文章编号:1000-5404(2013)05-0421-05

论著

阿奇霉素通过抑制 Th17 细胞功能活性改善小鼠哮喘炎症

冉雪梅[1],赵 燕[1],黄 毅[2],王长征[2],程晓明[2],蒋幼凡[1] (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院呼吸内科[1];400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室[2])

[摘要] **目的** 研究阿奇霉素对 Th17 应答增强致气道以中性粒细胞浸润为主的小鼠哮喘炎症的作用。**方法** 采用卵蛋白(OVA) + 内毒素(LPS)联合致敏,OVA 激发的方法建立 Th17 应答增强致气道中性粒细胞浸润为主的哮喘小鼠模型,48 只 BALB/c 雌性小鼠随机分为对照组、哮喘组、阿奇霉素组、地塞米松组($n=12$)。采用 HE 染色观察肺组织病理改变;小鼠肺功能仪检测气道高反应性(airway hyperreactivity, AHR);肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)行细胞分类计数;ELISA 检测外周血 OVA 特异性 IgE 及 BALF 中 IL-17、TNF-α、IL-8、IL-5 和 IFN-γ 浓度;Q-PCR 检测肺组织 Th1、Th2 和 Th17 细胞分化。**结果** 用 OVA 联合 LPS 的方法可以复制既有 Th2 活化和肺内嗜酸性细胞增多,又有 Th17 表达增强和明显中性粒细胞炎症的哮喘小鼠模型。与哮喘组比较,阿奇霉素组气道炎症细胞浸润明显改善,特别是中性粒细胞比例显著降低($P<0.05$)。同时还有 BALF 中 IL-17、TNF-α、IL-8、IL-5 水平显著降低($P<0.05$);肺组织 Th17 细胞分化减少($P<0.05$)以及 AHR 改善($P<0.05$)。而地塞米松组与哮喘组比较,虽然 BALF 嗜酸性细胞比例显著降低,但 BALF 中细胞总数、IL-17、TNF-α、IL-8 水平及肺组织 Th17 细胞分化均无明显差别($P>0.05$)。**结论** 阿奇霉素可抑制 Th17 细胞分化、减少炎症介质分泌从而抑制炎症细胞浸润,由此减弱 Th17 应答增强致气道中性粒细胞增高的小鼠哮喘炎症。

[关键词] 阿奇霉素;Th17 细胞;中性粒细胞;哮喘
[中图法分类号] R562.25; R967; R978.15 [文献标志码] A

Azithromycin improves inflammation by suppressing functions of Th17 cells in a mouse allergic asthma model

Ran Xuemei[1], Zhao Yan[1], Huang Yi[2], Wang Changzheng[2], Cheng Xiaoming[2], Jiang Youfan[1] ([1]Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [2]Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Objective To determine the effect of azithromycin on the inflammation in Th17-mediated mouse allergic asthma model with increased neutrophils around airways. Methods Th17-mediated mouse allergic asthma model with increased neutrophils around airways was established by sensitization with ovalbumin (OVA) and LPS, and challenge with OVA. Forty-eight healthy female BALB/c mice were randomly divided into 4 groups, control, asthma group, azithromycin group and dexamethasone group. Pathologic changes of lung tissue were observed by microscopy. Non-invasive measurements of airway resistance were used to measure allergen-induced airway hyperreactivity (AHR). Total cells and cell proportions in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were observed. The concentrations of OVA-specific IgE in the serum and of IL-17, TNF-α, IL-8, IL-5, and TNF-γ in the BALF were measured by ELISA. The polarizing levels of the Th1, Th2 and Th17 cells were detected by Q-PCR. Results Combining OVA and LPS could establish a mouse model of allergic asthma with Th2 activation and eosinophils increase in the lung, and simultaneously, enhanced Th17 expression and apparent neutrophilic inflammation. Compared with the asthma group, azithromycin attenuated inflammatory cells infiltration in airway, and decreased N% significantly ($P<0.05$). Moreover, the levels of IL-17, TNF-α, IL-8, and IL-5 in the BALF were reduced in azithromycin treated group ($P<0.05$). In addition, azithromycin effectively attenuated Th17 cells differentiation in lung tissue ($P<0.05$) and reduced AHR ($P<0.05$). However, in the dexamethasone group, even though E% in the BALF was reduced significantly

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研计划重点项目(2011-1-050)
[通信作者] 蒋幼凡,E-mail:zengzuo1992@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121127.1729.003.html(2012-11-27)

compared to asthma group, there was no significant difference between the dexamethasone group and asthma group in total cell number, levels of IL-17, TNF-α, and IL-8 in the BALF and differentiation of Th17 cells in lung tissue ($P > 0.05$). **Conclusion** Azithromycin can attenuate inflammation in Th17-mediated mouse allergic asthma model with increased neutrophils around airways. The underlying mechanism may be the inhibition of inflammatory cells infiltration by reducing Th17 differentiation and decreasing secretion of inflammatory mediators.

[**Key words**] azithromycin; Th17 cells; neutrophil; asthma

Supported by the Key Project of Medical Research of Chongqing Municipal Health Bureau (2011-1-050). Corresponding author: Jiang Youfan, E-mail: zengzuo1992@sina.com

哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。过去的大量研究报道嗜酸性粒细胞是哮喘慢性气道炎症主要的效应细胞之一。但是近年研究报道,在急性哮喘患者诱导痰中检出大量中性粒细胞[1],并且在重症、难治性哮喘中,气道中性粒细胞数量也有明显升高[2]。这些研究均提示中性粒细胞可能参与了哮喘慢性气道炎症的发生发展。Th17细胞是新发现的$CD4^+$ T细胞亚群,它通过分泌细胞因子IL-17参与中性粒细胞浸润为主的哮喘[3]。这类哮喘对激素治疗反应差,因此有必要寻求治疗这类哮喘的全新抗炎药物。研究发现,新大环内酯类抗生素阿奇霉素除有抗菌作用外,还具有抗炎效能[4]。本研究旨在观察阿奇霉素对Th17应答为主致气道中性粒细胞增高的小鼠哮喘模型的干预作用并初步探讨相关机制,旨在为临床中性粒细胞增多的哮喘治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及材料

6~8周龄雌性清洁级BALB/c小鼠,体质量16~20 g(第三军医大学实验动物中心)。卵蛋白(OVA)、内毒素(LPS)、乙酰胆碱、地塞米松(美国Sigma公司);$Al(OH)_3$凝胶(美国赛默飞世尔公司);阿奇霉素(东北制药集团);小鼠IL-17、TNF-α、IL-8、IL-5和TNF-γ及OVA特异性IgE的ELISA试剂盒(美国R&D公司);逆转录试剂盒(大连宝生物工程),Q-PCR扩增试剂盒(美国罗氏公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 48只小鼠随机分为4组($n=12$)。①哮喘组,致敏:第0、6天按0.1 mL/10 g给予4%水合氯醛麻醉小鼠后固定,用镊子夹出舌头使其歪向一侧,沿咽喉壁缓慢滴加PBS混合液(含OVA 100 μg和LPS 0.1 μg)50 μL,同时腹腔注射$Al(OH)_3$混悬液(含OVA 100 μg)200 μL。激发:于第13天以1% OVA雾化吸入1 h,连续3 d。OVA激发后小鼠出现烦躁、抓耳、打喷嚏、喘息等症状。②阿奇霉素组,致敏与激发方法同哮喘组,但每日激发前1 h按50 mg/kg腹腔注射阿奇霉素溶液0.1 mL,连续3 d。③地塞米松组,致敏与激发方法同哮喘组,但每日激发前1 h按5 mg/kg腹腔注射地塞米松溶液0.1 mL,连续3 d。④对照组,用等量PBS液替代致敏和激发给药。

1.2.2 气道高反应性(AHR)测定 在末次OVA激发24 h后,采用emka小鼠肺功能仪行AHR测定,以生理盐水做基线对照。乙酰胆碱浓度为3、6、12、25 mg/mL。

1.2.3 外周血清与BALF收集与保存 在肺功能测定24 h后随机选取6只鼠,以4%水合氯醛麻醉,挖眼球取血,收集血清-80 ℃保存留作OVA特异性IgE检测。取血后打开胸腔,行支气管肺泡灌洗,共3次,每次入量为1 mL,回收率>80%为合格标本,计细胞总数,后离心收取上清液,-80 ℃保存留作细胞因子检测,沉淀重悬涂片,Wright-Giemsa染色,行细胞分类计数。

1.2.4 BALF上清中细胞因子和血清OVA特异性IgE的检测 BALF中IL-17、TNF-α、IL-8、IL-5和TNF-γ和血清OVA特异性IgE的测定采用小鼠ELISA试剂盒检测。严格按照试剂盒操作指南操作。

1.2.5 肺匀浆中Th1、Th2、Th17细胞检测 随机选6只小鼠,剪切右下肺做匀浆,行定量聚合酶链式反应(Q-PCR)检测Th1、Th2、Th17细胞核转录因子T-bet、GATA-3、RORγt,了解Th1、Th2、Th17细胞表达情况,反应条件及引物为:退火温度60 ℃,T-bet:正义链5′-CAACCAGCACCAGACAGAGAT-3′,反义链5′-ACCAAGACCACATCCACAAAC-3′,产物大小126 bp;GATA-3:正义链5′-CCAGGCAAGATGAGAAAGAGTG-3′,反义链5′-ATAGGGCGGATAGGTGGTAATG-3,产物大小149 bp;RORγt:正义链5′-TTCAGTATGTGGTGGAGTTTGC-3,反义链5-AAAAA-GACTGTGTGGTTGTTGG-3,产物大小151 bp。

1.2.6 肺组织病检 剪取小鼠左侧肺叶置于10%多聚甲醛溶液中,脱水后以石蜡包埋、切片、HE染色,采用德国LEICA DMIRB荧光倒置显微镜观察肺组织病理改变。

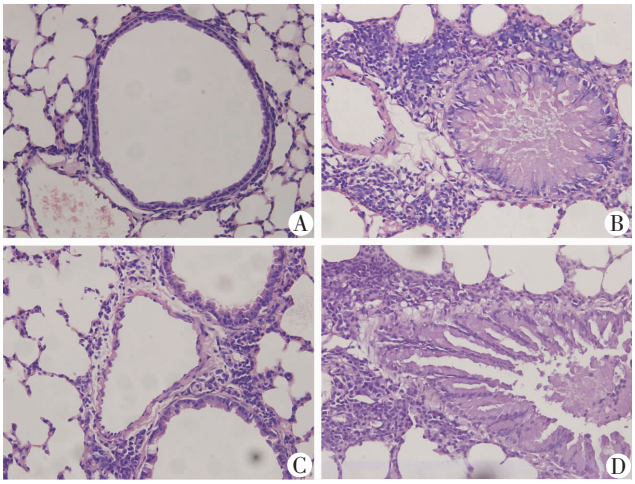
1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件,数据以$\bar{x} \pm s$表示,多组间比较行单因素方差分析。

2 结果

2.1 各组小鼠肺组织病理学改变

哮喘组肺内支气管黏膜下、支气管及血管周围炎性细胞(中性粒细胞为主)浸润明显,支气管内可见黏液栓,支气管壁和基底膜增厚;阿奇霉素组中肺组织炎症细胞浸润情况较哮喘组明显减轻,但未完全消失;地塞米松组中肺组织炎症改善不明显。对照组中未见上述气道炎症(图1)。



A:对照组;B:哮喘组;C:阿奇霉素组;D:地塞米松组

图 1　各组小鼠肺组织病理学变化　(HE ×400)

2.2　AHR 测定

使用乙酰胆碱分 4 个浓度梯度测定 Penh 值后计算增长倍数:[R(测)- R(基)]/ R(基)。在浓度 25 mg/mL 时,哮喘组 AHR 明显高于对照组($P<0.05$);阿奇霉素组 AHR 与哮喘组和地塞米松组相比均有显著改善($P<0.05$,表 1)。

表 1　各组小鼠不同浓度乙酰胆碱气道高反应性测定结果($n=12$, $\bar{x}\pm s$)

组别	0 mg/mL	3 mg/mL	6 mg/mL	12 mg/mL	25 mg/mL
对照组	0	0.23±0.31	0.81±0.20	1.18±0.35	1.90±0.59
哮喘组	0	0.57±0.56	1.23±0.70	2.95±1.31^{a}	6.03±1.38^{a}
阿奇霉素组	0	0.45±0.34	1.14±0.55	2.37±0.97^{a}	3.86±1.03^{ab}
地塞米松组	0	0.54±0.43	1.19±0.54	2.73±0.39^{a}	5.22±0.88^{ac}

a: $P<0.05$,与对照组比较; b: $P<0.05$,与哮喘组比较; c: $P<0.05$,与阿奇霉素组比较

2.3　各组小鼠外周血 OVA 特异性 IgE 浓度比较

哮喘组 0VA 特异性 IgE 浓度[(13.70±1.20)μg/μL]较对照组升高明显($P<0.05$);与哮喘组相比,阿奇霉素组[(12.99±0.99)μg/μL]并无显著减少($P>0.05$),地塞米松组[(7.48±0.45)μg/μL]较哮喘组显著减少($P<0.05$)。

2.4　各组小鼠 BALF 细胞分类计数

哮喘组中性粒细胞、嗜酸性粒细胞比例较对照组均显著增高($P<0.05$),且哮喘组中性粒细胞比例高于嗜酸性粒细胞比例;经阿奇霉素治疗后,BALF 细胞总数以及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞比例较哮喘组均显著减少($P<0.05$)。地塞米松组嗜酸性粒细胞比例较哮喘组有不同程度减少($P<0.05$),但是中性粒细胞比例较哮喘组稍有增加($P<0.05$,表 2)。

表 2　各组小鼠肺泡灌洗液细胞分类计数($n=6$,$\bar{x}\pm s$)

组别	细胞总数 ($\times10^5$)	中性粒细胞 (%)	嗜酸性粒细胞(%)	淋巴细胞 (%)	单核细胞 (%)
对照组	2.21±0.22	9.25±0.91	0	14.17±1.25	76.58±1.92
哮喘组	4.43±0.34^{a}	42.23±2.53^{a}	16.20±1.60^{a}	32.70±2.29^{a}	7.87±0.62^{a}
阿奇霉素组	3.11±0.16^{ab}	33.67±2.50^{ab}	13.80±1.24^{ab}	46.65±1.52^{ab}	5.88±0.38^{a}
地塞米松组	4.17±0.18^{ac}	46.97±4.02^{abc}	7.75±0.71^{abc}	34.43±2.88^{ac}	10.85±0.74^{ac}

a: $P<0.05$,与对照组比较;b: $P<0.05$,与哮喘组比较;c: $P<0.05$,与阿奇霉素组比较

2.5　各组小鼠 BALF 细胞因子比较

哮喘组 IL-17、TNF-α、IL-8、IL-5 浓度均较对照组明显升高($P<0.05$);阿奇霉素治疗后,IL-17、TNF-α、IL-8 浓度较哮喘组和地塞米松组均有明显下降($P<0.05$);阿奇霉素组 IL-5 水平较哮喘组也有降低($P<0.05$);阿奇霉素组、哮喘组和地塞米松组 TNF-γ 水平均低于对照组($P<0.05$,表 3)。

表 3　ELISA 检测各组小鼠肺泡灌洗液细胞因子浓度($n=6$,$\bar{x}\pm s$)

组别	IL-17(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(ng/L)	IL-5(ng/L)	IFN-γ(ng/L)
哮喘组	88.74±5.73^{a}	66.81±4.27^{a}	322.36±18.6^{a}	22.97±1.78^{a}	579.94±57.57^{a}
阿奇霉素组	43.48±4.07^{ab}	29.55±2.03^{ab}	148.48±13.93^{ab}	12.84±1.14^{ab}	713.78±63.07^{ab}
地塞米松组	82.84±7.82^{ac}	62.20±5.66^{ac}	314.46±17.26^{ac}	6.99±0.55^{abc}	782.20±42.41^{ab}
对照组	5.83±0.32	9.54±0.82	52.39±4.58	2.08±0.14	1 045.19±63.14

a: $P<0.05$,与对照组比较;b: $P<0.05$,与哮喘组比较;c: $P<0.05$,与阿奇霉素组比较

2.6　各组小鼠肺匀浆中 Th1、Th2、Th17 细胞比较

以对照组 Ct 值为比较基准,计算其余各组 Th1、Th2、Th17 各自的细胞核转录因子 T-bet、GATA-3、RORγt 基因表达增长倍数。哮喘组中 Th2、Th17 细胞表达较对照组增多($P<0.05$);与哮喘组和地塞米松组比较,阿奇霉素组肺组织中 Th17 细胞、Th2 细胞表达均显著减少($P<0.05$);地塞米松组 Th17 细胞表达与哮喘组相比并无明显减少($P>0.05$,表 4)。

表 4　Q-PCR 检测各组小鼠肺织中 3 种效应 T 细胞核转录因子表达水平($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	T-bet	GATA-3	RORγt
对照组	1	1	1
哮喘组	0.80±0.07^{a}	1.85±0.17^{a}	3.53±0.35^{a}
阿奇霉素组	0.85±0.07^{a}	1.55±0.12^{ab}	2.74±0.22^{ab}
地塞米松组	0.92±0.04^{ab}	1.36±0.11^{ab}	3.35±0.33^{ac}

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与哮喘组比较;c:$P<0.05$,与阿奇霉素组比较

3　讨论

Th17 细胞是近来发现的不同于 Th1 和 Th2 的另一种 $CD4^+$ T 细胞的新亚型,具有分泌 IL-17 的特性。其分泌的 IL-17 可诱导粒细胞产生,中性粒细胞趋化因子和 G-CSF 抗凋亡的性能,从而促进中性粒细胞募集[5-6],并且在 LPS 刺激应答产生的中性粒细胞中检测到了 IL-17 mRNA[7]。因此 Th17 细胞应答在中性粒细胞炎症中有重要作用。越来越多的研究[8]发现,气道中性粒细胞数目在哮喘中有升高,并且中性粒细胞数量与哮喘严重程度相关,但激素无法有效治疗这类哮喘,因此这类哮喘患者迫切需要新的药物。作为新的大环内酯类药物如阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素等,在发挥抗菌作用同时还可通过影响白细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的细胞因子分泌,或者直接作用于多种细胞因子来抑制炎症介质的释放、降低气道反应性、

进行免疫调节[9-10]。阿奇霉素与其他大环内酯药物相比,具有良好的胃肠耐受性、组织渗透力和半衰期长,并是依从性和药效均较乐观。

本研究为了阐明阿奇霉素对 Th17 应答为主致气道中性粒细胞增多的哮喘的可能作用及相关机制,使用 OVA 与 LPS 联合致敏,OVA 激发的方法构建哮喘小鼠模型。哮喘组小鼠病理检查可见气道周围大量炎症细胞浸润,支气管内可见黏液栓,气管壁增厚;气道反应性增高明显;血清 OVA-IgE 水平增高;BALF 中存在嗜酸性粒细胞,这些特征均符合哮喘病理生理改变,但本模型还显示气道炎症以中性粒细胞浸润为主,同时 BALF 中,中性粒细胞所占比例最大,这些特点有别于传统的嗜酸性粒细胞增多的哮喘,更符合中性粒细胞增多的哮喘病理生理改变。为了明确中性粒细胞增多是否与 Th17 细胞应答有关,本研究拟同时检测 Th17 细胞的表达。ROR-γt 是维甲酸相关核孤儿受体家族成员之一,为 Th17 细胞分化的特异性转录因子[11],因此我们通过检测 ROR-γt 水平以观察 Th17 细胞表达。本研究发现哮喘鼠肺组织中 Th17 细胞的表达和 BALF 中性粒细胞比例较对照组平行升高,表明 Th17 应答增强导致气道中性粒细胞增多,证实我们成功地构建了 Th17 应答为主致气道中性粒细胞增高的小鼠哮喘模型。

Verleden 等[12]发现,大环内酯药物可减弱 BALF 中性粒细胞浓度,并且可以显著改善肺功能。本研究在哮喘动物模型的基础上,通过阿奇霉素干预,发现小鼠 BALF 中的中性粒细胞比例和气道反应性均较哮喘组明显下降($P<0.05$)。这与 Verleden 等[12]研究结果一致。提示阿奇霉素可以抑制气道中性粒细胞募集且降低气道反应性,为了进一步研究阿奇霉素治疗过程中,中性粒细胞分泌减少和气道反应性改善的免疫机制,我们拟观察阿奇霉素对与中性粒细胞募集、气道反应性有关的重要炎症因子 IL-17、TNF-α、IL-8 的影响。Th17 细胞分泌的 IL-17 被视为中性粒细胞募集的间接趋化因子,它可诱导上皮细胞和内皮细胞产生 IL-8[13],从而趋化募集中性粒细胞至气道。有趣的是,本研究显示阿奇霉素可减少 BALF 中 IL-17 水平,而 Beigelman 等[14]认为阿奇霉素对 IL-17 无明显影响。造成这种差异的原因可能是该研究中小鼠哮喘模型为典型的嗜酸性粒细胞增多为主,中性粒细胞炎症不及本研究中明显,导致 IL-17 基础水平就较低,故阿奇霉素对 IL-17 的作用不显著;而且该研究中皮下给药方式较本研究腹腔注射的药物生物利用度低。研究[15]还发现 Th17 细胞不仅分泌 IL-17 同时还可分泌 TNF-α。TNF-α 可导致哮喘患者气道中性粒细胞募集并且引发气道高反应性[16]。在本研究中,经过阿奇霉素治疗后,BALF 中的 TNF-α 水平较哮喘组有明显下降($P<0.05$)。这与先前研究[17]结果基本一致。众所周知:IL-8 是中性粒细胞募集的重要细胞因子,它可激活中性粒细胞并且刺激它们产生趋化因子、释放大量的反应性氧离子、蛋白酶及细胞因子。Verleden 等[12]发现阿奇霉素治疗可减少 BALF 中 IL-8 水平,我们的结果也再次证实了阿奇霉素可抑制 IL-8 分泌。为了深入研究阿奇霉素作用于 IL-17、TNF-α、IL-8 的分子机制,观察阿奇霉素是否通过抑制初始 T 细胞向 Thl7 细胞分化而起作用,我们检测了哮喘小鼠经阿奇霉素治疗后 Th17 细胞表达情况,结果发现阿奇霉素治疗后肺组织中 Th17 细胞表达减少,表明阿奇霉素可抑制 Th17 的分化,导致气道炎症介质 IL-17、TNF-α、IL-8 分泌减少,进而减少气道中性粒细胞聚集和活化、降低气道反应性,由此来发挥其抗炎功能。

本实验还显示阿奇霉素可减弱 BALF 中 IL-5 水平且平行减少嗜酸性粒细胞浓度,提示阿奇霉素对嗜酸性粒细胞炎症亦有益。与阿奇霉素疗效不同,经地塞米松治疗后,中性粒细胞比例较哮喘组反而增加,这可能是因为激素可抑制中粒细胞凋亡[18]。

本研究发现在 Th17 应答为主致气道中性粒细胞增高的小鼠哮喘模型中,阿奇霉素可抑制 Th17 细胞的分化,减少 IL-17、TNF-α、IL-8 等炎症介质分泌、从而调节炎症细胞浸润发挥抗炎功能。此研究展示了阿奇霉素在动物模型中的抗炎作用,为未来评估阿奇霉素治疗中性粒细胞浸润为主的哮喘中的作用和长期预后的随机临床试验提供一定的实验依据。

参考文献:

[1] 李志伟, 马千里, 张巧, 等. 急性哮喘气道炎症表型与激素治疗反应性的关系[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(10): 987-990.

[2] Choi J S, Jang A S, Park J S, *et al*. Role of neutrophils in persistent airway obstruction due to refractory asthma[J]. Respirology, 2012, 17(2): 322-329.

[3] Cosmi L, Liotta F, Maggi E, *et al*. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis [J]. Allergy, 2011, 66(8): 989-998.

[4] Shinkai M, Rubin B K. Macrolides and airway inflammation in children [J]. Paediatr Respir Rev, 2005, 6(3): 227-235.

[5] Kolls, J K, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation [J]. Immunity, 2004, 21(4): 467-476.

[6] Ouyang W, Kolls J K, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation [J]. Immunity, 2008, 28(4): 454-467.

[7] Ferretti S, Bonneau O, Dubois G R, *et al*. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger [J]. J Immunol,

2003, 170(4): 2106-2112.
[8] Louis R, Lau L C, Bron A O, *et al*. The relationship between airways inflammation and asthma severity [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(1): 9-16.
[9] Amsden G W. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(1): 10-21.
[10] Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis [J]. Paediatr Drugs, 2007, 9(2): 107-118.
[11] Ivanov I I, McKenzie B S, Zhou L, *et al*. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17$^+$ T helper cells [J]. Cell, 2006, 126(6): 1121-1133.
[12] Verleden G M, Vanaudenaerde B M, Dupont L J, *et al*. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(5): 566-570.
[13] Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, *et al*. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells [J]. Blood, 2010, 115(2): 335-343.
[14] Beigelman A, Gunsten S, Mikols C L, *et al*. Azithromycin attenuates airway inflammation in a noninfectious mouse model of allergic asthma [J]. Chest, 2009, 136(2): 498-506.
[15] Weaver C T, Hatton R D, Mangan P R, *et al*. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages [J]. Annu Rev Immunol, 2007(25): 821-852.
[16] Thomas P S, Heywood G. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma [J]. Thorax, 2002, 57(9): 774-778.
[17] Ivetic-Tkalcevic V, Bosnjak B, Hrvacic B, *et al*. Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 539(1/2): 131-138.
[18] Ohkaru Y, Arai N, Ohno H, *et al*. Acute and subacute effects of dexamethasone on the number of white blood cells in rats [J]. J Health Sci, 2010, 56(2): 215-220.

(**收稿**:2012-09-29;**修回**:2012-10-30)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2013)05-0425-01

个案与短篇

外伤性肾假性动脉瘤1例

刘 杰,陈 伟 (400038 重庆,第三军医大学西南医院放射科)

[**关键词**] 假性动脉瘤;肾外伤;CTA
[**中图法分类号**] R816.2 [**文献标志码**] B

假性动脉瘤(pseudoaneurysm,PSA)为各种原因导致血管损伤,血液自血管破裂口流出在动脉周围组织间隙内形成血肿,动脉瘤壁由动脉外膜和局部血管破裂形成的血肿及周围结缔组织构成,并与动脉腔相通,而无真正的动脉壁结构[1]。肾假性动脉瘤临床少见[2],分肾外型和肾内型两类,以肾内型多见。本院收治1例,报告如下。

1 临床资料

患者,男性,56岁。2012年1月26日患者因高处坠落致腰背部疼痛15 d,加重伴肉眼血尿1 d,于2012年2月10日到我院急诊科就诊。患者行常规治疗7 d后,仍诉血尿不止。体格检查:神志清楚,轻度贫血貌,左肾区叩击痛(+),胸廓挤压征(+)。实验室检查:血常规:白细胞(WBC)11.43×10^9/L,血小板(PLT)331×10^9/L。凝血5项:纤维蛋白原(Fib)4.73 g/L。影像检查:2012年2月10日CT显示:左肾中下份可见新月形稍高密度影,CT平均值60 Hu,增强后无强化,临近肾皮质断裂,肾实质见不均匀低密度影,近肾盂处可见结节状异常强化影,直径7 mm。2012年2月17日患者复查CT显示:近肾盂处异常强化影明显增大,直径17 mm。2012年2月19日CT血管成像(computed tomography angiography,CTA)显示:左肾中下份可见球形高密度影,由左肾动脉前支下段发出。冠状位及矢状位重建:显示部分瘤体进入肾盂。2012年2月19日肾动脉造影术:左肾中下份可见团状造影剂外溢,其内可见涡流征象。确诊为左肾中下份外伤性动脉瘤并行左肾假性动脉瘤栓塞术治疗,术后恢复良好。

2 讨论

肾假性动脉瘤通常由于创伤,或者由于医源性伤害,如经皮肾活检、内窥镜结石手术、经皮肾镜取石术、局部肾切除术等[3]引起,患者通常症状不明显,但有危及患者生命的自发性出血的潜在危险[4],及早的影像学诊断显得尤为重要。

影像学检查主要依靠CT、彩色多普勒超声及肾动脉造影,磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)应用较少。肾假性动脉瘤在彩超上表现为肾实质或肾窦内的无回声区,其内有丰富的血流信号。CT表现为在增强后瘤体明显强化,与同层大血管强化一致,呈结节状或球形,多位于肾门及肾窦内,CTA能显示瘤体及供血动脉。肾动脉造影敏感性和特异性高,能够直接显示动脉瘤部位与血管的关系,同时进行栓塞治疗。

(下转430页)

[**通信作者**] 陈 伟,电话:(023)68765419,E-mail:landcw@hotmai.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130115.1727.004.html(2013-01-15)