

COPD 发病机制中非神经源性乙酰胆碱功能与支气管扩张药的应用^Δ

耿东升*(新疆军区联勤部药品仪器检验所,乌鲁木齐 830063)

中图分类号 R969;R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2465-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.25

摘要 目的:阐述慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病机制中非神经源性乙酰胆碱功能与支气管扩张药的疗效。方法:介绍非神经源性乙酰胆碱在 COPD 发病机制中的作用,非神经源性乙酰胆碱的产生、转运与分泌,肺支气管乙酰胆碱受体的功能特性,以及评估目前支气管扩张药的应用。结果:COPD 患者的气道高反应,可能与非神经源性乙酰胆碱产生及特殊胆碱受体分布的异常密切相关;各种支气管扩张药均可缓解支气管痉挛,但作用特点不同。结论:合理使用支气管扩张药,可以减轻 COPD 急性加重时的临床症状,减弱支气管痉挛造成的肺组织伤害。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;非神经源性乙酰胆碱;支气管扩张药

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种不完全可逆的、以气流受限为特征的病理学疾病,包括肺气肿、慢性支气管炎和其他小气道疾病^[1]。其发病机制除了具有慢性、进展性肺支气管及全身炎症反应外,还具有患病族群的气道高反应特质^[2],而支气管痉挛主要是胆

碱能神经引起的 M 受体样兴奋所致。本文将综述 COPD 发病机制中非神经源性乙酰胆碱(Non-neuronal acetylcholine, NN-Ach)功能与支气管扩张药的应用评估。

1 COPD 发病机制中 NN-Ach 功能

基于动物实验,给予过量乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)可

据统计报告,以 2012 年为例,我院全身用抗感染药用量占 19.34%,居第 3 位。

ADR 可能会引起多个器官或系统受累,其中引起的皮肤及其附件损害居首位,占 37.31%,表现为各种类型的药疹,这可能系由于皮肤表面的异常容易被观察和诊断。药疹多为过敏反应所致,可能与抗感染药和中药注射液为全抗原或半抗原进入人体有关^[7]。其次为神经系统损害,占 16.82%,主要表现为抽搐、头痛、头晕、头胀、幻觉、癫痫等。再次为胃肠系统损害,占 15.95%,主要表现为恶心、呕吐、呃逆、腹泻、腹胀、腹痛等。神经系统及胃肠系统损害比例也较高,这可能是由于患者感受较深、较易描述,容易引起关注^[8-10]。其他器官或系统损害不易察觉,容易被医患忽视。建议临床医务工作者多学习 ADR 相关知识,加强 ADR 回顾分析和监测。

我院在 2005—2013 年间,共发生 4 例严重 ADR,怀疑药品类别为抗肿瘤药 2 例(多西他赛注射液、注射用奥沙利铂)、电解质酸碱平衡及营养药 2 例(聚明胶肽注射液)。临床表现以呼吸困难和休克为主,患者年龄均 > 50 岁,给药途径均为静脉滴注,经及时处置后均痊愈。原患疾病均为恶性肿瘤,患者基础疾病重,自身状况差,免疫力下降,肝肾功能下降,故容易导致严重 ADR^[11]。抗肿瘤药往往对肝、肾、心、肺、神经等有明显毒性,如胃肠道反应、骨髓抑制、出血性膀胱炎等^[12],临床应密切监测、及时处理,从而提高药物疗效,减轻患者痛苦。

临床医师用药前应问清患者 ADR 史与过敏史,注意配伍禁忌,对曾发生 ADR 或可疑药品应尽力防范。应制订个体化给药方案,加强用药监测,最大程度避免和减轻 ADR,从而提高临床用药的安全性和有效性。此外,应积极开展 ADR 信息

的收集和报告工作,尽量做到可疑即报,避免更多 ADR 事件的发生。

参考文献

- [1] 王介珠,何凤明,黎翠芬.某院近年来用药不良反应的回顾分析[J].中国医药指南,2012,10(31):503.
- [2] 曹海山,何鹏彬,丁以绚,等.396 例老年患者应用抗感染药物 ADR 分析[J].中国医院药学杂志,2005,25(10):995.
- [3] 万英,张涛.谈老年人安全合理用药[J].实用心脑血管病杂志,2009,17(1):49.
- [4] 钱之玉.药物不良反应及其对策[M].北京:化学工业出版社,2005:6.
- [5] 刘洋,朱蓓,郭桂明.178 例中药不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2010,7(1):48.
- [6] 王爱群,赵广玉,吴文宏.我院 425 例 ADR 报告分析[J].中国药房,2012,23(10):925.
- [7] 安徽,胡光照,张明伟,等.我院 252 例 ADR 报告分析[J].药物流行病学杂志,2010,1(12):673.
- [8] 王兰霞,方延学.ADR 监测中存在的问题及建议[J].临床合理用药杂志,2012,5(5):164.
- [9] 何新华,李春盛.抗生素滥用及其不良反应[J].中国临床医生,2005,33(2):11.
- [10] 许文举,袁志发.我院 2010 年 ADR 报告分析[J].医学信息:中旬刊,2011(8):49.
- [11] 甘戈,孙俊.1956 例抗肿瘤药物不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2009,6(4):231.
- [12] 李纳新,徐华,付志.我院抗肿瘤药物不良反应报告分析[J].中国当代医药,2012,19(33):147.

(收稿日期:2014-02-07 修回日期:2014-03-03)

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30960512)

* 主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:抗炎免疫药理与药品质量监督。电话:0991-4975278。E-mail:dongsheng811@sina.com

以模拟COPD病理特征。COPD的病变主要发生在细支气管,而人细支气管没有胆碱能神经支配的病理生理和解剖学证据,因此提出NNAch学说。该学说认为:肺组织中的一些非神经细胞,如上皮细胞、神经内分泌细胞、黏液分泌细胞以及微血管内皮细胞和肺泡巨噬细胞(Alveolar macrophage, AM),可以自行合成和分泌Ach,从而对胆碱能神经纤维到达不了的细支气管以下肺组织,发挥支气管收缩包括咳嗽和哮喘、免疫细胞活化、刺激黏液高分泌、细胞因子释放和促进上皮组织、平滑肌组织、结缔组织重构等作用。咳嗽尤其是急迫咳嗽的感觉,可能系内源性配体NNAch增多,引起上皮组织下的迷走神经的传入神经纤维兴奋,导致急迫咳嗽。同时,Ach明显增强多形核中性粒细胞(Polymorphonuclear neutrophil, PMN)化学趋化作用和白三烯B4(Leukotriene-B4, LTB4)的释放,参与COPD的发病机制及肺组织的重构过程^[3]。

这些细胞通过胆碱乙酰转移酶(Choline acetyltransferase, ChAT)合成Ach,并通过旁分泌作用,调节呼吸道和肺功能。其释放Ach的分子机制可能有3种:一是神经元输出Ach,经轴索浆通过囊泡Ach转运子(Vesicular Ach transporter, VACHT),将Ach输送至突触囊泡,然后通过胞吐作用,将Ach从囊泡中释放出来;二是通过质膜上的脂蛋白直接释放细胞质合成的Ach,或是通过突触小泡与细胞质膜之间形成的融合孔来释放Ach,其中与脂蛋白连接的转运体,就是存在于分泌小泡上的空泡H⁺-ATP酶;三是产生具有多种电子特性的有机阳离子转运体(Organic cation transporters, OCTs),从呼吸道上皮细胞纤毛顶部的膜上(OCT₁和OCT₂)、底部及侧边的膜上(OCT₃),将各种阴离子转位,迁移穿过细胞质膜。在人支气管上皮细胞,ChAT的数量可达(23±6)pmol/g,在支气管壁下的含量是上皮细胞的1%^[3]。

目前已知毒覃碱受体有5种同工型异构体即M₁~M₅,其中M₁、M₂和M₃在肺组织中占优势^[3]。M₁受体位于副交感神经节,M₃受体位于平滑肌及腺体上,介导Ach引起呼吸道平滑肌收缩及黏液分泌;M₂受体位于胆碱能神经末梢突触前膜,对Ach的释放起着负反馈调节作用^[4]。与对照患者比较,COPD患者巨噬细胞上呈现的M₃受体数目更多,而巨噬细胞和PMN则很少出现M₂受体。COPD患者比吸烟者和对照组人员有更多的M₃受体表达。用Ach刺激人肺成纤维细胞,可使其释放大量的白细胞介素(IL)-8和基质金属蛋白酶(MMP)-2^[3]。

2 支气管扩张药的应用评估

M受体属于G蛋白偶联受体,在刺激胆碱能神经后,最明显最快速的效应是支气管收缩和腺体分泌,这两种效应很大程度上是分别由M₃受体和M₁受体介导的;此外。通过M受体可以刺激各种免疫细胞,所以,抗M受体药物也可以抗炎^[3]。非选择性的抗胆碱能药物如异丙托溴胺,阻滞M₁和M₃受体,导致支气管舒张,而阻滞M₂受体却导致Ach释放增加^[4]。新型抗胆碱药物M₃受体阻滞药,如格隆溴铵(Glycopyrrolate bromide)和阿地溴铵(Aclidinium bromide),改变了以往抗胆碱药选择性差的问题。其起效迅速,支气管扩张作用持续24h以上,耐受性好,不良反应少。新一代超长效支气管扩张吸入剂如茚达特罗(Indacaterol),改善了患者服用长效β₂受体激动药(Long acting β₂ agonist, LABA)依从性差这个临床一大难题,其起效迅速,支气管扩张效果持久,每日只需服用1次,就能明显改善患者的肺功能和喘息症状,安全性和耐受性好^[5]。

LABA的作用包括:扩张支气管平滑肌,且作用持续时间长;阻止平滑肌细胞增生和炎性介质释放;改善黏液纤毛功

能,保护呼吸道黏膜细胞;抑制中性粒细胞的聚集和活化。就现有证据而言,无论是COPD急性加重(Acute exacerbation of COPD, AECOPD)还是稳定期COPD,以β₂受体激动药为主的支气管舒张药,均是基本的治疗措施。这类药物能够减轻AECOPD,提高生活质量,但并不能阻止肺功能的进行性下降^[6]。需要注意的是,口服LABA可能会导致震颤,引发持续的心动过速。而且,COPD急性发作期后,不建议长期使用含有LABA的喷雾剂治疗^[7]。

吸入复合制剂即抗胆碱能药物与β₂受体激动药联用,可以取长补短:一是由于二者受体分布不同,抗胆碱能药物主要松弛中央大气道支气管平滑肌,减少气道分泌物;β₂受体激动药主要松弛外周小气道支气管平滑肌,加强黏液纤毛清除功能,降低血管通透性,调节肥大细胞和嗜碱粒细胞的介质释放。二是抗胆碱能药物可以增敏β₂受体激动药,由于β₂受体激动药的支气管扩张作用,随着COPD患者年龄的增大而下降;长期单独使用可能引起β₂受体功能下调,二者结合,相得益彰,如长效吸入剂格隆溴铵与茚达特罗的配伍制剂。三是一般β₂受体激动药尽管维持时间较短,但起效快,和抗胆碱能药物正好互补^[8,9]。但也有学者认为,对于AECOPD患者,首选吸入短效β₂受体激动药(Short acting β₂ agonist, SABA),如果患者对β₂受体激动药没有及时反应,或者患者属于重度加重,可以增加抗胆碱能药物。β₂受体激动药与抗胆碱能药物联用尚存争议^[7]。

吸入糖皮质激素(Inhaled corticosteroids, ICS)与LABA联合使用,具有相互协同作用:(1)ICS可促进β₂受体的基因转录,上调细胞表面β₂受体的数量,从而增加支气管平滑肌对β₂受体激动药的敏感性;(2)LABA能够加速皮质激素受体向细胞核的移位,促进激素敏感基因的转录,增强其抗炎活性;(3)与SABA不同,LABA具有一定的抗炎活性,如减少气道内水肿;抑制多种炎性细胞释放炎性介质;抑制感觉神经释放神经肽;对抗神经源性炎症;抑制炎症区域新血管的形成,从而抑制气道重构。研究表明:联合ICS与LABA吸入剂,可以降低COPD患者的死亡率和再入院的风险。福莫特罗粉吸入剂(Symbicort)起效快,每天1次或2次给药,使患者更易坚持,依从性更高^[6]。有临床报道,应用SFC[500 μg丙酸氟替卡松(FP)+50 μg长效β₂受体激动药沙美特罗(S)复合吸入剂,每日1次,连续3个月],临床第1秒用力呼气量%(Forced expiratory volume during a period of one second, FEV₁%)和6 min步行距离明显增加,呼吸困难评分降低;痰中细胞总数、嗜中性粒细胞及其百分比明显降低,单核细胞比例明显增加。痰上清液和血液中的炎细胞因子IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)-α和IL-17A明显降低;外周血CD4+CD25+FOXP3+调节性T细胞(FOXP3+Tregs)在总CD4+T细胞群中的比例比治疗前明显升高。说明SFC可以恢复对自体抗原免疫耐受的FOXP3+Tregs数量,从而维持吸烟者的肺功能,阻止免疫反应进行,改善AECOPD的预后^[9]。

静脉给予氨茶碱治疗意见不一致。研究发现,用氨茶碱治疗后,肺容量只有较小改善,但却降低了气体交换,同时,还要防止血药浓度过高^[7]。新型磷酸二酯酶4(Phosphodiesterases, PDE-4)抑制剂,如第一代咯利普兰(Rolipram)和第二代罗氟司特(Roflumilast),支气管扩张作用明显,但一些患者用药后会出现肠胃不良反应如腹泻、呕吐、腹痛等。这些不良反应主要发生在治疗开始后的第1周,而且随着持续治疗而消失,此不良反应第二代较第一代有所改善^[9]。而且,PDE-4抑制剂可能对炎细胞的活化有选择性抑制作用,但其作用机制是特

阴离子多聚物类杀微生物剂的研究进展[△]

任茹霞^{1*}, 寻添荣¹, 李雯娟¹, 周雪峰², 刘叔文¹, 谭穗懿^{1#}(1. 南方医科大学药学院, 广州 510515; 2. 中国科学院南海海洋研究所广东省海洋药物重点实验室, 广州 510301)

中图分类号 R969;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2467-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.26

摘要 目的:概括阴离子多聚物作为 I 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)感染抑制剂的兴衰历程,为未来更合理使用此类化合物以及杀微生物剂的研发提供参考。方法:查阅国内外文献,进行全面综合、整理和归纳,对阴离子多聚物类化合物作为抗病毒药物的应用进行综述。结果:阴离子多聚物类候选杀微生物剂临床失败的原因有:受试者对药物的依从性差;阴离子多聚物抑制 R5 型的 HIV-1 效果差,而 R5 型的 HIV-1 是性传播的最主要的型别;低浓度的阴离子多聚物能增加 HIV-1 感染的几率;阴离子多聚物能破坏阴道上皮细胞和阴道黏膜的保护作用等。这些分析都集中于药物本身,但临床前试验结果与临床结果之间存在较大的差距,预示着临床前的试验还有某些方面亟待完善,其中药物的安全性、有效性、药物在体内的停留时间及浓度、精液的活动等是研究热点。研究表明,阴离子多聚物能与精液来源的病毒增强子结合,并促进淀粉样纤维的形成,这有可能是阴离子多聚物临床失败的原因之一。结论:杀微生物剂的临床前研究尚有一些亟待完善的地方,未来开发阴离子多聚物类化合物需要谨慎对待,并从中吸取经验教训。

关键词 I 型人类免疫缺陷病毒;杀微生物剂;阴离子多聚物;性传播;病毒感染增强子

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由 I 型人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus type I, HIV-1)引起的全身免疫系统严重损害的传染性疾病。目前,针对 AIDS 防治所采用的抗病毒治疗所带来的副作用以及治疗过程中耐药病毒的产生,使开发新的预防 HIV-1 的措施变得尤为重要。性传播是全球 AIDS 的最主要传播途径,阴道局部使用的杀微生物剂(Microbicide)是预防 HIV-1 传播的有效手段。杀微生物剂是一类含有抗 HIV-1 成分的凝胶、乳脂、栓剂、药膜或海绵,在性交前置入阴道或肛门内,以预防 AIDS 和其他性传播疾病的传播。专家曾预测,第一代杀微生物剂有望在 2010 年上市。然而,至今还没有一个成功的杀微生物剂问世。3 个候选的阴离子聚合物类杀微生物剂已完成 II/III 期临床,试验结果都令人失望。本文

旨在概括阴离子多聚物作为 HIV-1 感染抑制剂的兴衰历程,为未来更合理使用这类化合物以及杀微生物剂的研发提供参考。

1 具有抗 HIV-1 活性的阴离子多聚物的研究

妥拉唑林[商品名:苏拉明(Suramin)]是最早被发现具有抗 HIV-1 感染活性的阴离子多聚物^[1],并作为第 1 个此类药物在临床上用于抗 HIV-1 感染(表 1)^[2]。然而进一步研究表明,妥拉唑林会与血浆蛋白(如白蛋白)结合,使其抗 HIV-1 的活性降低^[3]。随后硫酸葡聚糖(Dextran sulfate)和肝素被发现具有很强的抗 HIV-1 活性^[4]。然而由于这些化合物具有抗凝血作用而限制了其临床使用^[5],甚至有研究表明,HIV-1 感染者静脉注射硫酸葡聚糖,病毒的复制反而增强了^[6]。接着人们发现从海藻中提取的多糖角叉菜胶(Carrageenan),具有抗腮腺炎病毒

异性的抗炎反应还是支气管扩张作用,仍不肯定^[10]。

参考文献

- [1] Barbu C, Iordache M, Man MG. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(1): 21.
- [2] Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(116): 109.
- [3] Kummer W, Lips KS. Non-neuronal acetylcholine release and its contribution to COPD pathology[J]. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2006, 3(1): 47.
- [4] 姚婉贞, 常春. 慢性阻塞性肺病稳定期支气管扩张剂的应用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2004, 3(2): 73.
- [5] 余茜, 闫少杰, 黄汉忠, 等. 慢性阻塞性肺病的新药研发

- 进展[J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(5): 333.
- [6] 刘春涛, 冯宇麟. 皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2004, 3(2): 74.
 - [7] MacNee W. Acute exacerbation of COPD[J]. *Swiss Medical Weekly*, 2003, 133(17/18): 247.
 - [8] 汤秀珍, 陈健腾, 姚慧文. β_2 受体激动剂和抗胆碱药联合射流雾化治疗慢性阻塞性肺病[J]. *中国基层医药*, 2006, 13(6): 895.
 - [9] Yang L, Ma QL, Yao W, et al. Relationship between the anti-inflammatory properties of salmeterol/fluticasone and the expression of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cell in COPD[J]. *Respiratory Research*, 2011, 12(1): 142.
 - [10] Stockley RA. Does anti-inflammatory treatment have a role in the management of COPD?[J]. *The Journal of the Royal College of Physician of Edinburgh*, 2002 (Supply 10): 10.

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81102482)

* 硕士研究生。研究方向:抗病毒药物药理。电话:020-61648590

通信作者:讲师,博士。研究方向:抗病毒药物药理。电话:020-61648590。E-mail: suiytan@smu.edu.cn

(收稿日期:2013-09-11 修回日期:2013-10-23)