

文章编号 1006-8147(2015)01-0055-04

论著

小剂量红霉素对肺间质纤维化血清 TGF- β 、IL-13 的影响

朱晓颖¹, 王燕², 闫欢³, 郭美南⁴, 胡志东³

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津医科大学总医院肿瘤科, 天津 300052; 3.天津医科大学总医院免疫室, 天津 300052; 4.天津医科大学总医院呼吸科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨小剂量红霉素对特发性肺间质纤维化血清转化生长因子 β (TGF- β)、白介素 13(IL-13)的影响。方法:将 39 例特发性肺纤维化患者随机分为常规治疗组(A组)和小剂量红霉素治疗组(B组),采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法对肺间质纤维化两组及健康对照组(C组)血清 TGF- β 、IL-13 进行测定。结果:A、B 两组血清 TGF- β 及 IL-13 水平均明显高于 C 组($P<0.05$, $P<0.05$)。治疗后 B 组动脉血氧饱和度明显高于 A 组,差异有显著性($P<0.05$);B 组血清 TGF- β 、IL-13 水平均低于 A 组,但差异无显著性($P>0.05$)。血清 TGF- β 、IL-13 水平与血氧分压、血氧饱和度、肺泡-动脉氧分压差无直线相关关系。结论:细胞因子的紊乱与特发性肺间质纤维化有密切关系,红霉素可影响特发性肺间质纤维化的炎症反应,改善缺氧。

关键词 特发性肺间质纤维化;转化生长因子 β ;白介素 13;红霉素

中图分类号 R563

文献标志码 A

Effect of small-dose erythromycin on serum TGF- β and IL-13 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

ZHU Xiao-ying¹, WANG Yan², YAN Huan³, GUO Mei-nan⁴, HU Zhi-dong³

(1.Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Oncology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 3.Laboratory of Immunology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 4. Department of Respiratory, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of small-dose erythromycin on serum TGF- β and IL-13 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Methods:** Thirty-nine patients with idiopathic pulmonary fibrosis were randomly divided into two groups, conventional glucocorticoid treatment was used in 20 cases (Group A) and small-dose erythromycin was administrated in another 19 cases (Group B). Serum transforming growth factor- β (TGF- β) and interleukin-13 (IL-13) were detected in Group A and B and healthy controls (Group C) by double antibody sandwich ABC-ELISA. **Results:** Serum TGF- β and IL-13 levels of both Group A and Group B were significantly higher than those of control ($P<0.001$, $P<0.05$, respectively). The average level of SaO_2 in Group B was significantly higher than that in Group A after treatment of small-dose erythromycin. No linear correlation was found between serum level of TGF- β and IL-13 and PO_2 , SaO_2 , and AaDO_2 . **Conclusion:** Disorder of cytokines is associated with idiopathic pulmonary fibrosis, and small-dose erythromycin treatment could mitigate inflammation in idiopathic pulmonary fibrosis.

Key words idiopathic pulmonary fibrosis; transforming growth factor- β ; IL-13; erythromycin

特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种免疫介导的慢性炎症性疾病,其特征是下呼吸道肺泡巨噬细胞和中性粒细胞聚集,肺实质损伤及肺泡壁纤维化。病情一般进行性发展,最终因呼吸衰竭导致死亡。但迄今对肺纤维化尚无一种令人满意的治疗方法。近年来研究发现红霉素及大环内酯类抗生素具有抗炎和免疫调节功能,有望成为临床治疗肺间质纤维化的新途径。红霉素对 IPF 的治疗国内报道甚少,本文通过观察红霉素对 IPF 血清转化生长因子 β (TGF- β)及白介素

13(IL-13)的影响,探讨其对特发性肺间质纤维化的治疗作用。

1 对象与方法

1.1 对象 全部特发性肺间质纤维化病例均为 2004 年 9 月~2009 年 8 月我院门诊及住院病人,共 39 例。随机分为两组,常规糖皮质激素治疗 IPF 组(A组)20 例,男 9 例,女 11 例,平均年龄(67.10 ± 10.49)岁(47~86 岁),病程 3 月~4 年,有吸烟史者 11 例,占 55%,中位吸烟年限 21 年,中位每日吸烟 9 支。小剂量红霉素治疗 IPF 组(B组)19 例,男 10 例,女 9 例,平均年龄(63.10 ± 12.27)岁(43~86 岁),病程 3 月~6 年,有吸烟史者 6 例,占 31.57%,中位吸烟年限 18 年,中位每日吸烟 8 支。两组一般状况

基金项目 天津医科大学科研基金资助项目(2003KY63)

作者简介 朱晓颖(1981-),女,硕士在读,研究方向:呼吸系统疾病;
通信作者:王燕, E-mail: wangyan5701@sohu.com。

具有可比。健康对照组 20 例(C 组),均为健康查体者,男 12 例,女 8 例,平均年龄(52.29 ± 11.41)岁(33~79 岁)。均填写知情同意书,根据患者意愿可随时退出本研究。IPF 患者经病史、体检、血气分析、肺功能、胸部高分辨率 CT(HRCT)及实验室检查均符合中华医学会呼吸病学会制订的特发性肺间质纤维化诊断和治疗指南(草案)^[1]诊断标准。排除标准:慢性心脑血管疾患、严重感染、肝肾功能障碍及血液系统疾病。

1.2 方法 全部患者常规应用糖皮质激素治疗及对症处理,B 组在此基础上加用小剂量红霉素 0.25 g 1 次/d 治疗 1 月后取血。3 组均于清晨空腹取肘正中静脉血,送实验室分离血清置 -30°C 冰箱内保存待检。采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定血清 IL-13、TGF- β 水平,试剂盒购于天津市帅天有限公司,操作按说明书进行。同时测定血常规、动脉血气分析、血沉(ESR)、乳酸脱氢酶(LDH)、风湿抗体及肺功能。

1.3 统计学处理 数值变量若呈正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布用 M 表示,以 SPSS14.0 软件对数据进行统计学分析,多组间比较用方差分析,组间多重比较采用 q 检验。两组间比较采用 t 检验。指标间相关分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 一般情况 两组血白细胞、中性粒细胞、平均血氧分压(PaO_2)及平均肺泡—动脉氧分压差(AaDO_2)均无显著性差异($P>0.05$),B 组平均血氧饱和度(SaO_2)明显高于 A 组,差异有显著性($P<0.05$),见表 1。

表 1 A 组与 B 组血细胞及血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of serum indices of blood cells and blood gas analysis between Group A and Group B($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞/ ($10^9/\text{L}$)	中性粒 细胞 /%	PaO_2 / mmHg	SaO_2 / mmHg	AaDO_2 / mmHg
A 组	8.73 ± 3.07	72.85 ± 8.23	60.83 ± 13.14	89.75 ± 6.09	82.21 ± 57.95
B 组	8.45 ± 3.19	73.28 ± 7.54	64.16 ± 11.75	91.35 ± 5.11	82.21 ± 57.95
t	0.257	0.149	0.724	0.775	0.290
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.2 肺间质纤维化患者 A 组与 B 组血清 ESR、CRP、LDH 水平比较 肺间质纤维化患者 B 组 ESR 明显低于 A 组,差异有显著性($P<0.05$);血清 CRP、LDH 两组水平无显著性差异($P>0.05$),见表 2。

2.3 3 组血清 TGF- β 、IL-13 水平的比较 特发性肺间质纤维化 A 组和 B 组血清 IL-13、TGF- β 水平均明显高于 C 组,有显著性差异($P<0.05$, $P<0.001$)。B 组血清 IL-13、TGF- β 水平均低于 A 组,但无显著性差异($P>0.05$),见表 3。

表 2 A 组与 B 组血清 ESR、CRP、LDH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of serum ESR, CRP, LDH levels between Group A and Group B($\bar{x} \pm s$)

组别	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	LDH/(mmol/L)
A 组	57.0 ± 24.46	3.50 ± 3.0	290.0 ± 53.03
B 组	22.33 ± 32.65	3.85 ± 5.27	288.5 ± 2.12
t	1.651	0.091	0.028
P	<0.05	>0.05	>0.05

表 3 各组血清 TGF- β 、IL-13 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum levels of TGF- β , IL- β in different groups($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β /(ng/mL)	IL-13/(pg/mL)
A 组	58.01 ± 43.24	25.12 ± 17.55
B 组	47.48 ± 35.28	20.43 ± 20.32
C 组	15.54 ± 19.30	13.64 ± 0.69
F	9.826	3.547
P	<0.001	<0.05

2.4 血清 TGF- β 、IL-13 水平与各因素的相关性分析 肺间质纤维化患者血清 TGF- β 、IL-13 水平与 PaO_2 、 SaO_2 、 AaDO_2 无相关。

3 讨论

近年来 IPF 发病率呈逐渐上升的趋势,IPF 在美国发病率为 14~27.9 例/10 万;在欧洲为 1.25~23.4 例/10 万,且发病率随年龄增长而增加^[2]。IPF 的确切发病机制目前尚不清楚。随着细胞和分子生物学研究不断深入,人们对肺纤维化的发生、发展有了一些新的认识。传统以糖皮质激素和免疫抑制剂为主要治疗药物,但疗效并不确切,且毒副作用明显,死亡率较高。因此,国内外药物研究机构一直热衷于寻找防治肺纤维化的有效药物。

近年研究发现,以红霉素及其新衍生物阿奇霉素、克拉霉素等为代表的大环内酯类抗生素具有抗炎、免疫调节作用,且已有动物实验证实其具有抗肺纤维化作用,对肺纤维化治疗作用是通过抑制中性粒细胞功能实现。临床试验研究显示阿奇霉素在肺间质纤维化这类疾病的治疗效果可以达到口服激素的目的,且不良反应少,证实了小剂量阿奇霉素治疗肺间质纤维化是安全有效的,且可以长期使用。但大环内酯类抗生素抗肺间质纤维化的确切机制尚未澄清^[3]。

体外研究表明,大环内酯类抗生素对宿主防御反应的主要目标即是巨噬细胞以及白细胞(尤其是中性粒细胞),可促进巨噬细胞和中性粒细胞的凋亡^[4]。红霉素能抑制中性粒细胞对趋化因子的反应,抑制中性粒细胞在肺上皮细胞的粘附,减少中性粒

细胞肺泡内聚集,因而减轻肺损伤的发生^[5]。肺间质纤维化早期的病变基础是肺炎,中性粒细胞迁徙及在肺泡腔内聚集是肺炎形成的启动环节。资料表明小剂量红霉素口服,血清内的红霉素浓度低于治疗病原菌所必需的最小浓度,但中性粒细胞和巨噬细胞内浓度是血清的 10~20 倍。因此有人认为红霉素可能作用于细胞内信号传导,直接或间接降低细胞趋化性,抑制肺炎的形成。已有人试图应用红霉素治疗肺间质纤维化。

关于 IPF 的发病机制,目前国内外大部分学者达成的共识是以肺泡上皮细胞损伤,主要是 II 型上皮细胞损伤为起因引起的一系列反应,其中,TGF- β 是目前已知的对胶原合成最直接和有效的刺激剂,亦是启动肺纤维化发生和进展的最重要因子^[6]。TGF- β 是一种多功能介质,主要来源于巨噬细胞、上皮细胞和成纤维细胞,是一组多功能的调节细胞生长和分化的细胞因子,其中 TGF- β_1 与肺纤维化关系最为密切。TGF- β 可以促进肺泡上皮细胞凋亡、上皮间质转化、上皮细胞迁移、胶原合成、成纤维细胞增殖及转化为肌成纤维细胞^[7]。有研究表明浸润的巨噬细胞是 TGF- β_1 主要来源并且触动了百草枯所致肺间质纤维化的进程,在百草枯中毒的起始阶段到纤维化进展阶段,TGF- β_1 表达可在大部分浸润的巨噬细胞中见到,提示在巨噬细胞中可能存在 TGF- β_1 自身诱导^[8]。IPF 的主要组织病理学特征之一是成纤维细胞灶的形成,局部肺间质纤维化区域的 TGF- β_1 可激活成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,诱导成纤维细胞的细胞外基质大量产生,从而促进肺间质纤维化形成^[9]。因而推测在 IPF 患者中 TGF- β 水平升高是导致肺纤维化迁延不愈的主要原因,通过抑制 TGF- β 与其效应细胞受体结合,将可减少肺纤维化的进程。红霉素具有抗菌以外的抗炎作用,能够抑制各种细胞因子表达和炎症反应。本文结果显示肺间质纤维化患者血清 TGF- β 水平明显高于对照组,与文献报道一致,应用红霉素治疗后血清 TGF- β 有所下降,提示其可能机制是通过抑制巨噬细胞,阻断了 TGF- β 形成的恶性循环,从而使肺炎及纤维化的程度减轻。但这种下降无显著性差异,可能与例数少有关。

IL-13 主要由具有活性的中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞产生,具有致炎和免疫调节的作用,它在 IPF 的发生、发展中发挥主要的促纤维化作用,表现在体内外促进巨噬细胞的激活作用。Kumar 等^[10]通过实验证明 IL-13 能直接刺激成纤维细胞活化、增殖,直接参与气道重塑,还能通过刺激转化生

长因子产生 TGF- β_1 ,间接参与呼吸道重塑过程。IL-13 可能在慢性肺纤维化发生中起重要作用,诱导 II 型肺泡上皮细胞增生,使表面活性物质增多、沉积。本文结果显示肺间质纤维化患者血清 IL-13 水平明显高于对照组,且红霉素治疗后有所下降,证实红霉素可通过直接或间接降低 IL-13 水平来改善肺间质纤维化程度。因例数较少这种差异尚无显著性。经红霉素治疗后肺间质纤维化患者缺氧显著改善, SaO₂ 提高,症状好转,无明显不良反应。

大环内酯类药物除具有较强的抑菌作用和较广泛的抗菌谱,还具有较好的免疫调节作用,尤其对中性粒细胞浸润为主的炎症反应具有较好的治疗作用,且其在肺组织浓度较高。近年研究发现,大环内酯类药物的免疫调节作用最早是用于支气管囊性纤维化以及弥漫性泛细支气管炎的治疗,研究发现,其不仅可以预防上述两种疾病的急性加重还可以改善患者的肺功能^[11]。

综上所述,红霉素及大环内酯的抗炎活性和免疫调节功能已被大量的临床研究和动物模型实验所证实,抗炎和免疫调节机制的研究取得了一定进展,但由于肺间质纤维化是一个多因素参与的极为复杂的病理过程,迄今为止,大环内酯类抗生素的抗炎作用靶点还未找到,准确的作用机制尚待澄清。中华医学会 2002 年特发性肺间质纤维化治疗指南建议,可使用小剂量红霉素(0.25 g/d)长期口服治疗。近年来有研究发现阿奇霉素可通过杀灭潜在的支原体感染而发挥抗纤维化作用^[12],同时抑制肺炎炎症阶段巨噬细胞分泌胶原酶。其作用于细胞内信号传导,直接或间接降低细胞趋化性,抑制肺炎的形成,从而起到抗炎和抗纤维化的作用。新的大环内酯类药物的用法有待进一步研究,最佳药物剂量、疗程等尚待进一步阐明。

参考文献:

- [1] 中华医学会呼吸病学会.特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J].现代实用医学,2003,15(2):129
- [2] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature[J]. Eur Respir Rev, 2012,21(126):355
- [3] 胡丽,何振华,陈林.大环内酯类抗生素抗肺纤维化机制的研究进展[J].实用医学杂志,2011,27(17):3248
- [4] Culic O, Erakovic V, Parnham M J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics[J]. Eur J Pharmacol, 2001,429(1/3):209
- [5] Oda H, Kadota J, Kohno S, et al. Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis[J]. Chest, 1994,106(4):1116
- [6] 赵静,刘瑞娟.特发性肺间质纤维化的相关研究进展[J].山东医药,2014,54(7):88

- [7] 鞠善良,王在义.特发性肺间质纤维化发病机制最新进展[J].临床肺科杂志,2013,18(1):121
- [8] 董雪松,刘盛业,刘伟,等.百草枯致小鼠肺间质纤维化过程中TGF- β 1的表达[J].中华急诊医学杂志,2011,20(8):826
- [9] 丁辉,周凤秋,蔡后荣,等.转换生长因子- β 1对肺成纤维细胞窖蛋白-1与细胞外基质表达的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2010,33(4):280
- [10] Kumar P K, Herbert C, Yang M, et al. Role of interleukin-13 in eosinophil accumulation and airway remodeling in a mouse model of chronic asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2002,32(7):1104
- [11] 杨檬檬.长期低剂量大环内酯类药治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的META分析[D].济南:山东大学,2013
- [12] 张永胜,冯一中,顾振纶.药物防治肺纤维化的研究进展[J].中国血液流变学杂志,2007,17(1):170
- (2014-08-13 收稿)

个案报道

文章编号 1006-8147(2015)01-0058-02

幼儿 46,X,I(Xq)型 Turner 综合征 1 例报道

耳文元

(天津市儿童医院儿内科,天津 300074)

关键词 Turner 综合征;诊断;儿童

中图分类号 R722.11

文献标志码 B

Turner 综合征又称先天性卵巢发育不全或性腺发育不全综合征,属于人类常见的性染色体异常疾病,也是女性性器官发育不全的主要原因之一,其发生率约占存活女婴的 $1/2\ 500^{[1]}$,主要表现为身材矮小和性腺发育障碍。我科于 2013 年 9 月 18 日诊治 1 例,现予以报道。

1 临床资料

患儿,女,3 岁 11 月。主因生长发育落后 1 年余收入我院。患儿父母于入院前 1 年余开始发现其生长发育落后,表现为身高较同龄儿明显偏矮,近 1 年身高增长为 5~6 cm,体质量无明显变化,无明显智力落后表现,饮食、尿便正常。既往体健,否认反复感染史,2 年前曾行右手六指畸形切除术。曾因生长发育落后到当地医院就诊,未明确诊断。患儿为其母第三胎第二产,足月,因其母瘢痕子宫行剖宫产,否认缺氧窒息史。出生体质量 2.5 kg,身长不详。母孕期身体健康。否认家族遗传病史。入院体格检查:体温 36.3℃,脉搏 100 次/min,呼吸 20 次/min,血压

90/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。身长 88.5 cm,体质量 11.8 kg,头围 53 cm,胸围 57 cm,腹围 51 cm,指尖距 82.5 cm,上部量 50 cm,上部量/下部量 1.3:1。体格发育滞后,身材矮小,智力正常,营养欠佳,神志清,精神反应可。其他体格检查均无阳性发现。入院诊断:生长发育延迟原因待查。入院后实验室检查,血清性激素测定:雌二醇 0.01 Pg/mL(参考值 0~12),睾酮 0.00 nmol/L(0~8.8),促卵泡生成素 73.37 mIU/mL(0.40~5.80),促黄体激素 0.80 U/L(1.00~5.00),血清泌乳素 21.9 ng/mL(1.00~10.00)。血清生长激素激发试验:生长激素(0)0.50 ng/mL(0.82~5.86),生长激素(30)4.19 ng/mL,生长激素(60)8.19 ng/mL,生长激素(90)1.48 ng/mL。肝、肾功能、血糖、血脂及甲状腺功能测定均正常。左腕及左肘 MRI 显示左腕出现化骨核 2 枚,左腕及左肘关节诸骨骨质结构完整,骨小梁排列规整,化骨核出现延迟。腹部 B 超:肝、胆、胰、脾、双肾、子宫及卵巢未见异常。染色体 G 带核型分析结果为 46 X,I(Xq)(图 1)。诊断为 Turner 综合征。出院后建立内分泌门诊专科病历,随访、监测生长曲线,给予心理疏导,必要时应用重组人生长激素干预治疗。

作者简介 耳文元(1954-),男,副主任医师,研究方向:小儿内科;
E-mail:erting008@163.com。