

非抗感染目的长程应用阿奇霉素的安全性研究现状

孟凡堰¹, 梁虹艺², 季波² (1.贵州省安顺市人民医院药剂科, 贵州 安顺 561000; 2.中国人民解放军南部战区总医院临床药学科, 广州 510010)

摘要: 阿奇霉素以往通常用于短程抗感染治疗, 然而近年来发现它具有多方面的抗菌外效应, 国外多个指南推荐用于哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病的辅助治疗中。由于这种以非抗感染目的长程应用阿奇霉素的给药方式, 具有用药疗程长、适用范围广等特点, 其存在的潜在安全性问题(如细菌耐药性增加、心脏毒性、听力受损等)备受关注, 也颇具争议。本文旨在阐述阿奇霉素在长期应用过程中涉及安全性方面的研究现状, 以期客观和正确认识其潜在风险, 为临床决策提供参考。

关键词: 阿奇霉素; 长程; 非抗菌效应; 安全性

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)20-2691-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.018

引用本文: 孟凡堰, 梁虹艺, 季波. 非抗感染目的长程应用阿奇霉素的安全性研究现状[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20): 2691-2696.

Research Status on Safety of Long-term Application of Azithromycin for Non-antibacterial Purposes

MENG Fanyan¹, LIANG Hongyi², JI Bo² (1.Department of Pharmacy, People's Hospital of Anshun City Guizhou Province, Anshun 561000, China; 2.Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Southern Theatre Command, PLA, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT: Azithromycin was usually used in short-term anti-infection therapy in the past. However, azithromycin has been found to have many non-antibacterial effects in recent years. Many foreign guidelines recommend it for the adjuvant treatment of respiratory diseases such as asthma, bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. Due to the long-term application of azithromycin for the purpose of non-antibacterial effects, it has the characteristics of long treatment course and wide application range. Therefore, its potential safety problems(such as increased bacterial drug resistance, cardiotoxicity, hearing loss, etc.) have attracted extensive attention and controversial. This paper aims to describe the research status of safety of azithromycin in the process of long-term application, in order to objectively and correctly understand its potential risks and provide help and reference for clinical decision-making.

KEYWORDS: azithromycin; long-term; non-antibacterial effect; safety

阿奇霉素(azithromycin, AZM)除已知的抗菌效应外, 还有抗炎、免疫调节、生物膜破坏、气道黏液调节、改变巨噬细胞表型、调节气道表面液体电解质等效应^[1-2]。近年来, 因 AME 独特的抗菌外效应, 临床将其小剂量长期应用于呼吸道疾病的辅助治疗中(详见表 1), 可显著减少哮喘的恶化率并改善生活质量^[3-4], 也可减少支气管扩张的高恶化率^[5], 尤其对非吸烟的慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者还可减少加重风险^[6], 因此被国外有关哮喘^[3-4]、支气管扩张^[5]、COPD^[6]的治疗指南推荐使用。成人通常采用的用法用量主要有 2 种: ①1 周服用 3 次, 每次 500 mg 或 250 mg; ②每天服用 1 次, 每次 250 mg。疗程一般≥6~12 个月, 对移植后闭塞

性细支气管炎的疗程也需≥3 个月, 同时应充分评估其疗效证据^[1]。鉴于缺乏>1 年的对比研究, 各个指南均基于<1 年的研究数据作出推荐意见, 目前尚缺乏更远期有效性和安全性的评估。由于 AZM 抗菌外效应的超说明书用药疗程长、适用范围广, 又受多因素交互影响, 短程治疗中已有的安全问题可能会更加凸显出来, 不仅包括对个体本身的损害, 如胃肠道反应、心脏毒性、听力受损等, 也有对社区乃至公共卫生的附加损害, 如细菌耐药性增加。这些问题均备受关注, 已引起广泛的讨论和争议^[7-10]。本文旨在阐述 AZM 长程治疗中涉及安全性方面的研究现状, 以期客观和正确认识其潜在风险, 为临床决策提供帮助和参考。

基金项目: 安顺市科技计划项目(安市科社[2021]55 号); 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2021]一般 557)

作者简介: 孟凡堰, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: mfy_0@163.com

表 1 AZM 在呼吸道疾病中非抗感染目的的长程应用
Tab. 1 Long term application of AZM in respiratory diseases for non-antibacterial purposes

适应证	推荐的用法用量	疗程
哮喘	500 mg 或 250 mg, 每周 3 次	≥6~12 个月评估减少病情恶化的有效证据
支气管扩张	500 mg 每周 3 次, 或 250 mg 每日 1 次	≥6 个月
COPD	500 mg 或 250 mg, 每周 3 次	6~12 个月后评估对恶化率的影响
闭塞性细支气管炎(包括移植后)	250 mg, 每周 3 次或隔日 1 次	≥3 个月

1 胃肠道反应

大环内酯类药物通过与胃动素受体相互作用而起作用,并增强胃和小肠运动,增加食管括约肌下压,影响结肠转运和胆囊功能^[1]。短程治疗中,AZM 的胃肠道反应广为人知,往往是常见而可预测的,包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、厌食等,发生率为 7.1%~9.6%^[11]。而对长程治疗来说,胃肠道反应也是报道最多的不良反应,但这些症状往往不会直接威胁生命或带来永久性损害,长期低剂量引起的轻中度胃肠道反应绝大多数无需停药,可减少剂量或改为饭后服用以提高耐受性,如每次服用 500 mg 不能耐受者可改为 250 mg^[1]。

2 心脏毒性

AZM 和许多药物一样,既能直接延长 QTc 间期,又能间接通过作用于细胞色素 P450 还原酶抑制其他致心律失常药物的代谢,甚至发生尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP)。基于短程治疗中 AZM 绝对增加心脏死亡风险的报道,2012 年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)曾发布声明提出警告^[12],其危险因素包括:现有的 QTc 间期延长、TdP、电解质异常、失代偿性心力衰竭、心动过缓和同时使用 QTc 延长药,以及老年、女性、药物消除减少、遗传易感性等。FDA 发出警戒以来,AZM 显著增加室性心律失常和心血管死亡的风险被进一步证实,并且对老年患者亚组的分析表明,AZM 显著增加了 60~80 岁患者 QTc 延长风险^[13]。另外,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)药物不良反应的数据也印证了临床实践中高危患者存在非常大的心脏风险^[14]。为减少长程使用大环内酯类药物的风险,Albert 等^[15]建议在长程治疗时采用风险分层的方法,排除高危因素患者,并在治疗前和启动治疗后 1 月进行心电图监测,因

为在他们早前的研究^[16]中发现,通过筛查排除高风险群体治疗 1 年后,试验组和对照组均只发生 1 例心血管死亡(0.18%),AZM 治疗者全因死亡率为 3.1%(安慰剂组 3.5%, $P=0.87$)。

显然,如果在决定长程治疗前未采取任何风险分层的办法进行筛选,在长期的治疗过程中,多种危险因素并存的情况可能较为多见,尤其是对于老年患者。可以预见的是,在呼吸道疾病这个较为广泛的适应证下,AZM 处方量将随之大量增加,尽管可采用风险分层的方法,但临床实践中可能出现毫无选择地加以应用、多种危险因素叠加等情况,心脏风险亦将随之增加。研究显示,即使 FDA 发出过警告,在临床实践真实世界里,使用 AME 的患者中 79%属于经验性使用,并且这些患者在服用前接受心电图检查者有 60%的 QTc 在临界线或有明显延长,同时有 76%的患者服用≥2 种 QTc 延长药,与没有同服 QTc 延长药者相比心电图异常存在明显差异($P=0.03$)^[17]。FDA 发出警告以来,大量 AZM 处方中仍有 1/12 的心脏病患者和 1/5 联合 QTc 延长药,尽管出现心力衰竭或心律失常的几率有所降低(7.3% vs 7.9%, $P<0.0001$),联合 QTc 延长药的使用率也略微降低(23.3% vs 24.2%, $P<0.0001$),但整体基本保持不变^[18]。

因此,若选择 AZM 长程治疗,进行规范、有效的风险分层筛选是必要的,对药物相互作用的教育和警戒也可能有助于降低心脏不良事件^[17]。值得注意的是,对那些具有较强延长 QTc 作用的药物(如羟氯喹、氯喹、胺碘酮、西沙必利、氟喹诺酮类等^[19]),需特别注意它们之间相互增强的作用,在 2020 年新冠肺炎疫情中,AZM 因可能增强羟氯喹加速清除 SARS-CoV-2 病毒而被临床联用,但联合后显著延长 QTc[(470.4±45.0) ms vs (453.3±37.0) ms, $P=0.004$],并随剂量增加而延长,且在完成治疗后仍不完全缩短,有 23%的 QTc 最大可延长至>500 ms,并可能发展为 TdP^[20]。

3 耳毒性

耳毒性指毒物、药物或某些物理因素对耳蜗系、前庭系和位听系等耳器官所致的有害作用,引起结构和功能性损害,药物对听觉和平衡系统的结构损伤可导致听力丧失、耳鸣、平衡失调或头晕。已发现>100 种药物与耳毒性有关,尤其是某些特定种类的药物,比如 1944 年发现的链霉素,大量患者应用后出现不可逆的耳蜗和前庭功能障

碍,耳毒性也由此成为焦点。

在 AZM 长程治疗引起耳毒性的有限报道中,荟萃分析结果显示,AZM 有听力损伤增加的风险(RR 1.168; 95%CI: 1.030~1.325)^[21]。其中,Albert 等^[16]的研究是该荟萃分析重要的数据来源,其结果表明 AZM 长程治疗后听力下降更常见(25% vs 20%, $P=0.04$)。由于长程治疗存在多因素影响,为更好的监测和预防,有必要了解同类药物引起耳毒性的情况。系统性回顾^[22]显示,在大环内酯类药物短程治疗后引起感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)的 44 篇报道中,有 78 例确诊的 SNHL,6 例为不可逆性,70 例可逆转者均单用大环内酯类,且多数在数小时至数天内好转,2 例停药并口服类固醇药后听力恢复,分析认为即使在标准剂量下,SNHL 可能与大环内酯类暴露有关,但其发生率、患病率和生物学机制仍不清楚。对于 AZM 短程治疗,一项回顾性巢式病例对照研究^[23]显示,SNHL 与大环内酯类药物之间存在显著相关性,但结论却是风险似乎并没增加,研究者认为主要是治疗中同时混淆使用多种抗菌药物所致,因为已知无潜在耳毒性的药物也有相似风险,如氟喹诺酮类药物和阿莫西林。Ikeda 等^[22]也认为,单用大环内酯类药物可能不能完全解释 SNHL 风险增加的原因是混杂的潜在合并症因素,因为并发症本身也可能诱发 SNHL。此外,Alrwisan 等^[24]的回顾性研究也显示,与阿莫西林克拉维酸盐相比,AZM 短期使用并未增加 SNHL 风险。但值得注意的是,有些病例显示 AZM 与 SNHL 之间呈剂量依赖性,在停药或减量后症状消失或减轻,并且在灰色文献中,FDA、WHO 等药品不良反应数据库也有一定数量的类似报告^[22]。

总之,就现有报道来看,大环内酯类药物耳毒性的发病率或流行率尚不清楚,长程治疗的安全性报道也有限,笔者认为 AZM 存在一定的耳毒性风险,具有罕见、不可预见性、剂量依赖性、多数可逆性等特点。由于长程治疗中存在多因素相互影响,治疗前后有必要评估潜在的听力受损、平衡困难等情况,并注意考虑疗程、老年、女性、药物蓄积、药物相互作用、并发症等混杂因素可能会增加发生概率。

4 细菌耐药性增加

细菌耐药的编码机制位于质粒、转座子等可

移动基因元件上,耐药基因可在种内和种间传播,并在环境中建立持久储库,获得性耐药可能针对某类药物,也可能产生交叉耐药。耐药性的上升已成全世界关注的重大公共卫生问题,《联合国抗菌药物耐药性宣言》表示:“抗菌药物的耐药性是最大和最紧迫的全球风险,需要国际、国家和区域各级加强关注并保持协调一致”^[25]。自大环内酯类药物以非抗感染为目的长期应用以来,耐药性问题就一直存在广泛讨论和争议^[1,7-8]。就安全问题来说,心脏毒性、耳毒性对个体较为重要,但随之产生的耐药性,无论对个体,还是对公共卫生来说可能更重要。AZM 使用量的增加给大环内酯类及其他类抗菌药物的耐药性上升带来的潜在影响是可以预见的。

前些年的研究^[26]就显示,儿童支气管扩张患者应用 AZM($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ qw}$,共 24 月)后,鼻咽部流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌携带量显著低于安慰剂组,而耐大环内酯的肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌携带量显著高于安慰剂组,并呈“累积剂量-反应”关系。对非囊性纤维化支气管扩张症,延长 AZM 使用后增加了耐药性风险(OR 3.48; 95%CI: 1.20~10.07; $P=0.02$)^[27]。荟萃分析^[21]结果显示,AZM 长期治疗的细菌耐药性风险增加 2.7 倍(95%CI: 2.49~5.211),而细菌定植风险降低(RR 0.551; 95%CI: 0.460~0.658)。近两年的报道进一步证实了长程 AZM 耐药性增加的风险。Taylor 等^[28]报道,严重哮喘患者 AZM 治疗(500 mg ,每周 3 次,共 48 周)后显著降低了 Faith 系统发育多样性($P=0.026$)和流感嗜血杆菌负荷量($P<0.0001$),检测到的 89 个耐药基因中有 5 个大环内酯类耐药基因和 2 个四环素类耐药基因拷贝数量明显增加。Choo 等^[29]的研究也表明,红霉素(400 mg bid ,共 48 周)治疗非囊性纤维化性支气管扩张后显著增加口咽部副流感嗜血杆菌的相对丰度($P=0.041$),而假性肺炎链球菌($P=0.024$)和齿龈放线菌($P=0.027$)显著降低,并且 *erm(B)* 和 *mef(A/E)* 基因的拷贝数量明显增加($P<0.05$)。

此外,短程大剂量 AZM 治疗沙眼后,鼻咽部耐大环内酯类的肺炎链球菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有所增加,甚至恶性疟原虫的耐药性也发生变化^[30]。雅司病根除治疗予单次大剂量 AZM 后,耐 AZM 的梅毒螺旋体也有报道^[31]。还有,

AZM 长程治疗还可能增加非结核分枝杆菌感染风险，儿童使用大环内酯类药物后微生物共生菌群的变化还与哮喘和超重有关^[1]。实际上，抗菌药物改变动物和人体微生物多样性，引起微生物组分变化，均有许多研究报道，与其他类抗菌药物相比，如青霉素类，大环内酯类药物的这种效果可能更大、更持久^[1]。

已有的报道中，使用 AZM 后受影响的病原体以肺炎链球菌的报道多见，有关的耐药机制研究也较深入。近年来，肺炎链球菌对大环内酯类的耐药情况，各国间差异较大，从<10%到>90%不等^[32]，而中国高达 98.1%^[33]。2000 年以来肺炎支原体对大环内酯类的耐药也席卷多国，某些地区耐药率达 100%^[34]。北京、上海、广州的社区获得性肺炎患者中肺炎支原体对红霉素和 AZM 的耐药率分别高达 80%和 72%，并与 23S rRNA 基因 V 区 A2063G 突变有关^[35]。由于这些变化，中国社区获得性肺炎的指南^[36]也指出，AZM 仅在肺炎链球菌及肺炎支原体对大环内酯类药物耐药率较低的地区可经验性使用，对肺炎支原体推荐喹诺酮类和四环素类药物作为首选，AZM 仅作次选。

尽管耐药性增加引发的担忧在所难免，但对微生物的影响也有一定益处，某些方式还可能使耐药性回归基线或发生逆转。囊性纤维化患者长期使用 AZM 后耐药性虽增加，但铜绿假单胞菌的定植却减少，对铜绿假单胞菌感染者因 AZM 通过抑制生物膜形成而受益，反之，未感染者则可能诱导耐药^[21]。另外，7 价结合型肺炎链球菌疫苗可减少携带 *erm* 或 *mef* 基因的 6B、9V、19F 和 23F 血清型，接种后通过减少疾病本身的发生导致肺炎链球菌对大环内酯类的耐药性出现显著而持久下降^[37]。证据表明，抗菌药物选择压力的消除可使

耐药性的流行率随时间推移而恢复基线水平^[38]。

总之，无论个体还是群体，无论现在还是将来，若考虑 AZM 长程治疗，需充分评估耐药性增加的整体风险^[1]。就像对心脏毒性研究那样，有必要开展深入的亚组研究以评估耐药变化带来的影响和受益，以确定哪些患者“最大受益”或“最小受损”，谨慎选择长程服用，并在临床中加强评估和监测^[7]。

5 其他方面

AZM 的肝毒性发生率较低，长程低剂量多数表现为血清转氨酶水平无症状性升高，一般为轻中度，很少需要调整剂量或停药^[1]。短程治疗多数发生在的 1~3 周内，主要表现为肝细胞损伤，偶有合并肝病者最终导致死亡、肝移植等严重后果的案例^[39]，也有导致胆汁淤积的个别报道^[40]。因此，长程治疗开始时检测肝功能并排除肝病基础的患者是必要的。AZM 是 CYP3A4 的强效抑制剂，合用相关药物时需谨慎潜在的相互作用，如他汀类、钙离子拮抗剂、华法林等^[41-42]。

6 讨论

综上所述，尽管长期低剂量 AZM 对某些慢性肺部疾病的辅助治疗具有明确疗效，但>1 年的远期预后目前尚不可知，若大范围使用这种治疗方式，将伴随着用药过程中多因素影响下潜在的心脏毒性、耳毒性、肝毒性等不良反应，以及因此产生的耐药性增加这个重要的公共卫生问题，见表 2。在这样的背景和 risk 下，需要从患者个体和更广泛的角度仔细考虑有限的益处和潜在的风险，慎重选择经处方前评估可能较大获益者，并充分考虑包括心脏风险相关的诱发因素，以及合并症、药物相互作用、老年、女性、遗传、药物蓄积等多因素所带来的潜在损害，并在使用过程中密切监测和评估细菌耐药性带来的风险。

表 2 长程使用 AZM 的常见药物不良反应及处置建议

Tab. 2 Common adverse drug reactions and treatment suggestions of long-term use of AZM

不良反应	发生机制	发生率	临床表现	可逆性	处置建议
胃肠道反应	通过与胃动素受体相互作用而起作用，并增强胃和小肠运动，增加食管括约肌下压，影响结肠转运和胆囊功能	常见(7.1%~9.6%)，可预见	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、厌食等	可逆	轻中度多数无需停药，可减量或改为饭后服用以提高耐受性，如每次服用 500 mg 不能耐受者可改为 250 mg

续表 2

不良反应	发生机制	发生率	临床表现	可逆性	处置建议
心脏毒性	既能直接延长 QTc 间期, 又能间接通过作用于细胞色素 P450 还原酶抑制其他药物的代谢	受共存因素影响大, 包括: 现有 QTc 间期延长、TdP、电解质异常、失代偿性心力衰竭、心动过缓、联用 QTc 延长药、老年、女性、药物消除减少、遗传易感性等	QTc 间期延长、TdP、心力衰竭、心动过缓等	不清楚	(1) 长程治疗前结合共存因素行风险分层筛选是必要的, 男性 QTc>450 ms 和女性>470 ms 应禁用; (2) 因高剂量获益更多, 不应在未经仔细评估心脏风险增加的情况下接受低剂量; (3) 开始治疗 1 个月后行 ECG 检查是否有新的 QTc 延长, 若存在应停止治疗; (4) 特别注意与具有较强延长 QTc 作用的药物(如羟氯喹、氯喹、胺碘酮、西沙必利、氟喹诺酮类等)之间相互增强的作用, 即使低剂量也应停用, 若予任何可能延长 QTc 的新药或增加剂量, 则重复 ECG 评估
耳毒性	不清楚	罕见, 不可预见, 部分病例呈剂量依赖性	SNHL、听力受损甚至丧失	多数可逆, 停药或减量后症状消失或减轻	长程治疗前后有必要评估潜在的听力受损、平衡困难等情况, 注意考虑疗程、老年、女性、药物蓄积、药物相互作用、并发症等混杂因素可能增加发生率
定植菌丰度改变/细菌耐药	改变微生物多样性, 引起微生物组分变化, 与其他类抗菌药物相比(如青霉素类)可能更大、更持久; 耐药基因在种内和种间传播, 拷贝数量增加	常见, 可预见	(1) 流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌相对丰度增加, 还包括耐大环内酯的肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等, 部分细菌证实呈“累积剂量-反应”关系; 可增加 NTM 感染风险; (2) 社区常见的肺炎链球菌、肺炎支原体对大环内酯类广泛耐药; 耐 AZM 的梅毒螺旋体也有报道	抗菌药物选择压力的消除可使耐药性的流行率随时间推移而恢复基线水平	(1) 无论个体还是群体, 无论现在还是将来, 长程治疗需充分评估耐药性增加的整体风险, 确定哪些患者“最大受益”或“最小受损”, 谨慎选择长程服用, 并在临床中加强评估和监测; (2) 治疗前应行痰微生物评估, 若发现 NTM, 应避免单药治疗, 在评估 NTM 感染时前两周内不得使用大环内酯类
肝毒性	与肝细胞损伤或抑制 CYP3A4 有关	发生率较低	(1) 短程治疗多发生在 1~3 周内, 主要表现为肝细胞损伤, 偶有合并肝病最终导致死亡、肝移植等严重后果, 也有导致胆汁淤积的个别报道; (2) 长程低剂量多表现为血清转氨酶水平无症状性升高, 一般为轻中度, 很少需调整剂量或停药	多数可逆	(1) 长程治疗开始时行肝功能基线测试并排除肝病基础是必要的, 治疗后 1 个月应检查肝功能, 然后每 6 个月检查 1 次; (2) 警惕与他汀类、钙离子拮抗剂、华法林等 CYP3A4 强效抑制剂合用

REFERENCES

- SMITH D, DU RAND I, ADDY C L, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease[J]. Thorax, 2020, 75(5): 370-404.
- LIN J T, ZHANG Y M, ZHOU X, et al. Chinese expert consensus for non-antifungal effects and clinical use of macrolides[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2017, 56(7): 546-557.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. updated 2019[DB/OL]. Available from: www.ginasthma.org. Accessed 28 May 2019.
- HOLGUIN F, CARDET J C, CHUNG K F, et al. Management of severe asthma: A European respiratory society/American thoracic society guideline[J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1900588.
- HILL A T, SULLIVAN A L, CHALMERS J D, et al. British thoracic society guideline for bronchiectasis in adults[J]. Thorax, 2019, 74(Suppl 1): 1-69.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report)[DB/OL]. Available from: https://goldcopd.org/. Accessed 28 May 2019.
- TAYLOR S P, SELLERS E, TAYLOR B T. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: The good, bad, and ugly[J]. Am J Med, 2015, 128(12): 1362.e1-1362.e6.
- CHENG A C, JENNEY A W J. Macrolide resistance in pneumococci-is it relevant?[J]. Pneumonia (Nathan), 2016(8): 10.
- TAM C C, OFFEDDU V, LIM J M, et al. One drug to treat them all: Ethical implications of the MORDOR trial of mass antibiotic administration to reduce child mortality[J]. J Glob Health, 2019, 9(1): 010305.
- SMITH D. BTS guideline on long-term macrolides in adults with respiratory disease: Not quite a panacea[J]. Thorax, 2020, 75(5): 405-406.
- POMARES X, MONTÓN C, BULLICH M, et al. Clinical and safety outcomes of long-term azithromycin therapy in severe COPD beyond the first year of treatment[J]. Chest, 2018, 153(5): 1125-1133.
- In brief: FDA azithromycin warning[J]. Med Lett Drugs Ther, 2013, 55(1413): 28.
- CHOI Y, LIM H S, CHUNG D, et al. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice[J]. Biomed Res Int, 2018(2018): 1574806.
- BONALDO G, ANDRIANI L A, D'ANNIBALI O, et al. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions[J]. Pharmacoevidiol Drug Saf, 2019, 28(11): 1125-1133.

- 1457-1463.
- [15] ALBERT R K, SCHULLER J L. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(10): 1173-1180.
 - [16] ALBERT R K, CONNETT J, BAILEY W C, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 689-698.
 - [17] LEE R A, GUYTON A, KUNZ D, et al. Evaluation of baseline corrected QT interval and azithromycin prescriptions in an academic medical center[J]. *J Hosp Med*, 2016, 11(1): 15-20.
 - [18] PATEL H, CALIP G S, DIDOMENICO R J, et al. Prevalence of cardiac risk factors in patients prescribed azithromycin before and after the 2012 FDA warning on the risk of potentially fatal heart rhythms[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(2): 107-115.
 - [19] ARUNACHALAM K, LAKSHMANAN S, MAAN A, et al. Impact of drug induced long QT syndrome: A systematic review[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(5): 384-390.
 - [20] SALEH M, GABRIELS J, CHANG D, et al. Effect of chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6): e008662.
 - [21] LI H, LIU D H, CHEN L L, et al. Meta-analysis of the adverse effects of long-term azithromycin use in patients with chronic lung diseases[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1): 511-517.
 - [22] IKEDA A K, PRINCE A A, CHEN J X, et al. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(1): 228-236.
 - [23] ETMINAN M, WESTERBERG B D, KOZAK F K, et al. Risk of sensorineural hearing loss with macrolide antibiotics: A nested case-control study[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(1): 229-232.
 - [24] ALRWISAN A, ANTONELLI P J, BRUMBACK B A, et al. Azithromycin and sensorineural hearing loss in adults: A retrospective cohort study[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8): 957-963.
 - [25] Draft political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance[EB/OL]. 2016. Available: https://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108E.pdf. Accessed: 25 May 2020.
 - [26] HARE K M, GRIMWOOD K, CHANG A B, et al. Nasopharyngeal carriage and macrolide resistance in Indigenous children with bronchiectasis randomized to long-term azithromycin or placebo[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(11): 2275-2285.
 - [27] HNIN K, NGUYEN C, CARSON K V, et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(8): CD001392.
 - [28] TAYLOR S L, LEONG L E X, MOBEGI F M, et al. Long-term azithromycin reduces *Haemophilus influenzae* and increases antibiotic resistance in severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(3): 309-317.
 - [29] CHOO J M, ABELL G C J, THOMSON R, et al. Impact of long-term erythromycin therapy on the oropharyngeal microbiome and resistance gene reservoir in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *mSphere*, 2018, 3(2): e00103-e00118.
 - [30] O'BRIEN K S, EMERSON P, HOOPER P J, et al. Antimicrobial resistance following mass azithromycin distribution for trachoma: A systematic review[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1): e14-e25.
 - [31] MITJÀ O, GODORNES C, HOUINEI W, et al. re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: A longitudinal study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10130): 1599-1607.
 - [32] SCHROEDER M R, STEPHENS D S. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016(6): 98.
 - [33] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in China: 2018 report[J]. *Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志)*, 2020, 20(1): 1-10.
 - [34] LI S L, SUN H M. Progress in global drug resistance patterns and drug resistance mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Chin J Microbiol Immunol(中华微生物学和免疫学杂志)*, 2018, 38(5): 395-400.
 - [35] YIN Y D, WANG R, ZHUO C, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* prevalence and clinical aspects in adult patients with community-acquired pneumonia in China: A prospective multicenter surveillance study[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10): 3774-3781.
 - [36] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
 - [37] IMÖHL M, REINERT R R, VAN DER LINDEN M. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany[J]. *Int J Med Microbiol*, 2015, 305(7): 776-783.
 - [38] BOJANG E, JAFALI J, PERRETEN V, et al. Short-term increase in prevalence of nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant *Staphylococcus aureus* following mass drug administration with azithromycin for *Trachoma* control[J]. *BMC Microbiol*, 2017, 17(1): 75.
 - [39] MARTINEZ M A, VUPPALANCHI R, FONTANA R J, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(2): 369-376.e3.
 - [40] SUNDARAM V, BJÖRNSSON E S. Drug-induced cholestasis[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(8): 726-735.
 - [41] ZHEN L, LI L, LIU J Y, et al. Meta analysis of low-doses of azithromycin combined with simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(1): 111-116.
 - [42] QIU B, YANG H T, SONG H J, et al. Application of hospital-based health technology assessment in the assessment and selection of macrolides[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(10): 1228-1236.

收稿日期: 2022-01-13
(本文责编: 陈怡心)