

6种清热解毒类中药注射液治疗儿童毛细支气管炎的贝叶斯网状Meta分析

王丹¹, 史宏硕¹, 王宗浩¹, 彭健¹, 司国民^{2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014

2. 山东第一医科大学附属省立医院 中医科, 山东 济南 250000

摘要: **目的** 系统评价6种清热解毒类中药注射液联合常规西医治疗儿童毛细支气管炎的疗效与安全性。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、CBM、Web of Science、The Cochrane Library、PubMed和Embase数据库收录的清热解毒类中药注射液治疗儿童毛细支气管炎的随机对照试验(RCT),检索时间均自建库至2021年3月14日。提取合格文献相关信息,通过Cochrane风险偏倚评价工具对纳入研究进行质量评价。使用R软件、JAGS软件和GEMTC软件包进行贝叶斯网状Meta分析。**结果** 最终纳入26项RCTs,涉及2776例患儿及喜炎平注射液、炎琥宁注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、鱼腥草注射液6种清热解毒类中药注射液。网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,①提高临床总有效率方面,喜炎平注射液>炎琥宁注射液>血必净注射液>热毒宁注射液>痰热清注射液>鱼腥草注射液;②缩短憋喘时间方面,喜炎平注射液>痰热清注射液>热毒宁注射液>炎琥宁注射液>血必净注射液;③缩短咳嗽时间方面,热毒宁注射液>痰热清注射液>喜炎平注射液>血必净注射液;④肺部啰音消失方面,喜炎平注射液>鱼腥草注射液>热毒宁注射液>血必净注射液>炎琥宁注射液>痰热清注射液;⑤肺部哮鸣音消失方面,喜炎平注射液>热毒宁注射液>炎琥宁注射液>血必净注射液>痰热清注射液;⑥缩短平均住院时间方面,喜炎平注射液>炎琥宁注射液>热毒宁注射液>血必净注射液>鱼腥草注射液>痰热清注射液。6种清热解毒类中药注射液在治疗过程中均未产生严重不良反应。**结论** 现有证据表明,清热解毒类中药注射液联合西医常规治疗可提高儿童毛细支气管炎的疗效,其中以喜炎平注射液总体治疗效果较好。

关键词: 毛细支气管炎; 儿童; 中药注射液; 清热解毒; 网状Meta分析; 贝叶斯; 喜炎平注射液; 炎琥宁注射液; 血必净注射液; 热毒宁注射液; 痰热清注射液; 鱼腥草注射液

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)02-0430-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.027

Bayesian network Meta-analysis of six kinds of heat-clearing and detoxifying Chinese medicine injections in treatment of children with bronchiolitis

WANG Dan¹, SHI Hongshuo¹, WANG Zonghao¹, PENG Jian¹, SI Guomin²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the clinical effect and safety of six kinds of heat-clearing and detoxifying Chinese medicine injection in treatment of children with bronchiolitis. **Methods** Randomized controlled trial (RCT) on treatment of children with bronchiolitis by heat-clearing and detoxifying Chinese medicine injections were retrieved from eight databases including CNKI and PubMed (from establishment to March 14, 2021). Related information in eligible articles was extracted, and the quality of the included articles was assessed by Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias. R software, JAGS software and GEMTC software package was used for Bayesian network Meta-analysis. **Results** A total of 26 eligible studies were screened out, involving 2776 patients and six kinds of heat-clearing and detoxifying Chinese medicine injection: Xiyanping Injection, Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection, Xuebijing Injection, Reduning Injection, Tanreqing Injection, Houttuynia Cordata

收稿日期: 2022-07-10

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0298); 山东省名老中医药专家司国民传承工作室项目(鲁卫函[2019]92)

第一作者: 王丹, 硕士研究生在读, 研究方向为中医临床基础。E-mail: wd19961007@163.com

*通信作者: 司国民, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合脑病、肾病及伤寒论方证临床应用研究。E-mail: sgm977@126.com

Injection. According to the statistical difference and network Meta-analysis, compared with the treatment of conventional medicine alone, the injections are in the order of ① Xianping Injection > Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection > Xuebijing Injection > Reduning Injection > Tanreqing Injection > Houttuynia Cordata Injection in improving the clinical effective rate. ② Xianping Injection > Tanreqing Injection > Reduning Injection > Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection > Xuebijing Injection to the relief of wheezing. ③ Reduning Injection > Tanreqing Injection > Xianping Injection > Xuebijing Injection to the relief of cough. ④ Xianping Injection > Houttuynia Cordata Injection > Reduning Injection > Xuebijing Injection > Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection > Tanreqing Injection to the relief of lung rale. ⑤ Xianping Injection > Reduning Injection > Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection > Xuebijing Injection > Tanreqing Injection to relief of lung auscultation. ⑥ Xianping Injection > Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection > Reduning Injection > Xuebijing Injection > Houttuynia Cordata Injection > Tanreqing Injection in shortening mean hospital stay. In terms of safety, none of the six injections have serious adverse reactions. **Conclusions** The available evidence demonstrates that compared with western medicine treatment alone, heat-clearing and detoxifying Chinese medicine injection can effectively improve the effect of children bronchiolitis. Among them, Xianping Injection shows better effects.

Key words: bronchiolitis; children; Chinese medicine injection; heat-clearing and detoxifying; network Meta-analysis; Bayesian; Xianping Injection; Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection; Xuebijing Injection; Reduning Injection; Tanreqing Injection; Houttuynia Cordata Injection

毛细支气管炎是婴幼儿常见的急性下呼吸道感染性疾病^[1],是儿童住院最常见的原因^[2],临床上以咳嗽、呼吸急促、喘息、三凹征或鼻翼扇动为主要特征^[3]。据统计,毛细支气管炎在儿童中的发病率呈上升趋势,全世界每年约有1.5亿新发毛细支气管炎病例^[4]。儿童毛细支气管炎的发生主要与机体免疫力、剖宫产、早产、病毒的数量和毒力有关^[5]。流行病学调查显示,毛细支气管炎以呼吸道合胞病毒(RSV)感染为主要病因^[5],累及细小支气管,致使发生黏膜水肿、黏液分泌增多、上皮细胞坏死,最终导致支气管狭窄或阻塞^[6]。目前针对儿童毛细支气管炎,西医多采用支气管扩张剂、祛痰、抗病毒、抗生素、免疫治疗等^[7],但由于病毒种类较多且变异频繁^[8],部分患儿仍有反复发作的现象。据报道,30%的毛细支气管炎患儿在治疗后仍发展成为哮喘^[9],严重影响患儿的身体和心理健康。

目前,国内临床试验研究证实清热解毒类中药注射液可有效治疗儿童毛细支气管炎^[10],缓解患儿症状、缩短疗程。临床上常使用喜炎平注射液、炎琥宁注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液等清热解毒类注射液治疗儿童毛细支气管炎,但因种类较多,且缺乏各中成药注射液之间的横向对比,给临床用药选择带来了困扰。因此本研究首次运用贝叶斯网状Meta分析方法,对治疗儿童毛细支气管炎常用的清热解毒类中药注射液进行综合统计分析,进而汇总最佳治疗方案^[11],为临床选择清热解毒中药注射液提供循证医学证据支持。本团队已经在PROSPERO平台上获取该项研究的国际注册号CRD42022319307^[12]。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限中、英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为儿童毛细支气管炎^[13]的患者,性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规西医治疗(包括吸氧及雾化吸入、控制感染、止咳平喘、预防并发症等),试验组采用西医常规治疗+清热解毒类中药注射液(药品说明书中明确具有“清热解毒”功效,或注射剂主要成分具有“清热解毒”功效方可纳入)。

1.1.4 结局指标 ①临床有效率(参照《中药新药临床研究指导原则》中小儿毛细支气管炎相关标准。治愈:咳嗽、喘憋消失,气促缓解,肺部哮鸣音及湿啰音消失;好转:咳嗽、喘憋减轻,气促稍缓解,肺部哮鸣音及湿啰音较前减少;无效:咳嗽、喘憋、气促、肺部哮鸣音及湿啰音无改变,或病情加重。总有效率=(治愈+好转)例数/总例数。②平均喘憋消失时间;③平均咳嗽消失时间;④平均哮鸣音消失时间;⑤平均肺部湿啰音消失时间;⑥平均住院时间;⑦不良反应事件。以上结局指标至少满足1种。

1.1.5 排除标准 ①系统评价、回顾性研究、基础研究、重复研究;②信息不全或数据有误的研究;③无以上结局指标的研究;④两组除清热解毒类中药注射液外还使用中药汤剂、中成药或针灸等中医疗法而影响最终效果判定的研究;⑤合并其他严重基础疾病的研究,如心脑血管疾患或肝肾损害等。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)、CBM、Web of Science、The Cochrane Library、PubMed和Embase数据库,搜集关于中药注射液治疗小儿毛细支气管炎的RCT,检索时限均从建库至2022年3月14日。收集痰热清注射液、炎琥宁注射液、热毒宁注射液、鱼腥草注射液、喜炎平注射液、血必净注射液6种清热解毒类中药注射液治疗小儿毛细支气管炎的RCT。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。中文检索词为痰热清、炎琥宁、热毒宁、鱼腥草、喜炎平、血必净、毛细支气管炎、小儿、随机对照;英文检索词包括Tanreqing、Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinate、Reduning、Houttuynia Cordata、Xiyanning、Xuebijing、bronchiolitis、children、randomized controlled trial。检索词根据具体数据库进行调整,采用主题词和自由词相结合的方式全面检索。

以PubMed数据库为例,具体检索策略如下:(bronchiolitis OR capillary bronchitis) AND (Tanreqing OR Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinate OR Reduning OR Reduning OR Houttuynia Cordata OR Xiyanning OR Xuebijing) AND (children OR pediatric OR infant) AND (randomized controlled trial OR randomized trial OR random)。

1.3 文献筛选、资料提取

采用Endnote X9软件,由2名研究者严格依据纳入、排除标准独立筛选文献,并交叉核对,如存在分歧,则与第3名研究者协商解决。采用Excel 2019录入合格文献的标题、第一作者、诊断标准、干预措施、治疗疗程、结局指标、不良反应、疗效评价标准等。如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料与作者联系给予补充。

1.4 质量评价

由2名研究者采用Cochrane系统评价员手册推荐的偏倚风险评估工具,使用Review Manager 5.4软件对文献质量进行评估,并交叉核对结果。主要包括以下7个项目:①随机方法;②分配隐藏;③研究者和受试者盲法;④研究结果评价者施盲;⑤结局资料完整性;⑥选择性结局报告;⑦其他偏倚来源。最终对纳入文献以低风险、不清楚风险和高风险进行质量评价。

1.5 贝叶斯网状Meta分析

本研究涉及到的统计分析软件包括Stata 16和

R 3.6.2。采用Stata 16绘制网状关系图,表示各干预措施之间的网络连接关系。证据网络图中节点表示干预措施,直线表示2种干预措施之间存在直接比较证据,直线越粗表示2种干预措施进行直接比较的研究数量越多。采用R 3.6.2软件调用RJAGS和GEMTC程序包建立贝叶斯模型,对7种干预措施(含常规西医)的结局指标进行网状Meta分析。结局指标中二分类变量效应值用比值比(OR)表示,连续型变量效应值用均数差(MD)表示,并采用95%可信区间(CI)表示统计分析结果。在R 3.6.2软件中设置迭代次数为60 000次,退火10 000次,马尔科夫链4条来拟合。若干预措施网络图形成闭环,则进行不一致性检验;若干预措施网络图未形成闭环,则选用一致性模型。计算优选概率排名曲线(SUCRA)值,并根据SUCRA值运用R软件GEMTC包绘制Rank等级图,预测各治疗措施疗效排序。SUCRA值越接近1,疗效越好,排序概率越靠前;SUCRA值越接近0,疗效越差,排序概率越靠后。柱状排序概率图中Probability数值越大,提示该干预措施位于该等级(rank)概率越大。最后采用Stata 16软件绘制漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索

依照本研究制定的检索策略,共检索到相关文献1 899篇,各数据库文献数量分别为:CNKI($n=701$)、万方数据库($n=607$)、CBM($n=316$)、Cochrane Library($n=89$)、PubMed($n=89$)、Embase($n=97$)。通过查重、阅读文献标题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献,最终共纳入26篇文献^[12-37]。具体流程见图1。

2.2 文献筛选和基本特征

本研究共纳入26项RCT,共计2 776例患儿,其中试验组1 456例,对照组1 320例。干预措施包括6种清热解毒类中药注射液,包括痰热清注射液、炎琥宁注射液、热毒宁注射液、鱼腥草注射液、喜炎平注射液、血必净注射液。在报告结局指标中,22篇文献报告了临床总有效率,20篇文献报告了平均喘息消失时间,15篇文献报告了平均咳嗽消失时间,16篇文献报告了平均肺部湿啰音消失时间,12篇文献报告了平均哮鸣音消失时间,15篇文献报告了平均住院时间。试验组与对照组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入研究的基本特征见表1。

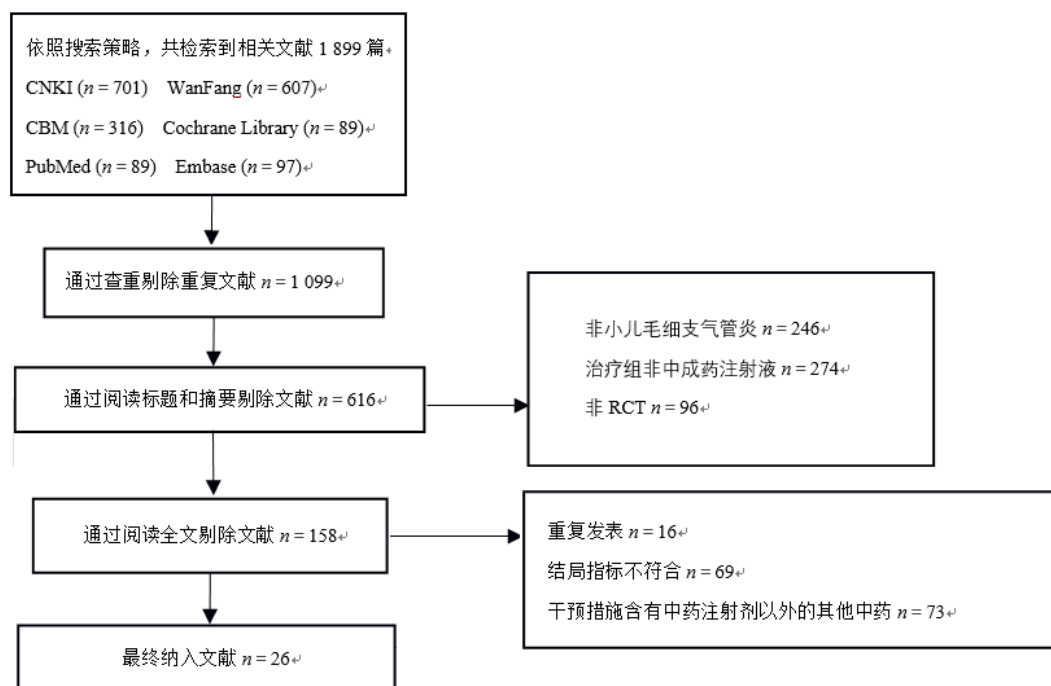


图1 文献筛选纳入流程

Fig. 1 Flowchart of screening process

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

文献来源	n/例		年龄		疗程/ d	干预措施		结局指标
	T	C	T	C		T	C	
丁微针 2013 ^[14]	52	52	(6.4±3.2)个月	(6.5±4.1)个月	2.4± 1.1	XBI(1 mL·kg ⁻¹)+CT	CT	①②③④⑤⑥
万政2007 ^[15]	54	48	(12.25±6.8) 个月	(12.92±7.26) 个月	3	TRI(0.5~1.0 mL·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	①②③④⑤
何文红 2009 ^[16]	50	50	2~24个月	2~24个月	3.1± 1.2	TRI(0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①②③④⑥
侯建文 2010 ^[17]	40	38	10.8个月	10.7个月	—	YHI(10 mg·kg ⁻¹ ,每天1次) + CT	CT	①②④⑤⑦
侯春梅 2015 ^[18]	83	83	1~36个月	1~37个月	4.5	TRI(0.3~0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	②③⑤⑥
冉伶2006 ^[19]	58	50	52 d~18个月	48 d~19个月	1.8± 1.2	TRI(0.5~1.0 mL·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	①
刘京涛 2012 ^[20]	68	68	—	—	—	TRI(0.3~0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	①②③④⑤⑥
吴风栋 2013 ^[21]	74	71	1~24个月	—	—	RDI(0.6 mL·kg)+CT	CT	①②③④⑥
徐风洲 2002 ^[22]	50	48	38~16个月	—	—	YXI TRI(1~2 mL·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	①
文花2016 ^[23]	39	39	31 d~13个月	(0.16±2.37) 个月	3.5	RDI(0.3~0.5 mg·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	①②③⑤⑥
李国峰 2011 ^[24]	60	60	2个月~2岁	—	—	RDI(0.5~0.8 mg·kg ⁻¹ ,每天1 次)+CT	CT	①②③④

续表1

文献来源	n/例		年龄		疗程/ d	干预措施		结局指标
	T	C	T	C		T	C	
李薇 2006 ^[25]	43	40	6个月~3岁		—	YHI(10 mg·kg ⁻¹)+CT	CT	①②⑤⑥
杨晶 2011 ^[26]	40	40	1~2岁	2个月~2岁	—	TRI(0.3~0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①
杨波 2012 ^[27]	54	48	43 d~8个月	42 d~9个月	—	TRI(0.3~0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①②③④⑥
杨红霞 2014 ^[28]	130	50	2~20个月		2.0±1.8	XYI(0.2~0.4 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①
汪睿 2018 ^[29]	40	40	(18.2±6.3)个月	(18.9±6.0)个月	—	TRI(0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①②③④⑥
董建成 2008 ^[30]	24	24	2~20个月	2~20个月	2.6±1.3	XYI(5~10 mg·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①
杨梅玲 2011 ^[31]	50	50	60 d~2岁	60 d~1.5岁	3.2±1.6	XYI(0.2~0.4 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	②④⑥
沈悦 2012 ^[32]	75	75	(3.5±0.9)岁	(3.3±0.8)岁	—	RDI(0.5 mL·kg ⁻¹)+CT	CT	①
蒋锴 2013 ^[33]	45	45	(16.7±3.6)个月	(17.5±3.0)个月	3.2±1.5	RDI(0.5~0.6 mg)+CT	CT	①②③④⑤⑥
赵小月 2013 ^[34]	96	96	(5.29±1.53)个月	(5.24±1.42)个月	3.2±1.7	XYI(0.2~0.4 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①②③④⑤⑥⑦
赵振河 2005 ^[35]	29	29	3~28个月		—	YXI(1~2 mL·kg ⁻¹)+CT	CT	②⑤⑥
赵诗伟 2015 ^[36]	55	55	1.5~3个月		—	RDI(1~10 mL·kg ⁻¹)+CT	CT	①②③④
郑月琳 2008 ^[37]	75	50	4~6个月	4~6个月	—	TRI(0.3~0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①②③⑤⑥⑦
顾俊 2007 ^[38]	32	31	2个月~2岁		2.4±1.6	TRI(0.3~0.5 mL·kg ⁻¹ ,每天1次)+CT	CT	①②④⑤
叶进 2007 ^[39]	40	40	6~18个月		—	TRI(0.5 mL·kg ⁻¹)+CT	CT	①②③④⑤⑥

T-试验组;C-对照组;CT-常规西医治疗;—未报道;XBI-血必净注射液;TRI-痰热清注射液;YHI-炎琥宁注射液;RDI-热毒宁注射液;YXI-鱼腥草注射液;XYI-喜炎平注射液;①临床有效率;②喘憋缓解时间;③咳嗽缓解时间;④肺部啰音消失时间;⑤肺部哮鸣音消失时间;⑥平均住院时间;⑦不良反应事件;下表同

T-experimental group; C-control group; CT-conventional western medicine treatment; —not reported; XBI-Xuebijing Injection; TRI-Tanreqing Injection; YHI-Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection; RDI-Reduning Injection; YXI-Houttuynia Cordata Injection; XYI-Xiyanping Injection; ① clinical response rate; ② dyspnea relief time; ③ cough relief time; ④ long rales disappearance time; ⑤ lung wheezing disappearance time; ⑥ average hospital length of stay; ⑦ adverse reactions; same as below

2.3 纳入研究质量评价

随机序列生成方法方面:24项研究^[12-18, 20-29, 31-37]采用随机数字表、Excel表随机,评为低风险;2项研究^[19-30]以入院顺序和住院号奇偶数进行随机,评为高风险。分配隐藏及盲法方面:1项研究为单盲设计^[22],余下研究均未提及。不完整结局数据方面均为低风险。选择性报告方面,所有研究的计划书均无法获得,故偏倚风险均不清楚。其他偏倚来源均为不清楚,见图2。

2.4 网状Meta分析

2.4.1 临床总有效率 共22项研究^[14-17, 20-30, 32-34, 36-39]报道了临床总有效率,均为双臂研究。总臂数为44,均为直接比较。共涉及7种干预措施,包括常规西医治疗、血必净注射液+常规西医治疗、痰热清注射液+常规西医治疗、炎琥宁注射液+常规西医治疗、热毒宁注射液+常规西医治疗、鱼腥草注射液+常规西医治疗、喜炎平注射液+常规西医治疗。各干预措施之间疗效差异的证据网络见图3。

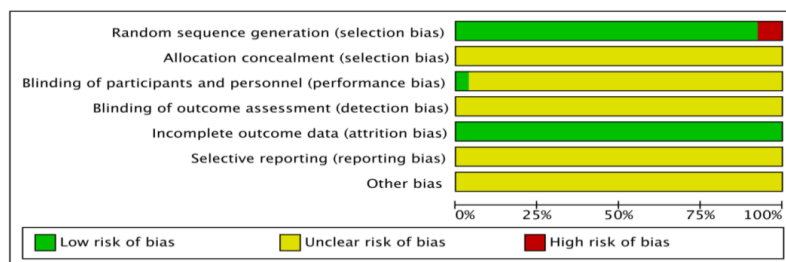


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

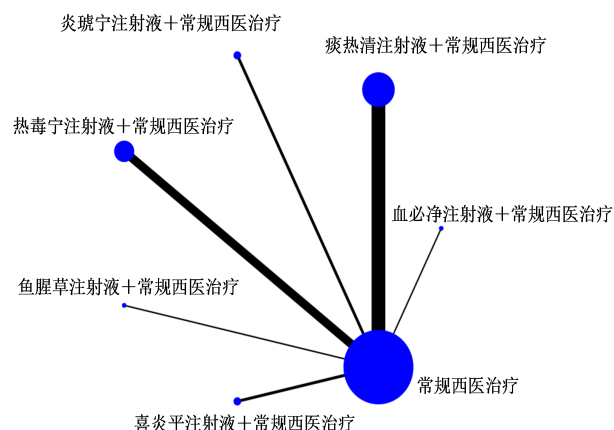


图3 临床有效率证据网络

Fig. 3 Evidence network of clinical effective rate

网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液+常规西医治疗[OR=13.71, 95%CI(2.28, 82.61)]、炎琥宁注射液+常规西医治疗[OR=8.86, 95%CI(1.23, 63.66)]、热毒宁注射液+常规西医治疗[OR=3.54, 95%CI(1.34, 9.34)]、痰热清注射液+常规西医治疗[OR=3.51, 95%CI(1.64, 7.47)]均能明显提高临床有效率,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但中药注射液组间两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。根据各干预措施提高临床总有效率的SCURA值及

概率排序图,喜炎平注射液+常规西医治疗疗效最佳,其他的排序为炎琥宁注射液+常规西医治疗>血必净注射液+常规西医治疗>热毒宁注射液+常规西医治疗>痰热清注射液+常规西医治疗>鱼腥草注射液+常规西医治疗,见表3和图4。

2.4.2 喘憋缓解时间 共19项研究^[14-17, 20-21, 23-25, 27, 29, 31, 33-39]报道了喘憋缓解时间,均为双臂研究。总臂数为38,均为直接比较。共涉及7种干预措施,包括常规西医治疗、血必净注射液+常规西医治疗、痰热清注射液+常规西医治疗、炎琥宁注射液+常规西医治疗、热毒宁注射液+常规西医治疗、喜炎平注射液+常规西医治疗。各干预措施之间疗效差异的证据网络见图5。

网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液+常规西医治疗[MD=-3.57, 95%CI(-5.24, -1.90)]、痰热清注射液+常规西医治疗[MD=-1.33, 95%CI(-1.81, -0.86)]、热毒宁注射液+常规西医治疗[MD=-1.25, 95%CI(-1.92, -0.58)]均能明显缩短喘憋缓解时间,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在中药注射液组间两两比较中,4个比较差异具有统计学意义($P<0.05$),喜炎平注射液+常规西医优于痰热清注射液+常规西医治疗[MD=-2.23, 95%CI(-3.97, -0.50)]、热毒宁注射

表2 临床有效率的网状Meta分析

Table 2 Network Meta-analysis of clinical effective rate

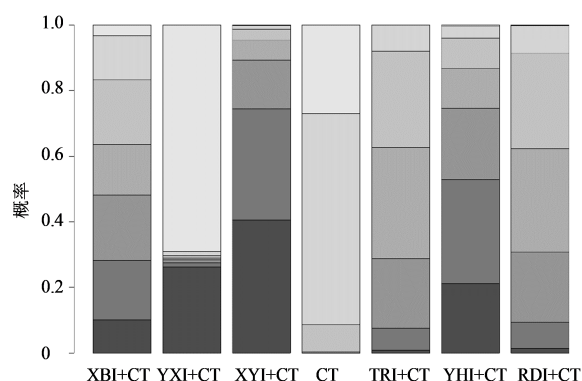
干预措施	OR(95%CI)						
	XYI+CT	YHI+CT	XBI+CT	RDI+CT	TRI+CT	YXI+CT	CT
XYI+CT	1.00						
YHI+CT	1.55(0.11,22.29)	1.00					
XBI+CT	2.81(0.16,48.84)	1.81(0.09,35.36)	1.00				
RDI+CT	3.87(0.50,29.84)	2.50(0.28,22.55)	1.38(0.12,15.59)	1.00			
TRI+CT	3.91(0.56,27.46)	2.53(0.31,20.89)	1.39(0.13,14.56)	1.01(0.29,3.46)	1.00		
YXI+CT	13.17(0.12,1421.72)	8.51(0.07,985.56)	4.69(0.04,605.96)	3.40(0.04,285.71)	3.37(0.04,271.39)	1.00	
CT	13.71(2.28,82.61)*	8.86(1.23,63.66)*	4.89(0.53,45.05)	3.54(1.34,9.34)*	3.51(1.64,7.47)*	1.04(0.01,78.59)	1.00

* $P<0.05$

表3 网状Meta分析结局指标SCURA概率排序结果

Table 3 SCURA probability ranking results of outcome indicators

干预措施	临床有效率		喘憋缓解时间		咳嗽缓解时间		肺部啰音消失时间		肺部哮鸣音消失时间		平均住院时间	
	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序
XBI+CT	0.54	3	0.26	5	0.47	4	0.51	4	0.52	4	0.49	4
TRI+CT	0.48	5	0.63	2	0.61	2	0.36	6	0.45	6	0.46	6
YHI+CT	0.71	2	0.45	4	—	—	0.37	5	0.56	3	0.70	2
RDI+CT	0.49	4	0.59	3	0.82	1	0.59	3	0.60	2	0.54	3
YXI+CT	0.28	6	—	—	—	—	0.76	2	—	—	0.47	5
XYI+CT	0.83	1	0.99	1	0.51	3	0.84	1	0.79	1	0.72	1
CT	0.13	7	0.06	6	0.07	5	0.01	7	0.05	6	0.06	7



CT-常规西医治疗; XBI-血必净注射液; TRI-痰热清注射液; YHI-炎琥宁注射液; RDI-热毒宁注射液; YXI-鱼腥草注射液; XYI-喜炎平注射液; 图6、8、10、12、14同

CT-conventional western medicine treatment; XBI-Xuebijing Injection; TRI-Tanreqing Injection; YHI-Potassium Sodium Dehydroandrographolide Succinat Injection; RDI-Reduning Injection; YXI-Houttuynia Cordata Injection; XYI-Xiyanping Injection; same as figures 6, 8, 10, 12, 14

图4 临床有效率排序概率图

Fig. 4 Probability rank of clinical effective rate

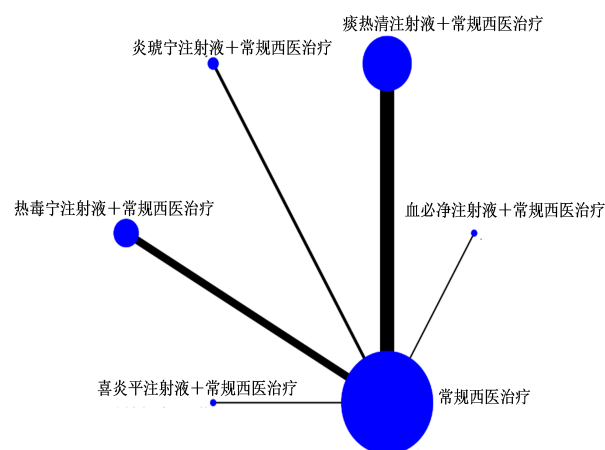


图5 喘憋缓解时间证据网络

Fig. 5 Evidence network of wheezing time

液+常规西医治疗[MD=-2.31, 95%CI(-4.11, -0.52)]、炎琥宁注射液+常规西医治疗[MD=-2.60, 95%CI(-4.58, -0.62)]、血必净注射液+常规西医治疗[MD=-3.13, 95%CI(-5.36, -0.90)],其余组间对比均无统计学差异($P>0.05$),见表4。根据各干预措施缩短喘憋缓解时间的SCURA值及概率排序图,喜炎平注射液+常规西医治疗疗效最佳,接下来依次为痰热清注射液+常规西医治疗>热毒宁注射液+常规西医治疗>炎琥宁注射液+常规西医治疗>血必净注射液+常规西医治疗,见图6、表3。

2.4.3 咳嗽缓解时间 共15项研究^[14-16,18,20-21,23-24,27,29,33-34,36-37,39]报道了咳嗽缓解时间,均为双臂研究。总臂数为30,均为直接比较。共涉及5种干预措施,包括常规西医治疗、血必净注射液+常规西医治疗、痰热清注射液+常规西医治疗、热毒宁注射液+常规西医治疗、喜炎平注射液+常规西医治疗。各干预措施之间疗效差异的证据网络见图7。

网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,热毒宁注射液+常规西医治疗[MD=-1.22, 95%CI(-1.80, -0.64)]、痰热清注射液+常规西医治疗[MD=-0.93, 95%CI(-1.39, -0.47)]均能明显缩短咳嗽缓解时间,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但中药注射液组间两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。根据各干预措施缩短咳嗽时间的SCURA值及概率排序图,热毒宁注射液+常规西医治疗疗效最佳,其次为痰热清注射液+常规西医治疗>喜炎平注射液+常规西医治疗>血必净注射液+常规西医治疗,见图8、表3。

2.4.4 肺部啰音消失时间 共16项研究^[14-18,20-21,24,27,29,31,33-34,36,38-39]报道了肺部啰音消失时

表4 喘憋缓解时间的网状Meta分析
Table 4 Network Meta-analysis of wheezing time

干预措施	SMD(95%CI)					
	XYI+CT	TRI+CT	RDI+CT	YHI+CT	XBI+CT	CT
XYI+CT	0					
TRI+CT	2.23(-3.97,-0.50)*	0				
RDI+CT	-2.31(-4.11,-0.52)*	-0.08(-0.90,0.74)	0			
YHI+CT	-2.60(-4.58,-0.62)*	-0.37(-1.53,0.80)	-0.28(-1.55,0.98)	0		
XBI+CT	-3.13(-5.36,-0.90)*	-0.89(-2.45,0.66)	-0.81(-2.44,0.81)	-0.53(-2.35,1.30)	0	
CT	-3.57(-5.24,-1.90)*	-1.33(-1.81,-0.86)*	-1.25(-1.92,-0.58)*	-0.97(-2.03,0.10)	-0.44(-1.92,1.04)	0

* $P < 0.05$

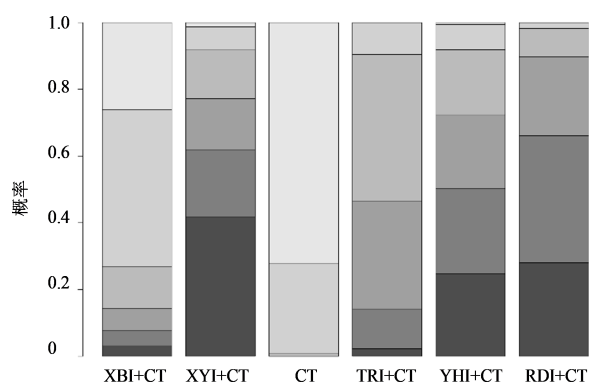


图6 喘憋缓解时间排序概率图
Fig. 6 Probability rank of wheezing time

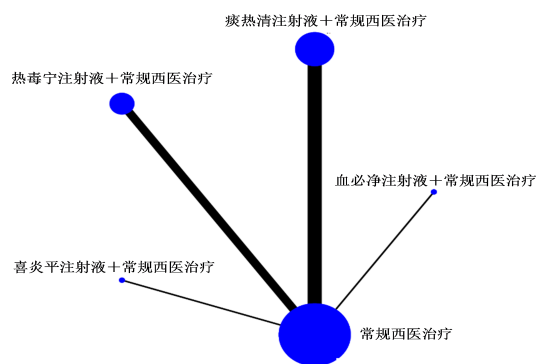


图7 咳嗽缓解时间证据网络
Fig. 7 Evidence network of cough time

间,均为双臂研究。总臂数为32,均为直接比较。共涉及7种干预措施,包括常规西医治疗、血必净注射液+常规西医治疗、痰热清注射液+常规西医治疗、炎琥宁注射液+常规西医治疗、热毒宁注射液+常规西医治疗、鱼腥草注射液+常规西医治疗、喜炎平注射液+常规西医治疗。各干预措施之间疗效差异的证据网络见图9。

网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液+常规西医治疗[MD=-1.99, 95%CI(-3.06,-0.91)]、鱼腥草注射液+常规西医治

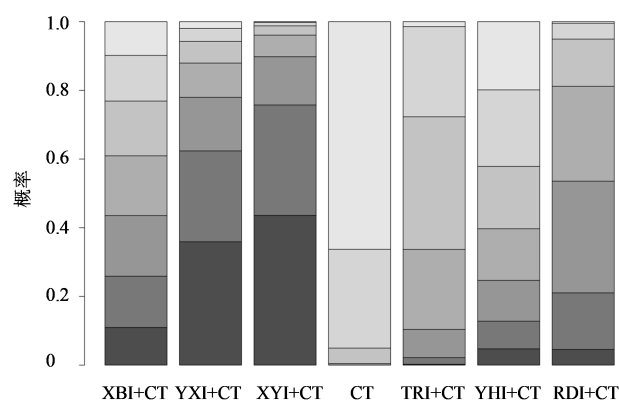
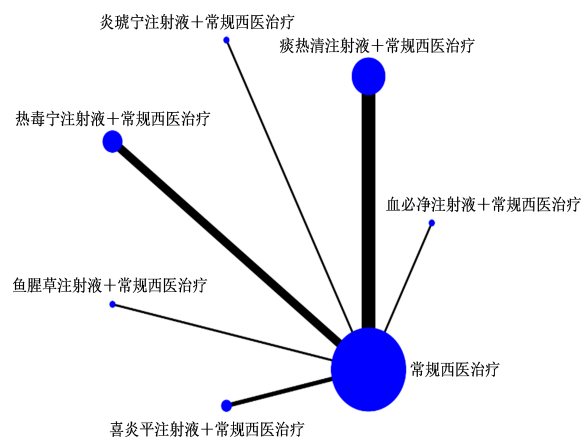
疗[MD=-2.12, 95%CI(-3.71,-0.52)]、热毒宁注射液+常规西医治疗[MD=-0.93, 95%CI(-1.68,-0.18)],痰热清注射液+常规西医治疗[MD=-0.60, 95%CI(-1.17,-0.03)]均能明显缩短肺部啰音消失时间,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在中药注射液组间两两比较中,喜炎平注射液+常规西医治疗优于痰热清注射液+常规西医治疗[MD=-1.39, 95%CI(-2.61,-0.17)],差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其余组间对比均无统计学差异($P > 0.05$),见表6。根据各干预措施缩短肺部啰音的SCURA值及概率排序图,喜炎平注射液+常规西医治疗疗效最佳,接下来依次为鱼腥草注射液+常规西医治疗>热毒宁注射液+常规西医治疗>血必净注射液+常规西医治疗>炎琥宁注射液+常规西医治疗>痰热清注射液+常规西医治疗,见图10、表3。

2.4.5 肺部哮鸣音消失时间 共12项研究[14-15, 17-18, 20, 23, 25, 33-35, 37-39]报道了肺部哮鸣音消失时间,均为双臂研究。总臂数为24,均为直接比较。共涉及6种干预措施,包括西医常规治疗、血必净注射液+西医常规治疗、痰热清注射液+西医常规治疗、炎琥宁注射液+西医常规治疗、热毒宁注射液+西医常规治疗、喜炎平注射液+西医常规治疗。各干预措施之间疗效差异的证据网络见图11。

网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液+常规西医治疗[MD=-1.76, 95%CI(-3.18,-0.34)]、热毒宁注射液+常规西医治疗[MD=-1.04, 95%CI(-2.07,-0.01)]、痰热清注射液+常规西医治疗[MD=-0.74, 95%CI(-1.33,-0.15)]均能明显缩短肺部哮鸣音消失时间,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但中药注射液组间两两比较,差异均无统计学差异($P > 0.05$),见表7。根据各干预措施缩短肺部哮鸣音的SCURA值及概率

表5 咳嗽缓解时间的网状Meta分析
Table 5 Network Meta-analysis of cough time

干预措施	SMD(95%CI)				
	RDI+CT	TRI+CT	XYI+CT	XBI+CT	CT
RDI+CT	0				
TRI+CT	-0.29(-1.03,0.45)	0			
XYI+CT	-0.47(-1.87,0.92)	-0.18(-1.53,1.16)	0		
XBI+CT	-0.57(-1.99,0.84)	-0.28(-1.65,1.09)	-0.10(-1.91,1.71)	0	
CT	-1.22(-1.80,-0.64)*	-0.93(-1.39,-0.47)*	-0.75(-2.02,0.52)	-0.65(-1.94,0.64)	0

* $P < 0.05$ 图8 咳嗽缓解时间排序概率图
Fig. 8 Probability rank of cough time图9 肺部啰音消失时间证据网络
Fig. 9 Evidence network of lung rales disappearance time

排序图,喜炎平注射液+常规西医治疗疗效最佳,接下来依次为热毒宁注射液+常规西医治疗>炎琥宁注射液+常规西医治疗>血必净注射液+常规西医治疗>痰热清注射液+常规西医治疗,见图12、表3。

2.4.6 平均住院时间 共15项研究^[14,16,18,20-21,23,25,27,29,31,33,35,37,39]报道了住院时间,均为双臂研究。总臂数为30,均为直接比较。共涉及7种干预措施,包括常规西医治疗、血必净注射液+

常规西医治疗、痰热清注射液+常规西医治疗、炎琥宁注射液+常规西医治疗、热毒宁注射液+常规西医治疗、鱼腥草注射液+常规西医治疗、喜炎平注射液+常规西医治疗。各干预措施之间疗效差异的证据网络见图13。

网状Meta分析结果显示,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液+常规西医治疗 $[MD=-1.81, 95\%CI(-2.91,-0.71)]$ 、热毒宁注射液+常规西医治疗 $[MD=-0.90, 95\%CI(-1.79,-0.01)]$ 、痰热清注射液+常规西医治疗 $[MD=-0.77, 95\%CI(-1.36,-0.19)]$ 均能明显缩短住院时间,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但中药注射液组间两两比较,差异均无统计学差异($P > 0.05$),见表8。根据各干预措施缩短住院时间的SCURA值及概率排序图,喜炎平注射液+常规西医治疗疗效最佳,接下来依次为炎琥宁注射液+常规西医治疗>热毒宁注射液+常规西医治疗>血必净注射液+常规西医治疗>鱼腥草注射液+常规西医治疗>痰热清注射液+常规西医治疗,见图14、表3。

2.4.7 不良反应 在纳入的26项研究中,共有17项研究报道了安全性指标,其中15项研究中未出现不良反应,只有3项研究^[17,34,37]出现不良反应。不良反应为轻度的呕吐和腹泻,经停药后均可自行恢复,且未影响RCT结果。17项研究均未报道严重不良反应事件。

2.5 发表偏倚评估

以临床总有效率为例绘制漏斗图,检测有无小样本量发表偏移,结果显示纳入研究基本分布在漏斗图中心线两侧,提示发表偏倚风险较小。有部分研究偏离中心线接近X轴,提示可能存在小样本量研究效应。见图15。

3 讨论

毛细支气管炎是婴幼儿常见的呼吸道感染性疾病,常见于1个月至2岁的婴幼儿,尤以6个月以

表6 肺部啰音消失时间的网状Meta分析

Table 6 Network Meta-analysis of lung rales disappearance time

干预措施	SMD(95%CI)					
	XYI+CT	YXI+CT	RDI+CT	XBI+CT	TRI+CT	YHI+CT
YXH+CT	0					
XYH+CT	-0.13(-2.05,1.79)	0				
RDI+CT	-1.05(-2.37,0.26)	-1.18(-2.94,0.58)	0			
XBI+CT	-1.36(-3.20,0.49)	-1.49(-3.67,0.70)	-0.30(-1.98,1.37)	0		
TRI+CT	-1.39(-2.61,-0.17)*	-1.52(-3.21,0.17)	-0.33(-1.28,0.61)	-0.03(-1.63,1.57)	0	
YHI+CT	-1.43(-3.29,0.44)	-1.56(-3.76,0.64)	-0.37(-2.07,1.32)	-0.07(-2.21,2.06)	-0.04(-1.67,1.58)	0
CT	-1.99(-3.06,-0.91)*	-2.12(-3.71,-0.52)*	-0.93(-1.68,-0.18)*	-0.63(-2.13,0.87)	-0.60(-1.17,-0.03)*	-0.56(-2.08,0.96)

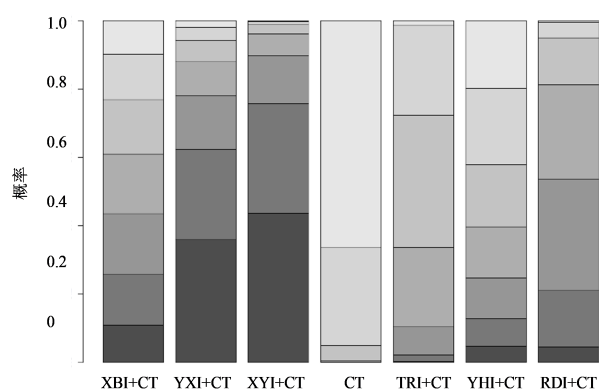
* $P < 0.05$ 

图10 肺部啰音消失时间排序概率图

Fig. 10 Probability rank of lung rales disappearance time

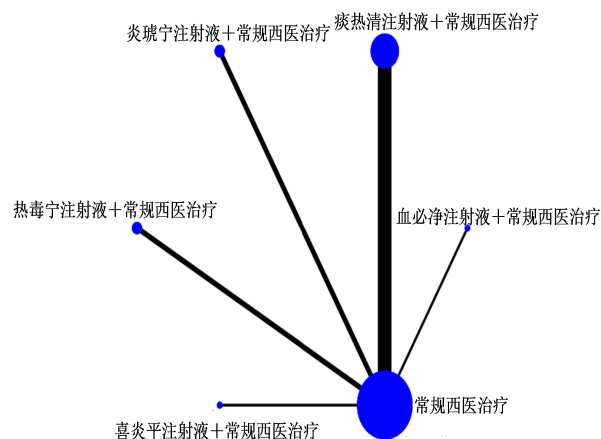


图11 肺部哮鸣音消失时间证据网络

Fig. 11 Evidence network of lung auscultation disappearance time

内多见^[40]。中医根据毛细支气管炎不同阶段特征认为该病属祖国医学的“喘证”“哮证”“肺炎喘嗽”及“马脾风”等^[41]。中医认为小儿为纯阳之体，外邪袭人，易从阳化热^[42]；小儿脾常不足，津液及精微物质输布失常，易生痰助湿^[43]；小儿肾常虚，肾气不足，不能温煦蒸化水湿，易助水液停聚^[44]；小儿肺常

不足，感受外邪，易致肺气郁闭，清肃之令不行，邪气因而从阳化热，形成痰热伏于肺，肺闭痰阻^[45]，从而出现咳嗽咳痰、喉间哮鸣、气促喘息等症状^[45]。故中医在辨证论治下多采用清热解毒、化痰平喘给予治疗^[46]。中药注射液作为一种现代中药剂型^[47]，具有多成分、多靶点、多途径、起效快的特点^[48]，既可以促进中药间相互配伍发挥出清热解毒作用以治标，又能提高机体自身的免疫能力以治本^[49]。痰热清注射液、炎琥宁注射液、热毒宁注射液、鱼腥草注射液、喜炎平注射液、血必净注射液是目前临床上常用于儿童毛细支气管炎的中药注射液，均具有清热解毒等作用。网状Meta分析作为传统Meta分析的延伸^[50]，可量化比较治疗同种疾病的不同干预措施，并对某一结局指标疗效进行统计分析^[51]。因此，本研究首次采用网状Meta分析比较6种中药注射液辅助治疗儿童毛细支气管炎的疗效，为临床合理用药提供可靠的医学证据。

本研究结果显示，在临床总有效率方面，与常规西医治疗相比，喜炎平注射液、炎琥宁注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液分别联合常规西医治疗均可显著提高临床总有效率，排序差异均有统计学意义。概率排序结果显示，喜炎平注射液成为最佳干预措施的可能性最大。针对儿童毛细支气管炎临床相关症状改善方面，在缩短喘憋时间方面，与常规西医治疗相比，喜炎平注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液分别联合常规西医治疗均可显著缩短喘憋时间，排序差异均有统计学意义。概率排序结果显示，喜炎平注射液成为最佳干预措施的可能性最大。在缩短咳嗽时间方面，与常规西医治疗相比，热毒宁注射液、痰热清注射液分别联合常规西医治疗均可显著缩短咳嗽消失时间，排序差异均有统计学意义。概率排序结果显示，热毒宁注射液成

表7 肺部哮鸣音消失时间的网状Meta分析

Table 7 Network Meta-analysis of lung auscultation disappearance time

干预措施	SMD(95%CI)					
	XYI+CT	RDI+CT	TRI+CT	XBI+CT	YHI+CT	CT
XYI+CT	0					
RDI+CT	-0.72(-2.47,1.03)	0				
TRI+CT	-1.02(-2.56,0.52)	-0.30(-1.48,0.88)	0			
XBI+CT	-1.05(-3.07,0.96)	-0.33(-2.09,1.43)	-0.03(-1.58,1.52)	0		
YHI+CT	-1.13(-2.88,0.62)	-0.41(-1.86,1.04)	-0.11(-1.29,1.07)	-0.08(-1.84,1.68)	0	
CT	-1.76(-3.18,-0.34)*	-1.04(-2.07,-0.01)*	-0.74(-1.33,-0.15)*	-0.71(-2.14,0.72)	-0.63(-1.66,0.40)	0

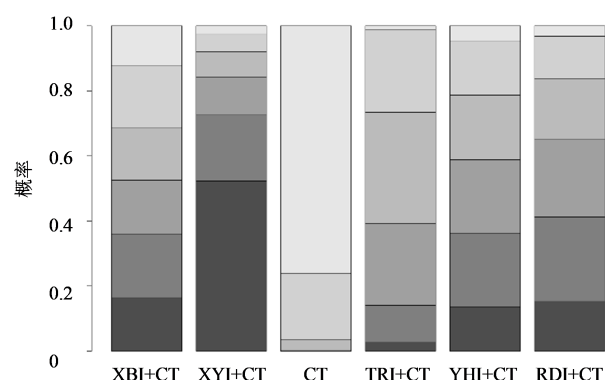
* $P<0.05$ 

图12 肺部哮鸣音消失时间排序概率图

Fig. 12 Probability rank of lung auscultation disappearance time

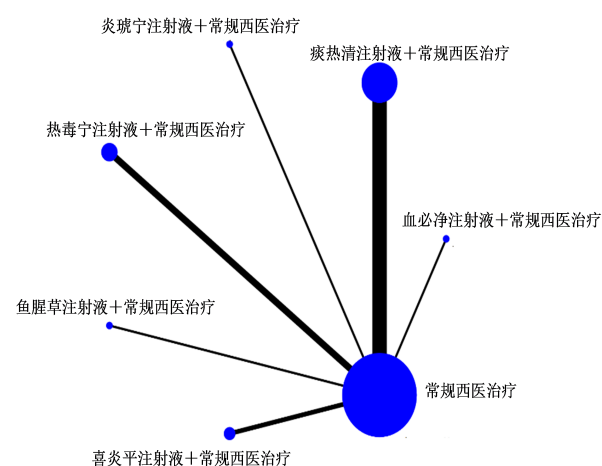


图13 平均住院时间证据网络

Fig. 13 Evidence network of mean hospital stay

为最佳干预措施的可能性最大。在缩短肺部啰音时间方面,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液、鱼腥草注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液分别联合常规西医治疗均可显著缩短肺部啰音消失时间,排序差异均有统计学意义。概率排序结果显示,喜炎平注射液成为最佳干预措施的可能性最大。在缩短肺部哮鸣音时间方面,与常规西医治疗相比,

喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液分别联合常规西医治疗均可显著缩短肺部哮鸣音消失时间,排序差异均有统计学意义,概率排序结果显示,喜炎平注射液成为最佳干预措施的可能性最大。在缩短住院时间方面,与常规西医治疗相比,喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液分别联合常规西医治疗均可显著缩短住院时间,排序差异均有统计学意义。概率排序结果显示,喜炎平注射液成为最佳干预措施的可能性最大。在不良反应方面,仅有2项研究报道2例试验组患者出现轻度的呕吐和腹泻,且不良反应经过对症治疗或停药后皆可自行缓解,无严重不良反应发生,表明中成药注射液的安全性较好。综上所述,喜炎平联合常规西医治疗在多项结局指标中排序第一,成为最优方案的可能性最大。喜炎平注射液的主要成分为穿心莲内酯磺化物,具有抗病毒、抗菌抗炎和退热等功效^[52],常在感染性疾病的早期和急性期使用。现代药理研究证明,穿心莲内酯具有解热、抗炎、增强免疫力和促进肾上腺皮质功能^[53]。体外研究表明,穿心莲内酯能在异源性物质刺激引起的免疫应答反应中干扰T细胞的激活,影响树突细胞(DCs)的成熟及其抗原提呈能力^[54]。同时也可以通过阻抑核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活减少细胞黏附分子E-选择素(E-selectin)表达及E-selectin介导的白细胞黏附^[55-56]。临床研究证实,使用穿心莲内酯磺化物可有效改善患者临床症状,改善血气指标、肺功能相关指标^[57]。

本研究通过网状Meta分析比较6种清热解毒类中药注射液联合常规西医治疗儿童毛细支气管炎的疗效和安全性,可为临床治疗提供一定的合理化、针对性、个体化选方用药的方案。喜炎平注射液联合常规西医治疗在各项结局指

表8 平均住院时间的网状Meta分析

Table 8 Network Meta-analysis of mean hospital stay

干预措施	SMD(95%CI)						
	XYI+CT	YHI+CT	RDI+CT	TRI+CT	YXI+CT	XBI+CT	CT
XYI+CT	0						
YHI+CT	-0.72(-2.62,1.19)	0					
RDI+CT	-0.91(-2.33,0.51)	-0.19(-1.99,1.60)	0				
TRI+CT	-1.04(-2.28,0.21)	-0.32(-1.99,1.34)	-0.13(-1.19,0.94)	0			
YXI+CT	-1.07(-3.00,0.86)	-0.35(-2.57,1.86)	-0.16(-1.98,1.65)	-0.03(-1.72,1.65)	0		
XBI+CT	-1.20(-3.09,0.68)	-0.49(-2.67,1.70)	-0.29(-2.06,1.48)	-0.16(-1.80,1.47)	-0.13(-2.33,2.07)	0	
CT	-1.81(-2.91, -0.71)*	-1.09(-2.65,0.46)	-0.90(-1.79,-0.01)*	-0.77(-1.36,-0.19)*	-0.74(-2.32,0.84)	-0.61(-2.14,0.92)	0

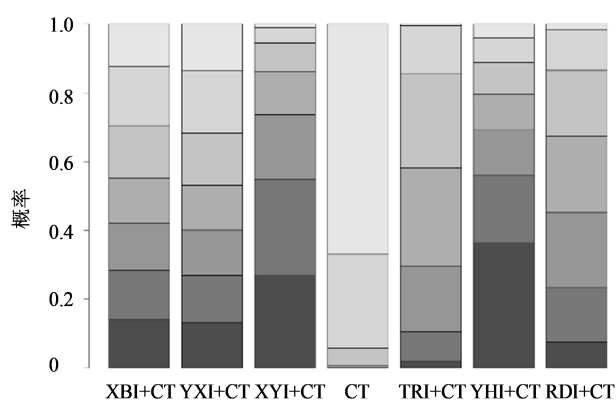
* $P < 0.05$ 

图14 平均住院时间排序概率图

Fig. 14 Probability rank of mean hospital stay

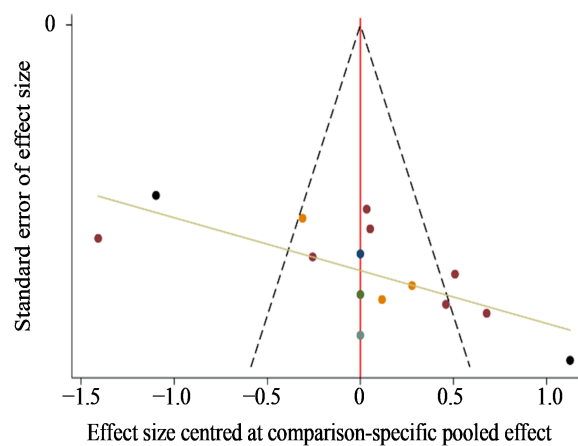


图15 临床有效率的漏斗图

Fig. 15 Funnel plot of Clinical effective rate

标中排序较靠前,成为最优方案的可能性最大。本研究仍存在以下局限性:①纳入文献质量偏低,且均为中文文献,大部分RCT未明确具体随机方法、分配隐藏与盲法。②纳入研究以短期小样本研究居多,缺乏大样本量的RCT,且研究缺乏完善的

随访流程。③纳入研究均为间接比较,缺乏不同中药注射液直接比较的证据。鉴于上述局限性,建议未来研究应在中医证候诊断标准的基础上规范治疗,开展大样本、多中心、双盲的中药注射液RCT加以验证,最大程度避免偏倚风险的发生,进而使最终的评价结果能有效指导临床选方用药,提供可靠的循证依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭磊,丁效国,杨丽,等. 过氧化氢酶基因多态性与婴幼儿呼吸道合胞病毒感染毛细支气管炎易感性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(5): 775-778.
Guo L, Ding X G, Yang L, et al. Association between catalase gene polymorphism and susceptibility to respiratory tract syncytial virus infection-induced bronchiolitis in infants [J]. Chin J Nosocomiol, 2022, 32 (5): 775-778.
- [2] 乔海范,韦祁山. 中西医预防儿童毛细支气管炎后喘息复发的治疗研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(22): 180-181.
Qiao H Y, Wei Q S. Research progress in the treatment of prevention of wheezing recurrence after bronchiolitis in children by traditional Chinese and Western medicine [J]. Electron J Pract Gynecol Endocrinol, 2020, 7(22): 180-181.
- [3] 王改梅. 毛细支气管炎后反复喘息的危险因素[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(4): 239-243.
Wang G M. Risk factors of recurrent wheezing after bronchiolitis [J]. Int J Pediatr, 2021, 48(4): 239-243.
- [4] 罗健. 重症毛细支气管炎的治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 742-745.
Luo J. Treatment for severe bronchiolitis [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(9): 742-745
- [5] 于兴梅,郝创利. 毛细支气管炎预后影响因素及出院后管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 745-749.

- Yu X M, Hao C L. Factors affecting prognosis of bronchiolitis in children and management after hospitalization [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(9): 745-749.
- [6] 何潇, 吴福玲. Th17/Treg 失衡与毛细支气管炎发病关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(37): 88-90.
He X, Wu F L. Research progress on the relationship between Th17/Treg imbalance and the pathogenesis of bronchiolitis [J]. Shandong Med J, 2018, 58(37): 88-90.
- [7] 殷勇, 陈健德. 儿童滤泡性细支气管炎的诊治现状 [J]. 医学综述, 2018, 24(14): 2705-2708, 2714.
Yin Y, Chen J D. Current diagnosis and treatment of follicular bronchiolitis in children [J]. Med Recapitulate, 2018, 24(14): 2705-2708, 2714.
- [8] 陆权. 关注儿童细支气管炎 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 886-889.
Lu Q. Paying attention to the bronchiolitis in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2017, 32(12): 886-889.
- [9] 杨男, 尚云晓. 毛细支气管炎与哮喘的关系 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 737-742.
Yang N, Shang Y X. Relationship between bronchiolitis and asthma [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(9): 737-742.
- [10] 邵海岩. 痰热清注射液治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(31): 217-218.
Shai H Y. Clinical efficacy of sputum thermoclear injection in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Guide China Med, 2017, 15(31): 217-218.
- [11] 张启梦. 多基因关联研究贝叶斯网状Meta分析方法比较研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
Zhang Q M. Study on comparison of Bayesian network Meta-analysis methods for polgene genetic association studies [D]. Shenyang: China Medical University, 2021.
- [12] Song F J, Xiong T B, Parekh-Bhurke S, et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: Meta-epidemiological study [J]. BMJ, 2011, 343: d4909.
- [13] 尚云晓. 小儿毛细支气管炎的诊断思路及治疗进展 [C]//第二十三次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编. 北京: 中国中西医结合学会, 2019: 54-64, 53.
Shang Y X. Diagnostic ideas and treatment progress of pediatric bronchiolitis [C]//Compilation of the 23rd National Conference on Pediatric Integrative Traditional Chinese and Western Medicine. Beijing: Chinese Society of Integrative Medicine, 2019: 54-64, 53.
- [14] 丁微珍. 血必净注射液辅助治疗小儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(6): 663.
Ding W Z. Observation of the efficacy of Xuebijing injection in the adjuvant treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2013, 20(6): 663.
- [15] 万政, 王忠平. 痰热清注射液治疗毛细支气管炎 54 例 [J]. 医药导报, 2007, 26(12): 1455-1456.
Wan Z, Wang Z P. Sputum heat clearing injection treated 54 cases of bronchiolitis [J]. Herald Med, 2007, 26(12): 1455-1456.
- [16] 何文红, 刘爱玲. 痰热清注射液佐治小儿毛细支气管炎 50 例临床观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2009, 11(18): 150.
He W H, Liu A L. Clinical observation of 50 cases of pediatric bronchiolitis treated with sputum thermoclear injection [J]. Chin Community Drs, 2009, 11(18): 150.
- [17] 侯建文. 炎琥宁联合细心脑治疗小儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(5): 334-335.
Hou J W. Observation of the efficacy of Yan Su Ning combined with careful brain in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Labeled Immunoassays Clin Med, 2010, 17(5): 334-335.
- [18] 侯春梅, 冯丕泰. 痰热清治疗小儿毛细支气管炎 83 例临床研究 [J]. 疾病监测与控制, 2015, 9(5): 338, 337.
Hou C M, Feng P T. A clinical study of 83 cases of sputum heat clearing in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. J Dis Monit Control, 2015, 9(5): 338, 337.
- [19] 冉伶, 刘文君. 痰热清注射液治疗小儿毛细支气管炎 58 例临床观察 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(11): 1201, 1224.
Ran L, Liu W J. Clinical observation of 58 cases of sputum thermoching injection in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. J Emerg Traditi Chin Med, 2006, 15(11): 1201, 1224.
- [20] 刘京涛. 痰热清治疗婴幼儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 临床医学, 2012, 32(9): 88-89.
Liu J T. Observation of the efficacy of sputum heat clearing in the treatment of bronchiolitis in infants and young children [J]. Clin Med, 2012, 32(9): 88-89.
- [21] 吴风栋, 洪国华, 陈坚强. 热毒宁注射液治疗婴幼儿毛细支气管炎 74 例疗效观察 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1464-1465.
Wu F D, Hong G H, Chen J Q. Efficacy of thermotoxic injection in the treatment of infant bronchiolitis in 74 cases [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(6): 1464-1465.
- [22] 徐凤洲, 王福美, 王小玲, 等. 鱼腥草注射液佐治小儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(10): 647-648.
Xu F Z, Wang F M, Wang X L, et al. Observation of the efficacy of Houttuynia cordata injection in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2002, 12(10): 647-648.
- [23] 文花, 刘小莉. 热毒宁注射液对婴幼儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 中外女性健康研究, 2015(19): 231, 229.

- Wen H, Liu X L. Observation of the efficacy of thermotoxic injection on bronchiolitis in infants and young children [J]. Women Health Res, 2015(19): 231, 229.
- [24] 李国峰. 热毒宁注射液治疗婴幼儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 916-917.
- Li G F. A study on the clinical effect of reduning injection on capillary bronchiolitis of infants [J]. Chin Gen Pract, 2011, 14(8): 916-917.
- [26] 杨晶, 李莉, 龙柳林. 痰热清注射液治疗小儿急性毛细支气管炎的效果分析 [J]. 当代护士: 学术版, 2011(12): 54-55.
- Yang J, Li L, Long L L. Analysis of the effect of sputum thermoclear injection in the treatment of acute bronchiolitis in children [J]. Mod Nurse, 2011(12): 54-55.
- [27] 杨波, 王辉. 痰热清注射液佐治毛细支气管炎的临床疗效 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(24): 3774-3775.
- Yang B, Wang H. Clinical efficacy of sputum thermoching injection in the treatment of bronchiolitis [J]. Mod Med Health, 2010, 26(24): 3774-3775.
- [28] 杨红霞, 杨平. 喜炎平治疗婴幼儿毛细支气管炎 130 例 [J]. 医学信息, 2014(12): 205-205, 206.
- Yang H X, Yang P. Xi Yanping treated 130 cases of bronchiolitis in infants and young children [J]. Med Inf, 2014(12): 205-205, 206.
- [29] 汪睿, 张颖, 黄永坤, 等. 痰热清注射液辅助治疗小儿毛细支气管炎的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 251-254.
- Wang R, Zhang Y, Huang Y K, et al. Clinical effect of Tanreqing Injection on infantile capillary bronchitis and the influence in serum inflammatory factors [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(2): 251-254.
- [30] 董建成, 裴淑丽, 段乃娟. 血塞通注射液治疗毛细支气管炎肺功能变化的观察 [J]. 中国医药, 2008, 3(8): 458-459.
- Dong J C, Pei S L, Duan N J. Observation of changes in lung function in the treatment of bronchiolitis with blood plug injection [J]. China Med, 2008, 3(8): 458-459.
- [31] 杨梅玲. 喜炎平注射液佐治婴幼儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 中医学报, 2011, 26(3): 365-366.
- Yang M L. Curative effect of Xiyanping injection adjuvant therapy infant capillary bronchitis [J]. China J Chin Med, 2011, 26(3): 365-366.
- [32] 沈悦, 董维晶. 热毒宁注射液治疗重症小儿毛细支气管炎 75 例疗效观察 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014 (21): 50-51.
- Shen Y, Dong W J. The efficacy of thermotoxic injection in the treatment of severe pediatric bronchiolitis in 75 cases [J]. Chin Pract J Rural Dr, 2014(21): 50-51.
- [33] 蒋锴. 热毒宁注射液治疗 45 例小儿毛细支气管炎的随机对照临床观察 [J]. 中国保健营养, 2013(12): 395-395, 396.
- Jiang K. Randomized controlled clinical observation of thermotoxic injection in the treatment of 45 cases of pediatric bronchiolitis [J]. China Health Nutr, 2013(12): 395-395, 396.
- [34] 赵小月. 喜炎平佐治婴幼儿毛细支气管炎疗效分析 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(6): 33-34.
- Zhao X Y. Analysis of the efficacy of Xiyanping in the treatment of bronchiolitis in infants and young children [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2013, 35(6): 33-34.
- [35] 赵振河, 杨巨庆, 李亚杰. 鱼腥草注射液治疗小儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 中医药学报, 2005, 33(3): 21.
- Zhao Z H, Yang J Q, Li Y J. Observation of the efficacy of houttuynia cordata injection in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2005, 33(3): 21.
- [36] 赵诗伟. 热毒宁注射液对婴幼儿毛细支气管炎的治疗效果观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(44): 83.
- Zhao S W. Observation of the therapeutic effect of thermotoxic injection on bronchiolitis in infants and young children [J]. World Latest Med Inf, 2015, 15(44): 83.
- [37] 郑月琳. 痰热清辅助治疗小儿毛细支气管炎疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2008, 8(4): 65-66.
- Zheng Y L. Observation of the efficacy of sputum heat clearing in the adjuvant treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2008, 8(4): 65-66.
- [38] 顾俊, 陈熊秀, 高琳. 痰热清注射液治疗毛细支气管炎临床观察 [J]. 基层医学论坛, 2007, 11(9): 857-857.
- Gu J, Chen X X, Gao L. Clinical observation of sputum heat clear injection in the treatment of bronchiolitis [J]. Med Forum, 2007, 11(9): 857-857.
- [39] 叶进, 张永春, 吴艳明, 等. 痰热清注射液治疗小儿毛细支气管炎 40 例 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(3): 239-241.
- Ye J, Zhang Y C, Wu Y M, et al. Efficacy of Tanreqing injection in the treatment of 40 children with bronchiolitis [J]. Chin J New Drugs, 2011, 20(3): 239-241.
- [40] 肖赞鹏, 井夫杰. 中西医治疗毛细支气管炎临床研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(1): 121-124.
- Xiao Y P, Jing F J. Clinical research progress of Chinese and western medicine in the treatment of bronchiolitis [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2020, 32(1): 121-124.
- [41] 史曼曼, 周峰然. 小儿毛细支气管炎的中医治疗进展 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(11): 215-217.
- Shi M M, Zhou F R. Progress in TCM treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2021, 37(11): 215-217.
- [42] 陈娟, 程申, 王远照, 等. 俞景茂教授治疗婴幼儿毛细支气管炎经验 [J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(6): 7-9.
- Chen J, Cheng S, Wang Y Z, et al. Experience of professor YU Jingmao in the treatment of infantile bronchiolitis [J]. J

- Pediatr Tradit Chin Med, 2020, 16(6): 7-9.
- [43] 王晓敏, 张迎春, 姚国晋. 胡成群教授应用中医学理论辨治小儿急性毛细支气管炎(痰热闭肺型)的临床经验[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 484-485.
- Wang X M, Zhang Y C, Yao G J. Professor Hu Chengqun's clinical experience in treating acute bronchiolitis in children (phlegm-heat closed lung type) with TCM theory [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(2): 484-485.
- [44] 徐志红. 青金栀汤对急性毛细支气管炎患儿肺功能的影响[J]. 光明中医, 2021, 36(10): 1641-1644.
- Xu Z H. Effect of Qingjinzhi decoction on pulmonary function in children with acute bronchiolitis [J]. Guangming J Chin Med, 2021, 36(10): 1641-1644.
- [45] 王琳, 丁忠莲, 刘东英. 小儿肺热咳喘颗粒治疗毛细支气管炎婴幼儿疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(3): 89-91.
- Wang L, Ding Z L, Liu D Y. Analysis of Xiao'er Feire Kechuan Granule for 41 cases of infants with bronchiolitis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2022, 49(3): 89-91.
- [46] 吕鹏宇. 小儿毛细支气管炎病原学与中医证型的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- Lyv P Y. Study on the relationship between etiology and TCM syndrome types of bronchiolitis in children [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [47] 任鹏, 曹璐, 赵信科, 等. 中药注射液治疗高血压病出血的网状Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3637-3647.
- Ren P, Cao L, Zhao X K, et al. Network Meta-analysis of Chinese medicine injections in treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(13): 3637-3647.
- [48] 尹聪, 程静, 孙辉, 等. 中药注射液治疗不稳定型心绞痛对患者血脂水平影响系统评价和网状Meta分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 179-189.
- Yin C, Cheng J, Sun H, et al. Effect of traditional Chinese medicine injection for unstable angina pectoris on blood lipid level: Systematic review and network meta-analysis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(8): 179-189.
- [49] 陈超凡, 胡华, 关卓杰, 等. 急性脑梗死血管再通后中药注射液早期干预的安全性及疗效评价研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 16-19.
- Chen C F, Hu H, Guan Z J, et al. Research thoughts on safety and efficacy evaluation of early intervention of traditional Chinese medicine injection after recanalization of acute cerebral infarction [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2022, 36(3): 16-19.
- [50] 刘慧, 夏伟, 陈大中, 等. 康复新液治疗糜烂性胃炎的网状Meta分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(3): 364-369, 373.
- Liu H, Xia W, Chen D Z, et al. Kangfuxin liquid in the treatment of erosive gastritis: A network meta-analysis [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2022, 22(3): 364-369, 373.
- [51] 韩俊伟, 李元平, 程瑶, 等. 血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂致肿瘤患者发生严重胃肠道事件风险的网状meta分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(3): 130-138.
- Han J W, Li Y P, Cheng Y, et al. Risk of severe gastrointestinal events in patients with cancer caused by vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A network meta-analysis [J]. Adverse Drug React J, 2022, 24(3): 130-138.
- [52] Guo W J, Liu W, Chen G, et al. Water-soluble andrographolide sulfonate exerts anti-sepsis action in mice through down-regulating p38 MAPK, STAT3 and NF- κ B pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 613-619.
- [53] Gao J H, Cui J, Zhong H Q, et al. Andrographolide sulfonate ameliorates chronic colitis induced by TNBS in mice via decreasing inflammation and fibrosis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 83: 106426.
- [54] Liu W, Guo W J, Guo L L, et al. Andrographolide sulfonate ameliorates experimental colitis in mice by inhibiting Th1/Th17 response [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(2): 337-345.
- [55] Gao F, Liu X, Shen Z Y, et al. Andrographolide sulfonate attenuates acute lung injury by reducing expression of myeloperoxidase and neutrophil-derived proteases in mice [J]. Front Physiol, 2018, 9: 939.
- [56] 蔡楠, 李云鹃, 周桂荣, 等. 穿心莲内酯类制剂抗新型冠状病毒肺炎的相关理论依据和作用特点[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1159-1166.
- Cai N, Li Y J, Zhou G R, et al. Theoretical basis and effect characteristics of andrographolide against COVID-19 [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2020, 51(5): 1159-1166.
- [57] 张云霞, 王征军, 阮联英, 等. 血清hs-CRP、PCT及T细胞亚群在支原体肺炎中的表达及穿心莲内酯磺化物干预的临床疗效[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 255-258.
- Zhang Y X, Wang Z J, Ruan L Y, et al. Expressions of serum hs-CRP, PCT and T cell subsets in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and clinical efficacy of andrographolide sulfonate intervention [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(4): 255-258.

[责任编辑 刘东博]