

• 数据挖掘与循证医学 •

中成药辅助治疗儿童反复呼吸道感染的网状 Meta 分析

李阳滔¹, 郭素香², 陈慧^{2*}

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院 儿科, 天津 300150

摘要:目的 系统评价中成药辅助治疗儿童反复呼吸道感染的疗效和安全性。方法 计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library、Embase等数据库自建库至2022年2月1日所收录的中成药治疗儿童反复呼吸道感染的随机对照试验,采用RevMan 5.4、Stata 14软件分析数据。结果 最终纳入36项研究,干预措施涉及6种中成药,分别为玉屏风颗粒/口服液、槐杞黄颗粒、黄芪颗粒、童康片、黄龙止咳颗粒、馥感淋口服液,对照措施采用常规西医治疗。网状Meta分析的结果显示,常规西医治疗联合中成药治疗效果均高于单纯常规西医治疗,在临床有效率方面中成药排名为童康片>黄龙止咳颗粒>槐杞黄颗粒>玉屏风颗粒/口服液>馥感淋口服液>黄芪颗粒;在提升免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)水平方面中成药排名为馥感淋口服液>槐杞黄颗粒>玉屏风颗粒/口服液>童康片>黄芪颗粒;在提升IgG水平方面中成药排名为馥感淋口服液>童康片>黄芪颗粒>槐杞黄颗粒>玉屏风颗粒/口服液;在减少复发次数方面中成药排名为馥感淋口服液>玉屏风颗粒/口服液>槐杞黄颗粒>黄芪颗粒。结论 在西医常规治疗基础上联合中成药可提高儿童反复呼吸道感染的临床效果,但由于纳入研究数量和质量的限制,结论仍需高质量的研究加以验证。

关键词: 儿童; 反复呼吸道感染; 中成药; 网状Meta分析; 玉屏风颗粒/口服液; 槐杞黄颗粒; 黄芪颗粒; 童康片; 黄龙止咳颗粒; 馥感淋口服液

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)16-5107-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.16.020

Network Meta-analysis of Chinese patent medicine in adjuvant treatment of children with recurrent respiratory tract infection

LI Yang-tao¹, GUO Su-xiang², CHEN Hui²

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Chinese patent medicine in the adjuvant treatment of children with recurrent respiratory tract infection. **Methods** Randomized controlled trials of Chinese patent medicines in the treatment of children with recurrent respiratory tract infection included by CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Cochrane Library, Embase were searched by computer from the inception of the database to February 1, 2022. RevMan 5.4 and Stata 14 software were used to analyze the result index data. **Results** A total of 36 studies were included, and the intervention measures involved six kinds of Chinese patent medicines, including Yupingfeng Granule/Oral Liquid (玉屏风颗粒/口服液), Huaiqihuang Granule (槐杞黄颗粒), Huangqi Granule (黄芪颗粒), Tongkang Tablet (童康片), Huanglong Cough Granule (黄龙止咳颗粒) and Fuganlin Oral Liquid (馥感淋口服液). Conventional Western medicine was used as the control measures. The results of Network Meta-analysis showed that the curative effect of conventional Western medicine combined Chinese patent medicines were higher than that of conventional Western medicine. In terms of clinical efficiency, Chinese patent medicines ranked as: Tongkang Tablet > Huanglong Cough Granule > Huaiqi Huang Granule > Yupingfeng Granule/Oral Liquid > Fuganlin Oral Liquid > Huangqi Granule. In terms of improving the level of immunoglobulin A (IgA), Chinese patent medicines ranked as: Fuganlin Oral Liquid > Huaiqihuang Granule > Yupingfeng

收稿日期: 2022-03-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81904250)

作者简介: 李阳滔, 男, 硕士研究生在读, 研究方向为中医药治疗儿科常见疾病。E-mail: 1370156002@qq.com

*通信作者: 陈慧, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合儿科临床和基础研究。E-mail: erkechenhui@sohu.com

Granule/Oral Liquid > Tongkang Tablet > Huangqi Granule. In terms of improving IgG level, Chinese patent medicines ranked as: Fuganlin Oral Liquid > Tongkang Tablets > Huangqi Granules > Huaiqihuang Granules > Yupingfeng Granules/Oral Liquid; In terms of reducing the frequency of relapse, the Chinese patent medicines ranked as: Fuganlin Oral Liquid > Yupingfeng Granule/Oral Liquid > Huaiqi Huang Granule > Huangqi Granule. **Conclusion** On the basis of Western medicine conventional treatment combined with Chinese patent medicines can improve the clinical effect of children with recurrent respiratory tract infection. However, due to the limitation of the quantity and quality of the included studies, the conclusion still needs to be verified by high-quality studies.

Key words: children; recurrent respiratory tract infection; Chinese patent medicine; network Meta-analysis; Yupingfeng Granule/Oral Liquid; Huaiqihuang Granule; Huangqi Granule; Tongkang Tablet; Huanglong Cough Granule; Fuganlin Oral Liquid

反复呼吸道感染 (repeated respiratory tract infection, RRTI) 是一种小儿疾病, 指的是 1 年以内上呼吸道或下呼吸道的感染反复发作且超过一定范围^[1]。其致病因素复杂, 病程迁延且长时间呼吸道感染容易导致患儿气道反应性增高, 进而诱发哮喘等疾病的发生, 严重影响着患儿的身心健康^[2]。近几年, RRTI 的发病率有上升的趋势^[3]。有研究表明^[4], RRTI 在小儿呼吸系统疾病中占比大于 30%。目前, 西医对 RRTI 的预防和治疗措施尚不多, 且远期疗效有待明确^[5]。RRTI 类属于中医学“感冒”范畴, 认为小儿稚阴稚阳、形气未充, 易受外邪侵袭, 发为此病。中医药可辨明体质, 改善症状, 以求治本, 在控制反复发作方面有着独特的优势^[6]。而中成药是在中医药理论指导下根据确定的处方要求和成熟的工艺要求制备而成的不同剂型的中药制品。一项 Meta 分析发现^[7], 中成药辅助治疗 RRTI 疗效肯定, 在增强患儿免疫功能、减少复感次数方面疗效较好, 且具有较好的安全性和经济性。目前, 比较不同中成药之间相对疗效的循证医学证据尚缺乏, 不利于其推广应用。因此, 本研究采用网状 Meta 分析, 对治疗 RRTI 的中成药的效果指标进行排序和分析, 以期临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 纳入国内外公开发表的中成药治疗儿童 RRTI 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 不考虑是否为盲法, 语言仅限于中文和英文, 并分析结局指标数据, 以系统评价中成药治疗儿童 RRTI 的疗效性和安全性。

1.1.2 研究对象 符合《儿童反复呼吸道感染判断条件和防治》^[8]中的诊断标准, 即每年上呼吸道感染次数分别为 0~2 岁 ≥ 7 次, 3~5 岁 ≥ 6 次, 6~14 岁 ≥ 5 次。每年下呼吸道感染次数分别为: 0~2 岁 ≥ 5 次, 3~5 岁 ≥ 4 次, 6~14 岁 ≥ 3 次, 且年龄在 18 岁以下, 性别、证型及病程不限。

1.1.3 对照措施 对照组患儿采用单纯西医常规治疗方法, 包括退热、镇咳、平喘等对症治疗, 对于合并细菌感染者给予抗生素药物治疗, 病毒感染者予抗病毒药物治疗。但不使用西医免疫制剂。

1.1.4 干预措施 试验组在对照组的基础上采用收录于《中国药典》2020 年版或经中国药品监督管理局批准上市的中成药, 不限制其用法、用量、治疗时长等; 两组受试者均未采用额外的中药 (如中药饮片、中药材)、推拿、针灸、手术, 或其他可能对治疗结果造成影响的治疗措施。

1.2 排除标准

①排除会议报道、学位论文、经验报道、动物实验、综述、重复发表的文献; ②干预措施非中成药或为多种中成药联用; ③有明显错误或不清楚且无法联系到作者, 全文无法获取的研究; ④合并其他疾病的研究; ⑤RCT 数量少于 2 篇的中成药品种。

1.3 结局指标

①临床有效率, 临床有效率 = (总例数 - 无效例数) / 总例数; ②免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA); ③免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG); ④复感次数。

1.4 文献检索

1.4.1 文献检索策略 计算机全面检索中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (Wanfang)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Cochrane Library、Embase 中英文数据库, 收集符合纳入标准的文献。检索时限均为建库至 2022 年 2 月 1 日。中文检索词主要有“反复呼吸道感染”“儿童”“小儿”“中医”“中西医”“中药”“中成药”“随机”等, 英文检索词包括“recurrent respiratory tract infection”“RRTI”“children”“infants”“traditional Chinese medicine”“Chinese patent medicine”“random”等。此外, 阅读纳入研究的参考文献列表进行补充检索。其中以 PubMed 检索策略为例, 见表 1。

表1 PubMed检索策略

Table 1 Search strategy of PubMed

序号	检索策略
#1	recurrent respiratory tract infection [Mesh Term] OR RRTI [All Fields]
#2	children [All Fields] OR infants [All Fields]
#3	traditional Chinese medicine [All Fields] OR Chinese patent medicine [All Fields]
#4	random [All Fields]
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

1.4.2 数据提取 由2名研究者根据纳入和排除标准独立进行文献筛选和数据提取,再交叉核对结果,若意见不统一,请第3方研究员协助解决。运用NoteExpress及Excel软件管理和提取研究资料,包括论文基本信息(作者、发表时间、研究方法等)、患者信息、纳入病例数、干预措施、疗程、结局指标、不良反应。

1.4.3 质量评价 使用Review Manager 5.4中的偏倚风险^[9]评估工具对入选文献进行质量评价,主要条目:①随机分配方法;②分配隐藏的实施;③结果数据的完整性;④盲法的实施;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。每项内容采用低风险(low)、高风险(high)、不清楚(unclear)来评定。研究者独立完成并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或咨询第3方确定。

1.5 统计分析

应用Review Manager 5.4绘制Cochrane偏倚风险图。使用Stata 14.0软件基于频率学框架进行数据预处理、描绘证据网络图、不一致性检测(存在闭合环)、网状Meta分析以及计算各干预措施的累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)。其中,Meta分析二分类变量采用比值比(odds ratio, OR),连续性变量采用均数差(mean difference, MD),效应量采用95%可信区间(confidence interval, CI)表示,结果以表格形式呈现,当OR<1或MD>0时,则表明“行”治疗措施优于“列”治疗措施,反之,则“列”治疗措施优于“行”治疗措施,当95%CI包括1/0时,表示无统计学意义。最后绘制比较-校正漏斗图识别是否存在小样本效应的证据。本研究结果的报告严格遵循系统评价和网状Meta分析优先报告条目^[10](PRISMA extension for network Meta-analysis)。

2 结果

2.1 文献检索结果

2.1.1 纳入研究的基本特征 按照预先制定的检索策略,共检索到相关文献1518篇,各数据库文献数量:CNKI(n=380)、Wanfang(n=504)、VIP(n=229)、CBM(n=370)、PubMed(n=4)、Cochrane Library(n=31)、Embase(n=0)。通过剔重、阅读文献摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献后,最终共纳入36篇文献,所有文献均为中文,具体检索流程见图1。纳入研究的中成药包括:玉屏风颗粒/口服液、槐杞黄颗粒、黄芪颗粒、馥感琳口服液、童康片、黄龙止咳颗粒。纳入研究的基本特征见表2。

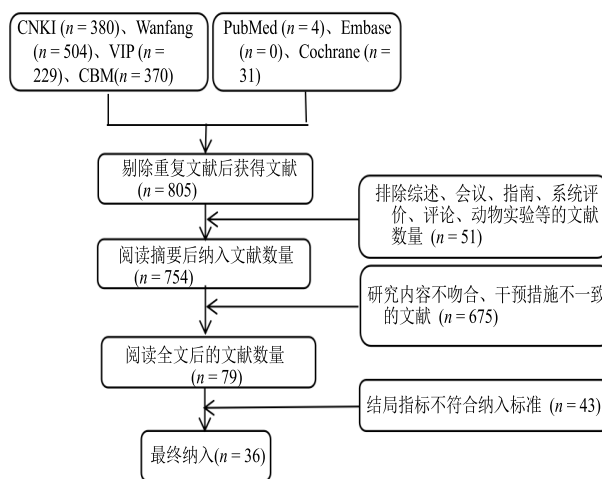


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of literatures

2.1.2 纳入研究的质量评价 纳入的36项RCTs,30项研究^[11,14-17,19-26,28-34,36-37,39-46]提及随机,但未明确何种随机方法,有5项研究^[12-13,18,27,35]采用“随机数字表法”分组,所有文献均未注明实施分配隐藏,1项研究^[38]实施了双盲法,数据完整性评价和选择性报告结果为“低风险”,其他偏倚均为“不清楚”,有7项研究^[17,19-20,30-32,38]提及了随访。偏倚风险评价见图2。

2.2 中成药辅助治疗儿童RRTI对临床有效率的影响

2.2.1 证据网络图 共有33项研究^[11-21,23,25-34,36-46]报道了临床有效率,涉及7种干预措施:常规西医治疗、玉屏风+常规西医治疗、槐杞黄+常规西医治疗、黄芪颗粒+常规西医治疗、馥感琳+常规西医治疗、童康片+常规西医治疗、黄龙止咳+常规治疗。各干预措施之间的网状关系见图3。

表2 纳入研究基本信息
Table 2 Information of included studies

纳入研究	n/例 (T/C)	年龄/岁		干预措施		疗程	结局指标
		试验	对照	试验	对照		
胡海乐 2020 ^[11]	50/50	6.18±2.35	6.37±2.44	A+G	G	1月	①
林秀玲 2020 ^[12]	60/60	4.67±1.64	4.48±1.53	A+G	G	1周	①④
张维强 2019 ^[13]	48/48	4.13±1.22	5.01±1.48	A+G	G	5天	①
张明山 2019 ^[14]	30/30	4.7±1.9	4.4±1.6	A+G	G	3月	①
苏伟 2018 ^[15]	150/150	6.40±0.52	6.10±0.64	A+G	G	1月	①②③
徐芳菲 2018 ^[16]	49/49	3.82±1.53	3.55±1.71	A+G	G	1月	①②③
苗香莲 2017 ^[17]	37/37	1.7±0.9	1.8±0.8	A+G	G	2~6周	①
杨东旺 2016 ^[18]	55/55	2.9±1.5	3.1±1.7	A+G	G	1月	①②③
马世权 2012 ^[19]	60/50	4.7±3.2	4.6±3.1	A+G	G	4月	①
孙亮 2011 ^[20]	40/40	4.8±0.6		A+G	G	3月	①
俞慧君 2011 ^[21]	43/43	4.31±1.22	4.52±1.3	A+G	G	2个月	①
胡颖宇 2010 ^[22]	40/40	6个月~13岁		A+G	G	3月	④
刘洁 2009 ^[23]	40/40	6个月~12岁		A+G	G	3月	①②③
吴红英 2009 ^[24]	63/60	/	/	A+G	G	3月	②③④
赵荣杰 2019 ^[25]	50/50	5.0±1.0	4.0±1.0	B+G	G	3月	①
孙琚 2016 ^[26]	30/30	3.48±1.23	3.63±1.18	B+G	G	6月	①④
王侠 2016 ^[27]	25/25	2.9±0.7	3.1±0.9	B+G	G	6月	①④
赵恰莎 2015 ^[28]	60/60	4.21±1.30		B+G	G	3月	①②③
崔利萍 2015 ^[29]	75/75	6.40±0.52	6.10±0.64	B+G	G	1月	①②③
王雅君 2014 ^[30]	30/30	1~8		B+G	G	3月	①②③
霍燕微 2014 ^[31]	278/274	4.7±1.2		B+G	G	3月	①②③
陈娟 2013 ^[32]	42/42	3.5±2.0	3.6±2.1	B+G	G	6月	①②③
任志军 2013 ^[33]	35/35	2.1±0.5	5.6±1.9	B+G	G	3月	①
凌春华 2012 ^[34]	90/90	1~12		B+G	G	4~6周	①
金永芬 2013 ^[35]	144/141	2.1±0.3	2.2±0.3	C+G	G	3月	②③④
罗平 2013 ^[36]	50/48	3.5±2.3	3.4±2.2	C+G	G	4月	①
刘洁 2011 ^[37]	58/58	/	/	C+G	G	3月	①④
于翠娟 2005 ^[38]	60/60	6个月~12岁		C+G	G	4月	①
陈健 2003 ^[39]	42/33	4.5±1.3	4.6±1.1	C+G	G	1月	①②③
周子锋 2020 ^[40]	50/50	2.32±0.87	2.12±1.11	D+G	G	2周	①④
唐盈 2019 ^[41]	55/52	4.00±1.73	5.00±1.79	D+G	G	4周	①②③
陈慧珊 2016 ^[42]	60/60	4.1±0.9	3.2±0.7	D+G	G	1月	①
兰常肇 2014 ^[43]	60/60	3.9±1.6	3.6±2.0	E+G	G	3月	①②③
张凤霞 2008 ^[44]	128/106	1~12		E+G	G	/	①②③
高繁花 2015 ^[45]	52/52	1~9		F+G	G	/	①
明荣 2012 ^[46]	26/26	1~10		F+G	G	/	①

①总有效率 ②IgG ③IgA ④复发次数 A-玉屏风颗粒/口服液 B-槐杞黄颗粒 C-黄芪颗粒 D-馥感喉口服液 E-童康片 F-黄龙止咳颗粒 G-常规西医治疗 /-未述

①total effective rate ②IgG ③IgA ④frequency of relapse A-Yupingfeng Granule/Oral Liquid B-Huaiqihuang Granule C-Huangqi Granule D-Fuganlin Oral Liquid E-Tongkang Tablet F-Huanglong Cough Granule G-conventional treatment of Western medicine /-not reported

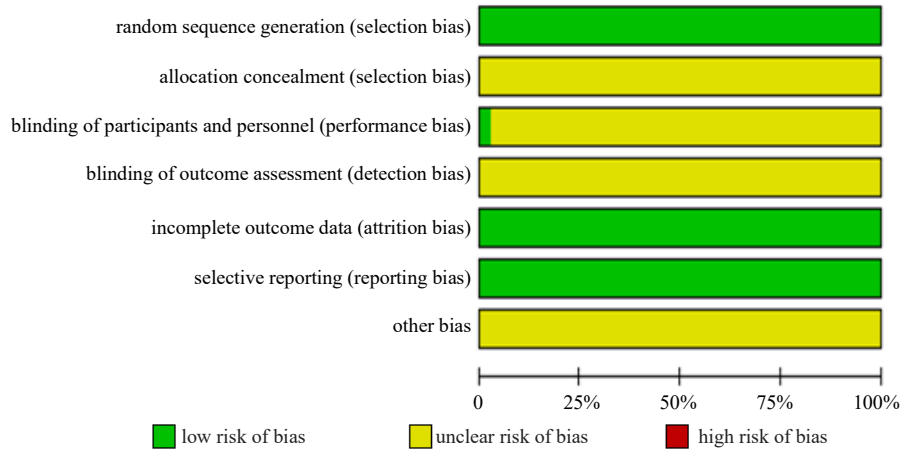


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例
Fig. 2 Bias risk assessment of included studies

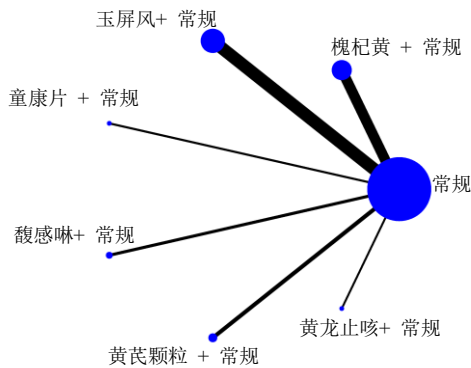


图3 临床有效率的证据网络图
Fig. 3 Network diagram of clinical effective rate

2.2.2 有效率的网状 Meta 分析 网状 Meta 分析有 21 个两两比较, 其中 6 个比较具有统计学意义 ($P < 0.05$), 就中成药治疗儿童 RRTI 的临床有效率而言, 常规西医治疗联合玉屏风、联合槐杞黄、联合黄芪颗粒、联合馥感啉、联合童康片、联合黄龙止咳的临床疗效均优于单纯常规西医治疗, 见表 3。

2.2.3 SUCRA 概率排序 中成药辅助治疗儿童 RRTI 的临床有效率的 SUCRA 排序: 童康片 (SUCRA=82.9%) > 黄龙止咳 (SUCRA=68.0%) > 槐杞黄 (SUCRA=64.2%) > 玉屏风 (SUCRA=61.5%) > 馥感啉 (SUCRA=43.2%) > 黄芪颗粒 (SUCRA=30.2%)。见图 4。

表 3 有效率的网状 Meta 分析 [OR (95%)]

Table 3 Network Meta-analysis of clinical effective rate [OR (95%)]

干预措施	常规西医治疗 (常规)	玉屏风+常规	槐杞黄+常规	黄芪颗粒+常规	馥感啉+常规	童康片+常规	黄龙+常规
常规西医治疗 (常规)	1						
玉屏风+常规	0.22 (0.15, 0.31)*	1					
槐杞黄+常规	0.21 (0.13, 0.34)*	1.03 (0.57, 1.87)	1				
黄芪颗粒+常规	0.32 (0.19, 0.54)*	0.67 (0.36, 1.27)	0.65 (0.33, 1.30)	1			
馥感啉+常规	0.27 (0.13, 0.55)*	0.79 (0.36, 1.76)	0.77 (0.33, 1.79)	1.18 (0.49, 2.84)	1		
童康片+常规	0.16 (0.09, 0.30)*	1.34 (0.65, 2.77)	1.30 (0.59, 2.86)	2.00 (0.89, 4.50)	1.69 (0.66, 4.33)	1	
黄龙+常规	0.19 (0.07, 0.51)*	1.15 (0.40, 3.33)	1.12 (0.37, 3.38)	1.71 (0.56, 5.27)	1.45 (0.43, 4.91)	0.86 (0.26, 2.78)	1

* $P < 0.05$

2.2.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示, 所有研究总体对称分布于中上部, 向中线聚集, 提示发表偏倚风险可能性较小, 个别研究分布分散于底部, 可能与样本量少有关, 见图 5。

2.3 中成药辅助治疗儿童 RRTI 对 IgA 的影响

2.3.1 证据网络图 共有 15 项研究报道了 IgA [15-16,18,23-24,28-32,35,39,41,43-44], 涉及 6 种干预措施: 常规西医治疗、玉屏风+常规西医治疗、槐杞黄+

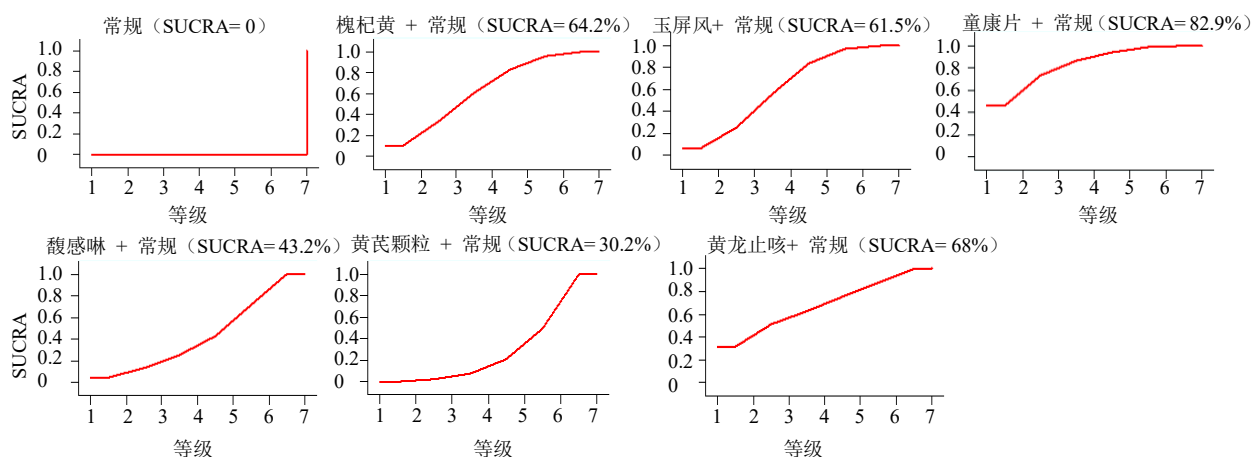


图 4 临床有效率的 SUCRA
Fig. 4 SUCRA of clinical effective rate

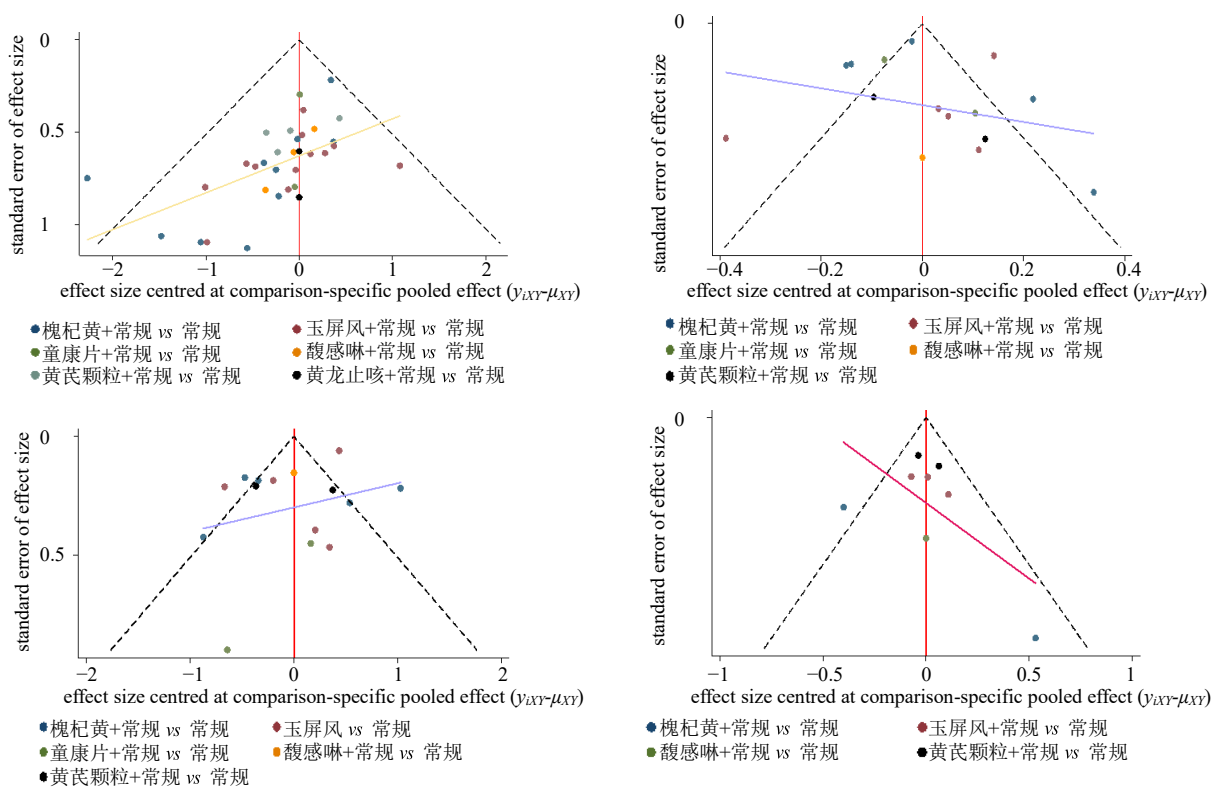


图 5 临床有效率 (A)、IgA (B)、IgG (C)、复感次数 (D) 的比较-校正漏斗图

Fig. 5 Comparison-correction chart of clinical effective rate (A), IgA (B), IgG (C) and frequency of relapse (D)

常规西医治疗、黄芪颗粒+常规西医治疗、馥感啉+常规西医治疗、童康片+常规西医治疗。各干预措施之间的网状关系见图 6。

2.3.2 IgA 的网状 Meta 分析 网状 Meta 分析有 15 个两两比较，其中 6 个比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)，就中成药辅助治疗儿童 RRTI 对 IgA 的影响

而言，常规西医治疗联合玉屏风、联合槐杞黄、联合馥感啉、联合童康片临床疗效均优于单纯常规西医治疗；其中常规西医治疗联合黄芪颗粒与单纯常规西医治疗相比，无统计学意义 ($P > 0.05$)；与联合玉屏风相比，联合槐杞黄、联合馥感啉疗效更佳。见表 4。

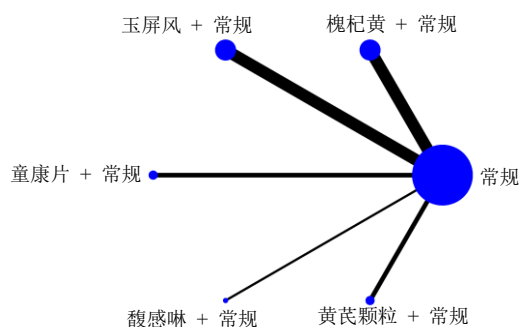


图 6 IgA 的证据网络图

Fig. 6 Network diagram of IgA

2.3.3 SUCRA 概率排序 中成药治疗儿童 RRTI 对 IgA 影响的 SUCRA 具体排序：馥感啉 (SUCRA = 96.7%) > 槐杞黄 (SUCRA = 77.6%) > 玉屏风 (SUCRA = 54.2%) > 童康片 (SUCRA = 47.2%) > 黄芪颗粒 (SUCRA = 19.5%)。见图 7。

2.3.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示，大体上分布对称，存在发表偏倚可能性较小。见图 5。

2.4 中成药辅助治疗儿童 RRTI 对 IgG 的影响

2.4.1 证据网络图 共有 15 项研究报道了 IgG^[15-16,18,23-24,28-32,35,39,41,43-44]，涉及 6 种干预措施：常规西医治疗、玉屏风+常规西医治疗、槐杞黄+

表 4 对 IgA 影响的网状 Meta 分析 [MD (95%)]

Table 4 Network Meta-analysis of IgA [MD (95%)]

干预措施	常规西医治疗 (常规)	玉屏风+常规	槐杞黄+常规	黄芪颗粒+常规	馥感啉+常规	童康片+常规
常规西医治疗 (常规)	0					
玉屏风+常规	0.35 (0.18, 0.52)*	0				
槐杞黄+常规	0.50 (0.33, 0.66)*	-0.15 (-0.38, 0.09)	0			
黄芪+常规	0.10 (-0.17, 0.37)	0.25 (-0.06, 0.57)	0.40 (0.09, 0.72)*	0		
馥感啉+常规	0.79 (0.38, 1.20)*	-0.44 (-0.89, 0.01)	-0.29 (-0.74, 0.16)	-0.69 (-1.18, -0.20)*	0	
童康片+常规	0.31 (0.05, 0.56)*	0.05 (-0.26, 0.35)	0.19 (-0.11, 0.50)	-0.21 (-0.58, 0.16)	0.48 (-0.00, 0.97)	0

*P<0.05

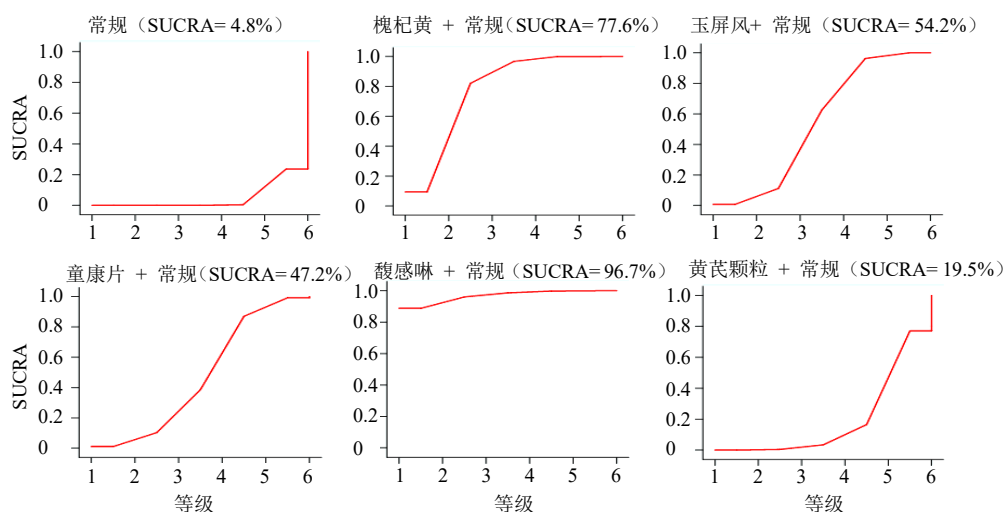


图 7 IgA 的 SUCRA

Fig. 7 SUCRA of IgA

常规西医治疗、黄芪颗粒+常规西医治疗、馥感啉+常规西医治疗、童康片+常规西医治疗。各干预措施之间的网状关系见图 8。

2.4.2 IgG 的网状 Meta 分析 网状 Meta 分析有 15 个两两比较，其中 8 个比较的差异具有统计学意义

(P<0.05)，就中成药治疗儿童 RRTI 对 IgG 的影响而言，常规西医治疗联合玉屏风、联合槐杞黄、联合黄芪颗粒、联合馥感啉、联合童康片临床疗效均优于单纯常规西医治疗；与黄芪颗粒、槐杞黄、玉屏风相比，馥感啉口服液疗效更优。见表 5。

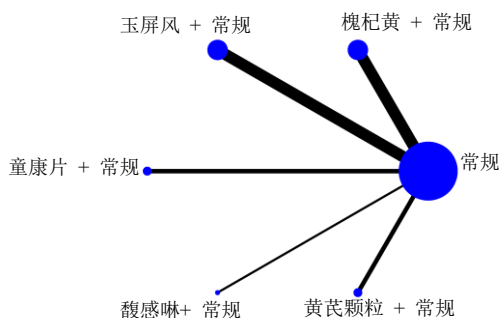


图 8 IgG 的证据网络图

Fig. 8 Network diagram of IgG

2.4.3 SUCRA 概率排序 中成药辅助治疗儿童 RRTI 对 IgG 影响的 SUCRA 排序：馥感啉 (SUCRA=98.6%) > 童康片 (SUCRA=63.5%) > 黄芪颗粒 (SUCRA=50.8%) 槐杞黄 (SUCRA=49.7%) > 玉屏风 (SUCRA=37.5%)。见图 9。

2.4.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示，所有研究对称分布于中上部的中线两侧，提示发表偏倚风险可能性较小。见图 5。

2.5 中成药辅助治疗儿童 RRTI 对复感次数的影响

2.5.1 证据网络图 共有 8 项^[12,22,24,26-27,35,37,40]研究

表 5 对 IgG 影响的网状 Meta 分析 [MD (95%)]

Table 5 Network Meta-analysis of IgG [MD (95%)]

干预措施	常规西医治疗(常规)	玉屏风+常规	槐杞黄+常规	黄芪颗粒+常规	馥感啉+常规	童康片+常规
常规西医治疗(常规) 0						
玉屏风+常规	1.53 (0.98, 2.08)*	0				
槐杞黄+常规	1.72 (1.18, 2.26)*	-0.19 (-0.96, 0.58)	0			
黄芪+常规	1.73 (0.90, 2.57)*	-0.20 (-1.20, 0.80)	-0.01 (-1.01, 0.98)	0		
馥感啉+常规	3.36 (2.22, 4.50)*	-1.83 (0.56, 3.09)*	1.64 (0.38, 2.90)*	1.63 (0.21, 3.04)*	0	
童康片+常规	2.02 (0.85, 3.19)*	-0.49 (-1.78, 0.80)	-0.30 (-1.59, 0.99)	-0.29 (-1.72, 1.15)	1.34 (-0.30, 2.97)	0

*P<0.05

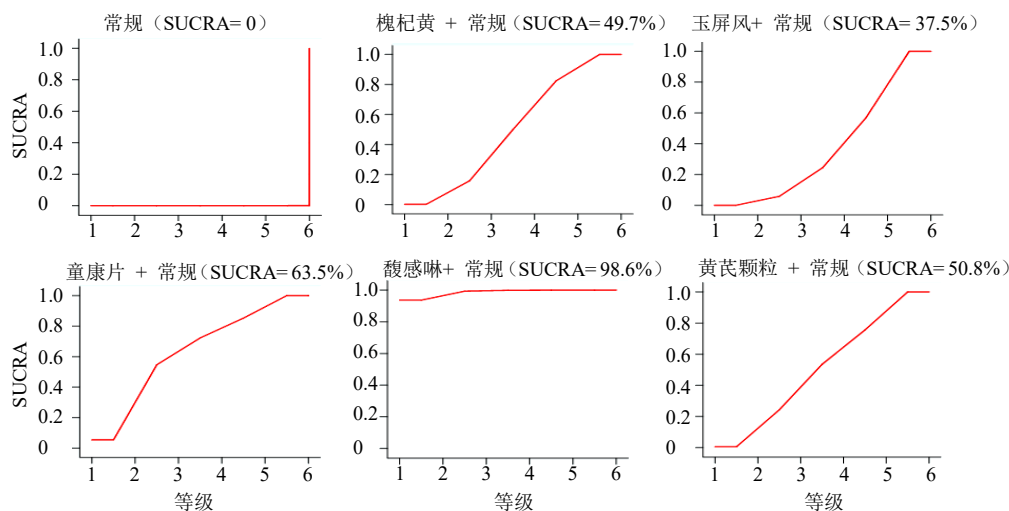


图 9 IgG 的 SUCRA

Fig. 9 SUCRA of IgG

报道了复感次数，涉及 5 种干预措施：常规西医治疗、玉屏风+常规西医治疗、槐杞黄+常规西医治疗、黄芪颗粒+常规西医治疗、馥感啉+常规西医治疗。各干预措施之间的网状关系见图 10。

2.5.2 复感次数的网状 Meta 分析 网状 Meta 分析有 10 个两两比较，全部具有统计学意义 (P<0.05)，

就中成药辅助治疗儿童 RRTI 对复感次数的影响而言，常规西医治疗联合玉屏风、联合槐杞黄、联合黄芪颗粒、联合馥感啉的复感次数均少于单纯常规西医治疗；在减少复感次数方面，与黄芪颗粒相比，槐杞黄效果更佳；与槐杞黄颗粒相比，玉屏风效果更佳；与玉屏风相比，馥感啉效果最优。见表 6。

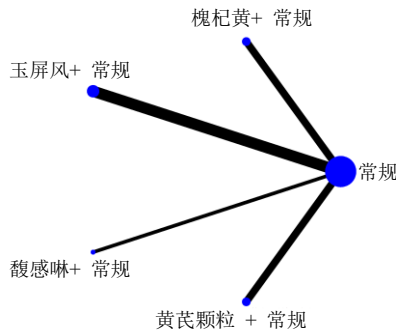


图 10 复感次数的证据网络图

Fig. 10 Network diagram of frequency of relapse

2.5.3 SUCRA 概率排序 中成药辅助治疗儿童 RRTI 对复感次数影响而言的 SUCRA 排序：黄芪颗粒 (SUCRA=75.1%) > 槐杞黄 (SUCRA=50%) > 玉屏风 (SUCRA=24.9%) > 馥感啉 (SUCRA=0)；相应地在减少复感次数方面排序：馥感啉口服液 > 玉屏风颗粒/口服液 > 槐杞黄颗粒 > 黄芪颗粒。见图 11。

2.5.4 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示，研究基本对称分布于中线上部两侧，但也有落在底部和漏斗图外侧，表明存在小样本效应。见图 5。

2.6 不良反应

纳入的 36 项^[11-46]研究中，17 项研究提及不良

表 6 复感次数的网状 Meta 分析 [MD (95%)]

Table 6 Network Meta-analysis of frequency of relapse [MD (95%)]

干预措施	常规西医治疗 (常规)	玉屏风+常规	槐杞黄+常规	黄芪颗粒+常规	馥感啉+常规
常规西医治疗 (常规)	0				
玉屏风+常规	3.23 (3.11, 3.36)*	0			
槐杞黄+常规	0.88 (0.60, 1.16)*	-2.35 (-2.66, -2.04)*	0		
黄芪+常规	0.14 (0.04, 0.24)*	-3.09 (-3.25, -2.93)*	-0.74 (-1.04, -0.44)*	0	
馥感啉+常规	3.86 (3.45, 4.27)*	0.63 (0.20, 1.06)*	2.98 (2.48, 3.48)*	3.72 (3.30, 4.14)*	0

*P<0.05

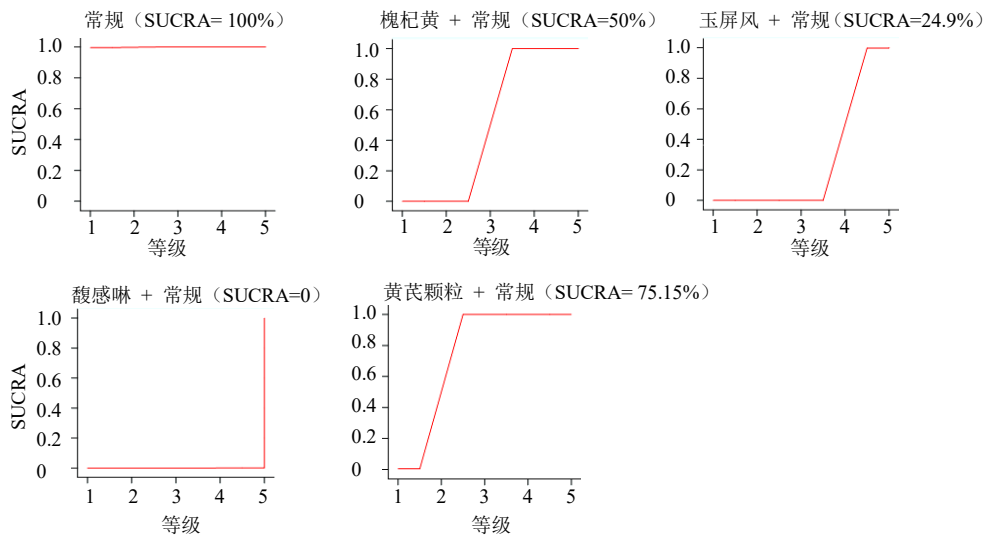


图 11 复感次数的 SUCRA

Fig. 11 SUCRA of recurrent infections number

反应^[11,13,15-16,18,20,22,24,27,29,31-35,42,45]。其中，有 7 项研究^[11,18,20,22,24,35,45]报道两组均无不良反应发生，其余 10 项^[13,15-16,27,29,31-34,42]研究报道了具体不良反应情况，其中黄芪颗粒、童康片和黄龙止咳颗粒无不良反应报道，不良反应主要发生在槐杞黄颗粒、玉屏风颗粒/口服液和馥感啉口服液上，但大多数表现为

轻度胃肠道反应，具体不良反应见表 7。

3 讨论

小儿脏腑娇嫩，形气未充，而“邪气所凑，其气必虚”，导致反复发生呼吸道感染。本病以正虚为本，故治疗以补虚为要，或益气养阴，或润肺健脾，使“正气存内，邪不可干”。RRTI 病因与机体的免

表 7 不良反应情况

Table 7 Analysis of adverse reactions

纳入研究	干预药物	试验组	对照组	相关处理
张维强 2019 ^[13]	玉屏风	/	1 例乏力、1 例恶心	对症处理后缓解
苏伟 2018 ^[15]	玉屏风	1 例轻度腹泻	/	停药后缓解
徐芳菲 2018 ^[16]	玉屏风	3 例（具体不详）	10 例（具体不详）	/
王侠 2016 ^[27]	槐杞黄	2 例轻度腹泻	/	未予停药，症状自行缓解
崔利萍 2015 ^[29]	槐杞黄	1 例轻度腹泻	/	停药后好转
霍燕微 2014 ^[31]	槐杞黄	2 例轻度腹泻	/	自行缓解
陈娟 2013 ^[32]	槐杞黄	3 例轻度腹泻	/	自行缓解
任志军 2013 ^[33]	槐杞黄	1 例恶心，2 例腹泻	/	未予特殊处理，未影响治疗
凌春华 2012 ^[34]	槐杞黄	1 例轻度腹泻	/	未予特殊处理，未影响治疗，停药后消失
陈慧珊 2016 ^[42]	馥感啉	1 例轻度腹泻，1 例呕吐， 1 例食欲差	2 例轻度腹泻，3 例呕吐， 4 例食欲差	/

疫功能、微量元素以及遗传基因的突变等紧密相关。目前，有临床研究表明^[47]，作为介导体内免疫及炎症反应的 IgG、IgA 与呼吸道感染密切相关。西医主要通过免疫增强剂等方面来预防及治疗 RRTI，但治疗效果有限。近年来，中成药因疗效好、携带方便深受广大患者的欢迎^[48]。同时大量医学理论与实践证明，中医药治疗各类疾病的功效并不逊色于化学药^[49]。RRTI 是儿童常见的呼吸道疾病，Meta 分析报告^[50-51]指出，中成药辅助治疗可以提高临床效果。由于缺乏不同中成药疗效优劣性比较的循证医学证据，未在不同的中成药产品中选出更有效、更安全的联合药物。本研究首次采用网状 Meta 分析，对中成药治疗 RRTI 的相关疗效指标进行排序和分析，以期临床合理用药提供循证参考。

本研究纳入了 6 种中成药联合西医常规治疗 RRTI 研究，涉及的中成药包括：玉屏风颗粒/口服液、槐杞黄颗粒、黄芪颗粒、馥感啉口服液、童康片及黄龙止咳颗粒。结果表明，在提高治疗 RRTI 有效率方面，中成药排名为童康片 > 黄龙止咳颗粒 > 槐杞黄颗粒 > 玉屏风颗粒/口服液 > 馥感啉口服液 > 黄芪颗粒；在提升 IgA 水平方面，中成药排名为馥感啉口服液 > 槐杞黄颗粒 > 玉屏风颗粒/口服液 > 童康片 > 黄芪颗粒；在提升 IgG 水平方面，中成药排名为馥感啉口服液 > 童康片 > 黄芪颗粒 > 槐杞黄颗粒 > 玉屏风颗粒/口服液；在减少复感次数方面，中成药排名为馥感啉口服液 > 玉屏风颗粒/口服液 > 槐杞黄颗粒 > 黄芪颗粒。在不良反应方面，尚

未出现严重的不良反应，多数研究仅表现为轻度的胃肠道反应，予以相关处理后均能消除。6 种中成药在这 4 个指标上的功效存在一定的差异，如馥感啉口服液在临床总有效率排名第 5，在提升 IgA、IgG 水平和减少复感次数排名第 1。故每个中成药不能单凭排名的形式判定整体的优劣势。

以上中成药均以补虚益气为主。临床研究表明，联合玉屏风颗粒可提高血清免疫球蛋白水平和外周血 T 淋巴细胞水平，对细胞免疫功能和体液免疫功能均有增强作用^[52]；槐杞黄颗粒可激活相关免疫体系，提升患儿外周血 T 淋巴细胞水平，对血 Th17 细胞、中性粒细胞进行调节，增强免疫力，减少其呼吸道感染的次数^[53]；黄芪颗粒能够有效调节免疫系统功能，增强机体抗病能力，具有抗病毒、促进机体新陈代谢等作用，能有效防治小儿 RRTI^[38]；馥感啉口服液有较好的退热和缓解咳嗽的作用，并对引起的呼吸道感染疾病的金黄色葡萄球菌、白葡萄球菌等有着不同程度的抑制作用^[54]。此外，童康片和黄龙止咳颗粒均具有缩短病程、减少复发次数、提高机体免疫力的功效^[43,55]。中医药在调理患儿体质、增强免疫功能，特别在 RRTI 缓解阶段发挥重要作用。其中玉屏风颗粒、馥感啉口服液、黄芪颗粒更是获得《儿童临床使用免疫调节剂（上海）专家共识》的推荐使用^[56]。

本研究尚存在以下局限性：①纳入研究的质量较低，纳入的 36 个研究中，仅有 5 个研究报道随机方法，1 项采用盲法，且大多文献质量评价为风险

不清楚, 存在一定发表偏倚风险; ②所纳入研究为小样本研究, 将会降低本研究的统计可靠性; ③部分 RCT < 2 篇的中成药未能纳入, 如龙牡壮骨颗粒、儿康宁等, 因此未能进行比较分析; ④本研究纳入的中成药的使用并非都能遵循“辨证论治”, 存在对不同证型患儿采取统一的干预措施, 可能对结果产生影响; ⑤由于病情轻重不一, 疗程长短不尽相同, 多数治疗周期为 1~3 个月, 但也有少数治疗周期不足 1 周, 且存在西医常规治疗表述过于笼统, 这都可能造成临床异质性。

综上所述, 通过网状 Meta 分析的方法比较了 6 种中成药的疗效差异, 为临床选用中成药提供了循证医学证据。在提高临床有效率方面首选童康片; 在提高 IgA、IgG 水平, 降低复感次数方面, 则首选馥感唛口服液。本研究认为童康片和馥感唛口服液成为最佳口服中成药的可能性最大。针对各药物的优劣之处, 临床工作者可根据具体情况, 通过联合用药达到全方位防治的目的。由于本研究结果仅局限于纳入文献的数据分析, 并不能完全说明临床疗效的优劣, 因此存在一定的局限性。今后还需要开展更多高质量的 RCT 进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王晓川, 申昆玲. 反复呼吸道感染临床诊治路径 [J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(10): 721-725.
- [2] El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, et al. Pediatric recurrent respiratory tract infections: When and how to explore the immune system? (About 53 cases) [J]. *Pan Afr Med J*, 2016, 24: 53.
- [3] 张奇文, 朱锦善. 实用中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 797.
- [4] 杜绘慧. 加味四君子汤联合穴位按摩对脾气虚体质反复呼吸道感染患儿效果分析 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(24): 64-65.
- [5] 屈晖, 贺金娥, 李佳, 等. 益生菌对反复呼吸道感染儿童免疫功能和临床疗效的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(7): 80-83.
- [6] 皮凤娟, 黄娟, 张庆莲. 中医药治疗小儿反复呼吸道感染研究简况 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(12): 2148-2150.
- [7] Song T, Hou X L, Yu X H, et al. Adjuvant treatment with Yupingfeng formula for recurrent respiratory tract infections in children: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(7): 1095-1103.
- [8] 林立, 李昌崇. 儿童反复呼吸道感染判断条件和防治 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(4): 249-252.
- [9] Higgins J P T, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [10] Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *J Clin Epidemiol*, 2021, 134: 178-189.
- [11] 胡海乐. 玉屏风颗粒防治小儿反复呼吸道感染的疗效及其对免疫物质、微量元素的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(13): 13-16.
- [12] 林秀玲, 刘和平, 周苓, 等. 玉屏风颗粒联合利巴韦林片治疗反复呼吸道感染患儿的效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(11): 60-61.
- [13] 张维强, 梁淑宇, 张杨. 玉屏风颗粒联合头孢克肟治疗儿童反复呼吸道感染的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1046-1049.
- [14] 张明山. 玉屏风颗粒运用于小儿反复呼吸道感染的效果分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(33): 104-105.
- [15] 苏伟. “玉屏风颗粒”治疗儿童反复呼吸道感染及对免疫功能的影响的临床观察 [J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(6): 59-61.
- [16] 徐芳菲, 朱凤梅, 吴嘉莉. 玉屏风颗粒治疗小儿反复呼吸道感染的临床疗效观察 [J]. 当代医学, 2018, 24(34): 155-157.
- [17] 苗香莲. 玉屏风颗粒治疗小儿反复上呼吸道感染疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(5): 89-90.
- [18] 杨东旺. 玉屏风颗粒防治气虚体质小儿反复上呼吸道感染临床观察 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(29): 4129-4130.
- [19] 马世权, 罗海平, 杨志允. 玉屏风颗粒治疗儿童反复呼吸道感染的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(10): 1185-1186.
- [20] 孙亮, 王平安. 玉屏风颗粒治疗儿童反复呼吸道感染 80 例疗效分析 [J]. 山东医药, 2011, 51(25): 102-103.
- [21] 俞慧君, 蔡妙国, 管敏昌. 玉屏风口服液治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 海峡药学, 2011, 23(10): 166-167.
- [22] 胡颖宇. 玉屏风颗粒防治小儿反复呼吸道感染 40 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2010, 50(9): 103.
- [23] 刘洁. 玉屏风治疗小儿反复呼吸道感染 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(32): 118-119.
- [24] 吴红英. 中西医结合治疗儿童反复呼吸道感染 63 例 [J]. 江西中医药, 2009, 40(6): 47-48.
- [25] 赵荣杰. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染的临床分析 [J]. 继续医学教育, 2019, 33(5): 159-161.
- [26] 孙琨, 王丽阳, 于睿淼, 等. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复

- 呼吸道感染疗效观察 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(2): 213-215.
- [27] 王侠. 槐杞黄颗粒治疗反复呼吸道感染患儿临床疗效及对细胞免疫功能影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(10): 202-204.
- [28] 赵恰莎. 槐杞黄颗粒对反复呼吸道感染患儿免疫功能影响的研究 [J]. 新中医, 2015, 47(4): 203-204.
- [29] 崔利萍, 崔艳花, 苏伟. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染疗效及对免疫功能的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(88): 204-205.
- [30] 王雅君. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2014, 26(5): 99-100.
- [31] 霍燕微, 郭莉丽, 郑佳欣, 等. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染 278 例临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(13): 2936-2937.
- [32] 陈娟. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(11): 49-50.
- [33] 任志军. 槐杞黄颗粒治疗儿童反复呼吸道感染的疗效及安全性 [J]. 海峡药理学, 2013, 25(2): 115-116.
- [34] 凌春华, 何连香. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(3): 239.
- [35] 金永芬, 黄小华, 陈艳. 黄芪颗粒调节反复呼吸道感染幼儿免疫功能 258 例观察 [J]. 上海预防医学, 2013, 25(4): 193-194.
- [36] 罗平, 王辉. 黄芪颗粒治疗小儿反复呼吸道感染效果观察 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(17): 31-32.
- [37] 刘洁. 黄芪颗粒治疗小儿反复呼吸道感染药效分析 [J]. 云南医药, 2011, 32(6): 613-614.
- [38] 于翠娟, 王建辉, 王盈. 黄芪颗粒防治反复呼吸道感染疗效观察 [J]. 中原医刊, 2005(15): 73.
- [39] 陈健, 陈华. 黄芪颗粒治疗小儿反复呼吸道感染的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3): 204-205.
- [40] 周子锋, 张润庆. 馥感啉口服液治疗儿童反复呼吸道感染的有效性 [J]. 中国社区医师, 2020, 36(6): 89-90.
- [41] 唐盈, 李丰. 馥感啉口服液对小儿反复呼吸道感染的临床疗效观察 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(2): 168-170.
- [42] 陈慧珊, 李丰. 馥感啉口服液对小儿反复呼吸道感染的疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(19): 3898.
- [43] 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.
- [44] 张凤霞, 鲍旭东. 童康片治疗反复呼吸道感染临床观察 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(4): 120-121.
- [45] 高繁花, 王英娟. 黄龙止咳颗粒治疗患儿反复呼吸道感染的效果分析 [J]. 陕西中医, 2015, 36(10): 1312-1313.
- [46] 明荣. 反复呼吸道感染患儿以黄龙止咳颗粒治疗的效果观察 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(25): 77.
- [47] 陈莉娜, 刘瀚旻. 儿童反复呼吸道感染合理用药 [J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 202-206.
- [48] 王晶. 2010—2020 年我国中成药药品说明书修订情况分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(4): 392-398.
- [49] 湛欢, 黄丽婷, 周良荣, 等. 2015—2017 年湖南省医疗卫生机构中草药费用分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(12): 1543-1548.
- [50] 安黎, 戴启刚, 张雅婷, 等. 槐杞黄颗粒联合常规对症治疗儿童反复呼吸道感染的 Meta 分析研究 [J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(5): 1-6.
- [51] 张梅, 高思远, 朱建红, 等. 馥感啉口服液用于治疗儿童反复呼吸道感染疗效的 meta 分析 [J]. 今日药学, 2021, 31(3): 231-234.
- [52] 徐保平, 赵晓东, 鲍一笑, 等. 玉屏风颗粒在儿童呼吸系统疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(4): 241-246.
- [53] 胡天一. 槐杞黄颗粒在儿科临床的应用进展 [J]. 天津药学, 2021, 33(2): 64-67.
- [54] 燕卫, 王辉. 馥感啉治疗和预防小儿反复呼吸道感染 42 例疗效观察 [J]. 新疆中医药, 2001, 19(1): 30-31.
- [55] 栗守芳. 黄龙止咳颗粒治疗小儿反复呼吸道感染临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(15): 2351-2353.
- [56] 沈朝斌, 蒋瑾瑾, 陈同辛. 儿童临床使用免疫调节剂(上海)专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(9): 651-664.

[责任编辑 潘明佳]