

祛痰/抗氧化药治疗慢性阻塞性肺疾病 中国专家共识



慢性阻塞性肺疾病诊治专家组

慢性阻塞性肺疾病简称慢阻肺,是以持续性气流受限且呈进行性发展为特征,可以预防和治疗的疾病。我国对 7 个地区 20 245 名成年人进行调查,结果显示 40 岁以上人群中慢阻肺的患病率高达 8.2%^[1]。全球疾病负担研究发现,2013 年慢阻肺在中国疾病负担排名居第 4 位^[2]。其急性加重会加速肺功能下降,降低生活质量,并产生极高的医疗费用。因急性加重入院治疗 ≥ 3 次的慢阻肺患者死亡风险比无急性加重患者高出 4 倍^[3]。因此,预防急性加重是一项至关重要的措施,能够降低患者病死率,改善患者健康相关生活质量,并延缓肺功能的进一步减退^[4]。

正如慢阻肺的临床表现、致病因素,乃至基因的异质性一样,其发病机制的多因性导致临床过程的较大差异。目前所知,纤毛功能障碍、黏液高分泌、细菌定植增加、气道炎症与氧化应激等均为慢阻肺发病的重要机制。而以易感基因为基础的对烟雾与特定职业粉尘的易感性可能是发病的内在因素。因此,慢阻肺的防治是综合性的、长期的,也应该是个体化的,这也是未来精准医疗的必要性所在。近 10 年来,几项重要的 RCT 研究提高了人们对慢阻肺祛痰/抗氧化治疗的认识,并被写入慢阻肺全球倡议。我国学者为此做出了重要贡献^[5-6]。但是,我国至今尚无慢阻肺祛痰/抗氧化治疗指南出台。为此,国际呼吸杂志编辑部组织专家讨论并编写了本共识,旨在指导与规范祛痰/抗氧化药在慢阻肺的应用,供临床医师参考。

一、祛痰治疗的重要性

咳嗽、咳痰是慢阻肺的重要临床特征及临床表型的分类依据之一,气道黏液高分泌是慢阻肺患者气流阻塞、肺功能快速下降和急性加重发作频率增

加的重要致病因素^[7]。多项研究表明持续伴有咳嗽、咳痰等气道黏液高分泌症状与慢阻肺的发病、年肺功能下降率、患者住院及病死率呈明确的正相关^[8-9]。基于气道黏液高分泌的祛痰治疗可以减轻慢阻肺患者小气道的阻塞,减少细菌定植以及急性加重次数,改善其健康相关的生活质量。Vestbo 等对哥本哈根地区年龄为 30~79 岁的 9 435 例慢阻肺患者进行为期 5 年的跟踪研究^[10],结果显示慢性黏液高分泌与 FEV₁ 的下降有密切联系,且男性更为显著。存在黏液高分泌的男性每年 FEV₁ 额外下降 22.8 ml。Khurana 等同时证明持续性咳痰的慢阻肺患者痰液中中性粒细胞和嗜酸粒细胞的细胞总数,痰上清中嗜酸粒细胞活化趋化因子、单核细胞趋化因子-1、肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 的水平高于非咳痰者^[9]。因此,祛痰治疗应有助于减轻气道的炎症反应和缓解咳痰症状^[11]。长期咳嗽、痰液较多的慢阻肺患者与无咳嗽患者急性加重率分别为 2.20 次/人年和 0.97 次/人年,中度加重率分别为 1.80 次/人年和 0.66 次/人年,两者住院率分别为 0.43 次/人年和 0.22 次/人年,发生频繁加重的比例分别为 55% 和 22%。提示黏液高分泌与慢阻肺急性加重密切相关^[12]。上述研究为慢阻肺气道黏液高分泌治疗提供了依据。

二、抗氧化治疗的重要性

氧化应激是慢阻肺发病机制中的主要环节。氧化应激是指体内氧化/抗氧化系统失衡,导致活性氧在体内堆积并引起组织器官氧化损伤。肺内中性粒细胞、淋巴细胞、肺泡巨噬细胞、嗜酸粒细胞以及肺上皮细胞等呼吸道的主要炎症细胞不仅参与了肺部的炎症反应,而且引起肺部的氧化/抗氧化失衡,这常是一个慢性持续性的过程。吸烟和空气污染是慢阻肺的主要危险因素。吸烟可增加气道中活性氧自由基含量,超过抗氧化剂的清除能力时,这些活性氧自由基通过损伤细胞膜脂质、蛋白质、糖类及 DNA 导致气道上皮细胞损伤与慢性炎症^[13]。同时炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞是重要

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2015.16.001

基金项目:国家科技支撑计划(2013BAI09B09)

通信作者:白春学,Email:bai_chunxue@zs-hospital.sh.cn;

阎锡新,Email:xi_xin_yan@163.com

的内源性氧化剂来源,这些细胞在烟草烟雾刺激下可释放大量活性氧。尽管机体内存在抗氧化酶和非酶抗氧化剂两类抗氧化系统,可清除自由基,但当大量活性氧损耗抗氧化物后则发生氧化应激,通过使气道和肺泡上皮细胞损伤、凋亡、促炎介质基因表达增加、蛋白酶/抗蛋白酶失衡和黏液高分泌等发挥作用^[14]。慢阻肺患者和健康吸烟者诱导痰或呼出气冷凝液中氧化应激生物标志物 8-异前列腺素浓度升高^[15-16],后者与肺气肿程度、改良版英国医学研究委员会呼吸问卷(modified British medical research council, mMRC)呼吸困难指数评分和静态肺容积呈正相关,与 PaO₂、D_LCO、6 分钟步行距离和最大运动功率等呈负相关^[17-18]。因此,祛痰与抗氧化治疗既能直接促进排痰,通畅气道,还通过增加体内抗氧化能力,减少氧化应激损伤,对慢阻肺发挥双重的即刻与远期治疗作用。

三、祛痰/抗氧化药药理学研究

目前临床上具有祛痰和抗氧化双重作用的药物主要有 N-乙酰半胱氨酸(NAC)、羧甲司坦、厄多司坦、氨溴索等,也是慢阻肺治疗常用药物。

1. NAC:20 世纪 60 年代 NAC 即作为化痰药使用。包含 1 个自由巯基,能够使黏蛋白单体中二硫键断裂,导致黏蛋白低聚物解聚,从而使痰液黏度降低^[19]。NAC 在慢阻肺治疗中的作用主要包括^[20]:(1)强力祛痰作用:NAC 的巯基能使痰液中糖蛋白多肽链的二硫键断裂,从而使痰液的黏稠度降低,并使其液化而易于咳出。直接裂解浓痰中的 DNA,并通过刺激气道黏液腺分泌黏蛋白,增加浆液层的厚度,促进痰液的稀释排出,发挥黏液调节剂效应;抑制黏液分泌细胞增生及增强 MUC5AC 基因的表达^[21],还可加强气道纤毛的摆动及清除能力,刺激胃-肺迷走神经反射,促进痰液排出^[22]。(2)抗氧化作用:NAC 有直接和间接两种抗氧化作用(图 1)。直接作用是指其巯基和羟自由基、过氧化氢以及次氯酸相互作用以清除氧自由基^[23]。还可以与谷胱甘肽过氧化酶结合,减少脂质过氧化物的生成;间接作用是作为合成谷胱甘肽的前体,维持肺组织中足够量的谷胱甘肽含量,保护细胞免受细胞毒素损害(图 2)。600 mg/d,口服 5 d, BALF 中谷胱甘肽即可明显增加,说明 NAC 发挥间接抗氧化作用。(3)抑制肺部炎症:口服 NAC 降低慢阻肺患者呼出气过氧化氢含量,同时影响核转录因子 κB 介导的肺内炎症反应^[14]。NAC 还通过抑制氧化还原敏感的细胞信号转导和促炎基因表达恢复慢阻肺患者的细胞氧化还原状态,减轻肺血管内皮细胞受

损,纠正血液中氧化/抗氧化系统的失衡,阻止肺及呼吸道的进一步损伤^[24];还通过抑制弹性蛋白酶活性,减少血浆髓过氧化物酶和弹性蛋白酶含量,降低乳铁蛋白和 BALF 中的嗜酸粒细胞阳离子蛋白水平,降低中性粒细胞的趋化活性^[25];并能减少慢阻肺患者痰中的中性粒细胞趋化因子^[26],减轻氧化应激反应对肺组织的损伤,抑制气道上皮增生和重构,降低免疫炎症反应对肺功能的影响。(4)降低病原微生物致病性:NAC 能够降低流感嗜血杆菌及肺炎链球菌对口咽上皮细胞的黏着力,抑制细菌在患者气道的定植生长,提高慢阻肺患者的抗微生物感染能力,减少急性加重率^[27];还可以通过减低细胞内过氧化氢浓度,还原细胞内硫醇水平来恢复细胞内平衡,使呼吸道流感病毒和呼吸道合胞病毒滴度下降,并抑制病毒复制^[28]。通过抑制呼吸道合胞病毒感染后黏附分子的表达和病毒复制,调节支气管上皮细胞内过氧化氢水平,恢复其谷胱甘肽含量来保护上皮细胞抗氧化功能^[29]。

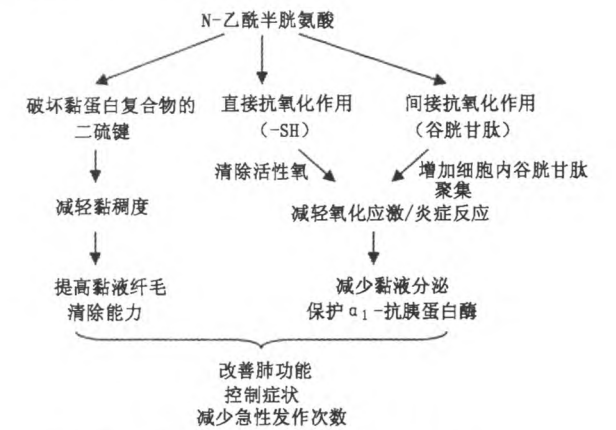


图 1 N-乙酰半胱氨酸祛痰、抗炎、抗氧化机制

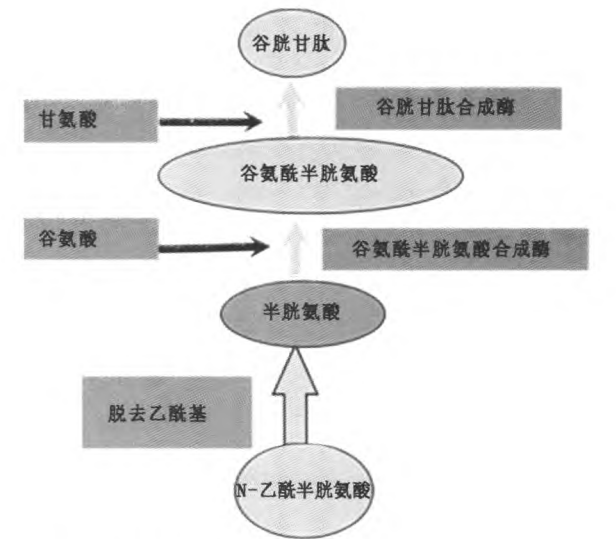


图 2 谷胱甘肽循环

2. 羧甲司坦:羧甲司坦是 L-半胱氨酸硫醇衍生物,具有祛痰和清除自由基以及抗炎特性^[30]。其作用机制包括:(1)祛痰作用:与 NAC 和厄多司坦通过自由巯基分裂痰黏液蛋白不同,作为黏液调节剂,羧甲司坦通过使低黏度的唾液黏蛋白分泌增加、高黏度的岩藻黏蛋白产生减少从而降低痰液黏滞性,使痰液易于咳出。还可通过其羧甲基与黏蛋白中二硫键相互作用,恢复正常黏液的黏弹性,增加黏膜纤毛清除率^[31]。(2)抗炎和抗氧化作用:羧甲司坦赖氨酸盐是次氯酸和羟自由基的有效清除剂。该作用源自于分子中的含硫酯键基团。羟自由基诱导 IL-8 的释放,而羧甲司坦赖氨酸盐能显著降低外周血多形核白细胞 IL-8 的合成,发挥抗炎效果^[32]。羧甲司坦还能阻止黄嘌呤脱氢酶转变成产生超氧化物的黄嘌呤氧化酶,通过减轻自由基对肺的损伤,减少炎性细胞自由基和弹性蛋白酶的分泌,发挥抗炎、抗氧化效应^[33-34]。(3)抗感染作用:羧甲司坦通过降低呼吸道细胞间黏附分子-1 的表达,抑制肺炎链球菌对咽部上皮细胞的附着,间接发挥抗感染作用^[35]。

3. 厄多司坦:厄多司坦是一种含有巯基的抗氧化与祛痰剂。口服后经代谢产生 3 个含有游离巯基的代谢产物,后者使支气管分泌物中黏蛋白的二硫键断裂,改变分泌物组成和流变学性质,降低痰液黏度,从而加速痰液的排出,改善气流阻塞并起到止咳作用。同时能清除自由基,有效保护 α_1 -抗胰蛋白酶免受烟、尘中过氧化物诱发的氧化损伤,防止对肺弹性蛋白及中性粒细胞的破坏^[36];同时厄多司坦体内代谢物能明显增加 IgA/白蛋白、乳铁蛋白/白蛋白的比值,减弱局部炎症,增强和改善抗生素对支气管黏膜的渗透作用,有减少细菌黏附的作用^[37-38]。

4. 盐酸氨溴索:和乙酰半胱氨酸有许多相似之处,其药理作用包括调节黏液分泌而稀释痰液,而大剂量使用呈现多重抗炎、抗氧化作用。具体包括:(1)黏液调节作用:氨溴索属于溴己新活性代谢物质,通过增加浆液分泌,发挥新型的黏液调解剂作用;同时增加纤毛活动空间及黏液层厚度,促进肺泡表面活性物质分泌及释放,改变气道分泌物黏液比值,增加纤毛摆动能力,恢复痰液流变特性,增强患者咳痰、排痰能力^[39-40]。(2)抗炎、抗氧化作用:氨溴索对肺组织有高亲和力,除了促进浆液分泌和纤毛运动外,大剂量使用还具有抗炎和抗氧化作用。通过刺激肺泡表面活性物质生成,降低肺泡表面张力,防止肺泡萎陷等作用,使慢阻肺患者肺泡及气道阻力降低;通过抵抗及消除自由基,抑制白三烯及组胺

等炎性因子释放,有效抑制巨噬细胞及白细胞致炎作用;通过激活细胞内的谷胱甘肽系统,促进细胞内谷胱甘肽的合成,直接清除活性过氧化产物,对抗氧自由基的破坏作用,减弱支气管高反应性,减弱炎性细胞的过氧化代谢等,对机体有重要保护作用^[41]。(3)抗菌效果:氨溴索与抗生素合用,可增加抗生素在肺组织中的浓度,提高抗生素在肺内的细菌清除率和肺部感染的控制率,缩短抗生素的使用时间并减少使用量^[40]。

四、祛痰/抗氧化药治疗慢阻肺的临床研究

(一)减少慢阻肺急性加重率

多个临床 RCT 试验证实,祛痰/抗氧化药能够显著减少慢阻肺患者的急性加重频率。Pela 等^[42]首先发表了 NAC 对慢阻肺稳定期患者的研究,结果显示 NAC 降低了 169 例中-重度慢阻肺急性加重频率。患者随机分为常规治疗组与常规治疗联合 NAC 组(600 mg,1 次/d)。用药 6 个月后,NAC 组总恶化率下降 41%。2005 年 BRONCUS 研究^[43]共纳入 523 例慢阻肺患者并随访 3 年,研究显示 NAC(600 mg/d)治疗对慢阻肺加重频率有改善,但与对照组相比没有统计学差异。对其中未使用糖皮质激素吸入患者却可以降低急性加重率 21%($P < 0.05$)。2013 年香港的 HIACE 研究显示大剂量 NAC(1 200 mg/d)治疗稳定期慢阻肺 12 个月,可显著减少其急性加重的发作频率^[44]。Poole 等进行的祛痰药对慢性支气管炎或慢阻肺的 Meta 分析中,共纳入 7 436 例参与者,有 30 个随机、安慰剂对照试验,应用祛痰药为期至少 2 个月^[45]。大多数的研究涉及使用 NAC($n = 15$)或羧甲司坦($n = 4$)。与安慰剂组相比,口服祛痰药组患者疾病加重次数减少了 17%,提示祛痰治疗可能会减少急性加重。PANTHEON 研究^[6]纳入我国 34 家医院 1 297 例中-重度慢阻肺患者,其中 1 006 例被随机分为 NAC 组(600 mg,2 次/d,504 例)和安慰剂组(502 例)。治疗 1 年后,长期使用 NAC 可减少急性加重次数,对中度慢阻肺患者效果尤其明显,且患者对 NAC 耐受性好。

2008 年郑劲平等^[5]还曾对中国地区 709 例慢阻肺患者进行为期 1 年的 PEACE 研究。显示羧甲司坦组(0.5 g,3 次/d)与安慰剂组相比,年急性加重次数减少达 24%(羧甲司坦组 1.01 次/人年,安慰剂组 1.35 次/人年,RR = 0.75)。说明羧甲司坦长期治疗能预防慢阻肺的急性加重。Allegra 等曾对 662 例慢性支气管炎患者进行羧甲司坦赖氨酸盐的疗效观察,其中连续治疗组持续用药(2.7 g/d,共 6

个月),间断治疗组则隔周用药(2.7 g/d,共 6 个月)^[46]。结果连续治疗组有 66 例(29%)患者,安慰剂组有 100 例(45.9%)在 1 年里出现 1 次以上的急性加重。治疗组患者从治疗起始时间至第 1 次急性加重的间隔明显延长。与安慰剂组比较,连续治疗组出现急性呼吸道疾病的平均发病天数明显减少,但间断治疗组急性加重率与安慰剂组间无明显区别,说明羧甲司坦需要长期坚持服用才能充分发挥作用。

2004 年欧洲发表了一项长期应用厄多司坦治疗慢阻肺的双盲、安慰剂对照、多中心临床研究^[47]。该研究入选了 155 例稳定期的慢阻肺患者,随机给予厄多司坦 300 mg/次,每日 2 次,持续 8 个月。结果显示厄多司坦组急性发作率、住院率、肺功能、生活质量等疗效指标均显著优于安慰剂组。

2004 年一项对 FEV₁%pred 为 60%~80% 的 242 例患者进行为期 1 年的临床试验^[48],其中治疗组服用氨溴索缓释胶囊(75 mg,2 次/d)。治疗 6 个月时,治疗组与安慰剂组分别有 63%和 60%的患者未出现急性加重,12 个月时分别降低为 56%和 53%。在症状基线评分更差的 45 例患者中,治疗组有 63%而安慰剂组仅有 38%的患者没有出现急性加重。该试验未发现氨溴索有明显的预防慢阻肺急性加重作用,但对基础情况较差的患者有效。

(二)改善慢阻肺症状及生活质量

除了减少慢阻肺急性加重次数外,祛痰药尚能改善慢阻肺咳嗽、咳痰症状及住院率。PANTHEON 研究显示 NAC 治疗 1 年后,临床症状方面有较大改观^[6]。PEACE 研究中,羧甲司坦组患者的 SGRQ 评分明显低于安慰剂组(前者比基线水平下降了 4.06 分,后者比基线下降了 0.05 分),其中以症状与活动评分改善最明显^[5]。在 EQUALIFE 研究中,则使用 SGRQ 和 SF-36 量表对 155 例慢阻肺患者进行评估,发现厄多司坦组 SGRQ 各维度评分均有明显改善,安慰剂组 SGRQ 评分则没有明显变化^[47]。但也有研究发现祛痰药未能显著改善慢阻肺症状。前述的 BRONCHUS 研究发现治疗第 1 年后治疗组与安慰剂组的 SGRQ 评分均有所改善,但两者之间没有差异,并且治疗期第 2 年也没有显示出 NAC 对生活质量的改善作用。此外 Poole 等的 Meta 分析提示 NAC 并不能改善慢阻肺患者症状和生活质量。HIACE 研究也发现 NAC 组(600 mg,2 次/d)mMRC、SGRQ 评分和 6 分钟步行距离与安慰剂组差异均无统计学意义。PANTHEON 研究虽提示较大剂量 NAC

(1 200 mg/d)可降低我国慢阻肺患者 SGRQ 症状评分(-3.37, $P=0.043$),但总体 SGRQ 和其他评分较安慰剂组无统计学差异。

欧洲开展的一项关于厄多司坦的 RCT 研究^[49]表明厄多司坦能有效降低慢性支气管炎的急性发作,改善咳嗽、咳痰、气急等临床症状。研究纳入 226 例急性加重期的慢性支气管炎患者,试验组服用厄多司坦 300 mg/次,3 次/d,持续 7~10 d。服药组和安慰剂组都同时服用阿莫西林 500 mg/次,3 次/d。用来评价疗效的主要指标是全球临床评估标准,包括主、客观评价,次要指标包括痰液参数、呼吸体检指标、肺功能指标以及疗效综合评价。治疗结束时疗效标准平均评分治疗组为 60%,安慰剂组为 41%。厄多司坦对痰液外观、痰黏度、咳痰难度、啰音以及呼吸困难等指标都有改善。随后法国的一项双盲、安慰剂对照临床研究^[50]选择了 170 例稳定期的慢性支气管炎患者,治疗组服用厄多司坦 300 mg/次,2 次/d,持续 21 d。结果厄多司坦治疗组全球有效指数评分降低了 27%,安慰剂组只降低了 19.2%,两者差异有显著性。其中主要改善的指标是咳嗽的频率和严重程度。在治疗开始的前 10 天,厄多司坦组与对照组相比,痰液的黏稠度明显降低(-22.9% vs -10.8%, $P<0.01$),咳痰指标总评分(包括咳出的难度、痰的性状、黏性等)也明显降低(-19.3% vs -10.4%, $P<0.05$)。治疗组的肺功能指标尤其是最大通气量也得到改善。

(三)降低慢阻肺住院率和住院天数

HIACE 研究中^[44],NAC 600 mg 治疗组与安慰剂组比较,住院率(0.5 次/年 vs 0.8 次/年)和住院天数(1.8 d/年 vs 4.2 d/年)有下降趋势,但差异并无统计学意义。Gerrits 等回顾性研究 1 219 例慢阻肺患者(>55 岁)^[51],将患者分为 NAC 组和无 NAC 组,比较从第 1 次急性加重到第 1 次再住院及死亡情况。结果显示 NAC 治疗能减少慢阻肺再住院风险 30%,并且大剂量使用 NAC 患者的再住院风险显著降低,呈现剂量-疗效关系($P<0.000 1$)。而 Moretti 等在 EQUALIFE 研究中显示^[47],厄多司坦连续治疗 8 个月,患者住院次数与平均住院天数均少于安慰剂组。

(四)部分改善肺功能的效果

慢阻肺气流阻塞是由小气道疾病(阻塞性细支气管炎)和肺实质破坏(肺气肿)引起的。慢性炎症引起小气道结构改变导致狭窄,并且炎症破坏肺实质,减少附着于小气道肺泡数量,降低肺的弹性回缩。而 NAC 对小气道的抗炎和抗氧化作用能够改

善呼吸末端肺组织空气滞留,从而提高活动耐力^[52]。Stav 等进行的随机、双盲、对照临床研究^[53],观察 NAC 对中-重度慢阻肺患者(年龄 > 40 岁,FEV₁%pred 为 85%,平均残气量/肺总量 > 137%,吸气量 > 2.2 L)肺过度充气的影响。NAC 1 200 mg/d,治疗 6 周,显著增加吸气量和活动后 FVC,显著降低运动后平均残气量/肺总量。NAC 对气道阻力和肺过度充气的作用同时也在 HIACE 研究中得到证实^[44],患者用力呼气中期流速和强迫振荡技术获得显著改善。提示 NAC 可显著降低小气道阻力,改善小气道功能。

但是在 BRONCHUS 研究中发现 NAC 组 FEV₁ 比治疗前下降了 54 ml,而安慰剂组下降了 47 ml,两者差异无统计学意义。PANTHEON 研究中,NAC(1 200 mg/d)与安慰剂对照组相比在使用支气管扩张剂前后的 FEV₁、FVC、FEV₆ 亦无明显差异。PEACE 研究中也未观察到羧甲司坦治疗对肺功能和氧饱和度有明显改善。Moretti 等在 EQUALIFE 研究中发现厄多司坦能够增加 FEV₁ 值,但治疗组患者的基线 FEV₁ 就比安慰剂组高约 200 ml,故减除这一差别后化痰药对 FEV₁ 的改善作用即变得不明显。推测其原因可能是祛痰/抗氧化剂不是支气管舒张剂,不能仅依靠 FEV₁ 评估对慢阻肺的治疗效果,而中重度慢阻肺患者症状的缓解更多地归因于气体陷闭的减轻和小气道功能的改善。

(五)对慢阻肺全身表现与急性加重期影响

传统上慢阻肺被看成呼吸系统代表性疾病。但随着基础研究深入,发现全身多系统都可以受到过氧化代谢与感染等致病因素的影响,包括骨质疏松、肌肉萎缩症、运动能力甚至脂肪流失等^[54-55]。NAC 能够减少健康志愿者的呼吸肌疲劳,延迟疲劳时间^[56-57]。Stav 等的研究中,NAC 1 200 mg 治疗 6 周能显著增加运动时间。但在 HIACE 研究中 NAC 未能提高运动耐力。Zuin 等发现 NAC 1 200 mg/d 与 600 mg/d 均可以改善慢阻肺急性加重患者咳嗽、咳痰及呼吸困难症状、肺功能,降低炎症标志物 IL-8 含量;相对于 600 mg/d 组,1 200 mg/d 组效果更明显^[58]。认为 NAC 的黏液溶解与抗炎、抗氧化作用有益于慢阻肺急性加重期患者。

王嘉漫等^[59]探讨了氨溴索对慢阻肺急性加重患者血清细胞因子和肺功能的影响,将 80 例慢阻肺急性加重患者随机分为 2 组,治疗组氨溴索 120 mg 静滴,1 次/d,共 10 d,对照组常规治疗。显示氨溴索组治疗前后血清 IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α 水

平差值、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 差值均显著大于对照组($P < 0.01$)。提示氨溴索较大剂量使用对慢阻肺加重期患者可能有抗炎效果,并有利于肺功能恢复。

(六)其他药物及中药在慢阻肺祛痰/抗氧化作用研究

除了上述药物兼具化痰与抗氧化作用外,近年来一些其他系统常用药物被发现对慢阻肺有抗炎效果。如罗红霉素可能通过减少核转录因子 κ B 激活、中性粒细胞浸润和炎症因子的释放,抑制脂多糖诱导的大鼠呼吸道黏液高分泌反应^[60]。辛伐他汀能减轻丙烯醛诱导的气道黏蛋白合成和气道炎症反应,并且可通过使 RhoA 和 D38 信号途径失活、抑制中性粒细胞积聚和炎症细胞因子释放,从而减轻脂多糖诱导的气道黏液高分泌和肺的炎症损伤效应^[61-62]。一份纳入 9 项他汀类药物慢阻肺临床研究的系统评价发现,他汀类药物能有效改善慢阻肺患者生活质量与运动耐量,并降低慢阻肺急性加重风险和病死率。充分肯定了他汀类药物对慢阻肺患者的益处,其对气道黏液高分泌影响可能是主要作用机制^[63-64]。福莫特罗亦对黏液高分泌有一定抑制作用,并且能够增加慢阻肺患者的气道黏液清除率,提示其在扩张支气管、缓解慢阻肺患者气道狭窄的同时,通过抑制黏蛋白合成,促进黏液排出而发挥治疗慢阻肺气道黏液高分泌作用^[65-66]。

临床上,化痰止咳中草药方剂比比皆是,千百年来为改善喘病患者症状发挥了巨大作用。当前许多方剂,如蜜炼川贝枇杷膏、急支糖浆、棕色合剂、复方甘草合剂、肺力咳合剂等等为广大老年慢阻肺患者耳熟能详,其主要作用在于化痰止咳,至于其抗炎、抗氧化作用研究则刚刚起步。已经发现一些中草药有清除、抑制自由基生成的作用,如川芎嗪、当归、丹参、黄芪、灯盏花、生脉散、甘草黄酮类等^[67]。有研究证实以槲皮素、柚皮苷为代表的黄酮类化合物在慢阻肺相关动物模型中具有良好的抗氧化应激和抗炎效应,相关的临床研究正在逐步开展,有望成为慢阻肺呼吸道黏液高分泌治疗的新选择^[68]。

(七)较低的不良反应发生率

几项临床研究均证实祛痰/抗氧化药物具有较少的不良反应(主要为胃肠道不适、疲倦、乏力等)。HIACE 研究^[44]中,大剂量使用 NAC 并未发现严重不良事件。长期 NAC 治疗(600 mg,1 年)是安全和耐受良好的,与安慰剂比较,不良反应发生率无显著差异(5.25% vs 8%)。PANTHEON 研究^[6]显示,NAC 组耐受性良好:NAC 组 495 例患者中有

146 例(29%)出现不良事件,而安慰剂组 495 例中有 130 例(26%)出现不良事件,且主要严重不良事件均为慢阻肺的急性加重,分别为 32 例(6%)和 36 例(7%),应与 NAC 无关。大剂量 NAC(1 800 mg/d)用于治疗肺纤维化的多中心、随机、对照研究(IFIGENIA)^[69]中,亦显示其良好的耐受性。

(八)目前研究存在的问题

首先是研究样本量偏少。除了 PEACE、PANTHEON、BRONCHUS 等少数几个研究样本量>500 例外,其余研究样本量均较少,循证医学证据等级偏低;而国内报道基本不超过 100 例,且随机性不严格,研究周期偏短,发表杂志级别不高。几篇集中反映该领域进展的中文文献均为综述。除 BRONCHUS、PEACE、PANTHEON、HIACE 等研究持续 1 年或以上外,大多数周期不足半年,甚至不足 2 个月;PEACE 及 PANTHEON 研究均已显示疗效与治疗时间密切相关,疗程越长,临床效果越好,这可能与抗氧化的长期作用有关;PANTHEON 研究及 HIACE 研究与 BRONCHUS 研究相比较,还提示 NAC 的疗效有剂量-效应关系,临床治疗中推荐使用大剂量 NAC(1 200 mg/d);而获益人群临床特征有待进一步探索。例如在肺功能分级、咳嗽咳痰程度、肺高分辨率 CT 表现等证据方面哪些更能预示抗氧化治疗效果,结论尚待扩大研究规模,分层分析。另外,BRONCHUS 研究显示未合并使用吸入糖皮质激素的慢阻肺患者急性加重的减少更明显,PANTHEON 研究更进一步显示中度患者其急性加重的改善显著优于重度患者,这些研究提示祛痰/抗氧化的长期规律治疗可能在疾病早期使用获益更多。

总之,由于慢阻肺发病机制的复杂性,常常不能用单一的作用机制全部解释其发病过程。祛痰/抗氧化药物作用机制与应用指征还需要深入研究。现有研究显示的作用包括:促进黏液分泌,改善咳嗽、咳痰及相关呼吸困难症状,减少慢阻肺急性加重频率,减少呼吸道细菌定植,减轻氧化应激反应,部分改善生活质量等。但是对肺功能影响并不确定。不同临床亚型之间疗效差异也有待于多中心研究分层分析。

五、临床应用建议

(一)国内外慢阻肺指南中有关祛痰/抗氧化药使用推荐

2013 年版慢阻肺全球倡议^[52]指出,慢阻肺患者的气道内可以产生大量黏液分泌物,可促使其继发感染,加重气道阻塞。应用祛痰药应有利于气道引

流通畅,改善通气功能,但仅对部分有黏痰的患者有效。常用药物有盐酸氨溴索、乙酰半胱氨酸等;抗氧化剂(如 NAC、羧甲司坦等)可降低疾病反复加重的频率。慢阻肺急性加重诊治中国专家共识(2014 年修订版)^[70]提出 NAC 的抗氧化作用对慢阻肺反复加重有效,特别是在没有应用吸入糖皮质激素的慢阻肺患者中,羧甲司坦、NAC 可减少急性加重次数。2013 版慢阻肺全球倡议引用郑劲平等 PEACE 研究观点:长期使用羧甲司坦 1 500 mg/d 显著减少慢阻肺患者的急性加重(B 类证据)。2015 版慢阻肺全球倡议^[71]引用郑劲平等 PANTHEON 研究观点:长期使用 NAC 1 200 mg/d,无论是否使用激素,均可减少中-重度慢阻肺患者急性加重并推荐使用(B 类证据)。2015 ACCP/CTS 预防慢阻肺急性加重指南^[72]提出对过去 2 年内有 2 次或以上加重的中-重度慢阻肺患者,建议口服 NAC 以预防慢阻肺的急性加重(2B 级)。对于稳定期的门诊慢阻肺患者,应在稳定期基本治疗基础上,加用 NAC 泡腾片或口服羧甲司坦以减少急性加重频次,改善生活质量。

(二)临床应用建议

依据上述文献研究结果,结合临床实际提出下列建议:(1)慢阻肺稳定期祛痰化痰治疗:慢性支气管炎、慢阻肺患者,只要有明确咳嗽、咳痰,伴有或不伴有咳痰相关呼吸困难均应坚持长期应用化痰祛痰药物;病史上有自幼咳嗽、咳痰,目前有支气管扩张肺 CT 表现,且伴有慢阻肺肺功能证据,应坚持应用化痰药物治疗;慢阻肺肺功能在 GOLD 2 级以上,且经常有咳痰者建议长期应用化痰药物。(2)慢阻肺稳定期抗炎、抗氧化治疗:前述抗氧化作用药物兼具化痰作用,且不良反应并不显著。但是鉴于 RCT 研究及药物经济学考虑,仅建议以下慢阻肺患者应维持大剂量使用以发挥抗氧化效用:虽然慢阻肺稳定期肺功能未达到 GOLD 2 级,但是经常有咳嗽、咳痰症状;夜间常因咳嗽影响睡眠或因咳嗽难以入睡,且能除外哮喘等过敏因素;稳定期肺功能 3~4 级,经常咳嗽加重,每年就诊 2 次以上;慢阻肺属于 GOLD 分型 C 或 D 型,因各种原因不能坚持吸入激素抗炎者;慢阻肺合并支气管扩张症患者。(3)慢阻肺急性加重期患者抗氧化治疗:虽然文献较少,观察时间较短,结合临床实际推荐慢阻肺加重期加用或继续使用祛痰/抗氧化药物,特别是咳痰较多、痰液黏稠、痰鸣音粗大、咳痰无力患者。虽然缺乏 RCT 研究,机械通气患者应用抗氧化剂量化痰药常能获益,而联合胸壁震动理疗可能效果更好,值得深入探讨。(4)应用方法:根据 RCT 的研究结果建议使用

NAC、羧甲司坦、厄多司坦作为慢阻肺抗炎、抗氧化治疗药物。由于大剂量氨溴索 RCT 临床研究证据太少,尚不推荐其作为慢阻肺稳定期大剂量长期应用,但是作为祛痰化痰治疗疗效确切,推荐盐酸氨溴索 75 mg,2 次/d 给药。作为抗氧化治疗原则上要大剂量、足疗程,如 NAC 1 200 mg/d,羧甲司坦 1 500 mg/d,厄多司坦 600 mg/d,至少连续 3~6 个月。而作为祛痰化痰治疗,上述药物可以减半使用。反之病情需要抗氧化治疗且患者能够耐受,上述剂量还可酌情增加。如果不能坚持全年大剂量用药,可试行冬春季连续应用 6 个月,大剂量减半,以维持祛痰化痰效果的策略,力争减少慢阻肺急性发作率,改善慢阻肺咳嗽等症状,降低慢阻肺住院率和住院天数。

志谢 下列人员参与了文献检索与阅读筛查:

曹敬 曹晓伟 李静 刘新秀 张泉龙

慢性阻塞性肺疾病诊治专家组

(按姓氏汉语拼音排序)

白春学(复旦大学附属中山医院 上海市呼吸病研究所)

陈良安(解放军总医院)

胡桂英(国际呼吸杂志编辑部)

黄茂(江苏省人民医院)

赖国祥(南京军区福州总医院)

刘辉国(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

钱桂生(第三军医大学新桥医院)

沈策(上海交通大学附属第六人民医院)

宋元林(复旦大学附属中山医院 上海市呼吸病研究所)

王静(郑州大学附属第一医院)

许文兵(北京协和医院)

阎锡新(河北医科大学第二医院 河北省呼吸疾病研究所)

张湘燕(贵州省人民医院)

张根(第四军医大学西京医院)

郑劲平(广州医科大学附属第一医院广州呼吸疾病研究所 国家呼吸疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室)

参 考 文 献

- [1] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760.
- [2] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117-171.
- [3] Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2005, 60(11): 925-931.
- [4] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2002, 57(10): 847-852.
- [5] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018.
- [6] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Pantheon): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 187-194.
- [7] Lu WJ, Zheng JP. The function of mucins in the COPD airway[J]. *Curr Respir Care Rep*, 2013, 2(3): 155-166.
- [8] 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.
- [9] Khurana S, Ravi A, Sutula J, et al. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers[J]. *Respir Med*, 2014, 108(12): 1761-1770.
- [10] Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(5): 1530-1535.
- [11] Vestbo J. Epidemiological studies in mucus hypersecretion[J]. *Novartis Found Symp*, 2002, 248: 3-19, 277-282.
- [12] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects[J]. *Chest*, 2009, 135(4): 975-982.
- [13] Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 261-276.
- [14] 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.
- [15] Kinnula VL, Ilumets H, Myllärniemi M, et al. 8-Isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic cigarette smokers and COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(1): 51-55.
- [16] Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(3 Pt 1): 1175-1177.
- [17] Makris D, Paraskakis E, Korakas P, et al. Exhaled breath condensate 8-isoprostane, clinical parameters, radiological indices and airway inflammation in COPD[J]. *Respiration*, 2008, 75(2): 138-144.
- [18] García-Río F, Romero D, Lores V, et al. Dynamic hyperinflation, arterial blood Oxygen, and airway oxidative stress in stable patients with COPD[J]. *Chest*, 2011, 140(4): 961-969.

- [19] Davis SS, Scobie S, Inglis A. The effect of sulphhydryl compounds and cross linking agents on the viscous and viscoelastic properties of mucus[J]. *Biorheology*, 1975, 12(3/4):225-232.
- [20] Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, et al. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(8):4117-4129.
- [21] Mata M, Ruiz A, Cerdá M, et al. Oral N-acetylcysteine reduces bleomycin-induced lung damage and mucin Muc5ac expression in rats[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6):900-905.
- [22] Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases[J]. *Respir Care*, 2007, 52(9):1176-1197.
- [23] Sadowska AM, Van Overveld FJ, Górecka D, et al. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant [J]. *Respir Med*, 2005, 99(2):241-249.
- [24] Szkudlarek U, Zdziechowski A, Witkowski K, et al. Effect of inhaled N-acetylcysteine on Hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(3):155-162.
- [25] Eklund A, Eriksson O, Håkansson L, et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers; correlation to effects on cellular variables[J]. *Eur Respir J*, 1988, 1(9):832-838.
- [26] Van Overveld FJ, Vermeire PA, De Backer WA. Induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) contains adhesion-promoting, therapy-sensitive factors[J]. *Inflamm Res*, 2000, 49(1):8-13.
- [27] Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro[J]. *Respiration*, 2000, 67(5):552-558.
- [28] Mata M, Morcillo E, Gimeno C, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(5):548-555.
- [29] Mata M, Sarrion I, Armengot M, et al. Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells; effectiveness of N-acetylcysteine[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48037.
- [30] Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 254(2):72-85.
- [31] Braga PC, Allegra L, Rampoldi C, et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis[J]. *Respiration*, 1990, 57(6):353-358.
- [32] Macciò A, Madeddu C, Panzone F, et al. Carbocysteine; clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(4):693-703.
- [33] Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease; effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 505(1/3):169-175.
- [34] Ishibashi Y, Okamura T, Masumoto Y, et al. Effects of carbocisteine on airway inflammation and related events in SO₂-exposed rats[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2001, 39(1):17-23.
- [35] Cakan G, Turkoz M, Turan T, et al. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells[J]. *Microb Pathog*, 2003, 34(6):261-265.
- [36] Miyake K, Kaise T, Hosoe H, et al. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive Oxygen species production by inflammatory cells[J]. *Inflamm Res*, 1999, 48(4):205-209.
- [37] Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2007, 1(3):307-316.
- [38] Dal Negro RW. Erdosteine; antitussive and anti-inflammatory effects[J]. *Lung*, 2008, 186 Suppl 1:S70-73.
- [39] Farkhutdinov UR, Farkhutdinov RR, Petriakov VV, et al. Effect of mucolytic therapy on the production of reactive Oxygen species in the blood of patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ter Arkh*, 2010, 82(3):29-32.
- [40] Yakoot M, Salem A, Omar AM. Clinical efficacy of farcosolvin syrup (ambroxol-theophylline-guaiphenesin mixture) in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2010, 5:251-256.
- [41] Rogers DF. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Novartis Found Symp*, 2001, 234:65-83.
- [42] Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD[J]. *Respiration*, 2000, 66(6):495-500.
- [43] Decramer M, Rutten-Van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9470):1552-1560.
- [44] Tse HN, Raiteri L, Wong KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study [J]. *Chest*, 2013, 144(1):106-118.
- [45] Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease [J].

- Cochrane Database Syst Rev, 2012, 8: CD001287.
- [46] Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate; a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Respiration*, 1996, 63(3): 174-180.
- [47] Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study[J]. *Drugs Exp Clin Res*, 2004, 30(4): 143-152.
- [48] Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(1): 27-34.
- [49] Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study) [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1995, 33(11): 612-618.
- [50] Aubier M, Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion[J]. *Rev Mal Respir*, 1999, 16(4): 521-528.
- [51] Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, et al. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(5): 795-798.
- [52] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Gold executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [53] Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study [J]. *Chest*, 2009, 136(2): 381-386.
- [54] Langen RC, Korn SH, Wouters EF. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(3): 226-235.
- [55] Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(1): 79-83.
- [56] Matuszczak Y, Farid M, Jones J, et al. Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during handgrip exercise[J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(5): 633-638.
- [57] Corn SD, Barstow TJ. Effects of oral N-acetylcysteine on fatigue, critical power, and W' in exercising humans [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 178(2): 261-268.
- [58] Zuin R, Palamidese A, Negrin R, et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(6): 401-408.
- [59] 王嘉漫, 包红, 陈小东, 等. 氨溴索对 COPD 患者血清细胞因子和肺功能的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(2): 194-195.
- [60] Ou XM, Feng YL, Wen FQ, et al. Macrolides attenuate mucus hypersecretion in rat airways through inactivation of NF-kappaB[J]. *Respirology*, 2008, 13(1): 63-72.
- [61] Chen YJ, Chen P, Wang HX, et al. Simvastatin attenuates acrolein-induced mucin production in rats; involvement of the Ras/extracellular signal-regulated kinase pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(6): 685-693.
- [62] Ou XM, Wang BD, Wen FQ, et al. Simvastatin attenuates lipopolysaccharide-induced airway mucus hypersecretion in rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(17): 1680-1687.
- [63] Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al. Statins in COPD: a systematic review[J]. *Chest*, 2009, 136(3): 734-743.
- [64] Lawes CM, Thornley S, Young R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a National cohort study[J]. *Prim Care Respir J*, 2012, 21(1): 35-40.
- [65] Tan YF, Zhang W, Yang L, et al. The effect of formoterol on airway goblet cell hyperplasia and protein Muc5ac expression in asthmatic mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, 15(7): 743-750.
- [66] Meyer T, Reitmeir P, Brand P, et al. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD[J]. *Respir Med*, 2011, 105(6): 900-906.
- [67] 李俊岭, 许西琳. 氧化应激与慢性阻塞性肺疾病[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(9): 692-695.
- [68] Biswas S, Hwang JW, Kirkham PA, et al. Pharmacological and dietary antioxidant therapies for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(12): 1496-1530.
- [69] Behr J, Demedts M, Buhl R, et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis -- extended analyses of the IFIGENIA trial[J]. *Respir Res*, 2009, 10: 101.
- [70] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(1): 1-11.
- [71] Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD[EB/OL]. (2015-01). <http://www.goldcopd.org>.
- [72] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline [J]. *Chest*, 2015, 147(4): 894-942.

(执笔: 阎锡新)

(收稿日期: 2015-07-27)