

chemoresistance of gastric cancer cells by targeting ATG12 and HMGB2 [J]. Cell Death Dis, 2015, 6 (5): e1766.

burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.

[37] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide

(收稿日期:2017-01-03 修回日期:2017-02-26)

• 综 述 •

大环内酯类抗菌药物在支气管扩张症中的应用*

武文娟¹综述,张国俊²审校

(1. 河南省安阳市第三人民医院呼吸内科 455000; 2. 郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 456400)

关键词:大环内酯类; 抗菌药物; 支气管扩张症; 感染

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 10. 061 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)10-1513-04

支气管扩张症是一种气道慢性炎症, 可因各种原因所引起, 病理特征是支气管树的病理性、永久性扩张, 临床特点为支气管-肺部的化脓性感染, 即反复咳嗽、咳脓样痰, 或伴有咯血^[1], 其特征为慢性细菌感染、肺部症状反复加重, 以及中性粒细胞引起的气道炎症。支气管扩张症主要是由感染引起的, 因为广泛的抗菌药物治疗和疫苗的使用, 其患病率已逐渐下降。由于高分辨率计算机断层显像扫描在诊断中的广泛使用, 支气管扩张症的患病率有所增加^[2]。

支气管扩张症是发生在呼吸道的一种慢性疾病, 病史漫长, 病理损伤不可逆转, 由于下呼吸道反复发生感染, 尤其是当发生支气管的广泛性扩张时, 使得患者的肺组织和肺功能遭遇严重损害, 导致呼吸功能障碍, 或造成慢性肺源性心脏病, 患者的日常生活质量受到严重影响。反复发作一方面给患者带来的生理及心理方面的负担, 也给社会造成沉重的经济负担。一份流行病学的研究报道称, 自 1993—2006 年, 美国的支气管扩张症的住院率显著增加, 平均成本住院治疗费用是 7 827 美元/人次^[3]。

支气管结构异常和支气管上皮细胞的损伤导致纤毛清除黏液功能障碍和分泌物滞留, 最终造成下呼吸道慢性细菌性感染和炎性反应^[4]。绿脓杆菌(即铜绿假单胞菌)是支气管扩张症最常见的病原体。慢性呼吸道感染伴随着肺功能逐渐下降^[5], 导致生活质量受影响和病死率增加^[6-8]。因此, 支气管扩张症治疗的目标是治疗原发病, 充分引流痰液, 控制呼吸道感染和减轻慢性炎症^[4]。目前治疗方案没有明确界定, 并在很大程度上仍然是经验用药^[9], 尽管这样, 患者往往仍有持续的症状和肺功能下降。现实已经很迫切地需要对其治疗进行更多的研究^[10-11]。

因大环内酯类药物具有抗菌作用, 该类抗菌药物可用于治疗慢性气道炎症, 这个治疗过程始于 50 年前。但在 20 世纪 80 年代的初期, 越来越多的学者开始关注大环内酯类药物的抗炎活性, 对于弥漫性泛细支气管炎(DPB)患者, 经长期口服红霉素治疗后, 该类患者的 5 年生存率得到了显著提高。DPB 是发生于呼吸性细支气管的慢性炎症。长期红霉素维持治疗 DPB 能显著提高患者的 5 年生存率。据流行病学资料统计, 1984 年, 就 5 年生存率而言, 未经红霉素治疗的 DPB 患者仅为 55%, 而 DPB 患者中有铜绿假单胞菌定植的则低至 8%。随着红霉素广泛应用于 DPB 患者的治疗中, 1995 年, DPB 患者及有铜绿假单胞菌定植的 DPB 患者 5 年生存率均较前有了明显提高, 前者已上升到了 94%。红霉素、罗红霉素、阿奇霉素或

克拉霉素等的维持治疗, 即小剂量长疗程(>2 个月), 均可使患者的临床症状和肺功能得到改善。另外研究发现, 患者经长期小剂量红霉素治疗后, 尽管痰中的监测到药物浓度较低, 但收到了明显的治疗效果, 说明低剂量红霉素治疗 DPB 的重要机制并不是依赖其抗菌作用, 而是利用了其抗炎活性^[8]。

抗菌药物治疗是支气管扩张症急性加重期治疗的基石。而支气管扩张症稳定期的下呼吸道长期使用大环内酯类在一些慢性炎性气道疾病, 特别是囊性肺纤维化和 DPB 等, 已被证明其有效性, 作为一种延伸, 它逐渐被用于非囊性肺纤维化支气管扩张症患者的治疗^[12]。大环内酯类药物已扩展为一个同时具有抗菌和抗炎作用的抗菌药物^[13-16], 感染和炎症形成了支气管扩张症发病机制的“恶性循环”, 这表明长期大环内酯类药物通过降低微生物负荷和抑制炎症可能是有益的。然而, 长期的抗菌药物对支气管扩张症的作用机制仍不清楚和存在争议。现将 1997—2013 年长期低剂量大环内酯类抗菌药物在成人支气管扩张症中的应用情况综述如下。

1 支气管扩张症稳定期气道定植菌与炎性反应的关系

处于支气管扩张症稳定期的患者中, 下呼吸道内可定植微生物, 这些微生物有潜在的致病性, 这个比例可以达到 60%~80%。病原微生物的定植可能与病情有关, 轻者可以不存在定植菌, 重者则常有定植菌存在。流感嗜血杆菌在病情比较重的患者中, 其他可定植于下呼吸道的微生物还有如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌。长期反复咳嗽、咳大量脓痰的患者, 以及反复发生下呼吸道感染, 伴气流严重阻塞的患者, 这些患者通常生活质量比较低, 往往见到铜绿假单胞菌定植于这样的患者气道内。

Wilson 等^[6]研究了支气管扩张症患者的痰菌对生活质量的影 响, 结果显示, 87 例稳定期患者中, 铜绿假单胞菌定植患者生活相关健康状况(QoL)较其他所有非铜绿假单胞菌定植者, 尤其是流感嗜血杆菌定植者或无菌定植者明显恶化($P < 0.05$), 但并不比其他细菌定植者更差。定植于下呼吸道的细菌引起感染反复发生, 造成痰液增多, 呼吸道分泌物增加, 随之出现气道纤毛上皮细胞受损伤, 影响纤毛功能, 气管内分泌物不能通畅排出, 气道阻塞进一步加重, 造成感染进一步恶化。另外, 下呼吸道定植的细菌可以引起炎性细胞浸润至气道壁或支气管管腔内, 进一步破坏气管黏膜或引起气道损伤。有研究显示, 支气管扩张症患者稳定期及急性加重期气道白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 以及中性粒细胞水平均较对照组高, 且在急性加重期增高得更为明显; 稳定期支气管

* 基金项目: 河南省安阳市重大科技攻关项目(20140326)。

扩张症患者下呼吸道潜在致病菌的检出率为 38.1%，排在前三位的分别是铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌。而急性加重期的病原菌检出率为 72.4%，排在前三位的依次是铜绿假单胞菌、大肠杆菌、鲍曼不动杆菌^[17]。这其中有 8 例患者的稳定期痰细菌培养与急性加重的细菌培养结果为同一种细菌，其中同为铜绿假单胞菌的患者有 4 例，大肠杆菌 2 例，肺炎克雷伯菌 2 例；支气管扩张症患者气道局部的炎症因子水平较血浆中的炎症因子高，但是气道中的炎症因子水平与血浆中的炎症因子无明显关联。刘琳等^[18]报道了支气管扩张症稳定期患者支气管肺泡灌洗液炎症反应与细菌定植有相关性，细菌分布与 TNF- α 、IL-6、IL-8 均存在正相关性；Hsieh 等^[19]设计研究了支气管扩张症稳定期患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 与肺部高分辨率 CT (HRCT) 的关系，结果显示，血清 hs-CRP 与 HRCT 评分和静息氧饱和度显著相关 ($P=0.025$)。相对于 hs-CRP <4.26 mg/L，当 hs-CRP ≥ 4.26 mg/L 时 HRCT 严重评分明显增加 ($P=0.004$)，静息氧饱和度明显降低 ($P=0.001$)。

支气管扩张症患者气道存在炎症反应，由于反复发生的感染，气管黏液排出不畅等因素的存在，使得炎症反应呈持续状态，最特征性的病理表现是中性粒细胞聚集在支气管管腔内，中性粒细胞浸润至管壁和肺组织细胞内，也包括了 CD4⁺ 细胞以及单核巨噬细胞向管壁和肺组织的浸润。当支气管扩张症患者发生急性感染时，肥大细胞也可能参与了放大炎症反应，病情较重时，肥大细胞脱颗粒表现就比较明显。一项西班牙学者的研究表明，中性粒细胞诱发的炎症反应与细菌负荷量呈正相关，在支气管扩张症稳定期患者，气道内的这种反应就比较活跃，如果存在气道定植菌，那么该反应就会被放大，而且，定植菌负荷量 (cfu) 越多越大，炎症反应就越重^[20]。Chalmers 等^[21]报道称，在支气管扩张症稳定期患者中，气道细菌负荷量与气道炎症因子直接相关 ($P<0.001$)。高负荷菌落数与血清细胞间黏附分子-1、E-选择素、血管内皮黏附分子-1 相关 ($P<0.05$)，菌落数 $\geq 10^7$ cfu/mL。菌落数与相继出现的急性加重风险直接相关 ($OR=1.20, P<0.0001$)，与严重急性加重也相关 ($OR=1.11, P=0.02$)。IL-16 就是这些炎症细胞释放的细胞因子之一，另外还包括 TNF- α 、IL-8、IL-10 以及内皮素-1 等，这些细胞因子诱使白细胞浸润、聚集，尤其是中性粒细胞，并进一步释放毒性氧自由基，产生多种蛋白溶解酶，比如髓过氧化物酶、激肽原、胶原蛋白酶、基质金属蛋白酶、白三烯和弹性蛋白酶等。这种炎症反应损伤了气道黏膜，出现黏膜上皮细胞的脱落、坏死、水肿等改变，上皮黏液腺增生，分泌物增多，加上纤毛上皮破坏，损伤气道纤毛功能，黏液不能顺畅排出，进一步阻塞气道，容易造成细菌定植在下呼吸道，导致感染进一步加重。上述的病理过程破坏了支气管壁正常组织，受损伤的气道被周围相对正常的支气管或肺组织牵拉后，出现了气道扩张，呈特征性改变。病史漫长的患者中，炎症将破坏支气管周围的正常组织，最终出现了纤维化改变，呈弥漫性分布在支气管周围。

2 大环内酯类抗菌药物在支气管扩张症中应用的循证学依据

自 1997 年至 2013 年，Cymbala 等^[11]关于支气管扩张症患者使用大环内酯类药物的研究表明，在急性发作及肺功能方面治疗组和对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。但另有多个长期大环内酯类药物治疗支气管扩张症的试验^[12-14, 22-23]结果证明了其可以减少急性发作，提高生活质量，并可能减缓肺功能下降的疗效。Wu 等^[24]进行了一项荟萃分析，在 8 周至 12 个月的时间，长期大环内酯类治疗支气管扩张症的临床效果显著。而与此同时，长期使用大环内酯类药物的耐药性及安全性

相关的风险受到极大关注。

2.1 是否可以减少患者急性发作次数 正如其他慢性肺部疾病，支气管扩张肺部症状加重影响短期和长期的发病率。减少恶化应该是支气管扩张治疗的主要目标之一。因为每个恶化有可能增加发病率和降低生活质量，它证实了支气管扩张症患者谁拥有更频繁的发作谁就有更差的 QoL 和治疗成人肺病情加重后 QoL 评分改善。支气管扩张症患者的平均发作次数为 1.5~6.5 次/年，急性发作的次数越多，对患者产生的不利影响越大。Wong 等^[25]报告显示，在 6 个月的期限内，阿奇霉素治疗组急性加重次数为 0.59 次/人，安慰剂组 1.5 次/人，阿奇霉素显著减少了 62% ($P<0.0001$)。最近，Altenburg 等^[26]研究了长期低剂量阿奇霉素对支气管扩张症患者急性发作次数的影响，受试者在过去的 1 年中至少有 3 次急性发作，给予阿奇霉素或者安慰剂治疗 1 年。结果显示，阿奇霉素治疗组人均年发作次数明显低于安慰剂组 ($P<0.001$)。De Diego 等^[27]组织为期 3 个月的研究，36 例参试者，阿奇霉素治疗组与对照组相比发作频率显著减少。治疗后分析，与没有感染铜绿假单胞菌患者相比，对感染患者起到积极的作用。与铜绿假单胞菌感染的亚组相比，阿奇霉素组急性加重次数显著减少。另有一项 RCT 研究结果显示，红霉素 250 mg/d 预防性治疗 1 年，人均年急性发作次数和需要抗菌药物治疗的天数均显著减少，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。国内文献报道对 72 例支气管扩张症患者给予红霉素 400~600 mg，2 次/天，口服 8~12 周，急性发作次数较用药前相比显著减少，有效率达到 88.9% ($P<0.01$)，均提示大环内酯类抗菌药物可以有效减少支气管扩张症患者的急性发作次数。

2.2 是否可延缓肺功能的下降 支气管扩张症患者肺部反复感染和炎症导致支气管进行性破坏，肺功能呈逐渐下降趋势，不吸烟的支气管扩张症患者 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 绝对值平均每年下降 52.7 mL，其中存在铜绿假单胞菌定植患者 FEV1 绝对值平均每年下降 123 mL，如何有效延缓肺功能的恶化受到了更多临床医生的关注。Serisier 等^[28]对 117 例支气管扩张症患者进行的一项随机双盲安慰剂对照试验，按 1:1 的比例随机给予红霉素 (400 mg，2 次/天) 或者安慰剂治疗 12 月，和基线相比，红霉素治疗组 FEV1% 预测值平均下降 1.6%，而安慰剂组为 4%，两组比较差异有统计学意义 ($P=0.04$)，提示红霉素可以延缓肺功能的恶化。另有一项对 21 例支气管扩张症患者进行的为期 8 周的低剂量红霉素治疗的 RCT 研究结果显示，试验组 FEV1 和用力肺活量 (FVC) 比对照组显著提高 ($P<0.05$)。顾晓花等^[29]对 35 例支气管扩张症患者用阿奇霉素 (0.25 g，2 次/周) 治疗 6 个月后，FEV1 平均值由治疗前的 1.38 L 上升至 1.63 L；最大呼气流量 (PEF) 值由治疗前的 0.19 L 上升至 0.21 L ($P<0.05$)。有研究报告称 6 个月后 FEV1 绝对值在阿奇霉素和安慰剂之间差异无统计学意义，但 6 个月 FVC 的变化阿奇霉素组高于安慰剂组^[25]。另外两项随机对照试验报告在治疗 12 个月结束时，阿奇霉素和红霉素均显著改善了肺功能^[26, 28]。

2.3 是否能够减少痰量及痰细菌清除 病原菌清除不良及反复感染促使支气管扩张症病情进展和影响预后的最主要因素。Serisier 等^[28]报道称，红霉素显著减少 24 h 痰量 ($P=0.01$)。梁柱柱^[30]对 40 例支气管扩张症患者给予阿奇霉素 0.25 g，3~4 次/周，疗程为 6 个月，结果显示患者痰量减少，总有效率达 92.5%，痰细菌清除率为 79.3%，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。上述报道均提示长期大环内酯类药物对病原菌有一定的清除和抑制作用，但也有文献报道，长期低剂量

大环内酯类抗菌药物对于铜绿假单胞菌的清除差异无统计学意义。

2.4 生命质量评分情况 支气管扩张症的治疗目标是减少患者急性发作的次数,延缓肺功能的恶化,提高生命质量。刘积锋等^[31]长期使用小剂量罗红霉素对 50 例支气管扩张患者的研究结果显示,治疗组在治疗后生活质量评分和呼吸困难评分均较治疗前显著改善($P < 0.01$)。在一项随机双盲安慰剂对照试验中,141 例支气管扩张患者按 1:1 的比例接受阿奇霉素(0.5 g,3 次/周)或者安慰剂预防性治疗,疗程为 6 个月,随访 1 年。结果显示,与基线相比,阿奇霉素治疗 6 个月和 12 个月,两组圣乔治问卷总评分比较差异无统计学意义($P = 0.425$)。治疗 6 个月时,阿奇霉素组较安慰剂组圣乔治问卷中症状评分显著降低($P = 0.049$),但在治疗 12 个月时,差异无统计学意义($P = 0.693$)。Altenburg 等^[26]研究结果显示,阿奇霉素治疗组 LRTI-VAS 生命质量总分每 3 个月下降 0.06。两项报告提示生活质量差异无统计学意义^[25,30]。

2.5 支气管肺泡灌洗液或痰液炎症因子的变化情况 Wong 等^[25]报道痰中嗜中性粒细胞的数量两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),CRP 在 6 个月时,阿奇霉素组降低,但安慰剂组增加。Serisier 等^[28]报道红霉素没有显著改变痰中中性粒细胞百分比,并且 C-反应蛋白的水平也没有改变。刘积锋等^[31]的研究结果显示,罗红霉素治疗 6 个月后诱导痰中细胞总数及中性粒细胞均明显降低($P < 0.05$)。而罗红霉素治疗 6 个月后巨噬细胞及淋巴细胞无明显下降($P > 0.05$)。在对照组观察的 6 个月中基质金属蛋白酶(MMP)9 和透明质酸酶升高($P < 0.05$)。罗红霉素治疗 6 个月后诱导痰中 IL-8、MMP9、透明质酸酶和Ⅳ型胶原不仅比治疗前降低($P < 0.01$),而且比 6 个月后对照组的均下降($P < 0.05$)。

2.6 对痰中新细菌产生的影响 两项研究评估了对出现新的痰病原体产生的影响,大环内酯类组和对对照组差异无统计学意义($P = 0.61$)^[25,28]。长期大环内酯类药物是否诱发支气管扩张症患者呼吸道新的细菌产生,证据不足。

2.7 不良反应以及耐药性上升的风险 长期使用大环内酯类抗菌药物势必带来细菌耐药或菌群失调等风险。美国展开的一项对大环内酯类导致肺炎链球菌耐药的流行病学资料显示,大环内酯类耐药从 1995 年的 10.6% 上升到 1999 年的 20.4%。Serisier 等^[28]发现,红霉素治疗组有 28.8% 的患者出现了恶心或急性鼻窦炎等不良反应,而安慰剂组为 25.9%。治疗组出现口咽部链球菌耐药的比例为 27.7%,显著高于对照组的 0.04%($P < 0.001$)。Serisier 等^[14]和 Southern 等^[15]进行了大环内酯类抗菌药物的耐药试验,与安慰剂相比,阿奇霉素组对大环内酯类抗菌药物耐药的呼吸道病原体比例显著上调,红霉素组共生口咽链球菌的大环内酯类耐药率显著增加。最常见的痰培养病原体是流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌。药敏试验表明,阿奇霉素治疗 12 个月后,大环内酯类抗菌药物耐药率达 88%。Wong 等^[25]发现,阿奇霉素组出现胃肠道症状的患者显著高于安慰剂组(27% vs. 13%, $P = 0.005$),报道称大环内酯类耐药性检测是不是经常进行,但阿奇霉素组有 2 例患者出现了大环内酯类耐药肺炎链球菌。Altenburg 等^[26]发现,在治疗期间出现的不良反应中腹泻危险系数较高,阿奇霉素组和安慰剂组的风险比是 8.36。恶心、腹痛、腹泻或皮疹等不良反应大多出现在治疗的第一周且症状较轻微。阿奇霉素组有 88% 的敏感型病原体在治疗后出现耐药,而安慰剂组是 26%($P < 0.01$)。另有一项对健康志愿者给予阿奇霉素和克拉霉素治疗的一项随机双盲安慰剂对照试验结果显示,

两种大环内酯类抗菌药物显著增加了口咽部链球菌耐药的的比例,且其效应长达 180 d,提示在临床上长期应用大环内酯类引起耐药性问题不容忽视。目前没有任何一项研究存在显著的肝脏受累^[26,28]。仅有一项研究报道为患者自我报告的轻度听力损失或耳鸣,安慰剂组和阿奇霉素组的患者之间差异无统计学意义($P < 0.05$)^[26]。

3 小结

支气管扩张症的管理目标是减少发作,缓解症状,提高生活质量,并保持或改善肺功能^[9]。目前的策略包括识别和治疗的根本原因,气道清除技术和锻炼,抗菌药物长期治疗,病情加重的优化管理^[9-10]。大环内酯类抗菌药物除了具有抗菌作用外,其抗炎和免疫调节作用为临床治疗难治性支气管扩张症提供了新的思路。长期大环内酯类减轻病情,提高生活质量和症状,延缓了肺功能的下降,安全和耐受性良好,长期使用大环内酯类药物似乎是稳定的支气管扩张治疗的理性选择。

长期使用大环内酯类药物在支气管扩张症的治疗上拥有巨大潜力,但在被常规推荐用于支气管扩张症之前,还需要进一步研究。研究重点包括,确定患者从这个干预中谁最有可能受益;确定治疗的最佳剂量和疗程;结合结果的措施,如运动耐力、气道炎症性参数、微生物性和病死率^[13,24]。

迄今为止,较少见针对国人的设计良好的大规模相关研究报告,长期低剂量大环内酯类抗菌药物对支气管扩张症患者的疗效仍需深入研究。

参考文献

- [1] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492.
- [2] Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis-diagnosis and treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108(48): 809-815.
- [3] Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006 [J]. Chest, 2010, 138(4): 944-949.
- [4] Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms[J]. Eur Respir J, 2008, 31(2): 396-406.
- [5] Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpina-Tordera M, et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Chest, 2007, 132(5): 1565-1572.
- [6] Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(2 Pt 1): 536-541.
- [7] Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival[J]. Eur Respir J, 2009, 34(4): 843-849.
- [8] Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales[J]. Respir Med, 2010, 104(7): 981-985.
- [9] Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis[J]. Thorax,

- 2010,65(7): 577.
- [10] Smith MP. Non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2011, 41(2): 132-139.
- [11] Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis[J]. Treat Respir Med, 2005, 4(2): 117-122.
- [12] Cameron EJ, McSharry C, Chaudhuri R, et al. Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(9): 1302-1312.
- [13] Crosbie PAJ, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases[J]. Eur Respir J, 2009, 33(1): 171-181.
- [14] Serisier DJ, Martin ML. Long-term, low-dose erythromycin in bronchiectasis subjects with frequent infective exacerbations[J]. Respir Med, 2011, 105(6): 946-949.
- [15] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 14(11): CD002203.
- [16] Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases[J]. Chest, 2010, 138(5): 1202-1212.
- [17] 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.
- [18] 刘琳, 熊维宁, 等. 稳定期支气管扩张患者支气管肺泡灌洗液炎症反应与细菌定植的关系[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(7): 454-455.
- [19] Hsieh MH, Fang YF, Chen GY, et al. The role of the high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Pulm Med, 2013, 2013: 795140.
- [20] Angrill J, Agusli C, De Celis, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(9): 1628-1632.
- [21] Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(7): 657-665.
- [22] Elborn JS, Tunney MM. Macrolides and bronchiectasis: clinical benefit with a resistance price[J]. JAMA, 2013, 309(12): 1295-1296.
- [23] Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(3): 262-274.
- [24] Wu Q, Shen W, Cheng H, et al. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis [J]. Respirology, 2014, 19(3): 321-329.
- [25] Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9842): 660-667.
- [26] Altenburg 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.
- [27] De Diego A, Milara J, Martinez E. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. Respirology, 2013, 18(7): 1056-1062.
- [28] Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial [J]. JAMA, 2013, 309(12): 1260-1267.
- [29] 顾晓花, 沈策. 长期小剂量阿奇霉素治疗支气管扩张症的疗效观察[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(1): 38-40.
- [30] 梁结柱. 长期小剂量阿奇霉素治疗支气管扩张症的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(7): 71-72.
- [31] 刘积峰, 钟小宁, 何志义, 等. 小剂量罗红霉素对支气管扩张症稳定期治疗的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(11): 824-827.

(收稿日期: 2016-12-24 修回日期: 2017-02-16)

• 综 述 •

阿尔茨海默病患者垂体改变

郭 轶 综述, 曾 平[△] 审校

(重庆市急救医疗中心影像科 400014)

关键词: 阿尔茨海默病; 轻度认知损害; 垂体内分泌激素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.062 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)10-1516-04

阿尔茨海默病(AD)是一种包含轻度认知损害(MCD)在内的, 以起病隐匿和进行性认知损害为主要临床征象的神经系统

退行性疾病, 记忆功能受损是本病最初期也是最特征的临床表现。本病最典型的临床表现是记忆障碍, 患者记忆受损出现的

[△] 通信作者, E-mail: 1052334926@qq.com。