

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.05.015

支气管哮喘的临床药物治疗研究进展

蓝日胜 曾宪辉 张才来

赣州市南康区中医院,江西赣州 341400

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,多与气道高反应性相关,通常可出现广泛多变的可逆性气流受限;临床表现为反复发作性喘息、胸闷、气促或伴有咳嗽等,多在夜间或清晨发作、加剧。若不及时诊治,将产生气道不可逆性缩窄和气道重塑,严重可威胁患者生命健康与安全。随着对支气管哮喘的病因、发病机制及治疗研究的不断深入,目前本病的药物治疗趋于科学合理及规范化,极大地缓解和改善了患者的临床症状^[1]。为使临床医师更有目的性及针对性的选择药物治疗本病,现本文对支气管哮喘临床治疗药物的研究进展作如下综述。

1 β_2 受体激动剂

β_2 受体激动剂属支气管扩张类药物,可激活呼吸道平滑肌细胞膜上的 β 受体,使血管渗出减少、纤毛清除能力提高、环腺苷酸浓度升高,从而有效舒张支气管平滑肌。控释型和缓释型 β_2 受体激动剂均可产生较理想疗效,均适用于哮喘反复发作以及哮喘夜间或清晨发作或加剧的患者,对嗜酸粒细胞(EOS)释放的炎性介质也具有调节作用^[2]。 β_2 受体激动剂可分为口服型(如缓释沙丁胺醇和特布他林等)与速效吸入型(如沙丁胺醇和瑞普特罗等)2种。目前,临床应用多以吸入型为主,因其单纯作用于局部支气管,可有效减少全身不良反应的发生,还可预防运动性哮喘的发作。速效吸入型 β_2 受体激动剂在哮喘的慢性治疗中对哮喘症状及气道高反应性的控制疗效欠佳^[3]。长时间使用 β_2 受体激动剂,可明显降低患者肺部功能,发生支气管气道反复性痉挛或不可逆性缩窄,因此,临床应用时应采用间断式给药方式^[4]。

2 抗胆碱药

抗胆碱药物通过阻断或减少乙酰胆碱的释放,降低迷走神经的胆碱能阈值,抑制支气管反射性收缩,使气道黏液分泌减少,从而产生支气管扩张功效,但

对气道炎症及哮喘的速发、迟发相反应无明显作用^[5]。目前常用临床药物为吸入性抗胆碱药物,如异丙托溴铵等,吸入后易产生口苦、口干等不良反应,且药物起效较慢,但药效持久。由于吸入型抗胆碱药的支气管扩张功效低于吸入型 β_2 受体激动剂,临床多联合用药以提高疗效。

3 茶碱类

茶碱类药物通过降低支气管平滑肌张力而舒张支气管,是目前临床治疗哮喘的常用药物。茶碱类药物具有双向作用,在某种条件改变的情况下,既能加快自我代谢,降低血药浓度;又能抑制自身代谢,升高血药浓度诱发毒副作用。当血药浓度超过阈值,则引发中毒,表现为低钾血症、心律失常,严重者甚至心脏骤停而死亡。因此,临床使用茶碱类药物进行治疗时,必须全程严密监测茶碱浓度,使其处于安全范围。随着传统茶碱类药物的逐渐淘汰及对新型药物的不断研究,其中新型茶碱类药物以多索茶碱和赖氨酸茶碱为代表,该类药较氨茶碱可显著改善哮喘患者症状及换气功能,且毒副作用较少,起效迅速,药效持久,疗效显著,使得患者耐受性提高^[6]。

4 糖皮质激素

哮喘以慢性非特异性炎症反应为病理基础,糖皮质激素主要作用机制为抑制嗜酸粒细胞、中性粒细胞等炎性细胞的迁移和活化;抑制前列腺素与白三烯等细胞因子的生成;抑制炎症介质的释放;提高支气管平滑肌细胞 β_2 受体应激性;由此可见糖皮质激素是当前临床控制哮喘发作最有效的药物。但长时间应用糖皮质激素治疗容易引起多种不良反应,如电解质紊乱、骨质疏松、机体免疫力降低及新陈代谢失常等^[7-8]。目前临床上使用糖皮质激素方式可分为口服、吸入和静脉滴注,其中吸入治疗是目前推荐长期抗炎治疗哮喘的最常用方式。其可直接作用于支气管,有效控制呼吸道炎症,提高肺功能,小剂量便能迅速起效,且药物进入血液循环后,药物活性将很快消失,不良反应

发生率较低,因而得到广大医者的推崇。针对轻、中度哮喘患者可先给予口服糖皮质激素,或联合大剂量吸入治疗或结合静滴后连贯治疗,但必须严密观察整个治疗过程,防止不良反应的发生,并根据患者临床症状的改善逐渐减量,或改为单一吸入性治疗。面对重度或严重哮喘发作时,应及早通过糖皮质激素静脉滴注的方式治疗,如琥珀酸氢化可的松,常用剂量为 100~400 mg/d,或甲基强的松龙,常用剂量 80~160 mg/d,注射后 4~6 h 起效,使用 3~5 d 后逐渐减量。

5 白三烯(LT)调节剂

白三烯调节剂是新型的哮喘治疗药物,其机制为调节白三烯的生物活性而发挥抗炎作用,同时可扩张支气管平滑肌,可作为控制轻度哮喘的药物选择。其主要包括半胱氨酸 LT₁ 受体拮抗剂和 5-脂氧合酶抑制剂,具有较高安全性及较好耐受性。半胱氨酸 LT₁ 受体拮抗剂通过阻断支气管平滑肌和半胱氨酸 LT₁ 受体,发挥抑制炎症及扩张支气管的作用,常用药物如孟鲁司特 10 mg,1 次/日或扎鲁斯特 20 mg,2 次/日。其不良反应主要是胃肠道不适,偶有皮疹、转氨酶升高及血管性水肿,停药后可恢复正常。而 5-脂氧合酶抑制剂通过阻断白三烯合成发挥作用,如齐留通,该药具有一定的肝毒性,肝功能异常的哮喘患者慎用,且需严密观察肝功能各项指标。白三烯调节剂治疗阿司匹林敏感的支气管哮喘疗效显著,而治疗其他哮喘患者仅可轻微改善哮喘症状或减少哮喘发作次数,且作用弱于糖皮质激素。综上可知,白三烯调节剂在临床应用中多为辅助类用药,并可有效降低中、重度或严重哮喘患者的糖皮质激素用量^[9]。

6 抗组胺类药物

抗组胺类药物主要通过拮抗组胺 H₁ 受体和抑制过敏性介质释放而发挥作用,有一定抗中枢和抗胆碱能作用,主要代表药有酮替芬、阿司咪唑、曲尼斯特、氯雷他啶、色甘酸钠及奈多罗米等。酮替芬治疗各种哮喘均有疗效,尤以外源性哮喘为佳,但多与 β_2 受体激动剂联用。奈多罗米及色甘酸钠作为非激素抗炎剂,与糖皮质激素比较,其疗效不明显,但安全性较高,除引起咳嗽或增加兴奋性外,基本无不良反应,常与其他类药物联用,发挥协同治疗作用^[10]。

7 免疫疗法

免疫疗法分为特异性免疫疗法和非特异性免疫疗法。特异性免疫疗法主要通过应用免疫治疗剂进

行脱敏治疗,其可降低过敏原特异性 IgE 浓度,在重度哮喘中疗效确切,具有减少糖皮质激素用量、降低哮喘恶化风险的优点^[11-12]。非特异性免疫疗法则包括注射转移因子、卡介苗、疫苗等生物制剂阻断变应原反应。哮喘具有家族聚集发病的特点,属多基因遗传病;目前已采用基因工程制备的人工重组抗 IgE 抗体治疗重度变应性哮喘,疗效显著。抗 IgE 抗体可有效降低炎症因子,机体皮下注射经人源化动物单克隆 IgE 抗体后,其游离 IgE 含量降低,痰中 EOS 与 EOS 阳离子蛋白(ECP)阳性率降低;因此,抗 IgE 抗体与糖皮质激素联用,可减少激素在严重哮喘患者中的用量,有效减少哮喘发作次数^[13]。未来,随着科学技术的不断发展,免疫疗法将有望成为治疗哮喘的新的优势疗法。

8 结语

支气管哮喘为常见的呼吸系统慢性疾病,急性发作时可危害人类健康。本病的转归与预后因人而异,但与科学合理的药物治疗方案密切相关。随着对支气管哮喘的不断深入研究,其治疗药物逐渐在多模式联合用药中探索更为科学合理的治疗方案,且治疗效果将更加凸显,随着新型药物的不断开发与应用,支气管哮喘的治疗将日臻完善。

参 考 文 献

- [1] 梅周芳,吴宜. 支气管哮喘的药物治疗进展[J]. 中国医学创新,2017,14(8):145-148.
- [2] 王雯,陈阳育,武宝梅,等. 吸入糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂复合制剂治疗中、重度持续支气管哮喘的疗效研究[J]. 中华哮喘杂志(电子版),2009,3(2):101-106.
- [3] 陈慧芬,张德平,邱玉英. β_2 肾上腺素能受体基因多态性和支气管哮喘关系的最新研究进展[J]. 中华哮喘杂志(电子版),2013,7(5):356-360.
- [4] 伦茂春. 支气管哮喘的发病机制及临床药物治疗的进展[J]. 中国医药指南,2014,12(15):63-64.
- [5] 李建华. 抗胆碱能药物在支气管哮喘治疗中的价值探讨[J]. 江西医药,2013,48(12):1161-1162.
- [6] 陈芳. 多索茶碱与氨茶碱治疗支气管哮喘的临床疗效比较[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(31):64-66.
- [7] 李志瑶,舒敏. 支气管哮喘儿童吸入糖皮质激素的安全性评价[J]. 四川医学,2014,35(9):1139-1143.
- [8] 朱莹然,俞小卫. 难治性哮喘糖皮质激素抵抗机制的研究新进展[J]. 医学综述,2015,21(6):1027-1030.
- [9] 刘映宏. 支气管哮喘白三烯代谢与孟鲁司特抗白三烯治疗的临床分析[J]. 中国医药指南,2013,11(17):55-56.

(下转第 274 页)

- 药, 2005, 24(2): 94-95.
- [15] 衣蕾, 雷媛琳, 吉海旺. 补肾活血祛风法联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎 66 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(6): 698-700.
- [16] 李靖, 高想. 朱良春教授治疗痹证药对举要[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 265-266.
- [17] 张志坚, 张福产, 陈岱, 等. 系统性红斑狼疮的治疗体会[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(29): 22-23.
- [18] 蔡秋生, 张志红, 高慧琴. 秦艽药理作用及临床应用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(6): 55-58.
- [19] 高奎亮, 解建国. 解建国教授应用乌梢蛇治疗疑难病举隅[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(17): 80-82.
- [20] 黄江丽. 玉屏风散治疗过敏性结膜炎临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(1): 96-97.
- [21] 宋爱青, 卢晓峰. 四物汤合玉屏风散治疗春季卡他性结膜炎 48 例疗效观察[J]. 北京中医药, 2002, 21(3): 159.
- [22] 李双全, 林莉, 任树萍. 自身免疫性肝病中医发病机制的风邪作用探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12): 1355-1356, 1363.
- [23] 聂安政, 林志健, 王雨, 等. 秦艽化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(3): 597-608.
- [24] 阎翔, 郭明阳, 刘德芳, 等. 类激素样作用祛风湿中药研究进展[J]. 中国中医急症, 2009, 18(3): 437-438.
- [25] 王强, 王中民, 修暖暖, 等. 于俊生教授运用风药治疗肾病的经验[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2261-2263.
- [26] 张凤春, 陈云峰, 苏颜真, 等. 地龙提取液对小鼠腹腔巨噬细胞活化的作用[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(9): 49-50.
- [27] 王钢, 曾安平, 周恩超, 等. 从风论治慢性肾小球肾炎 73 例临床分析[J]. 江苏中医药, 2003, 24(5): 12-14.
- [28] 张双喜. 从风论治溃疡性结肠炎[J]. 中医研究, 2012, 25(7): 2-4.
- [29] 翟金海, 陈兰, 邢益阳, 等. 沈洪辨治溃疡性结肠炎的思路[J]. 江苏中医药, 2014, 46(2): 19-20.
- [30] 全小林, 刘文科, 田佳星. 论脏腑风湿[J]. 中医杂志, 2013, 54(7): 547-550.
- [31] 贺用和, 韩静. 论“风”与肿瘤转移[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2): 124-126.
- [32] 李要远, 萧百圆, 贺用和. 风药抗肿瘤的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3375-3379.
- [33] 王琦苑, 秦丹梅, 李金彩, 等. 从“内风”探讨中医对恶性肿瘤转移的认识[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(5): 273-274.
- [34] 胡志飞. 风药临证运用举隅[J]. 中医杂志, 2009, 50(s1): 62-63.
- [35] 林天溥. 风药的作用机理及临床运用[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(10): 604.
- [36] 王明杰, 黄淑芬. 风药增效论[J]. 新中医, 2006, 38(1): 1-4.

(收稿日期: 2018-08-20)

(上接第 266 页)

- [10] 王鹏. 支气管哮喘药物治疗现状及进展分析[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(3): 176-177.
- [11] 欧阳晖. 特异性免疫治疗小儿支气管哮喘合并变应性鼻炎的远期疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(7): 568-570.
- [12] 黄腾, 叶敏如, 许尤佳. 中医药联合标准化特异性免疫治疗儿童支气管哮喘 50 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1284-1286.
- [13] 安霞, 金美玲. 抗 IgE 抗体在支气管哮喘中的应用[J]. 世界临床药物, 2010, 31(1): 6-10.

(收稿日期: 2018-07-23)