

大环内酯类药物的非抗菌作用研究进展

杨 华*(解放军第89医院,山东潍坊 261021)

中图分类号 R978.1*5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1699-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.24

摘要 目的:为大环内酯类药物的非抗菌应用提供参考。方法:对近年来国内外有关大环内酯类药物非抗菌作用的研究文献进行检索、分析和归纳。结果:在慢性炎症性呼吸道疾病治疗方面,大环内酯类药物除抗菌作用外,其抗炎和免疫调节作用凸显。结论:长期使用低剂量大环内酯类药物副作用小,研发具有抗炎和免疫调节活性而不具抗菌活性的药物,具有更加乐观的应用前景。
关键词 大环内酯类;非抗菌作用;气道炎症

大环内酯类药物(MA)是一类分子结构中具有12-16碳内酯环的抗菌药物的总称,通过阻断50s核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成,属于快速抑菌剂。抗菌谱主要为革兰阳性菌、厌氧菌、部分革兰阴性菌及非典型病原体。近年来的研究发现,MA在治疗呼吸系统非感染性疾病方面的应用日趋广泛,其中抗炎活性及免疫调节作用较强的药物有红霉素(EM)、罗红霉素(RTM)、克拉霉素(CAM)、阿奇霉素(AZM)等。本文就MA在呼吸系统疾病中的非抗菌作用作一综述。

1 对哮喘的作用

哮喘是一种以气道高反应性(AHR)和慢性气道炎症为特征的变态反应性疾病,炎性介质和炎症细胞浸润在哮喘的发病中起着重要作用,主要有T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞(EOS)、中性粒细胞(PMN)、肥大细胞、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内皮素1(ET-1)、白三烯(LT)、白细胞介素(IL)等。

哮喘的发生、发展与Th1/Th2免疫应答失衡有密切关系。当Th2细胞受到刺激处于过度亢进反应状态时可以分泌包括IL-4在内的多种细胞因子,IL-4可以促进B细胞合成特异性IgE,当IgE与肥大细胞表面受体结合后,可诱导细胞释放大量的炎性反应介质^[1]。研究^[2]发现,哮喘患儿连续口服EM 10 mg/(kg·d)1个月,其外周血Th1、Th1/Th2显著升高,Th2显著降低,说明EM对Th1/Th2偏移状态有逆转作用。Lin SJ等^[3]发现,哮喘患者IL-5增高,而AZM能抑制Th2细胞产生IL-5。机体还存在一种新型的CD4效应T细胞——Th17细胞亚群,具有与Th1、Th2细胞不同的独立分化和发育调节机制,能够特异性产生IL-17A效应因子。IL-17诱导人类支气管成纤维细胞表达IL-8、IL-6、IL-11和趋化因子配体1/生长调节癌基因 α

(CXCL1/Gro- α)。其中IL-8和CXCL1是有效的中性粒细胞趋化因子,在PMN分化发育中发挥着重要作用,因此哮喘患者肺内IL-17的表达使肺内PMN活化和募集增加。小剂量依托红霉素3~5 mg/(kg·d)可抑制哮喘患儿诱导痰的PMN及血清IL-8、IL-17表达,明显改善以PMN为主的气道炎症^[4]。

EOS凋亡不足在哮喘气道炎症中起重要作用,是哮喘治疗干预中的主要靶点之一。哮喘患者外周血、痰、支气管肺泡灌洗液(BALF)及气道活检组织中EOS数量均明显升高。哮喘发作时EOS凋亡减少,且与哮喘严重程度呈负相关^[5]。动物实验发现^[6],MA可协同糖皮质激素上调哮喘大鼠肺组织的BALF中EOS凋亡相关蛋白cleaved caspase-9、Bak的表达,促进EOS凋亡,从而发挥抗炎作用。

AHR是气道对各种刺激因子出现过强或过早的收缩反应,气道平滑肌收缩引起气道过度狭窄和阻力增加,是哮喘重要的病理生理特征,气道炎症是其重要机制。TNF- α 是重要的炎性介质和细胞因子的启动因子,是气道强有力的刺激剂,可通过内皮细胞表面的黏附因子表达上调招募淋巴细胞、诱导细胞因子和炎症因子合成增加。哮喘患者BALF、肺组织中TNF- α 含量增加,TNF- α 抗体可以减轻气道高反应性和哮喘症状^[1]。动物实验表明,MA可以降低卵清蛋白诱导的哮喘模型小鼠BALF中IgE、IL-4、IL-5、IL-13、趋化因子CXCL2、单核细胞趋化蛋白2(CCL2)的浓度,抑制杯状细胞增生,抑制丝裂原活化蛋白(MAP)激酶和NF- κ B活化,有效控制气道高反应性和气道炎症^[7-8]。

EM还兴奋肾上腺皮质,降低茶碱清除率和气道高反应性,舒张支气管平滑肌,刺激类固醇分泌,延迟类固醇排泄,协

ican Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2008, 15(4):584.

[23] Woodis CB. Hormone therapy for the management of menopausal symptoms: pharmacotherapy update[J]. *Pharm Pract*, 2010, 23(6):540.

[24] Yue Y, Hu L, Tian QJ, et al. Effects of long-term, low-dose sex hormone replacement therapy on hippocampus and cognition of postmenopausal women of different ap-

oE genotypes[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(8):1129.

[25] Pines A, Sturdee DW, Birkuser M. More data on hormone therapy and coronary heart disease: comments on recent publications from the WHI and nurses health study[J]. *Climacteric*, 2006, 9(2):75.

[26] ACOG Task Force on Hormone Therapy. Executive Summary[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104(4):118.

[27] Tan D, Darmase tiawan S, Haines CJ, et al. Guidelines for hormone replacement therapy of Asian women during the menopausal transition and there after[J]. *Maturitas*, 2006, 9(2):146.

*副主任医师,硕士。研究方向:呼吸内科。电话:0536-8439136。E-mail: wf89yh@163.com

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-26)

同治疗哮喘。EM还可抑制胃食管反流,解除由胃食管反流诱发或加重的哮喘。

2 对肺纤维化的作用

肺间质纤维化是一组原因不明的疾病,主要病理特点是早期弥漫性的肺炎,产生致纤维化细胞因子,成纤维细胞病理性增殖转型及细胞外基质进行性异常积聚并取代正常的肺组织结构。核因子NF- κ B是调控炎症和免疫反应的主要核转录因子之一,能促进肺泡巨噬细胞的IL-1 β 、IL-8、TNF- α 和转化生长因子 β (TGF- β)等细胞因子基因转录,促进肺纤维化的发生。AZM影响巨噬细胞生长、趋化及吞噬功能,抑制NF- κ B活性,阻断NF- κ B、TNF- α 、TGF- β 的恶性循环,减轻肺炎及纤维化程度。Th17属于促炎性Th细胞,能够分泌IL-17导致炎症的发生,而CD4⁺T细胞亚群调节性T细胞(Treg)能够抑制Th17细胞导致的炎症反应,Th17/Treg失衡可加重肺纤维化免疫炎症。AZM能减轻博来霉素诱导的肺纤维化模型鼠肺组织梭形细胞增殖和I型胶原沉积,抑制Th17表达,逆转Th17/Treg失衡,从而减轻肺纤维化,改善肺功能^[9]。

3 对胸膜疾病的作用

复发性气胸和胸腔积液是临床常见的胸膜疾病,胸膜固定术预防气胸复发疗效肯定。EM的注射剂为乳糖酸盐,具有强烈的化学刺激,注入胸腔可刺激胸膜间皮细胞发生化学性炎症,使脏、壁层胸膜粘连。其严重不良反应主要是疼痛,且随着浓度增加而加重。恶性胸腔积液的特点是生长迅速,EM注入胸腔后药物涂布于胸膜表面,产生强烈的刺激,破坏胸膜间皮细胞,使胸膜增厚、粘连,胸膜腔闭锁,从而抑制胸水的生长^[9]。联合应用抗肿瘤药物顺铂疗效更满意。EM胸腔注入治疗自发性乳糜胸也可以取得良好效果。

4 对支气管扩张的作用

支气管扩张是指肺支气管树的异常扩张,多由于支气管及周围组织的慢性炎症导致支气管管壁组织结构破坏,支气管不可逆性扩张,气道内常驻菌群反复感染和支气管阻塞互为因果,气道黏液高分泌及气道黏液纤毛系统清除功能障碍是支气管扩张症的重要特征。MA可抑制气道上皮来源的基质金属蛋白酶,保护气道上皮细胞,改善黏液纤毛系统清除功能,减少气道分泌物,减轻小气道阻塞性病变。长期应用小剂量MA可减少支气管扩张症发作频率,改善症状和肺功能,且未发现严重不良反应或耐药情况^[11-12]。研究发现,支气管扩张症患者缓解期支气管壁厚度积分仍在增加^[13]。患者口服RTM 0.15 g/d 6个月可改善支气管扩张及其周围病变占肺叶面积、扩张支气管管壁增厚积分、胸部CT影像学总评分及呼吸困难评分。囊性纤维化(CF)是一种由囊性纤维化跨膜转录调节因子(CFTR)突变引起的隐性遗传病,常累及呼吸道,CFTR功能不全可导致肺损伤,支气管扩张及小叶性肺炎为主要改变。CF患者氯离子通道功能异常,气道内氯离子分泌减少,钠吸收增多,导致呼吸道黏膜纤毛清除率降低。AZM能恢复CF患者气道上皮细胞氯离子转运功能,减少气道分泌物^[14]。

5 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)的作用

COPD是由单核巨噬细胞、PMN和细胞毒性T淋巴细胞参与的慢性气道炎症,被激活的炎症细胞释放大量的细胞因子和炎性介质,使蛋白酶/抗蛋白酶失衡、氧化/抗氧化失衡,最终导致不可逆性气流受限。其中气道炎症是COPD发病的始动和中心环节。细胞因子IL-8、TNF- α 、IL-6相互影响形成恶性循环

是COPD气道炎症反应的特点。MA独立的抗炎和免疫调节作用对慢性气道炎症性疾病有显著疗效^[15]。COPD急性加重是患者病情进展、肺功能恶化及住院的重要原因。使用小剂量EM可减少COPD患者急性发作次数及病情严重程度^[16]。COPD患者口服CAM 0.5 g/d 2个月,血清IL-8、TNF- α 、IL-6、CD8⁺T淋巴细胞减少,CD4/CD8比值明显升高,肺功能FEV1.0、FEV1.0/FVC升高^[17]。动物实验发现^[18],COPD大鼠肺组织中细胞间黏附因子1(ICAM-1)及基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达升高。ICAM-1、MMP-9通过促进炎症细胞在气道的聚集而参与COPD的气道炎症过程,EM能降低COPD大鼠肺组织中ICAM-1、MMP-9的表达,打破二者间相互上调作用,从而干预炎症细胞的聚集、浸润、活化,减轻肺组织损伤。

6 对弥漫性泛细支气管炎(DPB)的作用

DPB是弥散存在于两肺呼吸细支气管区域的以慢性炎症为特征的特殊气道疾病,可导致严重的呼吸功能障碍,炎症病变累及呼吸细支气管的全层,故称泛细支气管炎。DPB主要发生在日本,发病率为11.1/10万。DPB5年生存率为42%,若合并铜绿假单胞菌感染则降至8%,EM治疗可明显提高患者5年生存率。目前认为小剂量EM(400~600 mg/d)是治疗DPB的标准方案。TNF- α 和IL-8等细胞因子促炎作用较强,肺组织中这些细胞因子的释放参与了DPB的发病。经EM治疗后的DPB模型鼠肺组织中的TNF- α 和IL-8明显降低,提示EM治疗DPB与其抗炎作用和潜在的免疫调节作用有关。EM治疗DPB的主要机制为:抑制呼吸道黏膜上皮细胞释放IL-8等炎症细胞因子,减轻炎症细胞在呼吸道中的浸润;抑制呼吸道上皮细胞氯离子通道的转运机制,减少黏液分泌;减少中性粒细胞的趋化性和淋巴细胞的转移,抑制氧自由基的场所,抑制弹性蛋白的活性^[19]。研究发现,AZM可明显改善DPB患者的临床症状体征、影像学、肺功能及动脉血气,与EM相比较,具有副作用少、患者依从性高、耐受性好等优势^[20]。

7 对肺损伤的作用

肺损伤是严重感染或创伤所激活的单核巨噬全身炎症反应在肺组织的局部体现,是由巨噬细胞、PMN和淋巴细胞、IL-1 β 、IL-6等炎症因子介导的肺脏局部炎症反应和炎症反应失控所致的肺毛细血管膜损伤,主要病理表现为肺微血管通透性增加所引起的肺水肿。研究表明,CAM可抑制NF- κ B活化,降低PMN向肺泡腔募集,从而减轻呼吸机相关性肺损伤^[21]。肺移植是严重肺疾病终末期一项较为有效的治疗,但在肺移植过程中出现的缺血再灌注损伤是导致肺移植失败的主要原因之一。AZM可降低缺血再灌注肺损伤模型鼠气道PMN、IL-1 β 、IL-6、8-异前列腺素水平,降低氧化应激反应,减轻肺损伤^[22]。烟雾吸入性损伤后肺泡腔PMN活化、花生四烯酸代谢亢进、氧自由基产生增加,导致细胞损伤。EM对香烟烟雾引起的肺损伤有一定的预防作用^[23]。

8 对气道黏液高分泌的作用

气道黏液高分泌是多种慢性气道炎症的重要特征。气道黏液高分泌可加重气道阻塞,形成黏液栓,影响气体交换,降低纤毛清除功能,细菌易于定植从而引起感染。中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是较强的黏液促分泌剂,是慢性气道炎症黏液高分泌形成的重要始动因子,呼吸道黏液的黏附性、黏滞性和弹性主要源于黏膜下腺和黏膜上皮细胞内杯状细胞合成分泌的气道黏蛋白(MUC)。有学者运用NE刺激人类支气管上

皮细胞株 HBE16 以构建气道黏液高分泌模型,予以 CAM 和信号末端调节激酶 1/2(ERK1/2)特异性抑制剂 U0126 进行干预,发现 CAM 能抑制细胞内信号通路分子 ERK1/2 磷酸化水平,减少气道上皮细胞产生 MUC5AC,抑制气道黏液高分泌^[24]。研究发现^[25],EM 和 AZM 是部分毒蕈碱受体激动药,可抑制由钙内流诱发的气道黏液高分泌。

9 对肿瘤的作用

肿瘤内出现新生毛细血管后快速增殖并发生转移。由肿瘤细胞产生的血管内皮细胞生长因子(VEGF)是重要的血管生长因子;基质金属蛋白水解酶系统(MMPs)是另一种重要的调控系统,在介导微血管生成与肿瘤转移关系方面有重要作用。CAM 是一种血管生成抑制剂,能明显抑制人肺癌细胞 VEGF 和 MMP-9 的表达,从而抑制肿瘤血管生成。动物实验发现,在 Lewis 肺癌的 C57BL/6 小鼠模型上,CAM 能明显减少肿瘤组织内的微血管密度,减少肿瘤转移;CAM 还可明显减少黏附分子 CD49C 的表达,对抗肿瘤细胞的增生^[26]。研究表明,AZM 能够逆转人肺腺癌多药耐药细胞株 A549/阿霉素(ADM)的多药耐药,其逆转作用在一定范围内呈浓度依赖性^[27]。

10 对鼻窦炎的作用

鼻腔纤毛黏液毯在鼻腔的防御系统中起着重要作用,慢性鼻窦炎纤毛运动功能损害,MA 可以加快纤毛摆动及黏膜纤毛的传输,使得窦腔的分泌物排出,抑制杯状细胞分泌功能。约 10%~15% 的鼻窦炎患者经鼻内窥镜治疗后仍存在顽固的鼻塞、流涕、头痛、嗅觉障碍、窦腔黏膜水肿、囊泡等情况,称为难治性鼻及鼻窦炎(RRS)。RTM 50 mg/d 连用 6 个月治疗 RRS,其症状分值与 Lund-Mackay 鼻窦 CT 评分疗效较对照组有显著差异^[28]。欧洲鼻-鼻窦炎及鼻息肉诊疗意见书 2007 推荐 12 周以上小剂量长期 MA 的抗炎疗法^[29]。

11 结语

综上所述,随着基础和临床研究的不断深入,MA 的非抗菌作用的应用会更广泛,为许多难治性疾病的治疗拓宽了思路,但药物的种类、剂量与疗程不等同于其抗感染治疗的模式。作为有强大抗菌活性的抗菌药物,虽然 MA 发挥非抗菌作用时大多是低剂量使用,但仍存在长期用药导致耐药和菌群失调的潜在危险。新型 EM 衍生物 EM 900 通过抑制 NF- κ B 活化发挥抗炎和抑制人气管上皮细胞黏蛋白基因表达的作用,同时不具有抗菌作用^[30]。因此,研发具有抗炎和免疫调节活性而不具抗菌活性的 MA 成为未来的研究方向。

参考文献

[1] Kim SH, Kim DH, Lavender P, et al. Repression of TNF-alpha-induced IL-8 expression by the glucocorticoid receptor-beta involves inhibition of histone H4 acetylation [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(5): 297.

[2] 周春清,冯金环,李平海.红霉素对支气管哮喘儿童外周血 Th 细胞的影响[J].中国实用医药,2011,6(13):156.

[3] Lin SJ, Lee WJ, Liang YW, et al. Azithromycin inhibits IL-5 production of T helper type 2 cells from asthmatic children[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 156(2): 179.

[4] 涂国华,钱金强,易阳,等.小剂量依托红霉素对哮喘患儿痰液中性粒细胞及血清白介素-8、白介素-17 的影响[J].临床儿科杂志,2012,30(5):431.

[5] Wegmann M. Targeting eosinophil biology in asthma therapy[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(4): 667.

[6] 黄娟,许慧,安常青,等.大环内酯类药联合糖皮质激素促进哮喘大鼠嗜酸性粒细胞凋亡[J].第三军医大学学报,2012,34(23):2388.

[7] Hrvacic B, Bosnjak B, Bosnar M, et al. Clarithromycin suppresses airway hyperresponsiveness and inflammation in mouse models of asthma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 616(1/3):236.

[8] Ci X, Chu X, Xu X, et al. Short-term roxithromycin treatment attenuates airway inflammation via MAPK/NF-kappaB activation in a mouse model of allergic asthma[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(7):749.

[9] Wuyts WA, Willems S, Vos R, et al. Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model[J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(10):602.

[10] 周明香,孙莹,孙文青,等.红霉素胸膜固定术治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2009,17(3):478.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 刘积锋,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.

[14] Saint-Criq V, Rebeyrol C, Ruffin M, et al. Restoration of chloride efflux by azithromycin in airway epithelial cells of cystic fibrosis patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(4):1792.

[15] Crosbie PA, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(1):171.

[16] Seemungal A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long term erythromycin in therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Am Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11):1139.

[17] 崔文洁,施海,张颖.克拉霉素对慢性阻塞性肺疾病稳定期细胞免疫和肺功能的影响[J].江苏医药,2010,36(18):2166.

[18] 黄玲媚,罗百灵,陈红梅.红霉素对慢性阻塞性肺疾病大鼠 ICAM-1、MMP-9 的表达影响[J].现代生物医学进展,2011,11(3):497.

[19] Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases[J]. *Chest*, 2010, 138(5):1202.

[20] Li HP, Zhou Y, Fan F, et al. Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases[J]. *Intern Med*, 2011, 50(16):1663.

[21] Amado-Rodriguez L, Gonzalez-Lopez A, Lopez-Alonso I, et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1):52.

全院住院患者营养风险筛查及营养支持应用状况的调查^Δ

吴锐*,岳慧杰,吴勤研,倪江洪,宋小骏[#](南京军区南京总医院药品科,南京 210002)

中图分类号 R952;R977 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1702-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.25

摘要 目的:调查全院住院患者营养风险状况以及营养支持的应用现状。方法:使用营养风险筛查2002(NRS-2002)评分简表,采用加权随机抽样的方法,对2012年4月1日—2013年3月31日新入院患者进行营养风险筛查,并调查其营养支持应用情况。结果:2 821例住院患者中,存在营养风险患者902例,占32.0%。其中营养风险发生较高的科室为肾脏科、呼吸科、普外科、介入科、血液科。无营养风险患者共1 919例,其中使用营养支持者242人,占12.6%。有营养风险的902例患者中使用营养支持者349人,占38.7%。共有591例患者给予了营养支持,占20.9%。NRS评分 ≥ 3 分使用营养支持者349人,占总营养支持的59.1%;NRS < 3 分使用营养支持者242人,占40.9%。但有营养风险的营养支持率显著高于无营养风险者。NRS评分 ≥ 3 分未使用营养支持553例,占24.8%。结论:筛查结果显示住院患者有营养风险的比例较高,但使用营养支持存在一定的不合理情况。

关键词 营养风险;营养风险筛查;营养支持

Investigation of Nutritional Risk Screening and Nutritional Support in Inpatients of the Hospital

WU Rui, YUE Hui-jie, WU Qin-yan, NI Jiang-hong, SONG Xiao-jun (Dept. of Pharmacy, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the situation of nutritional risk screening and the application of nutritional supports in inpatients of the hospital. METHODS: The nutritional risk screening 2002 (NRS-2002) was adopted for nutritional risk screening in the inpatients during Apr. 1st, 2012 and Mar. 31st, 2013 based on weighted randomized sampling. The application of nutritional supports was also investigated. RESULTS: Among 2 821 patients, nutritional risks were occurred in 902 cases, accounting for 32.0%. High-frequent happened in nephrology department, pneumology department, general surgery department, invasive technology department and hematology department. Besides, nutritional supports were applied in 242 cases of 1 919 inpatients without nutritional risks (12.6%) and in 349 cases of 902 inpatients with nutritional risks (38.7%). 591 patients were given nutritional support (20.9%). 349 patients (59.1%) whose NRS score ≥ 3 received nutritional support, while 242 patients (40.9%) whose NRS score < 3 received nutritional support. However, the rate of nutritional support with nutritional risk was significantly higher than that without nutritional risk. 553 cases whose NRS score ≥ 3 didn't received nutritional support, accounting for 24.8%. CONCLUSIONS: The results reveal that the nutritional risks commonly occur in the inpatients and there is a certain degree of irrationality in the application of nutritional support.

KEYWORDS Nutritional risk; Nutritional risk screening; Nutritional support

[22] Geudens N, Timmermans L, Vanhooren H, et al. Azithromycin reduces airway inflammation in a murine model of lung ischaemia reperfusion injury[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(7):688.

[23] Mikura S, Wada H, Higaki M, et al. Erythromycin prevents the pulmonary inflammation induced by exposure to cigarette smoke[J]. *Transl Res*, 2011, 158(1):30.

[24] 罗琳, 尤列·皮尔曼, 维克多·科罗索夫, 等. 克拉霉素抑制气道黏液高分泌细胞内机制的研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2011, 36(8):630.

[25] Lu S, Liu H, Farley JM Sr. Macrolide antibiotics inhibit mucus secretion and calcium entry in Swine airway sub-

mucosal mucous gland cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(1):178.

[26] 柏长青, 戚好文, 王玉, 等. 克拉霉素抑制血管生成及肿瘤转移的实验[J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23(13):1 214.

[27] 方明, 包明红, 梅晓冬. 阿奇霉素对人肺腺癌多药耐药细胞株 A549/ADM 的耐药逆转研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41(2):172.

[28] 阮奕劲, 曾薇, 朱怀文, 等. 长期低剂量罗红霉素治疗难治性鼻及鼻窦炎的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(20):24.

[29] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007[J]. *Rhinol Suppl*, 2007(20):1.

[30] Otsu K, Ishinaga H, Suzuki S, et al. Effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on cytokine and mucin gene expression in a human airway epithelial cell line[J]. *Pharmacology*, 2011, 88(5/6):327.

(收稿日期:2013-09-03 修回日期:2013-10-06)

^Δ 基金项目:南京药学会·常州四药医院药学科研基金(No.2012YX007)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:025-80863553。E-mail: wu-rui.ruiwu@163.com

[#] 通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:药学。电话:025-80863390。E-mail: songxjun@126.com