

罗氟司特在慢阻肺治疗中的研究进展

曹旭,杜延玲,康睿

(延安大学附属医院呼吸内科,延安 陕西 716000)

摘要:慢性阻塞性肺疾病是一种常见的疾病,其特征通常是持续性的气流受限,是一种可防可治的疾病,气流受限往往表现为进行性发展,与气道和肺脏对有害颗粒或气体的慢性炎性反应不断增强有关,可能出现的急性加重及并发症对疾病的严重程度和个体预后有一定影响。罗氟司特为磷酸二酯酶-4(PDE-4)抑制剂,是一种新的慢阻肺治疗药物。该药具有抗炎活性,在慢阻肺的临床治疗上取得了较好的疗效。本文就罗氟司特在慢阻肺治疗中的研究进展做一综述。

关键词:慢阻肺的炎症特点;罗氟司特;磷酸二酯酶-4抑制剂;研究进展

中图分类号:R563.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2016)01-0064-03

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺)是一种常见的以持续性气流受限为特点的可以预防 and 治疗的疾病,气流受限往往表现为进行性发展,与气道和肺脏对有毒有害颗粒或气体的慢性炎症反应不断增强有关,可能出现的急性加重及并发症对患者疾病的严重程度和个体预后有一定影响。当今世界环境污染日益加重,导致更多慢阻肺的发生,使其逐渐成为全球医疗的热点问题,也造成了极大的医疗负担。GOLD2015 更新版中指出,烟草烟雾和其他有害颗粒的吸入,如生物燃料燃烧产生的烟雾可引起肺组织的炎症,因而导致慢阻肺的发生^[1-2]。现有的流行病学调查数据往往存在极大的差异,这与不同国家和地区对于慢阻肺的诊断标准、调查途径、分析方法的不同有关。当今世界的自然环境及社会环境,使得慢阻肺发病难以避免,但这种全球范围内普遍流行的疾病却并未能得到人们的普遍认识。例如,多数国家的研究数据显示,仅有低于6%的成年人被告知患有慢阻肺,这也反应出这种普遍流行的疾病的较低认知率及诊断率^[2]。在慢阻肺治疗的研究趋于平静时,罗氟司特作为一种磷酸二酯酶-4抑制剂,给慢阻肺的治疗带来了新福音^[3]。2011年3月,美国食品与药物管理局发出公告,罗氟司特用于治疗慢阻肺获得批准,对于严重慢阻肺急性发作

(加重)频率的降低、症状恶化的缓解,罗氟司特均取得了令人满意的效果^[4]。国内外多项实验数据及相关文献表明,该药的抗炎活性显著,在用于慢阻肺的临床治疗中取得了一定成果^[5]。基于慢阻肺的炎症特征,罗氟司特在慢阻肺治疗中的研究进展值得关注。本文将对慢阻肺的炎症特点,PDE-4抑制剂罗氟司特的抗炎机制及其研究进展方面做一阐述。

1 慢阻肺的炎症特点

GOLD2015 更新版指出,多数慢阻肺患者在临床表现中最常见的气流受限,与患者对于香烟烟雾等有毒有害气体以及颗粒物的吸入有关,使得气道和肺脏组织的慢性炎性反应不断增强^[2]。儿童时期的急性呼吸道感染史与成年后肺功能的减低和呼吸道症状的增加有关^[6]。慢阻肺患者的炎症特点为肺组织的慢性炎症过程,肺组织内的炎症细胞在慢阻肺的发生过程中不断增多,多项研究表明,中性粒细胞的增多在慢阻肺发病中起到了主要的抗炎作用,同时,常见的还有肺泡巨噬细胞、肥大细胞和CD8⁺T细胞,急性期还可能嗜酸性粒细胞的增多,炎症细胞的激活后产生大量炎症介质,释放参与到气道的炎性反应中。现有的实验及研究数据表明,慢阻肺恶化的一个重要原因即为炎症过程的发

展。例如 HIV 的感染对吸烟相关肺气肿的初始发病起到了加速作用^[7]。结核杆菌的感染也被发现是慢阻肺的一个危险因素^[8]。因此,认识慢阻肺的炎症特点对慢阻肺的治疗过程极为重要。

2 PDE-4 抑制剂罗氟司特的抗炎机制及治疗应用

迄今为止,市场上现有的慢阻肺治疗药物中还未有一种能够延缓或阻止慢阻肺的进一步发展。目前的治疗药物主要是通过扩张支气管以缓解症状,包括吸入性 β_2 受体激动剂(LABAs)和吸入性糖皮质激素(ICS)。吸入激素治疗可改善呼吸困难并提高肺功能^[9]。对于既往有过急危重症及急性发作的慢阻肺患者通常给予吸入性糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂治疗,用以减低急性发作的频率。茶碱作为一种弱效的支气管扩张剂,也被用于慢阻肺的临床治疗以舒张气道,但其易与其他药物形成相互作用,且治疗窗较窄,因此大大限制了其在慢阻肺治疗中的广泛应用^[5]。罗氟司特是一种磷酸二酯酶-4 抑制剂^[3],虽然目前仍未在临床上得到广泛应用,但其具备较好的抗炎效果,因此用于慢阻肺的临床治疗值得关注。

2.1 罗氟司特的抗炎机制

罗氟司特是长效 PDE-4 抑制剂,PDE-4 是一种主要存在于炎症和免疫细胞中的 cAMP 代谢酶,PDE-4 抑制剂具备抗炎活性,包括对免疫细胞激活和炎症介质释放起到抑制作用^[10]。磷酸二酯酶(PDE)是由一组不少于 11 种亚型酶的酶族组成,可以催化第二信使分子如环腺苷酸(cAMP)和(或)环鸟苷酸(cGMP)^[10]。cAMP 和 cGMP 作为第二信使,参与人体内各类细胞外信号分子的生化反应,例如神经递质的释放、自体活性物质的激活、激素的分泌等均与第二信使的参与有关。PDE 是水解细胞内的第二信使将其转变为无活性的单核苷酸的关键酶,这也是唯一可以水解 cAMP 和 cGMP 的途径^[11],失活的第二信使无法引起炎症反应的继续,因而对细胞内外炎症反应的终止有明显作用。cAMP 可引起肺脏的炎症反应和气道的平滑肌松弛,PDE-4 可抑制 cAMP,因而可有效抑制炎症细胞释放炎症介质从而对包括慢阻肺和哮喘等在内的呼吸道疾病对肺组织造成的损伤起到抑制作用^[12]。

2.2 罗氟司特的治疗应用

临床上常以一秒用力呼气容积 FEV1/用力肺活量 FVC 的比值(FEV1%)的测定作为判定慢阻肺

的一个常用指标。正常值为 83%,阻塞性或者混合型由轻度降低到明显降低;限制性为数值正常或轻微升高。2009 年中,先后在 Lancet 发表了 4 项有关罗氟司特的研究结果,使得罗氟司特在慢阻肺治疗中的应用得到广泛认可。这里引用已经完成的 M2-107 试验^[13]为例。此试验为一项双盲、安慰剂对照、多中心随机对照试验,是对中度至重度慢阻肺患者的研究,实验结果表明,在支气管扩张剂使用后一秒用力呼气容积(post-FEV1)方面,使用罗氟司特的两组慢阻肺患者,其与安慰剂比较均有明显改善。罗氟司特 500 μg 组对减少慢阻肺的急性加重次数,特别是对轻度急性加重次数的减少有明显效果。同时,患者的生活质量也有较好改善,SGRQ 评分在三组之间的结果无统计学差异,可认为罗氟司特的使用可提高患者的生活质量^[14]。

同时 M2-111 和 M2-112^[15] 试验用以评价罗氟司特 500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗中度至重度慢阻肺患者的疗效。这两项试验采用安慰剂对照、双盲、随机的研究,M2-112 试验结果表明罗氟司特能显著提高 post-FEV1,同时不会导致慢阻肺患者生活质量下降及急性加重的增多;亚组分析表明,在极重度慢阻肺患者中,罗氟司特可以显著减低平均急性加重次数(1.01;1.59 次/人/年, $P=0.024$)并明显改善肺功能。M2-111 和 M2-112 研究中的患者资料汇总分析(post-hoc pooled analysis)结果表明,罗氟司特与安慰剂组相比,可使急性加重频次明显减少。亚组分析显示,罗氟司特还可显著降低既往有慢性气道疾病病史患者的急性加重,其改善率为 26% ($P=0.001$);有肺气肿者与安慰剂组相比较也有统计学差异;罗氟司特可显著减少使用病例组的急性加重,改善率为 18.8% ($P=0.014$)^[16]。中度或重度急性两项多中心、随机、双盲试验研究比较接受长效支气管扩张剂如沙美特罗(M2-127)或噻托溴铵(M2-128)的慢阻肺患者应用罗氟司特 500 μg 的疗效。在 M2-127 研究中,罗氟司特能明显延长第一次出现中重度慢阻肺的中位时间,显著降低在整个研究期间发生一次急性加重,特别是发生一次中、重度急性加重的患者比例。M2-128 研究中,罗氟司特显著降低发生急性加重的总比例,并显著延长首次发作的中位时间,也降低了呼吸困难的程度,并改善健康相关的生活质量和减少缓解药物的使用。M2-124 和 M2-125 研究也是随机对照的多中心临床实验,入选人员为重度和极重度慢阻肺并伴有

咳嗽、咳痰的患者,而且在入选前一年之内最少有一次需要使用全身激素的急性加重史。在这两项研究中,罗氟司特和安慰剂组相比,可显著降低中重度慢阻肺患者疾病恶化发生率,同时全身炎性指标、入组至死亡时间、呼吸困难指数等方面与安慰剂组相比无明显差异^[16]。

多项研究表明,罗氟司特可以降低中重症慢阻肺患者的急性加重频次和改善肺功能,对于有慢支相关症状、频繁加重病史、严重慢阻肺的维持治疗均有较好疗效。罗氟司特主要作用于多种炎性细胞,可有效抑制中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、CD8 + T细胞和肥大细胞等的炎性介质释放,对于以炎症反应为其特征的慢阻肺的治疗可能会起到重要作用^[16]。但在罗氟司特用于慢阻肺治疗的临床研究中也发现了因其不良反应而退出临床研究的病例。罗氟司特可导致精神反应方面的副作用,如抑郁、失眠、焦虑,对于既往有过精神病史、抑郁史的患者,用药的选择上应权衡治疗利益和风险。同时其不良反应还包括恶心(5%)、腹泻(8%~9%)、体重下降(6%~12%)等^[17]。也有关于急性胰腺炎、急性胃肠道炎症和房颤的相关报道。

3 结语与展望

慢阻肺的实质是一种气道的慢性炎症,其炎症特点对于慢阻肺治疗方面的研究有着重要意义。罗氟司特作为一种新型抗炎药物,有着较好的抗炎效果,目前在慢阻肺的临床治疗中虽未得到广泛应用,且其用量、副作用、适用对象及联合用药等方面也仍待进一步考证,但这种新的尝试值得关注。然而本药临床应用时间尚短,其安全性、用法用量仍待进一步阐明。

参考文献:

[1] GOLD Executive Committee. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Updated 2014) [EB/OL]. [2014-05-26]. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.

[2] GOLD Executive Committee. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Updated 2015) [EB/OL]. [2015-01-17]. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Jan17.pdf.

[3] 孙永昌. 慢性阻塞性肺疾病基于临床表型的分级和治

疗—西班牙指南解读[J]. 中华呼吸和结核杂志,2014,37(9):652-654.

[4] 2011年2月FDA批准新药罗氟司特(Roflumilast). 有机化学网. (Revised2011) [EB/OL]. [2011-04-18]. <http://www.organicchem.com>.

[5] 马培奇. 慢性阻塞性肺疾病治疗新药罗氟司特[J]. 上海医药,2011,34(4):201-202.

[6] Criner GJ, Connett JE, Voelker H. Simvastatin in moderate to severe COPD [J]. N Engl J Med, 2014, 371(10): 969-971.

[7] Dahl R, Jadayel D, Alagappan VKT, et al Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium; the BEACON study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013, 9(8):501-508.

[8] De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 10; p. CD009769.

[9] 张桃桃, 杜延玲. 糖皮质激素在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2014, 12(3):51-53.

[10] 封宇飞. 磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的药理与临床研究新进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(14):1257-1265.

[11] 罗易, 朱照静. 仿制药品的生物豁免 [J]. 中国药事, 2006, 20(7):430-433.

[12] Chen ML, Shah V, Patnaik R, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview [J]. Pharm Res, 2001, 18(12):1645-1650.

[13] Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell, et al. Roflumilast - an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9485):563-571.

[14] 韩伟, 周新. 慢性阻塞性肺疾病的治疗新选择 - 罗氟司特 [J]. 医药专论, 2011, 32(7):396-399.

[15] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD [J]. Respir Res, 2011, 12:18.

[16] 宋琳, 郭雪君. 罗氟司特治疗慢性阻塞性肺病的研究进展 [J]. 上海医药, 2013, 34(15):3-5.

[17] Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U. Efficiency and safety of roflumilast in the treatment of asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 96(5):679-686.

[收稿日期 2015-06-23; 责任编辑 梁毅]