

分析儿童哮喘的药物治疗进展

李双燕

云岩区妇幼保健院 贵州贵阳 550000

摘要: 支气管哮喘为临床儿童常见、多见肺部疾病, 该疾病分为稳定期与急性发作期, 患病后临床表现为反复发作且逐渐严重的咳嗽, 患儿同时会出现喘鸣音甚至出现较为严重的呼吸困难, 特别是在哮喘急性发作期间之内, 出现气道高反应性可逆性、梗阻性呼吸道疾病。患儿的生存安全受到严重的威胁。作为当前儿童最为常见的呼吸系统危重症, 疾病一旦发现发作, 就需要及时采取治疗手段以降低疾病对患儿的危害, 避免严重后遗症、降低肺功能受损程度。在治疗中, 患儿的呼吸系统、神经系统以及其他各项系统较成人发育显著不成熟, 对于药物治疗的耐受程度与成人存在明显的差异, 因此在药物的种类选择、剂量设置与用药次数安排等多方面均需要严格注意, 结合患儿多方面的情况合理调整用药方案与用法用量是提高药物治疗质量的必要办法。毫无疑问, 药物治疗是儿童哮喘最主要也是最有效的治疗办法之一, 本研究主要关于儿童哮喘患者的预后、健康指标和生活质量的改善、儿童哮喘患者的常见药物及其作用机制和近年来的临床治疗进展。

关键词: 儿童哮喘; 糖皮质激素; β_2 受体激动剂; 白三烯受体调节剂; 抗胆碱药

To analyze the progress of drug therapy for childhood asthma

Shuang-yan li

Yunyan Maternal and Child Health Hospital, Guiyang 550000, Guizhou, China

Abstract: the bronchus asthma is common clinical children, see more lung disease, the disease is divided into stability and acute phase, sick after clinical manifestation for recurrent and gradually severe cough, children at the same time there will be a wheezing appear even more severe breathing difficulties, especially during the acute attack of asthma, a reversible airway hyperresponsiveness, obstructive respiratory diseases. The survival safety of children is seriously threatened. As the most common respiratory critical illness in children, once the disease is found, it is necessary to take timely treatment to reduce the harm of the disease to children, avoid serious sequelae and reduce the degree of lung function impairment. In the treatment, the respiratory system, nervous system and other systems of children are significantly immature compared with adults, and their tolerance to drug therapy is significantly different from that of adults. Therefore, strict attention should be paid to the selection of drug type, dosage setting and medication frequency arrangement. It is a necessary way to improve the quality of drug treatment to adjust medication plan and dosage reasonably according to the various conditions of children. There is no doubt that drug therapy is one of the most important and effective treatment methods for children with asthma. This study mainly focuses on the prognosis, health indicators and quality of life improvement of children with asthma, common drugs and mechanism of action of children with asthma and clinical treatment progress in recent years.

Keywords: childhood asthma; Glucocorticoid; β_2 receptor agonist; Leukotriene receptor regulator; Choline drug resistance

1 糖皮质激素

糖皮质激素是控制各种气道慢性炎症疾病最常用和最有效的药物之一。药物治疗哮喘的机制如下: (1) 对嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞等多种哮喘炎症细胞均有抑制作用。(2) 它可以干扰花生四烯酸的代谢, 从而减少白三烯和前列腺素的合成。(3) 降低气道高反

应性活动。(4) 诱导嗜酸性粒细胞凋亡。作为我国儿童哮喘治疗的一线药物, 目前常用的临床药物包括二丙酸贝氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松等单激素制剂、长效支气管扩张剂复合制剂。目前临床应用的新型ICS药物包括环药物、糠酸氟替卡松、糠酸莫米松、环药物本身不活跃、吸入可转化为活性代谢物和激素受体, 保留

时间长, 肺沉积率高, 受体亲和力强, 可有效实现抗炎作用, 对于改善哮喘患儿的哮喘症状、提高肺部功能、降低气道高反应性有着重要的作用。糠酸氟替卡松2014年在美国上市, 相较于常见的吸入型激素, 该药物具有更强的肺部组织亲和力, 能够快速结合对应受体, 长时间的起到抗炎作用。糠酸莫米松药物是一种强效的ICS药物, 该药物能够改善肺功能、缓解哮喘症状, 减少患儿的哮喘发作频率。毫无疑问, 相关机制对于哮喘疾病起到有效治疗作用, 但鉴于儿童哮喘的特殊性, 康小会^[1]等研究认为, 糖皮质激素应仅用于重度哮喘发作期的治疗, 以免对患儿呼吸系统发育造成严重影响, 同时在给药方式中, 采用雾化吸入治疗指数较高, 安全性更好, 在多种类型给药治疗中, 考虑到患儿的治疗依从性以及对片剂药物等的抵触性, 哮喘常用雾化吸入是最常见的方式, 氧驱动雾化吸入是利用高速气流, 使液体分散成微滴或颗粒, 使其悬浮在气体中, 进入呼吸道和肺部, 清洁气道、湿化气道、局部治疗和全身治疗, 药物效果好、快速、安全性高、不良反应少, 在哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、慢性支气管炎和呼吸机相关肺炎(呼吸机相关肺炎、VAP)等呼吸系统疾病中得到广泛应用。

2 β 2受体激动剂

β 2受体激动剂, 该药当今广泛使用, 大量研究证明, 该类药物治疗疾病主要产生以下几种作用: (1) 支气管扩张作用; (2) 对 β 2受体选择性作用; (3) 抗过敏作用; (4) 对呼吸道分泌系统作用; (5) 对运动诱发哮喘的抑制作用; (6) 对气道高反应性作用; (7) 增加血管通透性作用。常见药物包括沙美特罗、福莫特罗、沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗等等。哮喘患儿血清免疫球蛋白水平升高、整个呼吸系统炎性介质显著上升, 患儿出现诸多炎症反应。 β 2受体激动剂具有较高的选择性, 在治疗哮喘中主要起到松弛支气管平滑肌、抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放炎性介质来达到改善哮喘症状的目的。药物药代动力学良好, 能够被人体迅速吸收, 组织单位药物浓度增高, 半衰期延长, 应用效果十分理想。刘文焕^[2]等人研究认为, β 2受体激动剂吸入治疗在儿童哮喘急性发作期内可以作为优先治疗方案, 但作为单独药物治疗效果并不理想, 最好是与糖皮质激素等方案进行联合治疗, 保证在短期内快速缓解哮喘症状, 避免长期用药对患儿呼吸系统造成的影响。

3 白三烯受体调节剂

白三烯受体调节剂是非激素抗炎药, 其主要作用机制是: (1) 抑制过敏性炎症; (2) 抑制气道炎症, 伴随减少各种细胞因子和血管内皮粘附分子; (3) 减少呼出呼吸中一氧化氮的释放; (4) 抑制气道白三烯的释放; (5) 改善肺功能, 降低气道高反应性; (6) 抑制气道重

塑和抗纤维化。白三烯药物, 用于儿童哮喘是最常见的孟鲁司特钠, 这些药物可在呼吸平滑肌中产生选择性抑制活性, 进入人体后, 半胱氨酸白三烯及其受体产生较强的抑制能力, 有效改善气道炎症反应。此外, 孟鲁司特钠能有效预防和抑制儿童血管通透性增加、嗜酸粒细胞浸润和支气管痉挛, 有效减少过敏原刺激引起的呼吸细胞和非细胞炎症物质, 综合改善哮喘发作。

4 抗胆碱药

抗胆碱药物在临床中应用时间长, 药物种类繁多, 常见包括异丙托溴铵、噻托溴铵、阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱、颠茄、解痉灵(丁溴东莨菪碱)、普鲁本辛等。在治疗儿童哮喘中, 该类药物的作用为松弛支气管平滑肌, 达到缓解哮喘的作用, 儿童哮喘治疗中最为常见的为异丙托溴铵雾化吸入治疗, 异丙托溴铵的优点是起效快且作用时间段, 能够在哮喘急性发作期内产生治疗。而噻托溴铵是临床应用的新型长效抗胆碱能药物, 该药物具有强大且持续的支气管舒张作用。厉玉鹏^[3]研究认为, 抗胆碱药物单一使用效果不理想, 与 β 2受体激动剂联合治疗能够快速并持久缓解哮喘症状。

5 硫酸镁

硫酸镁是临床常用的一种药物, 只有注射才会发挥作用, 内服不吸收。目前硫酸镁治疗儿童哮喘的机制复杂, 尚未完全阐明, 可能是因为它可以抑制中枢系统的传输并舒张其周围的血管平滑肌, 便于血液运输, 部分神经得到舒缓, 有镇静、降压等作用。周光红^[4]研究认为硫酸镁是一种能扩张支气管的支气管平滑肌松弛剂。镁离子作为钙离子通道拮抗剂, 通过多种方式降低细胞内钙浓度, 放松支气管平滑肌, 抑制内质网中钙的释放, 激活钠钙泵; 抑制钙离子与肌凝蛋白的相互作用; 镁离子可适当增加 β 2受体激动剂与相应受体的亲和力, 增加药物的支气管舒张作用。已报道的机制还有以下几种: 硫酸镁属于钙离子拮抗剂大类, 在用药之后能够通过扩张冠状大动脉、减小血管平滑肌张力等效果来降低血管发生痉挛的几率, 从而达到提升狭小血管流量、控制血压的效果; 减少运动神经末梢乙酰胆碱的释放, 以对抗支气管平滑肌的收缩; 抑制中性粒细胞呼吸爆发而抑制炎症; 抑制肥大细胞脱颗粒, 进而减少组胺的释放; 刺激一氧化氮及前列环素的合成, 可能降低哮喘的严重程度。

6 茶碱类药物

茶碱药物在临床应用率也较高, 茶碱药物治疗儿童哮喘的主要机制如下: (1) 茶碱浓度为10-20mg/L时, 药物可有效抑制磷酸二酯酶活性, 提高细胞内磷酸腺苷水平, 有效抑制细胞内钙流入, 促进钙离子流出、舒张支气管平滑肌, 改善哮喘症状。(2) 当茶碱浓度为(5-10mg/L低浓度)时, 该药物具有明显的免疫调节作

用和抗炎作用。常见的茶碱类药物包括多索茶碱、氨茶碱、缓释茶碱等,儿童哮喘治疗用药通常为片剂口服治疗,因为儿童身体各系统发育不成熟,如果采用静脉注射可能导致严重的不理那个反应。口服缓释茶碱类药物能够有效维持昼夜稳定的血药浓度,使用安全性较高,因而不适合用于哮喘急性发作期治疗。

7 免疫治疗

近年来,儿童哮喘患者的免疫治疗逐渐受到重视。哮喘疾病的免疫治疗包括哮喘过敏原特异性疫苗和抗原DNA疫苗治疗,非特异性免疫治疗包括哮喘细胞因子、抗IgE单克隆抗体、卡介苗等靶向治疗。这种治疗是对哮喘病因的有效治疗方法,当接触过敏原或药物治疗效果不理想时,免疫治疗可以帮助儿童有效控制儿童的症状,从而达到改善肺功能的目的。杨敏^[6]研究中提出针对变应原的免疫治疗能够得到良好的近期疗效与远期疗效,且不良反应发生率较低,立即处理后归转良好。当前生物制剂治疗领域发展迅猛,针对儿童哮喘的药物治疗也有了长足的发展,生物制剂治疗哮喘通常是针对某一类炎性细胞的单克隆抗体治疗,目前常见的生物制剂治疗儿童哮喘药物有:(1)抗IgE单克隆抗体,奥马珠单抗是最早用于治疗哮喘的药物,该药物是一种重组人源化抗IgE单克隆抗体,药物被用于治疗中重度哮喘,可应用于6岁及以上中重度持续性哮喘、过敏原点刺试验阳性或血清特异性IgE升高、症状发作平凡以及传统效果治疗不加的患儿维持治疗。需要注意的是,奥马珠单抗药物在成人哮喘疾病治疗中应用常见,但是对于学龄前儿童是否适用尚无明确的研究,在实际应用中应注意辨别使用。除奥马珠单抗药物外,利格珠单抗是临沂中新型人源化抗IgE药物,当前我国临床使用较少,针对儿童哮喘治疗尚需进一步研究。(2)抗Th2细胞因子单克隆抗体,Th2细胞因子单克隆抗体当前主要包括IL-5、IL-4/IL-13两大类,根据IL-5单克隆抗体的应用理论,IL-5主要由活化的Th2细胞分泌,在哮喘的发病机制中,IL-5可参与嗜酸细胞的分化、增殖和激活,从而引起气道炎症和气道高反应性。目前,IL-5常用的单克隆抗体,包括莫利珠单抗和鲁利珠单抗,可实现IL-5抗体,有效减少春季急性发作的次数,降低严重嗜酸哮喘急性发作的风险。IL-4/IL-13单克隆抗体的应用,IL-4/IL-13,作为一种Th2型细胞因子,主要通过介导气道炎症反应参与哮喘的发生发展,前国外常用的单克隆抗体为dupilumab,可以用于严重哮喘患者的辅助治疗。

8 其他药物种类

当前针对儿童哮喘药物治疗常见的其他种类药物包括大环酯类药物例如阿奇霉素辅助治疗、抗组胺药、色甘酸钠以及中医药等,特别是在近年来,中医药治疗逐

渐受到重视,通过辨证分型实施治疗,获得了肯定的治疗效果。

9 总结

咳嗽变异性哮喘是特殊哮喘患儿的高发人群,主要为慢性咳嗽和气道高反应,作为隐性哮喘,如果没有及时检测和治疗可能导致典型哮喘的发展,疾病有明显的解决方案和时差。儿童咳嗽变异型哮喘的用药原则是改善其呼吸功能,减少身体炎症,避免患者在短期、长期疾病、肺功能受损等情况下的生命威胁。同时,儿童的呼吸系统还不成熟,儿童对药物的敏感性明显高于成人,因此针对儿童哮喘疾病的治疗药物需要进一步研究。就大量临床治疗经验表明,目前糖皮质激素、 β_2 受体激动剂以及白三烯受体调节剂仍然是治疗儿童哮喘的最主要治疗手段,但是由于患儿各项系统发育不够完全,实际的用药应当结合患儿个体因素,按照药物种类、患儿年龄体重、身体素质、疾病程度、并发症表现等多种因素为患儿制定合理有效的个体化治疗方案,应用多样化的治疗方案改善患儿症状,针对小儿哮喘的治疗,目前跨种类联合治疗是最理想的治疗办法,例如布地奈德雾化吸入治疗的基础上联合特布他林治疗是一个理想方案,在进入人体后药物能够起到支气管扩张作用、抗过敏作用、对呼吸道分泌系统作用、增加血管通透性作用。药物能够与前者产生协同作用,拓宽了药物的治疗途径与治疗靶点,从而进一步的促进症状改善,联合使用效果十分理想。相信随着治疗技术与发病机制研究的不断进展,会有更有效的药物与治疗方案投入到儿童哮喘疾病治疗中。

参考文献:

- [1]康小会,曹玲.对儿童哮喘个体精准治疗若干问题的思考[J].中国实用儿科杂志,2020,35(3):5.
- [2]刘玉超,余继林.余继林治疗儿童哮喘临床思路与方药运用[J].河北中医药学报,2020,35(2):4.
- [3]刘文焕.探讨 β_2 -受体激动剂用于治疗支气管哮喘的临床疗效[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(37):1.
- [4]厉玉鹏,吕倩倩.血清SIP水平在哮喘患儿治疗药物调整中的临床研究[J].临床肺科杂志,2020,25(12):6.
- [5]周光红,龙怀聪.硫酸镁用于支气管哮喘急性发作:老药新问题[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(2):5.
- [6]杨敏.卡介苗素对儿童支气管哮喘治疗过程中免疫调节作用的研究[J].中国保健营养,2020,030(011):26.
- [7]C J,Falliers.Asthma research: an impasse or Tower of Babel[J].The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. 1988.25(06):317-9