

· 述评 ·



专家简介: 包葵平, 副主任医师, 硕士研究生导师, 英国帝国理工大学国立心肺研究所访问学者。现任上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科副主任, 擅长慢性咳嗽、慢性气道疾病以及呼吸系统疑难危重症的诊治。开展诱导痰及气道炎症评估/合并症管理、移动肺功能等多项亚专业特色技术。获得上海市优秀青年呼吸医师、上海市女医师协会“医树”医学临床青年科技创新奖。现担任中华医学会呼吸病学会哮喘学组委员、中国咳嗽联盟成员、上海市医学会呼吸病学专科分会委员会支气管哮喘学组委员、上海市医师协会呼吸内科医师分会委员会委员, 《实用心脑血管病杂志》青年编委。主要研究方向为哮喘的病因、发病机制及诊治, 发表学术论文55篇, 以第一作者或通信作者发表SCI论文10篇。

阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用现状及其免疫调节作用机制

林燕美, 赵磊, 张旻, 包葵平



扫描二维码
查看更多

【摘要】 慢性气道疾病包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张等, 其主要病理生理机制为气道上皮细胞屏障被破坏后诱发局部/全身的免疫反应, 这些疾病的共同特点为病情频繁恶化、患者生活质量降低和过早死亡。阿奇霉素除具有抗菌作用外, 还有广泛的免疫调节作用。小剂量阿奇霉素长期维持治疗可用于预防或减少多种慢性气道疾病的急性加重, 然而其具体机制目前尚不明确。本文回顾了阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用现状及其免疫调节作用机制, 指出阿奇霉素可能通过促进巨噬细胞向M2表型极化、增强巨噬细胞吞噬能力、诱导中性粒细胞凋亡、促进中性粒细胞脱颗粒、抑制中性粒细胞氧化应激、抑制中性粒细胞胞外陷阱的形成、诱导树突细胞向不成熟树突细胞极化、抑制T淋巴细胞增殖活化、抑制淋巴细胞分泌细胞因子等而抑制慢性气道疾病的发生发展, 这有助于进一步探讨阿奇霉素治疗慢性气道疾病的可行性及其临床推广。

【关键词】 哮喘; 肺疾病, 慢性阻塞性; 支气管扩张症; 慢性气道疾病; 阿奇霉素; 免疫调节; 综述

【中图分类号】 R 563 R 562 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.257

Application of Azithromycin in Chronic Airway Diseases and Its Immunomodulatory Mechanism LIN Yanmei, ZHAO Lei, ZHANG Min, BAO Wuping

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: BAO Wuping, E-mail: wupingbao1982@163.com

【Abstract】 Chronic airway diseases include asthma, chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. The main pathophysiological mechanism of chronic airway diseases is the local/systemic immune response induced by the breakdown of the airway epithelial cell barrier. The common characteristics of these diseases are frequent deterioration of the disease, reduced quality of life of patients and premature death. Azithromycin has a wide range of immunomodulatory effects in addition to antibacterial effects. Long-term maintenance of low-dose azithromycin can be used to prevent or reduce acute exacerbations of a variety of chronic airway diseases, but the specific mechanism is still unclear. This article reviews the application status of azithromycin in chronic airway diseases and its immunomodulatory mechanism, and points out that azithromycin may inhibit the occurrence and development of chronic airway diseases by promoting the polarization of macrophages towards M2 phenotype, enhancing the phagocytosis ability of macrophages, inducing neutrophil apoptosis, promoting neutrophil degranulation, inhibiting

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873402); 上海市2020年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20Y11902400); 上海市第一人民医院院级临床研究创新团队项目(CTCCR-2019B02, CTCCR-2021B07)

作者单位: 200080上海市, 上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 包葵平, E-mail: wupingbao1982@163.com

neutrophil oxidative stress, inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps, inducing the polarization of dendritic cells to immature dendritic cells, inhibiting the proliferation and activation of T lymphocytes, inhibiting lymphocyte secretion of cytokines, which is helpful to further explore the feasibility and clinical promotion of azithromycin in the treatment of chronic airway diseases.

【Key words】 Asthma; Pulmonary disease, chronic obstructive; Bronchiectasis; Chronic airway disease; Azithromycin; Immunomodulation; Review

慢性气道疾病包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）、支气管扩张等，这些疾病的共同特点为病情频繁恶化、患者生活质量降低和过早死亡，造成了严重的疾病负担^[1]。据报道，预估计全球有2亿COPD患者，3.5亿哮喘患者；COPD是全球第三大死亡原因，而哮喘患病率在过去30年中不断上升^[2-3]。阿奇霉素自发现以来被广泛应用于呼吸系统感染、泌尿系统感染以及胃肠道系统感染等的治疗中^[4]。研究显示，阿奇霉素除具有抗菌作用外，还有广泛的免疫调节作用^[4]。近年来，多项多中心临床研究显示，阿奇霉素在哮喘、COPD、支气管扩张等慢性气道疾病的治疗中发挥了积极作用，并被纳入多个慢性气道疾病诊治指南中^[5-7]，但其临床获益的具体机制目前尚不明确。本文首先回顾了阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用现状，然后从靶细胞角度分析了阿奇霉素的免疫调节作用机制，以期后续阿奇霉素相关研究及临床推广提供参考。

1 阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用现状

慢性气道疾病主要由嗜酸粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞等导致的气道炎症引起。吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）能有效减轻嗜酸粒细胞主导的炎症反应^[8]，是目前治疗慢性气道疾病的主要手段，而针对其他炎症细胞引起的炎症反应，目前尚缺乏有效药物。传统观点认为，阿奇霉素作为大环内酯类抗生素，主要临床作用与其抗菌特性有关，然而越来越多的证据表明，免疫调节作用是阿奇霉素发挥临床作用的主要机制^[4]。全球哮喘防治倡议在2023版《全球哮喘管理和预防策略》^[6]中提出，对于经中高剂量ICS和长效 β_2 -受体激动剂治疗后仍有症状的成年哮喘患者，可考虑加用阿奇霉素进行治疗。《2023年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略》^[5]提出，对于吸烟后出现或治疗后仍出现急性加重的COPD患者，可以考虑加用大环内酯类药物（尤其是阿奇霉素）。2021年版《欧洲呼吸学会儿童和青少年支气管扩张管理指南》^[7]提出，对于反复出现病情加重的支气管扩张儿童和青少年，推荐长期使用大环内酯类药物进行治疗。

1.1 哮喘 哮喘是由多种细胞以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病，治疗药物以ICS和支气管扩张剂为主。多项研究显示，阿奇霉素辅助治疗有助于延缓哮喘

专家点评：

党中央、国务院高度重视呼吸系统慢性病的防治工作，制定并全面实施了慢性病综合防治战略，并将其纳入《“健康中国2030”规划纲要》当中，作为推进健康中国建设的重要措施。呼吸系统慢性病如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张等的主要病理生理机制为气道上皮细胞屏障被破坏后诱发局部/全身免疫反应。阿奇霉素除具有良好的抗感染作用外，还能通过调节中性粒细胞、巨噬细胞的作用来参与先天性免疫反应，通过调节T淋巴细胞及细胞因子来参与获得性免疫反应，在呼吸系统慢性病治疗中具有巨大潜力。本文以巨噬细胞、中性粒细胞、树突细胞、淋巴细胞等靶细胞为线索，回顾了阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用现状及其免疫调节作用机制，可为阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用提供参考依据和新思路。

恶化^[9-11]。GIBSON等^[11]的一项开放标记随机对照试验纳入了420例病情控制不佳的持续性哮喘患者，采用阿奇霉素对其进行治疗（500 mg/次，3次/周，共治疗48周），结果显示，患者哮喘发作频率明显降低，生活质量得到了提高。GHIMIRE等^[10]纳入了120例病情控制不佳的哮喘患儿（5~15岁），结果显示，阿奇霉素（10 mg·kg⁻¹·次⁻¹，3次/周，共治疗3个月）联合标准治疗组哮喘控制测试评分、儿童哮喘控制测试评分及哮喘控制率均高于单独标准治疗组，且病情恶化者占比低于单独标准治疗组，其获益情况在嗜酸粒细胞性哮喘和非嗜酸粒细胞性哮喘患儿中类似，这为阿奇霉素在哮喘患儿中应用增加了循证证据。

1.2 COPD COPD是由中性粒细胞等多种炎症细胞参与的慢性炎症性气道疾病，与肺部对有害颗粒和气体的异常炎症免疫反应有关，其发病机制复杂，目前尚未完全阐明^[12]。研究显示，阿奇霉素可有效降低COPD患者急性加重频率，提高患者生活质量^[13-16]。VERMEERSCH等^[14]的一项多中心随机对照试验纳入了301例需要住院治疗的COPD急性加重期患者，对其采用阿奇霉素（500 mg/d，连用3 d，序贯250 mg/次、隔日1次）或安慰剂治疗3个月，并随访6个月观察治疗失败率，结果显示，阿奇霉素组治疗失败率明显降低，但停药6个月后其临床获益消失。也有研究表明，小剂量阿奇霉素能明显改善稳定期COPD患者的肺功能^[15]。因

此,阿奇霉素不论在COPD稳定期还是在COPD急性加重期均有治疗价值。

1.3 支气管扩张 各种病因引起的反复发生的化脓性感染可导致中小支气管反复损伤或阻塞,致使支气管壁结构被破坏,从而引起支气管异常和持久性扩张,这称为支气管扩张。多项荟萃分析显示,长期使用大环内酯类药物可明显降低支气管扩张患者急性加重发生率,但其作用机制有待进一步探索^[17-19]。

2 阿奇霉素在慢性气道疾病中应用的免疫调节作用机制

2.1 阿奇霉素对巨噬细胞的影响 巨噬细胞根据功能及炎症因子分泌水平分为M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。在脂多糖和干扰素(interferon, IFN)- γ 诱导下,巨噬细胞可分泌大量促炎细胞因子和趋化因子并向M1表型极化,进而吞噬细胞内病原体,启动适应性免疫应答反应;而在IL-4和IL-13诱导下,巨噬细胞可向M2表型极化,进而参与抗炎反应,发挥免疫调节作用^[20]。巨噬细胞极化以及巨噬细胞功能受损已被证实在哮喘和COPD的发生发展中起重要作用^[20-22]。

2.1.1 M2表型极化 研究显示,阿奇霉素能够促进巨噬细胞极化为M2表型,并增加抗炎细胞因子的分泌水平^[23-25]。在阿奇霉素作用下,M1型巨噬细胞特征受体(CCR7和CD80等)、一氧化氮合酶及促炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子 α)表达水平降低,而M2型巨噬细胞特征受体(甘露糖受体CD206、CD23和CD163等)、精氨酸酶活性、抗炎细胞因子IL-10的表达水平升高^[23-25]。

2.1.2 吞噬能力 体外研究证实,阿奇霉素可以与病毒样颗粒结合,从而增强小鼠肺单核巨噬细胞对病毒样颗粒的吞噬能力^[26]。SARIS等^[27]研究显示,经过化学修饰的阿奇霉素CSY5669能明显增强人单核细胞来源的巨噬细胞对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的清除作用。此外,如果巨噬细胞对凋亡支气管上皮细胞的吞噬作用受损,将引发继发性坏死,导致细菌定植增加,而这一病理生理变化参与了COPD的发生发展过程^[28]。而研究显示,阿奇霉素不仅增强了肺泡巨噬细胞吞噬细菌的能力,还增强了肺泡巨噬细胞吞噬凋亡支气管上皮细胞的能力,这可能是阿奇霉素在COPD中发挥疗效的潜在作用机制^[29]。

2.2 阿奇霉素对中性粒细胞的影响 中性粒细胞是常见的应答性固有免疫效应细胞,其通过调节细胞凋亡、脱颗粒、氧化应激以及形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)等来保护宿主免受感染,从而参与慢性气道疾病的发生发展^[30-33]。

2.2.1 细胞凋亡 迟发性中性粒细胞凋亡被认为可能参与COPD的发生发展,而阿奇霉素被证实能诱导中性粒细胞凋亡^[30]。研究显示,健康志愿者在接受阿奇霉素

治疗3 d后,其中性粒细胞凋亡增加;这一项研究还证实了阿奇霉素疗效的延迟作用,即阿奇霉素促进中性粒细胞凋亡的作用可以持续到末次给药后的28 d^[34]。此外,阿奇霉素能够明显降低小鼠心肌组织和外周血中的中性粒细胞计数,增加心肌组织中凋亡中性粒细胞百分比^[34]。上述研究有力地支持了阿奇霉素诱导中性粒细胞凋亡的观点。然而,也有研究发现,虽然阿奇霉素短期治疗能够降低中性粒细胞趋化因子IL-1 β 和IL-8的表达,但无法明显降低中性粒细胞计数,提示阿奇霉素的用药疗程和用药剂量可能会影响其对中性粒细胞凋亡的促进作用^[35]。

2.2.2 脱颗粒 中性粒细胞颗粒多为溶酶体,其含有髓过氧化物酶、溶菌酶、乳铁蛋白酶等,因而增强中性粒细胞脱颗粒作用有助于杀灭患者体内的细菌^[36]。然而,也有观点认为,中性粒细胞脱颗粒会诱发哮喘,过强的脱颗粒作用甚至可能造成肺组织损伤^[37]。CULIĆ等^[38]研究发现,阿奇霉素可诱导健康受试者中性粒细胞释放髓过氧化物酶、葡萄糖醛酸酶和乳铁酶,促进中性粒细胞脱颗粒。然而另一项研究指出,阿奇霉素不仅不能诱导中性粒细胞脱颗粒,相反,10 μ g/ml和50 μ g/ml的阿奇霉素处理能够阻断佛波12-肉豆蔻酸13-醋酸盐(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)诱导的中性粒细胞脱颗粒^[39]。综上,目前阿奇霉素对中性粒细胞脱颗粒的影响仍存在争议,尚需要多中心、大样本量的研究进一步验证。

2.2.3 氧化应激 中性粒细胞被激活后释放的活性氧(reactive oxygen species, ROS)能有效杀死进入体内的病原体,在宿主防御中起到重要作用,然而,过量的ROS可引起氧化应激损伤。早期体外研究表明,阿奇霉素对人中性粒细胞释放ROS没有影响^[40]。而CULIĆ等^[38]研究显示,PMA可诱导外周血中性粒细胞生成ROS,而阿奇霉素连续给药3 d可抑制该过程,但该作用在末次给药28 d后消失。BYSTRZYCKA等^[39]研究也证实,随着阿奇霉素剂量的增加,PMA诱导中性粒细胞产生ROS的能力逐渐降低。这两项研究均证明了阿奇霉素可抑制中性粒细胞生成ROS,且其受药物剂量与疗程的影响。此外,研究显示,对于不同刺激物诱导的中性粒细胞氧化应激损伤,阿奇霉素的保护作用存在差异^[41]。

2.2.4 NETs NETs是由染色质、组蛋白和颗粒蛋白等组成的网状结构,其可以捕获并杀死病原微生物。然而,NETs过度积累会引起肺组织损伤,目前多项研究将其作为慢性气道疾病的一种潜在治疗靶点^[42-43]。据报道,阿奇霉素预处理可以抑制PMA诱导的人中性粒细胞形成NETs^[39]。此外,一项多队列研究发现,长期低剂量阿奇霉素治疗能明显减少支气管扩张和哮喘患者痰液中的NETs,强调阿奇霉素可以作为这些疾病的潜在

治疗方案；值得注意的是，在该队列研究中，与非嗜酸粒细胞性哮喘患者相比，嗜酸粒细胞性哮喘（痰液中嗜酸粒细胞百分比 $>3\%$ ）患者经阿奇霉素治疗后NETs水平没有明显降低^[42]。目前，阿奇霉素对中性粒细胞形成NETs的影响仍存在争议，需要进一步研究证实。

2.3 阿奇霉素对树突细胞（dendritic cell, DC）的影响 DC作为抗原提呈细胞具有启动原发性/适应性免疫应答和免疫耐受的能力，近几十年来的研究表明，其在引发和维持哮喘Ⅱ型过敏性肺部炎症方面至关重要^[44]。DC的功能受其成熟状态的调节，具体而言，不成熟树突细胞（immature DC, iDC）具有比成熟树突细胞（mature DC, mDC）更低的交叉表达能力和更少的共刺激分子，这赋予了iDC耐受性特征，并在外周耐受中起关键作用。研究发现，阿奇霉素可下调DC中主要组织相容性复合体和共刺激分子CD80、CD86的表达，提示阿奇霉素可促进人和小鼠DC向iDC极化^[45]。SUGIYAMA等^[46]研究显示，虽然阿奇霉素明显增加了DC共刺激分子CD80的表达水平，但没有增加CD86、CD40的表达水平。上述研究使用的DC均在体外因素刺激下产生的，尚不能准确地反映体内DC的应答情况。因此，阿奇霉素能否下调共刺激分子并诱导DC向iDC极化，仍需要进一步研究确定。

2.4 阿奇霉素对淋巴细胞的影响 不同T淋巴细胞亚群介导的抗炎与促炎免疫反应失衡参与了慢性气道疾病的发生发展^[47]。据报道，阿奇霉素可以直接或间接地调节T淋巴细胞的功能^[48]，而关于阿奇霉素与B淋巴细胞功能关系的研究相对缺乏。

2.4.1 T淋巴细胞亚群 根据免疫应答中的功能不同，可将T淋巴细胞分为多种亚群，如CD₄⁺ T淋巴细胞〔辅助型T细胞（helper T cells, Th）0、Th1、Th2等〕、CD₈⁺ T淋巴细胞等。据报道，阿奇霉素可剂量依赖性地抑制抗CD3/CD28诱导的CD₄⁺ T淋巴细胞增殖，促进活化T淋巴细胞凋亡^[49]。然而，一项临床随机对照试验却观察到相反的结果，其指出阿奇霉素治疗后支原体肺炎患儿的CD₃⁺ T淋巴细胞计数、CD₄⁺ T淋巴细胞计数、CD₄⁺/CD₈⁺ T淋巴细胞比值均高于治疗前，CD₈⁺ T淋巴细胞计数低于治疗前^[50]。此外，ANSARI等^[51]研究还表明，阿奇霉素可明显抑制Th0（高表达趋化因子受体3、4）增殖，提示阿奇霉素可能通过抑制Th0表达趋化因子受体，进而抑制Th0在炎症部位的浸润来发挥抗炎作用。阿奇霉素对不同T淋巴细胞亚群的作用尚未明确，仍需进一步探索。

2.4.2 细胞因子 体内初始CD₄⁺ T淋巴细胞受抗原和T淋巴细胞抗原受体刺激可导致细胞扩增、分化和效应细胞因子的产生^[49]。RATZINGER等^[52]研究发现，阿奇霉素可抑制各种Th亚群分泌细胞因子，且对Th2分泌

的细胞因子影响最大。此外，多项临床随机对照试验也发现，阿奇霉素治疗后支原体肺炎患者血清C反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10水平均低于治疗前^[50, 53]。而另一项研究表明，在Th17极化条件下培养原代CD₄⁺ T淋巴细胞，低剂量阿奇霉素能明显抑制CD₄⁺ T淋巴细胞分泌IL-17A及趋化因子2^[49]。其中IL-17A能诱导促炎细胞因子和趋化因子的产生，从而促使中性粒细胞聚集于感染部位，这在宿主抗感染机制中发挥了重要作用，但过多的IL-17A会导致剧烈的炎症反应，使患者临床症状恶化^[54]。因此，减少IL-17A可能有助于避免过度免疫反应，而阿奇霉素可能通过减少IL-17A来降低慢性气道疾病患者急性加重发生率^[49]。值得注意的是，在高剂量阿奇霉素作用下，CD₄⁺ T淋巴细胞分泌IL-17A及趋化因子2增多，这可能与高剂量阿奇霉素可升高T淋巴细胞凋亡率有关^[49]，而该现象可能也解释了各指南^[5-7]推荐慢性气道疾病患者采用长期、低剂量阿奇霉素治疗策略的原因。

3 小结与展望

综上所述，长期、低剂量阿奇霉素治疗可以使慢性气道疾病患者临床获益，其免疫调节作用机制包括促进巨噬细胞向M2表型极化、增强巨噬细胞吞噬能力、诱导中性粒细胞凋亡、促进中性粒细胞脱颗粒、抑制中性粒细胞氧化应激、抑制NETs的形成、诱导DC向iDC极化、抑制T淋巴细胞增殖活化、抑制淋巴细胞分泌细胞因子。目前，有学者担心长期、低剂量阿奇霉素的使用会造成耐药泛滥，针对这个问题，有研究证实，阿奇霉素衍生物CSY0073具有与阿奇霉素相似的抗炎作用而无抗菌作用，其完美规避了长期使用阿奇霉素耐药性的问题^[55]，这或许是一个可以继续研究的方向。

作者贡献：林燕美、包葵平进行文章的构思与设计、文章的可行性分析；林燕美进行文献/资料收集、整理，撰写论文；林燕美、赵磊、张旻进行论文的修订；包葵平负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MARTINEZ-GARCIA M A, POLVERINO E, AKSAMIT T. Bronchiectasis and chronic airway disease: it is not just about asthma and COPD [J]. *Chest*, 2018, 154 (4): 737-739. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.024.
- [2] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (6): 585-596. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
- [3] The Global Asthma Report 2018 [M]. Auckland: Global Asthma Network, 2018.

- [4] FIRTH A, PRATHAPAN P. Azithromycin: the first broad-spectrum therapeutic [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112739. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112739.
- [5] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report [EB/OL]. [2023-02-20]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [6] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023 [EB/OL]. [2023-02-20]. www.ginasthma.org.
- [7] CHANG A B, FORTESCUE R, GRIMWOOD K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58 (2): 2002990. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.
- [8] DAVID B, BAFADHEL M, KOENDERMAN L, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait [J]. *Thorax*, 2021, 76 (2): 188-195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167.
- [9] TIOTIU A, SALVATOR H, JAUSSAUD R, et al. Efficacy of immunoglobulin replacement therapy and azithromycin in severe asthma with antibody deficiency [J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (2): 215-222. DOI: 10.1016/j.alit.2019.10.011.
- [10] GHIMIRE J J, JAT K R, SANKAR J, et al. Azithromycin for poorly controlled asthma in children: a randomized controlled trial [J]. *Chest*, 2022, 161 (6): 1456-1464. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.025.
- [11] GIBSON P G, YANG I A, UPHAM J W, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial [J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5 (4): 00056-02019. DOI: 10.1183/23120541.00056-2019.
- [12] HE F, WANG N, YU X Y, et al. GATA3/long noncoding RNA MHC-R regulates the immune activity of dendritic cells in chronic obstructive pulmonary disease induced by air pollution particulate matter [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 438: 129459. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.129459.
- [13] THOMAS D, MCDONALD V M, SIMPSON J L, et al. Patterns of azithromycin use in obstructive airway diseases: a real-world observational study [J]. *Intern Med J*, 2022, 52 (6): 1016-1023. DOI: 10.1111/imj.15216.
- [14] VERMEERSCH K, GABROVSKA M, AUMANN J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (7): 857-868. DOI: 10.1164/rccm.201901-00940C.
- [15] 张媛媛, 王宁, 谭瑞娟, 等. 口服不同疗程小剂量阿奇霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效和安全性的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41 (3): 282-286. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.03.10.
- [16] 杨晓丽, 蒋萍, 王栋宇. 三种治疗方案治疗C、D级慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的有效性及安全性对比研究 [J]. *实用心脑血管肺病杂志*, 2020, 28 (9): 100-104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.020.
- [17] VICENDESE D, YERKOVICH S, GRIMWOOD K, et al. Long-term azithromycin in children with bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis: treatment effects over time [J]. *Chest*, 2023, 163 (1): 52-63. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2216.
- [18] TERPSTRA L C, ALTENBURG J, MOHAMED HOESEN F A, et al. The effect of maintenance azithromycin on radiological features in patients with bronchiectasis—analysis from the BAT randomized controlled trial [J]. *Respir Med*, 2022, 192: 106718. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106718.
- [19] LI W, QIN Z, GAO J, et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: a systematic review and adjusted indirect treatment comparison [J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 1479972318790269. DOI: 10.1177/1479972318790269.
- [20] SARADNA A, DO D C, KUMAR S, et al. Macrophage polarization and allergic asthma [J]. *Transl Res*, 2018, 191: 1-14. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.09.002.
- [21] SON K, MIYASAKI K, SALTER B, et al. Autoantibody-mediated macrophage dysfunction in patients with severe asthma with airway infections [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207 (4): 427-437. DOI: 10.1164/rccm.202206-1183OC.
- [22] LIU Y F, LIU H T, LI C Y, et al. Proteome profiling of lung tissues in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): platelet and macrophage dysfunction contribute to the pathogenesis of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 973-980. DOI: 10.2147/COPD.S246845.
- [23] ZHANG B, KOPPER T J, LIU X D, et al. Macrolide derivatives reduce proinflammatory macrophage activation and macrophage-mediated neurotoxicity [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (5): 591-600. DOI: 10.1111/ens.13092.
- [24] WANG J, XIE L, WANG S S, et al. Azithromycin promotes alternatively activated macrophage phenotype in systemic lupus erythematosus via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (11): 1080. DOI: 10.1038/s41419-018-1097-5.
- [25] HAYDAR D, CORY T J, BIRKET S E, et al. Azithromycin polarizes macrophages to an M2 phenotype via inhibition of the STAT1 and NF- κ B signaling pathways [J]. *J Immunol*, 2019, 203 (4): 1021-1030. DOI: 10.4049/jimmunol.1801228.
- [26] CROOKE S N, SCHIMER J, RAJI I, et al. Lung tissue delivery of virus-like particles mediated by macrolide antibiotics [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16 (7): 2947-2955. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00180.
- [27] SARIS A, QIN W H, VAN LINGE C C A, et al. The azithromycin pro-drug CSY5669 boosts bacterial killing while attenuating lung inflammation associated with pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66 (9): e0229821. DOI: 10.1128/aac.02298-21.
- [28] AGHASAFARI P, GEORGE U, PIDAPARTI R A. A review of inflammatory mechanism in airway diseases [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68 (1): 59-74. DOI: 10.1007/s00011-018-1191-2.
- [29] HODGE S, HODGE G, BROZYNA S, et al. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28 (3): 486-

- 495.DOI: 10.1183/09031936.06.00001506.
- [30] ZHANG J S, HE J, XIA J W, et al.Delayed apoptosis by neutrophils from COPD patients is associated with altered Bak, Bcl-xl, and Mcl-1 mRNA expression [J].Diagn Pathol, 2012, 7: 65.DOI: 10.1186/1746-1596-7-65.
- [31] LODGE K M, VASSALLO A, LIU B, et al.Hypoxia increases the potential for neutrophil-mediated endothelial damage in chronic obstructive pulmonary disease [J].Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205 (8): 903-916.DOI: 10.1164/rccm.202006-2467OC.
- [32] TWADDELL S H, BAINES K J, GRAINGE C, et al.The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease [J].Chest, 2019, 156 (4): 774-782.DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.012.
- [33] AMULIC B, CAZALET C, HAYES G L, et al.Neutrophil function: from mechanisms to disease [J].Annu Rev Immunol, 2012, 30: 459-489.DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
- [34] AL-DARRAJI A, HAYDAR D, CHELVARAJAN L, et al.Azithromycin therapy reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction: potential therapeutic targets in ischemic heart disease [J].PLoS One, 2018, 13 (7): e0200474.DOI: 10.1371/journal.pone.0200474.
- [35] MAINGUY-SEERS S, VARGAS A, LABRECQUE O, et al.Randomised study of the immunomodulatory effects of azithromycin in severely asthmatic horses [J].Vet Rec, 2019, 185 (5): 143.DOI: 10.1136/vr.105260.
- [36] ÖZCAN A, BOYMAN O.Mechanisms regulating neutrophil responses in immunity, allergy, and autoimmunity [J].Allergy, 2022, 77 (12): 3567-3583.DOI: 10.1111/all.15505.
- [37] YAMASAKI A, OKAZAKI R, HARADA T.Neutrophils and asthma [J].Diagnostics, 2022, 12 (5): 1175.DOI: 10.3390/diagnostics12051175.
- [38] CULIĆ O, ERAKOVIĆ V, CEPELAK I, et al.Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects [J].Eur J Pharmacol, 2002, 450 (3): 277-289.DOI: 10.1016/s0014-2999(02)02042-3.
- [39] BYSTRZYCKA W, MANDA-HANDZLIK A, SIECZKOWSKA S, et al.Azithromycin and chloramphenicol diminish neutrophil extracellular traps (NETs) release [J].Int J Mol Sci, 2017, 18 (12): 2666.DOI: 10.3390/ijms18122666.
- [40] KOCH C C, ESTEBAN D J, CHIN A C, et al.Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of Streptococcus pneumoniae [J].J Antimicrob Chemother, 2000, 46 (1): 19-26.DOI: 10.1093/jac/46.1.19.
- [41] POHL K, GRIMM X A, CACERES S M, et al.Mycobacterium abscessus clearance by neutrophils is independent of autophagy [J].Infect Immun, 2020, 88 (8): e00024-00020.DOI: 10.1128/IAI.00024-20.
- [42] KEIR H R, SHOEMARK A, DICKER A J, et al.Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study [J].Lancet Respir Med, 2021, 9 (8): 873-884.DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30504-X.
- [43] ZHANG H, QIU S L, TANG Q Y, et al.Erythromycin suppresses neutrophil extracellular traps in smoking-related chronic pulmonary inflammation [J].Cell Death Dis, 2019, 10 (9): 678.DOI: 10.1038/s41419-019-1909-2.
- [44] GAO X, LEUNG T F, WONG G W, et al.Meteorin-β/Meteorin like/IL-41 attenuates airway inflammation in house dust mite-induced allergic asthma [J].Cell Mol Immunol, 2022, 19 (2): 245-259.DOI: 10.1038/s41423-021-00803-8.
- [45] BORKNER L, MISIAK A, WILK M M, et al.Azithromycin clears Bordetella pertussis infection in mice but also modulates innate and adaptive immune responses and T cell memory [J].Front Immunol, 2018, 9: 1764.DOI: 10.3389/fimmu.2018.01764.
- [46] SUGIYAMA K, SHIRAI R, MUKAE H, et al.Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells [J].Clin Exp Immunol, 2007, 147 (3): 540-546.DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03299.x.
- [47] JI T F, LI H Q.T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma [J].Front Immunol, 2023, 14: 1149203.DOI: 10.3389/fimmu.2023.1149203.
- [48] LOURENÇO J D, ITO J T, MARTINS M A, et al.Th17/treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence [J].Front Immunol, 2021, 12: 804919. DOI: 10.3389/fimmu.2021.804919.
- [49] WENG D, WU Q, CHEN X Q, et al.Azithromycin treats diffuse panbronchiolitis by targeting T cells via inhibition of mTOR pathway [J].Biomed Pharmacother, 2019, 110: 440-448.DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.090.
- [50] LIN S L, WANG S Y, ZHANG J, et al.Efficacy of Jiedu pingsou decoction combined with azithromycin in the treatment of children with Mycoplasma pneumonia and its effects on inflammatory factors and immune function [J].J Healthe Eng, 2022, 2022: 9102727. DOI: 10.1155/2022/9102727.
- [51] ANSARI A W, SHARIF-ASKARI F S, JAYAKUMAR M N, et al.Azithromycin differentially alters TCR-activated helper T cell subset phenotype and effector function [J].Front Immunol, 2020, 11: 556579.DOI: 10.3389/fimmu.2020.556579.
- [52] RATZINGER F, HASLACHER H, POEPL W, et al.Azithromycin suppresses CD4 (+) T-cell activation by direct modulation of mTOR activity [J].Sci Rep, 2014, 4: 7438. DOI: 10.1038/srep07438.
- [53] 孙金平, 严进霞, 瞿剑峰.布地奈德、特布他林雾化吸入联合阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及其对血清炎性因子、可溶性B7-H3、粒细胞集落刺激因子水平的影响 [J].实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (9): 81-85.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.09.018.
- [54] GUPTA R K, GUPTA K, DWIVEDI P D.Pathophysiology of IL-33 and IL-17 in allergic disorders [J].Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 22-36.DOI: 10.1016/j.cytogr.2017.09.005.
- [55] BALLOY V, DEVEAUX A, LEBEAUX D, et al.Azithromycin analogue CSY0073 attenuates lung inflammation induced by LPS challenge [J].Br J Pharmacol, 2014, 171 (7): 1783-1794. DOI: 10.1111/bph.12574.

(收稿日期: 2023-04-20; 修回日期: 2023-07-13)

(本文编辑: 崔丽红)