

## 5种清热解毒类中成药联合奥司他韦治疗小儿流感的Meta分析

杨珍珍<sup>1</sup>, 闫宇驰<sup>2</sup>, 吴 瑕<sup>1</sup>, 赵晓娟<sup>1</sup>, 赵永红<sup>1</sup>, 卢佳琪<sup>1</sup>, 刘秀菊<sup>1\*</sup>

1. 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000

2. 南方医科大学, 广东 广州 510515

**摘要:** 目的 系统评价5种清热解毒类中成药(抗感颗粒、板蓝根颗粒、连花清瘟颗粒、小儿牛黄清心散或小儿豉翘清热颗粒)联合奥司他韦治疗小儿流感的有效性和安全性,为临床治疗的选择提供依据。方法 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)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普期刊中文数据库(VIP)、PubMed和Cochrane Library等中英文数据库,检索时间为建库至2021年1月。筛选清热解毒中成药联合奥司他韦(联合用药)对比奥司他韦单药治疗小儿流感的随机对照试验(RCT),采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入文献24篇RCTs,包含患儿2 932名,联合用药较奥司他韦单药治疗小儿流感可以减少发热缓解时间[MD=-20.37, 95%CI=(-26.32, -14.43),  $P<0.05$ ]和咳嗽缓解时间[MD=-20.45, 95%CI=(-29.80, -11.10),  $P<0.05$ ],增加C反应蛋白(CRP)下降值[MD=5.72, 95%CI=(2.58, 8.86),  $P<0.05$ ],提高总有效率[RR=1.17, 95%CI=(1.14, 1.20),  $P<0.05$ ],同时可以减少恶心呕吐[OR=0.44, 95%CI=(0.24, 0.80),  $P<0.05$ ]和腹痛[OR=0.32, 95%CI=(0.12, 0.85),  $P=0.02$ ]。结论 奥司他韦联合清热解毒类中成药治疗小儿流感可以减少发热缓解时间和咳嗽缓解时间,增加CRP下降值,提高总有效率,同时减少恶心呕吐和腹痛不良反应。但研究纳入例数有限、文献质量较低,需要设计严谨的多中心临床RCT增加论证强度。

**关键词:** 奥司他韦; 流行性感冒; 儿童; 抗感颗粒; 板蓝根颗粒; 连花清瘟颗粒; 小儿牛黄清心散; 小儿豉翘清热颗粒; Meta分析

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)07-1523-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.025

## Meta-analysis of five kinds of Qingrejiedu Chinese medicine combined with oseltamivir on treatment of influenza in children

YANG Zhenzhen<sup>1</sup>, YAN Yuchi<sup>2</sup>, WU Xia<sup>1</sup>, ZHAO Xiaojuan<sup>1</sup>, ZHAO Yonghong<sup>1</sup>, LU Jiaqi<sup>1</sup>, LIU Xiuju<sup>1</sup>

1. The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

2. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of five kinds of Qingrejiedu Chinese medicine (Kanggan Granules, Ban-Lan-Gen Granules, Lianhua Qingwen Granules, Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder and Xiaoe Chiqiao Qingre Granules) combined with oseltamivir versus oseltamivir on treatment of influenza in children, and to provide reference for clinical treatment. **Methods** Computer searches of CNKI, CBM, WanFang, VIP, PubMed and Cochrane Library were conducted to collect randomized controlled trials (RCTs) on one of five kinds of Qingrejiedu Chinese medicine combined with oseltamivir versus oseltamivir on treatment of pediatric influenza. The time limit for retrieval is from the establishment of the database to January 2021. Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 statistical software. **Results** A total of 24 RCTs were included, involving 2 932 children with flu. Results of meta-analysis showed that oseltamivir combined with qingrejiedu Chinese medicine can reduce the duration of fever [MD = -20.37, 95%CI = (-26.32, -14.43),  $P < 0.05$ ] and cough [MD = -20.45, 95%CI = (-29.80, -11.10),  $P < 0.05$ ], increase in CRP decline [MD = 5.72, 95%CI = (2.58, 8.86),  $P < 0.05$ ], versus oseltamivir on treatment of pediatric influenza. What's more, it can increase effective rate [RR = 1.17, 95%CI = (1.14, 1.20),  $P < 0.05$ ] while reducing the adverse reactions of

收稿日期: 2021-03-15

基金项目: 河北省2020年度医学科学研究课题计划资助项目(20200978)

第一作者: 杨珍珍(1989—),女,硕士,主管药师,研究方向为循证药学、药物经济学。E-mail: yzz999@163.com

\*通信作者: 刘秀菊,研究方向为临床药学、循证药学。E-mail: liuxiujv@163.com

nausea [OR = 0.44, 95%CI = (0.24, 0.80),  $P < 0.05$ ] and stomachache [OR = 0.32, 95%CI = (0.12, 0.85),  $P = 0.02$ ]. **Conclusion** Oseltamivir combined with qingrejiedu Chinese medicine on treatment of influenza in children can reduce the duration of fever and cough, increase in CRP decline and effective rate while reduce the adverse reactions of nausea and stomachache. But cases of study were limited and the quality of the literature is low, and more rigorously designed multi-center clinical randomized controlled trials are necessary to strengthen the argumentation.

**Key words:** oseltamivir; influenza; children; Kanggan Granules; Ban-Lan-Gen Granules; Lianhua Qingwen Granules; Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder; Xiaoe Chiqiao Qingre Granules; Meta-analysis

流行性感冒(influenza)简称流感,是由黏液病毒科的RNA病毒感染引起的急性呼吸道传染病,主要通过飞沫和接触传播,临床症状为突发高热、肌肉酸痛、乏力和较轻呼吸道症状<sup>[1]</sup>。儿童由于免疫功能发展不完全,流感发病率较高,感染后可出现一系列临床症状,轻度患儿可在短时间内自动治愈,病情严重者容易导致肺炎、高热、心肌损害、呼吸衰竭等相关疾病,影响儿童正常发育<sup>[2]</sup>。尽早有效控制小儿流感症状,防止疾病进展尤为重要。

小儿流感治疗分为抗病毒和对症治疗,抗病毒治疗是关键,神经氨酸酶抑制剂奥司他韦临床应用较广,并建议于发病48 h内尽早使用,但其在缓解咳嗽、发热等临床症状效果不佳,且越来越多的报道显示甲型H1N1流感对其耐药,成为治疗流感面临的一大挑战<sup>[3]</sup>。清热解毒类中成药具有解表散热之效,可以缓解流感症状、缩短治疗疗程、减缓耐药,能很好地弥补奥司他韦治疗中的不足<sup>[4]</sup>。

近年来,奥司他韦联合中成药治疗小儿流感的临床试验较多,尤其近年上市的小儿豉翘清热颗粒等儿科清热解毒类中成药,推进了中成药共治小儿流感的发展<sup>[5-6]</sup>。本次研究对临床常用的5种清热解毒类中成药(包括抗感颗粒、板蓝根颗粒、连花清瘟颗粒、小儿牛黄清心散或小儿豉翘清热颗粒)联合奥司他韦治疗小儿流感进行Meta分析,以期临床治疗小儿流感提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 研究类型** 临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用盲法。

**1.1.2 研究对象** 诊断为流感患儿, 包括: 季节性流感、流行性感冒、甲型流感、乙型流感, 无论是否进行咽拭子检测均纳入。患儿年龄在1~14周岁。

**1.1.3 干预措施** 试验组为奥司他韦联合1种清热解毒类中成药(板蓝根颗粒、抗感颗粒、连花清瘟颗粒、小儿牛黄清心散、小儿豉翘清热颗粒), 对照组为奥司他韦单药治疗, 其他干预措施(允许咳嗽药或退烧药等)在2组间一致。

**1.1.4 结局指标** 包含以下之一: 退热缓解时间(试验过程中记录患者体温, 至体温正常或者降至37.2 °C以下, 且不再反弹所需要的时间)、咳嗽缓解时间(患者用药后至咳嗽症状缓解所需的时间)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)下降情况、有效率[痊愈: 治疗后症状消失, 体温恢复正常; 显效: 治疗后症状大部分消失, 体温恢复正常; 有效: 治疗后症状部分消失, 体温较前下降; 无效: 治疗后症状几乎未消失, 体温未降或升高。有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数]和不良反应。

### 1.2 文献排除标准

①同项研究重复发表的文献; ②药物用法、用量不符合药品说明书; ③动物实验、综述类文章; ④无法获取全文、文献数据不全或数据可疑的。

### 1.3 文献检索

计算机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)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普期刊中文数据库(VIP)、PubMed以及Cochrane Library。中文检索词为: 奥司他韦、神经氨酸酶抑制剂、可威、达菲、抗感颗粒、连花清瘟颗粒、板蓝根颗粒、小儿牛黄清心散、小儿豉翘清热颗粒; 英文检索词为: oseltamivi、tamiflu、neuraminidase inhibitor、Kanggan Granules、Ban-Lan-Gen granules、Lianhua Qingwen Granules、Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder、Xiaoe Chiqiao Qingre Granules。检索采用主题检索、布尔关系词检索和截词检索。检索时间为建库至2021年1月31日。

### 1.4 文献筛选和数据提取

2名研究者分别独立对文献进行筛选和信息提取并交叉核对, 对有疑问的文献通过第3方商议解决。文献筛选第1步运用EndNote文献管理软件去重, 第2步阅读题目和摘要、剔除明显不符合纳入标准的文献, 第3步阅读全文确定是否纳入; 用Excel对纳入的文献进行信息提取, 内容包括: 第一作者、样本量、患者年龄、病程、干预措施、是否使用退烧或止咳药、结局指标。

## 1.5 文献偏质量评价

采用Cochrane协作网提供的标准<sup>[7]</sup>评价文献偏倚风险。两名研究人员分别独立进行评价,包括6个方面:①随机序列的产生,②分配隐藏,③盲法,④数据完整性,⑤选择性报道,⑥其他偏倚。

## 1.6 统计分析

应用RevMan 5.3进行Meta分析,对二分类变量选择相对危险度(relative risk, RR)或比值比(odds ratio, OR)作为效应指标,对连续变量选择均数差(mean difference, MD)作为效应指标量,各效应量均给估计值并计算95%可信区间(95%CI),当 $P < 0.05$ 时认为试验组和对照组差异有统计学意义。纳入研究之间异质性分析采用 $Q$ 检验和异质指数 $I^2$ 判断,若 $I^2 < 50\%$ ,认为无统计学异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若 $I^2 \geq 50\%$ ,认为存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析,分别

从临床异质性、方法学异质性和统计学异质性分析异质性原因,并进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及基本信息

共检索到相关文献570篇,其中中文文献493篇、英文文献77篇,进行去重、初筛得到89篇。进一步阅读全文,剔除干预措施不符15篇,研究对象不符17篇,结局指标或研究设计不符14篇,用药不符合说明书4篇,会议论文、报纸报道、无法获取全文9篇,数据可疑5篇,综述1篇,最终纳入文献24篇RCTs<sup>[8-31]</sup>。

对纳入文献基本信息进行提取,所有文献均报道试验组和对照组患儿基线可比,2篇<sup>[8-9]</sup>联合抗感颗粒、1篇<sup>[10]</sup>联合板蓝根颗粒、5篇<sup>[11-15]</sup>联合连花清瘟颗粒、5篇<sup>[16-20]</sup>联合小儿牛黄清心散、11篇<sup>[21-31]</sup>联合小儿豉翘清热颗粒,纳入文献基本信息见表1。

表1 纳入文献基本信息

Table 1 Basic information of included literature

| 纳入文献                          | 组别       | 样本量        | 年龄/岁 | 病毒检测 | 治疗方案                                              | 疗程/d | 病程/h  | 结局指标      |
|-------------------------------|----------|------------|------|------|---------------------------------------------------|------|-------|-----------|
| 陈多姿 <sup>[8]</sup> ,<br>2019  | 对照<br>试验 | 31<br>31   | 1~14 | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+抗感颗粒1日3次,1次2.5~7.5 g      | 5    | 48    | ①③        |
| 鄢军 <sup>[9]</sup> ,<br>2020   | 对照<br>试验 | 45<br>45   | 1~11 | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+抗感颗粒1日3次,1次2.5~7.5 g      | 7    | 48    | ③         |
| 黄运柒 <sup>[10]</sup> ,<br>2019 | 对照<br>试验 | 35<br>35   | 4~12 | 甲流   | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+板蓝根颗粒1次3 g,1日3次           | 3    | 不清楚   | ①②③       |
| 于春明 <sup>[11]</sup> ,<br>2018 | 对照<br>试验 | 41<br>41   | 3~14 | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+连花清瘟颗粒1次6 g,1日3次          | 5~7  | 不清楚   | ①③        |
| 朱司军 <sup>[12]</sup> ,<br>2019 | 对照<br>试验 | 110<br>110 | 3~14 | 甲流   | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+连花清瘟颗粒1次6 g,1日3次          | 3    | 48    | ①②③       |
| 李生贤 <sup>[13]</sup> ,<br>2018 | 对照<br>试验 | 30<br>43   | 1~12 | 甲流   | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+连花清瘟颗粒1次6 g,1日3次          | 5    | 53~84 | ①②③<br>④  |
| 雷宣 <sup>[14]</sup> ,<br>2020  | 对照<br>试验 | 48<br>49   | 4~13 | 甲流   | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+连花清瘟颗粒1次6 g,1日3次          | 5    | 不清楚   | ①②③<br>④⑤ |
| 刘紫凝 <sup>[15]</sup> ,<br>2020 | 对照<br>试验 | 30<br>30   | 1~8  | 甲流   | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+连花清瘟颗粒1次6 g,1日3次          | 5    | 72    | ①③⑤       |
| 孙宝霞 <sup>[16]</sup> ,<br>2014 | 对照<br>试验 | 50<br>52   | 1~6  | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿牛黄清心散1日1~2次,1次0.6~0.9 g | 5    | 无     | ①②③       |
| 席永红 <sup>[17]</sup> ,<br>2018 | 对照<br>试验 | 71<br>71   | 2~6  | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿牛黄清心散1日1~2次,1次0.6~0.9 g | 5    | 不清楚   | ①②③<br>④  |
| 闫社军 <sup>[18]</sup> ,<br>2017 | 对照<br>试验 | 54<br>54   | 1~5  | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿牛黄清心散1日1~2次,1次0.6~0.9 g | 5    | 不清楚   | ①②③       |
| 马晓琴 <sup>[19]</sup> ,<br>2018 | 对照<br>试验 | 36<br>36   | 1~14 | 否    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿牛黄清心散1日1~2次,1次0.6~0.9 g | 7    | 不清楚   | ③         |
| 杜颖 <sup>[20]</sup> ,<br>2020  | 对照<br>试验 | 75<br>75   | 2~6  | 是    | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿牛黄清心散1日1~2次,1次0.6~0.9 g | 5    | 48    | ①②③<br>⑤  |

续表1

| 纳入文献                          | 组别       | 样本量        | 年龄/岁 | 病毒检测     | 治疗方案                                         | 疗程/d | 病程/h   | 结局指标      |
|-------------------------------|----------|------------|------|----------|----------------------------------------------|------|--------|-----------|
| 赵艳春 <sup>[21]</sup> ,<br>2019 | 对照<br>试验 | 77<br>77   | 3~6  | 甲流       | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 48     | ③④        |
| 周霁云 <sup>[22]</sup> ,<br>2019 | 对照<br>试验 | 118<br>118 | 1~12 | 甲流       | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 48     | ①③④       |
| 刘俊 <sup>[23]</sup> ,<br>2019  | 对照<br>试验 | 69<br>69   | 1~10 | 否        | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 24~96  | ①②③<br>④  |
| 常继霞 <sup>[24]</sup> ,<br>2019 | 对照<br>试验 | 40<br>40   | 1~8  | 否        | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 24~120 | ①②③       |
| 钱蔓华 <sup>[25]</sup> ,<br>2020 | 对照<br>试验 | 50<br>50   | 1~12 | 否        | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 48     | ①②③<br>④  |
| 刘艳 <sup>[26]</sup> ,<br>2020  | 对照<br>试验 | 69<br>69   | 1~14 | 否        | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 48     | ①②③<br>④  |
| 赵乐 <sup>[27]</sup> ,<br>2021  | 对照<br>试验 | 47<br>51   | 1~10 | 甲流       | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 14   | 48     | ①②③<br>④⑤ |
| 彭安民 <sup>[28]</sup> ,<br>2020 | 对照<br>试验 | 52<br>52   | 1~7  | 季节流<br>感 | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 7    | 72     | ①②③<br>⑤  |
| 龙梅 <sup>[29]</sup> ,<br>2020  | 对照<br>试验 | 92<br>92   | 1~14 | 否        | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 48     | ①②③<br>④  |
| 李雪红 <sup>[30]</sup> ,<br>2020 | 对照<br>试验 | 50<br>50   | 2~13 | 甲流       | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 5    | 48     | ①②③<br>④⑤ |
| 刘晓辉 <sup>[31]</sup> ,<br>2020 | 对照<br>试验 | 67<br>67   | 1~5  | 流感       | 奥司他韦1日2次,1次30~75 mg<br>+小儿豉翘清热颗粒1日3次,1次2~6 g | 7    | 不清楚    | ①②③<br>④⑤ |

①-发热缓解时间;②-咳嗽缓解时间;③-有效率;④-不良反应;⑤-CRP

①-fever relief time;②-cough relief time;③-effectiveness;④-adverse reactions;⑤-CRP

## 2.2 文献质量评价结果

纳入文献中,7篇<sup>[9,16-17,19,22,25,28]</sup>未说明具体的随机方法,1篇<sup>[18]</sup>为抛硬币随机,1篇<sup>[27]</sup>为抽签随机、其他均为随机数字表法;2篇文献<sup>[22,28]</sup>为随机双盲,其余均未说明盲法情况,受试者和实施者盲法根据结局指标是否可能受到盲法影响进行偏倚风险评价,3篇文献<sup>[9,19,21]</sup>由于结局指标为有效率和不良反应,认为容易受到盲法影响为高风险,其他文献均报道发热缓解时间、咳嗽缓解时间或CRP降低值,认为不太可能受到盲法影响,为低风险;纳入文献均对预期的指标进行报道、且无缺失数据;文献未提及是否存在利益关系,是否有生产厂家赞助,因此其他偏倚风险不清楚。文献质量评价结果见表2。

## 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 发热缓解时间** 21篇文献<sup>[8,10-18,20,22-31]</sup>的结局指标报道了发热缓解时间,异质性检验结果显示各研究之间存在异质性( $I^2=99\%$ 、 $P<0.05$ ),故采用随机效应模型进行分析,见图1。结果显示联合用药组发热缓解时间明显短于单独用药组,差异有统计学意义[MD=-20.37,95%CI=(-26.32,-14.43),

$P<0.05$ ]。根据联合清热解毒类中成药品种不同进行亚组分析,奥司他韦联合连花清瘟颗粒各研究间异质性较小( $I^2=53\%$ 、 $P>0.05$ ),联合小儿牛黄清心散或小儿豉翘清热颗粒各研究间异质性显著( $I^2=80\%$ 、 $100\%$ 、 $P<0.05$ ),不同中成药组间存在异质性( $I^2=78.6\%$ 、 $P<0.05$ ),提示在发热缓解方面,不同中成药存在一定差异,且同种中成药也存在一定的个体差异。

**2.3.2 咳嗽缓解时间** 17篇文献<sup>[10,12-14,16-18,20,23-31]</sup>报道了咳嗽缓解时间,异质性分析结果显示各研究间存在异质性( $I^2=99\%$ 、 $P<0.05$ ),故采用随机效应模型进行分析,见图2。结果显示联合用药组对比单独用药组咳嗽缓解时间减少,差异有统计学意义[MD=-20.45,95%CI=(-29.80,-11.10), $P<0.05$ ]。根据联合清热解毒类中成药品种不同进行亚组分析,奥司他韦联合小儿牛黄清心散各研究间异质性有所降低( $I^2=77\%$ 、 $P<0.05$ ),联合连花清瘟颗粒或小儿豉翘清热颗粒各研究间异质性显著( $I^2=97\%$ 、 $99\%$ 、 $P<0.05$ ),不同中成药组间无显著异质性( $I^2=0\%$ 、 $P=0.60$ ),提示在咳嗽缓解时间方面不

表2 纳入文献质量评价  
Table 2 Quality evaluation of included literature

| 纳入文献                      | 随机方法 | 分配隐藏  | 盲法  | 数据完整性 | 选择性报告 | 其他偏倚  |
|---------------------------|------|-------|-----|-------|-------|-------|
| 陈多姿 <sup>[8]</sup> ,2019  | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 鄢军 <sup>[9]</sup> ,2020   | 低风险  | 风险不确定 | 高风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 黄运柒 <sup>[10]</sup> ,2019 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 于春明 <sup>[11]</sup> ,2018 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 朱司军 <sup>[12]</sup> ,2019 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 李生贤 <sup>[13]</sup> ,2018 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 雷宣 <sup>[14]</sup> ,2020  | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 刘紫凝 <sup>[15]</sup> ,2020 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 孙宝霞 <sup>[16]</sup> ,2014 | 低风险  | 风险不确定 | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 席永红 <sup>[17]</sup> ,2018 | 低风险  | 风险不确定 | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 闫社军 <sup>[18]</sup> ,2017 | 低风险  | 低风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 马晓琴 <sup>[19]</sup> ,2018 | 低风险  | 风险不确定 | 高风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 杜颖 <sup>[20]</sup> ,2020  | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 赵艳春 <sup>[21]</sup> ,2019 | 低风险  | 高风险   | 高风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 周霁云 <sup>[22]</sup> ,2019 | 低风险  | 风险不确定 | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 刘俊 <sup>[23]</sup> ,2019  | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 常继霞 <sup>[24]</sup> ,2019 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 钱蔓华 <sup>[25]</sup> ,2020 | 低风险  | 风险不确定 | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 刘艳 <sup>[26]</sup> ,2020  | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 赵乐 <sup>[27]</sup> ,2021  | 低风险  | 低风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 彭安民 <sup>[28]</sup> ,2020 | 低风险  | 风险不确定 | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 龙梅 <sup>[29]</sup> ,2020  | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 李雪红 <sup>[30]</sup> ,2020 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |
| 刘晓辉 <sup>[31]</sup> ,2020 | 低风险  | 高风险   | 低风险 | 低风险   | 低风险   | 风险不确定 |

同中成药间无显著差异,但存在个体差异。

**2.3.3 CRP降低情况** 7篇文献<sup>[14-15,20,27-28,30-31]</sup>报道了CRP下降情况,异质性检验结果显示各研究之间存在异质性( $I^2=97\%$ 、 $P<0.05$ ),故采用随机效应模型进行分析,见图3。联合用药组CRP下降程度明显高于单独用药组,差异有统计学意义[MD=5.72, 95%CI=(2.58, 8.86),  $P<0.05$ ]。根据联合清热解毒类中成药品种不同进行亚组分析,奥司他韦联合连花清瘟颗粒各研究间异质性较小( $I^2=54\%$ 、 $P>0.05$ ),联合小儿豉翘清热颗粒各研究间异质性显著( $I^2=96\%$ 、 $P<0.05$ ),剔除纳入患儿为季节性流感<sup>[28]</sup>,联合小儿豉翘清热颗粒各研究间异质性显著降低( $I^2=33\%$ 、 $P>0.05$ ),提示纳入患儿病情不同,可能影响CRP降低的程度;不同中成药组之间无显著异质性( $I^2=16.5\%$ 、 $P=0.30$ )。

**2.3.4 临床总有效率** 24篇文献<sup>[8-31]</sup>均报道了奥司他韦联合清热解毒类中成药治疗小儿流感的有效性,异质性分析结果显示各研究间无异质性( $I^2=$

0%、 $P=0.48$ ),故采用固定效应模型进行分析,见图4。结果显示联合用药组有效率高于单独用药组,差异有统计学意义[RR=1.17, 95%CI=(1.14, 1.20),  $P<0.05$ ]。

**2.3.5 安全性分析** 11篇文献<sup>[13-15,21-23,25-27,29-30]</sup>报道了不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛以及神经系统(头晕、头痛等),结果显示:试验组总的不良反应低于单独用药组,2组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );进一步分析显示试验组恶心、呕吐和腹痛发生率显著低于单独用药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ 、 $P=0.02$ ),腹泻和神经系统不良反应两组间无统计学差异( $P=0.64$ 、 $0.07$ ),见表3。

**2.3.6 文献发表偏倚** 采用漏斗图的方法处理纳入研究的发表偏倚,对发热缓解时间、咳嗽缓解时间以及有效性指标绘制漏斗图。结果显示:发热缓解时间、咳嗽缓解时间多个研究散落在漏斗图上部、外侧,对称性不佳,不对称性与研究间的异质性可能相关,如联合清热解毒类中成药种类不同、患

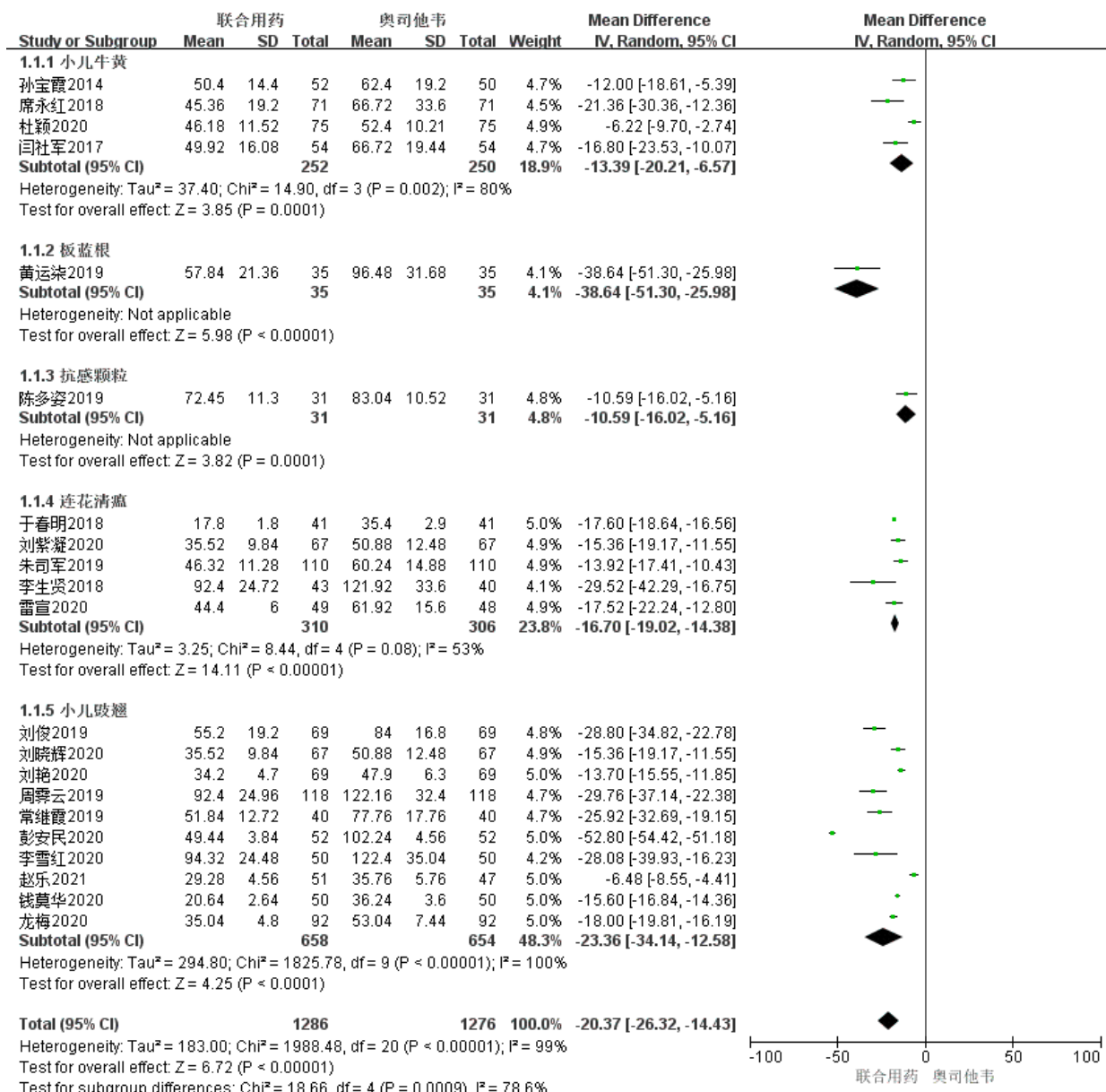


图1 两组发热缓解时间的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in fever relief time between two groups

者诊断标准不完全统一,可能存在主观判断差异等,也提示可能存在发表偏倚;有效性研究大部分集中位于漏斗图的中、上部,少数散落在漏斗图外侧,左右基本对称,发表偏倚较小。发表偏倚详细情况见图5~7。

### 3 讨论

#### 3.1 5种清热解毒类中成药作用机制

板蓝根颗粒成分为板蓝根,具有清热解毒、凉血利咽、抗菌、抗病毒、增强免疫功能、解热等作用<sup>[32-33]</sup>。现代药理学研究显示板蓝根水提物可以抑制禽流感H7N9病毒的血凝素(HA)<sup>[34]</sup>;板蓝根木质素可以抑制流感病毒感染导致的MDCK细胞病变,减缓病毒介导的核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路激活,

并抑制甲流感H1N1病毒介导的多个炎症因子的表达,例如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-8、MCP-1、IP-10与干扰素(IFN)- $\alpha$ <sup>[35]</sup>;板蓝根多糖体外不仅抑制病毒导致的促炎因子IL-6和趋化因子IP-10等的表达,还可通过阻断TLR-3信号通路从而抑制病毒感染导致的促炎症因子上调<sup>[36]</sup>。莲花清瘟方由连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑及甘草组方,处方中有7种成分对流感病毒的蛋白酶有抑制作用,分子对接结果显示山柰酚、槲皮素、木犀草素与3CL水解酶有较好的结合能力;甘草次酸、豆甾醇、靛蓝与血管紧张素转化酶II有较好的结合能力,可通过多成分、多靶点、多通路

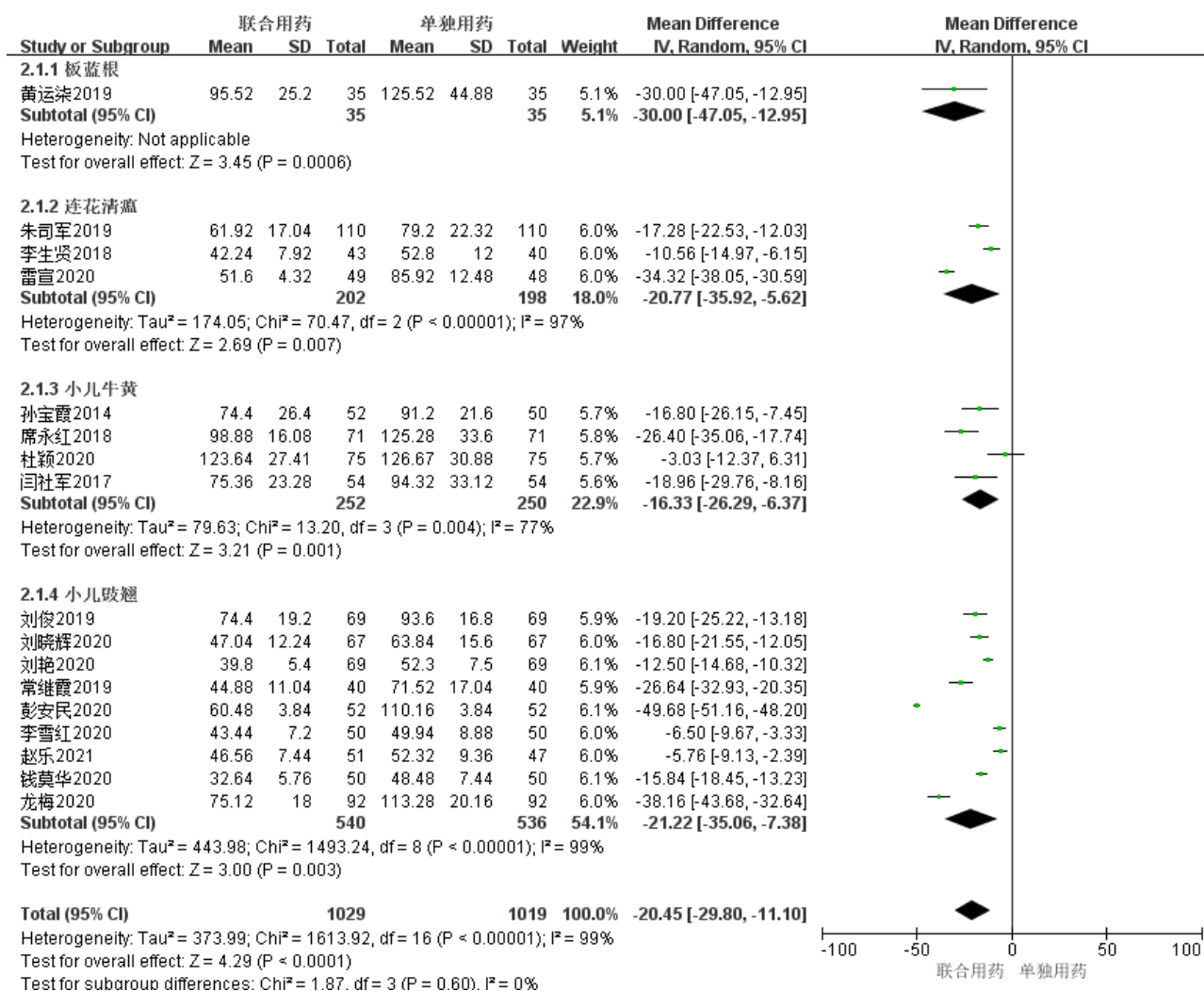


图2 两组咳嗽缓解时间的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in cough relief time between two groups

作用于冠状病毒<sup>[37]</sup>。现代药理学研究显示此方通过调节多个炎症因子的表达,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6,从而缓解流感病毒引起的肺炎<sup>[38]</sup>。

抗感颗粒主要组成为金银花、绵马贯众、赤芍,具有清热解毒、疏散风热、凉血止痛等药理作用。小儿牛黄清心散的组成为天麻、胆南星、黄连、赤芍、大黄、全蝎、水牛角浓缩粉、僵蚕、牛黄、琥珀、雄黄、冰片、朱砂、金礞石,方中君药为天麻、胆南星,天麻善化痰熄风,胆南星善开络中之痰,两者配伍具有熄风止痉、化痰功效。小儿鼓翘清热颗粒的组成中厚朴、槟榔、大黄、半夏导滞消食可清积热。

中医认为流感属“疫病”“外感热病”范畴,儿童外感风热之邪后易从火化,热毒炽盛,侵袭肺卫,蕴阻肌腠关节,内陷厥阴,易引发各种危重变证,故强调尽早予以“辛凉解表”<sup>[5]</sup>。清热解毒类中成药多具有辛凉解表之效,可以很好改善流感引起的发热、咳嗽等症状;另一方面中成药多种成分可以多靶点

对机体的多种炎症信号通路进行调节,提高宿主免疫功能而缓解症状,由于作用对象常为宿主因子及通路,相比靶向药物更少产生耐药性。清热解毒类中成药联合奥司他韦抗病毒治疗,既可以抑制病毒起到对因治疗功效,又可以缓解症状起到对症治疗功效,从而加速缓解症状、缩短疗程、减缓奥司他韦耐药,提高流感治疗有效率。

### 3.2 有效性及安全性

有效性Meta分析结果显示:(1)奥司他韦联合清热解毒类中成药相较于奥司他韦单药治疗小儿流感的发热缓解时间减少20.37 h;(2)除去抗感颗粒研究结局指标中未收集咳嗽缓解时间之外,奥司他韦联合其他4种清热解毒类中成药较奥司他韦单药治疗咳嗽缓解时间减少20.45 h;(3)联合连花清瘟、小儿牛黄或小儿鼓翘均可显著降低CRP值。CRP是临床常见的促炎因子,可以反映机体损伤程度等,能直接激活炎性细胞以及血管内皮,是目前

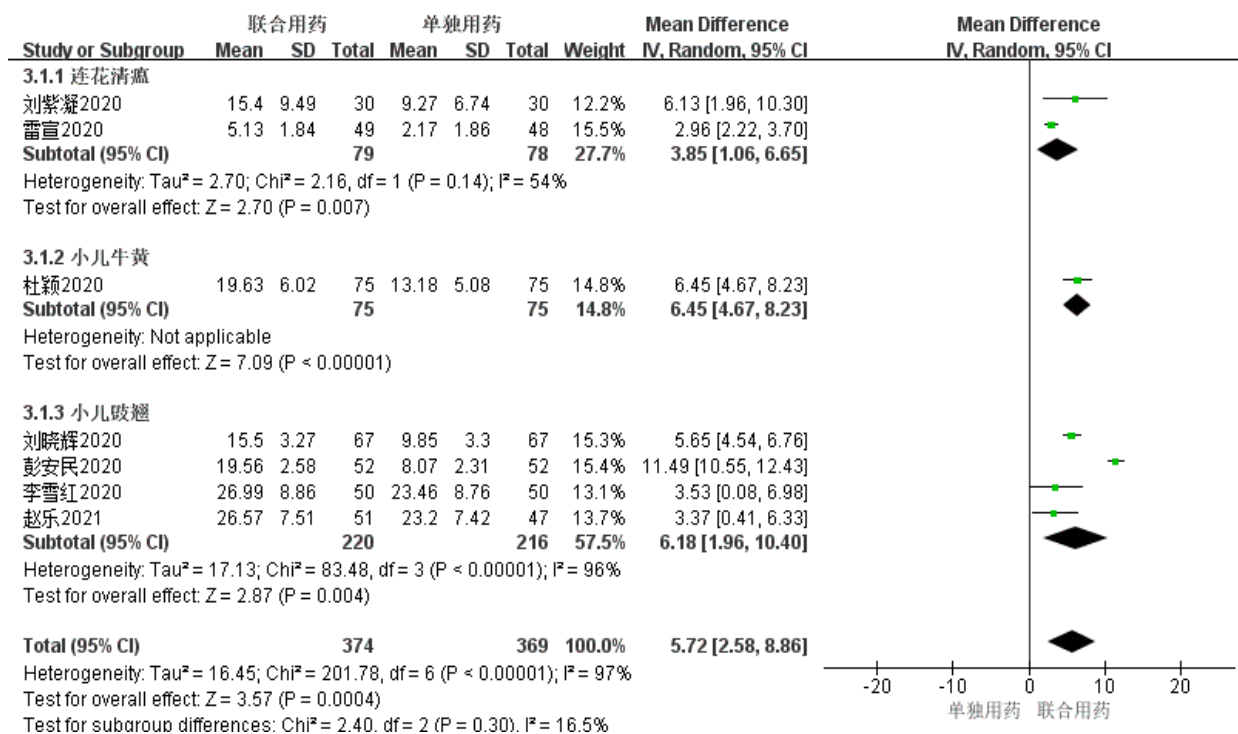


图3 两组CRP下降情况的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in CRP decline between two groups

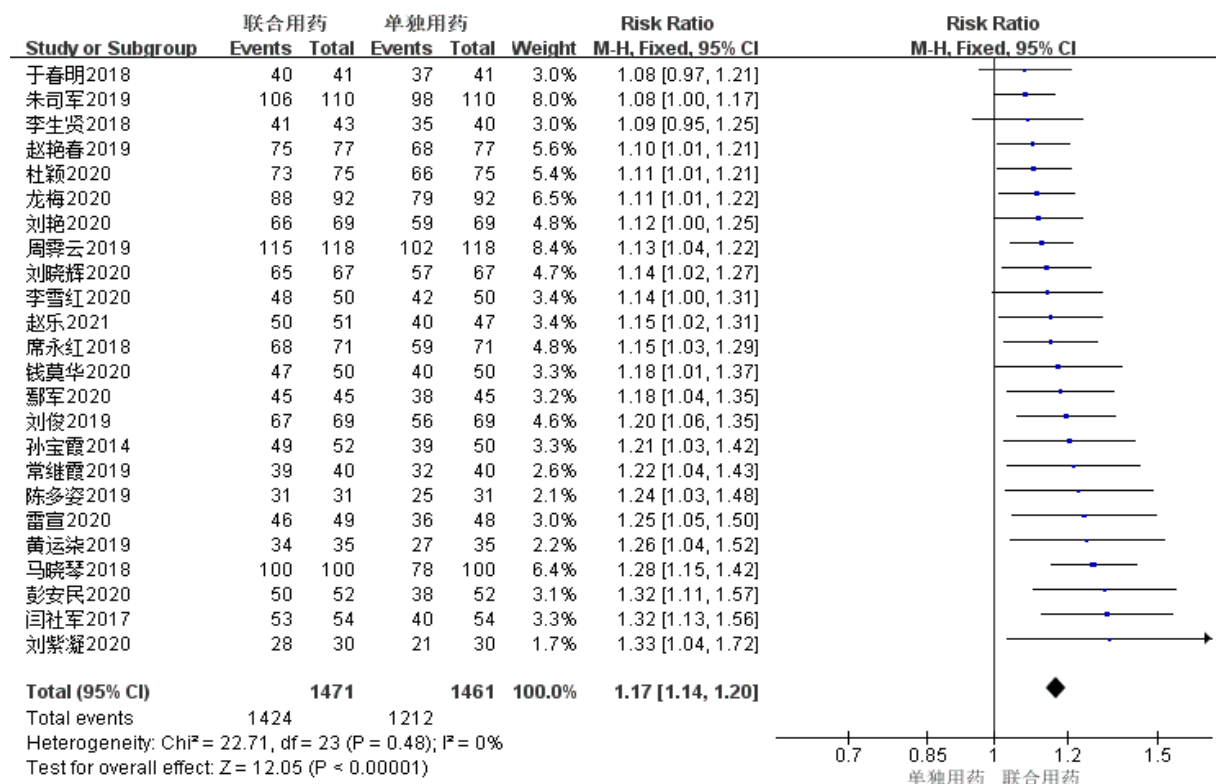


图4 两组治疗有效率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in effectiveness between two groups

临床较为敏感的炎症标志物。奥司他韦联用清热解毒类中成药有效抑制病毒复制的同时显著降低炎症指标,儿童患流感后病情发展迅速,较易引起

的急性喉炎、急性中耳炎、气管炎、支气管炎、毛细支气管炎、肺炎<sup>[39]</sup>,及早有效控制炎症和临床症状,可以减缓疾病进展,有效降低并发症的发生。

表3 不良反应的Meta分析

Table 3 Meta-analysis of adverse reactions

| 不良反应  | 纳入研究数                                   | n/例 |     | Meta 分析结果       |       |
|-------|-----------------------------------------|-----|-----|-----------------|-------|
|       |                                         | 试验组 | 对照组 | OR(95%CI)       | P值    |
| 恶心或呕吐 | 11 <sup>[13-15,21-23,25-27,29-30]</sup> | 15  | 36  | 0.44(0.24,0.80) | <0.05 |
| 腹泻    | 9 <sup>[13-14,22-23,25-27,29-30]</sup>  | 11  | 12  | 0.81(0.34,1.95) | 0.64  |
| 腹痛    | 6 <sup>[21-22,25,27,29-30]</sup>        | 3   | 7   | 0.32(0.12,0.85) | 0.02  |
| 神经系统  | 3 <sup>[14,17,21]</sup>                 | 6   | 15  | 0.40(0.15,1.08) | 0.07  |
| 共计    | 11                                      | 36  | 79  | 0.43(0.28,0.66) | <0.01 |

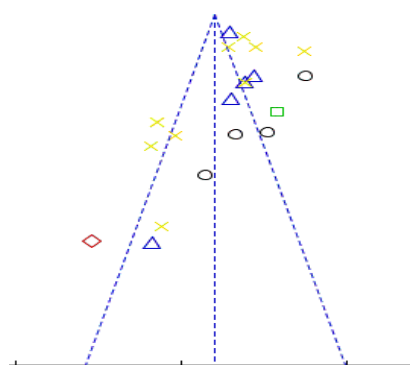


图5 发热缓解时间倒漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of fever relief time

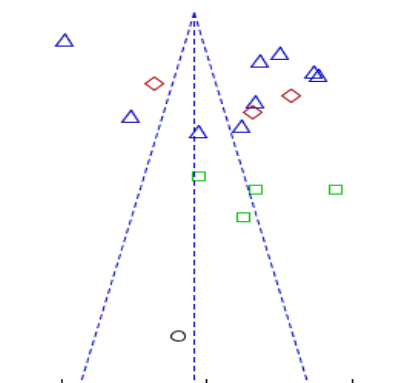


图6 咳嗽缓解时间倒漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of cough relief time

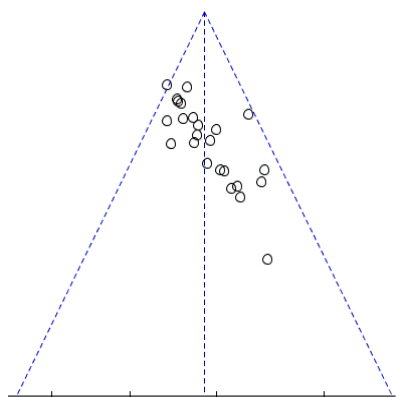


图7 临床总有效率倒漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of effectiveness

安全性Meta分析结果显示:奥司他韦联合连花清瘟颗粒、小儿牛黄清心散或小儿豉翘清热颗粒治疗小儿流感时会降低恶心、呕吐和腹痛方面不良反应的发生率。由于幼儿胃肠道未完全发育成熟,在咳嗽时经常会发生呕吐。连花清瘟含有炙麻黄和苦杏仁有止咳平喘作用;小儿牛黄清心散中天麻、胆南星、金礞石可化痰止痉;小儿豉翘清热颗粒中大黄、半夏等多种成分具有导滞消食的功效。这3种清热解毒类中成药含有可发挥止咳化痰、清热消食功效的成分,故联合应用发生恶心、呕吐的不良反应随之减少。总之,奥司他韦有预防和治疗流感作用,但其没有缓解流感症状之功效,清热解毒类中成药能够改善流感症状,缩短发热、咳嗽等持续时间<sup>[40]</sup>,故联合清热解毒类中成药对症治疗可减轻流感症状,减缓疾病进展,减少不良反应的发生。

### 3.3 本研究局限性及未来研究方向

本研究存在以下6点局限:(1)纳入研究大部分为发表于2019—2020年的中文文献,可能存在一定的地域发表偏倚。(2)多数研究分配隐藏偏倚风险为高风险,对存在主观判断可能的临床结局指标(有效率)有一定影响。(3)结局指标“咳嗽缓解时间”纳入文献没有统一量化标准;不同试验中心CRP值可能存在室间差异,结局指标标准不完全一致可能对结果有一定影响。(4)抗感颗粒、板蓝根颗粒、连花清瘟颗粒、小儿牛黄清心散以及小儿豉翘清热颗粒5种中成药配方及药理作用均存在差异,本次研究将以上5种中成药合并分析,异质性较大。(5)连花清瘟颗粒非儿科用药,儿童患者处于发育阶段与成人存在生理上差异,可能在儿童中出现成人中无法观察到毒性等,纳入的研究儿童用法用量参照成人,结果外推性有限。(6)发热缓解时间和咳嗽缓解时间的倒漏斗图提示可能存在一定的发表偏倚,有可能影响结果的可信度。

综上所述,基于现有临床研究,连花清瘟、小儿牛黄清心散以及小儿豉翘清热颗粒联合奥司他韦

治疗小儿流感可以降低CRP值,加速流感症状缓解,降低治疗过程中不良反应发生率。但是纳入研究整体质量不高,且存在小样本研究,未来仍需要更多大样本量、高质量的临床随机对照试验进一步探究其疗效和安全性,为临床提供更加准确可靠的证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2018年版修订版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 1-5.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Influenza diagnosis and treatment plan (2018 edition revised) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2019, 12(1): 1-5.
- [2] 李娟. 儿童流感应用帕拉米韦对临床症状、免疫应答和炎症反应的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 983-985.  
Li J. The effect of peramivir in children with influenza on clinical symptoms, immune response and inflammatory response [J]. Chin J Clinicians, 2019, 47(8): 983-985.
- [3] 黎毅敏, 杨子峰. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(2): 105-108.  
Li Y M, Yang Z F. Interpretation of influenza diagnosis and treatment guidelines (2011 edition) [J]. Chin J Practical Int Med, 2012, 32(2): 105-108.
- [4] 李雅莉, 徐红日, 曹鸿云, 等. 从免疫炎症损伤角度探讨5种清热解毒药物抗流感的机制及其临床意义 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 189-192, 205.  
Li Y L, Xu H R, Cao H Y, et al. The anti-influenza mechanism and clinical significance of 5 kinds of Qingrejiedu medicine from the perspective of immune inflammatory injury [J]. Chin Tradit Chin Med Emerg, 2020, 29(2): 189-192, 205.
- [5] 李琳琳, 解东敏, 于新祥, 等. 奥司他韦联合常见中药治疗流感研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(33): 57-60.  
Li L L, Xie D M, Yu X X, et al. Progress of oseltamivir combined with common Chinese medicines in the treatment of influenza [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2020, 17(33): 57-60.
- [6] 马延宁, 胡思源, 仇雅朋, 等. 小儿豉翘清热颗粒对比利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的Meta分析 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(3): 177-181.  
Ma Y N, Hu S Y, Qiu Y P, et al. Meta-analysis of Xiaoeer Chiqiao Qingre Granules versus Ribavirin in the treatment of acute upper respiratory tract infections in children [J]. Asia Pacific Tradit Med, 2020, 16(3): 177-181.
- [7] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [J]. Res Synthesis Methods, 2011-06-01. doi: 10.1002/jrsm.38.
- [8] 陈多姿, 程亚艳, 魏广友, 等. 抗感颗粒联合奥司他韦治疗小儿流行性感胃的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1029-1033.  
Chen D Z, Cheng Y Y, Wei G Y, et al. Clinical study of Kanggan granules combined with oseltamivir in treatment of infantile influenza [J]. Drugs Clin, 2019, 34(4): 1029-1033.
- [9] 鄢军. 抗感颗粒联合奥司他韦对流行性感冒患儿临床症状改善程度的影响 [J]. 北方药学, 2020, 17(4): 67-68.  
Yan J. The effect of Kanggan granules combined with oseltamivir on the improvement of clinical symptoms in children with influenza [J]. Northern Pharm, 2020, 17(4): 67-68.
- [10] 黄运柒. 磷酸奥司他韦联合板蓝根颗粒治疗甲型H1N1流感疗效观察与护理探讨 [J]. 海峡药学, 2019, 31(1): 233-234.  
Huang Y Q. Observation and nursing of oseltamivir phosphate combined with Banlangen Granules in the treatment of type A H1N1 influenza [J]. Strait Pharm, 2019, 31(1): 233-234.
- [11] 于春明. 莲花清瘟颗粒联合奥司他韦治疗3-14岁儿童流行性感冒的疗效评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(27): 20-22.  
Yu C M. Evaluation of the efficacy of Lianhua Qingwen Granules combined with oseltamivir in the treatment of influenza in children aged 3-14 [J]. J Elect Clin Med, 2018, 5(27): 20-22.
- [12] 朱司军, 李胜军, 李文斌. 莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(8): 1099-1101.  
Zhu S J, Li S J, Li W B. Lianhua Qingwen Granules combined with oseltamivir phosphate in the treatment of infantile influenza A [J]. Chin J Clin Res, 2019, 32(8): 1099-1101.
- [13] 李生贤, 陈钰霜. 磷酸奥司他韦联合莲花清瘟颗粒治疗甲型流行性感冒疗效观察 [J]. 海峡药学, 2018, 30(5): 134-135.  
Li S X, Chen Y S. Observation on the efficacy of oseltamivir phosphate combined with Lianhua Qingwen Granules in the treatment of influenza A [J]. Strait Pharm, 2018, 30(5): 134-135.
- [14] 雷宣. 莲花清瘟颗粒联合奥司他韦治疗儿童流感病毒感染疗效及安全性研究 [J]. 药品评价, 2020, 17(13): 62-64.  
Lei X. Study on the efficacy and safety of Lianhua

- Qingwen Granules combined with oseltamivir in the treatment of children with influenza virus infection [J]. Drug Eval, 2020, 17(13): 62-64.
- [15] 刘紫凝, 卢海伟, 曾佳媚, 等. 莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流行性感胃[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(1): 6-8.
- Liu Z N, Lu H W, Zeng J M, et al. Lianhua Qingwen Granules combined with oseltamivir phosphate in the treatment of infantile influenza A [J]. Inner Mongolia Tradit Chin Med, 2020, 39(1): 6-8.
- [16] 孙宝霞, 徐海波, 万广宇, 等. 磷酸奥司他韦颗粒联合小儿牛黄清心散治疗小儿季节性流感临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(18): 4-6.
- Sun B X, Xu H B, Wan G Y, et al. Clinical study of oseltamivir phosphate granules combined with Xiaoe Niu Huang Qingxin San in the treatment of seasonal influenza in children [J]. Chin Mod Med Application, 2014, 8(18): 4-6.
- [17] 席永红. 磷酸奥司他韦颗粒联合小儿牛黄清心散治疗小儿流感病毒感染的疗效观察[J]. 当代医学, 2018, 24(29): 67-69.
- Xi Y H. Observation on the efficacy of oseltamivir phosphate granules combined with Xiaoe Niu Huang Qingxin San in the treatment of infantile influenza virus infection [J]. Contemporary Med, 2018, 24(29): 67-69.
- [18] 闫社军. 磷酸奥司他韦颗粒与小儿牛黄清心散治疗小儿季节性流感的疗效探究[J]. 北方药学, 2017, 14(2): 61-62.
- Yan S J. Study on the efficacy of Oseltamivir Phosphate Granules and Xiaoe Niu Huang Qingxin Powder in the treatment of seasonal influenza in children [J]. Northern Pharm, 2017, 14(2): 61-62.
- [19] 马晓琴. 小儿季节性流感100例患者磷酸奥司他韦林颗粒联合小儿牛黄清心散治疗效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(68): 148-150.
- Ma X Q. Observation on the therapeutic effect of oseltamivir phosphate granule combined with Xiaoe Niu Huang Qingxin powder in 100 patients with seasonal influenza in children [J]. Elect J Clin Med, 2018, 5(68): 148-150.
- [20] 杜颖, 吴雅玲, 宋伟仓, 等. 小儿牛黄清心散联合磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流行性感胃临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(22): 101-103.
- Du Y, Wu Y L, Song W C, et al. Clinical study of Xiaoe Niu Huang Qingxin San combined with Oseltamivir Phosphate Granules in the treatment of children with influenza [J]. New Chin Med, 2020, 52(22): 101-103.
- [21] 赵艳春, 李芳芳, 刘丕松. 磷酸奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流行性感胃的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(5): 59-60.
- Zhao Y C, Li F F, Liu P S. Clinical observation of oseltamivir phosphate combined with Xiaoe Chiqiao Qingre granules in the treatment of influenza A [J]. China Folk Therapy, 2019, 27(5): 59-60.
- [22] 周霁云. 磷酸奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流行性感胃的临床效果分析[J]. 临床研究, 2019, 27(9): 128-129.
- Zhou J Y. Clinical effect analysis of oseltamivir phosphate combined with Xiaoe Chiqiao Qingre granules in the treatment of influenza A [J]. Clin Res, 2019, 27(9): 128-129.
- [23] 刘俊. 小儿豉翘清热颗粒治疗儿童流行性感胃的效果评价[J]. 中国实用医药, 2019, 14(17): 130-131.
- Liu J. Evaluation of the effect of Xiaoe Chiqiao Qingre granules in treating children with influenza [J]. China Pract Med, 2019, 14(17): 130-131.
- [24] 常继霞. 小儿豉翘清热颗粒治疗流行性感胃临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(17): 2647-2649.
- Chang J X. Clinical observation of Xiaoe Chiqiao Qingre Granules in treating influenza [J]. Guangming Tradit Med, 2019, 34(17): 2647-2649.
- [25] 钱蔓华. 奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗儿童流行性感胃的疗效观察[J]. 名医, 2020(11): 296-297.
- Qian M H. Efficacy observation of oseltamivir combined with Xiaoe Chiqiao Qingre granules in the treatment of influenza in children [J]. Famous Doctor, 2020(11): 296-297.
- [26] 刘艳. 奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗儿童流行性感胃的效果探析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(4): 81-82.
- Liu Y. Analysis of the effect of oseltamivir combined with Xiaoe Chiqiao Qingre Granules in the treatment of children with influenza [J]. Guide J Chin Med, 2020, 18(4): 81-82.
- [27] 赵乐. 磷酸奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流行性感胃的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(3): 108-110.
- Zhao L. Clinical efficacy and safety of oseltamivir phosphate combined with Xiaoe Chiqiao Qingre granules in the treatment of influenza A [J]. J Clin Rational Use, 2021, 14(3): 108-110.
- [28] 彭安民. 磷酸奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗儿童流行性感胃的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(22): 153-154.
- Peng A M. Efficacy analysis of oseltamivir phosphate combined with Xiaoe Chiqiao Qingre granules in the treatment of influenza in children [J]. Chin Mod Med Appl, 2020, 14(22): 153-154.
- [29] 龙梅. 小儿豉翘清热颗粒联合奥司他韦对流行性感胃

- 患儿临床症状恢复时间的影响 [J]. 北方药学, 2020, 17(2): 97-98.
- Long M. Effect of Xiaoer Chiqiao Qingre granules combined with oseltamivir on the recovery time of clinical symptoms in children with influenza [J]. Northern Pharm, 2020, 17(2): 97-98.
- [30] 李雪红, 宋春兰, 郭彩丽, 等. 小儿豉翘清热颗粒联合奥司他韦颗粒治疗重型流行性感冒患儿的效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(10): 124-126.
- Li X H, Song C L, Guo C L, et al. The effect of Xiaoer Chiqiao Qingre granules combined with Oseltamivir Granules in the treatment of children with severe influenza [J]. China National Health Med, 2020, 32(10): 124-126.
- [31] 刘晓辉, 刘燕. 小儿豉翘清热颗粒联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿季节性流感的效果及炎症因子C反应蛋白的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(10): 101-103.
- Liu X H, Liu Y. Efficacy of Xiaoer Chiqiao Qingre Granules combined with Oseltamivir Phosphate Granules in the treatment of seasonal influenza in children and the influence of inflammatory factor C-reactive protein [J]. Chin Clin Med, 2020, 12(10): 101-103.
- [32] Yang Q F, Yang K L, Yao J, et al. Effects of three kinds of Chinese medicine polysaccharides on the immune effect of new-castle disease vaccine [J]. Agr Sci Tech, 2015, 16(10): 2283-2285.
- [33] 崔伟亮, 李慧芬, 刘江亭. 大青叶抗病毒抑菌作用研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(5): 410-411.
- Cui W L, Li H F, Liu J T. Research progress on antiviral and antibacterial effects of Daqingye [J]. Shandong Chin Med J, 2014, 33(5): 410-411.
- [34] 李征途, 李莉, 王玉涛, 等. 板蓝根水提物体外抑制人H7N9禽流感病毒药效研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3877-3879.
- Li Z T, Li L, Wang Y T, et al. Study on the efficacy of Ban-lan-gen water extract to inhibit human H7N9 avian influenza virus *in vitro* [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 25(35): 3877-3879.
- [35] Li J, Zhou B, Li C, et al. Lariciresinol-4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside from the root of *Isatis indigotica* inhibits influenza a virus-induced pro-inflammatory response [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 174: 379-386.
- [36] Li Z, Li L, Zhou H, et al. Radix isatidis polysaccharides inhibit Influenza a virus and influenza a virus-induced inflammation via suppression of host TLR3 signaling *in vitro* [J]. Molecules, 2017, 22(1): 116.
- [37] 莫红缨, 杨子峰, 郑劲平, 等. 连花清瘟胶囊防治流感病毒FM1感染小鼠的实验研究 [J]. 中药材, 2008(8): 1230-1233.
- Mo H Y, Yang Z F, Zheng J P, et al. Study of Lianhua Qingwen Capsule in preventing and treating mice infected by influenza virus FM1 [J]. Chin Med Mater, 2008(8): 1230-1233.
- [38] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1723-1730.
- Ling X Y, Tao J L, SUN X, et al. Exploring material basis and mechanism of Lianhua Qingwen Prescription against coronavirus based on network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(7): 1723-1730.
- [39] 曹玲, 徐保平, 刘钢, 等. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303.
- Cao L, Xu B P, Liu G, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of influenza in children (2015 edition) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2015, 30(17): 1296-1303.
- [40] 崔兰凤, 徐红日, 李富增, 等. 中药治疗流行性感冒有效性和安全性的系统评价 [J]. 环球中医药, 2019, 12(9): 1449-1454.
- Cui L F, Xu H R, Li F Z, et al. A systematic review of the effectiveness and safety of traditional Chinese medicine in the treatment of influenza [J]. Global Chin Med, 2019, 12(9): 1449-1454.

[责任编辑 李红珠]