

# 小剂量罗红霉素对支气管哮喘患者气道高反应性的影响

郎明霞\*, 戚建巨(宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315020)

中图分类号 R978.1\*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2261-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.18

**摘要** 目的:观察小剂量罗红霉素对支气管哮喘患者气道高反应性的影响。方法:48例支气管哮喘患者按随机数字表法分为观察组(22例)和对照组(26例)。两组患者均给予吸入用布地奈德混悬液0.25 mg, bid;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液200 μg, bid;氨茶碱0.25 g加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注, bid。连用3 d后,根据症状改善情况,对照组患者停用氨茶碱,并按需要调整布地奈德混悬液和硫酸沙丁胺醇溶液的剂量;观察组患者停用氨茶碱,加服罗红霉素100 mg, bid。两组患者疗程均为15 d。观察两组患者治疗前后第1秒用力呼气量(FEV1)、FEV1占预计值的百分率(FEV1%)、最大呼气流速(PEF)、白介素(IL)-2、IL-4、IL-5、干扰素(INF)-γ、1型辅助T细胞(Th1)、2型辅助T细胞(Th2)、Th1/Th2及不良反应发生情况。结果:治疗前两组患者肺功能指标、炎性因子水平、Th1、Th2、Th1/Th2比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者肺功能指标、IL-2、INF-γ、Th1、Th1/Th2均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;IL-4、IL-5、Th2均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:小剂量罗红霉素能改善支气管哮喘患者肺通气功能,缓解气道高反应性,且安全性较好。

**关键词** 罗红霉素;支气管哮喘;气道高反应性

## Effects of Small Dose of Roxithromycin on Airway Hyperreactivity in Patients with Bronchial Asthma

LANG Ming-xia, QI Jian-ju(The Affiliated Hospital of Ningbo University Medical College, Zhejiang Ningbo 315020, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of small-dose roxithromycin on airway hyperreactivity in patients with bronchial asthma. METHODS: 48 patients with bronchial asthma were randomly divided into observation group (22 cases) and control group (26 cases). 2 groups inhaled Budesonide suspension 0.25 mg, bid; inhaled Albuterol sulfate solution 200 μg, bid; aminophylline 0.25 g added into 5% Glucose injection 250 ml intravenously, bid, for consecutive 3 day. According to the improvement of symptoms, control group stopped taking aminophylline and adjusted the dose of Budesonide suspension and Albuterol sulfate solution; observation group stopped taking aminophylline and additionally received roxithromycin 100 mg, bid. Treatment course of 2 groups lasted for 15 d. FEV1, FEV1%, PEF, IL-2, IL-4, IL-5, INF-γ, Th1, Th2, Th1/Th2 and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: There was no statistical significance in lung function index, the levels of inflammatory cytokines, Th1, Th2, Th1/Th2 between 2 groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, lung function index, IL-2, INF-γ, Th1 and Th1/Th2 of 2 groups after treatment were significantly higher than before; those of observation group were higher than control group significantly. IL-4, IL-5 and Th2 of 2 groups after treatment were significantly lower than before; those of observation group were lower than control group significantly; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Small-dose of roxithromycin can improve lung function and relieve airway hyperreactivity in patients with bronchial asthma with good safety.

**KEYWORDS** Roxithromycin; Bronchial asthma; Airway hyperreactivity

支气管哮喘是典型气道炎性疾病之一,长期慢性炎症所致气道重塑和可逆性气流受限是形成气道高反应性的主要原因。因其发病过程由肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸

性粒细胞、气道上皮细胞等多种细胞参与,又被称为I型变态反应。近年研究发现,1型辅助T细胞/2型辅助T细胞(Th1/Th2)失衡与支气管哮喘的发病机制密切相关<sup>[1-2]</sup>。部分学者认

[5] 杨依祚,郝洪升,颜晓晴.溃疡性结肠炎患者血清中VEGF、NO的表达及其相互关系[J].山东大学学报:医学版,2010,48(1):113.  
[6] Park SH, Kim YM, Yang SK, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(3):278.

[7] Christensen LA. 5-Aminosalicylic acid containing drugs. Delivery, fate, and possible clinical implications in man [J]. *Dan Med Bull*, 2000, 47(1):20.  
[8] 胡伏莲,林庚金,袁爱力,等.美沙拉嗪治疗炎症性肠病的疗效及安全性:全国多中心临床研究[J].中国新药杂志, 2001, 10(3):201.

\* 主治医师。研究方向:哮喘病治疗。E-mail: langmx2014@sina.com

(收稿日期:2013-12-31 修回日期:2014-03-31)

为, Th1/Th2 漂移参与了肥大细胞的脱颗粒和嗜酸性粒细胞的气道浸润, 是气道高反应性的病理基础之一<sup>[3-4]</sup>。罗红霉素属大环内酯类抗菌药物, 具有抗菌和抗炎活性。大量动物实验研究表明, 罗红霉素可明显改善哮喘所致气道炎症, 缓解气道高反应性, 其作用机制与扭转 Th1/Th2 漂移密切相关, 但多数研究均以动物实验为主<sup>[5-6]</sup>。为此, 在本研究中, 笔者观察了小剂量罗红霉素对支气管哮喘患者气道高反应性的影响, 以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院 2012 年 12 月—2013 年 12 月收治的 48 例支气管哮喘患者, 其中男性 23 例, 女性 25 例, 均符合 2002 版《内科学》<sup>[7]</sup> 中慢性支气管哮喘的诊断标准。纳入标准: 轻中度非急性期患者。排除标准: (1) 血液系统疾病患者; (2) 其他免疫系统疾病患者; (3) 主要器官器质性病变者; (4) 肿瘤或癌症患者; (5) 有激素过敏史者; (6) 妊娠期及哺乳期妇女; (7) 1 月内有相关药物使用史者。按随机数字表法将所有患者分为观察组 (22 例) 和对照组 (26 例)。观察组, 男性 11 例, 女性 11 例; 年龄 18~57 岁, 平均 (36.1 ± 7.14) 岁; 病程 1~24 年, 平均 (6.72 ± 1.05) 年。对照组, 男性 12 例, 女性 14 例; 年龄 19~57 岁, 平均 (36.4 ± 7.06) 岁; 病程 1~22 年, 平均 (6.63 ± 1.14) 年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准, 所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予吸入用布地奈德混悬液 (阿斯利康制药有限公司) 0.25 mg, bid; 吸入用硫酸沙丁胺醇溶液 (葛兰素史克公司) 200 μg, bid; 氨茶碱 (上海信谊金朱药业有限公司) 0.25 g 加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注, bid。连用 3 d 后, 根据患者症状改善情况, 对照组患者停用氨茶碱, 并按需要调整布地奈德混悬液和硫酸沙丁胺醇溶液的剂量; 观察组患者停用氨茶碱, 加服罗红霉素 (扬子江药业集团) 100 mg, bid。两组患者疗程均为 15 d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标 采用肺功能仪 (德国耶格公司) 测定第 1 秒用力呼气量 (FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub> 占预计值的百分率 (FEV<sub>1</sub>%)、最大呼气流速 (PEF)。

1.3.2 炎性因子 采用酶联免疫吸附法 (ELISA, 试剂盒由上海高创化学科技有限公司提供) 检测白介素 (IL)-2、IL-4、IL-5、干扰素 (INF)-γ。

1.3.3 Th1、Th2 采用流式细胞仪 (北京中西远大科技有限公司) 检测 Th1、Th2。

1.3.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前两组患者肺功能指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者肺功能指标均显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of lung function between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	FEV <sub>1</sub> , L	FEV <sub>1</sub> %, %	PEF, L/min
对照组	22	治疗前	2.31 ± 0.65	74.3 ± 11.6	3.68 ± 0.94
		治疗后	2.49 ± 0.76*	80.6 ± 13.5*	4.11 ± 1.07*
观察组	26	治疗前	2.29 ± 0.66	73.9 ± 11.3	3.69 ± 0.89
		治疗后	2.64 ± 0.79**	86.9 ± 14.7**	4.32 ± 1.14**

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

vs. before treatment: \* $P < 0.05$ ; vs. control group after treatment: # $P < 0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后炎性因子水平比较

治疗前两组患者炎性因子水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者 IL-2、INF-γ 均显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组; IL-4、IL-5 均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后炎性因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of inflammatory cytokines between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	IL-2, ng/L	INF-γ, μg/L	IL-4, ng/L	IL-5, ng/L
对照组	22	治疗前	34.6 ± 11.3	21.7 ± 6.14	17.2 ± 4.27	22.3 ± 6.62
		治疗后	45.6 ± 17.1*	23.3 ± 11.6*	13.3 ± 2.89*	16.4 ± 5.03*
观察组	26	治疗前	35.1 ± 12.6	22.6 ± 6.28	18.8 ± 4.01	22.7 ± 7.01
		治疗后	66.3 ± 19.4**	24.4 ± 16.7**	9.75 ± 1.57**	12.4 ± 4.47**

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

vs. before treatment: \* $P < 0.05$ ; vs. control group after treatment: # $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后 Th1、Th2、Th1/Th2 比较

治疗前两组患者 Th1、Th2、Th1/Th2 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者 Th1、Th1/Th2 显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组; Th2 显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Th1、Th2、Th1/Th2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of Th1/Th2 between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	Th1, %	Th2, %	Th1/Th2
对照组	22	治疗前	4.54 ± 1.03	2.26 ± 0.74	2.01 ± 0.43
		治疗后	5.47 ± 1.14*	1.98 ± 0.57*	2.76 ± 1.03*
观察组	26	治疗前	4.56 ± 1.03	2.27 ± 0.71	2.01 ± 0.46
		治疗后	6.79 ± 1.21**	1.64 ± 0.55**	4.14 ± 1.71**

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

vs. before treatment: \* $P < 0.05$ ; vs. control group after treatment: # $P < 0.05$

## 2.4 不良反应

观察组患者有3例出现恶心、呕吐,不良反应发生率为11.54%;对照组患者有2例出现恶心、呕吐,不良反应发生率为9.09%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

气道高反应性主要指气道本身对各种外界刺激的敏感、过激反应,临床主要表现为平滑肌收缩、支气管痉挛及腺体分泌功能亢进<sup>[8-9]</sup>。其发病机制目前尚未明确,故治疗支气管黏膜慢性非特异性炎症过程已成为临床研究的重点。部分学者指出,气道高反应性与炎症因子诱导的迟发型变态反应密切相关,尤以Th2细胞所产生的一系列细胞因子为主。如,IL-4能够促进免疫球蛋白E(IgE)合成,IL-5和IL-19可增加嗜酸性粒细胞和肥大细胞的募集及活化,IL-13可增加内分泌腺的分泌功能,均为气道高反应性的敏感因素<sup>[10-11]</sup>。进一步研究表明,支气管哮喘患者外周血存在Th1/Th2漂移现象,并将其归为导致Th2细胞优势应答和气道高反应性的主要原因<sup>[12]</sup>。IL-4和IL-5为Th2细胞分泌因子,能够促进I型变态反应的发生。IL-2和INF- $\gamma$ 为Th1细胞分泌因子,其中IL-2又名T细胞生长因子,除Th1细胞外,还能诱导树突状细胞、自然杀伤细胞及B淋巴细胞的分化,对细胞免疫和体液免疫均有一定的促进作用,可作为评价机体整体免疫功能的重要指标<sup>[13]</sup>;INF- $\gamma$ 为典型的促炎因子之一,能够激化炎症反应。

罗红霉素为大环内酯类抗菌药物,除具有抗菌活性外,还有抗炎活性。药理学研究表明,其抗炎活性与其免疫调节功能密切相关,并已证实其对Th1/Th2平衡具有良好的调节作用<sup>[14]</sup>。目前,气道高反应性的免疫学机制研究已经取得了较深入进展,但多限于动物实验,临床研究极少。

本研究结果显示,两组患者治疗后肺功能指标、IL-2、INF- $\gamma$ 、Th1、Th1/Th2均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;IL-4、IL-5、Th2均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。表明罗红霉素能够有效改善患者的肺功能,且对患者外周血Th1/Th2平衡及炎症因子水平均有明显的调节作用,与相关研究结果基本一致<sup>[15-16]</sup>。

综上所述,小剂量罗红霉素能改善支气管哮喘患者肺通气功能,缓解气道高反应性,且安全性较好。由于纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] Youssef DM, Elbehidy RM, Shokry DM, et al. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma[J]. *J Bras Pneumol*, 2013, 39(5):562.
- [2] Yuan Y, Yang B, Ye Z, et al. Sceptridium ternatum extract exerts antiasthmatic effects by regulating Th1/Th2 balance and the expression levels of leukotriene receptors in a mouse asthma model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3):701.
- [3] Brand S, Kesper DA, Teich R, et al. DNA methylation

of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(6):1 602.

- [4] Kim Y, Lee S, Kim Ys, et al. Regulation of Th1/Th2 cells in asthma development: a mathematical model[J]. *Math Biosci Eng*, 2013, 10(4):1 095.
- [5] Ci X, Chu X, Xu X, et al. Short-term roxithromycin treatment attenuates airway inflammation via MAPK/NF- $\kappa$ B activation in a mouse model of allergic asthma[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(7):749.
- [6] 林洁,戴元荣,赵初环,等.罗红霉素对哮喘大鼠气道重塑中成肌纤维细胞、TGF- $\beta$  1和INF- $\gamma$ 的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(10):1 116.
- [7] 王吉耀.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:49-59.
- [8] Ivanova LA. Bronchial hyperresponsiveness and factors of bronchial inflammation under the exercise-induced asthma in schoolchildren[J]. *Lik Sprava*, 2012(3/4):71.
- [9] Muñoz X, Sanchez-Vidaurre S, Roca O, et al. Bronchial inflammation and hyperresponsiveness in well controlled asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(9):1 321.
- [10] Juusela M, Pallasaho P, Sarna S, et al. Bronchial hyperresponsiveness in an adult population in Helsinki: decreased FEV1, the main determinant[J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(1):34.
- [11] Tasaki M, Kobayashi M, Tenda Y, et al. Inhibition of antigen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in guinea pigs by a selective antagonist of "chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells" (CRTH2)[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(3):434.
- [12] Lee MY, Ahn KS, Lim HS, et al. Tiarellic acid attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of allergic asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1):117.
- [13] Kanda A, Driss V, Hornez N, et al. Eosinophil-derived IFN-gamma induces airway hyperresponsiveness and lung inflammation in the absence of lymphocytes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3):573.
- [14] 颜孙舜,戴元荣,吴立琴,等.罗红霉素对哮喘大鼠NF- $\kappa$ B及气道炎症的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(7):748.
- [15] 郑小珍,刘积锋,钟蔚,等.小剂量罗红霉素对吸烟哮喘患者气道炎症的影响[J]. *重庆医学*, 2013, 42(28):3 357.
- [16] 孙立锋,鞠云飞,杨锡强,等.罗红霉素对哮喘儿童外周血单个核细胞Th1/Th2平衡的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(4):239.

(收稿日期:2014-01-17 修回日期:2014-03-31)