·综 述·

夜间哮喘发病机制及特殊治疗的研究进展

金琳羚,张希龙*
(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,南京 210029)

【摘 要】 夜间哮喘是哮喘的一种普遍现象和重要临床类型。夜间哮喘的患者主要表现为哮喘控制不佳、睡眠质量下降及白天嗜睡,严重影响患者生活质量并增加了哮喘的死亡率。因此,探求夜间哮喘的发病机制,在治疗上根据其夜间变化规律调整相应的给药时间和剂量,具有重要意义。

【关键词】 哮喘;发病机制;时间疗法
【中图分类号】 R562 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.03.052

Research progress in pathogenesis and special treatment of nocturnal asthma

JIN Lin-Ling, ZHANG Xi-Long*
(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Nocturnal asthma is a common and important clinical phenotype of asthma. Its major manifestations are poor control of asthma, reduced sleep quality and daytime sleepiness, which severely affect life quality and increase asthma mortality. Therefore, it is of important significance to explore the pathogenesis of nocturnal asthma and to adjust time and dosage of anti-asthmatic drugs based on its onset pattern in nighttime.

【Key words】 asthma; pathogenesis; chronotherapy

Corresponding author: *ZHANG Xi-Long*, *E-mail*: *zhangxilong1952@163.com*

夜间哮喘是发病率较高的一种哮喘类型,约占哮喘总患者的2/3[1]。夜间哮喘的急性发作可导致患者睡眠质量下降,表现为入睡困难及睡眠时间缩短,其中多达一半的患者可出现白天困倦并影响生活质量[2]。此外,夜间哮喘的急性发作使哮喘症状更难控制,不仅增加了药物的使用量,也增加了哮喘的死亡率[3]。由此可见,夜间哮喘是一种潜在的、可致命性的哮喘类型,需要提高对其认识并寻求相应的治疗方案。

1 夜间哮喘的发生机制

与正常人相比,哮喘患者的夜间呼气流速峰值较白天明显下降。夜间哮喘患者在夜间清醒时和睡眠时的下气道阻力均会增加,且夜间睡眠时下气道阻力增加更明显。人体睡眠阶段的多种因素均可以引起夜间肺呼气流速下降、下气道阻力增加,从而导致哮喘发作[4]。现将可能导致夜间哮喘发生的机制总结如下。

1.1 气道副交感神经活性的改变

睡眠是一种在哺乳动物中普遍存在的自然休息状态。正常人体的肺功能在睡眠阶段有所下降,主要表现为肺容量降低、功能残气量降低、血氧含量降低及呼吸道阻力增加等。位于脊髓左侧核中的迷走神经节前神经元(airway-related vagal preganglionic neurons,AVPNs)以及迷走神经背侧运动核中的神经元在睡眠时调节气道副交感神经活性中发挥着重要作用[5]。AVPNs与气管支气管神经节的节后神经元共同支配调节气道平滑肌、黏液腺和血管的相关活性,促觉醒系统中蓝斑核和副蓝斑核神经元释放的去甲肾上腺素能介质可抑制AVPNs的活性,同时这些促觉醒中心又能被下丘脑催眠神经元抑制[6]。夜间睡觉时肾上腺素能神经紧张性减退使AVPNs抑制作用解除、气道副交感神经活性增强,促进呼吸道黏膜腺体分泌、支气管血流及下呼吸道阻力增加[5]。

收稿日期:2017-09-18;修回日期:2017-12-18
通信作者:张希龙,E-mail:zhangxilong1952@163.com

1.2 气道反应性的增加及气道平滑肌的收缩

睡眠时肺容量的下降可导致气道阻力的增加。正常人在深吸气或叹息动作停止时气道反应性迅速增加，然而在乙酰胆碱激发前的深吸气动作可降低支气管的收缩，使用气道平滑肌的肌动蛋白－肌球蛋白偶联理论可以解释上述现象。这一理论认为肺充气过程是一种机械性的拉伸，会传递到肌球蛋白的末端使其与肌动蛋白纤维分离，从而破坏肌动蛋白－肌球蛋白偶联降低气道平滑肌的收缩力。睡眠时偶尔出现的深吸气和叹息动作，能增加肌动蛋白－肌球蛋白的结合，收缩支气管，从而导致夜间哮喘的发生[7]。近年来，越来越多的研究证明哮喘患者体内还存在气道平滑肌的迁移，这种迁移能促使细胞增生、增加气道平滑肌群数量、加速气道重构，最终导致哮喘的发生[8]。在哮喘患者中气道的慢性炎症可引起周围支气管壁增厚，这种增厚不仅能降低气道平滑肌的顺应性还能进一步增加支气管的收缩力[9]。

1.3 昼夜节律的变化及生物钟基因的影响

夜间哮喘的加重及哮喘患者清晨死亡率的增加可能与机体本身的昼夜节律变化有关[10]。人体中一些神经激素水平呈昼夜节律变化，其中血浆皮质醇浓度在清晨醒来时达峰值，凌晨降至谷值。肾上腺素水平也呈现24 h周期性变化，在下午达到峰值，凌晨降到谷值。哮喘患者因受睡眠的不利因素影响，在睡眠过程中会出现呼气流速峰值的急剧减弱和气道阻力的增加。非肾上腺素能、非胆碱能神经系统的昼夜节律改变也可导致夜间气道功能的改变。夜间哮喘患者气道白细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的计数水平在清晨较下午较高，这与夜间呼气气流的下降有关[11]。

在下丘脑视交叉上核和外周器官中生物钟基因表现活跃，这些基因在特定转录因子的作用下由复杂的转录－翻译反馈回路组成，能调节多达10%的细胞转录因子的表达[12]。虽然啮齿类动物模型中能观察到夜间哮喘与生物钟基因功能的关系，但吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）或β2－肾上腺素受体（beta 2-adrenergic receptor, β2-AR）激动剂易对人类的生物钟基因产生影响。一项针对人支气管上皮细胞生物钟基因mRNA表达的在体、离体研究表明[13]，ICS或β2-AR激动剂能诱导人体*Per 1* mRNA的表达，这也是一种重要的生物钟基因。此外，Sundar等[14]亦发现，多种免疫炎性细胞对分子生物钟具有调控作用。这项发现不仅提示免疫炎性细胞可作为预测哮喘炎症程度的生物标志物，也为夜间哮喘的有效治疗提供了一条新的途径。

1.4 睡眠相关的外源性因素影响

冷空气的吸入、过敏原的接触、毒物或微生物菌群的聚集[15]、仰卧位及睡眠状态等均能引起夜间哮喘的发生，但去除这些外源性因素并不能完全缓解夜间哮喘的症状。例如，夜间冷空气的吸入及体温的降低被认为可引发夜间哮喘，然而即使将温度和湿度保持在白天水平，夜间呼气流量依然会出现下降；床上用品中的过敏原能诱发夜间哮喘，但避免接触这些过敏原并不能缓解患者夜间支气管的收缩[16]。

1.5 β2-AR的多态性

吸入性β2-AR激动剂是治疗哮喘急性发作的重要方法。人类β2-AR基因的遗传多态性，尤其是16、27位基因型的改变可导致受体功能的不同。β2-AR由于基因突变可导致16位精氨酸（arginine, Arg）替换为甘氨酸（glycine, Gly），27位谷氨酰胺（glutamine, Gln）替换为谷氨酸（glutamic, Glu）。多项研究调查了β2-AR多态性与夜间哮喘的关系。一项针对中国国民的研究显示[17]，β2-AR的16位点的多态性与夜间哮喘的发生密切相关。在定位诱变和重组表达研究中发现，β2-AR的16位点上的突变（Arg突变为Gly）能增强激动剂所促发的受体下调，由此推测Gly16可能与夜间哮喘的β2-AR下调有关，是夜间哮喘的重要遗传因素。

1.6 共患疾病的影响

1.6.1 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 哮喘患者常伴有严重的打鼾及白天嗜睡现象，在排除体质量指数（body mass index, BMI）及年龄等相关因素后，重度哮喘的人群中阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS）的患病率高于中度哮喘人群[18]。多种机制可以解释哮喘与OSAHS之间的相关性[19]。（1）OSAHS患者睡眠时气道相对狭窄使得气道阻力及胸腔负压，增加并刺激迷走神经张力升高导致夜间哮喘的发作；（2）OSAHS患者睡眠时发生的呼吸暂停可刺激喉及声门处的神经受体，引起强烈的支气管收缩导致哮喘发作；（3）OSAHS患者睡眠时常伴随低氧血症，可通过刺激颈动脉体反射性诱发支气管收缩，导致哮喘发作。OSAHS还能引起对全身和上气道炎症都有影响的促炎状态产生，这种促炎状态可促进哮喘发生[20]。具有促炎特性的瘦素在OSAHS中会升高，能增加过敏原诱导的支气管收缩，而针对OSAHS的持续正压通气（continuous positive airway

pressure,CPAP)治疗可降低体内的瘦素和其他促炎因子的水平[21]。

1.6.2 胃食管反流 胃食管反流(gastroesophageal reflux,GER),尤其是夜行性GER,与多种呼吸系统疾病的发生发展密切相关[22]。Mastronarde等[23]对2600例哮喘未控制的成年人进行食道pH值监测,发现40%的受检查者同时患有GER。GER能引发夜间哮喘的机制与神经原性炎症及微吸入有关[24]。非胃酸(如胆汁)反流可能在哮喘的发生中也起到一定作用,但这一现象及相关机制尚缺乏试验研究[25]。

2 夜间哮喘的特殊治疗——时间疗法

生理节律的变化及其对人类生物系统的影响引出了时间疗法的概念[26]。根据疾病本身特点并结合相应的药理学知识调整给药时间、剂量及方式,确保能在夜间达到最大效果的治疗方案,即为夜间哮喘的时间疗法[27]。这种根据人体昼夜节律变化规律而制定的特殊治疗方法,能大大提高药物的有效性及患者的依从性[28]。ICS是治疗哮喘的基石,鉴于一些ICS制剂在肺内能较长时间滞留,睡前用药成为控制夜间哮喘的理想用药时间。研究证实,1次/d(下午)与2次/d吸入ICS相比,疗效相当、应用方便,夜间可达到最大效果,且对肾上腺抑制无明显差异[29]。同理,睡前使用缓释型β2-AR激动剂可改善清晨支气管的收缩。日本研发了一种经皮给药的β2-AR激动剂,这种制剂在睡前使用能有效改善夜间哮喘症状[30]。哮喘临床研究中心的一组数据显示,低剂量的氨茶碱较孟鲁司特纳及安慰剂能更有效地控制夜间哮喘症状及减少清晨肺功能下降,且因其价格便宜,可作为控制夜间哮喘症状的理想选择[31]。Ranjan等[32]在上述时间疗法的基础上设计出一种渗透控制脉冲释放胶囊,可在一个预定的释放期后短时间内持续释放一定量的药物,延长了药物的作用时间,提高了药物利用率,在预防特定时间哮喘的发作及相关过敏性鼻炎的治疗中发挥了重要作用。

综上所述,夜间睡眠阶段是人体呼吸系统功能下降的时期,易导致夜间哮喘的急性发作。进一步探求夜间哮喘的发病机制,在治疗上根据哮喘的夜间变化规律,调整相应的给药时间、剂量及方式具有重要临床价值。目前对生物钟基因及昼夜节律机制的研究尚处于初级阶段,今后可进一步探讨这些生物钟基因及其产物是如何调控夜间哮喘特定分子通路的,以及探寻昼夜节律失调在其他共患疾病中的作用,通过寻找恢复和防止昼夜节律紊乱的方法进一步控制夜间哮喘的发作。

【参考文献】

[1] Raherison C, Abouelfath A, Le Gros V, *et al*. Underdiagnosis of nocturnal symptoms in asthma in general practice[J]. J Asthma, 2006, 43(3): 199-202. DOI: 10.1080/02770900600566744.

[2] Sanz de Burgoa V, Rejas J, Ojeda P, *et al*. Self-perceived sleep quality and quantity in adults with asthma: findings from the Coste Asma Study[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016, 26(4): 256-262. DOI: 10.18176/jiaci.0044.

[3] Braido F, Baiardini I, Ghiglione V, *et al*. Sleep disturbances and asthma control: a real life study[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2009, 27(1): 27-33.

[4] Bjermer L. The role of small airway disease in asthma[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(1): 23-30. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000018.

[5] Haxhiu MA, Kc P, Balan KV, *et al*. Modeling of sleep-induced changes in airway function: implication for nocturnal worsening of bronchial asthma[J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 605: 469-474. DOI: 10.1007/978-0-387-73693-8_82.

[6] Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness[J]. Trends Neurosci, 2001, 24(12): 726-731.

[7] Morrison JF, Pearson SB, Dean HG. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1988, 296(6634): 1427-1429.

[8] Salter B, Pray C, Radford K, *et al*. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 156. DOI: 10.1186/s12931-017-0640-8.

[9] Fredberg JJ. Frozen objects: small airways, big breaths, and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(4): 615-624. DOI: 10.1067/mai.2000.109429.

[10] Sundar IK, Yao H, Sellix MT, *et al*. Circadian clock-coupled lung cellular and molecular functions in chronic airway diseases[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(3): 285-290. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0476TR.

[11] Zhang XY, Simpson JL, Powell H, *et al*. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(9): 1137-1145. DOI: 10.1111/cea.12345.

[12] Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS, *et al*. The circadian clock and asthma[J]. Thorax, 2014, 69(1): 90-92. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203482.

[13] Vasalou C, Herzog ED, Henson MA. Multicellular model for intercellular synchronization in circadian neural networks[J]. Biophys J, 2011, 101(1): 12-20. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.04.051.

[14] Sundar IK, Yao H, Sellix MT, *et al*. Circadian molecular clock in lung pathophysiology[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(10): L1056-L1075. DOI: 10.1152/ajplung.00152.2015.

[15] Noval Rivas M, Crother TR, Arditi M. The microbiome in asthma[J]. Curr Opin Pediatr, 2016, 28(6): 764-771. DOI: 10.1016/j.

jaci. 2014. 11. 011.

[16] Woodcock A, Forster L, Matthews E, *et al*. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma[J]. N Engl J Med, 2003, 349(3): 225 – 236. DOI: 10. 1056/NEJMoa023175.

[17] Yin K, Zhang X, Qiu Y. Association between beta 2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and nocturnal asthmatic patients of Chinese Han nationality[J]. Respiration, 2006, 73(4): 464 – 467. DOI: 10. 1159/000089819.

[18] Julien JY, Martin JG, Ernst P, *et al*. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe *versus* moderate asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(2): 371 – 376. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2009. 05. 016.

[19] 陈佳娣, 张希龙, 孙培莉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与哮喘[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 304 – 307. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2017. 04. 071.
Chen JD, Zhang XL, Sun PL. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and asthma[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(4): 304 – 307. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2017. 04. 071.

[20] Ryan S, Taylor C, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappa B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 824 – 830. DOI: 10. 1164/rccm. 200601-066OC.

[21] Wong CK, Cheung PF, Lam CW. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(8): 2337 – 2348. DOI: 10. 1002/eji. 200636866.

[22] Emilsson ÖI, Benediktsdóttir B, Ólafsson Í, *et al*. Definition of nocturnal gastroesophageal reflux for studies on respiratory diseases[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(5): 524 – 530. DOI: 10. 3109/00365521.

[23] American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastronarde JG, Anthonisen NR, *et al*. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma[J]. N Engl J Med, 2009, 360(15): 1487 – 1499. DOI: 10. 1056/NEJMoa0806290.

[24] Solidoro P, Patrucco F, Fagoonee S, *et al*. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view[J]. Minerva Med, 2017, 108(4): 350 – 356. DOI: 10. 23736/S0026-4806. 17. 05181-3.

[25] Asano K, Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control[J]. N Engl J Med, 2009, 360(15): 1551 – 1553. DOI: 10. 1056/NEJMe0900117.

[26] Tran TH, Lee BJ. On-off pulsed oral drug-delivery systems: a possible tool for drug delivery in chronotherapy[J]. Ther Deliv, 2011, 2(9): 1199 – 1214.

[27] Burioka N. Chronotherapy of bronchial asthma[J]. Nihon Rinsho, 2013, 71(12): 2146 – 2152.

[28] Nainwal N. Chronotherapeutics — a chronopharmaceutical approach to drug delivery in the treatment of asthma[J]. J Control Release, 2012, 163(3): 353 – 360. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2012. 09. 012.

[29] Thorsson L, Källén A. A randomized controlled assessment of the systemic activity of budesonide when given once or twice daily *via* Turbubaler[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 56(3): 207 – 210.

[30] Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, *et al*. Asthma: chronopharmacotherapy and the molecular clock[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(9 – 10): 946 – 955. DOI: 10. 1016/j. addr. 2010. 03. 012.

[31] American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(3): 235 – 242. DOI: 10. 1164/rccm. 200603-416OC.

[32] Ranjan P, Nayak UY, Reddy MS, *et al*. Osmotically controlled pulsatile release capsule of montelukast sodium for chronotherapy: statistical optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Drug Deliv, 2014, 21(7): 509 – 518. DOI: 10. 3109/10717544. 2013. 853209.

（编辑：吕青远）