

· 综 述 ·

慢性气道炎症黏液高分泌的治疗药物研究进展*

钟 贞¹, 邓 玥²综述, 张 婷^{2△}审校

(1. 重庆市中山医院感染管理科 400013; 2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科 400010)

关键词:慢性病; 气管炎; 肺疾病, 慢性阻塞性; 黏液

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)13-1644-03

气道黏液高分泌是慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管哮喘、肺囊性纤维化和间质性肺疾病等慢性气道炎症性疾病重要的临床表现和病理特征之一。气道慢性炎症时, 长期、反复的炎性刺激可刺激支气管上皮杯状细胞化生和黏膜下支气管腺体增生和肥大, 引起“分泌高反应性”, 继而引起黏液纤毛清除功能障碍, 致使黏液难以排出而滞留于气道内形成黏液栓, 加重了业已狭窄气道的阻塞和病原菌的定植, 导致持续的感染和难以控制的低氧症状, 甚至导致病情的恶化乃至患者的死亡^[1]。可见, 气道黏液高分泌不仅是一种临床症状, 更是影响慢性气道炎症性疾病患者病情变化及预后的独立危险因素^[2]。因此, 慢性气道炎症性疾病伴随的气道黏液高分泌已成为目前研究的热点^[3]。现就祛痰治疗的重要性和常用及新型祛痰药物的分类作一简要综述。

1 气道黏液高分泌的病理改变及其与疾病的关系

气道黏液由糖蛋白、非糖蛋白类蛋白、脂类、无机物和水等成分组成。当机体处于不同状态时, 气道黏液的成分及相对比差别较大, 但高度糖苷化大分子黏蛋白始终是气道黏液最主要的成分, 并且决定了气道黏液的亲水性和黏弹性。气道慢性炎症时, 黏蛋白的糖基化和硫酸化程度显著增加, 导致气道黏液黏度和酸度增高, 使气道内滞留的黏液更难以排出, 进一步加重气道阻塞^[4]。欧盟呼吸调查Ⅱ经过长期研究发现, 伴有慢性咳嗽、咳痰等分泌高反应性症状的人群, 其 COPD 发病率是正常人群的 2.88 倍, 并且该现象与吸烟无关^[5]。Burgel 等^[3]的研究结果也证实, 伴有咳嗽、咳痰等慢性气道黏液高分泌症状的 COPD 患者, 其急性加重频率和再入院频率增加。1 项针对 101 例 GOLD 分级为 3~4 级的 COPD 患者行肺减容手术随访研究结果显示, 黏液高分泌导致的管腔狭窄程度与患者的病死率密切相关^[6]。可见, 气道黏液高分泌在慢性气道炎症性疾病的发生、发展中起着重要作用。针对慢性炎症性疾病, 单独的抗炎治疗是不够的, 祛痰治疗不仅可大大缓解临床症状, 亦有助于减轻气道的炎性反应。因此, 基于气道黏液高分泌基础和临床研究结论的祛痰治疗已经成为慢性气道炎症性疾病治疗中不可或缺的作用靶点。

2 抗气道黏液高分泌药物的分类

临床常用的抗气道黏液高分泌药物多旨在抑制黏蛋白的合成和分泌、降低黏液的黏弹性、恢复气道上皮黏液层的正常结构与功能、改善黏膜纤毛清除功能、加快黏液的转运, 故该类药物亦称为黏液促动剂^[8]。黏液促动剂可分为: (1) 恶心性祛痰药: 以愈创木酚甘油醚为代表; (2) 黏液溶解剂: 以裂解多黏

纤维的氨溴索和裂解二硫键的 N-乙酰半胱氨酸和羧甲司坦为代表; (3) 黏液促动剂: 以强力稀化黏素桃金娘油为代表; (4) 蛋白酶及核酸酶抑制剂: 以糜蛋白酶为代表。目前, 中国临床应用以黏液溶解剂和黏液促动剂为主, 其中, 以氨溴索使用广泛, 承担了约 70% 的祛痰治疗任务, 氨溴索对呼吸系统具有非常广泛的作用, 它可刺激以浆液为主的支气管腺体分泌, 裂解黏蛋白的多黏纤维, 降低痰液黏滞度; 因痰液黏滞度降低, 抗菌药物易于渗入, 提高了局部气道抗菌效果; 刺激肺泡Ⅱ型细胞合成并分泌肺泡表面活性物质, 降低黏液与纤毛的黏附力, 加快黏液在气道中的输送, 利于痰液排出, 达到对气道黏膜廓清的作用。同时, 氨溴索还具有较为明确的镇咳、抗氧化和抗炎作用, 并且对组胺诱导的支气管平滑肌收缩具有较显著的抑制性。不仅如此, 氨溴索在预防早产儿肺透明膜病, 治疗亚硝胺化疗恶性脑瘤时所诱发的肺毒性方面有一定的疗效^[9-10]。

近年来, 作为黏液溶解剂的 N-乙酰半胱氨酸的临床疗效获得了越来越多的肯定和关注。N-乙酰半胱氨酸可通过裂解黏蛋白中的二硫键, 降低黏液的黏滞度, 同时对脓性痰液中的 DNA 纤维亦有裂解作用, 故对一般祛痰药物无效的患者, 该药仍有效。N-乙酰半胱氨酸还能加快气道黏膜的纤毛运动, 刺激胃-肺迷走神经反射, 从而促进黏液的外排。除此之外, 该药尚有抗氧化、抗炎、抗损伤、抗脂质氧化、抗血小板聚集、抗诱变、扩血管、保护抗蛋白酶活性、抑制变态反应等多方面的综合作用。因此, 除了作为一种疗效良好且安全的祛痰药物之外, N-乙酰半胱氨酸已广泛应用于肺气肿、肺结核、纤维性肺泡炎和原发性肺淀粉样变等呼吸系统疾病的治疗中, 并且在心血管系统、中枢神经系统及抗 AIDS 等方面亦有较多应用^[11]。

羧甲司坦作为黏液调节剂, 可通过药物结构中的羧甲基与黏蛋白中二硫键的相互作用, 恢复正常黏液的黏弹性, 增加黏膜纤毛清除率, 并能通过抗炎和抗氧化效应对支气管细胞产生保护作用^[12]。一项针对羧甲司坦疗效的 PEACE 研究显示, 羧甲司坦虽不能显著改善 COPD 患者肺功能和血氧饱和度的情况, 但可显著降低 AECOPD 的发作频率, 其健康相关生活质量评分亦明显高于未使用该药的患者, 并且推荐羧甲司坦应用于 COPD 急性发作的预防和治疗^[13]。亦有研究指出, 羧甲司坦对提高 COPD 患者的生存质量具有良好的效果^[14]。

除上述具有黏液促动作用的祛痰药外, 还有许多非祛痰类药物具有类似的作用, 临床应用较为常见的包括胆碱能 M 受体阻断剂、糖皮质激素、白三烯受体阻断剂、大环内酯类抗菌药物, 以及 2%~3% 高渗氯化钠和 2%~7% 高渗碳酸氢钠溶液

等,在进行各自治疗功能的同时,亦可从不同途径抑制气道黏蛋白的过度合成和/或分泌^[15]。

在祛痰治疗方面,中草药作用亦较明显。其中,具有代表性的中草药包括:桔梗、天南星、贝母、远志及紫菀等。目前认为,三萜皂苷是这些药物发挥祛痰作用的主要成分。祛痰中药多为恶心性祛痰药,通过刺激胃黏膜引起轻度恶心,增加呼吸道腺体分泌,使痰液变稀而易于咳出。中医药祛痰疗效较肯定,前景广阔,但是中医药治疗本病也存在一些问题,如临床方剂繁多,研究工作过于分散,需进一步探索高效、速效的方剂,开发出便于服用的新剂型。

4 新型抗气道黏液高分泌药物

他汀类调脂药物:他汀类药物如辛伐他汀,除具有降脂作用外,还可通过抑制多种炎症因子的表达,诱导细胞凋亡,减轻气道炎症,并抑制由此引起的气道黏液高分泌,且其抗炎作用独立于其降脂作用。有研究认为,他汀类药物在促进气道炎症细胞凋亡及清除方面具有直接的抗炎作用^[16]。更有研究表明,他汀类药物可降低 COPD 患者的发病率和病死率^[17],提示他汀类药物在 COPD 治疗中的综合作用,使之有望成为新的祛痰药物选择。

EGFR 酪氨酸酶抑制剂:EGFR 信号通路是许多炎症介质诱导气道黏蛋白过度表达的共同通路,因此阻断此通路为临床干预气道黏液高分泌现象,减少患者痰液滞留提供了重要的作用靶点。

磷酸二酯酶 4 抑制剂:作为环磷酸腺苷在炎症反应中的主要代谢酶,磷酸二酯酶 4 对气道非肾上腺非胆碱能神经递质的合成与释放具有重要调节作用。抑制磷酸二酯酶 4 可通过减少炎症介质的释放下调炎症反应及由此引起的黏液高分泌。新型选择性磷酸二酯酶 4 抑制剂西洛米司 Cilomilast 和罗氟司特 Roflumilast 可抑制慢性气道炎性疾病时多种炎症细胞和免疫细胞的活化,发挥抗炎作用,在气道黏液高分泌的临床治疗中具有良好的发展前景^[18]。

司坦类药物:司坦类药物,包括厄多司坦、福多司坦和立氟司坦,具有调节黏液成分、性质和动力等多重作用,并可促进黏膜纤毛转运功能,减少黏膜刺激,保护 α_1 -抗胰蛋白酶的活性,并能明显提高抗菌药物在痰液中的浓度,协同抗菌药物的局部活性。并且该药物具有抗炎、修复黏膜、抑制支气管杯状细胞增生和促进支气管浆分泌的作用。可见,此类药物是综合性治疗慢性气道炎性疾病,尤其是 COPD 的理想药物。

表面活性剂:代表药物为泰洛沙泊,可降低痰液的表面张力,从而降低痰液黏滞度使之易于排出。

黄酮类化合物:黄酮类化合物是从植物中提取出来的一类具有相似生物学活性的天然植物成分。目前通过大量体外及动物实验证实,黄酮类化合物具有抗菌、抗氧化及诱导细胞凋亡等广泛的生物学活性,对肺部疾病的预防和治疗起着积极的作用。现已运用于临床的黄酮类化合物有化橘红、银翘散、灯盏花素、柚皮素、杜鹃素、槲皮素等^[19]。因黄酮类化合物广泛分布于自然界,成本低廉,在慢性气道炎性疾病的药物开发中具有广阔前景。

速激肽受体拮抗剂:速激肽,包括神经肽 A、神经肽 B 和 P 物质,是一类具有明显促黏蛋白高分泌作用的非肾上腺非胆碱能神经递质。这些递质可通过神经激肽 1 受体介导神经源性黏蛋白分泌反应。长效速激肽受体拮抗剂 MEN11467 能抑制

分泌反应,提示神经激肽 1 受体拮抗剂在气道黏液高分泌疾病治疗中的作用。

蛋白酶抑制剂:中性粒细胞弹性蛋白酶是目前已知的黏蛋白生成和分泌的最强刺激因子。在哮喘气道黏液高分泌的研究显示,中性粒细胞弹力酶抑制剂 ONO-5046 和 ICI 2000 355 可分别抑制臭氧和卵蛋白致敏诱导的豚鼠杯状细胞高分泌反应和中性粒细胞的聚集。

细胞因子拮抗剂:多种细胞和细胞因子参与了气道慢性炎症性疾病复杂的病理过程,刺激气道上皮细胞合成并分泌异常黏蛋白。目前,已知卡介苗作为非特异性免疫调节剂,是一种很强的 Th1 免疫刺激剂,能够提高 Th1 型细胞因子(如 IFN- γ 、IL-12)的表达,并能抑制 Th2 型细胞因子的表达,降低嗜酸粒细胞在气道的聚集浸润和气道高反应,抑制气道上皮杯状细胞的增生和化生,以及由此引起的黏液生成和分泌,达到预防和治疗目的。其他细胞因子(IL-4、IL-9、TGF- β)拮抗剂的研究也在进行中。

嘌呤能激动剂:嘌呤敏感受体 P2Y2 对气道黏液层的稳态具有综合性的调节作用,活化的 P2Y2 受体可增加水分子的跨膜运动,稀化黏蛋白,加快纤毛转运能力。P2Y2 受体激动剂有三磷酸嘌呤核苷和嘧啶核苷、INS365 等。有研究报道,雾化吸入嘧啶核苷及 INS365 可加快气管黏液流动速率,增强黏液纤毛清除功能。而另一种 P2Y2 激动剂 INS37217 具有与嘧啶核苷类似的作用。

苦味剂:最新研究发现,在支气管上皮细胞、支气管平滑肌细胞和纤毛细胞中表达有苦味 G 蛋白偶联受体和苦味受体同源 G 蛋白味导素。在大鼠哮喘模型中,吸入苦味剂可降低气道阻力,且其扩张支气管的作用强度是 β -受体激动剂的 3 倍,并且苦味剂可加快纤毛摆动频率,加快纤毛黏液清除率,提示苦味剂对 COPD 和哮喘等疾病具有综合性的治疗作用^[20]。

随着气道黏液高分泌在慢性气道炎性疾病致病机制中作用的不断深入探讨,一些研究结果也从循证医学的角度肯定了慢性气道炎性疾病患者可从祛痰治疗过程中获益。目前,及时、有效的祛痰干预手段在慢性气道炎性疾病的治疗中的重要作用已被广大临床医生所接受。然而,目前就祛痰治疗的适用对象、合理剂量、治疗期限等方面均存在争议。国外有学者认为,以咳嗽、咳痰为代表的慢性气道黏液高分泌现象在慢性炎症性疾病中是普遍存在的,故应将祛痰治疗面向所有的慢性气道炎性疾病患者,而不单纯以咳嗽、咳痰等临床症状的有无为依据。因此,继续研究祛痰药物的作用机制,开发新型祛痰药物,探索祛痰药物的给药方案,以及祛痰药物在整个慢性气道炎症的规范化治疗中的地位,都将成为今后研究的方向和热点。

参考文献:

- [1] 高福生,高艳艳,刘美娟,等.慢性烟曲霉暴露对支气管哮喘大鼠气道黏蛋白 MUC5AC 表达的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(6):423-428.
- [2] Davis CW,Dickey BF. Regulated airway goblet cell mucin secretion[J]. Annu Rev Physiol,2008,70(4):487-512.
- [3] Burgel PR, Martin C. Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms? [J]. Eur Respir Rev, 2010,19(116):94-96.
- [4] Evans CM,Koo JS. Airway mucus: The good, the bad, the

- sticky[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 332-348.
- [5] Voynow JA, Mucins RB. Mucus, mucus and sputum[J]. *Chest*, 2009, 135(4): 505-512.
- [6] de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(1): 32-39.
- [7] Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5): 454-459.
- [8] Lai H, Rogers DF. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: targeting intracellular signaling pathways[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(4): 219-231.
- [9] Beeh KM, Beier J, Esperester A, et al. Antiinflammatory properties of ambroxol[J]. *Eur J Med Res*, 2008, 13(12): 557-562.
- [10] Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(8): 1119-1129.
- [11] Millea PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications [J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(3): 265-269.
- [12] Hooper C, Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(4): 659-669.
- [13] 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(9629): 2013-2018.
- [14] Tatsumi K, Fukuchi Y, PEACE Study Group. Carbocysteine improves quality of Life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(11): 1884-1886.
- [15] Hauber HP, Zabel P. Emerging mucus regulating drugs in inflammatory and allergic lung disease[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2008, 7(1): 30-34.
- [16] Wang HX, Sun B, Jq LQ, et al. Effect of simvastatin on airway mucus hypersecretion in rats and its molecular mechanism[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(2): 213-215.
- [17] Syseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(2): 279-283.
- [18] Michalski JM, Golden G, Ikari J, et al. PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(1): 134-142.
- [19] Kwon SH, Nam JI, Kim SH, et al. Kaempferol and quercetin, essential ingredients in Ginkgo biloba extract, inhibit interleukin-1beta-induced MUC5AC gene expression in human airway epithelial cells[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(12): 1708-1712.
- [20] Deshpande DA, Wang WC, Mcilmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized Calcium signaling and reverse obstruction[J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1299-1304.

(收稿日期: 2013-10-22 修回日期: 2014-01-18)

• 综 述 •

原发性免疫性血小板减少性紫癜的遗传学研究进展*

徐颜美¹, 邓立彬²综述, 王小中^{1△}审校

(1. 南昌大学第二附属医院检验科 330006; 2. 南昌大学转化医学研究院 330006)

关键词: 紫癜, 血小板减少性; 遗传因素; 易感基因

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)13-1646-03

原发性免疫性血小板减少性紫癜(primary immune thrombocytopenic, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病, 主要由血小板生成减少和血小板破坏增多引起, 临床表现为全身皮肤黏膜及内脏出血。目前, 研究广泛认为遗传因素在 ITP 发病过程中起至关重要的作用, 但其具体分子机制仍不清楚。最新流行病学数据显示 ITP 的家族发病率为 2.57%(12/466)。基于样本量和研究方法的局限, 既往研究大多采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)和酶联免疫吸附实验(ELISA)等方法从基因和蛋白水平寻找 ITP 致病因素。迄今为止, 研

究者发现至少 63 种基因与 ITP 存在关联, 为深入阐释其发病机制提供了重要线索。本文主要从免疫和 DNA 甲基化两个方面对 ITP 的遗传学研究进展进行简要综述。

1 免疫相关基因

ITP 是一种自身免疫性疾病, 因此免疫方面相关基因成为研究 ITP 遗传的重点。研究主要集中在细胞因子、分化抗原簇、Fcγ 受体及人类白细胞抗原(HLA)等方面的基因。

1.1 细胞因子

1.1.1 白细胞介素(interleukin, IL) IL 由淋巴细胞、巨噬细

* 基金项目: 江西省教育厅课题基金资助项目(GJJ13157); 江西省研究生创新专项基金资助项目(YC2012-S027)。 作者简介: 徐颜美(1989—), 检验技师, 在读硕士, 主要从事血液病遗传学的研究。 △ 通讯作者, Tel: 13576041466; E-mail: wangxzj@126.com。