

· 前沿进展 ·

支气管哮喘的最新治疗研究进展

叶 翔

【摘要】 支气管哮喘是一种由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性，通常出现广泛多变的可逆性气流受限，并引起反复发作性喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状，常在夜间和/或清晨发作、加剧，对患者的身心健康具有很大影响。近年来，由于研究的逐渐深入，其临床治疗方案也随之逐渐更新。现阶段，常见的治疗一般包括药物治疗、免疫调节治疗、骨髓祖细胞治疗、基因治疗等。本文针对支气管哮喘的最新治疗研究进展予以综述，以便规范支气管哮喘的临床治疗，使支气管哮喘得到更好的控制。

【关键词】 哮喘；治疗；药物疗法

【中图分类号】 R 562.25 【文献标识码】 A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.07.003

支气管哮喘（哮喘）是现阶段对公共健康具有重大威胁的一种慢性肺部疾病^[1]，其给患者造成了沉重的心理、经济负担，同时对生活质量造成不利影响。随着临床对哮喘发病机制逐渐深入认识，对哮喘的临床治疗也取得了新的进展。现阶段药物治疗依然是治疗哮喘的主要方法，本文对哮喘的最新治疗进展进行综述。

1 药物治疗

哮喘的治疗药物可分成控制药物与缓解药物。（1）控制

药物^[2-3]：利用抗炎作用对哮喘症状进行控制，需要长时间应用的药物主要有抗 IgE 受体激动剂、色甘酸钠、缓释茶碱、长效 β_2 受体激动剂、白三烯调节剂、吸入型糖皮质激素（GCS）等。（2）缓解药物^[4-5]：迅速解除支气管痉挛，从而缓解哮喘的发作，根据需要应用药物，主要药物有短效 β_2 受体激动剂、短效茶碱、吸入性抗胆碱能药物、全身使用激素以及速效吸入 β_2 受体激动剂等。

1.1 GCS GCS 是现阶段临床治疗哮喘最为有效的一种药物，其药理机制是对花生烯酸的代谢产生干扰、抑制，降低前列腺素与白三烯的合成，提高并活化气道平滑肌对 β_2 受体产生的

作者单位：537600 广西博白县人民医院内一科

- 5 Nakagami H, Takemoto M, Liao JK. NADPH oxidase - derived superoxide anion mediates angiotensin II - induced cardiac hypertrophy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35 (7): 851 - 859.
- 6 Choudhary R, Sastry BK, Subramanyam C. Positive correlations between serum calcineurin activity and left ventricular hypertrophy [J]. Int J Cardiol, 2005, 105 (3): 327 - 331.
- 7 Diedrichs H, Hagemeister J, Chi M, et al. Activation of the calcineurin/NFAT signalling cascade starts early in human hypertrophic myocardium [J]. J Int Med Res, 2007, 35 (6): 803 - 818.
- 8 王建春, 王传霞, 楼红, 等. 心衰患者心脏超声改变与心肌钙调神经磷酸酶的关系 [J]. 医学影像学杂志, 2005, 15 (3): 192 - 194.
- 9 Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, et al. A calcineurin - dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy [J]. Cell, 1998, 93 (2): 215 - 228.
- 10 叶家欣, 卢新政. 钙调神经磷酸酶与心肌重构 [J]. 心血管病学进展, 2009, 30 (2): 284 - 287.
- 11 谭建新, 陈新民, 王优, 等. 钙调神经磷酸酶信号通路介导大鼠慢性缺氧性右心室心肌梗死 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23 (13): 1002 - 1004.
- 12 王照华, 李永胜, 杨乐. 丹参酮对肥厚心肌组织中钙调神经磷酸酶的影响 [J]. 中国医药导报, 2011, 8 (29): 18 - 21.
- 13 Hamada N, Miyata M, Eto H, et al. Tacrolimus - eluting stent inhibits neointimal hyperplasia via calcineurin/NFAT signaling in porcine coronary artery model [J]. Atherosclerosis, 2010, 208 (1): 97 - 103.
- 14 Chow W, Hou G, Bendeck MP. Glycogen synthase kinase 3beta regulation of nuclear factor of activated T - cells isoform c1 in the vascular smooth muscle cell response to injury [J]. Exp Cell Res, 2008, 314 (16): 2919 - 2929.
- 15 杨永健, 朱峻, 周兴文, 等. 钙激动剂介导血管平滑肌细胞增殖的信号转导途径 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (1): 37 - 39.
- 16 熊龙根, 黎德恩, 董颖. 环孢菌素 A 对大鼠腹主动脉球囊损伤后内膜增生的抑制作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27 (9): 1687 - 1691.
- 17 Bukowska A, Lendeckel U, Hirte D, et al. Activation of the calcineurin signaling pathway induces atrial hypertrophy during atrial fibrillation [J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63 (3): 333 - 342.
- 18 Haines DD, Bak I, Ferdinandy P, et al. Cardioprotective effects of the calcineurin inhibitor FK506 and the PAF receptor antagonist and free radical scavenger, EGB 761, in isolated ischemic/reperfused rat hearts [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35 (1): 37 - 44.
- 19 颜伟, 高磊, 黄亚, 等. 环孢素 A 对持续心房起搏犬心房电生理特性的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23 (2): 151 - 154.

（收稿日期：2014 - 01 - 20）

反应,使嗜酸粒细胞的活化、趋化受到抑制,并对细胞因子的合成产生抑制,降低微血管渗漏的发生。但是长时间、大量服用或静脉滴注可能导致电解质紊乱,机体免疫系统受到干扰等不良反应。给药途径包括:静脉注射、口服、吸入,临床首选途径为吸入。研究证实吸入型 GCS 能有效缓解哮喘症状,改善生命质量,增强肺功能,减少气道高反应性,对气道炎症控制良好,降低哮喘的发作频率,缓解发作时症状的严重程度,减少病死率。同时吸入型 GCS 能直接作用于呼吸道局部,用药剂量很小,药物进入血液后可在肝脏迅速失活,全身不良反应较小,是可以长时间应用于哮喘治疗的药物。雾化吸入对患者吸入的配合要求并不高,见效迅速,非常适用于急性期哮喘的临床治疗。(1)吸入型 GCS^[5-6]:包括雾化溶液、干粉吸入型、气雾型。氟替卡松是一种合成 GCS,其受体具有较高的亲和力,抗炎活性很强, $t_{1/2}$ 较长,肺组织储留量很高,可以迅速在全身清除,是现阶段最高效的吸入型 GCS。(2)口服 GCS:一般用于慢性持续性哮喘大剂量吸入激素联合治疗,或是轻中度哮喘发作治疗无效者,是静脉用药激素治疗后的一种序贯治疗。通常应用 $t_{1/2}$ 很短的激素,且需要注意患者的全身不良反应及禁忌证。能够短疗程、大剂量的应用,剂量为30~40 mg/d,待症状缓解后再合理减量至 ≤ 10 mg/d,然后逐渐停止或改为吸入剂。(3)静脉滴注 GCS:用于严重性急性哮喘发作,可静脉滴注琥珀氢化可的松400~1 000 mg/d,或泼尼松80~160 mg/d。无 GCS 依赖倾向的患者可在短期内停止使用药物;存在依赖倾向的患者可延长用药时间,当病情得到控制以后更改为口服 GCS,然后不断减少到维持剂量。地塞米松产生的不良反应很大,应尽量避免应用。

1.2 β_2 受体激动剂 β_2 受体激动剂是现阶段临床中应用广泛的一种支气管舒张剂,特别是气雾剂被广泛应用在哮喘急性发作期的临床治疗。药物机制为有效舒张呼吸道平滑肌、提高黏液纤毛的清除功能、降低血管通透性、使嗜碱粒细胞炎性递质的缓放与肥大细胞得到有效调节,类型有贴剂给药、注射用 β_2 受体激动剂、口服 β_2 受体激动剂、吸入型长效 β_2 受体激动剂(LABA)以及吸入型短效 β_2 受体激动剂(SABA)。(1)SABA:主要是通过激动呼吸道的 β_2 受体,激动腺苷酸环化酶,使细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)含量增加,游离钙离子减少,从而舒张支气管平滑肌。常用药物有沙丁胺醇、特布他林、非诺特罗等,主要有雾化溶液、干粉剂以及气雾剂^[7-9],该类药物吸入5~10 min见效,疗效可持续4~6 h。该类干粉剂、气雾剂为缓解轻中度急性哮喘发作的临床首选药物,也适用于运动性哮喘,需根据患者的需要间歇应用,但雾化溶液通过雾化泵吸入可有效治疗轻~重度哮喘发作。(2)LABA:对 β_2 受体具有较高的选择性,且存在高度的亲脂性,吸入后可起到舒张气道平滑肌的功效,可持续12 h。同时对气道高反应产生抑制作用,并对炎性递质的释放产生抑制,非常适用于清晨哮喘发作、夜间哮喘发作。常用药物如福莫特罗、沙美特罗、丙卡特罗等,建议LABA与吸入激素联合治疗哮喘,具有很好的平喘、抗炎作用^[9-11],可取得加倍剂量吸入激素药物的疗效,同时提高患者依从性、降低较大剂量吸入激素产生的不良反应,特别适用于中~重度持续性哮喘患者的长时间治

疗。(3)注射用 β_2 受体激动剂、口服 β_2 受体激动剂由于全身不良反应较多,临床上一般不会使用。贴剂类药物通过皮肤吸收,能够降低全身不良反应的发生,每天贴1次能维持24 h,对晨喘具有很好的预防作用。

1.3 白三烯受体调节剂 白三烯受体调节剂通过调节白三烯的生物活性而发挥抗炎作用,同时具有舒张支气管平滑肌的作用。其可作为轻度哮喘的一种控制药物,是除了吸入激素以外,唯一能够单独使用的长效控制药物,能作为轻度哮喘的代替药物、中度哮喘的联合药物。该药物能降低轻度哮喘症状,提高肺功能,阻止哮喘的恶化。但是其作用无吸入激素好,也无法取代激素。白三烯受体调节剂作为联合药物之一,能降低中~重度哮喘患者每天吸入激素的剂量,同时还能增强吸入激素治疗的效果。该药物与吸入激素联合应用相比吸入激素、LABA的治疗效果略差。但是使用方便,适用于合并变应性鼻炎哮喘、运动性哮喘以及阿司匹林哮喘的临床治疗。5-脂氧化酶抑制剂会对肝脏造成一定的损害,需要加强监测肝功能。现阶段,国内外一般使用扎鲁司特20 mg,2次/d;孟鲁司特10 mg,1次/d;异丁司特10 mg,2次/d。

1.4 茶碱类药物 茶碱类药物能够有效舒张支气管平滑肌、利尿、强心^[11-13],使呼吸肌、呼吸中枢产生兴奋,舒张冠状动脉。低浓度茶碱类药物还可以发挥免疫调节剂抗炎的效果,其作为哮喘的缓解药物,在GINA方案迅速缓解药物中为二线药物。该类药物对支气管的舒张作用与足量应用速效 β_2 受体激动剂的效果相类似。口服茶碱类药物能降低持续性哮喘症状的严重程度,降低哮喘发作的频率,但疗效没有吸入型 GCS 好。茶碱类药物作为 GCS 治疗的辅助药物,对于口服大剂量或部分吸入 GCS 无效或对 β_2 受体激动剂不敏感者效果较好。口服氨茶碱或是控释型茶碱适合用于轻~中度哮喘发作及维持性治疗,口服控释型茶碱特别适用于夜间哮喘症状的控制。该类药物与抗胆碱药物、激素联合使用具有协同作用,但是与 β_2 受体激动剂联合使用很容易诱发心律失常,需要谨慎使用或降低剂量。口服每天常用剂量为6~10 mg/kg,静脉用药适用于重症哮喘急性发作,同时24 h内未用过茶碱类药物者,或是对 β_2 受体激动剂不敏感的危重哮喘患者。由于茶碱类药物治疗范围比较狭窄,很容易导致血压降低、心律失常或死亡^[12-14],所以需注意监测血药浓度。多索茶碱药物作用与氨茶碱一致,但是镇咳、抗炎及平喘的效果比氨茶碱好,且不良反应较小。

1.5 抗胆碱能药物 抗胆碱能药物如异丙托溴铵、噻托溴铵等,为胆碱能受体(M受体)拮抗剂,可以阻断节后迷走神经通路,降低迷走神经兴奋性而起支气管舒张作用,并有减少痰液分泌的作用,尤其适用于夜间哮喘及多痰者。一般与 β_2 受体激动剂或茶碱类药物联合使用有协同作用,其不良反应为口干、口苦、恶心、心悸、排尿困难、视物模糊等,对前列腺肥大、青光眼、妊娠早期患者应谨慎使用。

1.6 抗IgE治疗 抗IgE单克隆抗体可治疗血清IgE浓度升高的哮喘患者^[15-17],现阶段,常用于通过LABA与吸入激素联合用药后症状未得到控制的严重哮喘患者。由于其临床应用时间很短,价格很贵,远期治疗效果、安全性还需要进一步研究

观察。

1.7 免疫治疗 (1) 变应原特异性免疫治疗方法 (SIT)^[18]: 通常利用舌下或皮下予以吸入变应原提取物, 能降低轻度哮喘症状, 缓解气道高度反应性。其远期治疗效果、安全性还需要进一步临床研究、评价, 应不断提高变应原制备的标准化, 该治疗方法还需要在临床医生的严格指导下完成。(2) 非特异性免疫治疗: 抗 IL-1 单抗抗体、重组 IL-2 等均能有效改善哮喘患者的免疫功能^[19-21], 免疫核苷酸、左旋咪唑、胸腺肽、转移因子以及重组 γ -干扰素等能有效促进免疫功能的改善及恢复, 降低呼吸道感染的发生率, 减少气道产生的反应。(3) 中药: 如山药、茯苓、党参以及黄芪等药物具有免疫促进作用^[22]。(4) 免疫球蛋白: 可以补充外源性 IgG, 增强支气管哮喘患者免疫能力, 降低呼吸道感染发生率, 在临床治疗中免疫球蛋白多采取静脉滴注给药^[23-25]。

2 基因治疗法

支气管哮喘是具有多基因遗传倾向的一种疾病, 现阶段对哮喘的有关候选基因的临床试验已经获得了一定进展, T 细胞受体内的 α/β 复合物、染色体 6p21.3、HLA 复合物与染色体 14q11.2 具有一定联系等^[26]。目前, 国外临床已经应用基因治疗, 其通过基因重组、设法修复或调节细胞内存在的缺陷基因, 让细胞恢复正常功能, 降低支气管平滑肌发生痉挛的可能, 降低变态反应, 进而防治哮喘。该治疗方法体现了哮喘治疗新的发展方向。

3 骨髓祖细胞治疗法

支气管哮喘新近试验发现, 吸入激素虽然无法对哮喘患者抗原诱导骨髓嗜酸粒细胞祖细胞的合成产生抑制, 但是能够减少骨髓 CD₃₄⁺/IL-5 受体 α 链 + 祖细胞基础数^[13-14]。由此可见吸入激素既能对气道局部产生作用, 还可对骨髓细胞产生影响。是现阶段临床治疗哮喘的一个新的发展目标。

4 总结

哮喘的临床治疗需标本兼治, 在现阶段诸多治疗方法中, 最根本有效的有抗炎 (主要吸入型 GCS)、对症治疗 (主要是 LABA)、免疫治疗 (主要是 SIT)。在药物选择、临床治疗过程中应该结合哮喘患者自身因素、经济水平、合并疾病等情况, 将《全球哮喘防治倡议》作为临床指导, 参考《支气管哮喘防治指南》实施规范化治疗^[27], 逐渐达到最少经济费用、最少药量的最佳疗效。

参考文献

- 钟南山. 吸入沙美罗替卡松粉剂与联合吸入两种粉剂剂治疗成人哮喘疗效和安全性对比研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 25 (6): 371-374.
- 钟南山. 走具有中国特色的支气管哮喘防治研究之路 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 26 (3): 129.
- Kanniss F, Richter K, Janicki S, et al. Does reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma [J]. Eur Respir J, 2010, 20 (5): 1080-1087.
- 徐艳, 何成诗. 支气管哮喘的免疫治疗进展 [J]. 实用临床医学: 江西, 2011, 12 (3): 121-124.
- 温小萍, 符锐. 支气管哮喘的药物疗法进展 [J]. 中国误诊学杂

- 志, 2010, 10 (9): 2037-2038.
- 王树立. 小儿支气管哮喘的药物疗法进展 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5 (22): 129-130.
- Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, et al. Safety of anti IgE treatment with normalizable in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously [J]. Pediatric Allergy Immunologic, 2010 (21): 160-165.
- 方成波, 周强. 小儿支气管哮喘的治疗进展 [J]. 当代医学, 2012, 18 (1): 23-24.
- 厉亚. 支气管哮喘治疗药物的新进展 [J]. 中国药业, 2010, 18 (13): 86-88.
- 卢彩作. 支气管哮喘的药物疗法进展 [J]. 中国实用医药, 2013, 8 (27): 242-243.
- 张明, 冯树坤, 薛莲英. 治疗支气管哮喘药物的重新评价 [J]. 医学理论与实践, 2010, 17 (8): 891-892.
- 胡苏荣, 韦国桢, 邓民斌, 等. γ -干扰素雾化吸入治疗支气管哮喘的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2001, 6 (1): 73-74.
- 毛争春, 李颖, 谢强敏, 等. 哮喘药物治疗的成就及新对策 [J]. 国外医药: 合成药·生化药·制剂分册, 2010, 21 (5): 263-265.
- 边小丽, 厉瑾, 张玉华. 小儿支气管哮喘中西医结合治疗现状 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 17 (3): 198.
- 王汝龙, 郭红英. 治疗支气管哮喘药物新进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 4 (3): 1-4.
- 孙伟红, 麦恒凤. 小儿支气管哮喘治疗的进展 [J]. 当代医学, 2011, 16 (12): 27-28.
- 王旭. 中医治疗小儿支气管哮喘的研究探要 [J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24 (7): 16-18.
- 郑海燕. 支气管哮喘的病理机制及临床药物治疗 [J]. 海峡药理学, 2011, 23 (2): 87-92.
- 徐颖. 支气管哮喘治疗研究进展 [J]. 现代预防医学, 2010, 35 (9): 1791-1792.
- 胡江彦, 何滨. 支气管哮喘治疗新进展 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16 (4): 587-588.
- 林江涛. 支气管哮喘的药物疗法 [J]. 中国实用内科杂志, 2010, 28 (8): 690-692.
- 罗光伟, 徐玮, 吴霜, 等. 自拟通肺平哮汤对哮喘豚鼠 Th1/Th2 细胞功能调节作用的影响 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11 (4): 282.
- 胡支朋. 支气管哮喘药物的治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (5): 26.
- 郑颖. 老年支气管哮喘的临床特点分析 [J]. 中国全科医学, 2012, 15 (8): 2803.
- 刘晓静, 刘雪梅. 普米克令舒治疗支气管哮喘的疗效评价 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (5): 28.
- 王静海. 支气管哮喘药物治疗进展 [J]. 中国现代医生, 2010, 47 (16): 45-47.
- 修清玉, 唐昊. 哮喘药物治疗进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2010, 6 (5): 15-17.

(收稿日期: 2014-01-19)