

表 5 各组大鼠 BALF 中 IFN- $\gamma$  的变化( $\bar{x} \pm s, n=6$ )Table 5 Changes of IFN- $\gamma$  in BALFin each group( $\bar{x} \pm s, n=6$ ) ng/L

组别	14 d	17 d	21 d	28 d
正常对照组	25.13 $\pm$ 9.71	32.89 $\pm$ 4.96	29.00 $\pm$ 5.43	29.86 $\pm$ 7.61
BLM 组	49.38 $\pm$ 13.39*	45.88 $\pm$ 11.86	34.67 $\pm$ 13.04	38.98 $\pm$ 12.85
IFN- $\gamma$ 组		32.45 $\pm$ 14.02	49.38 $\pm$ 13.39* $\Delta$	53.01 $\pm$ 26.30* $\Delta$

注:与正常对照组比较;\* $P < 0.05$ ;与 BLM 组比较; $\Delta P < 0.05$ 

### 3 讨论

IPF 的发病机制尚不明确,缺乏有效的治疗措施。许多基础实验研究证实有效的药物临床应用疗效不理想,甚至可能导致严重不良反应。1999 年 Ziesche 等<sup>[1]</sup>报道了 IFN- $\gamma$ -1b 联合小剂量泼尼松治疗 IPF 有效;但最近 Honore 等<sup>[2]</sup>报道 4 例 IPF 患者在给予 IFN- $\gamma$  治疗后很快发生急性呼吸衰竭。Carvalho 等<sup>[4]</sup>也报道了 1 例 IPF 患者在 IFN- $\gamma$  治疗后诱发急性呼吸衰竭。因此有关 IFN- $\gamma$ -1b 在 IPF 治疗中的作用尚不明确,IFN- $\gamma$  是否会诱导 IPF 患者发生肺损伤已引起了关注。

本实验中病理形态学观察发现,IFN- $\gamma$  组大鼠有较严重的肺损伤出血和胶原沉积,有加重 BLM 诱导肺损伤的趋势。许多炎症因子参与了肺损伤的过程。TNF- $\alpha$  是肺损伤过程中的关键性炎症介质<sup>[5]</sup>,而 IFN- $\gamma$  是前炎症因子,可以提高 TNF- $\alpha$  等其他前炎症因子的表达<sup>[6]</sup>。另外,TNF- $\alpha$  也可以通过上调细胞而表明 IFN- $\gamma$  受体的数量,招募细胞内的 IFN- $\gamma$  受体到细胞表面,从而增强细胞对 IFN- $\gamma$  的敏感性。本研究结果显示,IFN- $\gamma$  组大鼠血清和 BALF 中 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  含量均显著高于正常对照组和 BLM 组,因此推测 IFN- $\gamma$  致肺损伤的机制可能为 IFN- $\gamma$  促进单核/巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ ,两者相互协作,增强 TNF- $\alpha$  的细胞毒作

用,致使线粒体结构和功能改变,即线粒体肿胀,诱发产生氧自由基,同时糖氧化速率降低,ATP 合成不足,上皮细胞损伤脱落,促使或加重肺泡损伤<sup>[7,8]</sup>。本实验研究显示,IFN- $\gamma$  能增加肺损伤相关的炎症因子,有加重 BLM 诱导大鼠肺损伤的趋势,有可能促使呼吸衰竭的发生,应进一步扩大样本数验证。因此,应用 IFN- $\gamma$  治疗 IPF 应当慎重。但本实验中的肺损伤发生过程与 IPF 患者临床应用 IFN- $\gamma$  所致肺损伤是否一致尚待进一步研究。

### 参考文献:

- Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 1999, 341: 1264-1269.
- Honore I, Nunes H, Groussard O, et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 953-957.
- Szapiel S V, Elson N A, Fulmer J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude, athymic mouse [J]. Am Rev Respir Dis, 1979, 120: 893-899.
- Carvalho C R, Kairalla R A, Schettino G P, et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy in IPF [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169: 543-544.
- 邱海波, 陈德昌, 潘家琦, 等. 急性肺损伤的炎症反应机制与药物治疗探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 678-680.
- Segel M J, Izbicki G, Cohen P Y, et al. Role of interferon-gamma in the evolution of murine bleomycin lung fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285: L1255-1262.
- Kampf C, Relova A J, Sandler S, et al. Effects of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL- $\beta$  on normal human bronchial epithelial cells [J]. Eur Respir J, 1999, 14: 84-91.
- O'Connor T M, Bredin C P. Interferon-gamma toxicity in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169: 428.

(收稿日期: 2005-12-31 修回日期: 2006-05-18)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 糖皮质激素用于持续性急性呼吸窘迫综合症的疗效和安全性

持续性急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的特点是进行性炎症反应、长期机械通气、过度纤维增生和高病死率。曾有报道说糖皮质激素可提高该病生存率,最近美国学者进行了一项多中心随机对照的临床试验来验证了这一观点。该试验采用双盲法,纳入了 180 例 ARDS 患者,所有患者均服用甲基泼尼松或安慰剂至少 7 d;检测指标主要为入院 60 d 病死率,其次包括自由呼吸时间、炎症和纤维增生的生化指标以及发生感染并发症的例数。结果显示:入院 28 d 内甲基泼尼松能改善肺顺应性,增加患者自由通气时间。与安慰剂相比,甲基泼尼松不增加患者并发症的发生率,但能促进患者神经、肌肉功能的衰退。安慰剂组与甲基泼尼松组 60 d 和 180 d 住院病死率差异均无显著性 (28.6% 比 29.2%,  $P=1.000$ ; 31.9% 比 31.5%,  $P=1.000$ )。在 ARDS 发病 14 d 后入院的患者中,使用甲基泼尼松还与 60 d 和 180 d 住院病死率增高有关。结论:本试验结果并不支持糖皮质激素可改善 ARDS 患者心肺功能这一传统观点,而且在 ARDS 发病后使用糖皮质激素超过 2 周反而可能增加患者病死率。

车晋伟, 编译自《N Engl J Med》, 2006, 354: 1671-1684; 胡森, 审校