

• 综述 •

慢性阻塞性肺疾病治疗进展

周明华

(广西北海市人民医院, 广西北海 536000)

【关键词】肺疾病, 阻塞性, 慢性; 支气管扩张剂; 白细胞三烯

中图分类号: R256.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.02.026

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种可预防和治疗的疾病,以不完全可逆的气流受限为特征,病变呈持续发展,伴有吸入有害粒子及气体所引起的肺部炎症反应,以气促及咳嗽、咯痰为主要临床表现,如出现症状加重需药物治疗。现就 COPD 的治疗进展进行综述。

1 COPD 治疗措施

1.1 戒烟:COPD 患者主要特征是气流受阻,吸烟是 COPD 气流阻塞的主要诱因。有研究表明,戒烟后 COPD 患者对吸入糖皮质激素反应性增加^[1]。

1.2 氧疗:COPD 因通气功能受限,出现不同程度的低氧血症,氧疗是改善低氧状态的有效措施,可提高生活质量和生存率,对血流动力学、运动能力均产生有益的影响,有主张夜间长时间氧疗,但相关研究存在争议^[2]。氧疗的实施有赖于患者依从性,因此,加强患者健康教育是关键。

1.3 支气管扩张剂:支气管扩张剂包括抗胆碱能药物、 β_2 受体激动剂和茶碱,但这些药治疗 COPD 效果不如哮喘好。

1.4 糖皮质激素:糖皮质激素用于治疗 COPD 仍有争议,但对重度 COPD 却有明显的效果^[3]。激素可降低血清中 C-反应蛋白含量,提示其可能在改善 COPD 心血管损害方面有一定作用^[4]。

1.5 其他:人工通气、肺减容术,增强运动耐力及呼吸肌功能锻炼等。以上治疗均不能逆转 COPD 进行性发展,所以新的 COPD 治疗方法亟待研究。

2 COPD 治疗进展

2.1 新型支气管扩张剂:从药理学作用原理上, β_2 受体激动剂与激素联用可同时影响到气流的不可逆阻塞和气道炎症,起到保护纤毛细胞的作用^[5]。最近研究显示,长效 β_2 受体激动剂(如沙美特罗)可改善 COPD 的症状及生理学指标^[6],效果超过单用支气管扩张剂的作用

作者简介:周明华(1954-),男(汉族),湖南省人,副主任医师。

用。 β_2 受体激动剂与抗胆碱能药物联用能起到扩张支气管的协同增效作用,二者联合可减少药物副作用^[7]。缓释型茶碱与长效 β_2 受体激动剂存在协同解除支气管平滑肌痉挛,而且具有抗炎和调节免疫的作用^[8]。

2.2 炎症介质的拮抗剂:近几年,随着对 COPD 病理生理机制认识的进一步提高,一些新的药物被开发出来,其中炎症介质拮抗剂大多基于 COPD 的特异性,因此可考虑联合用于临床。

2.2.1 磷酸二酯酶抑制剂(PDE-4):PDE-4 被认为是能阻抑多个参与 COPD 炎性细胞内靶点的新抗炎药物,目前已经开发出了两种新的 PDE-4,西洛司特(cilomilast)和罗氟司特(roflumilast),在国外已进入临床应用。最近 2 项为期 24 周的临床研究表明,西洛司特可改善 COPD 患者的肺功能,提高生活质量,降低 COPD 恶化率^[9];罗氟司特对 COPD 患者肺功能有明显改善作用,比西洛司特更安全^[10]。

2.2.2 白细胞三烯抑制剂:白细胞三烯是中性粒细胞和嗜酸粒细胞趋化剂。有研究发现,COPD 患者痰中有白细胞三烯 B₄(LTB₄)表达^[11];呼出气冷凝液中 LTB₄ 浓度增高,可募集活化中性粒细胞,使之成为过量的炎性产物,进一步扩大炎症反应,引起毛细血管壁水肿和趋化反应^[12]。提示 LTB₄ 可能是中性粒细胞的关键性趋化因子,抑制 LTB₄ 可阻断中粒细胞在肺内的浸润,从而抑制 COPD 炎症反应。目前已开发出多种 LTB₄ 抑制剂,如 SC53228、SB20114、CP-105696 等,已进入临床实验阶段^[13]。

2.2.3 孟鲁司特(motelukast):孟鲁司特是白细胞三烯受体拮抗剂,因其同时具有抗炎和舒张支气管作用,已用于支气管哮喘的治疗。一些学者正在进行对 COPD 的治疗观察,研究发现,该类药物对严重气流受阻的 COPD 患者有支气管扩张及解除痉挛的作用^[14]。

2.3 抗氧化剂:氧化机制和炎症机制一样,在 COPD 的发生发展中起到重要作用,N-乙酰半胱氨酸(NAC)具有直接和间接的抗氧化作用。NAC 具有改善急性肺损伤患者肺功能的作用^[15],可以降低 COPD 恶化的发生率,减少 COPD 患者支气管中细菌定植量,改善症状及过度通气^[16],因此在 COPD 治疗中,抗氧化治疗的地位也不容置疑。

2.4 大环内酯类抗生素:最新的临床研究提示,大环内酯类抗生素对革兰阳性球菌和杆菌产生较强的抗菌作用,对调节缓解 COPD 的症状及改善 1 秒用力呼气容积(FEV₁)有潜在的较强的抗菌作用^[17],其作用机制有待进一步的临床证实。

2.5 基因治疗:COPD 病因学是多种基因遗传与环境因素作用的结果,其候选基因主要有 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶,其突变与 COPD 的发病明确相关,故现在基因治疗仅针对 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶的基因,其他相关基因的治疗需明确是否是 COPD 的易感基因,基因治疗的个体针对性强,是有可能未来治愈 COPD 的希望。

除了上述几种药物外,荆小莉等^[18]研究发现清肺化痰祛痰中药治疗 COPD 急性加重期,可抑制其外周血浆炎症介质,从而改善患者的临床表现和肺功能。张在其等^[19]研究认为,康复锻炼也可明显改善 COPD 患者的呼吸困难程度、日常生活活动能力、生存质量。另外,还有多种针对 COPD 的药物正在研究中,如趋化因子(CXC-R1、CXCR2)拮抗剂、p38 丝裂素活化蛋白抑制因子、肿瘤坏死因子抑制剂、蛋白酶抑制剂等。随着研究的深入,我们深信将会有更多更有效的 COPD 治疗药物及方法应用于临床。

参考文献

- [1] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(11):

- 1308-1311.
- [2] Calverley P, Pauwels R, Vesbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease; a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361 (9356): 449-456.
- [3] Larj MJ, Bleecker ER. Therapeutic responses in asthma and COPD, corticosteroids. *Chest*, 2004, 126 (2 Suppl): 138S-149S.
- [4] Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(7): 760-765.
- [5] Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting beta 2-agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest*, 2004, 126(1): 220-237.
- [6] Man WD, Mustfa N, Nikolettou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*, 2004, 59(6): 471-476.
- [7] Gross N, Tashkin D, Miller R, et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 1998, 65(5): 354-362.
- [8] Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation, a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest*, 1999, 115(1): 38-48.
- [9] Rennard SI, Schachter N, Strek M, et al. Cilomilast for COPD; results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest*, 2006, 129 (1): 56-66.
- [10] Rabe KF, Bateman ED, O' Donnell D, et al. Roflumilast, an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease; a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9485): 563-571.
- [11] Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B₄ and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax*, 2003, 58 (4): 294-298.
- [12] 陈光亮, 陈建荣, 陶一江, 等. 慢性阻塞性肺病患者呼出气冷凝液中白细胞三烯 B₄ 和肿瘤坏死因子-α 的检测及其临床意义. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(6): 357-360.
- [13] Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, et al. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis; the role of leukotriene B₄. *Eur Respir J*, 2000, 15(2): 274-280.
- [14] Nannini LJ Jr, Flores DM. Bronchodilator effect of zafirlukast in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2003, 16 (5): 307-311.
- [15] 胡杰, 陆元兰, 曾慧, 等. N-乙酰半胱氨酸对急性肺损伤大鼠肺组织转化生长因子-β₁ 表达影响的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(1): 51-53.
- [16] Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*, 2002, 57(9): 759-764.
- [17] Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest*, 2004, 125 (2 Suppl): 52S-60S.
- [18] 荆小莉, 王东平, 李欣, 等. 清肺化痰祛瘀方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(5): 270-272.
- [19] 张在其, 陈荣昌, 杨全坤, 等. 以呼吸生理为导向的康复锻炼对慢性阻塞性肺疾病预后影响的随机对照研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(10): 607-610.

(收稿日期: 2010-01-13)
(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》对文后参考文献著录格式的要求

《中国中西医结合急救杂志》参考文献的著录格式, 基本参照执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务必请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写, 勿与汉字及简化字混淆。

同一文献作者不超过 3 人, 全部著录; 超过 3 人, 可以只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”的文字(如西文加“et al”, 日文加“他”)。作者姓名一律姓氏在前, 名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,”隔开, 不用“和”、“and”等连词。引用日期、获取和访问途径为联机文献必须著录的项目。书籍出版项中的出版地(者)有多个时, 只著录第一出版地(者)。出版项中的期刊名称, 中文期刊用全称; 外文期刊名称用缩写, 以 *Index Medicus* 中的格式为准。每条参考文献均须著录起止页码。著录格式示例如下。

- 1 期刊著录格式: 主要责任者. 题名. 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页。
- 2 图书著录格式: 主要责任者. 题名. 版本项(第 1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页。
- 3 会议论文汇编(集)著录格式: 主要责任者. 题名. 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页。
- 4 析出文献著录格式: 析出文献主要责任者. 析出文献题名//专著、会议文献主要责任者. 专著、会议题名. 版本项(第 1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页。
- 5 学位论文著录格式: 论文作者. 题名. 学位授予单位所在城市: 学位授予或论文出版单位, 年份。
- 6 专利文献著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号. 公告日期或公开日期。
- 7 标准(包括国际标准、国家标准、行业标准等)著录格式: 主要责任者. 标准编号 标准名称. 出版地: 出版者, 出版年。
注: 标准编号与标准名称之间留 1 个汉字的空隙。
- 8 报纸文章著录格式: 主要责任者. 题名. 报纸名, 出版日期(版次)。
- 9 电子文献著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志, 是必选著录项目]。出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]。获取和访问途径。
- 10 待发表材料: 对于已明确被杂志接受的待发表文献, 可以标明期刊及年代, 其后标注: 待发表, 或 In press。
- 11 以电子版优先发表的文献著录格式示例: Kurth T, Gaziano JM, Cook NR. Unreported financial disclosures in a study of migraine and cardiovascular disease [published online ahead of print July 18, 2006]. *JAMA*, 2006, 296: E1. <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/296/3/283/DC1/1>. Accessed August 1, 2006.