

慢性阻塞性肺疾病的药物治疗进展

陈开宇,江丽萍,陈盛新(第二军医大学药学院,上海 200433)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病作为全球第四大死因,给公众的健康带来了严重威胁。适宜的慢性阻塞性肺疾病药物治疗能够预防和控制症状,减少急性加重的频率和严重程度,提高运动耐力和生活质量。合理使用作用机制不同、作用持续时间不同的药物,是当前慢性阻塞性肺疾病治疗的研究热点。本文综述近年来慢性阻塞性肺疾病的药物治疗进展及其治疗策略。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 药物治疗; 联合用药

[中图分类号] R974

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2012)06-0408-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.06.003

Progress on drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Kai-yu, JIANG Li-ping, CHEN Sheng-xin (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the fourth leading cause of death in the world, represented an important public health challenge. Appropriate medicine therapy in COPD was used to reduce symptoms, the frequency and severity of exacerbations, and improve exercise tolerance and health status. Rational use of the drugs that have different mechanisms, different duration of action was a research focus of COPD. The progress of COPD drug during these years and the strategy of drug treatment were reviewed in this paper.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; drug treatment; drug combination

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以不完全可逆、呈进行性发展的气流受限为特征的疾病。目前学术界认为 COPD 的发生与患者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^[1]。COPD 主要累及肺脏,但也可引起全身的不良反。肺功能检查对明确气流受限有重要意义。在吸入支气管扩张剂后,如果一秒钟用力呼气容积(FEV_1)占用力肺活量(FVC)的百分比 $<70\%$,则表明存在不完全可逆的气流受限^[1]。

COPD 作为全球第四大死因,在预防和治疗方面给公众带来了严峻挑战^[2]。2006 年在我国七省市进行的大规模流行病学调查显示,我国 40 岁以上人群 COPD 的发病率约为 8.2%^[3]。随着环境问题的日益突出和吸烟人口的增加,世界卫生组织预计,到 2020 年,COPD 将成为我国最大的疾病负担^[4]。

1 COPD 的原因及其临床表现

COPD 的发病机制尚未完全明了。目前普遍认为,COPD 是多种基因遗传与环境因素作用的结果^[1]。烟草烟雾等慢性刺激物作用于肺部,使肺部出现异常炎症反应。COPD 可累及气道、肺实质和

肺血管,表现为以中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润为主的慢性炎症反应。这些细胞释放炎症介质与气道和肺实质的结构细胞相互作用,引起肺结构的破坏^[5,6]。除炎症外,肺部的蛋白酶和抗蛋白酶失衡、氧化与抗氧化失衡以及自主神经系统功能紊乱等也被认为在 COPD 发病中起重要作用^[7]。

慢性进行性呼吸困难、咳嗽、咳痰是 COPD 患者的特征性症状^[1]。根据 COPD 患者的临床表现,可将 COPD 的病程分为稳定期和急性加重期。稳定期患者咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状较轻;急性加重期患者的病情出现超越日常状况的持续恶化,通常是患者短期(至少 48 h)内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或黏液性,可伴发热等炎症明显加重的表现^[8]。随着病情进展,COPD 患者还可出现体重下降、食欲减退、外周肌肉萎缩和功能障碍、精神抑郁等全身症状,严重危害患者的身心健康甚至生命^[9]。

2 COPD 的药物治疗进展

虽然至今仍未有能够最终有效改变 COPD 所致的肺功能进行性减退的药物。但是,适宜的药物治疗能够预防和控制症状,减少急性加重的频率和严重程度,提高运动耐力和生活质量^[1]。目前 COPD 的治疗药物主要有:

[作者简介] 陈开宇(1986-)男,硕士研究生。E-mail: cky200509@163.com.

[通讯作者] 陈盛新。Tel: (021) 81871323 E-mail: sxchen@smmu.edu.cn.

2.1 支气管扩张剂^[10] 支气管扩张剂是控制 COPD 症状的重要治疗药物,主要包括 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药,多首选吸入治疗。短效制剂可用于不同病程的 COPD 患者,按需使用,以缓解症状;长效制剂适用于中度以上患者,可预防和减轻症状,增加运动耐力。茶碱类药物亦有支气管扩张作用。不同作用机制与作用时间的药物合理应用,可增强支气管扩张效果、减少不良反应。

2.1.1 β_2 受体激动剂 β_2 受体激动剂的主要功能是通过激动 β_2 肾上腺素受体,增加细胞内环磷腺苷,从而对支气管收缩起到拮抗作用。短效 β_2 受体激动剂有沙丁胺醇、特布他林等,作用时间 4~6 h^[11,12]。长效 β_2 受体激动剂主要有福莫特罗、沙美特罗等,作用时间 12 h 以上^[13]。2011 年美国 FDA 批准的新型 β_2 受体激动剂茚达特罗作用时间长达 24 h^[14]。

2.1.2 抗胆碱药 抗胆碱药通过阻断乙酰胆碱能 M 受体而发挥扩张支气管的作用。短效抗胆碱药有异丙托溴铵、甲氧托溴铵,作用时间 6~8 h^[8]。新型长效抗胆碱药噻托溴铵选择性作用于 M_3 和 M_1 受体,作用时间 24 h^[15]。

2.1.3 茶碱类药物^[16] 茶碱类药物可松弛支气管平滑肌,但其作用机制仍未能完全阐明,代表药物有茶碱、氨茶碱、多索茶碱等。近年来茶碱类药物缓释、控释剂型的发展,避免了该类药物的血药浓度的大起大落,提高了疗效,增强了安全性,延长了作用时间,有的疗效长达 24 h。

2.2 抗炎药 抗炎药物主要通过抑制参与炎症反应的免疫细胞和(或)其介质的释放,从而产生抗炎作用。

2.2.1 糖皮质激素 糖皮质激素通过多种途径抑制炎症反应,是最有效的抗炎药物,代表药物有布地奈德、氟替卡松、倍氯米松等。研究证明长期使用吸入性糖皮质激素治疗可以改善患者的临床症状、肺功能和生活质量,减少急性加重频率,尤其适用于 FEV1 < 60% 预计值的患者^[17,18]。

2.2.2 磷酸二酯酶 4 (PDE-4) 抑制剂 PDE-4 抑制剂通过抑制细胞内环磷腺苷的分解而减少炎症的发生,代表药物西洛司特和罗氟司特^[19]。

2.3 抗氧化剂 COPD 气道炎症使氧化负荷加重,加重 COPD 的病理、生理变化,因此抗氧化应激成为了 COPD 治疗的又一重要措施。抗氧化剂包括 N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦,可改善 COPD 重症患者的肺功能,降低疾病反复加重的频率^[20,21]。

2.4 其他 此外,疫苗、抗生素、镇咳药和祛痰药、利尿剂、血管扩张剂等也可用于 COPD 及其并发症的预防和治疗^[1,22]。

3 COPD 的药物治疗策略

COPD 药物治疗的目的是阻抑病情发展,延缓急性加重,改善生活质量,降低致残率和病死率,减轻疾病负担^[10]。其治疗策略应根据病程分期和病情轻重来区分。

3.1 COPD 稳定期的药物治疗策略 COPD 稳定期的药物治疗是为了减轻症状,避免病情恶化。因此合理的治疗策略应当是基于全面的 COPD 评估而制定的。全面的 COPD 评估应包括①患者的症状水平;②肺功能异常的程度;③急性加重的风险;④并发症^[1]。

3.1.1 症状评估 通常借用量表来评估 COPD 患者的症状。慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)推荐使用 mMRC 量表或 COPD 评估测试(CAT)。mMRC 量表用 0 至 4 五个等级表示 COPD 患者的气喘严重程度,以此评估患者的身体状况。CAT 则通过 8 个项目用 0 至 40 分反映患者的健康状况^[23]。

3.1.2 肺功能检查 根据肺功能检查结果,可对 COPD 的气流受限程度进行分级^[1](见表 1)。

表 1 COPD 的气流受限程度分级

分级	肺功能特征
I 级(轻度)	FEV1/FVC% < 70%, FEV1 ≥ 80% 预计值
II 级(中度)	FEV1/FVC% < 70%, 50% ≤ FEV1 < 80% 预计值
III 级(重度)	FEV1/FVC% < 70%, 30% ≤ FEV1 < 50% 预计值
IV 级(极重度)	FEV1/FVC% < 70%, FEV1 < 30% 预计值

3.1.3 急性加重风险评估 目前,COPD 患者的先前病史(急性加重的年发生次数)是对其风险评估的最好依据^[24]。

3.1.4 并发症评估 COPD 的并发症会影响患者的药物治疗方案,在评估中应当予以充分考虑。常见的并发症有心血管疾病、代谢综合征、骨骼肌功能障碍等。

3.1.5 COPD 综合评价模型 结合每位患者的症状评估、肺功能检查和急性加重风险评估结果,可对 COPD 患者进行综合评价,见图 1^[1]。

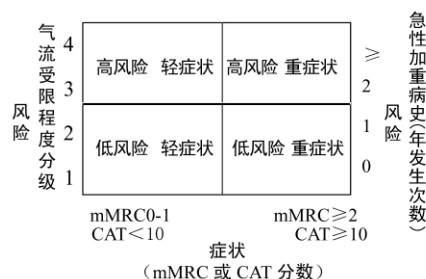


图 1 COPD 症状/风险评价模型

注:当评估风险时,根据肺功能检查或急性加重病史,选择最高风险

根据综合评价结果,将患者分为 4 个组别,以便

确定合理的治疗方案,分组方法见表2。

表2 COPD 综合评价分组

组别	肺功能分级	每年急性加重次数	mMRC 等级	CAT 分数
低风险 轻症状	I 级或 II 级	0 至 1 次	0 至 1 级	< 10
低风险 重症状	I 级或 II 级	0 至 1 次	0 至 1 级	≥ 10
高风险 轻症状	III 级或 IV 级	2 次以上	2 级以上	< 10
高风险 重症状	III 级或 IV 级	2 次以上	2 级以上	≥ 10

3.1.6 COPD 稳定期药物治疗方案 避免危险因素(尤其是戒烟)适宜的体力活动和疫苗接种对每位 COPD 稳定期患者都是有益的^[25-27]。根据患者症状和疾病风险进行综合评价的结果,GOLD 推荐了 COPD 稳定期药物初始治疗方案^[1](见表3)。

3.2 COPD 急性加重期药物治疗策略 COPD 急性加重期不仅是症状的恶化,同时也伴随着肺功能的下降,局部甚至全身炎症,因此是 COPD 的治疗关键事件^[28]。正确判断病因和准确评估病情,对 COPD 急性加重期的药物治疗具有重要意义。

表3 COPD 稳定期药物初始治疗方案

患者组别	首选方案	次选方案	备选方案 ¹⁾
低风险 轻症状组	①短效抗胆碱药 ②短效 β ₂ 受体激动剂	①长效抗胆碱药 ②长效 β ₂ 受体激动剂 ③短效抗胆碱药 + 短效 β ₂ 受体激动剂	茶碱类药物
低风险 重症状组	①长效抗胆碱药 ②长效 β ₂ 受体激动剂	长效抗胆碱药 + 长效 β ₂ 受体激动剂	①茶碱类药物 ②短效抗胆碱药和/或短效 β ₂ 受体激动剂
高风险 轻症状组	①吸入性糖皮质激素 + 长效 β ₂ 受体激动剂 ②长效抗胆碱药	长效抗胆碱药 + 长效 β ₂ 受体激动剂	①茶碱类药物 ②PDE-4 抑制剂 ③短效抗胆碱药和/或短效 β ₂ 受体激动剂
高风险 重症状组	①吸入性糖皮质激素 + 长效 β ₂ 受体激动剂 ②长效抗胆碱药	①吸入性糖皮质激素 + 长效抗胆碱药 ②吸入性糖皮质激素 + 长效 β ₂ 受体激动剂 + 长效抗胆碱药 ③吸入性糖皮质激素 + 长效 β ₂ 受体激动剂 + PDE-4 抑制剂 ④长效抗胆碱药 + 长效 β ₂ 受体激动剂 ⑤长效抗胆碱药 + PDE-4 抑制剂	①茶碱类药物 ②羧甲司坦 ③短效抗胆碱药和/或短效 β ₂ 受体激动剂

注: ¹⁾ 此列药物可单独使用或者与首选方案、次选方案中的药物合用

3.2.1 确定 COPD 急性加重的病因 引起 COPD 急性加重的最常见原因是呼吸道感染,以病毒和细菌感染最为多见^[29]。部分患者急性加重的原因可能与环境理化因素改变有关。对引发 COPD 急性加重的危险因素应尽可能加以避免、去除或控制。

3.2.2 COPD 急性加重严重程度的评估^[1,8,30] 通过与患者急性加重前病史、症状、体征、肺功能测定、动脉血气分析和其他实验室检查指标进行比较,判断本次急性加重的严重程度。

3.2.3 COPD 急性加重期药物治疗方案 COPD 急性加重期的治疗是一个逐步的过程。急性加重应在原有常规治疗的基础上,根据病情的严重程度进行治疗。轻度急性加重的患者可增加吸入性支气管扩张剂的剂量和频率,疗效不佳时使用全身性糖皮质激素。如果患者在痰液方面发生改变,则应根据病因尽早选择敏感的抗菌药物。其他治疗措施如使用茶碱,可根据病情适当予以考虑^[30]。同时应积极治疗急性

加重期的并发症,并可考虑适宜措施加以预防,如合并右心衰患者应用利尿剂,合并左室功能不全应用强心剂,合并肺动脉高压和右心功能不全应用血管扩张剂等。对有高凝倾向患者考虑运用抗凝药物,对危重患者考虑运用呼吸兴奋剂等^[10]。COPD 急性加重期药物治疗的一般策略图2所示^[30]。

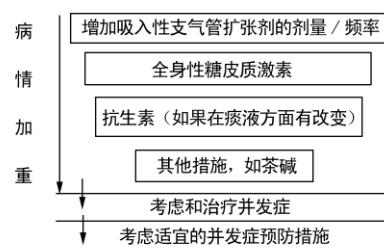


图2 COPD 急性加重期药物治疗的一般策略

4 小结

COPD 的任何一种药物治疗方案都必须充分考虑患者的特点、症状的严重程度、急性加重发生的风险

险、药物的可获得性以及患者对药物的反应和经济承受能力。治疗时如果没有出现明显的药物不良反应或病情的恶化,可在同一水平维持长期的规律治疗,同时须注意根据患者对治疗的反应及时调整治疗方案。与支气管哮喘药物治疗的显著疗效相比,单纯的 COPD 药物治疗还难以取得满意的结果。因此采取与非药物治疗相结合的综合治疗措施可能是今后 COPD 治疗的一个方向。

【参考文献】

- [1] GOLD Executive Committee. Guidelines: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011) [DB/OL]. (2011-01-21) [2012-03-18]. <http://www.goldcopd.org/>.
- [2] World Health Organization. The World Health Report 2000-Health systems: improving performance [R/OL]. [2012-03-18]. <http://www.who.int/whr/2000/en/index.html>.
- [3] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176: 753.
- [4] Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990 ~ 2020 [J]. *Nat Med* 1998, 4: 1241.
- [5] 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.
- [6] Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax* 1999, 54: 581.
- [7] Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms [J]. *Cell Biochem Biophys* 2005, 43: 167.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志* 2007, 46: 254.
- [9] Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation, *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147: 1151.
- [10] 卫生部办公厅. 慢性阻塞性肺疾病诊疗规范(2011 年版) [EB/OL]. (2011-08-12) [2012-03-18]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201108/52675.htm>.
- [11] COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial [J]. *Chest* 1994, 105: 1411.
- [12] Van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis [J]. *Thorax* 1991, 46: 355.
- [13] Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents [J]. *Respir Res* 2010, 11: 149.
- [14] Donohue JF, Fabbri C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182: 155.
- [15] Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J* 2002, 19: 217.
- [16] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 446.
- [17] 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.
- [18] Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J* 2003, 21: 74.
- [19] Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Br J Pharmacol* 2011, 163: 53.
- [20] Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis [J]. *Respir Med* 1994, 88: 531.
- [21] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet* 2008, 371: 2013.
- [22] 朱铮. COPD 的药物治疗进展 [J]. *临床肺科杂志* 2011, 16: 585.
- [23] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34: 648.
- [24] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1128.
- [25] Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study [J]. *JAMA* 1994, 272: 1497.
- [26] Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, et al. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1248.
- [27] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009 [J]. *MMWR Recomm Rep* 2009, 58 (RR08): 1.
- [28] Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation [J]. *Clin Chest Med* 2007, 28: 525.
- [29] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1114.
- [30] Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review [J]. *BMC Med* 2009, 7: 40.

[收稿日期]2012-03-02

[修回日期]2012-05-28