

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0001-04

治疗支气管哮喘药物新进展

【作者】 王汝龙 郭红英

首都医科大学附属北京友谊医院

【中图分类号】 R974.3; R977.11

【文献标识码】 B

1 概述

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病, 因此, 哮喘的根本治疗是抗炎治疗, 只有通过抗炎治疗, 抑制气道炎症反应, 才能达到控制和长期预防哮喘的目标。

糖皮质激素是目前最有效的抗变态反应炎症的药物。其主要的作用机制包括干扰花生四烯酸的代谢, 减少白三烯和前列腺素的合成; 抑制酸性粒细胞的趋化与活化; 抑制细胞因子的合成; 减少微血管渗漏; 提高 β_2 受体敏感性, 进而预防气道重塑。而吸入性糖皮质激素是目前最适用的第一线药物。

治疗哮喘的药物可分为抗炎药和支气管扩张药(缓解症状的药物), 某些药物兼有抗炎和缓解症状的作用。见表1。

2 抗炎药

抗炎药按作用机制可分为2类, 即糖皮质激素类抗炎药和非糖皮质激素类抗炎药, 后者包括抗白三烯类和炎症介质阻释药色酮类等。

表1 治疗支气管哮喘药物分类

分类	代表性药物		
抗炎药			
糖皮质激素	吸入激素	二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、布地奈德、莫米松	
抗白三烯	受体拮抗剂	扎鲁斯特、孟鲁斯特	
炎症介质阻释剂	合成酶抑制剂	齐留通	
	色酮类	色甘酸钠、奈多罗米	
炎症介质拮抗剂	抗组胺药	酮替芬	
支气管扩张药	短效	沙丁胺醇、特布他林	
选择性 β_2 受体激动剂	长效	沙美特罗、福莫特罗	
黄嘌呤类	茶碱类	氨茶碱	
抗胆碱药	季胺类 M 受体阻断剂	异丙托溴铵、噻托溴铵	

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素类按给药途径可分为局部给药(吸入给药)和全身给药, 后者包括口服和静脉给药2种途径(见表2)。

2.1.1 吸入型肾上腺皮质激素(ICS) 在支气管哮喘是气道慢性炎症的新概念指导下, 吸入型肾上腺皮质激素是重要的治疗药物, 因为它们是针对气道炎症反应的治疗, 合理地应用吸入型皮质激素可以缓解症状, 缩短疗程, 降低病死率。

为提高疗效, 减少和降低糖皮质激素的全身不良反应, 糖皮质激素已由口服、注射等给药途径逐渐转向呼吸系统局部靶位给药。在第一代吸入型糖皮质激素二丙酸倍氯米松的基础上, 为进一步降低系统不良反应, 近年来研制出高效的、易被呼吸道靶位吸收的和在靶位外能快速被灭活的新一代吸入型皮质激素, 目前已广泛应用的有丙酸氟替卡松和布地奈德。

表2 常用糖皮质激素

给药方式	代表性药物
吸入给药	倍氯米松二丙酸酯 (beclomethasone dipropionate) 曲氯奈德 (triamcinolone acetonide) 氟尼缩松 (flunisolide) 布地奈德 (budesonide) 氟替卡松丙酸酯 (fluticasone propionate) 糠酸莫米松 (mometasone furoate)
全身给药	
静脉给药	琥珀酸氢化可的松 (hydrocortisone sodium succinate) 甲泼尼龙 (methylprednisolone)
口服给药	泼尼松 (prednisone) 泼尼松龙 (prednisolone) 甲泼尼龙 (methylprednisolone)

丙酸氟替卡松（辅舒酮）在吸入时，有 80%~90%吸入剂量咽入胃肠道，在肝脏首过效应中 99%被迅速灭活；而布地奈德（普米克）80%~90%剂量咽入胃肠道中，在肝脏首过效应中有 90%被快速灭活，因此，它们的全身不良反应极低。

目前特别强调吸入糖皮质激素的重要性和优越性，ICS 能改善肺功能，改善患者生活质量，它是目前治疗哮喘的药物中应用最广泛的抗炎药，是轻、中和重度（持续发作）哮喘的一线药物。ICS 尚存在局部不良反应，如口咽部的不良反应，包括声音嘶哑、咽部不适和念珠菌感染。吸药后及时用清水含漱口咽部，选用干粉吸入剂或加用储雾罐可减少上述不良反应。

吸入给药目前分为 3 种给药剂型：

①气雾剂：目前我国临床上应用的气雾剂 ICS 有 3 个品种，我国 2003 年支气管哮喘防治指南推荐的记录（见表 3）。

②干粉吸入剂：我国常用的以上 3 个品种的气雾剂，又都具有干粉吸入剂，即碟剂，如二丙酸倍氯米松碟剂、布地奈德都宝碟剂和丙酸氟替卡松碟剂等。与气雾剂相比，干粉吸入装置比较方便，吸入到下呼吸道的药物量较多。

③溶液剂：如布地奈德溶液通过以压缩空气或高流量氧气为动力射流装置，雾化吸入对患者吸气配合的要求不高，起效较快，适用于哮喘急性发作。

2.1.2 静脉给药 严重急性哮喘发作时应经静脉及时给予糖皮质激素，治疗急性发作的糖皮质激素的选择，要求起效迅速，必须是 11 羟基衍生物（氢化型），不需经肝脏代谢活化；抗炎作用强，半衰期适中，对脑垂体-肾上腺轴的（HPA）抑制等不良反应较轻。一般多选用短效的琥珀酸氢化可的松（血浆半衰期 1.5h，但组织半衰期 8~12h），或中效的甲泼尼龙（血浆半衰期约 3h，但组织半衰期 12~

36h）。地塞米松属长效类（血浆半衰期 5h，但组织半衰期 36~54h），对 HPA 抑制时间长，所以应尽量避免使用或短期使用。

2.1.3 口服给药 急性发作病情较重的哮喘病人或重度持续（4 级）哮喘，在大剂量 ICS 无效的患者应早期口服糖皮质激素以防止病情恶化，一般选用中效的糖皮质激素泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙等。

2.2 抗白三烯类药物

由于哮喘是涉及多种炎性细胞和多种炎性介质的气道慢性炎性疾病，白三烯是重要炎症介质之一，因此，研发了治疗哮喘的非糖皮质激素抗炎药（治疗哮喘的非甾体抗炎药）。具有能直接抑制支气管收缩和抗炎作用，能减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘恶化。目前临床主要用的抗白三烯药物有受体拮抗剂扎鲁司特（zafirlukast）和孟鲁司特（montelukast），合成酶抑制剂齐留通（zileuton）。受体拮抗剂在理论上和实践中优于合成酶抑制剂。它们可以口服，耐受性较好。

近年来，美国哮喘治疗指南中，包括了抗白三烯类药物，如扎鲁司特和齐留通。同时在哮喘全球性治疗指南的修正中，亦列入了抗白三烯类药物扎鲁司特、孟鲁司特和齐留通。

由于白三烯仅是哮喘发病机制的一种致炎介质，目前应用的品种与抗炎药吸入激素相比，临床疗效不如 ICS，也不能取代糖皮质激素，但它们与糖皮质激素联合应用具有协同作用，所以与 ICS 联合应用，抗白三烯类药物可减少中、重度哮喘患者每天 ICS 的剂量，并可提高 ICS 的临床疗效，此类药物服用方便，顺应性好，尤其适用于“阿司匹林哮喘”和运动性哮喘患者的治疗。

白三烯合成酶抑制剂可能引起肝脏损害，需监测肝功能。孟鲁司特与扎鲁司特相比，前者作用强且 1 次/d 给药。

2.3 炎症介质阻释剂和拮抗剂

以色甘酸钠为代表的炎症介质阻释剂，主要以吸入剂型预防支气管哮喘，而奈多罗米钠（nedocromil）基本与色甘酸钠相似，但比色甘酸钠阻释

表 3 常用吸入型糖皮质激素的每天剂量高低与互换关系

药物	低剂量 (μg)	中剂量 (μg)	高剂量 (μg)
二丙酸倍氯米松	200~500	500~1000	>1000
布地奈德	200~400	400~800	>800
丙酸氟替卡松	100~250	250~500	>500

炎症介质的作用强且阻释炎症介质范围较广。色甘酸钠和奈多罗米钠也是一类非糖皮质激素类抗炎药,可抑制 IgE 介导的肥大细胞等炎症细胞中炎症介质的释放,并可选择性抑制巨嗜细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞等炎症细胞介质的释放。这类药物适用于轻度持续哮喘的长期治疗,可预防因变应原、运动、干冷空气和 SO₂ 等诱发的气道阻塞,可减轻哮喘症状和病情加重。吸入这类药物的不良反应很少。

酮替芬(ketotifen)文献报导有抗 H₁ 受体作用并兼有炎症介质阻释作用,但临床效果报导不一。近年发现,此药能消除 β_2 受体对激动剂的耐受性,提高 β_2 受体的敏感性,所以建议与 β_2 受体激动剂合用,但其临床地位需进一步研究。

氯雷他定等口服第二代抗组胺药,对 H₁ 受体有高度选择性,从而使 H₂ 受体作用占优势,可使痉挛的支气管平滑肌松弛,但因组胺诱发哮喘的作用较弱,所以疗效很差,临床很少应用。阿司咪唑和特非那定在国际上已被淘汰。

3 支气管扩张药

3.1 β_2 受体激动剂

β 受体激动剂能迅速缓解哮喘的支气管痉挛症状,但是长期单用 β_2 受体激动剂可增加病死率,因此只有在吸入激素抗炎治疗的同时,吸入 β_2 激动剂才是合理的。所以 β_2 激动剂在现代哮喘治疗中,仍有重要的缓解症状作用。

β_2 激动剂可以舒张气道平滑肌,增加黏液纤毛清除功能,降低血管通透性,调节肥大细胞及嗜碱粒细胞的介质释放。

β 激动剂已从非选择性转向选择性较高的 β_2 激动剂,在给药途径方面,从口服逐渐转向吸入。目前,选择性 β_2 激动剂根据临床需要已发展为短效和长效 2 大类。

3.1.1 短效 β_2 激动剂 属于缓解药物,作用维持 4~6h,也称快速缓解药物,其适应范围是 1 级至 4 级哮喘,可以根据症状“按需”吸入,但轻度持续不超过 3~4 次/d,间歇发作(1 级)患者不超过 1 次/周。

短效 β_2 激动剂以沙丁胺醇和特布他林为代表,

主要用于哮喘急性发作,根据症状按需吸入,通常在吸入后 5~10min 即可见效,疗效维持 4~6h,全身不良反应比口服少且较轻。

3.1.2 长效 β_2 激动剂 属于长期预防药,作用维持 12h,是轻、中、重度哮喘持续发作者在吸入皮质激素的基础上加上吸入长效 β_2 激动剂,尤其是对有夜间症状患者是有效的控制病状药物。

长效 β_2 激动剂以沙美特罗和福莫特罗为代表,其疗效强,选择性高,不良反应少,吸入后药物作用持续 8~12h,适用于防治夜间和清晨哮喘发作和加剧者。沙美特罗具有脂溶性的、长的脂肪族侧链,可增加与受体亲和力;福莫特罗的甲酰氨基使其与受体亲和力增强和具有中等程度的脂溶性。它们都具备长效和高效的特点。后者起效时间较前者快而强。

3.2 选择性抗胆碱药

目前已确定 5 种胆碱能受体亚型,即 M₁、M₂、M₃、M₄、M₅ 受体亚型,而人类的肺脏中具有 M₁、M₂、M₃ 3 种受体亚型,M₁ 和 M₃ 受体主要功能为收缩支气管,M₃ 受体尚能使黏液蛋白分泌,M₂ 受体对胆碱的释放起负反馈调节作用。以噻托溴铵为代表的选择性抗胆碱药,与 M₁、M₃ 受体复合物上解离的速度比 M₂ 胆碱受体复合物上解离的速度分别慢 3.5 和 8 倍,说明 M₁ 和 M₃ 对胆碱受体亲和力强,结合时间长,具有 M₁、M₃ 选择性,噻托溴铵的半衰期为 5~6d,用药 1 次/d,而异丙托溴铵需用药 3~4 次/d。

选择性抗胆碱药异丙托溴铵可选择性阻断 M₁ 及 M₃ 毒蕈碱受体,降低迷走神经张力而介导支气管扩张,还可减少腺体分泌。

临床应用的选择性抗胆碱药主要应用季铵类抗胆碱药物,包括噻托溴铵、异丙托溴铵和氧托溴铵等,由于季铵类极性强,所以不易被胃肠道吸收。噻托溴铵是目前选择性好且长效的品种,对 M₁ 和 M₃ 受体的拮抗作用大于 M₂ 受体,所以其选择性和长效性优于异丙托溴铵。

选择性季铵类抗胆碱药利用其消化道不易吸收的特点制成吸入剂型给药可以减少不良反应,异丙

托溴铵有气雾剂和雾化溶液两种剂型, 噻托溴铵有气雾剂和干粉吸入剂。其不良反应主要是口干。

3.3 茶碱类

缓释茶碱长期治疗对控制哮喘症状和改善肺功能有效, 由于作用时间长, 可用于控制夜间症状。但由于缓释茶碱有潜在的发生不良反应的危险和需要进行血药浓度监测, 茶碱最好是在应用抗炎药, 特别是吸入皮质激素和 β_2 激动剂不能达到治疗目的时才应用。

短效茶碱, 如氨茶碱在治疗哮喘恶化中的作用

仍有争议, 在吸入足够剂量的短效 β_2 激动剂后加用短效茶碱并不增加支气管扩张作用。因为短效茶碱有血药浓度波动, 对于持续性哮喘控制症状作用较小, 已较少应用。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国药典临床用药须知. 2005: 243-253
- [2] 古德曼吉尔曼. 治疗学的药理学基础. 北京人民出版社, 10 版. 2004: 1284-1305
- [3] 全球哮喘防治的倡议. 1995
- [4] 中华医学会呼吸病分会哮喘组. 支气管哮喘防治指南. 1993

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0004-04

糖皮质激素在风湿病中的应用

【作者】 吴东海

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R977.11

【文献标识码】 B

1942 年化学家们从肾上腺皮质中提取了 28 种甾体化合物, 其中包括氢化可的松和可的松。1949 年 Hench 首先用它治疗 RA 并获得神奇效果, 但很快发现它有许多副作用。尽管它的临床应用已逾半个世纪, 关于它的风险和效益争论一直持续不断。

1 糖皮质激素药代动力学

糖皮质激素口服、注射均易吸收。口服可的松或氢化可的松后 1~2h 血药浓度可达高峰。生理性氢化可的松的血浆浓度为 $5\mu\text{g}\%$ ~ $25\mu\text{g}\%$, 约有 80% 与皮质激素转运蛋白结合, 10% 与白蛋白结合, 10% 呈游离状态。在生理状态下皮质激素主要在肝脏中代谢, 先羟基化, 再与葡萄糖醛酸或硫酸结合, 与未结合部分一起由尿排出, 经粪便和胆汁排泄较少。

在特殊情况下糖皮质激素的药代动力学会有所改变: ①肝脏疾病可影响强的松向强的松龙的转化, 但同时亦减少它的清除, 总的效应是强的松龙浓度增加。②糖皮质激素在慢性肾功能不全病人中浓度增加。③肝脏和肾脏对糖皮质激素的清除与年

龄成反比, 因此老年人的清除率比较低。④甲状腺机能亢进时, 由于吸收减少, 肝清除增加, 结合的和游离的强的松龙浓度均减少。⑤胎盘可把强的松龙转化为无活性的强的松, 母体血与脐带血的强的松龙浓度之比为 10:1; 地塞米松可顺利通过胎盘, 母体血与脐带血浓度相似。强的松和强的松龙在乳中的浓度较低, 不到新生儿内源性皮质醇的 1/10。⑥苯巴比妥、苯妥英钠、利福平和卡马西平等肝微粒体酶诱导药物可使 GCS 的清除增加。

2 糖皮质激素治疗的副作用

糖皮质激素治疗的副作用有以下几种: ①治疗早期的副作用, 包括情绪不稳定、失眠、心悸、食欲或 (和) 体重增加, 通常这些副作用不可避免。②在有危险因素或并用其他药物时, 痤疮、糖尿病、高血压、溃疡病等副作用出现频率增加。③持续应用超生理剂量时, 出现柯兴氏面容、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴、影响伤口愈合、肌病、骨坏死、易感染等副作用。④长期应用, 可出现与累积