

• 综 述 •

阿奇霉素在慢性气道疾病中对气道黏液高分泌作用的研究进展

王士佳 综述, 罗 健[△]审校

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘 要] 气道黏液高分泌是多种慢性气道疾病的重要病理生理及临床表现,是影响疾病预后及转归的独立危险因素。阿奇霉素可有效预防或减少慢性气道疾病急性加重,抑制慢性气道疾病气道黏液高分泌状态,但具体机制尚未完全明确,可能与阿奇霉素抑制黏蛋白 MUC5AC 的合成和分泌、抑制细菌生物膜形成等作用有关。该文总结了阿奇霉素抑制气道黏液高分泌的可能作用机制及其在慢性气道疾病的应用现状,以期阿奇霉素的后续研究及临床应用提供诊疗参考。

[关键词] 阿奇霉素; 慢性气道疾病; 气道黏液高分泌; MUC5AC; 生物膜

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.031 **中图法分类号:**Q471

文章编号:1009-5519(2024)07-1230-04 **文献标识码:**A

Research progress on the effect of azithromycin on airway mucus hypersecretion in chronic airway diseases

WANG Shijia, LUO Jian[△]

(Department of Respiratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disease/, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatric Metabolism and Inflammatory Diseases, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Airway mucus hypersecretion is an important pathophysiological and clinical manifestation of a variety of chronic airway diseases, and is an independent risk factor affecting the prognosis and outcome of the disease. Azithromycin can effectively prevent or reduce the acute exacerbation of chronic airway diseases and inhibit the hypersecretion of airway mucus in chronic airway diseases. However, the specific mechanism is not completely clear, which may be related to the inhibition of the synthesis and secretion of mucin MUC5AC and the inhibition of bacterial biofilm formation. This article summarizes the possible mechanism of azithromycin in inhibiting airway mucus hypersecretion and its application in chronic airway diseases, in order to provide reference for the follow-up study and clinical application of azithromycin.

[Key words] Azithromycin; Chronic airway diseases; Airway mucus hypersecretory; MUC5AC; Biofilm

慢性气道疾病是一组以气道非特异性慢性炎症为特征的疾病统称,以慢性咳嗽、咳痰、喘息为典型临床表现,包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管哮喘(哮喘)、支气管扩张症、肺囊性纤维化等多种疾病,成人及儿童疾病谱有一定差异,具有病程迁延、反复发作的特点,严重影响患者的生活质量、增加死亡风险,是我国最为常见、疾病负担最为严重的慢性疾病之一^[1]。近年来,临床研究证实大环内酯类抗生素(MA)除抗菌作用外,还具有良好的抗炎和免疫调节作用,被广泛运用于慢性气道疾病的维持治疗并临床获益^[2]。阿奇霉素作为 15 环大环内酯类抗生素,具有口服吸收好、组织浓度高、半衰期长等特点,可与病原体 50S 核糖体亚单位结合发挥抗菌作用,对革兰阴性细菌、厌氧菌、支原体等病原体均有较强的活性,是社区获得性肺炎较为常用的抗生素之一,在慢性气道

疾病中可有效预防或减少 COPD、支气管哮喘、支气管扩张等多种慢性气道疾病急性加重。相关学者认为,在慢性气道疾病中,阿奇霉素除具有 MA 常见的抗菌外作用,还可调节气道分泌,有效抑制气道黏液高分泌状态,但相关机制尚未完全明确^[3]。故本文旨在通过气道黏液高分泌状态在慢性气道疾病发生、发展中的重要作用,从黏蛋白、生物膜等角度分析阿奇霉素抑制气道黏液高分泌的可能机制,并总结阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用现状。

1 慢性气道疾病与气道黏液高分泌

气道黏液高分泌是指在感染、吸烟、环境污染等致病因素的作用下,导致气道杯状细胞、黏膜下腺增生、肥大,气道黏液分泌增多伴理化性质改变的一种病理状态,临床表现为咳嗽、咳痰,是慢性气道疾病的重要病理生理及临床表现。临床研究发现,约有 50%

[△] 通信作者, E-mail: spencerlj@163.com。

COPD 患者、20%~40% 支气管哮喘患者及 75% 以上的支气管扩张患者合并存在气道黏液高分泌状态^[4], 且与疾病预后及转归密切相关。更有相关学者将合并存在气道黏液高分泌状态的慢性气道疾病统称为黏液阻塞性肺疾病^[5], 进一步体现了气道黏液高分泌在慢性气道疾病中的重要作用。

与健康气道黏液相比, 气道黏液高分泌状态下可见黏蛋白合成和分泌的特征性增加, 临床研究证实在多种慢性气道疾病患者痰液中均可见黏蛋白 MUC5AC 及 MUC5B 表达水平均显著高于健康人群^[6]。目前, 与人类呼吸系统相关的黏蛋白有 14 种, 黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 为其中最常见黏蛋白, 约占气道黏蛋白的 75% 以上, 根据其特性归属于凝胶形成黏蛋白, 是决定气道黏液量及黏稠度的重要物质^[7]。且二者具有不同的表达形式及作用, 健康状态下以 MUC5B 为主导, 其含量约是 MUC5AC 的 10 倍, 对肺部先天免疫具有积极作用, 病理状态下则可见 MUC5AC 表达急剧增多, 形成黏稠度和黏附力更强的黏液层, 增加黏液排出难度, 出现气道黏液高分泌的病理状态, 甚至可导致气道阻塞, 引起通气功能障碍, 出现肺功能急剧下降或黏液栓形成等临床症状^[8]。因此, 相关学者认为黏蛋白 MUC5AC 可作为评价气道黏液高分泌强度及预测慢性气道疾病发生、发展的重要指标, 针对 MUC5AC 合成及分泌环节干预用药可作为慢性气道疾病新的治疗靶点。

同时, 过量分泌的黏液无法及时排出气道还可降低黏液纤毛清除功能和局部防御功能, 引起细菌定植、反复感染, 导致慢性气道疾病病情反复或迁延不愈。近年来, 多位学者相继在 COPD、支气管哮喘、迁延性细菌性支气管炎、支气管扩张症等多种慢性气道疾病中发现生物被膜(BF)的存在。BF 是细菌利用自身分泌的含水聚合物形成的具有特殊结构和特性的细菌群落, BF 形成后膜内可形成独特的生长屏障, 使细菌对抗生素及机体免疫防御机制均有天然的抵抗能力^[9], 常规抗生素只能杀死生物被膜表面或血中导致感染发作的游离细菌, 在机体抵抗力下降时, 生物被膜内存活的细菌可再次释放, 使细菌感染持续存在, 进一步加重气道高分泌状态, 形成恶性循环^[10]。

2 阿奇霉素对气道黏液高分泌的抑制作用

2.1 抑制黏蛋白 MUC5AC 合成 MUC5AC 合成及分泌涉及多种细胞因子及信号通路, 其机制尚未十分明确, 目前普遍认为 MUC5AC 转录由黏蛋白基因(MUC)调控, 具有核因子- κ B(NF- κ B)和活化蛋白-1(AP-1)2 个结合位点^[11], 气道在多种致病因素刺激下, 可产生大量促分泌因子和炎症介质, 如白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等, 直接或间接激活表皮生长因子(EGFR)信号通路及下游的细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、c-Jun N 末端激酶(JNK)、磷脂酰激酶 3-激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)等信号通路^[12], 其中 ERK1/2、PI3K/

Akt 通路可直接活化 NF- κ B 位点, P38MAPK、JNK 通路可通过增强 CREB、c-Jun 等下游转录因子表达间接活化 AP-1 位点^[13], 共同启动 MUC5AC 转录, 合成并分泌过多的黏蛋白, 导致气道黏液高分泌状态。研究证实, 阿奇霉素可通过干扰细胞内多种信号传导抑制黏蛋白 MUC5AC 合成及分泌, 其具体机制如下。

2.1.1 抑制炎症细胞因子 阿奇霉素具有显著抗炎作用, 大量试验证实阿奇霉素能有效降低 IL-1 β 、IL-8、IL-13、TNF- α 等多种炎症细胞因子水平^[14]。而炎症细胞因子是气道黏液高分泌的重要调控介质, 涉及多种信号通路, 如: IL-13 可作用于 STAT6、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)及 NF- κ B 等多条信号通路, 引起气道上皮细胞肥大、黏液细胞增殖及中性和酸性黏液的高分泌。同时相关研究证实, IL-13 还可下调 FOXA2(叉头状转录因子 2), 影响其对 MUC5AC 合成的抑制作用^[15]; TNF- α 可与分泌细胞的表面受体 TNFR1 等受体结合, 激活内皮细胞造成局部的炎症反应, 介导 TGF- β 1、TLR4、NF- κ B、STAT6 及 MAPK 等多条信号通路形成级联反应瀑布参与气道黏液高分泌过程, 增加黏蛋白 MUC5AC 的表达^[16]; IL-1 β 是急慢性炎症中重要的促炎因子, 可通过 P38MAPK、ERK1/2 途径激活转录因子 CREB, 活化 AP-1 位点, 上调 MUC5AC 表达, 也可直接激活 NF- κ B 位点实现对 MUC5AC 调控。因此, 阿奇霉素在慢性气道炎症的辅助治疗中可通过对炎症细胞因子的抑制作用抑制 MUC5AC 的合成。

2.1.2 抑制信号通路 阿奇霉素除了通过抑制炎症因子间接影响 EGFR、P38MAPK、ERK1/2 等信号通路外, 研究证实阿奇霉素还可以在 mRNA 水平和蛋白水平抑制启动子 AP-1 位点的活化, 以细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、p65 为作用靶点抑制启动子 NF- κ B 位点的活化。也有研究证实, 阿奇霉素可有效降低 COPD 患者 TLR4 mRNA 表达水平, 抑制与脂多糖诱导气道黏液高分泌相关的 Toll-4 受体信号通路, 但其相关机制尚未明确^[17]。

2.1.3 抑制 MUC5AC 诱导物基质金属蛋白酶-9(MMP-9) MMP-9 是黏蛋白 MUC5AC 的重要诱导物, 可通过活化 EGFR/ERK1/2 信号通路, 促进 MUC5AC 的转录合成。生理情况下细胞中的 MMP-9 以前酶原 MMP-9(pro-MMP-9)的形式存在, 细胞中仅有少量具有酶活性的 MMP-9 表达, 但在各种不同刺激因素下 pro-MMP-9 会活化为 MMP-9^[18]。研究证实, IL-8 和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是 MMP-9 的主要刺激物, 阿奇霉素可通过对多种信号通路的调节和对中性粒细胞的调控作用, 减少 NE 及 IL-8 的产生, 抑制 pro-MMP-9 活化, 也可抑制 EGFR、ERK1/2 磷酸化, 降低 MMP-9 的转录, 从而减少 MUC5AC 的表达, 抑制气道黏液高分泌状态^[19]。

2.2 抑制生物膜的形成, 清除定植细菌 研究发现, 阿奇霉素可以有效抑制生物被膜的形成, 且对革兰阴

性杆菌抑制效果最强,其主要机制尚未完全明确。在铜绿假单胞菌的体外实验中证实阿奇霉素等大环内酯类抗生素可以作用于生物膜形成初期,减少铜绿假单胞菌藻酸盐和己糖的生物合成,抑制生物膜形成、影响其完整性^[20]。也有研究证实,阿奇霉素可通过下调细菌群体感应(QS)系统的 *rhl* I 基因和 *las* I 基因的表达,阻断 QS 系统激活,抑制生物膜形成,从而表现出对生物膜良好的穿透作用,增加其他抗菌药渗入到菌体的浓度,增强其杀菌或抑菌能力,有效清除气道内持续存在的细菌感染^[21],解除刺激气道黏液高分泌的起始因素。

3 阿奇霉素在慢性气道疾病中的应用

3.1 COPD COPD 是世界范围内最常见的慢性气道疾病,以慢性咳嗽、咳痰和持续气流受限为主要临床特征,具有高发病率、高伤残率、高死亡率的特点。研究结果显示,长期小剂量阿奇霉素可有效降低 COPD 患者急性加重频率,减少疾病复发风险。一项纳入 301 例 COPD 急性加重患者的多中心随机对照试验提示阿奇霉素(125 mg/d,总疗程 3 个月)可提高治疗成功率,减少疾病复发率及住院时间,且与对照组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[22]。另一项纳入 9 项随机对照试验,涉及 1 965 例患者的 meta 分析也证明阿奇霉素(每天或 2 天 250 mg 或每周 3 d,总疗程 3 个月或 12 个月)可有效降低患者急性加重频率、减少住院风险,且以 12 个月药物处方临床收益最佳,3、6 个月的药物处方无显著差异^[23]。《2023 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略》明确指出,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)^[24],再次肯定了阿奇霉素减少 COPD 患者急性加重频率的有效性。

3.2 支气管哮喘 支气管哮喘是儿童及成人均较为常见的慢性气道疾病,近年来在全球范围内患病率也逐年增加,以反复发作的喘息、咳嗽、气促为主要临床表现。研究结果显示,对于严重哮喘或症状控制欠佳患者,长期小剂量阿奇霉素辅助治疗可临床获益。一项纳入 420 例严重哮喘患者的开放标记随机对照试验证明,为期 48 周的小剂量阿奇霉素(每次 500 mg,每周 3 次)处方可减低患者哮喘发作频率,改善患者生活质量^[25]。另一项纳入 10 篇随机对照试验的 meta 分析证实,阿奇霉素(每周 600 mg 或每次 250 mg,每周 2~3 次)可改善患者肺活量(PEF)、第 1 秒用力呼气的容积(FEV1)水平,但无法减少哮喘药物使用频率^[26]。全球哮喘防治倡议(GINA)在 2023 版《全球哮喘管理和预防策略》中提出,对于经 ICS 和长效 β_2 -受体激动剂(LABA)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^[27]。同时在儿童患者中,一项纳入 72 例患儿(1~3 岁)涉及 158 次哮喘急性发作的随机对照试验证实,阿奇霉素(每次

10 mg/kg,每周 3 次)可有效减少患儿急性喘息样发作时间,与对照组相比接受阿奇霉素治疗后症状持续时间可缩短 63%^[28],均为阿奇霉素在成人及儿童哮喘患者可有效减少急性发作情况提供了循证依据。

3.3 支气管扩张症 支气管扩张是由于支气管及周围肺组织慢性化脓性炎症和纤维化,支气管壁肌肉和弹性组织破坏,最终导致支气管变形及持久性扩张,临床表现为慢性咳嗽、咳痰。多项荟萃分析显示阿奇霉素可降低患者急性加重频率。2021 年版《欧洲呼吸学会儿童和青少年支气管扩张管理指南》即提出,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^[29]。一项纳入 10 篇随机对照试验涉及 602 例患者的 meta 分析证明,对于成人及儿童患者,大环内酯类药物的维持治疗可有效减少支气管扩张症的急性加重,特别是对于急性加重较频繁且需要住院治疗的患者,阿奇霉素(每次 500 mg,每周 2~3 次,或每次 250 mg,每天 1 次或每周 2~3 次)比其他大环内酯类药物更有效^[30]。

3.4 迁延性细菌性支气管炎/慢性化脓性肺疾病(PBB/CSLD) 在儿童呼吸系统疾病中,相关学者认为 PBB、CSLD 为同一疾病的不同发展阶段,因此阿奇霉素在难治性或反复发作性 PBB 及 CSLD 中也有广泛应用。在澳大利亚和新西兰临床问卷调查显示约有 40% 以上的儿科临床医生在 PBB、CSLD 的治疗过程中开具小剂量阿奇霉素处方^[31]。一项涉及 50 例 PBB 患儿的观察项队列研究证实季节性使用阿奇霉素(每次 10 mg/kg,每周 3 次)预防 PBB 复发的安全性^[32]。

3.5 其他 除上述慢性气道疾病外,阿奇霉素在肺囊性纤维化、慢性鼻炎-鼻窦炎、弥漫性细支气管炎等疾病中也有广泛应用,但由于样本量过小,或无相应临床指南,目前可获得的高质量循证证据较少,需临床进一步实践证实。同时,目前尚无相关文献及指南建议阿奇霉素在慢性气道疾病治疗中的使用剂量及疗程,现成人多以每次 250 mg 或 500 mg 为主,儿童多以 5~10 mg/kg/次为主,用药疗程可持续 3 个月至数年不等。

4 小结

综上所述,阿奇霉素可有效缓解慢性气道疾病气道黏液高分泌状态,降低慢性气道疾病的急性加重频率、缓解临床症状,其主要作用机制包括抑制炎症细胞因子、信号通路和黏蛋白 MUC5AC 诱导物形成,从而抑制黏蛋白 MUC5AC 的合成及分泌;抑制细菌生物膜形成,清除气道定植细菌,去除气道高分泌诱发因素。但由于现阶段针对慢性气道疾病气道黏液高分泌评估工具有限,评估难度大,尚无相关临床证据直接证实阿奇霉素对气道黏液高分泌抑制作用的有效性,需临床医生积极寻找更为简单、准确、易于操作的评价方法,获得更多临床证据。

参考文献

- [1] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] 吴银霞, 陶安倩, 陈啸洪. 大环内酯类抗生素免疫调节作用及在呼吸道疾病中的临床应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(10): 673-377.
- [3] 王昊, 徐保平. 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.
- [4] 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编写组. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(10): 35-39.
- [5] BOUCHER R C. Muco-obstructive lung diseases [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1941-1953.
- [6] KIWAMOTO T, KATOH T, EVANS C M, et al. Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1329-1340.
- [7] MA J, RUBIN B K, VOYNOW J A. Mucins, mucus, and goblet cells [J]. *Chest*, 2018, 154(1): 169-176.
- [8] KESIMER M, FORD A A, CEPPE A, et al. Airway mucin concentration as a marker of chronic bronchitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10): 911-922.
- [9] POMPILO. Gram-negative bacteria holding together in a biofilm: the acinetobacter baumannii way [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(7): 115-119.
- [10] PAUL S P, SANAPALA S, BHALT J M. Recognition and management of children with protracted bacterial bronchitis [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2015, 76(7): 398-404.
- [11] YANG J. Mechanism of azithromycin in airway diseases [J]. *J Int Med Res*, 2020, 2020: 117-119.
- [12] YU Q, CHEN X, FANG X, et al. Caveolin-1 aggravates cigarette smoke extract-induced MUC5AC secretion in human airway epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1435-1442.
- [13] NIE Y C, WU H, LI P B, et al. Naringin attenuates EGF-induced MUC5AC secretion in A549 cells by suppressing the cooperative activities of MAPKs-AP-1 and IKKs-I κ B-NF- κ B signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690(1/3): 207-213.
- [14] FIRTH A, PRATHAPAN P. Azithromycin: the first broad-spectrum therapeutic [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112739.
- [15] 黄柯婷. IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究新进展 [J]. *中国现代应用药理学*, 2023, 40(10): 13-18.
- [16] 黄柯婷. 肿瘤坏死因子- α 介导的信号网络调控哮喘气道黏液高分泌的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(9): 45-49.
- [17] 田甜. 小剂量阿奇霉素对慢阻肺患者肺功能及 MUC5ac、TLR4 蛋白表达水平的影响 [J]. *世界复合医学*, 2022, 8(10): 32-36.
- [18] HUBER R, ATTILI/ABEDALKHADER R, KUPER D, et al. Cellular and molecular effects of high molecular-weight heparin on matrix metalloproteinase 9 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1595.
- [19] 张惠琴, 孙新. 病毒诱导气道黏液高分泌机制 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(3): 179-183.
- [20] 牛瑜. 阿奇霉素和克拉霉素对铜绿假单胞菌生物膜形成的作用 [J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(4): 23-27.
- [21] WANG X, CAI Y, XING H, et al. Increased therapeutic efficacy of combination of azithromycin and ceftazidime on pseudomonas aeruginosa biofilm in an animal model of ureteral stent infection [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1): 124.
- [22] VERMEERSCH K, GABROVSKA M, AUMANN J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): 857-868.
- [23] NAKAMURA K, FUJITA Y, CHEN H, et al. The effectiveness and safety of long-term macrolide therapy for COPD in stable status: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diseases*, 2023, 11(4): 1123-1129.
- [24] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report [EB/OL]. (2023-08-20) [2023-02-20]. <https://goldcopd.org/2023-goldreport-2/>.
- [25] GIBSON P G, YANG I A, UPHAM J W, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial [J]. *Er J Open Res*, 2019, 5(4): 231-241.
- [26] 张茂荣, 龚财惠, 涂金伟, et al. 阿奇霉素辅助治疗支气管哮喘疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(4): 6-11. (下转第 1238 页)

[29] SABBATUCCI M, SALFA M C, REGINE V, et al. Estimated burden of Chlamydia trachomatis female infection and consequent severe pelvic inflammatory disease, Italy, 2005-2016[J]. Ann Ist Super Sanita, 2019, 55(3):217-223.

[30] HOENDERBOOM B M, VAN BENTHEM B H B, VAN BERGEN J E A M, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial[J]. Sex Transm Infect, 2019, 95(4):300-306.

[31] COOMBE J, GOLLER J, VAISEY A, et al. New best practice guidance for general practice to reduce chlamydia-associated reproductive complications in women[J]. Aust J Gen Pract, 2021, 50(1/2):50-54.

[32] NEO D T, SAMOFF E, COPE A. Pelvic inflammatory disease trends among emergency department visits in North Carolina, 2008 to 2017[J]. Sex Transm Dis, 2022, 49(1):43-49.

[33] LEWIS J, HORNER P J, WHITE P J. Incidence of pelvic inflammatory disease associated with mycoplasma genitalium infection: evidence synthesis of cohort study data[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(10):2719-2722.

[34] CURRY A, WILLIAMS T, PENNY M L. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention[J]. Am Fam Physician, 2019, 100(6):357-364.

[35] SOLOMON M, TUCHMAN L, HAYES K, et al. Pelvic inflammatory disease in a pediatric emergency department: epidemiology and treatment[J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(6):389-390.

[36] WORKOWSKI K A, BACHMANN L H, CHAN P A, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021[J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4):1-187.

[37] CUEVA F, CAICEDO A, HIDALGO P. A need for standardization of the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease: pilot study in an outpatient clinic in Quito, Ecuador[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2020, 2020:5423080.

[38] TRENT M, PERIN J, GAYDOS C A, et al. Efficacy of a Technology-Enhanced community health nursing intervention vs standard of care for female adolescents and young adults with pelvic inflammatory disease: a randomized clinical trial[J]. JAMA Network Open, 2019, 2(8):e198652.

[39] TRENT M, PERIN J, ROWELL J, et al. Using innovation to address adolescent and young adult health disparities in pelvic inflammatory disease: design of the technology enhanced community health precision nursing (TECH-PN) trial[J]. J Infect Dis, 2021, 224(12 Suppl 2):S145-151.

(收稿日期:2023-12-01 修回日期:2024-01-17)

(上接第 1233 页)

[27] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023 [EB/OL]. (2023-09-11) [2023-02-20]. www.http://ginasthma.

[28] STOKHOLM J, CHAWES B L, VISSING N H, 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.

[29] 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.

[30] WANG D, FU W, DAI J. Meta-analysis of macrolide maintenance therapy for prevention of disease exacerbations in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis[J]. Medicine, 2019, 98(17):445-456.

[31] CHELLEW N, CHANG A B, GRIMWOOD K. Azithromycin prescribing by respiratory pediatricians in Australia and New Zealand for chronic wet cough: a questionnaire-based survey[J]. Front Pediatr, 2020, 8:519.

[32] HARDMAN S J, SHACKLEY F M, UGONNA K, et al. Seasonal azithromycin use in paediatric protracted bacterial bronchitis does not promote antimicrobial resistance but does modulate the nasopharyngeal microbiome[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22):289-296.

(收稿日期:2023-11-17 修回日期:2024-01-12)