

喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎疗效的 Meta 分析

梁锦枝, 吴锺珊, 罗钦宏*, 方乙生
(广州中医药大学, 广州 510006)

[摘要] **目的:**评价喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的疗效。**方法:**电子检索万方, CNKI, VIP, CBM, CENTRAL, Pubmed 和 Embase 等中英文数据库, 根据纳入与排除标准纳入筛选文献; 由两名评价员按照 Jadad 评分量表评价试验质量后, 提取数据进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 11 个 RCT, 病例共 942 例。Meta 分析结果显示: 与单用阿奇霉素相比, 喜炎平联合阿奇霉素在总有效率 [OR = 4.08, 95% CI (2.14, 7.78)], 退热时间 [MD = -1.17, 95% CI (-1.49, -0.85)], 咳嗽消失时间 [MD = -2.04, 95% CI (-2.63, -1.44)], 治愈时间 [MD = -2.60, 95% CI (-3.02, -2.16)], 肺部啰音消失时间 [MD = -1.52, 95% CI (-2.81, -0.22)], 降低不良反应发生率 [OR = 0.48, 95% CI (0.30, 0.77)] 等更具有优势, 两组临床疗效的差异有统计学意义, 但两组在 X 射线消失时间方面 [MD = -7.55, 95% CI (-17.80, 2.70)] 的差异并无统计学意义。**结论:**喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的疗效优于单用阿奇霉素。

[关键词] 喜炎平; 阿奇霉素; 支原体肺炎; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)18-0220-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014180220

Xiyanping Plus Azithromycin for Mycoplasma Pneumonia in Children: A Meta-analysis

LIANG Jin-zhi, WU Zhe-shan, LUO Qin-hong*, FANG Yi-sheng
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** This study was to assess the efficacy and safety of Xiyanping plus azithromycin in curing the mycoplasma pneumonia. **Method:** Some Chinese-english databases including Pubmed, Embase, CENTRAL, CBM, CNKI, VIP and wanfang were searched to collect the Randomized controlled trials (RCTs). After two reviewers have selected trials independently and assessed methodologically quality by Jadad scale, valid data would be extracted to make a Meta-analysis. **Result:** A total of 11 RCTs were brought in, including 942 cases. Meta-analysis showed that, the treatment group of Xiyanping combined with azithromycin has advantages on the total effective rate [OR = 4.08, 95% CI (2.14, 7.78)], cooling time [MD = -1.17, 95% CI (-1.49, -0.85)], cough-disappear time [MD = -2.04, 95% CI (-2.63, -1.44)], healing time [MD = -2.60, 95% CI (-3.02, -2.16)], rales disappeared time [MD = -1.52, 95% CI (-2.81, -0.22)] and the reduction of occurrence of adverse reactions [OR = 0.48, 95% CI (0.30, 0.77)]. However, both of the groups didn't show significant difference on X-ray-disappear time [MD = -7.55, 95% CI (-17.80, 2.70)]. **Conclusion:** We concluded that the efficacy of treatment group which combine Xiyanping with azithromycin is superior to azithromycin alone.

[Key words] Xiyanping; azithromycin; mycoplasma pneumonia; Meta-analysis

[收稿日期] 20140320(028)

[基金项目] 2013 年广州中医药大学校级大学生创新创业训练项目(036)

[第一作者] 梁锦枝, 从事循证药学研究, Tel:18825148086, E-mail:liangjinzhi1992@foxmail.com

[通讯作者] * 罗钦宏, 从事循证药学研究, Tel:18825148078, Email:luoqinhong@foxmail.com

支原体肺炎是肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP)引起的急性呼吸道感染伴肺炎。临床症状有发热,多为中高热,刺激性干咳,痰少色白等。近年来,肺炎支原体肺炎 (MPP)的发病率逐年升高,特别在婴幼儿群体中且发病年龄普遍提前,肺外并发症增多等特点,少数病例因器官功能衰竭死亡,如何提高药物治疗支原体肺炎的临床疗效以及安全性成为临床工作者突破的难点^[1]。目前,清热解毒类中药注射剂在感染性疾病的治疗上应用广泛,有许多文献报道采用喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的方法,此外,一些用于治疗支原体肺炎的中药注射剂如痰热清、热毒宁和炎琥宁等已经通过开展二次研究对其临床疗效和安全性进行了评价,并得出中药注射剂可提高西药治疗支原体肺炎的疗效的研究结论^[2-4]。因此,有必要对喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的临床疗效以及安全性开展系统评价。本 Meta 分析将比较在阿奇霉素治疗支原体肺炎的基础上加用喜炎平后的疗效以及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准 试验设计为随机对照试验,无论是否采用分配隐藏及盲法;仅限中文和英文文献;确诊为支原体肺炎的患者;干预措施:治疗组用药方案为喜炎平联合阿奇霉素,对照组为阿奇霉素;结局指标为总有效率、退热时间(d)、咳嗽消失时间(d)、X 射线消失时间(d)、治愈时间(d)、啰音消失时间(d)、不良反应情况;排除标准:重复发表的文献;非目标药物试验;非临床试验;无法提取资料的文献。

1.2 疗效标准 ①治愈:经治疗之后患者的体温恢复正常,临床表现和 X 射线表现均消失;②好转:患者经治疗之后体温正常,临床表现和 X 射线表现好转;③无效:患者经治疗后体温、临床表现、X 射线表现没有改变或改变不明显或有恶化。总有效率 = 治愈 + 好转。

1.3 文献检索 以“喜炎平、支原体肺炎、阿奇霉素、xiyanping、Azithromycin、mycoplasma pneumonia”为检索词,通过计算机检索 Pubmed、Embase、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、和维普数据库 (VIP)、中国生物医学文摘数据库 (CBM)、万方数据库等中英文数据库。中文检索式:喜炎平 * 支原体肺炎 * 阿奇霉素,英文检索式:(*Mycoplasma Pneumoniae*) * Azithromycin * Xiyianping,时间自各数据库建库至 2014 年 3 月。

1.4 文献筛选和质量评价 文献的筛选工作由两名研究员独立进行,首先阅读标题和摘要,若为试验性研究则阅读全文。所有文献是否纳入由两名研究员共同决定,如在筛选过程中遇到分歧则可讨论或交由第三方裁定。随机对照试验的质量评价按 Jadad 量表评价纳入研究的方法学质量。

1.5 资料提取 用 NoteExpress 和 Excel 管理研究资料,包括:第一作者、发表时间、纳入病例数、干预药物名称、总有效率例数、治疗总有效率、退热时间(d)、咳嗽消失时间(d)、治愈时间(d)、X 射线消失时间(d)、啰音消失时间(d)、不良反

应情况。

1.6 统计分析 采用 Cochrane 协作网 RevMan5.0 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比(OR)作为疗效分析统计量,连续性变量采用加权均数差(WMD),并给出 95% CI。各试验结果的异质性采用卡方检验,若纳入研究间不存在异质性($P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之,若研究间存在异质性($P \leq 0.05, I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行合并分析,并谨慎解释研究结果。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索得到文献 35 篇,CBM:7 篇,VIP:7 篇,CNKI:10 篇,万方:11 篇,英文数据库未检出相关文献。去除重复的题录 20 篇。依据文献排除标准去除文献 4 篇,最后纳入 11 个 RCT,病例共 942 例。未纳入英文文献。

2.2 研究特征和文献质量 纳入 11 篇文献共 942 例受试者,干预措施分别为喜炎平联合阿奇霉素和单用阿奇霉素;在纳入的 7 篇文献中有 8 篇文献报道了总有效率,6 篇文献报道了退热时间,6 篇文献报道了咳嗽消失时间,4 篇文献报道了治愈时间,1 篇文献报道了啰音消失时间,2 篇文献报道了 X 射线消失时间,8 篇文献报道了不良反应情况。纳入 7 个试验总体质量较差,Jadad 评分均为 1 分(表 1)。

表 1 纳入研究基本特征

作者	样本数(T/C)	指标	Jadad 评分
原宾莉 2011 ^[5]	34/30	①②③⑤⑥	1
杜媛媛 2011 ^[6]	47/43	①⑥	1
王琳 2012 ^[7]	50/48	①⑥	1
刘晓敏 2012 ^[8]	49/47	②③④⑥⑦	1
宋宪蓉 2009 ^[9]	23/23	①	1
王永霞 2010 ^[10]	50/48	①②③④⑥	1
孙广斌 2012 ^[11]	60/60	①②③⑤	1
王海燕 2013 ^[12]	60/60	②③④⑥⑦	1
缪宏 2013 ^[13]	49/47	②③④⑥⑦	1
陈晓梅 2013 ^[14]	28/28	①	1
王彩琴 2013 ^[15]	34/34	①⑥	1

注:①总有效率;②退热时间;③咳嗽消失时间;④痊愈时间;⑤ X 射线恢复时间;⑥不良反应;⑦啰音消失时间;治疗组均为喜炎平 + 阿奇霉素;对照组均为阿奇霉素。

2.3 疗效分析

2.3.1 总有效率的 Meta 分析 8 个研究报道了总有效率,共 630 例患者。异质性检验显示 8 个研究不存在异质性($P = 0.99, I^2 = 0\%$),可采用固定效应模型合并后进行 Meta 分析,结果显示两组间差异有统计学意义[OR = 4.08, 95% CI (2.14, 7.78)],表明在阿奇霉素治疗基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎的总有效率比单用阿奇霉素治疗组高(图 1)。

2.3.2 退热时间的 Meta 分析 6 个研究报道了退热时间,共 594 例患者。异质性检验显示 6 个研究存在异质性($P = 0.06, I^2 = 53\%$),采用随机效应模型合并后进行 Meta 分析,结果显示两组差异有统计学意义[MD = -1.17, 95% CI

(-1.49, -0.85)], 表明在阿奇霉素治疗基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎的退热时间比单用阿奇霉素治疗组短(图 2)。

2.3.3 咳嗽消失时间的 Meta 分析 6 个研究报道了咳嗽消失时间, 共 594 例患者。分析指出 6 个研究存在异质性 ($P <$

$0.000\ 01, I^2 = 85\%$), 可采用随机效应模型合并后进行 Meta 分析, 结果显示两组间差异有统计学意义 [$MD = -2.04, 95\% CI (-2.63, -1.44)$], 表明在阿奇霉素治疗基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎的咳嗽消失时间比单用阿奇霉素治疗组短(图 3)。

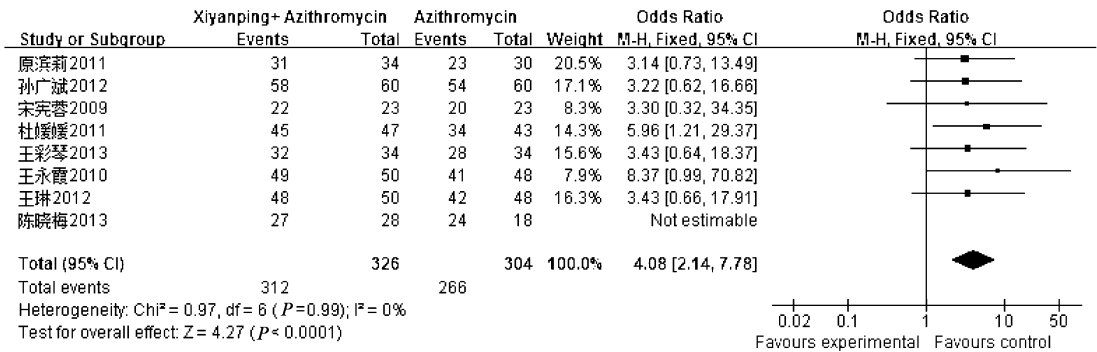


图 1 总有效率的 Meta 分析森林

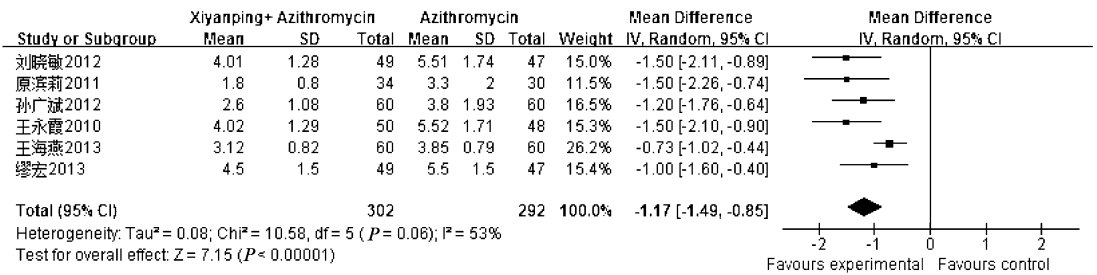


图 2 退热时间的 Meta 分析森林

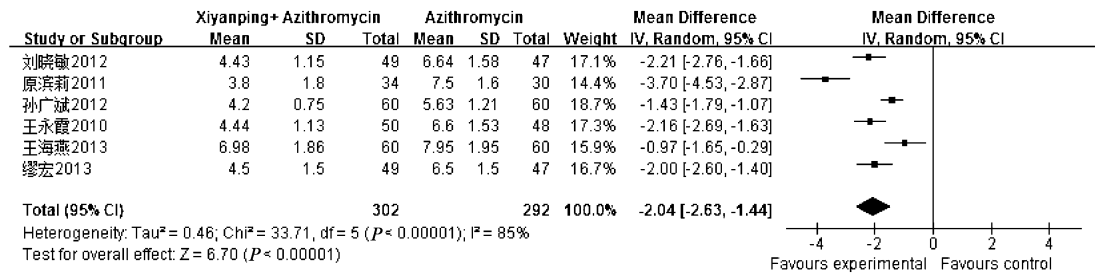


图 3 咳嗽消失时间的 Meta 分析森林

2.3.4 治愈时间的 Meta 分析 共纳入 4 个研究, 共 410 例患者。异质性检验分析显示 4 个研究间没有异质性 ($P = 0.74, I^2 = 0\%$), 可采用固定效应模型合并后进行 Meta 分析, 结果显示两组间差异有统计学意义 [$MD = -2.60, 95\% CI (-3.02, -2.16)$], 表明在阿奇霉素治疗基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎的治愈时间比单用阿奇霉素治疗组短(图 4)。

2.3.5 X 射线恢复时间的 Meta 分析 共纳入 2 个研究, 共 184 例患者。异质性检验分析显示 2 个研究间存在异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 100\%$), 可采用随机效应模型合并后进行 Meta 分析, 结果显示两组间差异没有统计学意义 [$MD = -7.55, 95\% CI (-17.80, 2.70)$], 表明在阿奇霉素治疗基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎的 X 射线恢复时间与单用阿奇霉素治疗组差异不大(图 5)。

2.3.6 肺部啰音消失时间 3 篇文献报道了肺部啰音消失时间, 共 312 例患者, 异质性检验显示 3 个研究存在异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 95\%$), 采用固定效应模型合并数据后表明在阿奇霉素治疗基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎的肺部啰音消失时间比单用阿奇霉素治疗短, 其差异有统计学意义 [$MD = -1.52, 95\% CI (-2.81, -0.22)$](图 6)。

2.3.7 不良反应 8 篇文献报道了 730 例患者不良反应情况。异质性检验显示 8 个研究不存在异质性 ($P = 0.51, I^2 = 0\%$), Meta 分析结果表明联合用药与单一用药出现不良反应的情况有统计学意义 [$OR = 0.48, 95\% CI (0.30, 0.77)$], 在阿奇霉素治疗的基础上加用喜炎平治疗支原体肺炎可以降低不良反应的发生率(图 7)。

2.3.8 发表偏倚 分别以纳入文献的 OR 值为横坐标, 以

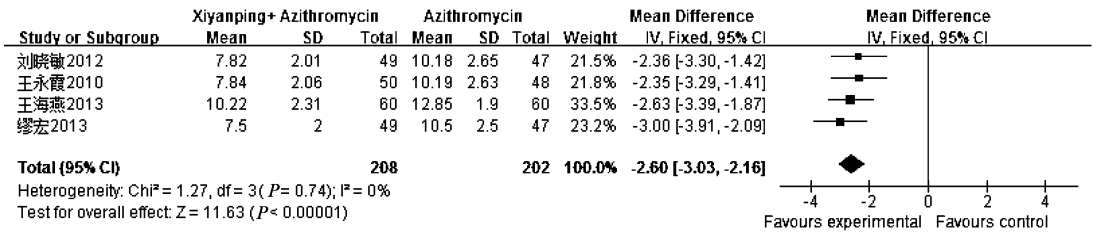


图4 治愈时间的 Meta 分析森林

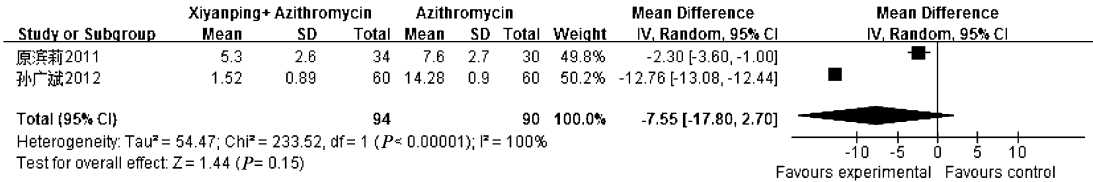


图5 X 射线恢复时间的 Meta 分析森林

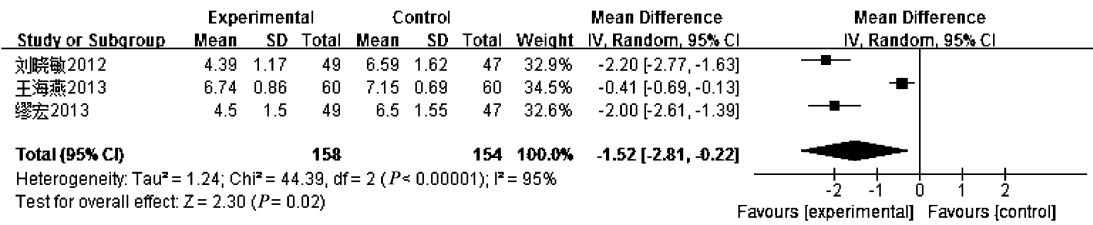


图6 肺部啰音消失时间的 Meta 分析森林

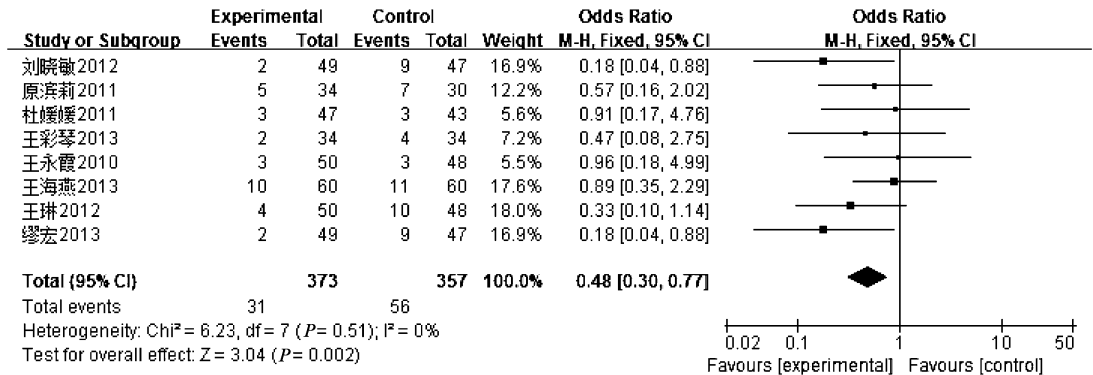


图7 不良反应情况的 Meta 分析森林

SE[log(OR)]为纵坐标绘制倒漏斗图,由图看出:漏斗图并不呈现很好的对称性,提示纳入的文献存在发表偏倚(图8)。

3 讨论

支原体肺炎又称原发性非典型肺炎,患者多为学龄前儿童和青年人群,也见于婴幼儿群体中;病原体为肺炎支原体,是介于细菌和病毒间能独立生活的最小病原体微生物,可透过细菌过滤器,耐冰冻,在37℃下只能存活数小时。该病主要通过飞沫传播,全年候发病,以冬季较多。临床表现有发热、畏寒、咳嗽(多为干咳)、头痛、咽痛、厌食、胸骨下疼痛等症状,X射线显示胸部有实质性病变,偶见恶性,呕吐及短暂的斑丘疹或荨麻疹,少数伴有多器官和多系统损害,呼吸道的

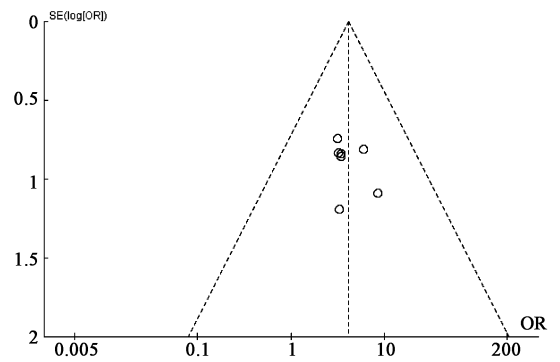


图8 纳入文献分析漏斗

外病变牵连至皮肤黏膜,出现皮疹、Stevens-Johnson综合征等^[16]。

喜炎平注射液主要成分是穿心莲内酯醚化物,有清热解毒、抗菌消炎、促进肾上腺皮质功能等作用,另外通过促进中性粒细胞的吞噬能力、增加机体外周的白细胞和提高溶菌酶的含量来强化免疫力而被广泛应用于临床^[17]。阿奇霉素是在红霉素的化学结构基础上经一系列反应制得的第1个十五元大环内酯类抗生素,为新一代大环内酯类抗菌药物,该药不良反应少,体内吸收后经肝肾代谢以粪便形式排出体外,对人体的危害性小。其组织渗透性强,能直接穿透细胞壁,到达感染部位或利用吞噬细胞进行靶位传递,达到极高的组织浓度,炎症部位的药物浓度约为非炎症部位药物浓度的6倍,病原菌的清除率较高^[18-20]。

Meta分析结果显示,喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎在总有效率、退热时间、咳嗽消失时间、治愈时间、啰音消失时间比单用阿奇霉素治疗有显著性差异。但两组在X射线恢复时间上无明显差异。

不良反应方面,8篇文献检测记录的不良反应主要有腹痛、腹泻、恶心、呕吐、皮疹等,其中3篇报道治疗组与对照组不良反应率的差异无统计学意义,但另有3篇报道两组不良反应发生率有统计学意义,还有2篇仅记录了不良反应的例数未进行统计分析;而本Meta分析表明:在阿奇霉素治疗的基础上加上喜炎平可以降低不良反应的发生率,其差异有统计学意义。由于本研究存在以下局限:纳入文献的总体质量较差、未纳入灰色文献、纳入文献数较少,所以喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的疗效和安全性有待通过大样本、高质量的随机对照试验进行更深入的研究。

[参考文献]

[1] 徐前,王福文.肺炎支原体肺炎的治疗研究进展[J].中国妇幼保健,2012,27(34):5639.

[2] 罗钦宏,梁锦枝,黄艳琼,等.炎琥宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(1):198.

[3] 罗钦宏,梁锦枝,古子娟,等.热毒宁联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效Meta分析[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(3):69.

[4] 罗钦宏,梁锦枝,黄艳琼,等.痰热清联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的Meta分析[J].中成药,2014,36(4):702.

[5] 原滨莉,孙玉梅.阿奇霉素与喜炎平联合治疗小儿支原体肺炎64例疗效分析[J].山西医药杂志:下半月刊,2011,40(5):482.

[6] 杜媛媛,杨国明,李淑华.喜炎平联合阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的临床研究[J].中国中医药咨讯,2011,3(8):174.

[7] 王琳.喜炎平联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床分析[J].健康必读:下旬刊,2012(4):407.

[8] 刘晓敏.喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎49例[J].中国基层医药,2012,19(21):3324.

[9] 宋宪蓉.喜炎平佐治支原体肺炎疗效分析[J].中外健康文摘,2009,30(6):125.

[10] 王永霞,楚冬梅.阿奇霉素联合喜炎平注射液治疗支原体肺炎临床观察[J].黑龙江医学,2010,34(6):441.

[11] 孙广斌.喜炎平联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎临床观察[J].中国实用医药,2012,27(7):148.

[12] 王海燕.阿奇霉素联合喜炎平治疗儿童支原体肺炎的疗效及机制探讨[J].现代中西医结合杂志,2013,22(20):2221.

[13] 缪宏.喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体肺炎临床疗效研究[J].北方药学,2013,10(10):34.

[14] 陈晓梅,张燕萍.阿奇霉素联合喜炎平治疗小儿支原体肺炎28例临床疗效观察[J].实用中西医结合临床,2013,13(5):5.

[15] 王彩琴.喜炎平联合西药治疗小儿肺炎支原体肺炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(4):84.

[16] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1204.

[17] 贺晓茹,贺立明,梁红敏.喜炎平注射液致输液侧肢体硬结1例[J].药物流行病学杂志,2011,20(7):339.

[18] 李子恒.阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体感染的临床疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(1):579.

[19] 张正荣.阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎42例疗效观察[J].儿科药学杂志,2012,18(2):20.

[20] 王存良.阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J].中国医药导报,2009,20(6):5.

[责任编辑 邹晓翠]