

## 抗胆碱药物在哮喘治疗中的地位

【作者】 金淑贤 殷凯生

南京医科大学第一附属医院呼吸科(江苏南京 210029)

【摘要】 作为支气管扩张药,抗胆碱药物在治疗阻塞性气道疾病(包括哮喘和慢性阻塞性肺疾病)方面有重要地位。本文就短效和长效抗胆碱药物治疗哮喘的有效性和不良反应进行综述。异丙托溴铵和速效 $\beta$ 受体激动药合用可有效控制不同年龄哮喘的急性发作。噻托溴铵是长效支气管扩张药,它与 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 受体竞争结合,与异丙托溴铵相比噻托溴铵从 $M_1$ 、 $M_3$ 胆碱能受体复合物上解离的速度要比从 $M_2$ 胆碱能受体复合物上解离的速度慢。噻托溴铵能减少Th2细胞因子和气道炎症,降低气道重塑和气道高反应性。噻托溴铵与吸入激素联合用药能有效控制未完全缓解的哮喘患者的症状并改善其肺功能。吸入抗胆碱药物不易吸收入血,因而全身不良反应小。

【关键词】 抗胆碱药物;哮喘;异丙托溴铵;噻托溴铵

【中图分类号】 R562.25

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-03-0048-04

## Anticholinergic agents in asthma

【Writers】 Jin Shu-xian Yin Kai-sheng

【Abstract】 Anticholinergic agents have important uses as bronchodilators for the treatment of obstructive airway diseases, such as asthma, and more particularly, chronic obstructive pulmonary disease. Both short-acting and long-acting agents are now available. This review highlights their efficacy and adverse event profile in asthma. Addition of multiple doses of inhaled ipratropium bromide to  $\beta$  agonists is indicated as the standard treatment in children, adolescents, and adults with moderate to severe exacerbations of asthma in the emergency setting. Tiotropium is a long-acting anticholinergic drug. Tiotropium binds equally well to  $M_1$ ,  $M_2$ , and  $M_3$  receptors. However, it dissociates very slowly from  $M_1$  and  $M_3$  receptors compared with ipratropium, and more rapidly from  $M_2$  receptors. Tiotropium bromide can inhibit Th2 cytokine production and airway inflammation, and thus may reduce airway remodelling and airway hyperresponsiveness in asthma. When added to an inhaled glucocorticoid, tiotropium improved symptoms and lung function in patients with inadequately controlled asthma. Anticholinergic agents are very poorly absorbed when given by inhalation, there are few significant side effects.

抗胆碱药物是除 $\beta$ 受体激动药和茶碱类药物以外的另一种支气管扩张药,很早就被发现具有治疗哮喘的作用。但目前它仅作为哮喘的二线用药。随着更为有效的长效抗胆碱药物问世,它治疗哮喘的地位又得到了重视。

### 1 乙酰胆碱在哮喘发病中的作用

近年来研究发现乙酰胆碱在呼吸道的作用远非只引起平滑肌收缩和促进黏液分泌,它还与哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)的气道重塑密切

相关<sup>[1]</sup>。

Buels等<sup>[2]</sup>发现给予噻托溴铵可阻断由静脉注射乙酰胆碱诱发的哮喘豚鼠的支气管收缩,而阿托品仅能部分阻断。但噻托溴铵不能阻断通过刺激两侧迷走神经所致的支气管收缩。说明噻托溴铵的支气管扩张作用不能通过阻断神经来源的胆碱能受体起作用。接触变应原后,哮喘患者气道炎症细胞及气道上皮细胞能释放大量的乙酰胆碱,导致变态反应性炎症发生过程中非神经来源的乙酰

胆碱水平显著升高,乙酰胆碱通过调节炎症介质及生长因子的活性,调控气道平滑肌细胞的增殖及收缩能力。

## 2 抗胆碱药物的研究进展

抗胆碱药物目前在呼吸系统主要用于 COPD 的一线治疗药物。其中异丙托溴铵在哮喘急性发作时应用最为广泛。雾化吸入异丙托溴铵后 3 ~ 30min 起效, 60 ~ 90min 达高峰, 持续 4 ~ 6h。异丙托溴铵半衰期只有 0.3h, 每日需 3 ~ 4 次给药。噻托溴铵是一种长效的抗胆碱药物, 它从 M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub> 胆碱受体复合物上解离的速度要比从 M<sub>2</sub> 胆碱受体复合物上解离的速度慢 3.5 倍和 8 倍。因此噻托溴铵能减少因 M<sub>2</sub> 胆碱受体阻断而导致的支气管收缩、唾液分泌和瞳孔散大等不良反应。一次给药后, 噻托溴铵舒张气道作用 > 24h, 甚至可达到 48h。它与 M<sub>3</sub> 受体复合物半衰期为 35h, 因此可每天给药 1 次。但噻托溴铵起效较慢, 不能用于哮喘急性发作的控制。

## 3 抗胆碱药物治疗哮喘的动物实验

Ohta 等<sup>[3]</sup>发现噻托溴铵可降低急性和慢性哮喘老鼠支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 水平, 降低慢性哮喘小鼠 BALF 中 TGF- $\beta$  水平, 减少气道杯状细胞增生, 减小平滑肌体积, 减轻细胞外基质沉积和气道高反应性。卵蛋白 (OVA) 致敏的脾细胞与 OVA 或 OVA 加噻托溴铵孵育 48h 后测定细胞上清液中 Th2 细胞因子水平, 结果为噻托溴铵能降低 IL-5、IL-13 水平, 但对 IL-4 无影响。在哮喘患者外周单核细胞的上清中也能得出相似结论。噻托溴铵还能减小哮喘豚鼠气道平滑肌体积及减少收缩蛋白的表达<sup>[4]</sup>。Bos 等<sup>[5]</sup>比较了噻托溴铵与布地奈德对哮喘小鼠气道重塑的影响, 发现 2 者在防止抗原诱导的黏液腺肥大、部分减少 MUC5AC 阳性杯状细胞数量和嗜酸性粒细胞浸润方面无明显差异。这些可证明噻托溴铵抗炎和防止气道重塑可能是通过抑制 M<sub>3</sub> 受体来实现的。

## 4 抗胆碱药物治疗哮喘急性发作

异丙托溴铵因其起效快、作用时间短已广泛

用于哮喘急性发作治疗。在哮喘患者支气管扩张实验中, 吸入沙丁胺醇第一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 改善 14.9%, 吸入异丙托溴铵 FEV<sub>1</sub> 改善 12.4%。但目前哮喘指南并未把抗胆碱药物作为轻度哮喘和间歇哮喘的一线用药。几个随机对照研究证实轻度哮喘患者并不能从中获益, 相反这些患者吸入抗胆碱药物后可能引起呕吐等不良反应。那些对  $\beta$  受体激动药反应差的重度哮喘发作患者应用抗胆碱药物后能较快地控制症状。有研究发现中至重度哮喘患者联合应用抗胆碱药物和  $\beta$  受体激动药能降低住院率和改善肺功能。但也有研究认为联合用药并没有减少住院时间和收至 ICU 患者的比例。对那些需看急诊的 FEV<sub>1</sub> < 30% 且发作时间 > 1d 的哮喘患者能从联合用药中获益。Rodrigo 等<sup>[6]</sup>用 Meta 方法分析了 4000 例儿童和成年需急诊治疗的哮喘患者发现, 短效抗胆碱药物联合  $\beta$  受体激动药治疗能降低住院率, 改善 FEV<sub>1</sub> 和峰流速。

异丙托溴铵对运动性哮喘有治疗作用。在运动前吸入异丙托溴铵可使运动后早晨 FEV<sub>1</sub> 较安慰剂改善 13.1%, 夜间改善 7.25%。这种差别可能与早晨胆碱能神经张力高有关。

## 5 抗胆碱药物哮喘稳定期治疗

对抗胆碱药物能否用于哮喘稳定期治疗一直存在颇多争议。Westby 等<sup>[7]</sup>从 2004 年前所有关于抗胆碱药物治疗哮喘的 623 篇文献中挑选出符合要求的 22 项研究再进行荟萃分析: 其中 13 篇为抗胆碱药物和安慰剂对照, 9 篇为抗胆碱药物联合  $\beta$  受体激动药和单用  $\beta$  受体激动药对照, 发现短效抗胆碱药物并未改善患者呼吸困难、咳嗽等症状, 也未能显著改善呼气流量峰值 (PEF), 但抗胆碱药物可能对部分哮喘患者有效。随着长效、选择性胆碱受体拮抗药噻托溴铵的问世, 由于其不良反应小、效力强、作用时间长以及抗炎、抑制气道重塑等作用的发现, 新一代抗胆碱药物在哮喘治疗中受到了更多的关注。噻托溴铵在 2004 年 1 月被 FDA 批准用于 COPD 的一线治疗药物, 很多 COPD 患者从中获益, 噻托溴铵可以延缓 COPD

患者肺功能下降, 安慰剂组 FEV<sub>1</sub> 每年平均下降 58mL, 噻托溴铵组每年下降 12mL, 异丙托溴铵并不能延缓肺功能下降。而随后较多关于噻托溴铵有效治疗哮喘的论文陆续发表。10 例既往有过哮喘发作病史的患者进行乙酰胆碱气道激发试验, 其 PD<sub>20</sub> 为 583 ~ 1446 μg, 而在激发之前吸入噻托溴铵后, 即使给予最大量乙酰胆碱也不能使 FEV<sub>1</sub> 下降 > 20%<sup>[8]</sup>。有人比较了抗胆碱药物异丙托溴铵、格隆溴铵、噻托溴铵对支气管哮喘患者支气管收缩的保护作用, 发现 3 者 FEV<sub>1</sub> 改善率分别是 3.8%、6.7% 和 6.1%, PD<sub>15</sub> 平均为 532 μg、1628 μg、1595 μg<sup>[9]</sup>, 噻托溴铵和格隆溴铵的支气管扩张作用相当。格隆溴铵的支气管扩张作用比异丙托溴铵明显延长, 可持续 2 ~ 30h<sup>[10]</sup>。1 例 43 岁有 26 年哮喘病史患者, 平素每日口服泼尼松 20mg, 每日沙美特罗替卡松粉吸入剂 (舒利迭) (50/500) 2 吸, 每日顺尔宁 (孟鲁司特钠片) 10mg, 每日加喷 1 ~ 2 喷沙丁胺醇气雾剂 2 ~ 3 次。肺功能提示气道舒张试验阳性, 平素 PEF 在 450L · min<sup>-1</sup> 左右, 吸入噻托溴铵半年后口服激素减至每日 2mg, PEF 增加到 520 ~ 740L · min<sup>-1</sup>, 运动耐力和生活质量也较前明显改善<sup>[11]</sup>。这说明噻托溴铵可能对肺功能差的年龄 > 40 岁的激素依赖性难治性哮喘患者有一定作用。有人研究了 17 例哮喘患者, 每天吸入激素量相当于 800 ~ 1600 μg 布地奈德, 其他药物还包括每天 5 ~ 20mg 口服激素及长效 β 肾上腺素受体激动药 (LABA), 在这些药物基础上再每天吸入 18 μg 噻托溴铵, 共 4 周。结果发现总体上吸入噻托溴铵后 FEV<sub>1</sub> 明显增加, 且 ΔFEV<sub>1</sub> 与诱导痰中性粒细胞成正比, 与嗜酸性粒细胞成反比, 哮喘患者诱导痰中中性粒细胞比例越大, 对噻托溴铵治疗的反应越好<sup>[12]</sup>。β<sub>2</sub> 肾上腺素能受体 (ADRB2) 基因型也影响噻托溴铵和 β<sub>2</sub> 肾上腺素受体激动药治疗哮喘的效果, 研究发现 ADRB2 的 Arg16Gly 基因型的哮喘患者吸入短效肾上腺素受体激动药后 PEF 降低, 哮喘症状加重, 而 LABA 却没有发现这种现象。

Park 等<sup>[13]</sup> 研究了 138 例重度哮喘患者, 在正

规哮喘治疗基础上加入噻托溴铵, 每 4 周测量肺功能, 如 FEV<sub>1</sub> 较基础增加 15% 或 200mL 连续稳定 > 8 周认为噻托溴铵治疗有效。其中 80 例患者检测了 M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 及 β<sub>2</sub> 肾上腺素能受体基因多态性, 结果有 46 例患者对噻托溴铵治疗有反应, 且回归分析发现 ADRB2 的 Arg16Gly 和这种有效性相关<sup>[13]</sup>。可能的解释为 β<sub>2</sub> 肾上腺素能受体和胆碱能受体均为 G 蛋白偶联, 它们可以激活或调解相似的信号传导通路。对那些吸入激素 400 ~ 1000 μg 仍不能良好控制的基因表型为 ADRB2 Arg16Gly 的哮喘患者分别吸入 5 μg、10 μg 噻托溴铵或沙美特罗 (50 μg, bid) 16 周后测定肺功能, 发现 3 组患者 PEF 无明显差异<sup>[14]</sup>。而那些吸入高剂量激素和 LABA 仍不能控制的哮喘患者加吸噻托溴铵 5 μg 或 10 μg 后能使 FEV<sub>1</sub> 增加 139mL 和 170mL<sup>[15]</sup>。以上研究表明噻托溴铵对那些重度哮喘有较好的效果。因重度哮喘的患者更多的存在气道重塑, 气流受限不可逆, 或更多伴随气道中性粒细胞浸润, 这些改变与 COPD 更为接近。

最近 Peters 等<sup>[16]</sup> 入组研究了 210 例吸入低剂量激素 (每日倍氯米松 160 μg) 仍控制不佳的轻中度哮喘患者, 将他们随机分为 3 组: 激素 (倍氯米松 80 μg, bid) + 噻托溴铵 (18 μg, qd) 组, 双倍剂量激素组 (倍氯米松 160 μg, bid), 激素 (倍氯米松 80 μg, bid) + 沙美特罗 (50 μg, bid) 组, 进行双盲、三维交叉试验, 以早晨 PEF 作为主要观察指标, 夜间 PEF、FEV<sub>1</sub>、哮喘控制天数、哮喘症状评分作为次要观察指标。整个试验持续 52 周。结果为与双倍剂量激素组相比, 噻托溴铵和低剂量激素组增加早晨 PEF 25.8L, 夜间 PEF 35.3L, FEV<sub>1</sub> 0.1L, 哮喘控制天数、症状评分也明显好转。而噻托溴铵和沙美特罗相比在主要和次要观察指标方面均无显著性差异。这提示对单纯用低剂量激素控制不佳的哮喘患者, 联合应用噻托溴铵或 LABA 同样有效。

## 6 抗胆碱药物的不良反应

目前使用的抗胆碱药物异丙托溴铵和噻托溴铵因其不被系统吸收, 不良反应小, 大多数患者

都能耐受。最常见的不良反应为口干, 味觉异常, 刺激性咳嗽。0.3% 的患者吸入后可引起气管痉挛, 如吸入时出现胸闷、呼吸困难加重或有哮鸣音应立即停止使用。其他如黏液清除障碍、尿潴留和眼压增高一般很少发生。若药物使用不当进入眼睛可诱发青光眼。前列腺增生和闭角性青光眼患者慎用抗胆碱药物。

## 7 小结

综上所述, 短效的抗胆碱药物异丙托溴铵联合速效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药能更有效地控制急性哮喘发作症状, 降低住院率。而长效噻托溴铵可用于按指南用药仍不能达到完全控制的慢性哮喘患者的治疗, 它可减少口服或吸入激素用量, 和激素合用的效果与长效  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药沙美特罗无显著性差异。支气管哮喘发病机制相当复杂, 抗胆碱药物作为支气管扩张药之一, 在将来的哮喘治疗中会占有重要地位。

## 【参考文献】

- [ 1 ] Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD [ J ] . Respiratory research, 2006, 7:73.
- [ 2 ] Buels KS, Jacoby DB, Fryer AD, et al. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea pig model of allergic asthma [ J ] . Br J Pharmacol, 2012, 165:1501-1514.
- [ 3 ] Ohta S, Oda N, Yokoe T, et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma [ J ] . Clinical & Experimental Allergy, 2010, 40:1266-1275.
- [ 4 ] Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, et al. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling [ J ] . Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171:1096-1102.
- [ 5 ] Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison [ J ] . European Respiratory Journal, 2007, 30:653-661.
- [ 6 ] Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis [ J ] . Thorax, 2005, 60:740-746.
- [ 7 ] Westby M, Benson M, Gibson P, et al. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults [ J ] . Cochrane Database Syst Rev, 2004:CD003269.
- [ 8 ] Terzano C, Petroianni A, Ricci A, et al. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness [ J ] . European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2004, 8:259-264.
- [ 9 ] Sposato B, Bruno S, Barzan R, et al. Comparison of the protective effect amongst anticholinergic drugs on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma [ J ] . The Journal of Asthma, 2008, 45:397-401.
- [ 10 ] Hansel TT, Neighbour H, Erin EM, et al. Glycopyrrolate causes prolonged bronchoprotection and bronchodilatation in patients with asthma [ J ] . Chest, 2005, 128:1974-1979.
- [ 11 ] Kapoor AS, Olsen SR, O'Hara C, et al. The efficacy of tiotropium as a steroid-sparing agent in severe asthma [ J ] . Can Respir J, 2009, 16:99-101.
- [ 12 ] Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype [ J ] . The European Respiratory Journal, 2008, 31:1379-1380.
- [ 13 ] Park HW, Yang MS, Park CS, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response [ J ] . Allergy, 2009, 64:778-783.
- [ 14 ] Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma [ J ] . The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, 128:315-322.
- [ 15 ] Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial [ J ] . The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, 128:308-314.
- [ 16 ] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma [ J ] . The New England Journal of Medicine, 2010, 363:1715-1726.