虽然糖皮质激素可广泛用于慢性感染和免疫疾病，但并不是对所有患者均有效。众所周知，哮喘和慢性阻塞性肺疾患(COPD)在其气道均发生了激活的炎症过程，对于哮喘患者来说，糖皮质激素对大部分患者是有效的，而对于COPD患者来说，激素的作用非常有限［1］。

1激素抵抗

各种临床治疗方法对于COPD的治疗效果是很有限的，并且目前还无有效的治疗方法可减缓COPD的进展。长期大剂量吸入激素也不能减缓加速的气道阻塞［2］。对于大部分的哮喘患者，小剂量的吸入糖皮质激素可抑制气道炎症，而对于COPD患者，即使是大剂量吸入甚至口服糖皮质激素均难以减少各种炎性细胞、细胞因子或是蛋白酶［3～5］。肺泡巨噬细胞通过释放蛋白酶如基质金属蛋白酶9（MMP-9），炎性因子如TNF-α，和趋化因子如IL-8等在COPD的慢性炎症中起到了重要的协同作用。研究表明，在健康非吸烟人群的肺泡巨噬细胞中，糖皮质激素能有效地抑制其中的炎症介质，但在肺功能正常的吸烟者的肺泡巨噬细胞中，其作用有限，而在COPD患者的肺泡巨噬细胞中，基本无上述效果［6～7］。此研究提示在COPD患者中，其肺泡巨噬细胞对糖皮质激素存在抵抗。因此，进一步明确激素抵抗的分子机制可能会形成新的治疗方法。

2激素在炎症反应中的作用

在哮喘中，激素关闭炎症基因表达的分子机制已经被人们所知［8～9］。在慢性炎症中，存在着多种炎症基因的协同表达，包括被前炎性转录因子（如核因子NF-κB和活性蛋白AP-1）激活的细胞因子、趋化因子、粘附分子和参与炎症反应的各种酶。在COPD炎症过程中NF-κB起了重要作用,它参与许多炎性因子的基因调控。NF-κB是近年发现的与多种炎性因子调控有关的转录因子,主要是由P50和P65两个亚单位构成的异源二聚体。正常情况下P65与胞浆内的抑制蛋白I-κB非共价结合,掩盖了P50上的核定位信号,使NF-κB处于P50-P65-I-κB的多聚体无活性状态而被锚定于胞浆。P65含有转录活性区域,参与基因转录的调节,并能提高P50与其的结合特异性。当各种刺激因素作用时,刺激信号可通过细胞膜激活胞浆中的I-κB激酶,使I-κB发生超磷酸化,导致I-κB的蛋白残基快速增加而成为蛋白酶体(一种多功能蛋白酶)的底物而被降解。I-κB的降解使NF-κB上的核定位信号暴露,并被快速转移到胞核内,其亚基形成的环状结构可与目标基因启动子区域的κB序列结合,而启动各种炎症反应基因的转录,发挥转录调控作用［10］。

激素进入体内首先在胞浆中与糖皮质激素受体结合,进入细胞核后通过增加组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的活性抑制NF-κB的组蛋白乙酰化作用,并且通过修复组蛋白去乙酰化酶2（HDAC-2）［11］，进而将已经高度乙酰化的组蛋白去乙酰化，这一过程导致DNA结合紧密，RNA聚合酶被排斥，从而抑制了炎性基因的表达。

3组蛋白脱乙酰基酶（HDAC）

组蛋白脱乙酰基酶(HDACs)共有17个亚型,大致分属Ⅰ类和Ⅱ类2个不同种属的核酶家族。Ⅰ类HDAC主要存在于细胞核内,包括1、2、3和8等4个亚型,Ⅱ类则包括4、5、6、7、9和10等亚型。大多数的真核细胞均可表达类HDAC,但不同的细胞表达不同的HDAC。HDAC使组蛋白分子末端第5个赖氨酸残基脱乙酰基,使之带正电荷,分子与组蛋白的结合因此变得更为紧密,阻断了转录复合物与特定序列的结合,基因转录变沉默。相反,组蛋白乙酰转移酶(HAT)通过乙酰化修饰组蛋白分子末端赖氨酸残基,使染色质的结构变松散,出现解链效应,基因序列向转录启动复合物开放,启动特定基因的转录过程。因此,组蛋白从功能上来说是一种转录调节因子,起着转录/开关的作用,决定了基因的转录或沉默,其活性受HAT/HDAC的调节。HAT和HDAC的动态平衡对炎症基因的转录活性和炎症反应程度的调节起关键作用。研究表明，和非吸烟者相比，健康的吸烟者的肺泡巨噬细胞中的HDAC活性和HDAC-2的表达有不同程度的减少［12］。然而，在COPD患者的外周肺组织和肺泡巨噬细胞中两者均显著减少，因此，提示HDAC-2的减少抵抗了激素的抗炎作用。Ito等认为HDAC-2是一个重要的参与基因转录活性调节的核酶,糖皮质激素不仅能够增强HDAC-2活性,抑制白介素1β介导的组蛋白4(H4)分子末端第8和第12位赖氨酸残基乙酰化,还能够抑制NF-κB亚基P65对HAT的活化作用,通过对组蛋白乙酰化和去乙酰化水平的双向调节,增加组蛋白去乙酰化水平,稳定染色体结构,阻断转录因子与DNA的结合,从而下调炎症基因的转录和表达,调节炎症反应［10］。虽然，HDAC减少的机制还不甚明了，但研究表明可能和氧化应激有关。

4氧化应激

氧化应激是机体氧化和抗氧化失衡所致，在感染疾病中应激反应会加重，尤其是当疾病严重时。氧化应激和香烟烟雾增强了组蛋白的乙酰化，并且激活了炎症基因的转录。一项研究表明，氧化应激反应干扰了GR核移位,阻断了糖皮质激素-GR复合物与DNA的结合,从而限制了其炎症拮抗效应的发挥，同时，氧化应激损伤了HDAC-2的功能，进而导致激素抵抗，这在健康志愿者的气道上皮细胞的体外实验中得以证实［12］。同时，体外实验还显示，氧化应激减少了激素对于细胞因子的抑制作用。

然而，氧化应激是通过何种机制导致HDAC的活性下降目前还不得而知，可能的解释是氧化应激产生了过氧化亚硝酸盐，其可硝化HDAC上的酪氨酸残基或是相关蛋白。在COPD患者中，有证据表明在其肺泡巨噬细胞内存在硝基酪氨酸物质。另一种可能的解释就是氧化应激激活了特定的激酶途径，导致特定的HDACs磷酸化，从而使其活性下降。5治疗

有效的抗氧化剂可降低氧化应激水平，增加患者对激素的敏感性，但是在严重的COPD患者中，抗氧化剂难以减少持续并且高水平的氧化应激，因此，更有效的药物仍然是十分必要的。另外，可给予小剂量茶碱，它可通过独立于磷酸二酯酶抑制作用的机制增加HDAC的活性。体外实验中，茶碱在其治疗浓度下可恢复HDAC的活性，并且将对激素的反应恢复正常。长效β2受体激动剂也可增加COPD患者中激素的疗效，也许是通过间接的增加HDAC的活性。