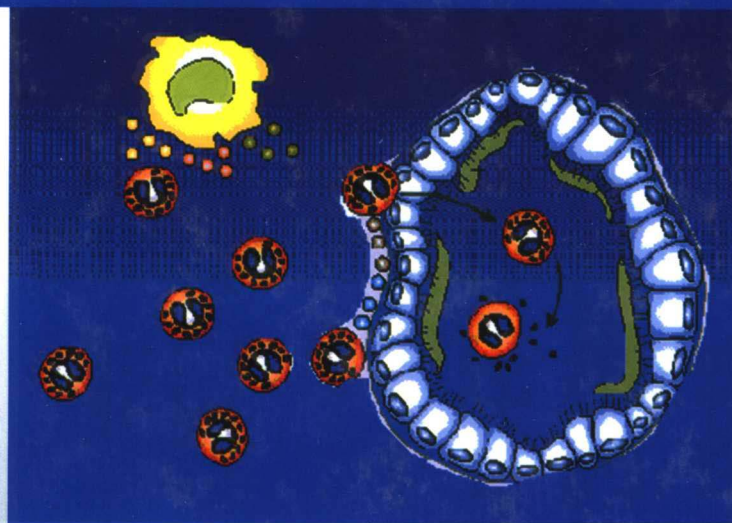


药理学前沿

「哮喘和 COPD 的新概念及新药」



谢强敏 方理本 张洪泉
卞如濂

主编
主审



科学出版社
www.sciencep.com

药理学前沿—— 哮喘和 COPD 的新概念及新药

谢强敏 方理本 张洪泉 主编

卞如濂 主审

科 学 出 版 社
北 京

内 容 简 介

本书由专门从事呼吸系统药理学和新药研究与开发的专家和教授撰写。全书共分 25 章,第一至五章主要介绍近两三年来国内外有关支气管哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的病理生理学和治疗学的新概念。第六至二十一章各论以药物作用的靶点分类,分别介绍目前应用药物的最新研究成果,以及新靶点和正在研究中的新药。第二十二与二十三章介绍哮喘和 COPD 的研究方法学。为了使医务工作者更为快捷地了解国际上新的《支气管哮喘防治的全球策略》(简称 GINA)和《慢性阻塞性肺疾病防治的全球倡议》(简称 GOLD),便于与我国新的《支气管哮喘防治指南》和《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》进行比较,方便今后的工作,本书第二十四与二十五章全文翻译了 GINA(2002 版)和 GOLD(2001 版)。

本书的特点是一个“新”字,新概念、新靶点和新药,从细胞和分子水平反映哮喘和 COPD 的病理生理学和治疗学。本书将尽可能介绍各类靶点新激动药或拮抗剂最近研究阶段,并且尽可能对它们的发展前景作出自己的评价。本书可供从事药理学及相关专业的研究人员、院校师生、临床药剂师参考。

本书可作为呼吸系统药理学和相关学科的研究生教材,并可供广大临床医生、高等医药院校的教师和学生参阅。

图书在版编目(CIP)数据

哮喘和 COPD 的新概念及新药/ 谢强敏、方理本、张洪泉主编. —北京: 科学出版社, 2003. 8

ISBN 7-03-011892-8

I. 哮... II. ①谢... ②方... ③张... III. 哮喘—研究
IV. R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 054688 号

责任编辑: 潘志坚 张 臻 / 责任校对: 连秉亮
责任印制: 刘 学 / 封面设计: 一 明

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

上海长阳印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2003 年 8 月第一次印刷 印张: 37

印数: 1—3 000

字数: 875 000

定价: 72.00 元

《药理学前沿——哮喘和 COPD 的新概念及新药》

编辑委员会

主 编：谢强敏 方理本 张洪泉

主 审：卞如濂

编 委：（按姓氏笔画排序）

卞如濂 方理本 杨秋火 张洪泉 陈季强
邵传森 周汉良 唐法娣 谢强敏

序 一

支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)均是呼吸系统的常见病、多发病。近二十年来,支气管哮喘的发病率在全球范围内不断增加,引起医务界的广泛关注。联合国世界卫生组织(WHO)和美国国家卫生院心肺血液研究所(NHLBI)两度(1995、2001)制订和修改了《支气管哮喘防治的全球策略》(GINA)。COPD 发病率及死亡率在全球居高不下,从 1965 年到 1998 年,美国 COPD 患者的死亡率增加了 164%,而其他疾病如冠心病减少了 59%,中风减少了 64%。我国流行病学的初步调查显示,40 岁以上的 COPD 患病率在 10%左右,在世界范围内是比较高的。对 COPD 而言,目前尚缺乏较有效的防治方法和手段,因而 WHO 和 NHLBI 在 2001 年制订了《慢性阻塞性肺疾病防治的全球策略》(GOLD),号召有关医务人员及部门更多地关心 COPD 的防治。从全球范围内来看,这两种疾病的防治研究已进入一个新的历史时期。

就在这个时期,由谢强敏、方理本、张洪泉主编的《药理学前沿——哮喘和 COPD 的新概念及新药》一书问世了。综观全书,其撰写的内容及形式有自己的特点:首先,本书从疾病的新概念及发病机制出发总结出具有发展前景的新型药物及老药的正确使用原则;其次,本书从基因调控、细胞因子、趋化因子的网络调节及信号传导等方面,从疾病的上游阶段来探讨其防治途径,这无疑为疾病的二级防治提供了新的思路;第三,本书介绍了这两种疾病防治研究所需动物模型的设计及制作,帮助提高我国的实验室的研究水平,使我们的结果更有可比性并与国际接轨;最后,本书所提出的思路和方法学,将启发我们从不同角度和新的高度对一些有开发前景的中医药进行研究。

相信有志从事呼吸药理研究工作的临床医务人员,实验室技术人员及药物研究人员将从本书获得裨益。我衷心感谢作者对提高我国呼吸疾病防治研究水平作出重大贡献。

钟南山*

2003 年 1 月 7 日于广州

* 钟南山教授是中国工程院院士、中华医学会呼吸病分会主任委员、《中华结核和呼吸杂志》主编、广州呼吸疾病研究所所长。

序 二

《药理学前沿——哮喘和 COPD 的新概念及新药》一书的问世是非常符合广大呼吸专科医师和相关学科科学工作者需要的,因为哮喘和 COPD 这两个重要的呼吸系统疾病,它们不但患病率高,致残和病死率均非常严重,已经引起广大医务工作者和政府机关卫生部门的关注。在诊断治疗过程中特别需要有更多更好的药物以提高治疗效果,改善患者的预后。同时,近年来,对疾病发病机制研究的深入,新药研发迅速发展,不断有新药投入临床应用。如何正确对待已有的传统药物?如何认识新品种药物的特点来进行合理应用?如何利用合理的治疗方案?这一系列的问题都迫切的需要有理论依据和相关知识来指导。

这本书不是就药论药,而是以疾病的发病机制以及免疫病理学、药物遗传学等重要理论知识作为基础,再详尽、丰富、系统地介绍了各种治疗药物,也向读者敞开了许多新的大有潜力的治疗领域,像细胞信息转导、转录治疗、基因治疗等方面的内容。

因此,无论是呼吸专业和其他相关学科的临床工作者,或是从事药学研究,新药开发的相关学者都会从中受到裨益和启发。它的确是一本有用的专著,特向同道们推荐。同时衷心地感谢作者和编者,并祝贺他们的成功。

朱元珏*

2002 年 12 月于北京

* 朱元珏教授是中华医学会呼吸病分会名誉主任委员、《中华结核和呼吸杂志》名誉主编、中国医学科学院北京协和医院呼吸科主任。

序 三

近年来,我先后几次参加了欧洲呼吸年会和美国呼吸年会,博览了全球呼吸系统疾病的研究进展与成果,学习到很多关于呼吸系统疾病的新概念、新理论、新知识、新技术以及新药等,深有感触。在呼吸系统疾病研究工作方面,我们要坦率地承认,与他们相比,我们有相当的距离。感触有三方面:

首先,在思想认识上,我们对呼吸系统疾病研究的重要性还是认识不足。他们把呼吸系统疾病看作为一类严重危害人类健康的疾病,而且也是一类造成严重经济负担的疾病,不断加强研究。其实,我国的情况也是这样。在大城市,慢性呼吸道疾病(主要是慢性阻塞性肺病与哮喘)的病死率为第四位,仅次于心脏病、脑血管疾病和急性呼吸道感染,与艾滋病并列。农村更为严重,慢性呼吸道疾病的病死率居第一位。至于因这类疾病消耗的费用没有完整的统计,想必费用是十分可观的。

其次,我们对呼吸系统疾病的研究,无论在研究广度上,或研究深度上,特别是研究深度上与他们相比,差距更大。我们对呼吸系统疾病发病机制从细胞水平与分子水平去研究,项目不多,新见解也少;对呼吸系统疾病新药开发研究也未形成高通量筛选的局面;对国外的药物与治疗方案经过我们多中心试验,荟萃分析,确定适合国情的应用方案等。

第三,呼吸系统疾病研究在国家研究项目中没有相应地占有应有的比重,投入的研究经费也较少,今后要力争向科技领导部门立题取得研究经费外,还要与企业及药厂合作,从他们那里获得足够的经费。多渠道争取研究经费,有了充分的经费才能保证研究工作的进行和深入。

为了推动我国呼吸系统疾病的研究深入,反映国内外有关哮喘与 COPD 的研究进展,我们又组织力量,集中收集 1998 年以来涉及哮喘和 COPD 的研究文献,加以综合,形成这本新书,介绍给呼吸界的同道参阅,希望能起到微薄的作用。同时,借助这本书,能呼吁有关领导,重视呼吸系统疾病的研究工作,给予应有的支持。愿不久的将来,我国呼吸界的研究水平能接近先进国家的水平,为世界医学做出我们应有的贡献。

卞如濂*

2002 年 11 月于杭州

* 卞如濂教授是浙江大学国家药品监督管理局呼吸药物研究实验室主任。

前 言

支气管哮喘和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)是呼吸系统疾病中最常见和最难治的两种,WHO把哮喘定为终身性疾病。据报道,1997年在美国,COPD成为继心血管、肿瘤和脑血管之后的第四位疾病。2002年COPD在全世界范围内将可能上升到第三位,随即也增加了肺癌的发病率。1993年,美国在COPD的直接和间接治疗费用就已经达到了240亿美元,用于哮喘的费用更高。我国的情况似乎更为严重,根据20世纪90年代我国人口疾病死因谱统计结果表明,在死因分类构成中,呼吸系统疾病居首位,占22.77%。据最新抽样调查,我国的成人哮喘发病率为0.75%~1.5%,儿童为0.11%~2.03%,全国约有1000~2000万患者,以青壮年和儿童居多。随着生活条件的“现代化”、“西方化”、“工业化”,哮喘发病率还会进一步上升。我国COPD发病率尚无确切调查数据,但估计不会少于哮喘。世界卫生组织把哮喘确定为终身治疗性疾病,一方面表明哮喘的难治性和科学研究的艰巨性,另一方面也表明存在着巨大的商机。我们试图通过本书反映目前国内外的研究发展动向,希望我国医药界的领导能重视呼吸系统疾病的研究,通过本书反映哮喘和COPD治疗方面的新靶点,希望我国医药界的工作人员能利用我国中草药这个宝库,充分发挥聪明才智,研制出新药。

近年来,由于发达国家哮喘和COPD的发病率不断上升,为此投入的研究力量也在不断增加,尤其在发病机制的深入研究,各种细胞水平、分子水平新靶点的发现,带动了新药研究的快速进展,研究出了一大批新的治疗药物,大大改善了哮喘和COPD的治疗条件。虽然还有很多的药物尚在实验室和临床试验阶段,但已经显示可喜的苗头。本书的目的在于让从事研究哮喘和COPD的临床医生与有关研究开发人员对这方面的进展有所了解,以便提高哮喘和COPD的治疗水平,研究开发出更新更好的药物,降低发病率和病死率。为了突出本书内容的新颖性,反映国内外最新的研究进展,我们要求专家教授们结合自身的最新研究成果和收载从1998年之后的文献资料来撰写各自负责的章节。

本书由我国长期从事呼吸系统药物研究的著名药理学家卞如濂教授发起、组织编写和主审,并亲自撰写了本书最重要的章节。他为我们三位主编创造了非常好的条件,我们在此表示深深的感谢。

我们感谢中国工程院院士钟南山教授,中华医学会呼吸病分会名誉主任委员朱元珩教授,以及浙江大学国家药品监督管理局呼吸药物研究室主任卞如濂教授在百忙中特为本书作序。

我们对阿斯利康公司在本书出版中所给予的协助表示深深的谢意。

谢强敏 方理本 张洪泉
2003年1月25日于杭州

目 录

序一
序二
序三
前言

上篇 哮喘和 COPD 的新概念与新药

第一章 哮喘的新概念.....	3
第一节 哮喘的定义.....	3
第二节 哮喘的病因学.....	3
第三节 哮喘的病理学.....	3
第四节 哮喘的免疫学.....	4
第五节 气道重塑	16
第六节 研究展望	20
第二章 治疗哮喘的新药	24
第一节 新的支气管扩张药	25
第二节 炎症介质拮抗剂	28
第三节 胰蛋白酶抑制剂	28
第四节 细胞因子和细胞因子抑制剂	28
第五节 新的抗炎药物	32
第六节 免疫抑制剂	33
第七节 细胞黏附抑制剂	34
第八节 特异性抗变态反应药	34
第九节 哮喘的预防策略	36
第十节 基因治疗	37
第三章 哮喘的药物基因组学	39
第一节 β_2 受体激动药的药物基因组学	40
第二节 糖皮质激素的药物基因组学	45
第三节 白三烯的药物基因组学	46

第四章 COPD 的新概念	52
第一节 COPD 的定义	52
第二节 COPD 的发病机制	52
第三节 COPD 的病理学	70
第四节 COPD 治疗的过去、现在和将来	74
第五章 治疗 COPD 的新药	76
第一节 支气管扩张药	76
第二节 抗炎药	77
第三节 蛋白酶抑制剂	82
第四节 黏液调节剂	84
第五节 抗氧化药	84
第六节 抗重塑药物	84
第七节 中药治疗	84
第八节 戒烟	85
第六章 β_2 肾上腺素受体激动药	87
第一节 β_2 受体激动药的发展	87
第二节 β_2 受体及呼吸系统调节作用	88
第三节 常用的 β_2 受体激动药	97
第四节 β_2 受体激动药单一对映体	108
第五节 β_2 受体多态与 β_2 受体激动药	111
第七章 抗胆碱药	115
第一节 M 胆碱受体亚型及其功能	115
第二节 哮喘和 COPD 发作时胆碱能神经的张力变化	117
第三节 常用的抗胆碱药	118
第八章 钾通道开放剂	125
第一节 气道平滑肌中的钾通道	125
第二节 常用的钾通道开放剂	127
第九章 COPD 对症治疗药物	132
第一节 D_2 多巴胺受体与 β_2 受体双重激动药	132
第二节 嘌呤受体 $P2Y_2$ 激动药——5'三磷酸尿核苷	134
第三节 正在临床试验的新药	134

第十章 糖皮质激素	136
第一节 糖皮质激素对哮喘的作用、不良反应与作用机制	136
第二节 吸入皮质类固醇的药动学与药效学.....	142
第三节 新型吸入皮质类固醇.....	152
第四节 ICS 的临床应用	158
第十一章 抗白三烯药物	169
第一节 白三烯在哮喘发病中的作用.....	169
第二节 糖皮质激素与白三烯.....	171
第三节 抗白三烯药物及其分类.....	172
第四节 常用药物的评价.....	173
第十二章 磷酸二酯酶 4 抑制剂	181
第一节 概述.....	181
第二节 基础药理学.....	182
第三节 临床试验进展.....	186
第四节 有关不良反应方面的研究进展.....	190
第十三章 组胺受体拮抗药	194
第一节 组胺 H ₁ 受体拮抗药	194
第二节 组胺 H ₂ 受体拮抗药	201
第十四章 炎症介质拮抗药和激动药	205
第一节 激肽受体拮抗药.....	205
第二节 内皮素拮抗剂.....	208
第三节 速激肽受体拮抗剂.....	212
第四节 选择性诱导型一氧化氮合酶抑制剂.....	217
第五节 抗氧化药.....	220
第六节 气道黏液分泌调节药.....	226
第七节 P2Y ₂ 受体激动药	233
第十五章 变应原和抗 IgE 防治	238
第一节 变应原防治.....	238
第二节 抗 IgE 治疗	241
第十六章 T 细胞免疫调节剂	250
第一节 卡介苗和分枝杆菌.....	250
第二节 环孢素 A 类和其他大分子药物	254
第三节 T 细胞活化中的共刺激分子.....	257

第四节	Th2 选择性靶点 GATA-3	261
第五节	磷酸胞嘧啶鸟苷寡聚脱氧核苷酸.....	265
第十七章	细胞因子和细胞因子抑制剂.....	273
第一节	哮喘和 COPD 中的细胞因子	273
第二节	治疗哮喘和 COPD 的细胞因子	278
第三节	治疗哮喘和 COPD 的抗细胞因子药	284
第十八章	细胞黏附分子拮抗剂.....	301
第一节	细胞黏附分子概况.....	301
第二节	细胞黏附分子对炎症的调控作用.....	304
第三节	作用于黏附分子的药物.....	307
第十九章	趋化因子及其阻断剂在哮喘和 COPD 中的生物学作用	313
第一节	趋化因子和趋化因子受体.....	313
第二节	趋化因子及其受体在哮喘和 COPD 中的作用	316
第三节	趋化因子及其受体拮抗剂类新药物.....	318
第二十章	作用于细胞因子受体信号转导途径和转录因子的药物.....	323
第一节	细胞因子受体介导的信号转导途径.....	323
第二节	STAT6 在 IL-4 介导的信号转导中的作用	325
第三节	p38MAPK 特异性抑制剂 SB239063	328
第四节	转录因子与哮喘和 COPD	330
第五节	NF- κ B 的激活及抑制 NF- κ B 的药物	332
第二十一章	呼吸疾病基因治疗的新概念.....	339
第一节	转基因技术及概念.....	339
第二节	反义治疗及新药物.....	343
第三节	基因治疗的展望.....	347
第二十二章	哮喘动物模型的现状.....	349
第一节	动物模型需求的迫切性.....	349
第二节	哮喘速发相的动物模型.....	349
第三节	哮喘迟发相的动物模型.....	352
第四节	支气管高反应性的动物模型.....	353
第五节	气道张力自发性增高的动物模型.....	359
第六节	气道炎症细胞聚集的动物模型.....	359
第七节	黏液性质改变的动物模型.....	363
第八节	病理组织学变化的动物模型.....	363

第九节	动物和方法的选择·····	364
第十节	基因敲除的哮喘动物模型·····	368
第二十三章	COPD 动物模型的现状·····	380
第一节	理化因素诱导的动物模型·····	381
第二节	遗传因素介导的动物模型·····	386

下篇 哮喘和 COPD 的全球防治策略

第二十四章	哮喘防治的全球策略·····	403
第一节	定义·····	405
第二节	哮喘的负担·····	413
第三节	危险因素·····	425
第四节	哮喘的发病机制·····	440
第五节	诊断与分类·····	451
第六节	教育和治疗的实施·····	461
第七节	哮喘治疗程序的六大部分·····	472
第八节	研究方向的建议·····	532
第二十五章	COPD 防治的全球策略·····	535
第一节	定义与病情严重程度的分类·····	536
第二节	发病机制·····	538
第三节	病理学·····	538
第四节	病理生理学·····	538
第五节	COPD 的负担·····	539
第六节	危险因素·····	540
第七节	COPD 治疗·····	542
缩略语索引·····		559
英文药名·····		568
中文药名·····		571

上 篇

哮喘和 COPD 的 新概念与新药

第一章 哮喘的新概念

【提要】 支气管哮喘(简称哮喘)是一种复杂的综合征,包括许多临床类型。其主要特征有可逆性气流阻塞、支气管高反应性和气道炎症。婴儿期免疫、遗传基因和环境因素(病毒、变应原、职业接触等)促成了本病的起源和进展。本章重点介绍了哮喘的发病机制,阐述了炎症细胞、气道平滑肌和气道重塑等方面的最近研究进展以及哮喘特异性气道异常的病理生理、免疫和生物学过程,以便读者了解本书各章节的一些基本概念。

第一节 哮喘的定义

哮喘是多种细胞和细胞成分参与的气道慢性炎症性疾病。由慢性炎症引起,并引起与之相关的气道高反应性增加,导致喘息、呼吸困难、胸闷和咳嗽的反复发作,特别是在夜间和清晨发作。常常出现广泛多变的气流阻塞,可自行缓解或经治疗缓解。

第二节 哮喘的病因学

儿童和成人的哮喘通常与特应性(atopy)变态反应有关。特应性变态反应主要是指患者对尘螨、动物蛋白、花粉、真菌等环境变应原过度应答,产生了过量的免疫球蛋白 E (IgE);一旦肥大细胞被致敏,当再次接触变应原时即被激活,从而释放炎症介质,引起炎症反应。发达国家人群中特应性变态反应的发生率高达 30%~50%,但不一定都以哮喘的方式表现。只有特应性变态反应表现在下气道时,才是哮喘的最强的危险因子。当它表现在其他器官时,会表现出鼻炎、结膜炎、湿疹和食物过敏。大多数哮喘患者常在 6 岁前发病,但也有证据表明致敏的过程可在子宫内发生。在儿童期,从变应原致敏到随后与喘息相随的炎症反应受到许多因素的影响,包括在 1~2 岁时接触烟草、病毒性呼吸道感染(特别是呼吸道合胞体病毒)、饮食、抗生素、尘螨等。

第三节 哮喘的病理学

哮喘的绝大多数病理学资料是从尸检组织获得的。显微镜检查发现,哮喘病死者的 大、小气道内充满着由黏液、血清蛋白、炎症细胞和细胞残片等组成的痰栓。气道腔内和 气道壁有嗜酸性粒细胞、淋巴细胞的广泛浸润,并伴有血管扩张、微血管渗漏和上皮组织 损伤。尸检组织时还发现了气道平滑肌肥厚、新生血管形成、上皮组织杯状细胞增多、上

皮下组织(基底膜)胶原沉积等病理变化,这些病理改变最终导致了气道重塑(remodelling)。急性、慢性炎症不规则地分布于整个气道,包括小气道(直径2 mm)和肺实质,影响了吸入药物传送到炎症部位。人们长期以来认为肥大细胞和嗜酸性粒细胞是哮喘炎症的关键细胞,它们通过释放已经生成并储存于细胞内的炎症介质和新生炎症介质起作用,后者可直接作用于气道或通过神经机制间接作用于气道。但随着免疫学和分子生物学的发展,哮喘炎症研究的重点已经转移到了T淋巴细胞(简称T细胞)上。T细胞通过释放多功能的细胞因子,似乎在整个炎症反应中起着“指挥大师”的作用。T细胞似乎也不像是哮喘发病机制中惟一重要的细胞。因为其他气道疾病(如慢性支气管炎、支气管扩张)也有淋巴细胞的参与。气道的其他细胞(如平滑肌细胞、纤维母细胞、内皮细胞和上皮细胞等生成的细胞因子)在炎症反应中的作用正在受到重视。它们除了释放能收缩气道平滑肌、增加微血管渗漏、激活不同神经原和刺激黏膜分泌的许多作用很强的炎症介质外,还释放许多能使气道结构发生改变并吸引炎症细胞引起支气管组织损伤的因子。特别重要的是这些因子对纤毛上皮组织上靶位的攻击,使得基底细胞的上层脱落。此外,还可出现上皮细胞和上皮组织下的成纤维细胞增生,基底膜下层的网状结构发生胶原沉积。这种反应和损伤-修复过程导致的基底膜增厚是哮喘的典型特征之一。

气道平滑肌细胞的肥大和超常增生、杯状细胞的数目增加、黏膜下腺体的扩张、气道结缔组织重塑是哮喘发生和发展的重要组成部分。虽然已知有许多炎症介质在气道结构变化中起作用,但现在认为细胞因子、趋化因子和生长因子的影响似乎特别重要。这些因子由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、上皮细胞、树突细胞和平滑肌细胞释放。趋化因子对炎症细胞聚集到气道的过程相当重要,特别是那些被极化的淋巴细胞产生能编码白介素-4(IL-4)基因簇染色体5q(Th2型细胞)的细胞因子,对诱导和维持气道炎症过程有极重要的作用。哮喘炎症介质的释放和炎症过程是相当复杂的,这种错综复杂的关系如图1-1所示。

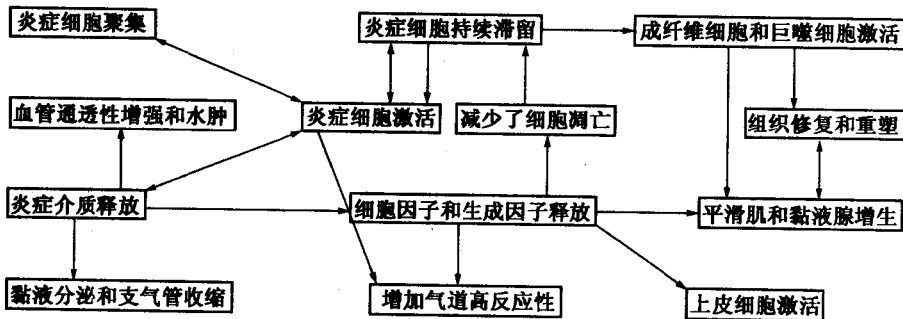


图 1-1 哮喘的急性和慢性炎症的机制以及气道重塑过程

第四节 哮喘的免疫学

1. 肥大细胞

肥大细胞(MC)来源于骨髓,以干细胞因子和 FcεRI 阳性的 CD34⁺单核细胞形式进