

阿奇霉素联合头孢类治疗AECOPD有效性及安全性的Meta分析

梁丽菊, 张 骞, 周晓倩, 杨富蓉, 张欣月, 李江娅, 翁稚颖*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月18日

摘 要

系统评价阿奇霉素联合头孢类药物(头孢克肟、头孢克洛、头孢呋辛、头孢西丁、头孢噻肟)与单用头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的有效性及安全性。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库(VIP), 收集阿奇霉素联合头孢类药物(试验组)对比头孢类药物(对照组)治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并按Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量后, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果: 纳入21项RCTs, 共计1591例患者。Meta分析结果显示: 试验组在临床总有效率[RR = 1.28, 95% CI (1.22, 1.33), P < 0.00001]、治疗后肺功能FEV₁/FVC (%)情况[MD = 9.45, 95% CI (7.88, 11.03), P < 0.00001]、治疗后肺功能PEF情况[MD = 11.10, 95% CI (10.00, 12.20), P < 0.00001]显著优于对照组, 不良反应发生率[RR = 0.81, 95% CI (0.54, 1.22), P = 0.81]与对照组差异无统计学意义。结论: 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效较好, 安全性与单用头孢类药物相当。

关键词

阿奇霉素, 头孢类药物, AECOPD, Meta分析

Efficacy and Safety of Azithromycin Combined with Cephalosporins in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis

Liju Liang, Qian Zhang, Xiaoqian Zhou, Furong Yang, Xinyue Zhang, Jiangya Li, Zhiying Weng*

School of Pharmacy, Kunming Medical University & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 梁丽菊, 张骞, 周晓倩, 杨富蓉, 张欣月, 李江娅, 翁稚颖. 阿奇霉素联合头孢类治疗 AECOPD 有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1142-1152. DOI: 10.12677/acm.2022.122166

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of azithromycin combined with cephalosporins (cefixime, cefaclor, cefuroxime, cefoxitin, cefotaxime) and cephalosporins alone in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about azithromycin combined with cephalosporins (experimental group) versus cephalosporins (control group) in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease were collected. Literature screening, data extraction and quality evaluation was evaluated by using bias risk evaluation tool recommended by Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 software. **Results:** Twenty-one RCTs were included, a total of 1591 patients. The results of meta-analysis showed that: In the experimental group, the clinical total effective rate [RR = 1.28, 95% CI (1.22, 1.33), $P < 0.00001$], lung function FEV₁/FVC (%) after treatment [MD = 9.45, 95% CI (7.88, 11.03) $P < 0.00001$], lung function PEF after treatment [MD = 11.10, 95% CI (10.00, 12.20) $P < 0.00001$] was significantly better than the control group, the incidence of adverse reactions [RR = 0.81, 95% CI (0.54, 1.22), $P = 0.81$] there was no significant difference between the two groups. **Conclusion:** The efficacy of azithromycin combined with cephalosporins in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease is better, and the safety was comparable to cephalosporins alone.

Keywords

Azithromycin, Cephalosporins, AECOPD, Meta Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种常见的、可预防和治疗慢性气道疾病,特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)主要症状为呼吸困难加重,常伴有喘息、咳嗽加剧、痰量增加、痰液颜色和(或)黏度改变以及发热等,且提示需要改变常规抗感染用药[2]。AECOPD严重影响患者的生活质量和预后,由于高碳酸血症性 AECOPD 而被收住院的患者住院期间死亡率高达 10%,需要机械通气支持的患者 1 年后死亡率达 40% [3]。因此,早期和及时治疗 AECOPD 可以改善患者的生活质量和减少住院率。

AECOPD 的常见致病菌包括流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、肠杆菌科细菌,病原体包括肺炎衣原体、支原体、军团菌等[4]。常用抗感染药物包括 β 内酰胺类、四环素类、大环内脂类、喹诺酮类等。但近年来大环内酯类在 AECOPD 患者中的使用逐渐受到关注[5],抗菌作用机制包括抗炎作用、调节气道分泌、免疫调节相关微生物效应、激素节省作用及抗病毒效应[6],有研究表明,长期使用大环内酯类药物可以减少 COPD 急性加重[7],但缺乏明确的证据。阿奇霉素是 15 元环大环内脂类抗生素,常

用于治疗呼吸系统常见的疾病,如支气管炎、肺炎等[8]。为此,本研究采用了 meta 分析的方法系统评价了阿奇霉素联合头孢类药物(头孢克肟、头孢克洛、头孢呋辛、头孢西丁、头孢噻肟)治疗 AECOPD 的有效性及安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

2. 资料与方法

2.1. 纳入与排除标准

2.1.1. 研究类型

国内外公开发表的有关阿奇霉素联合头孢类药物治 AECOPD 的随机对照试验(RCT)。

2.1.2. 研究对象

符合中华医学会呼吸学分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 2013 年》中的 AECOPD 相关诊断标准[9],均出现咳嗽、咳痰、通气障碍等症状急性加重及呼吸道感染等临床表现的患者[10]。

2.1.3. 干预措施

试验组患者给予阿奇霉素联合头孢类药物(头孢克肟、头孢克洛、头孢呋辛、头孢西丁、头孢噻肟)治疗;对照组给予单一头孢类药物(头孢克肟、头孢克洛、头孢呋辛、头孢西丁、头孢噻肟)治疗。

结局指标:① 慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗的总有效率[(治愈 + 有效)例数/总例数 × 100%];② 治疗前后一秒率即第一秒用力呼气量占所有呼气量的比例(FEV_1/FVC (%) [11]改善情况;③ 治疗前后最大呼气流量(PEF)改善情况[12];④ 不良反应发生率。

2.1.4. 排除标准

① 重复发表的文献;② 单臂研究、试验设计不严谨的文献;③ 不能获取全文或无法提取有效数据的文献或综述;④ 非本研究结局指标的文献。

2.2. 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库(VIP)。中文检索词为“慢性阻塞性肺疾病急性加重期”“阿奇霉素”“头孢类药物”“随机对照试验”;英文检索词为“Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease AECOPD”“Azithromycin”“Cephalosporin antimicrobial agents”“Randomized controlled trial”。检索策略为:题名或关键词:(阿奇霉素) and 题名或关键词:(慢性阻塞性肺疾病急性加重期) and 题名或关键词:(头孢类药物) and 摘要:(随机对照)。检索时限均为各数据库 2016 年至 2021 年 8 月。

2.3. 文献筛选及资料提取

由两名研究员独立进行文献筛选,然后进行交叉核对。如有分歧则通过讨论或由第三方协助解决。筛选文献时,先阅读题目和摘要,剔除重复文献,然后完整阅读经初筛后文献,最后确定纳入的文献。提取内容包括:作者、发表年份、例数、男女比例、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。

2.4. 质量评价

按照 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中 RCT 质量评价的方法,对纳入的文献进行方法学质量评价:包括随机方法,分配隐藏情况,患者和医师实施盲法的情况,结果评价的情况,结局数据的完整情况,选择性报道,其他偏倚来源等。针对每一个评价条目评价,给出相应低风险、高风险或不清楚的评价 [13] [14]。

2.5. 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95%置信区间(CI)描述,连续性资料采用均数差(MD)及 95% CI 描述。采用 I^2 和 Q 检验行异质性检验。若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行分析; 反之, 则采用随机效应模型进行分析。当异质性较大时进行敏感性分析, 采用倒漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果与纳入研究基本信息

初步检索获得文献 46 篇, 根据纳入排除标准, 最终纳入 21 篇 RCT, 共 1591 例患者。纳入研究基本信息见表 1。

Table 1. Baseline characteristics of included studies

表 1. 纳入研究基本信息

研究者	年份	例数	性别(男/女)		年龄(岁)		干预措施		疗程	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
杭兴明 [15]	2017	60	17/13	16/14	62.38 ± 2.81	61.25 ± 2.18	阿奇霉素 + 头孢西丁	头孢西丁	7 D	①②
胡克增 [16]	2018	108	33/21	35/19	65.21 ± 2.36	65.84 ± 3.15	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	7 D	①②③④
胡旭 [17]	2018	70	16/19	18/17	63.5 ± 2.4	62.8 ± 2.3	阿奇霉素 + 头孢西丁	头孢西丁	7 D	①
黄敏 [18]	2016	84	12/30	29/13	52.2 ± 6.3	53.1 ± 6.5	阿奇霉素 + 头孢噻肟	头孢噻肟	15 D	①
姜佳 [19]	2021	123	36/26	35/26	56.80 ± 3.30	56.76 ± 3.32	阿奇霉素 + 头孢西丁	头孢西丁	7 D	①②③
刘广明 [20]	2019	78	25/14	26/13	61.2 ± 1.3	61.3 ± 1.2	阿奇霉素 + 头孢呋辛	头孢呋辛	7 D	①②③
孟康 [21]	2019	90	24/21	25/20	63.75 ± 10.42	62.14 ± 10.04	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	15 D	②③④
彭冬芸 [22]	2019	92	30/16	29/17	62.13 ± 0.74	62.03 ± 0.81	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	7 D	①②③
彭梦哲 [23]	2019	86	23/20	26/17	63.12 ± 2.18	62.69 ± 3.01	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	7 D	①②③④
时晨光 [24]	2020	60	11/20	19/12	50.17 ± 5.42	51.56 ± 5.73	阿奇霉素 + 头孢克洛	头孢克洛	14 D	①
唐海婷 [25]	2021	70	17/18	18/17	61.45 ± 5.17	60.15 ± 5.24	阿奇霉素 + 头孢西丁	头孢西丁	7 D	②③④
唐菊 [26]	2020	56	17/11	13/15	51.23 ± 4.61	52.13 ± 4.72	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	7 D	①
王娟 [27]	2017	108	35/19	34/2	62.35 ± 3.24	63.37 ± 3.43	阿奇霉素 + 头孢呋辛	头孢呋辛	7 D	①②③④
王胜艳 [28]	2019	84	21/21	23/19	61.23 ± 2.15	61.26 ± 2.17	阿奇霉素 + 头孢西丁	头孢西丁	7 D	①
杨爱华 [29]	2019	62	11/20	19/12	50.17 ± 5.42	51.56 ± 5.73	阿奇霉素 + 头孢克洛	头孢克洛	14 D	①

Continued

张华 [30]	2019	74	24/13	23/14	61.15 ± 6.42	61.25 ± 6.47	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	7 D	①④
赵博璐 [31]	2021	104	30/22	29/23	62.35 ± 5.31	62.17 ± 5.28	阿奇霉素 + 头孢克洛	头孢克洛	14 D	①②④
邓巧琪 [32]	2019	100	27/23	26/24	62.04 ± 3.87	61.50 ± 3.85	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	7 D	①
刘明明 [33]	2021	80	23/17	21/19	59.18 ± 4.99	59.12 ± 4.25	阿奇霉素 + 头孢噻肟	头孢噻肟	7 D	①②④
王中琼 [34]	2020	100	27/23	26/24	58.2 ± 7.3	57.8 ± 7.2	阿奇霉素 + 头孢克肟	头孢克肟	10 D	①④
李建勇 [35]	2021	60	12/18	20/10	55.46 ± 1.66	56.57 ± 1.72	阿奇霉素 + 头孢呋辛	头孢呋辛	7 D	①②③④

3.2. 纳入文献质量评价结果

21 项研究[14]-[34]均为 RCT，所有研究都提及随机分组，但均不清楚是否使用分配隐藏方法；2 项 RCT [14] [15]采用盲法；所有 RCT [14]-[34]均未选择性报告研究结果，均不清楚是否存在其他偏倚来源。详见图 1、图 2。

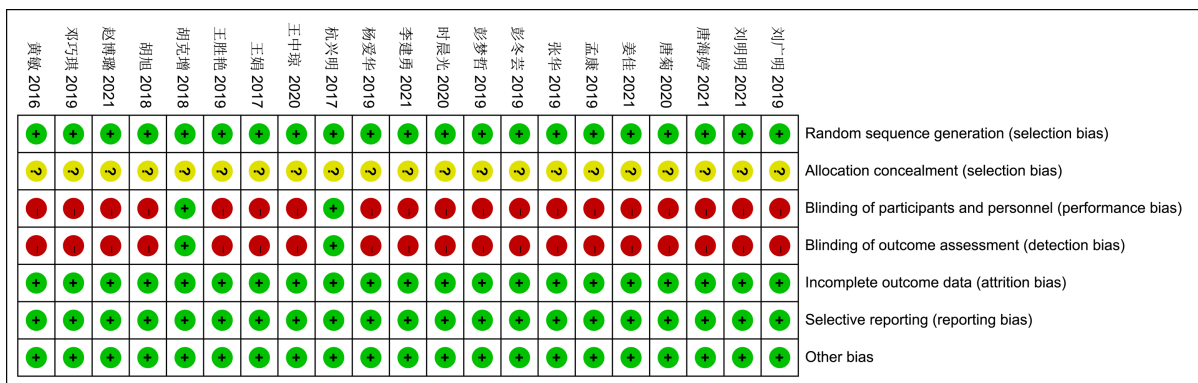


Figure 1. Bias risk graph

图 1. 偏倚风险图

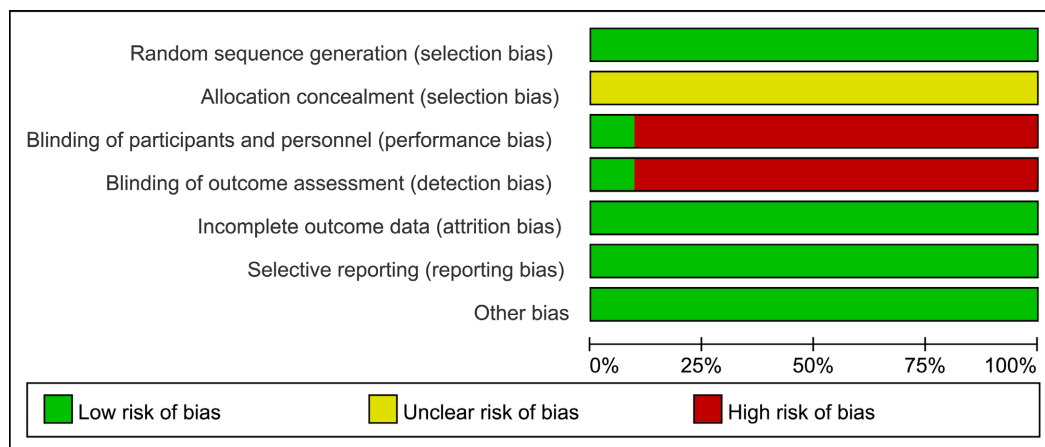


Figure 2. Bar graph of bias risk

图 2. 偏倚风险条形图

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. AECOPD 治疗临床总有效率

19 项研究[14]-[19] [21] [22] [23] [25]-[34]对临床总有效率进行评价, 异质性检验($I^2 = 0\% < 50\%$, $P = 0.63 > 0.1$), 选择固定效应模型进行分析, 详见图 3。Meta 结果显示: 在临床总有效率方面, 试验组显著优于对照组, [RR = 1.28, 95% CI (1.22, 1.33), $P < 0.00001$]。

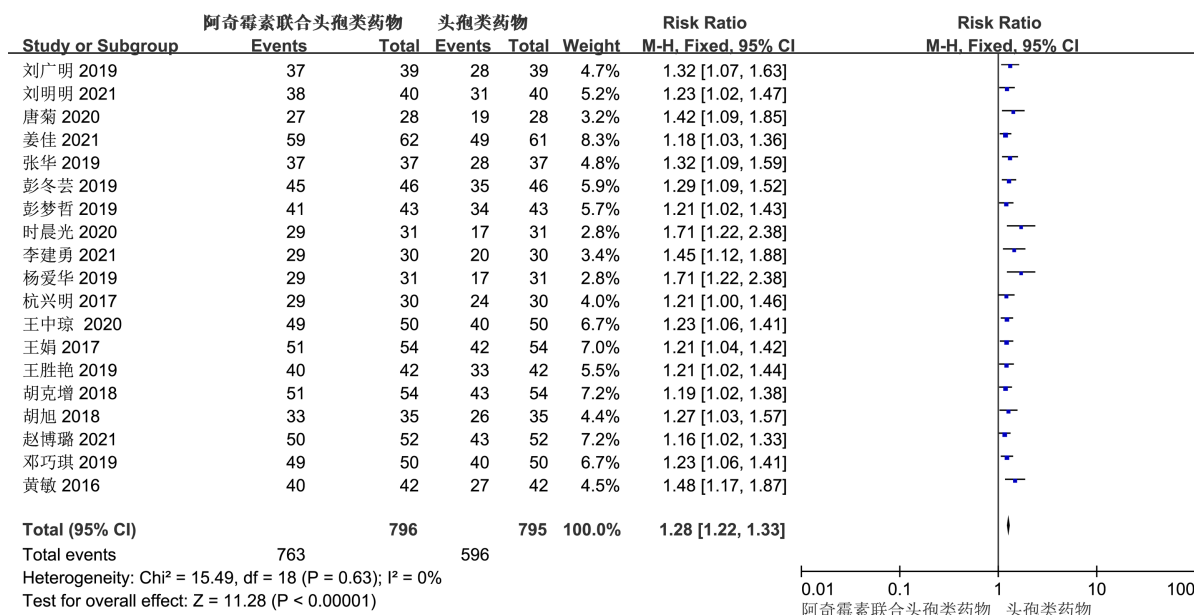


Figure 3. Meta-analysis forest diagram of clinical total effective rate

图 3. 临床总有效率的 Meta 分析的森林图

3.3.2. 治疗后肺功能 FEV_1/FVC (%)情况

12 项研究[14] [15] [18] [19] [20] [21] [22] [24] [26] [30] [32] [34]对治疗后肺功能 FEV_1/FVC (%)进行评价, 两组患者治疗前肺功能 FEV_1/FVC (%)指标的差异无统计学意义。异质性检验($P < 0.00001$, $I^2 = 100\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 4。结果显示在治疗肺功能 FEV_1/FVC (%)方面, 试验组显著优于对照组, 差距有统计学意义[MD = 9.45, 95% CI (7.88, 11.03), $P < 0.00001$]。

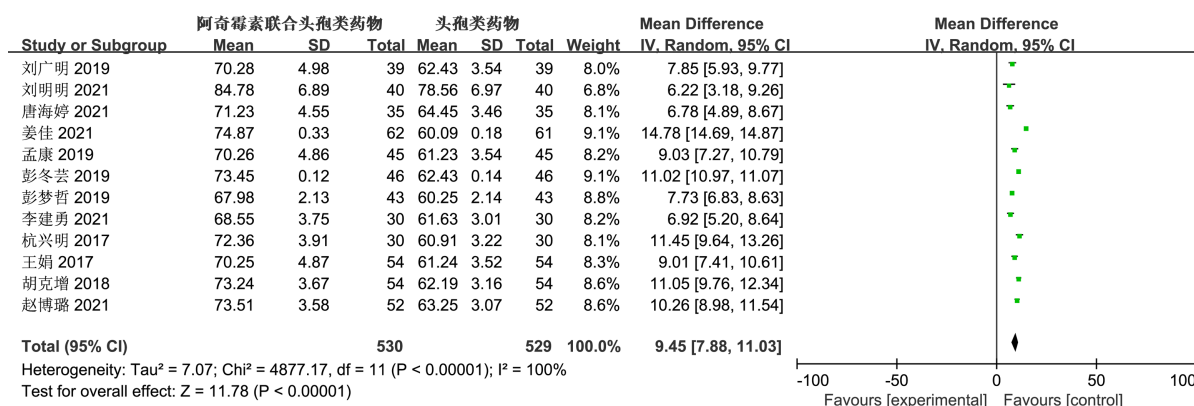


Figure 4. Meta-analysis forest diagram of FEV_1/FVC (%) after treatment

图 4. 治疗后 FEV_1/FVC (%)的 meta 分析森林图

3.3.3. 治疗后肺功能 PEF 情况

9 项研究[15] [18] [19] [20] [21] [22] [24] [26] [34]对治疗后肺功能 PEF 进行评价, 两组患者治疗前肺功能 PEF 指标的差异无统计学意义。异质性检验($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 5。结果显示在治疗肺功能 PEF 方面, 试验组显著优于对照组, 差距具有统计学意义[MD = 11.10, 95% CI (10.00, 12.20), $P < 0.00001$]。

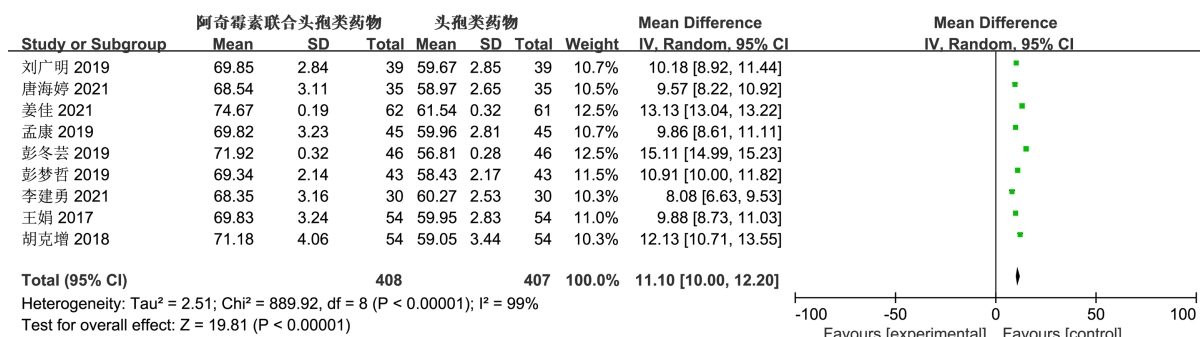


Figure 5. Meta-analysis forest diagram of PEF after treatment

图 5. 治疗后 PEF 情况的 Meta 分析森林图

3.3.4. 不良反应发生率

10 项研究[15] [20] [22] [24] [26] [29] [30] [32] [33] [34]对不良反应发生率进行评价, 异质性检验($I^2 = 36\% < 50\%$, $P = 0.12 > 0.1$)选择固定效应模型进行分析, 详见图 6。meta 分析结果显示: 不良反应方面试验组与对照组无明显差异, [RR = 0.81, 95% CI (0.54, 1.22), $P = 0.31$]。

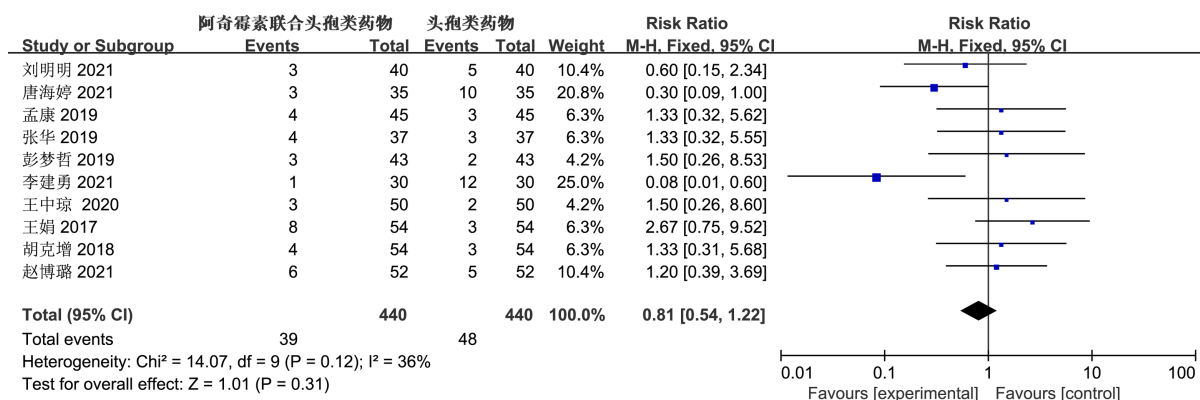


Figure 6. Meta-analysis forest diagram of incidence of adverse reactions

图 6. 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

3.4. 敏感性分析

以肺功能 FEV₁/FVC (%)指标进行敏感性分析。在剔除 5 项 RCT [14] [15] [18] [21] [30]后, 各研究间无统计学异质性($P = 0.30$, $I^2 = 17\%$), 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果显示: 剔除后结局指标的效应量未发生显著变化[MD = 7.82, 95% CI (7.23, 8.40), $P < 0.00001$]。

以肺功能 PEF 指标进行敏感性分析。在剔除 4 项 RCT [15] [18] [21] [34]后, 各研究间无统计学异质性($P = 0.44$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果显示: 剔除后结局指标的效应量未发生显著变化[MD = 10.21, 95% CI (9.70, 10.72), $P < 0.00001$]。

以临床总有效率为指标进行敏感性分析。逐一剔除单篇 RCT 后的 meta 分析, 详见图 7。结果显示: 与剔除前相比无明显差异, 说明临床总有效率研究所得结论具有一定的稳定性。

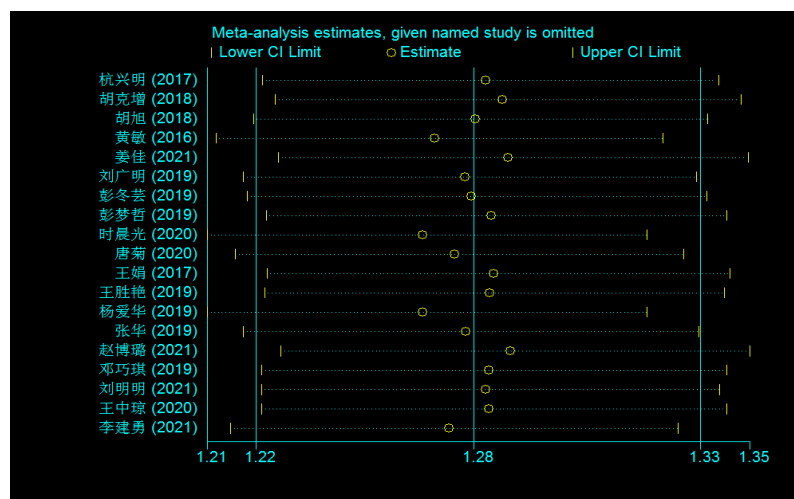


Figure 7. Sensitivity analysis of clinical total effective rate
图 7. 总有效率的敏感性分析

3.5. 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图 8, 各研究散点均匀分布在倒漏斗图范围内, 分布基本对称, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

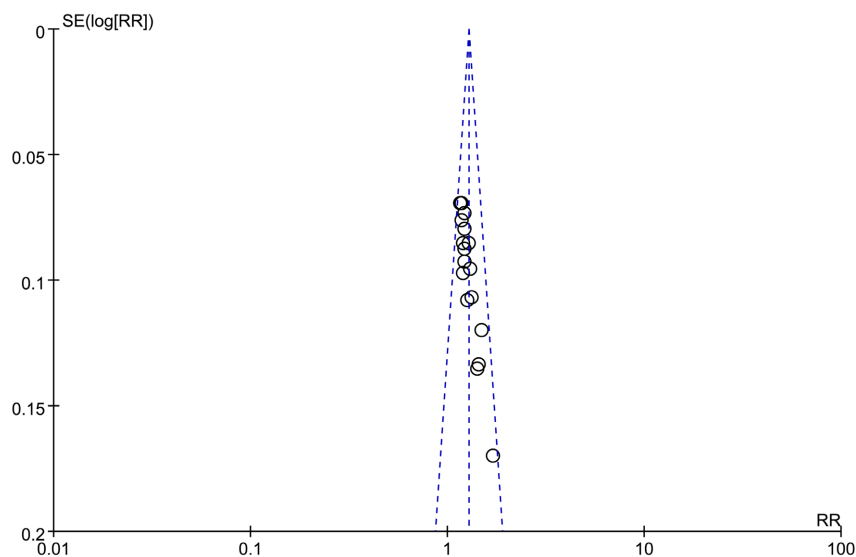


Figure 8. Funnel chart of clinical total effective rate
图 8. 总有效率的漏斗图

4. 讨论

AECOPD 是慢性阻塞性肺疾病病程中出现的急性事件, 对患者危害较大, 应积极进行抗感染治疗。经验性抗感染治疗首选药物为头孢菌素类, 此类药物广泛应用于各种敏感菌所导致的感染性疾病, 通过

抑制细菌细胞壁的合成,从而发挥杀菌作用,但 AECOPD 感染相关革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的耐药率高,单一使用头孢类药物不能覆盖病原谱,使治疗的临床效果不佳。近几年,多项研究显示,无论肺部的细菌感染、支原体感染或支原体、衣原体混合感染治疗中,与单独应用头孢类抗菌药物相比,加用阿奇霉素均具有一定的优势,可提高患者治疗效果[36]。两药联合使用有以下优势,一:头孢菌素类是快速杀菌剂,阿奇霉素是快速抑菌剂,两者合用时,若抑菌剂不能全部抑制细菌,未被抑制的细菌就会继续繁殖,这时合用的杀菌剂能做及时的补充,两药联合能达到协同补充作用,增加疗效;如果细菌只对快速杀菌剂敏感,而对快速抑菌剂耐药,两者互不影响,也不会降低疗效;二:药物分布方面,阿奇霉素在肺组织的浓度远大于其血药浓度,而头孢类药物相反,两者合用能达到更好的抗菌效果;抗菌药物后效应(PAE)方面,头孢类药物有短效 PAE,阿奇霉素有长效 PAE,两药联合可以增加药物的抗菌时间从而增加疗效。基于以上理论支持,本研究探索在经验性抗感染治疗(头孢菌素类)的基础上加阿奇霉素联合治疗 AECOPD 的有效性及其安全性。

本研究结果显示: 试验组患者的临床总有效率显著高于对照组,并且可以显著改善患者肺功能 FEV₁/FVC (%)和 PEF 情况,这提示阿奇霉素联合头孢类药物治疗 AECOPD 是可行的,可以提高临床的治疗效果。在安全性方面,试验组的不良反应率与对照组无明显差异,且均未见严重的不良反应发生,提示其临床治疗的安全性与其对照组相似。

本次研究存在以下局限性: ① 纳入的文献均为国内研究,缺乏国外人群的临床试验,可能存在发表偏倚; ② 纳入文献数量和研究对象有限,部分临床试验的随机方法未进行详细描述,设计不够严谨,导致异质性问题,降低了系统评价的推荐等级和证据强度。

综上所述,阿奇霉素联合头孢类抗生素治疗 AECOPD 可以显著增加临床疗效,且安全性较好。但由于纳入研究有限,尚需设计方案更严谨[1]、随机、双盲、执行严格的多中心、大样本的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261.
- [2] 蔡柏蔷, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [3] 施毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [4] Yu, S. and Fang, Q. (2015) Analysis of the Aetiological Distribution and Drug Resistance of Pathogens in Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *WIMJ Open*, 2, 55-59. <https://doi.org/10.7727/wimjopen.2014.189>
- [5] Cui, Y., Luo, L., Li, C., Chen, P., et al. (2018) Long-Term Macrolide Treatment for the Prevention of Acute Exacerbations in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2018, 3813-3829. <https://doi.org/10.2147/COPD.S181246>
- [6] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 546-557.
- [7] Asai, N., Ohkuni, Y., Iwasaki, T., et al. (2011) Efficacy and Safety of Single-Dose 2.0 g Azithromycin in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17, 793-798. <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0260-z>
- [8] Pomares, X., Montón, C., Huertas, D., et al. (2021) Efficacy of Low-Dose versus High-Dose Continuous Cyclic Azithromycin Therapy for Preventing Acute Exacerbations of COPD. *Respiration*, 100, 1070-1077. <https://doi.org/10.1159/000517781>
- [9] 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(2013年修订版)[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 36(5): 484-491.
- [10] Koblizek, V., Chlumsky, J., Zindr, V., et al. (2013) A Novel Phenotypic Approach to COPD with Patient-Oriented

- Care. *Biomedical Papers*, **157**, 189-201. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.039>
- [11] Bhatt, S.P., Balte, P.P., Schwartz, J.E., *et al.* (2019) Discriminative Accuracy of FEV1: FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA*, **321**, 2438-2447. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.7233>
- [12] 海涛. 阻塞性通气功能障碍肺功能指标特点[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8): 581-583.
- [13] 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.
- [14] Higgins, J.P., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., *et al.* (2011) The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ*, **18**, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- [15] 杭兴明. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(36): 55+57.
- [16] 胡克增, 陈汉才, 陈辉, 等. 阿奇霉素联合头孢类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗中的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3): 360-363.
- [17] 胡旭, 张迁. 阿奇霉素联合头孢类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗中的临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(60): 154.
- [18] 黄敏. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期药理学分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(26): 5279-5280.
- [19] 姜佳. 阿奇霉素联合头孢类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗中的疗效观察[J]. 当代医学, 2021, 27(1): 15-17.
- [20] 刘广明. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效评价[J]. 大医生, 2019, 4(12): 137-139.
- [21] 孟康. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床药理学观察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(16): 100-101.
- [22] 彭冬芸. 阿奇霉素联合头孢类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗感染治疗中的效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(73): 159-160.
- [23] 彭梦哲, 袁炳林. 头孢克肟联合阿奇霉素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果研究[J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 115-116.
- [24] 时晨光. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床效果及药理学分析[J]. 健康大视野, 2020(16): 52.
- [25] 唐海婷. 基于慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者采取阿奇霉素联合头孢类药物治疗的药理学研究[J]. 中国保健营养, 2021, 31(10): 117.
- [26] 唐菊. 阿奇霉素与头孢类药物医治慢性阻塞性肺疾病急性加重期药理学评价[J]. 医药界, 2020(14): 31-32.
- [27] 王娟, 林忠. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果观察[J]. 中外医学研究, 2017, 15(33): 181-182.
- [28] 王胜艳, 董兆华. 阿奇霉素联合头孢类药物在 AECOPD 急性加重期抗感染治疗的效果观察[J]. 中国社区医师, 2019, 35(19): 70-70.
- [29] 杨爱华. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及药理学分析[J]. 健康必读, 2019(7): 60.
- [30] 张华, 刘平. 阿奇霉素联合头孢类药物在 AECOPD 抗感染治疗中的效果观察[J]. 中国实用医药, 2019, 14(22): 100-101.
- [31] 赵博璐. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果及对患者 IgG 抗体、肺功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(2): 66-68.
- [32] 邓巧琪. 阿奇霉素与头孢克肟对慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期抗感染的疗效及其对肺功能的影响[J]. 抗感染药学, 2019, 16(4): 659-661.
- [33] 刘明明. 阿奇霉素联合头孢噻肟治疗 AECOPD 的效果及对肺功能的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(15): 145-148.
- [34] 王中琼. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者采取阿奇霉素联合头孢类药物治疗的药理学分析[J]. 养生保健指南, 2020(34): 234.
- [35] 李建勇. 阿奇霉素联合头孢类药物治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及药理学研究[J]. 中国保健营养, 2021, 31(19): 34-35.

- [36] Peng, L., Ren, P.W., Liu, X.T., *et al.* (2016) Use of Noninvasive Ventilation at the Pulmonary Infection Control Window for Acute Respiratory Failure in AECOPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on GRADE Approach. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e3880. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003880>