

支气管哮喘的药物治

【作者】 陈欣 林江涛

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R969; R562.25

【文献标识码】 B

支气管哮喘(以下简称哮喘)是常见的慢性呼吸道疾病之一,近年来其患病率在全球范围内有逐年增加的趋势。哮喘治疗药物分为控制药物和缓解药物。控制药物是指需要长期每天使用的药物,这些药物主要通过抗炎作用使哮喘维持临床控制,其中包括吸入性糖皮质激素(ICS)、全身用糖皮质激素、白三烯调节剂、长效 β_2 受体激动剂(须与ICS联合应用)、缓释茶碱、色甘酸钠、抗IgE抗体及其他有助于减少全身性激素剂量的药物等;缓解药物是指按需使用的药物,这些药物通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状,其中包括速效吸入 β_2 受体激动剂、全身用糖皮质激素、吸入性抗胆碱能药物、短效茶碱及短效口服 β_2 受体激动剂等。与大多数内科疾病不同,哮喘药物主要通过吸入给药。同口服给药方式相比,吸入给药具有作用直接、起效快、用量少、副作用少等优点,缺点是吸入方法较难掌握,有时需要借助某些装置和设备。在病情较重或急性发作时,需要使用某些口服和注射药物。本文简要介绍目前临床上常用的哮喘治疗药物。

1 糖皮质激素

糖皮质激素是最有效的控制气道炎症的药物^[12]。给药途径包括吸入、口服和静脉应用等,吸入为首选途径。

1.1 吸入给药

为本药的首选给药途径,ICS的局部抗炎作用强;通过吸气过程给药,药物直接作用于呼吸道,所需剂量较小。通过消化道和呼吸道进入血液的药物大部分被肝脏灭活,因此全身性不良反应较少。

研究证明ICS可以有效减轻哮喘症状、提高生活质量、改善肺功能、降低气道高反应性、控制气道炎症,减少哮喘发作的频率和减轻发作的严重程度,降低病死率。当使用不同的吸入装置时,可能产生不同的治疗效果。多数成人哮喘患者吸入小剂量糖皮质激素即可较好地控制哮喘。过多增加ICS剂量对控制哮喘的获益较小而副作用增加。由于吸烟可以降低ICS的效果,故吸烟患者须戒烟并给予较高剂量的ICS。ICS的剂量与预防哮喘严重急性发作的作用之间有非常明确的关系,所以,严重哮喘患者长期大剂量吸入糖皮质激素是有益的^[3]。ICS在口咽部局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器可减少上述不良反应。ICS的全身不良反应的大小与药物剂量、药物的生物利用度、在肠道的吸收、肝脏首过代谢率及全身吸收药物的半衰期等因素有关。已上市的ICS中丙酸氟替卡松和布地奈德的全身不良反应较少。有证据表明:成人哮喘患者每天吸入低至中剂量糖皮质激素,不会出现明显的全身不良反应。长期高剂量吸入糖皮质激素后可能出现的全身副作用包括皮肤瘀斑、肾上腺功能抑制和骨密度降低等。已经有研究证据表明,ICS可能与白内障和青光眼的发生有关,但前瞻性研究没有证据表明与后囊下白内障的发生有明确关系。目前没有证据表明ICS可以增加肺部感染(包括肺结核)的发生率,因此伴有活动性肺结核的哮喘患者可以在抗结核治疗的同时给予ICS治疗。

1.1.1 气雾剂 临床上常用的ICS有4种(见表1)。

表 1 常用 ICS 每天使用剂量

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	1000~2000
布地奈德	200~400	400~800	800~1600
丙酸氟替卡松	100~250	250~500	500~1000
环索奈德	80~160	160~320	320~1280

1.1.2 干粉吸入剂 包括二丙酸倍氯米松气雾剂、布地奈德都保、丙酸氟替卡松碟剂等。一般而言，使用干粉吸入装置比普通定量气雾剂方便，吸入下呼吸道的药物量较多。

1.1.3 雾化用溶液 布地奈德溶液经以压缩空气为动力的射流装置雾化吸入，对患者吸气配合的要求不高，起效较快，适用于轻中度哮喘急性发作时的治疗。

ICS 是长期治疗哮喘的首选药物。国际上推荐的每天使用剂量见表 1。我国哮喘患者所需 ICS 剂量比表 1 中推荐的剂量要小一些。

1.2 口服给药

适用于中度哮喘发作、慢性持续哮喘吸入大剂量 ICS 联合治疗无效的患者和作为静脉应用糖皮质激素治疗后的序贯治疗。一般使用半衰期较短的糖皮质激素，如泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙等。对于糖皮质激素依赖型哮喘，可采用每天或隔天清晨顿服给药的方式，以减少外源性糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用^[4]。泼尼松的维持剂量最好每天≤10 mg。长期口服糖皮质激素可以引起骨质疏松症、高血压、糖尿病、下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制、肥胖症、白内障、青光眼、皮肤菲薄导致皮纹和瘀斑、肌无力。对于伴有结核病、寄生虫感染、骨质疏松、青光眼、糖尿病、严重忧郁或消化性溃疡的哮喘患者，全身给予糖皮质激素治疗时应慎重，并应密切随访。长期甚至短期全身使用糖皮质激素的哮喘患者可感染致命的疱疹病毒，应引起重视，尽量避免这些患者暴露于疱疹病毒。尽管全身使用糖皮质激素不是一种经常使用的缓解哮喘症状的方法，但是对于严重的急性哮喘是需要的，因为它可以预防哮喘的恶化，减少因哮喘而急诊或住院的机会，预防早期复发，降低病死

率。推荐剂量：泼尼松龙 30~50mg·d⁻¹，5~10d。具体使用要根据病情的严重程度，当症状缓解或患者肺功能已经达到个人最佳值，可以考虑停药或减量。地塞米松因对垂体-肾上腺的抑制作用大，不推荐长期使用。

1.3 静脉用药

严重急性哮喘发作时，应经静脉及时给予琥珀酸氢化可的松（400~1000 mg·d⁻¹）或甲基泼尼松龙（80~160mg·d⁻¹）。无糖皮质激素依赖倾向者，可在短期（3~5d）内停药；有糖皮质激素依赖倾向者应延长给药时间，控制哮喘症状后改为口服给药，并逐步减少糖皮质激素用量。

2 β₂受体激动剂

通过对气道平滑肌和肥大细胞等细胞膜表面的β₂受体的作用，舒张气道平滑肌、减少肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒和介质的释放、降低微血管的通透性、增加气道上皮纤毛的摆动等，缓解哮喘症状。此类药物较多，可分为短效（作用维持 4~6 h）和长效（维持 12 h）β₂受体激动剂。后者又可分为速效（数分钟起效）和缓慢起效（半小时起效）两种（见表 2）。

2.1 短效 β₂受体激动剂（简称 SABA）

常用的药物如沙丁胺醇（salbutamol）和特布他林（terbutalin）等。

2.1.1 吸入 可供吸入的短效 β₂受体激动剂包括气雾剂、干粉剂和溶液等。这类药物松弛气道平滑肌作用强，通常在数分钟内起效，疗效可维持数小时，是缓解轻至中度急性哮喘症状的首选药物，也可用于运动性哮喘。如每次吸入 100~200μg 沙丁胺醇或 250~500μg 特布他林，必要时每 20 分钟重复 1 次。1h 后疗效不满意者，应向医生咨询或去看急诊。这类药物应按需间歇使用，不宜长期、单一使用，也不宜过量应用，否则可引起骨骼肌震颤、低血钾、心律失常等不良反应。压力型定量手控气雾剂（pMDI）和干粉吸入装置吸入短效 β₂受体激动剂不适用于重度哮喘发作；其溶液（如沙丁胺醇、特布他林、非诺特罗及其复方制剂）经雾化泵吸入

适用于轻至重度哮喘发作。

2.1.2 口服 如沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗片等,通常在服药后 15~30 min 起效,疗效维持 4~6h。如沙丁胺醇 2~4mg,特布他林 1.25~2.5mg,每天 3 次;丙卡特罗 25~50 μ g,每天 2 次。使用虽较方便,但心悸、骨骼肌震颤等不良反应比吸入给药时明显。缓释剂型和控释剂型的平喘作用维持时间可达 8~12h,特布他林的前体药班布特罗的作用可维持 24h,可减少用药次数,适用于夜间哮喘患者的预防和治疗。长期、单一应用 β_2 受体激动剂可造成细胞膜 β_2 受体的向下调节,表现为临床耐药现象,故应予避免。

2.1.3 注射 虽然平喘作用较为迅速,但因全身不良反应的发生率较高,国内较少使用。

2.1.4 贴剂 为透皮吸收剂型。现有产品有妥洛特罗 (tulobuterol),分为 0.5mg、1mg、2mg 3 种剂量。由于采用结晶储存系统来控制药物的释放,药物经过皮肤吸收,因此可以减轻全身性副作用,每天只需贴敷 1 次,效果可维持 24h。对预防晨降有效,使用方法简单。

2.2 长效 β_2 受体激动剂 (LABA)

这类 β_2 受体激动剂的分子结构中具有较长的侧链,舒张支气管平滑肌的作用可维持 12h 以上。目前我国临床使用的吸入型 LABA 有 2 种。①沙美特罗 (salmeterol):经气雾剂或碟剂装置给药,给药后 30min 起效,平喘作用维持 12h 以上。推荐剂量 50 μ g,每天 2 次吸入。②福莫特罗 (formoterol):经都保装置给药,给药后 3~5min 起效,平喘作用维持 8~12 h 以上。平喘作用具有一定的剂量依赖性,推荐剂量 4.5~9 μ g,每天 2 次吸入。吸入 LABA 适用于哮喘 (尤其是夜间哮喘和运动诱发哮喘)的预防和治疗。福莫特罗因起效迅速,可按需用于哮喘急性发作时的治疗。

近年来推荐联合 ICS 和 LABA 治疗哮喘^[56]。这两者具有协同的抗炎和平喘作用,可获得相当于 (或优于)应用加倍剂量 ICS 时的疗效,并可增加患者的依从性、减少较大剂量 ICS 引起的不良反

应,尤其适合于中、重度持续哮喘患者的长期治疗。不推荐长期单独使用 LABA,应该在医生指导下与 ICS 联合使用。

3 白三烯调节剂

表 2 β_2 受体激动剂的分类

起效时间	作用维持时间	
	短 效	长 效
速效	沙丁胺醇吸入剂 特布他林吸入剂 非诺特罗吸入剂	福莫特罗吸入剂
慢效	沙丁胺醇口服剂 特布他林口服剂	沙美特罗吸入剂

包括半胱氨酰白三烯受体拮抗剂和 5-脂氧化酶抑制剂。是除 ICS 外唯一可单独应用的长效控制药,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。目前国内应用主要是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂。半胱氨酰白三烯受体拮抗剂通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯 (CysLT1) 受体的拮抗,抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放出半胱氨酰白三烯,产生轻度支气管舒张,减轻变应原、运动和二氧化硫诱发的支气管痉挛等作用,并具有一定程度的抗炎作用。本品可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化。但其作用不如 ICS,也不能取代糖皮质激素。作为联合治疗中的一种药物,本品可减少中、重度哮喘患者每天吸入糖皮质激素的剂量,并可提高吸入糖皮质激素治疗的临床疗效^[7],本品与 ICS 联用的疗效比联用吸入 LABA 与 ICS 的疗效稍差。但本品服用方便,尤适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘患者的治疗。本品使用较为安全,虽然有文献报道接受这类药物治疗的患者可出现 Churg-Strauss 综合征,但其与白三烯调节剂的因果关系尚未肯定,可能与减少全身应用糖皮质激素的剂量有关^[8]。5-脂氧化酶抑制剂可能引起肝脏损害,需监测肝功能。通常口服给药,白三烯受体拮抗剂扎鲁司特 20mg,每天 2 次;孟鲁司特 10mg,每天 1 次;异丁司特 10mg,每天 2 次。

4 茶碱

具有舒张支气管平滑肌作用,并具有强心、利尿、扩张冠状动脉、兴奋呼吸中枢和呼吸肌等作用。有研究资料显示,低浓度茶碱具有抗炎和免疫调节作用^[9]。作为症状缓解药,尽管现在临床上在治疗重症哮喘时仍然静脉使用茶碱,但短效茶碱治疗哮喘发作或恶化还存在争议,因为它舒张支气管的作用与足量使用的快速 β_2 受体激动剂对比,没有任何优势,但是它可能改善呼吸驱动力。不推荐已经长期服用缓释型茶碱的病人使用短效茶碱,除非该患者的血清中茶碱浓度较低或者可以进行血清茶碱浓度监测。

4.1 口服给药

包括氨茶碱和控(缓)释型茶碱。用于轻、中度哮喘发作和维持治疗。一般剂量为 $6\sim 10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。口服控(缓)释型茶碱后昼夜血药浓度平稳,平喘作用可维持 $12\sim 24\text{h}$,尤适用于夜间哮喘症状的控制^[10]。联合应用茶碱、糖皮质激素和抗胆碱药物具有协同作用。但本品与 β_2 受体激动剂联合应用时,易出现心率增快和心律失常,应慎用并适当减少剂量。

4.2 静脉给药

氨茶碱加入葡萄糖溶液中,缓慢静脉注射(注射速度不宜超过 $0.25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)或静脉滴注,适用于哮喘急性发作且近 24h 内未用过茶碱类药物的患者。负荷剂量为 $4\sim 6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,维持剂量为 $0.6\sim 0.8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。由于茶碱的“治疗窗”窄(有效、安全的血药浓度范围应在 $6\sim 15\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$),代谢存在较大的个体差异,可引起心律失常、血压下降甚至死亡,在有条件的情况下应监测其血药浓度,及时调整浓度和滴速。影响茶碱代谢的因素较多,如发热性疾病、妊娠,抗结核治疗可以降低茶碱的血药浓度;而肝脏疾患、充血性心力衰竭以及合用甲氧咪唑或唑诺酮类、大环内酯类等药物均可影响茶碱代谢而使其排泄减慢,增加茶碱的毒性作用,应引起临床医师的重视,并酌情调整剂量。多索茶碱的作用与氨茶碱相同,但不良反应较轻。双羟丙茶碱的作用较弱,不良反应也较少。

5 抗胆碱药物

吸入抗胆碱药物如溴化异丙托品、溴化氧托品和溴化泰乌托品(tiotropium bromide)等,可阻断节后迷走神经传出支,降低迷走神经张力而舒张支气管。其舒张支气管的作用比 β_2 受体激动剂弱,起效也较慢,但长期应用不易产生耐药,对老年人的疗效不低于年轻人。

本品有气雾剂和雾化溶液2种剂型。经pMDI吸入溴化异丙托品气雾剂,常用剂量为 $20\sim 40\mu\text{g}$,每天3~4次;经雾化泵吸入溴化异丙托品溶液的常用剂量为 $50\sim 125\mu\text{g}$,每天3~4次。溴化泰乌托品系新近上市的长效抗胆碱药物,对 M_1 和 M_3 受体具有选择性抑制作用,每天1次吸入给药。本品与 β_2 受体激动剂联合应用具有协同、互补作用。本品对有吸烟史的老年哮喘患者较为适宜,对妊娠早期妇女和患有青光眼或前列腺肥大的患者应慎用。尽管溴化异丙托品被用于一些不能耐受 β_2 受体激动剂的哮喘病人,但是到目前为止尚没有证据表明它对哮喘长期管理方面有明显效果。

6 抗IgE药物

抗IgE单克隆抗体(omalizumab)可应用于血清IgE水平增高的哮喘患者,主要用于经过ICS和LABA联合治疗后症状仍未控制的严重哮喘患者^[11]。目前在 $11\sim 50$ 岁的哮喘患者的研究中尚没有发现该药治疗有明显毒副作用,但因临床使用的时间尚短,其远期疗效与安全性有待进一步观察,价格昂贵也使其临床应用受到限制。

7 变应原特异性免疫疗法(SIT)

通过皮下给予常见吸入变应原提取液(如尘螨、猫毛、豚草等),可减轻哮喘症状和降低气道高反应性,适用于过敏原明确但难以避免的哮喘患者^[12]。其远期疗效和安全性尚待进一步研究与评价。变应原制备的标准化也有待加强。哮喘患者应用此疗法应严格在医师指导下进行。目前已试用舌下给药的SIT。SIT应该是在严格的环境隔离和药物干预无效(包括吸入糖皮质激素)情况下考虑的治疗方法。现在没有研究比较SIT和药物干预的疗效

差异,也没有证据支持使用复合变应原进行免疫治疗的价值。

8 其他治疗哮喘药物

8.1 抗组胺药物

口服第二代抗组胺药物 (H_1 受体拮抗剂) 如酮替芬、氯雷他定、阿司咪唑、氮卓司丁、特非那定等具有抗变态反应作用,在哮喘治疗中的作用较弱。可用于伴有变应性鼻炎哮喘患者的治疗。这类药物的不良反应主要是嗜睡。阿司咪唑和特非那定可引起严重的心血管不良反应,应谨慎使用。

8.2 其他口服抗变态反应药物

如曲尼司特 (tranilast)、瑞吡司特 (repirinast) 等可应用于轻、中度哮喘的治疗。其主要不良反应是嗜睡。

8.3 可能减少口服激素剂量的药物

包括口服免疫调节剂 (甲氨蝶呤、环孢素、金制剂等)、某些大环内酯类抗生素和静脉应用免疫球蛋白等。其疗效尚待进一步研究。

8.4 中成药

采用辨证施治,有助于慢性缓解期哮喘的治疗。有必要对临床疗效较为确切的中 (成) 药或方剂开展多中心随机双盲的临床研究。

【参考文献】

- [1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NIH, updated 2005
- [2] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案) (2008 版)
- [3] Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1380-1388
- [4] Boulet LP. Long- versus short-acting beta 2-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs*, 1994, 47: 207-222
- [5] Wallin A, Sandstrom T, Soderberg M, et al. The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 79-86
- [6] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. for the START GerInvestigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 (9363): 1066-1067
- [7] O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial, 2001, 164 (8): 1392-1397
- [8] Spritzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*, 1992, 326: 501-506
- [9] Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*, 1999, 319: 87-90
- [10] Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebocontrolled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103: 810-815
- [11] Rafferty P, Jackson L, Smith R, a potent histamine H_1 -receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 30: 229-235
- [12] Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet*, 1994, 344: 219-224