

补肺活血胶囊联合阿奇霉素片治疗 COPD 稳定期患者的临床观察^Δ

夏文娟^{1*}, 梅晓冬^{1#}, 王学中² (1. 安徽医科大学附属省立医院呼吸科, 合肥 230001; 2. 安徽省胸科医院呼吸一科, 合肥 230022)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1403-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.22

摘要 目的: 观察补肺活血胶囊联合阿奇霉素片治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的效果和安全性。方法: 选取2014年6月—2018年2月安徽省胸科医院收治的COPD稳定期患者140例, 按随机数字表随机分为对照组和观察组, 各70例。两组患者均行戒烟干预及对症处理, 对照组在此基础上给予噻托溴铵粉雾剂1吸, 每日1次+阿奇霉素片0.25 g, 每周2次; 观察组患者在对照组基础上加用补肺活血胶囊4粒, 每日3次。两组患者均连续治疗180 d。观察两组患者的临床疗效以及治疗前后血清炎症因子[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平、肺功能相关指标[最大呼气流量(PEF)、第1秒用力呼气量(FEV1)、第1秒用力呼气量占用力肺活量百分率(FEV1/FVC)]、COPD相关症状[慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)发作次数、6 min 步行距离(6MWT)], 并记录不良反应发生情况。结果: 对照组患者有9例脱落, 观察组有3例脱落, 共有128例(对照组61例、观察组67例)完成本研究。观察组患者的总有效率为92.54%, 显著高于对照组的80.33% ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血清炎症因子水平、肺功能相关指标、COPD相关症状比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低, AECOPD发作次数均显著减少, 且观察组显著低于或少于对照组; 两者患者PEF、FEV1、FEV1/FVC均显著升高, 6MWT均显著延长, 且观察组显著高于或长于对照组 ($P < 0.05$)。对照组有1例患者出现皮疹, 观察组有2例出现轻度恶心, 但均未见严重不良反应发生。结论: 补肺活血胶囊联合阿奇霉素片可显著降低COPD稳定期患者的血清炎症因子水平, 改善其肺功能, 缓解其临床症状, 且安全性较高。

关键词 补肺活血胶囊; 阿奇霉素片; 慢性阻塞性肺疾病稳定期; 肺功能; 炎症因子; 相关症状

Clinical Observation of Bufei Huoxue Capsules Combined with Azithromycin Tablets in the Treatment of Patients with Stable COPD

XIA Wenjuan¹, MEI Xiaodong¹, WANG Xuezhong² (1. Dept. of Respiration, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China; 2. First Dept. of Respiration, Anhui Chest Hospital, Hefei 230022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Bufei huoxue capsules combined with Azithromycin tablets in the treatment of patients with stable COPD. METHODS: Totally 140 patients with stable COPD were collected from Anhui Chest Hospital during Jun. 2014-Feb. 2018, and then divided into control group and observation group according to random number table, with 70 cases in each group. Both groups received smoking cessation intervention and symptomatic treatment. Control group was additionally given Tiotropium bromide powder for inhalation, once a day + Azithromycin tablets 0.25 g, twice a week. Observation group were additionally given Bufei huoxue capsules 4 pills, 3 times a day, on the basis of control group. Both groups were treated for 180 d continuously. The clinical efficacies of 2 groups were observed, and the levels of serum inflammatory factors (CRP, IL-6 and TNF- α), lung function related indexes (PEF, FEV1 and FEV1/FVC) and COPD related symptoms (time of AECOPD attack and 6MWT) were observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Totally 9 cases withdrew from the study in control group, and 3 cases in observation group. A total of 128 cases (61 cases in control group, 67 cases in observation group) completed the study. Total response rate was 92.54% in observation group, which was significantly higher than 80.33% in control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of serum inflammatory factors, lung function related indexes or COPD related symptoms ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6 and TNF- α in 2 groups were decreased significantly, and the times of AECOPD attack were decreased significantly; observation group was significantly lower or less than control group. PEF, FEV1 and FEV1/FVC were increased significantly in 2 groups and 6MWT was prolonged significantly; observation group was significantly higher or longer than control group ($P < 0.05$). One case suffered from skin rash in control group, and two cases had mild nausea in observation group; no severe ADR was found in both groups. CONCLUSIONS:

^Δ 基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(No.1308085MH115)

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 慢性阻塞性肺疾病。电话: 0551-63773018。E-mail: 55526609@qq.com

通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 慢性阻塞性肺疾病。E-mail: hfmxid@sina.com

Bufei huoxue capsules combined with Azithromycin tablets can significantly reduce the level of serum inflammatory factors of stable COPD patients, improve their lung function, and relieve clinical symptoms with good safety.

KEYWORDS Bufei huoxue capsules; Azithromycin tablets; Stable COPD; Lung function; Inflammatory factors; Related symptoms

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是以持续气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病,具有发病率高、发作反复、病程长、致残率及致死率高等特点,患者早期可出现咳嗽、咳痰等症状,随着病情的进展及肺功能的恶化,患者还可继发喘息、气短及呼吸困难等症状^[1-2]。目前,COPD的临床治疗尚无统一标准,常用的干预药物包括糖皮质激素、支气管扩张药、抗胆碱能药物、抗生素等,但现有药物的总体疗效及患者预后欠佳,因此如何更好地改善COPD患者的临床症状,成为目前临床研究的难点之一^[3]。阿奇霉素作为唯一的半合成大环内酯类抗生素,可显著减轻COPD患者气道慢性炎症,改善其免疫功能;同时有循证医学证据表明,长期口服小剂量阿奇霉素可改善COPD稳定期患者肺功能,减少咳痰量,减轻呼吸困难,增加活动耐受力,提高生活质量^[4-5]。近年来亦有部分学者发现,中医药综合疗法可显著改善COPD稳定期患者的营养状况及肺功能,具有很高的临床价值^[6]。补肺活血胶囊是由黄芪、补骨脂、赤芍组成的中成药,具有补肺固肾、益气活血的功效,目前已被广泛应用于COPD的临床治疗^[7]。本研究团队应用补肺活血胶囊联合小剂量阿奇霉素片对COPD稳定期患者进行治疗,取得了满意的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合COPD稳定期的诊断标准^[8-9],咳嗽、咳痰、气短症状轻微,且持续2周以上;(2)年龄≤70岁;(3)近1个月内未使用过免疫增强剂或免疫抑制剂,近半月内未使用过糖皮质激素、氨茶碱等药物。

排除标准:(1)肺结核、支气管哮喘、COPD急性加重期(AECOPD)者;(2)合并呼吸衰竭、肺部感染者;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)合并肝肾功能不全、肺源性心脏病、心力衰竭等严重全身性疾病者。

脱落标准:(1)治疗过程中依从性较差者;(2)中途退出本研究者;(3)失访者。

1.2 研究对象

选取2014年6月—2018年2月安徽省胸科医院收治的COPD稳定期患者140例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各70例。两组患者的性别、年龄、病程、病情严重程度、合并疾病、吸烟/饮酒史等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均知情,并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	男/女, 年龄($\bar{x}\pm s$), 病程($\bar{x}\pm s$),		病情严重程度,例			合并疾病,例		吸烟史, 饮酒史,		
		例	岁	年	轻度	中度	重度	高血压	糖尿病	例	例
对照组	70	42/28	56.86 $\pm$ 9.79	7.98 $\pm$ 3.62	14	40	16	14	9	18	7
观察组	70	40/30	58.42 $\pm$ 7.45	8.34 $\pm$ 2.72	12	43	15	15	7	20	11

1.3 治疗方法

两组患者入院后均行戒烟干预,并适当予以止咳、化痰等对症处理。对照组患者在此基础上予以噻托溴铵粉雾剂[正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20060454,规格:18 μg(按噻托铵计)]1吸,每日1次+阿奇霉素片[辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H10960167,规格:0.25 g(25万单位)]0.25 g,每周2次;观察组患者在对照组基础上加用补肺活血胶囊(广东雷允上药业有限公司,批准文号:国药准字Z20030063,规格:每粒装0.35 g)4粒,每日3次,两组患者均连续治疗180 d。患者出院后,临床工作人员每周通过微信平台或电话进行随访,督促并统计其规律服药情况,以确保其依从性。

1.4 疗效评估

参考《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)》判定两组患者的疗效。疗效评价标准^[9]——显效:治疗后患者咳嗽、咳痰、气短等症状明显减轻;有效:治疗后患者咳嗽、咳痰、气短等症状有所减轻;无效:治疗后患者咳嗽、咳痰、气短等症状无减轻甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)以TriStar LB941型多功能酶标仪(德国Berthold公司)检测,相关试剂盒均由上海丰翔生物科技有限公司提供。(2)观察两组患者治疗前后肺功能相关指标,包括最大呼气流量(PEF)、第1秒用力呼气量(FEV1)、第1秒用力呼气量占用力肺活量百分率(FEV1/FVC)。采用MasterScreen PFT System型肺功能仪(德国Jaeger公司)检测。(3)观察两组患者治疗前后COPD相关症状,包括AECOPD发作次数、6 min步行距离(6MWT)。(4)观察两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 来表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用非参数检验。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

对照组患者有5例失访、4例中途退出,最终有61例完成本研究;观察组患者有2例失访、1例中途退出,最终有67例完成本研究。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总效率为92.54%,显著高于对照组的80.33%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
对照组	61	4	45	12	80.33
观察组	67	10	52	5	92.54 [#]

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$
Note: vs. control group, [#] $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著下降,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum levels of inflammatory factors between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP,mg/L		IL-6,ng/L		TNF- α ,ng/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	10.09 $\pm$ 2.07	8.33 $\pm$ 1.85 [*]	150.44 $\pm$ 19.67	99.59 $\pm$ 18.57 [*]	7.04 $\pm$ 1.14	4.46 $\pm$ 1.08 [*]
观察组	67	9.81 $\pm$ 1.52	6.18 $\pm$ 1.67 ^{**}	147.76 $\pm$ 22.37	77.59 $\pm$ 17.28 ^{**}	6.77 $\pm$ 1.06	2.75 $\pm$ 1.12 ^{**}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$
Note: vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. control group, [#] $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后肺功能相关指标比较

治疗前,两组患者PEF、FEV1、FEV1/FVC比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PEF、FEV1、FEV1/FVC均显著提高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后肺功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of lung function related indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PEF,L/min		FEV1,L		FEV1/FVC,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	291.55 $\pm$ 47.88	370.66 $\pm$ 40.55 [*]	1.60 $\pm$ 0.18	1.82 $\pm$ 0.16 [*]	53.09 $\pm$ 3.67	56.75 $\pm$ 3.70 [*]
观察组	67	289.62 $\pm$ 42.53	428.42 $\pm$ 38.66 ^{**}	1.58 $\pm$ 0.17	2.07 $\pm$ 0.15 ^{**}	52.77 $\pm$ 4.12	61.15 $\pm$ 3.86 ^{**}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$
Note: vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. control group, [#] $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后COPD相关症状比较

治疗前,两组患者AECOPD发作次数、6MWT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者AECOPD发作次数均显著减少,且观察组显著少于对照

组;6MWT均显著延长,且观察组显著长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗前后COPD相关症状比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of COPD related symptoms between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AECOPD,次		6MWT,m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	2.28 $\pm$ 0.18	2.07 $\pm$ 0.19 [*]	130.55 $\pm$ 6.25	141.63 $\pm$ 9.65 [*]
观察组	67	2.37 $\pm$ 0.21	1.85 $\pm$ 0.20 ^{**}	129.62 $\pm$ 7.12	159.34 $\pm$ 8.33 ^{**}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$
Note: vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. control group, [#] $P<0.05$

2.6 不良反应

两组患者治疗过程中均未见严重不良反应发生,且其血常规、肝肾功能等均未见明显异常。对照组患者有1例皮疹,观察组有2例轻度恶心,未予特殊处理,症状均自行消失。

3 讨论

随着烟草和生物燃料的持续使用以及人口老龄化进程的加剧,我国COPD的患病率逐年上升,包鹤龄等^[10]通过一项Meta分析发现,我国 ≥ 40 岁人群COPD的发病率为9.9%,且近20年来该类人群COPD发病率呈缓慢上升趋势。2015年我国疾病预防控制中心全国死因数据调查结果显示,慢性呼吸系统疾病为第4位死因疾病,其中COPD约占90%,是我国中老年人死亡的主要原因之一^[11]。既往临床多重视AECOPD的诊治,而忽略了对COPD稳定期的病情控制,导致患者反复发作,病情迁延不愈,进一步加速其肺功能的恶化^[12]。现代医学研究强调,COPD稳定期应实施个体化治疗,进而达到减少临床症状和并发症、提高患者生活质量的目的^[13]。目前有学者建议,COPD稳定期患者应长期应用小剂量阿奇霉素,以增强其免疫功能、加快体内病原菌清除、降低肺部感染风险、改善肺部症状、加速肺泡修复^[4]。相较于红霉素、罗红霉素等其他大环内酯类抗生素,阿奇霉素具有组织渗透性好、血药浓度高、抗菌效果好等优点,可降低患者血清炎症因子(如IL-6、TNF- α 等)水平,减轻气道炎症,调控呼吸道内上皮细胞的凋亡^[14]。本研究结果显示,对照组患者治疗后血清炎症因子水平较治疗前显著下降,肺功能指标均较治疗前显著改善,AECOPD发作次数显著减少,6MWT较治疗前显著延长,与Casas Méndez LF等^[15]的研究结果基本一致。

补肺活血胶囊由黄芪、补骨脂、赤芍等3味药材组成,被广泛应用于COPD患者的临床治疗^[7]。其中,黄芪补益肺脾肾之气,为君药;赤芍通脉化瘀,补骨脂纳气平喘、温肾助阳,均为臣药;三药共奏可达补肺固肾、益气活血之功效^[16]。现代药理研究表明,黄芪作为一种重要的免疫调节剂,可抑制核因子 κ B信号通路,并通过调节T淋巴细胞的功能来改善机体免疫功能,减轻支气管黏膜的炎症损伤;同时,黄芪具有较强的抗氧化作用,可减少氧自由基对呼吸道黏膜的损伤^[17]。芍药的主要活性

成分为芍药苷,徐飞等^[18]研究显示,赤芍及其活性成分能明显减小COPD模型大鼠支气管和肺小动脉平滑肌的厚度,改善其气流阻塞和气道重塑,降低血清促炎因子水平,提高抑炎因子水平,延缓肺功能损伤的进程。补骨脂的主要成分为黄酮、香豆素和萘酚类化合物,具有抗菌、调节免疫、抗肿瘤、抗氧化、抗骨质疏松、抗抑郁及保肝等活性^[19]。

CRP可在机体受到感染时升高,是判断早期炎症的主要指标;IL-6作为趋化因子,主要参与机体的炎症与免疫调节反应;TNF- α 主要参与气道的黏液分泌;三者与COPD的发生、发展密切相关^[20]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组;PEF、FEV1、FEV1/FVC均较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组。这提示补肺活血胶囊联合小剂量阿奇霉素片可降低患者血清炎症因子水平,改善其肺功能。此外本研究结果还显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组;两组患者AECOPD发作次数均较治疗前显著减少,6MWT均较治疗前显著延长,且观察组显著优于对照组。这提示补肺活血胶囊联合小剂量阿奇霉素片可显著减轻患者的临床症状,减少其急性加重发作次数,提高患者生活质量,且效果优于小剂量阿奇霉素单用。安全性评价结果显示,两组患者治疗过程中均未见严重不良反应发生,且血常规、肝肾功能等也未见明显异常,提示加用补肺活血胶囊并未影响治疗的安全性。

综上所述,补肺活血胶囊联合小剂量阿奇霉素片可显著降低COPD稳定期患者血清炎症因子水平,改善其肺功能,缓解其临床症状,且安全性较高。但本研究样本量较小,同时并未对所有患者进行长期跟踪随访,故本结论仍有待大样本、高质量、多中心的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] MARCINIUK DD, GOODRIDGE D, HERNANDEZ P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline[J]. *Can Respir J*, 2016, 18(2):69-78.
- [2] MAHLER DA. Dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1998, 53(6):669-671.
- [3] 蔡华丹,侯均,吕永宁,等.噻托溴铵喷雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性与安全性荟萃分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(8):596-603.
- [4] 董辉,张海滨,吕志坚,等.系统评价长期口服小剂量阿奇霉素对稳定期COPD患者肺功能及临床体征的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(21):2951-2954.
- [5] ALBERT RK, CONNETT J, BAILEY WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbation of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8):689-698.
- [6] 刘文兵,黄立搜,丁学军,等.平喘固本汤合补肺汤治疗COPD患者的临床观察[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(2):292-294.
- [7] 王德钦,邱光英,郭新军.补肺活血胶囊辅助治疗慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(5):1155-1157.
- [8] LANGE P, ÇOLAK Y, INGEBRIGTSEN TS, et al. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City heart study: a prospective population-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(6):454-462.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2007年修订版[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8-17.
- [10] 包鹤龄,方利文,王临虹.1990-2014年中国40岁及以上人群慢性阻塞性肺疾病患病率Meta分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(1):119-124.
- [11] 方利文,包鹤龄,王宝华,等.中国居民慢性阻塞性肺疾病监测内容与方法概述[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(5):546-550.
- [12] BOURBEAU J, SEBALDT RJ, DAY A, et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: the CAGE study[J]. *Can Respir J*, 2016, 15(1):13-19.
- [13] 鲁德珏.COPD稳定期的治疗[J]. *山东医药*, 2010, 50(27):109-110.
- [14] 韩利,张筠,张铁栓.长期小剂量阿奇霉素联合布地奈德/福莫特罗治疗Ⅲ、Ⅳ级COPD稳定期患者的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(17):2918-2920.
- [15] CASAS MÉNDEZ LF, MONTÓN SC, BARÉ MM, et al. Respiratory day hospital: impact on the rate of hospital admissions due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Med Clin: Barc*, 2011, 136(15):665-668.
- [16] 郭辉,李瑞萍,张思泉.补肺活血化痰法联合正压通气治疗慢性阻塞性肺部疾病并发呼吸衰竭的疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9):2211-2213.
- [17] 梅周芳,施天昀,都勇,等.黄芪甲苷研究进展[J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(3):586-587.
- [18] 徐飞,林锦培,李璐璐,等.赤芍对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1755-1760.
- [19] 陈莹,吴钥,宋金春.补骨脂化学成分及生物活性研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(9):1184-1188.
- [20] TOGAMI K, CHONO S, MORIMOTO K, et al. Aerosol-based efficient delivery of azithromycin to alveolar macrophages for treatment of respiratory infections[J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(6):1361-1365.

(收稿日期:2018-09-26 修回日期:2019-03-18)

(编辑:张元媛)