

注射用阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效与安全性的系统评价^Δ

林巧楠^{1,2*}, 周鹏翔^{1,2}, 翟所迪^{1,3}, 赵荣生^{1,3#} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R969.3; R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3146-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.27

摘要 目的: 系统评价注射用阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效与安全性, 为其临床应用提供循证依据。方法: 计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆, 纳入注射用阿奇霉素(试验组)对比其他药物(对照组)治疗小儿支原体肺炎的随机对照试验(RCT), 提取资料并按 Cochrane 系统评价员手册 5.2.0 评价质量后, 采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果: 最终纳入 20 项 RCT, 包括 1 793 例患儿, 对照组均采用红霉素进行治疗。Meta 分析结果显示, 试验组患儿的总有效率[RR=1.13, 95% CI(1.06, 1.20), $P<0.001$]、退热时间[MD=-1.03, 95% CI(-1.43, -0.64), $P<0.001$]、咳嗽好转时间[MD=-2.34, 95% CI(-3.13, -1.55), $P<0.001$]、肺部啰音消失时间[MD=-2.54, 95% CI(-4.37, -0.70), $P=0.007$]、胸片阴影吸收时间[MD=-1.76, 95% CI(-3.43, -0.09), $P=0.04$]、住院时间[MD=-2.72, 95% CI(-3.50, -1.94), $P<0.001$]均优于对照组; 且总不良反应发生率[RR=0.39, 95% CI(0.31, 0.49), $P<0.001$]、胃肠道反应发生率[RR=0.36, 95% CI(0.28, 0.47), $P<0.001$]、肝脏毒性发生率[RR=0.55, 95% CI(0.34, 0.89), $P=0.01$]、输液反应发生率[RR=0.31, 95% CI(0.20, 0.48), $P<0.001$]、皮疹发生率[RR=0.34, 95% CI(0.20, 0.59), $P<0.001$]、腹痛发生率[RR=0.21, 95% CI(0.09, 0.49), $P<0.001$]等均显著低于对照组。结论: 注射用阿奇霉素用于治疗小儿支原体肺炎具有良好的疗效与安全性。

关键词 阿奇霉素; 红霉素; 注射; 小儿支原体肺炎; 系统评价

Efficacy and Safety of Azithromycin for Injection in the Treatment of Mycoplasma Pneumonia in Children: a Systematic Review

LIN Qiaonan^{1, 2}, ZHOU Pengxiang^{1, 2}, ZHAI Suodi^{1, 3}, ZHAO Rongsheng^{1, 3} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of Azithromycin for injection in the treatment of mycoplasma pneumonia in children, and to provide evidence-based reference for clinical use. **METHODS:** Retrieved from CNKI, Wanfang database, CBM, PubMed, Embase and Cochrane Library, randomized controlled trials (RCTs) about Azithromycin for injection (trial group) versus other positive drugs (control group) in the treatment of mycoplasma pneumonia in children were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.2.0. **RESULTS:** A total of 20 RCTs were included finally, involving 1 793 children with mycoplasma pneumonia. Control groups were treated with erythromycin. Results of Meta-analysis showed that the total response rate [RR=1.13, 95% CI (1.06, 1.20), $P<0.001$], defervescence time [RR=-1.03, 95% CI (-1.43, -0.64), $P<0.001$], cough time [MD=-2.34, 95% CI(-3.13, -1.55), $P<0.001$], time of lung rale disappearance [MD=-2.54, 95% CI(-4.37, -0.70), $P=0.007$], time of chest shadow disappearance [MD=-1.76, 95% CI(-3.43, -0.09), $P=0.04$], hospitalization day [MD=-2.72, 95% CI (-3.50, -1.94), $P<0.001$] in trail group were better than control group, with statistical significance. The incidence of overall ADR [RR=0.39, 95% CI(0.31, 0.49), $P<0.001$], gastrointestinal ADR [RR=0.36, 95% CI(0.28, 0.47), $P<0.001$], liver toxicity [RR=0.55, 95% CI(0.34, 0.89), $P=0.01$], infusion reaction [RR=0.31, 95% CI(0.20, 0.48), $P<0.001$], rash [RR=0.34, 95% CI(0.20, 0.59), $P<0.001$], abdominal pain [RR=0.21, 95% CI(0.09, 0.49), $P<0.001$] in trail group were significantly lower than control group, with statistical significance. **CONCLUSIONS:** Azithromycin for injection is effective and safe in the treatment of mycoplasma pneumonia in children.

KEYWORDS Azithromycin; Erythromycin; Injection; Mycoplasma pneumonia of children; Systematic review

^Δ 基金项目: 国家科技重大专项项目(No.2017ZX09304012-008)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 010-82266675。E-mail: 18802452681@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 药剂学、临床药学、临床药理学。电话: 010-82265810。E-mail: zhao_rongsheng@163.com

肺炎支原体(MP)是导致儿童呼吸道感染的常见致病菌, 在学龄儿童和青少年人群中尤为常见^[1-2]。MP肺炎占儿童社区获得性肺炎的近 40%, 且 18% 的患儿需要

接受住院治疗^[3]。目前,儿童MP肺炎诊治专家共识推荐给予大环内酯类药物进行治疗,如阿奇霉素(AZM)、克拉霉素或红霉素(ERY)^[4],但注射用AZM药品说明书中“儿童用药”项下注明“AZM在16岁以下儿童和青少年中应用的疗效与安全性尚未证实”,而在实际临床工作中,注射用AZM在全国各地被广泛应用于小儿MP肺炎、呼吸道细菌感染以及恙虫病、伤寒等疾病的治疗中^[5],目前尚属于超说明书用药。现有关于注射用AZM用于儿童MP肺炎治疗的研究绝大部分为中文,且缺乏高质量的系统评价,难以为临床决策提供有力的证据支持。本研究拟系统检索和整合现有最佳证据,评价注射用AZM治疗小儿MP肺炎的疗效与安全性,为其临床合理使用提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的中文或英文随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 确诊为MP肺炎的患儿(年龄<18周岁):符合《实用儿科学》(第7版)^[6]中MP肺炎的诊断标准,或MP抗体(MP-IgM)阳性,或MP抗体滴度 $\geq 1:80$,或血清病原抗体效价 $\geq 1:40$,或符合《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)》^[7]中的诊断标准,即MP抗体滴度 $\geq 1:160$ 。

1.1.3 干预措施 试验组患儿采用注射用AZM进行治疗,对照组患儿采用其他药物进行治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:总有效率、总不良反应(ADR)发生率;次要结局指标:如咳嗽好转时间、退热时间、肺部啰音消失时间、胸片阴影吸收时间、住院时间以及各ADR发生率(如胃肠道反应、腹痛、食欲减退、皮疹、输液反应、肝脏毒性等)。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②无法获得原文的研究;③存在其他无法比较的混杂因素,包括试验组或对照组联合使用其他药物的情况;④对照组为安慰剂的研究;⑤重复发表的文献;⑥低质量研究或无法提取数据的研究。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane图书馆等,纳入注射用AZM用于小儿MP肺炎的相关研究,检索时限为各数据库建库起至2018年3月22日。中文检索词包括:“阿奇霉素”“阿齐霉素”“儿科”“儿童”“新生儿”“幼儿”“小儿”“青春期”“静脉”“注射”“滴注”“输液”“输注”“肺炎支原体”“肺炎”,英文检索词包括:“Azithromycin”“Pediatric”“Baby”“Child”“Kid”“Infant”“Juvenile”“Injection”“Intravenous”“Infusion”“Parenteral”“Mycoplasma pneumoniae”“Pneumonia”;采用主题词结合自由词检索的方式,并补充检索纳入研究的参考文献。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由两名研究者独立阅读题目、摘要和全文,筛选文献、提取数据并对纳入研究进行质量评价,如遇分歧则咨询第三名研究者协助解决。采用提前设计好的资料提取表提取数据,提取内容包括:标题、作者、发表年限、文献来源、对照组与试验组的受试者人数、给药方法、给药疗程、给药剂量和结局指标等。采用Cochrane系统评价员手册5.2.0^[8]进行质量评价,包括以下项目:1)随机分配方法是否正确和充分;2)有无分配隐藏;3)是否采用盲法;4)是否有完整的结果数据,包括是否随访、是否报告失访人数等;5)有无选择性报告研究结果;6)有无其他偏倚。每项情况按照“是”“否”“不清楚”进行划分,分别表示“低偏倚风险”“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。以相对危险度(RR)作为二分类变量资料的统计量,以均数差(MD)作为连续变量资料的统计量,计算其95%置信区间(CI),并制作森林图。对纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验分析。当 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ 时,提示各研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型进行合并分析。必要时通过排除纳入人群特征存在显著差异或研究方案显著不同的研究以进行敏感性分析,并讨论异质性来源。采用倒漏斗图评估发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究的基本信息

初筛纳入16 290篇文献,经剔除重复文献、阅读题目和摘要,根据纳入与排除标准复筛纳入文献1 392篇,进一步阅读全文后,最终纳入20篇文献^[8-27],均为AZM静脉给药(静脉给药或序贯给药)对比ERY(静脉给药或序贯给药)治疗小儿MP肺炎的RCT。纳入文献均为中文文献。文献筛选流程见图1。20项研究共纳入1 793例患儿,包括试验组912例、对照组881例。其中,5项研究^[8-12]报道了AZM静脉给药对比ERY静脉给药,6项研究^[13-18]报道了AZM序贯给药对比ERY静脉给药,9项研究^[19-27]报道了AZM序贯给药对比ERY序贯给药。纳入研究的基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

17项研究^[11-27]提及随机序列的产生方法,3项研究^[8-10]未提及,仅说明为“随机”;所有研究均未提及分配隐藏和盲法,均未作意向性分析,且均不清楚是否存在其他偏倚;所有研究均未发现选择性报告结局指标。纳入研究整体偏倚风险较小或不确定,详见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 16项研究^[8-9,11-12,14,16-22,24-27]报道了两组患儿的总有效率,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=65\%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患儿的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.13,95%CI(1.06, 1.20), $P<0.001$]。根据给药方式不同进行亚组分析,有

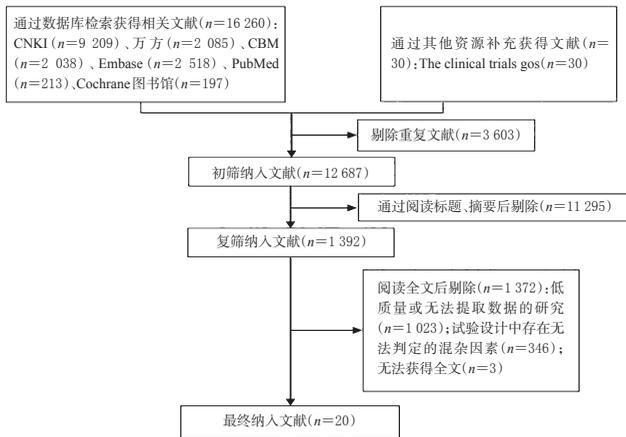


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

4项研究^[8-9, 11-12]报道了AZM静脉给药对比ERY静脉给药的总有效率,4项研究^[14, 16-18]报道了AZM序贯给药对比ERY静脉给药的总有效率,8项研究^[19-22, 24-27]报道了AZM序贯给药对比ERY序贯给药的总有效率。亚组分析结果均显示,试验组患儿的总有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义[RR分别为1.15、1.16、1.11, 95%CI分别为(1.01, 1.31)、(1.07, 1.26)、(1.01, 1.23), P分别为0.03、<0.001、0.03]。

2.3.2 退热时间 16项研究^[8-11, 13, 15-21, 23-24, 26-27]报道了两组患儿的退热时间,各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 91%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患儿的退热时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD = -1.03, 95%CI (-1.43, -0.64), $P < 0.001$]。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		干预措施		结局指标	随机方法
	T	C	T	C	T	C		
隋伟 2003 ^[8]	38	38	1~12	0.67~13	AZM, iv	ERY, iv	①②③⑦⑧⑩⑬	随机法
杨勇 2006 ^[9]	34	20	3.9±1.6	3.4±1.9	AZM, iv	ERY, iv	①②③④⑦⑧⑩⑪	随机法
陈海生 2004 ^[10]	40	30	5.11±2.56	5.30±2.40	AZM, iv	ERY, iv	②③④⑥⑦⑧⑩⑫	随机法
彭冬霞 2015 ^[11]	40	40	7.6±3.5	6.9±2.8	AZM, iv	ERY, iv	①②③	随机数字表法
黄立传 2007 ^[12]	37	32	0.83~10	0.75~11	AZM, iv	ERY, iv	①⑧⑩	Doll's随机方法
李晓晶 2016 ^[13]	48	48	3~7	4~8	AZM, iv+po	ERY, iv	②③④⑤⑦⑧⑨⑩⑪	随机数字表法
王文雅 2016 ^[14]	55	55	0.67~12	0.75~12	AZM, iv+po	ERY, iv	①	随机数字表法
冒宇峰 2016 ^[15]	60	60	6.7±2.4	6.9±2.6	AZM, iv+po	ERY, iv	②③④⑤⑦⑧⑨⑩⑪	随机数字表法
王伟伟 2013 ^[16]	35	35	5.8±3.4	6.2±3.4	AZM, iv+po	ERY, iv	①②③④⑥⑦	随机数字表法
彭昊 2014 ^[17]	42	42	5.9±1.0	6.0±1.4	AZM, iv+po	ERY, iv	①②③④⑥⑧⑨⑩⑪	随机数字表法
高瑞宁 2009 ^[18]	40	40	4.65±1.22	4.56±1.26	AZM, iv+po	ERY, iv	①②③④⑥⑧⑨⑩⑪	抽签法
严炜 2015 ^[19]	50	50	6.22±1.62	6.10±1.58	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①②③④⑦⑧⑩⑫	随机数字表法
汤明 2014 ^[20]	41	41	0.83~3	0.83~3	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①②③④⑤⑦⑧⑨⑬	随机数字表法
张正荣 2012 ^[21]	42	42	5.65±2.5	6.08±2.56	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①②③④⑥⑧⑩	随机数字表法
叶丽春 2013 ^[22]	50	48	5.40±2.18	5.21±2.15	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①⑦⑧⑨⑩⑪	随机数字表法
李瑾 2008 ^[23]	31	31	0.5~11.5	0.42~11.6	AZM, iv+po	ERY, iv+po	②③④⑤⑥⑦⑧	随机数字表法
黄名震 2010 ^[24]	42	40	4.2±1.1	4.4±0.3	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①②④⑦	随机数字表法
诸葛远莉 2017 ^[25]	43	45	1~9	1~8	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①⑦⑧⑩⑫	随机数字表法
李秀凤 2018 ^[26]	47	47	5.4±1.6	5.8±1.5	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①②③④⑥⑦⑧⑨⑩⑫	随机数字表法
许细财 2018 ^[27]	97	97	6.54±1.76	6.37±1.85	AZM, iv+po	ERY, iv+po	①②⑥⑦⑧⑨⑩⑪	随机数字表法

注:T,试验组;C,对照组;iv,静脉给药;iv+po,序贯给药;①总有效率;②退热时间;③咳嗽好转时间;④肺部啰音消失时间;⑤胸片阴影吸收时间;⑥住院时间;⑦总ADR发生率;⑧胃肠道反应;⑨肝脏毒性;⑩输液反应;⑪皮疹;⑫腹痛;⑬食欲减退

Note: T, trial group; C, control group; iv, intravenous administration; iv+po, sequential administration; ① total response rate; ② defervescence time; ③ cough time; ④ time of lung rale disappearance; ⑤ time of chest shadow disappearance; ⑥ hospitalization time; ⑦ total incidence of ADR; ⑧ gastrointestinal reaction; ⑨ liver toxicity; ⑩ infusion reaction; ⑪ rash; ⑫ abdominal pain; ⑬ anorexia

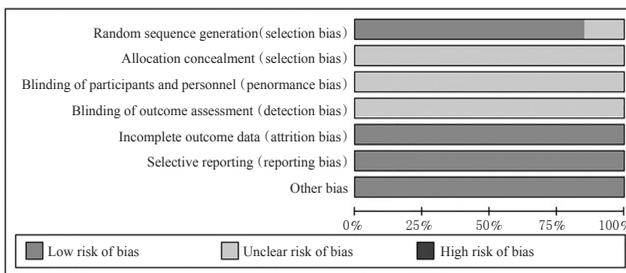


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bias risk bar graph

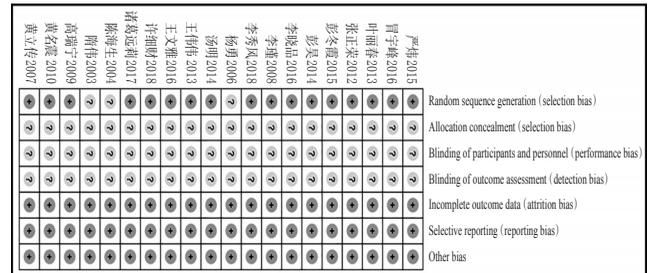


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk graph

部啰音消失时间显著短于对照组,差异有统计学意义 [MD = -2.54, 95% CI (-4.37, -0.70), P = 0.007]。

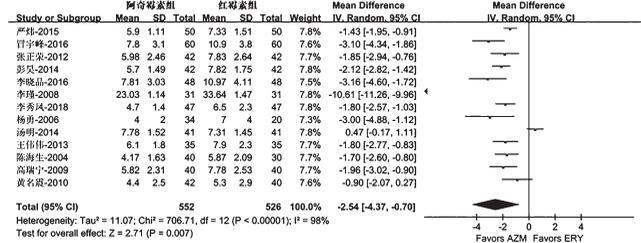


图7 两组患儿肺部啰音消失时间的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot for Meta-analysis of the time of lung rale disappearance in 2 groups

2.3.5 胸片阴影吸收时间 4项研究^[13,15,20,23]报道了两组患儿的胸片阴影吸收时间,各研究间有统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 92%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患儿的胸片阴影时间显著短于对照组,差异有统计学意义 [MD = -1.76, 95% CI (-3.43, -0.09), $P = 0.04$]。

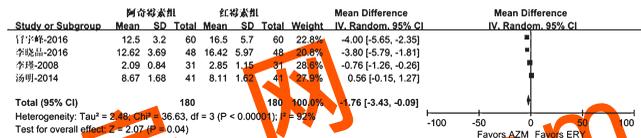


图8 两组患儿胸片阴影吸收时间的Meta分析森林图
Fig 8 Forest plot for Meta-analysis of the time of chest shadow disappearance in 2 groups

2.3.6 住院时间 8项研究^[10,16-18,21,23,26-27]报道了两组患儿的住院时间,各研究间有统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 80%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患儿的住院时间显著短于对照组,差异有统计学意义 [MD = -2.72, 95% CI (-3.50, -1.94), $P < 0.001$]。

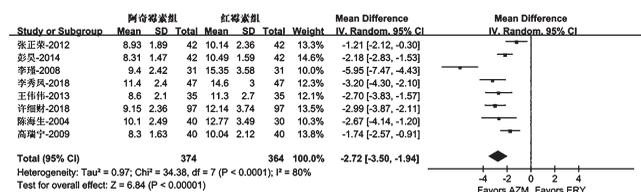


图9 两组患儿住院时间的Meta分析森林图
Fig 9 Forest plot for Meta-analysis of hospitalization day in 2 groups

2.3.7 总ADR发生率 14项研究^[8-10,13,15-19,20-22,27]报道了两组患儿的总ADR发生率,各研究间无统计学异质性 ($P = 0.36, I^2 = 9%$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患儿的总ADR发生率显著低于对照组,差异有统计学意义 [RR = 0.39, 95% CI (0.31, 0.49), $P < 0.001$]。根据给药方式不同进行亚组分析,有3项研究^[8-9,27]报道了AZM静脉给药对比ERY静脉给药的总ADR发生率,3项研究^[13,15-16]报道了AZM序贯给药对比ERY静脉给药的总ADR发生

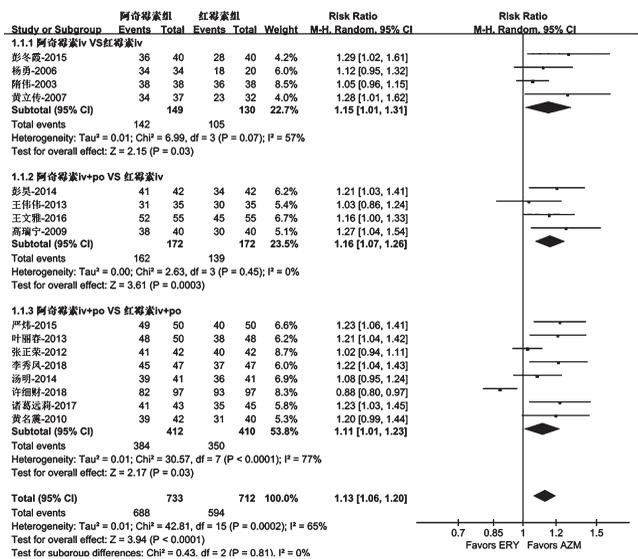


图4 两组患儿总有效率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot for Meta-analysis of total response rate in 2 groups

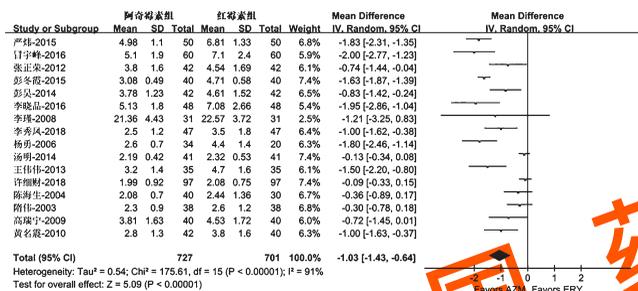


图5 两组患儿退热时间的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot for Meta-analysis of defervescence time in 2 groups

2.3.3 咳嗽好转时间 14项研究^[8-11,13,15-21,23,24,26]报道了两组患儿的咳嗽好转时间,各研究间有统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 97%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患儿的咳嗽好转时间显著短于对照组,差异有统计学意义 [MD = -2.34, 95% CI (-3.13, -1.55), $P < 0.001$]。

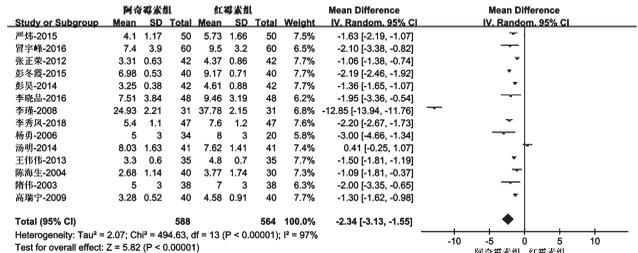


图6 两组患儿咳嗽好转时间的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot for Meta-analysis of cough time in 2 groups

2.3.4 肺部啰音消失时间 13项研究^[9-10,13,15-21,23-24,26]报道了两组患儿的肺部啰音消失时间,各研究间有统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 98%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患儿的肺

率,8项研究^[10,19-20,22-26]报道了AZM序贯给药对比ERY序贯给药的总ADR发生率。亚组分析结果均显示,试验组患儿的总ADR发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义[RR分别为0.36、0.39、0.40,95%CI分别为(0.20,0.63)、(0.23,0.68)、(0.31,0.52), P 均小于0.001]。

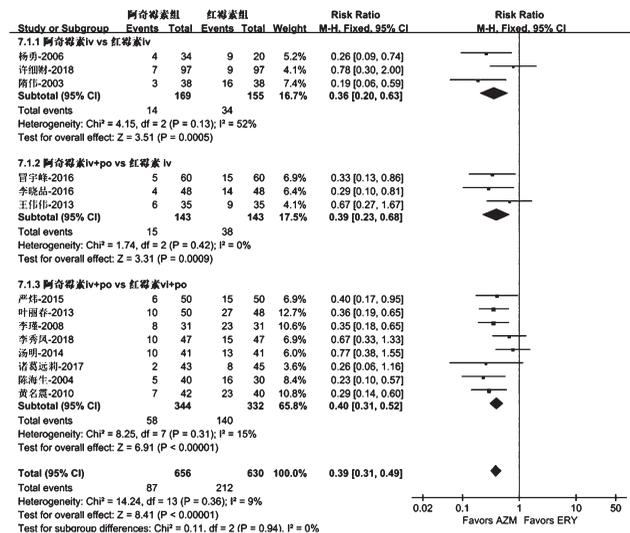


图10 两组患儿总ADR发生率的Meta分析森林图
Fig 10 Forest plot for Meta-analysis of total incidence of ADR in 2 groups

2.3.8 胃肠道反应 16项研究^[8-10,12-13,15,17-23,25-27]报道了两组患儿的胃肠道反应发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图11。Meta分析结果显示,试验组患儿的胃肠道反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.36,95%CI(0.28,0.47), $P<0.001$]。

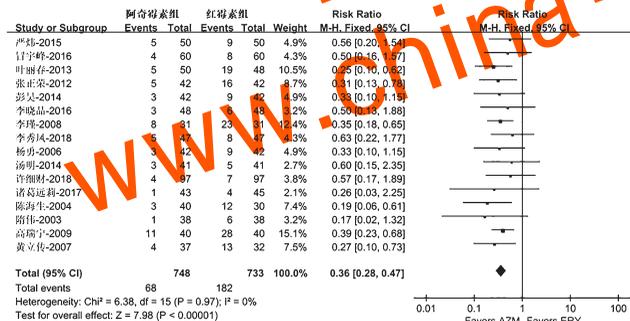


图11 两组患儿胃肠道反应发生率的Meta分析森林图
Fig 11 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reaction in 2 groups

2.3.9 肝脏毒性 8项研究^[13,15,17-18,20,22,26-27]报道了两组患儿的肝脏毒性发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.49, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图12。Meta分析结果显示,试验组患儿的肝脏毒性发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.55,95%CI(0.34,0.89), $P=0.01$]。

2.3.10 输液反应 9项研究^[9,13,15,17-18,21-22,25,27]报道了两组患儿的输液反应发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图13。

Meta分析结果显示,试验组患儿的输液反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.31,95%CI(0.20,0.48), $P<0.001$]。

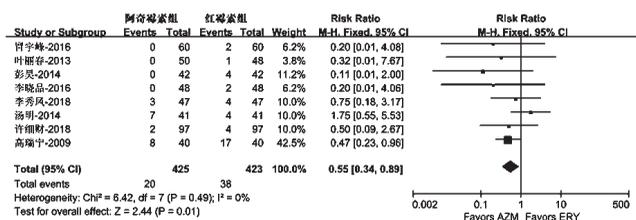


图12 两组患儿肝脏毒性发生率的Meta分析森林图
Fig 12 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of liver toxicity in 2 groups

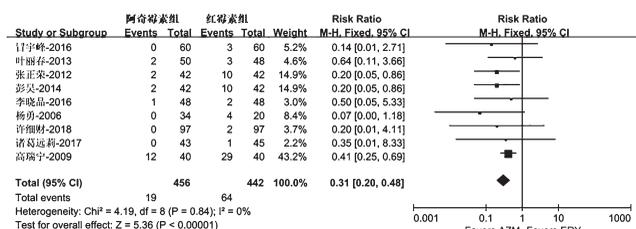


图13 两组患儿输液反应发生率的Meta分析森林图
Fig 13 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of infusion reaction in 2 groups

2.3.11 皮疹发生率 11项研究^[9-10,12-13,15,17,19,22,26-27]报道了两组患儿的皮疹发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.83, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图14。Meta分析结果显示,试验组患儿的皮疹发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.34,95%CI(0.20,0.59), $P<0.001$]。

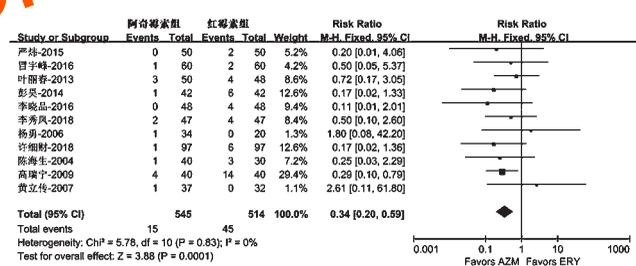


图14 两组患儿皮疹发生率的Meta分析森林图
Fig 14 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of rash in 2 groups

2.3.12 腹痛发生率 5项研究^[8,10,19,25-26]报道了两组患儿的腹痛发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.89, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图15。Meta分析结果显示,试验组患儿的腹痛发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.21,95%CI(0.09,0.49), $P<0.001$]。

2.3.13 食欲减退发生率 2项研究^[8,20]报道了两组患儿的食欲减退发生率,因文献数较少,仅作描述性分析。2项研究结果均显示,两组患儿的食欲减退发生率接近,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 发表偏倚分析

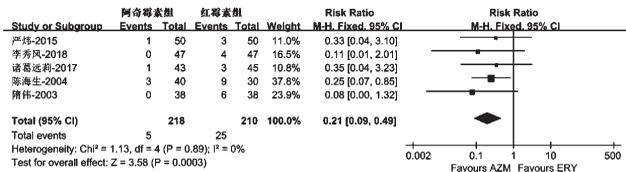


图 15 两组患儿腹痛发生率的 Meta 分析森林图

Fig 15 Forest plot for Meta-analysis of the incidence of abdominal pain in 2 groups

分别采用总有效率、总 ADR 发生率为指标,以 RR 为横坐标、SE(log[RR])为纵坐标绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。结果显示,各研究散点分布于基线中部和顶部,基本呈对称分布,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较小,结论较为可靠,详见图 16、图 17。

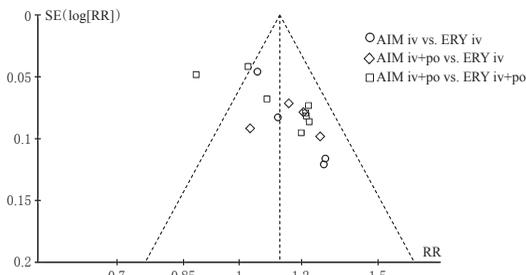


图 16 总有效率的倒漏斗图

Fig 16 Inverted funnel plot of total response rate

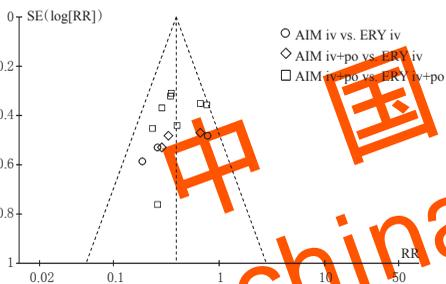


图 17 总 ADR 发生率的倒漏斗图

Fig 17 Inverted funnel plot of total incidence of ADR

3 讨论

目前,大环内酯类药物是治疗小儿 MP 肺炎的首选药物,其中 ERY 曾广泛使用,但因其存在较严重的胃肠道反应和肝功能损害,其临床应用受到了一定的限制,现大多使用 ADR 较少的 AZM 进行治疗^[28]。美国《儿童社区获得性肺炎临床实践治疗指南》^[1]推荐注射用 AZM 用于治疗小儿 MP 肺炎。药动学研究表明,AZM 具有半衰期长和适合序贯给药的特点^[29]。通过前期文献检索,尚未发现有高质量循证证据支持注射用 AZM 用于治疗小儿 MP 肺炎。

本研究结果表明,注射用 AZM 治疗小儿 MP 肺炎在总有效率、退热时间、咳嗽好转时间、肺部啰音消失时间、胸片阴影吸收时间、住院时间等方面均显著优于 ERY;在总 ADR、胃肠道反应、腹痛、皮疹、输液反应、肝毒性发生率方面,注射用 AZM 也均显著优于 ERY,差异均有统计学意义。

对于异质性较大的退热时间、咳嗽好转时间、肺部啰音消失时间、胸片阴影吸收时间等结局指标进行异质性来源分析:从纳入人群基本特征来看,汤明等^[20]的研究纳入人群的年龄相比于其他研究更小,患儿年龄均小于 3 岁,考虑其人群特征显著不同于其他研究因此导致临床异质性的可能性大;从临床研究方案设计上,汤明等^[20]的研究对照组 ERY 剂量相比于其他研究更小,也可能造成临床异质性较大;从各结局指标的结果来看,李瑾^[23]的研究结果与其他文献相比,其各项指标好转时间均较长,可能为纳入患儿病情较重所致,而这也导致异质性较大。因此,综合考虑本 Meta 分析异质性来源主要为上述 2 项研究。剔除上述 2 项研究进行敏感性分析,发现上述各结局指标经检验异质性均有所减少。

本研究最终纳入的中文文献均发表在中国科技核心期刊上,从而基本保障了纳入文献的质量。但本研究也存在一定的局限性:(1)纳入文献均以中文发表,可能会影响本研究结论的外推性。(2)异质性方面,主要表现为部分有效性结局指标的异质性较大。首先,从纳入人群基本特征、给药方案设计来进行敏感性分析,通过排除临床异质性较大的文献,可见有效性结局指标异质性评价 I² 值均有不同幅度减小,其次,考虑异质性较大的结局指标受各文献作者主观因素影响均较大,且各文献中均未对有效性结局指标检查时间、频率进行具体规定,可能成为异质性来源的另一个方面。(3)由于部分次要结局指标纳入文献数量较少,仅对主要结局指标进行了亚组分析。

综上所述,目前的证据表明,注射用 AZM 用于治疗小儿 MP 肺炎具有良好的疗效与安全性。

参考文献

- [1] SHAH SS, SHEFFLER-COLLINS S, WEISS AK, et al. Macrolide therapy and outcomes in a multicenter cohort of children hospitalized with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *J Hosp Med*, 2012, 7(4): 311-317.
- [2] BRADLEY JS, BYINGTON CL, SHAH SS, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): 617-630.
- [3] WAITES KB, TALKINGTON DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17(4): 697-728.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识: 2015 年版[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [5] 徐凤玲, 钱金明. 注射用阿奇霉素对儿童的安全性和不良反应分析[J]. *儿科药学杂志*, 2008, 14(6): 9-12.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南: 试行: 上[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(3): 223-230.
- [8] 隋伟, 徐佩芳. 阿奇霉素注射液治疗儿童支原体肺炎临

心脉隆注射液治疗心力衰竭安全性的Meta分析^Δ

刘志强^{1*}, 刘和波², 王博龙^{1#} (1. 宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000; 2. 宜春学院医学院, 江西 宜春 336000)

中图分类号 R541; R286 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3152-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.28

摘要 目的: 系统评价心脉隆注射液治疗心力衰竭的安全性。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、万方数据库、中国知网数据库和维普数据库, 并人工检索相关会议论文集, 收集心脉隆注射液联合常规治疗(试验组)对比常规治疗(对照组)用于心力衰竭的随机对照试验(RCT)和观察性研究, 提取相关资料并按照改良Jadad量表(RCT)及纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)(观察性研究)评价文献质量后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入25项研究, 其中18项为RCT, 7项为观察性研究; 共计2 778例患者, 其中试验组1 421例, 对照组1 357例。试验组有106例患者发生不良反应(7.46%), 对照组有68例患者发生不良反应(5.01%)。Meta分析结果显示, 试验组患者不良反应总发生率[RR=1.45, 95%CI(1.09, 1.91), P=0.01]、皮肤不良反应发生率[RR=2.04, 95%CI(1.05, 3.96), P=0.03]均显著高于对照组; 两组患者神经系统、循环系统、消化系统、全身性损害及其他不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)。结论: 心脉隆注射液治疗心力衰竭的不良反应发生率相对较高, 临床应警惕皮肤不良反应的发生。

关键词 心脉隆注射液; 心力衰竭; 安全性; Meta分析

- 床研究[J]. 新医学, 2003, 34(z1): 4-5.
- [9] 杨勇, 陈自励, 黄立文, 等. 门冬氨酸阿奇霉素与红霉素治疗支原体肺炎的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(8): 1086-1087.
- [10] 陈海生, 濮泽琼, 张梅虹. 阿奇霉素与红霉素治疗小儿支原体肺炎临床对照观察[J]. 中国临床医学, 2004, 11(4): 535-536.
- [11] 彭冬霞. 阿奇霉素在治疗小儿肺炎支原体感染中的临床效果[J/CD]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(5): 119-120.
- [12] 黄立传. 阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效观察[J]. 西部医学, 2007, 19(14): 636-637.
- [13] 李晓品, 李艳红, 许凤勤, 等. 阿奇霉素对肺炎支原体肺炎感染患儿Th1/Th2指标的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3797-3799.
- [14] 王文雅, 张秀敏, 杜会双, 等. 阿奇霉素对支原体肺炎患儿血清IgA、IgG、IgM水平及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(2): 175-177.
- [15] 冒宇峰, 袁城城. 阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效及其对Th1/Th2细胞亚群的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(10): 123-125.
- [16] 王伟伟, 刘霞, 马国瑞. 抗生素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎效果观察[J]. 中国综合临床, 2013, 29(6): 657-659.
- [17] 彭昊. 阿奇霉素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(9): 81-82.
- [18] 高瑞宁, 徐秀红, 郭宇红. 阿奇霉素序贯疗法与红霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效比较[J]. 儿科药理学杂志, 2009, 15(2): 18-19.
- [19] 严炜, 刘丹, 易海若. 不同治疗方法对支原体肺炎患儿症状体征的影响[J]. 河北医学, 2015, 21(3): 431-434.
- [20] 汤明, 冯玲玲, 乐敬文. 小剂量红霉素与阿奇霉素治疗婴幼儿肺炎支原体肺炎临床研究[J]. 西部医学, 2014, 26(5): 653-655.
- [21] 张正荣. 阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎42例疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(2): 20-22.
- [22] 叶丽春. 阿奇霉素和红霉素治疗小儿支原体肺炎临床疗效对比[J]. 中华全科医学, 2013, 11(6): 883-884.
- [23] 李瑾. 阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体肺炎的效果分析[J]. 中国医药导报, 2008, 5(28): 53-66.
- [24] 黄名震. 阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎42例的疗效观察[J]. 广西医学, 2010, 32(12): 1523-1524.
- [25] 诸葛远莉, 薛春玲. 阿奇霉素对支原体肺炎患儿心肌酶及CRP水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(21): 3232-3234.
- [26] 李秀凤, 李奇玉, 唐英, 等. 阿奇霉素与红霉素治疗支原体肺炎患儿临床效果及相关指标的比较[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(1): 22-25.
- [27] 许细财, 戴柯. 红霉素与阿奇霉素在小儿肺炎中的疗效对比观察及对机体免疫的影响研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(2): 235-237.
- [28] CHU HW, HONOUR JM, RAWILN SON CA, et al. Effects of respiratory Mycoplasma pneumoniae infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(3): 1520-1526.
- [29] 李东, 方世平, 闫小华, 等. 阿奇霉素在中国健康人体血浆中的药动学研究[J]. 中国现代应用药理学, 2007, 24(z1): 601-604.

Δ 基金项目: 江西省科技计划项目(No.20123BBG70259)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。E-mail: 626814166@qq.com

通信作者: 副教授。研究方向: 药物临床有效性及安全性评价。E-mail: wblong77@126.com

(收稿日期: 2018-03-01 修回日期: 2018-09-28)

(编辑: 孙冰)