

· 综述 ·

慢性阻塞性肺疾病治疗药物研究进展

罗志成¹, 吴国振², 袁星² (1.江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004; 2.第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种气流受限且不完全可逆,同时病情进行性加重的慢性呼吸系统疾病。COPD病理机制复杂,病症主要包括肺功能降低、气道及肺组织慢性炎症、咳嗽、消瘦、活动量减少等。以往临床上一般采用支气管扩张剂和抗炎药物对COPD进行治疗,随着对该疾病病理机制的深入研究,抗氧化治疗也已逐渐应用于临床。笔者现对包括支气管扩张剂、抗炎药物及抗氧化治疗药物在内的COPD治疗药物的研究进展进行综述。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;治疗药物;支气管扩张;抗炎;抗氧化

[中图分类号] R974 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)03-0201-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.003

Research progress in drugs for chronic obstructive pulmonary disease therapy

LUO Zhicheng¹, WU Guozhen², YUAN Xing² (1.School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2.School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease characterized by incompletely reversible airflow limitation and progressive course. The pathogenesis of COPD is complicated. Clinical symptoms include declining pulmonary function, airway and lung inflammation, cough, emaciation, low activity and so on. In the past, the medications for COPD treatment were mainly bronchodilators and anti-inflammatory drugs. With the better understanding of its pathogenesis, anti-oxidative drugs have also been used in the clinical treatment of COPD recently. This article reviews the development of drugs which include bronchodilators, anti-inflammatory drugs and anti-oxidative drugs for the therapy of COPD.

[Key words] COPD; drugs for therapy; bronchiectasis; anti-inflammatory; anti-oxidant

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种气流受限且不完全可逆,同时病情进行性加重的慢性呼吸系统疾病^[1]。该疾病具有较高的发病率,同时其死亡率已居全球疾病致死率第3位^[2]。COPD的临床症状主要包括肺功能降低、气道及肺组织慢性炎症、咳嗽、消瘦、活动量减少等,其病理机制复杂,氧化应激、气道及肺组织慢性炎症、蛋白酶及抗蛋白酶失衡在该疾病的发病过程中均发挥着关键作用^[3]。COPD严重危害患者的生命健康,同时还会加重社会经济负担,因此对该疾病进行有效防治具有重要意义。目前临床上针对该疾病多采用包括支气管扩张剂、抗炎药物及抗氧化药物在内的药物治疗。本文现就COPD治疗药物的研究进展进行综述。

1 支气管扩张剂

肺功能降低是COPD患者的主要临床表现,主要由于支气管及肺组织长期受到外界或内源性刺激后出现气道及肺血管壁重塑而引起气流受限所致。支气管扩张剂是临床上用于改善COPD患者肺功能的主要药物,依据不同的作用机制可分为抗胆碱能药物、 β_2 受体激动剂及茶碱类药物。

1.1 抗胆碱能药物 毒蕈碱型(M)胆碱受体广泛分布于气道中,被激活后可介导气道平滑肌张力增加,引起气道收缩。M胆碱受体主要包括M1、M2、M3三种亚型,其中M3胆碱受体主要分布于气道平滑肌中,是引起气道收缩的主要因素,当其被激活后会出现气道收缩及黏液分泌^[4]。抗胆碱能药物能与内源性乙酰胆碱竞争性拮抗M胆碱受体,从而降低支气管平滑肌张力,使患者气道平滑肌松弛,支气管扩张,通气量增加,肺功能得到改善。异丙托溴铵是第一个上市的抗胆碱能药物,能快速起效,对支气管起到扩张作用,同时不良反应少,一般为口干,但该药物属短效抗胆碱能药物,作用时间短,且对M

[作者简介] 罗志成,硕士研究生,研究方向:天然产物的药效学研究. Email:1263919883@qq.com

[通讯作者] 袁星,博士,实验师,研究方向:抗肿瘤增殖与转移化学生物学研究. Email:yuanxing2012@126.com

胆碱受体无选择性,无法长效扩张支气管,每日需吸入3~4次才能有效扩张支气管,给患者造成了极大的不便。噻托溴铵是第一个用于临床的长效抗胆碱能药物,可作用24 h,能选择性阻断M1、M3胆碱受体,且不良反应少,主要为轻度口干。对噻托溴铵治疗COPD的有效性及安全性进行荟萃分析发现^[5],噻托溴铵可显著提高患者第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及圣乔治问卷(SGRQ)评分,并降低急性加重率,且不良反应发生率低。噻托溴铵能长效扩张支气管,作用时间明显长于异丙托溴铵,同时能有效改善患者肺功能并提高其生活质量,且安全性较好,因而在COPD的治疗中发挥着重要作用。

阿地溴铵、格隆溴铵是近年上市的长效抗胆碱能药物,均能持续作用24 h。阿地溴铵对M3胆碱受体具有高度选择性,同时起效快,明显优于噻托溴铵,不良反应则主要为口干、咳嗽等^[6]。Jones等^[7]发现COPD患者持续24周吸入阿地溴铵可有效提高FEV1,减少急性发作次数,且不良反应发生率低,耐受性好。格隆溴铵亦能选择性阻断M3受体,吸入后5 min即可起效,不良反应主要为轻度口干,其他较为常见的则有消化不良、喉炎、瞳孔扩大等,但停药后即可消失。格隆溴铵的Ⅲ期临床试验^[8]发现,该药物可有效扩张COPD患者的支气管,减少急性发作次数,提高其生活质量,且安全性及耐受性均较好。阿地溴铵、格隆溴铵的治疗效果明显,同时具有起效快及安全性的优势,有望在COPD的临床治疗中得到广泛应用。

1.2 β_2 受体激动剂 β_2 受体广泛分布于气道平滑肌细胞膜上,被激活后可介导气道平滑肌松弛。 β_2 受体激动剂结合 β_2 受体后可活化腺苷酸环化酶(AC)产生环磷酸酰苷(cAMP),从而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度使支气管平滑肌松弛,最终使患者通气量增加,肺功能得到改善。

根据作用时间的长短, β_2 受体激动剂分为短效和长效 β_2 受体激动剂。短效 β_2 受体激动剂主要有沙丁氨醇、特布他林等,该类药物起效快,可迅速缓解COPD患者急性发作时的呼吸困难症状,但作用时间短,每天至少需服药4次,一般作为COPD患者急性发作时的缓解药物。长效 β_2 受体激动剂主要包括沙美特罗、福莫特罗等,作用时间为12 h以上,其服药次数明显少于短效 β_2 受体激动剂。沙美特罗及福莫特罗均能有效改善COPD患者FEV1,减少急性发作次数,提高其生活质量,且耐受性好^[9]。长效 β_2 受体激动剂作用时间持久,明显优于

短效 β_2 受体激动剂,同时能有效改善肺功能,且安全性好,已成为COPD患者扩张支气管的首选药物之一。但长期使用 β_2 受体激动剂会导致心率失常、代谢紊乱、骨骼肌震颤等不良反应,停药后可消失,因此在COPD的临床治疗上应避免长期大量使用。

近年来作用时间更持久的超长效 β_2 受体激动剂已被开发出来,主要包括茈达特罗、维兰特罗、奥达特罗等,其中茈达特罗已在中国、美国、欧盟等国家上市。茈达特罗可持续作用24 h,且服药5 min即可起效。Kornmann等^[10]研究发现COPD患者持续6个月使用茈达特罗(qd)可有效扩张支气管,且效果明显优于沙美特罗(bid),同时患者其他临床症状能得到极大缓解,不良反应发生率则与沙美特罗治疗组相似。茈达特罗支气管扩张效果优于长效 β_2 受体激动剂,且作用时间更持久,提示该超长效 β_2 受体激动剂效果显著,有望广泛用于治疗COPD。

1.3 茶碱类药物 茶碱类药物可通过非选择性抑制磷酸二酯酶(PDE)发挥扩张支气管的作用。此外,低剂量茶碱具有抗炎及免疫调节的作用^[11]。氨茶碱是临床上使用较为广泛的一种茶碱类药物,liboshi等^[12]研究发现,COPD稳定期患者口服氨茶碱(400 mg/d)可升高FEV1,同时降低白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的浓度水平。但茶碱类药物的治疗窗较窄,患者血药浓度超过20 mg/L便会发生严重不良反应,如惊厥、心率不齐,甚至出现死亡^[13],因此使用该类药物时应进行血药浓度监测。

2 抗炎药物

气道及肺组织慢性炎症是COPD的典型病理特征,主要是由于中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞等在内气道及肺实质中活化和聚集后产生大量炎症因子、趋化因子等炎症介质所引起。气道及肺组织慢性炎症会加重气道及肺组织损伤,增加COPD患者急性发作次数,使病情恶化,同时还会造成气道重塑引起患者肺功能降低^[14]。糖皮质激素是目前COPD临床治疗上使用最为广泛的抗炎药物,随着对COPD炎症机制的深入研究,磷酸二酯酶-4抑制剂、白三烯受体拮抗剂等新型抗炎药物已成为研究重点,同时大环内酯类抗生素、他汀类药物等已被发现具有抗炎活性的药物也已逐渐应用于COPD的治疗中。

2.1 糖皮质激素 糖皮质激素是治疗COPD的传统抗炎药物,可通过促进组蛋白去乙酰酶2(HDAC2)的活化来抑制炎症基因表达以发挥抗炎

作用。钟佰强等^[15]研究发现糖皮质激素能降低 COPD 急性加重期患者的 IL-6、IL-8、TNF- α 及 C-反应蛋白(CRP)浓度水平,从而减轻炎症。但大剂量糖皮质激素会导致骨质疏松、白内障、糖尿病、骨折等不良反应^[16],因此在临床上应避免长期及大量使用。由于糖皮质激素不能直接扩张支气管,因此单独使用时对肺功能降低的缓解效果不明显,相关研究表明^[17],COPD 患者联合吸入布地奈德及福莫特罗能明显减少痰液中的炎性细胞数量,减轻炎症,并改善肺功能。糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂不仅能有效减轻患者炎症,而且还可改善肺功能,提高其生活质量,这对于 COPD 的治疗具有重要意义。

2.2 磷酸二酯酶-4 抑制剂 磷酸二酯酶-4(PDE-4)抑制剂是一种新型抗炎药物,主要通过抑制 PDE-4 活性,减少 cAMP 水解从而升高其浓度水平发挥抗炎作用。罗氟司特是第一个应用于临床的 PDE-4 抑制剂,针对罗氟司特治疗 COPD 的有效性及安全性的荟萃分析显示^[18],该药物可明显减少 COPD 患者急性发作次数,同时改善其肺功能及其他临床症状,且患者耐受性好,不良反应则主要为腹泻、恶心、头疼等。罗氟司特显著的疗效及安全性表明 PDE-4 抑制剂可在 COPD 的抗炎治疗中发挥重要作用。

2.3 白三烯受体拮抗剂 白三烯(LTs)是中性粒细胞、巨噬细胞等炎性细胞释放的一种重要炎性介质,主要包括半胱氨酸白三烯(CysLT)和白三烯 B4(LTB4),该类物质与其受体特异性结合后可介导多种炎性细胞的趋化,加重炎症。LTs 受体拮抗剂主要通过阻断 LTs 与其受体特异性结合以抑制炎性细胞的趋化从而发挥抗炎作用,目前临床上使用的 LTs 受体拮抗剂主要用于拮抗 CysLT 受体,而 LTB4 受体拮抗剂仍处于研发阶段。孟鲁司特是临床上广泛使用的一种 CysLT 受体拮抗剂,可抑制炎性细胞趋化,宋毅等^[19]研究发现,孟鲁司特能显著降低 COPD 患者 IL-6、IL-8、TNF- α 浓度水平,减轻炎症,从而缓解病情恶化。李强等^[20]研究发现,将孟鲁司特与噻托溴铵联合使用不仅能减轻 COPD 患者呼吸困难的症状,有效改善肺功能,而且还能提高其运动耐受力,说明孟鲁司特与长效抗胆碱能药物联合治疗 COPD 可取得显著疗效。

2.4 其他抗炎药物

2.4.1 大环内酯类抗生素 大环内酯类抗生素在临床上主要用于抗感染,随着对该类药物的深入研究发现其还具有抗炎作用。Albert 等^[21]研究发现,阿奇霉素能明显缓解 COPD 急性加重期患者的发

作次数,减轻病情,提高其生活质量。大环内酯类抗生素能通过发挥抗炎作用减少 COPD 患者急性发作次数,缓解病情,因此该类药物可作为抗炎药物用于 COPD 的治疗中。

2.4.2 他汀类药物 他汀类药物是广泛用于治疗心血管疾病的经典降脂药物,但近年来的研究表明该类物质还具有抗炎、抗氧化及免疫调节等作用。他汀类药物的抗炎作用主要通过抑制 TNF- α 、白介素、金属蛋白酶(MMPs)、CRP 等炎性介质的浓度水平来实现。Neukamm 等^[22]发现 COPD 稳定期患者持续 12 周接受罗苏伐他汀治疗能显著降低 IL-6、CRP 浓度水平,减轻炎症,从而缓解病情。他汀类药物对于 COPD 的显著抗炎作用提示该类物质还可用于 COPD 患者的抗炎治疗中。

3 抗氧化治疗药物

氧化应激是 COPD 的重要病理机制之一,主要是指机体中氧化物质过多而引起氧化及抗氧化失衡,从而使活性氧簇(ROS)水平升高,引起机体损伤。氧化应激不仅能直接氧化损伤气道及肺泡上皮细胞,而且还能加剧气道及肺组织慢性炎症、引起蛋白酶及抗蛋白酶失衡^[23],加重患者病情,因此抗氧化应激是治疗 COPD 的重要研究方向之一。目前临床上常用的抗氧化治疗药物主要为小分子抗氧化剂,该类物质可通过直接清除 ROS 发挥抗氧化作用,主要包括 N-乙酰半胱氨酸、氨溴索和羟甲司坦。随着对 COPD 氧化应激机制的深入研究,能够调控机体中抗氧化应激信号通路的核因子 NF-E2 相关因子(Nrf2)诱导剂也已受到关注。

3.1 小分子抗氧化剂

3.1.1 N-乙酰半胱氨酸 N-乙酰半胱氨酸(NAC)是一种含巯基的小分子抗氧化剂,在机体中不仅能通过巯基清除 ROS 直接发挥抗氧化作用,而且还能脱去乙酰基转化为非酶类抗氧化物质谷胱甘肽(GSH)的合成底物半胱氨酸,从而提高 GSH 的浓度水平发挥抗氧化作用^[24]。Tse 等^[25]研究发现,COPD 稳定期患者连续 1 年口服 NAC(600 mg/次, bid)能够明显改善小气道功能,减少急性发作次数,且无明显不良反应出现。NAC 显著的治疗效果表明该物质能通过发挥抗氧化作用治疗 COPD。

3.1.2 氨溴索 氨溴索具有抗氧化活性,可直接清除机体内的 ROS,降低氧化应激水平,缓解氧化损伤。有研究表明^[26],盐酸氨溴索能降低 COPD 患者的氧化应激水平,并降低脂质过氧化,从而改善患者相关临床症状,缓解病情。氨溴索在临床上一般作

为祛痰药物使用,其对 COPD 患者的抗氧化作用说明该药物有望广泛用于 COPD 的临床治疗中。

3.1.3 羟甲司坦 羟甲司坦是一种祛痰药物,近年来该药物的抗氧化活性已被证实,其分子中游离的巯基能直接清除机体内的 ROS,发挥抗氧化作用,同时减轻炎症水平。相关研究表明^[27],COPD 患者长期服用羟甲司坦能有效减少急性发作次数。该药物可作为抗氧化药物用于 COPD 的临床治疗中。

3.2 Nrf2 诱导剂 核因子 NF-E2 相关因子(Nrf2)是机体内调控抗氧化应激信号通路 Keap1-Nrf2-ARE 的重要组成部分。上调 Nrf2 表达水平能够激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路从而提高抗氧化反应元件 ARE 所调控的血红素氧合酶(HO-1)、醌氧化还原酶(NQO1)等抗氧化蛋白酶的表达水平,起到抗氧化作用,同时 Nrf2 还能抑制 NF- κ B 活性,减少炎症因子释放,减轻炎症。COPD 发病机制与氧化应激密切相关,Nrf2 可作为治疗 COPD 的潜在靶点,因而 Nrf2 诱导剂可作为治疗 COPD 的研究新方向。按照来源的不同,Nrf2 诱导剂可分为两类:化学合成 Nrf2 诱导剂和天然 Nrf2 诱导剂。

3.2.1 化学合成 Nrf2 诱导剂 2-氰基-3,12-二氧代环戊烯-1,9(11)-二烯-28-甲酸咪唑啉(CDDO-Im)是一种化学合成的三萜类化合物,能够诱导上调 Nrf2 表达水平,Sussan 等^[28]研究发现,在烟熏引起的肺气肿模型小鼠中 CDDO-Im 能够上调 Nrf2 表达量,从而提高 HO-1、NQO1 等抗氧化蛋白酶的表达水平以发挥抗氧化作用,最终改善氧化损伤程度。该类化合物作用机制明确,有望成为 COPD 的治疗药物,但其生物利用度、毒副作用、合成工艺等还有待深入研究。

3.2.2 天然 Nrf2 诱导剂 天然 Nrf2 诱导剂是一类主要来源于植物及果实,且具有抗氧化活性的天然产物,如白藜芦醇、姜黄素及槲皮素等。白藜芦醇是广泛存在于虎杖、葡萄、花生等植物中的一种非黄酮类多酚化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化等多种药理活性^[29]。相关研究^[30]发现,在受氧化刺激的人气道上皮细胞中白藜芦醇能激活 Nrf2,从而上调 HO-1、NQO1 的表达水平,并降低 ROS 水平,说明白藜芦醇可通过上调 Nrf2 来激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路以发挥抗氧化作用。姜黄素是从姜黄中分离得到的一种天然多酚类物质,Youn 等^[31]研究发现,姜黄素能破坏 Keap1-Nrf2 复合结构上调 Nrf2 表达量,从而促进 HO-1 表达,发挥抗氧化作用。天然 Nrf2 诱导剂能通过激活 Nrf2,提高抗氧化蛋白酶的转录与表达以发挥抗氧化作用,但该类物质的毒性、生物利用度

及对 Nrf2 诱导的特异性等需进一步研究。

4 总结和展望

COPD 发病机制复杂,其主要特征为气流受限和慢性炎症。目前临床上治疗 COPD 的主要措施为改善患者肺功能及减轻炎症,使用的药物则主要包括支气管扩张剂、抗炎药物及抗氧化药物。支气管扩张剂及抗炎药物一直以来都是治疗 COPD 的首选药物,其中支气管扩张剂虽然能直接扩张支气管,增大通气量,但不能有效减轻炎症,无法缓解病情,而抗炎药物则能有效减轻 COPD 患者肺部炎症水平,因此两者联用可达到更好的治疗效果。抗氧化是治疗 COPD 的另一重要方向,抗氧化药物可通过减轻氧化应激水平发挥治疗作用。目前临床上使用的小分子抗氧化剂能直接清除 ROS,降低氧化应激水平,并减轻炎症,同时改善肺功能,且不良反应较少,因而有望得到广泛应用。Nrf2 诱导剂则能通过调控 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路来发挥抗氧化作用,降低氧化应激水平,同时还能抑制 NF- κ B 通路以起到抗炎作用,可成为治疗 COPD 的潜在抗氧化药物。天然 Nrf2 诱导剂具有种类丰富及来源广的优势,因此基于天然产物的 Nrf2 诱导剂潜力巨大,可作为 COPD 治疗药物开发的一个新方向。

【参考文献】

- [1] 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(2013年修订版)(二)[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 36(6): 484-491.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] 丁宁,王胜. 慢性阻塞性肺疾病发病机制最新研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(1): 133-136.
- [4] 徐庆庆,李向阳. 抗胆碱能药物在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2015, 13(29): 37-39.
- [5] 任艳平,石蕊,张睿,等. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2947-2949.
- [6] 夏玲红,孙黎,金冠钦,等. 治疗慢性阻塞性肺病新药阿地溴铵[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 499-501.
- [7] Jones PW, Singh D, Bateman ED, *et al*. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the antainstudy[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 830-836.
- [8] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, *et al*. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the glow2 study [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1106-1114.

用[J]. 医药导报, 2016, 35(3):237-241.

[8] Graber TE, McCamphill PK, Sossin WS, *et al.* A recollection of mTOR signaling in learning and memory [J]. *Learn Memory*, 2013, 20(10):518-530.

[9] Arsham AM, Howell JJ, Simon MC. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(32):29655-29660.

[10] Ma YQ, Wu DK, Zhang W, *et al.* Investigation of PI3K/PKB/mTOR/S6K1 signaling pathway in relationship of type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10):18581-18590.

[11] 宋光西, 马玲云, 魏 锋, 等. 苯乙醇苷的分布及药理活性研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(4):169-171.

[12] Lee KY, Jeong EJ, Lee H, *et al.* Acteoside of *Callicarpa dichotoma* attenuates scopolamine-induced memory impairments [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(1):71-74.

[收稿日期] 2016-04-12 [修回日期] 2016-07-04
[本文编辑] 顾文华

(上接第204页)

[9] Kew K. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3(3): 117-118.

[10] Kornmann O, Dahl R, Centanni S, *et al.* Once daily inhaled versus twice daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison [J]. *Euro Respir J*, 2011, 37(2): 273-279.

[11] 李 媛, 林 青. 茶碱类药物的研究进展及应用 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(4): 421-422.

[12] Iiboshi H, Ashitani J, Katoh S. Long-term treatment with theophylline reduces neutrophils, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2007, 20(1): 46-51.

[13] Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(6): 813-818.

[14] 赵新云, 孔 辉, 解卫平. 炎症反应与慢性阻塞性肺疾病肺功能分级 [J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(17): 1343-1346.

[15] 钟伯强, 钱丽芬, 黄宝贤, 等. 不同剂量糖皮质激素对慢性阻塞性肺病患者急性加重期炎症介质的影响及临床意义 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(4): 376-379.

[16] Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, *et al.* Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly [J]. *Drugs Aging*, 2014, 31(11): 787-796.

[17] 赵 焕, 石寒冰, 毕红霞. 布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2013, 15(35): 4219-4221.

[18] Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27(1): 83-89.

[19] 宋 毅, 徐莉琼, 李 婵, 等. 孟鲁司特治疗慢性阻塞性肺病65例疗效观察 [J]. *四川医学*, 2012, 33(3): 436-438.

[20] 李 强, 邹小新, 饶常红. 孟鲁司特联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病疗效的研究 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(19): 2278-2280.

[21] Albert RK, Connett J, Bailey WC, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 689-698.

[22] Neukamm A, Høfseth AD, Einvik G, *et al.* Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial [J]. *J Intern Med*, 2014, 278(1): 59-67.

[23] 王翠茹, 李 玲, 韩云霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展 [J]. *当代医学*, 2011, 17(32): 19-20.

[24] Santus P, Corsico A, Solidoro P, *et al.* Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine [J]. *COPD*, 2014, 11(6): 705-717.

[25] Tse HN, Raiteri L, Wong KY, *et al.* High-dose N-acetylcysteine in stable chronic obstructive pulmonary disease: the 1 year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 106-118.

[26] 张 瑞. 盐酸氨溴索雾化对 COPD 患者氧化应激的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(5): 894-895.

[27] Esposito A, Valentino MR, Bruzzese D, *et al.* Effect of carbocysteine in prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): an observational study [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 37(1): 85-88.

[28] Sussan TE, Rangasamy T, Blake DJ, *et al.* Targeting Nrf2 with the triterpenoid CDDO-imidazolide attenuates cigarette smoke-induced emphysema and cardiac dysfunction in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(1): 250-255.

[29] Yu W, Fu YC, Wang W. Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(3): 752-759.

[30] He X, Wang L, Szklarz G, *et al.* Resveratrol inhibits paraquat-induced oxidative stress and fibrogenic response by activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(1): 81-90.

[31] Youn GS, Kwon DJ, Ju SM, *et al.* Curcumin ameliorates TNF- α -induced ICAM-1 expression and subsequent THP-1 adhesiveness via the induction of heme oxygenase-1 in the HaCaT cells [J]. *BMB Rep*, 2013, 46(8): 410-415.

[收稿日期] 2016-09-27 [修回日期] 2017-02-23
[本文编辑] 顾文华