

大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的Meta-分析

周 鹤^{1,2}, 赵春阳^{1,2}, 那 堃³, 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 目的 系统评价大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的疗效及安全性。方法 计算机检索自建库至2018年3月25日 Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库中英文数据库, 筛选符合纳入标准的随机对照试验(RCT)。提取资料, 并采用RevMan 5.0和Stata 12.0软件进行Meta-分析。结果 共纳入25项RCT, 包括2 106例患者。结果显示, 两组患者有效率[OR=5.33, 95%CI(4.03, 7.04), P=0.000]、显效率[OR=2.65, 95%CI(2.20, 3.20), P=0.000]等指标比较具有统计学意义。两组患者Lund-Kennedy评分[SMD=-2.18, 95%CI(-5.61, 1.26), P=0.214]、不良反应发生率[OR=0.81, 95%CI(0.40, 1.65), P=0.569]等比较无统计学意义。结论 大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎具有较好的疗效, 能够显著提高慢性鼻窦炎患者生活质量, 提高纤毛清除功能, 降低炎症细胞因子水平, 减少复发, 且具有较好的安全性。

关键词: 慢性鼻窦炎; 大环内酯类药物; 疗效; 安全性; Meta-分析

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)01-0176-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.029

Meta-analysis of macrolides in treatment of chronic rhinosinuitis

ZHOU He^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, NA Kun³, JIANG Mingyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To systematically analyze the efficacy and safety of macrolides in the treatment of the chronic rhinosinuitis. **Methods** Randomized controlled trials of related articles from inception to March 25, 2018 were searched from Pubmed、Embase、Cochrane Library, CNKI, CBM and Wanfang data by computer. Meta-analysis were performed using RevMan 5.0 and Stata 12.0 software after data extraction. **Results** A total of 25 RCTs were included, involving 2106 patients. The results of Meta-analysis showed that the effective rate[OR=5.33, 95%CI(4.03, 7.04), P=0.000], marked effective rate[OR=2.65, 95%CI(2.20, 3.20), P=0.000] and other indicators were statistically significant between the two groups of patients. There were no significant differences in the Lund-Kennedy score [SMD=-2.18, 95%CI(-5.61, 1.26), P=0.214] and incidence of adverse reactions [OR=0.81, 95%CI(0.40, 1.65), P=0.569]. **Conclusion** Macrolides have good efficacy in treating chronic rhinosinuitis, which can significantly improve the quality of life of patients with chronic rhinosinuitis and the function of ciliary clearance, reduce the level of inflammatory cytokines and recurrence, and have good security.

Key words: chronic rhinosinuitis; macrolides; efficacy; safety; Meta-analysis

慢性鼻窦炎(CRS)为耳鼻喉科的常见病,占耳鼻喉科初诊人数的13.02%,发病率约占人口的5%~15%^[1-2]。慢性鼻窦炎为鼻腔和鼻窦黏膜的慢

性炎症,病程超过12周,临床表现为鼻塞、流涕、头痛、嗅觉下降等,可诱发或伴发多种疾病,严重影响患者的生活质量^[3-4]。部分研究表明小剂量、长期口

收稿日期: 2018-08-02

基金项目: 中国健康促进基金会医药知识管理专项基金“300种常见疾病药学服务标准与路径”(JJYX-ZX-1800)

第一作者: 周 鹤(1993—),女,河北邢台,硕士在读,研究方向为临床药学。Tel: (024)83282662 E-mail: zhouhesy@163.com

*通信作者: 姜明燕,主任药师,研究方向为临床药学。Tel: 18040099699 E-mail: syjmy@126.com

服大环内酯类药物包括红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等能够缓解炎症^[5-6],目前已被部分国内外慢性鼻窦炎相关治疗指南推荐使用。但是证据多数来自于临床试验,可靠性较差^[3,7-8],也有部分研究持相反态度^[9]。因此大环内酯类药物是否适用于所有的慢性鼻窦炎患者,有待验证,为扩大样本量,提高证据的可靠性,本研究采用Meta-分析的方法,系统评价了大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的疗效及安全性,以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索 Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库,收集数据库自建库至2018年3月25日在国内外发表的大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎疗效及安全性的随机对照试验,同时追溯纳入文献的参考文献。英文检索词包括:macrolides、erythromycin、roxithromycin、rulide、clarithromycin、biaxin、azithromycin、chronic rhinosinusitis、chronic nasosinusitis、chronic sinusitis 和 sinusitis;中文检索词包括:大环内酯类药物、红霉素、罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、慢性鼻-鼻窦炎、慢性鼻窦炎和鼻窦炎等。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究设计,为国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文;(2)试验对象,符合美国耳鼻咽喉头颈外科学会制定的指南《Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis》^[8]中慢性鼻窦炎诊断标准的患者;(3)干预措施,试验组采用大环内酯类药物(红霉素、罗红霉素、克拉霉素或阿奇霉素)单一治疗方案或联合常规治疗;对照组为安慰剂,或进行常规治疗;(4)结局指标,必须包含有效率。

排除标准:非RCT;重复发表的试验;动物试验、不良反应(ADR)相关研究、机理试验、队列研究、病例对照研究等;重点指标不包含有效率;方法学质量较差的研究。

1.3 资料提取和质量评价

由两名研究者独立地根据纳入与排除标准对检索到的文献进行筛选,对纳入的文章进行资料提取和质量评价,如遇分歧则通过讨论解决。采用自制的资料提取表格进行数据提取,提取的内容主要

包括:研究的一般信息,纳入对象的一般特征、干预方案及结局指标。采用Cochrane推荐的“风险偏倚评估”工具,对文章进行评价^[10],评价内容包括:(1)为随机;(2)分配隐藏;(3)实施偏倚;(4)测量偏倚;(5)随访偏倚;(6)报告偏倚;(7)其他偏倚。

1.4 统计分析

采用Stata12.0版和RevMan 5.0版统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)及95%置信区间(95%CI),计量资料采用SMD及其95%CI为效应统计量。采用 χ^2 检验及 I^2 检验对研究间的异质性进行评价,若($P>0.10$ 或 $I^2<50\%$)表明各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。采用倒漏斗图检验是否存在发表偏倚。采用敏感性分析对结果的稳定性进行研究。Meta-分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

严格的按照检索策略进行计算机检索,初步检索出相关文献1902篇,剔除重复文献806篇,阅读标题和摘要后,排除标题不相关文献573篇,摘要不相关文献336篇,通过阅读全文根据纳入排除标准进一步筛选,排除全文不相关文献162篇,其中Meta-分析1篇,干预措施不符86篇,非随机对照试验27篇,未包含主要结局指标42篇,未下载成功6篇,最终纳入25篇符合标准的RCTs^[11-35],其中25篇文献中包含克拉霉素16篇、阿奇霉素5篇、罗红霉素3篇、红霉素1篇。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入25篇文献,共纳入慢性鼻窦炎患者2106例,其中实验组1071例,对照组1035例,纳入研究的基本特征见表1。实验组与对照组患者基线资料差异无统计学意义,患者基线水平见表2。纳入文献的质量评价结果见图1、2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 有效率 25项研究^[11-35](2106例患者)报道了慢性鼻窦炎患者应用大环内酯类抗生素后的有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.995$, $I^2=0.0\%$),故采用固定效应模型合并统计量进行分析。Meta-分析结果显示,试验组疗效显著高于对照组,且为对照组5.33倍[OR=5.33, 95%CI(4.03, 7.04), $P=0.000$],差异有统计学意义。见图3。

2.3.2 辅助指标 对治疗后各辅助结局指标进行系统评价,结果显示治疗后显效率为[OR=2.65,

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	年龄/岁	组别	n/例	干预措施	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程/ 周	结局指标	
							主要	次要
Deng ^[11]	—	对照	29	布地奈德	—	12	1	2/11
		实验	33	对照组基础上+克拉霉素	250			
Lai ^[12]	37	对照	24	糖皮质激素;鼻腔冲洗	—	12	1	2
		实验	26	对照组基础上+克拉霉素	250			
Ren ^[13]	40.81	对照	44	鼻窦炎口服液	—	12	1	2
		实验	46	对照组基础上+罗红霉素	150			
Cui ^[14]	37.16	对照	30	布地奈德	—	3	1	2/4/7/8
		实验	30	对照组基础上+阿奇霉素	500			
Wan ^[15]	36.1	对照	25	布地奈德	—	3	1	2/4
		实验	25	对照组基础上+阿奇霉素	500			
Li ^[16]	40.25	对照	63	布地奈德	—	12	1	2/3/12
		实验	63	对照组基础上+克拉霉素	250			
Zhang ^[17]	40.2	对照	25	布地奈德;鼻腔冲洗	—	3	1	2/9
		实验	25	对照组基础上+阿奇霉素	500			
Feng ^[18]	42.6	对照	41	丙替卡松	—	4	1	2/3/4/5/7/9
		实验	41	对照组基础上+阿奇霉素	500			
Liu ^[19]	39.7	对照	58	鼻窦炎口服液	—	12	1	2/5
		实验	58	对照组基础上+罗红霉素	150			
Wang ^[20]	37	对照	44	丙酸氟替卡松	—	24	1	2/5/7
		实验	44	对照组基础上+罗红霉素	300			
Zhu ^[21]	53.8	对照	42	布地奈德	—	4	1	2/12
		实验	42	对照组基础上+红霉素	750			
Gong ^[22]	40.75	对照	60	糠酸莫米松;鼻腔冲洗	—	12	1	2/3/12
		实验	60	对照组基础上+克拉霉素	500			
Zhao ^[23]	29.4	对照	40	布地奈德	—	12	1	2/3/6
		实验	52	对照组基础上+克拉霉素	250			
Liu ^[24]	39.51	对照	47	布地奈德肠溶软胶囊;鼻腔冲洗	—	12	1	2/3/6/12
		实验	46	对照组基础上+克拉霉素	250			
Li ^[25]	42.6	对照	31	丙酸氟替卡松	—	4	1	2/3/5/7
		实验	31	对照组基础上+阿奇霉素	500			
Guo ^[26]	40.63	对照	42	布地奈德	—	12	1	2/3
		实验	42	对照组基础上+克拉霉素	250			
Song ^[27]	38.29	对照	56	糠酸莫米松;鼻腔冲洗	—	12	1	2/3
		实验	59	对照组基础上+克拉霉素	250			
Chu ^[28]	32.2	对照	50	曲安奈德;鼻腔冲洗	—	12	1	2/3
		实验	50	对照组基础上+克拉霉素	500			
Chen ^[29]	36.5	对照	44	鼻内镜手术	—	8	1	2/4
		实验	44	对照组基础上+克拉霉素	250			
Wu ^[30]	54.8	对照	42	曲安奈德	—	4	1	2/12
		实验	42	对照组基础上+克拉霉素	500			
Wang ^[31]	28.78	对照	43	曲安奈德	—	8	1	2/3
		实验	55	对照组基础上+克拉霉素	250			

续表1

第一作者	年龄/岁	组别	n/例	干预措施	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程/周	结局指标	
							主要	次要
Han ^[32]	38.5	对照	36	曲安奈德	—	12	1	2/3/10
		实验	36	对照组基础上+克拉霉素	250			
Yang ^[33]	35.6	对照	26	曲安奈德	—	12	1	2
		实验	26	对照组基础上+克拉霉素	250			
Deng ^[34]	45.2	对照	51	丙酸氟替卡松	—	12	1	2/3/12
		实验	51	对照组基础上+克拉霉素	250			
Ye ^[35]	33	对照	42	布地奈德	—	12	1	2/3/6
		实验	44	对照组基础上+克拉霉素	250			

1-有效率;2-显效率;3-症状的视觉模拟量表(VAS);4-复发率;5-Lund-Kennedy 评分;6-Lund-Mackay 评分;7-上皮化率;8-完全上皮化时间;9-嗜酸性粒细胞计数;10-IL-8 水平;11-鼻窦纤毛传递糖精时间;12-ADR 发生率

1-effective rate; 2-marked effective rate; 3-visual analogue scale(VAS); 4-recurrence rate; 5-Lund-Kennedy score; 6-Lund-Mackay score; 7-epithelialization rate; 8-complete epithelialization time; 9-eosinophil count; 10-interleukin-8; 11-time of transmission of saccharin by cilia of the sinus(STT); 12-incidence of adverse reactions

表 2 患者基线水平

Table 2 Baseline of patients

结局指标	异质性检验		效应模型	Meta-分析结果			
	P 值	I ² 值		SMD 值	95%CI	P 值	统计学意义
鼻塞的 VAS 评分	0.98	0.0%	固定	0.07	(-0.06,0.2)	0.281	无
流涕的 VAS 评分	0.988	0.0%	固定	0.07	(-0.05,0.19)	0.263	无
头痛的 VAS 评分	0.971	0.0%	固定	-0.03	(-0.16,0.09)	0.593	无
嗅觉减退的 VAS 评分	0.993	0.0%	固定	-0.07	(-0.19,0.05)	0.276	无
Lund-Kennedy 评分	0.001	81.0%	随机	-0.24	(-0.73,0.26)	0.351	无
Lund-Mackay 评分	0.488	0.0%	固定	0.10	(-0.19,0.40)	0.493	无
嗜酸性粒细胞计数	0.948	0.0%	固定	-0.01	(-0.35,0.33)	0.969	无
IL-8 水平	—	—	随机	0.11	(-0.35,0.58)	0.628	无

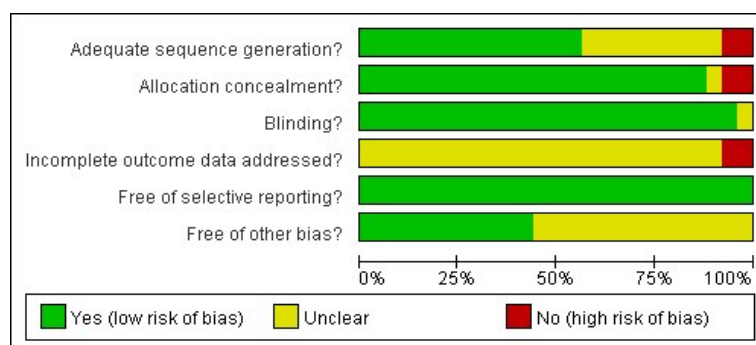


图 1 偏倚风险条形图

Fig. 1 Graph for risk of bias

95%CI(2.20, 3.20), $P=0.000$], 复发率为[OR=0.17, 95%CI(0.06, 0.53), $P=0.002$], 上皮化率为[OR=12.22, 95%CI(3.61, 41.39), $P=0.000$], 鼻塞的 VAS 评分为[SMD=-0.87, 95%CI(-1.13, -0.62), $P=$

0.000], 流涕的 VAS 评分为[SMD=-1.40, 95%CI(-1.78, -1.03), $P=0.000$], 头痛的 VAS 评分为[SMD=-1.36, 95%CI(-1.76, -0.96), $P=0.000$], 嗅觉减退的 VAS 评分为[SMD=-1.37, 95%CI(-1.77, -0.96), $P=$

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Chen 2017	+	+	+	+	+	+
Chu 2016	?	+	+	+	+	+
Cui 2014	?	+	+	+	+	+
Deng 2010	?	?	+	+	+	+
Deng 2015	+	+	+	+	+	+
Feng 2014	+	+	+	+	+	+
Gong 2015	+	+	+	+	+	+
Guo 2016	+	+	+	+	+	+
Han 2017	+	+	+	+	+	+
Lai 2013	?	+	+	+	+	+
Li 2014	+	+	+	+	+	+
Li 2016	+	+	+	+	+	+
Liu 2015	?	+	+	+	+	+
Liu 2016	?	+	+	+	+	+
Ren 2014	+	+	+	+	+	+
Song 2016	?	+	+	+	+	+
Wan 2014	+	+	+	+	+	+
Wang 2015	+	+	+	+	+	+
Wang 2017	+	+	+	+	+	+
Wu 2017	+	+	+	+	+	+
Yang 2018	?	+	+	+	+	+
Ye 2017	+	+	+	+	+	+
Zhang 2014	+	+	+	+	+	+
Zhao 2015	+	+	+	+	+	+
Zhu 2015	?	+	+	+	+	+

图2 偏倚风险总图

Fig. 2 Summary for risk of bias

0.000], Lund-Kennedy 评分为 [SMD= - 2.18, 95%CI(-5.61, 1.26), $P=0.214$], Lund-Mackay 评分为 [SMD=-2.08, 95%CI(-3.77, -0.39), $P=0.016$], 完全上皮化时间为 [SMD=-1.67, 95%CI(-2.26, -1.08), $P=0.000$], 嗜酸性粒细胞计数为 [SMD=-0.95, 95%CI(-1.24, -0.67), $P=0.000$], IL-8 水平为 [SMD=-4.31, 95%CI(-5.16, -3.46), $P=0.000$], 鼻窦纤毛传递糖精时间为 [SMD= - 1.12, 95%CI(-1.66, -0.58), $P=0.000$], 说明实验组的显效率、上皮化率显著高于对照组, 复发率显著低于对照组, 且分别为对照组的 2.65 倍、12.22 倍和 0.17 倍。实验组的症状的 VAS 评分、Lund-Mackay 评分、完全上皮化时间、嗜酸性粒细胞计数、IL-8 水平和鼻窦纤毛传递糖精时间均较对照组有显著降低, Lund-Kennedy 评分与对照组相比不存在显著性差异, 但具有降低的趋势。见表 3、4。

2.3.3 安全性 6 项研究^[16,21-22,24,30,34](609 例患者)报道了试验过程中出现的不良反应, 系统评价结果为 [OR=0.81, 95%CI(0.40, 1.65), $P=0.569$], 说明两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义, 提示大环内酯类药物与对照组相比安全性较好。见表 3。

2.3.4 网状关系 Meta-分析 由于纳入的文献包括多种大环内酯类药物, 包括红霉素、阿奇霉素、克拉霉素和罗红霉素, 为比较不同大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的疗效, 采用 Stata 14.0 根据现有数据进行网状关系 Meta-分析, 各干预措施之间直接与间接的比较见图 4(网状关系图), 采用差补法补全数据, 进行 Pbest 运算, 对 P 值进行合并, 计算曲线下面积 (SUCRA) 及各干预措施的平均排名 (MeanRank), 各干预措施网状关系比较结果见表 5。由表 5 可知曲线下面积+阿奇霉素组>+罗红霉素组>+红霉素组>+克拉霉素组>基础治疗组, 平均排名+阿奇霉素组<+罗红霉素组<+红霉素组<+克拉霉素组<基础治疗组, 即在激素治疗的基础上联合大环内酯类药物, 阿奇霉素疗效最佳, 其次为罗红霉素、红霉素和克拉霉素。

2.3.5 偏倚分析和敏感性分析 绘制倒漏斗图评价发表偏倚, 结果显示倒漏斗图左右基本对称, 提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较小, 见图 5; 对研究有效率的文章进行了敏感性分析, 对纳入的文献进行逐一剔除, 新的效应量合并结果与未剔除前的合并结果对比, 二者未发生较大变化, 说明敏感性较低, 提示本研究分析结果较稳定。

3 讨论

3.1 大环内酯类药物的研究现状及本研究的意义

慢性鼻窦炎为多种因素引起的鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症^[36-40], 抗炎在慢性鼻窦炎的治疗过程中至关重要, 临床以局部应用糖皮质激素进行抗炎治疗为主, 但是近年来较多的研究表明, 长期口服小剂量大环内酯类药物除具有抗菌作用以外, 同时还具有抗炎和免疫调节等非抗菌作用, 已用于慢性鼻窦炎及支气管扩张和肺纤维化等的治疗^[41-42]。但其作用机制目前还不是十分明确, 体外实验证实大环内酯类药物的抗炎及免疫调节作用, 包括降低促炎因子, 如 IL-1、IL-5、IL-6、IL-8 等, 减少氧化物的产生、中性粒细胞脱颗粒及吞噬作用, 增加 IL-10 等, 在临床试验观察到大环内酯类药物治疗后患者鼻腔灌洗液中 IL-6 和 IL-8 减少^[43-44]。大环内酯类药物除具有抗炎作用外, 还可以增加糖皮质激素的疗

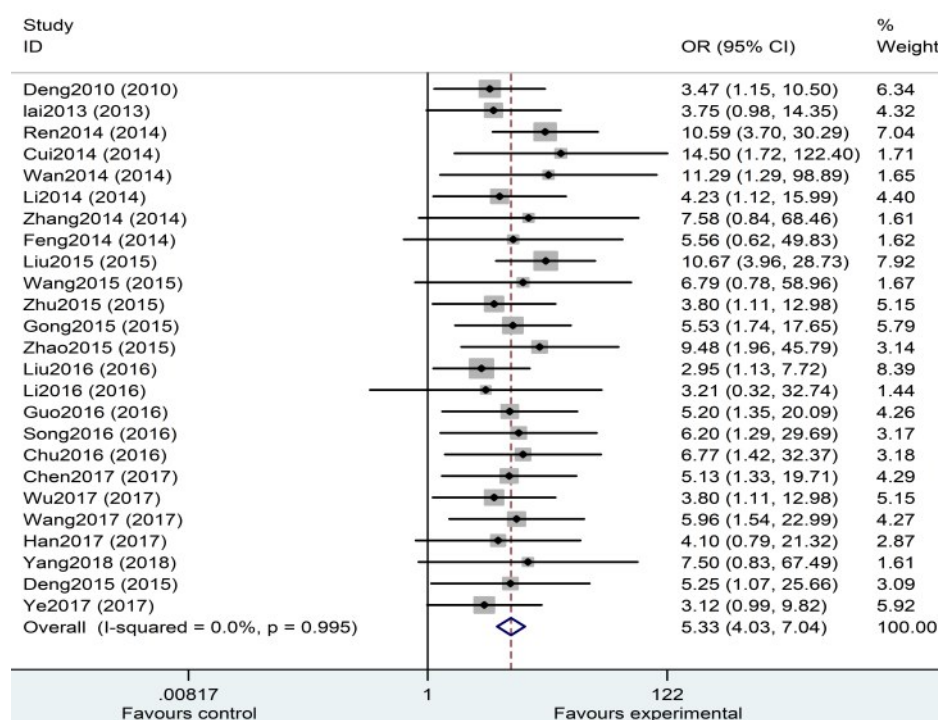


图3 两组患者有效率的森林图

Fig. 3 Forest plot of effective rate in two groups

表3 次要结局指标结果(计数资料)

Table 3 Secondary index results(categorical data)

结局指标	研究数	异质性检验		效应模型	Meta-分析结果			
		P值	I ² 值		OR值	95%CI	P值	统计学意义
显效率	25 ^[11-35]	0.717	0.0%	固定	2.65	(2.20,3.20)	0.000	有
复发率	4 ^[14-15,18,29]	0.980	0.0%	固定	0.17	(0.06,0.53)	0.002	有
上皮化率	4 ^[14,18,20,25]	0.94	0.0%	固定	12.22	(3.61,41.39)	0.000	有
ADR发生率	6 ^[16,21-22,24,30,34]	0.391	4.0%	固定	0.81	(0.40,1.65)	0.569	无

表4 次要结局指标结果(计量资料)

Table 4 Secondary index results(measurement data)

次要结局指标	研究数	异质性检验		效应模型	Meta-分析结果			
		P值	I ² 值		SMD值	95%CI	P值	统计意义
鼻塞的VAS评分	11 ^[18,22-26,28,31-32,34-35]	0.000	73.4%	随机	-0.87	(-1.13,-0.62)	0.000	有
流涕的VAS评分	13 ^[16,18,22-28,31-32,34-35]	0.000	88.8%	随机	-1.40	(-1.78,-1.03)	0.000	有
头痛的VAS评分	12 ^[16,18,22,24-28,31-32,34-35]	0.000	89.1%	随机	-1.36	(-1.76,-0.96)	0.000	有
嗅觉减退的VAS评分	13 ^[16,18,22-28,31-32,34-35]	0.000	90.3%	随机	-1.37	(-1.77,-0.96)	0.000	有
Lund-Kennedy评分	4 ^[18-20,25]	0.000	99.1%	随机	-2.18	(-5.61,1.26)	0.214	无
Lund-Mackay评分	3 ^[23-24,35]	0.000	96.8%	随机	-2.08	(-3.77,-0.39)	0.016	有
完全上皮化时间	1 ^[14]	—	—	随机	-1.67	(-2.26,-1.08)	0.000	有
嗜酸性粒细胞计数	2 ^[17-18]	0.898	0.0%	固定	-0.95	(-1.24,-0.67)	0.000	有
IL-8水平	1 ^[32]	—	—	随机	-4.31	(-5.16,-3.46)	0.000	有
鼻窦纤毛传递糖精时间	1 ^[11]	—	—	随机	-1.12	(-1.66,-0.58)	0.000	有

效, Park等^[45]的研究表明14、15元环大环内酯类药物可以增加11 β -羟基类固醇脱氢酶1在人类鼻窦上

皮细胞的表达,有助于糖皮质激素在鼻窦黏膜的激活,增加其疗效。但是也有部分研究认为长期低剂

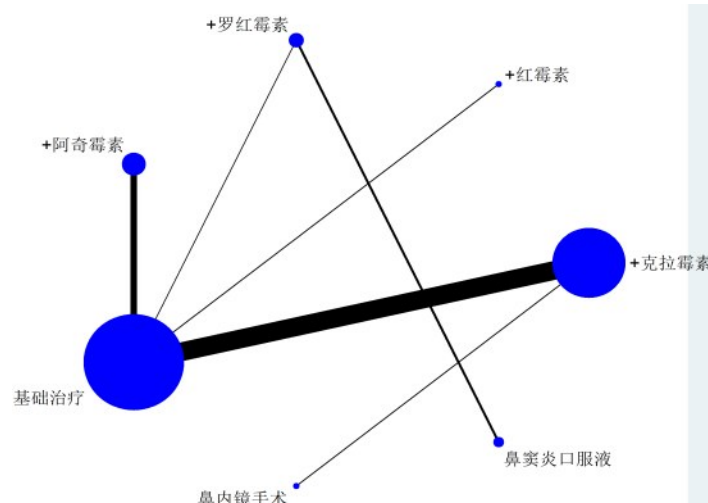


图4 网状关系图

Fig. 4 Network diagram

表5 各干预措施网状关系比较

Table 5 Network comparison of interventions

考察指标	基础治疗	克拉霉素	阿奇霉素	罗红霉素	红霉素	鼻窦炎口服液	鼻内镜手术
SUCRA	13.1	62.8	83.6	74.3	73.2	11.9	31
MeanRank	6.2	3.2	2	2.5	2.6	6.3	5.1

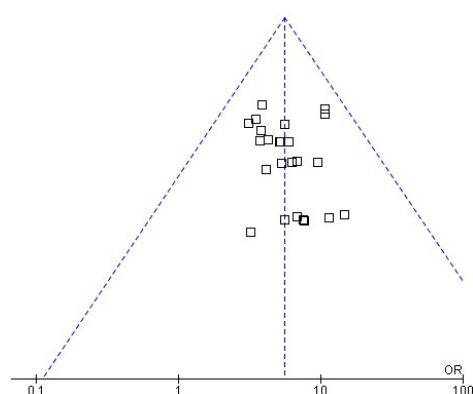


图5 大环内酯类药物有效率的倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel plot of effective rate

量应用大环内酯类药物不能明显改善慢性鼻窦炎患者的临床疗效^[46],原因可能与纳入的文献量较少,证据不足有关。因此,本研究通过系统评价的方法,探究大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎患者的疗效及安全性,以为临床工作和研究提供可参考的循证医学证据。

3.2 结论

本研究共纳入25篇研究,合计2106例患者。Meta-分析结果显示,两组患者治疗前各指标比较均无显著性差异。治疗后实验组患者的有效率、显效率及术后的上皮化率都显著高于对照组;VAS评

分、Lund-Mackay评分、完全上皮化时间、嗜酸性粒细胞计数、IL-8水平、鼻窦纤毛传递糖精时间及复发率均显著低于对照组,Lund-Kennedy评分与对照组相比,不存在显著性差异;网状Meta-分析结果显示在激素治疗的基础上联合大环内酯类药物,以阿奇霉素疗效最佳,其次为罗红霉素、红霉素和克拉霉素;试验过程中两组患者均未发生严重不良反应,只有极少数患者出现轻微鼻腔干燥、腹部不适、胃肠道反应等,并未影响用药,且两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。综上,大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎具有较好的疗效,能够有效提高慢性鼻窦炎患者的生活质量,提高纤毛清除功能,降低炎症因子水平,减少复发。对于术后患者可显著提高其上皮化率,降低其完全上皮化时间,并且与对照组相比安全性较好。

3.3 选择主指标及次要指标的依据

本研究为评价大环内酯类药物对慢性鼻窦炎患者的治疗疗效,选取有效率为主要结局指标,辅以显效率、VAS评分、复发率、Lund-Kennedy评分、Lund-Mackay评分等为次要结局指标。其中显效的评价标准为:治疗后患者慢性鼻-鼻窦炎症状完全消失或有所缓解,鼻部的生理功能恢复正常或基本恢复正常;有效的评价标准为:治疗后患者慢性鼻-鼻

窦炎症状有一定程度减轻,鼻部的生理功能有一定程度的改善;无效的评定标准为:治疗后患者慢性鼻-鼻窦炎症状无任何好转,鼻部的生理功能明显异常甚至病情加重;有效率=(显效例数+有效例数)/总例数^[47]。VAS评分为指南推荐的用于评价慢性鼻窦炎患者生活质量的方法,该方法简单易行,相对比较客观且敏感^[48],评价的内容包括各主要影响患者生活质量的症状,包括鼻塞、流涕、头痛及嗅觉减退。慢性鼻窦炎临床检查以鼻内镜检查和鼻窦CT扫描为主,其对应的量化评分表分别为Lund-Kennedy评分和Lund-Mackay评分,同时这两种方法也是指南推荐的用于慢性鼻窦炎患者客观病情评估方法。有研究表明嗜酸性粒细胞浸润会降低手术治疗的疗效,且为鼻息肉复发的独立危险因素,另外该细胞的浸润还与慢性鼻窦炎患者嗅觉功能下降存在明显的相关性,而促炎因子IL-8则是中性粒细胞和嗜酸性粒细胞有效的趋化因子和激活因子^[43,49-50],因此,评价治疗前后嗜酸性粒细胞和IL-8水平至关重要。另外,本研究还纳入鼻窦纤毛传递糖精时间、上皮化率及完全上皮化时间分别对患者鼻窦纤毛的功能和鼻内镜术后的预后情况进行评估。初次之外还纳入复发率和不良反应发生率等。

3.4 研究的不足之处

本研究存在一定的局限性,一方面,纳入的研究提供信息不足,部分研究对于纳入的慢性鼻窦炎患者的疾病类型、发病时间、病程、严重程度、合并用药情况及患者自服药品信息等未做详细的描述;另一方面,本研究同时检索了各中英文数据库,根据纳入排除标准进行严格筛选,由于主要指标的差异,最终仅纳入25篇符合标准的中文文献,缺少国外关于大环内酯类药物治疗慢性鼻窦炎的文章。纳入的病例数不足,需要更多大样本,高质量的随机对照试验的支持。同时对不同药物的药物经济学进行评价,以期临床提高更有价值的参考。

参考文献

- [1] Hastan D, Fokkens W J, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN study [J]. Allergy, 2011, 66(9): 1216-1223.
- [2] 姚和梅,刘领波,李红英,等.慢性鼻窦炎及鼻息肉与性别和年龄的关系[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2005,12(3): 183-184.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J].中国医学杂志,2013,48(11): 92-94.
- [4] 陈丹,陈璐,Beule A G,等.慢性鼻-鼻窦炎临床诊治进展[J].重庆医学,2015,44(23): 3286-3288.
- [5] Park S J, Kook J H, Kim H K, et al. Macrolides increase the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in human sinonasal epithelium, contributing to glucocorticoid activation in sinonasal mucosa [J]. Bri J Pharmacol, 2015, 172(21): 5083-5095.
- [6] Amali A, Saedi B, Rahaviezabadi S, et al. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial [J]. Am J Rhinol Aller, 2015, 29(6): 421-424.
- [7] Rosenfeld R M, Piccirillo J F, Chandrasekhar S S, et al. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(2S): S1-S39.
- [8] Scadding G K, Durham S R, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis [J]. Clinic Exp Allergy, 2008, 38(2): 260-275.
- [9] Videler W J, Badia L, Harvey R J, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial [J]. Allergy, 2011, 66(11): 1457-1468.
- [10] 谷鸿秋,王杨,李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 147-148.
- [11] 邓嘉虹,杨黎,姜鹤群,等.克拉霉素和鼻内糖皮质激素联合应用对慢性鼻窦炎的疗效观察 [J]. 云南医药, 2010, 31(3): 285-288.
- [12] 赖余胜,孙伟忠,李明亮.小剂量克拉霉素在慢性鼻窦炎术后应用的疗效观察 [J]. 海峡药学, 2013, 25(6): 126-126.
- [13] 任铁群,唐骅,杨红.小剂量罗红霉素治疗慢性鼻窦炎鼻息肉疗效观察 [J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(6): 508-510.
- [14] 崔俊景.慢性鼻窦炎鼻息肉术后阿奇霉素联合布地奈德喷鼻疗效观察 [J]. 河南外科学杂志, 2014, 20(6): 68-69.
- [15] 万小平.浅谈用阿奇霉素联合布地奈德喷鼻剂治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效临床效 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(3): 77-78.
- [16] 李霞.小剂量克拉霉素联合鼻内局部给药治疗慢性鼻窦炎的疗效分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(27): 55-56.
- [17] 张志坤,张炳训,翟忠伟.观察阿奇霉素联合布地奈德喷鼻治疗慢性鼻窦炎鼻息肉术后疗效 [J]. 医学信息, 2014,(30): 314-315.
- [18] 冯娟,张华.丙酸氟替卡松联合阿奇霉素与单用丙酸氟替卡松治疗慢性鼻窦炎并发鼻息肉对比研究 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(23): 11-13.
- [19] 刘顺杰.小剂量罗红霉素治疗慢性鼻窦炎鼻息肉58例

- 临床效果研究[J]. 中国医药科学, 2015, 5(19): 132-134.
- [20] 王 郁. 鼻息肉术后罗红霉素联合丙酸氟替卡松治疗对预后的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(9): 1062-1065.
- [21] 朱海琴, 张振新. 红霉素肠溶胶囊治疗慢性鼻窦炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(27): 92-93.
- [22] 龚剑卿. 克拉霉素联合鼻用激素及鼻腔冲洗在慢性鼻-鼻窦炎中的应用[J]. 中外医学研究, 2015, 13(33): 43-44.
- [23] 赵甲军. 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 医学信息, 2015, 28(50): 294-295.
- [24] 刘 艳, 丁 锋, 李波蓬, 等. 长期小剂量克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2016, 24(6): 424-427.
- [25] 黎永军. 丙酸氟替卡松联合阿奇霉素治疗慢性鼻窦炎疗效分析[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(11): 151-152.
- [26] 郭旭花. 克拉霉素联合鼻内糖皮质激素对慢性鼻窦炎患者临床疗效观察[J]. 甘肃科技, 2016, 32(13): 118-119.
- [27] 宋伟伟, 龚志云. 小剂量克拉霉素联合鼻用激素对慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2016, 22(28): 152-153.
- [28] 楚选云. 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(13): 2633-2634.
- [29] 陈 盈, 黄 凯, 阮冠鑫. 联用鼻内镜手术和克拉霉素治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效分析[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(9): 62-63.
- [30] 吴俊涛. 小剂量克拉霉素与曲安奈德鼻喷雾剂联用对慢性鼻-鼻窦炎患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2017, 14(1): 196-197.
- [31] 王显文, 曹俊义. 长期低剂量克拉霉素分散片联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(33): 96-98.
- [32] 韩瑞华. 长期小剂量克拉霉素和鼻用激素应用于慢性鼻-鼻窦炎患者治疗中的临床效果观察[J]. 首都食品与医药, 2017, 24(18): 87-88.
- [33] 杨 磊. 小剂量克拉霉素联合激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(7): 1004-1005.
- [34] 邓建洪, 黄 河, 彭 利. 丙酸氟替卡松联合克拉霉素治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效和安全性分析[J]. 中国药业, 2015, 24(11): 20-21.
- [35] 叶卫东, 刘兴华, 钟风如, 等. 小剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效[J]. 实用临床医学, 2017, 18(5): 75-77.
- [36] 祝 语. 慢性鼻窦炎病因及发病机制[J]. 科技风, 2016(23): 167-167.
- [37] 李 军, 吴彦桥, 李晓明, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴或不伴鼻息肉患者细菌培养及药敏试验分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(2): 115-118.
- [38] Karunasagar A, Garag S S, Appannavar S B, et al. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis and their implications for clinical management [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 70(6): 1-6.
- [39] Abshirini H, Makvandi M, Seyyed A M, et al. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis [J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(3): e20068.
- [40] 张 宏, 翟 淼, 于朝阳. 窦口鼻道复合体解剖变异与鼻窦炎相关性的MSCT研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(7): 457-460.
- [41] 李达仕, 马 为. 小剂量大环内酯类药物对支气管扩张维持治疗进展[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(9): 742-744.
- [42] 胡 丽, 何振华, 陈 林. 大环内酯类抗生素抗肺纤维化机制的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(17): 3248-3250.
- [43] 申 坤, 王成硕. 大环内酯类药物治疗慢性鼻-鼻窦炎的进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(9): 717-722.
- [44] 黄振云, 邹 华. 大环内酯类药物用于治疗慢性鼻窦炎及鼻息肉的抗炎机制[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2004, 28(2): 98-100.
- [45] Park S J, Kook J H, Kim H K, et al. Macrolides increase the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in human sinonasal epithelium, contributing to glucocorticoid activation in sinonasal mucosa [J]. Bri J Pharmacol, 2015, 172(21): 5083-5095.
- [46] 牛慧慧, 柴向斌. 大环内酯类药物治疗慢性鼻-鼻窦炎的Meta-分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(11): 623-626.
- [47] 刘巨波, 刘丽亚, 鲁 翔, 等. 长期小剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的初步观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(8): 360-363.
- [48] 张 淳, 陈 婕, 江一鸣, 等. SNOT-20、VAS及SF-36量表相结合用于慢性鼻-鼻窦炎患者生存质量的研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(12): 1319-1321.
- [49] 陈 炜, 毛 玉, 邱昌明, 等. 鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞浸润程度与手术预后的关系研究[J]. 四川医学, 2018, 39(2): 169-172.
- [50] 赵松花, 孙绍辉, 陈 娜, 等. 嗜酸细胞性慢性鼻-鼻窦炎嗅觉障碍与嗜酸性粒细胞的关系[J]. 武警医学, 2015, 26(4): 350-352.