物等支气管舒张剂和糖皮质激素; 对经各种常规药物治疗气喘症状仍未缓解者, 可酌情选用非

常规的治疗药物。本文就哮喘急性发作期缓解药物进行简要介绍。

1 β_2 受体激动剂

β_2 肾上腺素能受体广泛分布于支气管平滑肌、纤毛上皮细胞、杯状细胞、肥大细胞和肺泡上皮Ⅱ型细胞的表面。 β_2 受体激动剂通过选择性激活气道平滑肌细胞和肥大细胞膜表面的 β_2 肾上腺素能受体, 激活腺苷酸环化酶, 提高细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的浓度, 使肌细胞膜电位稳定, 舒张支气管平滑肌, 并抑制肥大细胞脱颗粒, 减少组胺和白三烯等炎症递质释放, 从而减轻气道黏膜充血水肿、缓解气道痉挛速效。 β_2 受体激动剂是所有哮喘患者急性发作期首选的缓解药物, 是哮喘急性发作时

[收稿日期] 2018-04-26

[作者简介] 王宁, 女, 医学硕士, 副主任医师; 专业方向: 儿童哮喘与喘息性疾病; E-mail: wn8532002@126.com

的一线用药,雾化吸入为首选的治疗方式,目前临床上选用沙丁胺醇或特布他林 2.5~5.0 mg,使用氧驱动(氧气流量 6~8 L·min⁻¹)或空气压缩泵雾化吸入,第1小时可每20 min一次,然后根据治疗反应逐渐延长给药间隔,每1~4 h重复吸入治疗。如无雾化吸入条件时,也可选用沙丁胺醇气雾剂按需吸入(5岁以下儿童需使用储雾罐辅助吸入),每次单剂给药,连用4~10喷,用药间隔与雾化吸入方法相同^[2,4,5]。福莫特罗可起到速效 β_2 受体激动剂的效应,也可作为缓解药物使用,但需要和吸入糖皮质激素联合使用^[4]。目前有布地奈德/福莫特罗、丙酸倍氯米松/福莫特罗,主要作为哮喘缓解期控制药物使用,当出现哮喘急性发作时,可临时作为缓解药物应用,根据病情严重程度增加剂量,成人不超过12吸,当症状缓解后需恢复至维持剂量。

如不能配合吸入治疗,可选择 β_2 受体激动剂口服药物或透皮贴剂给药。临床常用的口服药物:丙卡特罗,每片25 μg ,6岁以下每次1.25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,>6岁每次25 μg ,每12 h一次,早饭及晚睡前口服;特布他林,每片2.5 mg,每次0.065 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每8 h一次口服。透皮贴剂:妥洛特罗贴片,每晚贴敷一次,有3种规格;0.5~3岁0.5 mg,3~9岁1 mg,>9岁2 mg,粘贴于胸部、背部及上臂部均可。

经吸入速效的 β_2 受体激动剂及其他治疗无效的哮喘重度发作,可考虑静脉应用 β_2 受体激动剂,剂量及方法儿童推荐沙丁胺醇15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 缓慢静脉注射并持续10 min以上;病情严重需静脉维持滴注时剂量为1~2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ($\leq 5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)^[2]。成人可选择沙丁胺醇或特布他林0.2~0.25 mg加入生理盐水40 mL中缓慢静脉注射(15 min以上)^[5],静脉应用 β_2 受体激动剂时易出现低钾血症和心律失常等严重不良反应,使用时要严格掌握指征及剂量,期间需严密观察患儿,并做心电图、血气及电解质等监护,根据临床症状和不良反应及时调整剂量。

2 糖皮质激素

糖皮质激素是最有效的抑制哮喘气道炎症的药物,也是治疗中重度哮喘急性发作的重要药物。它能作用于炎症反应的诸多环节,抑制前炎性细胞因

子、炎性介质(如IL-5、IL-4、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等)的基因表达;也能通过诱导脂皮质激素合成增加,从而抑制磷脂酶A₂活性,减少血小板活化因子和白三烯等脂类炎性介质的合成;可减少微血管渗漏,抑制黏液分泌,阻止炎性细胞的趋化和激活,增加气道平滑肌 β_2 受体表达。急性哮喘发作时糖皮质激素可通过雾化吸入、口服或静脉应用。

全身应用糖皮质激素是重症哮喘发作的一线治疗药物^[1,3],早期使用可以减轻疾病的严重程度,建议在发病1 h内即开始用药。口服用药:口服糖皮质激素吸收好,起效时间与静脉给药疗效相近,泼尼松或泼尼松龙0.5~1.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,或等效甲泼尼龙片。静脉用药:严重的急性发作患者或不宜口服激素的患者应及时经静脉注射或滴注激素,甲泼尼龙每次1~2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或琥珀酸氢化可的松每次5~10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,根据病情可间隔4~8 h重复使用。若疗程不超过10 d,无需减量可直接停药。静脉给药和口服给药的序贯疗法可减少激素用量和不良反应,如静脉使用激素2~3 d,继之以口服激素3~5 d。地塞米松抗炎作用虽较强,但由于血浆和组织中半衰期长,对脑垂体-肾上腺轴的抑制时间长,应尽量避免使用。

大剂量雾化吸入糖皮质激素可部分替代全身糖皮质激素^[5,6]。哮喘急性发作早期应用大剂量雾化吸入糖皮质激素有助于哮喘急性发作的控制。临床选用布地奈德混悬液每次1 mg或丙酸倍氯米松混悬液0.8 mg,使用氧驱动(氧气流量6~8 L·min⁻¹)或空气压缩泵雾化吸入,每6~8 h一次^[5,7]。雾化吸入激素的患者耐受性良好,可减少全身激素的不良反应发生。

3 抗胆碱能药物

M受体是毒蕈碱型受体的简称,广泛存在于迷走神经节后纤维支配的效应器细胞上。呼吸道内M受体主要有3种亚型,M₁受体分布于气道内的胆碱能神经节,引起迷走神经兴奋和胆碱能反射,支气管收缩反应;M₂受体主要分布于胆碱能神经节后纤维及交感神经末梢,有反馈性抑制胆碱能神经释放乙酰胆碱的作用;M₃受体主要分布于气道平滑肌黏膜腺体、杯状细胞、血管内皮细胞和气道上皮细胞,M₃受体激动时引起气道平滑肌收缩和腺

体分泌。抗胆碱能药物是非选择性 M 受体阻滞剂，可阻断节后迷走神经传出支，通过降低迷走神经张力而舒张支气管，起效时间较 SABA 慢，作用弱于 β_2 受体激动剂，对中央气道的作用强于对周围气道的作用。

短效抗胆碱能药物是哮喘急性发作联合治疗的组成部分，可以增加支气管舒张作用，尤其是对 β_2 受体激动剂治疗反应不佳的中重度哮喘发作患者^[4,7-8]，目前有雾化溶液和气雾剂两种剂型。首选雾化吸入溴化异丙托品溶液，每次 250 ~ 500 μg ，可与 β_2 受体激动剂联合雾化吸入，间隔时间同吸入 β_2 受体激动剂。也可选择吸入用复方异丙托溴铵溶液（每支 2.5 mL，相当于含 2.5 mg 沙丁胺醇碱、0.5 mg 异丙托溴胺），6 个月至 6 岁每次 1.25 mL，6 ~ 12 岁每次 1.25 ~ 2.5 mL，>12 岁每次 2.5 mL；年长儿应用本品时，沙丁胺醇的剂量不足，必要时补充沙丁胺醇的剂量。如无雾化条件，可经定量气雾剂吸入溴化异丙托品气雾剂，常用剂量为 40 ~ 80 μg ，每日 3 ~ 4 次。

4 硫酸镁

硫酸镁通过阻断呼吸道平滑肌细胞的钙离子通道而缓解支气管平滑肌痉挛，同时可以抑制乙酰胆碱释放至轴突末端进而抑制肌纤维的收缩有支气管舒张效应。镁减少活性氧的产生，抑制肥大细胞脱颗粒，减少炎症递质包括组胺、血栓烷和白三烯的释放。

硫酸镁主要适于中重度哮喘急性发作且已合理使用常规支气管舒张剂（如 β_2 受体激动剂及抗胆碱能药物）及糖皮质激素治疗后疗效不佳者，可以通过静脉和吸入两种方式给药^[2,4-5]。静脉用药：儿童硫酸镁 25 ~ 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ （最大 2 g），加入 10% 葡萄糖溶液 20 mL 缓慢静脉滴注（不少于 20 min），每日 1 ~ 2 次，使用 1 ~ 3 d。成人用 25% 硫酸镁 10 mL 加入葡萄糖液 250 ~ 500 mL 内，静脉滴注，滴速为每分钟 30 ~ 40 滴。雾化吸入：硫酸镁等渗液每次 150 mg，第 1 小时内连用 3 次，仅用于 ≥ 2 岁儿童危重哮喘发作的附加治疗。不良反应包括低血压、抑郁、肌无力、一过性面色潮红、恶心等，通常在药物输注时发生。如过量可静注 10% 葡萄糖酸钙拮抗。

5 氨茶碱

茶碱类（甲基黄嘌呤类）药物通过抑制磷酸二酯酶，提高平滑肌细胞内 cAMP 浓度，拮抗腺苷受体，降低细胞内 Ca^{2+} 浓度，抑制肥大细胞释放炎症递质等机制，有舒张支气管、抗炎和免疫调节等作用。

短效茶碱可作为缓解药物用于哮喘急性发作的治疗。常用氨茶碱或多索茶碱，有口服和静脉两种制剂^[2,4-5]。静脉用药：负荷量 4 ~ 6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ （ $\leq 250 \text{ mg}$ ），静脉滴注 20 ~ 30 min，继之持续滴注维持剂量 0.7 ~ 1.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ；如已服含氨茶碱成分的合剂药物者，负荷量减半或直接使用维持剂量。亦可采用间歇给药方法，每 6 h 缓慢静脉滴注 4 ~ 6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 茶碱松弛支气管平滑肌的血药浓度低限为 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，10 ~ 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为最有效浓度范围，而 >20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时可引起茶碱毒性反应，>40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时可能导致死亡。影响茶碱代谢的因素较多，如发热、妊娠、肝脏疾患、充血性心力衰竭及合用甲氧咪唑或喹诺酮类、大环内酯类等药物均可影响茶碱代谢而使其排泄减慢。茶碱与激素和抗胆碱能药物联合应用具有协同作用，但与 β_2 受体激动剂联合应用时易于出现心率增快和心律失常，因此，从有效性和安全性角度均不推荐哮喘急性发作的治疗中使用茶碱。在重度哮喘发作治疗中，已合理给予 β_2 受体激动剂，抗胆碱能药物及糖皮质激素等药物，但哮喘发作仍不能有效控制，可考虑使用氨茶碱。临床应用茶碱类药物时应进行茶碱血药浓度监测并个体化给药。

6 白三烯调节剂

半胱氨酰白三烯（CysLTs）是由细胞膜磷脂中的花生四烯酸经脂氧酶代谢而来的一组炎性介质，包括 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄，主要由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和巨噬细胞合成并释放。白三烯调节剂主要通过抑制半胱氨酰白三烯的合成或竞争性结合半胱氨酰白三烯受体而发挥作用。

白三烯调节剂口服或静脉使用在哮喘急性发作治疗中的证据有限。轻至中度哮喘急性发作时，在短效 β_2 受体激动剂基础上口服孟鲁司特，能更加迅速而明显缓解症状，减轻哮喘严重程度^[10]。

7 肾上腺素

肾上腺素同时具有较强的 α 及 β 受体激动作用,但是其对 β 受体的特异性选择效应弱于 β_2 受体激动剂,不推荐用于哮喘的急性发作治疗的缓解治疗。由于肾上腺素具有 α 受体兴奋作用,可使支气管黏膜的血管收缩,减轻黏膜肿胀和降低黏液的分泌,在治疗毛细支气管炎时,通过吸入给药,可能有利于临床症状的改善。

如无条件吸入速效 β_2 受体激动剂,或伴有过敏性休克和血管性水肿的哮喘,可使用肾上腺素皮下注射,但应加强临床观察,预防心血管等不良反应的发生。儿童每次皮下注射1:1 000肾上腺素0.01mL·kg⁻¹,最大剂量不超过0.3mL。必要时可每20min重复一次,但不超过3次^[2]。成人每次皮下注射0.5~1mg^[5]。

8 吸入氮-氧混合气体

氮气是一种无色、无臭、无味的单原子惰性气体,结构稳定,具有低密度性和高运动黏度的物理特性。氮氧混合气体(Heliox)的密度比空气低,故吸入Heliox时,气流在呼吸道内更容易以层流形式运动,降低了呼吸道阻力,减少耗氧和CO₂生成,改善肺泡通气,有利于气体交换^[5]。

通过呼吸面罩吸入氮-氧混合气体,流速为12 L·min⁻¹,根据患者低氧血症的严重程度,将混合气体中的氧浓度调至25%~40%。我国目前尚无此标准制剂。

9 抗菌药物

如果哮喘急性发作不是由细菌感染导致,不必给予抗菌药物。如哮喘发作由感染导致,或病情持续时间长,后期并发呼吸道或肺部感染可适当给予抗菌药物治疗^[5,11]。故需严格掌握抗菌药物使用指

征,对确实需要应用抗菌药物的哮喘发作者,选择原则:静脉给药为主;先结合当地细菌耐药情况,经验性应用抗菌药物,后根据药效和药敏结果调整抗菌药物;注意药物对肝肾功能的影响及药物间相互作用,可能发生的过敏反应。

【参考文献】

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017[EB/OL]. (2017-02-01)[2018-04-04]. <http://www.ginasthma.org/>.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9):675-697.
- [4] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2015(4):373-379.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中国哮喘联盟. 支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(1):4-14.
- [6] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2018年修订版)[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(2):95-107.
- [7] 李昌崇, 朱丽丽. 儿童支气管哮喘急性发作期治疗进展——各国支气管哮喘防治指南比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16):1209-1214.
- [8] 鲍一笑, 陈志敏, 程能能, 等. 吸入抗胆碱能药物治疗儿童喘息性疾病专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(4):241-244.
- [9] 曹秋梅. 支气管哮喘急性发作的药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(6):48-52.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(13):973-977.
- [11] 林江涛. 规范支气管哮喘急性发作的处理提高急性发作的救治水平[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(1):1-3.