

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 08. 003

· 论 著 ·

盐酸氨溴索静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎国内文献的 Meta 分析

李洁, 陈赫军, 何芳, 方妍 (哈励逊国际和平医院, 河北衡水 053000)

[摘要] **目的:** 系统评价盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入给药治疗新生儿肺炎的临床疗效和安全性。**方法:** 检索 PubMed、CBM、CNKI、VIP 和 Wanfang Data 等数据库, 纳入盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入给药对比单独静脉滴注盐酸氨溴索治疗新生儿肺炎的随机对照研究, 检索时限均为从建库开始至 2015 年 5 月 31 日。由 2 位研究者按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量后, 应用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 10 项 RCT 研究, 共 937 例患儿。**Meta 分析**结果显示, 与单独静脉滴注给药比较, 静脉滴注联合雾化吸入给药的临床疗效更优 [$RR=3.60, 95\% CI (2.38, 5.45), P<0.01$], 咳嗽消失时间 [$MD=-1.56, 95\% CI (-1.77, -1.35), P<0.001$], 气喘消失时间 [$MD=-0.89, 95\% CI (-1.28, -0.51), P<0.001$], 肺部啰音消失时间 [$MD=-1.31, 95\% CI (-1.51, -1.11), P<0.01$] 更短; ADR 发生率无显著增加 [$RR=1.08, 95\% CI (0.51, 2.28), P>0.05$]。**结论:** 盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入给药治疗新生儿肺炎安全、有效。鉴于纳入研究文献质量问题, 本研究结果尚需大样本、高质量随机对照研究进一步验证。

[关键词] 氨溴索; 静脉滴注; 雾化吸入; 新生儿; 肺炎; Meta 分析

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)08-0007-04

Meta Analysis of Domestic Literature in Intravenous Drip Combination with Atomization Inhalation of Ambroxol Hydrochloride on Newborn with Pneumonia

Li Jie, Chen Hejun, He Fang, Fang Yan (Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

[Abstract] **Objective:** To systemically review the efficacy and safety of intravenous drip combination with atomization inhalation of ambroxol hydrochloride injection on newborn with pneumonia. **Methods:** Databases such as PubMed, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Data were searched from inception to May 2015 for randomized controlled trials (RCTs) concerning intravenous drip combination with atomization inhalation of ambroxol hydrochloride injection compare with intravenous drip alone on children with pneumonia. Two reviewers screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extract data, and assess methodological quality of included studies. Then Meta-analysis was performed using RevMan5.2 software. **Results:** A total of 10 RCTs involving 937 children were included. The results of Meta-analysis showed that, compared with intravenous drip alone, intravenous drip combination with atomization inhalation could significantly improve the clinical efficacy [$RR=3.60, 95\% CI (2.38, 5.45), P<0.01$], and significantly reduced the time of cough disappearance [$MD=-1.56, 95\% CI (-1.77, -1.35), P<0.001$], the time of asthma disappearance [$MD=-0.89, 95\% CI (-1.28, -0.51), P<0.001$], the time of pulmonary rales disappearance [$MD=-1.31, 95\% CI (-1.51, -1.11), P<0.01$], and the rate of ADR was no significant increase [$RR=1.08, 95\% CI (0.51, 2.28), P>0.05$]. **Conclusion:** Intravenous drip combination with atomization inhalation of ambroxol hydrochloride injection on newborn with pneumonia is an effective, economic dosing regimen. Large sample, high quality of RCTs are needed to verify this result, because of the quality of these studies.

[Keywords] ambroxol; intravenous injection; atomization inhalation; newborn; pneumonia; Meta analysis

咳嗽是新生儿肺炎常见体征之一, 新生儿咳嗽能力较差, 痰液不易排出体外, 临床多给予祛痰剂以辅助排痰。氨溴索可促进呼吸道内黏稠分泌物的排出及减少黏液的滞留, 因而可显著促进排痰, 改善呼吸状况, 是常用祛痰药物之一。氨溴索雾化吸入是近年来临床应用较广的给药途径之一, 临床研究发现, 雾化吸入与静脉滴注给药具有相同的疗效, 且安全性好^[1,2]。本文采用 Meta 分析法, 对氨溴索静脉滴注联合雾化吸入与单用静脉滴注治疗新生儿肺炎的临床疗效和安全性进行系统

评价, 为该方案的临床推广提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

(1) 研究类型: 原始资料为已公开发表的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 采用盲法; (2) 研究对象: 所有患儿均患有肺炎、支气管炎等呼吸道疾病, 临床均表现出咳嗽、气喘、肺部湿啰音等症状与体征; (3) 干预措施: 所有入选患儿分为对照组和试验组,

对照组在常规治疗的基础上给予盐酸氨溴索注射液 7.5 mg 或 2.5 mg/kg, 加 0.9% 氯化钠注射液或 10% 葡萄糖注射液稀释后每日 2 次静脉滴注; 试验组在对照组治疗的基础上联用 5 mg、10 mg 或 15 mg 氨溴索注射液加 0.9% 氯化钠注射液或 10% 葡萄糖注射液配制成雾化液, 每日 2 次雾化吸入, 每次约 15 ~ 20 min。(4) 结局指标: 临床疗效、咳嗽消失时间、气喘消失时间、肺部啰音消失时间、平均住院时间和不良反应发生例数。(5) 排除标准: 动物实验、综述、未公开发表或学术会议征文、原始资料无法提取的文献和重复报道的文献。

1.2 文献检索方法

计算机检索 PubMed、中国全文数据库 (CNKI)、维普中文数据库 (VIP)、中国生物医学全文数据库 (CBM) 和万方数据库等, 同时追溯纳入文献的参考文献, 检索时限均为从建库至 2015 年 5 月。采用主题词和自由词相结合的方式检索, 中文检索词为氨溴索、静脉滴注、雾化吸入、新生儿、肺炎、支气管炎。英文检索词为 ambroxol, intravenous, aerosol inhalation, newborn, pneumonia。

1.3 数据提取与文献质量评价

由 2 位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量, 如遇分歧讨论解决或交由第三者协助裁定。采用自制的资料提取表提取资料, 提取内容主要包括: 纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等; 研究设计类型及质量评价的关键要素; 试验组与对照组患儿的基本情况, 包括样本量、性别、年龄等; 干预措施, 包括给药途径、剂量、疗程; 结局指标等。

纳入研究的方法学质量采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 针对 RCT 的随机方法、隐藏分组、盲法、失访及其处理进行评价。将研究质量分为 3 级。A 级: 低度偏倚, 完全满足以上 4 条质量标准, 发生各种偏倚的可能性最小; B 级: 中度偏倚, 其中 1 条或以上的标准为部分满足, 有发生偏倚的中度可能性; C 级: 高度偏倚, 其中 1 条或 1 条以上的标准完全不满足, 有发生偏倚的高度可能性。

1.4 统计学方法

采用 RevMan5.2 软件进行统计分析。计数资料采用相对危险度 (RR), 计量资料采用均数差 (MD), 两者均采用 95% CI 作为效应分析统计量。首先采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验, 如各研究间存在异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$), 应分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的情况下, 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 如无异质性或异质性较小 ($I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.1$), 则采用固定效应模型进行合并分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果和质量评价

共检索到相关文献 39 篇, 依据文献纳入及排除标准, 对文献进行筛选, 最后纳入 10 篇合格文献, 均为中文。共纳入 937 例患儿。10 篇文献均采用随机对照试验, 均对基线进行可比性分析, 3 篇^[6,9,11]提到随机对照分组方案, 均未采用盲法, 1 篇^[6]提到失访/退出病例, 且失访/退出小于 10%。10 项研究间均衡性良好, 质量评价 4 篇为 B 级, 其余均为 C 级。见表 1。

表 1 纳入研究基本信息和质量评价

纳入研究	对照组		试验组		结局指标*	质量评价
	例数	干预措施	例数	干预措施		
唐菊丽 2012 ^[3]	42	2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	42	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	②③④⑤	B
宣文华等 2013 ^[4]	72	7.5 mg, bid, 静脉滴注	72	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	①⑤	C
李群 2014 ^[5]	40	2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	40	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	①②③④⑤	C
胡安辉 2014 ^[6]	44	7.5 mg, bid, 静脉滴注	44	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	①②③④	B
苏增玲等 2014 ^[7]	35	7.5 mg, bid, 静脉滴注	35	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	①②③④	C
谭云雄 2015 ^[8]	70	7.5 mg, bid, 静脉滴注	70	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	①②③④	B
贾淑莲 2013 ^[9]	35	2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	35	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	②③④	C
赵敏君等 2015 ^[10]	41	7.5 mg, bid, 静脉滴注	41	对照组+15 mg, bid, 雾化吸入	①②③④	C
赵立明等 2013 ^[11]	46	7.5 mg, bid, 静脉滴注	46	对照组+5 mg, bid, 雾化吸入	①⑤	B
黄可丹 2014 ^[12]	32	2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	40	对照组+10 mg, bid, 雾化吸入	①②④	C

注: * ①临床疗效; ②咳嗽咳痰消失时间; ③气喘消失时间; ④肺部啰音消失时间; ⑤药物不良反应 (ADR)。

2.2 临床疗效 Meta 分析结果

8 项研究^[4,8,10-12]报道了临床疗效, 异质性检验差异无统计学意义 ($P = 0.98$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行

统计学分析, 见图 1。Meta 分析结果显示, 两组临床疗效比较差异有统计学意义 [$RR = 3.60$, 95% $CI (2.38, 5.45)$, $P < 0.001$], 试验组的临床有效性高于对照组。

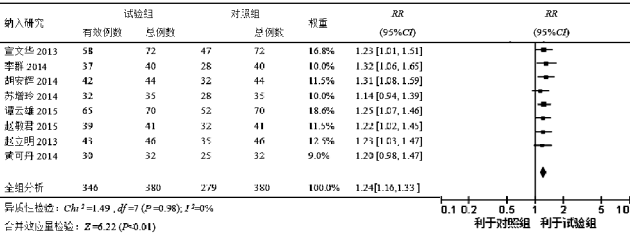


图 1 两组临床疗效的 Meta 分析

2.3 咳嗽咳痰消失时间评价

8 项研究^[3,5-10,12]报道了嗽咳痰消失时间,异质性检验差异无统计学意义($P=0.88, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行统计学分析,见图 2。Meta 分析结果显示,两组咳嗽、咳痰消失时间比较差异有统计学意义 $[MD=-1.56, 95\% CI(-1.77, -1.35), P<0.001]$,试验组的咳嗽消失时间短于对照组。

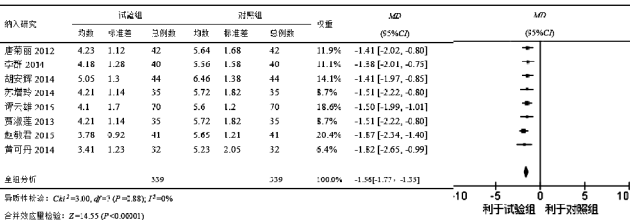


图 2 两组咳嗽、咳痰消失时间的 Meta 分析

2.4 气喘消失时间评价

7 项研究^[3,5-10]报道了气喘消失时间,异质性检验差异有统计学意义($P=0.001, I^2=73\%$),采用随机效应模型进行统计学分析,见图 3。Meta 分析结果显示,两组气喘消失时间比较差异有统计学意义 $[MD=-0.89, 95\% CI(-1.28, -0.51), P<0.001]$,试验组的气喘消失时间短于对照组。

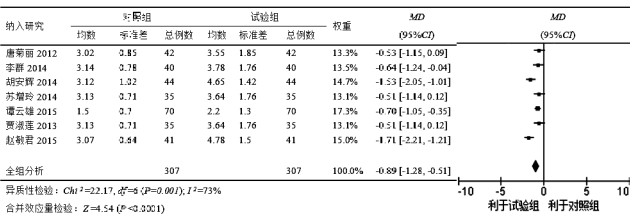


图 3 两组气喘消失时间的 Meta 分析

2.5 肺部啰音消失时间评价

8 项研究^[3,5-10,12]报道了肺部啰音消失时间,异质性检验差异无统计学意义($P=0.35, I^2=10\%$),采用固定效应模型进行统计学分析,见图 4。Meta 分析结果显示,两组患儿肺部啰音消失时间比较差异有统计学意义 $[MD=-1.31, 95\% CI(-1.51, -1.11), P<0.001]$,试验组的肺部啰音消失时间短于对照组。

2.6 安全性评价

4 项研究^[6,10-11,13]对两组用药过程中发生 ADR 进行报道,异质性检验差异无统计学意义($P=0.92, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行统计学分析,见图 5。

Meta 分析结果显示,两组用药方案 ADR 发生率比较差异无统计学意义 $[RR=1.08, 95\% CI(0.51, 2.28), P>0.05]$,两组用药方案安全性相当。

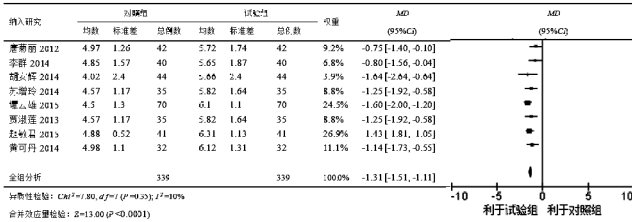


图 4 两组肺部啰音消失时间的 Meta 分析

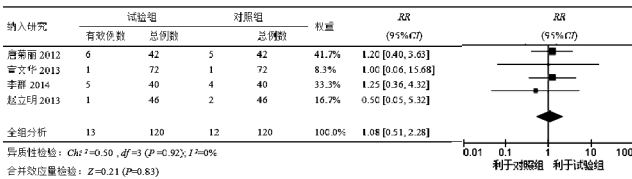


图 5 两组发生 ADR 的 Meta 分析

2.7 偏倚性分析

以临床疗效为指标绘到漏斗图,见图 6。结果显示,大部分数据点分布在漏斗图的中、上部,提示发表偏倚较小。

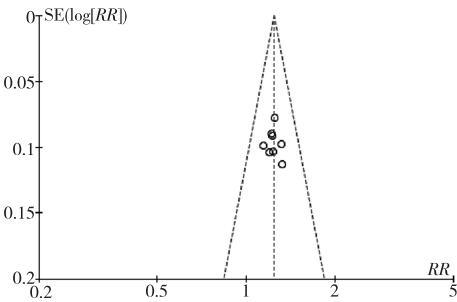


图 6 偏倚性分析

3 讨论

雾化吸入法是将药液以气雾状喷出,由呼吸道吸入的方法,由于雾化吸入具有药物起效快、用药量少、局部药物浓度高而全身不良反应少等优点,在呼吸系统疾病治疗中,雾化吸入已成为重要的辅助治疗措施。静脉滴注盐酸氨溴索注射液具有促进黏液排出及溶解分泌物的作用,减少黏液的滞留,且与阿莫西林、头孢菌素、红霉素等药物协同作用可升高抗生素在肺组织的浓度,提高治疗效果^[15],但静脉滴注速度过快、输液药物浓度过高易导致输液反应;雾化吸入给药使得药物弥散成颗粒状,悬浮于空气中,吸入含有氨溴索颗粒的空气,增加了药物吸收的有效表面积。因此,静脉滴注联合雾化吸入具有协同作用,且可弥补两种给药方法的缺陷。

本研究结果显示,相比于盐酸氨溴索注射液静脉滴注给药,联用雾化吸入能显著提高临床疗效,缩短咳嗽咳痰、气喘气促和肺部啰音等临床体征的消失时间。雾化吸入不仅可使痰液稀释,还可湿润呼吸道,对维持呼

吸道黏膜纤毛上皮细胞正常功能及控制炎症起到十分重要的作用。盐酸氨溴索注射液通过雾化吸入直接到达呼吸道,刺激性小、不良反应少、患儿易于接受^[14]。文献报道,儿童由于自控能力较差,雾化吸入过程中容易出现烦躁、气喘、口周发绀等缺氧症状^[14],但本研究结果显示,联用雾化吸入给药并没有增加患儿的药物不良反应发生率,说明在家长和医护人员的共同参与下,静脉滴注联用雾化吸入给药安全性较好。

本研究存在一定局限性:(1)纳入文献均为中文文献,尚未检索到盐酸氨溴索注射液雾化吸入给药的外文文献。可能是因为盐酸氨溴索注射液说明书未推荐雾化吸入使用,尚未有可靠的循证医学研究支持,此外,国外已有专用于雾化吸入的剂型,因此,盐酸氨溴索注射液雾化吸入尚未被国外所接受。(2)研究的某些结局评价指标异质性差异有统计学意义,如气喘气促消失时间,统计结果可能存在一定偏倚性。可能是由于不同临床医师对患儿某一临床体征的改善评判标准不统一引起。(3)纳入研究的文献质量不高,在 10 项研究中均没有采用盲法和院外随访等,不排除个别阴性研究结果的存在。因此,本研究结果尚需要进行更多大样本、长期随访的临床研究予以证实。但现在研究证据表明,静脉滴注联合雾化吸入给药在疗效和经济学方面均优于单独静脉滴注给药,同时,联合用药与单独静脉滴注给药安全性相当,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 闫凤林, 刘亚丽, 来庆平. 盐酸氨溴索雾化吸入辅助治疗新生儿肺炎临床观察[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(5): 34-35.
- [2] 王团结, 唐成和, 李树军. 盐酸氨溴索不同给药方式治疗新生儿肺炎 68 例临床分析[J]. 吉林医学, 2010, 53(5): 603-604.
- [3] 唐菊丽. 静脉滴注加雾化吸入沐舒坦治疗新生儿肺炎的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(25): 159-160.
- [4] 宣文华, 马建民. 氨溴索雾化吸入治疗新生儿肺炎的临床观察[J]. 中外医学研究, 2013, 11(23): 177-178.
- [5] 李群. 静脉滴注加雾化吸入沐舒坦治疗新生儿肺炎的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(4): 132-133.
- [6] 胡安辉. 氨溴索静滴与雾化吸入联用对新生儿肺炎的疗效评价[J]. 抗感染药学, 2014, 11(4): 363-364.
- [7] 苏增玲, 黄海波, 温艳芬, 等. 沐舒坦雾化吸入结合静脉滴注治疗新生儿肺炎的临床效果[J]. 中国医药指南, 2014, 12(8): 173-174.
- [8] 谭云雄. 几种氨溴索给药方式治疗新生儿肺炎疗效比较[J]. 中国实用医药, 2015, 10(8): 139-140.
- [9] 贾淑莲. 沐舒坦雾化吸入结合静脉滴注治疗新生儿肺炎效果观察[J]. 基层医学论坛, 2013, 15(26): 567-6-568.
- [10] 赵敏君, 李风云, 李光荣. 沐舒坦不同用药途径治疗新生儿肺炎的临床疗效及安全性分析[J]. 数理医学杂志, 2015, 28(4): 539-540.
- [11] 赵立明, 刘海燕. 氨溴索不同给药方式治疗新生儿肺炎临床疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6): 1135-1136.
- [12] 黄可丹. 新生儿肺炎给予沐舒坦雾化吸入联合静脉注射的疗效研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(4): 621-623.
- [13] 姚彦莉. 大剂量盐酸氨溴索治疗新生儿肺炎的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(29): 4614-4615.
- [14] 徐永谊, 陈怡禄, 梁小丽. 盐酸氨溴索注射液在儿科呼吸系统疾病中的合理应用[J]. 中国医药导报, 2009, 6(5): 155-156.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2015-06-17 修回日期:2015-08-20)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 08. 004

· 论 著 ·

神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的系统性评价

黄静娴 (广州市第一人民医院南沙医院, 广东广州 511457)

[摘要] 目的:评价神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效和安全性。方法:检索 1985 年 6 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日 PubMed、ScienceDirect、LISTA、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数字化全文期刊数据库,确定纳入标准和排除标准,检索相关文献,对其进行质量评价,应用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 14 篇文献,Meta 分析结果显示:(1)观察组的头颅 CT 异常发生率较对照组低[RR=0.49,95% CI(0.30,0.81),Z=0.81,P<0.01];(2)观察组缺氧缺血性脑病新生儿神经行为测定(NBNA)评分的干预作用优于对照组[MD=1.31,95% CI(1.02,1.60),Z=8.94,P<0.01];(3)观察组的神经系统后遗症发生率较对照组低[RR=0.35,95% CI(0.15,0.82),Z=0.81,P<0.01]。结论:与单纯常规治疗相比,神经节苷脂能够降低头颅 CT 异常发生率、改善神经行为评分、减少神经系统后遗症的发生,但需要更多大样本、多中心、高质量的随机对照双盲试验进一步验证。

[关键词] 新生儿;神经节苷脂;缺氧缺血性脑病;Meta 分析

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)08-0010-06