

# 吸入糖皮质激素在稳定期慢性阻塞性肺病中的应用

徐镶怀 邱忠民

同济大学附属同济医院呼吸内科 (上海 200065)

**【摘要】** 慢性阻塞性肺病是慢性气道炎性疾病, 抗炎治疗是防治的重要策略。吸入糖皮质激素是常用的抗炎药物, 在稳定期慢性阻塞性肺病中应用增多, 但其疗效仍有争议。

**【关键词】** 吸入糖皮质激素; 慢性阻塞性肺病; 气道炎症; 抗炎疗法

**【中图分类号】** R977.11; R562.1

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.003

**Use of Inhaled Corticosteroids in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease** Xu Xiang-huai, Qiu Zhong-min. Department of Respiratory Medicine, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by chronic airway inflammation. Therefore, anti-inflammatory therapy is currently considered as an important strategy for its management. As a common anti-inflammatory agent, inhaled corticosteroids are increasingly used in the stable chronic obstructive pulmonary disease. However, there are still controversies on their efficacy.

**【Key words】** inhaled corticosteroids; chronic obstructive pulmonary disease; airway inflammation; anti-inflammatory therapy.

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以进行性发展的持续性气流受限为特征的疾病, 与有害颗粒或气体所引起的异常气道和肺慢性炎症反应有关<sup>[1]</sup>。药物治疗的目标为缓解症状, 减少急性加重频率和严重程度, 改善生活质量和运动耐力, 最终防止疾病进展和减少病死率。抗炎治疗为 COPD 防治的重要策略。吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 作为最常用的抗炎药物之一, 在稳定期 COPD 的治疗中应用日益增多<sup>[2]</sup>。但与哮喘不同, ICS 在稳定期 COPD 治疗中的作用仍有争议, 其治疗益处尚有待进一步阐明。

## 1 COPD 气道炎症特点

COPD 的气道和肺实质都存在广泛的炎症反应, 以中性粒细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润为特征。其它细胞如嗜酸性粒细胞、气道上皮细胞和树突状细胞等也参与气道炎症过程<sup>[3]</sup>。气道炎症表现为慢性, 即使吸烟等有害因素消除后炎症仍持续, 并呈间歇性加剧的波动性特点, 临床上表现为 COPD 的稳定期和急性加重期。气道炎症随疾病

进展而更显著, 伴有上皮细胞增生、黏液高分泌和小气道管壁增厚等气道结构重构改变, 最终导致终末小气道纤维化、狭窄和肺气肿等肺部结构不可逆损害<sup>[4]</sup>。除气道局部炎症外, COPD 还存在明显的全身炎症, 如血液中 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 -8 等炎症介质增加, 可引起全身骨骼肌萎缩、骨质疏松、心功能异常等表现。COPD 全身炎症发生机制尚不清楚, 可能与肺部炎症的“溢出效用”有关, 是局部炎症的全身反应<sup>[5]</sup>。COPD 炎症的肺外效应可进一步加重肺部疾病。

## 2 ICS 的抗炎效应

糖皮质激素具有强有力的抗炎效用。细胞核染色质组蛋白乙酰化水平调节炎症过程中多个信号传递和基因表达通路。糖皮质激素通过激活组蛋白去乙酰化酶和抑制组蛋白乙酰化转移酶, 纠正炎症过程中的组蛋白乙酰化 / 去乙酰化失衡, 关闭激活的细胞因子、趋化因子、黏附分子和蛋白酶等炎症基因的表达, 促进抗炎基因的转录, 加速炎症基因转录产物的降解, 而发挥调节机体炎症反应的作用。

在细胞水平,糖皮质激素能抑制香烟等诱导的体外培养人支气管上皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞中白细胞介素-8 基因表达和蛋白质释放<sup>[6]</sup>,抑制肺成纤维细胞 DNA 合成和细胞增殖,以及细胞间黏附分子和单核细胞趋化蛋白的表达<sup>[7]</sup>。这些作用呈现剂量依赖性。除抑制趋化介质和黏附分子的形成,减少气道炎症细胞数量、抑制炎症因子的释放和表达和修复受损的组织外,ICS 还能提高  $\beta_2$  受体活性,增强  $\beta_2$  激动剂的效用<sup>[8]</sup>。

但在稳定期 COPD 患者体内,ICS 的抗炎效用远没有推断或体外试验证明的那么明显,有关研究结果不一致且相互矛盾。早期研究显示 3 个月 ICS 治疗可使 COPD 患者气道黏膜上皮肥大细胞数量减少和上皮内 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞和单核细胞数则无改变<sup>[10]</sup>。然而,最近的研究显示长期(30 个月) ICS 治疗可明显降低 COPD 患者气道黏膜组织内肥大细胞、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量,而嗜酸性粒细胞数量增加,气道上皮完整性改善,伴有诱导痰中中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞数量的降低<sup>[11]</sup>。联合使用长效  $\beta_2$  受体激动剂和抗胆碱药似乎不能增强 ICS 的抗炎作用<sup>[11-12]</sup>。

除对抗气道局部炎症外,ICS 还可能抑制稳定期 COPD 的全身炎症反应。早年的小病例研究发现,ICS 治疗 2 周能将轻度 COPD 患者外周血中增高的 C 反应蛋白浓度降低 50%,治疗 8 周则可将 C 反应蛋白恢复至正常水平<sup>[13]</sup>,但随后涉及中重度 COPD 的多中心前瞻性研究并没有证实该发现,仅观察到 ICS 单独或联合长效  $\beta_2$  受体激动剂能显著降低血中肺特异性生物标志物-表面活性物质相关蛋白 D 的水平<sup>[14]</sup>。

### 3 ICS 适应证

理论上,ICS 可用于各级 COPD 患者的抗炎治疗。但目前 GOLD 仅推荐在 FEV<sub>1</sub>/ 预计值 <50% 和每年急性加重频率  $\geq 2$  次的 COPD 患者中长期 ICS 抗炎治疗。这些患者属于综合评估为高风险的 C 组和 D 组患者<sup>[1]</sup>。而对综合评估为低风险的 A 组和 B 组患者,主张首选吸入长效  $\beta_2$  受体激动剂和抗胆碱能药物,不推荐将 ICS 作为第一线的长期治疗手段。但 A 组和 B 组患者应用短效或长效支气管扩张剂后,急性加重频率每年  $\geq 2$  次者,则可考虑给予长期 ICS。而且,ICS 不主张长期单一使用,

而是作为单纯长效  $\beta_2$  受体激动剂和抗胆碱能药物控制不佳者进行联合治疗的一部分。

有某些哮喘特质如气道高反应性和诱导痰嗜酸性粒细胞增多的 COPD 可能更适合 ICS 治疗<sup>[15]</sup>。除此之外,尚无任何指标能预测稳定期 COPD 对 ICS 的治疗反应。因此,稳定期 COPD 患者中仅部分有 ICS 治疗适应证,使用前要严格评估风险和受益,以求达到最大治疗效果。

### 4 ICS 的类型和剂量

现有的 ICS 主要有倍氯米松 (beclomethasone)、布地奈德 (budesonide) 和氟替卡松 (fluticasone) 3 种,可经过定量气雾或干粉吸入器吸入。可选择的药物剂量范围也较大,如倍氯米松为每天 200 ~ 800  $\mu\text{g}$ ,布地奈德每天 200 ~ 800  $\mu\text{g}$  和氟替卡松每天 100 ~ 1000  $\mu\text{g}$ 。由于 COPD 气道氧化应激水平增加,炎性细胞中组蛋白去乙酰化酶活性下降,可减弱糖皮质激素的抗炎效果,患者常表现不同程度的糖皮质激素抵抗,尤其在重度 COPD 患者中表现较明显。因此,临床实际应用的 ICS 剂量往往较大,现有的临床研究数据也多为使用中高剂量 ICS 的结果。茶碱类药物能提高组蛋白去乙酰化酶的活性,增强 ICS 的抗炎作用,联合使用有可能减少 ICS 的剂量。当与长效  $\beta_2$  受体激动剂联用时,ICS 的剂量也可减少。现已有长效  $\beta_2$  受体激动剂 / ICS 联合制剂,如沙美特罗 / 氟替卡松每吸分别含沙美特罗 50  $\mu\text{g}$  和氟替卡松 500  $\mu\text{g}$ ,而福莫特罗 / 布地奈德每吸分别含福莫特罗 9  $\mu\text{g}$  和布地奈德 320  $\mu\text{g}$ ,用法均为每天 2 次吸入。新研制的长效  $\beta_2$  受体激动剂 / ICS 联合制剂有福莫特罗 / 环索奈德 (ciclesonide),威兰特罗 / 糠酸氟替卡松,福莫特罗 / 糠酸莫米松 (mometasone) 和茚达特罗 / 糠酸莫米松等,不仅有更强的局部抗炎效用,吸入肺内沉降率高,而且每天只需使用 1 次,安全性也可能更好<sup>[16]</sup>。

### 5 ICS 的临床疗效

#### 5.1 对肺功能的影响

COPD 患者 FEV<sub>1</sub> 呈现进行性加速下降,对预后具有重要影响,是目前评价 COPD 病情进展最重要的客观指标之一,往往也是 ICS 治疗 COPD 的关注点。目前比较一致的观点是短期 (<6 个月) 大剂

量 ICS 治疗能轻微改善稳定期 COPD 的 FEV<sub>1</sub>, 但长期规则治疗 (>6 个月) 能否降低 FEV<sub>1</sub> 的下降速率尚无一致结论。大部分临床研究均显示 ICS 不能逆转或明显延缓 COPD 患者的肺功能下降。Soriano 等<sup>[17]</sup>对包括 LHS-2, CCLS, ISOLDE, EUROSCOP 和 TRISTAN 研究等涉及 3911 例患者的 7 个随机双盲对照临床试验在内的数据进行系统分析, 发现中大剂量 6 个月的单纯 ICS 吸入和安慰剂相比增加 FEV<sub>1</sub> 达 2.42% (29 ~ 42mL), 尤其对戒烟和女性患者疗效更明显, 而 6 个月至 3 年的长期 ICS 治疗其 FEV<sub>1</sub> 下降速率与安慰剂对照组相似。但在全世界 42 个国家参与共纳入 5343 例中重度稳定期 COPD 患者的 TORCH 研究事后分析报告中, 长达 3 年的氟替卡松每天 1000 μg 吸入和安慰剂相比, 每年减少 FEV<sub>1</sub> 下降达 4mL (3 年 13mL), 和每天 100 μg 的沙美特罗联用效果有所增加 (3 年减少 FEV<sub>1</sub> 下降达 16mL)<sup>[18]</sup>。最近将 TORCH 研究包括在内的荟萃分析表明, 长期规则 ICS 治疗确能轻微改善 COPD 患者的 FEV<sub>1</sub> 下降, 达到有统计学意义的每年 6.88 mL<sup>[19]</sup>。

即使 ICS 能轻微减缓 COPD 患者的 FEV<sub>1</sub> 下降, 鉴于正常非吸烟成年人每年 FEV<sub>1</sub> 下降 30mL, 而吸烟者每年下降 60mL, ICS 单用或联合长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂仅减少每年 FEV<sub>1</sub> 下降 4~6mL, 可能对 COPD 患者的病情进展干预作用不大, 其临床意义也许并不重要。

### 5.2 对急性加重的作用

COPD 急性加重增加肺心病和呼吸衰竭等并发症的发生, 加速肺功能下降、降低生命质量和增加住院率, 也是导致患者死亡的主要原因<sup>[20]</sup>。预防或减少急性加重是 COPD 的重要治疗目标。

早期的 ISOLDE 研究显示规则吸入氟替卡松每天 1000 μg 3 年可降低 25% 的 COPD 急性加重频率。其中以重度 (FEV<sub>1</sub><50%) COPD 患者受益明显, 而对低风险的轻中度 COPD 则作用不大。随后的研究证实单用 ICS 或联合长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂有助于减少重度 COPD 的中重度 (需要口服激素、使用抗生素或住院) 急性加重。和单纯长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂治疗相比, 联合治疗减少 35% 的中重度急性加重频率, 首次急性加重发作时间平均延后 35d (27%)<sup>[21]</sup>。

TORCH 研究也证实单用 ICS 或联合长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂治疗 3 年可以降低 18% ~ 25% 的 COPD 急性加重发生率, 且以联合治疗效果稍优<sup>[22]</sup>。

因此, 现有的证据大都支持 ICS 能有助于减少重度 COPD 患者的急性加重频率, 综合评估为高风险的 C 组 COPD 患者更能获益。最近的荟萃分析也证明了这一点<sup>[19]</sup>。

### 5.3 对生活质量的影晌

长期规则使用 ICS 治疗并不能改善 COPD 患者的生活质量, 但能延缓其生活质量的恶化。不过, ICS 的作用幅度较小。如多数研究显示圣乔治呼吸问卷评分的改善范围为 1.8~3.1 点, 联合长效 β<sub>2</sub> 受体激动剂可增加至 2.9~7.5 点, 仅达到具有临床有统计学意义的边缘水平。但也有 ICS 恶化患者生活质量的相反报道<sup>[23]</sup>。

### 5.4 对死亡率的影响

早期的观察性研究显示 ICS 能降低 COPD 患者的死亡率。Sin 等<sup>[24]</sup>对涉及 5085 例患者、使用 ICS ≥ 1 年的 7 个随机双盲对照临床试验数据进行系统分析, 结果显示 ICS 治疗减少约 25% 的 COPD 患者全病因死亡率, 而且以女性、戒烟和 FEV<sub>1</sub><60% 的患者受益较大。TORCH 研究<sup>[22]</sup>则仅显示联合吸入氟替卡松和沙美特罗能降低 17.5% 的 COPD 患者全病因死亡率, 但单纯吸入氟替卡松则无此效用。最近对包括 9 个随机双盲临床试验、参与患者人群为 8390 例的荟萃分析也证明长期单纯 ICS 治疗对 COPD 患者的 > 1 年死亡率无明显影响, 和安慰剂比较死亡风险比为 0.98 (95% CI: 0.83~1.16, P = 0.84)<sup>[19]</sup>。观察性研究显示长期规则 ICS 治疗能减少因肺炎住院的 COPD 患者使用机械通气的概率, 降低短期死亡率近 50%<sup>[25]</sup>, 但需要前瞻性的研究进一步证实。

## 6 ICS 的不良反应用

ICS 具有肺和气道局部药物浓度高和全身吸收少的优点, 因而可在保证疗效的同时减少全身并发症的发生。但长期大剂量使用仍可出现不良反应。常见有口咽部白色念珠菌感染、声嘶和发音困难, 应用后即漱口可减少其发生率。全身不良反应是由于 ICS 吸收入血所致, 如增加骨折和皮肤瘀斑发

生率, 延缓伤口愈合等, 如血糖增高、高血压、青光眼、白内障等不良反应也可见到。近来研究显示长期大剂量 ICS 治疗增加患肺炎的风险, 可能与宿主免疫反应受抑制有关<sup>[26]</sup>。老年人特别是有基础疾病者更易出现 ICS 不良反应, 临床上应予注意。

综上所述, ICS 治疗仅适合于部分中重度稳定期 COPD, 能减少患者急性加重频率和改善生活质量, 但不能明显延缓肺功能的长期下降和降低死亡率。ICS 多与长效  $\beta_2$  受体激动剂和抗胆碱能药物联合应用, 能取得比任何单药治疗更好的疗效。长期 ICS 治疗虽然较安全, 不良反应较少, 但增加患肺炎和骨折等风险仍应引起重视。使用前仔细权衡利弊, 使用中密切注意随访, 是取得 ICS 最佳临床治疗效果的有效途径。

#### 【参考文献】

- [ 1 ] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) [R/QL]. www.goldcopd.com
- [ 2 ] Glaab T, Taube C. Effects of inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24 (1): 15–22.
- [ 3 ] Górska K, Maskey-Warzechowska M, Krenke R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Curr Opin Pulm Med, 2010, 16(2): 89–96.
- [ 4 ] Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Lancet, 2012, 379 (9823): 1341–1351.
- [ 5 ] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD [ J ]. Eur Respir J, 2009, 33 (5): 1165–1185.
- [ 6 ] Sarir H, Mortaz E, Karimi K, et al. Combination of fluticasone propionate and salmeterol potentiates the suppression of cigarette smoke-induced IL-8 production by macrophages [ J ]. Eur J Pharmacol, 2007, 571(1): 55–61.
- [ 7 ] Sabatini F, Silvestri M, Sale R, et al. Concentration-dependent effects of mometasone furoate and dexamethasone on foetal lung fibroblast functions involved in airway inflammation and remodeling [ J ]. Pulm Pharmacol Ther. 2003, 16 (5): 287–297.
- [ 8 ] Johnson M. Interactions between corticosteroids and  $\beta_2$ -agonists in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1(3): 200–206.
- [ 9 ] Gizycki M, Hattotuwa K, Barnes N, et al. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue [ J ]. Thorax, 2002, 57 (9): 799–803.
- [ 10 ] Bourbeau J, Christodouloupoulos P, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial [ J ]. Thorax, 2007, 62 (11): 938–943.
- [ 11 ] Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial [ J ]. Ann Intern Med, 2009, 151 (8): 517–527.
- [ 12 ] Perng DW, Tao CW, Su KC, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD [ J ]. Eur Respir J, 2009, 33 (4): 778–784.
- [ 13 ] Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170 (7): 760–765.
- [ 14 ] Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177 (11): 1207–14.
- [ 15 ] Adcock IM, Ito K. Glucocorticoid pathways in chronic obstructive pulmonary disease therapy [ J ]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2 (4): 313–319.
- [ 16 ] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [ J ]. Lancet, 2003, 361(9356): 449–456.
- [ 17 ] Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo [ J ]. Chest, 2007, 131(3): 682–689.
- [ 18 ] Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178 (4): 332–328.
- [ 19 ] Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 7: CD002991.
- [ 20 ] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention [ J ]. Lancet, 2007, 370 (9589): 786–796.
- [ 21 ] Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (2): 144–149.
- [ 22 ] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. N Engl J Med, 2007, 356 (8): 775–789.
- [ 23 ] Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone ropionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes [ J ]. COPD, 2009, 6 (5): 320–329.
- [ 24 ] Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [ J ]. Thorax, 2005, 60(12): 992–997.
- [ 25 ] Chen D, Restrepo MI, Fine MJ, et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(3): 312–316.
- [ 26 ] Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review [ J ]. Chest, 2009, 136 (4): 1029–1038.