大环内酯类抗生素对慢性阻塞性肺疾病患者急性加重频率影响的 Meta 分析

王　文　金　松　王　勋　查　干　李春年　吴小军

摘　要　目的　系统评价长期口服低剂量的大环内酯类抗生素预防稳定期慢性阻塞性肺疾病患者急性加重的临床疗效和安全性。**方法**　计算机检索 Pubmed、Embase、Web of science、VIP、CNKI、万方等中英文数据库，查找相关随机试验对照研究，按纳入排除标准由两名评价员独立选择试验和评价质量后，提取有效数据采用 Revmen5.2 软件进行 Meta 分析。**结果**　试验组急性加重频率低于对照组（RR = 0.6，95%　CI：0.37 ~ 0.96）]。按照用药时间不同进行亚组分析，服用大环内酯类抗生素 6 个月的 COPD 患者实验组的急性加重频率低于对照组（RR = 0.61，95%　CI：0.4 ~ 0.94）；服用大环内酯类抗生素 3、12 个月的 COPD 患者实验组和对照组比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；长期服用大环内酯类抗生素并不能够改善患者的肺功能；长期服用大环内酯类抗生素是否能够改善 SGRQ 评分有待更多研究；治疗期间药物不良反应以胃肠道为主，且实验组和对照组比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论**　长期口服低剂量的大环内酯类抗生素可降低稳定期 COPD 患者急性加重频率，但并不能改善患者肺功能。

关键词　大环内酯类抗生素　慢性阻塞性肺疾病　Meta 分析

中图分类号　R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.025

Meta analysis on Effectiveness and Safety of Macrolides in Prevention of COPD Exacerbation.　*Wang Wen, Jin Song, Wang Xun, et al. Department of Respiratory Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China*

Abstract　Objective　To systematically evaluate the effectiveness and safety of long - term oral administration of low dose macrolides in the prevention of COPD exacerbation. **Methods**　The literatures concerning randomized controlled trials (RCTs) of COPD were searched in Pubmed, Embase, Web of science, Chinese Science and Technology Journal Full - text Database (VIP), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang. The quality assessment and data extraction for RCTs were conducted by two reviewers independently according to the inclusion and exclusion criteria. Meta - analyses were conducted with the Cochrane Collaboration′s RevMan 5.2 software. **Results**　In all trials, the results indicated that the frequency of acute exacerbation in the macrolide treatment group was decreased compared with the control group (RR = 0.6, 95%　CI: 0.37 - 0.96). Subgroup analysis was performed according to the different time of administration. The frequency of acute exacerbation treated with macrolides was significantly decreased in patients who were given drugs for 6 months (RR = 0.61, 95%　CI: 0.4 - 0.94) but not in patients who were given drugs for 3 or 12 months. Long term use of macrolides can not improve patient′s lung function, but whether can improve the SGRQ score still need more researchs. In addition, the macrolides treatment had no side effects except for a few and mild gastrointestinal adverse effects, and there was no significant difference between the experimental group and the control group in most researchs. **Conclusion**　Long term oral administration of low doses of macrolides can reduce the acute exacerbation frequency of COPD, but can not improve patient′s lung fuction.

Key words　Macrolides; Chronic obsructive pulmonary disease; Meta - analysis

全世界慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）的发生率约为 5% ~ 10%[1]。COPD 是全球第四大死亡原因，在中等收入国家每年约有 279 万人死于这种衰竭性的疾病。频繁的 COPD 急性发作会加快患者肺功能的损害，严重影响患者的生活质量，主要表现为咳嗽次数增加、痰量增多、喘气加重，COPD 急性加重会严重的影响疾病的进程，使患者的生活质量明显下降，住院率增加，病死率升高[2]。另外，COPD 急性加重的费用占 COPD 总治疗费用的 50% ~ 75%。因此，采取有效措施预防 COPD 急性加重显得尤为重要。

目前用于预防 COPD 急性加重的措施主要包括两大类，一是非药理性的干预措施，主要包括戒烟、注射流感预苗、肺康复治疗、肺减容术等，二是药理性的干预措施，主要包括单独使用 β_2 受体激动剂或联合使用吸入性的糖皮质激素、磷酸二酯酶 - 4 抑制剂、

作者单位：430060　武汉大学人民医院呼吸内科

通讯作者：吴小军，副教授，主任医师，电子信箱：wuxiaojunrmyy@126.com

N－乙酰半胱氨酸等[3]。然而，这些措施最多减少 25% ～30% 的 COPD 患者急性发作，仍然有近 1/3 的患者每年至少经历 1 次急性加重[4]。50% 的急性加重是由于气道内细菌感染，并且这种急性加重往往伴随着气道内炎性反应增加，研究显示，大环内酯类抗生素有抗菌、抗炎、抗病毒和免疫调节效应[5]。所以猜测其可用于预防 COPD 急性发作，目前，有大量的文献报道大环内酯类抗生素可用于预防 COPD 急性加重，但结论尚存在争议，所以本研究收集了所有符合要求的 RCTs，旨在评价长期口服低剂量的大环内酯类抗生素预防稳定期 COPD 患者急性加重的临床疗效和安全性。

资料与方法

1. 文献检索与筛选：以“(Macroides or Erythromycin or Clarithromycin or Azithromycin or Roxithromycin) and(chronic obstructive pulmonary disease or COPD)”为检索词检索 Pubmed、Embase、Web of science。以“(大环内酯抗生素 or 红霉素 or 克拉霉素 or 阿奇霉素 or 罗红霉素) and(慢性阻塞性肺疾病或慢阻肺)”为检索词检索 CNKI、万方、VIP 数据库等，检索时间均为建库至 2016 年 5 月 1 日，同时，手检纳入文献的相关参考文献，检索语种不限。文献的筛选由 2 名研究者独立地对纳入的所有文献进行质量评价、数据提取并相互核对，如遇到分歧则通过讨论或者第三方裁定来解决分歧。

2. 文献纳入标准：(1)研究对象均为符合美国胸科学会(ATS) 定义的稳定期 COPD 患者；(2)研究设计类型均为随机试验对照研究；(3)纳入的文献统计数据均完整，结局指标：①主要结局指标：急性加重频率，包括 COPD 患者用药期间急性加重的总次数和例数、每位患者每年平均急性加重的次数、第 1 次急性加重的中位时间；②次要结局指标：药物对肺功能的影响(FEV_1/FVC、FEV_1% pred 等)、SGRQ 评分；不良反应(胃肠道不适、耳毒性、心脏毒性等)

3. 文献排除标准：排除随机试验对照研究以外的文献(包括观察性实验研究、回顾性分析研究、个案报告等)；同样数据重复报道的文献；报告信息不全面而无法获取可用信息的文献；干预措施 <12 周的文献等。

4. 质量评价：RCT 研究的质量评价均采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行评估，其主要从 6 个域对偏倚风险进行评价(“随机序列产生”、“分配隐藏”、“对研究者和受试者施盲及研究结果盲法评价”、“结果数据的完整性”、“选择性报告研究结果”、“其他偏倚来源”)，对每条指标采用“低度偏倚风险”、“偏倚风险不确定”、“高度偏倚风险”进行判定，低度风险用“+”表示，高度风险用“－”表示，风险不确定用“?”表示。

5. 数据提取：用办公软件 Word 制定相关数据提取表，主要包括：①基本情况：第一作者、发表时间、纳入研究对象数量、患者年龄；②干预措施基本情况：干预药物名称、用法、用量、给药周期、给药途径；③研究结果：COPD 患者用药期间急性加重的总次数和例数、每位患者每年平均急性加重的次数、第 1 次急性加重的中位时间。

6. 统计学方法：采用 Revmen5.2 软件进行统计分析，采用 χ^2 检验对各项研究结果进行异质性分析，若 $P>0.1$，$I^2 \leqslant 50\%$，说明多个同类研究间具有同质性，采用固定效应模型进行分析；若 $P<0.1$，$I^2>50\%$，说明存在统计学异质性，然后分析异质性产生的原因，按异质性来源的不同分为不同的亚组，如果异质性太大或是异质性不知来源，则需放弃合并，仅做描述性分析。

结　果

1. 文献筛检及纳入文献的基本情况：初步检索出相关文献 1892 篇，其中英文 1202 篇，中文 690 篇，经初筛剔除重复及明显不符合纳入标准的 1544 篇，然后阅读文题和摘要后剔除不符合纳入标准的 239 篇，查找阅读全文和质量评价 108 篇后，进一步剔除 99 篇，最终纳入 9 项 RCT 研究，共 2090 例患者。文献筛选流程图见图 1。依据 Cochrane 风险偏倚评估工具进行 RCT 研究质量评估，具体内容见表 1。

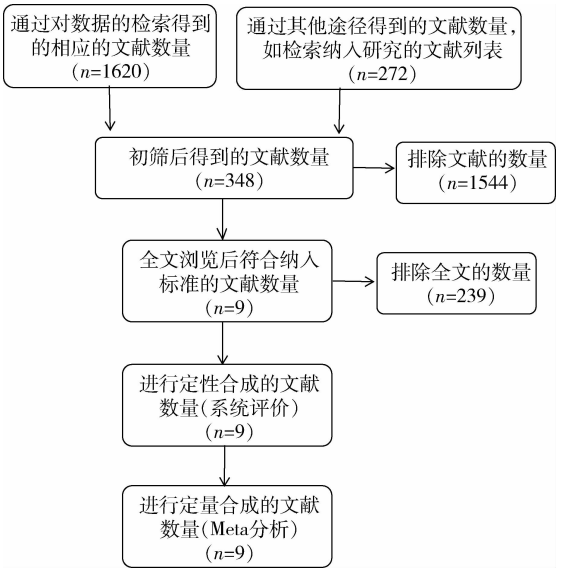

图 1　文献检索、筛查流程及结果

表 1　纳入研究的质量评价

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	对研究者和受试者施盲、研究结果盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	总分
Shafuddin 等[6]	−	−	+	+	+	+	4
Albert 等[7]	+	+	+	+	+	+	6
Uzun 等[8]	+	+	+	+	+	+	6
Seemungal 等[9]	+	+	+	+	+	+	6
He 等[10]	−	−	+	+	+	?	3
Berkhof 等[11]	+	+	+	+	+	+	6
Simpson 等[12]	+	+	+	+	+	?	5
Banerjee 等[13]	−	−	+	+	+	+	4
Suzuki 等[14]	+	?	−	+	+	?	3

+. 是；−. 否；?. 不清楚

2. 大环内酯类抗生素对稳定期 COPD 患者急性加重频率的影响：纳入的 9 项 RCT 研究中，6 篇文献均提供了急性加重人数。异质性检验显示研究间存在异质性（$P=0.002$，$I^2=74\%$），故采用随机效应模型进行合并，Meta 分析结果显示两组差异具有统计学意义（RR = 0.6，95% CI：0.37 ~ 0.96），结果见图 2。这表明长期给予大环内酯类抗生素治疗的 COPD 患者急性加重频率低于对照组。该研究依据给药时间不同，将大环内酯类药物对稳定期 COPD 患者急性加重频率的影响进行相应的亚组分析。其中有 2 篇文献用药时间为 3 个月，异质性检验结果显示研究间存在异质性（$P=0.04$，$I^2=76\%$），采用随机效应模型合并后结果显示两组差异无统计学意义，即服用大环内酯类药物 3 个月的 COPD 患者急性加重频率较对照组 COPD 患者无明显差异；有 2 篇文献用药时间为 6 个月，异质性检验显示研究间不存在异质性（$P=0.83$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型合并后结果显示两组差异有统计学意义，即服用大环内酯类抗生素 6 个月的 COPD 患者急性加重频率低于对照组 COPD 患者；有 2 篇文献用药时间为 12 个月，异质性检验显示研究间存在异质性（$P=0.000$，$I^2=93\%$），采用随机效应模型合并后结果显示两组差异无统计学意义（$P>0.05$），即服用大环内酯类抗生素 12 个月的 COPD 患者急性加重频率较对照组 COPD 患者差异无统计学意义（$P>0.05$），以上结果均见图 3。上面所有的检验采用随机和固定效应模型检验，其中用药 24 周的亚组分析检验结果一致，而用药 12、48 周的亚组分析检验结果不一致，结果见表 3，推测这与后者异质性较大有关。

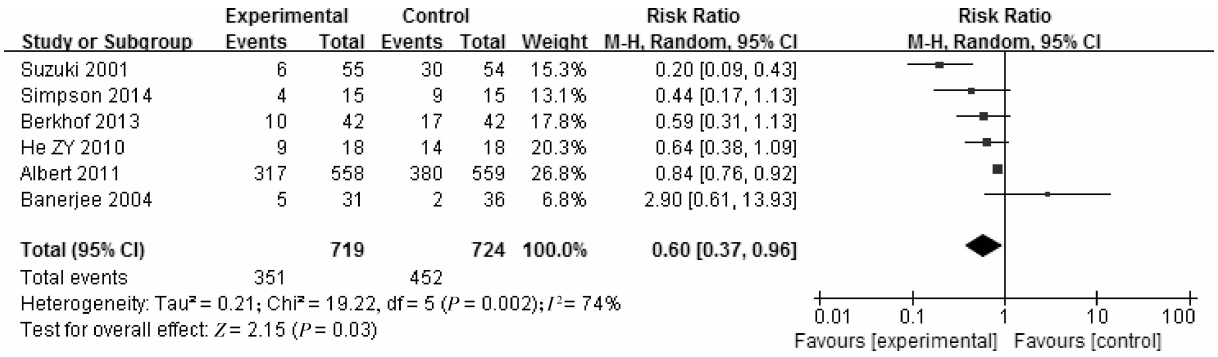

图 2　大环内酯类抗生素对稳定期 COPD 患者急性加重频率的影响

3. 敏感度分析：文献异质性较大，对纳入 6 篇文献进行敏感度分析，剔除除 Suzuki 等[14]的其余 5 篇文献中任意一篇后，其 I^2 在剔除前后未发生明显变化；当剔除 Suzuki 等[15]的研究后发现 I^2 在剔除前后发生了明显变化，提示 Suzuki 等[15]的研究可能是文献异质性的主要来源之一。

4. 发表偏倚分析：本漏斗图的研究基本上集中在漏斗图的顶部，向中间集中，表明研究的样本量大、精确度高，本研究中漏斗图存在轻度不对称，但大部分资料对应的点位于 95% CI 内，分析其存在不对称的原因

表 2 纳入研究的基本情况

纳入研究	发表年份	*n*	加重次数(I/P)	加重例数(I/P)	年龄(I/P)	每年平均急性加重次数(I/P)	距离第 1 次急性加重的中位时间(I/P)	治疗时间(周)	干预措施	
									干预组	对照组
Shafuddin 等[6]	2015	97/94	51/67	NA	67.6 ±7.85/66.7 ±8.7	3.67/3.38	140/147	12	罗红霉素,口服,300mg/d,联合基础治疗	安慰剂
Albert 等[7]	2011	558/559	741/900	317/380	65 ±9/66 ±8	1.48/1.83	266/174	48	阿奇霉素,口服,250mg/d,联合基础治疗	安慰剂
Uzun 等[8]	2014	55/54	129/84	NA	64.7 ±10.2/64.9 ±10.2	1.94/3.22	130/59	48	阿奇霉素,口服,500mg,每周 3 次,联合基础治疗	安慰剂
Seemungal 等[9]	2008	53/56	71/97	NA	66.5 ±8.10/67.79 ±9.08	1.53/2.23	271/89	48	红霉素,口服,250mg,每天 2 次,联合基础治疗	安慰剂
He 等[10]	2010	18/18	11/20	9/14	68.8 ±8.1/69.3 ±7.1	1.22/2.22	155/86	24	红霉素,口服,125mg,每天 3 次,联合基础治疗	安慰剂
Berkhof 等[11]	2013	42/42	NA	10/17	67 ±9/68 ±10	NA	105/66	24	阿奇霉素,口服,250mg,每周 3 次,联合基础治疗	安慰剂
Simpson 等[12]	2014	15/15	NA	4/9	71.7 ±6.2/69.9 ±8.9	0.61/1.72	NA	12	阿奇霉素,口服,250mg/d,联合基础治疗	安慰剂
Banerjee 等[13]	2004	31/36	NA	5/2	65.1 ±1.4/68.1 ±1.2	NA	NA	12	克拉霉素,口服,500mg/d,联合基础治疗	安慰剂
Suzuki 等[14]	2001	55/54	14/64	6/30	69.1 ±1.67/71.7 ±0.89	NA	NA	48	红霉素,口服,200 ~ 400mg/d,联合基础治疗	核黄素

可能为纳入的研究大部分样本量大、精确度高,基本上集中在漏斗图的顶部,向中间集中,但也纳入了少部分样本量小的研究,集中在漏斗图的底部,从而导致了发表偏倚(图 4)。

5. 大环内酯类抗生素对稳定期 COPD 患者 SGRQ 评分的影响:纳入的 9 项 RCT 研究中,其中有 5 项研究[7,8,10~12]对患者生活质量进行了 SGRQ 评分,其中有 2 项研究[7,11]的试验结果显示长期予以低剂量的大环内酯类抗生素治疗能够降低患者的 SGRQ 评分,试验组和对照组之间有明显的差异,但是有 3 项研究[8,10,12]的试验结果则显示实验组和对照组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

6. 大环内酯类抗生素对稳定期 COPD 患者肺功能的影响:肺功能是重要的疗效评价指标,入选的文献总共有 4 项研究[6,8,9,12]报道了肺功能的变化,但不同文献报道的方式不同,故肺功能结果无法进行合并,仅作描述性分析,结果均显示实验组和对照组间肺功能变化差异无统计学意义($P>0.05$)。

7. 不良反应:不良反应的报道方式不一,无法进行合并,文章仅做描述性分析。其中有 4 项研究[7~9,11]报道了试验中出现的不良反应,其中 Albert 等[7]的研究显示阿奇霉素组的听力损害比安慰剂组更普遍(25% vs 20%, $P=0.04$);Berkhof 等[11]的研究显示阿奇霉素组有 5 例(11.9%)患者,对照组有 6 例(14.3%)患者发生胃肠道不良反应,阿奇霉素组有 2 例(4.8%)患者,对照组有 8 例(19.0%)患者发

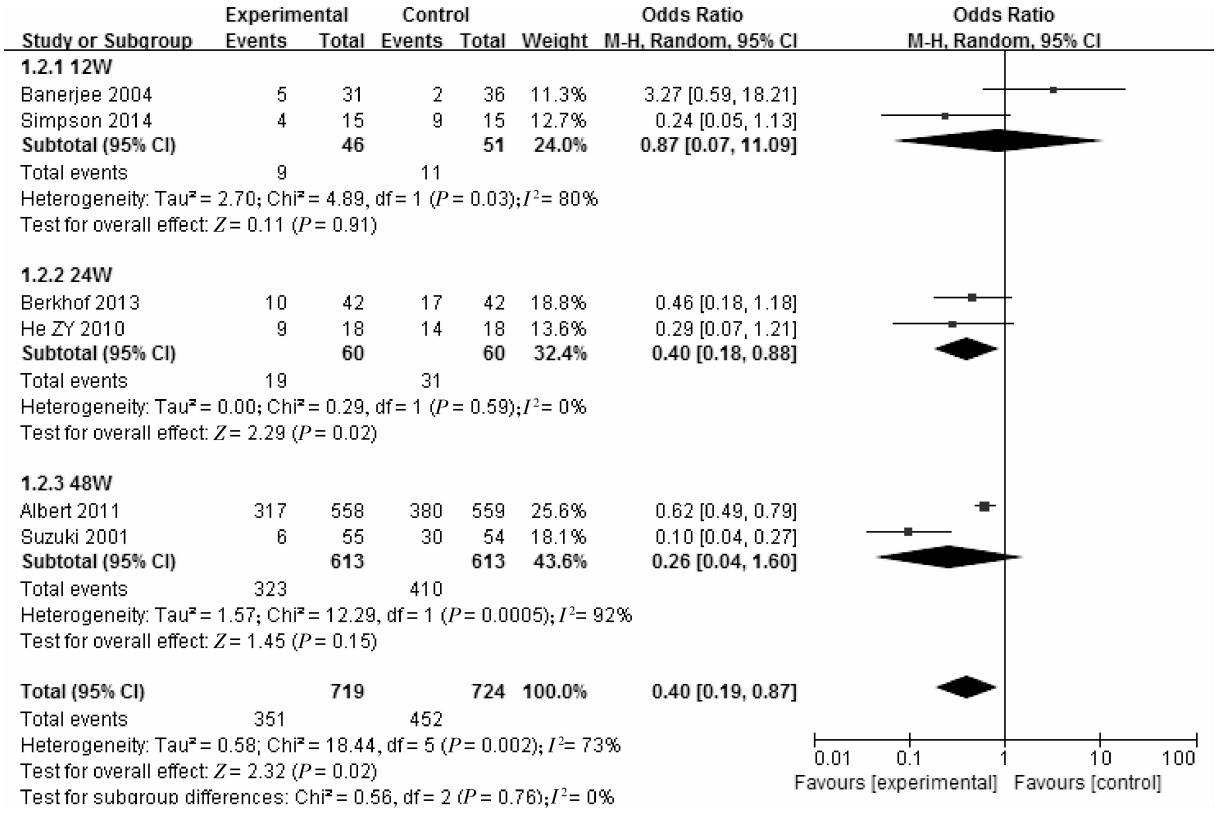

图 3　大环内酯类抗生素对稳定期 COPD 患者急性加重频率的影响的亚组分析

表 3　固定效应模型及随机效应模型的 RR 值及 95% CI

时间	固定效应模型		随机效应模型	
	RR	95% CI	RR	95% CI
12 周	0.86	0.41 ~ 1.81	1.02	0.16 ~ 6.61
24 周	0.61	0.40 ~ 0.94	0.62	0.41 ~ 0.93
48 周	0.79	0.72 ~ 0.86	0.43	0.10 ~ 1.83
总体	0.78	0.7 ~ 0.85	0.60	0.37 ~ 0.96

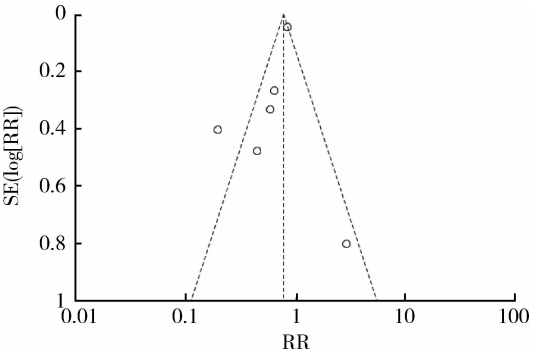

图 4　大环内酯类抗生素对稳定期 COPD 患者急性加重频率影响的漏斗图

生心脏不良反应，但是两者间差异无统计学意义。Seemungal 等[9]的研究同样显示两组间不良反应差异无统计学意义；Uzun 等[8]的研究报道了阿奇霉素组有 3 例(6%)，对照组有 5 例(11%)患者发生了严重的不良反应，且在随访期间，最常见的不良反应为腹泻，阿奇霉素组报道有 9 例(19%)，对照组有 1 例(2%)，两者间差异具有统计学意义($P<0.05$)，然而其他不良反应两者间差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨　　论

大环内酯类抗生素按结构可分为 14 元大环内酯类的红霉素、罗红霉素、克拉霉素，15 元大环内酯类的阿奇霉素，16 元大环内酯类的交沙霉素等[15]。目前研究发现大环内酯类抗生素不仅具有抗菌作用，而且具有抗炎、免疫调节和抗病毒作用，最新的研究显示 16 元大环内酯类抗生素无免疫调节效应。大环内酯类抗生素的抗炎和免疫调节效应的作用机制主要包括 3 个方面，首先能减少 IL－6、IL－8 等促炎细胞因子的产生，其次能抑制中性粒细胞的氧化破裂脱颗粒，最后能通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶减少黏液高分泌[16,17]。既往有大量研究显示长期给予大环内酯类抗生素能有效的改善弥漫性泛细支气管炎和囊性纤维化患者的症状[18,19]。慢性阻塞性肺疾病是一种以不可逆性气流受限为特征的慢性炎性疾病，COPD 反复急性加重是导致患者病死率和住院率增

加的主要原因。大环内酯类抗生素有可能通过其抗菌、抗炎和免疫调剂作用减少 COPD 患者上呼吸道定植菌数量及炎性介质的产生来减少其急性发作。

本研究系统回顾和分析了大环内酯类抗生素维持性治疗 COPD 的临床疗效，其合并了 9 篇文献中的 6 篇文献的研究，表明显示长期服用低剂量大环内酯类抗生素的稳定期 COPD 患者其急性加重例数明显低于对照组（$P = 0.03$，RR = 0.60，95% CI：0.37 ~ 0.96）。亚组分析显示给予大环内酯类抗生素治疗 3 个月，治疗组与对照组发生急性加重患者例数无明显差异，该亚组分析研究的异质性较大，分析其可能的原因为两组纳入患者的标准稍有差异，Simpson 等[12]纳入的为满足要求的所有 COPD 患者，而 Banerjee 等[13]纳入的则为满足要求的中 - 重度 COPD 患者。亚组分析显示给予大环内酯类抗生素治疗 6 个月后，治疗组较对照组发生急性加重患者例数明显减少。亚组分析显示给予大环内酯类抗生素治疗 12 个月，治疗组与对照组发生急性加重患者例数无明显差异。该亚组分析研究的异质性较大，分析其可能的原因为两组纳入的均为满足要求的 COPD 患者，但具体纳入标准略有不同，且对急性加重的具体定义并非完全一致。

肺功能是重要的疗效评价指标，共有 4 篇文献对其进行了分析，结果均显示实验组和对照组间肺功能变化差异无统计学意义（$P > 0.05$），这表明长期给予 COPD 患者低剂量大环内酯类抗生素治疗并不能够明显的改善患者的肺功能。

生活质量的改善亦是 COPD 患者治疗有效的重要标准之一，纳入的 9 项 RCT 研究中有 5 篇文献对患者生活质量进行了 SGRQ 评分，其中有两项研究显示长期予以低剂量的大环内酯类抗生素治疗能够降低患者的 SGRQ 评分，然而另外 3 项文献显示实验组和对照组之间没有明显的差异，考虑对生活质量进行了 SGRQ 评分的研究较少，故仍需要更多的试验研究来评估大环内酯类抗生素对 COPD 患者生活质量的影响。对于长期使用大环内酯类抗生素的不良反应，目前以胃肠道反应为主，大多患者可以耐受，因此该药较为安全。

目前大环内酯类抗生素预防 COPD 急性加重的临床随机试验对照研究数量有限，尤其是大样本量试验对照研究更少，纳入研的究多为小样本试验，目前检索到的大样本量的试验对照研究仅限于 Albert 等[7]的一项研究，故目前证据尚不能肯定大环内酯类抗生素在 COPD 中的作用。因此，为获得更客观、全面的大环内酯类抗生素治疗 COPD 疗效的结论，需开展更多质量较高的随机双盲试验对照研究。

参考文献

1 Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends[J]. Lancet, 2007, 370(9589): 765 - 773

2 Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long - term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality [J]. Thorax, 2012, 67(11): 957 - 963

3 Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD[J]. Chest, 2013, 143(5): 1444 - 1454

4 Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, *et al*. Changes in forced expiratory volume in 1second over time in COPD[J]. N Engl J Med, 2011, 365(13): 1184 - 1192

5 Donath E, Chaudhry A, Hernandez - Aya LF, *et al*. A Meta - analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2013, 107(9): 1385 - 1392

6 Shafuddin E, Mills GD, Holmes MD, *et al*. A double - blind, randomised, placebo - controlled study of roxithromycin and doxycycline combination, roxithromycin alone, or matching placebo for 12 weeks in adults with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Negat Results Biomed, 2015, 14: 15

7 Albert RK, Connett J, Bailey WC, *et al* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. N Engl J Med, 2011, 365(8): 689 - 698

8 Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, *et al*. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double - blind, placebo - controlledn trial[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(5): 361 - 368

9 Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, *et al*. Long - term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(11): 1139 - 1147

10 He ZY, Ou LM, Zhang JQ, *et al*. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiration, 2010, 80(6): 445 - 452

11 Berkhof FF, Doornewaard - ten Hertog NE, Uil SM, *et al*. Azithromycin and cough - specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial[J]. Respir Res, 2013, 14: 125

12 Simpson JL, Powell H, Baines KJ, *et al*. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105609

13 Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate - to - severe stable COPD: a randomized controlled trial[J]. Treat Respir Med, 2004, 3(1): 59 - 65

（下转第 101 页）

2 Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia[J]. Clin Nut, 2014, 33(5):737 - 748

3 Kim KM, Lim S, Choi SH, *et al*. Cardiometabolic implication of sarcopenia: The Korea National Health and Nutrition Examination Study (KNHANES) 2008 - 2010[J]. IJC Metab Endocr, 2014, 4:63 - 69

4 Chang CI, Huang KC, Chan DC, *et al*. The impacts of sarcopenia and obesity on physical performance in the elderly[J]. Obesi Res Clin Prac, 2014, 8(6):622 - 623

5 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):675 - 690

6 Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, *et al*. Sarcopenia evaluated by fat - free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Int Med, 2015, 26(2):118 - 122

7 Limpawattana P, Kotruchin P, Pongchaiyakul C. Sarcopenia in Asia [J]. Osteoporos Sarcopenia, 2015, 1(2):92 - 97

8 Ferrara LA, Capaldo B, Mancusi C, *et al*. Cardiometabolic risk in overweight subjects with or without relative fat - free mass deficiency: The Strong Heart Study[J]. Nut Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24 (3):271 - 276

9 Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, *et al*. Sarcopenia among hospitalized patients - a cross - sectional study[J]. Clin Nut, 2014, 34 (6):1239 - 1244

10 Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, *et al*. Clinical presentation, management, and in - hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function[J]. J Am College Cardiol, 2006, 47(1):76 - 84

11 Rehman HU. Age and the cardiovascular system[J]. Hospital Med, 1999, 60(9):645 - 652

12 Kajimoto K, Sato N, Sakata Y, *et al*. Relationship between systolic blood pressure and preserved or reduced ejection fraction at admission in patients hospitalized for acute heart failure syndromes[J]. Inte J Cardiol, 2013, 168(5):4790 - 4795

13 Parragh S, Hametner B, Bachler M, *et al*. Determinants and covariates of central pressures and wave reflections in systolic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2015, 190:308 - 314

14 Gaasch WH, Baicu CF, Zile MR, *et al*. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure[J]. Circulation, 2005, 111(18):2306 - 2312

15 van Deursen VM, Edwards C, Cotter G, *et al*. Liver function, in - hospital, and post - discharge clinical outcome in patients with acute heart failure - results from the relaxin for the treatment of patients with acute heart failure study.[J]. J Cardiac Fai, 2014, 20(6):407 - 413

16 Shore S, Grau - Sepulveda M, Bhatt D, *et al*. Characteristics, treatments, and outcomes of hospitalized heart failure patients stratified by etiologies of non - ischemic cardiomyopathy[J]. J Am College Cardiol, 2014, 63(12):A537

17 Zamboni M, Rossi AP, Corzato F, *et al*. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly.[J]. Endocr Metab Immun Dis Drug Targets, 2013, 13(1):58 - 67

18 Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, *et al*. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex - DHF(Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study[J]. J A College Cardiol, 2011, 58(17):1780 - 1791

19 Alves A J, Ribeiro F, Goldhammer E, *et al*. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients.[J]. Med Sci Sports Exer, 2012, 44(5):776 - 785

20 Akiyama E, Konishi M, Matsuzawa Y, *et al*. Sarcopenia is associated with the severity of heart failure in patients with acute decompensated heart failure[J]. J Am College Cardiol, 2014, 63(12):A545

21 Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, *et al*. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly[J]. Nut Metab Cardiovasc Dis, 2008, 18(5):388 - 395

22 Maisel AS, Shah KS, Barnard D, *et al*. How B - type natriuretic peptide(BNP) and body weight changes vary in heart failure with preserved ejection fraction compared with reduced ejection fraction: Secondary Results of the HABIT(HF Assessment With BNP in the Home) Trial[J]. J Am College Cardiol, 2015, 63(12):61 - 67

23 Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, *et al*. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. Am Heart J, 2012, 164 (6):869 - 877

24 Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, *et al*. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction[J]. J Am College Cardiol, 2012, 60(2):120 - 128

(收稿日期:2016 - 06 - 20)
(修回日期:2016 - 07 - 01)

(上接第 95 页)

14 Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, *et al*. Erythromycin and common cold in COPD[J]. Chest, 2001, 120(3):730 - 733

15 Seiple IB, Zhang Z, Jakubec P, *et al*. A platform for the discovery of new macrolide antibiotics[J]. Nature, 2016, 533(7603):338 - 345

16 Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: the good, bad, and ugly[J]. Am J Med, 2015, 128(12):1362 - 1366

17 Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, *et al*. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations[J]. Eur Respir J, 2012, 40(2):485 - 494

18 Hui D, Yan F, Chen RH. The effects of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: a retrospective study of 29 cases[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5):613 - 617

19 Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(6): 1071 - 1079

(收稿日期:2016 - 06 - 18)
(修回日期:2016 - 07 - 13)