

慢性阻塞性肺疾病的黏液高分泌机制及治疗

张婷, 孙嵘, 杨涌, 刘伟春, 袁玉屏, 居旭, 王蓓

上海市静安区闸北中心医院呼吸与危重症医学科, 上海 200070

摘要 气道黏液高分泌是慢性阻塞性肺疾病的重要病理生理和临床表现之一。文献报道, 存在慢性气道黏液高分泌的慢阻肺患者急性加重更频繁, 肺功能下降更严重, 住院和病死率也更高。因此, 了解慢性阻塞性肺疾病黏液高分泌的发病机制, 寻求有效的治疗方法显得尤为关键。本文重点讨论了气道黏液的结构和意义, 并重点讲述了慢性阻塞性肺疾病黏液高分泌的机制。此外, 本文还总结了慢性气道黏液高分泌的药物和非药物治疗, 药物治疗包括传统药物治疗、针对发病机制的一些新的靶向药物治疗及中医药治疗, 非药物治疗包括戒烟、物理治疗及支气管镜治疗, 希望能为慢阻肺疾病的黏液高分泌的治疗提供新思路与方向。

关键词 慢性气道黏液高分泌; 慢性阻塞性肺疾病; 机制; 治疗

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2024)04-0383-09

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.004

1 慢性气道黏液高分泌及慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一种异质性慢性气道疾病, 可呈现不同的临床表型。肺气肿和慢性支气

管炎(chronic bronchitis, CB)是COPD的常见表型, 常伴有慢性气道黏液高分泌(chronic mucus hypersecretion, CMH)的特征^[1]。CMH是指有慢性咳嗽和咳痰病史, 且伴有杯状细胞增多、黏膜下腺增大和黏液生成增多, 最终阻塞气道, 导致并加重气流阻塞, 第1秒钟用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)下降, 加速肺功能下降进程, 并为病原菌在气道定植提供了有利条件, 导致反复感染。另外, 还可降低纤毛清除功能, 造成痰液不能有效清除, 而进一步加重气道阻塞, 明显增加患者的住院率及病死率^[2]。与不伴有CMH者相比, 伴有CMH的COPD患者, 气道内定植的细菌负荷更重, 发生急性加重的程度更严重、频率也更高, 肺功能下降幅度更大, 健康状况恶化更显著, 死亡的风险是不伴有CMH的COPD患者的3.5倍^[3]。因此, 将CMH作为COPD患者的治疗靶点, 或许对提高疾病控制水平, 改善患者的生活质量具有积极的意义。

2 气道黏液的理化特性、主要成分及作用

2.1 正常黏液的特性 正常气道黏膜表面有少量黏液, 是气道杯状细胞、黏膜下腺体和Clara细胞等分泌的黏度和弹性适当的凝胶, 有加湿气道作用。正常黏液的成分为: 水 $\geq 95\%$, 2%~3%为黏蛋白, 0.1%~0.5%为蛋白质, 0.3%~0.5%为脂质和1%的无机盐等。黏液分为黏液层及溶胶层: 位于表层的黏性较高的黏液层, 水分较少, 含有黏蛋白、溶菌酶、各种多肽, 可以黏附入侵气道的异物颗粒和病原微生物; 位于下层黏性较低的为溶胶层, 含较多水分, 黏度较低, 有润滑纤毛的作用^[4]。纤毛浸浴在溶胶层内, 每个气道上皮纤毛细胞约有200根纤毛, 以1 000~15 000次/min的速度定向协调向前摆动, 共同组成“纤毛-黏

2023-09-21 收稿 2023-11-05 修回

国家自然科学基金(82270026)

张婷, 女, 主治医师, 研究方向: 慢性气道疾病、肺部感染性疾病的综合诊治。

E-mail: tarring_zhang@163.com

王蓓, 通信作者, 女, 副主任医师, 研究方向: 慢性气道疾病、肺部感染性疾病的综合诊治。

E-mail: wangq47@163.com

液”防御屏障,当有害物质或病菌进入气道,黏液能将它们黏附和捕获,通过纤毛清除系统,将它们清除,维持气道微环境稳定。

2.2 黏蛋白的特性 黏蛋白是气道黏液大分子的主要组成部分,是一种低聚凝胶形成糖蛋白,其蛋白质骨架由富含脯氨酸、苏氨酸和丝氨酸的可变数量的串联重复序列以及氨基和羧基末端富含半胱氨酸的区域组成^[4]。目前有 21 种黏蛋白(mucin, Muc)被识别,它们共同属于 MUC 基因家族,根据其特性分为两种:栓系细胞表面相关黏蛋白和分泌型黏蛋白。前者主要位于溶胶层,可作为病原体受体和信号转导介质,在维持该液体层的渗透压方面发挥作用。后者主要位于黏液层,比栓系的黏蛋白大得多,形成寡聚复合物,形成缠结的网络状结构,使黏液具有黏弹性^[5]。与 CMH 相关的主要是分泌型黏蛋白中的 Muc5ac 和 Muc5b,是呼吸道中分泌最丰富的黏蛋白,约占所有黏蛋白的 75%^[6]。Muc5ac 主要由上皮表面杯状细胞产生,而 Muc5b 主要由黏膜下腺的黏膜细胞分泌,在更远端的气道中, Muc5ac 和 Muc5b 均由上皮表面的分泌细胞产生。一旦受到包括吸烟、感染、氧化应激及空气污染物等各种刺激物的诱发,通过产生大量促分泌因子及炎症介质,直接或间接作用于杯状细胞和黏膜下腺细胞引起黏蛋白过度分泌,黏液浓度升高且具有更高的黏度和弹性,难以清除,最终导致 CMH^[7]。

3 慢性阻塞性肺疾病黏液高分泌的机制

CMH 始终贯穿着 COPD 的发病过程,是重要的病理生理之一,已成为影响病情及预后独立危险因素。CMH 机制较为复杂,涉及多种因素,包括吸烟、感染、中性粒细胞弹性蛋白酶、细胞因子、各信号转导通路等,另外,一些负责调控气道水合作用和黏液生化成分的离子通道功能障碍,也是 CMH 形成的重要因素,是近年来较受关注的热点。

3.1 吸烟 吸烟是 COPD 的高危因素,是黏液积聚和淤滞的主要因素^[8]。香烟烟雾(cigarette smoke, CS)中的丙烯醛、乙醛、尼古丁及其代谢产物起主要作用,会导致上皮结构变化,包括杯状细胞数量增加,纤毛细胞丢失,纤毛缩短和搏动频率降低,造成黏液生成过多和纤毛清除功能障

碍而致清除缺陷,引起 CMH^[9]。其次,CS 暴露会降低囊性纤维化跨膜电导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulatory factor, CFTR)mRNA 表达,导致其功能障碍,降低黏液的水合作用,导致黏液过量^[5]。SPIROMICS 队列分析结果显示^[10],与健康的从不吸烟者相比,COPD 组(均有吸烟史)的平均 Muc5ac 浓度高出约 6 倍,平均 Muc5b 浓度高出约 2 倍,多因素分析表明, Muc5ac 浓度、Muc5b 浓度受吸烟影响。一项体外研究^[11]表明,CS 可通过肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和金属蛋白酶介导的途径,诱导 Muc5ac 和 Muc5b 的表达,导致肺部黏液增加。

3.2 感染 感染的病原体直接或间接损伤气道,导致气道炎症、分泌物增加和黏膜纤毛功能障碍,从而影响黏液清除^[12]。25%~50% 的 COPD 患者的痰液中携带流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌和其他细菌或杆菌,这些细菌或杆菌可触发机体产生更多黏液^[13]。COPD 加重黏液分泌增加通常与流感嗜血杆菌有关^[14]。另外,病毒感染也是 COPD 急性加重的主要原因。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)等感染可诱导 Muc5ac 过表达,导致气道黏液分泌增加^[15]。研究表明,COPD 患者由于黏蛋白形成增加和管腔积液减少会降低气道黏液清除率,从而增加气道感染和纤维化的风险。

3.3 中性粒细胞弹性蛋白酶 中性粒细胞炎症与 CHM 相关,中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil-elastase, NE)是由中性粒细胞产生的一种丝氨酸蛋白酶,是目前已知的最强的促黏液分泌因子^[16]。在 COPD 加重期患者的临床痰液分析中发现 NE 升高^[17]。Wagner 等^[18]的研究证实 NE 是杯状细胞化生,黏蛋白(Muc5ac 和 Muc5b)表达增加及黏液分泌过多的有效触发因素。研究还发现,NE 通过活性氧诱导 Muc5ac 基因的表达^[19]。此外,NE 还通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活和 TNF- α 分泌,诱导气道上皮细胞中 EGFR 的表达,从而诱导黏蛋白合成^[20]。

3.4 细胞因子 作为一种异质性肺部病变,COPD 具有多种分型。在病理生理学层面而言,其炎症类型以中性粒细胞炎症为多见,但也有约

1/3 的患者属于 2 型炎症型^[21]。2 型炎症以白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-5 及 IL-13 等 2 型细胞因子的表达上调为特征,其中 IL-4 和 IL-13 是驱动 2 型炎症的重要细胞因子,两者结构相似,蛋白具有 25% 的同源性,在功能上也有许多相似之处,已被证明是黏液产生的潜在刺激物。IL-4 与 IL-4 受体 (interleukin4 receptor, IL-4R) 结合,活化酪氨酸蛋白激酶 (Janus kinase, JAK) 信号转导通路、信号转导和转录活化因子 6 (signal transducer and activator of transcription6, STAT6) 等,促进 Muc5ac 基因转录。而 IL-13 作为辅助型 T 细胞 2 (thelper 2 cell, Th2) 的特征性细胞因子,通过作用于 STAT6、EGFR、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、过 SAM 尖端结构域的 E26 转化特异性因子 (SAM pointed domain containing E26 transformation specific transcription factor, SPDEF) 等级联作用参与杯状增生及 Muc5ac 的表达^[22]。

3.5 EGFR 信号转导通路 EGFR 信号转导通路是黏液高分泌最普遍的途径,是诸多刺激因子诱导 Muc5ac 基因表达的共同通路。研究表明,EGFR 可以被烟雾或表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等配体激活,通过与多种配体结合后使自身酪氨酸残基磷酸化,引导细胞外信号传导到其下游信号分子,激活多种下游通路,包括具有相应生物学效应的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路,从而启动 NF- κ B 调控 Muc5ac 表达,增加气道杯状细胞增生,最终促进过量的黏蛋白合成^[23]。因此,抑制 EGFR/MAPK 通路可作为抑制黏液分泌过多的治疗靶点。

3.6 影响水合功能的离子通道蛋白 黏蛋白通过胞吐作用分泌到细胞外,为了保持黏弹性,必须通过水合作用吸收大于其质量 100 倍的水分。水合作用主要受黏液浓度和纤毛跳动之间的反馈相互作用协调 Na⁺ 吸收 [通过上皮钠通道 (epithelial Na channel, ENaC)]、Cl⁻ 分泌 [通过囊性纤维化跨膜传导调节子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)] 和钙激活的氯离子通道 1 (calcium ion activated chloride channel, CLCA1) 速率来维持^[2]。

ENaC 在气道水质层的吸收过程中起着关键作用。即首先通过通道摄取 Na⁺ 进入肺泡上皮细胞,然后由基底膜的钠泵 (Na⁺-K⁺-ATPase) 排出到肺循环中。这个过程伴随着水的被动吸收,是一个单向的过程。ENaC 功能障碍可造成痰液黏稠、不易排出。Nakashima 等发现通过抑制 ENaC 可缓解 CMH 的症状和急性加重的风险^[24]。

CFTR 是一种受环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 调控的氯离子通道,参与气道表面液体层、氯离子和碳酸氢盐的运输^[5]。长期 CS 刺激可使 CFTR 转录减少、蛋白降解、内化失活导致获得性功能障碍,通过激活 NF- κ B 及 MAPK 信号通路,导致气道表面液体层脱水和酸化、痰液黏稠度增加、清除困难,诱发病原体定植和慢性感染,致使 CMH 的发生^[25]。CFTR 在 CMH 起病中发挥着关键作用,或许是治疗 COPD 的潜在治疗靶点。

CLCA1 广泛存在于气道杯状细胞表面,COPD 患者的 CLCA1 和 Muc5ac mRNA 及其蛋白质表达显著增加,CLCA1-MAPK 信号通路促使过多黏液的分泌^[26]。

4 慢性气道黏液高分泌的治疗方法

鉴于 CMH 的发病机制及对 COPD 重要的临床影响,减少气道黏液堆积对 COPD 患者的治疗极其重要,目前黏液清除的方法包括药物治疗 [传统药物 (黏液活性药物)、新靶向药物及中医药] 及非药物治疗。

4.1 药物治疗

4.1.1 传统药物 (黏液活性药物) 此类药物主要通过稀释痰液或液化黏痰,或加速呼吸道黏膜纤毛运动及改善痰液转运功能而使其容易咳出。根据其假定的作用机制进行分类,包括黏液溶解剂、黏液动力促进剂、黏液调节剂、痰液清除剂、痰液稀释剂。

4.1.1.1 黏液溶解剂 黏液溶解剂可以定义为降低黏液黏度的药物。分为两个亚组:经典黏液溶解剂和肽黏液溶解剂。前者包括 N-乙酰半胱氨酸 (NAC)、厄多司坦和福多司坦等,主要作用机制为使二硫键断裂,直接作用于黏蛋白,使黏液液化并降低其黏度,还具有其他可能相关的抗氧化、抗炎和抗菌性质。后者 α -链道酶和胸腺素 β 4,

主要通过分解高度聚合的DNA和F-肌动蛋白网络产生黏液溶解作用,这是脓液的特征。近年来关于两者的研究,鲜少报道,在此不进一步展开讨论。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine, NAC)具有黏液溶解特性,通过破坏黏蛋白的二硫键,使黏蛋白分子解聚,改变分泌物组成和流变学性质,从而降低分泌物黏度,促进气道纤毛清除,它还抑制黏液分泌和细胞增生,减少Muc5ac的表达^[27]。除了上述黏液溶解作用外,NAC还具有抗炎和抗氧化特性,有助于减少引起呼吸道损伤的活性氧(ROS)和炎症介质^[28]。多项随机对照试验研究表明,通过上述作用,NAC可以显著减少COPD的急性加重。2005年,523名患者入组并随访了3年,参加了NAC成本效用随机研究(BRONCUS)^[29],结果显示,NAC(600 mg/d)对急性加重无任何差异,但对于未使用吸入性皮质类固醇(ICS)的患者,急性加重率下降了21%($P<0.05$)。一项荟萃分析总结了30项RCT研究^[30],结果显示,NAC或碳半胱氨酸可使COPD急性加重减少17%,提示口服黏液活性药物可减少急性加重。另外,研究显示,通过雾化吸入途径方式给药,NAC也可缓解CMH症状^[31]。

厄多司坦是新型硫醇衍生物,其活性代谢物中有一个巯基,称为Met-1,能够使分泌物中黏蛋白的二硫键断裂,降低痰液黏度。另外,还具有增强黏膜纤毛运动功能,加快痰液清除,减少急性加重,改善患者症状^[32]。在欧洲进行的RESTORE研究证明使用厄多司坦可降低COPD急性加重的速度和持续时间^[33]。

4.1.1.2 黏液动力促进剂 大多数黏液动力学药物通过作用于纤毛来增加黏液纤毛清除,包括氨溴索、支气管扩张剂及桃金娘油等。

COPD患者由于黏液分泌增多、水合功能障碍导致黏液黏稠度增加。氨溴索刺激浆液分泌并增加气道表面液体深度,稀释黏稠的黏液。它还促进表面活性剂的产生,增加纤毛摆动并促进咳痰,除了上述作用外,还具有抗氧化和抗炎特性^[13]。一些研究表明,与抗生素联合使用时,其还能提高肺组织和黏液中抗生素水平^[34]。Li等指出使用氨溴索可刺激AECOPD患者的痰清除,缓解临床症状,改善肺和免疫功能,提高患者的

生活质量评分,缩短住院时间^[35]。

支气管舒张剂包括短效和长效 β_2 肾上腺素能受体激动剂,据推测是通过增加纤毛摆动频率起效的。它们与受体结合,活化腺苷环化酶,产生cAMP,松弛平滑肌,减少呼吸肌活动,通过增加呼气流量改善咳嗽清除,还有助于改善COPD患者的黏液-纤毛清洁系统(mucus-ciliary cleaning system, MCC)^[36],从而改善肺功能及降低COPD加重的发生率。研究显示,沙丁胺醇和特布他林等短效药物,定期和按需给予可改善症状和FEV1^[37]。Meyer等的研究显示长效的福莫特罗(12 μg)单次给药治疗后14 d增强黏液清除率^[38]。另一项研究指出奥达特罗能够减少IL-8及Muc5ac的分泌^[39]。

其他如桃金娘油等,可促进黏液纤毛清除功能、增强纤毛运动、调节分泌、稀化黏液。

4.1.1.3 黏液调节剂 黏液调节剂是可以调节黏液分泌或干扰DNA/F-肌动蛋白网络的药物。包括抗胆碱能药物、大环内酯类药物、糖皮质激素及碳半胱氨酸等。

胆碱能副交感神经活动是人体气道黏液分泌的主动刺激。这种反应是通过毒蕈碱受体(muscarinic receptor M)3介导的,在黏膜下气道细胞上表达。抗胆碱能药物,包括阿托品、异丙托溴铵、噻托溴铵等,可阻断这些分泌反射,减少腺体输出量和痰液量^[40]。阿托品被证明可阻断凝胶的黏液纤毛清除。近期的一项研究表示噻托溴铵能够抑制和逆转IL-13诱导的杯状细胞化生和Muc5ac表达,防止黏液分泌过多^[41]。

大环内酯类药物除了抗菌活性外,还具有免疫调节特性及黏液活性。它可以抑制促炎细胞因子,减少中性粒细胞爆发,减少嗜酸性粒细胞炎症,增加黏膜纤毛运输,减少杯状细胞分泌^[42]。索利霉素是一种新型氟酮内酯类抗生素,属于大环内酯类抗生素,研究结果表明,它可以通过抑制mRNA和蛋白表达来减弱IL-13诱导的杯状细胞增生和Muc5ac^[43]。另外,体外研究显示阿奇霉素可抑制小鼠气道黏膜Muc5ac和Muc5b的分泌^[44]。

糖皮质激素,即吸入性皮质类固醇(inhaled corticosteroids, ICS)是一组常用于治疗AECOPD的强效抗炎药,可抑制Muc5ac基因编码蛋白的

mRNA 表达,从而抑制黏液生成并减少气道阻塞^[45]。使用 ICS 可以抑制 IL-13 诱导的杯状细胞化生,减少 Muc5ac 和 ATP 刺激的黏液分泌^[46]。Costello 等的^[47]研究表明其与 β 2-肾上腺素能受体激动剂联合用药,可以通过减少杯状细胞化生,减轻黏液高分泌症状。

羧甲司坦是另一种黏液活性药物,它刺激低黏度黏蛋白的产生,减少高黏度黏蛋白的产生,以改善痰液清除率,还通过羧甲基与二硫键结合,改善黏液弹性和黏度。同时还具有抗氧化和抗炎特性。梁丽娟等的研究首次发现羧甲司坦通过激活 EGFR 及 MAPK 通路抑制香烟烟雾诱导的气道上皮细胞黏蛋白基因以及炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,最终导致 Muc5ac 和 Muc5b 的分泌减少^[48]。另外的研究也表明,羧甲司坦减弱了 Muc5b 和 Muc5ac 的分泌并恢复了 Muc5b 蛋白水平,进一步改善 COPD 的黏液清除率^[49]。

4.1.1.4 痰液清除剂 本文主要介绍的痰液清除剂为高渗性盐水雾化吸入剂。高渗盐水雾化吸入,可促进水沿着浓度梯度向下移动,穿过透水性气道上皮进入管腔,这种额外的水量可以降低黏液黏稠度,从而改善气道分泌物的可运输性,促进排痰。它还可以破坏黏蛋白的离子键改善 MCC^[50]。研究表明,囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者单次或重复吸入高渗性盐水均可对 MCC 产生长期影响并减少急性加重^[51]。

4.1.1.5 痰液稀释剂 本文主要介绍的痰液稀释剂为恶心和刺激性祛痰剂,包括愈创甘油醚、铵盐等,通过刺激胃黏膜迷走神经,引发恶心,反射性地兴奋气道迷走,促进气道分泌物增加。慢性支气管炎患者的研究表明,该药可减少黏蛋白合成,降低黏液黏度、弹性,加强黏液纤毛转运和咳嗽反射敏感性^[52-53]。

4.1.2 CMH 分子机制中关键靶点的药物治疗

CMH 发病机制复杂,传统疗法是通过稀释痰液、刺激排痰、调节炎症等方法清除过多的痰液,缓解咳、痰、喘的症状,但无法从根本上解决黏液的高分泌问题。那么,针对其发病机制进一步研发出靶向治疗药物,从源头解决问题,或许是未来感兴趣的主题和正在进行的研究。

4.1.2.1 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 EGFR 是介导氧化应激、香烟烟雾和炎性细胞因子等引起 CMH

的关键信号通路。在刺激上皮细胞增殖、向杯状细胞分化和上皮-间质转化,促进黏液分泌过多和黏蛋白合成在杯状细胞和膜下腺体的气道黏液分泌中起关键作用^[2]。EGFRs 也可能是慢性支气管炎黏液细胞增生的原因。给予 EGFR 蛋白激酶抑制剂吉非替尼后,可使 IL-13 诱导的 Muc5ac 表达下调,杯状细胞化生以及气道黏液高分泌得到相应缓解^[54]。该类药物目前主要用于治疗非小细胞肺癌,其在治疗黏液分泌过多中的作用虽已有部分研究成果^[55],但部分局限于动物实验,未来需要进一步临床研究来证明其作用。

4.1.2.2 NE 的特异性抑制剂 如机制中所述,NE 是一种强促黏液分泌因子,它是一个很有前途的靶点。NE 的特异性抑制剂西维来司他钠可以保护肺部免受 NE 介导的组织损伤,并控制过度的炎症反应^[56]。目前推荐的临床应用,包括治疗新冠肺炎、肺纤维化等,无专门推荐用于 CMH,因此,该药具有很强的临床应用潜力,值得在 COPD 患者中探索。

4.1.2.3 细胞因子抑制剂(IL-13 靶向抑制剂)

IL-4 和 IL-13 是黏液产生的潜在刺激物,是引起 CMH 的关键因素。通过抑制 IL-4 和 IL-13 及其级联的多信号通路是缓解 CMH 的潜在治疗靶点。IL-13 靶向抑制剂主要有 3 类,包括抗 IL-13 单克隆抗体、IL-4/IL-13 双重拮抗剂以及抗 IL-13R 单克隆抗体。Lebrikizumab 可特异性地结合 IL-13,抑制 IL-4R α /IL-13R α 1 异源二聚体的形成及其下游信号通路的激活,从而有效降低哮喘气道炎症及其引起的黏液高分泌。Tralokinumab 作为一种 IL-13 人源化中和性单克隆抗体,通过阻断 IL-13、IL-13R α 1 与 IL-13R α 2 的结合而发挥作用。Pitrakinra 与 IL-4、IL-13 竞争性阻断 IL-4R α /IL-13R α 受体能有效降低哮喘炎症反应,缓解气道黏液高分泌状态^[57]。目前此类药物多用于哮喘的治疗,在 COPD 中值得借鉴。

4.1.2.4 CFTR 增效剂 对于 CFTR 的研究大部分在 CF 患者中。目前已在 COPD 患者中进行了安全性和早期疗效的测试得较为成熟的是 CFTR 增效剂。最新一项多中心、平行、双盲的 IIb 临床试验数据显示应用 CFTR 增效剂(Icenticafator)24 周后,CMH 患者的 FEV1 有所改善,同时缓解了咳嗽、咳痰症状和减少了药物的使用^[58]。另外与 COPD 有

关的该类靶向药物还有 Ivacaftor、lumacaftor 等,与此同时,很多研究发现 PDE-4 抑制剂罗氟司特能够抑制环磷酸腺苷的分解,恢复受其调节的 CFTR 功能,缓解 CMH 的症状^[2]。

4.1.2.5 CLCA1 抑制剂 CLCA1 通道激活能诱导黏液分泌和黏液基因表达,因此可能成为抑制靶标。Nilumic acid 是一种相对特异性的 CLCA1 抑制剂,已被证明可抑制人 CLCA1 并降低动物和人气道黏膜中黏蛋白的表达^[13]。另外如硝氟酸和他尼氟酯,已经开发出来,但尚未在 COPD 中进行测试,有待于进一步的临床研究。

4.1.3 中医药治疗 近年来,中医药治疗 COPD 其疗效和安全性而受到越来越多的关注,因此中医也可能是 CMH 的一种治疗选择。由钟南山院士领衔的关于十味龙胆花(SWLDH)的药理药效研究显示,其通过降低杯状细胞活跃度,减少黏蛋白 Muc5ac 和 Muc5b 分泌,显著消除黏液分泌过多引起的细支气管阻塞^[59]。另外,动物实验证明^[60]步飞益神配方 III(ECC-BYF III)对改善 COPD 模型大鼠气道黏液分泌过多有显著作用。未来可进一步加强对中药治疗疗效的研究,发扬祖国医学的优势。

4.2 非药物治疗

4.2.1 戒烟 吸烟是迄今为止 COPD 的最危险因素。戒烟已被证明可以减缓疾病的进展并降低死亡率。因此,戒烟避免继续吸入有毒颗粒是最简单有效的减少黏液形成的呼吸康复方法,是预防 COPD 患者肺功能恶化的最具有成本效益的方法,是预防 COPD 患者肺功能恶化的最具有成本效益的方法。

4.2.2 物理治疗 胸部物理治疗是 COPD 管理的重要组成部分,包括体位引流、用力呼气技术、辅助咳嗽、振荡排痰器(如 Flutter、Acapella)等,主要通过增加剪切应力以改善黏膜纤毛清除。研究显示,定期使用 Acapella 装置可改善每天或大部分时间产生痰液的 COPD 患者的症状和生活质量^[61]。但是,物理治疗对于 COPD 患者的疗效目前尚缺乏大型临床试验。

4.2.3 支气管镜介入治疗 近年来支气管镜介入治疗技术进展迅速,对于慢性支气管炎及慢性阻塞性肺疾病患者,目前研究的支气管镜治疗方法主要有靶向肺去神经支配(targeting lung de-

nervation, TLD)、支气管流变成形术(bronchial rheoplasty)、计量冷冻喷雾、球囊消阻术等^[62]。TLD 技术是指使用射频破坏局部迷走神经分支,从而破坏副交感神经传递,旨在降低乙酰胆碱水平,导致气道平滑肌收缩和黏液产生减少。后三者都旨在通过不同的策略消融增生性杯状细胞和多余的黏膜下腺体,最终促进气道内膜的健康上皮再生。

5 总结

COPD 在世界范围内导致高发病率和死亡率,造成了很大的经济和社会负担,迫切需要有效的治疗策略。因此,针对这些不同的病理生理机制,探索预防和治疗疾病恶化的策略,寻找新药和治疗靶点是非常有意义的举措。

参考文献

- [1] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary [J]. Arch Bronconeumol, 2023, 59(4): 232-248.
- [2] Yue XT, Zou XY, Zhu GL, et al. [Advances in molecular mechanism and treatment of chronic mucus hypersecretion] [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2023, 46(12): 1272-1278.
- [3] Thompson PJ, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Effect of chronic mucus hypersecretion on treatment responses to inhaled therapies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Post hoc analysis of the IMPACT trial [J]. Respirology, 2022, 27(12): 1034-1044.
- [4] Hill DB, Button B, Rubinstein M, et al. Physiology and pathophysiology of human airway mucus [J]. Physiol Rev, 2022, 102(4): 1757-1836.
- [5] Dransfield M, Rowe S, Vogelmeier CF, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: Roles in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(6): 631-640.
- [6] Boucher RC. Muco-obstructive lung diseases [J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1941-1953.
- [7] Song D, Iverson E, Kaler L, et al. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium [J]. Sci Adv, 2022, 8(47): eabq5049.

- [8] López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 14-23.
- [9] Burgstaller G, Oehrle B, Gerckens M, et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1601805.
- [10] Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(11): 1241-1254.
- [11] Kumar S, Parveen S, Swaroop S, et al. TNF- α and MMPs mediated mucus hypersecretion induced by cigarette smoke: An in vitro study [J]. *Toxicol In Vitro*, 2023, 92: 105654.
- [12] Dy R, Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(3): 196-202.
- [13] Shah BK, Singh B, Wang YK, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8840594.
- [14] Wang G, Pang Z, Hsu AC, et al. Combined treatment with SB203580 and dexamethasone suppresses non-typeable *Haemophilus influenzae*-induced Th17 inflammation response in murine allergic asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172623.
- [15] Du X, Yang Y, Yang M, et al. ITGB4 deficiency induces mucus hypersecretion by upregulating MUC5AC in RSV-infected airway epithelial cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 349-359.
- [16] McKelvey MC, Brown R, Ryan S, et al. Proteases, mucus, and mucosal immunity in chronic lung disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 5018.
- [17] Thulborn SJ, Mistry V, Brightling CE, et al. Neutrophil elastase as a biomarker for bacterial infection in COPD [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 170.
- [18] Wagner CJ, Schultz C, Mall MA. Neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 12 in cystic fibrosis lung disease [J]. *Mol Cell Pediatr*, 2016, 3(1): 25.
- [19] Xu X, Li Q, Li L, et al. Endoplasmic reticulum stress/XBP1 promotes airway mucin secretion under the influence of neutrophil elastase [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(5): 81.
- [20] Zhao J, Yang T, Qiao W, et al. Human neutrophil elastase mediates MUC5AC hypersecretion via the tumour necrosis factor- α Converting Enzyme-Epidermal Growth Factor Receptor Signalling Pathway in vivo [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2021, 83(5): 310-318.
- [21] 夏蓉, 孙鹏, 姚欣. 慢性阻塞性肺疾病 2 型炎症相关研究进展 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17(4): 311-315.
- [22] 黄柯婷, 王志旺, 梁可克, 等. IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究新进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(10): 1416-1421.
- [23] Xu K, Ma J, Lu R, et al. Effective-compound combination of Bufeiyishen formula III combined with ER suppress airway mucus hypersecretion in COPD rats: via EGFR/MAPK signaling [J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(11): BSR20222669.
- [24] Nakashima R, Nohara H, Takahashi N, et al. Metformin suppresses epithelial sodium channel hyperactivation and its associated phenotypes in a mouse model of obstructive lung diseases [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 149(2): 37-45.
- [25] Burgel PR, Roche N. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): a missing link between smoking and chronic airway diseases? [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(2): 2200898.
- [26] Liu CL, Shi GP. Calcium-activated chloride channel regulator 1 (CLCA1): More than a regulator of chloride transport and mucus production [J]. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(11): 100077.
- [27] Pace E, Cerveri I, Lacedonia D, et al. Clinical efficacy of carbocysteine in COPD: Beyond the mucolytic action [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1261.
- [28] Gupta R, Wadhwa R. Mucolytic medications [M]. In: *StatPearls*. [2023-07-04], Treasure Island (FL).
- [29] Decramer M, Mólken MR, Dekhuijzen PNR, 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.
- [30] Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(8): Cd001287.
- [31] Pillai K, Mekawy AH, Akhter J, et al. Effect of nebulized bromac on rheology of artificial sputum: relevance to muco-obstructive respiratory diseases [J].

- Adv Respir Med, 2023, 91(2): 146-163.
- [32] 刘文静, 郭洪, 丁方, 等. 硫醇类抗氧化剂在慢性阻塞性肺疾病中应用的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1768-1774.
- [33] Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study [J]. Eur Respir J, 2017, 50(4): 1700711.
- [34] Deretic V, Timmins GS. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(3): 213-218.
- [35] Li Z. The effect of adjuvant therapy with ambroxol hydrochloride in elderly chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9285-9295.
- [36] Rodrigues SO, da Cunha CMC, Soares GMV, et al. Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(10): 979.
- [37] Kim V, Oros M, Durra H, et al. Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0116108.
- [38] 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.
- [39] Yang N, Singhera GK, Yan YX, et al. Olodaterol exerts anti-inflammatory effects on COPD airway epithelial cells [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 65.
- [40] Albertson TE, Chenoweth JA, Adams JY, et al. Muscarinic antagonists in early stage clinical development for the treatment of asthma [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(1): 35-49.
- [41] Kistemaker LE, Hiemstra PS, Bos IS, et al. Tiotropium attenuates IL-13-induced goblet cell metaplasia of human airway epithelial cells [J]. Thorax, 2015, 70(7): 668-676.
- [42] Shah S, Ishinaga H, Takeuchi K. Clarithromycin inhibits TNF- α -induced MUC5AC mucin gene expression via the MKP-1-p38MAPK-dependent pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 49: 60-66.
- [43] Kimura Y, Shinoda M, Shinkai M, et al. Solithromycin inhibits IL-13-induced goblet cell hyperplasia and MUC5AC, CLCA1, and ANO1 in human bronchial epithelial cells [J]. Peer J, 2023, 11: e14695.
- [44] Mann TS, Larcombe AN, Wang K, et al. Azithromycin inhibits mucin secretion, mucous metaplasia, airway inflammation, and airways hyperresponsiveness in mice exposed to house dust mite extract [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2022, 322(5): L683-L698.
- [45] Takami S, Mizuno T, Oyanagi T, et al. Glucocorticoids inhibit MUC5AC production induced by transforming growth factor- α in human respiratory cells [J]. Allergol Int, 2012, 61(3): 451-459.
- [46] Lachowicz-Scroggins ME, Finkbeiner WE, Gordon ED, et al. Corticosteroid and long-acting β -agonist therapy reduces epithelial goblet cell metaplasia [J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(12): 1534-1545.
- [47] Costello RW, Cushen B. Looking back to go forward: adherence to inhaled therapy before biologic therapy in severe asthma [J]. Eur Respir J, 2020, 55(5): 2000954.
- [48] 梁丽娟. 羧甲司坦通过调节 EGFR-MEK1/2-ERK1/2 通路抑制香烟烟雾提取物诱导的人气道上皮细胞粘液高分泌及炎症反应 [D]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [49] Song Y, Wang W, Xie Y, et al. Carbocysteine inhibits the expression of Muc5b in COPD mouse model [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3259-3268.
- [50] Terlizzi V, Masi E, Francalanci M, et al. Hypertonic saline in people with cystic fibrosis: review of comparative studies and clinical practice [J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1): 168.
- [51] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 9(9): Cd001506.
- [52] 唐欣, 万南生, 杨夏, 等. 慢性气道黏液高分泌与慢性阻塞性肺疾病的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(6): 574-578.
- [53] Lee E, Song K, Hwang H, et al. Effectiveness of atorvastatin in suppressing MUC5AC gene expression in human airway epithelial cells [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6(11): 1159-1166.
- [54] Song L, Tang H, Liu D, et al. The chronic and short-term effects of gefinitib on airway remodeling and inflammation in a mouse model of asthma [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(1): 194-206.
- [55] Herman KD, Wright GG, Marriott HM, et al. The EGFR/ErbB inhibitor neratinib modifies the neutrophil phos-

- phoproteome and promotes apoptosis and clearance by airway macrophages [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 956991.
- [56] Zeng W, Song Y, Wang R, et al. Neutrophil elastase: From mechanisms to therapeutic potential [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(4): 355-366.
- [57] Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1134.
- [58] Martinez FJ, Criner GJ, Gessner C, et al. Icenticaftor, a CFTR potentiator, in COPD: A multicenter, parallel-group, double-blind clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(4): 417-427.
- [59] Wei L, Hou H, Li C, et al. Effects of Shiwei Longdanhua formula on LPS induced airway mucus hypersecretion, cough hypersensitivity, oxidative stress and pulmonary inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114793.
- [60] Ma J, Liu X, Wei Y, et al. Effective component compatibility of Bufeiyishen Formula III which regulates the mucus hypersecretion of COPD rats via the miR-146a-5p/EGFR/MEK/ERK pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9423435.
- [61] Alghamdi SM, Alsulayyim AS, Alasmari AM, et al. Oscillatory positive expiratory pressure therapy in COPD (O-COPD): a randomised controlled trial [J]. *Thorax*, 2023, 78(2): 136-143.
- [62] DeMarco B, MacRosty CR. Bronchoscopic management of COPD and advances in therapy [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(4): 1036.

Mechanism and treatment of mucous hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Ting, SUN Rong, YANG Yong, LIU Weichun, YUAN Yuping, JU Xu, WANG Qian

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhabei Central Hospital in Shanghai Jing'an District, Shanghai 200070, China

ABSTRACT Airway mucus hypersecretion is one of the important pathophysiological and clinical manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. It has been reported in the literature that COPD patients with chronic airway mucus hypersecretion have more frequent acute exacerbations, more severe lung function decline, and higher hospitalizations and mortality. Therefore, it is particularly critical to understand the pathogenesis of hypersecretion of mucus in chronic obstructive pulmonary disease and find out effective treatment. This article focuses on the structure, significance of airway mucus and the mechanism of hypersecretion of mucus in chronic obstructive pulmonary dis-

ease (COPD). In addition, we also summarized drug and non-drug therapy for chronic airway mucus hypersecretion in this article. Drug therapy includes traditional drug therapy, some new targeted drug therapy for pathogenesis and traditional Chinese medicine therapy, and non-drug therapy includes smoking cessation, physical therapy and bronchoscopy therapy. We hope that it will provide new ideas and directions for the treatment of mucus hypersecretion in COPD patients.

KEYWORDS chronic mucus hypersecretion; chronic obstructive pulmonary disease; mechanism; treatment