

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.026

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191120.1228.020.html>(2019-11-21)

克拉霉素治疗哮喘疗效与安全性的 Meta 分析

周雪莹, 赵辰阳

(大连医科大学附属第二医院 116021)

[摘要] **目的** 系统评价克拉霉素治疗哮喘的有效性和安全性。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed、ScienceDirect、Ovid 及 Cochrane Library 数据库符合标准的研究,检索时间从建库至 2019 年 5 月。**结果** 共 15 个随机对照试验,1 043 例支气管哮喘患者纳入分析。与对照组相比,哮喘急性加重减少($RR=0.60,95\%CI:0.37\sim0.98,P<0.05$);提高总有效率($RR=1.193,95\%CI:1.092\sim1.302,P<0.05$);1 s 用力呼气容积(FEV1)增加($WMD=0.084,95\%CI:0.035\sim0.133,P<0.05$);FEV1 占预计值百分比(FEV1%Pre)增加,但差异无统计学意义($P>0.05$);FEV1 占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)增加($SMD=0.650,95\%CI:0.290\sim1.000,P<0.05$);呼气峰值流速(PEF)和哮喘控制测试(ACT)评分增加,但差异无统计学意义($P>0.05$);血液中嗜酸性粒细胞计数和痰液中嗜酸性粒细胞改变,但差异无统计学意义($P>0.05$),无明显不良反应。**结论** 克拉霉素可以作为哮喘辅助治疗药物,不良反应集中在消化道反应和肝脏毒性。

[关键词] 克拉霉素;哮喘;系统评价;Meta 分析

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)04-0626-07

Efficacy and safety of Clarithromycin in the treatment of asthma: a Meta-analysis

ZHOU Xueying, ZHAO Chenyang

(Department of Pharmacy, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the safety and efficacy of Clarithromycin in asthma. **Methods** Studies that meet the criterion China National Knowledge Internet (CNKI), Wanfang databases, VIP database, PubMed database, Science Direct, Ovid and Cochrane library database was retrieved. The retrieval time was from register up to May 2019. **Results** Totally 1 043 patients from 15 RCTs were included in the Meta-analysis. Compared to the control group, acute exacerbations of asthma reduced [$RR=0.60,95\%CI:0.37-0.98,P<0.05$], total efficiency improved [$RR=1.193,95\%CI:1.092-1.302,P<0.05$], forced expiratory volume in 1 s (FEV1) increased [$WMD=0.084,95\%CI:0.035-0.133,P<0.05$]. FEV1/predict (FEV1%Pre) increased but no statistically significance. The ratio of forced expiratory volume in 1 s and forced vital capacity (FEV1/FVC) increased [$SMD=0.650,95\%CI:0.290-1.000,P<0.05$], peak expiratory velocity (PEF) and asthma control test (ACT) score increased but the differences were not statistically significant. eosinophil count in both sputum and blood increased but the differences were not statistically significant. There is no obvious adverse reactions. **Conclusion** Clarithromycin can be used as an adjunctive therapy for asthma. The adverse reactions were concentrated in gastrointestinal reactions and hepatotoxicity.

[Key words] clarithromycin; asthma; system review; Meta-analysis

哮喘是由嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。其临床表现为反复发作的喘息、胸闷或咳嗽等。目前,全球至少有 3 亿哮喘患者,中国哮喘患者约 3 000 万^[1],且近年来随着环境

及其他因素影响,其患病率逐年增长。哮喘的主要治疗包括糖皮质激素、短效和长效支气管扩张剂、白三烯调节剂、抗 IgE 单克隆抗体、免疫抑制剂及支气管热形成术等,尽管通过以上药物使哮喘的控制率有很大提高,但是发病率和病死率仍然居高不下^[2-3]。

大环内酯类抗生素用于治疗细菌及合并支原体、衣原体感染等。近年研究表明大环内酯类除了具有抗菌作用外,还有抗炎^[4-6]和抗病毒活性^[5,7-9],可以作为哮喘的辅助治疗药物。克拉霉素作为新型十四元环大环内酯类抗生素,相比其他大环内酯类具有更高肺组织浓度及更低的耐药性^[10-12]。纵观国内外有关克拉霉素治疗哮喘的研究,有些研究发现克拉霉素能够通过抗炎作用减少哮喘患者的急性发作,改善患者肺功能指标,减少哮喘患者救援药物的使用喷数,但有些研究却没有得出类似的结果。而且通过比较发现,这些研究大多是小样本的研究,缺乏系统深入的统计分析。本研究拟通过系统评价和 Meta 分析,综合评价克拉霉素治疗哮喘的疗效和安全性,为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed、ScienceDirect、Ovid 及 Cochrane Library 中所有关于克拉霉素治疗哮喘研究的文献,检索时间从建库至 2019 年 5 月。其中英文数据库检索策略为医学主题与自由词联合使用进行检索。克拉霉素检索词为:“clarithromycin”“6-O-Methylerythromycin”“TE-031”“A-56268”“Biaxin”,哮喘检索词为:“asthma”“asthmas, asthma”“bronchia, bronchial asthma”。

1.2 文献筛选与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验。(2)研究对象:种族、年龄和性别不限,经临床诊断或实验室检查确诊哮喘或支气管哮喘,哮喘诊断符合 GINA 支气管哮喘防治指南关于哮喘的诊断标准。(3)干预措施:试验组为克拉霉素+基础治疗,对照组为安慰剂+基础治疗或基础治疗,试验组和对照组克拉霉素的剂量相等,基线有可比性。克拉霉素剂量不限,疗程不限。(4)主要结局指标为:急性发作、临床总有效率,肺功能指标[1 s 用力呼气容积(FEV1)、FEV1 占预计值百分比(FEV1%Pre)、呼气峰值流速(PEF)、FEV1 占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)]、症状评分[哮喘控制测试(ACT)、哮喘控制问卷(ACQ)与哮喘生命质量问卷(AQLQ)]。次要结局指标为:细胞计数(嗜酸性粒细胞数)、失访及不良反应。(5)排除标准:研究设计不合理;统计学方法错误;试验组与对照组克拉霉素给药剂量或给药方案不相同。

1.3 资料提取

两名作者独立筛选文献,意见不一致时通过讨论或交由第三方仲裁解决,提取资料包括受试者临床特征(病例数、性别比例、平均年龄、哮喘类型),干预特征(干预措施、剂量、疗程),研究结果(哮喘加重、哮喘控制评分、肺功能指标、不良反应等)。

1.4 质量评价

根据 Cochrane 协作网偏倚风险评价评估标准进行评估。评价条目如下:随机分配方法;分配隐藏方案;参与者和受试者的盲法;结果的盲法;结果数据的完整性;选择性报告结果;其他偏倚来源(提前终止研究、明显基线不同等)。对上述 7 条作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或者偏倚情况不确定)的判断。把所有结果输入 RevMan 5.2.6 软件,生成偏倚风险评估图。

1.5 有效率评价

总有效率=临床控制率+显著改善率。其中哮喘症状完全缓解,即使有偶尔发作的现象,无须药物治疗,称为临床控制;患者的哮喘发作情况较之治疗前具有明显的减缓,最大呼气流速值或者第一秒的用力呼气容积增加 25%~35%,或者治疗后达到预计值的 60%~79%,最大呼气流速值的夜间波动率小于 20%, β 受体激动剂用量减少至原来的 1/3,视为显著改善。

1.6 统计学处理

使用 STATA12.0 软件对本系统评价关注的指标进行合并效应量分析。对于计量资料,若指标单位相同,采用加权均数差(WMD);若不同则采用标准均数差(SMD)及其 95%CI 为效应量。对于计数资料采用相对危险度(relative risk,RR)及其 95%CI 为效应量,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。试验间异质性采用 χ^2 检验, $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时为研究间无统计学异质性。若无异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析;如存在异质性,则采用随机效应模型进行合并分析,并且采用亚组分析检测可能产生临床异质性和统计学异质性的原因。采用秩相关检验法(Begg 法)和线性回归法(Egger 法)检测发表偏倚。最后采用逐个剔除的方法进行敏感性分析,检验结果的稳健程度。在进行 Meta 分析时,必须有治疗效应(变化值)及其标准差。如文中未提供数值,则需按照公式 1 分别计算试验组及对照组的疗效效应,按照公式 2 计算相应的治疗效应标准差:公式 1:治疗效应=治疗后的平均值 - 基线平均值;公式 2: $SD = \sqrt{SD_1^2 + SD_2^2 - 2 \times r \times SD_1 \times SD_2}$ (SD_1 为治疗前的标准差; SD_2 为治疗后的标准差; r 为相关系数,以 0.5 进行保守计算)。

2 结果

2.1 文献基本特征

初步检索合计 387 篇文献,经软件去掉重复文献,剩下 210 篇。经过对题目、摘要、全文的阅读,共获得 14 篇文献^[13-26],共计 1 043 例患者纳入 Meta 分析,其中试验组 524 例,对照组 519 例。文献流程图见图 1。最终纳入的 14 篇文献一般特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

文献	出版年	样本量		年龄 (年龄(岁))	性别 (男/女)	治疗方案 (克拉霉素)	哮喘类型	种族	持续时间	结局
		试验组	对照组							
张郁等 ^[13]	2010	46	46	17~60	47/45	250 mg/d	成人支气管哮喘	A	8 周	②③
胡志雄等 ^[14]	2010	50	50	40±15	67/33	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	成人支气管哮喘	A	10 d	②④
周旭东 ^[15]	2012	63	63	45.3	83/43	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	成人支气管哮喘	A	10 d	②④
KOSTADIMA 等 ^[16]	2004	25	25	48±16	22/21	500 mg/d	成人支气管哮喘	C	8 周	①②⑥
KOSTADIMA 等 ^[16]	2004	25	25	42±12	14/27	750 mg/d	成人支气管哮喘	C	8 周	①②⑥
张锋等 ^[17]	2013	37	37	25.50±6.10	40/34	250 mg/d	成人咳嗽变异性哮喘	A	4 周	②④
KOUTSOUBARI 等 ^[18]	2012	18	22	9.09±2.67	18/22	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	儿童哮喘急性加重	C	3 周	②③
旷文君等 ^[19]	2011	32	32	7.5±2.8	36/28	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	儿童哮喘急性加重	A	8 周	②④⑤⑥
匡庆贵等 ^[20]	2015	46	46	4.8±0.6	49/43	250 mg/d	儿童咳嗽变异性哮喘	A	9 周	②③④⑥
SIMPSON 等 ^[21]	2008	23	22	58	22/23	1000 mg/d	成人难治性哮喘	C	8 周	②③
AMAYASU 等 ^[22]	2000	17	17	38.5	9/8	400 mg/d	成人轻到中度哮喘	C	8 周	②③⑤
刘东辉等 ^[23]	2015	34	28	53±1	37/25	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	成人支气管哮喘	A	10 d	②③④
常利兼 ^[24]	2012	35	35	39±10	44/26	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	成人支气管哮喘	A	3 周	③④
SUTHERLAND 等 ^[25]	2010	47	45	41±12	43/49	1 000 mg/d	成人哮喘控制不佳	C	16 周	①②③⑥
KRAFT 等 ^[26]	2002	26	26	33.4±1.2	27/28	1 000 mg/d	成人支气管哮喘	C	6 周	②

C:高加索人;A:亚洲人;①恶化;②肺功能;③临床症状;④总有效率;⑤细胞计数:血液嗜酸性粒细胞;⑥不良反应。

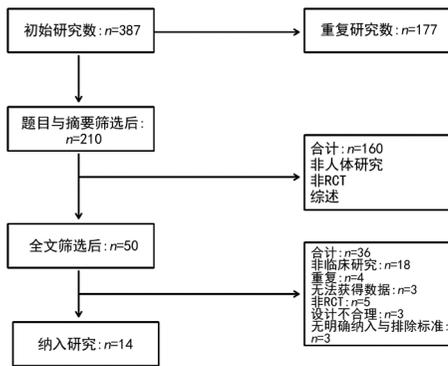


图 1 文献筛选流程图

2.2 文献偏倚评价

根据 Cochrane 偏倚风险评估标准对纳入研究进行评估。15 项 RCT 只有 4 项具体描述了随机分配方法^[18,10,21,24],其他文献只提到了“随机”2 字,具体随机方法不详;只有 1 项做到了分配隐藏^[21];只有 2 项描述了具体的双盲措施^[21-22]。整体方法学有一定局限。纳入文献质量评价见图 2。

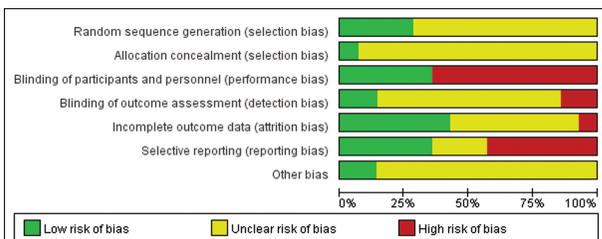


图 2 纳入文献质量评价

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 哮喘急性加重

共 3 项研究(2 篇文章)^[16,18]纳入分析,各研究没有异质性($I^2=0, P=0.69$),采用固定效应模型合并

效应量($RR=0.600, 95\%CI: 0.370\sim 0.980, P<0.05$),提示克拉霉素作为辅助治疗,可减少哮喘患者急性发作(图 3)。Begg 和 Egger 法分别检测发表偏倚, $P>0.05$,没有发表偏倚。敏感性分析结果显示,其中任意 RCT 排除后对合并效应量都没影响,敏感结果较为稳健(图 4)。

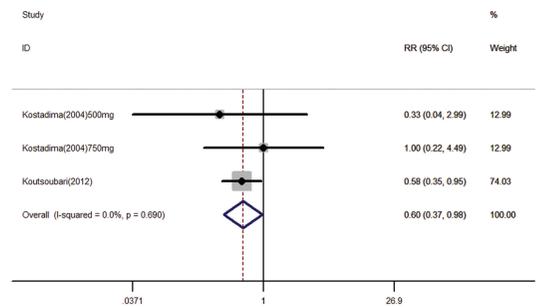


图 3 克林霉素治疗哮喘急性加重森林图

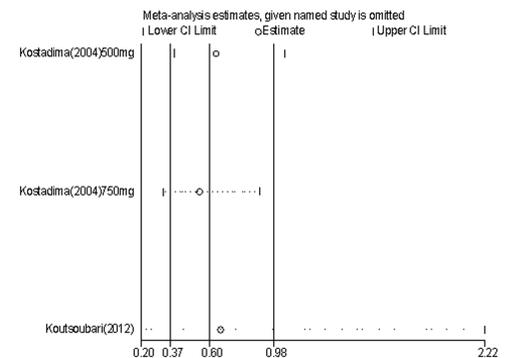


图 4 克林霉素治疗哮喘急性加重敏感性分析图

2.3.2 总有效率

共纳入 6 项研究^[13-14,17,19-20,24],各研究无显著异质性($I^2=2.28\%, P=0.809$),采用固定效应模型合并

效应量($RR = 1.193, 95\% CI: 1.092 \sim 1.302, P < 0.05$),提示克拉霉素提高哮喘治疗的总有效率(图 5),敏感性结果较为稳健(图 6)。

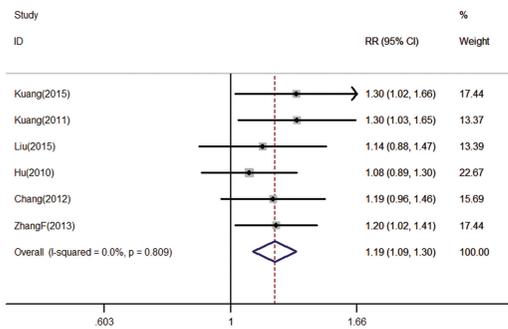


图 5 克林霉素治疗哮喘总有效率森林图

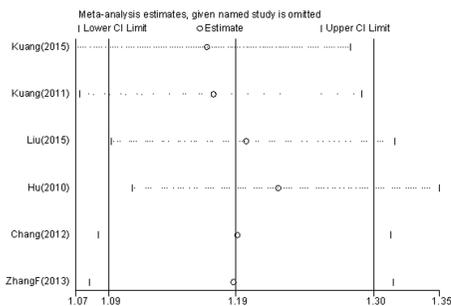


图 6 克林霉素治疗哮喘总有效率敏感性分析

2.3.3 哮喘控制评分

共 5 项研究^[14-15,20,23-24]采用 ACT 评分,由于各研究基线不一致,将能计算治疗前后 ACT 评分改变值的 4 项纳入分析^[14-15,20,23]。各研究没有明显异质性($I^2 = 28.7\%, P = 0.24$),采用固定效应模型合并效应量($WMD = 0.530, 95\% CI: -0.720 \sim 1.790, P > 0.05$)。提示克拉霉素对哮喘患者的 ACT 评分改变差异无统计学意义(图 7A)。

共 2 项研究^[21,25]采用 ACQ 评分,但是数据用四分位数表示,无法提取纳入 Meta 分析,但 2 项研究结果一致,均没有发现克拉霉素能改善 ACQ 评分($P > 0.05$)。

2.3.4 肺功能指标

2.3.4.1 FEV1(L)

共 8 项研究^[13-15,19-20,22-23,26]纳入分析,各研究有中度异质性($I^2 = 49.4\%, P = 0.054$),将治疗前后 FEV1 改变值按固定效应模型合并效应量($WMD = 0.084, 95\% CI: 0.035 \sim 0.133, P < 0.05$),提示克拉霉素能改善哮喘患者 FEV1(图 7B)。

2.3.4.2 FEV1%Pre

共纳入 4 项研究(3 篇文献)^[16-17,21],各研究无异质性($I^2 = 0, P = 0.801$),采用固定效应模型合并效应量($WMD = 1.259, 95\% CI: -2.601 \sim 4.579, P > 0.05$)。提示克拉霉素不能改善 FEV1%Pre(图 7C)。

2.3.4.3 FEV1/FVC

共纳入 6 项研究(5 篇文献)^[14-16,20,23],有明显异质性($I^2 = 71.5, P = 0.004$),采用随机效应模型合并效应量($SMD = 0.650, 95\% CI: 0.290 \sim 1.000, P < 0.05$),提示克拉霉素能改善 FEV1/FVC(图 7D)。

亚组分析:(1)人种亚组分析,亚洲人组有显著异质性($I^2 = 73.7\%, P = 0.1$),结果差异有统计学意义($SMD = 0.650, 95\% CI: 0.250 \sim 1.040, P < 0.05$),高加索人组有显著异质性($I^2 = 83.7\%, P = 0.013$),结果差异无统计学意义($SMD = 0.66, 95\% CI: -0.246 \sim 1.770, P > 0.05$)。(2)治疗时间亚组分析:治疗时间为 10 d 组有显著异质性($I^2 = 82.3\%, P = 0.004$),结果差异有统计学意义($SMD = 0.690, 95\% CI: 0.130 \sim 1.240, P < 0.05$),治疗时间大于 4 周组异质性显著($I^2 = 67.5\%, P = 0.046$),结果差异有统计学意义($SMD = 0.600, 95\% CI: 0.040 \sim 1.170, P < 0.05$)。(3)6 项研究中,有 1 项为儿童哮喘^[20],剔除后,成人哮喘组异质性显著($I^2 = 77.1\%, P = 0.002$),结果差异有统计学意义($SMD = 0.620, 95\% CI: 0.410 \sim 0.820, P < 0.05$)。

2.3.4.4 PEF(L/MIN)

共纳入 6 项研究^[13-15,19-20,23],各研究异质性明显($I^2 = 83.4\%, P = 0.001$),采用随机效应模型合并效应量($SMD = 0.055, 95\% CI: -0.360 \sim 0.470, P < 0.05$),提示试验组与对照组相比不能改善患者的 PEF(图 7E)。

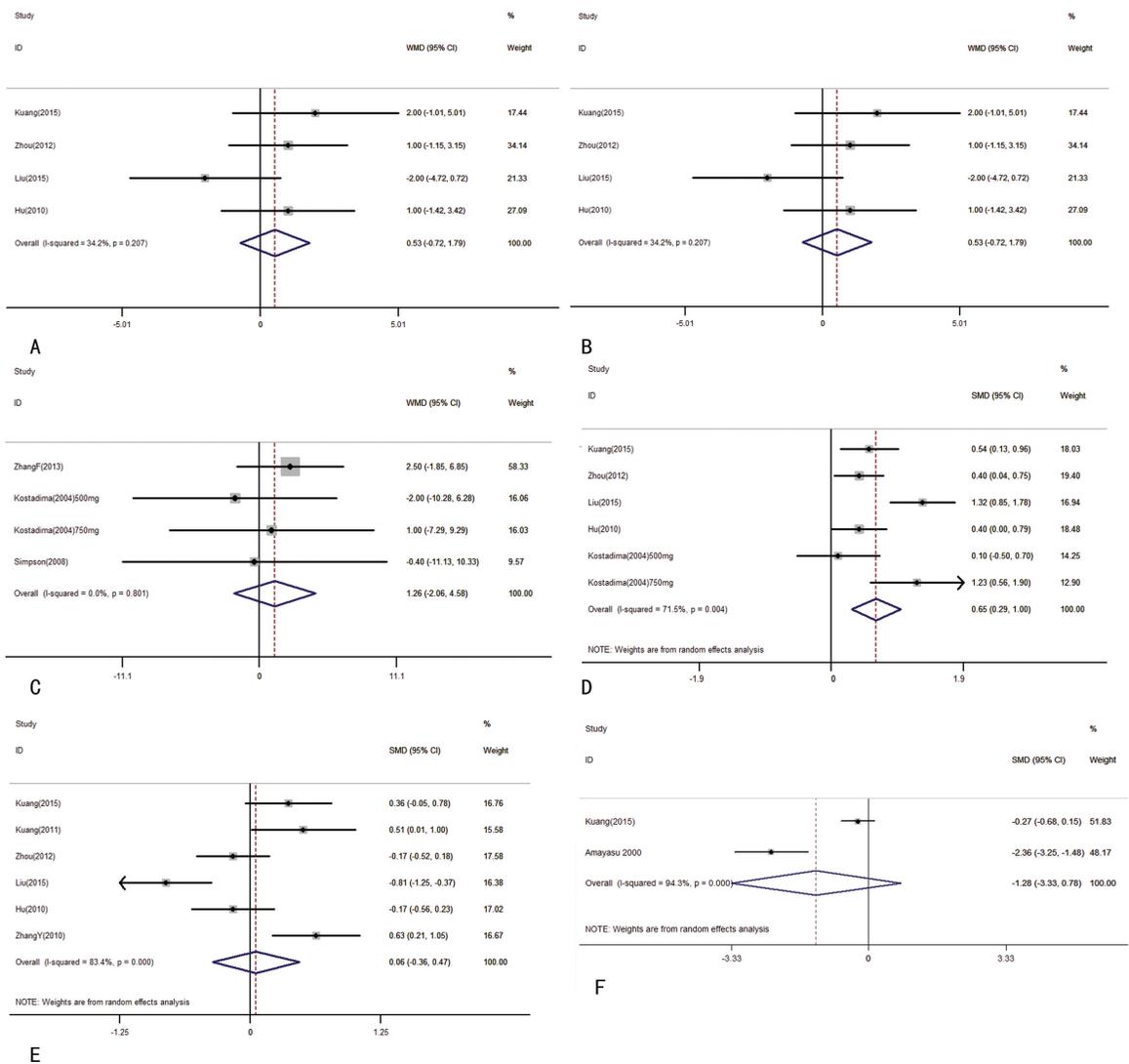
亚组分析:(1)治疗时间亚组分析:治疗时间为 10 d 组有显著异质性($I^2 = 67.1\%, P = 0.048$),结果差异无统计学意义($SMD = -0.360, 95\% CI: -0.760 \sim 0.030, P > 0.05$),治疗时间大于 4 周组无异质性($I^2 = 0, P = 0.672$),结果有统计学意义($SMD = 0.500, 95\% CI: 0.250 \sim 0.750, P < 0.05$)。(2)年龄亚组分析:成人支气管哮喘组有显著异质性($I^2 = 86.3\%, P = 0.001$),结果差异无统计学意义($SMD = -0.130, 95\% CI: -0.660 \sim 0.410, P > 0.05$),儿童支气管哮喘组无异质性($I^2 = 0, P = 0.665$),结果差异有统计学意义($SMD = 0.420, 95\% CI: 0.100 \sim 0.740, P < 0.05$)。(3)由于纳入研究均为亚洲人,无法进行人种亚组分析。该分析说明治疗时间和年龄是异质性来源,克拉霉素能改善儿童哮喘患者的 PEF,且对治疗时间大于 4 周的哮喘患者 PEF 改善明显。

2.3.4.5 敏感性分析

对以上各个肺功能指标分别进行敏感性分析,剔除任何一个研究后对总的效应量都没有改变,说明结果稳定性好,比较可靠。

2.3.5 嗜酸性粒细胞计数

2.3.5.1 痰液中嗜酸性粒细胞计数



A: ACT 评分; B: FEV1; C: FEV1%Pre; D: FEV1/FVC; E: PEF; F 痰嗜酸性粒细胞计数。

图 7 各指标森林图

共纳入 2 项研究^[19-20], 异质性明显 ($I^2 = 94.3\%$, $P = 0.001$), 采用随机效应模型合并效应量, 克拉霉素治疗组痰液中嗜酸性粒细胞差异无统计学意义 ($SMD = -1.276$, $95\% CI: -3.330 \sim 0.779$, $P > 0.05$, 图 7F)。

2.3.5.2 血液中嗜酸性粒细胞计数

共纳入 2 项研究^[19-20], 治疗组血液中嗜酸性粒细胞差异无统计学意义 ($SMD = -2.880$, $95\% CI: -7.300 \sim 1.540$, $P > 0.05$)。

2.3.5.3 敏感性分析

细胞计数 2 项结局指标由于研究数目太小, 没有进行敏感性分析。

2.3.6 不良反应

共 7 项研究^[13, 15-16, 19-20, 24-25] 对克拉霉素不良反应进行描述, 但都是定性描述无法纳入 Meta 分析。通过详细归纳可知试验组不良反应主要集中在: 恶心、腹泻等消化道不良反应和肝毒性, 尚不能降低患者依

从性, 不危及生命。

3 讨论

本研究系统评价了克拉霉素治疗哮喘的疗效和安全性, 结果讨论如下。(1) 哮喘急性加重: 克拉霉素能减少哮喘患者的急性加重, 但仅有 2 项研究^[16, 18] 共 140 例患者纳入分析, 样本量较小, 需要大样本全面评估。(2) 总有效率: 克拉霉素能提高临床治疗哮喘的总有效率, 但是纳入此项结局指标的都是中文文献, 英文文献中都没有报告此项指标, 说明克拉霉素能提高中国患者哮喘治疗的总有效率。(3) 肺功能指标: 克拉霉素能改善哮喘患者 FEV1; 克拉霉素能改善哮喘患者 FEV1/FVC, 但异质性较大, 亚组分析提示, 克拉霉素能改善亚洲患者 FEV1/FVC, 对高加索患者没有改善。治疗时间大于 4 周和治疗时间为 10 d 的效果相当; 克拉霉素对哮喘患者 PEF 改变差异无统计学意义。通过亚组分析发现克拉霉素能改善儿童哮喘患者的 PEF, 对成人改善不明显。克拉霉素治疗时间大于 4 周的哮喘患者 PEF 改善差异有统计学意义

($P < 0.05$), 对治疗时间为 10 d 的哮喘患者 PEF 改善不明显。(4) 症状评分: 克拉霉素对哮喘患者的 ACT 和 ACQ 评分改变差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 说明克拉霉素在症状改善方面没有太多优势。(5) 细胞计数: 克拉霉素对哮喘患者血液和痰液中的嗜酸性粒细胞计数改变差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 纳入样本量太小, 对临床治疗有效性意义不大。(6) 不良反应: 仅进行了描述性分析, 从纳入文献的安全性评价分析可知, 克拉霉素是一种比较安全的治疗方式。但是也须谨慎对待, 纳入的文献都是基于研究有效性的研究, 通过此类文章无法全面评估克拉霉素的不良反应, 同时要警惕克拉霉素耐药可能性。

2015 年 TONG 等^[27]亦对大环内酯类药物治疗哮喘的疗效与安全性进行了 Meta 分析, 纳入标准为疗程大于 4 周的成人支气管哮喘患者。其研究结果与本文相似, 由于没有包括儿童且疗程大于 4 周, 研究结果不够精确。2015 年 KEW 等^[28]在 Cochrane library 更新了 2005 年进行的大环内酯类药物治疗哮喘的 Meta 分析, 研究纳入 4 种大环内酯类药物, 干预因素太多, 异质性较大, 导致无法精确评估大环内酯类药物的治疗效果。同时纳入的研究对中文资料的研究比较局限, 没有原始数据。本文选取克拉霉素为代表, 是由于克拉霉素的更高的肺组织浓度和更低的耐药可能性。而且只研究一种大环内酯类药物, 能明显降低不同种类药物带来的高异质性。更有利于进行治疗时间、药物剂量、年龄等的亚组分析, 更能达到精准治疗的目的。

本文纳入文献 15 项 RCT 仅 4 项报道了随机序列的产生^[18, 20-21, 24], 仅有 1 项研究^[21]报道了分配隐藏, 在方法学上有局限性; 其次纳入研究仅限发表文章, 由于阴性结果大多难以发表, 存在发表偏倚。由于各研究对哮喘诊断标准及轻重程度不同, 若把哮喘作为一种疾病看待, 就无法得出准确结论。本研究发现很多阳性结果来自重型难治性哮喘, 由于无法确定没有分型的哮喘故无法进行亚组分析。

尽管指南中没有明确大环内酯类治疗重型难治性哮喘的地位^[29], 但临床上这种处方很常见, 应扩大样本量, 明确大环内酯类对于重型难治性哮喘的治疗意义; 14 篇文献中仅有 2 篇^[16, 18]描述了急性加重的临床结局指标, 以后的研究应该更偏重于临床研究指标, 单一的肺功能检测或非临床终点指标报告都是不可行的; SIMPSON 等^[21]和 BLACK 等^[30]研究结果提示大环内酯类可能需要足够的剂量和疗程才能体现出收益, 但各研究克拉霉素剂量表示方法不一致, 无法明确克拉霉素治疗哮喘的剂量反应关系, 因此有待于高质量的研究论证克拉霉素治疗哮喘使用剂量与疗效的关系。

本研究提示克拉霉素作为辅助治疗, 在哮喘治疗中发挥一定的作用, 但要开展大样本, 多中心, 高质量的研究验证克拉霉素治疗的准确响应人群以及最佳剂量和疗程。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [2] REDDEL H K, BATEMAN E D, BECKER A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 622-639.
- [3] VAN SCHAYCK O C. Global strategies for reducing the burden from asthma[J]. Prim Care Respir J, 2013, 22(2): 239-243.
- [4] ANDERSON R, THERON A J, FELDMAN C. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils[J]. Inflammation, 1996, 20(6): 693-705.
- [5] AVILA P C, BOUSHEY H A. Macrolides, asthma, inflammation, and infection[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 84(6): 565-568.
- [6] MARJANOVIC N, BOSNAR M, MICHIELIN F, et al. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro[J]. Pharmacol Res, 2011, 63(5): 389-397.
- [7] JANG Y J, KWON H J, LEE B J. Effect of clarithromycin on rhinovirus-16 infection in A549 cells[J]. Eur Respir J, 2006, 27(1): 12-19.
- [8] SUZUKI T, YAMAYA M, SEKIZAWA K, et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(8): 1113-1118.
- [9] TAHAN F, OZCAN A, KOC N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Eur Respir J, 2007, 29(1): 91-97.
- [10] BERGMAN M, HUIKKO S, HUOVINEN P, et al. Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in streptococcus pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(11): 3646-3650.
- [11] HYDE T B, GAY K, STEPHENS D S, et al.

- Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates [J]. *JAMA*, 2001, 286(15):1857-1862.
- [12] ZHANEL G G. Antibacterial drivers of resistance [J]. *Treat Respir Med*, 2005, 4(Suppl 1): S13-18.
- [13] 张郁, 乔福斌, 任丽霞, 等. 小剂量克拉霉素治疗支气管哮喘疗效观察 [J]. *临床军医杂志*, 2010, 38(6):960-961.
- [14] 胡志雄, 周海英, 张熙, 等. 克拉霉素联合沙美特罗/氟替卡松治疗支气管哮喘的随机对照研究 [J]. *中国临床医学*, 2010, 17(4):495-498.
- [15] 周旭东. 克拉霉素联合沙美特罗/氟替卡松治疗支气管哮喘的疗效比较 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(8):88-89.
- [16] KOSTADIMA E, TSIODRAS S, ALEXOPOULOS E I, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(5):714-717.
- [17] 张锋, 李晓珍. 克拉霉素联合舒利迭治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察 [J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(3):306-308.
- [18] KOUTSOUBARI I, PAPAEVANGELOU V, KONSTANTINOOU G N, et al. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(4):385-390.
- [19] 旷文君, 刘毅, 尚思异. 克拉霉素对哮喘儿童肺功能及 IgE 水平的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39(3):324-325.
- [20] 匡庆贵, 付印强, 陈頊, 等. 克拉霉素对儿童咳嗽变异性哮喘气道炎症的影响及疗效分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(6):1095-1099.
- [21] SIMPSON J L, POWELL H, BOYLE M J, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(2):148-155.
- [22] AMAYASU H, YOSHIDA S, EBANA S, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 84(6):594-598.
- [23] 刘东辉, 刘立虎. 克拉霉素联合沙美特罗/氟替卡松治疗支气管哮喘的临床探讨 [J]. *中外医疗*, 2015, 34(2):10-11.
- [24] 常利兼. 克拉霉素联合沙美特罗/氟替卡松治疗支气管哮喘疗效分析 [J]. *中国卫生产业*, 2012, 9(35):10, 12.
- [25] SUTHERLAND E R, KING T S, ICITOVIC N, et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4):747-753.
- [26] KRAFT M, CASSELL G H, PAK J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. [J]. *Chest*, 2002, 121(6):1782-1788.
- [27] TONG X, GUO T, LIU S, et al. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31:99-108.
- [28] KEW K M, Undela K, Kotorts I, et al. Macrolides for chronic asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 15(9):CD002997.
- [29] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(8):572-577.
- [30] BLACK P N, BLASI F, JENKINS C R, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(4):536-541.

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2019-07-25)