

慢性阻塞性肺炎的药物治疗新进展

赵宁民, 赵红卫[▲], 秦玉花, 张伟, 张磊, 张海峰, 马爱玲
(河南省人民医院药学部 河南郑州 450002)

【摘要】：目的 检索国内外文献，了解慢性阻塞性肺疾病(COPD)的致病原因、药物治疗新进展，为临床用药提供参考。方法 在 Cnki、PubMed、Web of Science 数据库中检索 COPD 相关文献并分析整理。结果 COPD 的药物治疗热点集中在改善气流阻塞和控制炎症反应方面；阿奇霉素、莫西沙星、五水头孢唑林钠等抗生素治疗慢性阻塞性肺病有一定的疗效；他汀类药物可以用于辅助治疗慢性阻塞性肺炎。结论 随着医疗卫生科技的发展，更多的药物治疗方法将会用于 COPD 的治疗，将会给更多的患者带来福音。

【关键词】：慢性阻塞性肺病；COPD；药物治疗；研究进展

Chronic obstructive pulmonary disease medication Progress

Zhao Ning-min, Zhao Hong-wei[▲], Qin Yu-hua, Zhang Wei, Zhang Lei, Zhang Hai-feng, Ma Ai-ling

(Henan Provincial People's Hospital Department of Clinical Pharmacology Zheng Zhou 450002, China)

Abstract Object: Search of literature, of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cause of the disease, new progress in drug treatment for clinical drug reference. Methods: In Cnki, PubMed, Web of Science database to retrieve and collate the literature COPD. Result: Drug treatment of COPD hot on improving control of airflow obstruction and inflammation response; azithromycin, moxifloxacin, five water with antibiotics such as cefazolin sodium treatment of chronic obstructive pulmonary disease have a certain effect; statins can be used for adjuvant treatment of chronic obstructive pneumonia. Conclusion: With the development of medical technology, more methods will be used for drug treatment of COPD treatment, more patients will be to bring the gospel.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; COPD; drug therapy; Research

作者简介：

▲通讯作者，赵红卫，男，博士，主任药师，硕士生导师，发表论文 60 余篇，其中 5 篇被 SCI 收录。获河南省科技进步三等奖 1 项，河南省科技进步二等奖 2 项。

研究方向：临床药学、临床药理。

联系方式： E-mail: hongweizhao369@hotmail.com

慢性阻塞性肺疾病(COPD)又称阻塞性肺气肿,系终末细支气管远端部分(包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡)膨胀,并伴有气腔壁的破坏,是一种以气流受限为特征的肺部疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,但是可以预防和治疗^[1]。近数十年来阻塞性肺气肿的发病率显著增高,这是由于大气污染、吸烟和肺部慢性感染等诱发慢性支气管炎,进而发展为COPD。COPD主要累及肺部,但也可以引起肺部以外各器官的损害。COPD居当前全世界死亡原因的第四位,由于其患病人数多,死亡率高,社会经济负担重,已成为一个重要的公共卫生问题。根据世界银行、世界卫生组织(WHO)发表的究报告,至2020年,COPD将成为世界疾病经济负担的第五位。在我国,COPD同样是严重危害人民群众健康的重要慢性呼吸系统疾病,近来对我国西部及中部地区农村10万名成年人的调查发现,COPD约占15岁以上人口的3%,患病率极高。

1 COPD 的致病原因

1.1 致病原因 COPD 的主要病理生理基础为气道的慢性非特异性炎症。吸烟、感染、物理、化学因素(刺激性气体、粉尘、空气污染)、天气(寒冷)等都会导致慢性气道炎症(气道上皮细胞凋亡,坏死),引起气道狭窄不完全阻塞,降低肺组织弹性、破坏支气管软骨导致通气下降。在 COPD 气道炎症中有许多炎症细胞和结构细胞被活化,例如有肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞(尤其是 CD8 细胞)、肿瘤坏死因子(TNF)、白三烯 B₄、白介素 8(IL-8)、白介素 6(IL-6)、白介素 1B(IL-1B)、巨噬细胞炎症蛋白-1a 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等,这些炎症介质能破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应。所以 COPD 气道慢性炎症可能涉及多种细胞和炎症介质,即使在戒烟后 COPD 仍是一个持续发展的炎症过程。COPD 是以巨噬细胞及中性粒细胞为特点的炎症,目前大部分的研究集中于抑制这些细胞的增生活化以及拮抗它们的产物。

1.2 机体病理改变 主要有:肺脏大体标本和镜检的变化;全小叶型肺气肿、小叶中央型肺气肿(也可在同一肺内存在上述两种病理变化,称混合型肺气肿);细支气管的变化;肺血管和心脏的变化等。

2 COPD 的影响因素 COPD 主要继发于慢性支气管炎。引起慢性支气管炎的病因极多,化学工厂应作好有害气体的处理,产生粉尘的工厂应改善操作方式,如采用湿式作业,密闭尘源,加强通风和个人防护。这些都应由劳动部门严格执

行。戒烟是个人切实可行的办法，卫生部门有必要大力宣传吸烟的害处。戒烟后咳嗽咳痰减轻，第1秒用力呼气容积逐年减退速度也较戒烟前缓慢。

3 临床表现 大致可分为两种：支气管炎型亦称紫绀臃肿型（BB型）与肺气肿型亦称无绀喘息型（PP型）。

4 COPD 的危害 呼吸困难可引起焦虑、低氧血症和高碳酸血症。低氧血症可引起认知功能障碍与意识障碍，中度的高碳酸血症会引起头痛、头晕、淡漠、健忘，而重度高碳酸血症可导致木僵或昏迷。而且几乎所有严重的呼吸系统疾病都可产生精神症状。

5 COPD 的药物治疗新进展

5.1 β_2 受体激动剂 支气管扩张药能松弛支气管平滑肌使支气管舒张，缓解气流阻塞症状，尽管不能改善所有患者的肺功能，但可使大多数患者的症状得到一定程度的缓解。有短效制剂如沙丁胺醇、特布他林及长效制剂如沙美特罗、福莫特罗等。长效制剂作用时间长，不良反应较少。AT-2005是新研发的长效制剂，其与 β_2 具有更高的亲和力，同时能抑制组胺及5-HT诱导的支气管收缩、抑制脂多糖诱导的TNF- α 释放和增加抗炎因子IL-10的释放^[2]。

5.2 抗胆碱药 抗胆碱药仍然是COPD气管扩张治疗中最有效的药物之一。常用的药物有异丙托溴铵，其缺点是不良反应较多。新型抗胆碱药物为噻托溴铵，此药选择性作用于M1、M3受体，与受体结合时间长，并能与受体迅速的分离，减少乙酰胆碱的释放，减轻M受体兴奋对支气管扩张的负面效应^[3]。

5.3 茶碱类 茶碱类药物为磷酸二酯酶(PDE)抑制剂，临床上较为常用的有氨茶碱、二羟丙茶碱、胆茶碱、茶碱乙醇胺和思普菲林等。茶碱对呼吸肌影响的临床意义目前尚有争议，有大量文献报道茶碱类药物能增强膈肌的功能和增强膈肌耐力，防止呼吸肌疲劳的发生。曹春强等^[4]观察并比较了多索茶碱与氨茶碱治疗慢性阻塞性肺炎的临床疗效及安全性，发现，多索茶碱治疗慢性阻塞性肺炎较氨茶碱更加安全、有效，可作为慢性阻塞性肺炎治疗方案的首选。

5.4 祛痰药物 对痰不易咳出者可应用化痰药物。常用药物有盐酸氨溴索，N-乙酰半胱氨酸或羧甲司坦等。

5.5 糖皮质激素 COPD患者的气道中存在慢性炎症，对于重度及极重度患者，反复加重患者，可使用糖皮质激素。建议规律性地使用吸入性糖皮质激素治

疗，同时避免长期的全身糖皮质激素治疗。有研究显示长期联合吸入长效 β_2 肾上腺素能激动剂及糖皮质激素较单独使用一种更为有效^[5]。

5.6 抗氧化剂 COPD患者气道中的氧化应激提高，活化的氧参与了该病理生理改变，它们可增强弹性蛋白酶的活性、增加粘液分泌，还能活化NF- κ B。因此抗氧化剂在COPD的治疗中可能有益。现已用于COPD治疗的抗氧化剂主要是临床应用的祛痰药，如氨溴索(ambroxol)。最近研究表明祛痰药N-乙酰半胱氨酸通过其抗氧化作用能缓解COPD恶化^[6]。有研究表明，维生素A和维生素E对COPD的治疗也有效果，维生素A在逆转弹性蛋白酶介导的大鼠肺气肿方面有一定的作用^[7]。

5.7 磷酸二酯酶抑制剂 磷酸二酯酶-4(PDE-4)是中性粒细胞、CD8+T淋巴细胞和巨噬细胞表达的主要类型，通过选择性PDE-4抑制剂可降低炎症细胞中的cAMP水平而增强其活性，这表明PDE-4抑制剂有助于控制COPD的炎症。PDE-4抑制剂能抑制中性粒细胞的多种反应，如脱颗粒、产生超氧阴离子、释放IL-8和TNF- α 等，并且能降低粘附性以及粘附分子的表达、趋化、存活和介导因子的产生。PDE-4抑制剂除了抗炎作用外还有支气管扩张及肺神经调节作用。

PDE-4抑制剂罗氟司特(raflumilast)是一种口服的选择性磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂，是第一种面向COPD患者的口服抗炎药，一天仅口服一次。当与支气管扩张剂联合用药治疗重度慢性阻塞性肺病患者时，罗氟司特能够提供进一步减少症状和疾病恶化率的额外益处，由此成为靶向特定表型慢性阻塞性肺病即存在与长期咳嗽和多痰相关的严重气流受限且具反复疾病恶化史患者的最佳选择之一。

5.8 白三烯B4抑制剂 白三烯受体阻断剂4(LTB4)是中性粒细胞的潜在化学诱导剂和活化剂，而且发现在COPD患者的诱导痰液中LTB4水平升高^[8]。它可能不仅仅来源于中性粒细胞，还可能来源于巨噬细胞。它还可能是IL-8的增效剂。因此应用LTB4受体阻断剂对控制COPD患者的炎症有益。

5.9 趋化因子抑制剂 中性粒细胞的趋化有多种趋化因子参与，这些因子大部分属于CXC族，对COPD来说，白介素8(IL-8)是最主要的成员。COPD患者支气管肺泡灌洗液中IL-8水平升高，且与疾病的严重性相关联。IL-8促进中性粒细胞聚集和活化，导致一系列炎症介质和蛋白酶释放，造成肺功能下降。在一项为期3

个月,应用单克隆抗IL-8抗体治疗COPD患者的临床实验研究中发现,单克隆抗IL-8抗体可有效缓解呼吸困难,而且无肺功能变化及运动耐力的改变^[9]。

5.10 TNF- α 抑制剂 COPD患者唾液中的TNF- α 水平也会升高。TNF通过活化转录因子核因子 κ B(NF- κ B)诱导气道细胞IL-8的表达。可溶性TNF- α 释放所必需的TNF- α 转化酶(TACA)可能是更吸引人的靶点。小分子TACA抑制剂目前正在研发之中。

5.11 蛋白酶抑制剂 正常人体气道和肺泡内的蛋白与抗蛋白酶系统处于平衡状态,而在COPD患者中这种平衡状态被破坏,存在明显的肺实质结构破坏和纤维化。活化的中性粒细胞释放的蛋白分解酶和弹性蛋白酶可使支气管上皮脱落,纤毛运动减退,粘液分泌亢进,导致粘液滞留和细菌繁殖,使炎症反复发作并迁延难愈。因此抑制溶解性蛋白酶的活性或增强抗蛋白酶的活性都将有益于COPD的治疗。

5.12 内皮素受体阻断剂 健康人的内皮素(ET)系统是调节肺血管发育的重要因素之一,ET-1是一种2492kDa的多肽,是心血管系统的重要重构因子。波生坦为内皮素-1(ET-1)受体的竞争性阻断剂,可与血管中的内皮素受体A(ETA)及脑、上皮和平滑肌细胞中的内皮素受体B(ETB)结合,竞争性的拮抗ET-1受体。ET-1是一种强效的内源性血管收缩剂,并有增生、致纤维化和致炎作用,在肺动脉高血压(PAH)患者的血浆和肺组织中浓度较高。ET-1在肺循环中的阻断作用可使肺血管抗性降低以及减弱慢性高血压对血管的重塑作用。用于治疗休息或轻微运动时(功能状态评分为III或IV级)出现呼吸困难症状的PAH患者以及改善运动耐力及相关症状。波生坦可拮抗肺动脉高压(PH)和肺血管重塑(PVR)的进展,因此,在病理性血管改变发生前应早期对存在PH的GOLD III~IV级COPD患者进行治疗。

5.13 抗生素 当患者呼吸困难加重,咳嗽伴痰量增加、有脓性痰时,应根据患者感染的病原菌类型及药物敏感情况积极选用抗生素治疗^[10]。阿奇霉素治疗COPD患者肺炎衣原体(Cpn)慢性感染有一定疗效,可改善临床症状及肺功能,减轻炎症反应^[11]。莫西沙星治疗COPD社区获得性肺炎的临床疗效较佳,与头孢呋辛和阿奇霉素联合应用的效果相当,可作为COPD急性加重期的经验性抗感染治疗药物^[12]。在治疗革兰氏阳性菌感染为主的慢性阻塞性肺炎感染时,五水头孢唑林钠相比头孢他啶有更好的临床应用价值^[13]。

5.14 类固醇敏感性的恢复 类固醇敏感性的恢复也是治疗COPD的一种可能的方法。与不吸烟的健康人相比,皮质类固醇敏感性相关的组蛋白脱乙酰基酶2在COPD患者呼吸道组织中减少的程度是值得关注的,增加组蛋白脱乙酰基酶2的表达和活性可能是一种逆转皮质类固醇亚敏感性的方法。

5.15 选择性p38激酶抑制剂 研究表明,COPD患者肺泡巨噬细胞p38激酶活性增加。选择性p38激酶抑制剂GW856553可抑制COPD患者脂多糖诱导的血液单核细胞中p38激酶的活性,以及白细胞介素8在外周血液单个核细胞中的产生^{【14】}。GW856553也可以协同增加地塞米松对p38激酶活性的抑制效果,以及取得了与白细胞介素8同样的有效降低类固醇浓度的抑制作用^{【15】}。其他的p38激酶抑制剂,如PH797804,也在开发中。

5.16 组织蛋白酶C 组织蛋白酶C(二肽酶I)是溶酶体内一种重要的内切蛋白酶。研究表明,组织蛋白酶C参与多种细胞(T细胞、肥大细胞等)颗粒内丝氨酸蛋白酶的翻译后处理和激活,以及其他蛋白的降解过程,从而在机体的细胞免疫、炎症反应等一系列病理生理过程中起到重要作用^{【16】}。组织蛋白酶C抑制剂有望成为一种治疗COPD的新的方法,但仍需临床实践验证。

5.17 中医药治疗 COPD根据病情变化,可以分为急性加重期、慢性迁延期和稳定期。多年来,对其急性加重期和慢性迁延期的治疗取得了满意的效果,但是对于稳定期的治疗尚未引起患者和广大医务者的重视。中医药在COPD稳定期治疗方面具有许多优势,能有效缓解呼吸困难等症状,促进机体的康复;同时,中药有经济、长期、用药易为基层患者接受的优点,因此可以结合中医疗法以提高疗效并增强患者用药的依从性。中药是我国的传统瑰宝,中医认为慢性阻塞性肺疾病为肺脾肾虚损,在治疗上应治痰、治淤、治热,有研究表明,中药在缓解呼吸困难、减轻呼吸肌疲劳及缩短病程方面有一定优势^{【17】}。

5.18 他汀类药物 他汀类药物是当前最有效的降低胆固醇的药物,并已广泛应用于临床。目前国内外临床研究发现他汀类药物不仅能够降低胆固醇,在心脑血管疾病中有重要的治疗和预防作用,而且还具有较强的抗炎和免疫调节功效,能够抑制多种炎症因子的表达和降低多种血清炎症标志物,对炎症反应过程各阶段均有抑制作用^{【18】}。如降低C-反应蛋白(CRP)浓度、抑制白细胞-内皮细胞黏附和减少多种炎症因子的产生等。其对COPD病人在降低死亡率、延缓肺功能的

恶化等方面有一定作用。

5.19 联合用药 规律使用支气管舒张剂是预防和减缓慢性阻塞性肺病患者症状的核心方法。近年来,联合使用长效 β_2 受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗剂或联合使用长效 β_2 受体激动剂和毒蕈碱受体拮抗剂以及皮质类固醇激素的三联疗法显示出较好的临床疗效。

COPD是一种累进的和不可逆的气流限制性疾病,可对社会造成极大的经济和社会负担。根据COPD的主要特征,改善气流阻塞和控制炎症反应是目前国内外新药研发的主要方向。随着医疗卫生技术的进步及创新,COPD分子遗传学的探究将会为将来的药物治疗提供新的靶点,同时中医药开发和研究也具有很大的潜力,COPD患者的明天会更好。

参考文献

- 【1】 陆再英,钟南山.内科学[M]. 第7版.北京:人民卫生出版社,2008:62 .
- 【2】 Weersink, Postma DS, Koeter GH, et al. Picum eterol dissociationof improvement in lung function and reduction of airway hyperresponsiveness in asthmatics [J]. Br J clin. Pharmac, 1997,43:169~176.
- 【3】 Casaburi R, Mahier DA, Jones PW, et al. Long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir, 2002, 19:217~224.
- 【4】 曹春强 ,郭鹏 ,张晓菊. 多索茶碱与氨茶碱治疗慢性阻塞性肺炎80例疗效对比研究[J]. 临床合理用药 2009, 10 (2) :19.
- 【5】 倪岚,蔡芳芳,杨炯.治疗慢性阻塞性肺疾病的药物[J]. 医药导报, 2005, 24(6) :508.
- 【6】 Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60:6~20.
- 【7】 Massaro GD, Massaro D. Retinotic acid treament partially rescuesfailed septation in rats and in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol, 2000, 278:955~960.
- 【8】 Hill AT,Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputuminflammatory markers in patients with chronic bronchitis[J]. Am J Respir Crit CareMed, 1999, 160:893~898.
- 【9】Beeh KM, Beier J. Handle with care: targeting neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma. Clin Exp Allergy, 2006, 36: 142-157.
- 【10】 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the managementof adult lower

respiratory tract infections [J].*Eur Respir J*, 2005, 26:1138~ 1180.

【11】 储德节, 胡志雄, 郭水根, 等. 阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病患者肺炎衣原体慢性感染[J], *中国临床医学*, 2010, 17(1):30.

【12】 Antonellim, Pennisi MA, Montini L. Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting-experience from the past 10 years[J]. *Crit Care Med*, 2005, 9:98~103.

【13】 孙启兴、曹德腾. 莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病社区获得性肺炎临床疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(5):15.

【14】 Ingenito EP, Reilly JJ, Metzger SJ, et al. Bronchoscopic volumereduction: a safe and effective ealternative to sungical therapyforempysema[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(2):205~301.

【15】 Marwick JA, Caramori G, Stevenson CS, et al . Inhibition of PBK restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflame-mation in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (7):542~548

【16】 杨亚彬, 袁胜涛, 张陆勇. 二肽肽酶I研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11 (6) :601~604.

【17】 杨剑, 徐丹, 李凤森, 等. 慢性阻塞性肺病中医外治法研究进展[J]. *中医外治杂志*, 2010, 19 (3) :52~53.

【18】 Ishida W. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: a population - based analysisin Japan[J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2007, 212 (3) :265~273.