

不同剂量甲泼尼龙治疗中国儿童难治性支原体肺炎的Meta-分析

赵丹¹, 郑蕾芳^{1*}, 程红斌², 汪丽丽¹, 胡东懿¹

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 儿科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价大剂量甲泼尼龙治疗儿童难治性支原体肺炎(RMPP)的疗效和安全性。方法 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索年限均为数据库建库至2020年2月,搜集大剂量[$>2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]甲泼尼龙静脉滴注对比常规剂量[$1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]治疗中国儿童RMPP的临床对照研究(RCTs),提取数据后采用RevMan 5.3软件进行系统评价。结果 共纳入13个RCTs,1 017例患儿,涉及甲泼尼龙剂量 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和 $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。Meta-分析结果显示:(1)大剂量组临床有效率($\text{RR}=1.12$, $95\%\text{CI}=1.07\sim 1.16$)显著高于对照组($P<0.01$),亚组分析显示 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 剂量组临床有效率($\text{RR}=1.03$, $95\%\text{CI}=0.99\sim 1.08$)与常规剂量组比较无显著差异($P=0.18$); $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组临床有效率($\text{RR}=1.20$, $95\%\text{CI}=1.12\sim 1.28$)显著优于常规剂量组($P<0.01$)。(2)大剂量组退热时间($\text{MD}=-1.82$, $95\%\text{CI}=-2.06\sim -1.57$)、咳嗽消失时间($\text{MD}=-1.57$, $95\%\text{CI}=-1.91\sim 1.23$)、肺部啰音消失时间($\text{MD}=-1.58$, $95\%\text{CI}=-1.86\sim -1.31$)和肺部阴影消失时间($\text{MD}=-5.30$, $95\%\text{CI}=-7.84\sim -2.76$)均显著小于常规剂量组($P<0.01$)。(3) $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 剂量组的肺部阴影吸收率显著优于常规剂量组($\text{RR}=1.32$, $95\%\text{CI}=1.05\sim 1.65$, $P=0.02$)。(4)大剂量组C反应蛋白水平($\text{MD}=-5.08$, $95\%\text{CI}=-5.95\sim -4.21$)显著小于常规剂量组($P<0.01$)。(5)大剂量组不良反应发生率与常规剂量组相当($\text{RR}=1.30$, $95\%\text{CI}=0.99\sim 1.71$, $P=0.06$)。亚组分析显示 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组的不良反应发生率($\text{RR}=0.99$, $95\%\text{CI}=0.70\sim 1.41$, $P=0.97$)与常规剂量组比较无显著性差异;而 $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组不良反应发生率($\text{RR}=2.05$, $95\%\text{CI}=1.30\sim 3.25$, $P<0.01$)显著大于常规剂量组。结论 大剂量甲泼尼龙能显著提高儿童RMPP的临床疗效,缩短临床症状改善时间,降低炎症因子水平,其中 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 是较佳剂量,在此剂量下未增加不良反应发生率。

关键词: 甲泼尼龙; 大剂量; 难治性支原体肺炎; 儿童; Meta-分析

中图分类号: R969.3, R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2311-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.029

Different doses of methylprednisolone in treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in Chinese children: a Meta-analysis

ZHAO Dan¹, ZHENG Leifang¹, CHENG Hongbin², WANG Lili¹, HU Dongyi¹

1. Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

2. Department of Pediatrics, Huangshi Maternal and Child Health Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of high-dose methylprednisolone in the treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) in children. **Methods** The databases PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data were searched for controlled trials (RCTs) of high-dose methylprednisolone [$> 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] vs regular dose [$1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] in the treatment of RMPP in children from Database building to February of 2020. After data extraction, Meta-analysis was performed by RevMan5.3 software. **Results** A total of 13 RCTs involving 1 077 patients were included. The results of Meta-analysis showed that: (1) The clinical effective rate in high-dose group was significantly greater than that in the control group ($\text{RR} = 1.12$, $95\%\text{CI} = 1.07$ to 1.16 , $P < 0.01$). Subgroup analysis showed that the clinical effective rate of [$\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] group ($\text{RR} = 1.03$, $95\%\text{CI} = 0.99$ to 1.08) had no significant difference compared with the regular dose group ($P =$

收稿日期: 2020-06-10

基金项目: 黄石市医药卫生科研项目(2016-11)

第一作者: 赵丹,男,本科,主治医师,研究方向为儿科临床研究。Tel:(0714)6265321 E-mail:danzhao669@aliyun.com

*通信作者: 郑蕾芳,女,本科,主管护师,研究方向为儿科护理、循证医学。E-mail:897974567@qq.com

0.18), and [>10 mg/(kg·d)] group (RR = 1.20, 95%CI = 1.12 to 1.28) was significantly greater compared with the regular dose group ($P < 0.01$); (2) High-dose group in fade time (MD = -1.82, 95%CI = -2.06 to -1.57), cough disappearing time (MD = -1.57, 95%CI = -1.91 to -1.23), pulmonary rales disappearing time (MD = -1.58, 95%CI = -1.86 to -1.31) and pulmonary shadow disappearing time (MD = -5.30, 95%CI = -7.84 to -2.76) were significantly shorten than the regular-dose group ($P < 0.01$). (3) The lung shadow absorption rate of the high-dose group [≤ 10 mg/(kg·d)] had significantly higher than the regular-dose group (RR = 1.32, 95%CI = 1.05 to 1.65, $P = 0.02$). (4) The CRP level in high-does group (MD = -5.08, 95%CI = -5.95 to -4.21) were significantly lower than that in the regular-dose group ($P < 0.01$). (5) Rate of ADR in the high-dose group was similar to that in the regular-dose group (RR = 1.30, 95%CI = 0.99 to 1.71, $P = 0.06$), subgroup analysis showed the rate of ADR of [≤ 10 mg/(kg·d)] group (RR = 0.99, 95%CI = 0.70 to 1.41, $P = 0.97$) had no difference with regular-dose group, but [> 10 mg/(kg·d)] group (RR = 2.05, 95%CI = 1.30 to 3.25, $P < 0.01$) was significantly higher than the regular-dose group. **Conclusion** High-dose methylprednisolone can significantly improve the clinical efficacy of RMPP in children, shorten the time to improve clinical symptoms, reduce the level of inflammatory factors, and not increase the incidence of adverse reactions, of which [≤ 10 mg/(kg·d)] is the optimal dose.

Key words: methylprednisolone; high-dose; refractory mycoplasma pneumonia; children; Meta-analysis

难治性支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) 指经大环内酯类药物治疗不佳, 病情仍进展, 表现为高热持续不退、肺内病变加重, 甚至出现肺外并发症, 造成日后反复感染, 影响患儿生命质量^[1]。国内外研究均表明糖皮质激素辅助治疗难治性肺炎支原体肺炎能提高疗效, 缩短住院时间、退热时间、肺部阴影消失时间^[2-3]。关于糖皮质激素的用量在医学界尚未明确统一, 目前国内临床一般使用 1~2 mg/(kg·d) 甲泼尼龙或大致相同剂量的其他糖皮质激素, 对于多数病例能控制病情^[4]。但是近年来常规剂量甲泼尼龙治疗效果不佳的临床报道越来越多, 给 RMPP 的治疗带来了新的难题^[4-5]。国外文献报道对常规剂量泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服治疗无反应的 RMPP 患者, 改为甲泼尼龙 10 mg/(kg·d) 静脉滴注 2~3 d 后, 所有患者临床和影像学表现在几天内均明显改善, 并且没有出现相关副作用^[6]。You 等^[7]提出临床治疗 RMPP 时, 可以考虑加大糖皮质激素剂量或直接应用大剂量糖皮质激素冲击疗法。因此, 本文采用 Meta-分析法, 以常规剂量 [1~2 mg/(kg·d)] 为对照, 对大剂量 [> 2 mg/(kg·d)] 甲泼尼龙治疗中国儿童 RMPP 的有效性和安全性进行系统评价, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 文献类型 随机对照研究或病例对照研究 (RCT), 语种限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 医疗机构收治的经影像学、实验室等手段检查确诊的重症支原体肺炎患儿, 1 岁 < 年龄 ≤ 16 岁。

1.1.3 干预措施 在常规治疗的基础上, 对照组予以常规剂量 [1~2 mg/(kg·d)] 甲泼尼龙静脉滴注, 试验组予以大剂量 [> 2 mg/(kg·d)], 停止甲泼尼龙静脉滴注后, 均予以相同剂量的泼尼松口服治疗。

1.1.4 结局指标 (1) 临床有效率, 根据临床体征及影像学检查分为显效、有效和无效; (2) 临床症状改善时间 (退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、肺部阴影消失时间); (3) 治疗结束后肺部阴影吸收率; (4) C 反应蛋白 (CRP); (5) 不良反应发生率。

1.2 文献排除标准

非中英文文献, 综述、病例报告、会议论文及评价分析等文献, 重复发表文献, 信息缺失或无法获取试验数据文献。

1.3 文献检索策略

以甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、不同剂量、大剂量、难治性支原体肺炎、儿童、随机对照研究为中文检索词, 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库。以 methylprednisolone、different doses、high doses、refractory mycoplasma pneumonia、children、randomized controlled trials 为英文检索词, 检索 Pubmed、Embase 和 Cochrane library。检索年限均为从数据库建库至 2020 年 2 月。

1.4 文献筛选及数据提取

由两名研究者独立按照文献纳入及排除标准对文献进行筛选和有效数据提取, 如果遇到分歧则由第 3 位研究者进行仲裁。提取以下数据: (1) 一般资料, 包括文献题目、第一作者、文献发表年、纳入

患者基本资料(年龄、性别)、甲泼尼龙用量、用药疗程等;(2)结局指标;(3)文献质量评价,包括随机分组方法、分配隐藏、是否盲法、退出或失访、基线可比性等。

1.5 文献质量评价标准

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版^[8]中的偏倚风险评价标准和新型改良Jadad量表对纳入研究的方法学质量进行评价。评价内容包括随机序列产生的具体方式,是否采用配隐藏,是否使用盲法,结果数据是否完整性,是否存在选择性报告结果,是否有其他偏倚。

1.6 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta-分析及发表偏倚评价。二分类资料以相对比值比(RR)、连续性资料以均数差(MD)表示,并获得各效应量的95%可信区间(95%CI);检验水准 $\alpha=0.05$ 。文献异质性采用 I^2 检验分析,当 $I^2<50\%$ 时,表示研究资料具有同质性,采用固定效应模型分析;当 $I^2>50\%$ 时,表示研究资料具有异质性,采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图分析纳入文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索到相关文献220篇,经层层筛选最终纳入13篇RCTs^[9-21],均为中文文献,共计1017例患儿,其中对照组(标准剂量组)492例、试验组(大剂量组)525例。7篇文献^[9-13,18,21]甲泼尼龙剂量为 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,6篇文献^[14-17,19-20]剂量为 $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。纳入文献基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

纳入13篇文献中,10篇文献^[9-12,15-17,19-21]明确了随机方法,其中7篇文献^[9-10,12,15,17,19,21]为随机数字表法、3篇文献^[11,16,20]为计算机随机法;2篇文献^[10,21]提出有患者失访退出。所有文献基线均具有可比性,且数据完整,无明显偏倚性,文献质量评价见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床有效率 纳入13篇文献^[9-21],各研究间无异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示大剂量组临床有效率显著优于标准剂量组($\text{RR}=1.12, 95\%\text{CI}=1.07\sim 1.16, P<0.01$);按照大剂量组甲泼尼龙的用药剂量再进行亚组分析,见图1。(1)剂量 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组:纳入5项研究^[9-13],各研究间无异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析;结果显示该组的临床有效率与标准剂量组比较无显著差异($\text{RR}=1.03,$

$95\%\text{CI}=0.99\sim 1.08, P=0.18$)。(2)剂量 $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组:纳入8项研究^[14-21],各研究间无异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析;结果显示该组的临床有效率显著优于标准剂量组($\text{RR}=1.20, 95\%\text{CI}=1.12\sim 1.28, P<0.01$)。

2.3.2 临床症状改善时间 退热时间、咳嗽消失时间和肺部阴影消失时间的各研究间均存在异质性($I^2>50\%$),均采用随机效应模型进行Meta-分析;肺部啰音消失时间的各研究间为同质性($I^2<50\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析。结果显示大剂量组退热时间($\text{MD}=-1.82, 95\%\text{CI}=-2.06\sim -1.57$)、咳嗽消失时间($\text{MD}=-1.57, 95\%\text{CI}=-1.91\sim -1.23$)、肺部啰音消失时间($\text{MD}=-1.58, 95\%\text{CI}=-1.86\sim -1.31$)和肺部阴影消失时间($\text{MD}=-5.30, 95\%\text{CI}=-7.84\sim -2.76$)均显著小于标准剂量组($P<0.01$)。按照大剂量组甲泼尼龙用药剂量进行亚组分析显示, $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组和 $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组的退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间和肺部阴影消失时间均显著小于标准剂量组($P<0.01$)。见表3。

2.3.3 肺部阴影吸收率 纳入3篇文献^[9,12-13]大剂量组甲泼尼龙剂量均为 $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 且 $<2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,各研究间无异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析,见图2。结果显示大剂量组肺部阴影吸收率显著优于标准剂量组($\text{RR}=1.32, 95\%\text{CI}=1.05\sim 1.65, P=0.02$)。

2.3.4 CRP 纳入5篇文献^[11,13-14,17,21],各研究间均存在异质性($I^2>50\%$),故采用随机效应模型进行Meta-分析,结果显示大剂量组CRP水平($\text{MD}=-5.08, 95\%\text{CI}=-5.95\sim -4.21, P<0.01$)显著小于标准剂量组。按照大剂量组甲泼尼龙用药剂量进行亚组分析,见图3。(1) $\leq 10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组:纳入2篇文献^[11,13],各研究间均存在异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型进行Meta-分析,结果显示该组CRP水平显著小于标准剂量组($\text{MD}=-4.33, 95\%\text{CI}=-5.59\sim -3.07, P<0.01$)。(2) $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组:纳入3篇文献^[14,17,21],各研究间均存在异质性($I^2>50\%$),采用随机效应模型进行Meta-分析,结果显示该组CRP水平显著小于标准剂量组($\text{MD}=-5.71, 95\%\text{CI}=-6.92\sim -4.50, P<0.01$)。

2.3.5 不良反应发生率 纳入10篇文献^[9-13,15,17,19-21],各研究间无异质性($I^2<50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示大剂量组不良反应发生率与标准剂量组相当($\text{RR}=1.30,$

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	甲泼尼龙用量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	用药时间/d	评价指标
冯孝强 ^[9]	对照	30	6.91±2.73	2	3~5	①②③⑤
2016	试验	30	7.09±2.65	10		
苏国德 ^[10]	对照	109	6.1±3.2	2	5	①②⑤
2019	试验	109	5.8±3.4	10		
陈建 ^[11]	对照	30	6.81±1.42	2	3~4	①②④⑤
2019	试验	30	6.97±1.54	5		
雷东红 ^[12]	对照	37	6.34±2.59	2	3~5	①②③⑤
2019	试验	37	6.88±2.37	10		
高秋珍 ^[13]	对照	40	4.34±2.01	2	5	①②③④⑤
2018	试验	15	4.47±2.13	10		
史鹏 ^[14]	对照	53	5.25±1.42	2	3	①②④⑤
2018	试验	52	5.17±1.21	10~20		
吴幼萍 ^[15]	对照	30	5.8±2.4	1~2	5	①②④⑤
2017	试验	30	5.5±2.5	10~20		
朱栢辉 ^[16]	对照	64	5.62±2.03	1~2	3	①②
2017	试验	64		10~20		
杨勇 ^[17]	对照	22	—	1~2	3~5	①④⑤
2013	试验	15	—	10~20		
汤韶斌 ^[18]	对照	20	1~7	2	5	①②
2019	试验	20	2~7	10		
王丽微 ^[19]	对照	36	8.23±2.07	1~2	3~5	①②⑤
2019	试验	36	8.14±2.02	10~20		
王琼 ^[20]	对照	23	3~12	1~2	3	①②⑤
2015	试验	23	4~11	10~20		
赵红英 ^[21]	对照	31	4.23±1.15	2	3	①②④
2019	试验	31	4.29±1.13	10		

①-临床有效率,②-临床症状改善时间,③-肺部阴影吸收率,④-C反应蛋白(CRP),⑤-不良反应发生率,--不清楚

① -clinical effectiveness, ②-clinical symptom improvement time, ③-lung shadow absorption rate, ④-C-reactive protein (CRP), ⑤-rate of ADR, --not noted

95%CI=0.99~1.71, $P=0.06$)。按照大剂量组甲泼尼龙用药剂量进行亚组分析,见图4。(1)剂量 ≤ 10 mg/(kg·d)组:纳入5项研究^[9-13],各研究间无异质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示该组不良反应发生率与标准剂量组比较无显著性差异($RR=0.99$, 95%CI=0.70~1.41, $P=0.97$);(2)剂量 > 10 mg/(kg·d)组:纳入5项研究^[15,17,19-21],各研究间无异质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示该组不良反应发生率显著大于标准剂量组($RR=2.05$, 95%CI=1.30~3.25, $P < 0.01$)。

2.4 发表偏倚性分析

对临床有效率指标绘制倒漏斗图(图5),图中

所有数据点分布于漏斗图对称轴两侧,且位于漏斗图顶部,但个别数据点位于漏斗图中部,且游离于漏斗图边缘部分,因此不排除存在发表偏倚性。

3 讨论

3.1 大剂量甲泼尼龙治疗儿童RMPP的临床疗效评价

儿童支原体肺炎指由肺炎支原体引起的肺实质和(或)肺间质感染,占住院儿童社区获得性肺炎的10%~40%,经大环内酯类抗菌药物正规治疗7 d以上,临床征象加重、仍持续发热,肺部影像学加重者,则可能转为RMPP^[22]。

目前关于治疗儿童RMPP的甲泼尼龙大剂量数值尚无明确界定,Tamura等^[23]报道对合并严重肺损

表 2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation results of included literatures

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	组间均衡性	其他偏倚	Jadad 评分
冯孝强 ^[9]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
苏国德 ^[10]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	可比	不清楚	4
陈建 ^[11]	计算机随机	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
雷东红 ^[12]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
高秋珍 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	2
史鹏 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	2
吴幼萍 ^[15]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
朱栢辉 ^[16]	计算机随机	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
杨勇 ^[17]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
汤韶斌 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	2
王丽微 ^[19]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
王琼 ^[20]	计算机随机	不清楚	不清楚	无	可比	不清楚	3
赵红英 ^[21]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	可比	不清楚	4

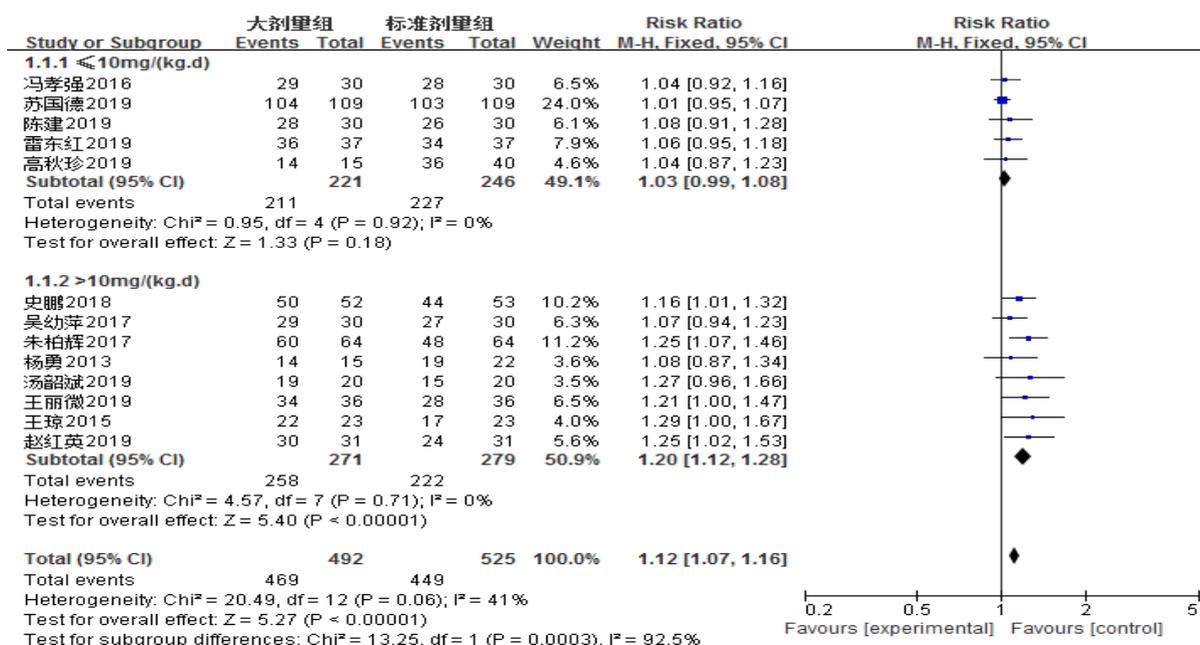


图 1 两组临床有效率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot for Meta-analysis of clinical effective rate between two groups

害的RMPP患儿直接采用甲泼尼龙[30 mg/(kg·d)]静脉滴注冲击治疗。研究^[24]表明常规剂量甲泼尼龙以基因调控途径对相关基因的转录、蛋白表达进行调节,作用缓慢,起效时间较长,且表现出明显的剂量相关性,随着用药剂量的增加,药物效应也明显提升,起效时间也加快,因此使用大剂量甲泼尼龙的患儿临床症状改善时间明显缩短。目前医学界公认过度免疫炎症的RMPP的主要发病机制之一,CRP是间接反映炎症因子水平的主要指标。

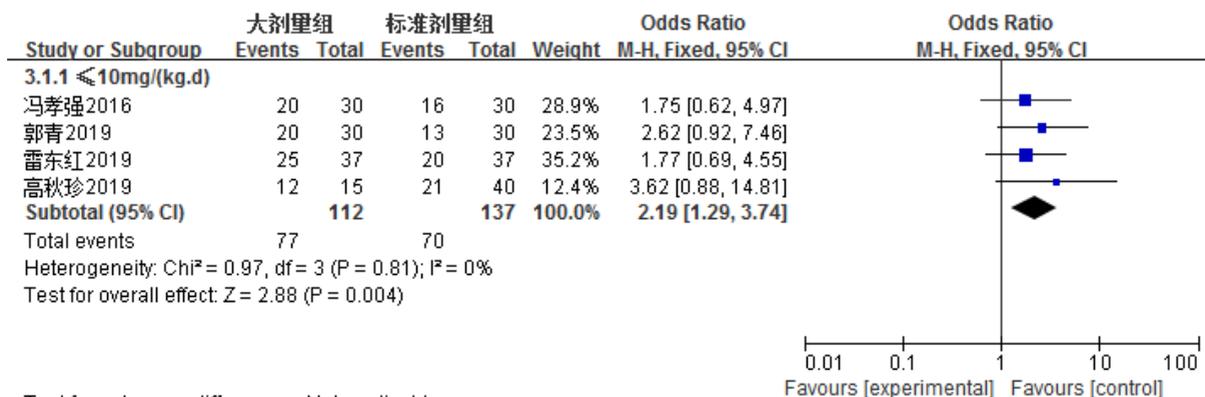
本研究结果显示,中国医生治疗采用甲泼尼龙

儿童RMPP的剂量主要为5、10、10~20、20 mg/(kg·d),其中以10 mg/(kg·d)和10~20 mg/(kg·d)用法在临床应用较为广泛。本Meta-分析结果显示大剂量给药总临床有效率显著大于常规剂量[1~2 mg/(kg·d)],但根据不同大剂量进行亚组分析显示,剂量为≤10 mg/(kg·d)的临床有效率与常规剂量比较无显著性差异,而剂量>10 mg/(kg·d)的临床有效率显著大于常规剂量。在临床体征改善方面,甲泼尼龙≤10 mg/(kg·d)和>10 mg/(kg·d)均能显著缩短退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间和肺部阴

表3 两组临床症状改善时间的Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of clinical symptom improvement time between two groups

临床症状	纳入文献数	异质性检验		分析模型	Meta-分析		
		P值	I ² /%		MD	95%CI	P值
退热时间	12 ^[9-16,18-21]	<0.001	77	随机	-1.82	-2.06~-1.57	0.000
≤10 mg/(kg·d)	5 ^[9-13]	0.95	0	固定	-1.41	-1.61~-1.20	0.000
>10 mg/(kg·d)	7 ^[14-16,18-21]	0.12	40	固定	-2.12	-2.30~-1.93	0.000
咳嗽消失时间	12 ^[9-16,18-21]	<0.001	72	随机	-1.57	-1.91~-1.23	0.000
≤10 mg/(kg·d)	5 ^[9-13]	0.02	66	随机	-1.22	-1.65~-0.80	0.000
>10 mg/(kg·d)	7 ^[14-16,18-21]	0.005	68	随定	-1.89	-2.39~-1.40	0.000
肺部啰音消失时间	9 ^[11-12,14-16,18-21]	0.23	24	固定	-1.58	-1.86~-1.31	0.000
≤10 mg/(kg·d)	2 ^[11-12]	0.81	0	固定	-1.64	-2.07~-1.21	0.000
>10 mg/(kg·d)	7 ^[14-16,18-21]	0.11	42	固定	-1.58	-1.96~-1.21	0.000
肺部阴影消失时间	6 ^[11-12,16,18,20-21]	<0.001	95	随机	-5.30	-7.84~-2.76	0.000
≤10 mg/(kg·d)	2 ^[11-12]	0.96	0	固定	-1.63	-2.35~-0.91	0.000
>10 mg/(kg·d)	4 ^[16,18,20-21]	0.67	0	固定	-7.13	-7.95~-6.32	0.000



Test for subgroup differences: Not applicable

图2 两组肺部阴影吸收率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot for Meta-analysis of lung negative absorption rate between two groups

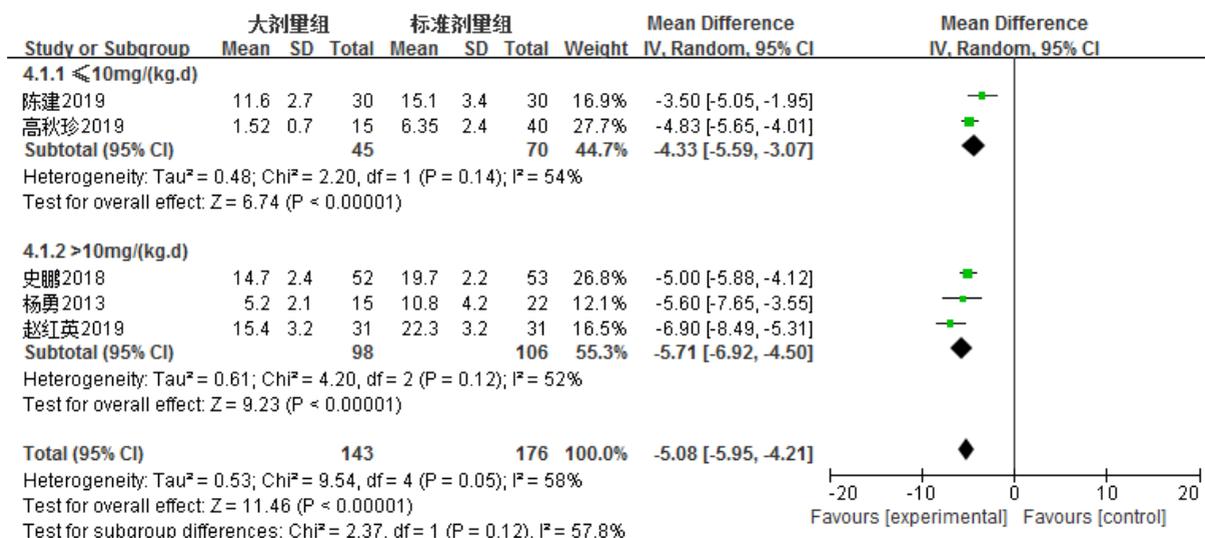


图3 两组CRP水平的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot for Meta-analysis of CRP level between two groups

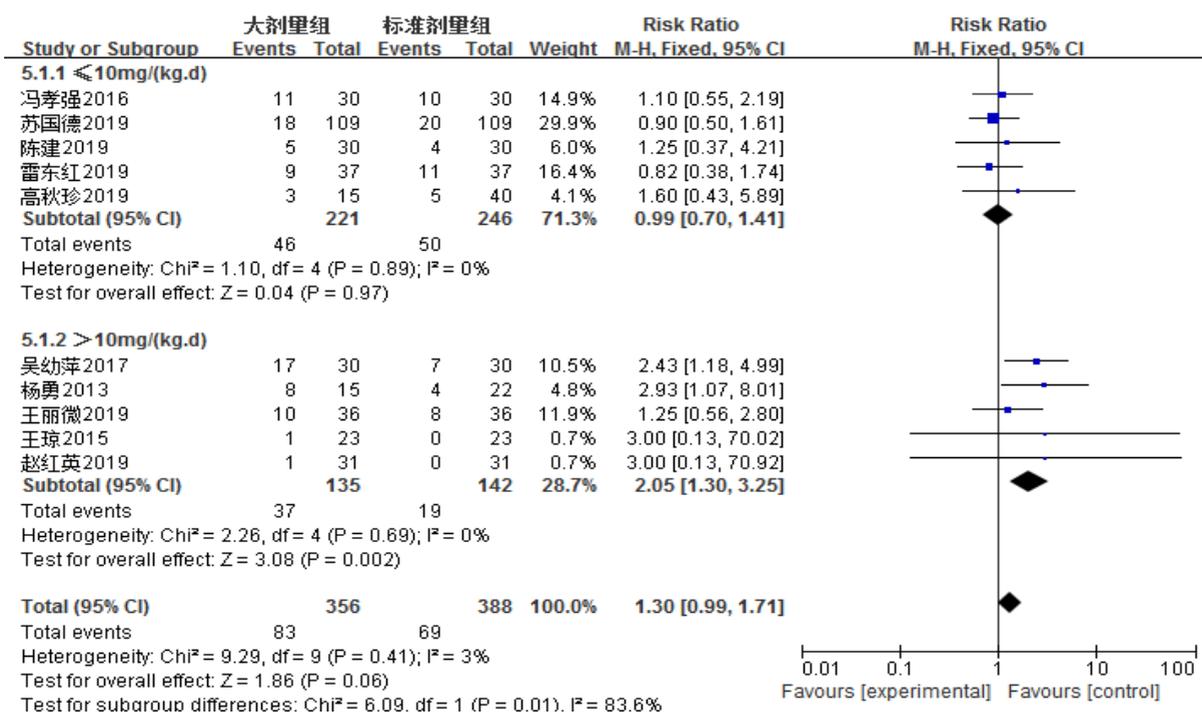


图4 两组不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot for Meta-analysis of rate of ADR between two groups

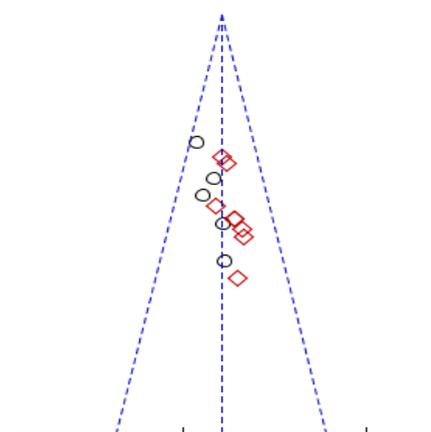


图5 临床有效率绘制的倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel of clinical efficiency

影消失时间,同时 10 mg/(kg·d)能显著提高治疗期间肺部阴影吸收率。陈莉莉等^[4]和白玉荣等^[5]均报道甲泼尼龙常规剂量治疗无效患者的CRP水平显著大于有效的患者。本研究结果显示甲泼尼龙≤10 mg/(kg·d)组和>10 mg/(kg·d)组均能显著降低患者CRP水平。

3.2 大剂量甲泼尼龙治疗儿童RMPP的安全性评价

用药安全是限制糖皮质激素大剂量用药的主要因素。文献报道长期大剂量使用激素会使儿童胃酸分泌增多,引发恶心呕吐,严重者甚至引发胃溃疡;此外,激素的免疫抑制作用也会削弱机体的

抵抗力,导致感染扩散,病情加重,同时滥用的结果只会加重病情,导致蛋白质、糖、脂肪及电解质代谢紊乱,影响小儿生长发育等不良反应^[25-26]。研究显示糖皮质激素的不良反应主要由使用时间决定,使用时间<10 d不良反应发生率明显低于使用超过2周者^[27]。相关治疗指南和专家共识均推荐短期使用大剂量糖皮质激素,以减少不良反应发生率,一般控制3~5 d,严重患者7~10 d,最长不超过10 d^[28]。

本研究纳入的13篇文献均采用阶梯递减方法,即大剂量给药3~5 d后,改为常规剂量泼尼松口服治疗。本Meta-分析结果显示大剂量组总不良反应发生率与标准剂量组相当,但根据不同大剂量进行亚组分析结果显示剂量≤10 mg/(kg·d)组不良反应发生率与标准剂量组无显著差异;而剂量>10 mg/(kg·d)组则显著增加不良反应发生率,提示剂量>10 mg/(kg·d)能显著增加用药安全性风险,提示临床应谨慎选用。

3.3 本研究的局限性

本研究虽然经过严谨设计,但是也存在一定局限,主要为以下3点:(1)纳入文献的不同剂量甲泼尼龙用药疗程相同,可能影响Meta-分析准确性。(2)未纳入外文文献,绝大部分文献未实施“分配隐藏”和“盲法”,可能存在某些阳性结果被研究者抛弃。(3)部分评价指标纳入文献过少,可能会对

结果造成一定影响。由于本研究的局限性,未来需要更多设计严谨的高质量、多中心的随机双盲临床研究进一步验证本文的结论,将会对临床的决策更有参考意义。

综上所述,现有证据表明相对于常规剂量,大剂量甲泼尼龙能显著提高儿童难治性支原体肺炎的临床疗效,缩短临床症状改善时间,降低炎症因子水平,且未增加不良反应发生率。按照甲泼尼龙给药剂量进行亚组分析显示,剂量 $\leq 10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组的临床有效率和安全性均与常规剂量相当,而剂量 $> 10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的临床有效率和不良反应发生率均显著大于常规剂量,提示目前情况下 $10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 是治疗儿童RMPP的较佳给药剂量。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 17(30): 1304-1308.
- [2] 涂金伟, 汪东海, 代继宏. 糖皮质激素辅助治疗难治性肺炎支原体肺炎的Meta-分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(12): 1-5.
- [3] Taqliabue C, Salvatorec M, Techasaensiri C, et al. The impact of steroids given with macrolide therapy on experimental mycoplasma pneumoniae respiratory infection [J]. J Infect Dis, 2008, 198(8): 1180-1188.
- [4] 陈莉莉, 刘金荣, 赵顺英, 等. 常规剂量甲泼尼龙治疗无效的儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征和治疗探讨 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 172-176.
- [5] 白玉荣, 黄玉仙. 激素常规疗法无效果RMPP儿童的临床特点和治疗方案研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44(6): 752-754.
- [6] Shen Y, Zhang J, Hu Y, et al. Combination therapy with immune-modulators and moxifloxacin on fulminant macrolideresistant *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report [J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(5): 519-522.
- [7] You S Y, Wa H J, Yang E A, et al. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(1): 22-26.
- [8] Higgins J P, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2019-05-01]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [9] 冯孝强, 高春燕, 胡晓红, 等. 甲泼尼龙在儿童难治性支原体肺炎治疗中的临床分析 [J]. 转化医学杂志, 2016, 5(4): 92-95.
- [10] 苏国德, 丁丽丽, 张振坤, 等. 不同剂量甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床效果及其对患儿免疫功能 and 预后的影响 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(10): 71-74.
- [11] 陈建, 冯伟静, 李加新, 等. 不同剂量甲泼尼龙三联疗法对难治性肺炎支原体肺炎患儿免疫功能及炎症因子水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 3316-3321.
- [12] 雷东红, 迟建秀, 葛雯雯. 不同剂量甲泼尼龙对小儿重症支原体肺炎的疗效及安全性观察 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1210-1214.
- [13] 高秋珍. 不同剂量甲泼尼龙佐治儿童难治性支原体肺炎疗效分析 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2019.
- [14] 史鹏. 不同剂量糖皮质激素治疗重症支原体肺炎的效果研究 [J]. 系统医学, 2018, 3(15): 97-98.
- [15] 吴幼萍, 李南德, 劳均华. 不同剂量甲基强的松龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎临床疗效及安全性分析 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(22): 78-80.
- [16] 朱柏辉. 不同剂量糖皮质激素治疗小儿重症肺炎支原体肺炎的临床比较 [J]. 中国基层医药, 2017, 15(34): 125-126.
- [17] 杨勇, 吉朝利, 刘艳, 等. 不同剂量甲基强的松龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎对照分析 [J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(7): 890-892.
- [18] 汤韶斌, 麦华卓. 不同剂量甲泼尼龙治疗小儿重症支原体肺炎的效果观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(3): 126-127.
- [19] 王丽徽. 不同剂量甲泼尼龙治疗小儿重症支原体肺炎的疗效探讨 [J]. 基层医学论坛, 2019, 23(28): 4060-4061.
- [20] 王琼. 不同剂量甲强龙治疗小儿重症支原体肺炎临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(5): 908-910.
- [21] 赵红英. 不同剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗小儿重症支原体肺炎的临床疗效 [J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(2): 34-36.
- [22] 刘孟书, 胡思源, 贺爱燕. 中药治疗儿童支原体肺炎临床试验设计述要 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 508-512.
- [23] Tamura A, Matsubara K, Tanaka T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. J Infect, 2008, 57(3): 223-228.
- [24] Lee J H, Loh T F. Efficacy of methylprednisolone in children with severe community acquired pneumonia [J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(7): 731-732.
- [25] 易洁梅, 梁敏清, 张锦丽, 等. 糖皮质激素在儿童呼吸道疾病中的应用状况与安全性分析 [J]. 中国药业, 2016, 25(13): 89-92.
- [26] 陈燕. 糖皮质激素在儿科临床诊疗中的安全性及合理性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(6): 65-66.
- [27] Auyeung T W, Lee J S, Lai W K, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study [J]. J Infect, 2005, 51(2): 98-102.
- [28] 武明芬, 陈瑞玲, 赵志刚. 激素类药物在病毒性肺炎治疗中的应用与循证评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 80-86.