

【临床评价】

阿奇霉素对支气管扩张患者核因子 κ B 通路的影响以及临床疗效分析

陈 凯, 龚正华, 朱 勇

张家港市中医医院呼吸内科, 江苏 张家港 215600

摘要: **目的** 观察阿奇霉素对支气管扩张患者的临床疗效和安全性, 并探讨了其可能的抗炎机制。 **方法** 收集张家港市中医医院呼吸内科 2015 年 2 月—2016 年 2 月收治的支气管扩张症患者 94 例, 使用数字表法将 96 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 47 例。对照组给予吸氧、止咳、化痰、等常规治疗, 体位引流、震动拍击、主动呼吸训练, 吸气肌训练等物理治疗促进排痰; 观察组在对照组基础上给予阿奇霉素 250 mg/次, 1 次/d, 疗程 12 个月。ELISA 法检测 p65 和 IL-6, 比较两组治疗前、后的呼吸困难量表 (mMRC) 评分、肺功能、痰液量、痰液密度和性状评分及不良反应。 **结果** 治疗后对照组 p65 和 IL-6 表达较治疗前无显著性变化, 但观察组 p65 和 IL-6 表达较治疗前显著减低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组呼吸困难评分治疗后显著减低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), FEV1/FVC 和 FVE1/pred 治疗后变化无统计学意义; 观察组呼吸困难评分治疗后显著减低, FEV1/FVC 和 FVE1/pred 治疗后显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后观察组痰液密度评分、痰液性状评分和痰液量均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 10.6% (5/47), 对照组为 8.5% (4/47), 两组间无显著性差异。 **结论** 阿奇霉素长期治疗支气管扩张可以显著改善肺功能, 使用安全, 抑制 NF- κ B 通路, 可能是其减轻气道炎症反应的主要机制。

关键词: 阿奇霉素; 支气管扩张; 核因子 κ B 通路

中图分类号: R69

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)02-0247-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.014

Effect of azithromycin on NF- κ B pathway in patients with bronchiectasis and its clinical efficacy

CHEN Kai, GONG Zhenghua, ZHU Yong

Department of respiratory medicine, Zhangjiagang chinese traditional hospital, Zhangjiagang 215600, China

Abstract: **Objective** To detect the clinical efficacy azithromycin on patients with bronchiectasis and explore its mechanism. **Methods** A total of 94 patients with bronchiectasis were enrolled in this study. The patients were randomly divided into observation group and control group, 47 cases in each group. The expression of p65, hs-CRP, and IL-6 was detected by ELISA analysis. The pulmonary function index and adverse reaction were compared between the two groups. **Results** There was no difference of p65 and IL-6 between before and after treatment in control groups. After treatment, p65, hs-CRP, and IL-6 was lower in observation group than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, dyspnea score was lower in observation group than that in control group ($P < 0.05$), and FEV1/FVC and FVE1/pred was higher in observation group than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, sputum density score, sputum character score, sputum volume was lower in observation group than that in control group ($P < 0.05$). The rate of adverse reaction was 10.6% (5/47) in observation group and 8.5% (4/47) in control group. There was no difference between the two groups. **Conclusion** Long term treatment of bronchiectasis with azithromycin can improve pulmonary function, inhibit NF- κ B pathway to reduce airway inflammatory response, and with significant safety.

Keywords: azithromycin; bronchiectasis; NF- κ B pathway

收稿日期: 2017-06-05

第一作者: 陈 凯 (1987—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为呼吸内科疾病治疗。Tel: 13915677208 E-mail: c13915677208@sina.com

支气管扩张症 (bronchiectasis) 是指支气管树的异常扩张, 为一种常见的呼吸道慢性化脓性炎症, 肺部感染是中国人支气管扩张最常见的病因^[1], 减少患者急性发作, 抑制炎症对支气管及其周围肺组织结构的破坏, 是临床上主要的治疗原则^[2]。大环内酯类抗生素已被用于临床治疗慢性气道炎症性疾病, 包括慢性阻塞性肺部疾病、弥漫性泛细支气管炎、闭塞性细支气管炎、哮喘、支气管扩张症等^[3]。阿奇霉素是第二代大环内酯类抗生素, 临床上用于支气管扩张症的治疗可以取得显著的疗效^[4], 但对其机制探讨不多, 因此, 本研究观察了阿奇霉素对支气管扩张患者的临床疗效和安全性, 并探讨了其可能的抗炎机制。

1 资料与方法

1.1 临床病例资料

收集张家港市中医医院呼吸内科2015年2月—2016年2月收治的支气管扩张症患者94例, 纳入标准: 符合《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)》诊断标准的患者^[5]。排除对象: 心、肝、肾功能严重障碍者, 需要机械通气治疗者, 伴有严重凝血功能障碍、出血倾向者, 伴发肿瘤、自身免疫性疾病者, 对大环内酯类药物过敏, 不能长期坚持治疗者。使用数字表法将96例患者随机分为对照组和观察组, 每组47例。观察组男25例, 女性22例, 年龄31~72岁, 平均 (55.6 ± 10.3) 岁, 病程3~15年, 平均 (8.8 ± 1.4) 年; 对照组男26例, 女性21例, 年龄31~71岁, 平均 (55.4 ± 10.1) 岁, 病程4~16年, 平均 (8.7 ± 1.5) 年; 两组患者在性别、年龄、病程上具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予吸氧、止咳、化痰、等常规治疗,

体位引流、震动拍击、主动呼吸训练, 吸气肌训练等物理治疗促进排痰; 观察组在对照组基础上给予阿奇霉素 (华润双鹤药业股份有限公司, 国药准字H20010121, 0.25g, 批号: 20141107) 口服, 250 mg/次, 1次/d, 疗程12个月^[7]。

1.3 痰液中 p65 和白细胞介素-6 (IL-6) 的检测

诱导痰技术收集患者治疗前、疗程结束后痰液, ELISA法检测痰液中 p65 和 IL-6 表达, ELISA检测试剂盒购自美国 RD 公司, 参照试剂盒说明书加入相关试剂, 交由检验科使用美谷分子仪器 (上海) 有限公司生产的 SpectraMax iD3 酶标仪 470 nm 处完成检测, 参照试剂盒提供的标准品, 计算 p65 和 IL-6 表达量。

1.4 临床评价指标

呼吸困难使用改良英国医学研究委员会呼吸困难量表 (mMRC) 评价, 肺功能使用 FEV1/FVC 和 FVE1/pred 评价, 比较两组治疗前、后的痰液量, 痰液密度和性状评分。

1.5 统计分析

数据用 SPSS16.0 软件包进行处理, 计量资料采用 *t* 检验, 多组均数比较使用方差分析, 等级资料比较使用 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前、后两组 p65 和 IL-6 表达水平的变化

从表1可见, 治疗前两组 p65 和 IL-6 表达无显著性差异; 疗程结束后对照组 p65 和 IL-6 表达较治疗前无显著性变化, 但观察组 p65 和 IL-6 表达较治疗前显著减低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且观察组 p65 和 IL-6 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表1 两组 p65 和 IL-6 表达水平的比较

Table 1 Comparison on expression levels of p65 and IL-6 between two groups

组别	n/例	p65/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	42.43 $\pm$ 8.14	44.21 $\pm$ 9.24	49.42 $\pm$ 11.26	51.13 $\pm$ 11.73
观察	47	43.16 $\pm$ 8.17	31.72 $\pm$ 6.48 ^{*#}	50.28 $\pm$ 11.43	38.67 $\pm$ 7.61 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组呼吸困难和肺功能指标的比较

从表2可见, 两组呼吸困难评分、FEV1/FVC 和 FVE1/pred 治疗前无显著性差异。治疗后, 两组

呼吸困难评分均显著减低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01); 且观察组治疗后呼吸困难评分低于对照组, 差异有统计学意义

($P<0.05$)。治疗后,对照组 FEV1/FVC 和 FVE1/pred 较治疗前变化无统计学意义;观察组 FEV1/FVC 和 FVE1/pred 治疗后显著升高,同组治疗前后比较差

异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组 FEV1/FVC 和 FVE1/pred 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表2 两组呼吸困难评分、FEV1/FVC 和 FVE1/pred 的比较

Table 2 Comparison on dyspnea scores, FEV1/FVC and FVE1/pred between two groups

分组	n/例	呼吸困难评分/分		FEV1/FVC/%		FVE1/pred/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	2.23±0.46	1.81±0.35*	50.72±7.42	49.84±7.33	59.47±8.22	58.24±8.12
观察	47	2.21±0.44	1.36±0.24**#	50.63±7.39	64.28±8.52*#	58.24±8.15	73.08±11.31*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs ame group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组痰液性质的比较

两组治疗前痰液密度评分、痰液性状评分和痰液量差异无统计学意义。疗程结束后两组痰液密度评分、痰液性状评分和痰液量均显著减低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$ 、 0.01), 但观察组痰液密度评分、痰液性状评分和痰液量均显著低于对照组 ($P<0.05$), 见下表3。

2.4 两组临床不良反应的比较

观察组腹泻 1 例次、消化道不适 1 例次、恶心 2 例次、呕吐 1 例次,, 不良反应发生率为 10.6% (5/47), 对照组消化道不适 2 例次、呕吐 1 例次、恶心 1 例次, 不良反应发生率为 8.5% (4/47), 两组间不良反应差异无显著性。

表3 两组痰液性质的比较

Table 3 Comparison on properties of sputum between two groups

分组	n/例	痰液密度评分/分		痰液性状评分/分		痰液量/(mL·d ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	1.76±0.32	1.31±0.23*	1.52±0.34	1.12±0.21*	241.24±31.83	152.42±27.23**
观察	47	1.77±0.35	1.09±0.16**▲	1.54±0.33	0.81±0.13**▲	243.17±32.26	117.47±13.65**▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs ame group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

支气管扩张是由于反复发生气道感染和炎症造成支气管和细支气管管腔的异常扩张, 临床上尚无特效的治疗支气管扩张症办法^[7], 阿奇霉素作为一种大环内酯类抗菌药物, 口服吸收好、体内分布广、半衰期长、抗菌活性强、不良反应少, 治疗呼吸系统的慢性炎症性疾病, 可促进呼吸道分泌物排出, 提高通气的有效性。谢凌燕等^[8]长期使用小剂量阿奇霉素治疗支气管扩张症, 患者症状可以得到显著缓解, 本研究也观察到了治疗后阿奇霉素组患者的呼吸困难评分、痰液密度评分、痰液性状评分、痰液量和 FEV1/FVC 和 FVE1/pred 等临床指标的改善显著优于对照组, 也获得了相类似的结果。再一次证明了阿奇霉素可以用于支气管扩张症的治疗。杨晓红^[9]在小剂量阿奇霉素长期治疗支气管扩张症未发现严重不良反应产生; 临床观察也发现新一代

大环内酯类药物具有不良反应低, 适合长期用药的特性^[10]。本研究观察组不良反应与对照组无显著性差异, 两组都未发现影响治疗的严重不良反应, 恶心、呕吐和消化道不适均可在停药后自行缓解。

阿奇霉素不仅仅具有抗菌效应, 还能调节免疫发挥抗炎作用。核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 通路是机体内重要的炎症快速反应通路, p65 是其发挥效应的主要蛋白, 在细胞核内发挥转录因子的作用, 调控 IL-6、CRP、IL-8 和 TNF- α 等一大批下游炎症因子的激活^[11]。本研究的观察到小剂量阿奇霉素长期治疗可以显著减低患者 p65 蛋白的水平, 减低了 p65 蛋白表达就说明了 NF- κ B 通路得到了抑制, 其下游的 IL-6 因子也会相应的表达减低, 本研究也观察到了治疗后 IL-6 在观察组也相应的低于对照组。上述结果提示了长期小剂量阿奇霉素减轻气道的炎症反应可能是通过抑制 NF- κ B 通

路实现的。

总之,本研究显示阿奇霉素长期治疗支气管扩张可以显著改善肺功能,使用安全,抑制 NF- κ B 通路,可能是其减轻气道炎症反应的主要机制。

参考文献

- [1] 李晓云,刘 双. 支气管扩张病因的研究进展 [J]. 心脑血管病杂志, 2014, 33(1): 124-126.
- [2] Fjaellegaard K, Sin M D, Browatzki A, et al. Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults - A systematic review [J]. Chron Respir Dis, 2017, 14(2): 174-186.
- [3] Hodge S, Tran H B, Hamon R, et al. Nonantibiotic macrolides restore airway macrophage phagocytic function with potential anti-inflammatory effects in chronic lung diseases [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(5): L678-L687.
- [4] 刘 楠, 梁宗安, 王君兰, 等. 阿奇霉素治疗支气管扩张症的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(7): 112-114.
- [5] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识 (2012 版) [J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2012, 5(5): 315-328.
- [6] Seemungal T A, Wilkinson T M, Hurst J R, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(11): 1139-1147.
- [7] Hill A T. Macrolides for clinically significant bronchiectasis in adults: who should receive this treatment ? [J]. Chest, 2016, 150(6): 1187-1193.
- [8] 谢凌燕, 张锦鸣. 长期小剂量阿奇霉素对支气管扩张症的疗效评价 [J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 180-182.
- [9] 杨晓红. 长期小剂量阿奇霉素治疗支气管扩张症缓解期的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(24): 38-39.
- [10] 汤小娇, 谢晓虹, 刘恩梅. 大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎症性疾病的疗效与不良反应 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(8): 58-62.
- [11] Bannon A, Zhang S D, Schock B C, et al. Cystic fibrosis from laboratory to bedside: The role of A20 in NF- κ B-mediated inflammation [J]. Med Princ Pract, 2015, 24(4): 301-310.