文章编号：1001-8689(2019)04-0510-09

长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效作用的 Meta 分析

邹琴　王博龙
(宜春学院化学与生物工程学院，宜春 336000)

摘要：目的　系统评价长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的临床疗效。**方法**　通过检索 PubMed、CNKI、维普期刊和中华医学会期刊库等数据库，检索已公开发表的小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效作用的随机对照试验，检索时限均从建库至 2017 年 10 月，使用 RevMan 5.3 软件对研究结果进行 Meta 分析。**结果**　共纳入 11 篇研究文献，共 925 例稳定期 COPD 患者，试验组 462 例，对照组 463 例。Meta 分析结果显示：与对照组相比，长期小剂量应用罗红霉素可以改善稳定期 COPD 患者的肺功能 (MD=0.81, 95%*CI*: 0.45~1.17, *P* ＜ 0.0001)、生活质量；延长患者 6min 步行距离 (MD=37.08, 95%*CI*: 13.83~60.33, *P*=0.002)；缓解呼吸困难 (MD=-1.22, 95%*CI*：-1.89~-0.55, *P*=0.00004)；减少急性发作人数 (OR=0.23, 95%*CI*: 0.15~0.36, *P* ＜ 0.00001)、炎症因子和炎症细胞，两组的不良反应发生率无显著差异 (OR=2.75, 95%*CI*: 0.94~8.06, *P*=0.06)。**结论**　长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者有显著疗效，可有效改善患者生活质量，安全性较高，值得临床推广应用。但受纳入研究质量和数量的限制，上述结论尚有待于进一步开展更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验加以验证。

关键词：罗红霉素；小剂量；慢性阻塞性肺疾病；稳定期；Meta 分析
中图分类号：R978.1　　**文献标志码**：A

Effects of low-dose roxithromycin on patients with stable COPD: A Meta-analysis

Zou Qin and Wang Bo-long
(Department of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000)

Abstract　**Objective**　To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of low-dose roxithromycin in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**　We searched randomized controlled trials (RCTs) of low-dose roxithromycin in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease from the pubmed, CNKI, VIP Database, Wanfang Database from their establishment dates to Oct 2017. The Meta-analysis was performed by RevMan 5.3. **Results**　A total of 925 participants were enrolled in the 11 RCTs, with 462 patients in the trial group and 463 in the control group. The Meta-analysis showed that low-dose roxithromycin could significantly improve pulmonary function (MD=0.81, 95%*CI*: 0.45 ～ 1.17, *P*<0.0001) and the quality of life, prolong six-minute walk distance(MD=37.08, 95%*CI*: 13.83~60.33, *P*=0.002), ease the breathing (MD=-1.22, 95%*CI*: -1.89~-0.55, *P*=0.00004), reduced the amount of acute exacerbation (OR=0.23, 95%*CI*: 0.15 ～ 0.36, *P*<0.00001), inflammatory cytokines and cells. There was no significant difference in adverse reactions between the two groups(OR=2.75, 95%*CI*: 0.94~8.06, *P*=0.06). **Conclusion**　Low-dose roxithromycin could effectively improve the quality of life of patients with stable COPD, and there was no serious adverse reactions. Therefore, we recommend focusing on the clinical application of roxithromycin. Due to limited quantity and quality of the included studies, larger scale, multicenter, high

收稿日期：2017-10-26

作者简介：邹琴，女，生于 1986 年，在读硕士研究生，从事临床药学研究，E-mail: 1347033255@qq.com
* 通讯作者，E-mail: wblong77@126.com

quality RCTs are needed to verify the aforementioned conclusion.

Key words　Roxithromycin; Low-dose; Chronic lung disease; Chronic obstructive pulmonary disease; Stable; Meta analysis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种可以预防和治疗的慢性气道炎症性疾病，疾病发展过程伴有持续的气流受限致肺功能通气障碍，病理过程主要表现为慢性支气管炎及肺气肿，气管、支气管黏膜及周围组织慢性非特异性炎症以及终末细支气管远端气道破坏后阻塞性肺气肿形成[1]。临床上对于慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的治疗方案较为一致，但部分临床缓解的患者由于在急性加重期治疗后病情在一段时间内相对稳定，放弃进一步巩固治疗而致使症状反复及肺功能恶化。如何有效地对临床缓解的 COPD 患者进行巩固及预防治疗，临床上尚存一定争议。有研究[2]发现大环内酯类药物除抑菌杀菌作用外，其独立的抗炎和免疫调节作用，对于慢性气道炎症性疾病有显著疗效。近年来，有多篇关于 14 元环大环内酯药物罗红霉素小剂量长期用于稳定期 COPD 治疗取得良好效果的报道[3-13]，但大多样本量较小，方法学质量较低，观察的结局指标不尽一致。本文旨在对近年来长期使用小剂量罗红霉素治疗稳定期 COPD 患者的随机对照试验 (Randomized controlled trial，RCT) 进行系统评价，以期为罗红霉素治疗稳定期 COPD 患者的临床疗效提供可靠依据。

1　资料与方法

1.1　研究纳入标准

(1) 研究类型：已公开发表的 RCT，仅限中、英文文献

(2) 研究对象：符合中华医学会 COPD 诊治指南[14] 或世界卫生组织 (WHO)制定的 COPD 全球诊治指南[15] 的诊断标准。排除有哮喘病史、过敏体质者、4 周内有急性发作使用抗生素或全身性使用激素的患者、活动性肺结核患者、近期有心肌梗死或不稳定心律失常等需药物治疗患者、对罗红霉素有严重不良反应者、不愿意配合及完全不能交流的患者。

(3) 干预措施：试验组给予小剂量罗红霉素加常规治疗，对照组给予常规治疗 (氧疗、肌肉训练、健康教育、营养支持、心理疏导、调节免疫功能、中医中药治疗、口服稳定剂量茶碱类药物、吸入支气管扩张剂、急性加重期患者予以抗感染治疗合理应用糖皮质激素) 或常规治疗加安慰剂。WHO 确定了罗红霉素的限定日剂量 DDD 为 0.3g/d，本文将罗红霉素使用日剂量 <0.3g/d 定义为小剂量罗红霉素。“长期”为疗程≥ 3 个月。

(4) 结局指标：肺功能、6min 步行距离、生活质量评分、呼吸困难分级、急性发作人数、炎症因子和炎症细胞、不良反应发生率。

1.2　文献排除标准

(1) 非中、英文文献；(2) 重复发表的研究；(3) 非 RCT；(4) 不完整的研究如文章结构不完整、结局指标不明确、结局指标数据不完整等。

1.3　文献检索策略

计算机检索英文数据库 PubMed 和中文数据库中国知网、维普期刊和中华医学会期刊库等，查找小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效作用研究的 RCT。中文检索词：小剂量、罗红霉素、慢性阻塞性肺疾病、稳定期。英文检索词：Low-dose、Roxithromycin、Chrionic obstrictive pulmonery disease 和 Stable。

1.4　文献筛选及资料提取

由 2 位研究者独自筛选相关文献，然后交叉核对，如意见不统一，先讨论，如还存在分歧，则再由第 3 位研究者共同参与决策。文献筛选时首先对文题和摘要进行阅览，排除明显不相关的文献后再进行全文阅读，确定是否符合纳入标准。对可纳入研究的文献进行资料采集，主要内容有：(1) 文献的基本资料：作者、文献发表年份、研究地点、样本量、干预措施、结局指标；(2) 文献的质量评价。

1.5　纳入研究的质量评价标准

纳入研究的质量评价采用改良版 Jadad 评分量表[16] 进行评分：(1) 随机序列的产生是否恰当 (0~2 分)；(2) 随机化隐藏是否恰当 (0~2 分)；(3) 研究所采用的盲法是否恰当 (0~2 分)；(4) 是否描述退出与撤出情况 (0~1 分)。对纳入研究的质量进行评分，总分为 7 分，其中 1~3 分为低质量研究，4~7 分的为高质量研究。

1.6　统计学分析

采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。其中计数资料采用比值比 (Odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95%*CI*) 为效应量，计量资料则采用均数差 (mean difference, MD) 和 95%*CI* 为效应量。对纳入研究异

质性检验采用 χ^2 检验，当 P>0.1，I^2<50% 时，表示各纳入研究间无统计学异质性，选择固定效应模型 (fixed effect model) 进行 Meta 分析；当 $P \leqslant 0.1$，$I^2 \geqslant 50\%$ 时，采用随机效应模型 (random effect model) 进行 Meta 分析。

2　结果

2.1　文献检索结果

根据设定的检索策略共检索出长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效作用研究的相关文献 369 篇，按照纳入标准筛选，共有 11 篇 [3-13]RCT 研究纳入 Meta 分析。文献检索的经过和筛选流程见图 1。

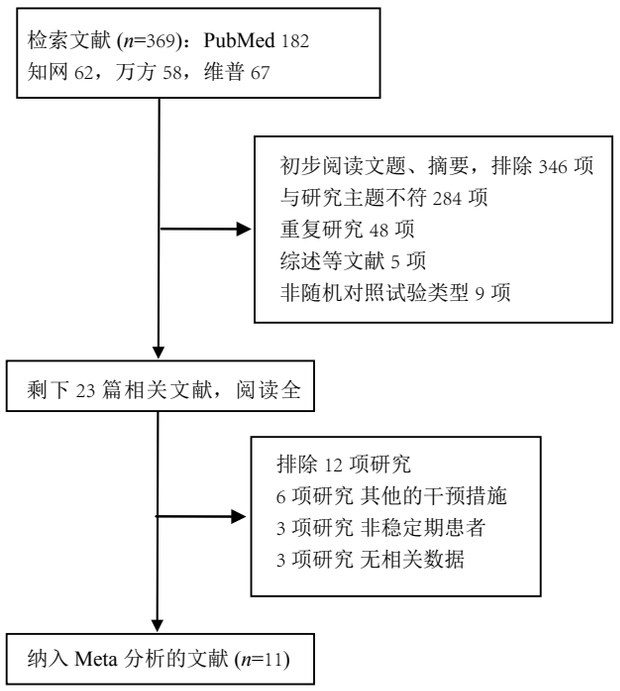


图 1　文献筛选流程图

Fig. 1　The flow chart of literature screening

2.2　纳入研究的基本情况

文献均为中文文献，发表年限从 2005—2017 年，疗程 3~12 月。试验组为常规治疗加罗红霉素，对照组为常规治疗或常规治疗加安慰剂，共纳入 925 例稳定期 COPD 患者，试验组 462 例，对照组 463 例。纳入文献的基本情况见表 1。

①肺功能 [FEV1、FEV1/FVC(%)、FEV1 占预计值百分比]；② 6min 步行距离；③生活质量评分；④呼吸困难评分；⑤急性发作人数；⑥痰量；⑦炎症因子 (血中、痰中 γ-INF、IL-8、TNF-α 检测 / 血清 CRP) ⑧不良反应；⑨血气分析。

2.3　文献质量评价

纳入研究的 11 篇文献采用改良版的 Jadad 评分量表 [16] 进行方法学质量评定，所有文献分组时都只提了“随机”两字，未给具体的分组方法，未进行随机化隐藏，只有 1 篇文献 [12] 提到了“盲法”两字，4 篇文献 [3,6,11,13] 对撤出情况作了具体说明，纳入的研究均为低质量文献。质量评价结果见表 2。

2.4　发表偏倚评价

采用 Stata 12.0 软件 Begg 检验法对纳入的 11 篇研

表 1　纳入研究的基本情况

Tab. 1　Basic characteristics of included studies

研究	地点	样本量 /(T/C)	平均年龄 /(T/C 岁)	平均病程 /(T/C 年)	干预措施		疗程 / 月	结局指标
					试验组	对照组		
郑永刚 2015[3]	中国	56/57	67/64	12.15/15.25	常规治疗 + 罗红霉素，西安德天缓释胶囊，po，0.15g/d	常规治疗	6	①②③④⑧
唐宇虹 2017[4]	中国	48/47	68.14/67.92	11.5/11.2	常规治疗 + 罗红霉素，西安德天缓释胶囊，po，0.15g/d	常规治疗	6	①②③
郑瑞兵 2016[5]	中国	22/23	未报告	未报告	常规治疗 + 罗红霉素，浙江维康软胶囊，po，0.15g/d	常规治疗	10	⑦
郭庆荣 2014[6]	中国	35/35	62.46/62.98	5.67/5.58	常规治疗 + 罗红霉素，扬子江，po，0.15g/d	常规治疗	3	①②④⑧
徐峰 2005[7]	中国	50/50	62.35*	18.12*	常规治疗 + 罗红霉素，扬子江，po，0.15g/d	常规治疗	6	①②③④⑤⑥
赵年 2013[8]	中国	40/40	65*	未报告	常规治疗 + 罗红霉素，po，0.15g/d	常规治疗	12	①③
甘秀勤 2009[9]	中国	34/34	67.3*	未报告	常规治疗 + 罗红霉素，扬子江，po，0.15g/d	常规治疗	6	①②③⑤
曾瑜 2013[10]	中国	37/37	67.52*	20.51*	常规治疗 + 罗红霉素，po，0.15g/d	常规治疗	6	①③④⑤⑥
刘健群 2010[11]	中国	50/50	未报告	未报告	常规治疗 + 罗红霉素，po，0.15g/d	常规治疗	6	①⑤⑦⑧
董菊 2013[12]	中国	50/50	71.25*	15.12*	常规治疗 + 罗红霉素，江苏恒瑞，po，0.15g/d	常规治疗 + 安慰剂	6	①②④
周伟雄 2012[13]	中国	40/40	67.3*	17.5*	常规治疗 + 罗红霉素，po，0.15g/d	常规治疗	12	①④⑤⑥⑧⑨

T/C：试验组 / 对照组；“*”：只报告了总体平均数，未分别报告试验组和对照组的平均数

表 2　文献质量评价结果

Tab. 2　Quality evaluation of included studies

实验名称	随机分配	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad 评分
郑永刚 2015[3]	不清楚	未使用	不恰当	描述	2
唐宇虹 2017[4]	不清楚	未使用	不恰当	未描述	1
郑瑞兵 2016[5]	不清楚	未使用	不恰当	未描述	1
郭庆荣 2014[6]	不清楚	未使用	不恰当	描述	2
徐峰 2005[7]	不清楚	未使用	不恰当	未描述	2
赵年 2013[8]	不清楚	未使用	不恰当	未描述	1
甘秀勤 2009[9]	不清楚	未使用	不恰当	未描述	1
曾瑜 2013[10]	不清楚	未使用	不恰当	未描述	1
刘健群 2010[11]	不清楚	未使用	不恰当	描述	2
董菊 2013[12]	不清楚	未使用	不清楚	未描述	2
周伟雄 2012[13]	不清楚	未使用	不恰当	描述	2

究文献进行发表偏倚检测，肺功能、6min 步行距离、生活质量评分、呼吸困难分级等结局指标的 $Pr > |z|$ 分别等于 0.222、0.133、0.452 和 0.06，根据 $Pr > |z|$ 值大于 0.05，结果无统计学意义，不存在明显的发表偏倚标准判断本 Meta 分析的 11 篇研究文件不存在明显的发表偏倚。

2.5　Meta 分析结果

2.5.1　肺功能

纳入了 10 篇 [3,4,6-13] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者肺功能作用研究的文献，文献间存在较大的异质性 ($P < 0.00001$, I^2=95%)，Meta 分析采用随机效应模型，Meta 分析结果显示罗红霉素组可以改善患者的肺功能 (MD=0.81, 95%*CI*: 0.45~1.17, $P < 0.0001$)。根据肺功能指标不同分为 FEV1、FEV1/FVC(%)、FEV1 占预计值百分比 3 个亚组，结果显示 FEV1 亚组中罗红霉素组的第 1 秒用力呼气量多于对照组，差异有统计学意义 (MD=0.19, 95%*CI*: 0.08~0.31, P=0.001)；FEV1/FVC(%) 亚组中罗红霉素试验组第 1 秒用力呼气量占用力肺活量的百分比高于对照组，差异有统计学意义 (MD=9.97, 95%*CI*: 5.94~13.99, $P < 0.00001$)；FEV1 占预计值百分比即第 1 秒用力呼气量占预计值的百分比亚组中罗红霉素组高于对照组，差异有统计学意义 (MD=8.03, 95%*CI*: 2.16~13.90, P=0.007)(图 2)。

2.5.2　6min 步行距离试验

纳入了 6 篇 [8-9,11-13,15] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者 6min 步行距离试验的文献，文献间存在较大的异质性 ($P < 0.00001$, I^2=99%)，Meta 分析采用随机效应模型，结果显示罗红霉素组患者

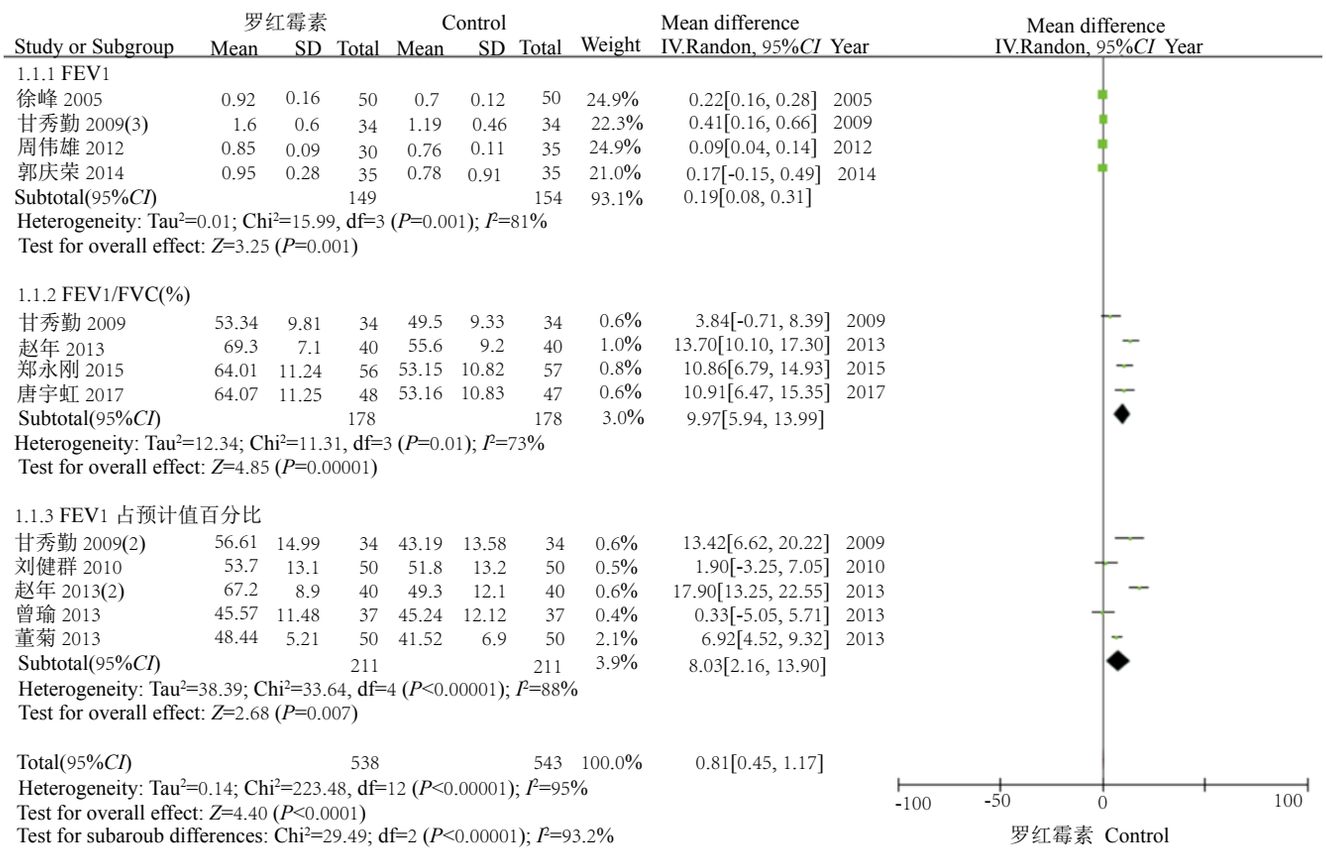


图 2　两组肺功能比较的森林图

Fig. 2　Forest plot of pulmonary function

的 6min 步行距离大于对照组，差异有统计学意义 (MD=37.08, 95%*CI*: 13.83~60.33, *P*=0.002)(图 3)。

2.5.3　生活质量评估

纳入了 6 篇 [3-4,7-10] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者生活质量影响的文献，文献间存在较大的异质性 (*P* ＜ 0.00001, I^2=99%)，Meta 分析采用随机效应模型。根据采用的问卷和调查表形式分为 SF-36 和 SG RQ 两个亚组，其中 36 条目健康调查表 (SF-36)[17] 总评分越高，提示生活质量越好；圣乔治医院呼吸问题调查问卷 (SG RQ)[18] 得到的总分值越大，对生活影响越严重。结果显示 SF-36 亚组中罗红霉素组的总得分高于对照组，差异有统计学意义；SG RQ 亚组中两组的总分值差异无统计学意义 (MD=10.66, 95%*CI*: 8.69~12.63, *P* ＜ 0.00001; MD=-10.10, 95%*CI*: -21.45~1.25, *P*=0.08)，见图 4。

2.5.4　呼吸困难分级

纳入了 6 篇 [3,6-7,10-11,13] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者呼吸困难影响的文献，文献间存在较大的异质性 (*P* ＜ 0.00001, I^2=97%)，Meta 分析采用随机效应模型。结果显示罗红霉素试验组的呼吸困难分级低于对照组，差异有统计学意义 (MD=-1.22, 95%*CI*: -1.89~-0.55, *P*=0.00004)，见图 5。

2.5.5　急性发作人数

纳入了 5 篇 [7,9-11,13] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者急性发作人数影响的文献，文献间没有较大的异质性 (*P*=0.46, I^2=0)，Meta 分析采用固定效应模型。结果显示罗红霉素试验组的急性发作人数少于对照组，差异有统计学意义 (OR=0.23, 95%*CI*: 0.15~0.36, *P* ＜ 0.00001)，见图 6。

2.5.6　痰量

纳入了 3 篇 [7,10,13] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者痰量影响的文献，文献间有较大的异质性 (*P* ＜ 0.00001, I^2=99%)，Meta 分析采用随机效应模型，结果显示两组患者的痰量无显著差异 (MD=-6.26, 95%*CI*: -15.81~3.28, *P*=0.20)，见图 7。

2.5.7　炎症

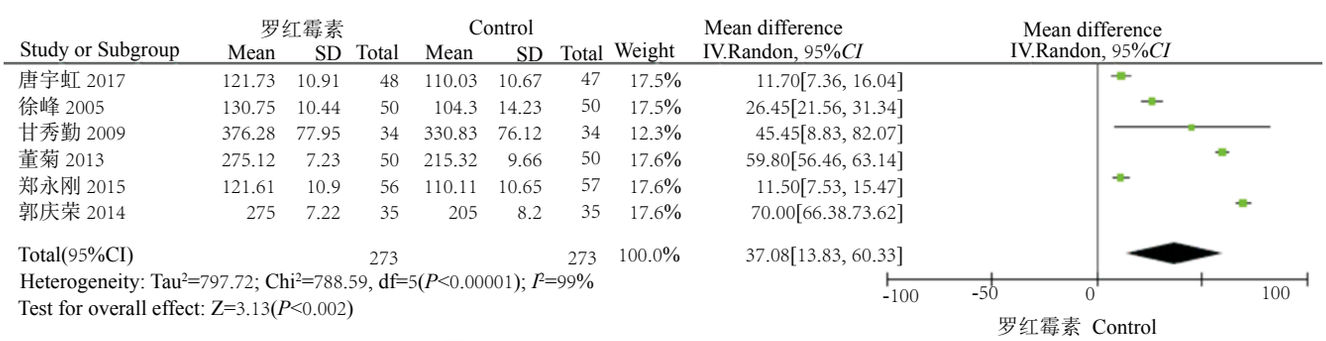


图 3　两组 6min 步行距离比较的森林图

Fig. 3　Forest plot of six-minute walk test

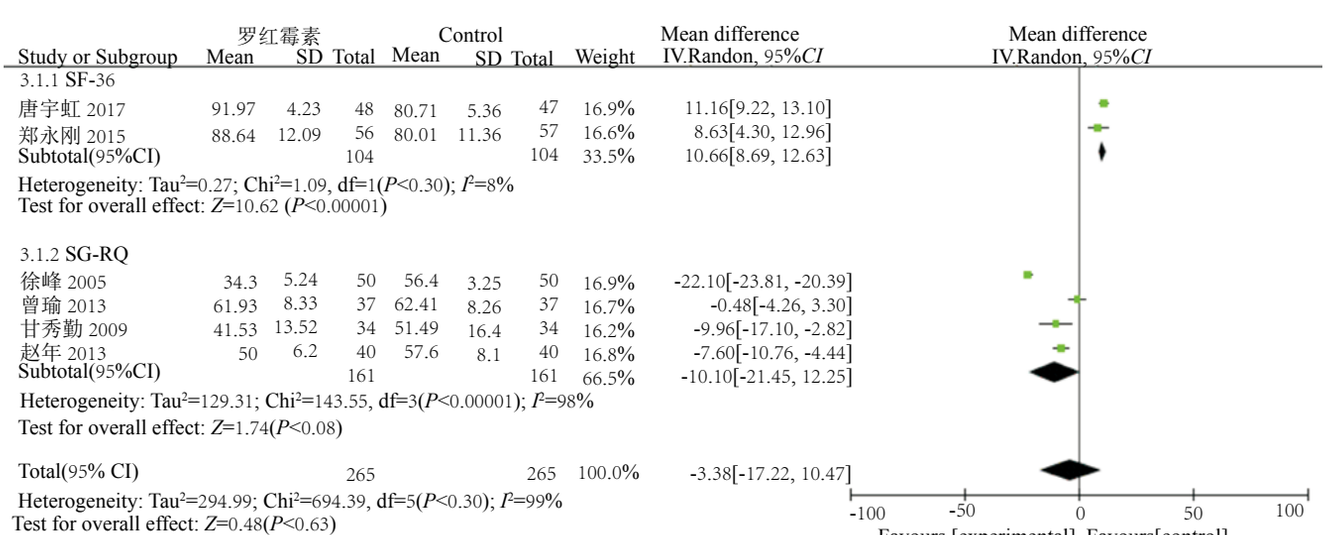


图 4　两组生活质量比较的森林图

Fig. 4　Forest plot of the quality of life

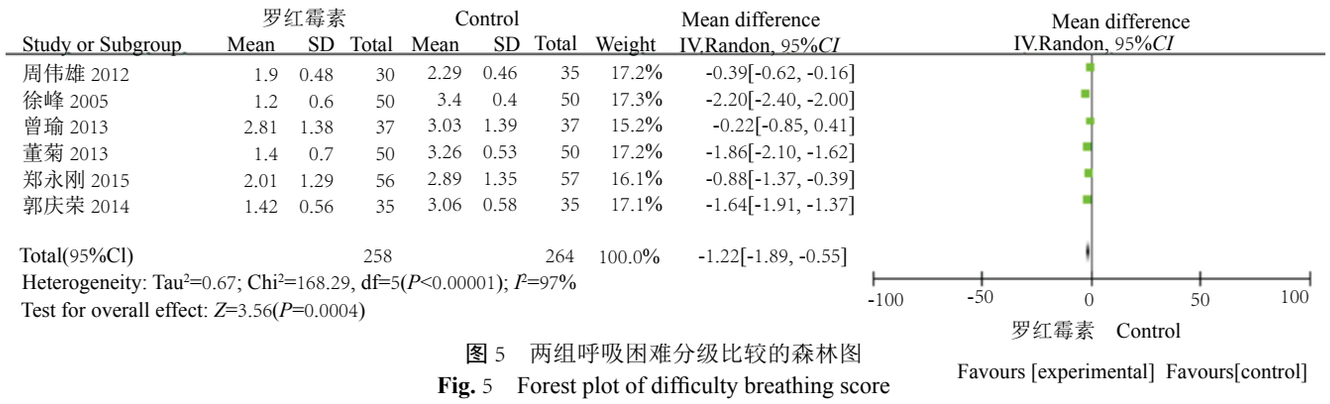


图 5　两组呼吸困难分级比较的森林图

Fig. 5　Forest plot of difficulty breathing score

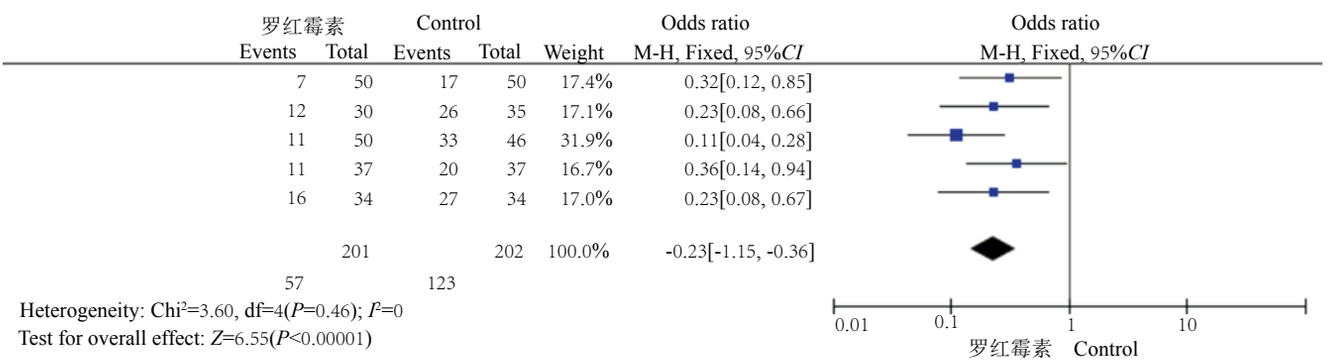


图 6　两组急性发作人数比较的森林图

Fig. 6　Forest plot of patients of exacerbations

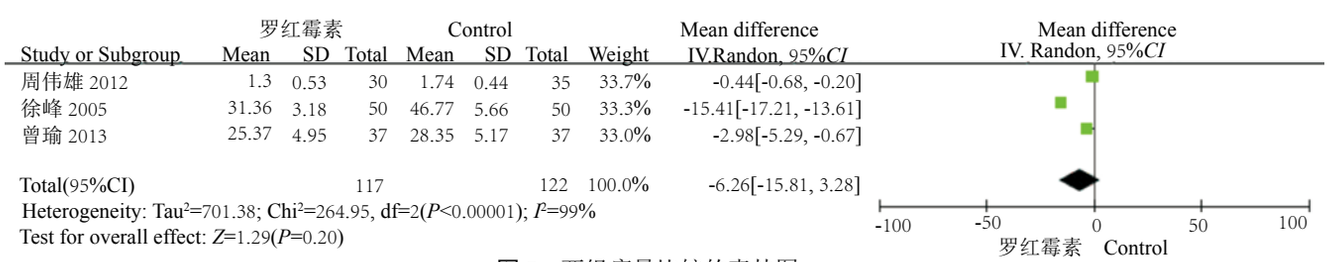


图 7　两组痰量比较的森林图

Fig. 7　Forest plot of sputum volume

纳入了 1 篇 [5] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者炎症影响的文献，文献间有较大的异质性，Meta 分析采用随机效应模型。结果显示罗红霉素试验组患者血清细胞因子和痰细胞因子 γ-INF、IL-8 和 TNF-α 均低于对照组，罗红霉素组的炎症细胞数 (白细胞计数、中性粒细胞计数) 少于对照组，差异有统计学意义 (图 8~10)。

2.5.8　不良反应

纳入了 4 篇 [3,6,11,13] 有关长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者发生不良反应的文献，文献间没有较大的异质性 (P=0.80, I^2=0)，Meta 分析采用固定效应模型，结果显示两组的不良反应发生率无显著差异 (OR=2.75, 95%*CI*: 0.94~8.06, P=0.06)，见图 11。

3　讨论

慢性阻塞性肺疾病的实质是气道内以中性粒细胞、巨噬细胞为主的慢性非特异性炎性反应，当中性粒细胞、巨噬细胞被激活后会释放大量细胞因子和炎性介质，这些细胞因子和炎性介质会共同参与气道炎症的形成，长期甚至损害气道组织、肺泡；气道炎症致使气道壁反复发生损伤和修复，从而形成瘢痕，进而引起气道内气流受限和肺气肿的发生。而慢性阻塞性肺疾病的病变基础之一就是气道炎症，因此，预防和治疗慢性阻塞性肺疾病的重点是有效控制慢性气道炎症 [19]。稳定期慢性阻塞性肺病治疗

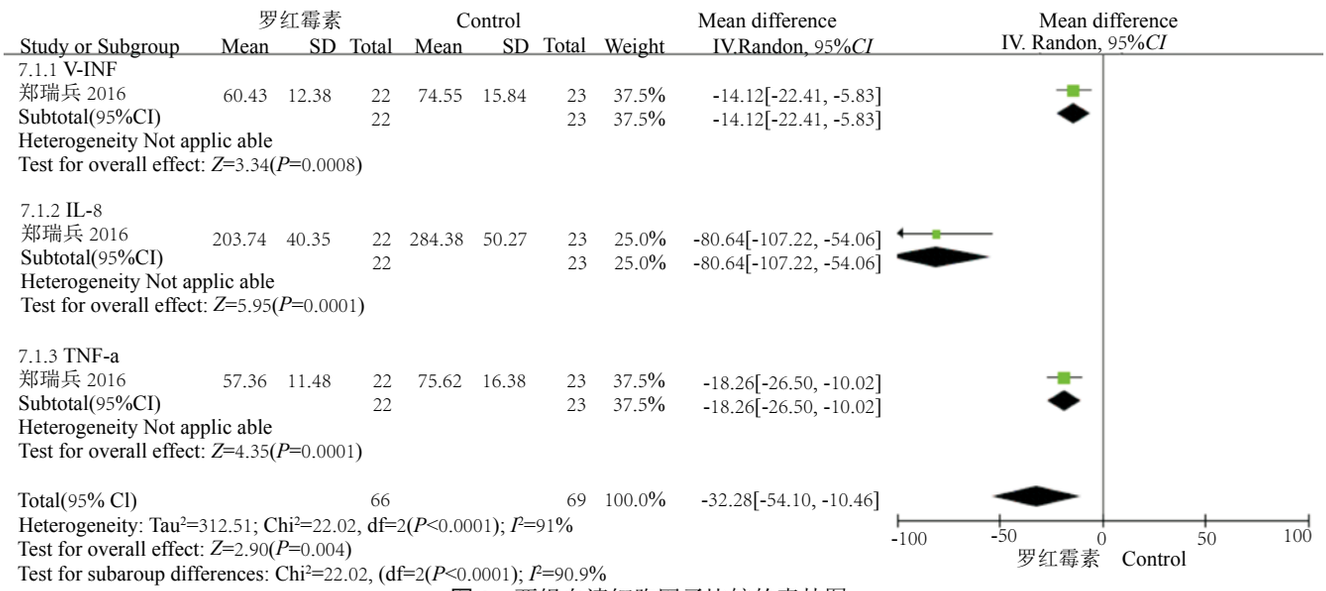


图 8　两组血清细胞因子比较的森林图

Fig. 8　Forest plot of the serum cytokines

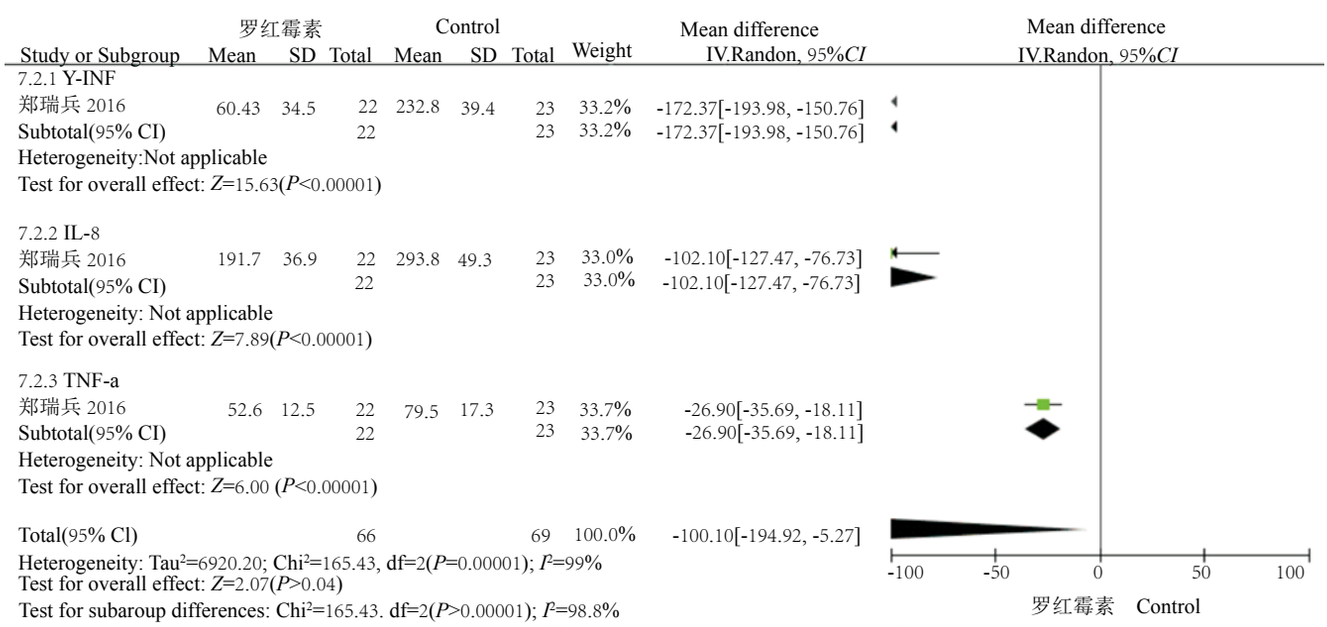


图 9　两组痰细胞因子比较的森林图

Fig. 9　Forest plot of the sputum cytokines

的目的是预防和控制症状，缓解或阻止肺功能下降，提高运动耐力以及生活质量。有研究表明，大环内酯类抗生素不仅具有抑菌杀菌作用，还可有效控制炎症反应进而抑制炎症介质和细胞因子的释放，同时可抑制气道黏液分泌，调节氧化 / 抗氧化系统及免疫功能 [20-21]。有大量临床试验充分证实，14 元环大环内酯类药物罗红霉素对慢性阻塞性肺疾病治疗有效，小剂量罗红霉素能有效缓解稳定期 COPD 患者的呼吸困难、减少呼吸道分泌物等呼吸系统临床症状，并能够有效提高患者的肺功能，减少急性发作频率，明显改善患者的生活质量 [3-13]。

本 Meta 分析共纳入了 11 项随机对照试验，均描述了两组基线资料，故发表偏倚风险较小。根据异质性检验选择了合适的统计效应模型，但由于各试验组之间药物剂型及观察时点不同等差异，仍不可避免存在不同质的情况；另纳入文献均为国内文献，样本量过小，质量偏低，导致异质性较大。

Meta 分析结果显示，长期小剂量罗红霉素有利

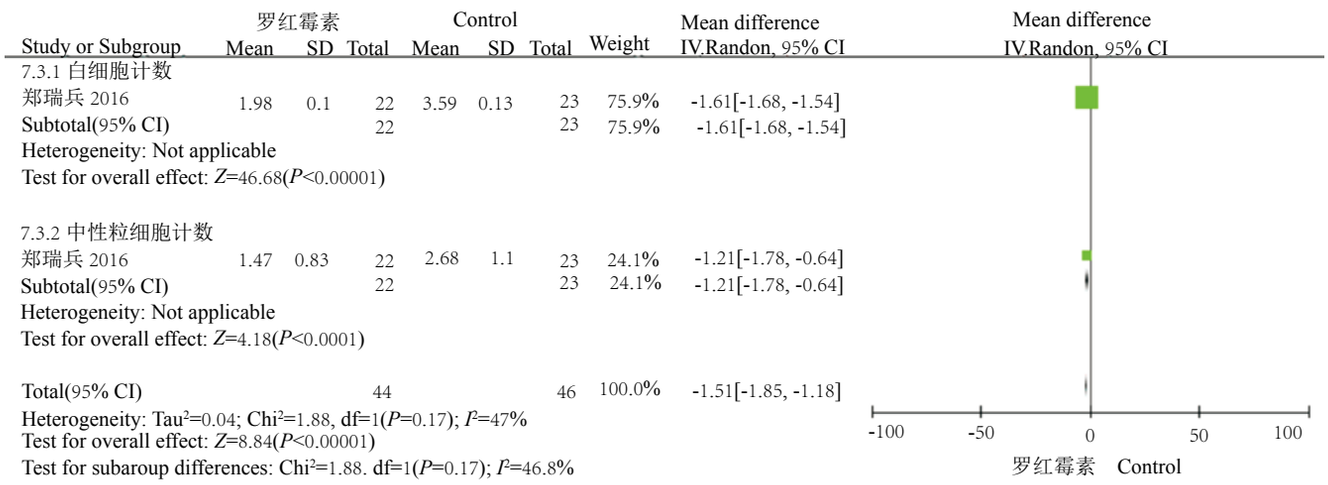


图 10　两组痰炎症细胞比较的森林图

Fig. 10　Forest plot of sputum leukocyte, neutrophil count

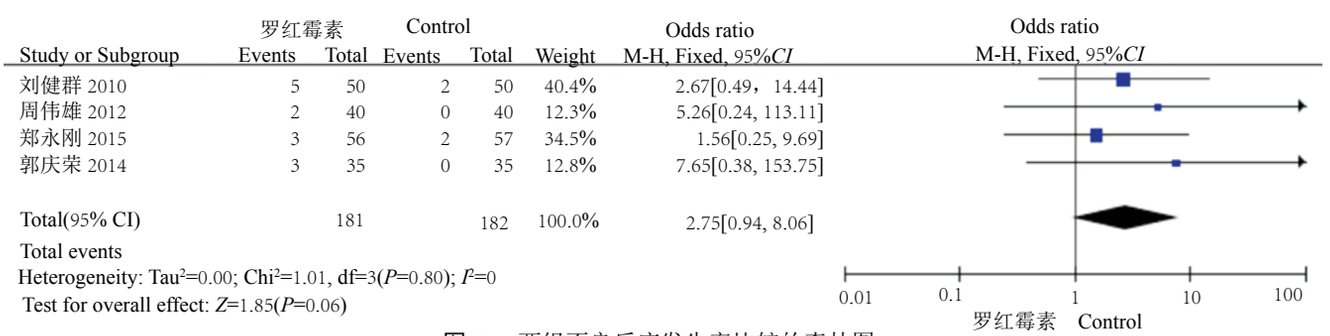


图 11　两组不良反应发生率比较的森林图

Fig. 11　Forest plot of adverse reactions

于改善稳定期 COPD 患者的肺功能、生活质量；延长 6min 步行距离，提高患者的运动耐力；缓解呼吸困难；减少急性发作人数、炎症因子和炎症细胞。痰量结局指标纳入了 3 项 RCT[7,10,13]，3 项 RCT 均报告了试验组与对照组的治疗前后两组痰量值，差异有统计学意义，但合并效应量结果显示罗红霉素虽可改善稳定期 COPD 患者的痰量，但与对照组相比，差异无统计学意义，与单个 RCT 研究结果不一致。推测这可能与纳入的研究数量少及疗程不一有关。

本 Meta 分析存在以下局限性：(1) 各研究未报告具体的随机分组方法，未实施随机化隐藏，盲法缺失；(2)COPD 稳定期的诊断标准、结局指标肺功能及生活质量的评价方法不同；(3) 罗红霉素使用剂量、剂型及生产企业不一；(4) 疗程不完全一致。

综上所述，本 Meta 分析显示，长期小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者有显著疗效，未见明显副作用 。但因本研究中各疗程长短不一，未做患者停药后各指标的观察，不能判断罗红霉素对于稳定期 COPD 患者的更长期有益作用的持续时间。因此，尚需开展更多大样本、多中心、高质量的 RCT，纳入对罗红霉素使用时间及剂量、不良反应等的观察，在研究期间动态观察各指标及延长观察时间以取得更确切的资料，为罗红霉素的使用确定合理的使用剂量及时间，深入、全面地评价小剂量罗红霉素对稳定期 COPD 患者的临床疗效。

参 考 文 献

[1] 葛均波主编 . 内科学 [M]. 北京 : 人民卫生出版社 , 2013: 21-27.

[2] Crosbie P A, Woodhead M A. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatror airway diseases[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(14): 171-181.

[3] 郑永刚 , 李霞 . 罗红霉素维持治疗稳定期 COPD 的探讨 [J]. 中国医学创新 , 2015, 12(10): 150-152.

[4] 唐宇虹 . 罗红霉素治疗 COPD 稳定期的效果研究 [J]. 中国处方药 , 2017, 15(9): 96-97.

[5] 郑瑞兵 , 彭卫东 . 罗红霉素治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道炎症疗效观察 [J]. 药物与临床 , 2016, 19(7): 1334-1336.

[6] 郭庆荣 , 白冰 . 小剂量罗红霉素联合呼吸功能训练治疗

慢性阻塞性肺疾病的疗效 [J]. 中国现代药物应用 , 2014, 8(17): 137-138.

[7] 徐峰 , 徐作军 , 梁希军 . 小剂量罗红霉素增加稳定期慢性阻塞性肺疾病常规治疗疗效的研究 [J]. 国外医学呼吸系统分册 , 2005, 25(11): 804-807.

[8] 赵年 , 卢旭东 , 陆益民 . 小剂量罗红霉素治疗稳定期 COPD 疗效观察 [J]. 航空航天医学杂志 , 2013, 24(11): 1376-1377.

[9] 甘秀勤 , 凌文锋 , 冯刚松 . 小剂量罗红霉素治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 34 例疗效观察 [J]. 海南医学 , 2009, 20(9): 34-36.

[10] 曾瑜 , 林健濂 , 黎俏琴 . 长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床价值分析 [J]. 中国实用医药 , 2013, 8(33): 165-166.

[11] 刘健群 , 刘雪白 , 姜晶 , 等 . 长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制 , 2010, 18(1): 66-68.

[12] 董菊 , 严锦兰 , 朱琼 , 等 . 长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察 [J]. 当代医学 , 2013, 19(17): 42-44.

[13] 周伟雄 , 许婷 , 吴北林 , 等 . 长期小剂量罗红霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. 中国现代药物应用 , 2012, 6(20): 3-4.

[14] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 . 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志 , 2007, 30(1): 8-17.

[15] Pauwels R A, Buist A S, Calverley P M, *et al*. Global strategy for the diagnosis.management and prevention of chonic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO gobal initiative for chronnic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary[J]. *Am J Respir CRIT Care Med*, 2001, 163(5): 1256-1276.

[16] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

[17] 许军 , 胡敏燕 , 杨云滨 , 等 . 健康测量量表 SF-36[J]. 中国行为医学科学 , 1999, 8(2): 150-152.

[18] Jone P W, Quirk F H, Baveystock C M, *et al*. The ST george's respiratory questionnaire[J]. *Respir Med*, 1991, 85(Suppl B): 25-31.

[19] 王吉耀 . 内科学 [M]. 北京 : 人民卫生出版社 , 2005: 36-42.

[20] Mark H, Gotfried M D, FCCP. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD[J]. *Chest*, 2004, 125(2): 52-61.

[21] Swords W E, Rubin B K. Macrolide antibiotics bacterial