

[2] HOLICK M F. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.

[3] BUDHATHOKI S, HIDAKA A, YAMAJI T, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: Large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort [J]. BMJ, 2018, 360: k671. doi: 10.1136/bmj.k671.

[4] 任静, 孙斌, 缪珀, 等. 血清维生素 D 水平与幼龄儿童社区获得性肺炎严重程度及危险因素的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(7): 519-521.

[5] 蒋依伶, 彭东红. 肺炎患儿血清维生素 D 水平研究[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(8): 4-6.

[6] 丁玲, 李温慈, 张宇. 维生素 D 对婴幼儿肺炎的临床价值探讨[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(3): 18-21.

[7] 姚丛月, 石祥奎, 李华, 等. 血清维生素 D 水平与婴幼儿社区获得性肺炎严重程度及免疫功能的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(1): 26-28.

[8] WATKINS R R, LEMONOVICH T L, SALATA R A. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(5): 363-368.

[9] 邹敏书, 宋秋菊, 徐洪涛, 等. 421 例住院新生儿血清 25 羟维生素 D 水平的临床观察[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 40-43.

[10] 欧元香. 婴幼儿肺炎与血清维生素 D 和钙的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2015, 13(13): 70-71.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-05-03 修回日期:2018-05-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.04.003

· 论著 ·

## 阿奇霉素辅助治疗支气管哮喘疗效和安全性的 Meta 分析

张茂荣, 龚财惠, 涂金伟, 汪东海, 代继宏 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育与疾病教育部重点实验室, 重庆 400014)

**[摘要]** **目的:** 系统评价阿奇霉素辅助治疗支气管哮喘的疗效和安全性。 **方法:** 检索 PubMed、Medline、EMBASE、Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库及维普中文科技期刊数据库, 检索时间均从建库至 2017 年 9 月 30 日, 筛选纳入 10 篇随机对照试验。根据 Cochrane 系统评价员手册对文献质量评价。所有研究对象分为阿奇霉素组和对照组(未使用阿奇霉素), 结局指标为哮喘急性发作频率、缓解药物的使用次数、哮喘生存质量问卷(AQLQ)评分、哮喘控制问卷(ACQ)评分、肺功能指标及不良反应发生率, 应用 RevMan 软件进行 Meta 分析。 **结果:** 对纳入的 10 篇临床随机对照试验( $n=1\ 060$ )进行 Meta 分析, 结果显示: (1) 阿奇霉素组与对照组哮喘急性发作频率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 对其进行亚组分析, 两组非嗜酸粒细胞性患者哮喘急性发作频率比较差异有统计学意义( $P=0.01$ ), 两组嗜酸粒细胞性患者哮喘急性发作频率比较差异无统计学意义( $P=0.95$ )。 (2) 阿奇霉素组与对照组哮喘缓解药物使用次数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。 (3) 阿奇霉素组与对照组 AQLQ( $P>0.05$ )、ACQ( $P>0.05$ )比较差异无统计学意义。 (4) 阿奇霉素组与对照组 PEF( $P<0.01$ )、FEV1( $P<0.01$ )比较差异均有统计学意义。 (5) 阿奇霉素组恶心( $P<0.01$ )、腹泻( $P<0.01$ )的发生率与对照组比较差异均有统计学意义。 **结论:** 阿奇霉素可能预防部分持续性哮喘患者急性发作, 可改善哮喘患者 PEF、FEV1 水平, 然而对减少哮喘药物的使用及改善生活质量无明显作用。长期服用阿奇霉素可能会增加恶心、腹泻等消化道不良反应, 无其他严重不良反应。

**[关键词]** 阿奇霉素; 支气管哮喘; 急性发作; Meta 分析

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)04-0006-06

### Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Azithromycin in the Adjuvant Treatment of Bronchial Asthma in Children

Zhang Maorong, Gong Caihui, Tu Jinwei, Wang Donghai, Dai Jihong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Key Laboratory of Developmental Diseases in Childhood of Ministry of Education, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of azithromycin in the adjuvant treatment of bronchial asthma in children. **Methods:** PubMed, Medline, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database were retrieved, the retrieval time was from the database establishment to Sept. 30<sup>th</sup>, 2017, and 10 randomized controlled trials (RCT) were obtained. The quality of the literature was evaluated according to the Cochrane Reviewers' Handbook. All subjects were divided into the azithromycin group and the control group (no azithromycin was used). Outcome indicators were the frequency of acute asthma attacks, the number of application times of relief drugs, the asthma quality of life questionnaire (AQLQ) score, the asthma control questionnaire (ACQ) score, the lung function indicators and the incidence of adverse drug reactions. RevMan software was used for Meta analysis.

作者简介: 张茂荣 (1989.12-), 男, 硕士, 主要从事儿童呼吸系统疾病研究, E-mail: 601059425@qq.com。

通讯作者: 代继宏 (1970.04-), 男, 教授, 硕士生导师, 主要从事儿童呼吸系统疾病研究, E-mail: danieljh@163.com。

**Results:** Meta analysis was conducted on 10 included clinical RCT ( $n=1,060$ ), the results showed that: (1) There was no significant difference in the frequency of acute asthma attacks between the azithromycin group and the control group ( $P>0.05$ ). Subgroup analysis showed that there was statistically significant difference in the frequency of acute asthma attacks in non-eosinophil patients between two groups ( $P=0.01$ ), while there was no statistically significant difference in the frequency of acute asthma attacks in non-eosinophil patients between two groups ( $P=0.95$ ). (2) There was no significant difference in the number of application times of relief drugs between the azithromycin group and the control group ( $P>0.05$ ). (3) There was no significant difference in the AQLQ ( $P>0.05$ ) and ACQ ( $P>0.05$ ) between the azithromycin group and the control group. (4) There were significant differences in PEF ( $P<0.01$ ) and FEV1 ( $P<0.01$ ) between the azithromycin group and the control group. (5) There were significant differences in nausea ( $P<0.01$ ) and diarrhea ( $P<0.01$ ) between the azithromycin group and the control group. **Conclusion:** Azithromycin can prevent the acute attacks of patients with persistent asthma and improve PEF and FEV1 levels in asthma patients. However, there is no significant effect in reducing the application of asthma drugs and improving the quality of life. Long-term application of azithromycin may increase gastrointestinal reactions such as nausea and diarrhea, and there are no other serious adverse drug reactions.

[**Keywords**] azithromycin; bronchial asthma; acute attacks; meta analysis

支气管哮喘是一种严重危害人类健康的慢性气道炎症性疾病。吸入型糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 仍然是支气管哮喘最有效的一线药物<sup>[1]</sup>, 但仍有部分患者每周均有不同频率和(或)不同程度地出现喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状, 考虑为持续性哮喘 (persistent asthma), 常规的哮喘药物可能治疗无效, 因此, 需要积极寻找其他辅助药物。

大环内酯类抗生素不仅有抑菌作用, 还可抑制炎症介质释放<sup>[2-5]</sup>。阿奇霉素作为第二代大环内酯类抗生素, 其抗炎作用已经在肺囊性纤维化、支气管扩张和弥漫性泛细支气管炎等慢性中性粒细胞性气道疾病中得到证实<sup>[6-8]</sup>。Simpson J L 等<sup>[9]</sup>研究发现, 大环内酯类抗生素可以减少气道中白介素 (IL)-8、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶以及中性粒细胞; Hua W 等<sup>[10]</sup>研究发现, 大环内酯类抗生素可以抑制嗜酸粒细胞分化和过敏性炎症; Sutherland E R 等<sup>[11]</sup>、Lin S J 等<sup>[12]</sup>、Amayasu H 等<sup>[13]</sup>研究均发现大环内酯类抗生素可降低哮喘患者气道高反应性。目前国内外对阿奇霉素治疗哮喘的 RCT 研究均有报道, 且研究结论不一。因此, 本研究系统评价阿奇霉素治疗哮喘的疗效及安全性, 更好地指导临床工作。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照研究 (RCT)。

1.1.2 研究对象 符合哮喘诊断标准的成人或者儿童。

1.1.3 干预措施 阿奇霉素组为口服阿奇霉素联合其他哮喘常规雾化吸入药物 (布地奈德或布地奈德联合沙丁胺醇), 对照组为空白对照或安慰剂联合常规雾化吸入。

1.1.4 结局指标 急性发作频率、缓解药物使用次数、哮喘生存质量问卷 (AQLQ) 评分、哮喘控制问卷 (ACQ) 评分、肺功能指标及不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 (1) 重复文献; (2) 无诊断标准的研究; (3) 静脉滴注阿奇霉素及其他抗生素的研究; (4) 基础研究、体外实验、综述等文献; (5) 信息不全、数据不能提取的文献。

### 1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、Medline、EMBASE、Cochrane

Library、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库及维普中文科技期刊数据库。检索时间均为从建库至 2017 年 9 月 30 日。中文数据库检索策略: 阿奇霉素 and 哮喘; 检索字段: 全部字段。英文数据库检索策略: (azithromycin or macrolides) and (asthma or bronchial asthma) and (RCT or randomized controlled trial or randomization) (filters: humans)。

### 1.3 文献筛选、资料提取和文献质量评价

文献筛选、资料提取均由两名研究者独立进行, 存在争议时与第三位独立研究者讨论决定。首先阅读文题初筛, 排除不符合纳入标准的文献, 对初筛后的文献阅读全文决定是否纳入。用登记提取表提取纳入文献的数据, 包括作者、发表时间、研究方法、研究人群、样本量、受试者的一般资料、干预措施、效应指标、主要的混杂因素等。

### 1.4 纳入文献的偏倚风险评价

根据 Cochrane 系统评价员手册偏倚风险评估标准: 随机方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚、结果报告完整性、其他潜在影响真实性因素, 对纳入文章质量进行系统评价。

### 1.5 统计学方法

利用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行统计分析。计量资料用标准化均数差 (SMD) 作为效应指标, 计数资料采用风险比 (RR) 作为效应指标, 各效应量均给出其点估计值和 95% 置信区间 (95% CI)。结果指标相关研究采用  $\chi^2$  检验进行异质性分析,  $P \leq 0.1$  为研究间存在显著异质性; 采用  $I^2$  检验对异质性进行定量分析,  $I^2 \leq 50\%$  为无异质性, 采用固定效应模型分析;  $I^2 > 50\%$  存在异质性, 则分析其异质性来源, 在排除明显临床异质性后, 采用随机效应模型描述。根据临床异质性进行亚组分析, 对无法合并效应量的文献采用描述性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初次共检索到 388 篇文献, 按纳入标准与排除标准筛选, 最终纳入 10 篇文献<sup>[14-23]</sup>, 其中英文 5 篇, 中文 5 篇。共包括 1 060 例哮喘患者, 其中阿奇霉素组 538 例, 对照组 522 例; 成人 894 例, 儿童 166 例。文献筛选流程

及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

其中 8 篇<sup>[14-16,18-20,22-23]</sup>均为持续性哮喘患者,2 篇文章未明确提及。2 篇文章<sup>[22-23]</sup>根据外周血嗜酸粒细胞计数不同(外周血嗜酸粒细胞 $\leq 200/\mu\text{L}$ 或 $>200/\mu\text{L}$ )分为嗜酸粒细胞性哮喘(280 例)与非嗜酸粒细胞性哮喘(249 例)。纳入研究的基本特征见表 1。

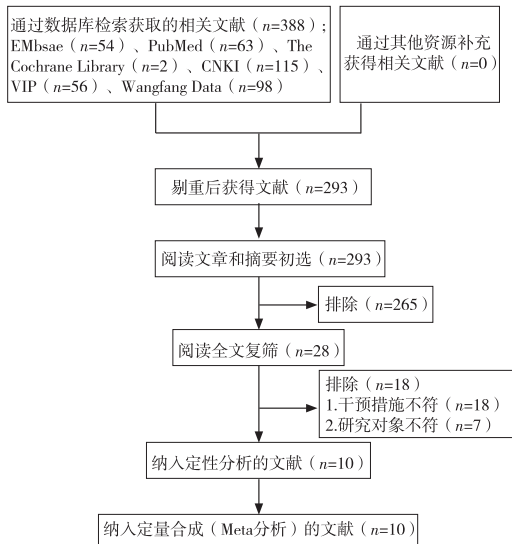


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本情况

纳入研究	分组		年龄/岁	阿奇霉素用法用量	疗程/周	哮喘严重程度	结局指标
	阿奇霉素组	对照组					
Hahn D L, 等 <sup>[14]</sup> 2006	24	21	$\geq 18$	每周 600 mg	6	持续性哮喘	②⑧
Hahn D L, 等 <sup>[15]</sup> 2012	38	37	$\geq 18$	每周 600 mg	12	持续性哮喘	②③⑦
何剑, 等 <sup>[16]</sup> 2009	20	20	22~52	每次 250 mg, 2 次/周	12	持续性哮喘	⑥⑦
杨希晨, 等 <sup>[17]</sup> 2012	40	40	4~14	每次 10 mg/kg, 3 次/周	12	未提及	④⑤
郑美梅, 等 <sup>[18]</sup> 2013	24	24	20~55	每次 250 mg, 2 次/周	8	持续性哮喘	④⑤
蔡旭俊, 等 <sup>[19]</sup> 2014	46	40	6~14	每次 5 mg/kg, 3 次/周	12	持续性哮喘	④⑤⑦
韩瑶 <sup>[20]</sup> 2015	40	40	18~70	每天 250 mg	12	持续性哮喘	④⑥⑦
Cameron E J, 等 <sup>[21]</sup> 2013	38	39	18~70	每天 250 mg	12	未提及	②③④⑦
Brusselle G G, 等 <sup>[22]</sup> 2013	55	54	18~75	每天 250 mg, 3 次/周	24	持续性哮喘	①②③④⑤⑦⑧
Gibson P G, 等 <sup>[23]</sup> 2017	213	207	$\geq 18$	每天 250 mg, 3 次/周	48	持续性哮喘	①②③⑥⑦

注:①急性发作频率;②AQLQ;③ACQ;④PEF;⑤FEV1%;⑥FEV1;⑦不良反应;⑧急救药物使用次数

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	选择性报告研究结果	结果数据完整
Hahn D L, 等 <sup>[14]</sup> 2006	计算机随机	是	是	未选择性报告	完整
Hahn D L, 等 <sup>[15]</sup> 2012	计算机随机	是	是	未选择性报告	完整
何剑, 等 <sup>[16]</sup> 2009	随机数表	不清楚	不清楚	未选择性报告	完整
杨希晨, 等 <sup>[17]</sup> 2012	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整
郑美梅, 等 <sup>[18]</sup> 2013	随机数表	不清楚	不清楚	不清楚	完整
蔡旭俊, 等 <sup>[19]</sup> 2014	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整
韩瑶 <sup>[20]</sup> 2015	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整
Cameron E J, 等 <sup>[21]</sup> 2013	计算机随机	是	是	未选择性报告	完整
Brusselle G G, 等 <sup>[22]</sup> 2013	计算机随机	是	是	未选择性报告	完整
Gibson P G, 等 <sup>[23]</sup> 2017	计算机随机	是	是	未选择性报告	完整

2.4.2 缓解药物 急救药物的使用也是哮喘缓解的重要指标。2 篇<sup>[14,22]</sup>文献报道了阿奇霉素对急救药物使用次数的研究,对其进行异质性检验, $I^2 = 33\%$ , $P = 0.22$ ,

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价

7 篇文献<sup>[14-16,18,21-23]</sup>报道了随机数列的产生方法,5 篇<sup>[14-15,21-23]</sup>文献均采用了分配隐藏、对受试者均采用了盲法、对结局测量者采用盲法;6 篇<sup>[14-16,21-23]</sup>文献未选择性报告研究结果,其他偏倚为低度;10 篇<sup>[14-23]</sup>文献的结果数据完整。见表 2。

### 2.4 Meta 分析结果

2.4.1 哮喘急性发作频率 2 篇<sup>[22-23]</sup>文献报道了阿奇霉素对哮喘急性发作频率的研究,Meta 分析结果显示, $I^2 = 75\%$ , $P < 0.05$ ,提示各研究间存在异质性,采用随机效应模型。两组哮喘急性发作频率降低比较差异无统计学意义 $[RR = 0.75, 95\% CI (0.43, 1.31), P = 0.31]$ 。见图 2。根据患者外周血嗜酸粒细胞计数对其进行亚组分析,外周血嗜酸粒细胞 $\leq 200/\mu\text{L}$ 的哮喘患者 Meta 分析结果显示: $I^2 = 0\%$ , $P = 0.36$ ,提示各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组哮喘急性发作频率降低比较差异有统计学意义 $[RR = 0.62, 95\% CI (0.45, 0.86), P > 0.01]$ 。见图 3。对外周血嗜酸粒细胞 $>200/\mu\text{L}$ 的哮喘患者 Meta 分析显示: $I^2 = 88\%$ , $P < 0.01$ ,提示各研究间存在异质性,采用随机效应模型,两组哮喘急性发作频率降低比较差异无统计学意义 $[RR = 1.04, 95\% CI (0.25, 4.26), P > 0.05]$ 。见图 4。

提示各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组急救药物使用次数比较差异无统计学意义 $[WMD = 0.05, 95\% CI (-0.49, 0.59), P > 0.05]$ 。见图 5。



2.4.3 哮喘患者生活质量及症状控制 5 篇<sup>[14,15,21-23]</sup>文献报道了阿奇霉素组与对照组患者的哮喘症状评分,全部为英文文献,均描述了治疗前后 AQLQ 评分差值。对效应量合并进行 Meta 分析,阿奇霉素组共纳入 351 例,对照组纳入 339 例,异质性检验  $I^2 = 53%$ ,  $P = 0.08$ ,各研究间有异质性,采用随机效应模型,两组治疗前后 AQLQ 评分差值比较差异无统计学意义 [ $WMD = 0.05$ ,  $95\% CI (-0.18, 0.28)$ ,  $P > 0.05$ ]。见图 6。其中 4 篇<sup>[15,21-23]</sup>文献描述了治疗前后 ACQ 评分差值,异质性检验  $I^2 = 32%$ ,  $P = 0.22$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组治疗前后 ACQ 评分差值比较差异无统计学意义 [ $WMD = -0.02$ ,  $95\% CI (-0.15, 0.11)$ ,  $P > 0.05$ ]。见图 7。

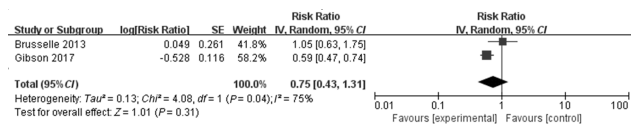


图 2 阿奇霉素组与对照组哮喘急性发作频率比较

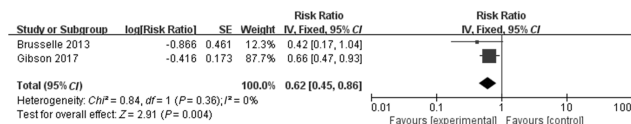


图 3 阿奇霉素组与对照组非嗜酸粒细胞性哮喘急性发作频率比较

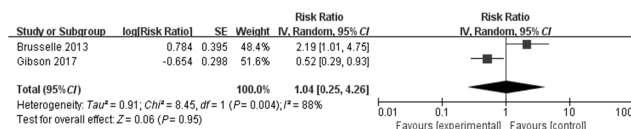


图 4 阿奇霉素组与对照组嗜酸粒细胞性哮喘急性发作频率比较

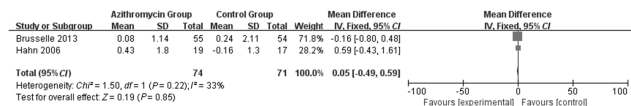


图 5 阿奇霉素组与对照组急救药物使用次数比较

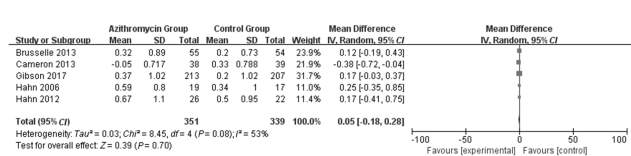


图 6 阿奇霉素组与对照组 AQLQ 评分差值比较

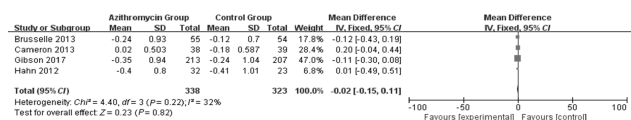


图 7 阿奇霉素组与对照组 ACQ 评分差值比较

2.4.4 肺功能 8 篇<sup>[16-23]</sup>文献报道了阿奇霉素对肺功能的影响,其中 7 篇<sup>[16-20,22-23]</sup>文献描述了治疗前后最大呼气第一秒呼出气量容积 (FEV1) 变化,5 篇<sup>[17-22]</sup>文献描述了治疗前后呼气峰值流速 (PEF) 变化。4 篇<sup>[17-19,22]</sup>文献 FEV1 值均以实测值占预计值百分率表示,3 篇<sup>[16,20,23]</sup>文献以实际测量值表示。对 FEV1 效应量进行 Meta 分析,异质性检验  $I^2 = 13%$ ,  $P = 0.33$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组 FEV1 值比较差异有统计学意义 [ $WMD = 3.56$ ,  $95\% CI (0.80, 6.31)$ ,  $P < 0.05$ ]。见图 8。

对其进行亚组分析,阿奇霉素对儿童哮喘患儿 FEV1 的影响,异质性检验  $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.78$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组 FEV1 比较差异有统计学意义 [ $WMD = 6.33$ ,  $95\% CI (2.06, 11.20)$ ,  $P < 0.01$ ]。见图 9。阿奇霉素对成人哮喘患者 FEV1 的影响,异质性检验  $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.42$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组 FEV1 比较差异无统计学意义 [ $WMD = 1.79$ ,  $95\% CI (-1.67, 5.25)$ ,  $P > 0.05$ ]。见图 10。5 篇<sup>[17-19,21-22]</sup>文献比较了 PEF,对其效应量进行 Meta 分析,异质性检验  $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.97$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组 PEF 变化比较差异有统计学意义 [ $WMD = 0.09$ ,  $95\% CI (0.05, 0.131)$ ,  $P < 0.01$ ]。见图 11。

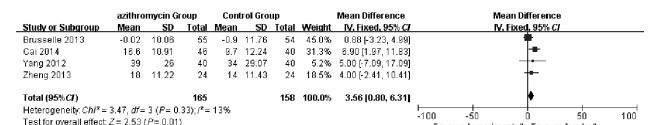


图 8 阿奇霉素组与对照组 FEV1 比较

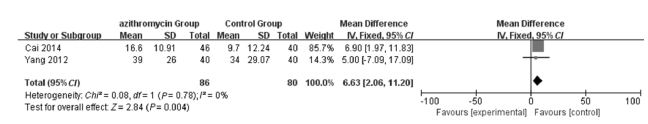


图 9 阿奇霉素组与对照组儿童哮喘 FEV1 比较

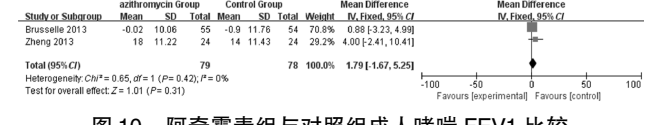


图 10 阿奇霉素组与对照组成人哮喘 FEV1 比较

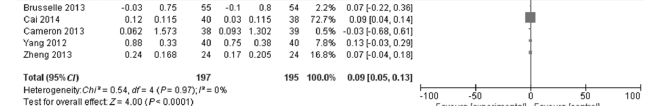


图 11 阿奇霉素组与对照组 PEF 比较

2.4.5 不良反应发生率 7 篇<sup>[15-16,19-23]</sup>文献报道了阿奇霉素组和对照组的不良反应发生率,主要包括恶心、腹泻、腹痛、听力下降和皮疹等,分别对其进行 Meta 分析。对恶心发生率进行异质性检验  $I^2 = 34%$ ,  $P = 0.22$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组比较差异有统计学意义 [ $RR = 0.62$ ,  $95\% CI (0.45, 0.86)$ ,  $P < 0.05$ ]。见图 12。对腹泻发生率进行异质性检验  $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.62$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组比较差异有统计学意义 [ $RR = 0.62$ ,  $95\% CI (0.45, 0.86)$ ,  $P < 0.01$ ]。见图 13。对腹痛发生率进行异质性检验  $I^2 = 50%$ ,  $P = 0.16$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组比较差异无统计学意义 [ $RR = 1.50$ ,  $95\% CI (0.93, 2.41)$ ,  $P > 0.05$ ]。见图 14。对听力下降发生率进行异质性检验  $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.68$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组比较差异无统计学意义 [ $RR = 0.75$ ,  $95\% CI (0.27, 2.04)$ ,  $P = 0.57$ ]。见图 15。对皮疹发生率进行异质性检验  $I^2 = 0%$ ,  $P = 0.40$ ,各研究间无异质性,采用固定效应模型,两组比较差异无统计学意义 [ $RR = 1.25$ ,  $95\% CI (0.56, 2.81)$ ,  $P > 0.05$ ]。见图 16。而其他不良

反应中, Hahn D L 等<sup>[15]</sup>报道, 阿奇霉素组与对照组出现水肿、念珠菌感染等比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 何剑等<sup>[16]</sup>报道, 阿奇霉素组仅 2 例发生上腹部轻度不适, 1 例一过性肝功异常; 韩瑶<sup>[20]</sup>报道, 阿奇霉素组 3 例发生轻微上腹部不适, 阿奇霉素组与对照组均未出现头痛、心悸、肌肉震颤、念珠菌感染、声嘶等不良反应; Cameron E J 等<sup>[21]</sup>报道, 两组均未出现严重不良反应; Brusselle G G 等<sup>[22]</sup>报道, 两组不良反应发生率、严重程度比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但在治疗结束时, 阿奇霉素组中 87% 的患者和安慰剂组中的 35% 患者口咽部出现耐红霉素链球菌定植 ( $P<0.01$ ), 未报到因定植出现的不良反应; Gibson P G 等<sup>[23]</sup>报道, 阿奇霉素组出现 7 例心脏疾病, 对照组出现 8 例, 两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

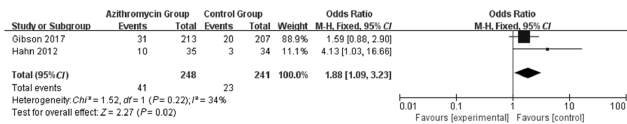


图 12 阿奇霉素组与对照组呕吐发生率的比较

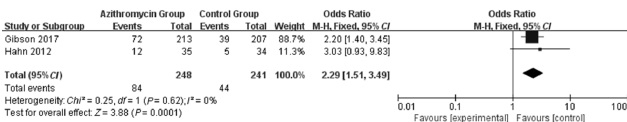


图 13 阿奇霉素组与对照组腹痛发生率的比较

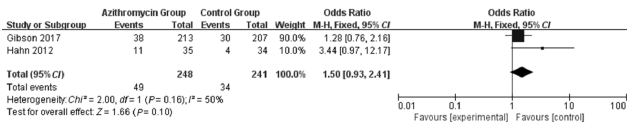


图 14 阿奇霉素组与对照组腹痛发生率的比较

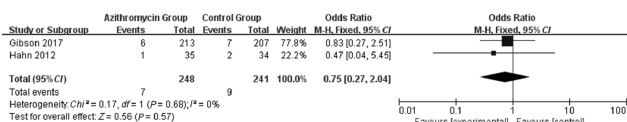


图 15 阿奇霉素组与对照组听力下降发生率的比较

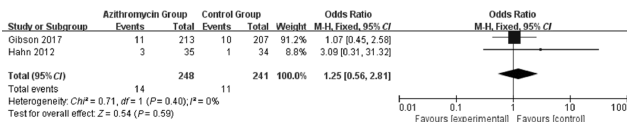


图 16 阿奇霉素组与对照组皮疹发生率的比较

2.4.6 发表偏倚分析 基于 PEF 的漏斗图显示, 各研究结果在漏斗两侧分布基本对称, 提示发表偏倚可能性较小。见图 17。

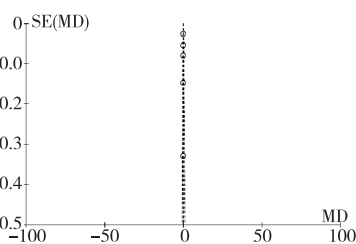


图 17 PEF 的漏斗图

### 3 讨论

本系统评价共纳入 10 篇文献, 其中 7 篇文献描述了具体随机化方法, 5 篇文献明确采用分配隐藏, 5 篇文献采用盲法。纳入文献均未报道因不良反应而退出研究, 纳入文献中英文文献质量较高, 而中文文献质量较低。总体上纳入文献的质量和论证强度较好。

本研究纳入的文献间存在一定的临床异质性, 如文献纳入哮喘患者一般资料、阿奇霉素治疗剂量、干预时间等均存在差异。在哮喘患者一般资料方面, 7 篇文献哮喘患者均予吸入性糖皮质激素/长效  $\beta_2$  受体激动剂 (ICS/LABA) 治疗, 3 篇文献中仅予吸入性 ICS 治疗, 且吸入性 ICS 及 LABA 不一致, 难以消除临床异质性。在阿奇霉素治疗剂量方面, 2 篇文献中均予阿奇霉素 250 mg 每周 3 次治疗, 2 篇文献均予阿奇霉素 250 mg 每周 2 次治疗, 其他 6 篇文献中阿奇霉素干预剂量各不相同。在干预时间方面, 10 篇文献干预时间存在差异, 最短时间 6 周, 最长时间持续 48 周。在结局指标方面, 2 篇文献报道了哮喘急性发作, 仅占 10 篇文献的 20%, 比例很低, 不具有代表性; 2 篇文献报道了缓解药物的使用情况, 2 篇文献具体报道了不良反应发生情况, 以上结局指标所纳入的文献数量有限, 样本量较小, 且纳入文献干预时间均较短。而 Brusselle G G 等<sup>[22]</sup>研究发现, 长期服用阿奇霉素能增加哮喘患者口咽部耐红霉素链球菌定植, 因此有潜在风险。因此, 本研究结论仍需更多大规模、高质量、多中心随机对照临床研究进一步验证。

本系统分析结果显示: (1) 哮喘急性发作频率方面, 阿奇霉素可以降低外周血嗜酸粒细胞计数  $\leq 200/\mu\text{L}$  患者的持续性哮喘急性发作频率, 而对于外周血嗜酸粒细胞计数  $\geq 200/\mu\text{L}$  患者的疗效目前证据尚不足。此研究结果与 Hua W 等<sup>[10]</sup>研究结果存在差异, 可能原因: ①嗜酸粒细胞计数样本来源不同, 本研究嗜酸粒细胞计数来源于外周血, 而 Hua W 等<sup>[10]</sup>的研究中嗜酸粒细胞计数来源于肺泡灌洗液; ②所纳入文献数量太少, 样本量不足。(2) 肺功能方面, 本研究结果显示阿奇霉素可改善哮喘患者 PEF 及 FEV1; 亚组分析中, 阿奇霉素也可改善哮喘患儿的 FEV1 ( $P<0.01$ ), 这与 Reiter J 等<sup>[24]</sup>、Liu L 等<sup>[25]</sup> Meta 分析的结果一致。(3) 症状控制方面, 阿奇霉素不能减少哮喘患者缓解药物的使用, 亦不能改善 ACQ 评分以及 AQLQ 评分。(4) 安全性方面, 阿奇霉素可能会增加患者呕吐、腹泻等消化道不良反应, 其他不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述, 阿奇霉素可能预防部分持续性哮喘患者急性发作, 但仍需更多大样本、多中心、高质量临床研究进一步证实。阿奇霉素可改善哮喘患者 PEF、FEV1 水平, 然而在减少哮喘药物的使用及改善生活质量无明显作用, 长期服用可能会增加恶心、腹泻等消化道不良反应, 无其他严重不良反应。

参考文献:

- [1] ROTTIER B L, DUIVERMAN E J. Anti-inflammatory drug therapy in asthma [J]. Paediatric respiratory reviews, 2009, 10 (4): 214-219.
- [2] GIELEN V, JOHNSTON S L, EDWARDS M R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells [J]. The European respiratory journal, 2010, 36(3): 646-654.
- [3] ALTENBURG J, DE GRAAFF C S, VAN DER WERF T S, et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics-part 2: Advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy [J]. Respiration, 2010, 81(1): 75-87.
- [4] 尚云晓. 大环内酯类抗生素的抗炎作用及其在呼吸道疾病中的应用[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(3): 1-4.
- [5] 柏翠, 李玉山, 聂娜娜, 等. 阿奇霉素对支气管哮喘患儿外周血树突状细胞功能的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(7): 6-9.
- [6] EQUI A, BALFOUR-LYNN I M, BUSH A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: A randomised, placebo-controlled crossover trial [J]. Lancet, 2002, 360(9338): 978-984.
- [7] 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): 660-667.
- [8] KOYAMA H, GEDDES D M. Erythromycin and diffuse panbronchiolitis [J]. Thorax, 1997, 52(10): 915-918.
- [9] SIMPSON J L, POWELL H, BOYLE M J, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008, 177(2): 148-155.
- [10] HUA W, LIU H, XIA L X, et al. Rapamycin inhibition of eosinophil differentiation attenuates allergic airway inflammation in mice [J]. Respirology, 2015, 20(7): 1055-1065.
- [11] SUTHERLAND E R, KING T S, ICITOVIC N, et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma [J]. The journal of allergy and clinical immunology, 2010, 126 (4): 747-753.
- [12] LIN S J, LEE W J, LIANG Y W, et al. Azithromycin inhibits IL-5 production of T helper type 2 cells from asthmatic children [J]. International archives of allergy and immunology, 2011, 156(2): 179-186.
- [13] AMAYASU H, YOSHIDA S. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma [J]. Annals of allergy, asthma & immunology, 2000, 84(6): 594-598.
- [14] HAHN D L, PLANE M B, MAHDI O S, et al. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma [J]. PLoS clinical trials, 2006, 1(2): e11.
- [15] HAHN D L, GRASMICK M, HETZEL S, et al. Azithromycin for bronchial asthma in adults: An effectiveness trial [J]. Journal of the american board of family medicine, 2012, 25(4): 442-459.
- [16] 何剑, 朱柠, 陈小东. 阿奇霉素对支气管哮喘患者肺功能及细胞因子的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(6): 719-722.
- [17] 杨希晨, 潘伟, 万俊, 等. 阿奇霉素对小儿支气管哮喘的影响[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(10): 139-140.
- [18] 郑美梅, 王方剑, 岳铁刚, 等. 阿奇霉素对支气管哮喘患者肺功能及血清结缔组织生长因子的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(2): 194-197.
- [19] 蔡旭俊, 卢君. 小剂量阿奇霉素对支气管哮喘患儿肺功能及血清基质金属蛋白酶-9 的影响[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(12): 23-25.
- [20] 韩瑶. 阿奇霉素在吸烟支气管哮喘患者治疗中的作用[J]. 四川医学, 2015, 36(5): 656-658.
- [21] CAMERON E J, CHAUDHURI R, MAIR F, et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma [J]. The European respiratory journal, 2013, 42(5): 1412-1415.
- [22] BRUSSELLE G G, VANDERSTICHELE C, JORDENS P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. Thorax, 2013, 68(4): 322-329.
- [23] GIBSON P G, YANG I A, UPHAM J W, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2017, 390 (10095): 659-668.
- [24] REITER J, DEMIREL N, MENDY A, et al. Macrolides for the long-term management of asthma a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Allergy, 2013, 68(8): 1040-1049.
- [25] LIU L, WANG G Z, HAN D, et al. Effectiveness and safety of azithromycin in the treatment of bronchial asthma: A meta-analysis [J]. Journal of southern medical university, 2015, 35 (1): 83-87.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-02-12)

• 编者 • 作者 • 读者 •

## 本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生

的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:<http://www.ekyzz.com.cn>。