

匹多莫德对儿童反复呼吸道感染的疗效及免疫功能影响的Meta-分析

岑敏¹, 赵丹^{2*}, 熊婷¹, 王沁¹, 杨国涛³, 卢英³

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)儿科, 湖北 黄石 4350001

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)新生儿科, 湖北 黄石 4350001

3. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)药学部, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价匹多莫德对儿童反复呼吸道感染患者免疫功能的影响, 为临床提供循证医学证据。方法 计算机检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库, 收集匹多莫德联合常规治疗(试验组)对比单用常规治疗(对照组)对儿童反复呼吸道感染患者免疫功能水平影响的随机对照研究(RCT), 检索时间为2000年1月—2018年3月, 提取资料并评价质量后, 采用RevMan 5.2软件进行Meta-分析。结果 共纳入14篇RCTs, 1 287例患儿。Meta-分析结果显示试验组总有效率高于对照组($RR=1.30$, $95\%CI=1.23\sim1.37$, $P<0.001$), 感染复发次数小于对照组($MD=-2.41$, $95\%CI=-2.81\sim-2.01$, $P<0.001$), 退热时间、咳嗽缓解时间和肺部啰音消失时间均小于对照组($P<0.001$); IgA增加值($MD=0.40$, $95\%CI=0.32\sim0.47$, $P<0.001$)、IgM增加值($MD=0.36$, $95\%CI=0.25\sim0.48$, $P<0.001$)和IgG增加值($MD=1.39$, $95\%CI=0.85\sim1.92$, $P<0.001$)均显著大于对照组; $CD3^+$ 增加值($MD=8.91$, $95\%CI=5.16\sim12.67$, $P<0.001$)、 $CD4^+$ 增加值($MD=5.52$, $95\%CI=2.92\sim8.11$, $P<0.001$)、 $CD8^+$ 增加值($MD=4.52$, $95\%CI=2.21\sim6.84$, $P<0.001$)和 $CD4^+/CD8^+$ 增加值($MD=0.27$, $95\%CI=0.16\sim0.39$, $P<0.001$)均显著大于对照组。结论 匹多莫德能够显著改善儿童RRTI的免疫水平, 从而提高总有效率和减少感染复发次数。

关键词: 匹多莫德; 反复呼吸道感染; 免疫水平; Meta-分析

中图分类号: R985, R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0761-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.032

Meta-analysis of effective and immune function of pidomomod in children with recurrent respiratory tract infection

CEN Min¹, ZHAO Dan², XIONG Ting¹, WANG Qin¹, YANG Guotao³, LU Ying³

1. Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group Affiliated Hospital of Hubei University Technology, Huangshi 435000, China

2. Department of Neonatology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group Affiliated Hospital of Hubei University Technology, Huangshi 435000, China

3. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group Affiliated Hospital of Hubei University Technology, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To evaluate the immune function of pidotimod in children with recurrent respiratory tract infection (RRTI), and provide evidence-based medical evidence for the clinic. **Methods** The randomized controlled trials of pidotimod combined with conventional treatment (test group) vs conventional treatment (control group) of immune function in children with RRTI were searched from the database including Pubmed, Embase, CNKI, VIP, CBM and Wangfang Data by computer from January 2000 to March 2018. References of included studies were also retrieved. Screened studies according to inclusion and exclusion criteria, extracted valid data, and assessed the methodological quality of including literatures. Meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Results** A Total of 14 RCTs and 1 287 patients were included. Meta-analysis showed that compared with control group, test group improved total effective rate ($RR=1.30$, $95\%CI=1.23\sim1.37$, $P<0.001$), reduced infection recurrence frequency ($MD=-2.41$, $95\%CI=-2.81\sim-2.01$, $P<0.001$), and reduced the time of antipyretic, cough relief and lung snoring disappear, the

收稿日期: 2018-09-02

第一作者: 岑敏, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸内科。Tel: 15997136182 E-mail: cenmin1900@sina.com

*通信作者: 赵丹, 男, 本科, 主治医师, 研究方向为新生儿常见病。Tel: 18772271194 E-mail: 110394275@qq.com

difference were statistically ($P < 0.001$); meanwhile improved the IgA level ($MD=0.40$, $95\%CI=0.32\sim0.47$, $P < 0.001$), improved the IgM level ($MD=0.36$, $95\%CI=0.25\sim0.48$, $P < 0.001$) and improved IgG level ($MD=1.39$, $95\%CI=0.85\sim1.92$, $P < 0.001$); improved the $CD3^+$ level ($MD=8.91$, $95\%CI=5.16\sim12.67$, $P < 0.001$), improved the $CD4^+$ level ($MD=5.52$, $95\%CI=2.92\sim8.11$, $P < 0.001$) and reduced $CD8^+$ level ($MD=-4.52$, $95\%CI=-6.84\sim-2.21$, $P < 0.001$) and improved $CD4^+/CD8^+$ level ($MD=0.27$, $95\%CI=0.16\sim0.39$, $P < 0.001$). **Conclusion** Pidotimod can significantly improve the immune level of children with RRTI, thereby increasing the total effective rate and reducing the number of infection recurrences.

Key words: pidotimod; recurrent respiratory tract infection; immune function; Meta-analysis

反复呼吸道感染 (recurrent respiratory tract infection, RRTI) 是儿童常见病和多发病, 发病约 20%~25%, 由于 RRTI 症状反复发作、病程较长, 对小儿发育、情感、社会、学习造成明显影响, 显著增加家庭和社会负担, 也是儿童疾病和死亡的重要原因^[1]。文献报道儿童免疫功能低下是 RRTI 发生的高危因素之一, 其中以血清免疫球蛋白缺陷和 T 淋巴细胞缺陷最为常见^[2], 因此相关治疗指南均推荐必要时给以免疫调节剂等^[3-4]。匹多莫德是一种人工合成的免疫刺激调节剂, 其在 RRTI 的治疗中可有效改善感染的症状和体征, 从而增强整体疗效, 缩短症状消退时间^[5]。李文睿等^[6]报道匹多莫德可显著降低儿童急性呼吸道感染和发热的发生率, 不良反应及并发症的发生率低。本研究旨在采用 Meta-分析法对匹多莫德治疗儿童 RRTI 的血清免疫球蛋白和 T 淋巴细胞免疫功能进行研究, 为临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文科技期刊数据库 (VIP) 和万方数据库, 以“匹多莫德, 反复呼吸道感染, 儿童, 免疫水平”为中文检索词, 以“pidotimod、repeated respiratory tract infection、children、immunity”为英文检索词, 检索时限均为从 2000 年 1 月—2018 年 3 月。并辅以手工检索和文献追溯等方法, 收集国内外公开发表的匹多莫德对儿童反复呼吸道感染的免疫功能影响的随机对照研究 (RCT)。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 文献类型 临床 RCT, 语言设定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 经确诊符合 RRTI 的儿童患者, 性别、年龄、上呼吸道感染次数等均不限^[3]。

1.2.3 干预措施 对照组给以抗病毒、抗细菌感染、化痰平喘、补充维生素等常规治疗, 治疗过程中不使用任何免疫调节剂, 试验组在对照组的基础上

加用匹多莫德, 两组患儿的年龄、性别、病程及病情比较均无显著性差异, 具有可比性。

1.2.4 结局指标 临床疗效、感染发作次数、临床体征改善时间 (退热、咳嗽缓解、肺部啰音消失时间)、血清免疫球蛋白水平 (IgA、IgM 和 IgG)、T 淋巴细胞水平 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$)。

1.3 文献排除标准

综述、动物实验、个案报告、实验数据不准确的文献, 重复报道文献, 试验组、对照组非本研究纳入标准的文献, 无有效数据提取的文献。

1.4 有效数据提取

由 2 名研究者交叉独立地对文献资料进行详细阅读, 并按纳入与排除标准筛选文献。对是否需要纳入存在争议的文献, 则询问第 3 位研究者的意见, 最终决定是否纳入该文献, 并对文献质量进行评价。然后分别由 2 名研究者按照设计好的 Excel 表格对纳入文献的信息进行提取, 包括第一作者、发表年、匹多莫德用法用量、用药疗程、随访时间、结局指标等的相关数据。

1.5 文献质量评价标准

采用改良的 Jadad 质量评分表对文献进行质量评价^[7], 内容包括: (1) 描述随机序列产生方法及是否恰当; (2) 描述随机分配方案及是否被很好的隐藏; (3) 是否使用盲法及是否恰当; (4) 是否报告失访和退出人数并进行相关描述。具体量化评分办法: 随机方法 (描述随机为 2 分, 描述了具体随机方法且正确的加 2 分), 双盲 (叙述了双盲为 1 分, 描述了具体实施盲法的加 1 分), 失访与退出为 1 分, 分数 ≥ 3 分的为高质量研究。

1.6 统计学方法

应用 RevMan 5.2 软件进行 Meta-分析。计数资料采用比值比 (RR) 进行统计, 计量资料采用均数差 (MD) 进行统计, 均以 95% 可信区间 (95%CI) 表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性, 同时采用 I^2 对异质性进行定量分析, 如 $I^2 < 50\%$, 表明各亚组间无显著异质性, 各亚组间可以合并分析, 采用固定效应模型 (FE) 进行统计学评价; 如 $I^2 \geq 50\%$, 表明

各亚组间存在显著异质性,采用随机效应模型(RE)分析统计学分析。检验水准为 $P<0.05$ 。纳入样本量 >10 的结局指标采用绘制倒漏斗图评价发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索词共检索出112篇文献,删除重复文献18篇,通过阅读标题与摘要筛除不相关文献56篇,进一步对剩余的38篇文献进行全文阅读,最终纳入14篇符合要求的RCTs,共计1 287例患者,其中包括试验组654例,对照组633例。纳入文献的基本信息见表1。

2.2 文献质量评价结果

纳入的14篇文献中,7篇文献^[8-9,11,14-15,19-20]提及了具体的随机方法,1篇文献^[15]提及了分配隐藏,1篇文献^[19]采用“双盲”。14篇文献中,4篇^[14-15,19-20]评为3分、3篇^[8-9,11]评为2分、7篇^[10,12-13,16-18,21]评为1分。文献的质量评价结果见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 总有效率 共纳入13篇文献^[9-21],匹多莫德组的总有效率为91.28%(639/700),对照组为

70.58%(487/690)。各文献间经检验显示同质性($P=0.26, I^2=18\%$),遂采用固定效应模型进行Meta-分析,见图1。结果显示,两组总有效率比较差异有统计学意义($RR=1.30, 95\%CI=1.23\sim 1.37, P<0.001$)。

2.3.2 感染复发次数 共纳入5篇^[8,10,15-16,20]文献,各文献间经检验显示异质性($P=0.004, I^2=74\%$),遂采用随机效应模型进行Meta-分析,见图2。结果显示两组感染复发次数的比较差异有统计学意义($MD=-2.41, 95\%CI=-2.81\sim -2.01, P<0.001$)。

2.3.3 临床体征改善时间 共纳入7篇^[8,12-13,15-16,20-21]文献,各研究间存在异质性($P<0.001, I^2>50\%$),采用随机效应模型进行Meta-分析。结果显示匹多莫德组患儿退热时间($MD=-1.90, 95\%CI=-2.30\sim -1.50$)、咳嗽缓解时间($MD=-2.04, 95\%CI=-2.53\sim -1.56$)和肺部啰音消失时间($MD=-2.14, 95\%CI=-2.46\sim -1.81$)均显著小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表3。

2.3.4 血清免疫球蛋白水平 共纳入11篇文献^[8-12,15-19,21],各研究间存在异质性($P<0.001, I^2>50\%$),采用随机效应模型进行Meta-分析。结果显

表1 纳入文献基本信息

Table 1 Characteristics of including literatures

第一作者	时间/年	n/例(T/C)	匹多莫德用法用量	随访时间/月	结局指标
吴烈霞 ^[8]	2015	46/46	急性期0.4 g/次,2次/d,共2周;预防期0.4 g/次,1次/d,总疗程60 d	6	②③④⑤
孙丹萌 ^[9]	2018	76/76	初始治疗量为0.4 g/次,2次/d;2周后改为0.4 g/次,1次/d,总疗程60 d	6	①④⑤
张廷熹 ^[10]	2006	30/20	初始0.4 g/次,2次/d,连服10 d;随后0.4 g/次,1次/d,连服25 d	6	①②④⑤
杨延源 ^[11]	2014	60/60	0.4 g/次,2次/d,1个疗程60 d	6	①④⑤
樊婷 ^[12]	2017	60/60	第1~14天0.4 g/次,2次/d;第15~60天0.4 g/次,1次/d	6	①③④
王红 ^[13]	2014	60/60	初始400 mg/次,2次/d,2周后400 mg/d,总疗程60 d	6	①③⑤
王远明 ^[14]	2012	45/45	初始0.4 g/次,2次/d,2周后0.4 g/次,1次/d,总疗程60 d	10	①⑤
罗清华 ^[15]	2017	75/75	初次500 mg,2次/d,10 d后1次/d,连服60 d	2	①②③④⑤
胡晓红 ^[16]	2015	56/58	400 mg/次,1次/d,连服60 d	6	①②③④⑤
蔡仪术 ^[17]	2013	40/40	400 mg/次,2次/d,连服60 d	6	①④⑤
蔡晓华 ^[18]	2014	45/45	400 mg/次,1次/d,连服60 d	6	①④⑤
赖燕 ^[19]	2018	90/90	初始0.4 g/次,2次/d,2周后0.4 g/次,1次/d,总疗程60 d	6	①④⑤
钱旭波 ^[20]	2009	31/29	0.4 g/次,2次/d,连服60 d	10	②③⑤
黄国华 ^[21]	2014	32/32	0.4 g/次,2次/d,连服60 d	8	①②③④⑤

T-试验组, C-对照组, ①总有效率, ②感染复发次数, ③临床体征改善时间, ④免疫球蛋白水平, ⑤T淋巴细胞水平

T-test group, C-control group, ① clinical efficiency, ② number of infections, ③ clinical signs improvement, ④ serum immunoglobulin level, ⑤ T lymphocyte level

表2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	随机分组法	分配隐藏	是否采用盲法	退出或失访	Jadad 评分
吴烈霞 ^[8]	数字表	未提	未提	否	2
孙丹萌 ^[9]	数字表	未提	未提	否	2
张廷熹 ^[10]	未提	未提	未提	否	1
杨延源 ^[11]	数字表	未提	未提	否	2
樊婷 ^[12]	未提	未提	未提	否	1
王红 ^[13]	未提	未提	未提	否	1
王远明 ^[14]	数字表	未提	未提	是	3
罗清华 ^[15]	数字表	是	未提	否	3
胡晓红 ^[16]	未提	未提	未提	否	1
蔡仪术 ^[17]	未提	未提	未提	否	1
蔡晓华 ^[18]	未提	未提	未提	否	1
赖燕 ^[19]	数字表	未提	是	否	3
钱旭波 ^[20]	数字表	未提	未提	是	3
黄国华 ^[21]	未提	未提	未提	否	1

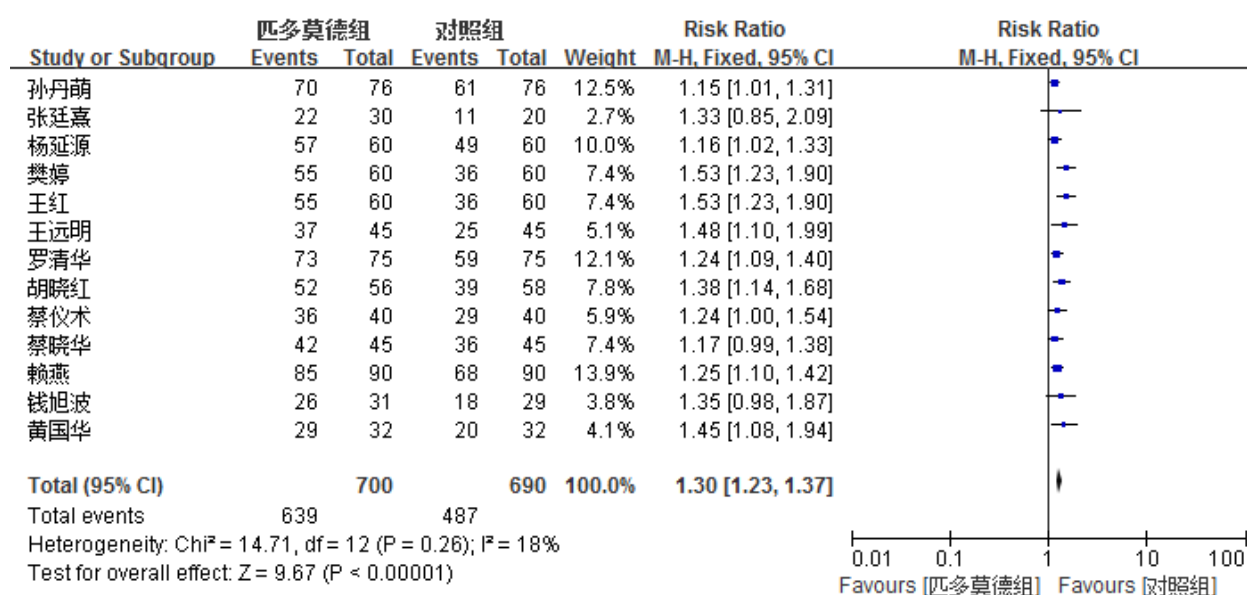


图1 两组总有效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in clinical efficiency between two groups

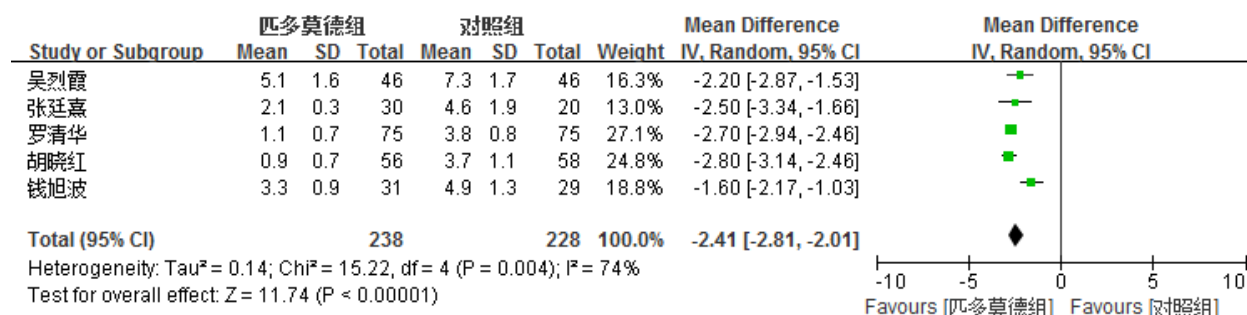


图2 两组感染复发次数的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in number of infections between two groups

表3 两组临床体征改善时间比较的Meta-分析

Table 3 Comparison on Meta-analysis of time of clinical signs improvement between two groups

临床体征	纳入文献数	异质性检验	检验模型	MD值	95%CI	P值
退热	7 ^[8,12-13,15-16,20-21]	$P<0.001, I^2=89\%$	随机效应	-1.90	-2.30~-1.50	<0.001
咳嗽缓解	7 ^[8,12-13,15-16,20-21]	$P<0.001, I^2=89\%$	随机效应	-2.04	-2.53~-1.56	<0.001
肺部啰音消失	7 ^[8,12-13,15-16,20-21]	$P<0.001, I^2=77\%$	随机效应	-2.14	-2.46~-1.81	<0.001

示,治疗前后匹多莫德组患儿IgA增加(MD=0.40, 95%CI=0.32~0.47)、IgM增加(MD=0.36, 95%CI=0.25~0.48)和IgG增加(MD=1.39, 95%CI=0.85~1.92)均显著大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表4。

2.3.5 T淋巴细胞水平 分别纳入11篇^[8-11,13-16,18-20]、11篇^[8-11,13-16,18-20]、10篇^[8-11,13-16,18-20]和9篇^[10,13-15,17-21]文献,各研究间存在异质性($P<0.001, I^2>50\%$),采用随机效应模型进行Meta-分析。结果显示治疗前后匹多莫德组患儿CD3⁺增加(MD=8.91, 95%CI=5.16~12.67)、CD4⁺增加(MD=5.52, 95%CI=2.92~8.11)、CD8⁺增加(MD=4.52, 95%CI=2.21~6.84)和CD4⁺/CD8⁺增加(MD=0.27, 95%CI=0.16~0.39)均显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表5。

2.3.6 安全性 纳入所有文献均描述患儿在服用匹多莫德期间未发生不良反应,耐受性较好。

2.4 敏感性分析

对血清免疫球蛋白和T淋巴细胞免疫功能各评价指标在逐一排除权重比例差异较大的研究后重新进行Meta-分析,结果没有发生质的改变,提示本次Meta-分析结果较为稳定可信。

2.5 发表偏移性分析

以临床有效率为结局的研究进行倒漏斗图分

析,见图3。结果显示各研究散点均落于漏斗图内,基本分布于中心线两侧,且多数散点呈上层分布,表明本次系统评价所纳入的文献无显著性发表偏倚。

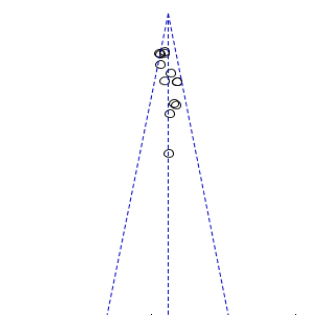


图3 总有效率的倒漏斗图

Fig. 3 Inverted funnel plot of clinical cure rate

3 讨论

3.1 免疫水平在儿童RRTI的作用

现代医学认为RRTI主要与儿童免疫力低下,T细胞功能紊乱,及营养、感染、遗传等因素有关。国外有报道RRTI患儿免疫球蛋白缺陷检出率为19.1%~55%,IgA缺陷占9.3%~31%,IgM缺陷占6%,IgA和IgG联合缺陷占1.4%^[22-23]。王薇等^[24]研究发现RRTI患儿体内的血清免疫球蛋白IgA、IgM、IgG水平均和T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等低于

表4 两组血清免疫球蛋白比较的Meta-分析

Table 4 Comparison on Meta-analysis of serum immunoglobulin level between two groups

免疫球蛋白	纳入文献数	异质性检验	检验模型	MD值	95%CI	P值
IgA	11 ^[8-12,15-19,21]	$P<0.001, I^2=85\%$	随机效应模型	0.40	0.32~0.47	<0.001
IgM	11 ^[8-12,15-19,21]	$P<0.001, I^2=96\%$	随机效应模型	0.36	0.25~0.48	<0.001
IgG	11 ^[8-12,15-19,21]	$P<0.001, I^2=91\%$	随机效应模型	1.39	0.85~1.92	<0.001

表5 两组T淋巴细胞比较的Meta-分析

Table 5 Comparison on Meta-analysis of T lymphocyte level between two groups

免疫球蛋白	纳入文献数	异质性检验	检验模型	MD值	95%CI	P值
CD3 ⁺	11 ^[8-11,13-16,18-20]	$P<0.001, I^2=99\%$	随机效应	8.91	5.16~12.67	<0.001
CD4 ⁺	11 ^[8-11,13-16,18-20]	$P<0.001, I^2=99\%$	随机效应	5.52	2.92~8.11	<0.001
CD8 ⁺	10 ^[8-11,13-16,18-20]	$P<0.001, I^2=99\%$	随机效应	-4.52	-6.84~-2.21	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	9 ^[10,13-15,17-21]	$P<0.001, I^2=96\%$	随机效应	0.27	0.16~0.39	<0.001

健康儿童。朱晓萍等^[25]也报道 RRTI 患儿的 IgA、IgM 水平和 CD3⁺、CD4⁺ 水平显著低于健康儿童。崇梅等^[26]报道 RRTI 患儿 IgA、IgM 含量均低于健康儿童,经对症治疗后这些指标显著升高,与健康儿童无显著性差异。刘爽等^[27]也报道 RRTI 患儿 IgA、IgM、IgG 和 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等低于健康儿童,但经相关治疗后均显著提高。因此免疫功能低下可能是儿童发生 RRTI 的潜在病因之一。

IgG 是免疫球蛋白的最主要部分,在机体防御细胞外感染的免疫中发挥主要作用,IgA 是分布在呼吸道和消化道的主要免疫球蛋白,是防御病原体入侵的第一道防线,对吞噬病毒和细菌发挥调节作用,具有中和毒素的作用,IgM 是初始免疫应答的主要免疫球蛋白,在感染早期产生。CD3⁺ 细胞是总 T 淋巴细胞的指标;CD4⁺ 为辅助性 T 淋巴细胞(Tn),是具有免疫功能的 T 淋巴细胞,在感染的防御中发挥重要作用;CD8⁺ 细胞是抑制性 T 淋巴细胞(Ts),其值升高表示机体被细菌或病毒感染;CD4⁺/CD8⁺ 比值表示 Tn 与 Ts 之间功能平衡状态,是人体免疫系统内环境稳定最重要的指标,其数值降低标志着辅助性 T 细胞功能相对不足,抑制性 T 细胞功能亢进,机体细胞免疫功能降低。

3.2 本研究结果分析

匹多莫德作为一种新型人工合成的免疫调节剂,既可通过激活自然杀伤(NK)细胞、单核细胞吞噬活性、中性粒细胞趋化功能,调节非特异性免疫功能,又可通过促进淋巴细胞增殖,恢复 CD4⁺/CD8⁺ 比值,诱导白介素-2 和 γ -干扰素分泌,调节特异性免疫功能^[28]。本研究结果显示在常规治疗的基础上联用匹多莫德,不但能显著缩短退热、咳嗽缓解和肺部啰音消失等临床体征改善时间,同时显著提高血清免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 水平和 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等水平,提示尽管匹多莫德无直接抗菌和抗病毒作用,但可增强患儿免疫水平,增强机体抗细菌、抗病毒能力,从而提高总有效率和减少感染复发次数。

反复呼吸道感染使儿童成为抗菌药物使用率较高的人群之一,匹多莫德使儿童抗细菌、抗病毒能力增强,显著减少感染复发次数,减少长时间和反复使用抗菌药物,从而有效延缓细菌耐药。动物和人体试验表明匹多莫德具有良好的安全性和耐受性,在动物中未观察到致畸作用和生殖毒性,自上市以来未见严重不良反应的报道,常见的不良反应有皮疹、恶心、呕吐、头痛、头晕、腹痛、腹泻等,未

见实验室指标异常^[29]。本研究纳入的文献中均未报道有严重不良反应发生,所有患儿耐受性好,无因不良反应而退出治疗的患者,提示匹多莫德在儿童患者中用药的安全性较好。

3.3 本研究尚需改进的地方

本研究也存在局限性:(1)纳入文献均为中文文献,本研究在 PubMed、Embase 等外文专业数据库中,只检索到匹多莫德用于儿童 RRTI 的临床疗效研究,未检索到关于其对儿童免疫水平应用的随机对照研究,鉴于国内外关于匹多莫德治疗儿童 RRTI 的临床疗效评价标准不完全一致,因此本研究未采用;(2)所有研究只提到随机分组方法,未提到是否采用盲法,不排除研究者人为因素剔除阴性结果的可能性;(3)本研究纳入各文献间匹多莫德的用法用量不完全相同,不排除因此带来的统计学误差;(4)本研究中部分评价指标存在一定的异质性,提示应谨慎看待结论。因此,本研究结论尚需开展大样本量、高质量随机对照研究以进一步验证。

总之,现有证据显示匹多莫德能调节儿童 RRTI 免疫水平,增强患者对细菌、病毒等抵抗力,从而减少感染复发次数,且具有口服吸收快、安全和耐受性好等优点,目前情况下在我国具有良好的应用前景。

参考文献

- [1] 李晓岚, 李晓军, 鲁金玲, 等. 联合疫苗接种对反复呼吸道感染患儿健康相关生活质量的影响 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(9): 566-568.
- [2] Raniszewska A, Grska E, Kotula I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children-analysis of immunological examinations [J]. Cent Eur J Immunol, 2015, 40(2): 167-173.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-109.
- [4] Milos J, Mirian C, Zuzana R, et al. Recurrent respiratory infections in children definition diagnostic approach treatment and prevention [J]. Paed Res Rev, 2013, 14 (1): 8-41.
- [5] Namazova-Baranovna L S, Alekseevna A A, Kharif S M, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: A multicentre study [J]. Int J Immunopathol Pharm, 2014, 27(3): 413-419.
- [6] 李汶睿, 黄亮, 胡志强, 等. 匹多莫德预防儿童急性呼吸道感染的疗效及安全性的系统评价 [J]. 华西药学杂

- 志, 2018, 33(3): 319-312.
- [7] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A Meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 33(3): 609-615.
- [8] 吴烈霞. 匹多莫德口服液在儿童反复呼吸道感染中的应用 [J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(6): 394-397.
- [9] 孙丹萌. 匹多莫德口服液应用于儿童反复呼吸道感染中的效果观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(5): 111-113.
- [10] 张廷熹, 鲍一笑, 肖洁, 等. 匹多莫德口服液对儿童反复呼吸道感染的治疗作用 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(3): 226-227.
- [11] 杨延源, 张华, 李站领, 等. 匹多莫德对呼吸道感染患儿免疫功能影响的多中心研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 132-135.
- [12] 樊婷. 匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(9): 135-137.
- [13] 王红, 王霞容, 毛丹丹, 等. 匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染的临床效果 [J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(12): 1269-1270.
- [14] 王远明, 杜惠容. 匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染疗效观察及免疫功能变化 [J]. 重庆医学, 2012, 41(35): 3758-3759.
- [15] 罗清华, 李莉, 康玉兰. 匹多莫德对反复呼吸道感染患儿免疫功能及临床疗效的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 679-682.
- [16] 胡晓红, 潘慧, 季鲜丽. 匹多莫德联合常规治疗措施治疗反复呼吸道感染患儿疗效及免疫调节作用观察 [J]. 中国药师, 2015, 18(5): 799-801.
- [17] 蔡仪术, 摇陈简, 摇卢贤秀. 匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染的疗效及对患儿免疫功能的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 317-319.
- [18] 蔡晓华. 匹多莫德对支气管哮喘患儿免疫功能的影响及疗效分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(12): 1508-1512.
- [19] 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.
- [20] 钱旭波, 蔡晓红, 高原, 等. 匹多莫德对儿童哮喘合并反复呼吸道感染的疗效 [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(4): 375-378.
- [21] 黄国华, 卢双龙. 匹多莫德颗粒治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果分析 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(6): 726-730.
- [22] Ozkan H, Atlihan F, Genei F, et al. IgA and/or Ig G subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage [J]. J In Allergol Clin Immunol, 2005, 15(1): 69-74.
- [23] Finocchi A, Angelini F, Chini L, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2002, 13(6): 437-443.
- [24] 王薇, 孙雪, 赵鸿斌. 反复呼吸道感染儿童血CRP、免疫球蛋白和T细胞亚群的相关研究 [J]. 河北医药, 2018, 40(10): 1455-1458.
- [25] 朱晓萍, 尹文艳, 蒋红雨, 等. 反复呼吸道感染患儿血清免疫球蛋白、IgG亚类及细胞免疫水平 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(2): 135-137.
- [26] 崇梅, 闰美兴. 多抗甲素对反复呼吸道感染患儿的临床疗效 [J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(2): 97-98.
- [27] 刘爽, 邢燕, 马彩霞. 反复呼吸道感染患儿血清免疫状态的变化规律 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2760-2762.
- [28] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第16版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 775.
- [29] 田新平, 曾小峰. 新型合成免疫调节剂——匹多莫德 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(1): 111-114.