

阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及安全性 Meta 分析

栗亮, 韩新*, 李虎

枣庄职业学院 山东枣庄

【摘要】目的 评价阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及安全性。方法 计算机检索 Cochrane Central Register of Controlled Trials、Joanna Briggs Institute Library、Science、Web of Science、MEDLINE、Pub Med、中国生物医学文献库 (CBM)、维普 (VIP)、中国知网 (CNKI)、万方数据资源系统中关于阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎效果的随机对照试验, 同时采用滚雪球方法筛选纳入文献的参考文献。由 2 名研究者进行纳入文献质量评价并提取研究相关的信息, 采用软件 RevMan5.3 版进行 Meta 分析。结果 纳入 8 项随机对照试验 (RCT), 共 883 例患者。Meta 分析结果表明, 阿奇霉素联合蒲地蓝治疗组的临床疗效 ($P < 0.00001$), 发热消失时间 ($P < 0.00001$), 血清炎症因子: 白介素-6 (IL-6) ($P < 0.00001$)、白介素-8 (IL-8) ($P < 0.00001$)、C 反应蛋白 (CRP) ($P = 0.01$)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) ($P < 0.00001$)、免疫干扰素 (INF- γ) ($P < 0.00001$), T 淋巴细胞亚群 CD4+T 细胞/CD8+T 细胞 ($P < 0.00001$) 均显著优于阿奇霉素治疗组; 两者在不良反应的发生率 ($P = 0.86$), T 淋巴细胞亚群: CD3+T 细胞 ($P = 0.21$)、CD4+T 细胞 ($P = 0.81$)、CD8+T 细胞 ($P = 0.98$), 血清炎症因子: 降钙素原 (PCT) ($P = 0.34$) 方面比较, 差异无统计学意义。结论 采用蒲地蓝辅助阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎, 可以显著增加临床疗效、缩短发热消失的时间, 改善患儿外周血中 T 淋巴细胞亚群、降低血清炎症因子的浓度, 提高机体免疫水平, 促进炎症快速吸收。

【关键词】 小儿支原体肺炎; 阿奇霉素; 蒲地蓝; Meta 分析

The Efficacy and Safety of Azitromycin Combined with Purdue Blue in the Treatment of Pediatric Mycoplasma Pneumonia: A Meta-analysis

Liang Li, Xin Han*, Lu Li

Zaozhuang Vocational College, Zaozhuang, Shandong province, China

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of azitromycin combined with Purdue blue in the treatment of pediatric mycoplasma pneumonia. **Methods** The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Joanna Briggs Institute Library, Web of Science, Science, MEDLINE, PubMed, Web of Knowledge CNKI, Wanfang Data and CBM were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on using azitromycin combined with Purdue blue in the treatment of pediatric mycoplasma pneumonia. The quality of the studies was critically appraised and data were extracted by 2 reviewers independently, and meta-analysis was conducted. **Results** A total of 8 RCTs were chosen, involving 883 patients. The results of meta-analysis demonstrated that when used for children with mycoplasma pneumonia, azitromycin combined with Purdue blue could increase efficacy, CD4+ T cell/CD8+ T cell. Antipyretic time, C-reactive protein, Interleukin-6, Interleukin-8 and interferon- γ in azitromycin combined with Purdue blue group were significantly lower than those in azitromycin group. There was no significant difference between the two groups in the aspects of procalcitonin, CD3+ T cell, CD4+ T cell, CD8+ T cell, CD4+ T cell/CD8+ T cell and adverse effects. **Conclusion** Azitromycin combined with Purdue blue can effectively increase efficacy, shorten the time of Antipyretic, improve the T lymphocyte subsets, reduce the concentration of serum inflammatory factors, improve the immune level of the body, and promote the rapid absorption of inflammation in children with mycoplasma pneumonia.

*通讯作者: 韩新

【Keywords】 Pediatric Mycoplasma Pneumonia; Azitromycin; Purdue Blue; Meta-Analysis

支原体肺炎是由于肺炎支原体侵入呼吸道而引起的一种急性呼吸系统感染性疾病^[1], 儿童人群发病率较高, 且最近几年发病率逐年上升。由于儿童免疫系统发育不完善导致其免疫力较低, 感染肺炎支原体后无法治愈, 经常并发肺外并发症, 死亡率较高, 严重威胁患儿的生命^[2]。

为了缩短小儿支原体肺炎的痊愈时间、防止并发症的发生、提高临床疗效、降低死亡率, 越来越多的学者开始研究小儿支原体肺炎的中西医联合药物治疗方法。药理学相关研究证明, 虽然阿奇霉素等大环内酯类抗生素治疗小儿支原体肺炎效果显著, 但存在恶心、腹痛、腹泻等消化道不良反应, 且用药总剂量较大降低患儿依从性、提高药物的耐受性^[3]。根据中医学对炎症的治疗思路^[4], 国内很多医者采用阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎, 不仅可以控制阿奇霉素等大环内酯类抗生素治疗剂量, 而且可以缩短小儿支原体肺炎的痊愈时间、降低死亡率, 虽疗效尚佳, 但这些文献类型主要是随机对照试验 (RCT)、类实验研究 (CCT) 及专家经验总结等, 目前尚未形成通用的小儿支原体肺炎药物治疗指南, 无法以正规的形式指导临床治疗用药。

基于上述研究现状, 本研究收集了阿奇霉素联合蒲地蓝和单独使用阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床疗效和不良反应发生情况的相关文献, 筛选、评价、纳入文献, 提取文献主要信息及结局指标, 并进行 Meta 分析或整合, 以期小儿支原体肺炎临床中西医联合治疗提供用药依据。

1 纳入研究的资料与方法

1.1 纳入文献标准

(1) 文献类型选择已经公开发表的阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎的随机对照试验 (RCT) 纳入研究。

(2) 研究对象符合支原体肺炎的临床诊断标准, 具有呼吸道感染的临床症状, 血清肺炎支原体 IgM 抗体检测为阳性。诊断依据: 人民卫生出版社《实用儿科学》^[5]、《诸福堂实用儿科学》第七版^[6]等。患儿年龄小于 12 周岁, 入院前一个月未使用抗生素及其他药物治疗, 并获得患儿监护人对本次研究的知情同意。

(3) 干预措施 对照组根据小儿支原体肺炎的临床症状进行止咳化痰、退热、平喘等常规治疗。干预组在对照组的基础上给予中药蒲地蓝治疗。干预组与

对照组治疗周期一致。

(4) 结局指标临床疗效 (efficacy)、发热消失时间、血清炎症因子 (C 反应蛋白 CRP、降钙素原 PCT、白介素-6 IL-6、白介素-8 IL-8、肿瘤坏死因子 α TNF- α)、 γ 干扰素 INF- γ)、淋巴细胞亚群 (CD3+浓度、CD4+浓度、CD8+浓度、CD4+/CD8+)、不良反应的发生率。临床疗效评价标准^[7]具体如下。痊愈: 完全退热, 体温低于 37.2°C, 且保持 24 h 以上; 咳嗽、咳痰、气喘和肺部啰音完全消失; 胸部 X 线正常或病变吸收 95% 以上。显效: 完全退热, 体温低于 37.2°C, 且保持 24h 以上; 咳嗽、咳痰、气喘明显缓解, 不影响日常生活; 肺部啰音基本消失; 胸部 X 线正常或病变吸收 90% 以上。有效: 完全退热, 体温低于 37.2°C, 且保持 24h 以上; 咳嗽、咳痰、气喘缓解; 肺部啰音有好转; 胸部 X 线病变吸收 80% 以上。无效: 仍有发热或出现反复发热, 咳嗽、咳痰、气喘和肺部啰音无明显变化或加重, 胸部 X 线无明显改善或加重。总有效率 = (痊愈 + 显效) 例数 / 总例数 \times 100%。

1.2 排除标准

① 受试患儿对大环内酯类抗生素或蒲地蓝过敏的文献; ② 受试患儿患其他系统严重疾病或患呼吸系统其他疾病的文献; ③ 重复发表或无法获取全文的文献。

1.3 检索策略

① 精确检索美国指南网 (NGC), JBI 中相关的 Meta 分析、系统评价、证据总结或临床实践指南; ② 检索 Cochrane Central Register of Controlled Trials、Joanna Briggs Institute Library、Web of Science、Science、MEDLINE、Pub Med、VIP、CNKI、万方数据库、CBM 已公开发表的原始论文, 并阅读所获文献的题目及摘要, 提炼文献中的主题词, 扩展检索词的范围; ③ 扩大检索范围再次进行全面检索, 通过题目和摘要对文章进行初步筛选, 下载全文进一步研究; ④ 滚雪球的方法查看参考文献, 以期获得更多的相关文献。中文检索词: 阿奇霉素、蒲地蓝、支原体肺炎; 英文检索词: azitromycin, Purdue blue, Mycoplasma pneumonia。通过连接词并/或/非 (and/or/not) 建立逻辑检索式。检索时间自建库开始至 2022 年 3 月。

1.4 文献资料提取与质量评价

(1) 文献资料提取由 2 名经过复旦大学循证医学中心培训过的研究人员对纳入文献独立进行资料提取, 包括文献作者、文献发表年份、治疗相关措施等

资料^[7]。如果遇到模棱两可的文献,则由另一位经过复旦大学循证医学中心培训过的人员决定文献是否符合纳入标准^[8]。

(2) 文献质量评价 按照 JBI 循证医疗中心的文献质量评价标准(JBI, 2008)对文献进行质量评价^[8,9]。评价标准如图 1。

1.5 统计分析

采用 RevMan5.3 软件对结局指标进行 Meta 分析。分类变量采用 RR 相对危险度及 95% CI (可信区间) 进行合并分析,连续性变量采用 MD 均数差及 95% CI (可信区间) 进行合并分析^[9]。通过 χ^2 (卡方) 检验确定纳入各研究间的异质性,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 则认为各研究是同质的,选择固定效应 (Fixed Effect, FE) 模型进行分析;若 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,则认为各研究间具有异质性,如各研究间的异质性来源于统计学异质性,则选择 RE (随机效应) 模型;若 $P < 0.1$ 且无法分析异质性来源,则放弃 Meta 分析,仅进行文字描述^[9,10]。

2 结果

2.1 文献检索策略及筛选流程

检索到 147 篇文献,全部为中文文献,查重后还余 52 篇,阅读后初步排除 23 篇不合标准的文献,对剩余文献进行全文阅读、信息提取、质量评价,最终纳入 8 篇文献^[3,11~17]。文献检索及筛选流程见图 2。文献质量评价见表 1。

2.2 纳入文献的一般情况

纳入的 8 篇文献发表时间为 2015 年至 2020 年,共纳入 883 例患儿,单项研究样本量最少 80 例,最多 180 例,治疗周期 5-21 天。其中,8 篇文献均报道了小儿支原体肺炎的临床疗效;3 项研究^[12,16,17]报道了发热消失时间;5 项研究^[3,12,13,16,17]报道了 IL-6,4 项研究^[3,12,16,17]报道了 TNF- α ,3 项研究^[3,12,13]报道了 CRP,3 项研究^[12,16,17]报道了 IL-8,2 项研究^[16,17]报道了 INF- γ ,2 项研究^[12,13]报道了 PCT;2 项研究^[12,14]报道了淋巴细胞亚群 (CD3+ 浓度、CD4+ 浓度、CD8+ 浓度、CD4+/CD8+)。纳入文献的一般情况见表 2。

RCT 质量评价标准 ^①
①是否真正采用了随机分组的方法? ^①
②是否对研究对象实施了盲法? ^②
③是否对分组者采用了分配隐藏? ^③
④是否描述了失访对象的结局? ^④
⑤是否对结果测评者实施了盲法? ^⑤
⑥试验组与对照组在基线上是否具有可比性? ^⑥
⑦除了要验证的干预措施外,各组接受的其他措施是否相同? ^⑦
⑧是否采用相同的方式对各组研究对象的结局指标进行测评? ^⑧
⑨结果测评方法是否可信? ^⑨
⑩资料分析方法是否恰当? ^⑩
注:完全符合评价标准,则认为文献质量等级最高 (A 级),可以纳入;部分符合评价标准且没有否定项时,则认为文献质量较高 (B 级),可以纳入;所有条目均不符合评价标准,则认为文献质量较差 (C 级),不能纳入。 ^④

图 1 文献评价标准

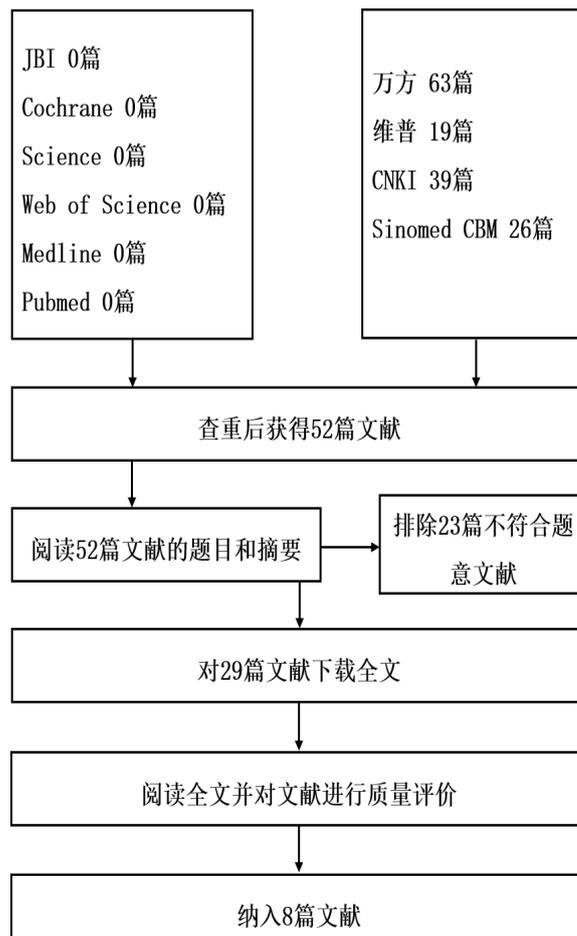


图 2 文献筛选流程

表 1 文献质量评价

研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	是否纳入?	文献等级
陈占峰 2016 ^[14]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	是	是	是	是	B
陈云 2018 ^[12]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	是	是	是	是	B
夏建新 2015 ^[17]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	是	是	是	是	B
王燕萍 2019 ^[11]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	否	是	是	是	B
蒋银 2018 ^[13]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	否	是	是	是	B
郭亚波 2016 ^[15]	否 (入院顺序)	是	否	无失访	是	是	是	是	是	是	是	B
官小宁 2020 ^[3]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	是	是	是	是	B
郭亦男 2016 ^[16]	是 (随机数字表)	是	否	无失访	是	是	是	是	是	是	是	B

备注: ①是否真正采用了随机分组方法? ②是否对研究对象实施了盲法? ③是否对分组者采用了分配隐藏? ④是否描述了失访对象的结局; ⑤是否对结果测评者实施了盲法? ⑥试验组与对照组在基线上是否具有可比性? ⑦除了要验证的干预措施外, 各组接受的其他措施是否相同? ⑧是否采用相同的方式对各组研究对象的结局指标进行测评? ⑨结果测评方法是否可信? ⑩资料分析方法是否恰当?

表 2 纳入文献的一般情况

研究	研究类型	干预组 /例	对照组 /例	干预措施	对照措施	治疗周期 (天)		阿奇霉素剂量 (mg/kg)	蒲地蓝剂量	结局指标
						干预组	对照组			
陈占峰 2016 ^[14]	RCT	46	46	常规治疗+ α + β 1	常规治疗+ α	14	14	10	0.24g	AB
陈云 2018 ^[12]	RCT	58	57	常规治疗+ α + β 2	常规治疗+ α	10	10	10	10mL	ABCDE
夏建新 2015 ^[17]	RCT	54	54	常规治疗+ α + β 2/ β 3	常规治疗+ α	10-14	10-14	10-15	5 mL/10 mL	BCDE
王燕萍 2019 ^[11]	RCT	90	90	常规治疗+ α + β 3	常规治疗+ α	21	21	10	5 mL-10 mL	B
蒋银 2018 ^[13]	RCT	54	54	常规治疗+ α + β 2	常规治疗+ α	—	—	—	5 mL-10 mL	BD
郭亚波 2016 ^[15]	RCT	50	50	常规治疗+ α + β 2	常规治疗+ α	5	5	10	10 mL	BE
官小宁 2020 ^[3]	RCT	40	40	常规治疗+ α + β 3	常规治疗+ α	21	21	10	5 mL-10 mL	BC
郭亦男 2016 ^[16]	RCT	50	50	常规治疗+ α + β 2/ β 3	常规治疗+ α	10-14	16	10-15	5 mL-10 mL	BCDE

注: α : 阿奇霉素, 每日一次; β 1: 蒲地蓝, 每日四次; β 2: 蒲地蓝, 每日三次; β 3: 蒲地蓝, 每日二次; 常规治疗 (基础治疗): 常规对症药物治疗, 主要予以止咳化痰、退热、平喘。A: 淋巴细胞亚群; B: 临床疗效; C: 血清炎症因子; D: 发热消失时间; E: 不良反应发生率。

2.3 纳入文献的偏倚风险

纳入的 8 篇文献^[3,11-17]均报道了随机分组, 仅有 4 篇文献^[3,12,14,16]报道了随机分组方法, 1 篇文献^[15]依据入院顺序进行分组, 3 篇文献^[11,13,17]未报道随机分组的方法, 通过邮件联系原作者, 确认 3 篇文献均采用了随机数字表法进行随机分组。8 篇文献原文均未报道受试者的盲法情况, 经邮件联系作者后, 确认 8 篇文献均采用了受试者盲法, 因为受试者为孩子, 治疗方法是告知其监护人的, 所以对受试者采用了盲法。8 篇文献原文均未报道结局指标测试者的盲法情况, 经邮件联系作者后, 确认 8 篇文献均采用了结局指标测试者的盲法, 因为结局指标测试者为检验科医生, 其对检验样本的情况是不了解的, 所以对结局指标测试者采

用了盲法。8 篇文献原文均未报道分组分配隐藏情况, 经邮件联系作者后, 确认 8 篇文献均未采用分组分配隐藏情况, 因为中国大部分医院均为首诊负责制, 所以不适合采用分组分配隐藏。8 篇文献在基线、干预措施以外的其他措施、结局测量指标、结局测评方法、资料分析方法等方面均无差异; 8 篇文献均没有受试者的失访。纳入文献的偏倚风险及方法学质量评价见图 3 和图 4。

2.4 Meta 分析结果

(1) 临床疗效 (efficacy) 纳入 8 项研究^[3,11-17]均报道了药物的临床疗效, 异质性分析显示 $I^2=0\%$, 各研究间无异质性, 故使用 Fixed Effect 模型进行 Meta 分析。结果显示, 使用阿奇霉素联合蒲地蓝治疗的患儿

其临床疗效显著优于单独使用阿奇霉素治疗的患儿, (0.00001), 见图 5。
 差异有统计学意义[RR=1.15,95%CI(1.09,1.21), $P <$

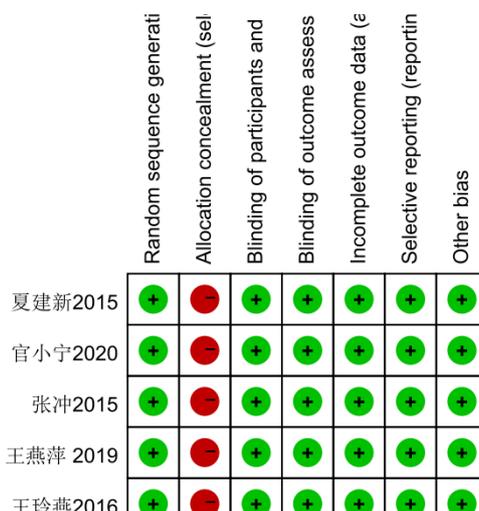


图 3 纳入文献的方法学质量评价

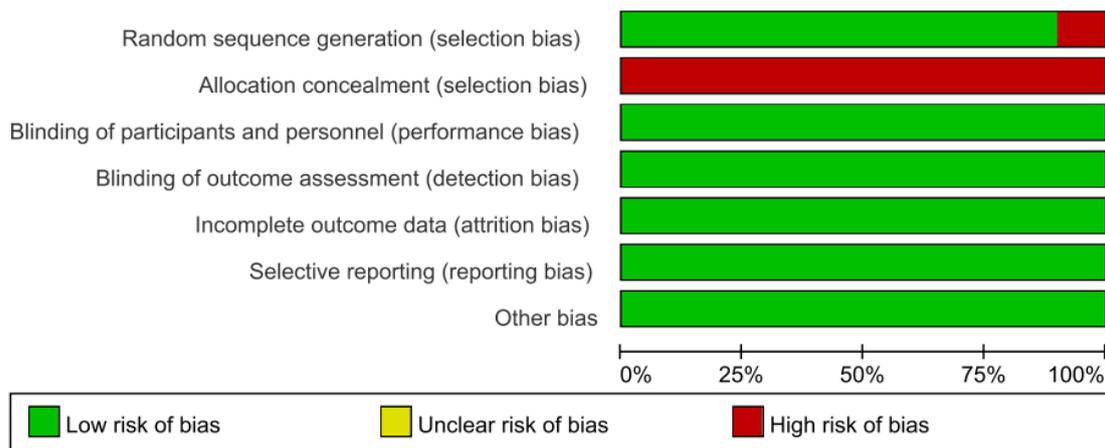


图 4 纳入文献的偏倚风险评价

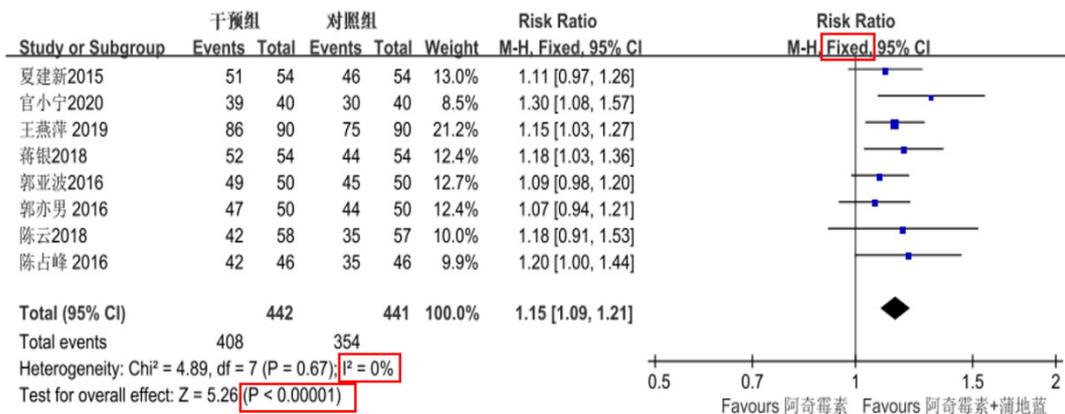


图 5 临床疗效系统评价

(2) 发热消失时间有 3 项研究^[12,16,17]分别比较了患者用药后临床症状褪去的时间, 分别从发热、肺部啰音及咳嗽明显减轻或消失时间三个方面进行研究。因蒲地蓝的主要作用是清热解毒、广谱抗菌, 使用阿奇霉素联合蒲地蓝进行小儿支原体肺炎治疗时, 发热是治疗有效最早出现的指标, 也是判断病情的主要指标, 随后才会出现咳嗽和肺部啰音的消失, 固本研究纳入发热消失时间作为联合用药治疗有效指标。发热消失时间纳入 3 项研究的异质性均为 0, 可以使用 Fixed Effect 模型进行 Meta 分析。结果表明, 阿奇霉素联合蒲地蓝治疗组患儿的发热消失时间 [MD=-1.29, 95%CI(-1.36,-1.23), $P < 0.00001$] 短于单独使用阿奇霉素治疗的患儿, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 6。

(3) 血清炎性因子 各项研究分别比较了患者用药后血清中炎性因子的浓度, 分别从 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素

(INF- γ) 六个方面进行分析。CRP 纳入 3 项研究^[3, 12-13]、PCT 纳入 2 项研究^[12, 13]、IL-6 纳入 5 项研究^[3, 12-13, 16, 17]、IL-8 纳入 3 项研究^[12, 16, 17]、TNF- α 纳入 4 项研究^[3, 12, 16, 17]的异质性均大于 50%, 提示异质性显著, 分析各研究 95%的可信区间重合度较小, 故异质性来源于统计学异质性, 因此改用 Random Effect 模型进行 Meta 分析; INF- γ 纳入 2 项研究^[16,17]的异质性为 $I^2=0\%$, 使用 Fixed Effect 模型进行 Meta 分析。结果表明, 阿奇霉素联合蒲地蓝治疗组患儿的 CRP [MD=-4.79, 95%CI(-8.56,-1.03), $P=0.01$]、IL-6 [MD=-5.97, 95%CI(-8.54,-3.40), $P < 0.00001$]、IL-8 [MD=-5.30, 95%CI(-7.10,-3.50), $P < 0.00001$]、TNF- α [MD=-6.43, 95%CI(-8.75, -4.11), $P < 0.00001$]、INF- γ [MD=-4.16, 95%CI(-5.86, -2.46), $P < 0.00001$] 显著低于单独使用阿奇霉素的患儿, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组治疗对 PCT 的影响无统计学意义 [MD=-0.25, 95%CI(-0.76,0.26), $P=0.34$], 可能与中药蒲地蓝发挥药效慢有关系。见图 7~图 12。

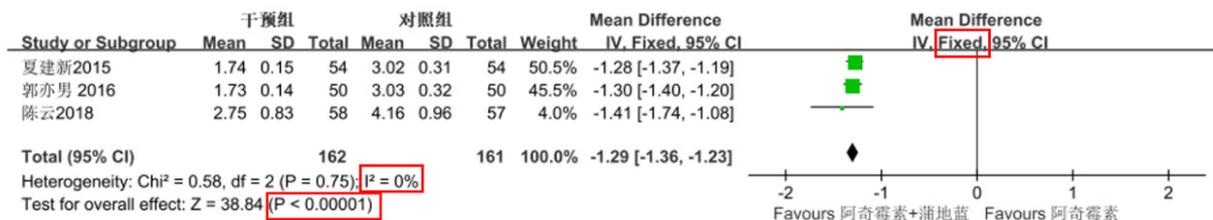


图 6 发热消失时间系统评价

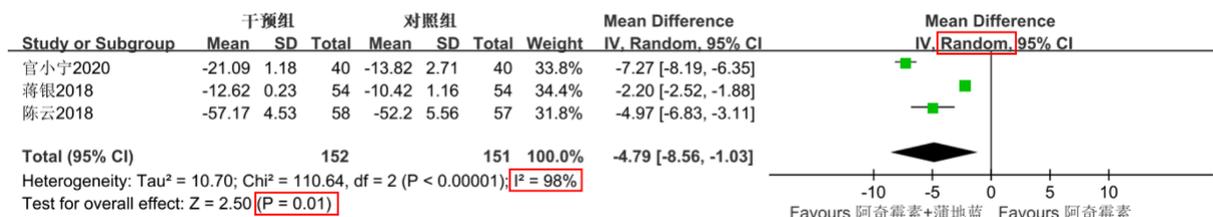


图 7 对 C 反应蛋白影响的系统评价

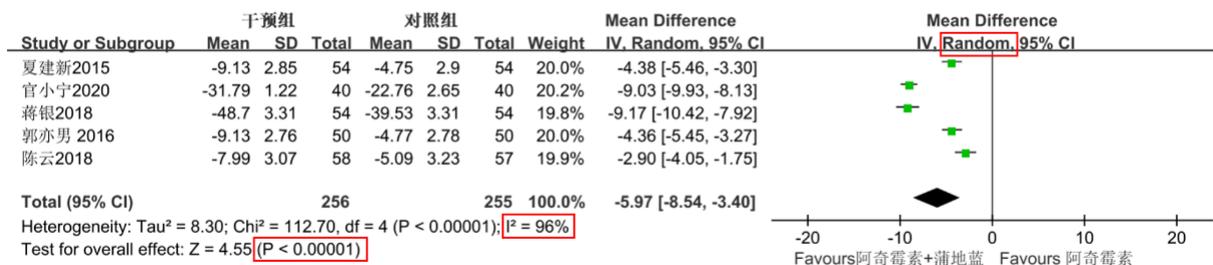


图 8 对白介素 6 影响的系统评价

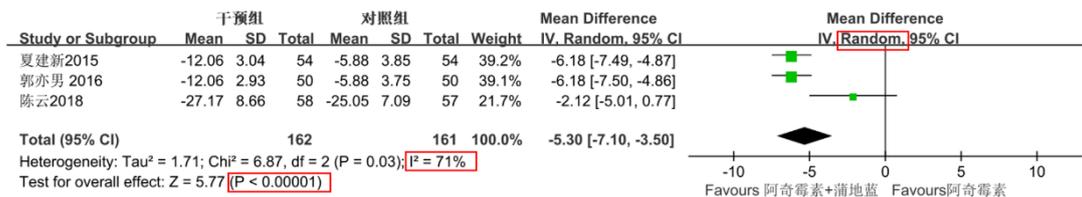


图 9 对白介素 8 影响的系统评价

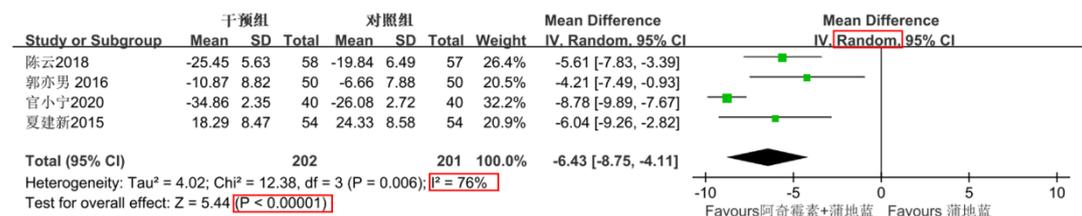


图 10 对肿瘤坏死因子 α 影响的系统评价

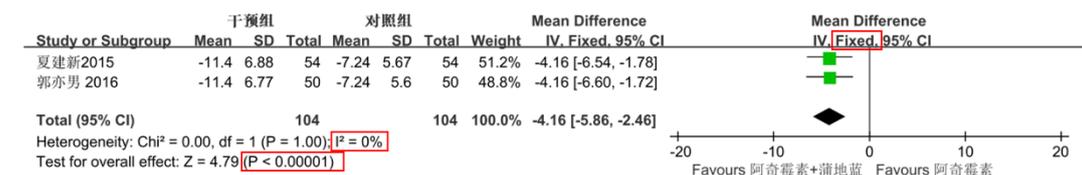


图 11 对 γ 干扰素影响的系统评价

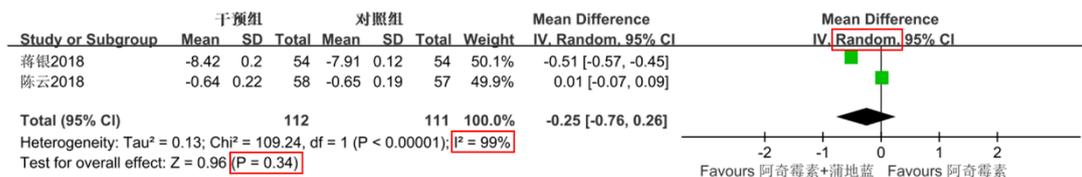


图 12 对降钙素原影响的系统评价

(4) 淋巴细胞亚群 有 2 项研究^[12, 14]比较了患者用药后淋巴细胞亚群的变化情况, 分别从 CD3+浓度、CD4+浓度、CD8+浓度、CD4+/CD8+四个方面进行分析。CD3+、CD4+、CD8+纳入 2 项研究的异质性分别为 I²=79%、I²=96%、I²=97%, 提示异质性显著, 两项研究 95%的可信区间重合度较小, 故异质性来源于统计学异质性, 改用 Random Effect 模型进行 Meta 分析。CD4+/CD8+纳入 2 项研究的异质性分别为 I²=0%, 可以使用 Fixed Effect 模型进行 Meta 分析。结果显示, 两种治疗方式对 CD3+浓度[MD=2.76, 95%CI(-1.55, 7.08), P=0.21]、CD4+浓度[MD=0.76, 95%CI(-5.37, 6.89), P=0.81]、CD8+浓度[MD=0.08, 95%CI(-8.26,

8.42), P=0.98]的影响无统计学意义, 对 CD4+/CD8+的影响有统计学差异[MD=0.34, 95%CI(0.24, 0.44), P<0.00001], 说明两种药物联合使用在消灭肺炎支原体, 改善患儿外周血中 T 淋巴细胞亚群, 提高患儿免疫水平方面优于阿奇霉素单独用药, 见图 13~图 16。

(5) 不良反应发生率 纳入 4 项研究^[12,15,16,17]比较了患者用药后不良反应的发生率, 异质性的为零, 故使用 Fixed Effect 模型进行 Meta 分析。结果表明, 使用阿奇霉素联合蒲地蓝治疗的患儿其不良反应的发生率与单独使用阿奇霉素治疗的患儿相比, 差异无统计学意义[RR=0.94, 95%CI(0.51,1.74), P=0.84], 见图 17。

(6) 发表偏倚本研究为了了解纳入文献的发表偏

倚, 对阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎临床疗效的 8 项研究绘制漏斗图。小样本的离散程度较大, 常处于漏斗图的底部, 大样本的离散程度较小, 常处于漏斗图的顶部, 如果漏斗图的顶小底大, 形似一个

倒置的漏斗, 则表明发表偏倚较小, 反之则较高。分析表明, 纳入 8 篇文献的离散程度均在蓝色矫正线以内, 且左右数量基本对称, 故发表偏倚较小, 见图 18。

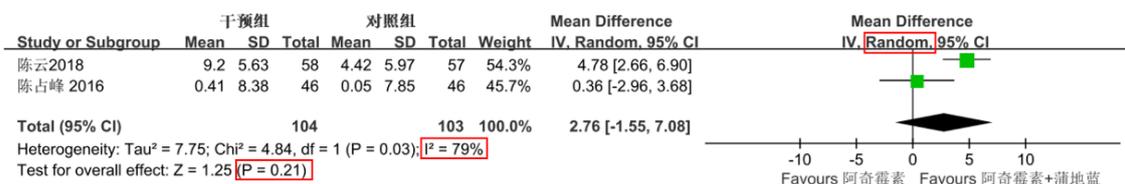


图 13 对 CD3+T 细胞影响的系统评价

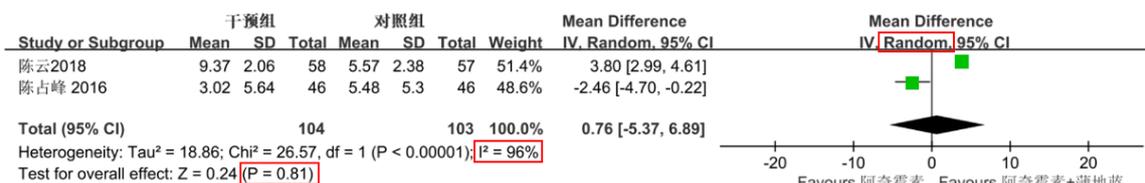


图 14 对 CD4+T 细胞影响的系统评价

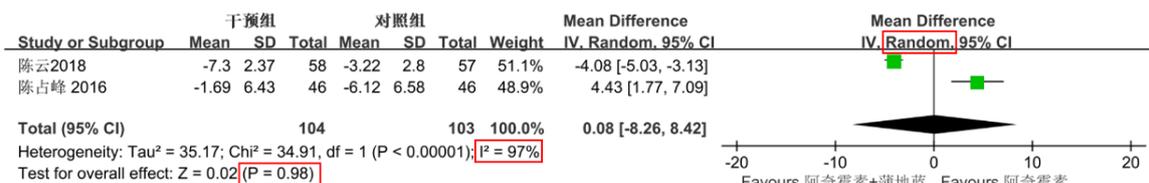


图 15 对 CD8+T 细胞影响的系统评价

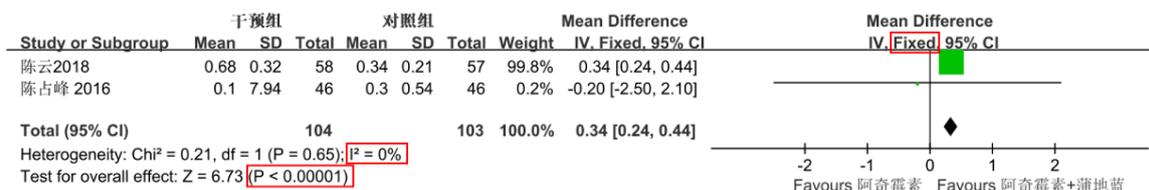


图 16 对 CD4+T 细胞/CD8+T 细胞影响的系统评价

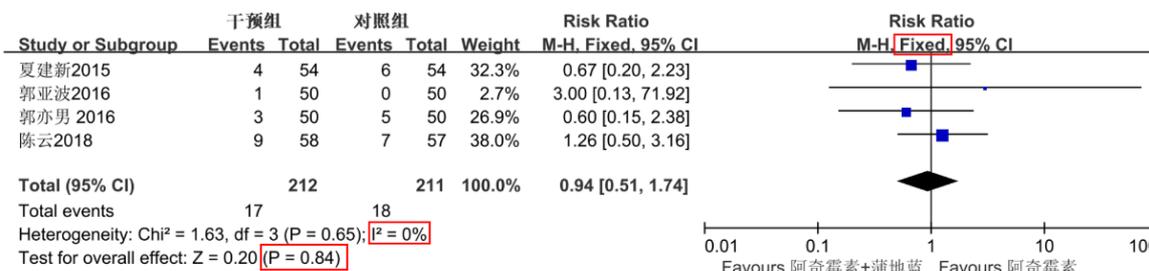


图 17 不良反应发生率的系统评价

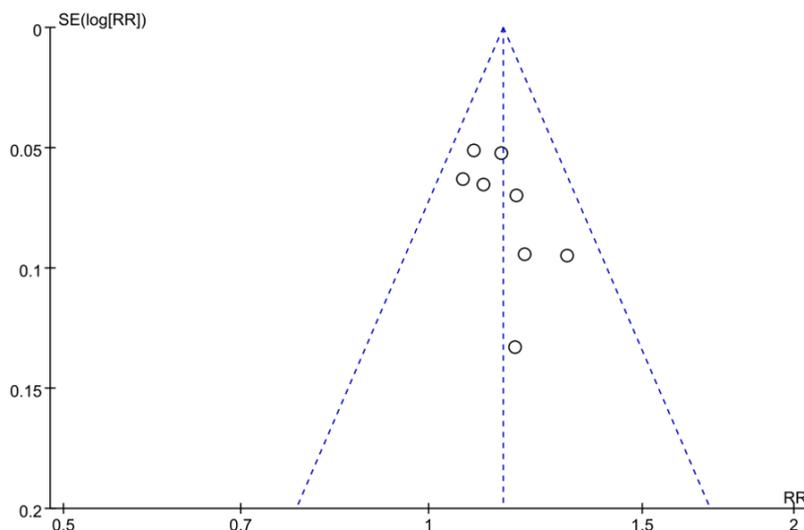


图 18 发表偏倚漏斗图

3 讨论

3.1 纳入研究质量评价情况

纳入的 8 项 RCT 研究（随机对照试验）由于首诊负责制均未研究者盲法^[9]。有研究^[18]表明，不实施研究者盲法，会直接导致样本的选择性偏倚，影响文献质量。因此，本研究纳入的文献质量均为中等级别（B 级），可能会影响本篇 Meta 分析论证强度及证据推荐等级。

3.2 阿奇霉素联合蒲地蓝治疗治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及安全性分析

与单独使用阿奇霉素相比较，使用阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎，可以显著缩短发热的消退时间，降低血液中 IL-6、IL-8、CRP 等炎性因子的浓度，恢复机体 CD4+/CD8+ 动态平衡，提高患儿的临床疗效；由于蒲地蓝是中药合剂，发挥作用较慢，对急性炎症感染初期产生的炎性因子（PCT）的降低作用较弱。小儿支原体肺炎是临床上常见的非细菌、非病毒急性感染，经常发生于抵抗力较低的儿童。虽然大环内酯类抗生素是治疗小儿支原体肺炎的首选药，但其对支原体只具有抑制作用，对机体抵抗力的提升没有作用，患儿常常因自身抵抗力低而合并其他病原体的感染，故使疾病迁延不愈。因此仅使用阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎，其疗效不佳。蒲地蓝是一种中药合剂，包括板蓝根、黄芩、蒲公英、苦地丁等成分，具有清热解毒、抗炎消肿的作用，常常被称为“天然抗生素”，能够抑制多种病原体的繁殖、增强机体免疫功能。目前，小儿支原体肺炎的基本治疗原则是杀灭支

原体、提高机体免疫力，联合用药避免支原体耐药性的产生。阿奇霉素是大环内酯类抗生素的一种，通过抑制蛋白合成，降低支原体的繁殖，且具有高强度的组织穿透性，可以广泛分布在组织和细胞中，抗菌能力较强^[19]；而蒲地蓝具有清热解毒、广谱抗菌的作用，可以增强患儿抵抗力^[20]，两者联合既可以提高疗效又可以降低支原体耐药性的发生率。因此，阿奇霉素与蒲地蓝联合用药可以增加药物的疗效，有效避免耐药性的发生。除此之外，本研究还表明，阿奇霉素和蒲地蓝联合使用治疗小儿支原体肺炎的安全性高，不良反应的发生率低。因此，本文推荐使用阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎效果更佳。

综上所述，对于支原体肺炎患儿，阿奇霉素联合蒲地蓝可以恢复机体淋巴细胞亚群的动态平衡，但只有两篇文献、207 例患儿纳入了 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 四项结局指标，因此对结果的论证强度有影响。但在临床疗效、白介素-6 改善情况、不良反应的发生率三项结局指标纳入了较多的文献，充分证明联合用药优于单独用药。由于本文纳入的 8 项 RCT 质量均为中等（B）级别，所以 Meta 分析结果存在一定的偏移，可能会影响论证强度及推荐等级，因此需要更多高质量、大样本的研究来验证本文的结果。

参考文献

- [1] 任明星, 薛国昌, 沈琳娜等. 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎的疗效与安全性分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18 (05): 588-591

- [2] Eun-Kyung Kim, You-Sook Youn, Jung-Woo Rhimet al. Epidemiological comparison of three Mycoplasma pneumoniae pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years[J]. Korean J Pediatr, 2015, 58 (5): 172-177
- [3] 官小宁,王道聪. 蒲地蓝与阿奇霉素联用对小儿支原体肺炎的影响[J]. 医学美学美容, 2020, 29: 112
- [4] 朱树丽,王媛媛,张晓春. 中医及中西医结合治疗小儿支原体肺炎进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14 (6): 250-252
- [5] 江载芳,吴瑞萍,胡亚美. 实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1171-1172
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福堂实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205
- [7] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 28.
- [8] 韩新,曹艳佩,杨晓莉等. 枸橼酸盐和肝素钠用于成人血液透析导管封管有效性的 Meta 分析[J]. 护理学杂志, 2015, 21 (30): 88-92
- [9] 栗亮,韩新,李虎等. 阿仑膦酸钠联合阿托伐他汀治疗糖尿病合并骨质疏松的临床疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 12 (26): 1836-1842
- [10] 许丽春,胡雁,张锦辉等. 生理盐水和肝素钠盐水用于成人外周静脉留置针封管有效性的 Meta 分析[J]. 护理学杂志, 2014, 29 (19): 82-86
- [11] 王燕萍,王晓玲. 蒲地蓝联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床有效性分析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48: 1711-1713
- [12] 陈云,胡立杰,王婷婷. 蒲地蓝口服液联合阿奇霉素治疗对支原体肺炎患儿血清炎性因子及免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13: 2449-2452
- [13] 蒋银,刘荣,顾明. 蒲地蓝联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎效果分析[J]. 医药前沿, 2018, 8 (25): 102-103
- [14] 陈占峰,万春辉. 蒲地蓝联合阿奇霉素对小儿支原体肺炎患者 T 淋巴细胞亚群临床影响研究[J]. 河北医学, 2016, 22: 1647-1649
- [15] 郭亚波. 蒲地蓝消炎口服液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎 50 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14: 100-101
- [16] 郭亦男. 蒲地蓝联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及对细胞炎症因子的影响[J]. 中国处方药, 2016, 14: 79, 80
- [17] 夏建新,陆钱峰,邵洁. 蒲地蓝联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床研究[J]. 中国高等医学教育, 2015: 137, 140
- [18] 楼洪刚,刘芳,翟所迪. 氨溴索雾化吸入治疗肺炎的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006 (06): 421-429
- [19] 梁景林. 阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的分析[J]. 当代医学, 2012, 18 (26): 135-136
- [20] 赵丹,侯旭东,李涵. 大环内酯类抗生素联合麻甘颗粒、蒲地蓝治疗儿童肺炎支原体肺炎的效果对比及分子机制探讨[J]. 中国医学创新, 2021, 18 (11): 49-53.

收稿日期: 2022 年 7 月 23 日

出刊日期: 2022 年 9 月 2 日

引用本文: 栗亮, 韩新, 李虎, 阿奇霉素联合蒲地蓝治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及安全性 Meta 分析[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(7): 29-38
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220300

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS