

长期低剂量克拉霉素治疗慢性鼻窦炎疗效和安全性的Meta分析



王亚华, 黄川生, 张智慧, 郭新红, 彭 曦

石河子大学第一附属医院药学部 (新疆石河子 832008)

【摘要】目的 系统评价长期低剂量克拉霉素治疗慢性鼻窦炎 (CRS) 的疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库及临床试验注册库中低剂量克拉霉素治疗 CRS 的随机对照试验 (RCT), 检索时限为建库至 2025 年 1 月 21 日, 采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 31 项 RCT, 治疗组在总有效率 [OR=4.31, 95%CI (3.30, 5.63)], SNOT-20 评分 [MD=-1.64, 95%CI (-3.20, -0.08)], Lund-Kennedy 评分 [MD=-1.17, 95%CI (-1.55, -0.79)], Lund-Mackay 评分 [MD=-1.38, 95%CI (-1.84, -0.92)], VAS 评分 [MD=-1.11, 95%CI (-1.50, -0.72)] 改善方面优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而两组在不良反应发生率 [OR=1.12, 95%CI (0.74, 1.70)], 复发率 [OR=0.73, 95%CI (0.39, 1.37)] 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 现有证据表明, 长期低剂量克拉霉素治疗 CRS 具有较好临床疗效, 但仍需更多高质量、大样本的 RCT 予以验证。

【关键词】 慢性鼻窦炎; 低剂量克拉霉素; 安全性; 有效性; Meta 分析

【中图分类号】 R765.4+1 **【文献标识码】** A

Meta-analysis of the efficacy and safety of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis

WANG Yahua, HUANG Chuansheng, ZHANG Zhihui, GUO Xinhong, PENG Xi

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832008, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: HUANG Chuansheng, Email: 13779211612@163.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of low-dose clarithromycin for CRS were collected from CNKI, WanFang, VIP, PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library databases, and the clinical trial registration platform from database inception to January 21, 2025. Meta-analysis was performed by RevMan 5.4.1 software. **Results** A total of 31 RCTs were included. The treatment group showed superior results compared to the control group in terms of overall effectiveness [OR=4.31, 95%CI (3.30, 5.63)], SNOT-20 scores [MD=-1.64, 95%CI (-3.20, -0.08)], Lund-Kennedy scores [MD=-1.17, 95%CI (-1.55, -0.79)], Lund-Mackay score [MD=-1.38, 95%CI (-1.84, -0.92)], and VAS scores [MD=-1.11, 95%CI (-1.50, -0.72)], with statistically significant differences ($P < 0.05$). However,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501046

基金项目: 石河子大学医学院第一附属医院院级课题青年基金 (QN202125)

通信作者: 黄川生, 副主任药师, Email: 13779211612@163.com

there was no statistically significant difference between the two groups in terms of adverse event rate [OR=1.12, 95%CI (0.74, 1.70)] and recurrence rate [OR=0.73, 95%CI (0.39, 1.37)] ($P>0.05$). **Conclusion** Current evidence suggests that long-term low-dose clarithromycin treatment for CRS has good clinical efficacy, though further validation through high-quality, large-scale RCTs remains necessary.

【Keywords】 Chronic rhinosinusitis; Low-dose clarithromycin; Safety; Efficacy; Meta-analysis

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是耳鼻咽喉头颈外科的常见病, 我国 CRS 总体患病率为 8%^[1]。长期口服低剂量克拉霉素被广泛用于 CRS 的治疗, 但国内外相关指南均对长期低剂量克拉霉素的推荐强度存在差异, 且高质量随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 相对匮乏, 导致其循证医学证据尚不充分。长期使用抗菌药物不仅可能诱发细菌耐药性, 还会增加抗菌药物临床管理的难度。尽管既往已有针对大环内酯类药物治疗成人 CRS 的系统评价, 但随着近年来新的 RCT 研究的陆续发表, 有必要对现有证据进行更新和完善^[2-6]。因此, 本研究拟对长期低剂量克拉霉素治疗 CRS 的有效性和安全性进行系统分析, 旨在为临床合理用药提供循证依据, 同时为抗菌药物的规范化管理提供科学支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1) 研究对象: CRS 包括 CRS 不伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 或 CRS 伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)。(2) 研究类型: 国内外公开发表的 RCT, 语种限定为中文和英文。(3) 干预措施: 对照组: 鼻用糖皮质激素 (如布地奈德、氟替卡松等)、鼻腔冲洗 (生理盐水或高渗盐水) 或空白对照 (不进行任何治疗); 治疗组: 在对照组的基础上加用克拉霉素口服制剂 250 mg, 给药周期为 12 周。(4) 结局指标: 主要结局指标: ①临床总有效率; ②不良反应发生率。次要结局指标: ①鼻腔鼻窦结局测试 20 (sino-nasal outcome test-20, SNOT-20) 量表评分; ②鼻内镜检查 Lund-Kennedy 评分; ③鼻窦 CT 扫描 Lund-Mackay 评分; ④视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分; ⑤复发率。

1.1.2 排除标准

①动物实验、体外实验研究或正在进行的、

已经终止的临床试验研究; ②综述、会议论文; ③研究对象年龄小于 18 岁; ④合并感染的患者; ⑤同时使用其他抗微生物药物的患者。

1.2 文献检索策略

通过计算机检索中国知网、万方医学网、维普数据库、临床试验注册库、PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库。搜集自建库起至 2025 年 1 月 21 日发表的克拉霉素治疗 CRS 的 RCT。中文检索词为克拉霉素、鼻窦炎等; 英文检索词包括 Clarithromycin、Rhinosinusitis、Chronic rhinosinusitis、Sinusitis 等。

1.3 文献筛选与资料提取

根据纳入与排除标准, 由两名研究人员独立完成文献的检索与筛选, 并对纳入的文献进行资料数据提取及质量评价。如有差异, 则经讨论或请第三方协助解决。提取数据包括: 文题、发表时间、作者信息、患者年龄、样本量、给药疗程、干预措施、与结局指标相关的数据等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

依据 Cochrane 系统评价手册进行文献偏倚风险评估, 对文献的选择偏倚、测量偏倚、实施偏倚、随访偏倚、报告偏倚以及其他偏倚作出判断。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。计数资料用比值比 (OR), 计量资料用均数差值 (MD), 并分别计算其 95% 置信区间 (95%CI)。采用 Q 检验判断异质性, 若 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$, 表明异质性较小, 采用固定效应模型; 若 $P\leq 0.1$, $I^2>50\%$, 表明异质性较大, 采用随机效应模型, 并进一步行敏感性分析以探索异质性来源。采用漏斗图和 Begg's 检验评估发表偏倚, 使用试验序贯分析 (trial sequential analysis, TSA) 进行 Meta 分析所需样本量估算。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初筛获得文献 1 973 篇, 根据纳入排除标准

经层层筛选,最终纳入 31 篇 RCT^[2-32],文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征及偏倚风险评价

纳入的 31 篇文献涉及 2 911 例患者,其中试验组 1 482 例,对照组 1 429 例,疗程均为 3 个月,其余特征见表 1。纳入的 18 篇文献^[3-6, 9, 13-15, 17-22, 25, 28, 30-31]详细说明了随机分配方法;29 篇文献^[2, 5-32]均未说明研究实施的盲法;4 篇文献^[3-5, 27]明确说明了对结果评价实施的盲法;随访偏倚中,6 篇^[2-6, 30]未对缺失原因进行足够详细的描述;1 篇文献^[21]未选择性报告;31 篇文献^[2-32]均未对分配隐藏方法及其他偏倚进行描述(附件图 1)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 主要结局指标

2.3.1.1 临床总有效率

21 篇文献^[8-11, 13-20, 22-24, 27-32]对临床总有效率进行了评价,研究间无统计学异质性($P=0.79$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行统计分析。结果显示,治疗组在总有效率 $[OR=4.31, 95\%CI(3.30, 5.63)]$ 方面显著优于对照组,差异有统计学意义(附件图 2)。基于鼻息肉状态和手术状态对有效率进行亚组分析,结果显示克拉霉素组可显著提高 CRSsNP、CRSwNP、CRSwNP 术后患者的总有效率($P<0.01$),亚组间异质性检验均无统计学意义,提示克拉霉素疗效在不同亚

型患者中无显著差异(表 2)。

2.3.1.2 不良反应发生率

14 篇文献^[2-5, 8, 10, 13, 17, 20-21, 25, 27, 30, 32]报道了不良反应发生率,研究间无统计学异质性($P=0.39$, $I^2=6\%$),采用固定效应模型进行统计分析。结果显示,治疗组不良反应发生率与对照组差异无统计学意义 $[OR=1.12, 95\%CI(0.74, 1.70)]$,见附件图 3。

2.3.2 次要结局指标

4 篇文献以 SNOT-20 评分^[2, 4-5, 12]、11 篇文献以鼻内镜检查 Lund-Kennedy 评分^[2, 4-7, 9, 12, 17, 25-26, 31]、9 篇文献以鼻窦 CT 扫描 Lund-Mackay 评分^[4, 10, 13, 16-17, 24-25, 27, 30]。VAS 评分中,共有 25 篇报告了不同类型的症状评分(鼻塞、头痛等),其中 9 篇文献以 VAS 评分(总体症状评分)^[5-6, 8, 13-14, 17, 25-26, 30]、3 篇文献以复发率^[3, 14, 17]、3 篇文献以实验室相关炎症指标(IL-6 水平^[7, 15, 22]、IL-8 水平^[7, 22])为次要结局指标。结果显示,治疗组在用药 3 个月后复发率 $[OR=0.73, 95\%CI(0.39, 1.37)]$ 方面与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),见附件图 4;而在 SNOT-20 评分 $[MD=-1.64, 95\%CI(-3.20, -0.08)]$ 、鼻内镜检查 Lund-Kennedy 评分 $[MD=-1.17, 95\%CI(-1.55, -0.79)]$ 、鼻窦 CT 扫描 Lund-Mackay 评分 $[MD=-1.38, 95\%CI(-1.84, -0.92)]$ 、VAS 评分 $[MD=-1.11, 95\%CI(-1.50, -0.72)]$ 、IL-6 水平 $[MD=-4.27, 95\%CI(-5.54, -3.00)]$ 、IL-8 水平 $[MD=-63.12, 95\%CI(-69.08, -57.16)]$ 方面显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表 3。

2.4 敏感性分析

采用逐步剔除文献的方法对总有效率、不良反应发生率进行敏感性分析,所得结果与合并效应量无明显改变,表明研究结果具有较高的稳定性。

2.5 发表偏倚

对总有效率、不良反应发生率进行发表偏倚分析。漏斗图显示两侧研究不对称,可能存在发表偏倚(附件图 5)。Begg's 检验提示,总有效率和不良反应发生率均存在显著性差异($P<0.05$),纳入文献可能存在发表偏倚。

2.6 试验序贯分析

对总有效率指标进行 TSA,设定 I 类错误概率为 5.0%,统计效能 80.0%,治疗组和对照组

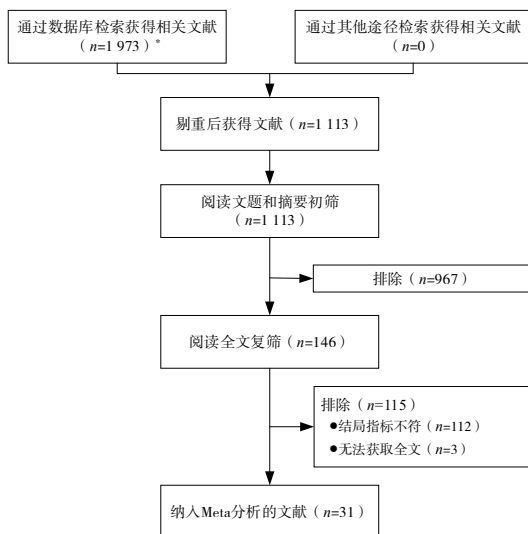


图1 文献筛选流程与结果

Figure 1. Flow chart of results and literature screening

注: *检索的数据库及检出文献数具体为中国知网($n=434$)、维普($n=442$)、万方($n=594$)、PubMed($n=113$)、Cochrane Library($n=102$)、Web of Science($n=64$)、Embase($n=224$)、临床试验注册库($n=0$)。

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included studies

研究名称	CRS类型	样本量		平均年龄 (岁)		干预对照措施			结局指标
		T	C	T	C	T	C	C	
Perot 2020 ^[2]	CRS _w NP术后	30	30	42.07 ± 9.26	43.62 ± 7.63	克拉霉素	/	/	②③④
Zeng 2019 ^[3]	CRS _s NP/CRS _w NP	94	93	35.5	37	克拉霉素+基础治疗	氟替卡松鼻喷雾剂+基础治疗	氟替卡松鼻喷雾剂+基础治疗	②⑦
Deng 2018 ^[4]	CRS _w NP	38	36	39.18 ± 14.31	38.94 ± 14.73	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	②③④⑤⑥
Varyanskaya 2014 ^[5]	CRS	22	22	46	54.9	克拉霉素+糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	②③④⑥
Zeng 2011 ^[6]	CRS _s NP	22	21	33.00 ± 11.30	32.14 ± 15.20	克拉霉素	糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	④⑥
曾伟 2022 ^[7]	CRS _s NP术后	43	43	40.12 ± 4.11	39.83 ± 4.45	克拉霉素	术后未用药	术后未用药	④⑥⑧⑨
徐华星 2021 ^[8]	CRS	57	57	51.47 ± 6.42	50.39 ± 6.28	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①②⑥
李铁宝 2021 ^[9]	CRS _w NP术后	38	38	35.94 ± 5.33	36.12 ± 5.17	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①④
谭毅 2020 ^[10]	CRS	59	59	29.4 ± 5.3	29.4 ± 5.4	克拉霉素+曲安奈德鼻喷雾剂+基础治疗	曲安奈德鼻喷雾剂+基础治疗	曲安奈德鼻喷雾剂+基础治疗	①②⑤⑥
刘纳新 2020 ^[11]	CRS	40	40	42.16 ± 8.63	41.35 ± 8.79	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①⑥
曲政茂 2020 ^[12]	CRS _s NP	54	54	36.48 ± 7.05		克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	②④⑥
郑晓彬 2020 ^[13]	CRS	30	30	44.13 ± 19.12	43.64 ± 18.43	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①②⑤⑥
汪景媛 2019 ^[14]	CRS _s NP	20	20	23.4 ± 3.7	25.1 ± 3.9	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①⑥⑦
李东波 2019 ^[15]	CRS	62	62	38.72 ± 8.14	39.15 ± 7.57	克拉霉素	/	/	①⑧
张生军 2019 ^[16]	CRS _w NP	51	51	42.8 ± 3.3	44.2 ± 2.6	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①⑤⑥
王宇娟 2019 ^[17]	CRS _w NP术后	53	53	37.15 ± 8.23	37.81 ± 8.42	克拉霉素+丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	①②④⑤⑥⑦
陈梓龙 2018 ^[18]	CRS _s NP	50	50	45.14 ± 3.27	42.37 ± 4.69	克拉霉素+基础治疗	基础治疗	基础治疗	①⑥
刘冬冬 2018 ^[19]	CRS _w NP	63	45	33.1	33.3	克拉霉素+曲安奈德鼻喷雾剂	曲安奈德鼻喷雾剂	曲安奈德鼻喷雾剂	①⑥
肖立东 2018 ^[20]	CRS	53	53	35.3 ± 6.8	35.9 ± 6.5	克拉霉素+氟替卡松鼻喷雾剂	氟替卡松鼻喷雾剂	氟替卡松鼻喷雾剂	①②
吴淑献 2018 ^[21]	CRS术后	107	106	45.14 ± 4.37	42.37 ± 7.69	克拉霉素+糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	②⑥
韩瑞华 2017 ^[22]	CRS	36	36	38 ± 1.65	39 ± 1.52	克拉霉素+曲安奈德鼻喷雾剂	曲安奈德鼻喷雾剂	曲安奈德鼻喷雾剂	①⑥⑧⑨
劳国光 2017 ^[23]	CRS _s NP	36	35	39.2 ± 6.2	39.4 ± 6.7	克拉霉素+丙酸倍氯米松气雾剂	丙酸倍氯米松气雾剂	丙酸倍氯米松气雾剂	①⑥
叶卫东 2017 ^[24]	CRS _s NP	44	42	34.6 ± 10.3	31.4 ± 9.6	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	①⑤⑥
张伟光 2017 ^[25]	CRS	64	43	/	/	克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	②④⑤⑥
向继书 2017 ^[26]	CRS	46	46	22		克拉霉素+布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	布地奈德鼻喷雾剂	③⑥
刘艳 2016 ^[27]	CRS _s NP	46	47	38.9	40.1	克拉霉素+基础治疗	基础治疗	基础治疗	①②⑤⑥
宋伟伟 2016 ^[28]	CRS	59	56	38.35 ± 4.37	38.25 ± 4.42	克拉霉素+糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	①⑥
李富民 2016 ^[29]	CRS _w NP	47	47	34.2 ± 12.9	33.7 ± 12.2	克拉霉素+曲安奈德鼻喷雾剂	曲安奈德鼻喷雾剂	曲安奈德鼻喷雾剂	①⑥
朱利红 2015 ^[30]	CRS _s NP	52	50	37.5 ± 2.3	33.4 ± 1.6	克拉霉素+基础治疗	手术+基础治疗	手术+基础治疗	①②⑤⑥
卢佳佳 2015 ^[31]	CRS	40	40	42.5 ± 5.3	43.2 ± 6.5	克拉霉素+糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	糠酸莫米松鼻喷雾剂	①④⑥
赖余胜 2013 ^[32]	CRS术后	26	24	37		克拉霉素+常规治疗	常规治疗	常规治疗	①②

注：T.治疗组；C.对照组；①总有效率；②不良反应发生率；③SNOT-20评分；④鼻内镜检查Lund-Kennedy评分；⑤鼻CT扫描Lund-Mackay评分；⑥VAS评分；⑦复发率；⑧IL-6水平；⑨IL-8水平。

表2 基于鼻息肉状态的临床总有效率亚组分析

Table 2. Subgroup analysis of clinical total effective rate based on nasal polyp status

亚组	文献数量	P值	I ² (%)	OR值 (95%CI)	P值
CRSsNP	6 ^[14, 18, 23-24, 27, 30]	0.63	0	3.24 (1.96, 5.36)	<0.001
CRSwNP	3 ^[16, 19, 29]	0.54	0	4.12 (2.18, 7.80)	<0.001
CRSwNP术后	2 ^[9, 17]	0.27	0	3.00 (1.50, 6.02)	0.002

表3 两组药物治疗次要结局指标Meta分析结果

Table 3. Forest plot results of secondary outcome measures for two groups of drug treatments

次要结局指标	文献数量	P值	I ² (%)	MD (95%CI)	P值
SNOT-20	4 ^[2, 4-5, 12]	<0.001	89	-1.64 (-3.20, -0.08)	0.040
Lund-Kennedy 评分	11 ^[2, 4-7, 9, 12, 17, 25-26, 31]	<0.001	96	-1.17 (-1.55, -0.79)	<0.001
Lund-Mackay 评分	9 ^[4, 10, 13, 16-17, 24-25, 27, 30]	<0.001	96	-1.38 (-1.84, -0.92)	<0.001
VAS评分 (总体症状评分)	9 ^[5-6, 8, 13-14, 17, 25-26, 30]	<0.001	93	-1.11 (-1.50, -0.72)	<0.001
IL-6水平	3 ^[7, 15, 22]	0.020	73	-4.27 (-5.54, -3.00)	<0.001
IL-8水平	2 ^[7, 22]	0.330	0	-63.12 (-69.08, -57.16)	<0.001

的有效率设置为该研究纳入相关文献的总体有效率。以信息轴为累计样本量，结果显示累计 Z 值在纳入第 1 篇文献后穿过了传统界值，但未跨过 TSA 界值，表明结果存在假阳性的可能，需要纳入更多高质量的 RCT 对疗效加以验证(附件图 6)。

3 讨论

CRS 是一种高度异质性疾病，其发病机制涉及解剖结构异常、遗传易感性及环境暴露等多种因素的复杂交互作用。克拉霉素作为一种广谱抗生素，对多种革兰氏阳性菌（如肺炎链球菌）和革兰氏阴性菌（如流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌）均表现出良好的抗菌活性。除直接的抗菌作用外，克拉霉素在长期低剂量服用低于细菌最低抑制浓度时也能观察到免疫调节作用，即使可能存在克拉霉素耐药的情况。研究表明，长期低剂量使用克拉霉素可有效降低鼻腔灌洗液中炎症细胞因子（如 IL-8）的水平，并通过调控中性粒细胞趋化因子的表达，抑制中性粒细胞介导的炎症反应^[6, 33]。此外，大环内酯类药物还被证实能够增强黏膜纤毛清除功能，减少杯状细胞过度分泌，并诱导中性粒细胞凋亡，从而多途径缓解慢性炎症症状^[5]。

本研究结果显示，长期低剂量克拉霉素治疗可显著提高 CRS 患者的临床总有效率，并在客观评价指标方面表现出显著改善。亚组分析结果显示，长期低剂量克拉霉素对 CRS 患者（无论是否伴鼻息肉或术后状态）均显示显著疗效，且不

同亚型患者疗效无显著差异。然而，这一发现与《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南（2018）》的推荐存在一定差异，该指南建议将十四元环大环内酯类药物用于常规治疗无效、无嗜酸性粒细胞增多、血清总 IgE 水平正常且变应原检测阴性的 CRSsNP 患者的长期治疗。本研究中仅有部分文献对 CRSsNP 和 CRSwNP 亚型进行了明确区分，且所有研究均未报告血清 IgE 水平和嗜酸性粒细胞计数，这一局限性可能导致部分 CRSwNP 或嗜酸性粒细胞患者被纳入，从而与指南限定人群产生偏差。因此，需通过进一步的亚组分析对克拉霉素的适用人群特征进行验证。

克拉霉素在低浓度时即可发挥显著的抗炎作用，抗菌作用则呈现出更为严格的剂量依赖性。本研究结果显示，克拉霉素治疗组在实验室炎症标志物（IL-6、IL-8）水平调控方面较对照组表现出显著优势。李东波等^[15]研究表明，低剂量克拉霉素治疗可降低血清 ECP、TIgE、IL-6 水平，减轻机体变态反应，利于改善疾病治疗效果。韩瑞华等^[22]研究进一步证实，低剂量克拉霉素治疗组患者 IL-6 和 IL-8 水平显著降低，这为克拉霉素的抗炎作用提供了有力证据。

关于治疗疗程，欧洲指南（EPOS 2020）对长期口服抗生素（≥ 12 周）的推荐级别为 Ia(-)（证据显示治疗组与对照组无显著差异），而中国指南则建议抗生素疗程不少于 12 周^[34]。本研究中纳入患者疗程均为 12 周，结果显示治疗组与对照组的复发率无统计学差异，提示本研究中

12 周的抗生素治疗并未导致更高的细菌耐药性风险。然而,在临床实践中应谨慎评估患者的用药疗程,避免因过度延长治疗时间而增加细菌耐药性风险。

虽然长期使用低剂量克拉霉素治疗 CRS 总体疗效显著,但仍需关注用药安全风险。本研究结果显示克拉霉素治疗组的不良反应发生率与对照组无显著差异。根据药品说明书可知克拉霉素常见的不良反应有口腔异味、头痛、胃肠道反应、肝功能异常等,该研究中报道的不良反应包括多汗症、轻度腹泻、鼻出血、头痛、胃肠道不适等,与目前已知的不良反应发生情况类似。克拉霉素在肝代谢异常时应慎用,但本研究中无肝功能异常的报告,可能原因是低剂量使用未达到累积剂量。因此,在使用克拉霉素治疗 CRS 时,应定期监测肝功能指标,及时发现并处理潜在的肝功能异常。此外,由于纳入研究的平均随访时间仅为 3 个月,难以评估克拉霉素对患者的远期影响。建议在后续的研究中增加随访时间,关注患者可能引起的远期不良反应。

本研究具有一定的局限性。首先,纳入研究存在较高的偏倚风险,可能对研究结果的可信度产生多方面影响。大多研究未报告是否实施盲法,导致研究者可能对治疗组患者进行更频繁的症状评估和随访,致使主观评价指标(如 VAS 评分)的改善程度被高估,产生实施偏倚。其次,对于鼻内镜检查等指标,评估者知晓分组情况可能引入测量偏倚,尽管客观影像学指标(如 Lund-Mackay CT 评分)受此影响相对较小。此外,漏斗图及 Begg's 检验提示纳入文献可能存在发表偏倚,可能与纳入研究的样本量较小、研究质量参差不齐有关。因此,为了更客观地评估长期低剂量应用大环内酯类药物对 CRS 患者的疗效和安全性,亟需开展更多高质量、大样本的临床研究,以期对 CRS 患者的个体化治疗提供更可靠的循证医学依据。

综上所述,长期低剂量克拉霉素在治疗 CRS 中显示出良好的临床疗效,能显著提高患者的总有效率,并改善 Lund-Kennedy 评分、Lund-Mackay 评分及 VAS 评分等指标,且不良反应发生率未发生明显增加,但仍需更多高质量、大样本的 RCT 研究进一步验证其长期疗效与适用人群,为临床合理用药提供更可靠的循证依据。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202501046.pdf>)

伦理声明:不适用

作者贡献:研究设计:王亚华、黄川生;文献检索与数据提取:王亚华、张智慧;数据分析:郭新红、彭曦;论文撰写与经费支持:王亚华;论文审定:黄川生

数据获取:本研究中使用和(或)分析的所有数据均包含在本文中

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 533-539. DOI: [10.1111/all.12577](https://doi.org/10.1111/all.12577).
- 2 Perot BQ, Baban M. The role of the macrolide in preventing recurrence of the nasal polyposis after fess[J]. 2020, 14(3): 1291-1295. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02203322/full>
- 3 Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial[J]. *Rhinology*, 2019, 57(2): 101-109. DOI: [10.4193/Rhin17.226](https://doi.org/10.4193/Rhin17.226).
- 4 Deng J, Chen F, Lai YY, et al. Lack of additional effects of long-term, low-dose clarithromycin combined treatment compared with topical steroids alone for chronic rhinosinusitis in China: a randomized, controlled trial[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(1): 8-14. DOI: [10.1002/alr.22041](https://doi.org/10.1002/alr.22041).
- 5 Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(7): 533-541. DOI: [10.1002/alr.21318](https://doi.org/10.1002/alr.21318).
- 6 Zeng M, Long XB, Cui YH, et al. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(6): e203-e207. DOI: [10.2500/ajra.2011.25.3728](https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3728).
- 7 曾伟. 鼻内镜手术联合低剂量克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. *新疆医学*, 2022, 52(10): 1179-1181. [Zeng W. Efficacy of endoscopic sinus surgery combined with low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis and its influence on serum inflammatory factors[J]. *Xinjiang Medical Journal*, 2022, 52(10): 1179-1181.] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=XJY1202210014&DbName=CJFQTEMP>

- 8 徐烨星. 长期小剂量克拉霉素用于慢性鼻窦炎患者治疗中的临床效果[J]. 母婴世界, 2021, 26: 106–107. [Xu YX. Clinical effect of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis[J]. New Mom and New Born, 2021, 26: 106–107.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjIxMjA1EhpRS0JKQkQyMDIxmMjAyMTEzMjYwMDAyNzgwNRolazhwdTN1YTQ%3D>
- 9 李铁宝. 早期小剂量克拉霉素对慢性鼻 – 鼻窦炎伴鼻息肉患者术后的应用价值分析[J]. 康颐, 2021, (2): 233. [Li TB. Early low-dose clarithromycin in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps postoperatively[J]. Kang Yi, 2021, (2): 233.] DOI: [10.12332/j.issn.2095-6525.2021.02.231](https://doi.org/10.12332/j.issn.2095-6525.2021.02.231).
- 10 谭毅. 小剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻 – 鼻窦炎的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(30): 64–66. [Tan Y. Clinical efficacy and safety of low-dose clarithromycin combined with nasal corticosteroids in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2020, 13(30): 64–66.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.30.025](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.30.025).
- 11 刘纳新. 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻 – 鼻窦炎的临床疗效探讨[J]. 中国社区医师, 2020, 36(12): 66–67. [Liu NX. Total clinical effective rate of long term low dose clarithromycin combined with nasal hormone in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Community Doctors, 2020, 36(12): 66–67.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-614x.2020.12.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-614x.2020.12.037).
- 12 曲政茂. 长期小剂量克拉霉素治疗慢性鼻 – 鼻窦炎的疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2020, 37(3): 327–328. [Qu ZM. Efficacy of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry, 2020, 37(3): 327–328.] DOI: [10.13586/j.cnki.jyxy1984.2020.03.077](https://doi.org/10.13586/j.cnki.jyxy1984.2020.03.077).
- 13 郑晓彬, 娄光明. 布地奈德联合克拉霉素在慢性鼻 – 鼻窦炎治疗中的应用效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(14): 106–107. [Zheng XB, Lou GM. Efficacy of budesonide combined with clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2020, 18(14): 106–107.] DOI: [10.14033/j.cnki.cfmr.2020.14.042](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2020.14.042).
- 14 连景媛. 克拉霉素治疗慢性鼻窦炎的临床应用效果和 VAS 评分观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(63): 151. [Ze JY. Clinical effect of clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis and VAS score observation[J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature, 2019, 6(63): 151.] DOI: [10.16281/j.cnki.jocml.2019.63.134](https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2019.63.134).
- 15 李东波, 韩锦华, 高伟. 低剂量克拉霉素联合鼻内镜下鼻中隔矫正术及鼻窦开放术对慢性鼻 – 鼻窦炎患者治疗效果及 ECP TlgE 水平的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(6): 881–886. [Li DB, Han JH, Gao W. Effect of low-dose clarithromycin combined with endoscopic nasal septum correction and sinus opening for chronic rhinosinusitis patients with ECP and TlgE levels[J]. Hebei Medicine, 2019, 25(6): 881–886.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6233.2019.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2019.06.001).
- 16 张生军. 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻 – 鼻窦炎的临床总有效率探讨[J]. 系统医学, 2019, 4(6): 4–6. [Zhang SJ. Long-term low-dose clarithromycin combined with nasal hormone in the treatment of chronic rhinosinusitis, systems medicine[J]. 2019, 4(6): 4–6.] DOI: [10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.06.004](https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.06.004).
- 17 王宇娟, 王骏, 杨晓蓉. 丙酸氟替卡松联合克拉霉素用于慢性鼻 – 鼻窦炎伴鼻息肉患者术后的临床疗效[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(10): 136–139. [Wang YJ, Wang J, Yang XR. Clinical efficacy of fluticasone propionate combined with clarithromycin in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyp after surgery[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2019, 11(10): 136–139.] DOI: [10.12037/YXQY.2019.10-30](https://doi.org/10.12037/YXQY.2019.10-30).
- 18 陈梓龙, 祝晓芬, 刘彤, 等. 长期小剂量克拉霉素用于慢性鼻窦炎患者治疗中的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(38): 191–192. [Chen ZL, Zhu XF, Liu T, et al. Clinical effect of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis[J]. World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2018, 18(38): 191–192.] DOI: [10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.38.095](https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.38.095).
- 19 刘冬冬. 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻 – 鼻窦炎的疗效评价[J]. 中国保健营养, 2018, 28(5): 319. [Liu DD. Evaluation of the effect of long-term low-dose clarithromycin combined with nasal corticosteroids in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese health nutrition, 2018, 28(5): 319.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-7484.2018.05.472](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-7484.2018.05.472).
- 20 肖立东. 长期低剂量克拉霉素联合激素治疗慢性鼻窦炎的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(29): 141–143. [Xiao LD. Efficacy of long term low dose clarithromycin combined with hormone in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. China Continuing Medical Education, 2018, 10(29): 141–143.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-9308.2018.29.064](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9308.2018.29.064).
- 21 吴淑献, 张松, 熊武, 等. 低剂量克拉霉素联合糠酸莫米松鼻喷雾剂及鼻腔冲洗在慢性鼻窦炎术后的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(15): 157–158. [Wu SX, Zhang S, Xiong W, et al. The clinical effect of low-dose clarithromycin combined with mometasone furoate nasal spray and nasal irrigation after chronic sinusitis was observed[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2018, 12(15): 157–158.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.15.091](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.15.091).
- 22 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. [Han RH. Clinical effect of long-term low-dose clarithromycin and nasal corticosteroids in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis[J]. Capital Medicine, 2017, 24(18): 87–88.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-8257.2017.18.063](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8257.2017.18.063).
- 23 劳国光, 刘新建, 田文浩, 等. 长期局部给予激素联合小剂量克拉霉素在慢性鼻窦炎中治疗效果及与鼻息肉影响[J]. 中国医药科学, 2017, 7(12): 45–47. [Lao GG, Liu XJ, Tian WH, et al. Effects of long-term topically administered hormone combined with low-dose clarithromycin in the treatment of chronic sinusitis and nasal polyps[J]. China Medicine and Pharmacy, 2017, 7(12): 45–47.] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=G YKX201712014&DbName=CJFQ2017>

- 24 叶卫东, 刘兴华, 钟凤如, 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. [Ye WD, Liu XH, Zhong FR, et al. Efficacy of low-dose clarithromycin combined with nasal corticosteroids in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Practical Clinical Medicine, 2017, 18(5): 75-77.] DOI: [10.13764/j.cnki.lcsy.2017.05.029](https://doi.org/10.13764/j.cnki.lcsy.2017.05.029).
- 25 张伟光, 李宁宁. 克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的VAS、鼻窦CT及鼻内镜评分的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(02): 40-43. [Zhang WG, Li NN. Effect of clarithromycin on VAS, sinus CT and nasal endoscopy in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2017, 19(02): 40-43.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9463.2017.02.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9463.2017.02.010).
- 26 向继书. 大环内酯类药物治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. 心理医生, 2017, 23(20): 138-139. [Xiang JS. Efficacy of macrolides in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Psychiatrist, 2017, 23(20): 138-139.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjIxMjA1Eg94bHhLXgyMDE3MjAxMDkaCGs4cHUzdWE0>
- 27 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喉科杂志, 2016, 24(6): 424-427. [Liu Y, Ding F, Li BP, et al. Clinical effect of clarithromycin therapy in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology In Integrative Medicine, 2016, 24(6): 424-427.] DOI: [10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2016.06.008](https://doi.org/10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2016.06.008).
- 28 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. [Song WW, Gong ZY. The efficacy of low-dose clarithromycin combined with nasal corticosteroids on chronic rhinosinusitis was observed[J]. Contemporary Medicine, 2016, 22(28): 152-153.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-4393.2016.28.104](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4393.2016.28.104).
- 29 李富民. 慢性鼻-鼻窦炎行长期小剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗的疗效[J]. 中国实用医药, 2016, 11(22): 144-145. [Li FM. Efficacy of long-term low-dose clarithromycin combined with nasal corticosteroid therapy for chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Practical Medicine, 2016, 11(22): 144-145.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.22.106](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.22.106).
- 30 朱利红, 杜广清, 石宝玉, 等. 小剂量克拉霉素与鼻内镜术治疗慢性鼻窦炎的疗效与安全性比较[J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2059-2061. [Zhu LH, Du GQ, Shi BY, et al. Comparison on the efficacy and safety of clarithromycin with small dose and nasal endoscopic surgery in the treatment of chronic nasosinusitis[J]. China Pharmacy, 2015, 26(15): 2059-2061.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.16](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.16).
- 31 卢佳佳, 方玲, 张玉玲. 抗生素联合鼻腔冲洗在慢性鼻窦炎中的治疗效果观察[J]. 医学信息, 2015, 28(45): 99. [Lu JJ, Fang L, Zhang YL. Observation of the therapeutic effect of antibiotics combined with nasal irrigation in chronic sinusitis[J]. Medical Information, 2015, 28(45): 99.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2015.45.127](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2015.45.127).
- 32 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. [Lai YS, Sun WZ, Li ML. Efficacy of low-dose clarithromycin in postoperative chronic rhinosinusitis[J]. Straits Pharmacy, 2013, 25(6): 126.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2013.06.079](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2013.06.079).
- 33 惠姣姣. 长期小剂量大环内酯类药物治疗成人慢性鼻-鼻窦炎的疗效与安全性的系统评价[D]. 大理大学, 2019, 1-68. [Hui JJ. Efficacy and safety of long-term low-dose macrolides in the treatment of chronic rhinosinusitis in adults: a systematic review and Meta-analysis[D]. Dali University, 2019, 1-68.] DOI: [10.27811/d.cnki.gdixy.2019.000170](https://doi.org/10.27811/d.cnki.gdixy.2019.000170).
- 34 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. Rhinology, 2020, 58 (Suppl S29): 1-464. DOI: [10.4193/Rhin20.600](https://doi.org/10.4193/Rhin20.600).

收稿日期: 2025 年 01 月 08 日 修回日期: 2025 年 04 月 08 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 王亚华, 黄川生, 张智慧, 等. 长期低剂量克拉霉素治疗慢性鼻窦炎疗效和安全性的Meta分析[J]. 医学新知, 2025, 35(11): 1347-1354. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501046).
Wang YH, Huang CS, Zhang ZH, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-term low-dose clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(11): 1347-1354. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501046).