·综 述·

大环内酯类药物的免疫调节作用对儿童呼吸系统疾病预后的影响

张伟坚[1,2,3,4,5]，刘瀚旻[1,2,3,4,5]*

（1. 四川大学华西第二医院小儿呼吸免疫科，四川成都 610041；2. 四川大学华西第二医院出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，四川成都 610041；3. 四川大学华西第二医院 / 复旦大学生命科学学院肺发育与相关疾病联合实验室，四川成都 610041；4. 国家卫生健康委员会时间生物学重点实验室（四川大学），四川成都 610041；5. 四川省出生缺陷临床医学研究中心，四川成都 610041）

摘要：呼吸系统疾病是儿童时期最常见的疾病。临床上常作为抗生素使用的大环内酯类药物还呈现出免疫调节作用，对儿童呼吸系统疾病有一定疗效，但具体作用机制尚不明确。现主要对大环内酯类药物的免疫调节作用对儿童呼吸系统疾病的预后影响作一综述。

关键词：大环内酯类药物；免疫调节作用；呼吸系统疾病；儿童

中图分类号：R725.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)10-1255-07

DOI：10.13683/j.wph.2022.10.005

Immunomodulatory effects of macrolides on prognosis of childhood respiratory diseases

ZHANG Weijian[1,2,3,4,5], LIU Hanmin[1,2,3,4,5]*

(1. Department of Pediatric Pulmonology and Immunology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 3. The Joint Laboratory for Lung Development and Related Diseases of West China Second University Hospital, Sichuan University and School of Life Sciences of Fudan University, West China Institute of Women and Children's Health, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 4. NHC Key Laboratory of Chronobiology (Sichuan University), Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 5. Sichuan Birth Defects Clinical Research Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China)

Abstract: Respiratory diseases are the most common diseases in childhood. Macrolides, which are often used as antibiotics, show immunomodulatory effects in clinical use and have certain effect on childhood respiratory diseases, with uncertain mechanism. This review focuses on immunomodulatory effects of macrolides on the prognosis of childhood respiratory diseases.

Key words: macrolide; immunomodulatory effect; respiratory disease; childhood

呼吸系统疾病是儿童时期最常见的疾病，以急性上呼吸道感染和社区获得性肺炎（community acquired pneumonia，CAP）为主，还包括支气管哮喘（bronchial asthma）、支气管扩张（bronchiectasis）等。随着研究的深入，临床上常作为抗生素使用的大环内酯类药物还呈现出免疫调节作用，该作用具有广阔的临床应用前景，但其具体作用机制仍不明确。本文对大环内酯类药物，从其概念及发展历程、免疫调节作用、免疫调节作用对儿童呼吸系统疾病预后的影响及应用前景四大方面进行阐述。

收稿日期：2022-09-20

作者简介：张伟坚，博士，住院医师，研究方向：儿童呼吸系统疾病的诊治。

通信作者：刘瀚旻，教授，博士生导师，研究方向：儿童呼吸系统疾病的基础与临床研究。

基金项目：国家自然科学基金区域创新发展联合基金(U21A20333)；四川省中央引导地方科技发展专项项目(2021ZYD0105)

1 大环内酯类药物及其发展历程

大环内酯类药物是指一类具有大环内酯环化学结构的药物，根据其主要功能特性可分为四大类，包括大环内酯类抗菌药物、酮内脂类抗菌药物、非抗菌性大环内酯类药物及毒性大环内酯类药物[1]。大环内酯类抗菌药物主要以14～16环大环内酯类抗生素为主，可作为广谱抗生素，治疗革兰阳性菌、部分革兰阴性菌、厌氧菌及特殊病原体感染；酮内脂类抗菌药物以泰利霉素（telithromycin）为代表，主要用于大环内酯类抗菌药物耐药菌引起的呼吸系统感染；非抗菌性大环内酯类药物包括他克莫司（tacrolimus）、吡美莫司（pimecrolimus）和西罗莫司（sirolimus），用作免疫调节剂或免疫抑制剂；毒性大环内酯类药物是细菌产生的毒性产物，可治疗分枝杆菌感染[1]。

回顾大环内酯类抗菌药物的发展历史，第一代大环内酯类抗菌药物以1952年上市的红霉素（erythromycin）为典型代表，对革兰阳性菌、军团菌及支原体等有较强的抗菌活性，但由于存在生物利用度低、不良反应多、易产生耐药性以及在胃酸条件下不稳定等缺点，限制了该类药物在临床上的应用[2]。为改善上述缺点，大量研究通过对第一代大环内酯类抗菌药物进行结构改造及修饰，诞生了第二代大环内酯类抗菌药物。第二代大环内酯类抗菌药物多诞生于20世纪80年代，包括克拉霉素（clarithromycin）、阿奇霉素（azithromycin）、罗红霉素（roxithromycin）、罗他霉素（rokitamycin）和地红霉素（dirithromycin）。与第一代相比，该代药物优点明显，表现为对酸稳定且抗菌谱扩大、抗菌活性增强、口服吸收好、体内分布广、组织浓度高、半衰期长、不良反应少，因此临床应用十分广泛[3]。但第二代药物的抗菌活性仍不够强，且有交叉耐药性，这促使了第三代酮内脂类抗菌药物的研发，该代药物以2001年上市的泰利霉素为代表，对大环内酯敏感及耐药的呼吸道病原体均有很好的抗菌活性，已成为当前抗菌药物新药研究的重点[4]。

2 免疫调节作用

大环内酯类抗菌药物的抗菌作用主要通过下述机制而实现：作用于细菌核糖体50S亚基，抑制肽酰基转移酶，从而阻断转肽作用和信使RNA（messenger RNA，mRNA）位移而抑制细菌蛋白质的合成[5]。随着研究的深入，该类药物除了广谱抗菌活性外，还具有不依赖于抗菌作用的免疫调节作用[6]。大环内酯类药物发挥免疫调节作用的剂量低于抗菌治疗的推荐剂量[7]。与其他类别的抗菌药物相比，大环内酯类药物具有优异的组织渗透性，其组织浓度通常高于血清浓度[8]。大环内酯类药物在免疫细胞中积累的能力尤为重要，与抗菌作用相比，该类药物在免疫细胞中的积聚可能导致较低剂量即可发挥免疫调节作用，且持续时间更长[9]。

大环内酯类药物免疫调节作用的发现可追溯至20世纪60年代，其显著的临床效果最早体现在对弥漫性泛细支气管炎（diffusive panbronchiolitis，DPB）的治疗[10]。DPB是一种病因不明的气道慢性炎症性疾病，通过长期使用红霉素，其10年生存率从40%以下提升至90%以上[11]。大环内酯类药物能有效治疗气道慢性炎症性疾病的临床特点总结如下[12]：药物有效剂量远低于最低抑菌浓度；对感染大环内酯类耐药菌的患者仍有效；对治疗后痰液仍存在细菌的患者，临床症状仍明显改善；作用仅在14及15环大环内酯类抗生素中发现。可见，该类药物对气道慢性炎症性疾病的作用似乎与药物的抗菌特性无关，主要通过下调免疫系统的过度应答，改善气道慢性炎症性疾病患者的症状及预后。

大环内酯类药物的免疫调节作用机制主要包括抗炎作用、调节气道分泌、免疫调节抗微生物效应及激素节省效应[12]，现将从这四大方面论述如下。

2.1 抗炎作用

在炎症气道中，存在上皮细胞损伤、炎症细胞浸润、杯状细胞增生、黏液分泌过多、黏液纤毛功能障碍和反复气道感染等[12]。大环内酯类药物在炎症气道中可针对炎症细胞、气道上皮及细菌发挥不

同作用，以多种方式减轻炎症及细胞损伤。对炎症细胞的抗炎作用包括：减少炎症因子产生，降低黏附分子的表达，减少化学介质的释放，减少活性氧簇的产生，促进炎症细胞凋亡。对气道上皮的作用包括：通过抑制离子运输减少黏液分泌，通过促进黏膜纤毛运动增强紧密连接、增加 β- 防御素巩固上皮细胞屏障，降低炎症因子的产生及黏附分子的表达。对细菌的作用包括：减少黏附，抑制群体感应，减少毒力因子的产生，抑制生物膜形成 [12]。

大环内酯类药物通过作用于炎症因子、黏附分子、炎症细胞、气道上皮细胞、血管内皮细胞发挥抗炎作用。有研究表明，阿奇霉素可作用于 Janus 激酶信号传导及转录激活因子（Janus-activated kinase singal transducers and activators of transcriprion，JAK-STAT）信号通路和磷脂酰肌醇 3- 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）-Akt 激酶信号通路（P13K/AKT 信号通路），抑制活化蛋白 -1（activating protein-1，AP-1）、核因子 -κB（nuclear factor-κB，NF-κB）和 STAT 的激活，从而使炎症因子白介素（interleukins，IL）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 的表达减少 [13]。黏附分子的存在是炎症细胞移行到气道以响应炎症信号的关键因素，大环内酯类药物可抑制上皮细胞间黏附分子 -1（intercelluar adhesion molecule 1，ICAM-1）的表达，减轻气道炎症细胞引起的炎症效应 [14]。细胞层面，大环内酯类药物可抑制炎症细胞产生活性氧簇，并促进炎症细胞凋亡，以减轻炎症损伤 [15]。大环内酯类药物还可抑制基质金属蛋白酶（matrix metalloprotein，MMP）-9 的释放，以巩固气道上皮细胞的屏障功能 [16]。血管内皮细胞是参与血管生成的重要成分，新血管生成与慢性炎症的发生具有紧密关系。阿奇霉素可通过抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达，减少血管生成，从而抑制以气道慢性炎症为基础的气道重塑 [17]。

2.2 调节气道分泌

气道黏液的高分泌状态是许多慢性气道炎症性疾病的重要特征。大环内酯类药物可在不影响气道黏液正常生理分泌的前提下抑制气道黏液的过度分泌，作用机制如下：通过阻断氯离子通道，部分激活毒蕈碱受体，抑制黏膜下黏液腺细胞钙离子内流，从而减少气道水分和黏液的分泌 [18]。此外，大环内酯类药物还可作用于气道上皮细胞，通过抑制黏蛋白 5AC（mucoprotein，MUC5AC）、MMP-9 及 IL-8 的表达从而抑制黏液的高分泌，具体信号通路包括：抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2，ERK 1/2）和 c-Jun 氨基端激酶（c-Jun *N*-terminal kinase，JNK）的磷酸化进而通过 IκB 激酶（IκB kinases，IKKs）/IκB/NF-κB 和 c-Jun/AP-1 信号通路降低 NF-κB 和 AP-1 的活性使 MUC5AC 的表达水平下降，抑制 ERK1/2 的磷酸化，进而降低 AP-1 的活性使 MMP-9 的表达水平下降，抑制 JNK 的磷酸化进而通过 c-Jun/AP-1 信号通路降低 AP-1 的活性使 IL-8 的表达水平下降 [19]。

2.3 免疫调节抗微生物效应

大环内酯类药物通过免疫调节产生抗微生物效应的机制，包括减少病原体黏附、抑制群体感应、减少毒力因子的产生及抑制生物膜形成。病原体黏附至上皮细胞是形成慢性细菌感染的必要条件。有研究表明，亚抑菌浓度的阿奇霉素能通过抑制细菌纤毛的生成及降低血凝素活性，减少牙龈假单胞菌对宿主细胞的黏附，有助于牙周疾病的治疗 [20]。群体感应是一种细胞与细胞间的信号传递机制，由单个细菌产生的自诱导剂小扩散分子介导，可使细菌修正其基因表达模式以抵抗宿主的攻击。阿奇霉素可抑制群体感应现象，从而减少铜绿假单胞菌依赖于群体感应产生的毒力因子，如蛋白酶、绿脓菌素及鼠李糖脂等，且对细菌生长不产生选择性压力，不易产生耐药性 [21]。此外，阿奇霉素还可影响多重耐药鲍曼不动杆菌生物膜 DNA 及蛋白的合成，从而抑制生物膜的形成，发挥抗菌活性 [22]。

2.4 激素节省效应

激素节省效应是指使用某种药物后，减少激素

依赖及用量，可达到相同的疾病治疗效果。目前，大环内酯类药物在哮喘治疗中的激素节省效应仍具有争议，一篇 meta 分析中纳入的两项随机对照研究表明，大环内酯类药物能减少哮喘患者口服激素的用量，但其中一项研究具有明显缺陷，存在基线不均衡的情况，夸大了结局差异[23]。激素节省效应可能通过增强机体对激素的敏感性实现，也可能是由于抗炎效应导致的。因此，大环内酯类药物激素节省效应的临床现象及具体作用机制仍需进一步研究。

3 免疫调节作用对儿童呼吸系统疾病预后的影响

大环内酯类药物免疫调节作用的临床研究以克拉霉素和阿奇霉素多见。本文通过呼吸系统感染性疾病、支气管哮喘和支气管扩张，进一步阐述大环内酯类药物的免疫调节作用对上述疾病预后的影响。

3.1 病毒感染

病毒是引起儿童呼吸系统感染最常见的病原体，在引起该病的其他病原体中占比可高达 70%[24]。一项随机、双盲、安慰剂对照研究纳入 21 例由呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）引起的毛细支气管炎（capillary bronchitis）患儿，实验组给予持续 3 周的克拉霉素治疗，与对照组相比，实验组患儿住院时间（51 h *vs* 88 h）、吸氧时间（31 h *vs* 72 h）、输液时间（26 h *vs* 56 h）、支气管扩张剂使用时间（5 d *vs* 7 d）以及出院后 6 个月内再住院次数（1 次 *vs* 4 次）显著降低[25]。另一项随机、双盲、安慰剂对照研究分析了阿奇霉素对 RSV 毛细支气管炎婴儿血清及上气道 IL-8 水平及反复喘息的影响，结果显示，阿奇霉素能有效降低上气道 IL-8 水平（865 pg/ml *vs* 2 318 pg/ml），减少出现 3 次或以上喘息患者的比例（22% *vs* 50%），并降低随后 50 周内出现呼吸系统症状的累加时间（36.7 d *vs* 70.1 d）[26]。然而，巴西的一项随机、双盲、安慰剂对照研究则呈现出了相反的结果，该研究显示，阿奇霉素治疗并未给由病毒引起的急性细支气管炎（bronchiolitis）患儿带来更好的临床结局，住院时间（4 d *vs* 5 d）和吸氧时间（5 d *vs* 5 d）均未显著缩短[27]。目前，已有动物试验研究表明大环内酯类药物可用于治疗流感病毒感染的食蟹猴，主要通过抑制流感病毒的复制及炎症因子的生成发挥抗病毒作用[28]。同时，体外试验发现，克拉霉素能有效降低上皮细胞内鼻病毒的滴度[29]。然而，临床上能否使用大环内酯类药物治疗病毒感染，仍需更深入的机制研究及更详实的临床数据。

3.2 支原体感染

肺炎支原体（mycoplasma，MP）作为目前儿童 CAP 最常见的病原体之一，在学龄期 CAP 住院患儿中的检出率约为 25%[30]。儿童 MP 肺炎的临床表现以干咳、发热为主[31]，大环内酯类药物是该病的首选用药[32]。MP 主要通过对宿主细胞的黏附、直接细胞毒性作用、炎症反应诱导的免疫损伤和免疫逃避对机体产生致病反应[33]。阿奇霉素在巨噬细胞中的积累浓度是血清中的 200 倍，能更有效地靶向感染及炎症部位，抑制 MP 的繁殖[34]。此外，阿奇霉素可在炎症早期减少 IL-6、IL-8、TNF 及 MMP 等炎症因子产生，在炎症晚期抑制中性粒细胞的氧化爆发且促进其凋亡，并使辅助性 T（helper T，Th）细胞向 Th2 表型转换，促进组织的炎症后修复[34]。结合大环内酯类药物的抗微生物作用及免疫调节作用，大环内酯类药物已成为儿童 MP 肺炎的一线用药，但长期使用带来的耐药问题，及相关不良反应如 QT 间期延长、听力损伤和肝功能异常等，需要临床医生密切监测。

3.3 支气管哮喘

支气管哮喘是一种慢性气道炎症性疾病，临床上以咳嗽、喘息、胸闷及呼吸困难为主要症状[35]。一项随机、双盲、安慰剂对照研究对阿奇霉素治疗 1 ～ 3 岁儿童哮喘样症状的疗效进行了探究，随机分组后，连续 3 d 给予阿奇霉素一日 10 mg/kg 或安慰剂，结果显示，阿奇霉素组患儿症状的平均持续时间为 3.4 d，远低于安慰剂组的平均 7.7 d，提示阿奇霉素可缩短发作病程的 63.3%，且在症状发作早期使用药物疗效更为显著，在病程 6 d 内使用阿奇霉素症状持

续时间缩短 83%，在发作 6 d 后使用持续时间缩短 36%[36]。上述研究结果表明，阿奇霉素在哮喘样症状急性发作的治疗中可发挥作用。然而，阿奇霉素治疗儿童哮喘的临床研究结果并不一致。一项回顾性队列研究纳入了 5 335 例于 2002 年至 2011 年因哮喘入院且排除感染的 18 岁以下患儿，其中 174 例患儿入院后 48 h 接受了阿奇霉素治疗，与 5 161 例未接受阿奇霉素治疗的患儿相比，儿童的住院时长（3 d *vs* 2.3 d）及出院后 7 d（0.5% *vs* 0.9%）、30 d（1.7% *vs* 3.7%）、90 d（多元调整优势比 0.89）因哮喘再入院率并无改善[37]。因此，阿奇霉素对哮喘患儿的临床疗效及预后仍需通过前瞻性研究来进一步确定。

大环内酯类抗菌药物用于治疗成人支气管哮喘亦有相关文献报道。一项随机、双盲、安慰剂对照研究纳入 420 例成年哮喘患者，实验组接受长达 48 周，每周 3 次 500 mg 阿奇霉素的治疗，与安慰剂组相比，实验组患者哮喘急性发作次数减少（1.07 次 / 年 *vs* 1.86 次 / 年），且哮喘相关生活质量有所改善[38]。另一项多中心临床研究结果显示，重症哮喘患者在常规治疗的基础上加用小剂量阿奇霉素并不能显著减少哮喘急性加重次数[39]。然而，根据外周血嗜酸性粒细胞计数将患者分为不同亚组后，非嗜酸性粒细胞性哮喘（外周血嗜酸性粒细胞计数≤ 200/μl，主要为中性粒细胞）接受阿奇霉素治疗后，其急性加重率较对照组明显下降（26% *vs* 62%），提示阿奇霉素或能有效治疗中性粒细胞性重症哮喘的[39]。同时，已有动物试验研究表明，阿奇霉素对哮喘模型小鼠的中性粒细胞性气道炎症具有抑制作用，为临床上阿奇霉素用于治疗中性粒细胞性哮喘提供了一定理论依据[40]。在 2021 年发表的《全球哮喘管理和预防策略》（GINA 指南）[41] 中，阿奇霉素可作为第 5 级治疗的其他控制选择。未来根据哮喘表型进行个体化治疗，仍是难治性哮喘治疗的研究方向。

3.4 支气管扩张

支气管扩张是指各种原因造成支气管壁的弹性组织和肌肉组织破坏，或因支气管壁先天性缺陷，导致局部或广泛的支气管不可逆的异常扩张[42]。一项多中心、双盲、随机对照研究纳入 89 例 1 ～ 8 岁患有支气管扩张或慢性化脓性肺病（已有支气管扩张表现）的患儿，随机分为实验组及对照组，实验组每周给予 1 次剂量为 30 mg/kg 的阿奇霉素，对照组给予安慰剂，经 12 ～ 24 个月治疗后，发现与对照组相比，实验组发生肺部情况加重的风险明显降低，然而携带耐药菌的比例明显上升（46% *vs* 11%）[43]。另一项多中心、双盲、非劣势、随机对照研究分析了阿奇霉素在缓解患儿支气管扩张加重是否非劣效于阿莫西林 - 克拉维酸（amoxicillin-clavulanic acid），结果表明，阿莫西林 - 克拉维酸组的加重缓解时间明显短于阿奇霉素组（10 d *vs* 14 d）[44]。可见，目前临床上使用阿奇霉素治疗支气管扩张仍有一定争议。

4 应用前景

历年来，大环内酯类药物的抗菌作用研究较其他药物的抗菌作用研究相对较少，目前该类药物多作为 β 内酰胺类抗菌药物的替代品用于部分特殊病原微生物的治疗。但由于该类药物耐药问题突出，使其抗菌作用受到限制。临床治疗中，可以观察到部分患者对大环内酯类药物虽耐药但却有临床症状的改善，提示病原体的治疗并非完全依靠抗菌药物的杀菌作用，病原体与人类免疫系统的对抗有可能成为人类应对病原体感染的另一种武器。14 及 15 环大环内酯类抗菌药物具有免疫调节作用，对于以毒力直接侵袭的病原微生物，强而有力的杀菌作用下免疫调节效应不一定居于主要位置；但对于通过免疫损伤作用于机体的病原微生物，具有抑菌和免疫调节双重作用的药物则更具有临床应用价值。

5 结语

目前，对于如何验证该类具有抑菌和免疫调节双重作用的药物在人体内的作用机制、如何在临床研究中除外感染的前提下证实药物的免疫调节作用、如何设定相对统一的治疗方案，仍需通过大样本量的临床研究明确。现状下，大环内酯类药物的药学特征，包括该类药物产生免疫调节作用的具体化学

结构、抗菌作用剂量与免疫调节作用剂量不一致的具体机制，仍需通过大量基础研究明确。总而言之，大环内酯类药物的免疫调节作用，在基础和临床研究中都值得进一步深入探究。

参考文献：

[1] Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, *et al*. Macrolides: from *in vitro* anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(5): 479-503.

[2] Brittain DC. Erythromycin[J]. Med Clin North Am, 1987, 71(6): 1147-1154.

[3] Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(18): 2967-2983.

[4] Spiers KM, Zervos MJ. Telithromycin[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2004, 2(5): 685-693.

[5] Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(9): 668-684.

[6] Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2021, 71: 102095.

[7] Reijnders TDY, Saris A, Schultz MJ, *et al*. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6): 619-630.

[8] Amsden GW. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics[J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 18(S1): S11-S15.

[9] Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, *et al*. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications[J]. Pharmacol Ther, 2014, 143(2): 225-245.

[10] Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma[J]. J Allergy, 1970, 45(3): 146-162.

[11] Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, *et al*. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(6 Pt 1): 1829-1832.

[12] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 590-615.

[13] Khezri MR, Zolbanin NM, Ghasemnejad-Berenji M, *et al*. Azithromycin: immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 905: 174191.

[14] Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections[J]. Rev Med Virol, 2021, 31(2): e2163.

[15] Huang J, Li Z, Hu Y, *et al*. Azithromycin modulates Teff/Treg balance in retinal inflammation via the mTOR signaling pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 193: 114793.

[16] Kricker JA, Page CP, Gardarsson FR, *et al*. Nonantimicrobial actions of macrolides: overview and perspectives for future development[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(4): 233-262.

[17] Zhao X, Yu FQ, Huang XJ, *et al*. Azithromycin influences airway remodeling in asthma via the PI3K/Akt/MTOR/HIF-1α/VEGF pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(5): 1079-1088.

[18] Sun J, Li Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases[J]. Pediatr Res, 2022, 91(5): 1036-1042.

[19] Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520932104.

[20] Kan P, Sasaki H, Inaba K, *et al*. Inhibitory effects of azithromycin on the adherence ability of porphyromonas gingivalis[J]. J Periodontol, 2019, 90(8): 903-910.

[21] Elsheredy A, El-Soudany I, Elsherbini E, *et al*. Effect of azithromycin and phenylalanine-arginine beta-naphthylamide on quorum sensing and virulence factors in clinical isolates of pseudomonas aeruginosa[J]. Iran J Microbiol, 2021, 13(1): 37-49.

[22] Camacho-Ortiz A, Lara-Medrano R, Martínez-Reséndez MF, *et al*. Azithromycin effect on multidrug resistant acinetobacter baumannii biofilm production and composition[J]. Gac Med Mex, 2021, 157(5): 478-483.

[23] Kew KM, Undela K, Kotortsi I, *et al*. Macrolides for chronic asthma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(9): CD002997.

[24] Snoeck CJ, Evdokimov K, Xaydalasouk K, *et al*. Epidemiology of acute respiratory viral infections in children in Vientiane, Lao People's Democratic Republic[J]. J Med Virol, 2021, 93(8): 4748-4755.

[25] Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Eur Respir J, 2007, 29(1): 91-97.

[26] Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, *et al*. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper

airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(5): 1171-1178.

[27] Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, *et al*. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial[J]. J Pediatr, 2012, 161(6): 1104-1108.

[28] Arikata M, Itoh Y, Shichinohe S, *et al*. Efficacy of clarithromycin against H5N1 and H7N9 avian influenza a virus infection in cynomolgus monkeys[J]. Antiviral Res, 2019, 171: 104591.

[29] Morgene MF, Maurin C, Pillet S, *et al*. HaCaT epithelial cells as an innovative novel model of rhinovirus infection and impact of clarithromycin treatment on infection kinetics[J]. Virology, 2018, 523: 27-34.

[30] Kutty PK, Jain S, Taylor TH, *et al*. Mycoplasma pneumoniae among children hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(1): 5-12.

[31] Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, *et al*. Clinical manifestations in infants and children with mycoplasma pneumoniae infection[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195288.

[32] Rogozinski LE, Alverson BK, Biondi EA. Diagnosis and treatment of mycoplasma pneumoniae in children[J]. Minerva Pediatr, 2017, 69(2): 156-160.

[33] Jiang Z, Li S, Zhu C, *et al*. Mycoplasma pneumoniae infections: pathogenesis and vaccine development[J]. Pathogens, 2021, 10(2): 119.

[34] Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, *et al*. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician[J]. Postgrad Med, 2017, 129(5): 493-499.

[35] Sockrider M, Fussner L. What is asthma?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(9): 25-26.

[36] Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, *et al*. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(1): 19-26.

[37] Douglas LC, Choi J, Esteban-Cruciani N. Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study[J]. J Asthma, 2020, 57(5): 525-531.

[38] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, *et al*. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 390(10095): 659-668.

[39] Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, *et al*. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. Thorax, 2013, 68(4): 322-329.

[40] An TJ, Rhee CK, Kim JH, *et al*. Effects of macrolide and corticosteroid in neutrophilic asthma mouse model[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2018, 81(1): 80-87.

[41] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, *et al*. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. Eur Respir J, 2022, 59(1): 2102730.

[42] Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, *et al*. Bronchiectasis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 45.

[43] Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, *et al*. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(8): 610-620.

[44] Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, *et al*. Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 392(10154): 1197-1206.

(编辑：史琦琪)