

主要内容

- 亚太地区哮喘现状调查（AIRIAP）
- 重症哮喘的基本概念
- 哮喘的糖皮质激素治疗
- 甲强龙治疗中重度哮喘的临床研究

亚太地区哮喘现状研究调查 (AIRIAP)

- 调查目的：对哮喘患者对疾病的认知程度，态度，行为等进行调查。
- 参加 国家：中国、香港、台湾、韩国、马来西亚、菲律宾、新加坡和越南。共抽取108, 000个家庭。
- 中国在北京、上海、广州进行，随机抽取26999个家庭，共有400户哮喘家庭接受调查。

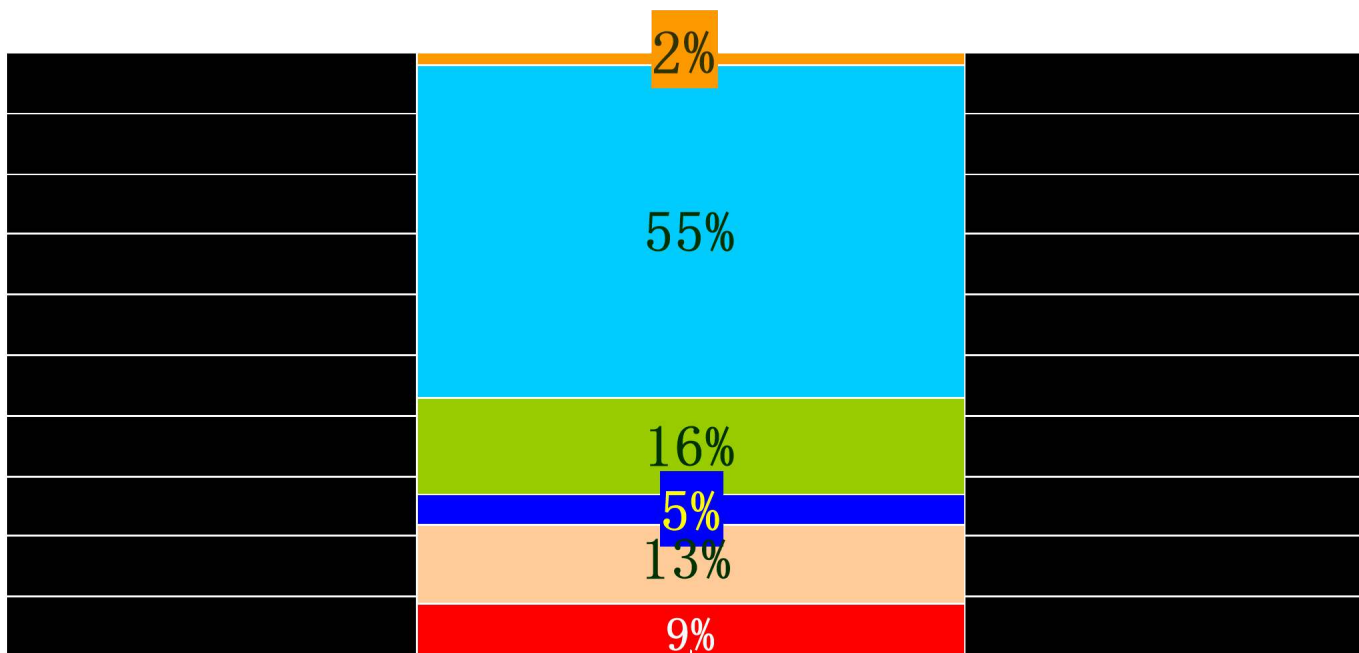
关键发现之一

我国哮喘患者对自身病情的认知与他们实际的症状尚有较大的距离

GINA 诊治指南
无睡眠障碍

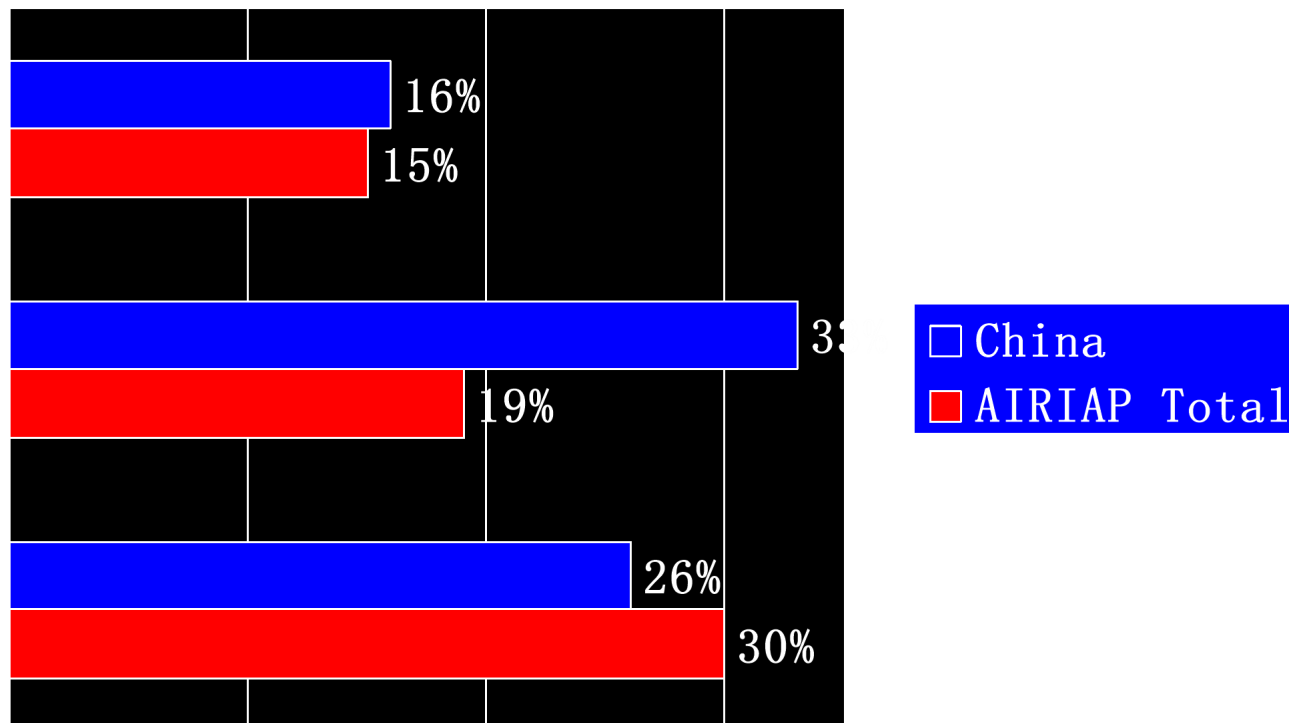
中国的调查发现
43% 的哮喘患者有睡眠障碍
27% 至少每周一次

过去4 周出现睡眠障碍



GINA 诊治指南
无或极少需要看急诊/住院

中国的调查发现
33% 在过去一年去过急诊
其中16% 住过院

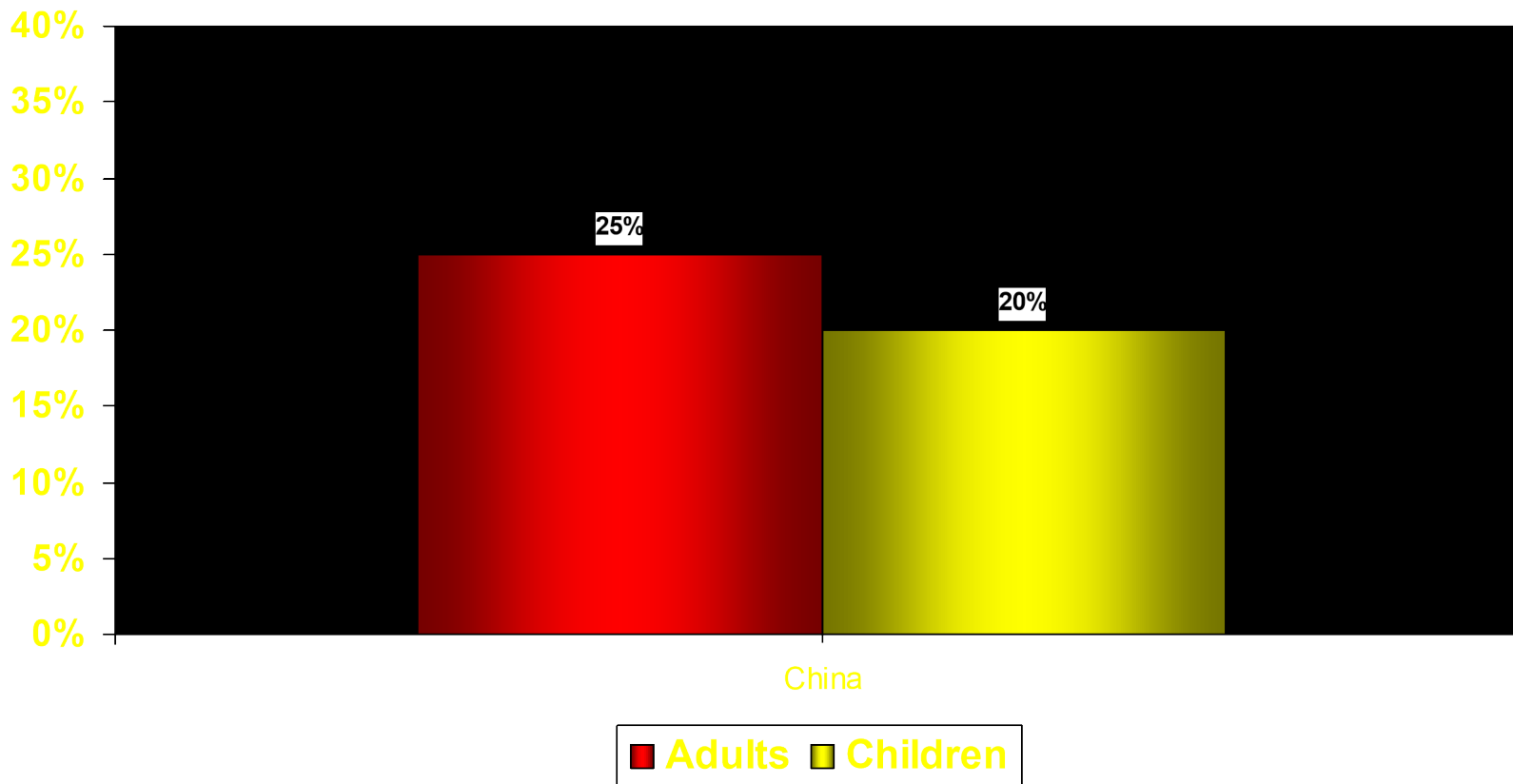


Summary of Hospital and Emergency Visits for Asthma in Past Year

GINA 诊治指南
没有误工和误学

中国的调查发现
25% (20%) 在过去一年出现误工和误学

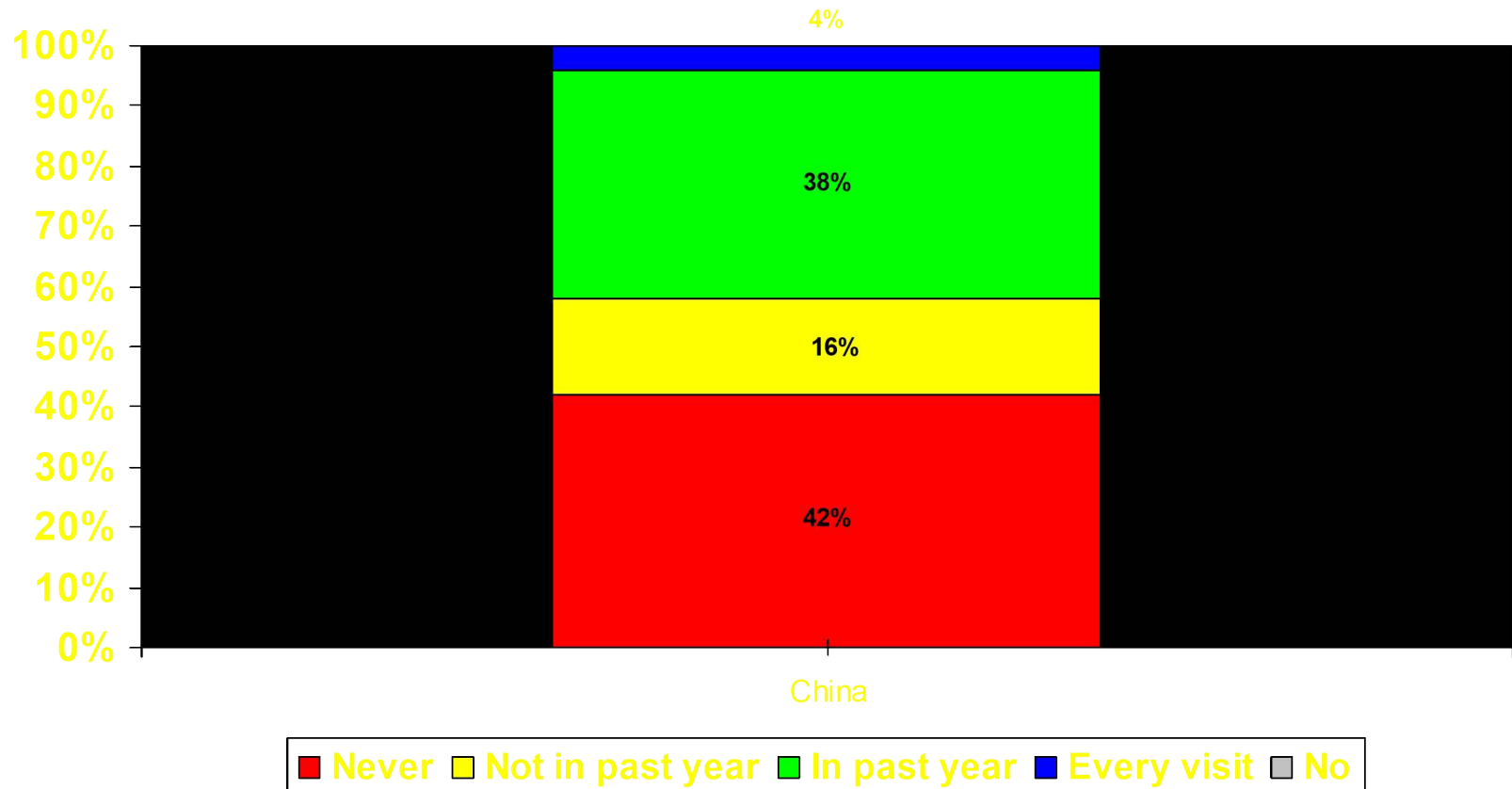
Have Lost Work/School Days in the Past Year Due to Asthma



GINA 诊治指南
肺功能正常或接近正常

中国的调查发现
超过 42% 的患者
从来没有作过肺功能检查

肺功能检查的频率

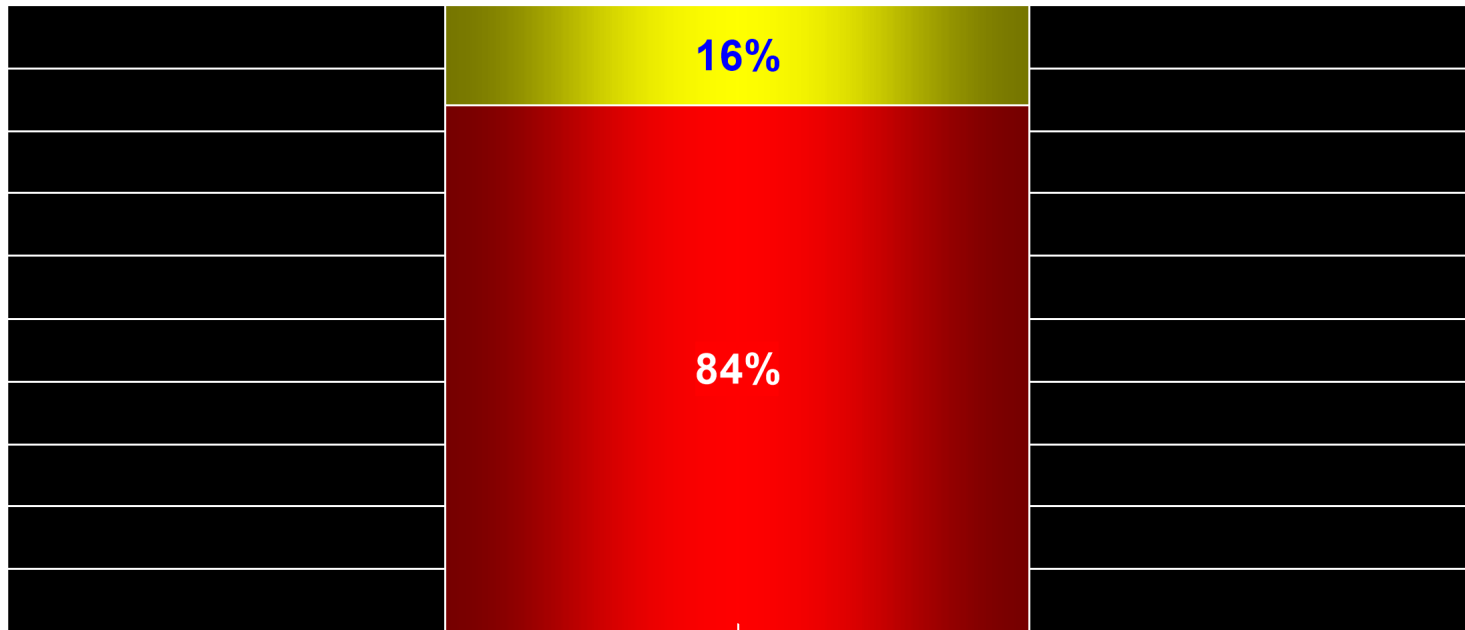


关键发现之二

- 预防性治疗是哮喘防治的关键所在，而吸入皮质激素是最有效的预防性治疗手段。
- 中国哮喘患者使用吸入皮质激素治疗哮喘的比率非常之低。

84%的患者不知道气道炎症可以通过使用吸入糖皮质激素治疗或控制

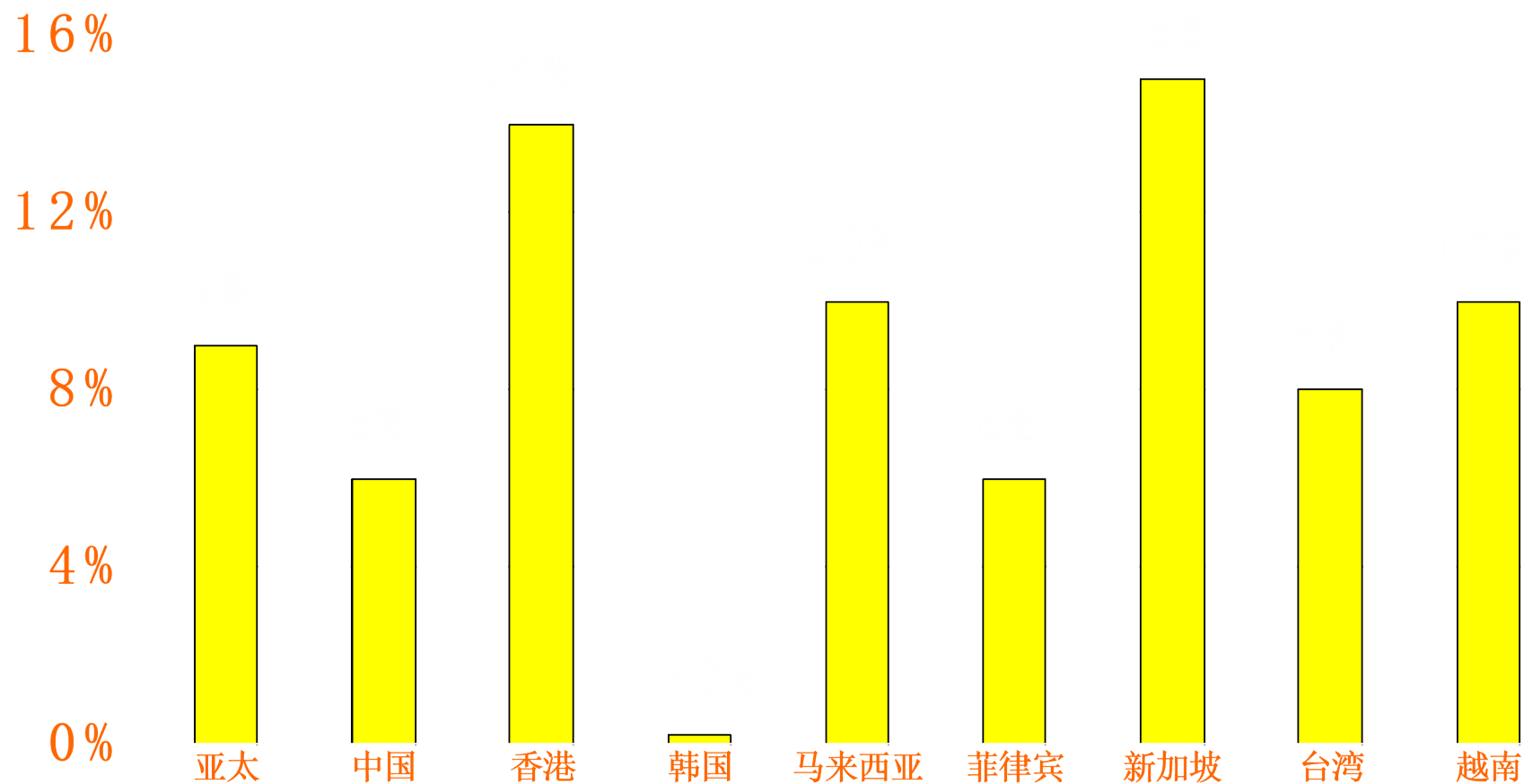
炎症或症状是否可以治疗



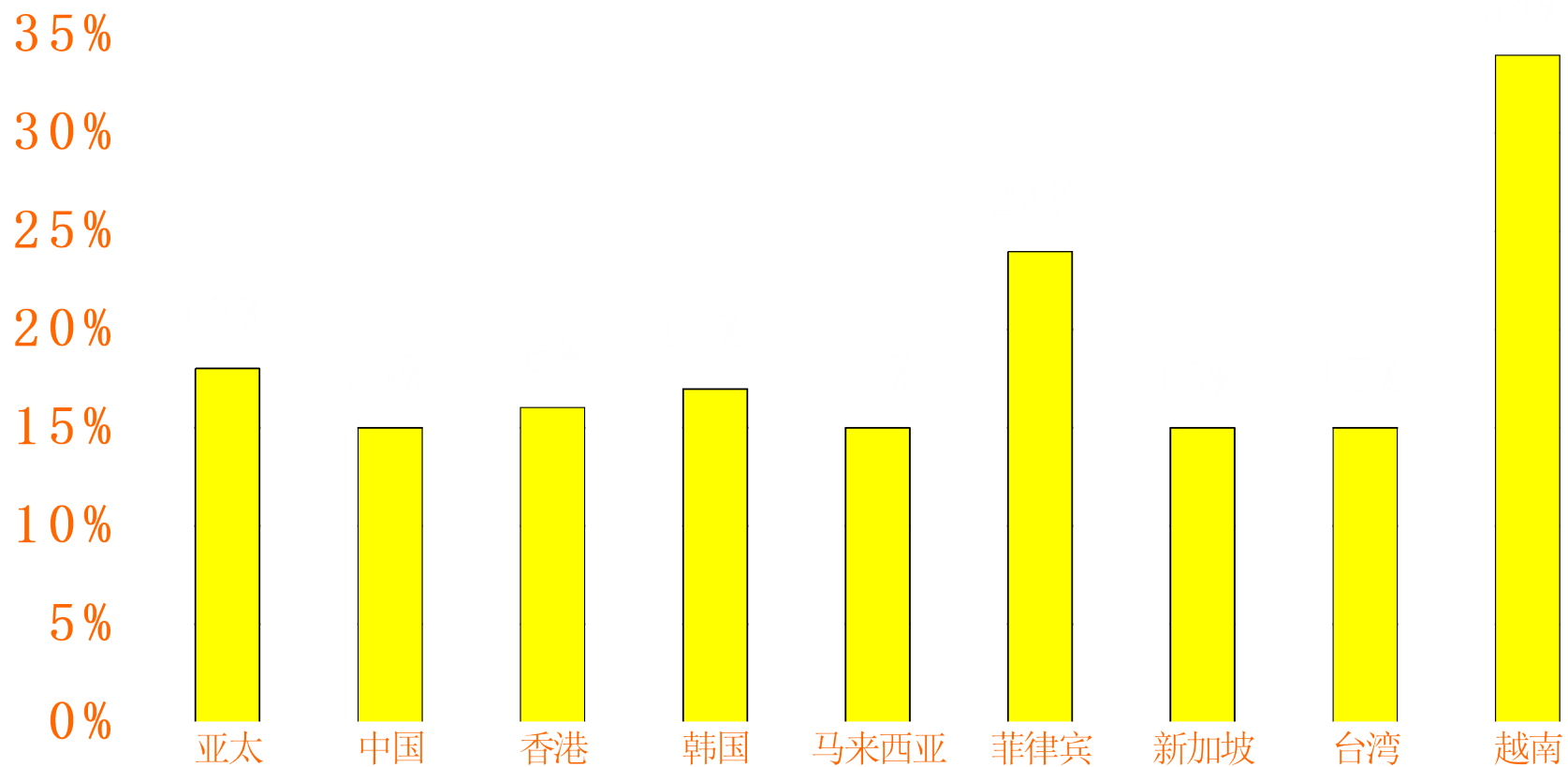
目前 使用吸入皮质激素患者的比率

在 ， 86%的中度哮喘患者长期吸入
皮质激素

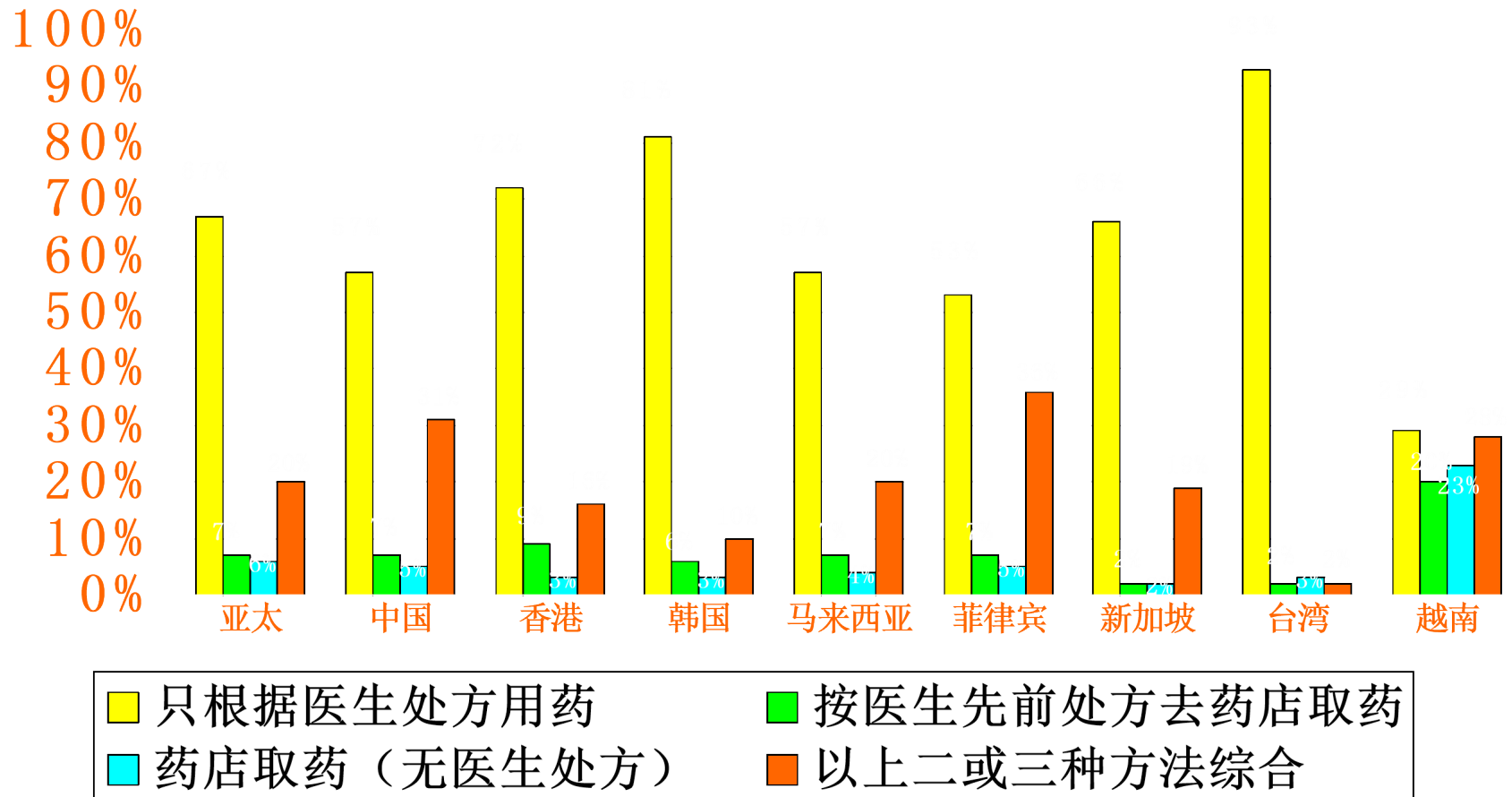
目前中国使用吸入皮质激素患者的比率



医生为哮喘患者制定的长期治疗计划



哮喘的药物治疗



GINA 治疗纲领

亚太地区哮喘现状研究结果

○

○

21%

○

○

(22%)

48%

○

{

}

○

33%

●

45%

○

○

(68%)

○

43%

○

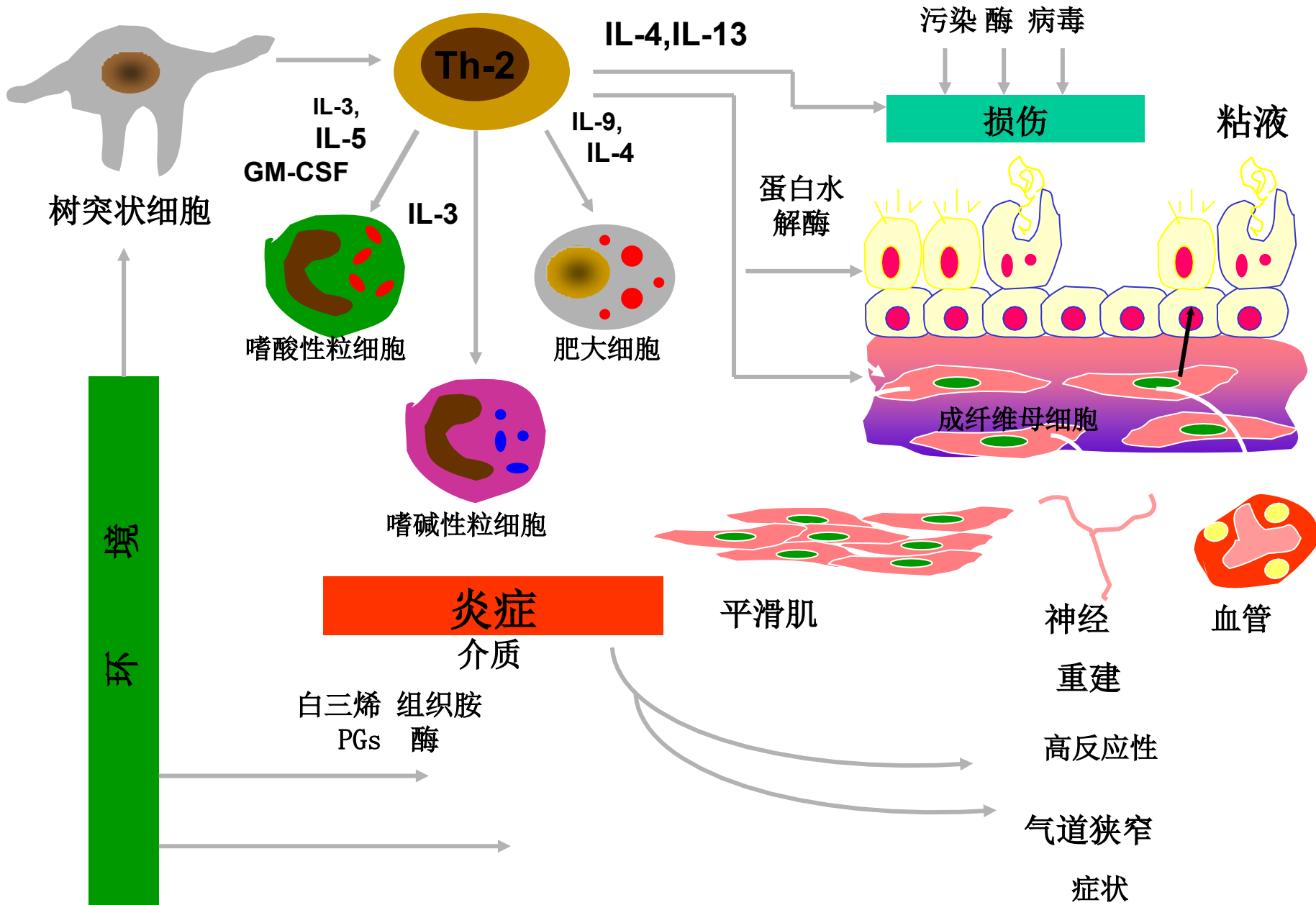
○

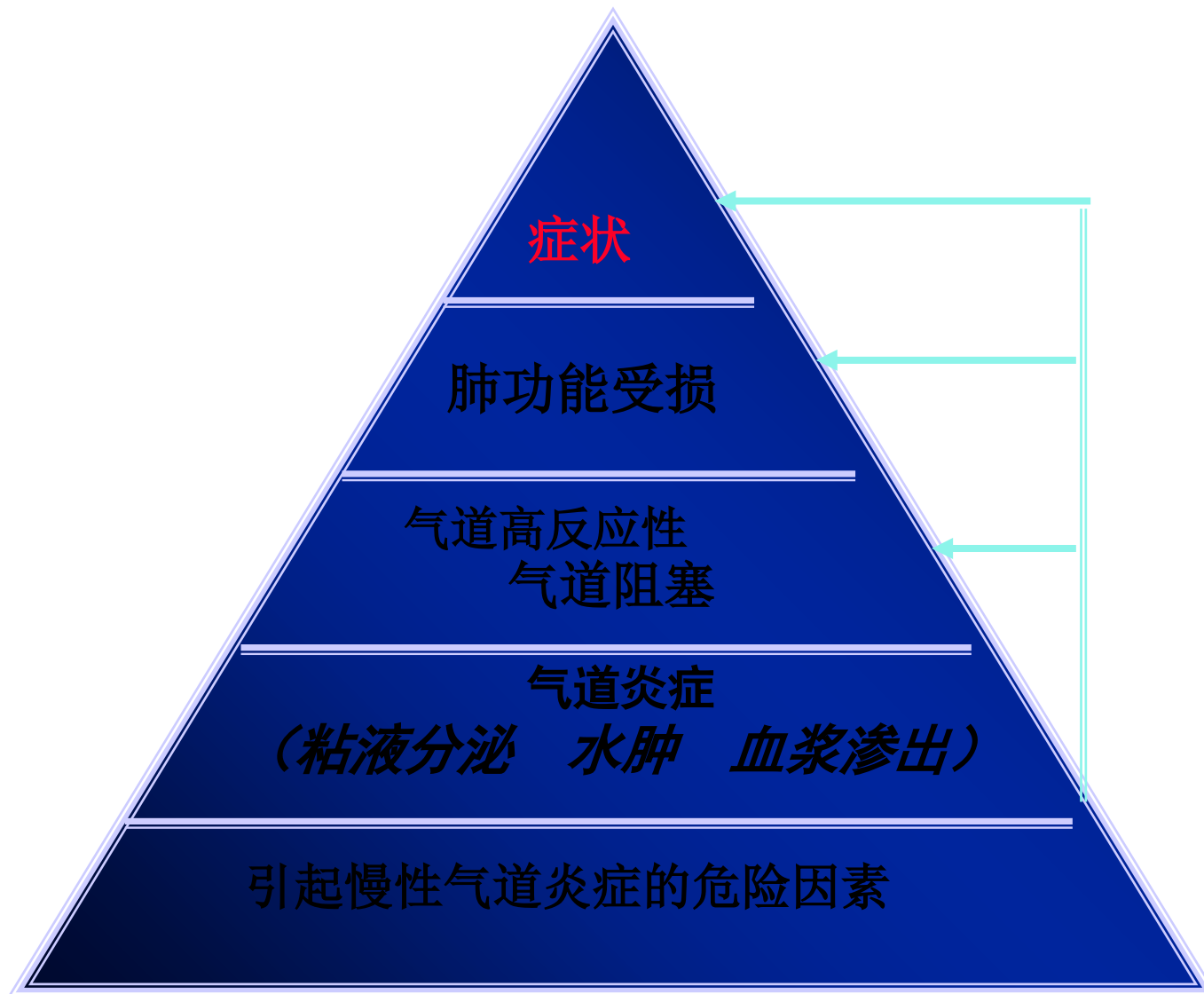
42%

- 我国哮喘诊治现状调查
- 重症哮喘的基本概念
- 哮喘的糖皮质激素治疗
- 甲强龙治疗中重度哮喘的临床研究

哮喘是一种气道慢性炎症的疾患，其中许多细胞和细胞组分起到重要作用，并伴有气道反应性的增加。由此而导致反复发作的喘鸣、呼吸困难、胸闷和咳嗽，特别是夜间和清晨出现，这些症状常伴有广泛的但可变的气道阻塞，此种阻塞可以自行或经治疗后缓解。

GINA 文件2001年7月





哮喘发病金字塔

重症哮喘

severe asthma

- 重度持续哮喘
- 哮喘重度、严重发作
- 脆性哮喘（brittle asthma）

重度持续性哮喘

- 症状持续存在，夜间频繁发作
- 频繁使用短效 β_2 激动剂
- 日常生活严重受限
- 一般治疗效果不佳
- 持续气流受限和/或血气异常
- 频繁加重或使用全身激素
- 频繁急诊治疗
- FEV_1 ， $PEF < 60\%$ 预计值
- PEF 日变率 $> 30\%$

病理改变

- BAL中性粒细胞为主炎症，支气管粘膜及经支气管肺活检见少量嗜酸细胞和淋巴细胞。

Wenzel et al AJRCCM

1999, 2000

- 哮喘持续状态：BAL中性粒细胞为主炎症，IL-8水平增高。

Lamblin

et al, AJRCCM 1998

- 与轻症哮喘相似，但更为严重（支气管粘膜活检嗜酸细胞及活化的T-淋巴细胞增高）

Vrugt et al, JACI 1996

重度、严重度哮喘急性发作

- 哮喘呈爆发性发作，从哮喘发作后短时间即进入危重状态，临床上难以处理，也称难治性急性重症哮喘
(severe acute intractable asthma)
- 急性气道阻塞和/或血气异常
- 过度使用短效 β_2 激动剂
- 需全身应用糖皮质激素
- 需急诊治疗

病理改变

- 急性起病的致死性哮喘：中性粒细胞浸润为主。

Sur et al, Am Rev

Respir Dis 1993

- 慢性起病的致死性哮喘：嗜酸性粒细胞浸润为主。

Carroll et al, ERJ 1996

难治性哮喘诊断标准

- 主要标准：为使哮喘控制到轻中度水平

- ①需不间断或基本不间断（1年中超过50%的时间）使用口服糖皮质激素；

- ②需要大剂量吸入糖皮质激素

- 次要标准：

- ①除吸入糖皮质激素外，每天需要支气管扩张药，如长效 β_2 受体激动剂、茶碱或白三烯拮抗剂；

- ②需要每天或几乎每天使用短效 β_2 受体激动剂控制哮喘症状；

- ③持续气道阻塞（ $FEV_1 < 80\%$ 预测值；每天PEF变化 $> 20\%$ ）；

- ④每年至少1次因哮喘急诊；

- ⑤每年口服糖皮质激素至少加量3次以上；

- ⑥口服或吸入糖皮质激素减量 $\leq 25\%$ 时症状立即恶化；

- ⑦既往有几乎致命的哮喘发作史。

诊断需同时满足至少1条主要标准和2条次要标准

Am J Respir Crit Care Med, 2000; 62: 2341

重症哮喘

- 哮喘持续状态

既往：哮喘严重持续发作达24小时以上，
经常规药物治疗无效。

ATS：哮喘从发作初期即出现严重气流阻塞
或发作后哮喘病情加重，且对

常规治

疗无效的急性哮喘发作。

- 哮喘猝死：哮喘突然急性严重发作，病人在
24h内死亡

重症哮喘

脆性哮喘 (Brittle Asthma, BA)

1977年Tuner-Warwich报告：哮喘肺功能三种类型：

- 治疗后PEF始终不能恢复正常，但有一定程度可逆；
- FVC改变可逆而FEV1和PEF降低不可逆；
- FEV1和PEF在治疗前后一段时间内大幅度波动，即为“漂移者”——脆性哮喘 (BA)

ATS：突发、严重、危及生命的哮喘发作。

重症哮喘

Ayres:

I型BA: 采取了正规、有力的治疗措施, 包括ICS ($>1500 \mu\text{g}/\text{d}$) 或口服相当剂量激素, 同时联合吸入支气管扩张剂, 连续观察至少150天, 半数以上观察日的PEF变异率 $>40\%$ 。

II型BA: 在基础肺功能正常或良好控制的背景下, 无明显诱因突然急性发作的支气管痉挛, 3h内哮喘严重发作伴高碳酸血症, 可危及生命, 常需机械通气治疗。经期前哮喘发作往往属于此类型。

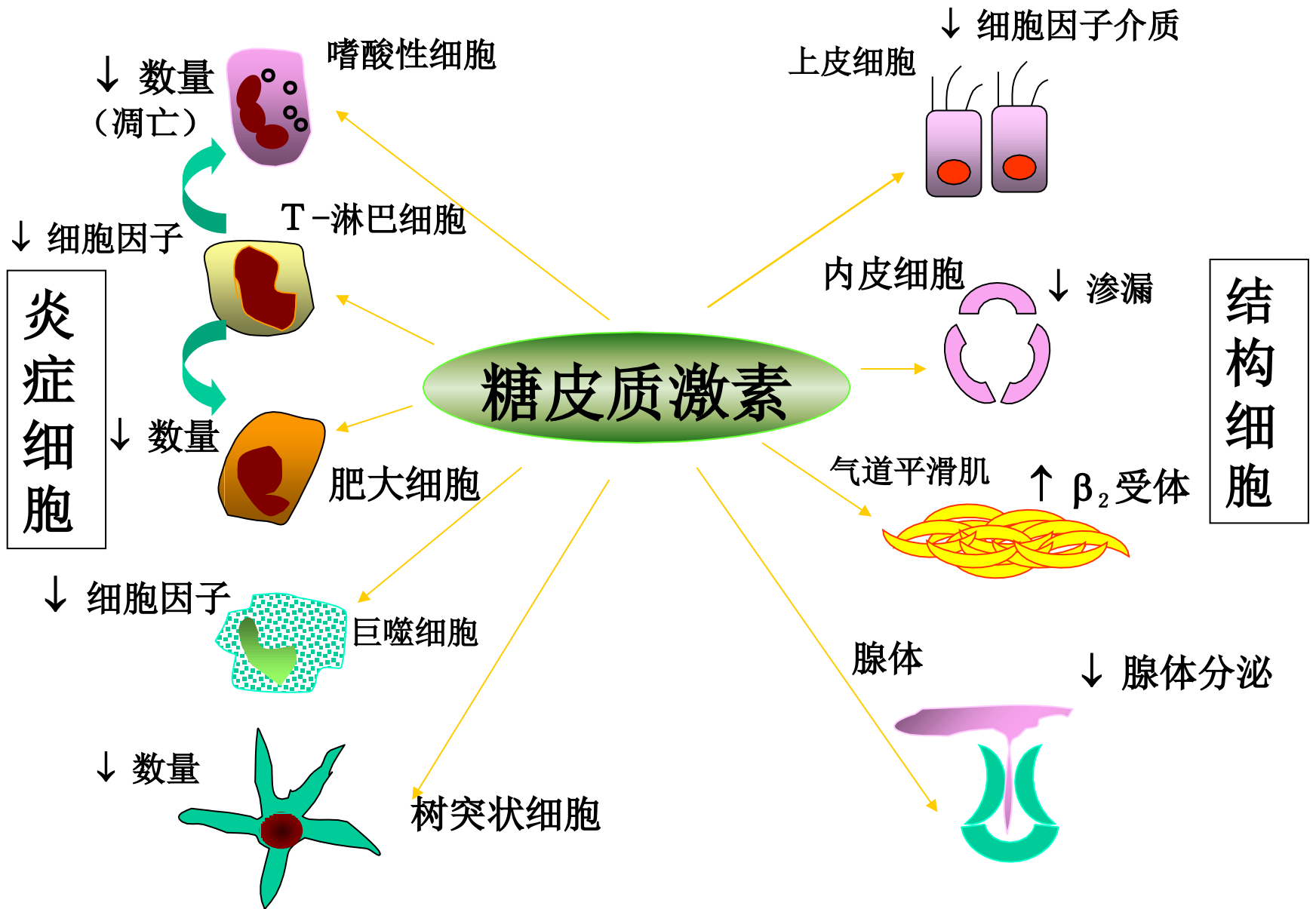
重度哮喘的病理改变

- 痰中以中性粒细胞炎症为主，BALF及支气管粘膜活检可见嗜酸细胞及淋巴细胞。
- 与COPD不同，中性粒细胞炎症与FEV₁下降无明显相关性。
- 气道重建：纤维组织及气道平滑肌增生，粘膜下水肿，气道壁增厚，管腔狭窄等。

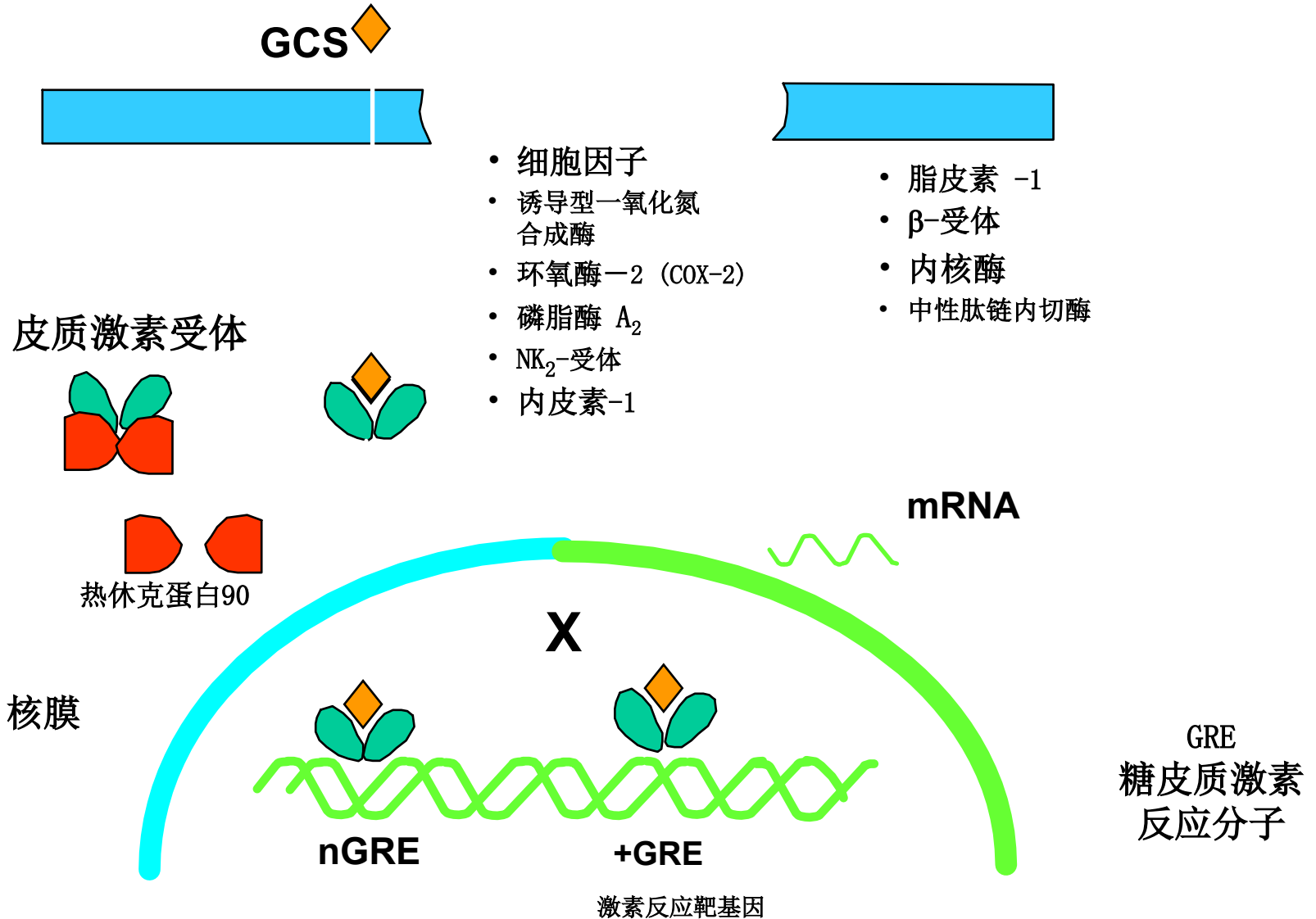
- 我国哮喘诊治现状调查
- 重症哮喘的基本概念
- 哮喘的糖皮质激素治疗
- 甲强龙治疗中重度哮喘的临床研究

糖皮质激素— 最有效的抗炎药物

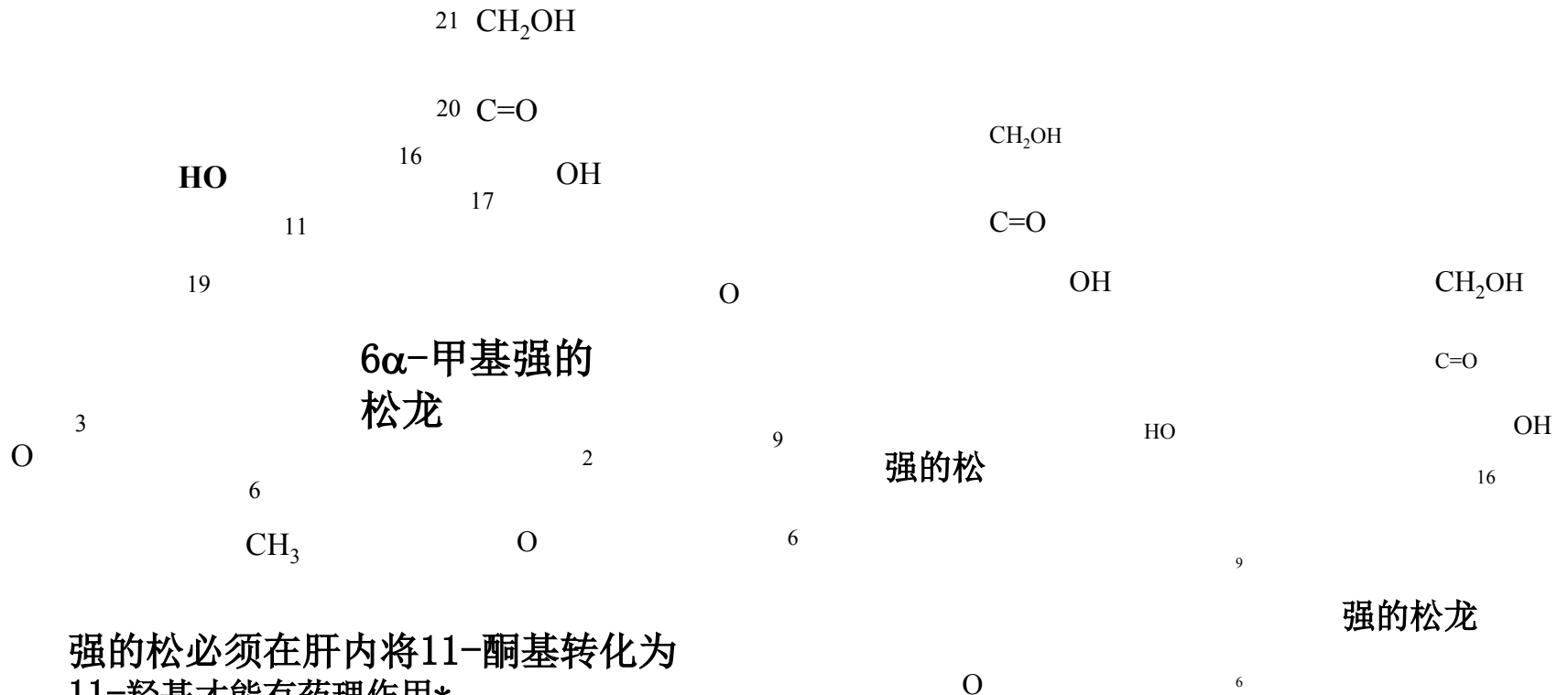
- 主要作用机制—多环节炎症抑制
 - 减少白细胞聚集，抑制炎症反应
 - 抑制组胺和各种炎性介质的释放
 - 减少毛细血管的通透性
 - 稳定溶酶体膜，抑制水解酶的释放
 - 松弛支气管平滑肌
 - 增强传统的支气管扩张剂的效果



糖皮质激素 (GCS) 的抗炎作用机制



常用糖皮质激素分子结构的比较



强的松必须在肝内将11-酮基转化为11-羟基才能有药理作用*
肝功能不全者不宜使用强的松*

*新编药理学，1997

常用糖皮质激素药理学特性比较

	抗炎作用	水钠潴留作用
氢化可的松	1	1
强的松	4	0.8
强的松龙	4	0.8
甲强龙	5	0
去炎松	5	0
地塞米松	25	0

甲强龙的抗炎作用比强的松强1.25倍

甲强龙的水钠潴留作用比强的松/强的松龙小

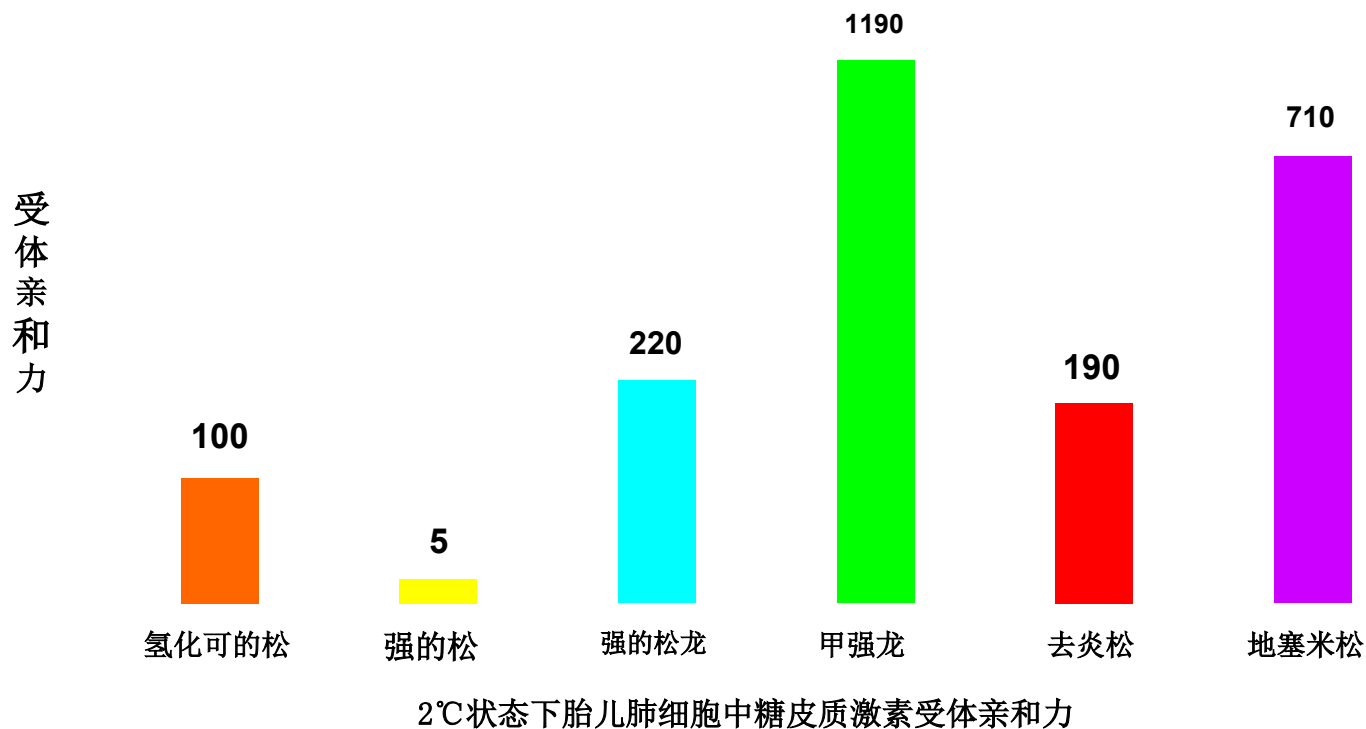
常用糖皮质激素药理学特性比较

GCS	蛋白结合力	
	转运蛋白 (CBG)	白蛋白
氢化可的松	100	100
强的松 68	6	
强的松龙 61	58	
甲强龙	74	<1
去炎松	—	<1
倍他米松	<1	>100
地塞米松	<1	>100

《临床用药汇编》1995
Data from PNU file

- 糖皮质激素入血后, 部分与血浆蛋白结合成无生物活性的物质**
- 氢化可的松在血浆中(浓度小于25ug%)约有90%以上与血浆蛋白结合, 77%与皮质激素转运蛋白 (CBG) 结合, 15%与白蛋白结合*
- 强的松龙约50%与血浆蛋白结合*
- 合成的糖皮质激素较天然的生物活性强, 主要原因是与血浆蛋白结合少, 而游离的部分多**
- 甲强龙在体内与白蛋白和CBG形成弱的, 可解离的结合。结合型甲强龙约为40%, ***

常用糖皮质激素药理学特性比较



1. 糖皮质激素的抗炎作用机制提示GC必须与细胞内存在于胞浆和胞核中的GC受体结合后才能起到激活受体的作用《培训手册》 * data from PNU file
- 2、甲强龙比强的松龙有更强的支气管肺泡的渗透能力 J Allergy Clin Immunol 1989
- 3、甲强龙比强的松龙在肺内有更高的浓度 Am Rev Resp Dis 1991

常用糖皮质激素药动力学特性比较

	血浆半衰期 (min)	生物半衰期 (hr)
氢化可的松	90	8-12
强的松	60	12-36
强的松龙	200	
12-36		
甲强龙	180	12-36
去炎松	300	
12-36		
地塞米松	100-300	36-54

*Data from Pharmacia & Upjohn file

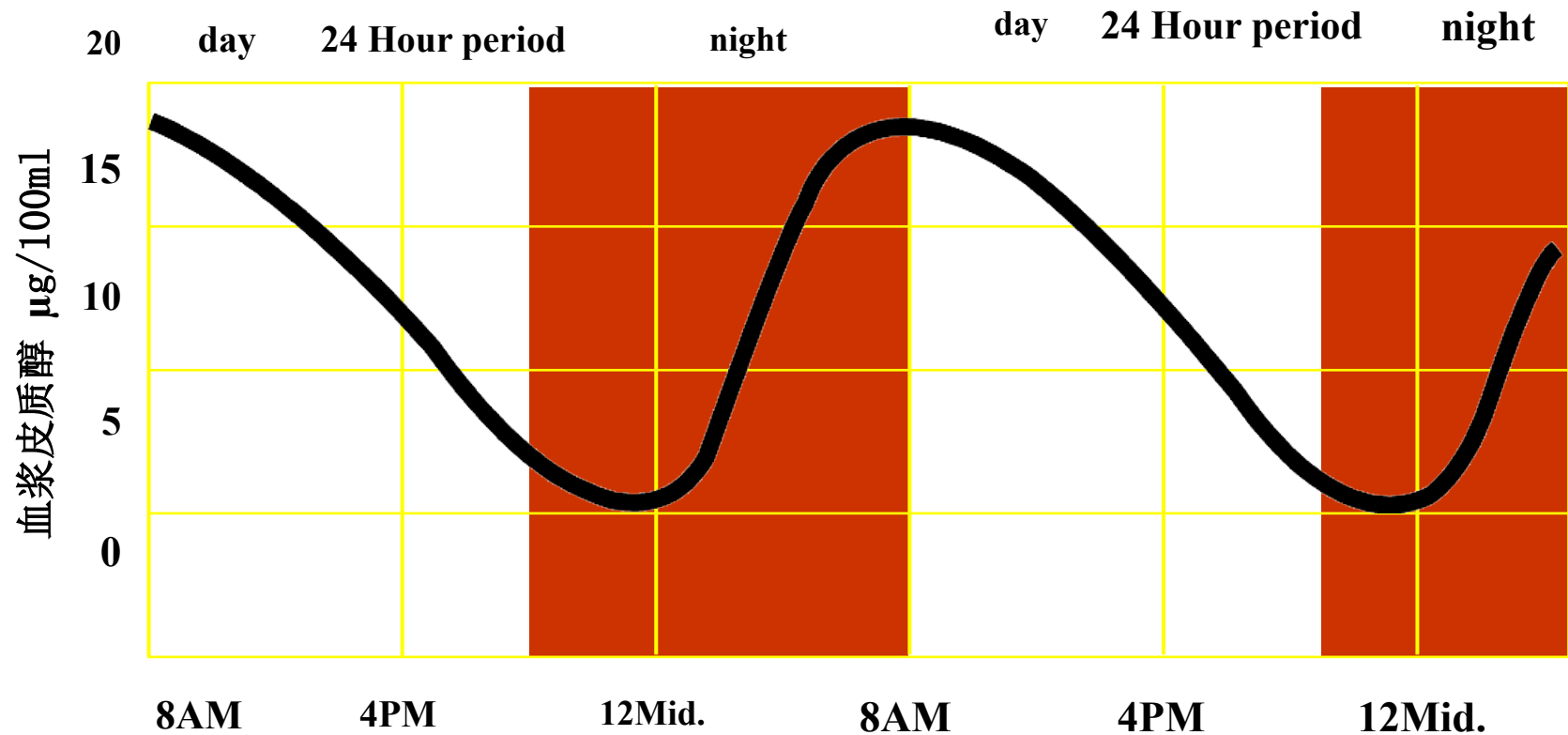
常用糖皮质激素药动力学特性比较

	相当剂量 (mg)	HPA抑制时间	HPA抑制强度 (天)
氢化可的松	20	1.25-1.50	1
强的松	5	1.25-1.50	
4			
强的松龙	5	1.25-1.50	
4			
甲强龙	4	1.25-1.50	
5			
去炎松	4	2.25	
50			

*Data from Pharmacia&Upjohn file

常用糖皮质激素药动力学特性比较

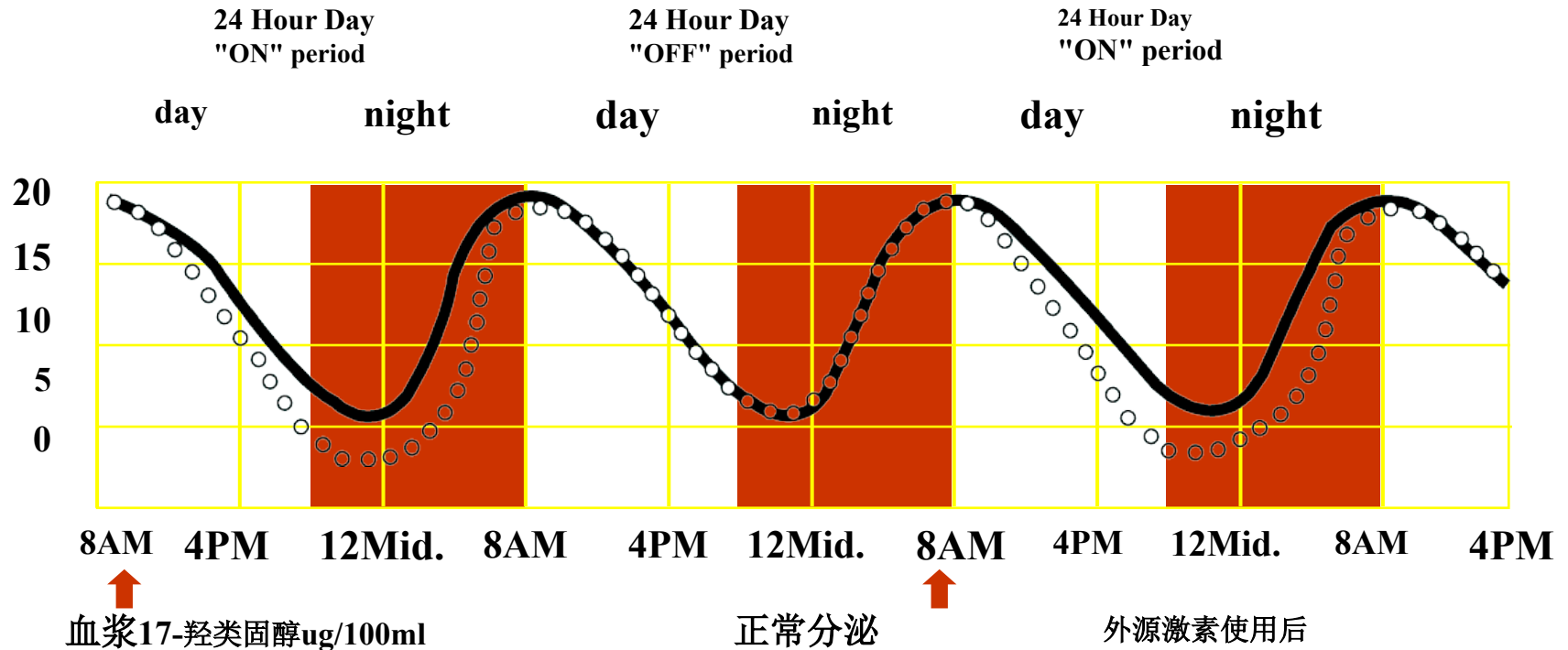
人体血浆皮质醇分泌的正常节律



*G. Delespesse, Corticotherapy

常用糖皮质激素药动力学特性比较

短效激素—甲基强的松龙

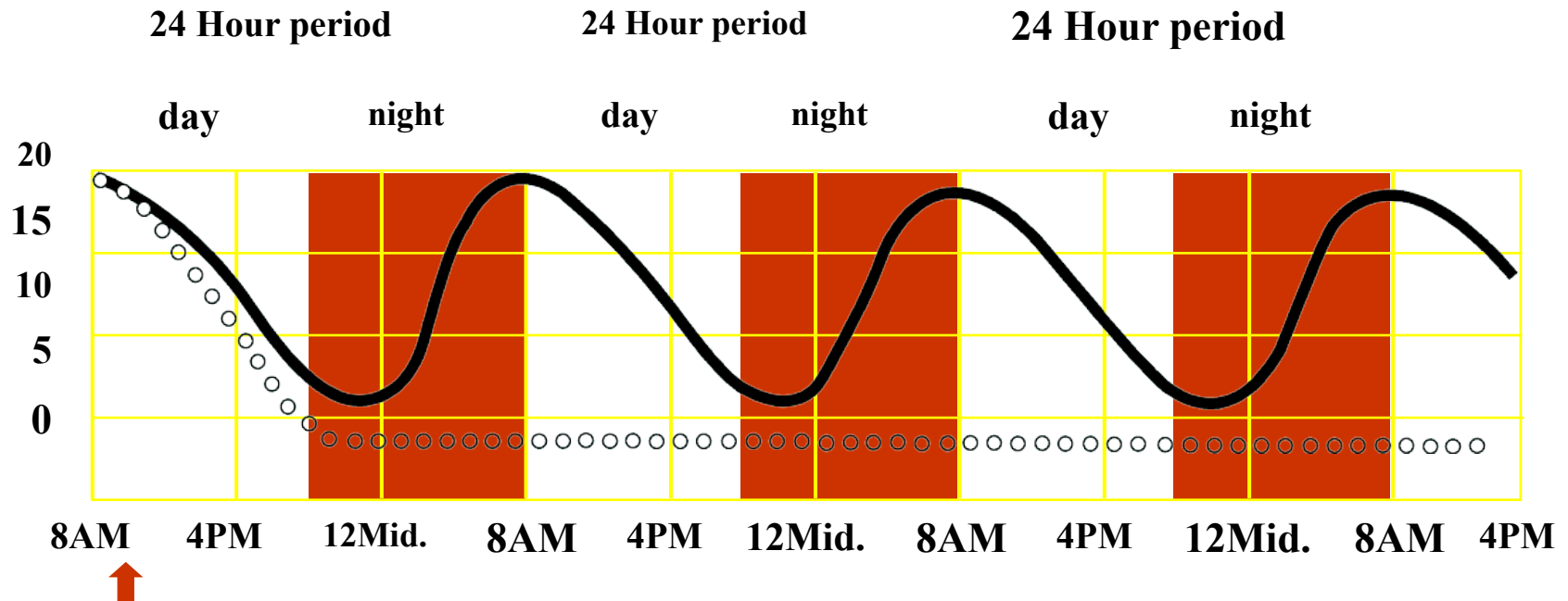


早晨8点给予单剂甲强龙监测用药后血浆皮质醇的浓度，结果发现甲强龙使用后对人体正常的皮质醇分泌影响很小，在用药当天对人体的正常分泌影响很小，在用药后24小时就完全恢复正常。

G. Delespesse, Corticotherapy

常用糖皮质激素药动力学特性比较

长效激素—地塞米松

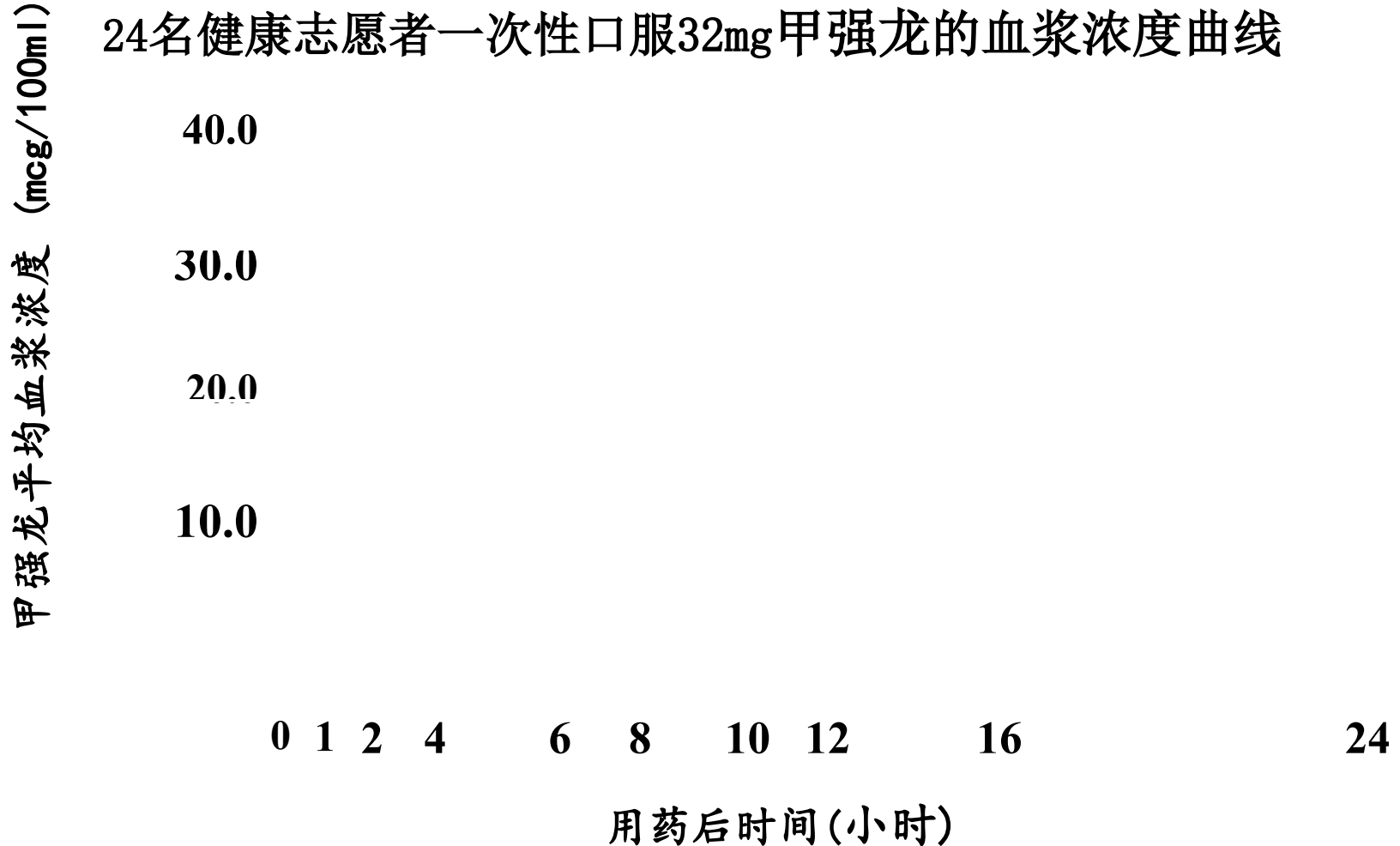


早晨8点给予单剂地塞米松监测用药后血浆皮质醇的浓度，结果发现地塞米松使用后对人体正常的皮质醇分泌影响很大，在用药当天就显著减少人体正常皮质醇的分泌(基本不分泌)并一直持续48小时之久。

*G. Delespesse, Corticotherapy

甲强龙的药代动力学

24名健康志愿者一次性口服32mg甲强龙的血浆浓度曲线



甲强龙的药代动力学

服	40mg IV	40mg IM	40mg片剂口
平均峰值浓度 357 (ng/ml)	1727	454	
平均AUC 2105 (ng·hr/ml)	2612	2597	
平均达峰时间 (hr)	0.083	1.01	1.64

*Edward J. Antool et al. Journal of pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol 11, No.6 1983

甲强龙片剂口服生物利用度约为静脉注射的81%

甲强龙的药代动力学

	40mg IV	40mg IM	40mg片剂口服
半衰期 (hr)	2.4		2.6
	2.5		
血浆清除率/F* (L/hr)	16.2		16.3
	20.0		
肾清除率/F** (L/hr)	0.83		0.61
	0.88		
平均残留时间 (hr)	3.67		4.51
	4.74		
平均吸收时间 (hr)			0.84
	1.07		
分布容量 (V_{area}/F)	56.7		61.5

*Edward J. Antool etc. Journal of pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol 11, No.6 1983

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/237004123152006115>