

• 综 述 •

胃癌生物标志物的相关研究进展*

邵明洋, 李文慧, 杨 静, 韩跃武[△]综述, 贾茹涵 审校

(兰州大学基础医学院生物化学与分子生物学研究所 730000)

关键词: 胃癌; 生物标志物; 诊断; 预后指标**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.060 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)10-1510-04

根据 2012 年国际癌症研究机构首次公布的全球癌症统计结果,胃癌是最常见的癌症,仅低于肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和前列腺癌^[1]。胃癌的治疗手段效果有限,虽然中晚期的胃癌通过化疗能延长部分患者的生存期,但大多数化疗疗效局限且维持时间短,2 年生存率小于 10%^[2-3]。韩国和日本的胃镜普查研究表明,胃癌筛查是减少胃癌病死率有效的策略之一^[4]。这种策略之所以有效是因为人口筛查可以及早地发现胃癌,但是如果利用临床效果好的胃癌生物标志物代替胃镜筛查,可达到更高的普及率,就能做到早发现、早诊断、早治疗。生物标志物是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能的改变或可能发生的改变的生化指标。本文综述了临床应用的或具有应用潜能的胃癌标志物研究的进展,如糖类抗原(CA)、癌胚抗原(CEA)、程序性死亡配体 1(PD-L1)、脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1(APE1)、CD44v9、DNA 甲基化、miRNAs、表皮生长因子受体(HER)家族、成纤维生长因子(FGFRs)等,并简要介绍这些标志物的应用价值。

1 CA 和 CEA

1.1 糖类抗原 199(CA19-9) CA19-9 是一种对消化道肿瘤有高度特异性的肿瘤相关抗原^[5],是唯一被美国 FDA 批准的用于胰腺癌的血清标志物。在胃癌诊断方面,CA19-9 与肿瘤的大小、淋巴结的转移和浸润深度都具有相关性,也可以作为胃癌患者独立判断的预后指标。CA242 是从人结直肠癌细胞系 COLD-05 的细胞膜内发现的一种唾液酸化的鞘糖脂抗原成分,与 CA19-9 和 CA125 一样,都是 Lewis 血型上的抗原决定簇,但 CA242 的抗原决定簇结构与 CA19-9 和 CA125 不同,具体情况还未完全阐述^[6]。CA50 是一种细胞癌变造成的细胞表面结构改变的酸酯和唾液酸糖蛋白,其在各种肿瘤中阳性检出率均较高^[7]。

1.2 CEA CEA 首先在 1965 年由 Gold 和 Freedman 在结肠癌组织提取物中分离得到^[8]。由胎儿胃肠道上皮组织、胰和肝细胞合成的糖蛋白,可于成年人的胰腺、肝脏、肠道和卵巢等器官中检测到少量表达。

1.3 临床应用 目前在临床诊断中,CEA 和 CA19-9 是胃癌较可靠的 2 种血清标志物,Sisik 等^[9]研究证实 CEA、CA19-9 与胃癌进展期具有很高的相关性。但是 CA19-9 被证实并非肿瘤特异性标志物,在许多肝胆肿瘤及胆道梗阻疾病中均可以检测到 CA19-9 的表达量增加^[10]。存在同样问题的还有 CA125、CA50,均易受肝功能及胆汁郁积的影响,导致在良性阻塞性黄疸及肝实质损害性疾病时出现假阳性,从而导致标志物特异性不高。由于血清标志物无法同时具有特异度和灵敏度高的特点导致以上指标阳性检出率偏低。数据显示 CEA、

CA19-9、CA242 以及 CA50 等指标在胃癌诊断中的阳性检出率分别为 17.67%、17.12%、20.44% 和 13.81%^[11]。因此多数学者认为联合检测避免单一检测中特异度或灵敏度低的缺点同时也可提高阳性检测率。当进行联合检测时,2 种肿瘤标志物联合的最高的阳性检测率是 CEA+CA242(30.39%),3 种标志物联合诊断最高阳性检出率是 CEA+CA19-9+CA242(35.59%)^[11]。因此,在临床检测胃癌时可采用联合检测,既可提高阳性检出率,又不会对患者造成身体和经济负担。同时经临床研究表明,在消化道肿瘤恢复患者中,肿瘤标志物假阳性检出率患者的肿瘤复发率高于肿瘤标志物阴性检出率患者。所以,治疗后恢复患者中的假阳性检出率对患者是否会复发肿瘤有预见性。腹膜转移是术后胃癌复发的最常见模式,是胃癌患者死亡的最常见的原因^[12]。腹腔冲洗细胞学检查(PLC)是检测胃癌腹膜转移程度的黄金标准,但其灵敏度相对较低,在涉及浆膜层的胃癌中灵敏度的范围是 14%~21%^[13]。对于 CEA 的阳性检测率(40.6%)远高于 PLC(23.4%),PLC 与 CEA 的阳性率与肿瘤侵袭和淋巴结转移的深度密切相关($P < 0.05$)^[13]。在胃癌切除术后腹膜转移中,与 PLC 相比,CEA 具有较高的灵敏度和较低的假阳性预测值。CEA 作为胃癌患者预后检测比 PLC 更敏感、更可靠。

2 CD44v9

CD44 是一种细胞外基质的主要的黏附分子,是透明质酸(HA)的细胞表面受体,并参与各种生物过程,例如细胞黏附、细胞迁移和癌症转移。其作为肿瘤干细胞(CSCs)的标志物已经被广泛接受^[14]。标准的 CD44 的同种型(CD44s)在造血干细胞和正常上皮细胞中显著表达,其中 CD44v9 在胃癌的增殖细胞中高表达。研究证明,相比于在非肿瘤组织中,CD44v9 在肿瘤组织中的表达更加的频繁,并且 CD44v9 的阳性免疫表达可作为早期胃癌的不良预后指标,但不能作为进展期胃癌的不良预后指标^[15],因此,CD44v9 可作为早期胃癌的一个预后生物标志物。

3 DNA 甲基化

DNA 甲基化是最广泛的一种表观遗传修饰,其经常发生于 5'端启动子 CG 岛区的胞嘧啶 5 号碳上。胞嘧啶的甲基化是由 DNA 甲基转移酶催化进行^[16]。一般来说,增加基因启动子区域的甲基化会导致基因表达减少,而转录区域的甲基化对基因表达的影响则是可变的。DNA 甲基化是使肿瘤相关基因失活的主要机制,尤其是癌细胞中的抑癌基因。基因甲基化作为标志物的优势在于可以对活检标本和无创体液如血清和胃液进行诊断和检测^[17]。甲基化高发的一些基因,如 DAPK、CDH1、GSTP1、p15 和 p16 均可在胃癌患者的血清中发现。这

* 基金项目:甘肃省省级科技计划项目(1304FKCA088)。

[△] 通信作者,E-mail:hanyuewu730000@163.com。

是胃癌细胞中血浆循环核酸释放所导致的,所以它们与胃癌组织中基因的甲基化显著相关^[18];在检测和诊断胃癌甚至在胃癌患者的术后评价中,血清中 RUNX3 甲基化有潜能作为标志物^[19];胃癌患者血清 RASSF1A 基因甲基化(34.0%)显著高于胃良性疾病患者(3.3%)。重要的是,虽然检测胃癌时,血清 RASSF1A 基因甲基化的灵敏度相对较低,但是其特异度非常高(约为 98.3%)^[20];p16 的启动子甲基化在肿瘤样品中可经常被检测到,但是在正常组织中检测不到。因此检测血清中 p16 甲基化或许可作为早期胃癌的一种有用的标志物。类似于组织,在胃癌患者的血清中,多个基因也同时发生甲基化。因此,血清基因甲基化在胃癌中十分普遍,在这些基因启动子区的异常甲基化可作为有潜能的生物标志物^[21]。

4 HER

表皮生长因子受体 1(HER1)是由表皮生长因子受体(EGFR)基因编码,是受体酪氨酸激酶超家族中的人类表皮生长因子受体家族的四个成员之一^[22-23]。它通过结合特殊配体包括表皮生长因子和转化生长因子- α 被激活^[24-25]。EGFR 的过表达不仅是胃癌中的一个不良的预后指标,还可以作为个性化的治疗的依据。HER1 也可作为胃癌药物治疗的靶点^[26]。HER2 由 ERBB2 编码,是 HER 家族中的成员。与其他 HER 家族成员不同的是 HER2 不含有与其他异源二聚体配体结合的位点和信号。胃癌中,7%~34% 的肿瘤中发现 ERBB2 扩增或 HER2 过表达^[27]。研究表明 ERBB2 扩增与胃癌的预后不良有关^[28]。

5 FGFRs

FGFRs 是受体酪氨酸激酶超家族成员,分布在多种细胞膜上。在最近胃癌基因组的研究中,FGFR2 拷贝数增加出现的概率是 9.3%,高于 EGFR(7.7%)、HER2(7.2%)或肝细胞生长因子受体(4.3%)。FGFR2 扩增在胃癌中出现的概率是 5.9%,并提出可作为胃癌预后指标^[21]。

6 PD-L1 和 APE1

PD-L1 是由抗原呈递细胞表达的 B7 超家族的共刺激分子,作为 T 淋巴细胞抑制分子存在^[24-26]。PD-L1 通过与其受体 PD-1 结合来诱导 T 淋巴细胞免疫无能或细胞凋亡^[27]。研究表明,PD-1/PD-L1 途径在肿瘤免疫和肿瘤细胞增殖中起重要作用^[28]。APE1 作为氧化还原活性蛋白,可激活许多转录因子,包括 NF- κ B 和 AP-1。其在还原状态下通过保持这些转录因子的高度保守的 DNA 结构域中的半胱氨酸残基以刺激它们的 DNA 结合活性^[14]。因此可以修复 DNA 损伤,并通过维持基因组稳定性抑制肿瘤的发生,并在多个生物过程中起重要作用。PD-L1 和 APE1 在胃癌组织中的阳性表达率分别为 50.5%(54/107)和 86.9%(93/107)^[14]。PD-L1 和 APE1 阳性表达与浸润深度、淋巴结转移、病理类型和总体生存率上都显著相关。PD-L1 在高度分化胃癌中的表达明显高于低分化胃癌。此外,APE1 和 PD-L1 在胃癌的表达中呈正相关^[14]。PD-L1 和 APE1 的高表达与胃癌的不良预后显著相关,高表达的 PD-L1 和 APE1 是胃癌标志物。

7 miRNA

miRNAs 很短,约 22 个核苷酸,高度保守的小的非编码 RNA 分子,通过与 mRNA 的 3'非编码区相结合进行基因表达的负调控,从而导致 mRNA 降解或翻译被抑制^[29]。异常的 miRNA 表达可在许多人类疾病中检测到,其中包括癌症^[30-31]。一些高表达的 miRNAs 通过抑制肿瘤抑癌基因达到致癌基因的作用,反之,低表达的 miRNAs 也可通过负调节致癌基因达到抑癌基因的作用。最近研究证明,在各种生物过程中,miR-

NAs 作为主要调节者促进肿瘤发生和发展,包括肿瘤细胞的分化、增殖、凋亡、侵袭、血管生成,以及上皮间充质转变^[29]。由于循环 miRNAs 在血清或血浆中受到保护而不会被核糖核酸酶降解并保持高度稳定性^[32],因此在癌症检测和监控中它们可作为新的潜在生物标志物。例如 miRNA-451 在胃癌中是低表达的,它的表达下调与淋巴结转移、临床分期和预后不良都密切相关^[33]。miRNA-133a 的过表达抑制胃癌细胞增殖、迁移和入侵以及诱导细胞凋亡^[34]。血浆中 miRNA-940 的低表达能够作为一个新的胃癌诊断标志物^[35]。miRNA-23b-3p 的过表达可转变体外胃癌细胞对多种化学疗法的抵抗作用^[36]。因此,功能性的 miRNAs 可能作为胃癌诊断和预后指标,并且还可作为潜在的药物作用新靶点。

8 小 结

胃镜检查是现阶段诊断胃癌的主要方法,但该检查给患者带来一定痛苦,有时需要反复检查方能确诊。能够诊断胃癌的另一种重要的途径就是应用专门针对早期胃癌的肿瘤标志物对高危人群进行筛查。肿瘤标志物检测有助于胃癌的发现,并且能够减轻患者在检查时候的痛苦,更适于进行人口筛查,但目前尚缺乏非侵袭性的、可靠的生物标志物^[37]。以所有已知的胃癌肿瘤标志物为例,肿瘤标志物研究存在问题:首先,标志物无法做到早期诊断。一些传统的肿瘤标志物通常只能用于诊断胃癌进展期,如 CA19-9 和 CEA。至于血清学检测的其他指标,如血清胃蛋白酶原和幽门螺杆菌抗体的检测,也仅仅用于高危组胃癌的初步检测,再者标志物的阳性率低,不具有统计学意义;肿瘤标志物的特异度低,并不适合进行临床诊断。如近期科研界对肿瘤新标志物 CD44v9 的研究热点已经有了新的结论^[26-27],CD44v9 是多种癌症的发生发展的潜在标志物,达不到专一特异性地对胃癌进行诊断,无法做到早期诊断。新开发的标志物仍存在机制阐述不完全的缺陷。因此,寻找到更高效、更灵敏的胃癌生物标志物仍是亟需解决的问题。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [R]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013.
- [2] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4991-4997.
- [3] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 36-46.
- [4] Oh CM, Won YJ, Jung KW, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013 [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(2): 436-450.
- [5] Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2014: featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(8): 1083-1093.
- [6] Wang J, Wang X, Yu F, et al. Combined detection of pre-operative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer pa-

- tients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14853-14863.
- [7] Huang ZB, Zhou X, Xu J, et al. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2): 170-176.
 - [8] Chen S, Chen YB, Li YF, et al. Normal carcinoembryonic antigen indicates benefit from perioperative chemotherapy to gastric carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(29): 3910-3916.
 - [9] Sisik A, Kaya M, Bas G, et al. CEA and CA 19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(7): 4289-4294.
 - [10] Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, et al. Pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(9): 972-1017.
 - [11] Tian SB, Yu JC, Kang WM, et al. Combined Detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the Diagnosis and Prognosis of Resectable Gastric Cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 6295-6300.
 - [12] Geng X, Liu H, Lin T, et al. Survival benefit of gastrectomy for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: a propensity score-matched analysis[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(10): 2781-2791.
 - [13] Li JK, Zheng M, Miao CW, et al. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(46): 7374-7377.
 - [14] Qing Y, Li Q, Ren T, et al. Upregulation of PD-1 and aPel is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(2): 901-909.
 - [15] Hirata K, Suzuki H, Imaeda H, et al. CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(2): 379-386.
 - [16] Yiping Q, Siwen D, Peng H, et al. Gene methylation in gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 23(424): 53-65.
 - [17] Voorde LVD, Speeckaert R, Gestel DV, et al. DNA methylation-based biomarkers in serum of patients with breast cancer[J]. *Mutat Res*, 2012, 751(2): 304-325.
 - [18] Lu XX, Yu JL, Ying LS, et al. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinoma progression[J]. *Cancer*, 2012, 118(22): 5507-5517.
 - [19] Wang YC, Yu ZH, Liu C, et al. Detection of RASSF1A promoter hypermethylation in serum from gastric and colorectal adenocarcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(19): 3074-3080.
 - [20] Sapari NS, Loh M, Vaithilingam A, et al. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36275.
 - [21] Duraes C, Almeida GM, Seruca R, et al. Biomarkers for gastric cancer: prognostic, predictive or targets of therapy[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(3): 367-378.
 - [22] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
 - [23] Bar-Sela G, Hershkovitz D, Haim N, et al. The incidence and prognostic value of HER2 overexpression and cyclin D1 expression in patients with gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma in Israel[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(2): 559-563.
 - [24] 徐程, 化宏金, 陈天羽, 等. PD-1/PD-L1 通路在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(9): 663-666.
 - [25] Yu H, Batenchuk C, Badzio A, et al. PD-L1 expression by two complementary diagnostic assays and mRNA in situ hybridization in small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 12(1): 110.
 - [26] Ilie M, Hofman V, Dietel M, et al. Assessment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(5): 511-525.
 - [27] Ghebeh H, Tulbah A, Mohammed S, et al. Expression of B7-H1 in breast cancer patients is strongly associated with high proliferative Ki-67-expressing tumor cells[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 751-758.
 - [28] Chen W, Zhang X, Chu C, et al. Identification of CD44⁺⁺ cancer stem cells in human gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(124): 949-954.
 - [29] Hou CG, Luo XY, Li G, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Serum MicroRNA-206 in Patients with Gastric Cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(4): 1512-1520.
 - [30] Xiang XJ, Deng J, Liu YW, et al. MiR-1271 Inhibits Cell Proliferation, Invasion and EMT in Gastric Cancer by Targeting FOXQ1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1382-1394.
 - [31] Li X, Li H, Zhang R, et al. MicroRNA-449a inhibits proliferation and induces apoptosis by directly repressing E2F3 in gastric cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5): 2033-2042.
 - [32] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(30): 10513-10518.
 - [33] Su Z, Zhao J, Rong Z, et al. MiR-451, a potential prognostic biomarker and tumor suppressor for gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9154-9160.
 - [34] Gong Y, Ren J, Liu K, et al. Tumor suppressor role of miR-133a in gastric cancer by repressing IGF1R[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(10): 2949-2958.
 - [35] Liu X, Kwong A, Sihoe A, et al. Plasma miR-940 may serve as a novel biomarker for gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3589-3597.
 - [36] An Y, Zhang Z, Shang Y, et al. miR-23b-3p regulates the

chemoresistance of gastric cancer cells by targeting
ATG12 and HMGB2 [J]. Cell Death Dis, 2015, 6 (5):
e1766.

[37] Ferlay J,Shin HR,Bray F,et al. Estimates of worldwide
burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J
Cancer,2010,127(12): 2893-2917.

(收稿日期:2017-01-03 修回日期:2017-02-26)

• 综 述 •

大环内酯类抗菌药物在支气管扩张症中的应用*

武文娟¹综述,张国俊²审校

(1. 河南省安阳市第三人民医院呼吸内科 455000;2. 郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 456400)

关键词:大环内酯类; 抗菌药物; 支气管扩张症; 感染

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 10. 061 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)10-1513-04

支气管扩张症是一种气道慢性炎症,可因各种原因所引起,病理特征是支气管树的病理性、永久性扩张,临床特点为支气管-肺部的化脓性感染,即反复咳嗽、咳脓样痰,或伴有咯血^[1],其特征为慢性细菌感染、肺部症状反复加重,以及中性粒细胞引起的气道炎症。支气管扩张症主要是由感染引起的,因为广泛的抗菌药物治疗和疫苗的使用,其患病率已逐渐下降。由于高分辨率计算机断层显像扫描在诊断中的广泛使用,支气管扩张症的患病率有所增加^[2]。

支气管扩张症是发生在呼吸道的一种慢性疾病,病史漫长,病理损伤不可逆转,由于下呼吸道反复发生感染,尤其是当发生支气管的广泛性扩张时,使得患者的肺组织和肺功能遭遇严重损害,引致呼吸功能障碍,或造成慢性肺源性心脏病,患者的日常生活质量受到严重影响。反复发作一方面给患者带来的生理及心理方面的负担,也给社会造成沉重的经济负担。一份流行病学的研究报道称,自 1993—2006 年,美国的支气管扩张症的住院率显著增加,平均成本住院治疗费用是 7 827 美元/人次^[3]。

支气管结构异常和支气管上皮细胞的损伤导致纤毛清除黏液功能障碍和分泌物滞留,最终造成下呼吸道慢性细菌性感染和炎性反应^[4]。绿脓杆菌(即铜绿假单胞菌)是支气管扩张症最常见的病原体。慢性呼吸道感染伴随着肺功能逐渐下降^[5],导致生活质量受影响和病死率增加^[6-8]。因此,支气管扩张症治疗的目标是治疗原发病,充分引流痰液,控制呼吸道感染和减轻慢性炎症^[4]。目前治疗方案没有明确界定,并在很大程度上仍然是经验用药^[9],尽管这样,患者往往仍有持续的症状和肺功能下降。现实已经很迫切地需要对其治疗进行更多的研究^[10-11]。

因大环内酯类药物具有抗菌作用,该类抗菌药物可用于治疗慢性气道炎症,这个治疗过程始于 50 年前。但在 20 世纪 80 年代的初期,越来越多的学者开始关注大环内酯类药物的抗炎活性,对于弥漫性泛细支气管炎(DPB)患者,经长期口服红霉素治疗后,该类患者的 5 年生存率得到了显著提高。DPB 是发生于呼吸性细支气管的慢性炎症。长期红霉素维持治疗 DPB 能显著提高患者的 5 年生存率。据流行病学资料统计,1984 年,就 5 年生存率而言,未经红霉素治疗的 DPB 患者仅为 55%,而 DPB 患者中有铜绿假单胞菌定植的则低至 8%。随着红霉素广泛应用于 DPB 患者的治疗中,1995 年,DPB 患者及有铜绿假单胞菌定植的 DPB 患者 5 年生存率均较前有了明显提高,前者已上升到了 94%。红霉素、罗红霉素、阿奇霉素或

克拉霉素等的维持治疗,即小剂量长疗程(>2 个月),均可使患者的临床症状和肺功能得到改善。另外研究发现,患者经长期小剂量红霉素治疗后,尽管痰中的监测到药物浓度较低,但收到了明显的治疗效果,说明低剂量红霉素治疗 DPB 的重要机制并不是依赖其抗菌作用,而是利用了其抗炎活性^[8]。

抗菌药物治疗是支气管扩张症急性加重期治疗的基石。而支气管扩张症稳定期的下呼吸道长期使用大环内酯类在一些慢性炎性气道疾病,特别是囊性肺纤维化和 DPB 等,已被证明其有效性,作为一种延伸,它逐渐被用于非囊性肺纤维化支气管扩张症患者的治疗^[12]。大环内酯类药物已扩展为一个同时具有抗菌和抗炎作用的抗菌药物^[13-16],感染和炎症形成了支气管扩张症发病机制的“恶性循环”,这表明长期大环内酯类药物通过降低微生物负荷和抑制炎症可能是有益的。然而,长期的抗菌药物对支气管扩张症的作用机制仍不清楚和存在争议。现将 1997—2013 年长期低剂量大环内酯类抗菌药物在成人支气管扩张症中的应用情况综述如下。

1 支气管扩张症稳定期气道定植菌与炎性反应的关系

处于支气管扩张症稳定期的患者中,下呼吸道内可定植微生物,这些微生物有潜在的致病性,这个比例可以达到 60%~80%。病原微生物的定植可能与病情有关,轻者可以不存在定植菌,重者则常有定植菌存在。流感嗜血杆菌在病情比较重的患者中,其他可定植于下呼吸道的微生物还有如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌。长期反复咳嗽、咳大量脓痰的患者,以及反复发生下呼吸道感染,伴气流严重阻塞的患者,这些患者通常生活质量比较低,往往见到铜绿假单胞菌定植于这样的患者气道内。

Wilson 等^[6]研究了支气管扩张症患者的痰菌对生活质量的影

* 基金项目:河南省安阳市重大科技攻关项目(20140326)。