

慢性阻塞性肺疾病的发病机制及药物治疗

涂心语

四川省攀枝花市攀枝花学院医学院

DOI:10.12238/bmtr.v5i5.6500

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限和呼吸困难为主要症状的呼吸系统疾病,在全球范围内广泛存在,对患者的生活质量和健康造成了重大影响。COPD的发病机制复杂,主要包括两个组分,慢性支气管炎和肺气肿,通常由吸烟、空气污染、职业暴露和遗传等因素引起。本论文综述了COPD的发病机制,包括气道炎症、氧化应激、蛋白酶活性异常、细胞凋亡和基因-环境相互作用。药物治疗在COPD的管理中发挥着至关重要的作用,本文还阐述了不同药物类别的药理作用,如支气管扩张药物、抗炎药物、肺部保护剂和免疫调节药物,以及其在缓解症状、减轻气道炎症、改善气道通畅度和减少疾病进展方面的作用。最后,本文强调了早期诊断和综合管理的重要性,以提高COPD患者的生活质量和预后。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 发病机制; 危险因素; 药物治疗

中图分类号: R563 文献标识码: A

The Pathogenesis and Drug Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xinyu Tu

Medical College of Panzhihua University

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is a respiratory disease characterized by restricted airflow and difficulty breathing, which is worldwide spreading and has a significant impact on the quality of life and health of patients. The pathogenesis of COPD is complex and mainly consists of two components, chronic bronchitis and emphysema, which are usually caused by smoking, air pollution, occupational exposure and genetics factors. This paper reviews the pathogenesis of COPD, including airway inflammation, oxidative stress, abnormal protease activity, apoptosis, and gene-environment interactions. Pharmacological therapy plays a crucial role in the management of COPD, and this article also describes the pharmacological effects of different drug categories, such as bronchodilators, anti-inflammatory drugs, lung protectors, and immunomodulatory drugs, and their role in relieving symptoms, reducing airway inflammation, improving smooth of airway, and reducing disease progression. Finally, this paper emphasizes the importance of early diagnosis and comprehensive management to improve the quality of life and prognosis of patients with COPD.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; pathogenesis; risk factors; drug therapy

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)如今已经成为常见的疾病,在全世界广泛分布。慢性呼吸系统疾病在2017年成为全球死亡的第三大原因,仅次于心血管疾病和肿瘤,而COPD是慢性呼吸系统疾病中最常见的死因。COPD在中老年人群中发病率最高,也造成重大的医疗卫生保健负担。慢性阻塞性肺疾病的第一大危险因素便是吸烟,其次二手烟的吸入和生物质燃料燃烧后产生的气体及颗粒的吸入等也不可忽视。慢性阻塞性肺疾病主要有慢性支气管炎、肺气肿两种病理表现。发病机制倾向于蛋白酶-抗蛋白酶失衡和氧化应激反应。药物在慢性阻塞性肺疾病的治疗中

发挥着至关重要的作用。临床上的药物治疗方法主要使用支气管扩张药物、抗炎药物、联合制剂、肺部保护剂、免疫调节药物等。本文综述详细介绍慢性阻塞性肺疾病的发病机制,侧重于治疗该疾病主要一线药物的药理作用。

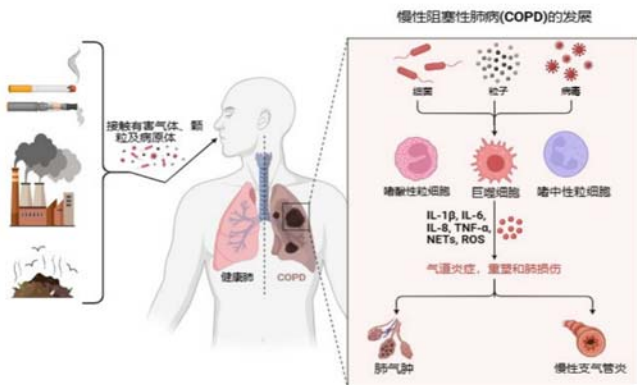
1 发病机制与危险因素

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种肺功能随时间下降的疾病,他的特征是持续的气流限制,具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,并常伴有几种合并症,可进一步发展为肺心病和呼吸衰竭。主要症状包括呼吸短促和咳嗽,痰的量逐渐增加。^[1]

COPD的病理改变主要表现为慢性支气管炎及肺气肿的病理变化,发生在大(中央)气道、小(外周)细支气管和肺实质。正常的炎症反应在COPD的易发人群中通常会被放大。与纤溶酶原激活剂、半胱氨酸蛋白酶、巨噬细胞衍生的基质金属蛋白酶(MMPs)具有协同作用的人白细胞弹性蛋白酶会导致肺的破坏,这是由于多核白细胞和巨噬细胞的激活增多而释放增加,却不能被抗蛋白酶及时有效的抵消。^[2]

危险因素包括:吸烟(烟草暴露)、二手烟的吸入、空气污染(室内空气污染和室外空气污染)、职业暴露等(图一)。此外,COPD的发生、发展还可能与感染因素、遗传倾向、其他(如自主神经功能失调、营养不良、气温变化)等有关。COPD与有害气体、颗粒的异常炎症反应有关,致残率和病死率很高。虽然确切的病因不清楚,但吸烟的确是常见的危险因素,香烟烟雾等有害气体或有害颗粒也被认为可使肺部产生异常炎症反应。这些反应存在个体易感因素和环境因素的互相作用。

吸烟者慢性支气管炎的患病率是不吸烟者2-8倍,吸烟时间越长,吸入量越大,COPD的患病率越高。烟草中含焦油、尼古丁和氢氰酸等化学物质,可损伤气道上皮细胞和纤毛运动。^[3]



图一慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发展

2 药理作用

如今,临床上的药物治疗方法主要使用支气管扩张药物、抗炎药物、联合制剂、肺部保护剂、免疫调节药物等。

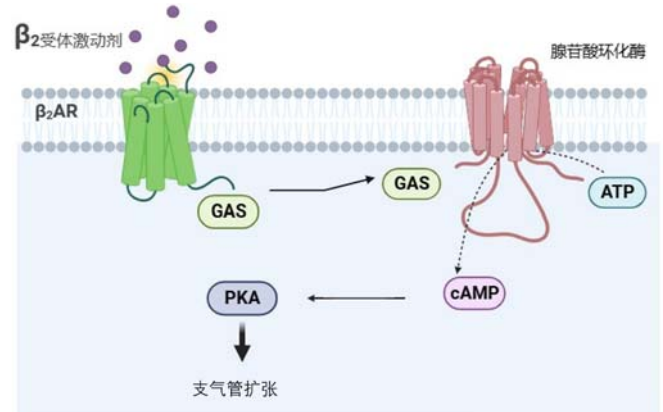
2.1 支气管扩张药物

β₂-肾上腺素激动剂和抗胆碱药物。

为了实现气道平滑肌松弛,它们会激动位于气道平滑肌(ASM)细胞上的β₂肾上腺素受体(β₂ARs),从而发挥支气管扩张作用。与之结合后β₂激动剂会诱导β₂AR构象变化,g蛋白的α-亚基被游离出来被腺苷酸环化酶结合。这时被激活的腺苷酸环化酶会催化ATP形成环AMP(cAMP)。PKA会结合cAMP分子,诱导调节亚基和催化亚基相互分离。释放出来的PKA会迅速催化亚基磷酸化,无数细胞靶标被激活,至此支气管会因为起到平滑肌的松弛而扩张(图二)。^[4]

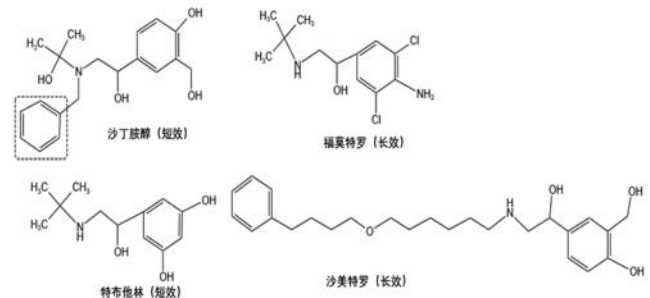
沙丁胺醇的机理除了能够可逆性的与受体结合发挥作用以外,还能抑制肥大细胞中立即超敏介质的释放,并且对β₁-肾上

腺素能受体的活性很小,具有较高的选择性。^[5]短效β₂-肾上腺素激动剂(SABA):如沙丁胺醇(Salbutamol)和特布他林(Terbutaline)。长效β₂-肾上腺素激动剂(LABA):如沙美特罗(Salmeterol)和福莫特罗(Formoterol)。



图二经β₂AR信号通路

与沙丁胺醇相比,沙美特罗的亲脂性是它的10万倍。如图三中的沙美特罗所示,在原有的结构上增加了一根长长的亲脂性的链。正是由于沙美特罗的亲脂性才能够使得其分裂到外层的磷脂单层,通过细胞膜向外扩散,接近肾上腺素能受体的活性位点且膜结合速率非常快。沙丁胺醇、福莫特罗和沙美特罗三者与受体的相互作用均是竞争性的。但沙丁胺醇和福莫特罗十分容易与其结合位点分离,半衰期仅为2分钟和6分钟,而沙美特罗的半衰期达到了300分钟。这也是沙美特罗在亲和力远不如沙丁胺醇和福莫特罗的情况下(53nM VS 2500nM VS 200nM),还能长时间发挥作用的原因。研究还发现了一个十分有趣的现象,用β受体拮抗剂可完全将沙美特罗迅速逆转,但在除去β受体拮抗剂后,沙美特罗可再次发挥药理作用。这是包括长效的福莫特罗在内的其他β₂-肾上腺素能激动剂在正常浓度都没有办法做到的。沙美特罗会对β₂-肾上腺素能受体有持续性的影响,这是无可避免的。广泛的毒理学研究中并没有证据表明沙美特罗会在组织中积蓄。^[6]



图三β₂-肾上腺素激动剂(SABA)代表药物化学结构式

抗胆碱药物(长效抗胆碱药物,LAMA):如噻托溴铵(Tiotropium)和阿莫利铵(Aclidinium)。气道平滑肌的张力大小几乎由支配胆碱能的副交感神经系统控制。气道阻塞的主要可逆成分是由

迷走活动的增加引起的,这在COPD的发展中起关键作用。作为副交感神经系统中的神经递质乙酰胆碱 (Ach),在突触后激活ASM和黏液腺上的毒蕈碱乙酰胆碱受体(machr),分别引起支气管收缩和黏液分泌。抗胆碱能药物能作用于迷走神经胆碱能分支,通过改善气道狭窄,来治疗COPD。^[7]

2.2糖皮质激素

糖皮质激素(吸入型,ICS):如布地奈德(Budesonide)和氟替卡松(Fluticasone)。局部糖皮质激素(GCs)是治疗气道疾病的最有效消炎药,通过阻止炎症细胞进入气道和抑制气道炎症发挥作用,几乎对气道内所有细胞起作用。此外糖皮质激素及其衍生物通过抑制促炎基因和激活抗炎基因发挥作用,通过影响气道的细胞结构来逆转疾病对其功能影响。^[8]

2.3联合制剂

有些药物组合了支气管扩张药物和糖皮质激素,为那些用支气管扩张剂单药控制效果不理想的COPD患者提供更全面的治疗。二联制剂中常见的是含有长效 β 2-肾上腺素激动剂(LABA)和糖皮质激素(吸入型,ICS)的联合制剂,如沙美特罗/氟替卡松(Salmeterol/Fluticasone)(舒利迭)。还有含有长效 β 2-肾上腺素激动剂(LABA)和抗胆碱药物(长效抗胆碱药物,LAMA)的联合制剂,如布地奈德/福莫特罗(Budesonide/Formoterol)。糖皮质激素的应用可避免 β 2受体激动剂长期使用后失活的出现,而 β 2受体激动剂的应用可进一步加强糖皮质激素的局部抗炎作用。^[9]

2.4肺部保护剂

N-乙酰半胱氨酸(NAC):具有抗氧化作用,可减少氧化应激,如卡普普利(N-Acetylcysteine)。还原型谷胱甘肽在慢性阻塞性肺病患者和正常人之间的天然抗氧化能力不同,前者明显更低,这是因为慢性阻塞性肺病患者的氧化应激高度增加。为了抵消部分氧化应激反应,目前最好的办法是补充外源性的抗氧化化合物。除此作用外,N-乙酰半胱氨酸还可能作为半胱氨酸前体的供体恢复谷胱甘肽。^[10]

2.5免疫调节药物

一些生物制剂可用于调节免疫反应,如白细胞介素-1拮抗剂(IL-1拮抗剂)和磷酸二酯酶-4抑制剂(PDE-4抑制剂)。^[11]

2.6其他药物

还有其他辅助治疗药物,如镁剂、氧气疗法和药物吸入设备。

3 未来展望

纵观COPD的全球分布,自1990年至2019年年龄标准化发病率下降了15.99/10万(216.48/10-200.49/10万)。但新病例数量由8,722,966例增加到16,214,828例。患病率、残疾调整生命年(DALYs)和死亡率趋势与发病率几乎相同。由此可见,早期诊断和综合管理的重要性,可以明显提高COPD患者的生活质量以及改善预后。预测表明,中国未来20多年内,与COPD相关的新病例和死亡人数将增加不少于1.5倍。因此,针对危险因素和高危人群也应及时采取措施。^[12]

[参考文献]

- [1]Rabe和Watz-2017-Chronic obstructive pulmonary disease.pdf.
- [2]Hattab等-2016-Chronic Obstructive Pulmonary Disease.pdf.
- [3]Ruvuna和Sood-2020-Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Dise.pdf.
- [4]Billington,C.K.,Penn,R.B.& Hall,I.P. β 2Agonists.in Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD (eds.Page,C.P.& Barnes,P.J.)vol.23723 - 40(Springer International Publishing, 2016).
- [5]Johnson等-1993-The pharmacology of salmeterol.pdf.
- [6]Johnson,M.et al. The pharmacology of salmeterol.52,(1993).
- [7]Matera等-2020-Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators R.pdf.
- [8]Adcock和Mumby-2016-Glucocorticoids.pdf.
- [9]Ohar和Donohue-2010-Mono-and Combination Therapy of Long-Acting Bronc.pdf.
- [10]Sanguinetti-2015-N-acetylcysteine in COPD why, how, and when.pdf.
- [11]Pauwels等-2011-Role of IL-1 and the Nlrp3caspase-1/IL-1 axis in .pdf.
- [12]Hu,W.,Fang,L.,Zhang,H.,Ni,R. & Pan, G. Global disease burden of COPD from 1990 to 2019 and prediction of future disease burden trend in China.Public Health 208,89-97(2022).