白三烯抑制剂在哮喘治疗中的进展

徐平和 王东风¹(杭州 310013 第117医院;¹杭州 310002 浙江省医药商业教育培训中心)

摘要 目的:介绍白三烯抑制剂治疗哮喘的进展。方法:综述近年来国外有关文献,介绍和评价白三烯抑制剂的临床疗效,不良反应和用法用量。结果:白三烯抑制剂有效地治疗哮喘发作,且副作用较少。结论:白三烯抑制剂临床使用安全有效,是一类新的哮喘治疗药物。

关键词 白三烯;白三烯抑制剂;哮喘

The progress of treatment with leukotriene inhibitors in patients with asthma

Xu Pinhe(Xu PH) , Wang Dongfeng(Wang DF)(The 117th Hospital , Hangzhou 310013)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To review the progress of leukotriene inhibitors in the treatment of asthma. **METHOD:** The recent literatures on this subject were reviewed. The clinical effect, ADRs, and dosage of leukotriene inhibitors were presented and evaluated. **RESULTS:** Leukotriene inhibitors proved to be an effective drugs for the treatment of asthma, with less adverse side effect. **CONCLUSION:** Leukotriene inhibitors is safe and effective in clinical use and may be as a new agent in the treatment of asthma.

KEY WORDS leukotrienes, leukotriene inhibitors, asthma

哮喘是一种慢性气道疾病,其特点为不同程度的可逆性气道阻塞和气道对于各种生理因素及药物的高反应性。临床上常用 β_2 受体激动剂、茶碱等药物,扩张支气管,能缓解哮喘症状,但不能阻断哮喘的反复发作,且长期应用可能出现耐受性,用高剂量时也有较大的副作用。近年来的研究,使人们认识到气道的慢性炎症是哮喘发作的根本原因。因此,抗炎治疗成为哮喘治疗的重要选择。应用皮质类固醇治疗,抗炎效果很好,但其作用广泛,专一性较差,口服皮质类固醇治疗哮喘,可能使下丘脑垂体分泌肾上腺皮质激素功能受到抑制,导致皮肤变薄,骨质丢失,儿童生长受到抑制等全身性副作用,目前常用吸入皮质类固醇治疗哮喘,但少数患者也会因不能完全掌握吸入方法而影响疗效,也有患者对糖皮质激素产生耐药性而难以控制症状。因此,研究人员仍在不断致力于哮喘新的治疗机制的研究和新药的开发。最近研制和开发的白三烯抑制剂同时具有气道抗炎活性和支气管扩张作用,副作用少,使用方便,长期应用可预防和治疗哮喘发作,改善哮喘患者的肺功能,为哮喘病的综合治疗提供了又一安全有效的新方法。

1 白三烯(LTS)代谢与哮喘的关系

LTS是花生四烯酸(AA)经5-脂氧酶(5-Lo)途径的代谢产物。AA在5-Lo和5-脂氧酶激活蛋白(FLAP)催

化下生成不稳定的中间体5-过氧羟——二十碳四烯酸(5-HPETE),随后,在脱水酶催化下进一步生成不稳定的LTA₄,LTA₄形成后分二条路线代谢,一条路线是进一步代谢合成LTC₄、LTD₄和LTE₄,合称半胱氨酰白三烯,具有半胱氨酰残基,有收缩平滑肌,增强微血管通透性和增加粘液分泌,增加肺血管阻力等生物活性;另一条路线是经水解酶催化下生成LTB₄,它是强有力的炎症细胞趋化因子,招引中性粒细胞到气道聚集,对嗜酸性粒细胞也有化学增强作用。

近年来研究发现,哮喘患者的气道炎症是各种炎症介质与气道内各种炎症细胞共同作用的结果,LTS是一种强烈的致炎物质,作用广泛,对呼吸系统可引起支气管收缩,粘液分泌增加,高反应性和水肿。不同结构的LTS对呼吸道的的作用强弱不同,LTC₄、LTD₄、LTE₄等半胱氨酰白三烯具有强大的气道收缩作用,为组胺的1000倍,且持续时间长,是哮喘发作时支气管收缩的主要介质。半胱氨酰白三烯也可促进嗜酸性细胞向肺迁移^[1],是诱导呼吸道微血管渗漏的所有介质中最具活性的,同时也是呼吸道粘液糖蛋白产生的有效刺激剂。临床研究发现,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的影响。目前已开发的白三烯抑制剂有二类:

一类是抑制 5-脂氧酶活性,阻断半胱氨酰白三烯和 LTB_4 的生物合成的 LTS 合成抑制剂;另一类是与 TLS 受体竞争结合,阻断 TLS 的生理效应而产生抗白三烯作用的 LTS 受体拮抗剂。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

2.1 齐留通(zileuton) 齐留通是用于哮喘治疗的第一个 LTS 合成抑制剂,于 1996 年末首次在美国批准,并于 1997 年初获准上市。商品名 Zylfro,其作用主要是选择性抑制 5-Lo,从而抑制 LTS 的生物合成,而对血栓素(TXA_2)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^[2]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,1d 4 次,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,需要用糖皮质激素治疗。前者的第 1 秒用力呼气量(FEV_1) 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 13 周后,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 13 周的试验期间,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 FEV_1 ,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^[3]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,1d 4 次,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^[2]。

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(clear)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^[4]。

2.2 ABT-761 在以齐留通为代表的第 1 代 5-Lo 抑制剂开发成功以后,以 ABT-761 为代表的第 2 代 LTS 合成抑制剂也已进入临床试验^[5]。在健康志愿者参加的随机、双盲、安慰剂对照试验中,显示出 ABT-761 具有良好的耐受性,对 5-Lo 具有高度特异性抑制,而对 TXB_2 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 LTS 受体拮抗剂

LTC_4 、 LTD_4 和 LTE_4 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 LT_1 受体)拮抗剂显示出良好的抗哮喘效应,可使 FEV_1 显著提高,肺功能和哮喘症状均得到改善,是目前开发最多的白三烯抑制剂。

3.1 扎鲁司特(zafirlukast,安可来) 本品为特异性肽类 Cys LT_1 受体拮抗剂,与受体亲和力强,作用时间较长,在轻至中度哮喘病人中进行了广泛研究。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 LTD_4 引起的支气管收缩的保护作用呈正相关^[6]。Spector SL 等^[7]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 和 20mg 或安慰剂,每天 3 次,连用 6 周。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 FEV_1 增加 11%。在该项研究中,扎鲁司特副作用轻微,头痛是其主要的副作用,且与剂量无关。

扎鲁司特对运动性哮喘和变应原性哮喘均有效。在一项随机、对照、交叉试验中,8 名男性哮喘患者运动前 2h 口服扎鲁司特 20mg,其 FEV_1 值的下降显著减少,从下降 36%减少到下降 21%^[8]。Taylor IK 等^[9]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性支气管收缩,使 FEV_1 下降减少,前者 FEV_1 由 32.4%下降减少到 6.3%,后者则由 27.9%减少到 12.5%。

3.2 蒙鲁司特(Montelukast) 由默克公司开发,1997 年首先在英国上市(商品名 Singulair),是另一个 Cys LT_1 受体拮抗剂,也是目前临床应用最有效的 Cys LT_1 受体拮抗剂之一。一项双盲、随机、交叉、对照的临床研究显示,蒙鲁司特可显著抑制吸入 LTD_4 而引起支气管收缩^[10]。试验分两部分,受试者均为轻度哮喘患者,第一部分受试者分别口服蒙鲁司特 5、20、100 和 250mg 或安慰剂后,4~8h 内吸入 LTD_4 ,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蒙鲁司特 40mg、200mg 和安慰剂后,20~24h 内吸入 LTD_4 ,目的是试验药效作用的持续时间。试验结果显示,蒙鲁司特能对抗 LTD_4 诱导的支气管收缩,与 Cys LT_1 受体的结合力强,结合时间持久,仅口服 40mg 就可持续

发挥药效达 24h,是一个较为理想的高效、长效 Cys LT₁受体特异性拮抗剂。

蒙鲁司特也可抑制运动引起的支气管收缩, Bronsky EA 等^[11]在哮喘患者身上试验了蒙鲁司特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 FEV₁ 的下降百分率对时间作图,此曲线 0~60 min 的曲线下面积(AUC₀₋₆₀)、运动后 FEV₁ 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,受试者口服蒙鲁司特 50, 10, 4, 2 和 0.4 mg 及安慰剂后,这 3 项观察指标均依次递增,各治疗组与对照组比较,差异显著,结果表明蒙鲁司特以剂量——效应相关方式抑制运动诱发的支气管哮喘。

4 展 望

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之一,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

- 1 Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, *et al*. Leukotriene E₄ and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*, 1993, 341: 989.
- 2 Israel E, Cohn J, Dubel L, *et al*. Effect of treatment with zileuton a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. *JAMA*, 1996, 275: 931.
- 3 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.
- 4 Awni 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.
- 5 Wong SL, Drajesk 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.
- 6 Smith LJ, Glass M, Minkwitz M. Inhibition of leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in subjects with asthma: A concentration-effect study of ICI 204, 219. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 54: 430.
- 7 Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effect of 6 weeks therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150: 618.
- 8 Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, *et al*. Role of leukotriene in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI204, 219 a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis*, 1992: 145; 746.
- 9 Taylor IK, O Shaughnessy KM, Fuller RW, *et al*. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204, 219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet*, 1991, 337: 690.
- 10 Lepeleive ID, Reiss TF, Rochette F, *et al*. Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D₄-receptor antagonism in the airways of patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61: 83.
- 11 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.

收稿日期: 1998-11-02