

## 【循证研究】

## 童康片治疗儿童反复呼吸道感染的Meta分析

林绿萍<sup>1</sup>, 李钰萍<sup>1</sup>, 覃事红<sup>2</sup>, 刘晓芳<sup>3\*</sup>

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 东营市河口区人民医院, 山东 东营 257200

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

**摘要:** **目的** 分析评价童康片单用及联合化学药治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效及安全性。**方法** 使用计算机对中英文数据库, 包括中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Cochrane Library、PubMed 和 Web of Science 进行文献检索, 收集各数据库建库起至 2022 年 12 月 2 日童康片单用及联合化学药治疗儿童反复呼吸道感染的临床随机对照试验 (RCT), 使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 项 RCTs, 包括 1 411 例患儿。Meta 分析结果显示: 试验组总有效率高于对照组 [RR=1.25, 95%CI (1.19, 1.31),  $P<0.000\ 01$ ], 且童康片单用及联合化学药的差异没有统计学意义; 治疗后两组免疫球蛋白 IgA [MD=-0.05, 95%CI (-0.48, 0.37),  $P=0.80$ ]、IgG [MD=-0.16, 95%CI (-0.95, 0.62),  $P=0.68$ ]、IgM [MD=0.02, 95%CI (-0.32, 0.37),  $P=0.90$ ]、不良反应率 [RR=0.80, 95%CI (0.23, 2.80),  $P=0.73$ ] 比较, 差异无统计学意义。**结论** 童康片可提高治疗儿童反复呼吸道感染的疗效, 且单用或联合化学药对其有效率影响不大, 对 IgA、IgG、IgM 及不良反应发生情况没有明显影响。

**关键词:** 童康片; 儿童反复呼吸道感染; 免疫球蛋白; Meta 分析; 随机对照试验

**中图分类号:** R287.5; R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 03-0653-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.026

## Meta-analysis of Tongkang Tablets in treatment of recurrent respiratory tract infections in children

LIN Lüping<sup>1</sup>, LI Yuping<sup>1</sup>, QIN Shihong<sup>2</sup>, LIU Xiaofang<sup>3</sup>

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Dongying Hekou District People's Hospital, Dongying 257200, China

3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

**Abstract: Objective** To analyze and evaluate the clinical efficacy and safety of Tongkang Tablets alone and in combination with chemical drugs in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children. **Methods** Data were electronically searched from CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database, Cochrane Library, PubMed and Web of Science, from the date of establishment to December 2, 2022, for the randomized controlled trial (RCT) of Tongkang Tablets alone and in combination with chemical drugs in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children, and analyzed the data using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 13 RCTs involving 1 411 children were included. The Meta-analysis results showed that the total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group [RR = 1.25, 95%CI (1.19, 1.31),  $P < 0.000\ 01$ ], and the difference between Tongkang Tablets alone and combined chemical drugs was not statistically significant. After treatment, the two groups of immunoglobulins IgA [MD = -0.05, 95%CI (-0.48, 0.37),  $P = 0.80$ ], IgG [MD = -0.16, 95%CI (-0.95, 0.62),  $P = 0.68$ ], IgM [MD = 0.02, 95%CI (-0.32, 0.37),  $P = 0.90$ ], adverse reaction rate [RR = 0.80, 95%CI (0.23, 2.80),  $P = 0.73$ ] were compared, the difference was not statistically significant. **Conclusion** Tongkang Tablets can improve the efficacy of treating recurrent respiratory tract

收稿日期: 2022-12-12

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (82004422)

第一作者: 林绿萍, 硕士, 研究方向为中西医结合儿科。E-mail: llp2725@163.com

\*通信作者: 刘晓芳, 女, 医学博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合儿科。E-mail: liuxiaofang1226@163.com

infections in children, and the efficacy of single or combined chemical drugs has little effect, and there is no significant effect on the occurrence of IgA, IgG, IgM and adverse reactions.

**Key words:** Tongkang Tablets; recurrent respiratory tract infections in children; immunoglobulins; Meta-analysis; randomized controlled trial

反复呼吸道感染(RRTIs)是儿科常见病种,发病率约为20%<sup>[1]</sup>,其影响患儿生活质量、生长发育,且由于病因较为复杂,部分患儿病情迁延不愈或反复发作,严重者可合并心肌炎、肾炎、脓毒血症等疾病,对患儿健康造成严重危害<sup>[2]</sup>。为减轻患者负担及减轻医疗压力,除急性感染期给予患儿对症、抗感染等常规治疗外,平时可增加运动等生活干预、药物预防、接种疫苗等措施以预防患儿呼吸道感染,减少发作次数及降低严重程度。

童康片是儿科临床治疗RRTIs的常用中成药,口感佳,服用简便,患儿易于接受。该药是在玉屏风散组方基础上加入山药、牡蛎和陈皮,通过补肺固表、健脾益胃的作用减少患儿呼吸道感染发作次数<sup>[3]</sup>。临床已开展多项关于童康片单用及联合化学药治疗儿童RRTIs的研究,结果表明疗效确切,具备临床应用价值<sup>[4-6]</sup>。但目前尚缺少对该药的系统评价,虽然单个临床试验的结果有效,但由于试验均为小样本研究,而Meta分析通过汇合多个试验并统一分析,可以提高检验效能,从而提高数据的可靠性。为了探究童康片单用及联合化学药治疗儿童RRTIs的疗效及安全性,现收集有关童康片单用及联合化学药治疗儿童RRTIs的临床随机对照试验(RCT)做进一步分析,为临床更加合理地使用该药提供循证依据。

## 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RCT。

**1.1.2 研究对象** RRTIs患儿,年龄限定为14周岁以下,不限定性别及种族。

**1.1.3 干预措施** 试验组用药为童康片,可联用化学药;对照组为化学药或常规治疗。两组均不可联用其他中药或中成药制剂;两组在急性感染期可使用西医常规治疗,如抗感染、退热等对症治疗。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标为总有效率,总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数,病情缓解的评价指标为1段时间内呼吸道感染发作次数,如半年、1年或以上(即随访结果);次要结局指标为治疗后血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平。安全性指标为不良反应率。

### 1.2 文献排除标准

非临床RCT文献;重复发表的研究(保留第1篇)或数据重复的研究(保留数据最全的1篇);数据有缺失或错误而无法分析的文献;无法获取全文的文献;患者合并厌食、哮喘等其他疾病的研究;治疗组合并其他中医药疗法的研究。

### 1.3 检索策略

计算机检索中文学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane Library、PubMed和Web of Science中童康片单用及联合化学药治疗儿童RRTIs的临床RCT文献,检索时限为各数据库建库起至2022年12月2日,中文检索词为“童康片、儿童、反复呼吸道感染”;英文检索词为:Tongkang Tablets、children、cough variant asthma。

### 1.4 资料提取

由2名研究人员独立根据纳排标准、Note Express软件筛选文献,并用自制信息提取表提取文献信息,最终交叉核对,遇分歧与第三方裁定。信息提取表主要内容包括:(1)纳入文献的基本信息,如第一作者、发表年份、试验时间等;(2)纳入患儿的基本特征,如样本量、平均年龄、男女比例、病程等;(3)研究设计类型及方法学特征;(4)结局指标及不良反应。

### 1.5 文献的质量评价

文献的质量评价使用Cochrane风险偏倚评价工具5.1.0版<sup>[7]</sup>,由两名研究者独立对以下每个条目作出“高风险”“低风险”“风险未知”的评价:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)对研究者和受试者实施盲法;(4)对结局指标评价实施盲法;(5)结果数据完整性;(6)选择性报告研究结果;(7)其他偏倚来源。

### 1.6 统计学分析

Meta分析采用RevMan 5.4软件。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(95%CI)、计量资料采用均数差(MD)及其95%CI评价。用 $I^2$ 统计量评估统计学异质性,同质性较佳( $P \leq 50\%$ )时采用固定效应模型进行分析;异质性较大( $P > 50\%$ )时

采用随机效应模型进行分析。结果分析纳入10篇以上文献时使用漏斗图分析发表偏倚。

**1.6.1 敏感性分析** 用于评价Meta分析结果的稳定性与可靠性,当合并结果异质性较高时进行敏感性分析以寻找异质性来源,具体包括核查原始数据、剔除部分研究等以分析其可能影响结果稳定性与真实性的主要因素,以增加合并结果的可信度。当剔除对偏倚影响较大的研究后剩余文献的合并结果无明显变化则提示虽然异质性大,但结果稳定,结论的可信度较高;若变化明显则提示结果不稳定,结论的可信度较低。

**1.6.2 亚组分析** 当出现某一因素可能导致各研究间较大异质性时进行亚组分析,如试验组与对照组的干预差异可能导致异质性较大,将结果根据干预差异行亚组分析,可提高结果可信度。本研究探究童康片单用及联合化学药对儿童RRTIs的治疗效果,单个试验分析,其试验组及对照组变量单一,具可比性。但总体而言则变量可细分为2种情况:童康片、童康片+化学药,为提高本系统评价结果的可信度,特按试验组与对照组组间变量情况将结果分亚组进行分析:亚组1试验变量为童康片,即“童康片亚组”;亚组2试验变量为童康片+化学药,即“童康片+化学药亚组”。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初步检索得到相关文献88篇,其中CNKI数据库28篇、VIP数据库21篇、万方数据库20篇、CBM数据库19篇、Cochrane Library 0篇、PubMed 0篇、Web of Science 0篇。去重后剩余37篇,阅读标题、摘要后排除16篇(非RCT 2篇、干预措施不符合要求11篇、合并厌食或哮喘的2篇、非反复呼吸道感染1篇),剩余21篇。进一步阅读全文后排除8篇(无法获取全文1篇、数据错误无法分析1篇、干预措施不符合要求1篇、未明确提及随机的5篇),最终纳入13篇发表于2009—2019年的临床RCTs<sup>[8-20]</sup>,均为中文文献。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的13项RCTs<sup>[8-20]</sup>,其中1项研究<sup>[14]</sup>为多中心RCT,其余研究均为单中心RCT;共1411例RRTIs患儿;每组患儿数量24~107例;年龄范围为1~14岁,多为3岁;病程为0.5~3年,多为2年。4项研究<sup>[8-10,15]</sup>没有合并常规治疗(即急性感染期使用抗感染、退热等对症治疗),其余都合并了常规治疗。多数研究为口服给药,仅1项<sup>[15]</sup>为im卡介菌多

糖核酸注射液。

13项研究<sup>[8-20]</sup>中各研究试验组与对照组变量单一,具有可比性。细分变量包括2种情况:童康片、童康片+化学药。其中8项研究<sup>[8-15]</sup>试验组干预措施为使用童康片,分为“童康片亚组”;5项研究<sup>[16-20]</sup>试验组干预措施为使用童康片+化学药,分为“童康片+化学药亚组”,化学药的具体使用情况为3项RCTs<sup>[16-18]</sup>使用维生素D,1项RCT<sup>[19]</sup>使用泛福舒,1项RCT<sup>[20]</sup>使用葡萄糖酸锌。纳入研究基本信息见表1。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价

张淑冬<sup>[8]</sup>、丁丽霞<sup>[10]</sup>、李涛等<sup>[19]</sup>的研究描述随机方法为随机数字表法,为低偏倚风险,其余10个研究均未描述具体随机方法,偏倚风险不明确。13个研究<sup>[8-20]</sup>均未描述分配隐藏情况,偏倚风险不明确。师长丽<sup>[14]</sup>的研究描述盲法使用情况为双盲法,则其对实施者及参与者的盲法为低偏倚风险、对结局评估者的盲法为高偏倚风险,其余12项研究均未提及盲法使用情况,偏倚风险不明确。1项研究<sup>[14]</sup>提及患者脱落情况(试验组脱落4例、对照组脱落5例),为低偏倚风险,其余12项研究均未提及患者脱落情况,偏倚风险不明确。13项研究均不明确是否存在选择性报告研究结果,偏倚风险不明确。各研究组间基线情况一致。具体偏倚风险评价结果见图1、2。

### 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 总有效率** 共纳入12项研究<sup>[8-16,18-20]</sup>,异质性检验结果表明各试验间同质性较好( $P=0.44$ 、 $I^2=0$ ),亚组间同质性较好( $P=0.40$ 、 $I^2=0$ ),使用固定效应模型进行分析,见图3。结果显示试验组总有效率高于对照组[RR=1.25, 95%CI(1.19, 1.31),  $P<0.000\ 01$ ],提示童康片可减少RRTIs患儿的呼吸道感染发作次数,且是否联用化学药的疗效差异不明显。

**2.4.2 治疗后IgA水平** 共纳入5项研究<sup>[9,13,17-19]</sup>,异质性检验结果表明各试验间存在异质性( $P<0.000\ 01$ 、 $I^2=98\%$ ),使用随机效应模型进行分析,见图4。治疗后两组IgA没有明显变化[MD=-0.05, 95%CI(-0.48, 0.37),  $P=0.80$ ]。

亚组分析:亚组间存在异质性( $P=0.14$ 、 $I^2=53.4\%$ ),提示试验组的干预差异可能为异质性来源之一。童康片亚组可提高治疗后IgA水平[MD=0.34, 95%CI(0.24, 0.44),  $P<0.000\ 01$ ]。童康片+化学药亚组[MD=-0.34, 95%CI(-0.48, 0.37),  $P=$

表1 纳入研究基本信息  
Table 1 Basic information of included studies

| 纳入研究                | 组别 | n/例 | 年龄/岁       | 干预措施                                                                       | 疗程 | 结局指标 |
|---------------------|----|-----|------------|----------------------------------------------------------------------------|----|------|
| 张淑冬 <sup>[8]</sup>  | 对照 | 24  | 2.6        | 匹多莫德每次0.4 g、每日2次,半月后每日0.4 g                                                | 3月 | ①②   |
| 2019                | 试验 | 24  | 2.5        | 对照组+童康片每次3~4片,每日3次                                                         |    |      |
| 范玉枝 <sup>[9]</sup>  | 对照 | 29  | 1.48±0.41  | 匹多莫德每次0.4 g,每日2次,半月后每日0.4 g                                                | 3月 | ①②   |
| 2017                | 试验 | 29  | 1.41±0.35  | 对照组+童康片每次3~4片,每日3次                                                         |    |      |
| 丁丽霞 <sup>[10]</sup> | 对照 | 107 | 3.6±0.5    | 匹多莫德每次0.4 g,每日2次,半月后每日0.4g                                                 | 3月 | ①    |
| 2015                | 试验 | 107 | 3.4±0.4    | 对照组+童康片每次2片,每日2~4次                                                         |    |      |
| 武国霞 <sup>[11]</sup> | 对照 | 40  | 3.5        | 匹多莫德,每次0.4 g,2次每日,半月后每日0.4 g+常规治疗                                          | 2月 | ①    |
| 2012                | 试验 | 40  | 3.5        | 对照组+童康片口服,每次2片,每日2~4次                                                      |    |      |
| 李香玉 <sup>[12]</sup> | 对照 | 32  | 1.54±0.42  | 匹多莫德口服,0.4 g每次,2次每日,半月后改为0.4 g每日+常规治疗                                      | 3月 | ①②   |
| 2011                | 试验 | 36  | 1.42±0.4   | 对照组+童康片口服,3~4片每次,每日4次                                                      |    |      |
| 兰常肇 <sup>[13]</sup> | 对照 | 60  | 3.6±2.0    | 常规治疗                                                                       | 3月 | ①②   |
| 2014                | 试验 | 60  | 3.9±1.6    | 对照组+童康片,≤1岁每次1片、1~3岁每次2片、3~7岁每次3片、均每日2次                                    |    |      |
| 师长丽 <sup>[14]</sup> | 对照 | 45  | 3.30±0.974 | 童康片模拟剂,1~3岁每次3片,3~7岁每次5片;每日2次+常规治疗                                         | 2月 | ①③   |
| 2012                | 试验 | 50  | 3.20±1.016 | 童康片,1~3岁每次3片,3~7岁每次5片;每日2次+常规治疗                                            |    |      |
| 张凤莲 <sup>[15]</sup> | 对照 | 50  | 3.2        | im卡介菌多糖核酸,2岁以下每次0.25 mg、2岁以上每次0.5 mg,均每周2次                                 | 2月 | ①③   |
| 2009                | 试验 | 58  | 3.2        | 对照组+童康片,3岁以下每次3片,3~5岁每次4片,均每日2次                                            |    |      |
| 李爱军 <sup>[16]</sup> | 对照 | 60  | 1.1±0.7    | 常规治疗                                                                       | —  | ①    |
| 2017                | 试验 | 60  | 1.4±0.5    | 对照组+童康片,1岁以下每次1片、3岁以下每次2片、均每日2次+维生素D每次400 mg,每日1次                          |    |      |
| 刘春晓 <sup>[17]</sup> | 对照 | 60  | 8.7        | 常规治疗                                                                       | 1月 | ②    |
| 2016                | 试验 | 60  | 8.7        | 对照组+童康片,3岁以下每次2片,每日2次;4~7岁每次3片,每日2次;8~14岁,每次3片,每日3次+维生素D每次400 mg,每日1次      |    |      |
| 王贤法 <sup>[18]</sup> | 对照 | 100 | 3.7±2.2    | 常规治疗                                                                       | 1月 | ①②③  |
| 2012                | 试验 | 100 | 3.9±2.0    | 对照组+童康片,1岁以下每次1片、2~3岁每次2片、4~7岁每次3片,均每日2次;8岁~12岁每次3片,3次每日+维生素D每次400 mg,每日1次 |    |      |
| 李涛 <sup>[19]</sup>  | 对照 | 47  | 3.4±1.3    | 常规治疗                                                                       | 1月 | ①②   |
| 2018                | 试验 | 47  | 3.3±1.3    | 对照组+童康片每次2片,每日2~4次+泛福舒每日3.5 mg,连服10 d,间断20 d                               |    | ③④   |
| 李瑾 <sup>[20]</sup>  | 对照 | 40  | 3.5±2.2    | 常规治疗                                                                       | 1月 | ①③   |
| 2011                | 试验 | 46  | 3.3±2.4    | 对照组+童康片,3岁以下每次2片、3~6岁每次3片,均每日2次+葡萄糖酸锌                                      |    |      |

①-疗效;②-免疫球蛋白水平;③-不良反应;④-随访结果

①-curative effect; ②-immunoglobulin level; ③-drug adverse reaction; ④-follow-up results

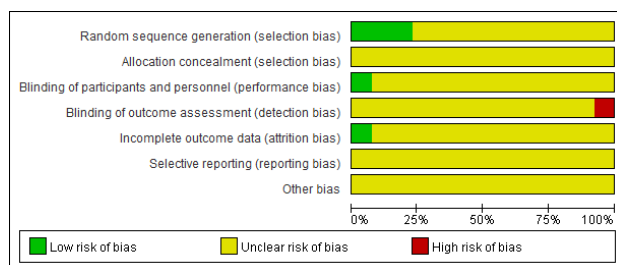


图1 纳入研究偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

0.46],说明试验组与对照组比较,对治疗后IgA水平影响没有明显差异。

敏感性分析:童康片+化学药亚组的组内异质

性较大( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2 = 99\%$ ),核对数据无误后剔除李涛的研究。结果显示剔除李涛等<sup>[19]</sup>的研究后童康片+化学药亚组组内同质性佳( $P = 1.00$ ,  $I^2 = 0$ ),提示该研究可能为异质性来源。剔除李涛等<sup>[19]</sup>的研究后,治疗后2组IgA没有明显变化[MD = -0.18, 95%CI(-0.76, 0.39),  $P = 0.53$ ],剔除前后结果变化不明显,提示结果较稳定;童康片+化学药亚组可降低治疗后IgA数值[MD = -0.73, 95%CI(-0.89, -0.57),  $P < 0.000\ 01$ ],剔除前后结果变化明显,提示结果不稳定。

2.4.3 治疗后IgG水平 共纳入5项RCTs<sup>[9,13,17-19]</sup>,

|          | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| 丁丽霞 2015 | ●                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 兰常肇 2014 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 刘春晓 2016 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 师长丽 2012 | ?                                           | ?                                       | ●                                                         | ●                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 张凤莲 2009 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 张淑冬 2019 | ●                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 李涛 2018  | ●                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 李爱军 2017 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 李瑾 2011  | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 李香玉 2011 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 武国霞 2012 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 王贤法 2012 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |
| 范玉枝 2017 | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | ?                                        | ?                                    | ?          |

图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

异质性检验结果表明各试验间存在异质性 ( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2 = 97\%$ ), 使用随机效应模型进行分析, 见图5。结果显示治疗后两组 IgG 水平没有明显变化 [ $MD = -0.16$ ,  $95\%CI(-0.95, 0.62)$ ,  $P = 0.68$ ]。

亚组分析: 亚组间存在异质性 ( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2 = 96.9\%$ ), 提示试验组的干预差异可能为异质性来源。其中童康片亚组可提高治疗后 IgG 水平 [ $MD = 1.55$ ,  $95\%CI(0.82, 2.28)$ ,  $P < 0.000\ 1$ ]; 童康片+化学药亚组可降低治疗后 IgG 水平 [ $MD = -1.24$ ,  $95\%CI(-1.85, -0.62)$ ,  $P < 0.000\ 1$ ,  $P < 0.000\ 1$ ]。

敏感性分析: 童康片+化学药亚组组内异质性较大 ( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2 = 96\%$ ), 核对数据无误后剔除李涛。结果显示剔除李涛等<sup>[19]</sup>的研究后童康片+化学药亚组组内同质性佳 ( $P = 1.00$ ,  $I^2 = 0$ ), 提示李涛等<sup>[19]</sup>的研究可能为异质性来源。剔除该项研究后, 治疗后两组 IgG 没有明显变化 [ $MD = -0.65$ ,  $95\%CI(-1.38, 0.07)$ ,  $P = 0.08$ ], 剔除前后结果变化不明显, 提示结果较稳定; 童康片+化学药亚组可降低治疗后 IgG 数值 [ $MD = -1.91$ ,  $95\%CI(-2.01, -1.81)$ ,  $P < 0.000\ 01$ ], 剔除前后结果变化不明显, 提示结果稳定。

**2.4.4 治疗后 IgM** 纳入 5 项 RCTs<sup>[9, 13, 17-19]</sup>, 异质性检验结果表明各试验间存在异质性 ( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2 = 98\%$ ), 使用随机效应模型进行分析, 见图6。结果显示试验组与对照组治疗后 IgM 没有明显变化 [ $MD = 0.02$ ,  $95\%CI(-0.32, 0.37)$ ,  $P = 0.90$ ]。亚组间同质性佳 ( $P = 0.26$ ,  $I^2 = 20.2\%$ ), 提示干预差异并不是异质性主要来源。IgM 为早期感染指标, 可能与患儿留取样本时潜在感染情况密切相关, 故可能造成异质性来源。

**2.4.5 不良反应发生率** 共 5 项 RCTs<sup>[14-15, 18-20]</sup>提及

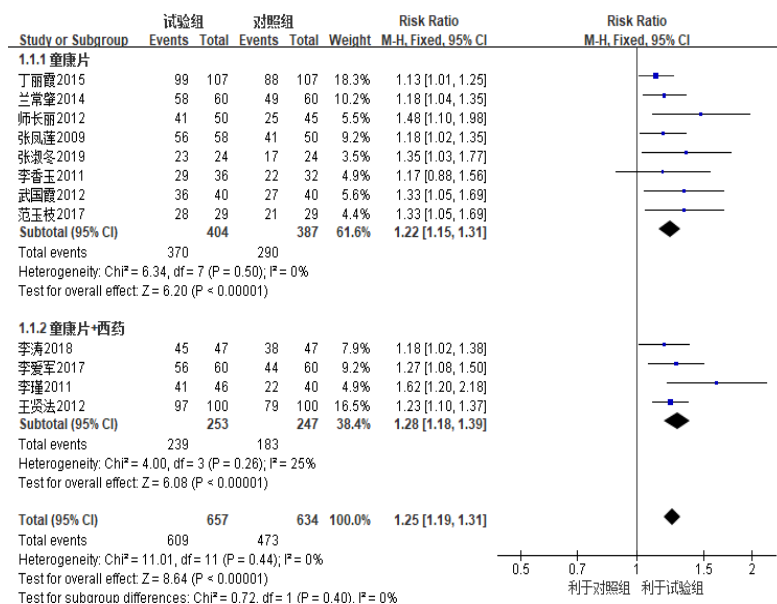


图3 总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in total effective rate

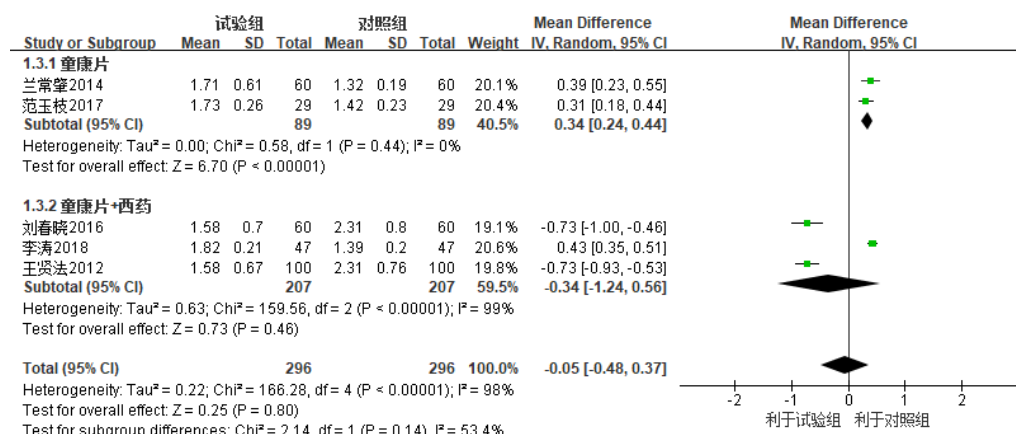


图4 治疗后IgA的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in IgA after treatment

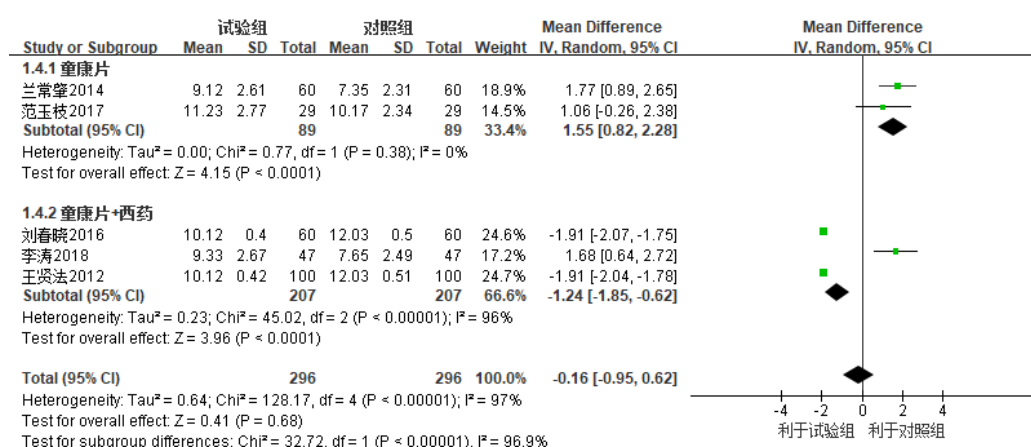


图5 治疗后IgG的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in IgG after treatment

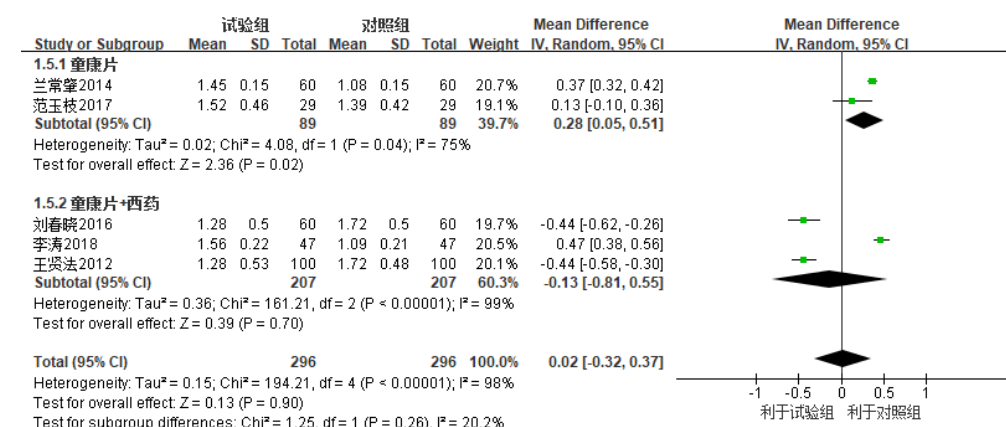


图6 治疗后IgM的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in IgM after treatment

不良反应发生情况,其中4项研究<sup>[14-15,18,20]</sup>中试验组及对照组均未发生不良反应,李涛等<sup>[19]</sup>的研究提及试验组(童康片+细菌溶解产物+常规治疗)出现腹泻2例、恶心2例,不良反应率为8.51%,对照组(常规治疗)出现腹泻3例、恶心1例、轻度贫血1例,不良反应率为10.64%。分析结果,见图7。结果

提示两组的不良反应率没有差异 $[RR=0.80, 95\%CI(0.23, 2.80), P=0.73]$ ,两组的安全性相近。

## 2.5 发表偏倚

对纳入研究的总有效率进行发表偏倚评价,各研究点均位于漏斗图的上方,基本左右对称,提示不存在发表偏倚,见图8。

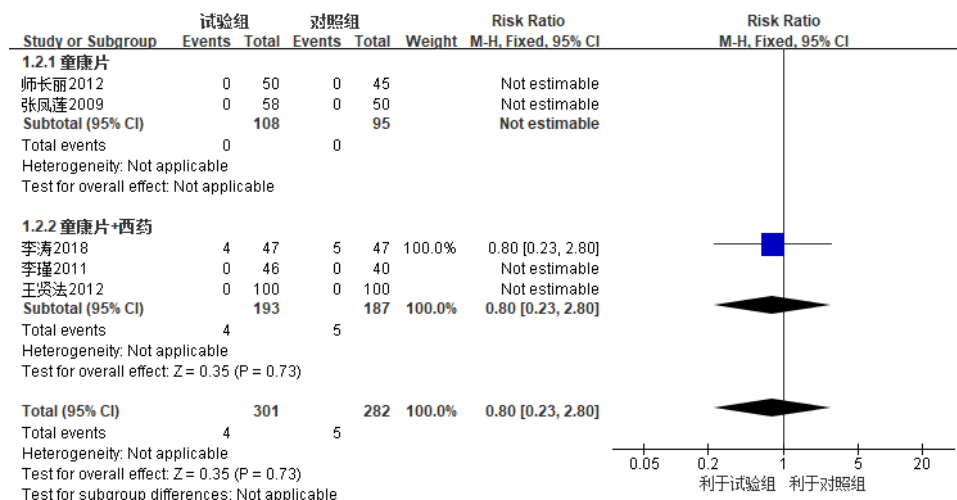


图 7 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in adverse reaction rate

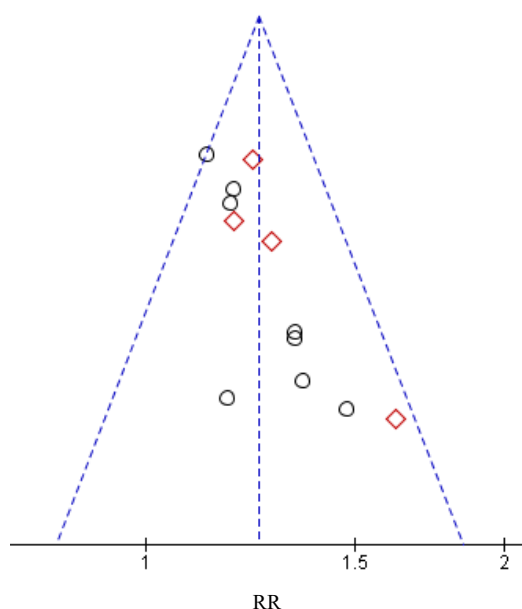


图 8 总有效率的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of effective rate

### 3 讨论

#### 3.1 本研究的临床意义

RRTIs为儿科常见病、多发病,其病情迁延易于反复,儿童时期为生长发育的黄金时期,RRTIs影响患儿生长发育,并增加其家庭经济负担和社会医疗负担。减少呼吸道感染发病次数对于保持患儿身心健康具有重要意义,临床可通过健康宣教、药物预防的途径干预治疗。对于传统中医药,应该取其精华,并在继承的基础上加以创新,如儿科在考虑疗效的基础上应特别考虑口感、剂型等影响患儿接受度的因素。

童康片由黄芪、白术、防风、山药、牡蛎和陈皮组成,其中黄芪、白术、山药益气调补脾肺,防风及

牡蛎固表益卫,陈皮行气健脾消滞。儿童因肺常不足的生理特点而易于外感,且脾常虚、心智不足而易过食夹滞,童康片通过6味药物的相互配合,恰可发挥补肺固表、健脾益胃的作用而增加患儿自身正气且佐以消食,从而发挥减少患儿呼吸道感染的作用<sup>[21]</sup>。药理实验证明其可显著增加小鼠单核巨噬细胞系统的吞噬能力,提高细胞免疫功能<sup>[22]</sup>。且童康片作为中成药,临床使用简便且口感佳,患儿及家长的接受度均较高,具备临床应用价值。化学药预防治疗儿童RRTIs也具备重要价值<sup>[23]</sup>,如细菌溶解产物泛福舒作为口服疫苗可提高患儿对呼吸道病毒的抵抗力而减少患儿呼吸道感染的发病<sup>[24]</sup>,化学制剂匹多莫德通过促进人体特异及非特异免疫反应而提高免疫力,减少呼吸道感染发病<sup>[25]</sup>。多篇文献提示维生素及微量元素的缺乏是儿童RRTIs发病的危险因素<sup>[2,26-27]</sup>,故临床也通过补充患儿维生素及微量元素以减少患儿发病,如维生素D调节免疫、锌作为免疫蛋白原料参与提高免疫等均可发挥提高患儿免疫力,减少呼吸道感染发作次数<sup>[28]</sup>。本次研究通过分析童康片单用及联合化学药治疗儿童RRTIs的疗效及安全性为临床提高可信度更高的儿童RRTIs疗法。

#### 3.2 研究结果分析

本次分析纳入13项童康片单用或联合化学药治疗儿童RRTIs的临床RCTs,试验组与对照组治疗前各项指标均一致可比的情况下,研究结果有2个方面的参考价值。

(1)对RRTIs疗效的影响:对疗效的评价可通过其总有效率及免疫蛋白指标判定。结果提示:试验组总有效率更高,即童康片可使患儿减少呼吸道感

染发作次数,且是否联用化学药对其总有效率影响不大;试验组及对照组对IgA、IgG、IgM数值影响没有明显差异,其中童康片可提高治疗后IgA、IgG水平,童康片+化学药亚组可降低治疗后IgA、IgG水平,治疗后IgM试验间异质性较大,考虑与病程、纳入试验较少、样本量较少等因素相关。有关于治疗儿童RRTIs的Meta分析<sup>[29]</sup>显示有效率往往与免疫球蛋白的指标升高呈正相关,这与本次研究结论有较大差异,而根据最新的关于中成药治疗儿童RRTIs的网状Meta分析<sup>[30]</sup>可知童康片的临床有效率最高,且其中提及童康片对于提升免疫球蛋白水平较不明显,这与本文结论一致,据此,可推测童康片可能通过其他机制发挥减少患儿感染的作用。

(2)安全性:合并结果提示试验组及对照组的不良反应率没有统计学差异,即两组的安全性没有明显差异,联合用药不会增加或降低不良反应发生率。腹泻、恶心、轻度贫血为李涛等<sup>[19]</sup>提及的不良反应表现,因童康片为扶正为主,佐以泻浊的中成药,根据其组方结合中医理论及临床经验而言,罕见不良反应发生,而细菌溶解产物说明书提及其不良反应发生情况为罕见(0.000 1%~0.000 01%),故考虑其不良反应的原因可能与常规治疗措施相关,如急性期使用红霉素、阿奇霉素等抗感染药物,此类药物导致的胃肠道等不良反应较常见。

### 3.3 本研究局限及改进方向

本研究存在以下局限:(1)原始数据关于试验设计方面:大部分试验未描述盲法,个别试验未对结局评估者实施盲法,部分试验未描述具体随机方式;(2)结局指标方面:免疫蛋白指标IgA、IgG、IgM的异质性高,考虑可能受患儿留取样本时潜在感染情况影响导致数据存在一定误差,也可能与童康片本身作用机制相关,急需后期开展多中心、大样本临床随机对照试验加以分析;(3)纳入试验方面:数量较少,总样本量较少。以上因素均可能导致本次试验异质性较高,降低结论可靠性。

通过本次系统评价对今后开展类似的相关试验提供以下参考意见:(1)建议根据患儿年龄做分层设计,患儿年龄对于RRTIs的诊断标准及给药剂量具备明显差异,可能对试验结果造成误差。(2)建议使用三盲法,可制备与童康片气味的安慰剂给予对照组使用,减小试验误差,增加结果的可靠性。(3)建议权威组织或机构提供RRTIs疗效评判的可量化指标,如1年内呼吸道感染次数较前减少几次为痊愈、缓解、无效。(4)据本次童康片治疗

RRTIs的免疫球蛋白研究结果而言,可推测童康片可能通过其他机制发挥减少患儿感染的作用,具体机制本研究难以明确,但可为今后研究RRTIs提供新思路,如做关于童康片与馥感啉口服液(提升免疫球蛋白指标明显<sup>[30]</sup>)对比治疗反复呼吸道感染模型动物的各项免疫相关指标、肺部切片等对比情况以明确其机制。童康片治疗儿童RRTIs能起到更好的治疗效果,患儿及家属对其接受度高,具备实际应用价值,但目前已有研究的证据质量较低,且数量及样本量均较小,其疗效及安全性仍待证据质量更高的研究证实。建议今后开展相关试验时更加注意随机操作的严谨性及变量的单一性,也可以考虑与专业的循证团队合作,开展大样本、多中心的相关研究,以期临床提供更客观精确的治疗途径。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 程琪,尚云晓. 儿童反复呼吸道感染及其诊治策略[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(11): 749-754.  
Chen Q, Shang Y X. Pediatric recurrent respiratory tract infection and its diagnosis and treatment strategies [J]. Int J Pediatr, 2020, 47(11): 749-754.
- [2] 胡丹,邢佳,李霞,等. 儿童反复呼吸道感染的影响因素分析[J]. 中国临床研究, 2021, 34(3): 346-349.  
Hu D, Xing J, Li X, et al. Influencing factors of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(3): 346-349.
- [3] 毕福钧,位翠杰,林彤,等. 童康片检测方法的修订研究[J]. 中国药品标准, 2020, 21(1): 62-68.  
Bi F J, Wei C J, Lin T, et al. Study on revision of test methods for Tongkang Tablets [J]. Drug Stand China, 2020, 21(1): 62-68.
- [4] 任春红. 玉屏风胶囊、童康片治疗小儿反复呼吸道感染[J]. 光明中医, 2018, 33(18): 2636-2638.  
Ren C H. Jade Screen Capsules and Tongkang Tablets treat recurrent respiratory infections in children [J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(18): 2636-2638.
- [5] 武艳. 匹多莫德与童康片联合治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果观察[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(16): 106-107.  
Wu Y. Clinical observation of pidentomorph combined with Tongkang Tablets in the treatment of children with recurrent respiratory tract infection [J]. Clin Res Pract, 2017, 2(16): 106-107.
- [6] 中成药治疗小儿反复呼吸道感染临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(2): 133-142.

- Guidelines for the clinical application of proprietary Chinese medicines in the treatment of recurrent respiratory infections in children (2021) [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(2): 133-142.
- [7] Higgins J, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the Cochrane collaboration (Eds) [J]. N-S Arch Pharmacol, 2011, 5(2): S38.
- [8] 张淑冬. 童康片联合匹多莫德治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(64): 142.
- Zhang S D. Clinical effect of Tongkang Tablets combined with pidotimod in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Electr J Clin Med Literat, 2019, 6(64): 142.
- [9] 范玉枝. 童康片联合匹多莫德治疗小儿反复呼吸道感染的疗效观察 [J]. 中外女性健康研究, 2017(23): 38-39.
- Fan Y Z. Efficacy of Tongkang Tablets combined with pidotimod in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Women Health Res, 2017(23): 38-39.
- [10] 丁丽霞. 匹多莫德联合童康片用于小儿反复呼吸道感染的临床疗效探究 [J]. 大家健康: 学术版, 2015, 9(3): 132-133.
- Ding L X. Clinical efficacy of pidotimod combined with Tongkang Tablets in children with recurrent respiratory tract infections [J]. For Health, 2015, 9(3): 132-133.
- [11] 武国霞, 彭建霞, 张建菊, 等. 童康片联合匹多莫德治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果研究 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(4): 627-628.
- Wu G X, Peng J X, Zhang J J, et al. Clinical effect of Tongkang Tablets combined with pidotimod in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Mater Child Health Care China, 2012, 27(4): 627-628.
- [12] 李香玉, 原晓风. 童康片配合匹多莫德对反复呼吸道感染患儿临床疗效观察 [J]. 光明中医, 2011, 26(6): 1220-1221.
- Li X Y, Yuan X F. Clinical efficacy of Tongkang Tablets combined with pidotimod in children with recurrent respiratory tract infections [J]. Guangming J Chin Med, 2011, 26(6): 1220-1221.
- [13] 兰常肇, 王红, 马少杰, 等. 童康片治疗小儿反复呼吸道感染的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(11): 2090-2091.
- Lan C Z, Wang H, Ma S J, et al. Efficacy of Tongkang Tablets in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. J Clin Pulm Med, 2014, 19(11): 2090-2091.
- [14] 师长丽. 童康片治疗小儿反复呼吸道感染肺脾气虚证的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- Shi C L. Clinical studies of Tongkang piece to acute child recurrent respiratory tract infection in syndrome of qi deficiency of the lung and spleen [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2012.
- [15] 张凤莲. 童康片和卡介菌多糖治疗儿童反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(6): 774-775.
- Zhang F L. Efficacy of Tongkang Tablets and BCG polysaccharides in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. J Clin Pulm Med, 2009, 14(6): 774-775.
- [16] 李爱军, 刘翠霞. 小儿反复呼吸道感染维生素D制剂联合童康片治疗的效果观察 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(19): 70.
- Li A J, Liu C X. Effect of vitamin D preparations combined with Tongkang Tablets for recurrent respiratory tract infections in children [J]. China Health Care Nutr, 2017, 27(19): 70.
- [17] 刘春晓. 维生素D制剂联合童康片治疗小儿反复呼吸道感染120例 [J]. 健康之路, 2016(9): 127.
- Liu C X. Vitamin D preparation combined with Tongkang Tablets in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children: 120 cases [J]. Health Way, 2016(9): 127.
- [18] 王贤法. 维生素D制剂联合童康片治疗小儿反复呼吸道感染100例 [J]. 中国药业, 2012, 21(11): 88-89.
- Wang X F. Vitamin D preparation combined with Tongkang Tablets in the treatment of 100 cases of recurrent respiratory tract infection in children [J]. China Pharm, 2012, 21(11): 88-89.
- [19] 李涛, 黄艳, 张炜灵. 童康片联合细菌溶解产物治疗小儿反复呼吸道感染的临床分析 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2018, 11(2): 200-203.
- Li T, Huang Y, Zhang W L. Clinical analysis of Tongkang Tablets combining bacteria lysate on treatment of infantile repeated respiratory infection [J]. Chin J Lung Dis Electr Edi, 2018, 11(2): 200-203.
- [20] 李瑾, 郑元弟, 陈靖, 等. 童康片合葡萄糖酸锌治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(7): 504-505.
- Li J, Zheng Y D, Chen J, et al. Efficacy of Tongkang Tablets combined with zinc gluconate in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2011, 21(7): 504-505.
- [21] 中成药治疗小儿反复呼吸道感染临床应用指南(2021年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(2): 133-142.
- Clinical application guidelines of Chinese patent medicines for children with recurrent respiratory tract

- infections (2021) [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(2): 133-142.
- [22] 关珩. 提高免疫功能、防治体弱儿反复上呼吸道感染新药——童康片 [J]. 实用医学杂志, 1987(1): 45-46.
- Guan Y. A new drug to improve immune function and prevent and treat recurrent upper respiratory tract infections in weak children——Tongkang Tablets [J]. J Pract Med, 1987(1): 45-46.
- [23] 孙金峤, 农光民, 曹玲, 等. 儿童反复呼吸道感染临床诊疗路径(2022版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(3): 161-168.
- Sun J Q, Nong G M, Cao L, et al. Clinical diagnosis and treatment path of recurrent respiratory tract infection in children (2022 edition) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(3): 161-168.
- [24] 庄帝钱, 赵芳, 李耀武. 泛福舒对反复呼吸道感染儿童黏膜免疫功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(32): 100-101.
- Zhuang D Q, Zhao F, Li Y W. Effect of Panfocid on mucosal immune function in children with recurrent respiratory tract infection [J]. China Med Herald, 2012, 9(32): 100-101.
- [25] 赖燕, 刘斌, 刘才勇, 等. 匹多莫德冲剂对反复呼吸道感染儿童免疫水平的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(5): 753-756.
- Lai Y, Liu B, Liu C Y, et al. Influence of pidotimod granules on immunity of children with recurrent respiratory tract infections [J]. Chin J Nosocomiol, 2018, 28(5): 753-756.
- [26] 孙亚如, 张永红, 牛得水, 等. 儿童反复呼吸道感染的影响因素分析 [J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(2): 176-178.
- Sun Y R, Zhang Y H, Niu D S, et al. Analysis of influencing factors of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Ningxia Med J, 2022, 44(2): 176-178.
- [27] 范芳, 汤丽萍, 牛焕红, 等. 儿童反复呼吸道感染影响因素分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(4): 469-472.
- Fan F, Tang L P, Niu H H, et al. Analysis of the influence factors of repeated respiratory tract infection in children [J]. Lab Med Clin, 2021, 18(4): 469-472.
- [28] 翁静, 胡春英, 胡国华. 维生素D联合锌硒宝治疗小儿反复呼吸道感染的疗效及其免疫功能和炎症细胞因子的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4749-4752.
- Weng J, Hu C Y, Hu G H. Efficacy of vitamin D combined with zinc selenium in the treatment of recurrent respiratory infections in children and its effect on immune function and inflammatory cytokines [J]. Matern Child Health Care China, 2021, 36(20): 4749-4752.
- [29] 杨莉丽, 李吉磊, 王盼盼, 等. 推拿治疗小儿反复呼吸道感染的Meta分析 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(2): 124-130.
- Yang L L, Li J L, Wang P P, et al. Meta-analysis of massage in the treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2021, 13(2): 124-130.
- [30] 李阳滔, 郭素香, 陈慧. 中成药辅助治疗儿童反复呼吸道感染的网状Meta分析 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5107-5118.
- Li Y T, Guo S X, Chen H. A network meta-analysis of proprietary Chinese medicines as an adjuvant treatment of recurrent respiratory tract infections in children [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(16): 5107-5118.

[责任编辑 李红珠]