· 综述 ·

莫西沙星免疫调节的研究进展

刘宽[1]　田李星[2]　梁华平[2]　陈涛[1]

[1] 遵义医科大学附属医院重症医学科，贵州遵义 563003；[2] 陆军军医大学大坪医院野战外科研究所，创伤烧伤与复合伤国家重点实验室，重庆 400042

通信作者：梁华平，Email：13638356728@163.com

【摘要】 喹诺酮类抗菌药物莫西沙星具有直接抗菌和调节免疫的双重作用，可下调多种致炎因子并改善宿主免疫应答使患者受益，然而目前临床上对该机制的研究十分有限。因此，寻找莫西沙星免疫作用的靶点，调整现有的治疗方案十分重要。现就近年来莫西沙星免疫调节的体内外研究进展进行综述，重点阐述莫西沙星对不同细胞及模型免疫功能的影响，为莫西沙星治疗炎症性疾病提供新的思路。

【关键词】 莫西沙星；　免疫调节；　炎症

基金项目：国家自然科学基金（81671906）

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.032

Research advances in immune regulation of moxifloxacin

Liu Kuan[1], Tian Lixing[2], Liang Huaping[2], Chen Tao[1]

[1]Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China; [2]State Key Laboratory of Trauma, Bums and Combined Injury, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Liang Huaping, Email: 13638356728 @163.com

【Abstract】 Moxifloxacin, a kind of quinolones antibacterial drug, has a dual role of direct antibiosis and immune regulation. It can down-regulate a variety of proinflammatory factors and improve the host immune response to benefit patients. However, the current clinical researches on this mechanism are very limited. As a result, to find the immune targets of moxifloxacin and to adjust the existing treatments are extremely important. This article summarizes the recent in vitro and in vivo studies about immunomodulation of moxifloxacin, focusing on its effects on immune function in different cells and models, which provides new ideas for the treatment of inflammatory diseases using moxifloxacin.

【Key words】 Moxifloxacin;　Immune regulation;　Inflammation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671906)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.032

莫西沙星是第四代喹诺酮类抗菌药物，8 位碳甲氧基的引入使其保留了早期喹诺酮类药物对革兰阴性菌的作用，并增强了对革兰阳性球菌、支原体、衣原体、军团菌属和厌氧菌的抗菌活性。莫西沙星不与细胞色素 P450 作用，药物间相互作用少、对肝肾功能影响小，且自发突变率较低[1-2]。临床上，口服或静脉滴注（静滴）莫西沙星每次 400 mg、每日 1 次，用于治疗各种感染性疾病效果良好[3-4]。近年来有研究表明，莫西沙星在治疗结核病和眼科炎症中表现出良好的疗效[5]。除了对病原体的直接作用，莫西沙星还能调节宿主的免疫反应[6]。因此，探索莫西沙星的免疫作用机制、开发老药的新用途、合理使用抗菌药物便显得尤为重要。现就莫西沙星免疫调节的研究进展综述如下。

1　体外研究

1.1　T 细胞：众所周知，$CD4^+$ 辅助性 T 细胞（Th 细胞）向 Th1 或 Th2 的极化在宿主抵御病原体攻击时起重要作用。在细菌脂多糖（LPS）刺激机体时，Toll 样受体（TLR）产生免疫应答导致细胞因子白细胞介素 -2（IL-2）的释放，有助于 T 细胞的增殖。Knobloch 等[7]在一项体外研究中证实，慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者适应性免疫应答受损，在受到 LPS 刺激时，髓样分化因子（MyD88）/IL- 受体相关激酶（IRAK）途径向 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白（TRIF）/ 核转录因子 -κB（NF-κB）抑制物激酶（IKK ε）/ 人 TANK 结合激酶 1（TBK1）途径转换，更加明显地抑制了 IL-2 的转录，使新近募集到肺的 Th1 细胞数量减少，从而导致 COPD 患者感染时病情急性加重。莫西沙星通过抑制 LPS 诱导的 p38 丝裂素活化蛋白激酶（p38MAPK）活性，且呈时间、浓度依赖性增加 IL-2 的释放，从而几乎逆转了 LPS 引起的 T 细胞减少。Schild 等[8]研究表明，COPD 患者血中 $CD4^+$/Th2 分泌的 IL-5 增加与肺功能〔1 秒用力呼气容积（FEV1）、FEV1/ 用力肺活量（FVC）〕呈负相关，使用莫西沙星则可减少 Th2 分泌 IL-5，可能有助于改善 COPD 中的炎症反应。

1.2　单核 / 巨噬细胞：Araujo 等[9]对 10 名健康志愿者单核细胞进行研究发现，莫西沙星能降低 LPS 刺激下单核细胞 IL-1α 和肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）的分泌，IL-6、IL-10、IL-12 有被抑制的趋势，但热致死金黄色葡萄球菌细胞刺激产生的 IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-10 和 IL-12 没有受到莫西沙星的影响，其作用机制尚不清楚。研究表明，莫西沙星对 LPS 诱导的腹腔巨噬细胞的抗炎或促炎作用取决于药物的使用浓度，8 ~ 16 mg/L 莫西沙星阻止了 LPS 诱导的 TLR4、NF-κBp65、TNF-α 和 IL-6 表达的增加，且以 16 mg/L 的抗炎效果最佳，而使用 64 mg/L 莫西沙星时转变为促炎作用[10]。此外，莫西沙星对 LPS 刺激下巨噬细胞系 RAW264.7 中 IL-8 和 TNF-α 的分泌也有抑制作用[11]。

1.3　单个核细胞（PBMC）：LPS 诱导免疫细胞中 TLR 表达

的改变，可能导致过度炎症反应的发生。Bode 等[12]从行体外循环（CPB）冠状动脉旁路移植术无感染患者中得到外周血 PBMC，利用手术创伤、CPB、再灌注损伤和 LPS 共同引起强烈炎症反应来模拟脓毒症环境，在术后 30 min 不给予 LPS 刺激，结果显示，莫西沙星增加了 PBMC 中 IL-1β 和 TLR2 的表达，并降低了 TLR4 和 TLR6 的表达；术后 24 h，莫西沙星显著降低了 PBMC 中 TLR4 的 mRNA 水平，表明莫西沙星可能有助于改善脓毒症患者预后，尽管目前临床上尚未观察到联用莫西沙星可减轻器官衰竭的严重程度。

1.4 上皮细胞：莫西沙星治疗结核病的安全性和有效性在临床已得到证实[13]。肺结核患者许多病理反应是宿主免疫应答造成的，肺结核的特征是细胞外基质（ECM）被广泛破坏和重塑，且炎症介质和基质金属蛋白酶（MMPs）参与了该进程[14-15]。Singh 等[16]首次报告了肺结核患者支气管肺泡灌洗液（BALF）中 MMP-1、-2、-3、-7、-8 和 -9 水平显著上调，且与胸腔组织受损程度呈正相关，莫西沙星能抑制结核分枝杆菌感染呼吸道上皮细胞 MMP-1、-3 和 -9 的分泌和基因表达，增加人胚肺成纤维细胞 -5（MRC-5）中 MMP-1、-3 的分泌，从而可降低固有免疫炎症损伤，起到超出药物直接抗分枝杆菌活性的额外益处。骨桥蛋白（OPN）是由多种免疫和非免疫细胞合成的多功能蛋白，具有致炎和抗炎的双重作用[17]。在肺部，OPN 由肺泡巨噬细胞和支气管上皮细胞表达，是固有免疫的被动生理屏障。研究显示，包含莫西沙星在内的喹诺酮类药物通过增强 A549 人肺上皮细胞的 OPN 基因启动子，从而增加 OPN 的合成来调节免疫功能[18]。Werber 等[19]研究证实，莫西沙星可预防免疫抑制小鼠白色念珠菌肺炎和上皮 NF-κB 的移位，也可抑制人肺上皮 A549 细胞中 IL-1/γ-干扰素（IFN-γ）刺激导致的一氧化氮（NO）、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）升高，降低细胞外信号调节激酶 1/2（ERK1/2）和 Jun 氨基末端激酶（JNK）活性，从而起到抗炎作用。囊性纤维化是一种常染色体遗传病，其临床表现为反复支气管感染和气道阻塞。研究表明，莫西沙星可抑制囊性纤维化支气管上皮细胞系中 IL-6 和 IL-8 的分泌，降低 TNF-α 刺激下 ERK1/2、JNK 和 NF-κB 的表达水平，但不影响 p38MAPK 的活性，意味着莫西沙星的免疫调控作用有高度选择性[20]。这种调控作用可能有助于恢复囊性纤维化中失衡的炎症反应。

1.5 气道平滑肌细胞（ASMC）：气道平滑肌除有收缩和松弛功能外还有分泌免疫调节因子的作用。Li 等[21]在大鼠 ASMC 的体外实验中观察到，莫西沙星通过部分抑制 p-ERK1/2 和 NF-κBp65 的激活，减少 TNF-α 刺激下 ASMC 中 IL-8 和嗜酸性粒细胞趋化因子的分泌，且联合使用地塞米松有一定协同作用。研究表明，莫西沙星可直接上调小窝蛋白 1（Cav-1）的表达，间接降低促进 NF-κB 激活的浮舰蛋白 1（FLOT1）水平以发挥抗炎作用[22]。

1.6 人角膜成纤维细胞（HCFs）：眼科手术后常预防性使用莫西沙星，有研究证实，莫西沙星能抑制角膜成纤维细胞向肌成纤维细胞分化[23]，通过抑制转化生长因子-β（TGF-β）诱导的 IL-12 分泌来阻止其迁移，这可能有助于减轻炎症反应，促进伤口愈合[24]。

2 体内研究

2.1 人：有学者收集了 50 例术前口服 400 mg 莫西沙星患者的脑脊液（CSF）和血清，分别加入 LPS 和热灭活的肺炎链球菌菌株刺激的 U937 细胞，结果显示，口服莫西沙星患者的 CSF 和血清能调节人单核细胞释放的促炎、抗炎因子，其中 IL-1β、IL-10、IL-12、IL-12p70、IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平均有所降低，这为临床上治疗脑膜炎提供了新的视角[25]。陈智慧[26]观察莫西沙星或左氧氟沙星对多耐药肺结核患者的影响，结果表明，莫西沙星能更好地使肺结核患者全痰菌转阴、病灶吸收、空洞缩小，细胞免疫功能得到改善，$CD4^+CD25^+/CD4^+$、$CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ 水平降低。牛家峰等[27]研究显示，在常规治疗基础上加用莫西沙星和卷曲霉素，可明显改善患者的免疫功能，减轻炎症反应。也有学者研究表明，莫西沙星对 CPB 患者炎症因子的增加无明显影响，这可能是由于 CPB 与感染激活炎症反应的方式不同所致，单次静脉注射 400 mg 莫西沙星可能不会产生显著抗炎效果[28]。

2.2 大鼠：Ioannidis 等[29]采用莫西沙星治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染免疫抑制大鼠后其存活时间延长，且在特定时间和剂量下可升高丙二醛（MDA）、降低白细胞计数（WBC）水平，推测莫西沙星可能通过刺激脂质过氧化而增强吞噬作用。莫西沙星可减轻卒中后感染，并能改善神经系统功能的作用已在小鼠模型中得到证实，Kellermann 等[11]采用深低温停循环（DHCA）、CPB 复制无感染炎症动物模型，结果显示，围手术期腹膜内注射莫西沙星可降低海马组织中 NF-κB、TNF-α、环氧合酶 2 和巨噬细胞的表达，从而减轻脑组织炎症反应程度；但可能由于 CPB 后炎症反应并不是其神经功能损伤的主要驱动力，因而大鼠神经功能损伤无改善。

2.3 小鼠：有学者研究显示，莫西沙星给药 7 d 后小鼠脾脏淋巴细胞转化率下降[11]。尽管莫西沙星对白色念珠菌的影响还存在着争议，Shalit 等[30]研究显示，莫西沙星能保护注射环磷酰胺后白色念珠菌感染引起的小鼠肺部炎症，并显著减轻肺炎小鼠体质量，降低死亡率，抑制 TNF-α、角化细胞源性细胞因子（KC）、IFN-γ 的释放，这可能是由于其免疫调节作用造成的。Müller-Redetzky 等[31]研究显示，与氨苄青霉素比较，莫西沙星对严重肺炎链球菌感染引起的肺炎没有明显作用。而另一项研究显示，莫西沙星能显著降低感染小鼠总免疫细胞、嗜中性粒细胞及炎症介质 KC、IL-1β、IL-17A 的水平，其作用超出了其杀菌活性[32]，这可能为肺部感染疾病患者带来益处。

3 总结与展望

宿主在抵御病原体感染时由于免疫系统激活可能造成过度炎症反应和组织器官损伤。细菌耐药的迅速发展限制了传统抗菌药物的治疗手段。第 4 代喹诺酮药物莫西沙星由于抗菌谱广、耐药率低、不良反应小，且具有强烈的免疫调节活性被开发在多种疾病中使用。深入研究莫西沙星调节免疫的分子机制对于探索新型炎症性疾病的治疗策略无疑有重要临床意义。未来的研究可能包括以下几个方面：

① 分析莫西沙星对感染合并全身炎症反应疾病是否有改善作用；② 应用现代免疫学及分子生物学技术揭示莫西沙星中结构成分调控机体免疫的靶点；③ 开发新型免疫调节药物以治疗不同疾病。相信随着研究的深入，免疫调节抗菌药物的优势将不断被揭示。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Stass H, Kubitza D. Profile of moxifloxacin drug interactions [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32 Suppl 1: S47–50. DOI: 10.1086/319376.

[2] Burkhardt O, Welte T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7 (6): 645–668. DOI: 10.1586/eri.09.46.

[3] Stass H, Kubitza D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8–methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration [J]. Clin Pharmacokinet, 2001, 40 (Suppl 1): 1–9. DOI: 10.2165/00003088–200140001–00001.

[4] Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (6): 979–983. DOI: 10.1007/s00134–010–1864–y.

[5] Haripriya A, Chang DF, Namburar S, et al. Efficacy of intracameral moxifloxacin endophthalmitis prophylaxis at aravind eye hospital [J]. Ophthalmology, 2016, 123 (2): 302–308. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.037.

[6] Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3 (6): 359–371. DOI: 10.1016/s1473–3099(03)00658–3.

[7] Knobloch J, Chikosi SJ, Yanik S, et al. A systemic defect in Toll–like receptor 4 signaling increases lipopolysaccharide–induced suppression of IL–2–dependent T–cell proliferation in COPD [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310 (1): L24–39. DOI: 10.1152/ajplung.00367.2014.

[8] Schild K, Knobloch J, Yakin Y, et al. IL–5 release of $CD4^+$ non–effector lymphocytes is increased in COPD–modulating effects of moxifloxacin and dexamethasone [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11 (4): 444–448. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.12.013.

[9] Araujo FG, Slifer TL, Remington JS. Effect of moxifloxacin on secretion of cytokines by human monocytes stimulated with lipopolysaccharide [J]. Clin Microbiol Infect, 2002, 8 (1): 26–30. DOI: 10.1046/j.1469–0691.2002.00374.x.

[10] Qiu ZY, Yuan HX, Li N,et al. Bidirectional effects of moxifloxacin on the pro–inflammatory response in lipopolysaccharide–stimulated mouse peritoneal macrophages[J]. Mol Med Rep, 2018, 18 (6): 5399–5408. DOI: 10.3892/mmr.2018.9569.

[11] Kellermann K, Dertinger N, Blobner M, et al. Perioperative moxifloxacin treatment in rats subjected to deep hypothermic circulatory arrest: reduction in cerebral inflammation but without improvement in cognitive performance [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141 (3): 796–802. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.04.017.

[12] Bode C, Diedrich B, Muenster S, et al. Antibiotics regulate the immune response in both presence and absence of lipopolysaccharide through modulation of Toll–like receptors, cytokine production and phagocytosis in vitro [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18 (1): 27–34. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.10.025.

[13] Potter J, Agrawal R, Barraclough C, et al. Moxifloxacin: an alternative to ethambutol for the treatment of presumed ocular tuberculosis [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2016, 24 (5): 508–514. DOI: 10.3109/09273948.2015.1019155.

[14] 张玉想，杨龙. 脓毒症大鼠肺损伤时基质金属蛋白酶 9 的变化及乌司他丁的干预作用[J]. 中华危重病急救医学，2011, 23 (11): 685–687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–0603.2011.11.013.
Zhang YX, Yang L. Changes of matrix metalloproteinase 9 in lung injury rats with sepsis and intervention by ulinastatin[J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (11): 685–687.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–0603.2011.11.013.

[15] 何志捷，丘嘉民，黄子通，等. 多器官功能障碍综合征患者血清基质金属蛋白酶和炎症介质的变化及与预后的关系 [J]. 中华危重病急救医学，2007, 19 (3): 172–173. DOI: 10.3760/j.issn:1003–0603.2007.03.013.
He ZJ, Qiu JM, Huang ZT, et al.Determination of the serum levels of MMP–9, TNF–α, IL–6, IL–10 and CRP in the patients with multiple organ dysfunction syndrome and their relationship with prognosis [J]. Chin Crit Care Med, 2007, 19 (3): 172–173. DOI: 10.3760/j.issn:1003–0603.2007.03.013.

[16] Singh S, Kubler A, Singh UK, et al. Antimycobacterial drugs modulate immunopathogenic matrix metalloproteinases in a cellular model of pulmonary tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (8): 4657–4665. DOI: 10.1128/AAC.02141–13.

[17] 曹延萍，高峰，郝军，等. 骨桥蛋白在糖尿病大鼠肾组织中的表达及意义 [J]. 中华危重病急救医学，2008, 20 (5): 287–290. DOI: 10.3321/j.issn:1003–0603.2008.05.011.
Cao YP, Gao F, Hao J, et al. Expression and implication of osteopontin in renal cortex of diabetic rats [J]. Chin Crit Care Med, 2008, 20 (5): 287–290. DOI: 10.3321/j.issn:1003–0603.2008.05.011.

[18] Shiratori B, Zhang J, Usami O, et al. Quinolone–induced upregulation of osteopontin gene promoter activity in human lung epithelial cell line A549 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (6): 2868–2872. DOI: 10.1128/AAC.06062–11.

[19] Werber S, Shalit I, Fabian I, et al. Moxifloxacin inhibits cytokine–induced MAP kinase and NF–kappaB activation as well as nitric oxide synthesis in a human respiratory epithelial cell line [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55 (3): 293–300. DOI: 10.1093/jac/dkh525.

[20] Blau H, Klein K, Shalit I, et al. Moxifloxacin but not ciprofloxacin or azithromycin selectively inhibits IL–8, IL–6, ERK1/2, JNK, and NF–kappaB activation in a cystic fibrosis epithelial cell line [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292 (1): L343–352. DOI: 10.1152/ajplung.00030.2006.

[21] Li H, Zhu S, He S, et al. Anti–inflammatory effects of moxifloxacin on rat airway smooth muscle cells exposed to allergen: Inhibition of extracellular–signal–regulated kinase and nuclear factor–κB activation and of interleukin–8 and eotaxin synthesis [J]. Respirology, 2012, 17 (6): 997–1005. DOI: 10.1111/j.1440–1843.2012.02205.x.

[22] Li HT, Ye C, Zhou M, et al. Moxifloxacin suppresses airway inflammation and modulates expression of caveolin–1 and flotillin–1 in airway smooth muscle cells of asthmatic rats [J]. Ann Transl Med, 2019, 7 (18): 469. DOI: 10.21037/atm.2019.08.43.

[23] Chen TC, Chang SW, Wang TY. Moxifloxacin modifies corneal fibroblast–to–myofibroblast differentiation [J]. Br J Pharmacol, 2013, 168 (6): 1341–1354. DOI: 10.1111/bph.12015.

[24] Chen TC, Tsai TY, Chang SW. Molecular mechanism of fluoroquinolones modulation on corneal fibroblast motility [J]. Exp Eye Res, 2016, 145 : 10–16. DOI: 10.1016/j.exer.2015.10.018.

[25] Giamarellos–Bourboulis EJ, Douzinas EE, Tsaganos T, et al. Cerebrospinal fluid of patients administered moxifloxacin modulates the secretion of cytokines from human monocytes [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63 (1): 62–69. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.09.003.

[26] 陈智慧. 莫西沙星治疗耐多药肺结核的疗效及细胞免疫功能变化 [J]. 中国医药指南，2018, 16 (1): 144–145.DOI: CNKI:SUN:YYXK.0.2018–01–116.
Chen ZH. Moxifloxacin in the treatment of multi–drug resistant tuberculosis and changes in cellular immune function [J]. Guide China Med, 2018, 16 (1): 144–145. DOI: CNKI:SUN:YYXK.0.2018–01–116.

[27] 牛家峰，尚永明，吕纪玲，等. 耐多药肺结核患者莫西沙星与卷曲霉素联用对炎性因子及免疫功能的影响 [J]. 中华医院感染学杂志，2016, 26 (14): 3138–3140. DOI: 10.11816/cn.ni.2016–160212.
Niu JF, Shang YM, Lyu JL, et al. Influence of moxifloxacin combined capreomycin on inflammatory factors and immune function in treatment of multi–drug resistant tuberculosis [J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26 (14): 3138–3140. DOI: 10.11816/cn.ni.2016–160212.

[28] Wiesner G, Braun SL, Gruber M, et al. Neither moxifloxacin nor cefuroxime produces significant attenuation of inflammatory mediator release in patients exposed to cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67 (1): 230–233. DOI: 10.1093/jac/dkr397.

[29] Ioannidis O, Papaziogas B, Tsiaousis P, et al. Effect of moxifloxacin on survival, lipid peroxidation and inflammation in immunosuppressed rats with soft tissue infection caused by Stenotrophomonas maltophilia [J]. Microbiol Immunol, 2014, 58 (2): 96–102. DOI: 10.1111/1348–0421.12124.

[30] Shalit I, Horev–Azaria L, Fabian I, et al. Immunomodulatory and protective effects of moxifloxacin against Candida albicans–induced bronchopneumonia in mice injected with cyclophosphamide [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46 (8): 2442–2449. DOI: 10.1128/aac.46.8.2442–2449.2002.

[31] Müller–Redetzky HC, Wienhold SM, Berg J, et al. Moxifloxacin is not anti–inflammatory in experimental pneumococcal pneumonia [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (3): 830–840. DOI: 10.1093/jac/dku446.

[32] Beisswenger C, Honecker A, Kamyschnikow A, et al. Moxifloxacin modulates inflammation during murine pneumonia [J]. Respir Res, 2014, 15 : 82. DOI: 10.1186/1465–9921–15–82.

（收稿日期：2020–01–23）