

噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制的研究进展

丁 慧, 裔照国*, 刘洪月, 徐 颖

盐城市第三人民医院, 江苏 盐城 224000

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是呼吸系统疾病中常见的疾病, 可引起呼吸衰竭、肺源性心脏病、心力衰竭等严重疾病。噻托溴铵作为长效的抗胆碱制剂, 现为临床治疗慢性阻塞性肺炎的常用药物, 其可通过扩张支气管、抑制炎症因子和抑制气道重塑的作用机制, 进而有效缓解支气管痉挛、呼吸困难和降低炎症反应。主要对噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制进行综述。

关键词: 噻托溴铵; 慢性阻塞性肺疾病; 作用机制

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)02-0383-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.040

Research progress on mechanism of tiotropium bromide in treatment of COPD

DING Hui, YI Zhao-guo, LIU Hong-yue, XU Yin

Yancheng Third People's Hospital, Yancheng 224000, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease is the common disease of respiratory diseases, which can cause respiratory failure, pulmonary heart disease, heart failure, and other serious diseases. As a long-acting anticholine preparation, tiotropium bromide has commonly used in clinical treatment of chronic obstructive pulmonary disease. It can effectively relieve bronchospasm, dyspnea, and reduce inflammation by dilating bronchus, inhibiting inflammatory factor, and inhibiting airway remodeling. The mechanism of tiotropium bromide in treatment of COPD is reviewed in this paper.

Key words: tiotropium bromide; chronic obstructive pulmonary disease; mechanism of action

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是目前临床上发生率较高的肺部疾病。在我国 40 岁以上的人群中, COPD 的发病率约为 8.2%, 且其发病率有着持续增长的趋势^[1-2]。噻托溴铵是临床治疗 COPD 的常用药物, 研究表明经噻托溴铵治疗, 能显著提高 COPD 患者的用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、FVC/FEV1 和呼气峰流速 (PEF), 且实验组患者经过治疗后, 治疗总有效率为 93.33%, 显著高于对照组患者的 76.67%^[3-5]。另有研究表明每天吸入 1 次噻托溴铵能够改善生活质量, 减轻 COPD 急性加重频率, 改善预后, 并且使 4 年中病情加重的人数减少 14%^[6-8]。且研究显示噻托溴铵不同给药方式用于治疗 COPD 均有良好疗效^[9-11]。另有研究发现噻托溴铵没有显著增加 COPD 患者的心血管不

良事件发生的风险^[12]。作为有特异选择性的抗胆碱药, 噻托溴铵可以通过扩张支气管、抑制炎症反应及抑制气道重塑, 进而缓解呼吸困难, 有效地改善 COPD 的症状, 本文对噻托溴铵治疗 COPD 的作用机制进行综述。

1 扩张支气管

噻托溴铵作为抗胆碱药, 主要通过特异选择性地抑制胆碱受体起到扩张支气管的作用。胆碱能神经递质的受体主要分为毒蕈碱型受体和烟碱型受体。毒蕈碱型受体即 M 受体, 分为 M1~M5 5 种亚型, 研究发现人类气道存在 M1、M2 和 M3 受体^[13]。其中位于肺泡壁和副交感神经气道神经节的 M1 受体, 不参与对气道平滑肌的直接调节, 而是通过促进去甲肾上腺素的释放, 阻止胆碱引起的支气管收

收稿日期: 201-12-04

基金项目: 江苏省药学会 - 天晴 (连云港) 医院药学科研项目 (Q2018070)

作者简介: 丁 慧, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: 1713264359@qq.com

*通信作者 裔照国, 主任药师, 研究方向为医院药学。

缩; M1 受体同样存在于黏膜下层腺体,可调节水和电解质的分泌^[14]。位于气道平滑肌细胞、支气管成纤维细胞以及上皮细胞上胆碱节后神经的 M2 受体,可拮抗 β_2 受体激动剂引起的支气管扩张,限制迷走神经诱导的支气管收缩的程度。位于气道平滑肌、外周肺膜及黏膜下层腺体的 M3 受体,有加强气道平滑肌收缩,促进黏膜下腺体分泌水、黏液和电解质的作用^[15];还可使肺泡上皮钠通道,增加肺泡上皮液体转运。烟碱型受体即 N 受体,姚咏明等^[16]用不同的胆碱能受体激动剂和拮抗剂体外作用于原代培养的巨噬细胞,发现胆碱能递质的抗炎作用主要通过 N 受体介导。当 N 受体激动时,其可通过抑制细胞因子及趋化因子的产生与释放、阻断核因子活化、阻止 T 细胞的分化和成熟、抑制中性粒细胞和单核细胞的杀伤功能等方面起到抗炎的作用。

噻托溴铵对毒蕈碱受体 M1、M2、M3 均有一定的亲和力,其中通过作用于位于肺泡壁和副交感神经气道神经节的 M1 受体,可阻断支气管收缩反应;通过作用于位于节后胆碱能神经末梢的 M2 受体,可促进支气管扩张,限制迷走神经诱导的支气管收缩的程度;尤其是对位于气道平滑肌与黏膜下层腺体的 M3 受体有较高选择性,其可通过抑制平滑肌上 M3 受体,直接松弛平滑肌、增加气道口径,进而改善呼吸困难的症状^[17-18]。噻托溴铵阻断了 M 型受体,使得乙酰胆碱与 N 型受体结合的数量增加,进而激活胆碱能抗炎通路,该通路主要通过乙酰胆碱与 N 型受体特异位点结合,激活胆碱 N 型受体,抑制 NF- κ B 向细胞核转位,从而阻止炎症因子释放,在降低慢性气道炎症中发挥重要作用^[19-20]。

且噻托溴铵可高选择性的作用于 M1 和 M3 受体,抑制乙酰胆碱的释放,从而能够起到强大且持久的支气管扩张作用^[21];但对 M2 受体的选择性较低,可避免瞳孔散大、腺体分泌等不良反应,还可避免由于 M2 受体阻断后可能导致的部分患者的支气管的反常收缩^[22]。朱惠兰等^[23]研究显示噻托溴铵扩张支气管的效果可以持续 1 d,由于较长的胆碱能受体拮抗效应能够使患者夜间支气管收缩症状得到明显改善

2 抑制炎症因子

炎症因子是指参与炎症反应的各种细胞因子,在信息传递、激活与调节免疫细胞、介导 T、B 细胞活化、增殖与分化以及炎症反应中起到重要作用,

并与 COPD 的发病过程及预后关系密切,主要包括了白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)等。其中白细胞介素成员中的 IL-6 和 IL-12 是多功能细胞因子,其可刺激 T、B 细胞增殖,参与炎症反应,对患者内环境的稳定发挥重要作用^[24],并且还参与了抗原传递,与机体的免疫功能密切相关^[25]。TNF- α 可通过诱导其他炎症因子分泌,从而参与炎症反应过程^[26]。hs-CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,可作为炎症的监测指标。马建斌等^[27]研究表明噻托溴铵可以抑制促炎因子 IL-6、TNF- α 的释放,促进抗炎因子 IL-10 的释放,减轻过度炎症反应对机体的损伤。冯毅等^[28]分析了噻托溴铵对 COPD 稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响,经研究发现,对照组患者和经治疗实验组患者的 hs-CRP、TNF- α 水平均较治疗前显著下降,而且实验组患者治疗后的血清 hs-CRP、TNF- α 水平均显著低于对照组。孙志芬等^[4]研究结果显示,经噻托溴铵治疗后的实验组患者血清 IL-18、TNF- α 、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平均低于对照组。Bos 等^[29]体外研究表明乙酰胆碱可诱导炎症介质,如前列腺素 E-2(PGE2)、白三烯 B4(LTB4)和巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等释放。另有研究表明噻托溴铵可显著降低 COPD 患者的 PCT、ESR 和 hs-CRP 水平,其中 ESR 为非特异性实验室指标,PCT 为降钙素前体蛋白质,均能反应机体炎症状况^[30]。且炎症介质释放是由 M 型受体所导致,而噻托溴铵可抑制 M 受体,进而减少炎症介质的释放,起到抗炎作用。周蓉^[31]研究表明噻托溴铵可明显降低 COPD 患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-12 水平。

3 抑制气道重塑

MMP-9、抗蛋白酶-1(TIMP-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是气道重塑的重要标志物,它们的水平随着肺组织的破坏程度升高而增加,降低其水平可以抑制气道重塑^[32]。MMP-9 能够分解呼吸道和肺内的结构复合物,进而参与呼吸道和肺的重建。且 MMP-9/TIMP-1 失衡是诱发 COPD 的主要机制之一,MMP-9 失衡是主要诱因^[33-34]。研究发现噻托溴铵对 COPD 大鼠肺组织 MMP-9 蛋白具有抑制作用,可影响肺弹性蛋白和胶原蛋白的合成与降解,影响肺泡表面活性以及减少对肺泡壁的损坏,从而抑制 COPD 气

道重塑进展,达到治疗及改善 COPD 的作用,推测噻托溴铵可能通过降低血浆 MMP-9 和 TIMP-1 水平,尤其是 MMP-9/TIMP-1 比值,使气道壁细胞外基质降解速度明显慢于修复,引起上皮细胞基底膜的修复,促进成纤维细胞分裂增生和胶原的大量合成,使其在气道壁大量沉积,抑制气道重塑过程^[35-36]。朱科等^[37]研究结果显示噻托溴铵可显著降低 COPD 患者血清中 MMP-9、TGF- β 1、TIMP-1、bFGF 水平,抑制气道重塑。且噻托溴铵作为胆碱抑制剂,可阻断胆碱能神经功能,抑制成纤维细胞和肌纤维母细胞增殖,从而抑制气道重塑^[38]。

4 结语

噻托溴铵作为治疗 COPD 的一线长效抗胆碱药物,可高选择性的作用于 M1、M3 受体进而发挥长效而持续的支气管扩张作用、抗炎作用及抑制 COPD 气道重塑,另外通过抑制 M 型受体,可激活 N 胆碱能抗炎通路,进而发挥部分抗炎作用,经过对噻托溴铵治疗 COPD 观察性及干预性的研究^[39-41],均表明其在治疗 COPD 的有一定优势疗效,有望成为未来治疗 COPD 患者的主要药物之一。

参考文献

- [1] 刘长志. 无创通气联合噻托溴铵在老年慢性阻塞性肺疾病伴 II 型呼吸衰竭的临床应用 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 514-515.
- [2] 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 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 225-264.
- [3] 任师磊, 王 蕾, 朱付莲. 噻托溴铵对 COPD 稳定期患者炎症因子和肺功能的影响 [J]. 2018, 11(10): 10-12, 22.
- [4] 孙志芬, 张媚霞, 曲桂红, 等. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效及对血清白介素 18、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 9 水平的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(8): 50-53.
- [5] 张振柱. 噻托溴铵治疗中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效研究 [J]. 中外医疗, 2018, 14(30): 30-32.
- [6] Bateman E D, Tashkin D, Siafakas N, *et al.* A one-year trial of tiotropium respimat plus usual therapy in COPD patients [J]. *Respir Med*, 2010, 104(10): 1460-1472.
- [7] Cooper C B, Cell B Ri, Jardim J R, Wise R A, Legg D, Guo J, *et al.* Treadmill endurance during 2-year treatment with tiotropium in patients with COPD: a randomized trial [J]. *Chest*, 2013, 144(2): 490-497.
- [8] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, *et al.* Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(12): 1093-1103.
- [9] 庄蝶微. 分析噻托溴铵不同给药方式用于治疗哮喘合并慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的临床价值 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(12): 33-34.
- [10] 夏晓青. 噻托溴铵不同给药方式用于治疗哮喘合并慢性阻塞性肺疾病的价值研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 58-60.
- [11] 李 丹. 探讨噻托溴铵不同给药方式用于治疗哮喘合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床价值 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(30): 42-43.
- [12] Rodrigo G J, Castro-Rodriguez J A, Nannini L J, *et al.* Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis [J]. *Respir Med*, 2009, 103(10): 1421-9.
- [13] 赖 乾, 张 毅, 李金田, 等. 毒蕈碱样胆碱能受体在慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 12(37): 6254-6258.
- [14] Jiang S, Li Y, Zhang C, *et al.* M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 295-307.
- [15] Rodrigo G J, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation [J]. *Chest*, 2002, 121(6):1977-1987.
- [16] 姚咏明, 吕 艺. 胆碱能抗炎通路的调节作用于应用价值 [J]. 江苏大学学报, 2009, 19(2): 93-97.
- [17] 郑凤霞, 李春花. 噻托溴铵在治疗慢性阻塞性肺疾病中的应用 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2016, 9(6): 688-689.
- [18] Buhling F, Lieder N, Kuhlmann U C, *et al.* Tiotropium suppresses acetylcholine induced release of chemotactic mediators *in vitro* [J]. *Respir Med*, 2007, 101(11): 2386-2394.
- [19] Galllowsch Puerta M, Pavlov V A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Life Sci*, 2007, 80(24/25): 2325-2329.
- [20] Tracey K J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(2): 289-296.
- [21] 秦茵茵, 吴国锋, 黎锐发, 等. 吸入噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺病患者肺功能与气道炎症的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 249-251.
- [22] Pera T, Zuidhof A, Valados J, *et al.* Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(4): 789-96.
- [23] 朱惠兰, 向秀梅, 周莉梅, 等. 沙美特罗替卡松联合噻托溴铵不同吸入装置给药治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1084-1087.

- [24] Dentener M A, Creutzberg E C, Pennings H J, *et al.* Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study [J]. *Respiration*, 2008, 76(3): 275-282.
- [25] Moy M L, Teylan M, Weston NA, *et al.* Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD [J]. *Chest*, 2014, 145(3): 542-550.
- [26] 程艳慧, 张勇, 何东初, 等. COPD 患者血清 IL-4、IL-8、TNF- α 、CC16 水平变化与气道炎症损伤的探讨 [J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(1): 661-663.
- [27] 马建斌, 刘群. 噻托溴铵对烟雾吸入性损伤大鼠肺功能的影响 [J]. *广东医学*, 2013, 34(12): 1823-1826.
- [28] 冯毅. 噻托溴铵对 COPD 稳定期患者炎症因子和肺功能的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(8): 633-636.
- [29] Bos I S, Gosens R, Zuidhof A B, *et al.* Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and dexamethasone: a comparison [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(4): 653-661.
- [30] 任淑芳. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子及肺功能的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(10): 1196-1198.
- [31] 周蓉. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清细胞因子水平及肺功能的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(8): 1413-1416.
- [32] 亓慧琴, 张连连, 邢利平, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者应用异丙托溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗前后血清中 TGF- β 和 MMP-9 水平的变化及其临床意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2016, 42(4): 777-782.
- [33] Haq I, Chappell S, Johnson S R, *et al.* Association of MMP-12 polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of MMP-1, 9 and 12 in a European population [J]. *BMC Medical Genetics*, 2010, 15(11): 7.
- [34] 董广锋, 刘瑞娟, 郭兴华. 噻托溴铵抑制慢性阻塞性肺疾病气道重塑及炎症反应机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 54(42): 106-107.
- [35] 谈春江, 杜娟. 慢性阻塞性肺疾病稳定期基质金属蛋白酶-9 和 γ -干扰素与肺功能的相关性 [J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(2): 146-148.
- [36] 李莉芳, 李建强. 噻托溴铵干预对慢阻肺大鼠气道重塑和 MMP-9 表达的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(2): 103-105.
- [37] 朱科, 陈先华. 噻托溴铵吸入剂联合盐酸氨溴索对轻/中度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清细胞因子水平及气道重塑的影响分析 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(5): 131-135.
- [38] Pieper M P, Chaudhary N I, Park J E. Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts *in vitro* is inhibited by tiotropium bromide [J]. *Life Sci*, 2007, 80(24/25): 2270-2273.
- [39] Alvarado-Gonzalez A, Arce I. Tiotropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(11): 831-839.
- [40] 边可陶, 金川. 治疗慢性阻塞性肺疾病的支气管扩张剂的临床应用进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(6): 4-6.
- [41] 陈丽珺, 王倩, 赵明栋, 等. 噻托溴铵替代 ICS/LABA 治疗极重度频繁发作 COPD 疗效的回顾性分析 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2016, 9(5): 528-532.