

【循证研究】

抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的Meta分析

韩千禧, 杨倩, 徐龙辰, 张欣颖, 朱文涛*

北京中医药大学 管理学院, 北京 102488

摘要: 目的 系统评价抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的有效性与安全性。方法 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed、Cochrane Library、Springer Link、Embase数据库中关于抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的临床随机对照试验(RCT), 检索时间为建库至2023年3月。采用Cochrane Handbook中的偏倚风险评估工具和RevMan 5.3软件进行文献质量评价与Meta分析。结果 共纳入12项RCTs, 共计1 201例患者, 其中试验组601例、对照组600例。Meta分析结果显示, 相较于对照组, 抗感颗粒联合奥司他韦颗粒治疗的总有效率更高[RR=1.23, 95%CI(1.18, 1.29)], 发热[MD=-0.42, 95%CI(-0.69, -0.15)], 咽痛[MD=-0.31, 95%CI(-0.41, -0.21)]积分更低, 退热时间更短[MD=-1.38, 95%CI(-1.67, -1.10)], 且两组比较差异均有统计学意义($P<0.000\ 01$); 试验组与对照组的临床症状咳嗽积分[MD=0.19, 95%CI(-0.21, 0.59), $P=0.35$]、不良反应发生率[RR=2.36, 95%CI(0.50, 11.20), $P=0.28$]比较, 无统计学差异。结论 抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒疗效确切、安全性较好; 但本研究尚有一定局限性, 上述结论需更高质量的随机对照研究给予进一步验证。

关键词: 抗感颗粒; 儿童流行性感冒; Meta分析; 有效性; 安全性

中图分类号: R965.3; R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)12-2661-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.022

Meta-analysis of Kanggan Granule united oseltamivir in treating children with influenza

HAN Qianxi, YANG Qian, XU Longchen, ZHANG Xinying, ZHU Wentao

College of Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Kanggan Granule combined with oseltamivir in the treatment of influenza. **Methods** CNKI, SinoMed, WanFang, VIP, PubMed, Cochrane Library, Springer Link, and Embase were searched by computer to collect the randomized controlled trial(RCT) of Kanggan Granule combined with oseltamivir in the treatment of influenza. The search aimed to identify clinical randomized controlled trials (RCTs) on the combined use of Kanggan granules and oseltamivir for treating influenza in children, the search deadline is from database establishment to March 2023. Meta-analysis performed by RevMan 5.4 software which is provided by Cochrane collaboration network. **Result** A total of 12 RCTs with 1 201 patients were included, 601 patients in trial group, and 600 patients in control group. The results of Meta-analysis showed that total effective rate of Kanggan Granule combined with oseltamivir in the treatment of influenza was significantly higher than that of oseltamivir alone [RR = 1.23, 95%CI(1.18, 1.29), $P < 0.000\ 01$]. The fever score [MD = -0.42, 95%CI(-0.69, -0.15), $P = 0.003$], the sore throat score [MD = -0.31, 95%CI(-0.41, -0.21), $P < 0.000\ 01$] were significantly lower than that of oseltamivir alone. The duration of fever were significantly shorter than that of oseltamivir alone [MD = -1.38, 95%CI(-1.67, -1.10), $P < 0.000\ 01$]. There was no significant difference in the cough score [MD = 0.19, 95%CI(-0.21, 0.59), $P = 0.35$] and the incidence of adverse reactions [RR = 2.36, 95%CI(0.50, 11.20), $P = 0.28$] between the two groups compared with the use of oseltamivir alone. **Conclusion**

收稿日期: 2023-08-16

基金项目: 中央高校基本科研业务专项资助项目(2020-JYB-ZDGG-072)

第一作者: 韩千禧, 硕士研究生, 研究方向为社会医学与卫生事业管理。E-mail: 17797923296@163.com

*通信作者: 朱文涛, 博士生导师, 研究方向为中药药物经济学评价。E-mail: wentao67@126.com

Kanggan Granule can effectively treat children with influenza, and will not increase the incidence of adverse events. However, there are few literatures, which needs further validation by a higher quality randomized controlled study.

Key words: Kanggan Granules; influenza in children; Meta-analysis; effectiveness; security

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,其主要临床表现包括急性高热、乏力、头痛、肌肉酸痛等症状。儿童是流感的高发人群和重症病例的高危人群,根据世界卫生组织的调查数据显示,儿童全球每年季节性流感的发病率高达20%~30%^[1]。流感在中医学中被归类为“时行感冒”或“瘟疫”的范畴,中医学在该疾病的诊断治疗方面积累了丰富的理论基础和实践经验。近年来,中医学领域涌现出大量针对流感的临床研究,产生了多种有价值的治疗方法。

奥司他韦是目前国际公认、国内临床指南首选的用于治疗流感的药品^[2],多项研究表明,奥司他韦联合清热解毒类中成药治疗小儿流感可以缩短症状缓解时间、提高临床疗效同时减少不良反应^[3-4]。抗感颗粒是由金银花、赤芍、绵马贯众3味中药组成的中成药制剂,具有清热解毒、散瘀止痛的功效,对儿童流感的治疗有较强的针对性^[5]。已有学者针对抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流感开展临床研究,然而这些研究大多采用小样本、单中心的临床设计,缺乏充分的循证研究支持。基于此,本研究旨在通过系统评价多项文献研究,综合评估抗感颗粒治疗儿童流感的有效性和安全性,以期为其在临床实践中的推广应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流感的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 诊断为流感的儿童患者,年龄限制在18岁以下,无性别、种族及国籍限制。

1.1.3 干预措施 对照组单独使用奥司他韦颗粒,试验组在对照组基础上加用抗感颗粒。

1.1.4 结局指标 临床总有效率、临床症状发热积分、临床症状咳嗽积分、临床症状咽痛积分、临床症状发热消失时间及不良反应发生率。

1.2 排除标准

(1)非RCT类研究;(2)综述、病例个案报道、动物实验类研究;(3)干预措施中包含非药物疗法的研究;(4)不包含以上结局指标的研究;(5)干预措施不明、疗效评价标准描述不清的文献;(6)无法获

取全文的文献。

1.3 文献检索策略

采用电子检索和手动检索双重方式,以“抗感颗粒”“儿童”“流行性感冒”等为中文检索词,以“Kanggan Granule”“Kang Gan Granule”“children”“influenza”等为英文检索词,全面检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Springer Link、Embase等8个中英文数据库,检索时间均为建库至2023年3月。

1.4 数据提取

由2位研究人员相互独立地进行数据提取,使用Excel 2016设计数据提取表,提取的主要内容包括文献的基本特征(文献标题、第一作者、发表年等),患者基本信息(平均年龄、疗程、住院时间等),两组干预措施(药品名称、用药剂量、用药频次等),结局指标和文献质量评价信息。若在资料提取过程中出现任何争议,均由第3位研究人员介入协商解决。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者采用Cochrane手册^[6]中的偏倚风险评估工具,对纳入文献的质量进行评估。评估内容涵盖以下7个方面:(1)随机序列的生成是否存在;(2)随机分配是否隐藏;(3)是否对患者和研究者实施盲法;(4)是否对结果评价者实施盲法;(5)结果数据的完整性;(6)是否存在选择性报告研究结果;(7)其他可能存在的偏倚。每个条目的评判结果分为3个等级:高风险、中等风险和低风险。在评价过程中,若出现任何分歧,第3位研究者将介入并进行评判。

1.6 GRADE证据等级评价

采用GRADE version 3.6.1系统评价方法^[7],平均抗感颗粒结局指标的证据等级,主要考虑的证据降级因素包括纳入研究的方法学质量、对应结局与结果间的一致性、研究证据的直接性、研究证据的精确性以及发表偏倚可能性等5个方面,存在上面某个因素则对应证据质量降1级。考虑3个升级因素,包括效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素,以此进行证据等级的综合判断,证据等级结

果依次为高、中、低或极低4个等级。

1.7 结局指标

1.7.1 临床总有效率^[8] 分为治愈、显效、有效和无效,总有效率=(治愈例数+有效例数+显效例数)/总病例数。治愈:患儿服用药物1个疗程后,症状与体征完全消失;显效:患儿服用药物1个疗程后,发病次数显著减少,临床症状体征基本缓解,病程显著缩短;有效:患儿服用药物1个疗程后,临床症状与体征有所缓解,发病次数减少但不明显;无效:患儿服用药物1个疗程后,临床症状与体征、病程以及发病次数均无改善甚至加重。

1.7.2 临床症状积分及消失时间 包括临床症状发热积分、临床症状咳嗽积分、临床症状咽痛积分及临床症状发热消失时间。主要症状积分^[9]:对发热、咽痛、咳嗽症状进行分级量化,每项症状均按其严重程度(轻、中、重),依次计2、4、6分,分值越高则对应的症状越重。临床症状消失时间:体温恢复正常时间是指从开始用药至体温降至37.2℃及以下,且其后体温不再升高所需的时间。

1.7.3 不良反应发生率 治疗中出现的腹泻、恶心、乏力等不良反应,不良反应发生率=不良反应病例数/总病例数。

1.8 统计方法

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行Meta分析,检验水准采用 $\alpha=0.05$ 。二分类数据资料采用危险度(RR)作为效应分析统计量,连续性数据资料采用均数差(MD),并提供95%置信区间(95%CI)。本研究采用 P 和 I^2 检验纳入研究的异质性, $I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.1$ 表示研究间异质性较小,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ 则认为异质性较高,采用随机效应模型进行分析。使用漏斗图对潜在的发表偏倚进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程

根据制定的检索策略初步检索获得文献769篇(CNKI 164篇、Wanfang Data 172篇、VIP 186篇、SinoMed 236篇、PubMed 2篇、Cochrane Library 3篇、Springer Link 2篇、Embase 4篇),剔除重复文献61篇;根据纳入标准对标题和摘要进行初筛,剔除文献625篇(非RCT文献86篇、适应证不符合392篇、干预措施不符合147篇);根据排除标准阅读全文进行筛选,剔除文献71篇(干预措施不符合63篇、重复发表4篇、无法获取全文的文献4篇),最终纳入系统评价的文献共计12篇^[10-21]。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的12项RCTs^[10-21]中,有4项研究^[10,15,20-21]采用了随机数字表法分组,判定为“低风险”,其余8项研究^[11-14,16-19]未说明随机分配方法,故判定为“不清楚风险”;所有研究均未说明是否实施分配隐藏,判定为“不清楚风险”;所有研究均未说明是否对受试者及研究者实施盲法,其中有5项研究^[12-13,16,18,21]患儿家属自愿签订知情同意书,失去受试者盲法的可能,判定为“高风险”,其余7项研究^[10-11,14-15,17,19-20]判定为“不清楚风险”;所有纳入的研究文献中的评价指标数据均完整、可信,未发现明显选择性报告,均判定为“低风险”;暂不能判断纳入研究是否存在其他偏倚,判定为“不清楚风险”。运用RevMan 5.4软件中绘制风险偏倚图,全面展示各项研究的偏倚发生情况见图1、2。

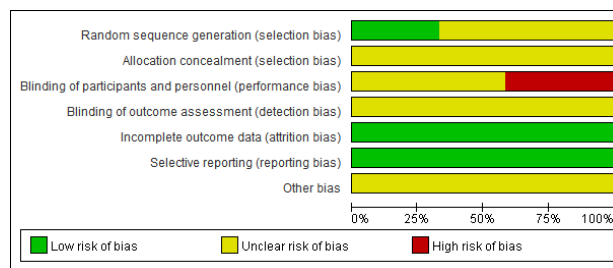


图1 纳入研究偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

2.3 纳入文献的基本特征

共纳入12项RCTs^[10-21],均为国内发表的文献,发表时间为2018—2022年,样本量1201例,其中试验组601例、对照组600例。两组均为口服给药,纳入文献的详细信息见表1。

2.4 Meta分析

2.4.1 总有效率 共有12项研究^[10-21]报道了总有效率,共1201例患者,试验组601例、对照组600例。异质性分析显示各研究间同质性较好($I^2=0$ 、 $P=0.56$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示,抗感颗粒联合奥司他韦相对于单独使用奥司他韦总有效率更高,差异有统计学意义[RR=1.23,95%CI(1.18,1.29), $P<0.000\ 01$]。

2.4.2 发热积分 共有5项研究^[12-13,16,20-21]报道了发热积分,试验组172例、对照组172例。异质性分析显示各研究间异质性显著($I^2=99\%$ 、 $P<0.000\ 01$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示,抗感颗粒联合奥司他韦相对于单独使用奥司他韦的发热积分更低,差异具有统计学意义MD=-0.42,95%CI(-0.69,-0.15), $P=0.003$]。

	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
单静霞2020	?	?	?	?	+	+	?
张娜2018	?	?	?	?	+	+	?
李桂芬2019	?	?	?	?	+	+	?
梁桂华2020	?	?	?	?	+	+	?
温柔2019	?	?	?	?	+	+	?
王彦平2019	+	?	?	?	+	+	?
郭艳2019	?	?	?	?	+	+	?
鄢军2020	?	?	?	?	+	+	?
陈多姿2019	+	?	?	?	+	+	?
饶观萍2022	+	?	?	?	+	+	?
马向萍2019	?	?	?	?	+	+	?
黄超2021	+	?	?	?	+	+	?

图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

2.4.3 咳嗽积分 共有5项研究^[12-13,16,20-21]报道了咳嗽积分,试验组172例、对照组172例。异质性分析显示各研究间异质性显著($P=100\%$ 、 $P<0.000\ 01$),采用随机效用模型进行Meta分析,见图5。结果显示,抗感颗粒联合奥司他韦相对于单独使用奥司他韦,差异不具有统计学意义[MD=0.19,95%CI(-0.21,0.59), $P=0.35$]。

2.4.4 咽痛积分 共有5项研究^[12-13,16,20-21]报道了咽痛积分,试验组172例、对照组172例。异质性分析显示各研究间异质性显著($P=94\%$ 、 $P<0.000\ 01$),采用随机效用模型进行Meta分析,见图6。结果显示,抗感颗粒联合奥司他韦相对于单独使用奥司他韦的咽痛积分更低,差异有统计学意义[MD=-0.31,95%CI(-0.41,-0.21), $P<0.000\ 01$]。

2.4.5 退热时间 共有5项研究^[10,13,19-21]报道了退热时间,试验组349例、对照组349例。异质性分析显示各研究间异质性显著($P=99\%$ 、 $P<0.000\ 01$),采用随机效用模型进行Meta分析,见图7。结果显示,抗感颗粒联合奥司他韦相对于单独使用奥司他韦的发热消失时间更短,差异具有统计学

意义[MD=-1.38,95%CI(-1.67,-1.10), $P<0.000\ 01$]。

2.4.6 不良反应发生率 共有2项研究^[15,17]报道了不良反应,试验组68例、对照组68例。试验组不良反应发生率为7.35%(5/68),其中2例表现为轻微腹泻、2例表现为轻微恶心、1例出现乏力;对照组不良反应发生率为2.94%(2/68),其中1例表现为轻微腹泻、1例出现乏力,其余研究均未出现不良反应。异质性分析显示各研究间同质性较好($P=0$ 、 $P=0.51$),采用固定效用模型进行Meta分析,见图8。结果显示,抗感颗粒联合奥司他韦相对于单独使用奥司他韦,差异无统计学意义[RR=2.36,95%CI(0.50,11.20), $P=0.28$]。

2.5 发表偏倚

本研究针对儿童流感临床总有效率指标绘制漏斗图进行发表偏倚分析,因其他结局指标所纳入文献量均小于10篇,故未做漏斗图分析。结果如图9所示,抗感颗粒治疗儿童流感总有效率的各文献基本对称分布,故认为文章发表性偏倚较小。

2.6 敏感性分析

分别以儿童流感的总有效率、临床症状发热积分、临床症状咳嗽积分、临床症状咽痛积分、临床症状发热消失时间以及不良反应发生率作为指标进行敏感性分析。逐一剔除单项原始研究,结果显示各结局指标均未发生显著变化,提示Meta分析所得结果较稳健。

2.7 GRADE 证据等级评价

抗感颗粒治疗儿童流感的证据等级评价见表2,结果显示抗感颗粒治疗儿童流感的临床总有效率的证据等级为“中等质量”,其改善患者临床症状发热积分、临床症状咳嗽积分、临床症状咽痛积分、临床症状发热消失时间以及不良反应发生率的证据等级均为“低质量”。

3 讨论

3.1 研究临床意义

流感是由流感病毒引起的急性传染病,其发病率较高,通常在冬春季流行,根据不同的流感病毒类型,流感可分为甲型、乙型、丙型和丁型4种^[22],其中甲型流感病毒可引起全球大流行^[23]。流感具有高传染性,病情进展迅速,其主要症状包括反复发热的高热、咽痛、头痛、流涕、恶寒、肢体酸痛和乏力等呼吸道和全身症状,也可能伴随呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状,严重的可能导致脓毒血症、重症肺炎,甚至死亡^[20]。其中,婴幼儿是主要的发病人

表1 纳入研究基本情况
Table 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	组别	n/例	平均年龄/岁	治疗方案	疗程/d	结局指标
黄超 ^[10]	对照	50	5.5±0.7	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	7	①⑤
2021	试验	50	5.4±0.8	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
马向萍 ^[11]	对照	28	1~5	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①
2019	试验	28	1~5	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
鄢军 ^[12]	对照	45	5.15±2.19	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	7	①②③④
2020	试验	45	5.19±2.10	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
梁桂华 ^[13]	对照	30	6.3±0.4	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	7	①②③④⑤
2020	试验	30	6.3±0.4	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
郭艳 ^[14]	对照	46	1~6	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①
2019	试验	45	1~6	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
王彦平 ^[15]	对照	45	1~5	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①⑥
2019	试验	45	1~5	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
单静霞 ^[16]	对照	21	3.02±1.66	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①②③④
2020	试验	21	3.34±1.82	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
张娜 ^[17]	对照	23	0.96±0.05	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	3	①⑥
2018	试验	23	0.96±0.05	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
温柔 ^[18]	对照	44	7.25±1.48	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①
2019	试验	44	6.84±1.37	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
李桂芬 ^[19]	对照	193	2~6	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①⑤
2019	试验	193	2~6	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
饶观萍 ^[20]	对照	45	5.13±1.09	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①②③④⑤
2022	试验	45	5.08±1.14	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		
陈多姿 ^[21]	对照	31	1~9	口服磷酸奥司他韦, 每次30~75 mg, 每天2次	5	①②③④⑤
2019	试验	31	1~9	对照组+抗感颗粒, 每次2.5~15 g, 每天3次		

①-临床疗效; ②-发热临床症状积分; ③-咳嗽临床症状积分; ④-咽痛临床症状积分; ⑤-发热临床症状消失时间; ⑥-不良反应
①-clinical efficacy; ②-fever symptom score; ③-cough symptom score; ④-sore throat symptom score; ⑤-duration of fever;
⑥-incidence of adverse reactions

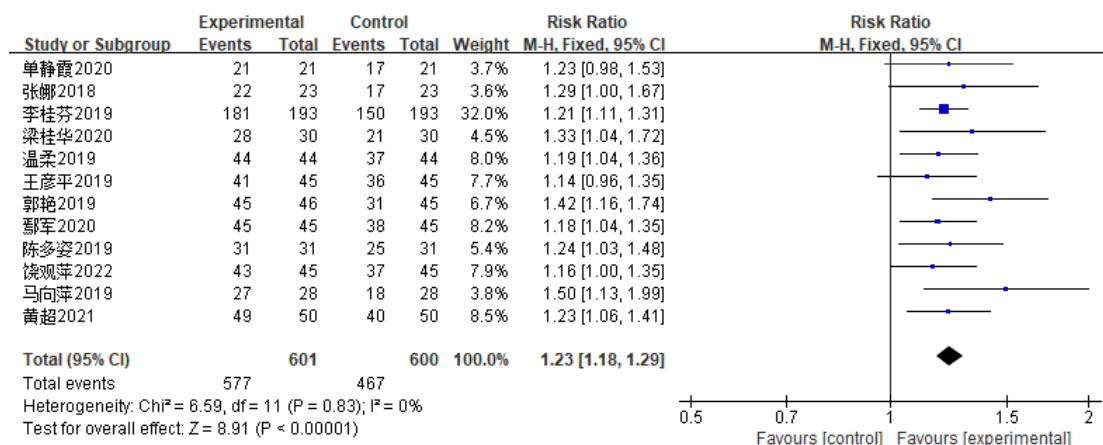


图3 临床总有效率的Meta分析森林图

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

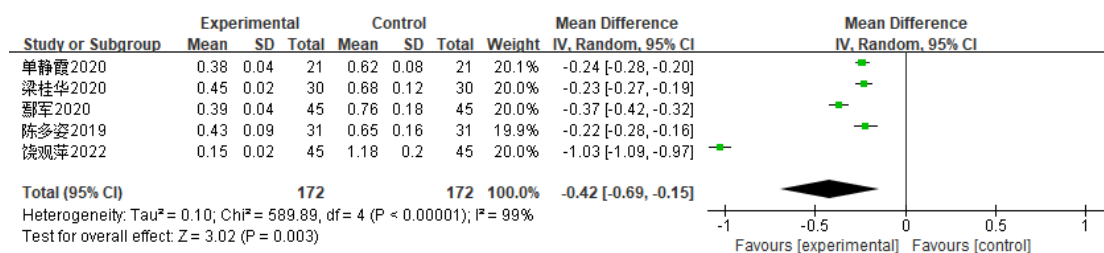


图4 发热积分的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in fever symptom score

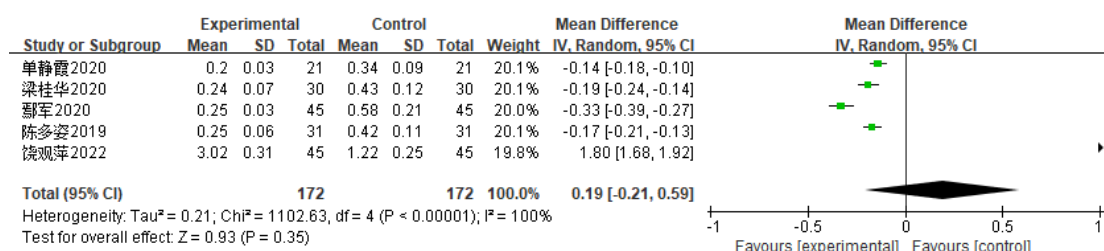


图5 咳嗽积分的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in cough symptom score

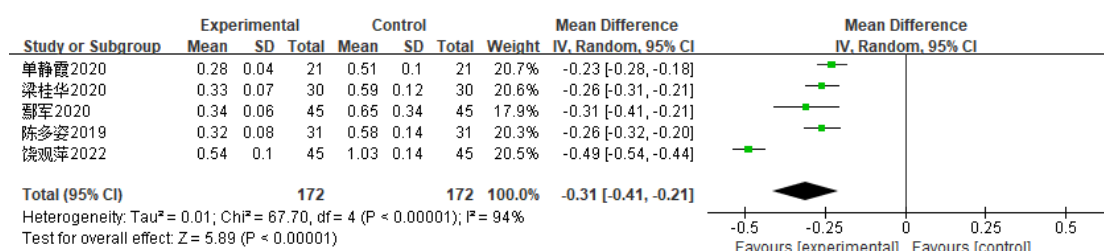


图6 咽痛积分的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in sore throat symptom score

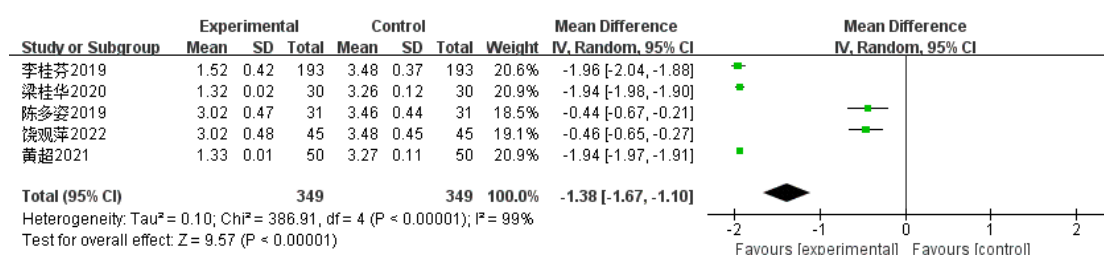


图7 退热时间的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in duration of fever

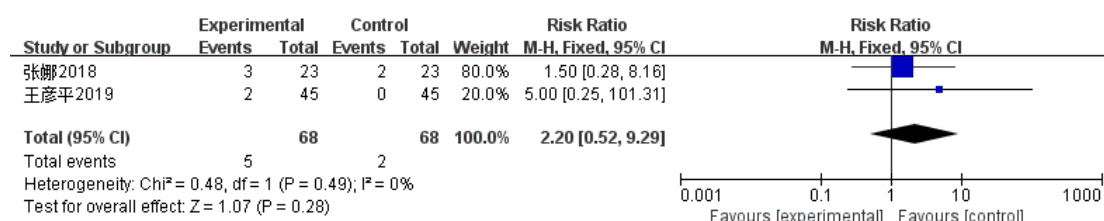


图8 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in adverse reactions

群,因此流感在儿科中属于常见的传染类疾病^[9]。本病属中医外感热病、伤寒、时行感冒、风温、瘟疫

等病范畴,其发病原因为正气不足,感受疫毒之邪,从皮毛口鼻而入致病,发病时可因体质原因,表现

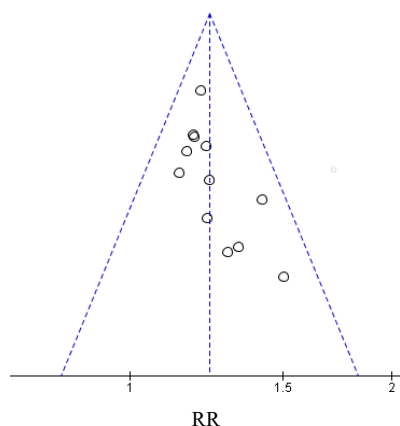


图9 总有效率的倒漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of total effective rate

为寒证、热证。亦有部分患儿因内有伏邪,遇疫毒之邪引动而发病^[25]。

目前,现代医学将奥司他韦作为治疗流感的一线药物,在安全性方面,奥司他韦在临床应用中易产生不良反应^[26],尤其儿童体质相对较弱,该药的使用存在一定局限性^[27],并且当前存在抗病毒药物过度使用的现象,已有研究报道部分患儿对奥司他韦耐药导致疗效下降^[28];在临床疗效方面,奥司他韦作为一种抗病毒药物,在缓解流感症状如咳嗽、发热等方面的效果有限,而清热解毒类中成药在儿童流感治疗过程中可以有效缓解流感症状,缩短治疗疗程,并且减缓药物耐药性的发展,弥补了奥司他韦的不足之处。抗感颗粒主要由金银花、绵马贯众、赤芍3味中药组成,具有疏风清热解毒兼凉血作用,是临床治疗普通感冒、流感及肺炎等呼吸道感染疾病的常用中成药^[11]。本研究基于RCT开展抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流感的Meta分析,为临床合理用药提供理论支撑。

3.2 研究结果分析

本研究共纳入12项RCTs,累计包含1 201名儿童流感患者。Meta分析结果显示,抗感颗粒治疗儿

童流感疗效确切,可实现高于对照组的总有效率,降低临床发热、咽痛症状积分,减少临床发热症状消失时间,有效改善了患儿的流感症状。与单独使用奥司他韦相比,抗感颗粒联合奥司他韦颗粒治疗儿童流感的总有效率更优、发热症状积分与咽痛症状积分更低、退热时间更短,且两组差异均有统计学意义($P<0.05$)。此外,抗感颗粒联合奥司他韦颗粒与单独使用奥司他韦相比,两组临床症状咳嗽积分不具有统计学差异。在临床安全性方面,纳入的12项研究中仅有2项研究发生了不良反应,表现为轻微腹泻、恶心与乏力,均于停药后自行缓解,并且试验组与对照组的不良反应发生率不具有统计学差异,总体上抗感颗粒治疗儿童流感具有较好的安全性。此外,GRADE证据等级评价结果也表明,各结局指标均为中等质量。综上所述,抗感颗粒在治疗儿童流感中有较好的临床疗效和安全性,可推荐临床推广使用。

当前,多位研究者探究了抗感颗粒治疗儿童流感的有效性与安全性。陈其芬等^[29]研究表明,抗感颗粒具有显著的散热、消炎和提高机体免疫力的作用,并对多种细菌和病毒均具有抑制作用。陈多姿等^[21]研究显示,流感患儿经奥司他韦联合抗感颗粒治疗后,外周血白细胞总数、中性粒细胞百分比异常率以及血清C反应蛋白水平均呈明显改善;张敏等^[30]研究显示,抗感颗粒联合帕拉米韦治疗儿童流感能够有效改善患儿的临床症状,降低机体的炎症反应,并增强机体的免疫功能;杨玲等^[31]研究显示,抗感颗粒联合 $\alpha 1b$ 干扰素治疗儿童流感疗效确切,可明显缩短病程,不良反应轻微。以上研究结论与本研究结果具有一致性。

3.3 研究局限性与改进措施

本研究存在一定的局限性:(1)临床试验相关信息如随机分配方式、隐蔽分组与是否采用盲法等信息报告不完整,因此在随机风险评估方面多数研

表2 GRADE评价及推荐强度

Table 2 GRADE evaluation and recommendations strength

分析指标	纳入RCT 数量	质量评价					Meta分析效应值	质量	重要性
		局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚			
总有效率	12 ^[10-21]	严重	无	无	无	未发现	RR=1.23,95%CI(1.18,1.29)	中等	关键结局
发热积分	5 ^[12-13,16,20-21]	严重	严重	无	无	未发现	MD=-0.42,95%CI(-0.69,-0.15)	低级	主要结局
咳嗽积分	5 ^[12-13,16,20-21]	严重	严重	无	无	未发现	MD=0.19,95%CI(-0.21,0.59)	低级	主要结局
咽痛积分	5 ^[12-13,16,20-21]	严重	严重	无	无	未发现	MD=-0.31,95%CI(-0.41,-0.21)	低级	主要结局
退热时间	5 ^[10,13,19-21]	严重	严重	无	无	未发现	MD=-1.38,95%CI(-1.67,-1.10)	低级	主要结局
不良反应率	2 ^[15,17]	严重	严重	无	无	未发现	RR=2.36,95%CI(0.50,11.20)	低级	关键结局

究所存在的风险是不确定的,增加了研究者偏倚,需进一步通过大样本人群进行验证。(2)纳入研究大部分未描述盲法,致使文献质量总体水平偏低。盲法临床研究对于考察药物的临床疗效非常重要,可以消除安慰剂效应,未来应在中成药的临床设计方面多下功夫。(3)部分结局指标存在一定的异质性,提示Meta分析结果或存在潜在的偏倚。异质性可能与患儿的年龄不同、给药剂量不同,以后的临床研究应该根据患儿的年龄、给药剂量不同进行分层。因此本研究的结论有待未来扩大样本量进行进一步验证。(4)纳入研究中关于不良反应发生率的文献较少,试验组与对照组的差异不具有统计学意义。中成药的临床研究,多数对于不良反应记录得不够详细,尤其儿童的肝药酶发育不完善,更应该关注用药过程中出现的不良反应。未来需要开展更多高质量的临床RCT研究,以验证试验组和对照组在不良反应方面的差异。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Estimated flu-related illnesses medical visits hospitalizations and deaths in the United States-2018—2019 flu season [EB/OL]. (2021-09-29)[2022-06-09]. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2>.
- [2] 杨紫晴, 麻晓, 颜振刚, 等. 柴银颗粒治疗流行性感冒(外感风热证)的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 1955-1962.
Yang Z Q, Ma X, Yan Z G, et al. Clinical study of Chaixin granules in the treatment of influenza (wind-heat syndrome) [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(9): 1955-1962.
- [3] 杨珍珍, 闫宇驰, 吴瑕, 等. 5种清热解毒类中成药联合奥司他韦治疗小儿流感的Meta分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1523-1534.
Yang Z Z, Yan Y C, Wu X, et al. Meta-analysis of five types of heat-clearing and detoxifying Chinese patent medicines combined with oseltamivir for the treatment of pediatric influenza [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(7): 1523-1534.
- [4] 李琳琳, 解东敏, 于新祥, 等. 奥司他韦联合常见中药治疗流感研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(33): 57-60.
Li L L, Xie D M, Yu X X, et al. Research progress on the treatment of influenza with oseltamivir combined with common Chinese medicines [J]. China Med Guid, 2020, 17(33): 57-60.
- [5] 李树英. 儿童感冒的预防护理与健康教育 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(5): 43-44.
- Li S Y. Prevention, care, and health education for childhood colds [J]. World Lat Med Inf Dig, 2015, 15(5): 43-44.
- [6] Cumpston M, Li T, Page M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: A new edition of the Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: D142.
- [7] 靳英辉, 黄瑞秀, 靳永萍, 等. 临床实践指南制定方法——指南推荐意见的撰写及呈现 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(8): 897-902.
Jin, Y H, Huang R X, Jin Y P, et al. Methods for developing clinical practice guidelines: Writing and presentation of guideline recommendations [J]. Chin J Evid-Based Cardiovasc Med, 2018, 10(8): 897-902.
- [8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
National Administration of Traditional Chinese Medicine. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicines [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- [9] 国家药监局药审中心关于发布《中药新药用于慢性胃炎的临床疗效评价技术指导原则(试行)》《中药新药用于胃食管反流病的临床疗效评价技术指导原则(试行)》的通告(2022年第47号) [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(4): 512.
National Medical Products Administration (NMPA) Center for Drug Evaluation. Announcement on the publication of "Technical Guideline (Trial) for clinical efficacy evaluation of new traditional Chinese medicines for chronic gastritis" and "Technical Guideline (Trial) for clinical efficacy evaluation of new traditional Chinese medicines for gastroesophageal reflux disease" (No. 47, 2022) [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(4): 512.
- [10] 黄超. 抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的临床研究 [J]. 自我保健, 2021(3): 23.
Huang C. Clinical study of Antigang Granules combined with oseltamivir in the treatment of pediatric influenza [J]. Self-care, 2021(3): 23.
- [11] 马向萍, 蒋爱华, 马立彪. 抗感颗粒治疗儿童流行性感冒的疗效及安全性 [J]. 人人健康, 2019(22): 242-243.
Ma X P, Jiang A H, Ma L B. Efficacy and safety of Antigang Granules in the treatment of pediatric influenza [J]. Everyone's Health, 2019(22): 242-243.
- [12] 鄢军. 抗感颗粒联合奥司他韦对流行性感冒患儿临床症状改善程度的影响 [J]. 北方药学, 2020, 17(4): 67-68.
Yan J. The influence of Antigang Granules combined with oseltamivir on the improvement of clinical

- symptoms in children with influenza [J]. North Pharm, 2020, 17(4): 67-68.
- [13] 梁桂华. 探讨抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的临床疗效 [J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(2): 129-131.
- Liang G H. Clinical efficacy of Antigang Granules combined with oseltamivir in the treatment of pediatric influenza [J]. Dis Surv Control, 2020, 14(2): 129-131.
- [14] 郭艳. 儿童抗感颗粒治疗儿童流行性感冒46例临床观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, doi: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.39.147.
- Guo Y. Clinical observation of Antigang Granules in the treatment of influenza in 46 children [J]. J Clin Med Liter, 2019, doi: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.39.147.
- [15] 王彦平, 王赖儿. 抗感颗粒联合奥司他韦颗粒治疗儿童乙型流感的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(9): 58-59.
- Wang Y P, Wang L E. Observation on the efficacy of Antigang Granules combined with oseltamivir granules in the treatment of type B influenza in children [J]. Inner Mongol Tradit Chin Med, 2019, 38(9): 58-59.
- [16] 单静霞. 抗感颗粒联合奥司他韦颗粒治疗小儿乙型流感的临床效果 [J]. 母婴世界, 2020(34): 106.
- Shan J X. Clinical effect of anti-influenza particles combined with oseltamivir particles in the treatment of children with type B influenza [J]. Mat Child World, 2020 (34): 106.
- [17] 张娜. 抗感颗粒治疗儿童流行性感冒的疗效及安全性 [J]. 健康必读, 2020(7): 74.
- Zhang N. Therapeutic effect and safety of Anti-influenza Particles in the treatment of children with epidemic influenza [J]. Health Read, 2020(7): 74.
- [18] 温柔. 磷酸奥司他韦联合抗病毒口服液治疗甲型H1N1流感(风热证)的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2019, doi: 10.15912/j.cnki.gocm.2019.26.083.
- Wen R. Clinical efficacy of oseltamivir phosphate combined with antiviral oral solution in the treatment of influenza A (wind-heat syndrome) [J]. Chin Med Guid, 2019, doi: 10.15912/j.cnki.gocm.2019.26.083.
- [19] 李桂芬. 抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流感疗效观察 [J]. 糖尿病天地, 2019, 16(6): 70.
- Li G F. Therapeutic effect observation of anti-influenza particles combined with oseltamivir in treating children with influenza [J]. Diabet World, 2019, 16(6): 70.
- [20] 饶观萍, 王春辉. 抗感颗粒联合磷酸奥司他韦颗粒对乙型流行性感冒患儿机体炎症的影响 [J]. 首都食品与医药, 2022, 29(23): 145-147.
- Rao G P, Wang C H. Effects of Anti-influenza Particles combined with oseltamivir phosphate on inflammation in children with type B influenza [J]. Cap Food Med, 2022, 29 (23): 145-147.
- [21] 陈多姿, 程亚艳, 魏广友, 等. 抗感颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 29(23): 145-147.
- Chen D Z, Cheng Y X, Wei G Y, et al. Clinical study of Anti-influenza Particles combined with oseltamivir in treating children with epidemic influenza [J]. Drug Clin, 2019, 34 (4): 1029-1033.
- [22] Wu Y, Gao F. "Breathing" hemagglutinin reveals cryptic epitopes for universal influenza vaccine design [J]. Cell, 2019, 177(5): 1086-1088.
- [23] 李连达, 张金艳, 李贻奎, 等. 积极发挥中医药治疗流感的优势 [J]. 中医杂志, 2009, 50(11): 970-972.
- Li L D, Zhang J Y, Li Y K, He P. Actively exerting the advantages of traditional Chinese medicine in treating influenza [J]. J Tradit Chin Med, 2009, 50(11): 970-972.
- [24] 黄铃. 抗感颗粒联合匹多莫德治疗反复呼吸道感染患儿的疗效 [J]. 医疗装备, 2016, 29(13): 116-117.
- Huang L. Therapeutic effect of Anti-Influenza particles combined with pidotimod in the treatment of children with recurrent respiratory tract infections [J]. Med Equip, 2016, 29(13): 116-117.
- [25] 郭红年. 三种不同中成药治疗儿童上呼吸道感染的效果比较 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14(1): 74-75.
- Guo H N. Comparison of the effects of three different Chinese patent medicines in treating children with upper respiratory tract infections [J]. Comm Med J, 2016, 14 (1): 74-75.
- [26] 彭凌云, 邹秋莲, 李迎春, 等. 三种常规方案治疗儿童上呼吸道感染的临床疗效及安全性对比 [J]. 临床医学, 2015, 35(8): 24-26.
- Peng L Y, Zou Q L, Li Y C, et al. Clinical efficacy and safety comparison of three conventional regimens in treating children with upper respiratory tract infections [J]. Clin Med, 2015, 35(8): 24-26.
- [27] 牛春牧. 中药内服联合护理干预辨治儿童流行性感冒临床效果研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 159-162.
- Niu C M. Therapeutic effect of traditional Chinese medicine combined with nursing intervention on children with epidemic influenza: A clinical observation study [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2022, 24(7): 159-162.
- [28] 陈杰, 徐嘉辉, 余德钊. 银翘清咽颗粒治疗儿童甲型流行性感冒的疗效与安全性评价 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(7): 39-41.
- Chen J, Xu J H, Yu D Z. Efficacy and safety evaluation of Yinqiao Qingyan Granules in treating children with type

- A epidemic influenza [J]. Pract J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 19(7): 39-41.
- [29] 陈其芬. 中成药抗感颗粒在儿科呼吸道感染中的应用 [J]. 健康必读, 2013(6): 373.
- Chen Q F. Application of the Chinese patent medicine Anti-influenza Particles in pediatric upper respiratory tract infections [J]. Health Read, 2013(6): 373.
- [30] 张敏, 付学明, 覃佳佳. 抗感颗粒联合帕拉米韦治疗儿童流行性感胃的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 511-514.
- Zhang M, Fu X M, Qin J J. Clinical study of Anti-influenza Particles combined with peramivir in treating children with epidemic influenza [J]. Drug Clin, 2020, 35(3): 511-514.
- [31] 杨玲, 邓益斌, 陈明亮. α 1b干扰素联合儿童抗感颗粒治疗乙型流行性感胃的疗效及安全性分析 [J]. 华西药理学杂志, 2019, 34(4): 431-432.
- Yang L, Deng Y B, Chen M L. Efficacy and safety analysis of alpha interferon combined with Children's Anti-influenza Particles in the treatment of type B influenza [J]. West China Pharm J, 2019, 34(4): 431-432.

[责任编辑 李红珠]