

少激活系统纤溶酶原), 然而对纤维蛋白的特异性是相对的, 用后也可发生系统纤维蛋白原溶解。rt-PA 的  $T_{1/2}$  4~6 min, 入血后被纤溶酶原激活抑制剂-1 (PAI-1) 结合灭活。因其半衰期短, 易造成复栓, 溶栓后应及时检测 APTT, 及时应用 SH 或 LMWH 抗凝。常用方案<sup>[1]</sup>: 50~100mg 持续静脉滴注 2h。

2.2.2 pro-UK 由人尿、血液或条件培养液中提取 (rpro-UK), 具有酶原及酶的双重活性, 不被 PAI-1 灭活, 也不易活化血浆中的纤溶酶原, 具有纤维蛋白选择性, 主要活化与纤维蛋白结合的纤溶酶原。pro-UK 的  $T_{1/2}$  7min, 几乎无毒性, 无抗原性, 耐受性好, 临床应用经验尚少。

2.2.3 rSK 自金黄色葡萄球菌培养液中提取, 与纤溶酶原 1:1 结合, 在血循环中被  $\alpha_2$ -抗纤溶酶灭活, 一旦与纤维蛋白结合, 则对抗  $\alpha_2$ -抗纤溶酶灭活, 激活与与纤维蛋白结合的纤溶酶原而起溶栓作用。rSK 有抗原性, 但过敏反应罕见, 可能与分子量小有关。

2.2.4 APSAC 为一种经化学方法处理 SK-纤溶酶原复合物后获得的改良型溶栓剂。通过激活纤维蛋白表面的纤溶酶原而起溶栓作用。临床应用不多。

2.3 第三代溶栓药物正在研究之中, 部分已试用于临床, 其特点为半衰期延长, 适合静脉给药, 具有高度的纤维蛋白特异性。包括 Tpa 的变体 (rPA、nPA 和 TNK-tPA), 吸血蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂, 重组嵌合

型溶栓药物, 抗体导向溶栓药物, 磁导向溶栓药物等。

使用尿激酶、链激酶溶栓期间勿用肝素。对以 rtPA 溶栓时是否需停用肝素无特殊要求。溶栓治疗结束后, 应每 2~4h 测定一次凝血酶时间 (PT) 或活化部分凝血激酶时间 (APTT), 当其水平低于正常值的 2 倍, 即应重新开始规范的肝素治疗。

### 3 PTE 的其他药物治疗

主要包括急性大面积 PTE 时对症治疗用药, 如选择性扩张肺动脉, 降低肺动脉压的药物。常用的有一氧化氮吸入、前列腺素 E (PGE) 或 PGE1 静滴、依前列醇 (epoprostenol) 静滴等。治疗有效的最低标准为平均肺动脉压降低 10mmHg 而心输出量无降低。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸分会. 肺栓塞的诊断与治疗指南 (草案). 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 259~264.
- [2] 陆慰萱. 肺血栓栓塞症的抗凝治疗. 中华医学杂志, 2003, 83(9): 806~808.
- [3] Greinacher A, Volpel H, Janssens U. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with the immunologic type of heparin induced thrombocytopenia: a prospective study. Circulation, 1999, 99(1): 73~80.
- [4] Kathiresan S, Shiomura J, Jang IK, Argatroban. J-Thromb-Thrombolysis, 2002; 13(1): 41~7.
- [5] Collen D, Schlott B, Engelborghs Y, et al. On the mechanism of the activation of human plasminogen by recombinant staphylokinase. J Biol Chem, 1993, 268(11): 8284~8289.
- [6] 王鸿利. 抗血栓药物和溶血栓药物的血液学原理. 中华医学杂志, 2003, 83s: 13~21.

## 吸入型支气管扩张剂与糖皮质激素在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用

林英翔 王辰 (首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所 北京 100020)

中图分类号: R563; R969.3

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-03-0005-03

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是以气流受限为特征, 不能完全逆转的疾病状态。气流受限常常呈渐进发展, 伴有气道对毒性颗粒或气体的异常炎症反应。临床表现为以气道高反应为基础的症状 (咳嗽、咳痰) 以及反映肺部力学结构变化的症状 (呼吸困难、喘鸣和胸痛), 具有不能完全可逆的气流受限是其主要特征。

近年来国内外对 COPD 的研究及临床诊治日益重视。2001 年世界卫生组织制定了关于 COPD 的全球防治倡议 (GOLD), 明确提出治疗 COPD 的目标是: 阻止病情发展, 减轻症状, 增加运动耐量, 提高健

康水平, 防治和治疗并发症, 预防和处理急性发作, 降低病死率。至今, 所有治疗 COPD 的方法都不能阻止肺功能的长期降低, 药物治疗的重点只在于改善症状和 (或) 减少并发症。支气管扩张剂治疗是控制 COPD 患者症状的中心治疗措施。短期应用可以缓解症状的持续和加重, 规则应用可以预防或减轻症状。

GOLD 根据病情的严重程度将 COPD 划分为 4 级, 根据分级标准对不同阶段 COPD 患者进行治疗。当前在 COPD 缓解期首选吸入治疗, 吸入型支气管扩张剂在控制 COPD 症状方面起到特别重要的作用。首选吸入的方法, 可应用短效或长效  $\beta_2$  受体激

动剂、抗胆碱能药物等,联合应用以上作用机制不同的药物可以提高疗效,降低不良反应。

## 1 $\beta_2$ 受体激动剂

为缓解 COPD 症状的主要药物。长效  $\beta_2$  受体激动剂如班布特罗、福莫特罗和沙美特罗可以用于维持治疗,短效  $\beta_2$  受体激动剂如沙丁胺醇和特布他林常用于需要迅速缓解症状的病人。

### 1.1 作用机理<sup>[1]</sup>

1.1.1 舒张支气管  $\beta_2$  受体激动剂通过激动气道平滑肌细胞膜上的  $\beta_2$  受体而引起气道平滑肌松弛。 $\beta_2$  受体激活气道平滑肌的腺苷酸环化酶,使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)含量增加,蛋白激酶 A 活化,从而抑制肌浆球蛋白的磷酸化,导致细胞内  $Ca^{2+}$  下降,使气道平滑肌松弛。

1.1.2 抗炎作用  $\beta_2$  受体激动剂抑制肥大细胞、嗜酸性粒细胞脱颗粒,使炎性介质,如组胺、白三烯、前列腺素等释放减少。

1.1.3 对纤毛清除功能的作用 促进支气管黏液分泌和增加纤毛运动。

### 1.1.4 镇咳作用

## 1.2 分类

1.2.1 非选择性  $\beta$  受体激动剂 代表药物如肾上腺素、异丙基肾上腺素、麻黄素等,由于其具有兴奋  $\beta_1$  受体的作用,易发生心血管系统兴奋的副作用,且作用时间短,应用剂量较大,已逐渐被选择性  $\beta_2$  受体激动剂所取代。

1.2.2 选择性  $\beta$  受体激动剂 根据作用时间的长短分为短效和长效制剂。① 短效制剂:吸入后 3min 之内起效,10~15min 出现最大疗效,作用维持时间 4~6h,如沙丁胺醇、特布他林;② 长效制剂:吸入后 2min 起效,2h 达最大效果,持续作用 12h 左右。近年发展起来的药物微动力学说在一定程度上合理解释了长效  $\beta_2$  受体激动剂的作用原理。根据微动力弥散理论认为沙丁胺醇是亲水性的,仅进入细胞膜周围的液相成分,结果,沙丁胺醇能迅速向受体扩散(快速起作用),但也容易从细胞膜被快速冲洗(短作用时间)。福莫特罗(Forlnoterol)既有中度亲脂性,又有中度亲水性,它弥散在液相与细胞膜之间,因而吸入福莫特罗后,既可直接激活受体(快速起作用),又能穿透细胞膜,缓慢扩散,少量逐步地渗漏到感受器上发挥作用,因此福莫特罗体内药效持续时间比较长,主要用于慢性哮喘和 COPD 的维持治疗和预防发作,雾化吸入可以产生剂量依赖性 FEV<sub>1</sub>、FVC 和 PEF 的增加。沙美特罗(Salmoterol)是沙丁胺醇的衍

生物,具有高度脂溶性,大部分药物很快进入细胞膜,并相对缓慢地扩散到  $\beta_2$  受体(起效速度慢,作用时间长),它在沙丁胺醇的化学结构基础上,改变了儿茶酚胺环上的侧链结构;当分子与  $\beta_2$  受体结合时分子的活性头部与受体活性位点相结合,其侧链与受体活性外位点结合,药物的主要作用部分则不断与  $\beta_2$  受体相互作用,发挥激动或兴奋受体的作用,因此具有长效(12h)的支气管扩张作用。除了具有明显的支气管扩张作用外,福莫特罗与沙美特罗尚具有明显的抗炎作用和降低血管通透性的作用。对 COPD 患者的肺功能有明显的改善作用,改善患者的 FEV<sub>1</sub> 和最大呼气流速。

1999 年,Politiek 等根据起效“快”与“慢”以及作用维持时间“短”与“长”重新将  $\beta_2$  受体激动剂进行分类<sup>[2]</sup>。1 类:起效迅速,长作用时间;吸入型福莫特罗;2 类:起效缓慢,长作用时间;吸入型沙美特罗、口服型班布特罗;3 类:起效缓慢,短作用时间;口服型特布他林、口服型沙丁胺醇、口服型福莫特罗;4 类:起效迅速,短作用时间;吸入型特布他林、吸入型沙丁胺醇。

根据起效和作用时间的特点,4 类  $\beta_2$  受体激动剂主要用于按需治疗,1 类  $\beta_2$  受体激动剂具有缓解与维持治疗的双重特点,2 类  $\beta_2$  受体激动剂适于维持治疗。

### 1.3 $\beta_2$ 受体激动剂的不良反应

不良反应较少,主要为:肌肉震颤、心脏反应-窦性心动过速、代谢紊乱、头痛、恶心、长期用药形成耐受性,可能与  $\beta_2$  受体下调有关。对甲状腺功能亢进、心律失常、心功能不全及糖尿病患者要慎用。

## 2 抗胆碱能制剂

### 2.1 作用原理

近年来的研究表明 M 受体至少有 5 种亚型,其中 3 种亚型与呼吸系统密切相关。吸入型抗胆碱能制剂,通过抑制迷走神经,从而抑制支气管痉挛的发生。目前可以选用的药物为溴化异丙托品和溴化氧托品,他们属于非选择性抗胆碱能药物,阻断 M<sub>2</sub> 和 M<sub>3</sub> 受体,即使在极低剂量,对呼吸道仍具局部作用,显示出高度特异性。吸入 5~10min 即产生作用,对呼吸道的作用可持续 5~6h。

### 2.2 常用药物

临床上常用的抗胆碱能药物多为阿托品的溴化季胺盐吸入制剂。水溶性,很少通过生物膜,不易被吸收,临床副作用小。长期用药能够保持敏感性,患者对该类药物无减敏或耐药现象。

2.2.1 溴化异丙托品(Ipratropium bromide) 阿托品的异丙基衍生物,主要阻断  $M_3$  受体,抑制胆碱能神经对支气管平滑肌的控制,产生支气管舒张作用。5min 起效,30~60min 达最大作用,维持 4~6h。

2.2.2 溴化氧托品(Oxipropium bromide) 为东莨菪衍生物,对  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$  受体无选择性作用,具有较强的支气管平滑肌松弛作用,作用维持时间可达 8h,口服不易吸收。

2.2.3 替沃托品(Tiotropium)为新型长效抗胆碱能药物,属于选择性  $M_3$  受体拮抗剂。一次吸入后作用可以维持 15h 以上。

### 2.3 副作用

全身副作用小,少数患者出现口干、咽部刺激感、恶心和咳嗽,青光眼、前列腺肥大慎用。

## 3 糖皮质激素

COPD 患者仅部分存在气道高反应和气道对  $\beta_2$  受体激动剂吸入的部分可逆性,且多数患者吸入皮质激素后不能改变乙酰甲胆碱对气道激发试验的反应性。COPD 患者长期吸入激素并不能阻止其肺功能的长期降低。规律吸入激素治疗只适合于:有症状并且吸入激素后肺功能有改善的 COPD 患者;或者  $FEV_1 < 50\%$  预计值和反复加重需要用抗生素或口服激素治疗者;COPD 合并哮喘者。目前,对 COPD 患者长期吸入激素的剂量-效果之间的关系和长期治疗的安全性还不十分清楚,有报告稳定期患者吸入糖皮质激素,仅 10% 左右的患者  $FEV_1$  可获改善<sup>[3]</sup>。

糖皮质激素作用于炎症的多个环节,调控靶细胞的基因转录,抑制多种炎症细胞的活化及炎症因子的生成,提高  $\beta_2$  受体的敏感性,进而预防气道重塑。理想的吸入激素应有以下特点:与糖皮质激素受体有高度的亲和力;局部抗炎活性强,局部应用后肺组织浓度高,停留时间长;口服生物利用度低;最小的全身不良反应。

吸入激素包括:丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、曲安奈德和氟尼缩松。此类药物起效缓慢,一般需要 1 周以上时间方出现明显效果。吸入皮质激素可以诱发口咽部白色念珠菌感染,偶可发

生声嘶,强调用药后漱口,可减少其发病率。

## 4 联合应用

不同机制和不同持续时间的药物联合应用可以增加支气管的扩张程度,而副作用相同或更少。

### 4.1 抗胆碱能药物和 $\beta_2$ 受体激动剂的配伍

抗胆碱能药物与  $\beta_2$  受体激动剂相比较起效缓慢、维持时间长、剂量小、副作用小,二者配伍能产生迭加作用,达到最佳的支气管舒张效应。吸入长效  $\beta_2$  受体激动剂与一种抗胆碱能药配伍治疗 COPD 病人,对呼吸功能影响的研究尚不够充分。研究表明,福莫特罗 12 $\mu$ g 加溴化异丙托品 40 $\mu$ g 的治疗方案疗效优于溴化异丙托品 40 $\mu$ g 和(或)80 $\mu$ g。

### 4.2 长效 $\beta_2$ 受体激动剂和糖皮质激素的配伍

长效  $\beta_2$  受体激动剂和糖皮质激素两者在分子水平有相互协同作用。糖皮质激素可增加人体肺部  $\beta_2$  受体的转录,增加呼吸道粘膜的合成和减少  $\beta_2$  受体的耐受现象。已被证实长效  $\beta_2$  受体激动剂可通过磷酸化的抑制作用来予激活无活性的糖皮质激素的敏感器,因此吸入长效的  $\beta_2$  受体激动剂与激素之间的相互协同及互补作用已被在细胞水平的研究阐明,两种药物的联合应用较单独用药更有效,长效吸入型  $\beta_2$  受体激动剂不会减少吸入型糖皮质激素的顺从性,并能增强疗效<sup>[4]</sup>。目前由沙美特罗和丙酸氟替卡松联合吸入制剂已上市,所含有的吸入皮质激素(氟替卡松丙酸酯吸入粉剂)可以减少呼吸道的炎症刺激,而吸入的长效气管扩张剂(沙美特罗吸入粉剂)有助于预防气道周围肌肉的收缩,进一步扩张支气管,但这一类药物对 COPD 的疗效如何尚在进一步的研究中。

### 参考文献

- [1] 朱元珏主编.呼吸病学.人民卫生出版社.第一版.2002年.553-575
- [2] Politiek MJ, Boorsma et al, Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J*, 1999, 13(5):988-992
- [3] Mapel D, Roblin D, et al, Survival of COPD patients exposed to inhaled corticosteroids. *Chest*, 2002, 122(4 Suppl):745
- [4] Price DB, Wolfe S et al, Dose increasing complexity of treatment regimens using additional therapy with long-acting beta-agonists reduce compliance. *Eur Respir J*, 1998, 12(Suppl28):41s.

## “完美药学服务与有效沟通”研讨班圆满结束

北京药学会主办的“完美服务与有效沟通”学习班于 2003 年 8 月 20 日在北京宣武医院圆满结束,22 家医疗单位相关人员参加了学习。

专业培训师深入浅出的讲解,上下互动的学习模式深受学员欢迎,大家一致反映受益匪浅,深刻地认识到专业性的服务技巧,新的服务理念与服务意识是更好地为患者提供人性化服务的基础,希望今后能有更多的机会、更多的药学工作者参加此类学习班。