

阿奇霉素对比阿莫西林克拉维酸治疗儿童中耳炎的疗效和安全性：系统评价与Meta分析



简洁君, 李 妮, 陈 哲, 余滋中

十堰市太和医院 (湖北医药学院附属) 耳鼻喉科 (湖北十堰 442000)

【摘要】目的 系统评价阿奇霉素与阿莫西林克拉维酸对比治疗儿童中耳炎的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 及 VIP 数据库, 搜集阿奇霉素与阿莫西林克拉维酸对比治疗儿童中耳炎的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2025 年 2 月 28 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 21 个 RCT, 包括 6 092 例患者。Meta 分析结果显示, 阿莫西林克拉维酸组与阿奇霉素组治疗完成后的总有效率 [RR=0.99, 95%CI (0.96, 1.03), $P=0.72$]、随访期的总有效率 [RR=0.99, 95%CI (0.94, 1.04), $P=0.10$] 差异均无统计学意义。亚组分析结果显示, 在 2 岁以下或 2 岁及以上患儿中, 阿莫西林克拉维酸组与阿奇霉素组的总有效率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。阿奇霉素组腹泻 [RR=0.41, 95%CI (0.28, 0.60), $P < 0.001$]、呕吐 [RR=0.49, 95%CI (0.28, 0.87), $P=0.02$]、恶心 [RR=0.46, 95%CI (0.27, 0.78), $P=0.004$]、稀便 [RR=0.44, 95%CI (0.24, 0.79), $P=0.006$]、皮疹 [RR=0.62, 95%CI (0.39, 0.96), $P=0.03$]、真菌性皮炎 [RR=0.32, 95%CI (0.18, 0.57), $P < 0.001$]、皮炎 [RR=0.31, 95%CI (0.14, 0.67), $P=0.003$] 等不良事件的发生率均小于阿莫西林克拉维酸组, 差异有统计学意义。**结论** 当前证据显示, 阿奇霉素和阿莫西林克拉维酸在治疗儿童中耳炎方面效果相当, 但阿奇霉素更安全。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚需更多高质量研究予以验证。

【关键词】 阿奇霉素; 阿莫西林克拉维酸; 中耳炎; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

【中图分类号】 R 978.1

【文献标识码】 A

Efficacy and safety of azithromycin versus amoxicillin and clavulanate potassium in the treatment of children with otitis media: a systematic review and Meta-analysis

JIAN Jiejun, LI Ni, CHEN Zhe, YU Zizhong

Department of Otolaryngology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: YU Zizhong, Email: 9426123@qq.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of azithromycin versus amoxicillin and clavulanate potassium in the treatment of otitis media in children. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410104

通信作者: 余滋中, 博士, 副主任医师, Email: 9426123@qq.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of azithromycin versus amoxicillin and clavulanate potassium in the treatment of otitis media in children from inception to February 28, 2025. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was then performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 21 RCTs involving 6,092 patients were included. The results of Meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in the total effective rate after completion of treatment [RR=0.99, 95%CI (0.96, 1.03), $P=0.72$] and the total effective rate during follow-up period [RR=0.99, 95%CI (0.94, 1.04), $P=0.10$] between amoxicillin and clavulanate potassium group and azithromycin group. The results of subgroup analysis showed there was no statistically significant difference in the total effective rate between amoxicillin and clavulanate potassium group and azithromycin group in children under two years old or 2 years old and above ($P>0.05$). The incidence of diarrhea [RR=0.41, 95%CI (0.28, 0.60), $P<0.001$], vomiting [RR=0.49, 95%CI (0.28, 0.87), $P=0.02$], nausea [RR=0.46, 95%CI (0.27, 0.78), $P=0.004$], loose stools [RR=0.44, 95% CI (0.24, 0.79), $P=0.006$], rash [RR=0.62, 95%CI (0.39, 0.96), $P=0.03$], fungal dermatitis [RR=0.32, 95%CI (0.18, 0.57), $P<0.001$], dermatitis [RR=0.31, 95%CI (0.14, 0.67), $P=0.003$] in the azithromycin group were all lower than those in the amoxicillin and clavulanate potassium group, and the difference was statistically significant. **Conclusion** The current evidence shows that azithromycin versus amoxicillin and clavulanate potassium are equally effective in treating otitis media in children, but azithromycin is considered safer. Due to the limited quality and quantity of included studies, more high-quality studies are required to verify the above conclusions.

【Keywords】 Azithromycin; Amoxicillin and clavulanate potassium; Otitis media; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

中耳炎是一种由细菌或病毒感染中耳而引起的炎症^[1],常伴随着疼痛、发热、咳嗽、恶心呕吐、鼓膜红斑、中耳积液等临床症状的发生^[2]。严重的中耳炎可引起医学并发症,如乳突炎、骨膜下脓肿、面神经麻痹、脑脓肿、脑膜炎和慢性鼻窦感染等^[1,3]。中耳炎对儿童的生长发育也存在一定影响,可导致患儿注意力、声音辨别能力、倾听竞争噪音能力和听觉记忆等听觉技能缺陷,延迟患儿口头语言、智力发展和社交技能^[4]。在我国6岁以下儿童中,中耳炎的患病率为6.7%^[5]。且2岁以下儿童是急性中耳炎预后不良的风险群体,他们免疫系统未完全发育成熟,咽鼓管的大小和形状也与大龄儿童不同,这些因素使其更易受到耳部感染^[6]。

目前,已知 β 内酰胺类抗菌药物仅对细菌感染导致的中耳炎有效。阿莫西林和其他 β 内酰胺类抗菌药物是治疗中耳炎的标准方法,但其效果随着患者耐药性的增强而逐渐变差^[7]。与阿莫西林相比,阿莫西林克拉维酸可抑制耐药性的产生,抗菌活性、临床应用范围及治疗效果等方面具有明显优势^[8]。此外,研究^[9]表明,阿奇霉素作为一种大环内酯类抗菌药物,具高

抗菌、抗炎活性,于儿童分泌性中耳炎中疗效显著。《儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南》^[10]推荐阿莫西林和阿奇霉素这两种药物治疗儿童中耳炎。虽然张守凯等^[11]在2013年发表了一篇Meta分析系统评价了阿奇霉素对比阿莫西林克拉维酸治疗儿童急性中耳炎的疗效和安全性,从不同时间点的临床治愈率及不良反应的结局证实阿奇霉素的临床疗效和安全性,但由于样本量小、分层资料少、不良反应评估不够全面等因素,致使研究结论仍需要进一步验证。基于此,本研究采用系统评价和Meta分析的方法,全面评估阿奇霉素和阿莫西林克拉维酸在治疗儿童中耳炎的有效性和安全性,为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

患有中耳炎的儿童(<18 岁)。

1.1.3 干预措施

试验组患儿使用阿奇霉素治疗。对照组患儿使用阿莫西林克拉维酸治疗。

1.1.4 结局指标

①总有效率，包括药物治疗中耳炎患儿症状的缓解或消失（如耳痛、发热、耳部炎症等），以及中耳感染的临床治愈或改善率；②胃肠道不良事件（腹泻、腹痛、呕吐、恶心、稀便、肠胃胀气、消化不良）发生率和其他不良事件（皮疹、真菌性皮炎、发热、尿布疹、嗜中性白细胞减少、血小板增多、肝功能异常、厌食、呼吸道感染、皮炎、神经系统不良事件、生殖系统不良事件）发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①非英文、中文文献；②重复发表的文献；③无法获取全文

或所需数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库，搜集阿奇霉素对比阿莫西林克拉维酸治疗儿童中耳炎的 RCT，检索时限均为建库至 2025 年 2 月 28 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式，并根据各数据库特点进行调整，同时检索纳入研究的参考文献，以补充获取相关资料。中文检索词包括：儿童、阿奇霉素、阿莫西林克拉维酸、中耳炎、急性中耳炎及分泌性中耳炎；英文检索词包括：children、azithromycin、amoxicillin、clavulanate、otitis media、acute otitis media、otitis media with effusion 及 randomized controlled trial 等。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 "otitis media" [MeSH Terms] OR "otitis media" [All Fields] OR (("acute" [All Fields] OR "acutely" [All Fields] OR "acutes" [All Fields]) AND ("otitis media" [MeSH Terms] OR "otitis" [All Fields] AND "media" [All Fields]) OR "otitis media" [All Fields]) OR "otitis media with effusion" [MeSH Terms]
#2 "azithromycin" [MeSH Terms] OR "azithromycine" [All Fields] OR "zithromax" [All Fields]
#3 "amoxicillin" [MeSH Terms] OR "amoxicillin" [MeSH Terms] OR "clamoxyl" [All Fields] OR "wymox" [All Fields] OR "trimox" [All Fields] OR "polymox" [All Fields] OR "amoxicillin trihydrate" [All Fields]
#4 "clavulanic acid" [MeSH Terms] OR "clavulanic acid" [All Fields]
#5 #2 OR #3 OR #4
#6 "child" [MeSH Terms] OR "child" [All Fields] OR "children" [All Fields]
#7 #1 AND #5 AND #6
#8 #7 Filters: Randomized Controlled Trial
```

框1 PubMed检索策略
Box 1. PubMed search strategy

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据并交叉核对。如遇分歧，则通过讨论或与第 3 名研究者协商解决。文献筛查时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要，通过邮件、电话联系原始研究的作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括：①纳入研究的基本信息，包括研究题目、第一作者、发表年份等；②研究对象的基本特征，包括各组的样本量、患儿年龄、体重、所在地区等；③干预措施的用药类型、剂量和疗程等；④偏倚风险评价的关键要素；⑤所关注的结局指标和结局测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究员按照 Cochrane 手册针对 RCT

的偏倚风险评价工具^[12]评价纳入研究的偏倚风险。评价项目包括：随机序列的产生、分配隐藏、对研究对象与实施者实施盲法、对结局评估者实施盲法、结局数据不完整、选择性报告、其他来源偏倚。每个项目的评价结果分为“低风险”“不清楚”“高风险”。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。采用相对危险度 (relative risk, RR) 为效应分析统计量，并提供其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)^[13]。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析，同时结合 I^2 定量判断异质性大小^[14]。若各研究结果间无统计学异质性 ($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$)，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性 ($P < 0.1$

或 $I^2 > 50\%$), 则进一步分析质异性来源, 在排除明显临床质异性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05^{[14]}$ 。根据患儿年龄和随访时长对有效性结局指标进行亚组分析。绘制漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得相关文献 1 632 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 21 个 RCT^[2, 15-34]。文献筛选流程见图 1。

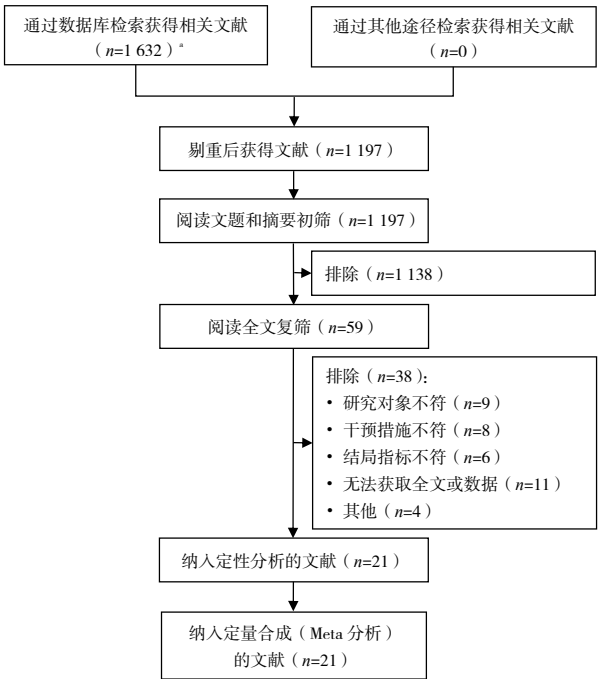


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Literature screening process

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=430)、Embase (n=268)、Cochrane library (n=783)、CNKI (n=11)、WanFang Data (n=11) 和VIP (n=129)。

2.2 纳入研究的基本特征

21 个 RCT 包括 6 092 例患者, 试验组样本量范围为 30~450 例, 对照组样本量范围为 30~452 例; 患儿年龄范围为 6 个月~13 岁。研究主要采用口服用药, 其中阿奇霉素常连用 3 d, 阿莫西林克拉维酸常连用 10 d。纳入研究的基本信息见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

①随机序列的产生: 15 项研究^[16-19, 21-28, 30, 33-34]仅提及随机, 未说明随机序列的产生方法, 其他研究^[2, 15, 20, 29, 31-32]报告了随机序列的产生方法;

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	国家/地区	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C)	性别 (男/女)	干预措施		结局指标
					T (阿奇霉素)	C (阿莫西林克拉维酸)	
Arguedas 2011 ^[15]	拉丁美洲、北美洲和欧洲	450/452	20.9个月/20.7个月	-	单次60 mg·kg ⁻¹	90 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用10 d	①②③④⑤⑥ ⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮
Arguedas 1996 ^[2]	圣何塞、哥斯达黎加	47/45	42.4个月/54.4个月	51/41	10 mg·kg ⁻¹ , qd, 连用3 d	40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分3次等量服用, 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧ ⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Arrieta 2003 ^[16]	美国、拉丁美洲	151/145	24.6个月/25.7个月	-	20 mg·kg ⁻¹ , qd, 连用3 d	90 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Block 2003 ^[17]	美国	173/173	2.7岁/3.4岁	184/162	单次30 mg·kg ⁻¹	给药45 mg·kg ⁻¹ , 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Dagan 2000 ^[18]	以色列、美国和多米尼加共和国	120/118	15.6个月/16.2个月	-	第1天10 mg·kg ⁻¹ , 第2-5天5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分2次给药, 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Daniel 1993 ^[19]	欧洲	105/54	4.4岁/4.8岁	87/72	10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用3 d	剂量按厂家说明书规定, 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Dunne 2003 ^[20]	美国	188/185	3.5岁/3.4岁	-	10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用3 d	45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Guyen 2006 ^[21]	土耳其	94/86	35.40个月/38.37个月	138/42	10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连用3 d	45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分2次给药, 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱
Hoberman 2005 ^[22]	保加利亚、智利、多米尼加共和国、危地马拉、以色列、秘鲁、罗马尼亚、拉脱维亚、墨西哥和美国	363/367	14.9个月/15.3个月	413/317	第1天10 mg·kg ⁻¹ , 第2-5天5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	90 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分2次给药, 连用10 d	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱

续表1

纳入研究	国家/地区	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C)	性别 (男/女)	干预措施		结局指标
					T (阿奇霉素)	C (阿莫西林克拉维酸)	
Khurana 1996 ^[21]	美国	263/263	5.5岁/5.8岁	275/251	5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 连用4 d	40 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 分3次给药, 连用10 d	①③④⑤⑥⑦ ⑧⑯⑳
McLinn 1996 ^[24]	美国	341/336	1~15岁 ^a	-	第1天10 mg · kg ⁻¹ , 第2~5天 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	40 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 分3次给药, 连用10 d	①②③④⑤⑥ ⑯⑳
Principi 1995 ^[25]	巴西、智利、德国、意大利、韩国、西班牙、土耳其和委内瑞拉	215/198	4.2岁/4.5岁	282/201	10 mg · kg ⁻¹ , 连用3 d	40 mg · kg ⁻¹ , 连用10 d	①②③④⑤⑧ ⑨⑯
Schaad 1993 ^[26]	瑞士	197/192	4.5岁/4.4岁	231/158	10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 连用3 d	3.3 mg · kg ⁻¹ (阿莫西林当量), 连用10 d	①②③④⑤
唐泽恒 2015 ^[27]	中国	53/45	9.8岁/9.5岁	47/51	第1天10 mg · kg ⁻¹ , 第2~5天 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	125~250 mg, 连用10 d	①②⑥
肖南昌 2017 ^[28]	中国	45/45	7.5岁/8.5岁	46/44	第1天10 mg · kg ⁻¹ , 第2~5天 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	125~250 mg, 连用10 d	①②⑤
姚咏梅 2018 ^[29]	中国	46/46	9.23岁/9.33岁	49/43	首日10 mg · kg ⁻¹ (当天服用 剂量不可超过500 mg), 从 第2天起每次5 mg · kg ⁻¹ , 不 可超过250 mg, 连用5 d	30 mg · kg ⁻¹ , 连用5 d	①②⑤
王斌 2019 ^[30]	中国	30/30	6.67岁/6.51岁	27/33	45 mg, 连用5 d	第1天10 mg · kg ⁻¹ , 第2天起12 mg · kg ⁻¹ , 连用5 d	①
阳海林 2022 ^[31]	中国	61/61	7.52岁/7.26岁	59/63	10 mg · kg ⁻¹ , 连用4~8周	45 mg · kg ⁻¹ , 连用4~8周	①
王兴辉 2023 ^[32]	中国	35/35	7.03岁/7.05岁	39/31	第1天10 mg · kg ⁻¹ , 第2~5天 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	125~250 mg, tid, 连用5 d	①②⑤
罗金锋 2024 ^[33]	中国	35/35	7.85岁/7.51岁	43/27	10 mg · kg ⁻¹ , 连用4~8周	45 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 连用4~8周	①
Aronovitz 1996 ^[34]	美国	85/84	4.3岁/3.8岁	95/74	第1天10 mg · kg ⁻¹ , 第2~5天 5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	40 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 分3次服用, 疗程 10 d, 每日最大剂量1 500 mg	①②③⑥⑨

注: T: 试验组; C: 对照组; -, 未报道; ^a总体年龄范围; ①总有效率; ②腹泻发生率; ③腹痛发生率; ④呕吐发生率; ⑤恶心发生率; ⑥稀便发生率; ⑦肠胃胀气发生率; ⑧消化不良发生率; ⑨皮疹发生率; ⑩真菌性皮炎发生率; ⑪发热发生率; ⑫尿布疹发生率; ⑬嗜中性粒细胞减少发生率; ⑭血小板增多发生率; ⑮肝功能异常发生率; ⑯厌食发生率; ⑰呼吸道感染发生率; ⑱肺炎发生率; ⑲神经系统不良事件发生率; ⑳生殖系统不良事件发生率。

②分配隐藏：纳入研究均未报道分配隐藏的方法；③对研究对象与实施者的盲法：5项研究 [15-17, 20, 24] 实施了盲法，9项研究 [2, 18-19, 21-23, 25-26, 34] 未采用盲法，7项研究 [27-33] 无法判定；④对结局评估者实施盲法：8项研究 [2, 18-19, 21, 23, 25-26, 34] 未使用盲法，6项研究 [15-17, 20, 22, 24] 实施了盲法且不会被破坏，其他研究 [27-33] 均无法判定；⑤结局数据不完整：纳入研究数据均完整；⑥选择性报告：纳入研究未出现选择性报告结果；⑦其他偏倚：9项研究 [15-17, 19-24] 无其他偏倚来源，其他研究 [2, 18, 25-34] 无法判定。见图 2 和图 3。

2.4.1 总有效率

19项研究 [2, 15-27, 30-34] 报道了2组患儿药物治疗结束后的总有效率。各研究间有统计学异质性 ($I^2=70\%$, $P < 0.001$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，阿莫西林克拉维酸组与阿

奇霉素组治疗完成后的总有效率差异无统计学意义 [RR=0.99, 95%CI (0.96, 1.03) , $P=0.72$]，见图 4。

11项研究 [2, 15-18, 20-24, 34] 报道了2组治疗后第4周随访时的总有效率。各研究间无统计学异质性 ($I^2=37\%$, $P=0.10$)，采用固定效应模型 Meta 分析。结果显示，与阿奇霉素组相比，阿莫西林克拉维酸组在治疗后的随访期总有效率更好，差异无统计学意义 [RR=0.99, 95%CI (0.94, 1.04) , $P=0.80$]，见图 5。

根据患儿年龄行亚组分析，固定效应模型 Meta 分析结果显示，无论是在2岁以下患儿 [RR=0.96, 95%CI (0.90, 1.02) , $P=0.22$] 还是2岁及以上患儿 [RR=1.02, 95%CI (0.96, 1.08) , $P=0.10$] 中，阿莫西林克拉维酸组与阿奇霉素组的总有效率差异均无统计学意义，见图 6。

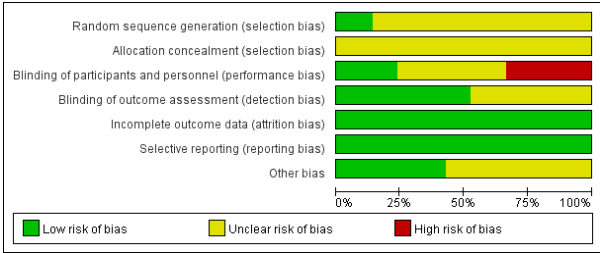


图2 纳入研究的整体偏倚风险评价

Figure 2. Evaluation of the overall risk of bias in the included studies

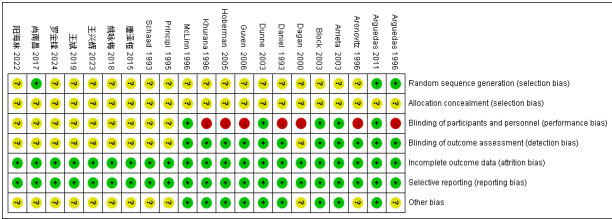


图3 纳入研究的个体偏倚风险评价

Figure 3. Evaluation of the risk of individual bias in the included studies

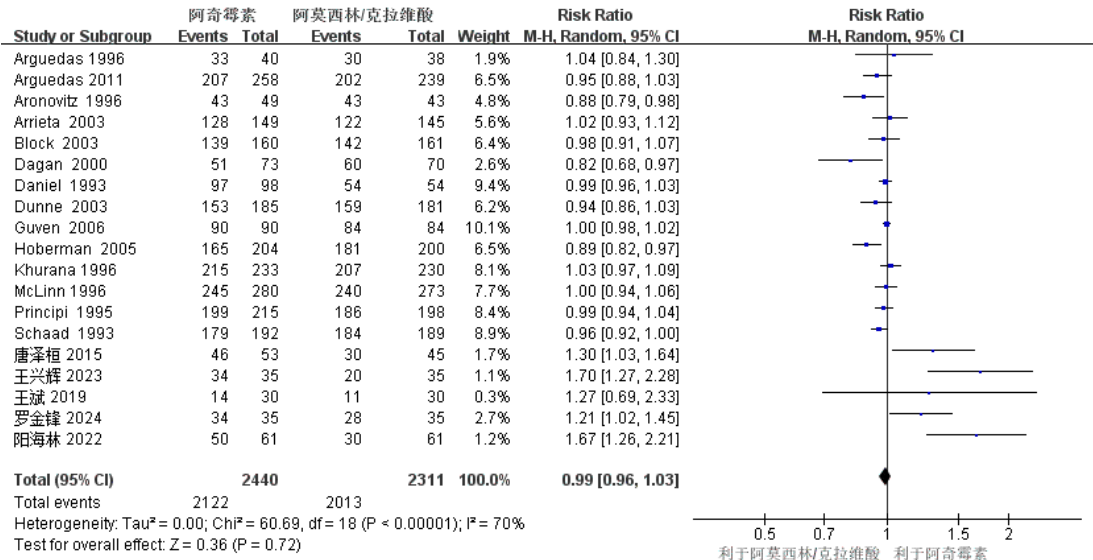


图4 2组药物治疗结束后总有效率比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of total effective rate comparison between the two groups after completion of drug therapy

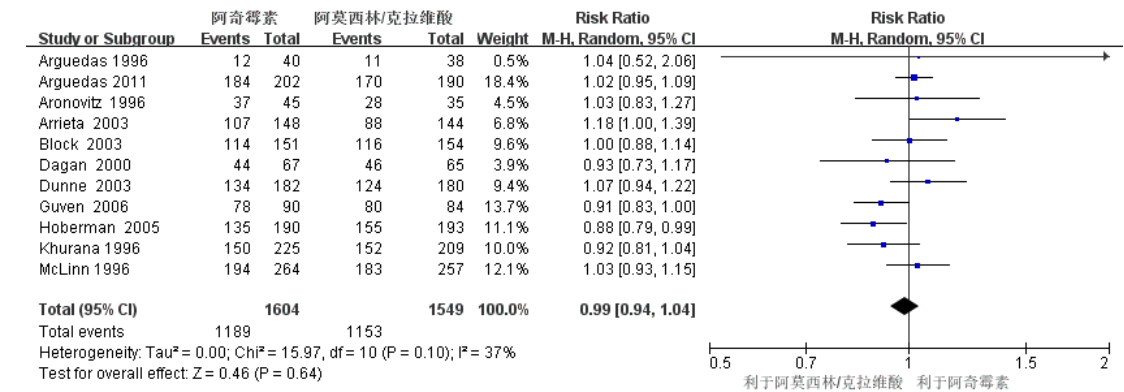


图5 2组治疗后第4周随访时总有效率比较的Meta分析
Figure 5. Meta-analysis of total effective rate comparison between the two groups at 4 weeks of follow-up after treatment

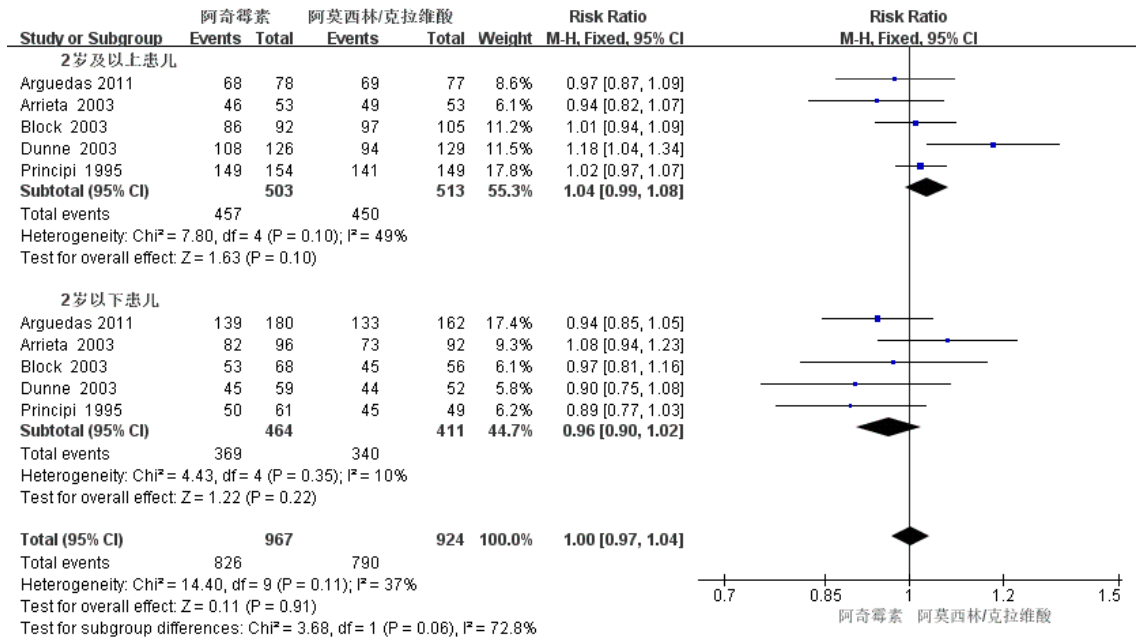


图6 2岁及以上与2岁以下患儿药物治疗结束后总有效率的Meta分析
Figure 6. Meta-analysis of total effective rate after drug therapy in children over and under 2 years of age

2.4.2 胃肠道不良事件发生率

对不同胃肠道不良事件发生率进行 Meta 分析, 结果显示, 与阿莫西林克拉维酸组相比, 阿奇霉素组的腹泻 [RR=0.41, 95%CI (0.28, 0.60), $P < 0.001$]、呕吐 [RR=0.49, 95%CI (0.28, 0.87), $P=0.02$]、恶心 [RR=0.42, 95%CI (0.26, 0.70), $P=0.004$]、稀便 [RR=0.54, 95%CI (0.40, 0.74), $P=0.006$] 发生率更低, 差异有统计学意义; 而 2 组在腹痛、肠胃胀气及消化不良发生率方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4.3 其他不良事件发生率

对其他不良事件发生率进行 Meta 分析,

结果显示, 与阿莫西林克拉维酸组相比, 阿奇霉素组皮疹 [RR=0.55, 95%CI (0.36, 0.85), $P=0.03$]、真菌性皮炎 [RR=0.32, 95%CI (0.18, 0.57), $P < 0.001$] 及皮炎 [RR=0.31, 95%CI (0.14, 0.67), $P=0.003$] 发生率更低, 差异有统计学意义; 2 组其他不良事件发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.5 发表偏倚

针对药物治疗结束后总有效率、胃肠道不良事件发生率和其他不良事件发生率研究的漏斗图显示, 散点分布大体对称, 说明该指标不存在明显的发表偏倚, 见图 7。

表2 2组胃肠道不良事件发生率比较的Meta分析结果
Table 2. Meta-analysis results of incidence of gastrointestina adverse events between the two groups

结局指标	纳入研究数	样本量	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
			P	I ²		RR (95%CI)	P
腹泻发生率	13 ^[15, 17-18, 20, 22, 24-29, 32, 34]	4 755	0.000 6	64%	随机	0.41 (0.28, 0.60)	<0.001
腹痛发生率	6 ^[15, 23-26, 34]	3 143	0.27	22%	固定	0.96 (0.59, 1.56)	0.990
呕吐发生率	9 ^[2, 15, 17-18, 20, 22-26]	4 282	0.001	67%	随机	0.49 (0.28, 0.87)	0.020
恶心发生率	10 ^[2, 15-16, 23-26, 28-29, 32]	3 618	0.53	0%	固定	0.42 (0.26, 0.70)	0.004
稀便发生率	6 ^[2, 15, 23-24, 27, 34]	2 461	0.14	40%	固定	0.54 (0.40, 0.74)	0.006
肠胃胀气发生率	1 ^[23]	526	-	-	固定	1.00 (0.06, 15.90)	1.000
消化不良发生率	2 ^[23, 25]	1 009	0.44	0%	固定	0.40 (0.08, 2.05)	0.330

表3 2组其他不良事件发生率比较的Meta分析结果
Table 3. Meta-analysis results of the incidence of other adverse events between the two groups

其他不良事件	研究数目	样本量	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
			I ²	P		RR (95%CI)	P
皮疹发生率	5 ^[15-16, 20, 25, 34]	2 227	0%	0.46	固定	0.55 (0.36, 0.85)	0.030
真菌性皮炎发生率	2 ^[15, 17]	1 248	0%	0.70	固定	0.32 (0.18, 0.57)	<0.001
发热发生率	2 ^[15, 22]	1 632	0%	0.38	固定	1.06 (0.71, 1.58)	0.820
尿布疹发生率	1 ^[2]	92	-	-	固定	0.14 (0.01, 2.58)	0.180
嗜中性白细胞减少发生率	1 ^[2]	92	-	-	固定	0.14 (0.01, 2.58)	0.180
血小板增多发生率	1 ^[2]	92	-	-	固定	1.91 (0.18, 20.39)	0.590
肝功能异常发生率	1 ^[2]	92	-	-	固定	0.77 (0.22, 2.67)	0.680
厌食发生率	3 ^[15-16, 25]	1 591	0%	0.75	固定	1.06 (0.52, 2.15)	0.850
呼吸道感染发生率	1 ^[15]	902	-	-	固定	0.50 (0.13, 2.00)	0.330
皮炎发生率	2 ^[15-16]	1 202	0%	0.97	固定	0.31 (0.14, 0.67)	0.003
神经系统不良事件发生率	2 ^[23-24]	1 200	0%	0.37	固定	0.99 (0.17, 5.69)	0.960
生殖系统不良事件发生率	2 ^[23-24]	1 200	0%	0.99	固定	0.33 (0.03, 3.17)	0.340

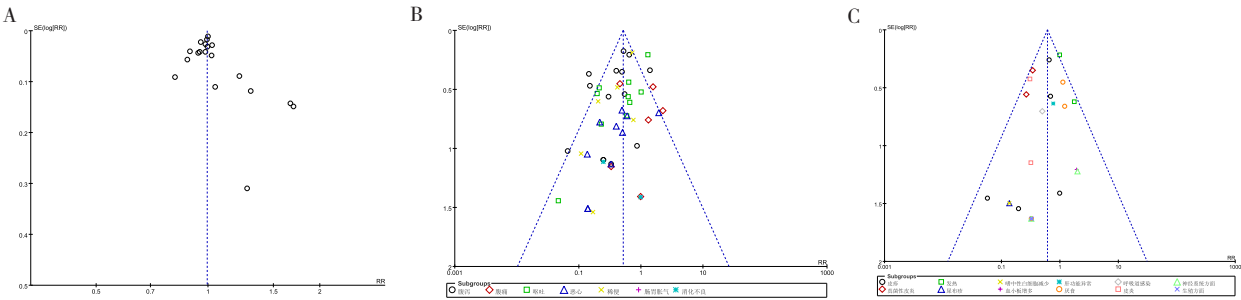


图7 发表偏倚漏斗图

Figure 7. Publication bias funnel plot

注：A. 关于药物治疗结束后总有效率研究的发表偏倚漏斗图；B. 关于胃肠道不良事件发生率研究的发表偏倚漏斗图；C. 关于其他不良事件发生率研究的发表偏倚漏斗图。

3 讨论

阿奇霉素通过干扰细菌的蛋白质合成以阻止细菌的生长，常用于治疗中耳感染、链球菌性咽喉炎、肺炎、伤寒、支气管炎和鼻窦炎，同时由于其安全性较高，也用于预防婴儿和免疫系统较弱患者的细菌感染^[35-36]。阿莫西林克拉维酸具有良好的口服吸收和广谱抗菌活性，随着更高剂量方案和药代动力学增强制剂的发展，阿莫西林克

拉维酸在治疗成人和儿童的中耳炎等系列感染方面继续发挥重要作用^[37]。

本研究对阿奇霉素对比阿莫西林克拉维酸治疗儿童急性中耳炎的疗效和安全性进行了系统评价，结果显示阿奇霉素和阿莫西林克拉维酸疗效相当。然而，阿奇霉素相比于阿莫西林克拉维酸，不良事件发生率更低，尤其是在胃肠道以及皮疹、真菌性皮炎等方面差异较为显著，其他不良事件无差异。纳入的 11 项研

究^[2, 15-17, 19-21, 23-26]中, 2 种治疗方案治疗儿童中耳炎的临床疗效相当, 差异无统计学意义, 但其中一项研究^[21]的阿莫西林克拉维酸剂量增加了 1 倍, 达到 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 阿奇霉素的剂量没有增加, 在该情况下, 阿莫西林克拉维酸在细菌性感染所引起的中耳炎治疗上比阿奇霉素更有效。一项研究^[38]比较使用 5 d 阿奇霉素、单次肌肉注射头孢曲松和使用 10 d 阿莫西林克拉维酸在治疗儿童急性中耳炎的总有效率, 分别为 87.1%、85.3% 和 87.2%; 而另一项研究^[39]比较了单独使用阿莫西林克拉维酸和阿奇霉素治疗儿童急性中耳炎的总有效率, 分别为 46% 和 50%。上述研究中不同干预措施的总有效率无差异性, 与本研究的结果一致。

本研究结果显示, 阿奇霉素相比于阿莫西林克拉维酸在治疗儿童中耳炎方面更安全。在另一项对澳大利亚和新西兰支气管扩张症儿童进行的研究^[40]中, 阿奇霉素的不良反应发生率为 21%, 而阿莫西林克拉维酸的不良反应发生率为 24%。此外, Ferwerda 等^[41]的研究报告显示, 阿莫西林克拉维酸的不良反应发生率高于阿奇霉素, 2 组不良反应症状多表现为呕吐、腹泻、恶心、腹部绞痛等胃肠道问题。以上研究的结果与本研究一致。

与其他研究^[10]相比, 本研究存在以下的优势:

①适用于儿童人群, 并提供了 2 岁及以上和 2 岁以下的亚组证据信息, 并且全面评估了 2 种药物用于治疗患儿中耳炎的安全性疗效, 有利于临床医生针对不同年龄段儿童精准选择药物和制定治疗方案提供依据; ②本研究还关注了药物治疗后第 4 周的随访总有效率的临床评估, 对于不同时期的临床决策的实施与调整。然而, 本研究也存在以下局限性: ①纳入的部分研究在随机化方法、盲法实施、样本选择等方面可能存在不足, 可能会引入偏倚, 影响单个研究的结果准确性, 且低质量研究可能降低整体研究的可信度, 即便通过敏感性分析进行调整, 也难以完全消除其影响; ②由于纳入研究地域差异大, 儿童的遗传背景、生活环境、卫生习惯不同, 可能影响药物疗效, 导致合并效应量的估计出现偏差; ③纳入的研究数量有限, 尤其是关于其他临床不良事件的研究样本量较小, 检验效能不足。

综上所述, 当前证据显示, 阿奇霉素和阿莫西林克拉维酸在治疗儿童中耳炎方面效果相当,

但阿奇霉素更安全。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚需更多高质量研究予以验证。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36226. DOI: [10.1371/journal.pone.0036226](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226).
- Arguedas A, Loaiza C, Herrera M, et al. Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxycillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1996, 6(4): 233-238. DOI: [10.1016/0924-8579\(95\)00066-6](https://doi.org/10.1016/0924-8579(95)00066-6).
- Klein JO. The burden of otitis media[J]. *Vaccine*, 2000, 19(Suppl 1): S2-S8. DOI: [10.1016/S0264-410X\(00\)00271-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00271-1).
- Baldwin RL. Effects of otitis media on child development[J]. *Am J Otol*, 1993, 14(6): 601-604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7507647/>.
- DeAntonio R, Yarzabal JP, Cruz JP, et al. Epidemiology of otitis media in children from developing countries: a systematic review[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 85: 65-74. DOI: [10.1016/j.ijporl.2016.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.032).
- Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, et al. Antibiotic treatment of acute otitis media in children under two years of age: evidence based?[J]. *Br J Gen Pract*, 1998, 48(437): 1861-1864. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10198511/>.
- Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, et al. Otitis media: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2013, 88(7): 435-440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24134083/>.
- Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use[J]. *Drugs*, 1990, 39(2): 264-307. DOI: [10.2165/00003495-199039020-00008](https://doi.org/10.2165/00003495-199039020-00008).
- 季立, 吴敬东, 陆文敏. 阿奇霉素治疗儿童慢性分泌性中耳炎的疗效及安全性评价[J]. *中国社区医师*, 2018, 34(13): 36, 38. [Ji L, Wu JD, Lu WM. Efficacy and safety of azithromycin in the treatment of chronic secretory otitis media in children[J]. *Chinese Community Doctors*, 2018, 34(13): 36, 38.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-614x.2018.13.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-614x.2018.13.019).
- 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南(2015 年制定)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(2): 81-84. DOI: [10.7504/ek2016020601](https://doi.org/10.7504/ek2016020601).
- 张守凯, 何健, 梁丹茹, 等. 阿奇霉素对比阿莫西林/克拉维酸治疗儿童急性中耳炎疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(6): 410-415. [Zhang SK, He J, Liang DR, et al. Efficacy and safety of azithromycin vs. amoxicillin/clavulanic in the treatment of children with acute otitis media: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics*, 2013, 8(6): 410-415.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5501.2013.06.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5501.2013.06.003).

- 12 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31(1): 51–58. [Li BH, Zhi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? [J]. New Medicine, 2021, 31(1): 51–58.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07).
- 13 曾宪涛, 冷卫东, 郭毅, 等. Meta分析系列之一: Meta分析的类型[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(1): 3–5. [Zeng XT, Leng WD, Guo Y, et al. One of the Meta-analysis series: types of Meta-analysis [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2012, 4(1): 3–5.] DOI: [1674-4055\(2012\)01-0003-03](https://doi.org/10.1674-4055(2012)01-0003-03).
- 14 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557–560. DOI: [10.1136/bmj.327.7414.557](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557).
- 15 Arguedas A, Soley C, Kamicker BJ, et al. Single-dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(4): e240–e248. DOI: [10.1016/j.ijid.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.12.003).
- 16 Arrieta A, Arguedas A, Fernandez P, et al. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(10): 3179–3186. DOI: [10.1128/AAC.47.10.3179-3186.2003](https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3179-3186.2003).
- 17 Block SL, Arrieta A, Seibel M, et al. Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with 10-day amoxicillin/clavulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2003, 64: 30–42. DOI: [10.1016/j.curtheres.2003.09.006](https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2003.09.006).
- 18 Dagan R, Johnson CE, McLinn S, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(2): 95–104. DOI: [10.1097/00006454-200002000-00002](https://doi.org/10.1097/00006454-200002000-00002).
- 19 Daniel RR. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of otitis media in children[J]. J Antimicrob Chemother, 1993, 31(Suppl E): E65–E71. DOI: [10.1093/jac/31.suppl_e.65](https://doi.org/10.1093/jac/31.suppl_e.65).
- 20 Dunne MW, Latiolais T, Lewis B, et al. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(3): 469–472. DOI: [10.1093/jac/dkg358](https://doi.org/10.1093/jac/dkg358).
- 21 Guven M, Bulut Y, Sezer T, et al. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2006, 70(5): 915–923. DOI: [10.1016/j.ijporl.2005.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.10.004).
- 22 Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24(6): 525–532. DOI: [10.1097/01.inf.0000164794.50281.1a](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000164794.50281.1a).
- 23 Khurana CM. A multicenter, randomized, open label comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media among children attending day care or school[J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15(9 Suppl): S24–S29. DOI: [10.1097/00006454-199609009-00005](https://doi.org/10.1097/00006454-199609009-00005).
- 24 McLinn S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 1996, 15(9 Suppl): S20–S23. DOI: [10.1097/00006454-199609009-00004](https://doi.org/10.1097/00006454-199609009-00004).
- 25 Principi N. Multicentre comparative study of the efficacy and safety of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of paediatric patients with otitis media[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1995, 14(8): 669–676. DOI: [10.1007/BF01690872](https://doi.org/10.1007/BF01690872).
- 26 Schaad UB. Multicentre evaluation of azithromycin in comparison with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media in children[J]. J Antimicrob Chemother, 1993, 31(Suppl E): 81–E88. DOI: [10.1093/jac/31.suppl_e.81](https://doi.org/10.1093/jac/31.suppl_e.81).
- 27 唐泽桓, 朱华敏. 比较阿奇霉素与阿莫西林/克拉维酸钾治疗儿童急性中耳炎疗效和安全性[J]. 中国医学工程, 2015, 23(7): 40–41, 43. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/Ch9QZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjUwMTE2MTYzNjE0Eg96Z3I4Z2MyMDE1MDcwMjQaCG5Yjc5aXN3>.
- 28 肖南昌, 卢晓华, 许慕岚. 阿奇霉素与阿莫西林-克拉维酸对儿童患者急性中耳炎抗感染治疗的疗效比较[J]. 抗感染药学, 2017, 14(3): 600–602. [Xiao NC, Lu XH, Xu ML. Comparison of anti-infection clinical efficacies of azithromycin and amoxicillin-clavulanate in in children patients with acute otitis medias[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2017, 14(3): 600–602.] DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2017.03-046](https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2017.03-046).
- 29 姚咏梅. 阿奇霉素与阿莫西林-克拉维酸钾对急性中耳炎患者抗感染的疗效与安全性比较[J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 206–208. [Yao YM. Comparison on anti-infection efficacy and safety of azithromycin and amoxicillin clavulanate potassium in children with acute otitis media[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2018, 15(2): 206–208.] DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2018.02-006](https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2018.02-006).
- 30 王斌. 阿奇霉素与阿莫西林-克拉维酸对急性中耳炎患者抗感染治疗的临床疗效比较[J]. 抗感染药学, 2019, 16(4): 713–714, 736. DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2019.04-054](https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2019.04-054).
- 31 阳海林. 阿奇霉素和阿莫西林-克拉维酸钾治疗难治性儿童分泌性中耳炎的效果和安全性比较[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(23): 4416–4419. DOI: [10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.23.023](https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.23.023).
- 32 王兴辉, 程方方. 阿奇霉素与阿莫西林-克拉维酸对儿童患者急性中耳炎抗感染治疗的疗效对照分析[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2023, 38(5): 9–11. [Wang XH, Cheng FF. Comparative analysis of azithromycin and amoxicillin-clavulanic acid in anti-infective treatment of acute otitis media in children[J]. Chinese Medical Digest: Otorhinolaryngology, 2023, 38(5): 9–11.] DOI: [10.19617/j.issn1001-1307.2023.05.9](https://doi.org/10.19617/j.issn1001-1307.2023.05.9).
- 33 罗金锋, 董辉. 阿奇霉素与阿莫西林结合克拉维酸在急性

- 中耳炎中的效果分析[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2024, 39(2): 75-77. [Luo Jinfeng, Dong Hui. Combination of azithromycin and amoxicillin clavulanate in the treatment of acute otitis media[J]. Chinese Medical Digest: Otorhinolaryngology, 2024, 39(2): 75-77.] DOI: [10.19617/j.issn1001-1307.2024.02.75](https://doi.org/10.19617/j.issn1001-1307.2024.02.75).
- 34 Aronovitz G. A multicenter, open label trial of azithromycin vs. amoxicillin/ clavulanate for the management of acute otitis media in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15(9 Suppl): S15-S19. DOI: [10.1097/00006454-199609009-00003](https://doi.org/10.1097/00006454-199609009-00003).
 - 35 Arrieta A, Singh J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(2 Suppl): S115-S124. DOI: [10.1097/01.inf.0000112525.88779.8b](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000112525.88779.8b).
 - 36 Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin[J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2014, 39: 1-40. DOI: [10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5).
 - 37 Geddes AM, Klugman KP, Rolinson GN. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(Suppl 2): S109-S112. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2007.07.015](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.015).
 - 38 Biner B, Celtik C, Oner N, et al. The comparison of single-dose ceftriaxone, five-day azithromycin, and ten-day amoxicillin/ clavulanate for the treatment of children with acute otitis media[J]. *Turk J Pediatr*, 2007, 49(4): 390-396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18246740/>.
 - 39 Morris PS, Gadil G, McCallum GB, et al. Single-dose azithromycin versus seven days of amoxycillin in the treatment of acute otitis media in Aboriginal children (AATAAC): a double blind, randomised controlled trial[J]. *Med J Aust*, 2010, 192(1): 24-29. DOI: [10.5694/j.1326-5377.2010.tb03396.x](https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03396.x).
 - 40 Goyal V, Grimwood K, Ware RS, et al. Efficacy of oral amoxicillin-clavulanate or azithromycin for non-severe respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-1): a multicentre, three-arm, double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(9): 791-801. DOI: [10.1016/S2213-2600\(19\)30254-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30254-1).
 - 41 Ferwerda A, Moll HA, Hop WC, et al. Efficacy, safety and tolerability of 3 day azithromycin versus 10 day co-amoxiclav in the treatment of children with acute lower respiratory tract infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(4): 441-446. DOI: [10.1093/jac/47.4.441](https://doi.org/10.1093/jac/47.4.441).

收稿日期: 2024 年 10 月 22 日 修回日期: 2025 年 04 月 19 日
 本文编辑: 杨 燕 冼静怡