

麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的系统评价

丰依明¹, 李智成², 谢瑞芳¹, 孔维崧¹, 周桂¹, 周昕^{1*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院 药学部, 上海 200032

2. 上海市浦东医院 胸外科, 上海 201399

摘要: 目的 系统评价麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎(MPP)的疗效及安全性。方法 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)、Cochrane Library、Embase和PubMed数据库中麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的随机对照试验(RCT),检索时间均为建库至2021年2月,使用Revman 5.4.1和Stata 14.0软件评价纳入文献质量并进行Meta分析。结果 共纳入13篇RCTs,包括1240例患者,试验组总有效率[RR=1.17, 95%CI (1.12, 1.23), $P<0.000\ 01$]优于对照组,且不存在发表偏倚($P=0.542$)。试验组止咳时间[SMD=-0.78, 95%CI (-0.98, -0.58)]、退热时间[SMD=-1.48, 95%CI (-1.95, -1.01)]、肺啰音消失时间[SMD=-0.96, 95%CI (-1.23, -0.69)]、肺部胸片影像恢复时间[SMD=-0.80, 95%CI (-1.00, -0.61)]均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.000\ 01$)。安全性评价得出试验组发生不良反应的次数[RR=0.39, 95%CI (0.24, 0.64), $P=0.000\ 2$]少于对照组。结论 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP较单用阿奇霉素疗效显著,安全性高,有良好的临床应用价值,由于存在一定局限性,上述结论需更多高质量的研究来进行验证。

关键词: 支原体肺炎; 麻杏石甘汤; 阿奇霉素; 系统评价; 随机对照研究

中图分类号: R985, R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0768-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.022

Systematic evaluation of Moxing Shigan Decoction combined with azithromycin in treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children

FENG Yiming¹, LI Zhicheng², XIE Ruifang¹, KONG Weisong¹, ZHOU Gui¹, ZHOU Xin¹

1. Department of Pharmacy, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

2. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pu Dong Hospital, Shanghai 201399, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of combining Moxing Shigan Decoction with azithromycin in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) in children. **Methods** Randomised controlled trials (RCT) of Moxing Shigan Decoction combined with azithromycin in the treatment of MPP in paediatric patients were searched in the Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, China Science and Technology Journal Database (VIP), China Biomedical Literature Database (CBM), Cochrane Library, Embase and PubMed, all from built to February 2021. Revman 5.4.1 and Stata 14.0 was used to evaluate the quality of included literatures and Meta-analysis. **Results** A total of 13 RCTs involving 1240 patients were included. According to the results, the effective rate of the trial group [RR = 1.17, 95%CI (1.12, 1.23), $P < 0.000\ 01$] was better than that of the control group. The funnel chart and Begg's test indicated that there was no publication bias ($P = 0.542$). The cough disappearance time [SMD = -0.78, 95%CI (-0.98, -0.58)], body temperature recovery time [SMD = -1.48, 95%CI (-1.95, -1.01)], disappearance time of pulmonary rales [SMD = -0.96, 95%CI (-1.23, -0.69)] and lung X-ray recovery time [SMD = -0.80, 95%CI (-1.00, -0.61)] of the trial group were all significantly lower than the control group ($P < 0.000\ 01$). Safety evaluation showed that the frequency of adverse reactions in the test group [RR = 0.39, 95%CI (0.24, 0.64), $P = 0.000\ 2$] was less than the control group. **Conclusion** The combination of Moxing Shigan Decoction and azithromycin is more effective and safer than azithromycin alone in the treatment of children with MPP, and has good clinical application value. Due to some limitations, more high-quality studies are

收稿日期: 2021-10-10

基金项目: 上海市科学技术委员会支撑项目(20S21901400)

第一作者: 丰依明(1998—),女,硕士研究生,研究方向为医院药学。E-mail: fff1120930303@163.com

*通信作者: 周昕,女,主任药师,博士,研究方向为中药药理及医院药学。E-mail: 2479707904@qq.com

needed for further verification.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP); Maxing Shigan Decoction; azithromycin; systematic evaluation; randomized controlled trial

支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)是一种儿童常见的由肺炎支原体引起的社区获得性肺炎,多发于学龄儿童和青少年,发病机制尚不完全清楚^[1-2]。小儿MPP发病率呈逐年上升的趋势,3~15岁儿童MPP发病率约占小儿社区获得性肺炎总发病率的7%~30%^[3]。多数患儿为自限性的轻微症状,但在治疗不当的情况下,有可能出现中枢神经系统等其他器官的肺外并发症^[4]。临床上大多数使用大环内酯类抗生素(如阿奇霉素)治疗小儿MPP,虽有一定疗效,但副作用大,并且肺炎支原体对大环内酯类抗生素产生耐药性的报道日渐增多,儿童重症MPP和难治性MPP人数迅速增长,如疗效不佳,患儿的健康和生存质量难以保证^[5]。近年来发现中药对治疗小儿MPP有最佳的疗效,且不良反应发生率更低^[6],故临床工作者现常用中西医结合用药的方式治疗小儿MPP。

肺炎清解颗粒是上海中医药大学附属龙华医院以麻杏石甘汤等作为基础方用于治疗社区获得性肺炎的院内制剂(沪药制备字Z20200010000)^[7],对于基础方的深入研究有利于推动院内制剂的科学化发展^[8]。麻杏石甘汤出自《伤寒论》第63条,由麻黄、苦杏仁、石膏和甘草组方,具有辛凉宣肺、清热平喘的功效,是治疗肺热咳喘证的经典名方。现代研究认为麻杏石甘汤有止咳平喘、解热抗炎等作用^[9],已有较多临床试验表明麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP有优质的治疗效果和较高安全性^[10]。虽有学者系统评价,但仅针对小儿肺炎,且未做详细分型,结局指标较少,结论过于笼统。本研究对已发表的相关文献进行归纳整理,重新评估麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP的临床疗效和安全性,以期临床应用该治疗方案的安全有效、中医经方的继承创新和院内制剂的持续发展提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的临床随机对照试验(RCT),文献检索语种仅限于中、英文。

1.1.2 研究对象 任何明确诊断为支原体肺炎的儿童患者,年龄小于15周岁,性别、种族不限。西医诊断参照《诸福棠实用儿科学》(第8版)^[11]、《儿科学》(第9版)^[12]及其他公认的临床共识诊断标准。

中医辨证参照《中医儿科学》(第9版)^[13]、《小儿肺炎喘嗽中医诊疗指南》^[14]及其他公认临床共识诊断标准。

1.1.3 干预措施 对照组除化学药常规治疗(如止咳平喘、退热等)外,使用阿奇霉素治疗,不限定给药方式和用药剂量。试验组在对照组的基础上联合麻杏石甘汤加减内服治疗(麻杏石甘汤加减方不可使其主要作用脱离辛凉宣肺、清热平喘的功效)。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为总有效率,总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数,痊愈指症状和体征消失或基本消失;显效指较前明显改善;有效指较前好转。次要结局指标包括止咳时间(患儿自用药起至咳嗽症状缓解或消失需要的时间)、退热时间(患儿自用药起至体温恢复正常需要的时间)、肺啰音消失时间(患儿自用药起至肺部啰音消失需要的时间)以及肺部胸片影像恢复时间(患儿自用药起至肺部炎症胸片改变恢复正常需要的时间);安全性指标指为不良反应。

1.2 文献排除标准

非RCT文献;综述、病例报告及研究对象为动物的文献;重复报告及无法获得全文的文献;研究设计方案不合理、统计方法不恰当、研究数据错误或者不全的文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索中文数据库包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM);英文数据库包括Cochrane Library、Embase、PubMed,搜集从建库至2021年2月麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的RCT。中文数据库检索词为麻杏石甘汤、阿奇霉素、支原体肺炎、小儿、患儿;英文数据库检索词为Maxing Shigan Decoction、Maxingshigan Decoction、azithromycin、*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*、children、child。

1.4 文献提取与质量评价

由2名研究人员独立检索文献,将所得文献导入Endnote X9软件中,排除重复文献。参照纳入排除标准筛选出文献,阅读文献标题、摘要和全文,进行资料提取与核对。当双方意见不一致时,由第3

名研究人员判定。提取数据内容包括文献基本信息(作者、发表年份)、对象的基本特征(样本量、病程和平均年龄)、治疗手段(干预措施、疗程和结局指标)等内容。

参考Cochrane手册5.1.0^[15]进行文献质量评价。评价内容包括随机序列的产生、分配隐藏、受试者或试验人员是否知道受试者组别、结局测量者是否知道受试者的试验分组、结果数据的完整性、研究报告的无选择性、以及引起偏倚的其他因素。并使用Revman 5.4.1软件绘制纳入文献偏倚风险图。

1.5 统计分析

采用RevMan 5.4.1软件对提取数据进行处理分析。采用相对危险度(RR)为二分类变量的效应分析统计量,标准化均属差(SMD)为连续性变量的效应分析统计量。区间估计选择95%可信区间(confidence interval, 95%CI)。使用 I^2 检验评估各结局指标统计学异质性,若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$,表示无明显异质性,使用固定效应模型进行分析;若 $I^2 \geq 50\%$ 、 $P \leq 0.1$,表示异质性较大,则用随机效应模型进行分析,必要时进行亚组分析或使用软件(Stata 14.0)进行敏感性分析来评价异质性。Meta分析的结果用森林图表示,当某个结局指标所涉及到的文献超过10篇时,需使用漏斗图和Begg's检验来判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索数据库共得出269篇相关文献(CNKI 79篇、维普58篇、CBM 62篇、万方67篇、PubMed 1篇、EmBase 1篇、Cochrane Library 1篇),借助EndNote X9自动查重及研究人员手动查重,去除重复文献140篇。阅读文献题目及摘要,去除综述4篇、案例报道1篇、研究对象不符合的文献68篇;进一步详细阅读全文,去除3篇非RCT文献,33篇不符合干预措施或结局指标的文献,7篇数据不全的文献。最终筛选文献256篇文献,纳入13篇RCTs^[16-28]。

2.2 纳入研究基本特征

本次共纳入13项RCTs^[16-28],均为中文文献,发表时间为2010年—2020年。共纳入1 240例患者,包括对照组615例、试验组625例。纳入文献中样本量最大的为156例,最小为54例。对照组均使用阿奇霉素治疗,治疗方式(口服给药、静脉滴注、序贯治疗)不限。试验组均在对照组的基础上口服麻杏石甘汤加减治疗。其中4项研究^[16,18,21-22]明确指出纳入患儿中医辨证具体证型。纳入研究基本特

征见表1。

2.3 文献质量评价

纳入的13项RCTs^[16-28]中,有7项研究^[16-17,20,22-24,28]具体描述使用随机数字表、抽签法,评为“低风险”;6项研究^[18-19,21,25-27]出现“随机”字样,但未描述具体方法,评为“风险未知”;所有纳入研究的“分配方案是否隐藏”和“盲法”均未提及,评为“风险未知”;所有纳入研究皆未提及失访或脱落受试者,结局完整,无数据缺失,评为“低风险”;是否存在其他偏倚来源无法判定,评为“风险未知”。偏倚风险评估结果和汇总图见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 共13项研究^[16-28]报道了总有效率,包括1 240例患者,其中试验组625例、对照组615例,异质性检验结果提示各项研究之间无明显异质性($P=0.99$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型分析,见图3。结果显示,与单用阿奇霉素相比,联用麻杏石甘汤治疗的总有效率更高[RR=1.17, 95%CI(1.12, 1.23), $P<0.000\ 01$]。

2.4.2 止咳时间 共8项研究^[18-19,21,23-25,27-28]报道了止咳时间,包括812例患者,其中试验组411例、对照组401例。各项研究间存在统计学异质性($P=0.07$ 、 $I^2=47\%$),因此采用随机效应模型进行分析,见图4。结果表明与单用阿奇霉素相比,联用麻杏石甘汤治疗能缩短小儿止咳时间[SMD=-0.78, 95%CI(-0.98, -0.58), $P<0.000\ 01$]。为探讨异质性原因,根据各纳入研究的疗程是否 ≥ 14 d进行亚组分析。亚组分析结果显示,疗程 ≥ 14 d组纳入6项研究^[18-19,23,25,27-28],未见明显异质性($P=0.27$ 、 $I^2=22\%$),试验组止咳时间低于对照组[SMD=-0.83, 95%CI(-1.01, -0.65), $P<0.000\ 01$]。疗程 < 14 d组纳入2项研究^[21,24],组内分析可见明显异质性($P=0.02$ 、 $I^2=80\%$),试验组与对照组比较差异无统计学意义[SMD=-0.70, 95%CI(-1.48, 0.08), $P=0.08$]。疗程 < 14 d的止咳效果与对照组止咳效果接近。

2.4.3 退热时间 共8项纳入研究^[18-19,21,23-25,27-28]报道了退热时间,包括812例患者,其中试验组411例、对照组401例。各研究间存在统计学异质性($P<0.000\ 01$ 、 $I^2=89\%$),因此采用随机效应模型进行分析,见图5。结果表明与单用阿奇霉素相比,联用麻杏石甘汤退热效果更好,差异有统计学意义[SMD=-1.48, 95%CI(-1.95, -1.01), $P<0.000\ 01$]。为探讨异质性原因,根据纳入研究的疗程是否 ≥ 14 d进行亚组分析。结果显示疗程为 < 14 d^[21,24]和 ≥ 14 d^[18-19,23,25,27-28]

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	年龄/岁	病程/d	干预措施	疗程/d	结局指标
于红权 ^[16]	对照	59	4.32±1.65	4.12±1.33	阿奇霉素5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5	①⑥
2018	试验	59	4.45±1.72	4.33±1.21	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎汁60 mL,2次服用		
朱丽臻 ^[17]	对照	30	6.28±1.99	—	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	10	①⑥
2020	试验	30	6.35±2.04	—	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1~2剂取汁150 mL,2次服用		
王昌儒 ^[18]	对照	60	6.55±5.4	—	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	14	①②③
2015	试验	60	6.45±5.5	—	对照组+麻杏石甘汤加味,煎汁300 mL,8~10 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,2次服用		④⑥
廖颖文 ^[19]	对照	50	6.4	4.3	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	21	①②③
2011	试验	50	6.6	4.5	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎汁100~200 mL,频服		④⑤
董术媛 ^[20]	对照	45	5.02±2.11	—	阿奇霉素0.1~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	12	①⑥
2019	试验	45	4.89±1.76	—	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎汁150 mL,2次服用		
毛庆东 ^[21]	对照	50	6.37±1.12	5.62±1.03	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5	①②③
2020	试验	50	6.28±1.39	5.30±1.18	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎汁100~250 mL,2次服用		④⑥
李桂凌 ^[22]	对照	50	6.75±1.02	4.58±1.17	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	14	①⑥
2020	试验	50	6.98±1.53	4.77±1.46	对照组+麻杏石甘汤,每日1剂,煎汁200 mL,3次以上服用		
吴沛成 ^[23]	对照	78	—	—	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	14~28	①②③
2011	试验	78	—	—	对照组+麻杏石甘汤加味,每日0.5~1剂,煎汁200 mL,2次服用		④⑤
杨劲 ^[24]	对照	27	6.45±1.76	9.37±2.55	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	5	①②③
2018	试验	27	6.12±1.77	8.78±2.32	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎汁,2次服用		④⑥
罗小坚 ^[25]	对照	31	6.6	—	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	21	①②③
2010	试验	38	6.2	—	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎煮取汁100~200 mL,频服		④⑤
张丽卓 ^[26]	对照	30	—	—	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	7	①⑥
2010	试验	30	—	—	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,煎汁100~200 mL,3~4次服用		
吴铁峰 ^[27]	对照	60	4.3±1.4	4.2±1.6	阿奇霉素5~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	21	①②③
2013	试验	63	7.6±1.7	7.3±1.8	对照组+麻杏石甘汤加味,每日1剂,水煎服		④⑤
李志华 ^[28]	对照	45	6.5±1.6	6.3±1.7	阿奇霉素10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	14	①②③
2013	试验	45	6.3±1.2	6.7±1.4	对照组+麻杏石甘汤加味,每日0.5~1剂煎汁100~150 mL,服2次		④⑥

①-有效率;②-止咳时间;③-退热时间;④-肺啰音消失时间;⑤-肺部胸片影像恢复时间;⑥-不良反应

①-effective rate; ②-cough disappearance time; ③-body temperature recovery time; ④-lung rale disappearance time; ⑤-lung X-ray recovery time; ⑥-adverse reactions

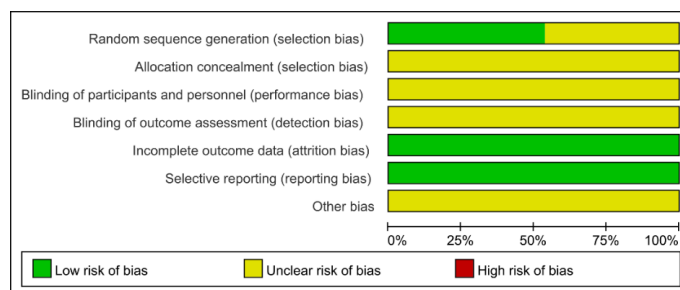


图1 纳入研究的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

的研究均可见明显异质性($P=0.000\ 2$, $I^2=93\%$, $P<0.000\ 01$, $I^2=88\%$), 试验组退热时间均低于对照组 [$SMD=-1.89$, $95\%CI(-3.35, -0.43)$, $P=0.01$; $SMD=-1.35$, $95\%CI(-1.85, -0.86)$, $P<0.000\ 01$]. 敏感性

分析结果提示, 在删除任一研究后, 结果均未与合并效应量的有较大差异, 异质性来源未能明确。退热时间的 Meta 分析结果较为稳定。

2.4.4 肺啰音消失时间 共 8 项研究^[18-19, 21, 23-25, 27-28]

董木媛 2019	罗小坚 2010	王昌儒 2015	毛庆东 2020	杨劲 2018	李桂凌 2020	李志华 2013	朱丽臻 2020	廖颖文 2011	吴铁峰 2013	吴沛成 2011	于红权 2018
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

图2 纳入研究的偏倚风险汇总
Fig. 2 Risk of bias summary of included studies

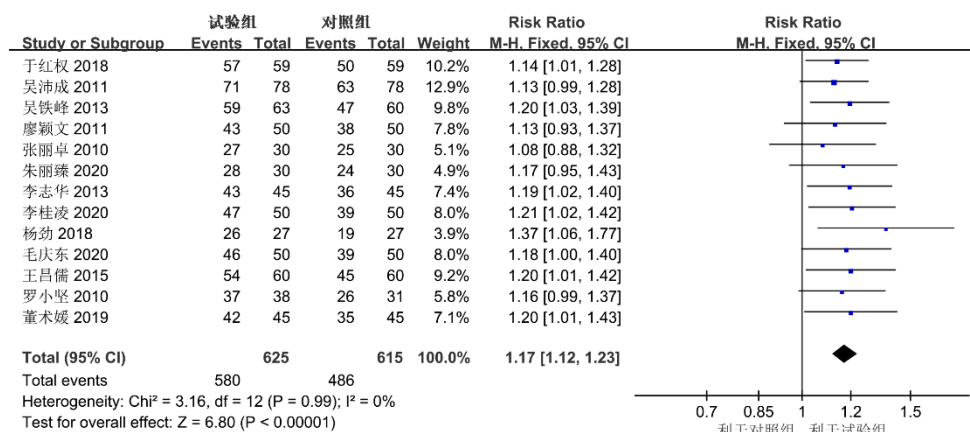


图3 两组总有效率的Meta分析森林图
Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in effective rate between two groups

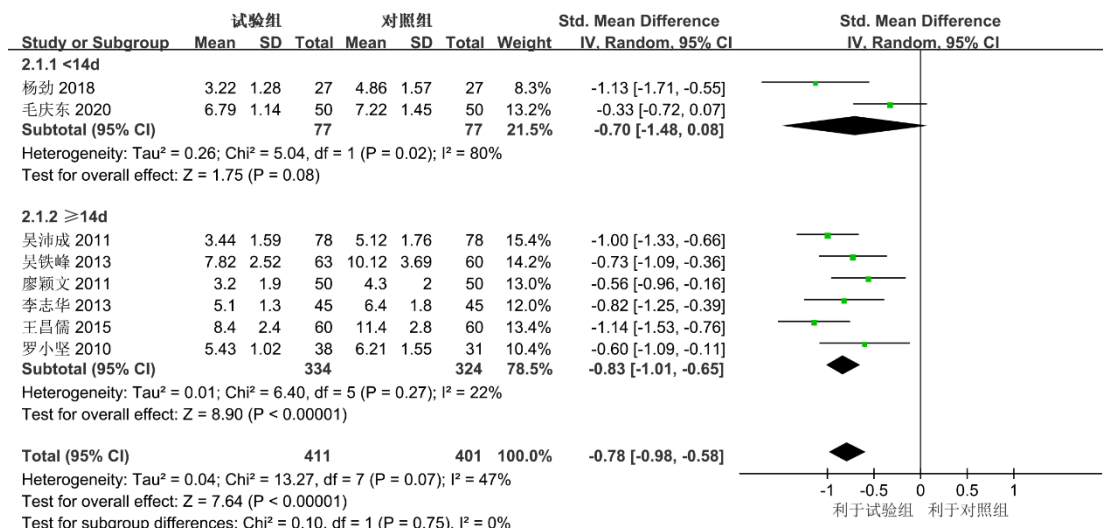


图4 两组止咳时间的Meta分析森林图
Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in cough disappearance time between two groups

报道了肺啰音消失时间,包括812例患者,其中试验组411例、对照组401例。各研究间存在统计学异质性($P=0.002$ 、 $I^2=69\%$),因此采用随机效应模型进行分析,见图6。结果显示与单用阿奇霉素相比,联用麻杏石甘汤可减少肺啰音消失时间[SMD=-

0.96,95%CI(-1.23,-0.69), $P<0.000\ 01$]。为探讨异质性原因,根据各纳入研究疗程是否 $\geq 14\text{ d}$ 进行亚组分析。提示疗程 $\geq 14\text{ d}$ 组的研究^[18-19,23,25,27-28]可见明显异质性($P=0.03$ 、 $I^2=60\%$),试验组肺啰音消失时间短于对照组[SMD=-0.84,95%CI(-1.10,-0.59),

$P < 0.000\ 01$]。疗程 < 14 d 组纳入 2 个研究^[21,24], 组内分析均未见明显异质性($P = 0.16$ 、 $I^2 = 49\%$), 试验组肺啰音消失时间短于对照组[SMD = -1.35, 95%CI(-1.86, -0.84), $P < 0.000\ 01$]。敏感性分析结果表明, 在删除任一研究后, 结果均未与合并效应量有较大差异, 异质性来源未能明确。肺啰音消失时间的 Meta 分析结果较为稳定。

2.4.5 肺部胸片影像恢复时间 共 4 项研究^[19,23,25,27]报道了肺部胸片影像恢复时间, 包括 448 例患者, 其中试验组 229 例、对照组 219 例。各研究间不存在统计学异质性($P = 0.23$ 、 $I^2 = 31\%$), 因此采用固定效应模型进行分析, 见图 7。结果提示与单用阿奇霉素相比, 联用麻杏石甘汤可缩短肺部胸片影像恢复时间[SMD = -0.80, 95%CI(-1.00, -0.61), $P < 0.000\ 01$]。

2.4.6 安全性评价 共 9 项研究^[16-18,20-22,24,26,28]检测了治疗过程中发生不良反应的情况。其中有 1 项研究^[18]报道未出现不良反应, 8 项研究^[16-17,20-22,24,26,28]报道出现腹泻、呕吐、腹痛等胃肠道不适症状, 3 项研究^[16,21-22]报道出现皮疹症状, 1 项研究^[21]报道出现肝功能异常, 1 项研究^[26]报道出现注射部位血管疼痛, 1 项研究^[24]报道出现头晕乏力, 不良反应情况见表 2。对 8 项研究^[16,20-22,24,26,28]报道的不良反应进行 Meta 分析, 包括 672 例患者, 其中对照组 336 例、试验组 336 例。各纳入研究间无统计学异质性($P = 0.63$ 、 $I^2 = 0$), 因此采用固定效应模型进行分析, 见图 8。结果表明与单用阿奇霉素治疗相比, 联用麻杏石甘汤治疗小儿 MPP 发生不良反应的概率较小[RR = 0.39, 95%CI(0.24, 0.64), $P = 0.000\ 2$]。

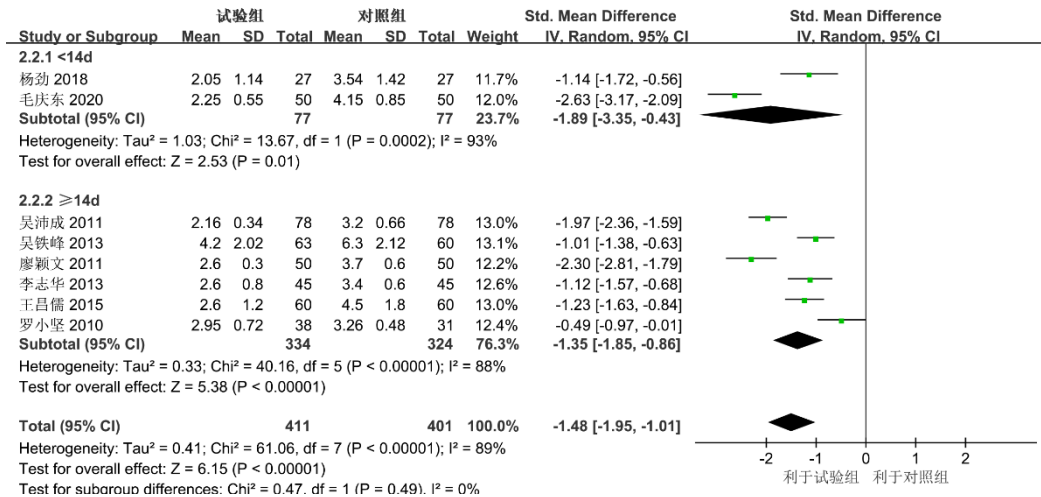


图 5 两组退热时间的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in body temperature recovery time between two groups

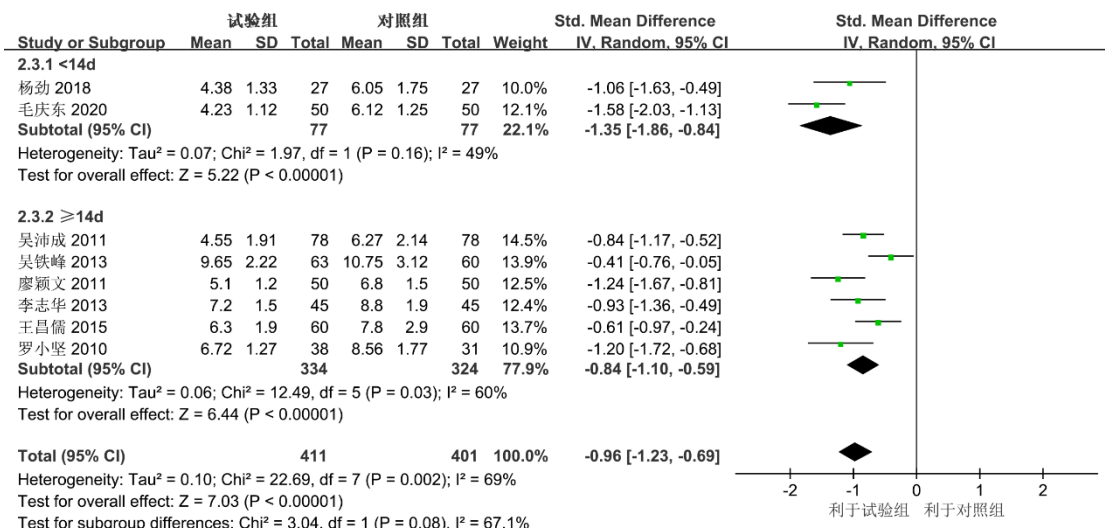


图 6 两组肺啰音消失时间的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in lung rales disappearance time between two groups

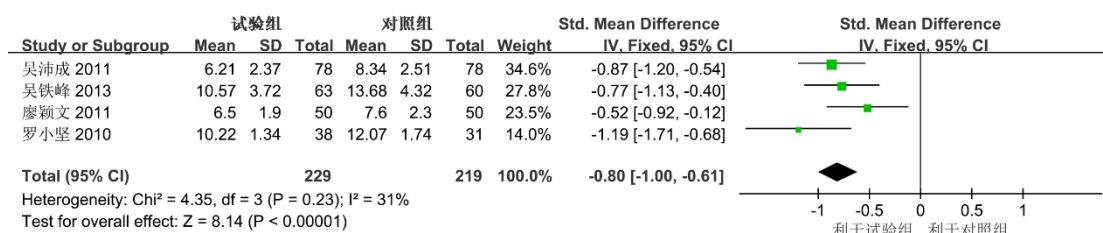


图7 两组肺部胸片影像恢复时间的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in lung X-ray recovery time between two groups

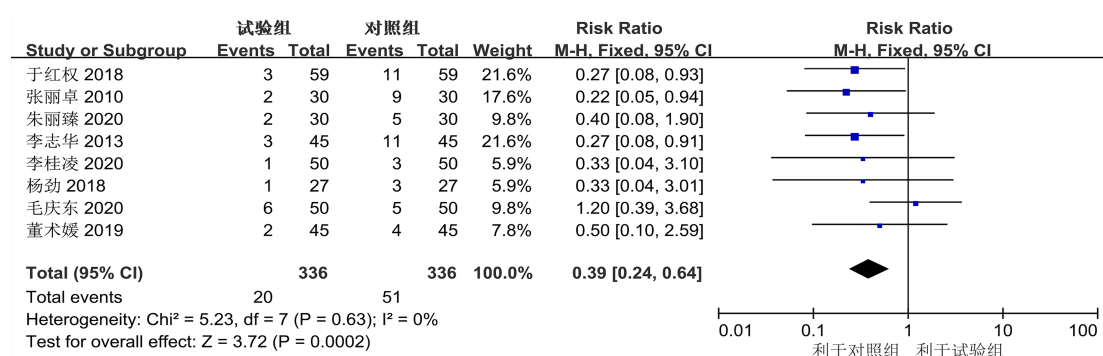


图8 两组不良反应的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in adverse reactions between two groups

表2 纳入研究的不良反应

Table 2 Adverse reactions of included studies

纳入研究	不良反应表现
于红权 ^[16] , 2018	胃肠道不适、皮疹、关节疼痛
朱丽臻 ^[17] , 2020	轻微胃肠道反应
董术媛 ^[20] , 2019	恶心、腹泻、呕吐
毛庆东 ^[21] , 2020	呕吐、腹泻、腹部不适、皮疹、丙氨酸氨基转移酶升高
李桂凌 ^[22] , 2020	腹痛、呕吐、消化不良、皮疹
张丽卓 ^[26] , 2010	恶心、上腹不适、注射部位血管疼痛
杨劲 ^[24] , 2018	头晕、乏力、恶心呕吐
李志华 ^[28] , 2013	恶心呕吐、腹痛、纳差

2.5 发表偏倚

选用Stata 14.0软件对纳入研究总有效率进行发表偏倚评价。并绘制漏斗图分析是否存在发表偏倚,结果显示纳入研究均位于漏斗图内,未呈现左右对称分布,提示可能存在潜在的发表偏倚,见图9。使用Begg's检验来进行验证,Begg's检验得到 $P=0.583>0.05$,表明总有效率存在发表偏倚的可能性较低。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义和选题依据

近年来,小儿MPP发病率逐年升高,儿童因器官发育尚不成熟,肺脏娇嫩,在感染肺炎支原体后,

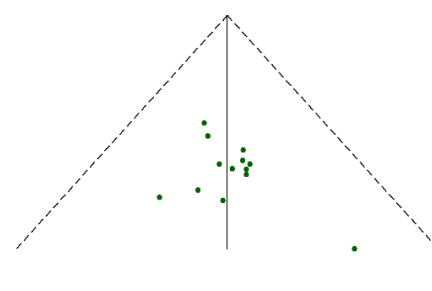


图9 总有效率漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of effective rate

易发生多脏器功能衰竭和肺外并发症,重症病例不断增多,是经久不衰的临床研究热点^[29-30]。大环内酯类抗生素阿奇霉素是治疗小儿MPP的首选药品,但阿奇霉素带来的恶心呕吐等不良反应会使患儿治疗时配合度不高,耽误治疗进程,并且耐药菌株的出现提高了患儿发展为难治性MPP的概率,患儿难以痊愈,故越来越多的临床工作者在尝试新的治疗方案^[31]。多数临床研究表明,相较于单纯用化学药治疗,联合中药对小儿MPP的治疗效果显著,因其有效成分复杂,可通过多途径、多靶点发挥药效,这也是中医药的优势^[32]。中医学理论认为小儿MPP属于“肺炎喘嗽”的范畴,初期多为风热闭肺证,重症期常见痰热闭肺证,恢复期多见阴虚肺热证^[3,33]。中医治病的精髓在于辨证论治,从中医角度探讨病因病机并配合中药辨证治疗,从多靶点、

多通路发挥抗炎作用,缓解炎症反应,提高患儿免疫力,从而获得更优的疗效。

肺炎清解颗粒是上海中医药大学附属龙华医院吴银根教授融合麻杏石甘汤、银翘散及宣白承气汤等经方和临床验方修改拟定而成,用于治疗社区获得性肺炎的院内制剂^[7]。其中麻杏石甘汤是《伤寒论》的经典方,麻黄为君药,取“火郁发之”之义,有宣肺解表平喘之效;石膏为臣药,助麻黄清热宣肺;苦杏仁为佐药,助石膏下行、麻黄平喘;甘草兼为佐使,调和全方;诸药联用,能清肺中之郁热,开肺中之郁气^[9,34]。现代药理学研究显示麻杏石甘汤具有止咳、抗病毒、抗炎等功能,对呼吸道感染、肺炎等都具有良好的疗效^[35-36]。方中麻黄含有生物碱类、黄酮类、挥发油等多种成分,可通过调控细胞凋亡通路等干预体内多种生物过程来治疗肺炎^[37-38]。苦杏仁中的苦杏仁苷可抑制氧化应激及炎症反应,修复气道损伤^[39]。这可能是临床上使用麻杏石甘汤治疗小儿MPP有较好治疗效果的部分原因。对麻杏石甘汤基础方疗效的验证可以推动相关制剂的继承创新和二次开发。目前有较多临床试验表明麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP疗效较优、安全性好,因此本研究选择麻杏石甘汤作为研究对象,并在克服已经发表的系统评价不足的基础上,对相关文献进行归纳整理,运用循证医学的方法评估麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP临床疗效和安全性,以期临床合理用药提供参考。

3.2 本系统评价的结果分析

目前检索到已发表的相近主题的系统评价7篇^[10,40-45];5篇文献^[40-42,44-45]主要评价麻杏石甘汤治疗小儿肺炎,纳入的研究不完全是RCT,并未对小儿肺炎进行详细分型,且对次要结局指标的分析内容过少,使结论太过笼统;2篇文献^[10,43]评价了麻杏石甘汤联用阿奇霉素治疗小儿MPP,但出现异质性的结局指标未进行亚组分析和敏感性分析,没有探讨可能的异质性来源,结果可靠性下降。其中1篇文献^[38]仅有Meta结果文字描述,缺乏相应的图片内容,1篇文献^[10]在纳入标准中对麻杏石甘汤的加減药味未作限定。本研究改进上述研究的不足,全面收集相关研究,筛选出13篇RCTs文献,共纳入患者1240例,包括对照组615例、试验组625例,并从总有效率、症状消退时间和安全性指标3个方面来评价麻杏石甘汤治疗小儿MPP的疗效。

本系统分析显示,相较于单用阿奇霉素治疗,联用麻杏石甘汤治疗总有效率更高,是单用的1.17

倍。漏斗图和Begg's检验图提示纳入研究总有效率存在发表偏倚的可能性较低,进一步肯定麻杏石甘汤的疗效。在止咳、退热、肺啰音消失和肺部胸片影像恢复时间方面,Meta分析结果提示麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗患儿的止咳时间、退热时间、肺啰音消失时间和肺部胸片影像恢复时间均短于单用阿奇霉素。其中止咳时间、退热时间和肺啰音消失时间的结果都出现异质性,为探讨异质性出现的原因,各纳入研究根据疗程分为 $<14\text{ d}$ 和 $\geq 14\text{ d}$ 两组来进行亚组分析。发现对于疗程 $<14\text{ d}$ 且都为5d的研究,联合麻杏石甘汤治疗和单用阿奇霉素治疗的止咳时间无统计学差异,推测在治疗前期,联用麻杏石甘汤和单用阿奇霉素的止咳时间差别不大,临床上可根据患儿实际情况对疗程和治疗方案进行适当调整。由于退热时间和肺啰音消失时间结局指标的异质性较高,进行亚组分析后异质性结果未有变化,推测疗程可能不是产生异质性的原因,于是进一步进行敏感性分析,敏感性分析结果表明退热时间、肺啰音消失时间均具有较好的稳定性,异质性来源未能明确。考虑到纳入研究提及的中药味数随证加減、阿奇霉素给药方式未作限定,治疗方案和护理情况各不相同,这些都有可能是造成异质性的原因。综合以上内容,与单用阿奇霉素相比,联用麻杏石甘汤治疗可提高总有效率,缩短症状消退时间,治疗的优势得到肯定。

此外,对安全性进行评估,Meta分析结果表明麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP发生皮疹、胃肠道不适的发生率降低,提示临床上联用麻杏石甘汤有一定安全性。但患儿年幼且脾胃娇嫩,临床使用时仍需监测患儿服药后不良反应情况,及时调整用药,提高患儿依从性,减少不良反应的发生。

3.3 本研究的局限性和改进措施

虽然本研究已对纳入文献进行质量评价,但仍存在一定的局限性:(1)部分纳入文献仅提及“随机”字样,并未详细列出随机方案,且缺少英文研究,可能会使结果存在发表偏倚;(2)纳入文献均未报道是否分配隐藏以及盲法的实施,质量不高,这对后续结果也有一定的影响;(3)多数纳入文献仅提及总有效率、症状消退时间和不良反应等指标,实验室检查指标的缺失也会影响结果是否可靠;(4)未对阿奇霉素给药方式和剂量做出限定,治疗方式的不同可能会带来症状消退时间的差异,产生异质性;(5)辨证论治是中医治疗疾病的基本原则,因个体差异,患儿的主症和次症各不相同,多数

研究均随证加减药味,麻杏石甘汤与中药配伍是否有规律性尚未得知,各纳入研究中麻杏石甘汤用法及用量各有相同,量-效关系的把控是否精准,今后临床研究应具体描述随机方法,尽可能统一结局指标,采用一致的疗效评价标准,减少异质性的发生;(6)由于提及不良反应的纳入文献质量不高且数量不多,安全性评价仍需更多的临床样本量进行深入分析;(7)本研究仅探讨了麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP的疗效与安全性,研究的内容并不全面,今后还需多关注麻杏石甘汤的基础研究与临床应用,以期多角度、全方位阐明其治疗肺炎的物质基础和作用机制。

综上,麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿MPP疗效显著,可缩短患儿止咳、退热、肺啰音消失和肺部胸片影像恢复时间且安全性高,有良好的临床应用价值。本研究为临床上治疗小儿MPP提供依据,同时也为麻杏石甘汤后续的临床应用提供参考,为中医经方的传承发展和院内制剂的开发研究提供思路。由于存在一定的局限性,上述结论需更多高质量的临床研究进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Copete A R, Aguilar Y A, Rueda Z V, et al. Genotyping and macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* identified in children with community-acquired pneumonia in Medellin, Colombia [J]. Int J Infect Dis, 2018, 66: 113-120.
- [2] Wang X, He H, Zheng J, et al. A comparison of efficacy and safety of complementary and alternative therapies for severe mycoplasma pneumonia in children: A protocol for systematic review and Meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100: e23959.
- [3] 刘瀚旻, 马融. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885.
Liu H M, Ma R. Integrated diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children with Chinese and western medicine expert consensus (developed in 2017) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2017, 32 (12): 881-885.
- [4] Chen X, Liu F, Zheng B, et al. Exhausted and apoptotic BALF T cells in proinflammatory airway milieu at acute phase of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Front Immunol, 2021, 12: 760488.
- [5] Xu C, Deng H, Zhang J, et al. Mutations in domain V of *Mycoplasma pneumoniae* 23S rRNA and clinical characteristics of pediatric *M. pneumoniae* pneumonia in Nanjing, China [J]. J Int Med Res, 2021, doi: 10.1177/03000605211016376.
- [6] Chen Z, Shi Q, Peng Y, et al. Traditional Chinese medicine oral liquids combined with azithromycin for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A bayesian network Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 652412.
- [7] 龙华医院吴银根名中医工作室. 龙华医院名医名方成果转化——肺炎清解颗粒 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(4): 2.
Longhua Hospital Wu Yingen Prestigious TCM Physicians Workroom. Transformation of achievements of famous doctors in Longhua Hospital — Feiyan Qingjie Granule [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(4): 2.
- [8] 陈艳, 刘慧, 张哲, 等. 院内中药制剂对综合性医院临床和科研工作的促进作用 [J]. 医学信息, 2020, 33 (19): 44-47.
Chen Y, Liu H, Zhang Z, et al. Promoting effect of in-hospital Chinese medicine preparations on clinical and scientific research work in general hospitals [J]. Med Inf, 2020, 33(19): 44-47.
- [9] 陈德兴, 文小平. 方剂学 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2013: 64-66.
Chen D X, Wen X P. Prescription [M]. Tsinghua University Press, 2013: 64-66.
- [10] 蒋慧, 郑新, 曾言敏, 等. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎随机对照研究的疗效Meta分析 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(2): 131-137.
Jiang H, Zheng X, Zeng Y M, et al. Rndomized controlled trial and Meta-analysis of therapeutic effect of Mxing Shigan Decoction combined with azithromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2021, 13(2): 131-137.
- [11] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:1277-1280.
Hu Y M, Jiang Z F. Zhu Futang Textbook of Pediatrics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 1277-1280.
- [12] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 253-259.
Wang W P, Sun K, Chang L W. Pediatrics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 253-259.
- [13] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 253-259.
Wang S C, Yu J E. Pediatrics in Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine Co.,

- Ltd., 2018: 253-259.
- [14] 汪爱传, 赵霞, 韩新民, 等. 小儿肺炎喘嗽中医诊疗指南 [J]. 中医儿科杂志, 2008(3): 1-3.
- Wang S C, Zhao X, Han X M, et al. Guidelines for TCM diagnosis and treatment of paediatric pneumonia with asthma and cough [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2008 (3): 1-3.
- [15] Higgins J P T, Altman D G, Sterne, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0* [M/OL] (2011-03) [2021-03-01]. www.cochrane-handbook.org.
- [16] 于红权. 麻杏石甘汤对支原体肺炎患儿血清炎症因子、免疫球蛋白水平影响及临床治疗效果研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(3): 292-294.
- Yu H Q. Analysis of effect of Mxing Shigan Decoction on serum inflammatory factors of pneumonia changes in immunoglobulin levels and clinical therapeutic effect [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018, 39(3): 292-294.
- [17] 朱丽臻, 石艳红, 蔡小其. 麻杏石甘汤加味联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型肺炎支原体肺炎患儿疗效观察及对 IFN- γ 、IL-4 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(10): 1876-1880.
- Zhu L Z, Shi Y H, Cai X Q. Clinical observation of modified Mxing Shigan Decoction combined with azithromycin for treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children with phlegm-heat obstructing lung syndrome and its influence on IFN- γ and IL-4 expression [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2020, 37(10): 1876-1880.
- [18] 王昌儒, 张军平. 麻杏石甘汤加味联合西药治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(8): 1002-1004.
- Wang C R, Zhang J P. Effect of Mxing Shigan Decoction combined with western medicine on mycoplasma pneumonia in children [J]. Eva Anal Drug Use Hosp China, 2015, 15(8): 1002-1004.
- [19] 廖颖文, 陈南官, 吴子承. 麻杏石甘汤加味治疗小儿支原体肺炎 50 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2011, 17(11): 51-52.
- Liao Y W, Chen N G, Wu Z C. Clinical observation on 50 cases of *Mycoplasma pneumonia* treated by Mxing Shigan Decoction [J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 17(11): 51-52.
- [20] 董术媛. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎对血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国处方药, 2019, 17(10): 91-92.
- Dong S Y. Effect of traditional Chinese medicine combined with azithromycin on serum inflammatory factors in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. China Prescr Drug, 2019, 17(10): 91-92.
- [21] 毛庆东, 顾敏勇, 潘彪, 等. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿肺炎喘嗽的疗效观察 [J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(3): 65-68.
- Mao Q D, Gu M Y, Pan B, et al. Observation on the curative effect of Maxingshigan Decoction combined with azithromycin in the treatment of wheezing of infantile pneumonia [J]. Chin Med J Res Prac, 2020, 34(3): 65-68.
- [22] 李桂凌, 郑婷婷, 李立佳. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 73-75.
- Li G L, Zheng T T, Li L J. Clinical observation and analysis of Mxing Shigan Decoction combined with azithromycin in the treatment of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Chin Archives Tradit Chin Med, 2021, 39(9): 73-75.
- [23] 吴沛成. 中西医结合治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效观察 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(2): 774-775.
- Wu P C. Clinical observation of combination of traditional Chinese medicine and western medicine in treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Med Inf, 2011, 24(2): 774-775.
- [24] 杨劲. 中西医结合治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(17): 126-127.
- Yang J. Clinical effect of integrated Chinese and western medicine on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Clin Res Pract, 2018, 3(17): 126-127.
- [25] 罗小坚. 中西医结合治疗小儿支原体肺炎 38 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(12): 846-847.
- Luo X J. Observation on 38 cases of infantile *Mycoplasma pneumonia* treated by combination of traditional Chinese and western medicine [J]. J Prac Tradit Chin Med, 2010, 26(12): 846-847.
- [26] 张丽卓. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7): 1307-1308.
- Zhang L Z. Curative effect observation of Mxing Shigan Tang plus Azithromycin on children with *Mycoplasma Pneumonia* [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2010, 37(7): 1307-1308.
- [27] 吴铁峰, 吴继红, 耿喜荣, 等. 加味麻杏石甘汤合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(3): 238-239.
- Wu T F, Wu J H, Geng X R, et al. Modified Ma Xing Shigan decoction combined with azithromycin in the treatment of *Mycoplasma pneumonia* in Children [J]. Zhejiang J Int Tradit Chin Wes Med, 2013, 23(03): 238-239.

- [28] 李志华, 熊宇航, 张华根. 中西医结合治疗小儿支原体肺炎的临床研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(7): 945-946.
Li Z H, Xiong Y H, Zhang H G. Observation of efficacy of Chinese and western medicine in the treatment of infantile *Mycoplasma pneumonia* [J]. Acta Chin Med, 2013, 28(7): 945-946.
- [29] Kumar, S, Garg, I B, Sethi, G R. Serological and molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 95(1): 5-9.
- [30] 沈玉鹏, 杨志华. 韩芳林教授运用麻杏化癆汤治疗小儿肺炎喘嗽痰热闭肺证的体会 [J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(3): 10-11.
Shen Y P, Yang Z H. Experience of professor Han Fanglin's application of Ma Xing Huayu Decoction in treating the syndrome of asthma, cough, phlegm and heat-closing lung in children [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2016, 12(3): 10-11.
- [31] 林绿萍, 陈思月, 刘晓芳. 小儿豉翘清热颗粒联合阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体肺炎的系统评价 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2681-2688.
Lin L P, Chen S Y, Liu X F. Systematic evaluation of Xiaoe Chiqiao Qingre Granules combined with azithromycin in treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2681-2688.
- [32] 吕伟刚, 张岩, 宋桂华, 等. 千金苇茎汤加减方联合阿奇霉素治疗痰热壅肺兼血瘀证小儿肺炎支原体肺炎随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(10): 1192-1196.
Lu W G, Zhang Y, Song G H, et al. Effect of modified Qianjin Weijing Decoction combined with azithromycin on *Mycoplasma pneumonia* in children with Phlegm Heat Obstructing Fei and Blood Stasis syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(10): 1192-1196.
- [33] 贺红安, 张葆青, 王晓, 等. 小儿难治性肺炎支原体肺炎中医研究概述 [J]. 山东中医杂志, 2021, 40(3): 319-323.
He H A, Zhang B Q, Wang X, et al. Study overview of traditional Chinese medicine treatment of refractory *Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia in children [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2021, 40(3): 319-323.
- [34] 郭小鸽, 肖子曾, 卢芳国. 麻杏甘石汤方、证、药、煎法的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(4): 120-122.
Guo X G, Xiao Z Z, Lu F G. Research progress on prescription, syndrome, medicine and decoction of Maxing Shigan Decoction [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2013, 29(4): 120-122.
- [35] 谢铤子, 纪树亮, 钟彩婷, 等. 射干麻黄汤治疗支气管哮喘急性发作的 Meta 分析和试验序贯分析 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5814-5824.
Xie Y Z, Ji S L, Zhong C T, et al. Meta analysis and trial sequential analysis of Shagan Mahuang Decoction in treating acute attack of bronchial asthma [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(22): 5814-5824.
- [36] 章莉, 徐泳, 黄婧怡, 等. 射干麻黄汤化裁治疗小儿咳嗽变异性哮喘的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 519-526.
Zhang L, Xu Y, Huang J Y, et al. Clinical efficacy of modified Shagan Mahuang Decoction for cough variant asthma in children: A Meta-analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(2): 519-526.
- [37] 张垚, 杨继, 宋嘉懿, 等. 基于网络药理学探讨麻黄治疗心力衰竭的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2189-2202.
Zhang Y, Yang J, Song J Y, et al. Discussion on mechanism of Ephedra Herba in treatment of heart failure based on network pharmacology [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(10): 2189-2202.
- [38] 徐炎, 孔一卜, 韩晶, 等. 基于网络药理学麻黄治疗肺炎的作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 66-72, 274-275.
Xu Y, Kong Y B, Han J, et al. Mechanism of Mahuang (Ephedrae Herba) in Treatment of Pneumonia Based on Network Pharmacology [J]. Chin Archives Tradit Chin Med, 2021, 39(1): 66-72, 274-275.
- [39] 周开放, 黄刚, 肖雄, 等. 麻黄-苦杏仁药对减轻大鼠气道损伤的物质基础及作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 172-178.
Zhou K F, Huang G, Xiao X, et al. Analysis of material basis of *Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum* on airway injury in rats and its mechanism [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(19): 172-178.
- [40] 李玲, 卢芳国, 何清湖. 麻杏石甘汤联合西药治疗小儿肺炎的系统综述和 Meta 分析 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(9): 809-813.
Li L, Lu F G, He Q H. Efficacy of Maxing Shigan Decoction combined with western medicine for pneumonia in children: A systematic review and Meta-analysis [J]. J Integr Med, 2009, 7(9): 809-813.
- [41] 刘子薇, 谢林辰, 初航, 等. 麻杏石甘汤加减治疗小儿肺炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(6): 547-551.
Liu Z W, Xie L C, Chu H, et al. A Meta-analysis of clinical efficacy of the treatment for infantile pneumonia with modified Ma Xing Shigan Decoction [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2020, 12(6): 547-551.
- [42] 赖乾, 李金田, 袁振洁. 麻杏石甘汤与西药对比治疗肺

- 炎的随机对照试验的Meta分析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(26): 7-10.
- Lai Q, Li J T, Yuan Z J, et al. A Meta analysis for randomized controlled trial of Maxing Shigan Decoction versus western medicine on treating pneumonia [J]. Clin J Chin Med, 2016, 8(26): 7-10.
- [43] 林绿萍, 吴力群, 苑艺, 等. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体肺炎的系统评价和Meta分析[J]. 光明中医, 2021, 36(17): 2964-2969.
- Lin L P, Wu L Q, Yuan Y, et al. Systematic review and Meta analysis of Ma Xing Shigan Decoction combined with azithromycin in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Children [J]. Guangming J Chin Med, 2021, 36(17): 2964-2969.
- [44] 陈明, 游本铿. 麻杏甘石汤治疗小儿肺炎随机对照临床研究文献的Meta分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5187-5192.
- Chen M, You B K. Meta-analysis of randomized controlled trials of Maxing Ganshi Decoction in the treatment of infantile pneumonia [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(11): 5187-5192.
- [45] 赵思佳, 马艳红, 傅延龄, 等. 麻杏石甘汤治疗小儿肺炎随机对照试验的系统评价及量效分析研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 361-367.
- Zhao S J, Ma Y H, Fu Y L, et al. Systematic review and its dose effect analysis on randomized control trials of Maxing Shigan Decoction in treatment of pneumonia in children [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(2): 361-367.

[责任编辑 李红珠]