

◇ 专论 ◇

大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎性疾病的研究进展

邹兰科, 杨伟忠

(梧州市红十字会医院呼吸内科, 广西 梧州 543002)

摘要: 大环内酯类抗生素的非感染性治疗, 其抗炎作用和免疫调节作用被临床所发现并且运用治疗慢性气道炎性疾病。大环内酯类抗生素的抗炎治疗联合其抗菌活性对于弥漫性泛细支气管炎有着明显治疗效果, 因其抗炎和免疫调节功效能够减少哮喘患者炎性介质水平, 可提高哮喘患者的免疫能力。另外对于慢性阻塞性肺疾病, 大环内酯类抗生素还能够降低其急性发作的次数和间隔时间。现针对大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎性疾病的非抗感染研究进展进行介绍。

关键词: 抗生素; 大环内酯类; 炎症; 哮喘; 细支气管炎; 肺疾病, 慢性阻塞性; 综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.045

Progress in the treatment of chronic airway inflammatory diseases with the treatment of the large ring of antibiotics

ZOU Lanke, YANG Weizhong

(Department of Respiratory Medicine, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou, Guangxi 543002, China)

Abstract: The anti-inflammatory effect and the role of immune regulation of the anti-infective treatment of the large ring of antibiotics, were found and used in the treatment of chronic airway inflammation. The anti-inflammatory therapy of macrolide antibiotics combined with the antibacterial activity in the treatment of diffuse panbronchiolitis has obvious therapeutic effect, but also can reduce the level of inflammatory mediators in patients with asthma and improve the immunity of patients with asthma. In addition to the chronic obstructive pulmonary disease, the number and time interval of acute attack can be reduced. This paper is mainly about the research on the treatment of chronic airway inflammatory diseases with the treatment of the large ring of antibiotics.

Key words: Anti-bacterial agents; Macrolides; Inflammation; Asthma; Bronchiolitis; Pulmonary disease, Chronic obstructive; Review

大环内酯类抗生素是临床上常用抗菌药物, 其主要特点是其分子结构中都共同具有大环内酯结构, 其主要的抑菌机制主要是抑制细菌蛋白质的合成, 从而达到抑菌和杀菌的效果。目前大环内酯抗生素通过对其结构的修饰, 对酸的稳定性增加, 提高了大环内酯的生物利用度, 使得大环内酯在体内的半衰期延长^[1]。大环内酯类抗生素的抗菌谱主要是针对革兰阳性菌、部分革兰阴性菌以及非典型病原体, 临床上常常将大环内酯类抗生素用于抗革兰阳性球菌与非典型病原体感染的治疗, 能够提高组织中的抗菌浓度, 有效发挥抗菌作用。近年来, 大环内酯类抗生素除了在感染性疾病中有显着的治療效果, 此类药物还被发现有新的生理活性, 大环内酯类抗生素具有类似于激素的抗炎作用。此类药物抗炎活性的发现扩大了大环内酯类抗生素的使用范围。笔者主要针对大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎性

疾病的非抗感染研究进展进行阐述和讨论。

1 弥漫性泛细支气管炎

弥漫性泛细支气管炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) 主要是指呼吸性细支气管的病变, 是一种病因不明的慢性气道炎症性疾病。临床上主要表现为持续性的咳嗽和咳痰, 活动后气促。目前这种疾病的病因不明确, 根据现有研究表明, 该病可能与人类白细胞抗原有关, 并且基因易感性的差别也会引起该病的其他临床表现^[2]。弥漫性泛细支气管炎和其他慢性呼吸系统疾病症状类似, 呼吸系统症状和病理生理改变均缺乏特异性^[3]。临床上目前发现, 红霉素能够有效缓解弥漫性泛细支气管炎的临床症状。黄志俭等采用小剂量红霉素治疗弥漫性泛细支气管炎患者, 发现小剂量的红霉素能够有效改善患者的肺功能, 减轻气流阻塞并且从影像学上观察可以改善小气道阻塞等^[4]。目前小剂量红霉素是弥漫性泛细支气管炎的标准治疗方案, 治疗有效率达 80%。在使用红霉素治疗前, 弥漫性泛细支气管

通信作者: 杨伟忠, 主任医师, 研究方向为疑难重症呼吸疾病,

E-mail: hhywz120@163.com

炎患者的5年生生存率在50%左右,如果合并有细菌感染如合并铜绿假单胞菌生存率会降低8%,回顾性数据分析使用红霉素治疗能够显著提高患者的5年生生存率^[5]。冯艳^[6]等使用阿奇霉素治疗弥漫性泛细支气管炎,患者使用2周静脉用药($0.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$),然后改用口服,疗程在5~28周,治疗后6周内影像学检查发现患者的小叶中心性颗粒状小结节影,外周支气管扩张以及树芽征均有所改善,甚至有出现病灶消失并且患者的肺功能值,FEV1/FVC(第1秒用力呼气容积/用力肺活量),FEV1(第一秒钟用力呼气量)占预计值以及75%的FEF(用力流速)占预计值%均对比治疗前有明显改善。李惠萍采用阿奇霉素为主的综合措施治疗弥漫性泛细支气管炎,入选的51例患者中合并有铜绿假单胞菌感染有33.3%,转阴率为17.6%;其次是副流感嗜血杆菌有9.8%和肺炎克雷伯菌有5.9%。患者的5年生生存率达95.6%。目前认为,红霉素主要是通过其抗炎作用,通过小剂量治疗弥漫性泛细支气管炎,其治疗浓度没有达到抗菌浓度。而阿奇霉素除了能增强巨噬细胞对中性粒细胞和支气管上皮细胞的吞噬率来缓解炎症反应外,还可以通过抑制铜绿假单胞菌的生物被膜来降低合并细菌感染的细菌毒力。当铜绿假单胞菌被膜形成后会产生大量的细菌代谢产物,会增加患者呼吸性细支气管区的炎症反应^[7],所以抑制细菌被膜形成,能够有效提高弥漫性泛细支气管炎的预后效果。说明阿奇霉素可以通过其自身的抗菌和免疫调节双重作用于弥漫性泛细支气管炎达到治疗效果。李惠萍^[8]综合考虑疗效、不良反应、患者的依从性、费用支出等多方面因素,认为阿奇霉素具有更多的优势,应作为首选。

2 哮喘

哮喘属于支气管的变态炎症反应,主要是由多种细胞介质介导的气道高反应性的慢性气道炎性疾病。多项研究表明,哮喘患者使用大环内酯类抗生素可以减少激素使用量并且有效降低哮喘患者气道的高反应性,减少急性发作的次数^[9-10]。有研究探讨不同剂量的罗红霉素联合沙美特洛替卡松对哮喘患者气道炎症的影响,罗红霉素不同剂量中以 $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $450\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 能够有效降低哮喘患者血清中的TNF- α 和IL-6水平,提高IL-10和IL-12的水平,从而促进IFN- γ 分泌,逆转Th1/Th2的失衡状态,并且能够有效缓解哮喘症状^[11]。由此说明罗红霉素能够降低哮喘患者的炎性反应,并且通过提高患者体内的IL-10水平间接调节患者的免疫功能,并且能够纠正Th2的过度活化和偏移状态,使得其

体内水平能够恢复常态,治疗哮喘^[12]。气道平滑肌细胞的增生和肥大导致的气道壁增厚,以及由于气道平滑肌的合成和分泌促炎性反应都是使得气道炎症持续的原因。吴海亚等通过建立离体喘大鼠气道平滑肌细胞模型,观察罗红霉素对于气道平滑肌细胞机制,发现罗红霉素主要是通过激活线粒体凋亡旁路促使哮喘大鼠的气道平滑肌细胞发生早期凋亡并且这种凋亡作用呈浓度依赖性,使得炎症症状能够得到改善^[13]。大环内酯类抗生素主要是通过抑制肥大细胞的活化,减少组胺等炎症介质等的释放,降低哮喘患者炎症细胞因子水平,减少炎症并且进行相关的免疫调节^[14]。另外,大环内酯类抗生素对于人纤毛细胞的保护作用,使得支气管上皮细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达,减少中性粒细胞和细菌在上皮细胞和纤毛上的粘附,缓解气道的高反应炎症,使得哮喘患者的症状得到缓解^[15]。

3 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

COPD是一种常见的不完全可逆的,以气流受限为特征的疾病,导致气流受限,主要是与肺部对于尘粒或者气体的一种异常的炎症反应^[16-17]。何杰等系统评价大环内酯抗生素治疗COPD急性加重的数据进行Meta分析,服用罗红霉素的COPD患者急性加重的频率明显低于没有服用的对照组患者,并且在亚洲人种中急性加重频率要低于对照组,说明大环内酯类抗生素能够有效降低COPD急性加重的频率^[18-19]。王佐岩等^[20]还证实,大环内酯抗生素联合舒利迭治疗哮喘COPD重叠综合征患者能够提高治疗效果,除减少急性发作频率外,还能够减轻患者的炎症反应和改善肺功能情况,延长急性发作间隔的时间。大环内酯通过抑制粘膜的粘液分泌,使得气道纤毛活动增加,使得中性粒细胞在气道内聚集从而发挥抗炎作用,另外大环内酯类抗生素还能够通过影响炎性介质的代谢发挥治疗效果^[21]。

4 结语

综上,大环内酯类抗生素除了其抗菌作用外,其抗炎和免疫调节作用也已经被临床上证实并且运用起来。根据大环内酯类抗生素的结构,其抗炎和免疫调节的作用主要是来源于14环和15环,16环交酯的大环内酯类抗生素并没有显示出有显著的抗炎或者免疫调节的效果^[22-23]。对于弥漫性泛细支气管炎如果能够及早诊断,低剂量长期服用大环内酯类抗菌药物能够明显提高患者的生存率并且有效改善患者肺功能^[24-25]。但长期使用大环内酯类抗生素有一定的毒副作用,主要表现为耳毒性,心脏毒性以及药物之间的相互作用。有报道表示,约有5%

的患者在服用阿奇霉素后出现听力下降以及 QT 间期延长等风险^[26-27]。另外,大环内酯抗生素时细胞色素 P450 同工酶的抑制剂,长期服用大环内酯会使得该酶被抑制,如果其他药物是通过该酶代谢会导致药物血药浓度在体内蓄积,增加服药风险^[28-29]。另外,抗生素的耐药问题也是需要考虑的一个方面。

大环内酯的免疫调节和炎症抑制,联合其抗菌特性使得其能够成为慢性气道炎症的重要治疗药物,加上大环内酯抗生素在呼吸道组织和血液中的穿透性高,高度聚集,使得该一类药物的临床应用更加宽广^[30-31]。但目前只有弥漫性泛细支气管炎被临床认为能够常规运用低剂量大环内酯抗生素进行治疗,其他的慢性气道疾病如哮喘或者 COPD 等,仍需要进一步的临床数据支持,观察其长期治疗的效果。

参考文献

- [1] 孙非,侯杰,密芳,等. 大环内酯类抗菌药物治疗下呼吸道感染的临床药动学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12): 2688-2690.
- [2] 娄丽丽, 巩海红, 张明强, 等. 北京协和医院 35 例弥漫性泛细支气管炎住院患者临床特征分析[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(6): 724-729.
- [3] 刘璠, 朱然, 康健. 弥漫性泛细支气管炎 (DPB) 的临床特征分析[J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41(3): 357-361.
- [4] 黄志俭, 柯明耀, 李艳, 等. 小剂量红霉素对 9 例弥漫性泛细支气管炎患者肺功能及影像学作用的回顾性分析[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(21): 1606-1609.
- [5] AITENBURG J, DE GRAAFF CS, STIENSTRA Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial[J]. JAMA, 2013, 309(12): 1251-1259.
- [6] 冯艳, 丁辉, 陈如华, 等. 阿奇霉素治疗 11 例弥漫性泛细支气管炎患者的分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6): 999-1001.
- [7] 赵妮, 柯俊, 汪宏良, 等. 铜绿假单胞菌感染的药物治疗进展[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 1982-1984.
- [8] 李惠萍. 弥漫性泛细支气管炎诊治进展认识[J]. 诊断学理论与实践, 2013, 12(2): 128-131.
- [9] 张健明. 大环内酯类抗生素的抗炎作用及其在呼吸道疾病中的应用[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(8): 1774-1775.
- [10] 汤小娇, 谢晓虹, 刘恩梅, 等. 大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎症性疾病的疗效与不良反应[J]. 儿科科学杂志, 2016, 22(8): 58-62.
- [11] 邝世宏, 陈艳秋. 不同剂量的罗红霉素联用沙美特罗替卡松对哮喘患者气道炎症的影响[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(14): 1829-1831.
- [12] 郎明霞, 戚建巨. 小剂量罗红霉素对支气管哮喘患者气道高反应性的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(24): 2261-2263.
- [13] 吴海亚, 戴元荣, 应斌宇, 等. 罗红霉素对离体哮喘大鼠气道平滑肌细胞凋亡的影响及其机制[J]. 温州医科大学学报, 2015, 43(4): 252-255, 259.
- [14] 张青山. 阿奇霉素对支气管哮喘患者血 IFN- γ 及 IL-4 水平的影响[J]. 临床医学, 2015, 35(5): 51-52.
- [15] 金文婷, 潘珏. 大环内酯类抗生素在呼吸系统疾病中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(3): 6-10.
- [16] 徐晓鸿. 慢性阻塞性肺疾病患者促血管生成素-2 水平与脂代谢关系分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1502-1505.
- [17] 王志峰, 符之月, 王春刚, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 hs-CRP 水平变化及其与肺功能、血气分析的相关性研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2152-2154.
- [18] 何杰, 杨济桥, 童翔, 等. 大环内酯类抗生素对 COPD 患者急性加重频率影响的系统评价[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1): 12-18.
- [19] HUI D, YAN F, CHEN RH. The effects of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: a retrospective study of 29 cases[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5): 613-617.
- [20] 王佐岩. 大环内酯类抗生素联合舒利迭治疗哮喘 COPD 重叠综合征的疗效分析[J]. 中外医学研究, 2015, 13(8): 27-29.
- [21] 邱诗林, 钟小宁. 大环内酯类药物治疗慢性阻塞性肺疾病现状及启示[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(5): 395-398.
- [22] SHARAN H. AEROBIC bacteriological study of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(8): DC10-12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14515.6367.
- [23] 周兰芝, 牟丹丹, 李婷婷, 等. 儿童难治性支原体肺炎的发病机制及治疗[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(8): 1786-1788.
- [24] 刘飒, 王立民, 王红阳, 等. 阿奇霉素对支气管哮喘疗效及细胞因子水平的影响[J]. 河北医药, 2013, 35(13): 2032-2033.
- [25] 周艳春, 赵燕燕. 大环内酯类抗生素非抗菌作用研究进展[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(9): 1034-1037.
- [26] 蔡成, 吕勤, 周江瑾, 等. 大环内酯类抗生素对早产鼠高氧肺损伤谷胱甘肽和白细胞介素-1 β 表达的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(4): 259-263.
- [27] 彭拥军. 经鼻持续气道正压通气治疗婴幼儿重症肺炎的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2015, 34(04): 52-53.
- [28] TSAO CC, TSAO PN, CHEN YG, et al. Repeated activation of lung invariant NKT cells results in chronic obstructive pulmonary disease-like symptoms[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147710. DOI: 10.1371/journal.pone.0147710.
- [29] 王文, 吴小军. 大环内酯类抗生素在慢性气道炎症疾病治疗中的进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(7): 1338-1341.
- [30] ANGEIS N, PORPODIS K, ZAROGOUHIDIS P, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(1): S167-172.
- [31] 邵维莉, 蔡芸, 王瑾, 等. 抗菌药物免疫调节作用研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(7): 493-500, 515.

(收稿日期: 2017-03-05, 修回日期: 2018-03-16)