

特发性肺纤维化的发病机制及药物治疗研究进展

满红霞¹, 肖培云^{1*}, 杨永寿², 那凯歌¹, 谭巧云¹ (1.大理大学药学与化学学院, 云南 大理 671000; 2.云南省昆虫生物医药研发重点实验室, 云南 大理 671000)

摘要: 特发性肺纤维化是一种以两肺间质纤维化伴蜂窝状改变为特征的疾病, 其发病率及死亡率逐年增高, 且生存期较短, 愈后极差, 几乎与恶性肿瘤无异。因此, 特发性肺纤维化发病机制和治疗也成为国际医学界的研究热点。本文就其发病机制和药物治疗研究进展进行了综述, 为今后的进一步研究提供参考。

关键词: 特发性肺纤维化; 发病机制; 细胞因子; 药物治疗

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)08-1024-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.031

Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Advances in Cytokine Treatment

MAN Hongxia¹, XIAO Peiyun^{1*}, YANG Yongshou², NA Kaige¹, TAN Qiaoyun¹ (1.College of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali 671000, China; 2.Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali 671000, China)

ABSTRACT: Idiopathic pulmonary fibrosis is a kind of two pulmonary fibrosis disease characterized with honeycomb change, its incidence and mortality rate increased year by year, and lifetime is short, the poor prognosis is almost the same with malignant tumor. Therefore, pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis has become the focus in the international medical community. The paper reviewed the disease mechanism and drug treatment research progress, to provide a reference for the further research.

KEY WORDS: idiopathic pulmonary fibrosis; pathogenesis; cytokines; clinical medication

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)属于特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)中的一种, 在病理上多呈现出普通型间质性肺炎(Usual interstitial pneumonitis, UIP)的组织病理学特征, 主要是肺泡结构破坏、细胞外基质大量沉积、炎症细胞的浸润以及纤维化伴蜂窝肺的形成^[1-2]。临床症状主要为干咳、呼吸困难, 最终因呼吸衰竭而死亡^[3]。IPF 主要受遗传因素和外界环境因素的影响, 如细菌或病毒感染、药物、吸烟以及环境污染等^[4]。其发病机制较为复杂, 故治疗方案也受到限制, 本文从 IPF 的发病机制及药物治疗的研究 2 个方面对近年来的相关研究进行综述。

1 发病机制

IPF 的发病机制尚不清楚, 国内外还没有确切的定论, 目前认为它是肺损伤、免疫反应、炎症

反应和纤维化 4 个要素的综合作用。各种细胞因子以及蛋白参与其中, 并起重要作用。

1.1 细胞因子

IPF 是一种能导致肺功能降低、呼吸衰竭的疾病。在肺修复过程中, 促纤维化和抑制纤维化 2 类细胞因子的作用失去平衡, 从而导致肺功能受损。因此, 细胞因子在肺纤维化过程中发挥着重要的作用。

1.1.1 转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) TGF- β 在肺纤维化的炎症、损伤和修复过程中是一个关键性的细胞因子, 也是最强的致纤维化的细胞因子^[5]。其在肺组织中的作用包括: ①TGF- β 可促进细胞质基质的合成。②促进纤维细胞的增殖, 并促使成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。人体中的半胱氨酸组织蛋白酶(cysteine cathepsins, Cats)可抑制成纤维细胞向肌成纤维细

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360634、81060329); 云南省教育厅科学研究基金项目(2011Z053); 云南省科技计划项目(2015FA025)

作者简介: 满红霞, 女, 硕士生 Tel: 18313001105 E-mail: 1049747853@qq.com *通信作者: 肖培云, 女, 硕士, 教授, 硕导 Tel: 15808729786 E-mail: xpy990120@126.com

胞的转化。而 TGF- β 通过促进胱抑素 C 的表达,抑制 Cats 的降解,从而促进纤维化的发展^[6]。③促使炎症细胞的表达,释放大量的各种细胞因子。④促血管生成。Hanumegowda 等^[7]在 IPF 患者的血液中发现促血管生成因子表达含量增加。TGF- β 作为血管新生刺激因子,可刺激血管内皮生长因子的表达,诱导血管内皮细胞增殖,促进血管生成。⑤抑制肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AECs)的增殖^[8]。

1.1.2 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) CTGF 是近年来研究发现具有促纤维化作用的一种生长因子,主要位于增殖的 II 型 AECs 和活化的成纤维细胞中,可刺激成纤维细胞增殖和分泌胶原,促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[9]。

1.1.3 白细胞介素(interleukin, IL) 目前共发现 30 余种不同类型白介素。在白介素家族因子中, IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13 可通过促进纤维细胞的增殖分化,减少细胞质基质的降解,抑制 IL-12 的合成等多种途径促进纤维化的发展^[10-13]。IL-7、IL-10、IL-12、IL-18 主要是通过抑制炎症细胞因子、调节免疫 2 种途径实现抑制肺纤维化发展的作用^[14-17]。

1.1.4 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) TNF 主要是由受损的 AECs 释放出来,刺激纤维细胞的增殖。TNF- α 可通过调节激酶-特异丝裂原活化蛋白激酶途径增加 TGF- β 的表达含量,促进纤维化发展。TNF- α 能激活核转录因子 κ B(NF- κ B),活化的 NF- κ B 反过来又能促进 TNF- α 的增加,二者相互作用^[18]。有研究发现, TNF- α 可以减轻博来霉素诱导的肺纤维化以及炎症细胞的浸润,其机制可能与调节肺组织微环境有关。

1.1.5 胰岛素样生长因子结合蛋白-5(insulin-like growth factors binding protein 5, IGFBP-5) IGFBP-5 是一种运载胰岛素生长因子的载体蛋白,是 IGFBP 家族中唯一能够与成纤维细胞的 ECM 紧密结合的蛋白因子。研究发现, IGFBP-5 可促进间质细胞过度分泌胶原和纤连蛋白,是一类促炎因子^[19]。

1.1.6 层黏连蛋白(laminin, LN) LN 广泛存在于细胞基底膜基质中,能诱导细胞的黏着、生长与分化,吸引、黏附肺上皮细胞、成纤维细胞以及炎症细胞,并刺激 T 淋巴细胞和巨噬细胞分泌淋巴因子,促进成纤维细胞和上皮细胞胶原的合成。

因此 LN 含量的增加可导致炎性细胞积聚于基膜底部,引起肺组织损伤,从而直接导致肺纤维化^[20]。

1.1.7 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) 由于 bFGF 可以促进胶原纤维的合成和成纤维细胞的增生,所以被认为是与肺纤维化有关的一种新的细胞因子。在血管的形成、促进伤口愈合、修复组织、促进组织再生以及神经组织生长发育的过程中, bFGF 起着非常重要的作用。据研究发现,通过抑制 bFGF 及其相关细胞因子的表达可以抑制肺纤维化的发展^[21]。

1.1.8 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF) HGF 作为一种具有多功能的细胞因子,能刺激多种细胞的分化、增殖以及形态的变化^[22],其主要通过加速降解和减少 ECM 的产生来达到抑制肺纤维化的目的。TGF- β 是一种严重致肺纤维化的因子,而 HGF 可以抑制 TGF- β 的表达,从而达到缓解肺纤维化症状的目的。

1.1.9 CXC 趋化因子 CXC 趋化因子是家族因子中唯一能以不同方式调节血管重塑的因子。一些 CXC 趋化因子包含 ELR 基序的 3 个氨基酸(谷氨酸-亮氨酸-精氨酸), ELR+趋化因子能促进血管生成, ELR-趋化因子主要是抑制血管生成。研究发现,在博来霉素诱导的肺纤维化模型中,趋化因子的存在能有效抑制炎症发生和促血管生成。CXC 趋化因子的配体 CXCL1-3 和 CXCL5-8 与血管重塑及血管生成有关,主要是通过结合不同的 CXCR2 受体对血管内皮细胞发挥效应^[7]。

1.2 低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor related protein, LRP)

LRP 作为多配体受体蛋白,它不仅参与脂质代谢,更在肺纤维化中发挥作用。Lam 等^[23]在用博来霉素或 TGF- β 诱导的肺纤维化模型小鼠中发现, LRP 通过小分子抑制剂 iCRT3 可直接抑制 β -链蛋白的表达。这证实了博来霉素对缺乏 LRP5 的小鼠无诱导致肺纤维化的作用,并且 LRP5 可以激活 TGF- β 这一作用受到支持。

1.3 骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)

在人类特发性肺纤维化和博来霉素诱导的小鼠肺纤维化中, II 型 AECs 可以上调 OPN。Kato 等^[24]证实了 OPN 的诱导表达是通过激活取决于人肺腺癌细胞(human lung adenocarcinoma cells, A549)和小鼠肺上皮细胞信号通路的细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signalregulated protein

kinase, ERK)。此外, OPN 能促进 A549 的增殖和正常人肺成纤维细胞的迁移。通过干扰 RNA 或中和抗体抑制这 2 种反应可以抑制 OPN。这项研究的结果表明, 细胞应激诱导通过 ERK 信号通路可以上调 II 型 AECs 中的 OPN, 并且 OPN 的上调可能在肺纤维化发生中发挥作用。

1.4 基质金属蛋白酶(matrix metal-loproteinases, MMPs)/金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)

MMPs/TIMPs 是缓解肺纤维化的一类重要蛋白酶, 能够降解 ECM, 修复病变组织。其表达受多种细胞因子的调控, 如 TGF- β 可上调 MMP-2 和 TIMP-1 的表达含量, 但对 MMP-1、MMP-3 和 TIMP-2 表达则具有下调作用。其中 MMP-2、MMP-9 主要降解 IV 型胶原、纤维连接蛋白、基膜成分等细胞外基质, 而肺基膜的损伤与肺纤维化发生、发展的关系极为密切。

1.5 克拉氏细胞分泌蛋白 16(Clara cell secretory 16-kD protein, CC16)

CC16 是由呼吸道上皮的克拉细胞分泌, 具有免疫调节和抗炎的特性, 可以抑制炎症介质 γ -干扰素和 TNF- α 等。CC16 在血清中的含量能反应肺上皮组织的损伤程度。Tsoumakidou 等^[25]报道 IPF 患者身体中的 CC16 含量明显高于正常组。因此可见, 肺纤维化与固有免疫相关蛋白的表达异常有关。

1.6 乏氧调控因子 miR-210

缺氧是 IPF 一个突出的临床特点, 但缺氧能促进纤维化疾病的发展这一结论尚未探索清楚。研究证实^[26], 在缺氧条件下, miR-210 可通过减少 c-myc 抑制剂 MNT 促进成纤维细胞的增殖, 并且提出了在 IPF 患者中可能存在反馈回路, 缺氧通过刺激 miR-210 的表达促进 IPF 纤维母细胞的增殖, 进而加重缺氧。Fasanaro 等^[27]发现在乏氧条件下 miR-210 也参与促血管新生的过程。这为 IPF 的血管新生机制提供了理论依据。

1.7 细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)

SOCS 作为细胞因子信号传导的负调节物, 在肺纤维化中发挥重要作用。SOCS-1 的表达与 IPF 患者症状的严重程度相关联, 所以它可能是反应肺纤维化疾病严重程度的警示器。研究发现, 通过检测 IPF 患者 SOCS-1 含量, 发现其水平明显低于正常组, 而 IL-4 水平高于正常组。这提示 SOCS-1

可能通过降低细胞因子 IL-4 的表达, 从而在 IPF 中发挥重要作用^[28]。

2 药物治疗的研究进展

目前, 治疗特发性肺纤维化的传统药物主要是糖皮质激素和免疫抑制药物, 如环磷酰胺、秋水仙碱等, 但药效不是很理想, 且不良反应大。近年来对特发性肺纤维化疾病中医药疗法的研究取得了一定的进展, 细胞因子治疗也已成为治疗特发性肺纤维化最有前景的手段之一。

2.1 中药治疗

2.1.1 丹红 近期有学者对丹红注射液治疗肺纤维化进行了考察^[29]。丹红注射液的主要成分是丹参和红花。前者具有减轻肺水肿、抗纤维化以及促进纤维化吸收的功能。后者中的红花黄色素能抑制肺纤维化的发展。实验结果表明丹红能显著改善肺功能, 且提高患者的生存率。

2.1.2 化纤定喘汤 化纤定喘汤是由甘肃省天水市第一人民医院自行研制, 由人参、川贝、浮石等多种常见药材制成, 具有活血化瘀、开胸理气、化痰止咳等作用。胥美娟等^[30]对肺纤维化患者进行了治疗观察, 发现其效果明显优于传统使用的糖皮质激素, 可延长患者生命, 且具有无毒、无不良反应的优点。

2.2 细胞因子治疗

2.2.1 TNF- α 抑制剂 TNF- α 作为肺纤维化的一种重要调节因子, 能刺激巨噬细胞、上皮细胞和间质细胞分泌各种炎性细胞趋化因子, 促使细胞增殖及合成 ECM, 从而导致纤维化。TNF 抗体或 TNF 拮抗剂可明显抑制胶原蛋白的沉积和纤维化的发生, 是有效的潜在药物, 针对这一作用机制, 可尝试研发对人体安全而有效的 TNF- α 抗体和受体的抗体药物。

2.2.2 TNF- β 抑制剂 TNF- β 主要由活化的单核巨噬细胞产生, 促进细胞增殖分化和中性粒细胞的吞噬功能, 是重要的炎症因子。经研究发现, TNF- β 拮抗剂和 TNF- β 可溶性受体能够部分抑制用博来霉素诱导的肺纤维化动物模型的纤维化进展。因此, TNF- β 抑制剂、TNF- β 单克隆抗体以及 TNF- β 信号传导通路抑制剂有望成为治疗肺纤维化疾病的新药。

2.2.3 尼达尼布(Nintedanib) Nintedanib 是一种有效的三重酪氨酸激酶抑制剂和生长因子强效拮抗剂, 能够抑制 bFGF、血管内皮生长因子和血小

板衍生生长因子。采用 Nintedanib 治疗,能有效减缓肺功能下降,提高 IPF 患者的生活质量^[31]。

2.3 抗纤维化药物

吡非尼酮是最新发现具有抗肺纤维化的生物制剂,目前在一些国家已成为治疗 IPF 的首选药物。吡非尼酮是一种具有抗纤维化、抗炎和抗氧化活性的药物,并已被证明在动物模型中是某些细胞因子和生长因子的调节剂,如 TGF- β 1、TNF- α 、bFGF 等。尽管其确切的作用机制目前尚不清楚,但吡非尼酮被认为对 IPF 的发病途径起抑制作用^[32]。

2.4 抗氧化治疗

一氧化碳(CO)本身具有强效的抗炎和抗氧化作用,CO-HbV 可通过减少炎性细胞、细胞因子和由炎症细胞产生的活性氧簇,从而对肺纤维化的发生起到抑制作用。这是博莱霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中,通过 CO 发挥抗氧化和抗炎的作用,达到抑制肺纤维化效果的首次发现^[33]。

2.5 基因治疗

Mcgee等^[34]对 48 例轻微或中等程度 IPF 或慢性阻塞性肺病患者的肺组织样本进行有针对性的基因转录分析。观察结果显示,相比轻微的 IPF 和慢性阻塞性肺病,在中等程度患者中的 ECM 基因(CATHK、COL1A1、COL3、MMP1、MMP7、IL-1RN)表达有所增加。而 CH3L1 和 MMP7 基因在 IPF 的严重程度方面呈现出性别和疾病相互作用的一种趋势,这将是未来研究的一个重要潜在课题。

3 展望

目前 IPF 的发病机制主要认为是肺损伤、修复过度、细胞因子分泌异常的综合结果,新的观点有血管新生机制和免疫失衡^[35],但其机制尚未完全探明。近年来,中药治疗肺纤维化受到人们广泛关注,也获得一定的效果。针对其发病机制,开发关于各种细胞因子的治疗方案成为新的研究方向。与传统的药物相比,细胞因子治疗具有靶向作用,目标明确,能有效快速减缓病情,延长患者寿命。相信在不久的将来,高效、低毒、低不良反应的抗 IPF 靶向制剂将问世。

REFERENCES

[1] SAKAI N, TAGER A M. Fibrosis of two: Epithelial cell-fibroblast interactions in pulmonary fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 911-921.

[2] PARDO A, SELMAN M. Role of matrix metalloproteases in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl 1): S9. Doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S9. eCollection 2012.

[3] RAQHU G, COLLARD H R, EQAN J J, 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.

[4] SPAQNOLO P, ROSSI G, CAVAZZA A. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical implications [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(8): 1005-1017.

[5] PARK S, AHN J Y, LIM M J, et al. IM-412 inhibits transforming growth factor beta-induced fibroblast differentiation in human lung fibroblast cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(2): 268-273.

[6] KASABOVA M, JOULIN-GIET A, LECAILLE F, et al. Regulation of TGF- β 1-driven differentiation of human lung fibroblasts: emerging roles of cathepsin B and cystatin C [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(23): 16239-16251.

[7] HANUMEGOWDA C, FARKAS L, KOLB M. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? [J]. *Chest*, 2012, 142(1): 200-207.

[8] MORI M, KIDA H, MORSHITA H, et al. Microsatellite instability in transforming growth factor-beta 1 type II receptor gene in alveolar lining epithelial cells of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(4): 398-404.

[9] WU S, PLATTEAU A, CHEN S, et al. Conditional overexpression of connective tissue growth factor disrupts postnatal lung development [J]. *Am J Respir Cell and Mol Biol*, 2010, 42(5): 552-563.

[10] GASSE P, MARY C, GUENON I, et al. IL-1RI/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3786-3799.

[11] OH S Y, ZHENG T, KIM Y K, et al. A critical role of SHP-1 in regulation of type 2 inflammation in the lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(5): 568-574.

[12] ANTONIOU K M, TZOUVELEKIS A, ALEXANDRAKIS M G, et al. Different angiogenic activity in pulmonary sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2006, 130(4): 982-988.

[13] SHIM Y M, ZHU Z, ZHENG T, et al. Role of 5-lipoxygenase in IL-13-induced pulmonary inflammation and remodeling [J]. *J Immunol*, 2006, 177(3): 1918-1924.

[14] DOKKA S, SHI X, LEONARD S, et al. Interleukin-10-mediated inhibition of free radical generation in macrophages [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280(6): L1196-L1202.

[15] SAKAMOTO H, ZHAO L H, JAIN F, et al. IL-12p40(-/-) mice treated with intratracheal bleomycin exhibit decreased pulmonary inflammation and increased fibrosis [J]. *Exp Mole Pathol*, 2002, 72(1): 1-9.

[16] KITASATO Y, HOSHINO T, OKAMOTO M, et al. Enhanced expression of interleukin-18 and its receptor in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31(6): 619-625.

[17] ZHANG L, KEANE M P, ZHU L X, et al. Interleukin-7 and transforming growth factor-beta play counter-regulatory roles in protein kinase C-delta-dependent control of fibroblast collagen synthesis in pulmonary fibrosis [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(27): 28315-28319.

- [18] INAYAMA M, NISHIOKA Y, AZUMA M, et al. A novel IkappaB kinase-beta inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 1016-1022.
- [19] SURESHBABU A, TONNER E, ALLAN G J, et al. Relative roles of TGF- β and IGFBP-5 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Pulm Med*, 2011, 517687. Doi: 10.1155/2011/517687.
- [20] KIM K K, KUGLER M C, WOLTERS P J, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops *in vivo* during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(35): 13180-13185.
- [21] SELIGE J, TENOR H, HATZELMANN A, et al. Cytokine-dependent balance of mitogenic effects in primary human lung fibroblasts related to cyclic AMP signaling and phosphodiesterase 4 inhibition [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(2): 317-326.
- [22] KATAOKA H, KAWAGUCHI M. Hepatocyte growth factor activator (HGFA): pathophysiological functions *in vivo* [J]. *FEBS J*, 2010, 277(10): 2230-2237.
- [23] LAM A P, HERAZO-MAYA J D, SENNELLO J A, et al. Wnt Coreceptor Lrp5 is a driver of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(2): 185-195.
- [24] KATO A, OKURA T, HAMADA C, et al. Cell stress induces upregulation of osteopontin via the ERK pathway in type II alveolar epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100106.
- [25] TSOUMAKIDOU M, BOULOUKAKI I, THIMAKI K, et al. Innate immunity proteins in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(6): 373-380.
- [26] BODEMPUDI V, HERGERT P, SMITH K, et al. MiR-210 promotes IPF fibroblast proliferation in response to hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(4): 283-294.
- [27] FASANARO P, D'ALESSANDRA Y, DI STEFANO V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15878-15883.
- [28] BAO Z, ZHANG Q, WAN H, et al. Expression of suppressor of cytokine signaling 1 in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2014, 127(11): 2117-2120.
- [29] 胡利明, 韦红梅, 郝志强. 丹红早期干预治疗百草枯中毒肺纤维化的临床观察[J]. *临床荟萃*, 2014, 5(29): 583-584.
- [30] 胥美娟, 张新燕, 邵发林. 化纤定喘汤治疗特发性肺纤维化的临床观察[J]. *中国食物与营养*, 2014, 20(5): 87-89.
- [31] NANCE T, SMITH K S, ANAYA V, et al. Transcriptome analysis reveals differential splicing events in IPF lung tissue [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97550.
- [32] TAKEDA Y, TSUJINO K, KIJIMA T, et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014(8): 361-370.
- [33] NAGAO S, TAGUCHI K, SAKAI H, et al. Carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles for the treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(24): 6553-6562.
- [34] MCGEE S P, ZHANG H, KARMAUS W, et al. Influence of sex and disease severity on gene expression profiles in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2014, 5(2): 71-86.
- [35] 陈炳秋, 李慧萍. 特发性肺纤维化免疫因素研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(4): 299-302.

收稿日期: 2014-11-05

重组人血小板生成素在脓毒性血小板减少症中的应用

虞意华, 严静* (浙江医院重症医学科, 杭州 310013)

摘要: 血小板减少在脓毒症患者中常见, 且与死亡率相关。因此对血小板减少的脓毒症患者早期干预有一定的临床意义。重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)具有与内源性血小板生成素相同的作用, 刺激骨髓巨核细胞生长和分化, 并最终分裂为成熟的血小板释放入外周血。由于 rhTPO 具有良好的升血小板作用和耐受性, 近年来也逐渐用于治疗严重脓毒症引起的血小板减少。rhTPO 在治疗脓毒症相关的血小板减少症中具有确切的疗效和耐受性, 为血小板减少症提供了一个行之有效的方法。

关键词: 重组人血小板生成素; 脓毒症; 血小板减少症

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)08-1028-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.032

Effect of Recombinant Human Thrombopoietin in the Treatment of Septic-related Thrombocytopenia

YU Yihua, YAN Jing* (*Intensive Care Unit, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China*)

ABSTRACT: Thrombocytopenia is prevalent in patients with severe sepsis, and it is associated with mortalities. So it's clinical

基金项目: 国家重大新药创制(2013ZX09303005); 浙江省省级重点科技创新团队项目(2011R50018-01)

作者简介: 虞意华, 女, 硕士, 主任医师 Tel: (0571)81595123 E-mail: yuyihua2014@163.com *通信作者: 严静, 男, 硕士, 主任医师 Tel: (0571)81595216 E-mail: zjicu@vip.163.com