·综 述·

慢性阻塞性肺疾病抗氧化剂最新药物研究进展

孙玉杰[1,2]，顾丰华[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种可以预防和治疗的常见病，以持续存在的呼吸道症状和气流受限为特征，由暴露于有害颗粒物或气体造成的气道和（或）肺泡异常所引起。呼吸困难、咳嗽和（或）咳痰是 COPD 的常见症状。COPD 发病率和死亡率逐年上升，是全球第 4 大死亡原因。香烟烟雾产生的活性氧会损伤肺部结构及功能，引起肺部氧化应激失调，引发 COPD。氧化应激是 COPD 发病机制中的关键，传统 COPD 治疗药物控制氧化应激的能力有限，且抗氧化应激临床证据不足，硫氧还蛋白和 *N*- 乙酰半胱氨酸作为机体自身抗氧化防御系统的分子，成为研发热点。该文对 COPD 氧化应激发病机制及抗氧化剂研究热点作一综述，旨在为临床提供参考。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；抗氧化剂；药物研究

中图分类号：R974；R563.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）12-1641-04

DOI：10.13683/j.wph.2022.12.021

Recent drug research progress on antioxidant for chronic obstructive pulmonary disease

SUN Yujie[1,2], GU Fenghua[1,2]*

(*1. State Key Laboratory of & New Drug Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai Technical Service Platform for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common preventable and treatable disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow restriction, caused by airway and/or alveolar abnormalities resulting from significant exposure to harmful particulate matter or gases. Difficulty breathing, cough and/or phlegm are the most common symptoms of COPD. The incidence and mortality of COPD are increasing year by year and is the fourth leading cause of death worldwide. Reactive oxygen species produced by cigarette smoke can damage lung structure and function, causing pulmonary oxidative stress disorder and COPD. Oxidative stress is the key to the pathogenesis of COPD. Traditional COPD drugs have limited ability to control oxidative stress, and clinical evidence of antioxidant stress is insufficient. Thioredoxin and *N*-acetyl-*L*-cysteine as molecules of the body's own antioxidant defense system have become research hotspots. This paper reviewed the pathogenesis of oxidative stress and research hotspot of antioxidants of COPD to provide reference for clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; antioxidant; drug research

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种以不完全可逆的气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病，由基因与环境之间复杂的相互作用引起，吸烟是 COPD 的主要环境风险因素[1]。氧化应激及炎症反应在 COPD 的发生中起关键作用[2-3]。香烟烟雾（cigarette smoke，CS）及其他有害物质会引起肺部炎症细胞（中性粒细胞、巨噬细胞）积聚，产生大量活性氧（reactive oxygen species，ROS），导致肺部和（或）全身的

收稿日期：2022-05-30

作者简介：孙玉杰，硕士研究生，研究方向：呼吸系统药物研究。

通信作者：顾丰华，副研究员，研究方向：呼吸系统药物评价。

氧化应激，加剧抗蛋白酶的氧化失活、肺泡上皮细胞损伤、中性粒细胞滞留及各种炎症介质的表达，进而引起 COPD 急性加重期（acute exacerbation of chronic obstructive disease，AECOPD）[4]。

目前，临床上熟知的 COPD 治疗药物包括吸入性糖皮质激素（inhaledcorticosteroids，ICS）和支气管扩张剂（β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物）及磷酸二酯酶 -4 抑制剂等，虽然上述药物能在一定程度改善患者的肺功能和临床症状，但仍无法完全满足患者的治疗需求，仍需更多新药以期获得更好的疗效。近年来，靶向氧化应激、以氧化还原为基础的药物成为 COPD 治疗药物的研究热点。

已有研究表明，内源性和外源性 ROS 通过扩大慢性炎症、蛋白酶 - 抗蛋白酶失衡和氧化应激在 COPD 进展中起关键作用 [4]。氧化应激通过正反馈调节促进疾病发展，AECOPD 患者肺部和全身氧化应激加重，提示靶向过度氧化应激可能对 COPD 有治疗潜力 [5]。硫氧还蛋白（thioredoxin，TRX）和 *N*- 乙酰半胱氨酸（*N*-acetyl-*L*-cysteine，NAC）可针对 COPD 发病机制发挥抗氧化应激作用。部分研究表明，二者可以通过减少炎症和氧化应激来改善 COPD 模型动物肺部的病理变化 [6-9]。TRX 和 NAC 属于机体自身原有物质，引起的不良反应较少。本文将重点介绍 TRX 和 NAC 在 COPD 治疗中的研发现状和临床应用前景。

1 TRX

TRX 是一种 12 kDa 的内源性蛋白质，属于抗氧化应激系统组成成分之一，可在多个系统中发挥细胞保护作用 [10]。人体血液中的 TRX 水平（10 ～ 100 ng/ml）远低于细胞内（1 000 ～ 10 000 ng/ml）[11]，受外界刺激后（如吸烟），机体试图通过产生 TRX 来中和 COPD 患者肺部的过度氧化应激 [6]。AECOPD 时，血清 TRX 水平显著降低，TRX 的保护作用减弱，继而导致氧化应激损伤机体 [12]。TRX 可反映 COPD 患者体内氧化应激情况，为患者的抗氧化剂治疗方案提供参考 [4]。

1.1 作用机制

TRX 对炎症及免疫反应的作用机制不同于糖皮质激素，其通过调节氧化还原状态和蛋白酶 / 抗蛋白酶平衡，阻断核因子（nuclear factor，NF）-κB 和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路，抑制炎症细胞的激活和迁移，抑制细胞因子的产生，抑制生长因子，进而有效阻止 COPD 的进展 [4]。此外，TRX 还能改善机体对糖皮质激素的敏感性 [4,13]。

1.2 研究进展

Sato 等 [14] 将 TRX 转基因小鼠和 C57BL6/J 小鼠置于 CS 环境 3 d，结果显示，与 C57BL6/J 小鼠相比，TRX 转基因小鼠炎症、氧化损伤和细胞凋亡明显减少；给予 C57BL6/J 小鼠 TRX 腹腔注射后继续观察，发现由 CS 诱导的肺损伤得到显著改善；进一步将模型小鼠置于 CS 环境 6 个月，结果显示，C57BL6/J 小鼠出现肺气肿，同时伴有明显的肺部巨噬细胞和中性粒细胞浸润，这些病理变化在 TRX 转基因小鼠中被显著抑制。

1.3 研发前景

TRX 的作用机制与 COPD 的发病机制高度统一，可通过多种机制有效抑制 COPD 的发生发展。无论是作为现有疗法的补充，还是对于糖皮质激素反应较差的患者，TRX 都有独特的优势。因此，有理由认为 TRX 在治疗 COPD 方面有较好的研发前景，可能是未来治疗 COPD 的重要药物 [4]。

鉴于 TRX 的抗氧化作用，可将其作为一种非侵入性分子用于 COPD 的抗氧化治疗 [15]，但其有效性尚未在大型临床研究中得到验证。因此 TRX 距离成为成熟药物还有很长一段路要走，既要探索其疗效，也需注意其不良反应。

2 NAC

2.1 作用机制

NAC 具有抗氧化和抗炎双重特性，通过直接作为 ROS 清除剂和还原型谷胱甘肽的前体发挥其抗氧化作用 [16]。NAC 通过抑制 NF-κB、p38MAPK 的活化，

减少氧化应激及细胞凋亡[17-18]。

2.2 研究进展

炎症反应是肺炎（pneumonia）和 COPD 共同的发病机制。Zhang 等[7]的研究表明，NAC 可能有助于减轻肺炎患者的氧化和炎症损伤，但 NAC 用于 COPD 的临床疗效仍存争议。一些早期研究显示，NAC 无法降低 AECOPD 的发生风险，但近期研究表明，高剂量 NAC（一日 1 200 mg 及以上）可减少 AECOPD，延迟首次 AECOPD 的发生[7-9]。

PANTHEON 研究是一项随机安慰剂对照研究，旨在评估高剂量 NAC（一日 1 200 mg）治疗中、重度 COPD 的有效性及安全性[19]。结果显示，与安慰剂组相比，NAC 组 AECOPD 减少 22%；进一步分析数据发现，这种改善在吸烟及未接受 ICS 治疗的患者中更为明显[20]。

两项 meta 分析表明，高剂量 NAC（一日 1 200 mg）可显著降低 AECOPD 发生率，且耐受性良好，与常规剂量（一日 600 mg）相比，安全性相当[8,21]。同时，NAC 被证明对细菌及部分真菌（酵母菌、白色念珠菌）有较高的抗生物膜活性[22-23]。这些证据表明，NAC 在控制 COPD 患者呼吸道感染方面或能发挥重要作用。Cazzola 等[24]的体外实验结果表明，高剂量 NAC 具有抗氧化剂、抗炎作用。NAC 在 COPD 患者中具有较好的安全性，且高剂量安全性与标准剂量相似[25]。

但也有学者获得了不同的研究结果。Tian 等[26]的研究结果显示，NAC（一日 1 000 mg）并未能有效改善 COPD 患者的肺功能，且未能降低 AECOPD 的发生率，推测可能与 NAC 剂量不同、人群差异及结果参数使用不当有关。

2.3 研发前景

NAC 可通过口服、静脉或吸入等多途径给药。口服给药虽可维持稳定期 COPD 患者体内氧化还原平衡，但生物利用度较低。吸入给药可降低痰液黏度和弹性，改善纤毛清除功能，调节炎症反应[27]，但由于其酸性性质（pH 2.2），吸入后会刺激气道，诱发咳嗽和支气管痉挛，因此开发 NAC 吸入制剂需要改变其 pH 值，NAC 的中性盐衍生物是近来吸入制剂研发的理想选择。

尽管有证据表明 NAC 对 COPD 具有改善作用，但其疗效仍存争议，需大量临床研究数据验证。

3 结语

氧化应激是 COPD 发生的关键机制，抗氧化药物虽对 COPD 具有治疗潜力，但外源性抗氧化剂可能会引起某些不良反应，TRX 和 NAC 靶向机体自身抗氧化防御系统，不良反应的发生风险较低，有望成为 COPD 临床治疗的新药。目前 TRX 仍处于临床前研究，还需更多大型临床研究验证有效性；NAC 具有剂量依赖性，高剂量（一日 1 200 mg）NAC 可发挥抗氧化及抗炎作用，降低 AECOPD 发生率，且耐受性良好，但同样需更多临床研究进一步验证。

参考文献：

[1] Passi M, Shahid S, Chockalingam S, *et al*. Conventional and nanotechnology based approaches to combat chronic obstructive pulmonary disease: implications for chronic airway diseases[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 3803-3826.

[2] Checa J, Aran J M. Airway redox homeostasis and inflammation gone awry: from molecular pathogenesis to emerging therapeutics in respiratory pathology[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9317.

[3] Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. Redox Biol, 2020, 33: 101544.

[4] Wang C, Zhou J, Wang J, *et al*. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 248.

[5] Kiyokawa H, Hoshino Y, Sakaguchi K, *et al*. Redox regulation in aging lungs and therapeutic implications of antioxidants in COPD[J]. Antioxidants(Basel), 2021, 10(9): 1429.

[6] Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, *et al*. Serum thioredoxin and α-tocopherol concentrations in patients with major risk factors[J]. Circ J, 2005, 69(3): 291-294.

[7] Zhang Q, Ju Y, Ma Y, *et al*. *N*-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(45): e13087.

[8] Moitra S. *N*-acetylcysteine (NAC) in COPD: benefits often lost in trials[J]. QJM, 2019, 112(5): 387-388.

[9] Salve VT, Atram JS. *N*-acetylcysteine combined with home based physical activity: effect on health related quality of life in stable COPD patient–a randomised controlled trial[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(12): OC16-OC19.

[10] Cipollina C, Bruno A, Fasola S, *et al*. Cellular and molecular signatures of oxidative stress in bronchial epithelial cell models injured by cigarette smoke extract[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1770.

[11] Hoshino Y, Mishima M. Redox-based therapeutics for lung diseases[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(4): 701-704.

[12] Liu J, Huang J, Liu H, *et al*. Elevated serum 4HNE plus decreased serum thioredoxin: unique feature and implications for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245810.

[13] Lewis BW, Ford ML, Rogers LK, *et al*. Oxidative stress promotes corticosteroid insensitivity in asthma and COPD[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(9): 1335.

[14] Sato A, Hoshino Y, Hara T, *et al*. Thioredoxin-1 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(2): 380-388.

[15] Tanaka K, Kubota M, Shimoda M, *et al*. Thioredoxin-albumin fusion protein prevents urban aerosol-induced lung injury via suppressing oxidative stress-related neutrophil extracellular trap formation[J]. Environ Pollut, 2021, 268(Pt A): 115787.

[16] Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC[J]. Exp Rev Respir Med, 2016, 10(1): 89-97.

[17] Desaki M, Takizawa H, Kasama T, *et al*. Nuclear factor-κB activation in silica-induced interleukin 8 production by human bronchial epithelial cells[J]. Cytokine, 2000, 12(8): 1257-1260.

[18] Wuyts WA, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, *et al*. Involvement of p38 MAPK, JNK, p42/p44 ERK and NF-κB in IL-1β-induced chemokine release in human airway smooth muscle cells[J]. Respir Med, 2003, 97(7): 811-817.

[19] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, *et al*. High-dose *N*-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON study[J]. COPD, 2013, 10(2): 164-171.

[20] Papi A, Zheng J, Criner GJ, *et al*. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose *N*-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study[J]. Respir Med, 2019, 147: 37-43.

[21] Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, *et al*. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis[J]. COPD, 2017, 14(5): 552-563.

[22] Blasi F, Page C, Rossolini GM, *et al*. The effect of *N*-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of respiratory tract infections[J]. Respir Med, 2016, 117: 190-197.

[23] Volgers C, Benedikter BJ, Grauls GE, *et al*. Effects of *N*-acetyl-*L*-cysteine on the membrane vesicle release and growth of respiratory pathogens[J/OL]. FEMS Microbiol Lett, 2017, 364(9), doi: 10.1093/femsle/fnx087.

[24] Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, *et al*. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of *N*-acetylcysteine in an *ex vivo* model of COPD exacerbation[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 26.

[25] Calverley P, Rogliani P, Papi A. Safety of *N*-acetylcysteine at high doses in chronic respiratory diseases: a review[J]. Drug Saf, 2021, 44(3): 273-290.

[26] Tian H, Zhou Y, Tang L, *et al*. High-dose *N*-acetylcysteine for long-term, regular treatment of early-stage chronic obstructive pulmonary disease (GOLD Ⅰ–Ⅱ): study protocol for a multicenter, double-blinded, parallel-group, randomized controlled trial in China[J]. Trials, 2020, 21(1): 780.

[27] Vézina FA, Cantin AM. Antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2018, 5(4): 277-288.

（编辑：王 佳）