

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.026

小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床疗效分析

申 严 卓宋明 庄 虹 李 娜 余海彬

(深圳市龙岗中心医院呼吸内科 广东 深圳 518116)

摘要 目的:观察小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸对特发性肺纤维化(IPF)患者肺功能及支气管肺泡灌洗液炎症因子表达的影响。**方法:**随机将 56 例确诊为 IPF 的住院患者分为对照组和治疗组,对照组给予常规治疗,吸氧,戒烟,吸入布地奈德及乙酰半胱氨酸;治疗组在常规治疗基础上加服小剂量阿奇霉素片。动态观察两组患者治疗 3、6 个月的疗效及肺功能的改善情况;完成 2 个疗程(6 个月)治疗后,检测和比较两组支气管肺泡灌洗液相关炎症因子水平的变化。**结果:**治疗 3 个月时,两组患者的动脉血氧分压(PO_2)、肺活量(VC)、1 秒钟用力呼气容积占预计值百分比($FEV1\%pred$)、最大通气量占预计值百分比($MVV\%pred$)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比($DLCO/VA\%pred$)均较治疗前显著增加($P<0.05$);治疗 6 个月时,治疗组的有效率(20/26, 76.9%)明显高于对照组(14/30, 46.7%),且 PO_2 、VC、 $FEV1\%pred$ 、 $MVV\%pred$ 及 $DLCO/VA\%pred$ 等肺功能指标均显著高于对照组($P<0.05$);对照组支气管肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-8 浓度均较治疗前降低($P<0.05$), IL-4、IL-10、IFN- γ 浓度较治疗前无明显变化;而治疗组支气管肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-8、IL-4、IL-10 浓度均较治疗前降低, IFN- γ 浓度较治疗前明显增加($P<0.05$)。**结论:**阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸可能通过改变支气管肺泡灌洗液 IFN- γ 等炎症因子浓度有效改善 IPF 患者的肺功能。

关键词:特发性肺纤维化;阿奇霉素;布地奈德;N-乙酰半胱氨酸;肺功能

中图分类号:R563.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)05-905-04

Analysis of the Clinical Effect of Small Dose Azithromycin Combined with Inhalation of Budesonide and N-acetylcysteine on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

SHEN Yan, ZHUO Song-ming, ZHUANG Hong, LI Na, YU Hai-bin

(Department of Respiratory Medicine, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, 518116, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effects of small dose azithromycin combined with inhalation of Budesonide and N-acetylcysteine on cytokines of bronchoalveolar lavage fluid and lung function of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods:** 56 patients with IPF were randomly divided into two groups. The control group was only treated with general treatment, including oxygen uptaking, quitting smoking and inhaling Budesonide(2 mL/time, Tid) and N-acetylcysteine(3 mL/time, Tid), while the treatment group was given azithromycin (250 mg, oral, qd) based on general treatment for 60 days. The curative effect and pulmonary function parameters such as PO_2 , forced vital capacity(VC), $FEV1\%pred$, $MVV\%pred$ and $DLCO/VA\%pred$ of patients in the two groups were dynamically observed before and 3, 6 months after treatment, the related inflammatory cytokines concentration in bronchoalveolar lavage fluid were detected and compared before and 6 months after treatment. **Results:** After three months' treatment, the PO_2 , VC, $FEV1\%pred$, $MVV\%pred$ and $DLCO/VA\%pred$ of patients in both groups increased compared to those before treatment ($P<0.05$). 6 months after treatment, the efficiency of treatment group (20/26, 76.9%) was obviously higher than that of the control group (14/30, 46.7%). The PO_2 , VC, $FEV1\%pred$, $MVV\%pred$ and $DLCO/VA\%pred$ of patients in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The concentration of TNF- α and IL-8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients in control group were significantly lower ($P<0.05$), but IL-4, IL-10, IFN- γ had no obvious changes compared to those before treatment, respectively. And the concentration of TNF- α , IL-8, IL-4, IL-10 in the treatment group were reduced, the concentration of IFN- γ increased significantly compared to those before treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Small dose Azithromycin combined with inhalation of Budesonide and N-acetylcysteine could improve the lung function of patients with IPF by changing the concentrations of related inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-8, IL-4, IL-10 and IFN- γ in bronchoalveolar lavage fluid.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Azithromycin; Budesonide; N-acetylcysteine; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R563.1 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-905-04

作者简介:申严(1977-),男,博士,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病的发病机制及防治研究,

E-mail:king312312312@sina.com

(收稿日期:2014-07-12 接受日期:2014-08-08)

前言

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是间质性肺炎中最为常见的类型,其病程呈隐匿性进展,预后较差,诊断明确后的中位生存时间仅 2.5~3.5 年^[1,2]。糖皮质激素是传统治疗肺纤维化的主要药物,但仅 10%~30%的患者病情改善,寻找能有效延缓 IPF 进程的联合治疗方案具有十分重要的临床意义^[3-6]。本研究应用小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸治疗 IPF 患者,取得了较好的疗效,通过检测患者支气管肺泡灌洗液相关炎症因子浓度的变化,试图探讨其作用机制及临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取近 3 年来在我院就诊并经纤维支气管镜肺活检或胸部高分辨 CT(HRCT)表现为寻常型间质性肺炎(UIP),并排除已知原因的间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)后,确诊为 IPF 的住院患者 56 例,随机分为对照组和治疗组。入选病例符合《特发性肺间质纤维化诊断和治疗指南(草案)》(中华医学会儿呼吸病学分会 2002 年 4 月制订)的诊断标准,无支气管哮喘、肺结核、肺癌及其他系统的严重合并症,无大环内酯类过敏史。对照组男 21 例,女 9 例,平均年龄(54.65±2.76)岁,病程(0.96±0.10)年;治疗组男 18 例,女 8 例,平均年龄(55.85±2.35)岁,病程(1.01±0.24)年。两组患者性别、年龄、病程及治疗前的肺功能比较差异均无显著性意义,具有可比性,见表 1。

1.2 治疗及处理方法

对照组予以吸氧,戒烟等常规治疗,并将布地奈德(普米克令舒)1 mg(2 mL)及乙酰半胱氨酸注射液 0.3 g(3 mL)加入到氧气雾化泵中,选择氧流量为 5 L/min,待雾量稳定后,嘱患者将面罩置于口鼻处,指导患者吸入时缓慢呼吸,吸气末停留 5 s,吸入时间为 11~15 min,3 次/d,但不允许使用大环内酯类抗生素。治疗组在常规治疗基础上加服阿奇霉素片(250 毫克,口服,1 次/d),每个疗程为 3 个月,完成 2 个疗程后电话随访。

1.3 疗效观察指标及疗效判定标准

分别于治疗前和治疗 3、6 个月时检测患者平静状态呼吸室内空气条件下动脉血氧分压(PO_2)、肺活量(VC)、1 秒钟用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1),计算 FEV1 占预计值百分比(FEV1%pred)、最大通气量(maximum ventilatory volume, MVV)占预计值百分比(MVV%pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/VA%pred)。同时进行 HRCT 检查,观察胸部影像变化情况(稳定:异常影像无明显增加甚或减少;进展:表现为肺部异常影像有明显增多,出现了蜂窝肺或肺动脉高压影像);观察并记录两组患者治疗期间皮疹、肝酶升高、肌酐升高等副反应情况。疗效判定依据参考文献^[7]制定,符合下述条件 2 个或者 2 个以上者为有效:(1)咳嗽、咯痰、肺部 Velcro 啰音及呼吸困难等临床表现出现不同程度的改善,运动耐量增强;(2)HRCT 检查显示肺部影像情况稳定;(3)VC 增加 10%以上,DLCO/VA%pred 增加 15%以上。出现下述条件 2 个或者 2 个以上者为无效:(1)呼吸困难和咳嗽、咯痰等症状加重;(2)HRCT 显示肺部影像情况为进展;(3)肺功能进一步恶化,VC 下降 10%以上,DLCO/VA%pred 下

降 15%以上。

1.4 支气管肺泡灌洗液相关炎症因子浓度的检测

分别于治疗前和治疗 6 个月时进行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL),操作方法参照中华医学会儿呼吸病学分会制定的 BALF 细胞学检测技术规范进行。取胸部 CT 所示病灶较密集的肺叶灌洗,将 OLYMPUS BF-60 型纤维支气管镜前端嵌入段、亚段支气管开口,经纤支镜灌入室温下的生理盐水,每次 25~50 mL,总量 100~150 mL,立即 50~100 mmHg 的负压吸引回收灌洗液至硅塑瓶中(通常回收率 50%左右),4℃ 条件下以 3000 rpm 离心 10 min,取上清于 30 min 内立即送检,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TNF- α 、IL-8、IL-4、IL-10、IFN- γ 浓度的变化。

1.5 统计学分析

应用 SPSS13.0 软件统计、处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组总体疗效及治疗期间药物不良反应发生情况的比较

治疗 3 个月时,对照组 16 例有效(53.3%),14 例无效;治疗组 15 例有效(57.7%),11 例无效,两组的总有效率比较差异无显著性意义($\chi^2=0.107, P=0.74$)。治疗 6 个月时,对照组 14 例有效,16 例无效;治疗组 20 例有效,6 例无效,治疗组的总有效率(20/26, 76.9%)明显高于对照组(14/30, 46.7%),差异有显著性意义($\chi^2=5.35, P=0.02$)。两组在治疗 1 周内分别有 2 例(6.7%)和 3 例(11.5%)出现恶心、呕吐、咽痒等轻度不适症状,且谷丙转氨酶轻度升高,未经特殊处理自行好转,两组不良反应的发生率比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.2 两组治疗前后肺功能指标变化的比较

两组患者均完成了两个疗程(6 个月)的治疗。治疗前,两组患者的动脉血氧分压(PO_2)、肺活量(VC)、1 秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、最大通气量占预计值百分比(MVV%pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/VA%pred)等肺功能指标比较无明显差异($P > 0.05$, 表 1)。治疗 3 个月后,两组患者的 PO_2 、VC、FEV1%pred、MVV%pred 及 DLCO/VA%pred 均较治疗前显著增加($P < 0.05$, 表 1)。治疗 6 个月后,对照组患者的 PO_2 、VC、FEV1%pred、MVV%pred 及 DLCO/VA%pred 水平较治疗 3 个月时均有不同程度的降低,但 PO_2 、MVV%pred 及 DLCO/VA%pred 仍高于治疗前的水平;而治疗组患者的 PO_2 、VC、FEV1%pred、MVV%pred 及 DLCO/VA%pred 等肺功能指标均进一步改善,与对照组比较差异有显著性意义($P < 0.05$, 表 1)。

2.3 两组治疗前后支气管肺泡灌洗液相关炎症因子水平变化的比较

治疗前,两组患者支气管肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-8、IL-4、IL-10 及 IFN- γ 水平比较无明显差异($P > 0.05$, 表 2)。治疗 2 个疗程后,对照组支气管肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-8 水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),而 IL-4、IL-10、IFN- γ 水平较治疗前无明显变化;治疗组支气管肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-8、IL-4、IL-10 浓度均较治疗前明显降低($P < 0.05$),而 IFN- γ 浓度较治疗前明显增加($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后肺功能指标变化的比较

Table 1 Comparison of the Changes of lung function parameters before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Lung function	Groups	Control group(n=30)			Treatment group (n=26)		
		Before treatment	3 months after treatment	6 months after treatment	Before treatment	3 month after treatment	6 months after treatment
PO ₂ (mmHg)		60.77± 5.00	68.87± 5.71 ^a	64.17± 4.62 ^a	60.12± 5.09	70.04± 4.97 ^a	75.12± 4.89 ^{ab}
VC(L)		2.33± 0.26	2.54± 0.27 ^a	2.40± 0.25	2.35± 0.24	2.58± 0.23 ^a	2.71± 0.22 ^{ab}
FEV1% pred		55.38± 3.77	60.89± 4.25 ^a	57.10± 3.81	56.69± 3.63	61.88± 3.56 ^a	66.08± 3.59 ^{ab}
MVV% pred		54.35± 3.77	60.11± 4.50 ^a	56.76± 3.75 ^a	54.21± 3.63	60.28± 3.75 ^a	64.32± 4.21 ^{ab}
Dlco/Va% pred		59.23± 3.18	69.12± 3.83 ^a	63.51± 4.09 ^a	60.59± 2.84	70.50± 4.28 ^a	73.80± 4.20 ^{ab}

Note: a: P<0.05 compared with before treatment of the same group; b: P<0.05 compared with the control group at 6 months.

表 2 两组治疗前后支气管肺泡灌洗液相关炎症因子水平变化的比较

Table 2 Comparison of the Changes of related inflammatory cytokines concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients after treatment for 6 months between two groups($\bar{x} \pm s$)

Cytokines	Groups	Control group(n=30)		Treatment group(n=26)	
		Before treatment	6 months after treatment	Before treatment	6 months after treatment
TNF- α (pg/ml)		32.8± 4.12	15.2± 3.06 ^a	33.1± 4.56	16.9± 3.24 ^a
IL-8(pg/ml)		586.1± 56.4	360.4± 68.2 ^a	590.7± 63.4	368.1± 58.3 ^a
IL-4(pg/ml)		8.48± 0.92	9.12± 1.13	8.52± 1.08	4.15± 0.58 ^{ab}
IL-10(pg/ml)		21.73± 2.06	20.51± 2.10	20.98± 1.98	10.14± 1.26 ^{ab}
IFN- γ (pg/ml)		10.18± 1.38	9.42± 0.98	9.98± 1.00	19.57± 2.48 ^{ab}

Note: a: P<0.05 compared with before treatment of the same group; b: P<0.05 compared with the control group at 6 months.

3 讨论

IPF 以肺泡壁及其相邻支撑组织病变为主,患者表现为干咳和劳力性气促,肺功能表现为进行性限制性通气功能障碍和弥散量减少,双肺底可闻及吸气末期 Velcro 啰音,影像学特征为双下肺和靠近胸膜为主的网格、蜂窝样阴影,或呈磨玻璃样变化,其病程呈隐匿性进展,预后差。目前,临床上主要采用糖皮质激素类药物与细胞毒药物或抗氧化剂等联合治疗 IPF^[8]。研究表明 30%~40%IPF 患者单用糖皮质激素就能改善其肺功能^[9]。IPF 患者存在氧化-抗氧化失衡,特别是还原型谷胱甘肽水平下降,患者的抗氧化防御功能明显下降,因而增强机体的抗氧化防御功能有助于缓解 IPF 患者的病情。

N-乙酰半胱氨酸(NAC)不仅能直接清除氧自由基或抑制氧自由基的产生,发挥直接的抗氧化损伤作用;NAC 分子内还含有巯基(-SH),能裂解痰液粘蛋白的二硫键,从而降低痰液的粘滞性;NAC 也能刺激呼吸道上皮细胞纤毛运动,有助于痰液的清除;此外,NAC 可通过阻断 NF- κ B 的激活,抑制炎症因子的产生,减轻肺组织的炎症反应^[4,8,10]。研究发现糖皮质激素联合 N-乙酰半胱氨酸治疗能减慢 IPF 患者肺功能下降的速度,但疗效还相当有限^[11,12]。硫酸喹啉具有抑制 DNA 合成及抑制免疫应答的功能,因而强的松龙联合硫酸喹啉在 IPF 治疗中被广泛应用。但同时也有研究报道 NAC、硫酸喹啉、泼尼松三药联合治疗组的死亡率、住院率及治疗相关严重不良事件的发生率较其他组明显升高^[13,14]。因此,能有效延缓 IPF 进程的联合治疗方案仍有待于进一步研究。

布地奈德是一种局部抗炎作用效果明显的糖皮质激素,雾化吸入后不仅延长了在肺部的滞留时间,加强了肺部局部的抗

炎效果,而且能有效地减少微血管渗漏,抑制细胞因子的生成及炎症细胞迁移、活化。阿奇霉素是一种大环内酯类药物,除了具有一般抗生素的抗菌作用外,还具有独特的抗炎及免疫调节作用。实验研究发现阿奇霉素能减轻大鼠肺纤维化模型中肺组织炎症损伤和肺纤维化的程度^[15];降低大鼠肺纤维化模型中肺泡灌洗液中 IL-10 的水平,增加血清 IFN- γ 的水平^[16];同时,阿奇霉素联合糖皮质激素能改善 IPF 患者肺功能的^[17]。但未见关于阿奇霉素同时联合糖皮质激素及 NAC 治疗 IPF 的报道。本研究结果显示,小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸治疗 IPF 患者 3 个月后,虽然患者的肺功能改善与对照组无明显区别,但治疗 6 个月后,患者的肺功能改善情况明显优于对照组,表明加服阿奇霉素后具有良好的长期治疗效果。本研究中,阿奇霉素剂量较小,在治疗 IPF 的联合用药中所起的作用可能也与其独特的抗炎及免疫调节作用有关,也可能通过调节 IPF 患者相关炎症因子产生,从而减轻纤维化肺组织局部的炎症损伤,延缓肺纤维化的进程。

TNF- α 主要由单核巨噬细胞和中性粒细胞产生,是介导炎症反应的一种生物活性物质,可引起 IL-8 分泌增加。而 IL-8 对中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞有趋化作用,进一步促进炎症介质释放^[18]。IFN- γ 是 Th1 类细胞因子,不仅具有抑制成纤维细胞增生及胶原聚集的作用,还能拮抗 IL-4、TGF- β 等 Th2 类细胞因子的作用。因此,缺乏 IFN- γ 可能与成纤维细胞增生、胶原聚集及瘢痕形成等纤维化疾病有关^[19]。此外,纤维化肺组织局部的 IL-4 可通过扩大炎症反应,刺激成纤维细胞增生,促使肺泡壁基膜增厚及其纤维化,导致肺结构重塑^[20]。本研究结果显示加服小剂量阿奇霉素能明显增加患者支气管肺泡灌洗液 IFN- γ 浓度,并降低 IL-4、IL-10 浓度,更加有效地抑制炎症

反应,这可能是其对 IPF 患者产生良好的长期治疗效果的机制之一。

总之,阿奇霉素联合吸入布地奈德和 N-乙酰半胱氨酸可通过改变支气管肺泡灌洗液 IFN- γ 等炎症因子浓度改善 IPF 患者的肺功能,其确切的机制尚需要进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] Bouros D, Tzouveleakis A. Idiopathic pulmonary fibrosis: on the move [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(1):17-19
- [2] Poletti V, Ravaglia C, Buccioli M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic evaluation[J]. *Respiration*, 2013, 86(1):5-12
- [3] Israel-Biet D, Juvin K, Dang Tran K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment in 2013 [J]. *Rev Pneumol Clin*, 2014, 70 (1-2):108-117
- [4] 田莉莹,于文成.特发性肺纤维化的治疗进展[J]. *青岛大学医学院学报*, 2013, 49(3): 279-281
Tian Li-ying, Yu Wen-cheng. Development on Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. *Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis*, 2013, 49(3):279-281
- [5] Gharaee-Kermani M, Hu B, Thannickal VJ, et al. Current and emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2007, 12(4):627-646
- [6] Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12(2):105-111
- [7] 谭毅. 盐酸氨溴索联合糖皮质激素治疗特发性肺间质纤维化的临床研究[J]. *临床合理用药*, 2013, 6(3): 8-9
Tan Yi. The clinical study of ambroxol combined with glucocorticoid in the treatment of idiopathic interstitial pulmonary fibrosis[J]. *Chin J of Clinical Rational Drug Use*, 2013, 6(3): 8-9
- [8] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824
- [9] Munson JC, Kreider M, Chen Z, et al. Effect of treatment guidelines on the initial management of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(1):118-125
- [10] Homma S, Muramatsu Y, Sugino K, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in early idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2014, 145 (3 Suppl): 247A
- [11] 杨雪梅,王兴胜,魏燕,等.小剂量糖皮质激素、N-乙酰半胱氨酸联合治疗特发性肺纤维化的前瞻性随机对照研究[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2012, 5(3): 233-238
Yang Xue-mei, Wang Xing-sheng, Wei Yan, et al. A prospective randomized trial of low-dose methylprednisolone combined with N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2012, 5(3): 233-238
- [12] 沈叶,崔社怀.不同剂量糖皮质激素联合 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34 (6): 551-554
Shen Ye, Cui She-huai. Different doses of glucocorticoids combined with N-acetylcysteine in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Third Mil Med Univ*, 2012, 34 (6): 551-554
- [13] Wells AU, Behr J, Costabel U, et al. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39 (4): 805-806
- [14] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21):1968-1977
- [15] Wuyts WA, Willems S, Vos R, et al. Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model[J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(10):602-614
- [16] 马靖,何冰,李楠,等.阿奇霉素对博来霉素致大鼠肺损伤的干预作用及其机制的探讨[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25 (7): 392-395
Ma Jing, He Bing, Li Nan, et al. Intervention by azithromycin on bleomycin-induced lung injury in rat and its mechanisms [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2002, 25 (7): 392-395
- [17] 赵勇,邱容.雾化吸入布地奈德联合阿奇霉素治疗特发性肺间质纤维化[J]. *四川医学*, 2008, 29(11): 1488-1489
Zhao Yong, Qiu Rong. Clinical study of budesonide atomization and azithromycin in the treatment of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2008, 29(11):1488-1489
- [18] Pechkovsky DV, Prasse A, Kollert F, et al. Alternatively activated alveolar macrophages in pulmonary fibrosis-mediator production and intracellular signal transduction [J]. *Clin Immunol*, 2010, 137 (1): 89-101
- [19] Honda T, Imaizumi K, Yokoi T, et al. Differential Th1/Th2 chemokine expression in interstitial pneumonia [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(1):41-48
- [20] Vasakova M, Sterclova M, Matej R, et al. IL-4 polymorphisms, HRCT score and lung tissue markers in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(10):1346-1351