

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.12.1364

· 综述 ·

# 大环内酯类抗菌药物治疗慢性鼻-鼻窦炎的机制及应用

张涛, 唐海红, 郑宏良\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200433

**[摘要]** 慢性鼻-鼻窦炎是一种鼻腔和鼻窦的慢性炎症性疾病, 病理表现为各类炎性介质诱发的黏液过度分泌和黏膜炎症。大环内酯类抗菌药物因其具有抗炎及免疫调节作用而被广泛应用于慢性鼻-鼻窦炎的临床治疗。小剂量、长期口服大环内酯类抗菌药物的治疗方案, 对不伴鼻息肉、无嗜酸粒细胞增多、免疫球蛋白 E 水平正常的非变应性慢性鼻-鼻窦炎疗效较好, 已被列入慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南。本文就大环内酯类抗菌药物在治疗慢性鼻-鼻窦炎的机制、药理特性、临床应用方面的新进展进行综述。

**[关键词]** 慢性鼻-鼻窦炎; 大环内酯类; 治疗结果; 抗菌药

**[中图分类号]** R 765.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)12-1364-06

## Mechanism and application of macrolide antibiotics in treatment of chronic rhinosinusitis

ZHANG Tao, TANG Hai-hong, ZHENG Hong-liang\*

Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory disease of the nasal cavity and paranasal sinuses, and the pathological manifestations include mucus hypersecretion and mucosal inflammation induced by various inflammatory mediators. Macrolide antibiotics are widely used in the clinical treatment of CRS due to the anti-inflammatory and immunomodulatory effects. A low-dose, long-term oral macrolide antimicrobial method is recommended, and it is effective for non-allergic CRS without nasal polyps or eosinophilia, or with normal immunoglobulin E level. This paper reviews the mechanism, pharmacological characteristics and clinical application of macrolide antibiotics for CRS.

**[Key words]** chronic rhinosinusitis; macrolides; treatment outcome; anti-bacterial agents

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1364-1369]

大环内酯类抗菌药物 (macrolide antibiotics, MA) 是一类由链霉菌产生的抗生素, 自从在治疗下呼吸道感染中取得成功后, MA 在慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 治疗中的应用也越来越广泛。虽然小剂量、长期的 MA 治疗方案已经被列入慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南 (2012年, 昆明)<sup>[1]</sup>, 但 MA 的作用机制、使用范围仍未完全明确。本文综述了近年来国内外 MA 治疗 CRS 的机制、药理特性和应用的研究新进展。

### 1 MA 的定义和分类

MA 是一类由微生物产生的、分子内含有大环内酯环的生物活性物质, 其根据分子中内酯键的数量不同有大环一内酯至大环多内酯多种结构; 另按照内酯环的大小又可分为十二元环、十四元

环、十五元环等, 目前最大可至六十元环。除以上一般分类的 MA 外, 还有多烯大环内酯、安莎大环内酯与酯肽等。

红霉素是第一个被发现的 MA, 此后又人工合成多种 MA 类物质。目前临床常用的 MA 是十四元环、十五元环、十六元环 MA。十四元环 MA 主要有红霉素、罗红霉素、克拉霉素、苦霉素、巨霉素、久慈霉素、兰卡霉素、泰利霉素等; 十五元环 MA 主要有阿奇霉素、乳糖酸阿奇霉素; 十六元环 MA 主要有柱晶白霉素、螺旋霉素、麦迪霉素等。根据 MA 的药代动力学特征又可分为三代。第一代的典型代表是红霉素, 缺点是吸收率低; 第二代以罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素为代表, 具有胃肠吸收率高、生物利用度高、半衰期长、不良反应少等特点, 抗菌活性强于第一代, 抗菌谱与第

[收稿日期] 2018-04-03 [接受日期] 2018-07-09

[作者简介] 张涛, 硕士生. E-mail: zhangtaosiyang@126.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162012, E-mail: zheng\_hl2004@163.com

一代相同<sup>[2]</sup>; 第三代为泰利霉素, 具有抗菌谱广、半衰期长的特点, 抗菌活性强于前两代, 对耐大环内酯类的金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌有强的抗菌活性<sup>[3]</sup>。

## 2 CRS 发病机制

CRS 被定义成一种鼻腔和鼻窦的慢性炎症性疾病, 病程超过 12 周<sup>[1]</sup>。其主要表现为两种症状, 一种为鼻塞、流涕; 另一种为面部胀痛、嗅觉减退或消失。此外鼻窦计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和 (或) 鼻内镜检查提示窦口鼻道复合体和 (或) 鼻窦黏膜改变, 包括鼻息肉、中鼻道脓性分泌物或鼻黏膜肿胀。

CRS 临床分为慢性鼻-鼻窦炎伴有鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 和慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 两种类型。关于 CRS 的病因, 目前有感染因素、解剖因素、免疫功能紊乱、黏膜纤毛功能障碍等假说。

CRS 的病理特征主要是各类炎性介质诱发的黏液过度分泌和黏膜炎症<sup>[4]</sup>, 目前发现的炎性介质包括: (1) 白细胞介素 (interleukin, IL), 如 IL-1 $\beta$ 、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8 等; (2) 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF), 如 TNF- $\alpha$  等<sup>[5]</sup>; (3) 趋化因子家族 (chemokine family), 如单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、巨噬细胞炎性反应蛋白 (macrophage inflammation protein, MIP) -1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$  等<sup>[6]</sup>; (4) 转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 如 TGF- $\beta_1$  等<sup>[7]</sup>; (5) 其他炎性介质包括中性粒细胞标志物髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、嗜酸粒细胞阳离子蛋白 (eosinophilic cationic protein, ECP)、细菌产物、花生四烯酸代谢物等。这些炎性介质激活宿主的固有免疫和适应性免疫, 导致黏膜局部组织中充斥着大量的免疫细胞, 包括树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等。同时炎症导致的黏蛋白过度分泌增加了黏液的黏稠度使之不易排出, 黏膜炎症、鼻息肉和黏液纤毛清除功能障碍均可导致鼻腔通道阻塞, 而富含炎性介质、炎症细胞和病原菌的黏液, 以及阻塞的鼻腔通道共同作用加

剧了 CRS 的进展。

## 3 MA 治疗 CRS 的机制

3.1 抗菌作用 MA 对细菌主要表现为抑菌作用, 其与细菌核糖体 50S 亚基可逆性结合、阻止 tRNA 翻译, 从而阻止细菌蛋白质的生物合成, 但在高浓度情况下可表现出杀菌作用。

MA 的抗菌谱广, 对于青霉素过敏的患者, 可代替青霉素治疗 A 群乙型溶血性链球菌感染引起的急性鼻窦炎、扁桃体炎和咽炎等, 疗程一般为 10 d 左右。除 A 群乙型溶血性链球菌、肺炎链球菌外, MA 对流感嗜血杆菌、葡萄球菌也具有抗菌活性, 此外也对苍白密螺旋体、淋病奈瑟菌属、李斯特菌属、军团菌属、鲍特菌属、棒状杆菌属、弯曲菌属和衣原体敏感<sup>[8]</sup>。

3.2 抗炎与免疫调节作用 虽然 MA 的作用机制尚不清楚, 但有研究发现对于 CRS, MA 的抗炎作用比抗菌作用更重要<sup>[9]</sup>。十四元环、十五元环 MA 可表现出不同的抗炎及免疫调节能力, 包括调节细胞因子、趋化因子的合成, 抑制转录因子和炎性细胞因子的基因表达, 以及免疫调节炎症细胞、成纤维细胞和上皮细胞等。低剂量、长期 (1~3 个月) 使用 MA 的治疗方案往往有更好的效果。

中性粒细胞在 CRS 的发病过程中发挥着重要作用。动物实验研究发现, MA 能够抑制豚鼠气管上皮细胞中脂多糖诱导的中性粒细胞迁移<sup>[10]</sup>。MA 可以阻止中性粒细胞产生自由基, 并且发挥此作用所需的药物浓度远远低于抗菌所需浓度<sup>[11]</sup>。体外实验研究发现, MA 能够抑制中性粒细胞的趋化性、氧爆作用、细胞黏附和吞噬作用, 促进中性粒细胞杀菌分子脱颗粒过程和加速中性粒细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

MA 能够降低炎性因子 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的表达水平<sup>[13]</sup>。临床研究发现服用 MA 后, 鼻腔灌洗液中 IL-8 的水平降低<sup>[14]</sup>。现已发现在肺及鼻腔组织中十四元环、十五元环 MA, 如红霉素、克拉霉素可以抑制 IL-8 的产生, 这一作用可能是通过抑制转录因子实现的<sup>[15]</sup>。核因子 (nuclear factor, NF) - $\kappa$ B 和激活蛋白 1 是炎症反应中重要的转录因子, 抑制 NF- $\kappa$ B 和激活蛋白 1 可以减少 IL-8 及其他细胞因子的表达。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路中的细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-

regulated kinase, ERK) 通路和 p38 通路可调节这些转录因子<sup>[16]</sup>。其他细胞因子, 如 IL-5、TGF- $\beta$ 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) 也可被克拉霉素抑制<sup>[17]</sup>。然而, MA 是否对嗜酸粒细胞为主的炎症具有同样作用尚缺乏有力证据。

MA 还可以通过抑制黏膜上皮 P-糖蛋白影响炎症因子的分泌, 从而发挥免疫调节功能<sup>[18]</sup>。一氧化氮作为炎性介质出现在 CRS 的病理过程中, 可由中性粒细胞、呼吸道上皮细胞、巨噬细胞分泌, MA 可以抑制一氧化氮的分泌<sup>[19]</sup>。有研究发现十四元环和十五元环 MA 能够通过增加鼻窦黏膜上皮中内源性皮质醇水平而发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。

**3.3 调节黏液合成与分泌** 在 CRS 病理机制中, 细菌脂多糖和炎性介质共同刺激黏膜杯状细胞, 使之分泌大量黏稠的黏液, 导致炎症迁延不止。黏蛋白 4、黏蛋白 5AC 和黏蛋白 5B 是气道黏液中主要的 3 种成分, 影响着黏液的弹性和黏性。黏液分泌受 IL-8 的调控, 研究证实, 红霉素、阿奇霉素、麦迪霉素等可以抑制 IL-8、TNF- $\alpha$ 、黏蛋白 5AC 等的表达, 从而减少黏液的分泌<sup>[21-22]</sup>。此外, MA 可以改善黏液的清除、减少糖精传输时间, 改变黏液的流变性能<sup>[23]</sup>。黏液中氯化物含量较高可能导致流变性能差, 而 MA 通过减少氯化物含量使更多稀薄的黏液产生<sup>[24]</sup>。

**3.4 抗菌生物膜** 细菌生物膜是指细菌侵入人体后形成的由细菌及其分泌的含水聚合性基质共同组成的膜样多细菌复合体, 是细菌繁殖及对抗宿主的一种方式。细菌形成生物膜后其耐药性是游离状态的 500~1 000 倍, 可使细菌逃避宿主的体液免疫及细胞免疫反应。MA 主要通过以下 2 个方面发挥抗细胞生物膜作用: (1) 减少生物膜形成期藻酸盐等物质的含量; (2) 于细胞生物膜的 I 基因区发挥作用, 通过降低酰基丝氨酸内脂酶浓度、抑制细菌群体感应等功能破坏已生成的生物膜<sup>[25]</sup>。

## 4 MA 的药学特性

**4.1 药代动力学** MA 有较高的分布容积和组织浓度, 其主要积聚在白细胞内而快速到达炎症区域<sup>[26]</sup>, 这些特点决定了较少的 MA 服药次数可达到良好的治疗效果。一项研究发现, 阿奇霉素通过静脉和口服方式给药后血浆半衰期分别为 50 h

和 70 h, 口服缓释剂型比速释剂型有更高的血药浓度<sup>[27]</sup>。另一项研究发现, 当血浆中阿奇霉素浓度明显下降后, 在鼻腔鼻窦黏液中仍可检测出较高浓度的阿奇霉素<sup>[28]</sup>。

**4.2 细菌耐药性** 细菌对 MA 产生获得性耐药的主要方式是由对核糖体 RNA 的 23S 亚基转录后甲基化实现的。获得性耐药多由质粒介导, 或者通过染色体突变产生, 细菌可合成药物失活酶 (酯酶或激酶) 或三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 依赖的转运蛋白, 此蛋白可将药物从细胞内转至细胞外。当出现耐药菌株后可使用酮内酯类抗菌药作为替代治疗, 酮内酯类抗菌药是林可霉素-链阳性菌素类中一个新的亚型, 属于大环内酯类抗生素, 包括泰利霉素、喹红霉素、螺旋霉素等, 对肺炎链球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌等具有抗菌效果。流行病学研究证实, 虽然敏感菌对 MA 可以产生耐药性, 但是仍保持在可控范围内<sup>[29]</sup>。

**4.3 不良反应** (1) 心血管系统风险: MA 可引起 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速。Ray 等<sup>[30]</sup>发现服用阿奇霉素后因心血管原因导致的死亡率高于服用阿莫西林者和未服药者。服用多西环素和  $\beta$ -内酰胺类抗生素不会增加心血管系统风险<sup>[31]</sup>。(2) 听力损失: MA 药物还可导致感音神经性听力损失, 但多为一过性, 常出现于高剂量服用或伴肝肾功能损害的患者。一项针对 1 577 例慢性阻塞性肺疾病患者服用 MA 的病例对照研究发现, 在连续服用 12 个月阿奇霉素后, 患者的听力受损情况较服用安慰剂组严重<sup>[32]</sup>。(3) 胃肠道反应: 是服用 MA 后最常见的不良反应, 可能与肠蠕动增加有关, 患者症状包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。(4) 服用 MA 还可能出现皮疹、肝损伤等<sup>[33]</sup>。

## 5 MA 的临床应用

根据慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南 (2012 年, 昆明)<sup>[1]</sup>, 小剂量 (常规剂量的 1/2)、长期 (疗程不少于 12 周) 口服 MA 是 CRS 的推荐治疗方案。

MA 对 CRSwNP、变应性 CRS、CRS 急性发作期、嗜酸粒细胞增多型 CRS 均无明显效果, 其主要适用于 CRSsNP 和无嗜酸粒细胞增多、IgE 水平正常、鼻腔和鼻窦黏膜无鳞状上皮化生<sup>[34]</sup>

的 CRS 患者。CRSsNP 的炎症反应以辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 1 或 Th17 增多为特点, 同时伴中性粒细胞浸润。Orlandi 等<sup>[35]</sup>研究发现此 CRSsNP 患者经小剂量、长期 MA 治疗后症状明显改善。Wallwork 等<sup>[41]</sup>的一项随机、双盲、安慰剂对照研究证实, CRS 患者服用 3 个月罗红霉素治疗后, 鼻腔鼻窦结局测试-20 (sino-nasal outcome test-20, SNOT-20) 评分、鼻内窥镜检查、糖精传输时间、IL-8 水平均明显好转, 并在低 IgE 组中好转更加明显。国外一项对 5 篇 MA 治疗 CRS 的随机对照试验研究的总结分析发现, 3 个月的 MA 治疗能够改善 CRSsNP 患者的健康相关生存质量 (health-related quality of life, HRQL)<sup>[36]</sup>。也有文献证实长期小剂量应用 MA 对难治性 CRS 也有效<sup>[37]</sup>。

CRSwNP 炎症类型以 Th2 增多为主, 并且多数伴嗜酸粒细胞数量增多, 少数伴中性粒细胞数量增多, 对长期小剂量 MA 治疗方案的反应不佳<sup>[12]</sup>。CRSwNP 的治疗方法主要为糖皮质激素治疗及功能性鼻内镜手术<sup>[38]</sup>。但研究发现对于部分糖皮质激素抵抗或效果不佳的 CRSwNP 患者, 小剂量、长期的 MA 治疗可能有效<sup>[35]</sup>; 对于嗜酸粒细胞增多的 CRSwNP 患者, MA 治疗可改善其 SNOT-20 评分、缩小息肉体积<sup>[39]</sup>。

MA 与内镜鼻窦手术 (endoscopic sinus surgery, ESS) 和鼻腔冲洗联合治疗对 CRS 效果更佳。Lasso 等<sup>[40]</sup>发现 CRSwNP 患者行功能性鼻内镜手术后继续服用 MA 可以有效改善症状。Amali 等<sup>[41]</sup>的一项临床随机试验发现, CRS 患者经功能性 ESS 治疗后服用阿奇霉素 (250 mg/d) 12 周可降低症状的复发率。对于经单纯 MA 治疗后症状迁延或停药后复发的患者, 可行 ESS 联合 MA 的治疗方案改善症状<sup>[4]</sup>。Haxel 等<sup>[42]</sup>研究发现, ESS 治疗后服用红霉素 (250 mg/d) 3 个月后, CRSsNP 患者在 SNOT-20 评分、嗅觉、糖精传输时间、鼻内镜检查、视觉模拟量表评分方面均优于对照组。

## 6 小 结

MA 目前已成为治疗 CRS 的一线药物, 在治疗过程中主要发挥抗炎及免疫调节作用, 包括调节细胞因子、趋化因子的合成, 抑制转录因子和炎性细胞因子的表达, 免疫调节炎症细胞、成纤维细

胞、上皮细胞。此外 MA 还具有抗菌、调节黏液合成分泌、抗细菌生物膜、抑制离子转运、激活纤毛清除、抑制细菌群体感应等功能。对于 CRS 患者可选用小剂量、长期服用 MA 的治疗方案, 同时与 ESS 或其他常规治疗方式联合可带来更好的疗效。但因 MA 仅对 CRSsNP 患者和无嗜酸粒细胞增多、IgE 水平正常的非变应性 CRS 患者疗效明显, 所以在临床实际应用中需明确 CRS 的病理分型合理选择治疗方案以带来良好的治疗效果。

## [参 考 文 献]

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012 年, 昆明)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48: 92-94.
- [2] 刘顺杰. 克拉霉素、鼻用激素、鼻腔冲洗联合治疗复发性鼻窦炎的临床疗效研究[J]. 中国医药科学, 2015, 5: 191-193.
- [3] 孙非, 侯杰, 密芳, 郭辉, 苏长英. 大环内酯类抗菌药物治疗下呼吸道感染的临床药理学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26: 2688-2690.
- [4] SHIMIZU T, SUZAKI H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43: 131-136.
- [5] STEVENS W W, LEE R J, SCHLEIMMER R P, COHEN N A. Chronic rhinosinusitis pathogenesis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136: 1442-1453.
- [6] 李颖, 王向东, 王鸿, 伯铭羽, 宋贝贝, 范尔钟, 等. CC 类趋化因子在慢性鼻窦炎的表达[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34: 795-798.
- [7] LIU F, TANG W, CHEN D, LI M, GAO Y, ZHENG H, et al. Expression of TGF- $\beta_1$  and CTGF is associated with fibrosis of denervated sternocleidomastoid muscles in mice[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 238: 49-56.
- [8] AMINOV R. History of antimicrobial drug discovery: major classes and health impact[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 133: 4-19.
- [9] KANO S, RUBIN B K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23: 590-615.
- [10] TAMAOKI J. The effects of macrolides on inflammatory cells[J]. *Chest*, 2004, 125: 41S-50S; quiz 51S.
- [11] ABDELGHAFAR H, VAZIFEH D, LABRO M T. Erythromycin A-derived macrolides modify the functional activities of human neutrophils by altering the phospholipase D-phosphatidate phosphohydrolase transduction pathway: L-cladinose is involved both in alterations of neutrophil functions and modulation of this transductional pathway[J]. *J Immunol*, 1997, 159:

- 3995-4005.
- [12] OAKLEY G M, HARVEY R J, LUND V J. The role of macrolides in chronic rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP)[J/OL]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17: 30. doi: 10.1007/s11882-017-0696-z.
- [13] TAMAOKI J, KADOTA J, TAKIZAWA H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides[J]. *Am J Med*, 2004, 117(Suppl 9A): 5S-11S.
- [14] WALLWORK B, COMAN W, MACKAY-SIM A, GREIFF L, CERVIN A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116: 189-193.
- [15] SUZUKI H, ASADA Y, IKEDA K, OSHIMA T, TAKASAKA T. Inhibitory effect of erythromycin on interleukin-8 secretion from exudative cells in the nasal discharge of patients with chronic sinusitis[J]. *Laryngoscope*, 1999, 109: 407-410.
- [16] SHINKAI M, HENKE M O, RUBIN B K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117: 393-405.
- [17] WALLWORK B, COMAN W, MACKAY-SIM A, CERVIN A. effect of clarithromycin on nuclear factor- $\kappa$ B and transforming growth factor- $\beta$  in chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114: 286-290.
- [18] LAM A, HOANG J D, SINGLETON A, HAN X, BLEIER B S. Itraconazole and clarithromycin inhibit P-glycoprotein activity in primary human sinonasal epithelial cells[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5: 477-480.
- [19] TAMAOKI J, KONDO M, KOHRI K, AOSHIBA K, TAGAYA E, NAGAI A. Macrolide antibiotics protect against immune complex-induced lung injury in rats: role of nitric oxide from alveolar macrophages[J]. *J Immunol*, 1999, 163: 2909-2915.
- [20] PARK S J, KOOK J H, KIM H K, KANG S H, LIM S H, KIM H J. et al. Macrolides increase the expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in human sinonasal epithelium, contributing to glucocorticoid activation in sinonasal mucosa[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172: 5083-5095.
- [21] TOJIMA I, SHIMIZU S, OGAWA T, KOUZAKI H, OMURA S, SUNAZUKA T, et al. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42: 332-336.
- [22] POACHANUKOON O, KOONTONGKAEW S, MONTHANAPISUT P, PATTANACHAROENCHAI N. Macrolides attenuate phorbol ester-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  and mucin production from human airway epithelial cells[J]. *Pharmacology*, 2014, 93(1/2): 92-99.
- [23] NISHI K, MIZUGUCHI M, TACHIBANA H, OOKA T, AMEMIYA T, MYOU S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome][J]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1995, 33: 1392-1400.
- [24] TAGAYA E, TAMAOKI J, KONDO M, NAGAI A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion[J]. *Chest*, 2002, 122: 213-218.
- [25] HOFFMANN N, LEE B, HENTZER M, RASMUSSEN T B, SONG Z, JOHANSEN H K, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in *Cftr*<sup>-/-</sup> mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 3677-3687.
- [26] PARNHAM M J, ERAKOVIC HABER V, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, PERLETTI G, VERLEDEN G M, VOS R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143: 225-245.
- [27] LODE H, BORNER K, KOEPPE P, SCHABERG T. Azithromycin—review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37(Suppl C): 1-8.
- [28] EHNHAGE A, RAUTIAINEN M, FANG A F, SANCHEZ S P. Pharmacokinetics of azithromycin in serum and sinus fluid after administration of extended-release and immediate-release formulations in patients with acute bacterial sinusitis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31: 561-566.
- [29] FARRELL D J, MORRISSEY I, BAKKER S, FELMINGHAM D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50(Suppl S1): 39-47.
- [30] RAY W A, MURRAY K T, HALL K, ARBOGAST P G, STEIN C M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1881-1890.
- [31] SCHEMBRI S, WILLIAMSON P A, SHORT P M, SINGANAYAGAM A, AKRAM A, TAYLOR J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies[J/OL]. *BMJ*, 2013, 346: f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.
- [32] ALBERT R K, CONNETT J, BAILEY W C, CASABURI R, COOPER J A JR, CRINER G J, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J*

- Med, 2011, 365: 689-698.
- [33] CERVIN A, WALLWORK B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis[J/OL]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14: 416. doi: 10.1007/s11882-013-0416-2.
- [34] OAKLEY G M, CHRISTENSEN J M, SACKS R, EARLS P, HARVEY R J. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2018, 56: 111-117.
- [35] ORLANDI R R, KINGDOM T T, HWANG P H, SMITH T L, ALT J A, BAROODY F M, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(Suppl 1): S22-S209.
- [36] HEAD K, CHONG L Y, PIROMCHAI P, HOPKINS C, PHILPOTT C, SCHILDER A G, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD011994. doi: 10.1002/14651858.
- [37] 李宇,吴天杰. 大环内酯类药物治疗慢性鼻-鼻窦炎的随机对照研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28:1289-1291.
- [38] 李华斌,冯韶燕,程岚. 嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎的临床特点和治疗策略[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30:177-179.
- [39] OLIVEIRA I S, CROSARA P F, CASSALI G D, REIS D C, RESENDE C B, NUNES F B, et al. Evaluation of the improvement of quality of life with azithromycin in the treatment of eosinophilic nasal polyposis[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2016, 82: 198-202.
- [40] LASSO A, MASOUDIAN P, QUINN J G, COWAN J, LABAJIAN V, BONAPARTE J P, et al. Long-term low-dose macrolides for chronic rhinosinusitis in adults—a systematic review of the literature[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42: 637-650.
- [41] AMALI A, SAEDI B, RAHAVI-EZABADI S, GHAZAVI H, HASSANPOOR N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29: 421-424.
- [42] HAXEL B R, CLEMENS M, KARAIKAKI N, DIPPOLD U, KETTERN L, MANN W J. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125: 1048-1055.

[本文编辑] 杨亚红

