

慢性阻塞性肺病的抗炎治疗进展

【作者】 蒋才玉 郑劲平

呼吸疾病国家重点实验室、广州医学院第一附属医院呼吸科 (广州 510120)

【摘要】 气道和肺部炎症是慢性阻塞性肺疾病发病的重要环节。本文重点讨论以吸入糖皮质激素为基础的抗炎治疗。研究发现,低剂量的茶碱可以提高组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的表达并诱导其活化,从而减少炎症因子的表达,增加激素作用的敏感性,解除激素抵抗,间接发挥抗炎作用;而磷酸二酯酶抑制药(PDEI)可增加细胞中的cAMP含量,降低炎症细胞的化学趋化性、活性、脱颗粒和黏附作用,从而发挥其抗炎作用;此外,还讨论其他新开发的抗炎药物。

【关键词】 慢性阻塞性肺病;吸入糖皮质激素;茶碱类药物;选择性磷酸二酯酶4抑制药

【中图分类号】 R563.1;R977.11

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0012-05

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种具有以不完全可逆的气流受限为特征、呈进行性发展的疾病,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。COPD主要累及肺脏,但也可伴有显著的加重疾病的肺外效应^[1]。此定义明确指出,气道和肺部炎症是COPD发病的重要环节。实验研究证实:COPD患者的气道、肺实质、肺间质乃至肺血管中都存在广泛的炎症反应,以中性粒细胞、巨噬细胞、CD8⁺T细胞等炎症细胞增高为特征^[2-3]。气道黏膜活检显示在COPD的早期炎症细胞即明显增加,并且随疾病的严重程度增加而更加显著,呈进行性发展的特征,最终导致肺部结构不可逆损害^[2]。

与此同时,血液中的C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL-8)等炎症介质的增加,以及全身骨骼肌肉的萎缩、骨质疏松、心功能异常等全身性炎症的表现,也显示COPD的炎症具有肺外效应^[4],进一步加重肺部疾病。因此抗炎治疗应该成为COPD防治的主要策略之一。

1 以吸入糖皮质激素为基础的抗炎治疗

1.1 吸入糖皮质激素(ICS)治疗

糖皮质激素具有十分显著的抗炎作用,可减少多种炎症细胞的数目、抑制炎症因子的释放和表达,修复受损的组织。其作用强度与使用剂量相

关。但用药剂量过大,尤其是长期全身应用,会引起丘脑下部-垂体-肾上腺轴功能的抑制而导致库欣综合征等并发症的发生。因此,目前的治疗以ICS为主,可增加肺和气道局部的浓度、减少全身性的吸收而减少并发症的发生。

多项大规模的多中心临床研究显示了ICS吸入治疗COPD的临床效果。虽然肺功能的指标如第1秒用力呼气容积(FEV₁)未显示ICS治疗能降低COPD的肺功能年下降率,但能显著改善患者的肺功能、减少缓解药物使用次数、减少COPD的急性加重率和住院率,改善生活质量。

如Burge等^[5]观察了751例40~75岁的COPD患者,分别给予吸入丙酸氟替卡松(FP)500 μ g,bid或吸入安慰剂对照3年,结果显示在整个研究期间FP治疗组支气管扩张剂吸入后的平均FEV₁均显著高于对照组($P < 0.001$),急性加重减少了25%($P = 0.026$),健康恶化减轻(SGRQ评分改善1.2分, $P = 0.0043$)。Wise等^[6]入选了1116例COPD患者(FEV₁%预计值为30%~90%),分别给予曲安奈德600 μ g或安慰剂,每天2次吸入,平均随访了40个月。结果发现曲安奈德组治疗期间的呼吸症状较安慰剂更少(21.1分/100人年vs28.2分/100人年, $P = 0.005$),因呼吸不适的就诊更少(1.2次/人年vs2.1次/100人年, $P = 0.03$),并

且气道反应性更低。

Sin 等^[7]分析对比了 2 万多例 COPD 住院患者的资料,发现出院后给予 ICS 治疗的患者(11139 例)在出院后 3 个月内再次因 COPD 入院的概率较对照组(11481 例)减少 24% (95% CI, 22% ~ 35%),随诊 1 年内的死亡率减少 29% (95% CI, 22% ~ 35%)。其后,他对多项 ICS 治疗 COPD 的临床试验进行了荟萃分析^[8],结果表明 ICS 可降低中度到极重度 COPD 患者急性加重的频率,病情较重的患者用 ICS 治疗获益更多。

1.2 ICS 联合长效 β 受体激动药 (LABA) 治疗

ICS 和 LABA 联合治疗能更好地发挥药物的相互协同作用。ICS 除其显著的抗炎作用外,尚能上调细胞表面的 β 受体数目和增强其功能,利于 LABA 更好地发挥作用;另一方面,LABA 可使细胞质未激活的糖皮质激素受体处于预激活状态,使其更容易和糖皮质激素结合而发挥更好的抗炎作用。循证医学研究确证了 ICS 和 LABA 联合治疗 COPD 的效果,较单用 ICS 或 LABA 更好地控制气道炎症和 COPD 疾病病情。

Barnes 等^[9]进行了一项临床试验,观察 FP 联合沙美特罗 (SAL) 治疗和安慰剂对照 13 周后,对 COPD 患者的支气管黏膜活检中的炎症细胞和诱导痰的中性粒细胞数目的影响。结果显示 FP + SAL 组能显著降低支气管黏膜活检中多种炎症细胞以及诱导痰中的中性粒细胞的数量。Perng 等^[10]的研究进一步发现在降低炎症细胞数量如巨噬细胞、CD8⁺ 淋巴细胞等方面,FP + SAL 更显著优于单用 SAL。

一项全球 42 个国家、244 个中心、6112 例 COPD 患者参与、观察长达 3 年的临床研究 (TORCH) 比较了 4 种治疗 (安慰剂、SAL、FP、FP + SAL) 对 COPD 患者的作用^[11]。结果显示,FP + SAL 的治疗效果最为理想,能显著提高肺功能 (包括基线和支气管舒张药后的肺功能),改善圣乔治呼吸调查问卷 (SGRQ) 生活质量评分,减少中重度 COPD 患者急性加重的发作。TORCH 研究^[12]事后

分析提示 ICS + LABA 治疗有可能延缓 COPD 的疾病进展。FEV₁ 减退在安慰剂组为每年 55 mL, SAL 组和 FP 组均为每年 42 mL,而 FP + SAL 组 FEV₁ 减退仅为每年 39 mL,相对于安慰剂组,FP + SAL 组减缓达每年 16 mL ($P < 0.001$),明显减少了 COPD 患者的肺功能衰退。结果表明,ICS 联合 LABA 治疗会使 COPD 患者获益更大。郑劲平等^[13]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验同样证实对中国 COPD 患者使用 FP + SAL 可显著改善患者生活质量、减少缓解药物的使用次数、降低 COPD 急性加重的频率,并且发现无论 COPD 患者吸烟与否,FP + SAL 均可显著提高其肺功能水平。

ICS + LABA 的治疗是目前 COPD 抗炎治疗中疗效最为确切,临床应用最为广泛的治疗方法。虽然目前的 ICS + LABA 治疗已为长效剂型 (每天早晚各使用 1 次),但由于其临床疗效确切,为进一步简化治疗,提高患者依从性,目前多个研究机构正在研发超长效的 ICS + LABA 联合制剂 (每天仅使用 1 次),如福莫特罗 + 莫米松、福莫特罗 + 环索奈德、茚达特罗 + 莫米松、卡莫特罗 + 布地奈德,等等。

1.3 ICS + LABA 联合长效胆碱能受体拮抗药 (LAMA) 治疗

尽管 ICS + LABA 取得了令人瞩目的临床疗效,但对于部分重度甚至极重度的患者,加强支气管舒张药的使用如增加噻托溴铵 (TIO, 一种 LAMA) 可能会取得更好的临床效果。近年一些临床研究表明三药联合 (ICS + LABA + LAMA) 应用于 COPD 患者,相对于分别单独使用,可使患者获益更大。Aaron 等^[14]进行的 TIO、TIO + SAL、TIO + SAL + FP 的随机、双盲对照临床试验表明,联合使用 3 药联合在改善中重度 COPD 患者的肺功能,提高生活质量以及降低急性加重后的住院率等方面有积极的临床意义。但未能减少急性加重的频率。Singh 等^[15]的一项随机、双盲、三组交叉临床研究,对照了联合使用 FP + SAL + TIO,以及分别使用 FP + SAL 和 TIO。结果显示,联合使用 ICS + LABA + LAMA,扩张支气管作用显著优于分别使用

ICS + LABA 或 TIO。并且能够减少缓解药物的使用次数以及降低呼吸困难指数 (TDI) 评分。Welte 等^[16]联用布地奈德 (BUD) + 福莫特罗 (FM) + TIO 与单用 TIO 进行的随机, 双盲, 对照试验, 研究显示在使用研究药物 1 周后, BUD + FM + TIO 联合治疗相对于 TIO 能显著提高肺功能水平, 包括舒张试验前和舒张试验后 5min、15min、60min, 并且这种肺功能水平的改善一直维持到试验结束, 差异仍具有统计学意义; 还能改善患者的晨间症状, 使用缓解药物的次数, 运动耐量, 并且显著降低 COPD 急性加重的频率。以上临床试验表明, 3 药联合使用 (ICS + LABA + LAMA) 可给 COPD 患者带来更大的获益, 并且耐受性良好。在临床上联合使用这 3 类药物治疗 COPD 的方案是可行的。

2 茶碱类药物的应用

茶碱类药物是治疗呼吸系统疾病的常用药物, 具有抑制磷酸二酯酶、拮抗腺苷受体、促进体内儿茶酚胺的释放、抑制细胞内质网 Ca^{2+} 的释放、增加纤毛的运动, 促进黏液的清除、促进炎症细胞凋亡等广泛抑制气道炎症的药理作用。过去临床上主要利用其能舒张支气管的药理作用而作为支气管舒张药物使用。但由于其支气管舒张作用强度较弱, 且有效剂量和中毒剂量较为接近, 在临床实际使用上受到限制。近年更多的研究着重于其抑制气道炎症的作用, 并发现只需在低剂量下即可产生, 可避免高剂量茶碱治疗所引起的不良反应。

研究发现, 低剂量的茶碱可以提高组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的表达并诱导其活化, 从而减少炎症因子的表达, 增加激素作用的敏感性, 解除激素抵抗, 间接发挥抗炎作用^[17-19]。茶碱也可通过抑制氧化应激活化产生的 PI3K-d 因子, 从而达到恢复激素抗炎敏感性的作用, 改善 COPD 患者的激素抵抗^[20]。

目前一些临床试验也证实了低剂量茶碱的抗炎作用。周玉民等^[21]在我国进行的一项为期 1 年的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究, 证实低剂量的缓释茶碱规律使用虽然并不能改善肺功能, 但能

够显著减低 COPD 患者的急性加重频率, 并能提高生活质量。Ford 等^[22]的一项随机、双盲、安慰剂对照研究, 以单用 ICS 和 ICS + 茶碱对照, 共观察了 30 例 COPD 患者, 为期 4 周。研究结果显示, ICS 联合使用茶碱能显著减低痰中的中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的数量, 降低炎症因子 CXCL8/IL-8 的水平。联合使用 ICS + 茶碱组的呼气中期流速 (MMEF) 和 FEV_1 占预计值的百分比均有显著增加 ($P < 0.05$)。研究提示, ICS 联合口服低剂量茶碱规律治疗可能比单用 ICS 更能改善 COPD 患者的炎症指标和临床表现。

3 磷酸二酯酶抑制药 (PDEI)

磷酸二酯酶 (PDE) 具有水解细胞内第二信使环磷酸腺苷 (cAMP), 或环磷酸鸟苷 (cGMP) 的功能, 降解细胞内 cAMP 或 cGMP, 从而终结这些第二信使所传导的生化作用。磷酸二酯酶抑制药 (PDEI) 可增加细胞中的 cAMP 含量, 降低炎症细胞的化学趋化性、活性、脱颗粒和黏附作用, 从而发挥其抗炎作用^[23]。PDEI 有 11 种同工酶, 适用于 COPD 治疗的主要是同工酶 4 的抑制药。

Gamble 等^[24]发现, 使用 PDE4 抑制药 (西罗司特) 12 周后, 能显著降低 COPD 患者支气管活检标本中炎症细胞的数量; Grootendorst 等^[25]使用 PDE4 抑制药 (罗氟司特) 4 周后, 相对于安慰剂组, 罗氟司特组能显著降低诱导痰中的炎症细胞如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞的绝对数量, 反映中性粒细胞、嗜酸性粒细胞活动的炎症介质也低于安慰剂组。表明 PDEI 的确有肺部炎症的抗炎活性。

到目前为止, 已完成了多项多中心、大样本的临床试验以进一步明确 PDE4 抑制药的有效性和安全性。Calverley 等^[26-27]发表的两项临床研究显示, 重度以上 COPD 患者使用罗氟司特后急性加重频率 (次/年) 比安慰剂组低 36% (分别为 1.01 和 1.59, $P = 0.024$), 同时也具有显著改善肺功能、减轻气促等效果。PDE4 抑制药也可联合目前 COPD 一线药物治疗, 提高疗效。Fabbri 等^[28]所进行的另两项研究显示, 在规律使用长效支气管舒张

药(SAL 或 TIO)的基础上加入罗氟司特,仍然能显著提高 COPD 患者的肺功能,可使急性加重的频率降低 21%、并显著减少急救缓解药物的使用。上述几项研究同时显示,肺功能的改善并非如支气管舒张药般短期就能达到,而是需要较长的时间(4 周),表明罗氟司特改善肺功能的作用机制并不是直接舒张气道平滑肌,而可能与其抗炎作用有关。PDE4 抑制药作为一种口服非激素类抗炎药可能具有较好的应用前景。

4 其他新开发的抗炎药物

COPD 的气道和肺部炎症涉及多种炎症介质和细胞因子,针对性的使用这些炎症介质或细胞因子的受体拮抗药或抑制药可能是 COPD 抗炎治疗的一个方向。目前多种抗炎药物正在研发当中。如中性粒细胞弹性蛋白酶抑制药、胰蛋白酶抑制药、TNF- α 抑制药、白细胞三烯 B₄ 拮抗药、白细胞介素 8 中和抗体、IL-1 β 的单克隆抗体、趋化因子 MCP-1、CCR-1 抑制药、CXCR2 拮抗药、p38 丝裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)抑制药、NF- κ B 抑制药,等等。这些药物的开发目前多处于临床前研究阶段,小部分进入临床的研究其结果尚不一致。如成功开发将为 COPD 的抗炎治疗提供更丰富的治疗手段。

综上所述,炎症机制是 COPD 发病机制中的重要机制。抗炎治疗是目前主要的治疗手段之一,其中以糖皮质激素联合长效 β 受体激动药的治疗应用最为广泛。茶碱、选择性磷酸二酯酶 4 抑制药等丰富了 COPD 的抗炎治疗手段。经过学界的不断努力,将能研发出疗效更为确切的治疗 COPD 的抗炎药物。

(郑劲平简介:教授,主任医师、硕士生导师。目前担任中华医学会变态反应学会委员、中华医学会呼吸病学会肺功能和危重监护学组成员、广东医学会变态反应学会常委、广东省呼吸学会委员)

【参考文献】

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[EB/OL]. 2010 Update. www.goldcopd.org. 2010.

[2] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350:2645-2653.

[3] Grashoff WF, Sont JK, Sterk PJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages [J]. Am J Pathol, 1997, 151:1785-1790.

[4] Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study [J]. Respir Res, 2010, 11:63.

[5] Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial [J]. BMJ, 2000, 320:1297-1303.

[6] Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2000, 343:1902-1909.

[7] Sin DD, Tu JV. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Mortality and Readmission In Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164:580-584.

[8] Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review [J]. JAMA, 2003, 290:2301-2312.

[9] Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Antiinflammatory Effects of Salmeterol/Fluticasone Propionate in Chronic Obstructive Lung Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173:736-743.

[10] 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, 33:778-784.

[11] 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, 356:775-789.

[12] Bartolome' R, Celli I, Nicola E, 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, 178:332-338.

[13] Zheng J, Yang L, Wu Y, et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD [J]. Chest, 2007, 132:1756-1763.

[14] Aaron S, Vandemheen K, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2007, 146:545-555.

(下转第 16 页)

免疫抑制药在炎性肠病治疗中的作用

【作者】 吴小平 张文婷

中南大学湘雅二医院消化内科 (长沙 410011)

【摘要】 炎性肠病虽然病因不明,但已知其发病机制中免疫功能紊乱是其最重要的因素,故可认为是一免疫相关性疾病。以硫唑嘌呤(AZA)为代表的免疫抑制药正受到越来越多的关注。AZA在炎性肠病诱导缓解、维持缓解的治疗中有着重要作用。虽然各家报道AZA的疗效不一,且存在一定的毒副作用,但总体上长程治疗的疗效较为满意,其在炎性肠病治疗中的重要地位已获广泛认可。

【关键词】 炎性肠病;免疫抑制药;硫唑嘌呤

【中图分类号】 R574.62

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0016-06

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎性

疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)。虽然病因不明,但已知其发病机制中免疫功能紊乱

(上接第15页)

- [15] Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor B J. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD[J]. Thorax, 2008, 63:592-598.
- [16] Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180:741-750.
- [17] Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression[J]. PNAS, 2002, 99:8921-8926.
- [18] Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, et al. Theophylline Restores Histone Deacetylase Activity and Steroid Responses in COPD Macrophages[J]. J Exp Med, 2004, 200:689-695.
- [19] Marwick JA, Wallis G, Meja K, et al. Oxidative stress modulates theophylline effects on steroid responsiveness[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377:797-802.
- [20] To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting Phosphoinositide-3-Kinase-d with Theophylline Reverses Corticosteroid Insensitivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182:897-904.
- [21] Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled

study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year[J]. Respirology, 2006, 11:603-610.

- [22] Ford PA, Durham AL, Russell RE, et al. Treatment Effects of Low-Dose Theophylline Combined With an Inhaled Corticosteroid in COPD[J]. Chest, 2010, 137:1338-1344.
- [23] Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2005, 365:167-175.
- [24] Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, et al. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase 4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168:976-982.
- [25] Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD[J]. Thorax, 2007, 62:1081-1087.
- [26] Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials[J]. Lancet, 2009, 74:685-694.
- [27] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD[J]. Respir Res, 2011, 12:18.
- [28] Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials[J]. Lancet, 2009, 374:695-703.