

# 大环内酯类药物非抗菌作用及其在支气管扩张症治疗中的应用进展

江山

都江堰市人民医院 四川都江堰

**【摘要】**大环内酯类药物是一种具有大环内酯环基本结构的药物，自 1952 年被发现并投入临床后，在抗感染、抗菌等方面起着举足轻重的作用。近年来，大环内酯的抗菌外作用（非抗菌作用）与免疫调节功能逐渐被关注，并且在针对众多慢性呼吸道疾病治疗中具有显著成效性作用。本文旨在对大环内酯类药物非抗菌作用及其在支气管扩张症治疗中的应用、影响进行分析，并对其未来进行展望。

**【关键词】**大环内酯类药物；非抗菌作用；支气管扩张症治疗；应用进展

## Non antibacterial effect of macrolides and its application in the treatment of bronchiectasis

Shan Jiang

Dujiangyan people's Hospital, Dujiangyan, Sichuan, China

**【Abstract】** Macrolide drugs are drugs with the basic structure of macrolide ring. Since they were found and put into clinical practice in 1952, they play an important role in anti infection and antibacterial. In recent years, the antibacterial effect (non antibacterial effect) and immune regulation function of macrolides have been paid more and more attention, and they have a significant effect in the treatment of many chronic respiratory diseases. This paper aims to analyze the non antibacterial effect of macrolides and their application and influence in the treatment of bronchiectasis, and look forward to its future.

**【Keywords】** Macrolides; Non Antibacterial Effect; Treatment of Bronchiectasis; Application Progress

### 前言

支气管扩张症（Bronchiectasis）是一种由多种原因造成的支气管树的病理性、永久性扩张，会导致气道的慢性炎症，其症状主要是持续或反复性的咳嗽、咳痰，偶尔还会伴有咯血。然而我国对于其诊断治疗关注度相对较少，相关调查同样存在重视度欠缺。由于诸多患者对疾病的认知程度不够，并且其在临床表现缺乏特异性，从而导致缺少简便、精确的普查方法等因素，致使支扩的患病率及危害程度被大幅度低估。

### 1 大环内酯类药物及其非抗菌作用机制

#### 1.1 大环内酯类药物药物概述

大环内酯类抗菌药物对细菌核糖体 50S 亚基的作用是抑制其合成，从而达到抗菌的目的，在临床上可以用于治疗由革兰阳性菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等所致的呼吸道或软组织感染。按照化学结构，大环内酯类药物结构（如图 1）主要有 12 元环（如酒霉素）、14 元环（如红霉素、罗红霉素、克拉霉素、地红霉素）、15 元环（如阿奇霉素）、16 元环（如螺旋

霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素、交沙霉素、吉他霉素）等。在其非抗菌作用效果方面，以 14 元环与 15 元环的效果最为显著<sup>[1]</sup>。

#### 1.2 大环内酯类药物非抗菌作用

经研究结果表明，大环内酯类药物对抗菌、非甾体活性均有一定的抗炎症、免疫调节作用。它具有抑制细菌的粘附力、阻断细菌毒性因子的作用、降低细菌外毒素、生物膜或酶的生成，从而增强机体的免疫调节能力；抑制嗜酸性粒细胞的侵袭和弹性蛋白酶的生成，从而增强机体的自然杀伤能力，从而达到抗炎的目的，从而达到抗炎的目的。其主要作用是抑制细胞间粘着分子 1 的上调，从而抑制由病毒引起的炎症细胞因子的产生。其中，大环内酯类抗菌药物如红霉素，可以提高组织蛋白脱乙酰化酶 2 的含量；克拉霉素通过抑制 IL-17、TNF $\alpha$  的活性，从而在不敏感的过敏性气道疾病中起到抗炎的作用，从而达到激素节约的效果，降低对激素的依赖或抵抗性哮喘病人的激素的使用<sup>[2]</sup>。

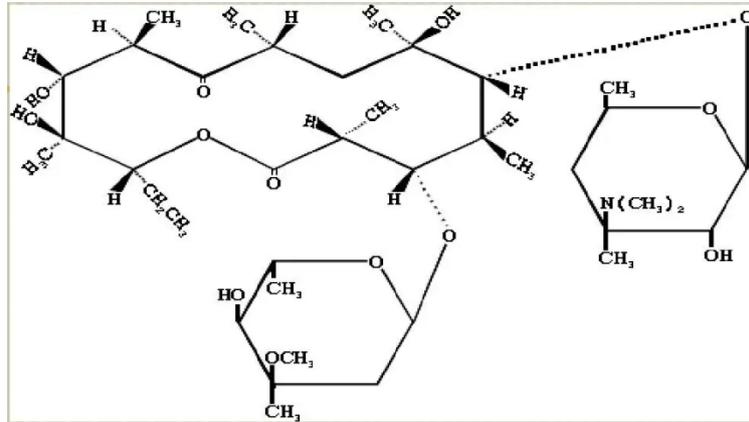


图 1 大环内酯类结构

## 2 支气管扩张症流行病学

支气管扩张症(又称支扩)是由于多种原因所致的反复化脓感染,造成对小支气管的反复损害、堵塞或两者复合,继而引发支气管结构受损,致使支气管畸形和持续性扩张。临床上有不同程度的症状,如慢性咳嗽,大量咳痰,或间断咯血,或有/无气促及呼吸衰竭。

近年来支扩的发病率和发病率在世界范围内呈上升趋势。据数据统计,英国人口的支扩发病率在 2013 年分别增加了 31.1/10 万,其患病率甚至上升到 525.8/10 万,而 2012 年西班牙与美国支扩发生率分别达 48.1/10 万、139/10 万。目前,我国没有大规模支扩流行病学调查资料,依据 2013 年一份针对 7 个省市 40 岁以上的人口进行的电话调查,发现 1.2% (135/811) 的人口中,有 1.5% (每 4/382 人) 男性患有支扩,而女性支扩患病率达 1.1% (每 70/429 人)。支扩病症发展与年龄及身体机能较有密切联系,其发病率会随年龄而增高。中国人的支扩病病因及发病机理与欧美国家不同,更多资料需要大量的实验进行证实<sup>[3]</sup>。

## 3 大环内酯类药物与支气管扩张症

支气管扩张是一种慢性化脓性感染性疾病,其发证围绕“慢性气道感染—炎症—纤毛黏膜损害—结构性肺部损害”为主的恶性循环。慢性气道感染会导致气道上皮细胞产生 IL-8、TNF- $\alpha$  等,从而导致上皮细胞产生弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶等,继而引发上皮细胞的损伤,导致呼吸道炎症的发生。要打破此类恶性循环,必须稳定控制慢性呼吸道感染。此外,在支气管扩张的急性恶化中,感染是最主要的病因、感染会促使肺部功能降低,同时降低生存质量,极大程度提高住院率与死亡率。

感染和炎症是导致支气管扩张的重要原因。细菌定植和反复感染会导致各种炎症介质的产生,使嗜中

性白细胞聚集,释放弹性蛋白酶等,对气道造成损伤,气道分泌物增多,气道纤毛上皮受损,气道分泌物的排泄受到抑制,加重气道堵塞。同时,呼吸道的排泄障碍会使感染更加严重,二者互相作用,形成恶性循环。支气管扩张的治疗主要是通过抗菌和对症的治疗来控制病情的发展,控制和提高肺部功能,降低急性发作的次数。由于具有抗菌和免疫调节功能,大环内酯类抗生素在治疗支气管扩张方面的应用日益受到人们的关注。在抗菌作用上,大环内酯除了与其他抗生素一样有一定的抗菌作用,还可以通过对铜绿假单胞菌群体反应的相关基因进行抑制,从而达到对细菌的抗菌作用<sup>[4]</sup>。

### 3.1 大环内酯类药物非抗菌作用对支气管扩张症治疗

近年已有研究表明,长期应用大环内酯类药物对支气管扩张有一定的抑制作用,并可抑制气道黏液的分泌。一项随机对照研究显示,连续 3 个月,每天服用 15mg/kg 的克拉霉素(如图 2)后,支气管肺泡灌洗液中 IL-8 和嗜中性白细胞的比例明显降低。此外,大环内酯对 E-选择素、细胞间粘附分子 1、CD11b/CD18 等有一定的抑制作用,同时也能抑制 IL-6、IL-4、IL-5 等细胞因子的表达,从而抑制了中性白细胞在气道的积聚。另外,实验结果显示,克拉霉素和红霉素对大鼠气道上皮杯状细胞的分泌具有明显的抑制作用。

与此同时,大环内酯类药物对支气管扩张后的气道高反应性有明显改善作用。有研究表明,稳定期支气管扩张症患者,在 8 周内接受低剂量的红霉素(如图 3)(500mg, 2 次/d)后,肺功能指标如 FEV<sub>1</sub>、FVC 均有显著改善,痰量明显降低。近期有研究表明,使用阿奇霉素(1000mg/周)12 周可以明显降低患者痰液量,维持肺部功能,改善患者生存质量,且停药后仍

有延展性效果。给予小儿支气管扩张症者 12 周罗红霉素 (4mg/kg, 2 次/d) 治疗后, 促使 FEV1 下降且不超过

20% 的乙酰甲胆碱浓度显著升高, 说明罗红霉素具有抑制气道反应性的作用。

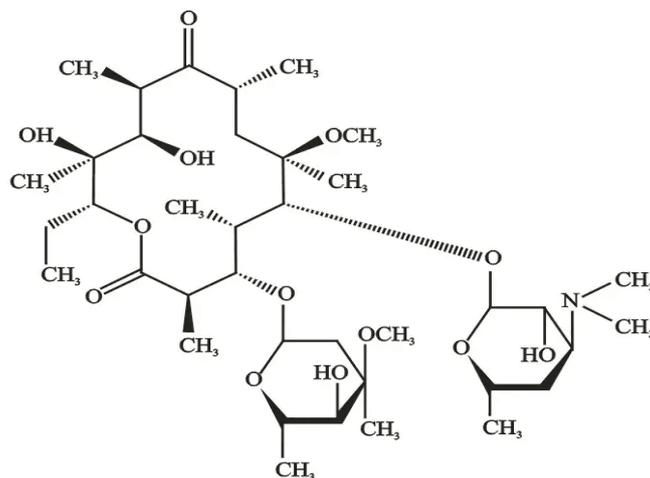


图 2 克拉霉素成分结构



图 3 红霉素成分结构

### 3.2 大环内酯类药物对支气管扩张症安全性影响

#### (1) 耐药性剧增

目前, 大环内酯类药物的耐药机制主要包括两种。其一是核糖体修饰, 由红霉素耐药甲基转移酶基因编码的甲基转移酶可以催化核苷酸 A2058 中的 N6 位置发生单甲基化或二甲基化作用。该核苷酸与大内酯环 C5 位的糖分子有特殊的反应, 从而影响其氢键的生成, 使其与 50S 亚基的亲合性显著降低, 导致抗药性产生。rRNA 的突变不仅可以引起 RNA 的甲基化, 甚至抗药性概率大幅度提升。而 A2058 的变异可使核糖体靶位点发生变化, 使其不能与大环内酯结合。另一个原因则是大环内酯的细胞内浓度下降, 细菌可以通过外排泵来减少大环内酯的影响。与此同时, 外排泵的 Mef

与 Msr 亚组与大环内酯关系密切, 两者是由质粒编码的 MSF 和 ATP 结合盒 (ABC) 的成果。Mef 泵起到逆向运输蛋白质的作用, 与已经被结合的大环内酯进行质子交换。Mef 蛋白不以 ATP 为能源将抗生素从细胞中抽吸出来, 而采用第二阶段的积极运输, 此时 ATP 的能量不会被直接用以进行跨膜运输。大环内酯类药物的耐药主要由 Mef (A) 和 Mef (E) 组成, 两者均能引起细菌对 14-15 元大环内酯的抗性。而 Msr 蛋白较为适宜的为核糖体提供与大环内酯结合的保护。因此, 导致患者长期服用大环内酯类药物后出现细菌耐药与菌群失衡等风险<sup>[5]</sup>。

#### (2) 引发诸多不良反应

根据张慧娟等<sup>[6]</sup>报道, 长期服用阿奇霉素的患者易

引发不同程度的胃肠道应激反应,如腹痛、腹泻、恶心等消化系统不良反应,严重时其发生率可达40%。一项关于大环内酯的心血管安全性的研究表明,红霉素和克拉霉素有一定的提高心肌梗死的危险。阿奇霉素引起的心血管副作用主要表现为Q-T间期延长和心律失常,主要见于高龄高危人群。因此,在长效使用过程中,需要对其进行更多的研究以及辩证分析,以确保其心血管系统的安全性。与此同时,吸入抗生素易引发患者呼吸困难(240%)与支气管痉挛(92%)等不良反应,且至今仍较为常见。此外,长期使用环丙沙星的患者,骨骼肌系统的不良反应发生率明显会高常规治疗的患者,其中以关节疼痛、关节炎为主。而喹诺酮类药物的副作用主要导致患者心电图异常、运动功能障碍或心理偏差情况,其中以Q-T间期延长、跟腱损伤、心理异常等较为常见。除此之外,长期使用大环内酯类药物还会间歇性引发皮肤过敏反应,临床中表现为皮疹与局部注射皮疹、静脉炎、荨麻疹及脉管炎等。甚至对循环系统及日常生活均有影响,导致患者出现心律失常、乏力、嗜睡、头晕头痛、耳鸣、血压升高、体感异常及昏厥等不良症状发生。

#### 4 展望与总结

大环内酯类药物具有较好的免疫调节、抗炎、改善肺功能等非抗菌作用,但长期使用大环内酯类药物会对患者身体产生较多副作用,其涉及患者身心,并且在治疗过程中,会增加耐药性,导致细菌及新生细菌与14-15元大环内酯相抗衡。综上,大环内酯类药物对支气管扩张的作用机制、安全性以及有效性仍需进一步探讨。

#### 参考文献

[1] 王昊.大环内酯类药物非抗菌作用及其在支气管扩张症

治疗中的应用研究进展[J].国际儿科学杂志,2021,48(10):657-660.

- [2] 李玥懋,黄俊文,赵海金.大环内酯类药物在慢性呼吸道疾病的长期使用——BTS指南带来的临床思考[J].实用医学杂志,2021,37(18):2307-2311.
- [3] 陈佳怡.耐大环内酯类药物的儿童肺炎支原体肺炎的研究进展[J].国际儿科学杂志,2020,47(5):335-339.
- [4] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321.
- [5] 张慧娟,韩秀迪,刘学东.长期应用抗生素在支气管扩张症中的有效性和安全性研究进展[J].国际呼吸杂志,2021,41(20):1597-1600.
- [6] 徐心怡,赵越,朱春雪,等.长期大环内酯类抗生素治疗非囊性纤维化支气管扩张症疗效与风险的系统评价和Meta分析[J].实用药物与临床,2021,24(5):409-417.

收稿日期: 2022年4月24日

出刊日期: 2022年6月30日

引用本文: 江山, 大环内酯类药物非抗菌作用及其在支气管扩张症治疗中的应用进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(4): 61-64.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220157

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网(CNKI Scholar)、万方数据(WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS