

· 药物与临床 ·

治疗哮喘的抗白三烯药物进展

郭胜才 冯友根 程荣珍¹ 蔡萍 (解放军第 117 医院 杭州 310013; ¹ 杭州市药物研究所 杭州 310013)

摘要 本文综述近年来有关文献, 介绍白三烯抑制剂的药理作用、临床疗效、不良反应和用法用量。认为白三烯抑制剂临床使用安全有效, 是一类新型的哮喘治疗药物。

关键词 白三烯; 白三烯抑制剂; 哮喘

哮喘是支气管平滑肌收缩导致气道痉挛性狭窄而发生的阻塞性呼吸困难, 临床上常用 β 受体激动剂、茶碱等药物, 扩张支气管, 缓解哮喘症状, 但却不能阻断哮喘的反复发作。近年来发现, 气道的慢性炎症是哮喘发作的根本原因, 因此, 抗炎症治疗成为哮喘治疗的重要选择。传统方法是吸入糖皮质激素, 但是使用皮质激素不可避免会有一些潜在的副作用^[1], 少数患者也会因不能完全掌握吸入方法而影响疗效, 也有患者在吸入糖皮质激素后仍难以控制症状。最近研制和开发的抗白三烯药物是一类新型的口服抗气道炎症药物, 副作用少, 使用方便, 长期使用, 可预防和治疗哮喘发作, 改善哮喘患者的肺功能, 为抗哮喘治疗提供了一条新的途径。

1 白三烯代谢与哮喘的关系

体内游离花生四烯酸(AA)经两条途径代谢, 即环氧酶(CO)途径和脂氧酶(LO)途径。AA经CO作用生成前列腺素及其类似物, 而经LO作用形成羧化廿碳四烯酸及白三烯(leucotrienes, LTs)。LTs是一类具有3个共轭双键的廿碳羧酸化合物, 根据分子结构不同可分为白三烯A(LTA)、白三烯B(LTB)、白三烯C(LTC)、白三烯D(LTD)和白三烯E(LTE)等物质, 而分子中所含双键数自以3, 4, 5在右下角表示(如LTD₄)。

哮喘患者的气道炎症是各种炎性介质与气道内各种炎性细胞共同作用的结果, LTs是一种强烈致炎物质, 作用广泛, 对呼吸系统可引起

支气管收缩、粘液分泌增加、高反应性和肺水肿^[2]。不同结构的LTs对呼吸道的作用强弱不同, LTC、LTD、LTE等具有半胱氨酸的白三烯具有强大的收缩作用, 为组胺的1000倍, 且持续时间长, 半胱氨酸白三烯也可促进嗜酸性细胞向肺迁移^[3], 是哮喘发作时支气管收缩的主要介质^[4]。哮喘患者的哮喘症状严重程度与循环系统的LTs水平密切相关, 能影响LTs血浆浓度水平或LTs生理效应的化学物质, 可对哮喘病人的哮喘症状产生影响。现在已开发了LTs合成抑制剂和LTs的受体拮抗剂, 前者抑制5-脂氧酶(5-LO)活性, 阻断LTs的生物合成; 后者则是与LTs受体竞争结合, 阻断LTs的生理效应。这两类药物都抑制哮喘病人的气道炎症, 改善哮喘症状, 用于哮喘的预防和治疗。

2 LTs合成抑制剂

AA经5-LO催化合成LTs。5-LO主要分布于白细胞、肺和气管组织, 因而与哮喘的发生及症状持续有密切关系。齐留通(Zileuton)是已经上市并用于哮喘的第1个LTs合成抑制剂, 其作用主要是对5-LO有高选择性抑制, 而对血栓素A₂(TXA₂)无影响。齐留通在临床上对哮喘显示出良好的治疗价值。Israel E等^[5]在轻、中度哮喘病人中进行一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 治疗组132名, 均为轻、中度哮喘病人, 口服齐留通600mg, qid, 仅有8名(占6.1%)哮喘症状恶化, 需要可的松治疗; 而安慰剂对照组135名患者中, 有21名哮喘加剧, 需要加用糖皮质激素治疗。前者的第

1s 用力呼气量 (FEV₁) 在给药后 180min 内增加 13.4% (0.28L), 而后者仅增加 7.5% (0.16L), 有显著差异。治疗组用药 13wk 后, 与对照组比较, 伍用的 β- 激动剂的使用次数显著减少, 前者每天减少 1.5 ± 0.2 喷, 而后者仅减少 0.8 ± 0.2 喷。在为期 13wk 的试验期间, 治疗组白天或晚上无哮喘症状的天数显著多于对照组, 病人生活质量得到明显改善。试验证实了齐留通可显著改善哮喘病人的各种哮喘症状, 提高病人的生活质量, 提高 PEV₁, 他们的试验同时也验证了白三烯与哮喘发生密切相关。Israel E 等^[6]的另一项试验证明, 齐留通对特异质哮喘也有效。口服齐留通 600mg, qid, 连服 6~ 8d, 几乎可以完全抑制口服阿司匹林引起的支气管收缩。齐留通最主要的不良反应是部分受试者肝功能出现异常^[5]。

齐留通口服, 半衰期 $t_{(1/2)}$ 为 2.3h, 达峰时 (t_{max}) 为 1.2h, 肾清除率 (C_{ler}) 大于 90ml/min。齐留通在健康者和轻度、中度及重度肾损害患者中的药动学参数相似。齐留通的药动学特性也不随血透而改变, 因此, 各种不同程度的肾损害患者或需血透的肾病患者用齐留通都可不作剂量调整^[7]。

在以齐留通为第一代 5-LO 抑制剂开发成功以后, 以 ABT-761 为代表的第二代 LT_s 合成抑制剂也已进入临床试验^[8], 在健康志愿者参加的随机、双盲、安慰剂对照试验中, ABT-761 显示出良好的耐受性, 对 5-LO 具有高度特异性抑制, 而对 TXB₂ 合成无影响。ABT-761 的 $t_{1/2}$ 比齐留通长, 达 15.4~ 17.8h, 其作用几乎比齐留通强一倍, 是一个高效、长效的抗气道慢性炎症的 5-LO 抑制剂。

3 LT_s 受体拮抗剂

LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 等半胱氨酰白三烯, 对正常人或哮喘病人均有强烈的支气管收缩作用, 在动物实验和临床试验中, 一些半胱氨酰白三烯 I 型受体 (Cys LT₁ 受体) 拮抗剂显示出良好的抗哮喘效应, 可使 FEV₁ 显著提高, 肺功能和哮喘症状均得到改善。

扎鲁司特 (zafirlukast, 商品名: Accolate) 是一

个作用时间较长, 与受体亲和力强的特异性肽类 Cys LT₁ 受体拮抗剂。在轻度哮喘病人中进行的一项双盲、安慰剂对照、随机交叉试验中, 扎鲁司特的血浆浓度与其对抗 LTD₄ 引起的支气管收缩的保护作用呈正相关^[9]。Spector SL 等^[10] 在一项多中心双盲、随机对照研究中, 276 名中度哮喘病人口服扎鲁司特 5、10、20mg 或安慰剂, bid, 连用 6wk。结果: 从清晨第 1 次哮喘症状及白天哮喘的评分、吸入剂的用量、肺功能改善等方面进行评价, 扎鲁司特均比安慰剂更有效, 且呈剂量依赖。每天口服扎鲁司特 40mg, 可减少夜间憋醒次数 46%, 减少舒喘灵用量 30%, 使患者 FEV₁ 增加 11%。在该项研究中, 扎鲁司特副作用轻微, 主要是头痛, 且与剂量无关。

扎鲁司特对运动性哮喘和变应原性哮喘患者运动前 2h 口服扎鲁司特 20mg, 其 FEV₁ 值的下降显著减少, 从下降 36% 减少到下降 21%^[11]。Taylor IK 等^[12] 在一项双盲对照试验中, 观察到特异质受试者口服 40mg 扎鲁司特, 可显著抑制抗原引起的早期和迟发相支气管收缩, 使 FEV₁ 下降减少, 前者 FEV₁ 由下降 32.4% 减少到 6.3%, 后者则由 27.9% 减少到 12.5%。

蒙鲁司特 (Montelukast) 是另一个 Cys LT₁ 受体拮抗剂, 也是目前临床应用最有效的 Cys LT₁ 受体拮抗剂之一。一项双盲、随机、交叉、对照的临床研究显示, Montelukast 可显著抑制吸入 LTD₄ 而引起支气管分泌物 sGaw 的下降 (sGaw 的分泌减少可衡量支气管收缩状况)^[13]。试验分两部分, 受试者均为轻度哮喘患者, 第 1 部分受试者分别口服 Montelukast 5mg、20mg、100mg、250mg 或安慰剂后, 4~ 8 小时内吸入 LTD₄, 目的是为了试验血浆药物最高浓度时的效应; 第二部分受试者在口服 Montelukast 40mg、200mg 和安慰剂后, 20~ 24h 内吸入 LTD₄, 目的是试验药效作用的持续时间。试验结果显示, Montelukast 能对抗 LTD₄ 诱导的支气管收缩, 与 Cys LT₁ 受体的结合力强, 结合时间持久, 口服 40mg 就可持续发挥药效达 24h, 是一个较为理想的

高效、长效 $C_{ys} LT_1$ 受体特异性拮抗剂。

Montelukast 也可抑制运动引起的支气管收缩, Bronsky EA 等^[14] 在哮喘患者身上试验了 Montelukast 对运动诱发的支气管收缩的抑制情况, 受试者 27 名, 均为稳定的轻度哮喘患者, 以 FEV_1 的下降百分率对时间作图, 此曲线 0~60min 的曲线下面积(AUC)、运动后 FEV_1 下降的最大值及由此最大值回复到运动前水平所需的时间作为三项观察指标, 受试者口服 Montelukast 50mg、100mg、4mg、2mg、0.4mg 及安慰剂后, 这三项观察指标均依次递增, 各治疗组与对照组比较, 差异显著, 结果表明 Montelukast 以剂量——效应相关方式抑制运动诱发的支气管哮喘。

总之, 白三烯是慢性气道炎症的重要介质, 慢性气道炎症又是哮喘的根本原因。随着人们对这一领域的研究和认识的逐步深入, 哮喘治疗进入了一个崭新的阶段。LTs 合成抑制剂和受体拮抗剂有望成为哮喘治疗的理想药物, 尽管它们与支气管扩张剂不同, 不能缓解哮喘的急性发作, 需要长期使用, 以消除气道炎症, 达到防治哮喘和改善肺功能的目的, 但抗白三烯药物的开发成功无疑为哮喘病的治疗展现了新的广阔前景。

参考文献

- Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am J Med, 1995, 98: 196
- Smith LJ, Greenberger PA, Patterson R et al. The effect of inhaled leukotriene D_4 in humans. Am Rev Respir Dis, 1985; 131: 368
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T et al. Leukotriene E_4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. Lancet, 1993, 341: 989
- Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a

- cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. Lancet, 1991, 337: 1062
- Israel E, Cohn J, Dube L et al. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. JAMA, 1996, 275: 931
- Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin sensitive asthmatics to aspirin. Am Rev Respir Dis, 1993, 148: 1447
- Awmi WM, Wong S, Chu SY et al. Pharmacokinetics of zileuton and its metabolites in subjects with renal impairment. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61(2): 217
- Wong SL, Drajeski J, Chang M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of a novel 5-lipoxygenase inhibitor (ABT-761) in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, 1998, 63: 324
- Smith LJ, Glass M, Minkwitz M. Inhibition of leukotriene D_4 -induced bronchoconstriction in subjects with asthma: A concentration-effect study of ICI 204, 219. Clin Pharmacol Ther, 1993, 54: 430
- Spector S, Smith LJ, Glass M. Effect of 6 weeks therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D_4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150: 618
- Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H et al. Role of leukotriene in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI 204, 219 a potent leukotriene D_4 receptor antagonist. Am Rev Respir Dis, 1992, 145: 746
- Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW et al. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204, 219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperactivity in atopic subjects. Lancet, 1991, 337: 690
- Lepeleive ID, Reiss TF, Rochette F et al. Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D_4 -receptor antagonism in the airways of patients with asthma. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61: 83
- Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J et al. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. Clin pharmacol Ther, 1997, 62: 556

(收稿: 1998-11-09)

表皮生长因子的药理研究进展

孟凡振(山东省单县中心医院 单县 274300)

摘要 目的: 介绍近年来国内对表皮生长因子的药理学研究的进展。方法: 根据有关资料分析, 归纳了表皮生长因子在促进损伤组织愈合, 癌基因表达, 胃粘膜保护作用, 女性激素的影响等方面的