

- 册, 2001, 22(3):122~124
- [10] Drew RH, Perfect JR, Srinath L, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin/dalfopritin in patients intolerant of or failing prior therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46:775~784
- [11] Werner G, Klare I, Witte W. Association between quinupristin/dalfopristin resistance in glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* and the use of additives in animal feed. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17:401~402
- [12] Rybak MJ. Therapeutic options for Gram~ positive infections. *J Hosp Infect*, 2001, 49(Supplement A):S25~S32
- [13] Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, et al. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, lfoxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin/dalfopritin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43:421~423
- [14] Zurenko GE, Yage BH, Schaadt RD, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Ag Chemother*, 1996, 40:839~845
- [15] Rybak MJ, Herscherger E, Moldovan T, Grucz RG. In-vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinupristin/dalfopritin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Ag Chemother*, 2000, 44:1062~1066
- [16] Noskin GA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant Enterococci: Emerging problems and new prospects for management. *Annals Academy of Medicine*, 2001, 30(3): 320~331
- [17] 江一帆. 世界最新药物手册. 第 1 版·北京: 中国医药科技出版社, 1994, 80~82
- [18] Miyata A, Araake M, Ogawa H, et al. Effect of arbekacin on the production of toxic shock syndrome toxin 1 by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot*, 2001 Jul, 54(7):372~381
- [19] Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J*, 2002, 78(921):385~392
- [20] 徐锦霞, 赵银, 赵玉兰. 磷霉素治疗临床耐药菌感染. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(8):480~483
- [21] Sgarabotto D, Cusinato R, Narne E, et al. Synercid plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections: evaluation of 5 cases. *Scand-J-Infect-Dis*, 2002, 34(2): 122~126
- [22] Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *S. aureus* lower respiratory infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16 (Suppl 1), S31~S34
- [23] 张黔恒, 伍杰雄. 去甲万古霉素与万古霉素抗 MRSA 作用的药物经济学研究. *中国药理学杂志*, 2000, 35(7):482~484

银杏叶制剂对肺间质纤维化的治疗作用探讨

陈建 (北京大学第一医院 北京 100034)

中图分类号: R286; R969

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-03-0027-03

肺间质纤维化目前发病机制尚未完全明了, 近年该病发生有增多趋势, 临床疗效差, 患者往往因呼吸衰竭而死亡。因此, 对肺间质疾病的发病机制和治疗的研究日益受到重视, 希望探索出治疗肺纤维化的新的途径。银杏叶制剂就是其中之一。

1 肺间质纤维化的发病机制

目前, 肺间质纤维化发病机制尚未完全明了, 肺间质纤维化发病过程可概括为肺肺炎和肺纤维化两个阶段。肺实质损伤发生可能与遗传因素、病毒感染、免疫功能异常等因素有关。致肺纤维化的损伤因素首先引起肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤, 随后引起肺泡巨噬细胞(AM)活化, 既而单核/巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润, 炎症细胞及其释放的炎症细胞因子介导了肺实质损伤, 引起肺肺炎的发生。肺泡巨噬细胞活化及其释放的细胞因子和炎症介质在肺肺炎中起重要作用。IL-1 β 和 TNF- α 都是具有广泛生物活性的细胞因子, 对多种免疫活性细胞有重要的调节作用, 在肺纤维化动物模型中, 肺组织及 AM 的 IL-1 β 、TNF- α mRNA 和蛋白表达明显升高, BALF 中 IL-1 β 和

TNF- α 的活性明显升高。IL-1 β 和 TNF- α 不仅介导了肺肺炎期的肺损伤, 对以后的纤维化也有重要作用。中性粒细胞在肺肺炎中的作用日渐引起重视, IPF 病人 BALF 的中性粒细胞数目较正常人增高, 中性粒细胞来源的活性氧化物和中性粒细胞崩解后释放的蛋白水解酶既对肺组织有直接损伤作用, 又能促进肺泡巨噬细胞释放其他炎症细胞因子。此外, 淋巴细胞、肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞在肺肺炎的发生中均起一定的作用。在肺肺炎阶段, TNF- α 、IL-1 β 、PDGF-B 及 IGF-1、ET-1 明显增高, 引起炎症反应过程。在肺损伤、肺肺炎发生的同时即开始了肺纤维化的始动过程, 肺泡巨噬细胞来源的生长因子是肺纤维化发生的重要原因。TGF- β 是重要的致纤维化生长因子, TGF- β 能刺激成纤维细胞增殖和胶原合成; 促进胶原蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸、蛋白聚糖等在细胞外基质中沉积, 减少细胞外基质的降解。PDGF 和 IGF-1 也是重要的致纤维化生长因子, 能刺激平滑肌细胞增殖, 刺激成纤维细胞增殖和胶原合成。近年来, 金属蛋白酶和组织型金属蛋白酶抑制剂比例失调在肺纤维化胶原代谢紊乱

的作用已引起重视。

近年来,随着对肺纤维化发病的认识的提高,在治疗方面有了一定的进展。细胞因子拮抗剂治疗;利用有抗炎、抗纤维化作用的细胞因子治疗肺纤维化已经在动物模型中取得了一定的疗效。抗氧化剂治疗肺纤维化是研究的热点之一。肾上腺皮质激素是传统的抗炎药物,近年来对其抗炎作用的机制有了新的认识,该类药物能抑制转录因子 NF- κ B 和 AP-1 活性,下调多种细胞因子的基因表达。尽管这类药物有多种副作用,但目前仍然是治疗 IPF 急性期和活动期病人的首选药物。人们也在探索新的更好的抗炎药物。肺表面活性物质、红霉素及阿奇霉素^[9]均有抗炎作用,是治疗肺间质纤维化的新的途径。此外,基因治疗也在研究和实验中。

2 银杏叶制剂治疗肺间质纤维化

银杏叶制剂是银杏属植物银杏 (*Ginkgo biloba* L.) 的叶,含 20 多种黄酮类及萜类、酚类、微量元素和氨基酸,具有改善心、脑血管循环,抗病毒、抗菌消炎和抗过敏等作用。近年研究表明,银杏内酯是血小板激活因子 PAF (platelet-activating factor) 受体拮抗剂,它可抑制中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性细胞及血管内皮细胞等炎性细胞和血小板聚集以及其产生的 PAF,此外,抑制中性粒细胞超氧自由基的生成、溶酶体酶的释放等。抑制 PAF 和嗜酸性细胞之间复杂相互作用导致的连续炎症及 PAF 诱导的气道持续性炎症反应,同时抑制 PAF 引起微血管通透性增高及微血管的渗出。有研究表明:从银杏叶中分离的成分 Biopary1 对核糖核酸酶的活性有调节作用,可以防止或逆转各组织的纤维变性,降低免疫性疾病免疫蛋白不正常升高^[1,2,3]。目前仅有一例报道,复方银杏叶冲剂在慢性乙型肝炎早期纤维化中具有一定疗效^[4]。国外研究表明:PAF 受体在博来霉素肺纤维化模型肺组织及肺泡巨噬细胞中的表达是上调的^[5],而 PAF 受体拮抗剂 WEB 2086 可使肺纤维化减轻^[6]。笔者在动物试验中证实银杏叶制剂(百路达)在大鼠肺纤维化模型中确有一定疗效。实验以 Wistar 雄性大鼠为研究对象,经乙醚麻醉,气管内一次性注入博来霉素(5mg/kg)制成肺间质纤维化模型。随后分为二组,模型组动物分别于 1、2 和 4 周处死;治疗组动物在模型制备 2h 后,经胃管注入百路达 0.05g(经注射用水稀释),以后每日 1 次胃管注入此剂量百路达,动物分别于 1、2 和 4 周处死;设对照组,不制肺纤维化模型,气管插管内注入生理盐水 0.5mL,1 周后处死。各组动

物处死后提取肺组织行病理观察、胶原蛋白测定及 Northern 杂交;支气管肺泡灌洗液(BALF)行 ELISA 测定;肺泡巨噬细胞行 NF- κ B 活性测定。病理标本经 HE 染色及 MASSON 染色分别显示肺泡炎及肺间质纤维化程度。对照组肺泡结构正常,未见肺泡炎及肺纤维化病变。模型组 1 周时,肺泡腔及肺间质内大量炎性细胞浸润,肺泡上皮细胞脱落,出现严重的肺泡炎改变,模型组 4 周时肺间质成纤维细胞聚集,胶原沉积增多,肺泡结构破坏,形成肺纤维化,模型组 2 周病变介于 1 周与 4 周之间。治疗组与同期模型组比较,病变程度减轻,病变范围减小。病理半定量结果经非参数秩和检验示:模型组 1、2、4 周与对照组比较,有显著性差异($P < 0.01$),说明肺间质纤维化模型制备是成功的;治疗组 2、4 周分别与模型组 2、4 周比较,亦有显著性差异($P < 0.05$);在模型组 1 周,其主要病理改变为肺泡炎,无明显纤维化,故治疗组 1 周与模型组比较,肺泡炎有显著性差异($P < 0.05$),而纤维化阶段二者无显著差异。肺组织胶原蛋白测定模型组 4 周与对照组比较,胶原蛋白水平明显增高,有显著差异($P < 0.01$)。治疗组 4 周后胶原蛋白水平有所降低,与模型组同期比较,有显著差异($P < 0.01$)。肺泡巨噬细胞 NF- κ B 活性。模型组 1 周后肺泡巨噬细胞 NF- κ B 活性较对照组明显升高,有显著差异($P < 0.05$);2 周后降至正常,4 周后低于正常,但与对照组比较均无显著差异;治疗组 1 周后 NF- κ B 活性比模型组 1 周明显降低(47.3%),有显著差异($P < 0.05$)。肺组织 TGF- β mRNA 表达 Northern 杂交显示:正常肺组织基本不表达 TGF- β ,在模型组 1、2 周 TGF- β mRNA 表达明显增高,高峰位于 1 周后,治疗组 1 周肺组织 TGF- β mRNA 表达与模型组 1 周比降低 22%,有显著性差异($P < 0.05$),2 周组降低 18%,差异无显著性。支气管肺泡灌洗液 TGF- β 蛋白水平测定,模型组 1、2 周肺泡灌洗液 TGF- β 蛋白水平较对照组明显增高,经 F 检验,有显著性差异($P < 0.05$),其高峰位于 1 周后。治疗组 1、2 周 TGF- β 蛋白水平与模型组同期比较均有所降低,两组比较,有显著性差异($P < 0.05$)。可见在肺间质纤维化模型中百路达可使大鼠肺纤维化从病理上有所减轻,胶原蛋白合成减少。肺间质纤维化是早期为肺泡炎,晚期以间质纤维化为特征的一组疾病。银杏叶制剂作为 PAF 受体拮抗剂,可能抑制 PAF 等炎性因子而减轻肺泡炎,从而使肺纤维化程度减轻。TGF- β 是纤维化发生中重要的细胞因子,

对细胞增殖、激活胶原转录,细胞外基质合成有重要作用,银杏叶制剂在肺纤维化中抑制 TGF-βmRNA 的表达亦说明百路达具有抗纤维化的作用。百路达减轻肺纤维化病变的可能机制是其抑制 NF-κB 活性,从而使其调控的 TGF-βmRNA 表达及其蛋白分泌降低,而使肺泡炎及纤维化的程度减轻^[7]。从我们的实验结果看,银杏叶制剂治疗肺间质纤维化将是一条中西医结合治疗肺间质纤维化的可能措施。

3 银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的前景

近年肺间质纤维化发生有增多趋势,临床疗效差,患者往往因呼吸衰竭而死亡。特别是国内经历 SARS 后,部分病人遗留肺间质病变。寻求可行的治疗肺间质纤维化的措施已成为研究的热点。尽管随着对肺纤维化发病的认识的提高,在治疗方面有了一定的进展,但是受条件的限制,细胞因子拮抗剂、基因治疗等治疗用于临床为时尚早,激素及免疫抑

制剂因其副作用在临床应用受限。探讨银杏叶制剂治疗肺间质纤维化将是一条中西医结合治疗肺间质纤维化的可能措施。

参考文献

[1] 耿秀芳. 银杏叶近期研究概况. 吉林中医药, 1992, 5:41~42
[2] 李俊义, 成丽. 银杏叶资源开发与应用研究概况. 华西药杂志, 1994, 9(1):39~40
[3] 杨义芳, 吴国友. 银杏叶药理研究概况. 现代应用药学, 1995, 6(12): 5~9
[4] 李薇, 戴庆棠, 刘作恩等. 复方银杏叶冲剂治疗慢性乙型肝炎早期纤维化的初步观察. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(10): 593~595
[5] Chen-J, Ziboh V, Giri-SN. Up-regulation of platelet-activating factor receptors in lung alveolar macrophages in the bleomycin-hamster model of pulmonary fibrosis. J-Paharmacol-ExpTher, 1997 Mar, 280 (3):1219~1227
[6] Giri-SN, Sharma-AK, Hyde-DM et al. Amelioration of bleomycin-induced lung fibrosis by treatment with the platelet activating factor receptor antagonist WEB 2086 in hamsters. Exp-lung-Res, 1995 Mar-Apr, 21(2):287~307
[7] 陈建, 何冰, 刘新民等. 银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(6):441~443

肠球菌属耐药机制与新抗菌药物研究进展

王睿 裴斐 (中国人民解放军总医院 北京 100853)

中图分类号:R378 文献标识码:B 文章编号:1672-3384(2003)-03-0029-06

肠球菌属细菌为条件致病菌,可以引起人体多种组织脏器的严重感染。近年来肠球菌属细菌所致感染有不断增加的趋势,已成为医院感染的重要致病菌。而且从临床标本分离的肠球菌属细菌中有许多为多重耐药菌株,特别是氨基糖苷类高水平耐药肠球菌(HLAR)以及耐万古霉素肠球菌(VRE)的出现,给临床治疗带来了很大的困难。现将肠球菌属耐药机制与新抗菌药物研发进展阐明如下。

1 肠球菌属细菌耐药性的流行病学与耐药机制

1.1 肠球菌属细菌的耐药现状

肠球菌属细菌与其他革兰阳性球菌相比,具有更强的固有耐药性;多数肠球菌属对头孢菌素类、克林霉素、磺胺类、氨基糖苷类等呈多重耐药(见表 1)^[1]。

据 1994 年美国国家医院感染监测系统资料显示,肠球菌所致的医院感染占医院感染总数的 10%,位于金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠杆菌之后居第四位。16%的尿路感染、12%伤口感染与 9%的菌血症由肠球菌属引起。美国 1994 年近 14%的医院重症监护病房内的获得性耐万古霉素肠球菌属,不仅对万古霉素耐药,也对青霉素类、

表 1 肠球菌属对常见抗生素的耐药现状⁽⁷⁾

| 药物 | 固有耐药性 | 获得耐药性 |
|---------|--------|--------|
| 青霉素 | + | + |
| 头孢菌素 | + | |
| 耐酶青霉素 | + | |
| 氨基糖苷类 | + | |
| 克林霉素 | + | |
| 氨基糖苷类 | +(低水平) | +(高水平) |
| SMZ-TMP | + | |
| 红霉素 | | + |
| 四环素 | | + |
| 万古霉素 | | + |

高浓度氨基糖苷类以及几乎所有抗生素耐药^[2]。目前在美国,肠球菌属引起机会性感染,每年可达 80 万例,并需花费约 5 亿美元^[3]。国外资料表明,肠球菌属细菌耐药率较高,尤其是屎肠球菌几乎对所有常见的抗生素耐药。我国的部分资料显示,肠球菌属居医院感染病原菌第 13 位,主要引起尿路感染、肺部感染、菌血症、心内膜炎、腹腔感染、脑膜炎等。1996~1998 年上海中山医院 769 株肠球菌属对常见抗生素的药敏试验结果表明,VRE 占肠球菌属总数