

· 临床研究 ·

## 小剂量罗红霉素对吸烟哮喘患者气道炎症的影响\*

郑小珍, 刘积锋<sup>△</sup>, 钟蔚, 吴文斌, 檀月芳, 黄玉仕

(广西医科大学第十附属医院/钦州市第一人民医院呼吸科, 广西钦州 535000)

**摘要:**目的 观察小剂量罗红霉素对轻度至中度支气管哮喘非急性发作期的吸烟患者气道炎症及疗效的影响。方法 46 例轻度至中度支气管哮喘的吸烟患者随机分为对照组(A 组)及罗红霉素治疗组(B 组)。A 组吸入沙美特罗替卡松吸入剂(50/250 μg), 1 吸/次, 2 次/天; B 组口服罗红霉素分散片(0.15 g/d)并吸入沙美特罗替卡松吸入剂(50/250 μg), 1 吸/次, 2 次/天, 共 4 周。治疗前后进行肺功能、诱导痰细胞分数计数及痰细胞中白介素-8(IL-8)的测定。结果 患者气道内中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及 IL-8 表达与第一秒用力呼气流量呈负相关( $P < 0.01$ ), 经 4 周治疗后 B 组患者气道内嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及 IL-8 比 A 组显著减少( $P < 0.05$ ), 同时 B 组患者 PEF 及 FEV1% 均比 A 组明显提高( $P < 0.01$ )。结论 口服小剂量罗红霉素联合吸入沙美特罗/替卡松比单纯吸入沙美特罗/替卡松减少支气管哮喘患者气道内嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及 IL-8, 且比单纯吸入沙美特罗/替卡松治疗显著改善 PEF 及 FEV1%。

**关键词:**罗红霉素; 哮喘; 吸烟; 炎症; 影响

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3357-03

## Influence of treating with roxithromycin on airway inflammation in patients with asthma who smoke\*

Zheng Xiaozhen, Liu Jifeng<sup>△</sup>, Zhong Wei, Wu Wenbin, Tan Yuefang, Huang Yushi(Department of Respiratory, the Tenth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/  
First People's Hospital of Qinzhou City, Qinzhou, Guangxi 535000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the influence and effect of treating with low dose roxithromycin on airway inflammation in asthma who have been smoking patients. **Methods** Forty-six patients with mild to moderate asthma who had been smoking were assigned to group A and group B randomly. The patients in group A received inhaling salmeterol/fluticasone(50/250 μg), one puff bid, 2 times/day. The patients in group B treated with oral roxithromycin dispersible tablet 0.15 g/d combining with inhaling salmeterol/fluticasone(50/250 μg), one puff bid, 2 times/day. The patients of two groups had been treated for 4 weeks. The lung function, cells and interleukin-8(IL-8) in induced sputum of patients in the two groups were measured before and after treatment. **Results**

There was negative correlation between the FEV1% and the number of eosinophile granulocyte, neutrophil and the concentration of IL-8 in induced sputum of the patients( $P < 0.01$ ). The number of neutrophil, eosinophile granulocyte and the level of IL-8 of the patients in group B decreased more than those in the group A after 4 weeks of treatment( $P < 0.05$ ). Furthermore the PEF and FEV1% of the patients in group B were ameliorated significantly than those in group A( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The treatment of roxithromycin combining with salmeterol/fluticasone on patients with asthma who smoke can not only reduce the number of eosinophile granulocyte, neutrophil and the level of IL-8 in induced sputum significantly, but also ameliorate the PEF and FEV1% of them significantly.

**Key words:** roxithromycin; asthma; smoke; inflammation; impact

吸烟在成人支气管哮喘患者中很常见,近年来的研究表明吸烟所致哮喘患者气道炎症的改变对糖皮质激素治疗不敏感,这部分戒烟不成功的支气管哮喘吸烟患者的致残率和病死率相当高<sup>[1,2]</sup>;罗红霉素可通过抑制 NF-κB 的活化而降低白细胞介素-8(IL-8)的表达从而减少中性粒细胞在支气管腔内募集,且罗红霉素可能通过对其促进细胞膜的稳定性及对中性粒细胞中 NF-κB 的抑制作用而减少中性粒细胞释放活性氧<sup>[3]</sup>。本文采用在给予常规吸入沙美特罗替卡松粉的基础上给予口服小剂量的罗红霉素,以观察小剂量的罗红霉素联合吸入沙美特罗替卡松粉对成人支气管哮喘吸烟患者气道炎症及其疗效的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 46 例 2008 年 10 月至 2010 年 6 月在本院呼

吸内科门诊及住院的轻度至中度非急性发作期支气管哮喘吸烟患者为研究对象,均符合中华医学会呼吸病学分会制定的支气管哮喘的诊断标准,且分级均符合轻度至中度非急性发作期支气管哮喘<sup>[4]</sup>。就诊前 2 个月内均未使用过糖皮质激素(包括吸入或全身使用),仅按需吸入支气管扩张剂(沙丁胺醇气雾剂)。所有患者随机分为对照组(A 组,23 例,其中男 20 例,女 3 例)和治疗组(B 组,23 例,其中男 21 例,女 2 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 观察方法** 吸烟指数的计算为:吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数。所有患者第 1 次就诊时用意大利科时迈 QUARK PFT1 肺测试仪测定最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)

\* 基金项目:广西卫生厅自筹经费科研课题(Z2007355)。 作者简介:郑小珍(1976~),本科,主治医师,主要从事非感染性炎症的研究。

△ 通讯作者, Tel:18260987239; E-mail:liuzf776@sina.com。

及吸入支气管扩张剂后进行气道舒张试验(均为 3 次吹气后取平均值),以气道舒张试验的 FEV1% 提高大于或等于 15% 确定为支气管哮喘患者。确定诊断后所有患者进行肺功能及取诱导痰检测,检测均在早上 8:00~11:00。对照组给予吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂 50/250  $\mu\text{g}$ (葛兰素史克公司生产)治疗,用法为 1 吸/次,每天 2 次。治疗组在对照组的的治疗基础上给予口服罗红霉素分散片(江苏省连云港市恒瑞医药公司生产),用法为每次 0.15 g,每天 1 次。4 周后复查所有患者进行肺功能测定及取诱导痰检测。两组患者在治疗期间均未采取戒烟措施。

表 1 两组患者治疗前的一般资料

组别	性别		年龄(岁)	病史(年)	体质量指数(BMI)	吸烟指数(包/年)
	男	女				
A 组	20	3	40.5 $\pm$ 7.6	7.5 $\pm$ 2.1	25.20 $\pm$ 3.47	186.08 $\pm$ 31.59
B 组	21	2	41.2 $\pm$ 7.3	7.7 $\pm$ 2.5	24.88 $\pm$ 2.29	176.52 $\pm$ 28.06

**1.2.2 诱导痰及处理** 诱导痰方法为射流雾化吸入 200 g 沙丁胺醇后逐级吸入高浓度盐水(3%,4%,5%)刺激咳痰,每次 5 分钟<sup>[5]</sup>。咳痰到培养皿,合格的痰标本为涂片检查每低倍镜视野白细胞大于 25 个,鳞状上皮细胞小于 10 个。向痰液内加入 4 倍体积的 0.1% 的二硫苏糖醇(DTT),购自 Sigma 公司,冰浴下吹打至痰液黏稠度降低,再加入等量的磷酸盐缓冲液(PBS)吹打,790 r/min 离心 10 min,分装上清液于 -20  $^{\circ}\text{C}$  冻存待检<sup>[6]</sup>,将沉淀的细胞悬浮于磷酸缓冲盐液中 2 h 内送检验科采用自动血细胞计数仪进行细胞分类计数。

**1.2.3 痰上清液中 IL-8 蛋白质浓度的测定** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定痰上清液中 IL-8 水平。IL-8 试剂盒(由上海依科赛生物制品有限公司生产),严格按试剂盒说明书进

行操作。

**1.3 统计学处理** 采用的 SPSS11.5 统计软件,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,同一组治疗前后比较采用配对  $t$  检验,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用行  $\times$  列  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组支气管哮喘吸烟患者均完成 4 周的疗程及随访,在治疗过程中无不良反应。两组治疗前早上的 PEF 及 FEV1% 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且两组治疗前诱导痰的嗜酸性粒细胞计数、中性粒细胞及 IL-8 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者经过 4 周的治疗后,两组患者的 PEF 及 FEV1% 均提高( $P<0.01$ ),嗜酸性粒细胞减少( $P<0.01$ )。但 A 组患者气道内中性粒细胞及 IL-8 减少差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B 组患者经治疗后气道内中性粒细胞及 IL-8 明显减少且比 A 组治疗后显著减少( $P<0.01$ ),且 B 组患者经治疗后气道内嗜酸性粒细胞比 A 组治疗后减少( $P<0.05$ ),同时 B 组患者经治疗后 PEF 及 FEV1% 显著改善且均比 A 组患者经治疗后明显提高( $P<0.01$ )。见表 2。相关分析显示吸烟指数与气道内中性粒细胞、IL-8 水平及嗜酸性粒细胞呈正相关( $r=0.433, P<0.01; r=0.610, P<0.01; r=0.441, P<0.01$ ),而气道内中性粒细胞、IL-8 水平及嗜酸性粒细胞与第一秒用力呼气流量呈负相关( $r=-0.660, P<0.01; r=-0.906, P<0.01; r=-0.699, P<0.01$ ),气道内中性粒细胞与 PEF 呈负相关( $r=-0.303, P<0.01$ )。线性回归分析显示气道内 IL-8 的表达对第一秒用力呼气流量影响较大( $\beta=-0.621, P<0.01$ ),气道内中性粒细胞对第一秒用力呼气流量也有影响( $\beta=-0.167, P<0.05$ )。

表 2 两组气道炎症指标及肺功能比较( $\bar{x}\pm s, n=23$ )

指标	组别	治疗前	治疗后	治疗前后组内	治疗前组间	治疗后组间
				比较 $P$ 值	比较 $P$ 值	比较 $P$ 值
PEF(L/min)	A 组	420.30 $\pm$ 39.83	439.03 $\pm$ 37.51	0.001	0.118	0.000
	B 组	404.42 $\pm$ 26.47	497.62 $\pm$ 33.24	0.000		
FEV1(%)	A 组	73.29 $\pm$ 4.13	76.27 $\pm$ 4.11	0.000	0.882	0.000
	B 组	73.46 $\pm$ 3.72	80.30 $\pm$ 2.94	0.000		
中性粒细胞( $10^6/\text{mL}$ )	A 组	2.93 $\pm$ 0.55	2.92 $\pm$ 0.54	0.167	0.127	0.000
	B 组	3.17 $\pm$ 0.47	2.23 $\pm$ 0.50	0.000		
嗜酸性粒细胞( $10^6/\text{mL}$ )	A 组	0.18 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.03	0.000	0.509	0.028
	B 组	0.19 $\pm$ 0.04	0.13 $\pm$ 0.03	0.000		
IL-8( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	A 组	1.47 $\pm$ 0.34	1.43 $\pm$ 0.37	0.631	0.707	0.000
	B 组	1.51 $\pm$ 0.36	0.42 $\pm$ 0.30	0.000		

## 3 讨论

通过本临床研究显示,吸烟均可引起支气管哮喘患者气道中中性粒细胞、IL-8 及嗜酸粒细胞增多,支气管哮喘患者气道中中性粒细胞、IL-8 及嗜酸粒细胞增多均与 FEV1% 呈负相关;仅支气管哮喘患者气道中中性粒细胞与 PEF 呈负相关外,支气管哮喘患者气道中中性粒细胞、IL-8 与 PEF 无明显相关关系。表明支气管哮喘吸烟者气道中中性粒细胞、IL-8 及嗜

酸粒细胞增多可引起气道阻塞加重。Jang 等<sup>[1]</sup> 研究证实 PEF、FEV1(%) 均比支气管哮喘不吸烟者降低,张莉等<sup>[7]</sup> 也报道吸烟组哮喘患者诱导痰中中性粒细胞及 IL-8 浓度高于非吸烟组哮喘患者,且经吸入糖皮质激素治疗后也难以改善,这些可能与吸烟引起组蛋白去乙酰基转移酶(HDAC)的活性降低而导致其对糖皮质激素不敏感有关<sup>[8]</sup>。

A 组患者吸入沙美特罗/替卡松粉吸入剂 50/250  $\mu\text{g}$  治疗

4 周后 PEF、FEV1% 及诱导痰中嗜酯性粒细胞明显改善,沙美特罗/替卡松可提高吸烟或不吸烟支气管哮喘患者的 PEF、FEV1%<sup>[9]</sup>。但在本研究中吸入沙美特罗/替卡松气道中中性粒细胞、IL-8 无明显降低,而 B 组患者在吸入沙美特罗/替卡松并口服小剂量罗红霉素分散片 4 周后气道内中性粒细胞及 IL-8 明显减少且比 A 组治疗后显著减少,同时 B 组患者经治疗后 PEF 及 FEV1% 显著改善且均比 A 组患者经治疗后明显提高。表明罗红霉素联合吸入沙美特罗/替卡松比单纯吸入沙美特罗/替卡松更好改善患者的早晨 PEF、FEV1(%) 与罗红霉素联合吸入沙美特罗/替卡松减少患者气道中的中性粒细胞及降低 IL-8 表达有关。近来的研究表明与罗红霉素同属于十四元大环内酯类红霉素可减轻烟草提取物引起巨噬细胞中 HDAC 的活性降低而抑制 IL-8 的表达<sup>[3,10]</sup>,因此认为罗红霉素可减轻支气管哮喘吸烟患者气道中 IL-8 表达及中性粒细胞相关的炎症可能与其通过逆转因吸烟引起 HDAC 的活性而降低 IL-8 表达水平有关。支气管哮喘吸烟患者在戒烟后炎症、肺功能及症状也可得到改善,首先应积极地提倡哮喘患者戒烟使支气管哮喘得到有效治疗<sup>[2,11-12]</sup>。吸烟导致支气管哮喘患者糖皮质激素不敏感的相关机制及罗红霉素在其中的作用机制尚有待进一步研究。

通过本研究显示,口服小剂量罗红霉素联合吸入沙美特罗/替卡松比单纯吸入沙美特罗/替卡松减少支气管哮喘患者气道内中性粒细胞、IL-8 及嗜酸粒细胞,且 PEF 及 FEV1% 均比单纯吸入沙美特罗/替卡松治疗后显著改善。

#### 参考文献:

- [1] Jang AS, Park JS, Lee JH, et al. The impact of smoking on clinical and therapeutic effects in asthmatics[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(2): 209-214.
- [2] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 127-133.
- [3] Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, et al. Immuno-

modulatory effects of macrolide antibiotics - part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy[J]. *Respiration*, 2011, 81(1): 75-87.

- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(3): 132-138.
- [5] 王彦, 林强, 王长征, 等. 诱导痰的操作方法及其在哮喘中的应用[J]. *重庆医学*, 2004, 33(9): 1426-1428.
- [6] 张丹, 罗显荣, 叶小群, 等. 支气管哮喘与慢性阻塞性肺病患者痰液细胞因子对比研究[J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(8): 1217-1218.
- [7] 张莉, 杜永成, 许建英, 等. 吸烟对支气管哮喘患者糖皮质激素治疗前后诱导痰中炎症因子的影响[J]. *中国综合临床*, 2011, 27(11): 1148-1151.
- [8] Li LB, Leung DY, Martin RJ, et al. Inhibition of histone deacetylase to expression by elevated glucocorticoid receptor beta in steroid-resistant asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(7): 877-883.
- [9] Clearie KL, Mckinlay L, Williamson PA, et al. Fluticasone/salmeterol combination confers benefits in People with asthma who smoke[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 330-338.
- [10] Li M, Zhong X, He Z, et al. Effect of erythromycin on cigarette-induced histone deacetylase protein expression and nuclear factor- $\kappa$ B activity in human macrophages in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(4): 643-650.
- [11] Jang AS, Park SW, Kim DJ, et al. Effects of smoking cessation on airflow obstruction and quality of Life in asthmatic smokers[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2010, 2(4): 254-259.
- [12] 刘国梁, 林江涛. 吸烟与支气管哮喘[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(11): 876-877.

(收稿日期: 2013-05-25 修回日期: 2013-06-07)

(上接第 3356 页)

controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(3): 342-350.

- [7] 高海锋, 陈葳. 血清 N 末端 B 型钠尿肽原检测在急性呼吸困难中的鉴别诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(2): 235-236.
- [8] 何伟, 龙江海, 张宁, 等. 219 例伴高钠血症危重患儿的临床分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(18): 2360-2361.
- [9] 菅宏蕴, 周再生, 欧秀燕, 等. 血浆置换联合连续性静脉-静脉血液滤过对急性呼吸窘迫综合征治疗的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2008, 3(26): 6-8.
- [10] Jin ZC, Yu ZX, Ji MS, et al. Application of continuous veno-venous hemofiltration in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi(Taipei)*, 2008, 88(32): 2274-2277.
- [11] Amlani GS. Continuous renal replacement therapy[J]. *J*

*Pak Med Assoc*, 2012, 62(3): 276-280.

- [12] Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(4): 765-769.
- [13] Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2): 272-284.
- [14] 吴彬, 邱海波, 王兵, 等. 压力控制通气方式的肺复张手法减轻家兔重复去复张相关肺损伤[J]. *海南医学院学报*, 2009, 15(9): 1006-1011.

(收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-06-13)