

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250217003

中药复方治疗儿童感染后咳嗽有效性与安全性的系统评价

马小敏¹, 刘震¹, 杨雨萌², 李骄昌¹, 张天宇¹, 张文涵¹, 吴振起^{3,4}

1. 辽宁中医药大学(辽宁 沈阳 110847); 2. 大连医科大学(辽宁 大连 116044); 3. 辽宁中医药大学附属第二医院(辽宁 沈阳 110034); 4. 沈阳市中医外感病重点实验室(辽宁 沈阳 110034)

【摘要】 **目的** 系统评价单用中药复方治疗儿童感染后咳嗽(PIC)的临床疗效与安全性。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)、维普中文期刊服务平台(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 等数据库中治疗儿童 PIC 的相关文献,文献发表时间为建库至 2024 年 12 月 10 日。借助 Cochrane 系统手册评估工具评价文献质量,运用 Review Manager 5.4 软件进行 meta 分析。**结果** ①本研究共纳入文献 17 篇,涉及 1 296 例患儿,其中男性 691 例、女性 605 例,年龄 1~17 岁。②采用 RoB 2 量表对纳入文献进行偏倚风险评价,提示部分研究存在一定偏倚风险。③meta 分析结果显示,试验组在临床有效率、中医证候疗效方面高于对照组[RR=1.18, 95%CI(1.13, 1.24), P<0.000 01; RR=1.38, 95%CI(1.14, 1.68), P=0.001]; 试验组在改善咳嗽、咳痰症状积分及中医证候积分方面优于对照组[SMD=-0.67, 95%CI(-0.84, -0.50), P<0.000 01; SMD=-0.52, 95%CI(-0.82, -0.21), P=0.000 9; SMD=-1.02, 95%CI(-1.21, -0.82), P<0.000 01]; 试验组在缩短起效时间、治愈时间方面优于对照组[SMD=-1.10, 95%CI(-1.82, -0.37), P=0.003; SMD=-0.38, 95%CI(-0.71, -0.05), P=0.02]; 试验组儿童 PIC 的复发率低于对照组[RR=0.34, 95%CI(0.12, 0.95), P=0.04]; 纳入文献中有 10 篇报告了不良反应情况,均未见不良反应事件发生。**结论** 与西药相比,单纯使用中药复方治疗儿童 PIC 能更好地改善咳嗽、咳痰症状及中医证候,提高临床有效率,缩短治疗时间,且安全性高,但纳入的文献数量、质量有限,相关结论有待进一步验证。

【关键词】 感染后咳嗽; 儿童; 中药; meta 分析; 循证医学

Systematic review of efficacy and safety of traditional Chinese medicine compound prescriptions in treating post-infectious cough in children

MA Xiaomin¹, LIU Zhen¹, YANG Yumeng², LI Jiaochang¹, ZHANG Tianyu¹, ZHANG Wenhan¹, WU Zhenqi^{3,4}

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China; 2. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China; 3. Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110034, China; 4. Shenyang Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Exogenous Diseases, Shenyang, Liaoning 110034, China

Abstract: Objective To systematically review the clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) compound prescriptions in the treatment of post-infectious cough (PIC) in children. **Methods** A computer-based search was conducted in eight databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang Data, VIP (Chinese Journals Service Platform), SinoMed, PubMed, Embase, Cochrane Library, and Web of Science, for relevant literature on the treatment of PIC in children, with publication dates from the inception of the databases up to

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373687, 81874490, 82074494); 辽宁省科技厅应用基础研究计划项目(2022JH2/101300088)

[作者简介] 马小敏,女,博士研究生,主要从事中药治疗儿童感染后咳嗽的临床研究工作

[通信作者] 吴振起,主任医师,教授,博士研究生导师;

E-mail: zhenqiwu@163.com

December 10, 2024. The quality of the included studies was assessed using the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, and meta-analysis was performed using Review Manager 5.4 software. **Results** ①A total of 17 studies were included, involving 1,296 children (691 males, and 605 females) aged 1 to 17 years. ②The risk of bias in the included studies was assessed using the RoB 2 tool, indicating some studies had potential bias risks. ③Meta-analysis results showed that the experimental group had a higher clinical efficacy rate and better TCM syndrome efficacy than the control group [$RR=1.18$, 95% CI (1.13, 1.24), $P<0.000\ 01$; $RR=1.38$, 95% CI (1.14, 1.68), $P=0.001$]. The experimental group also showed better improvement in cough, expectoration, and TCM syndrome scores [$SMD=-0.67$, 95% CI (-0.84, -0.50), $P<0.000\ 01$; $SMD=-0.52$, 95% CI (-0.82, -0.21), $P=0.000\ 9$; $SMD=-1.02$, 95% CI (-1.21, -0.82), $P<0.000\ 01$]. The experimental group had a shorter onset and cure time than the control group [$SMD=-1.10$, 95% CI (-1.82, -0.37), $P=0.003$; $SMD=-0.38$, 95% CI (-0.71, -0.05), $P=0.02$]. The recurrence rate of PIC in children of the experimental group was lower than that in the control group [$RR=0.34$, 95% CI (0.12, 0.95), $P=0.04$]. 10 articles included in the literature reported adverse reactions, but no adverse events occurred. **Conclusions** Compared to Western medicine, the use of TCM compound prescriptions alone is more effective in improving cough, expectoration, and TCM syndrome symptoms in children with PIC. It also enhances clinical efficacy, shortens treatment time, and demonstrates high safety. However, the limited number and quality of the included studies require further validation of these findings.

Keywords: post-infectious cough; children; Chinese materia medica; meta-analysis; evidence-based medicine

感染后咳嗽(post-infectious cough, PIC),又称感冒后咳嗽,是指呼吸道感染急性期症状消失后,咳嗽仍迁延不愈的一种疾病^[1]。儿童PIC是其慢性咳嗽的主要病因,通常持续4~8周,占儿童慢性咳嗽病因构成比的21.73%^[2]。在1~3岁年龄段儿童中,PIC是慢性咳嗽的首要病因^[2]。在新型冠状病毒感染大流行后,PIC的发病率也有所上升^[3-4]。儿童PIC与成人不同,成人PIC属亚急性咳嗽,并且因儿童呼吸道和免疫、神经系统处于发育中,两者病因也有所不同^[5-7]。儿童慢性咳嗽可选择的药物和干预措施有限,PIC在儿童慢性咳嗽指南中不推荐常规抗菌药物治疗,只建议剧烈咳嗽及顽固性咳嗽的儿童酌情吸入糖皮质激素或白三烯受体拮抗剂或支气管舒张药物^[8]。尽管PIC是一种自限性疾病,多数情况下能够自行缓解,但在儿童PIC持续期间,家长因担忧孩子健康可能会过度使用药物并进行不必要的疾病检查,这既加剧了患儿的痛苦,又增加了家庭的经济负担^[9]。

中医药在治疗PIC方面有着悠久的临床应用历史,据报告^[10]显示,其在缓解咳嗽症状和缩短病程方面均取得了良好的效果。目前,关于中医药治疗PIC的动物实验论文数量逐年增加^[11-12]。中西医结合治疗儿童PIC也发布了相关的专家共识^[13],但中药疗效缺乏循证医学证据支持。因此,本研究采用meta分析方法,系统评价中药复方治疗儿童PIC的有效性与安全性,以期为临床医生在决策时提供支持性证据。

1 资料与方法

1.1 研究注册 本研究根据系统评价和meta分析优先报告条目(PRISMA)指南进行报告^[14],并在国际系统评价前瞻性注册库(PROSPERO)注册(编号:CRD42024623321)。

1.2 文献选择

1.2.1 纳入标准 ①研究对象:明确诊断为PIC的儿童;②研究类型:随机对照试验(RCT);③干预措施:试验组干预措施为单纯服用中药复方,剂型包括汤剂、颗粒剂、智能颗粒剂、院内制剂、中成药,对照组为安慰剂或西药治疗;④结局指标:主要结局指标为临床疗效指标,包括基于咳嗽症状积分和中医证候积分制定的临床疗效判定指标,次要结局指标包括症状积分(咳嗽、咳痰)、中医证候积分、治疗时间、随访情况、安全性指标和资金来源情况。

1.2.2 排除标准 ①试验组干预措施为中药联合西药或中药联合其他疗法的文献;②对照组干预措施为中药复方、中成药及其他中医疗法的文献;③重复发表的文献;④动物实验、回顾性研究、评论、病例报告以及无法提取数据的文献。

1.3 文献检索策略 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)、维普中文期刊服务平台(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science等数据库中治疗儿童PIC的相关文献,文献发表时间为建库至2024年12月10日。英文检索词为“post infectious cough”

“randomized controlled trial” “Chinese herbal drugs” 和 “randomized controlled trial”, 中文检索词为“感染后咳嗽”“随机”“中医”“中药”和“中草药”, AND 连接非同位检索词, OR 连接同位检索词。

此外, 采用计算机进一步检索 ClinicalTrials 临床试验注册库 (clinicaltrials.gov) 和中国临床试验注册中心 [世界卫生组织国际临床试验注册平台一级注册机构 (chictr.org.cn)] 中注册的临床试验方案, 采用以下检索词: “post infectious cough” “randomized controlled trial” “Chinese herbal drugs” 和 “感染后咳嗽” “随机” “中药”, 并手动检索参考文献中涉及的文献数据。

1.4 文献筛选及数据提取 应用 EndNote 21.5 进行文献管理和剔除重复文献。两名研究人员阅读标题和摘要对文献进行初步筛选, 获取全文后根据纳入、排除标准对全文进行审查; 第 3 位研究人员核对两人的检查结果并解决争议的观点。

由两位研究人员独立对纳入的文献进行信息提取, 并对信息进行交叉验证, 对有异议的文献, 交由第 3 位研究人员进行仲裁。文献提取内容: 标题、第一作者、发表时间、研究地区和时间、研究参与者的人口学特征、样本量、干预措施、结局指标与结果、随访、资金来源和伦理审查报告情况。

1.5 文献质量评估 两位研究人员根据 Cochrane 随机对照试验偏倚风险工具 (RoB 2) 独立评估研究

偏倚风险, 并通过 RoB 2 工具进行核查^[15], 第 3 位研究人员解决两人之间评价差异。当纳入研究超过 10 项时, 通过 R4.4.1 软件绘制附加轮廓线漏斗图评价潜在的发表偏倚和小型研究效应^[16-17], 并采用 Egger 检验进行量化分析, 当 $P < 0.05$ 时认为存在发表偏倚。

1.6 统计学方法 研究数据采用 Review Manager 5.4.1 软件进行 meta 分析^[18]。由于连续性变量测量方式不同, 故采用标准化均数差 (SMD) 为效应分析统计量; 分类变量采用相对危险度 (RR) 为效应分析统计量, 各效应量均计算其 95% 可信区间 (CI) 和 P 值。假定不同研究中的研究对象基本特征、干预措施和效应量不同, 故选择随机效应模型合并研究数据^[19]。采用 I^2 判断异质性大小, 当 $I^2 < 30%$ 、 $P > 0.1$ 时, 异质性较小; $I^2 > 60%$ 、 $P < 0.1$ 时, 异质性较大^[18]。如果异质性较大且存在亚组, 可以采用亚组分析来探索异质性的潜在来源。此外, 进行敏感性分析以排除单个研究的影响。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 根据检索策略, 从 8 个数据库中检索到 566 篇文献, 从注册中心检索到 658 篇文献, 经网站补充 7 篇未在数据库中检索到的学位论文。经过筛选与评估, 本研究共纳入 17 篇文献^[20-36], 其中包括 1 项中国临床试验注册中心的试验方案, 并向作者索要了尚未发表的临床结果。见图 1。

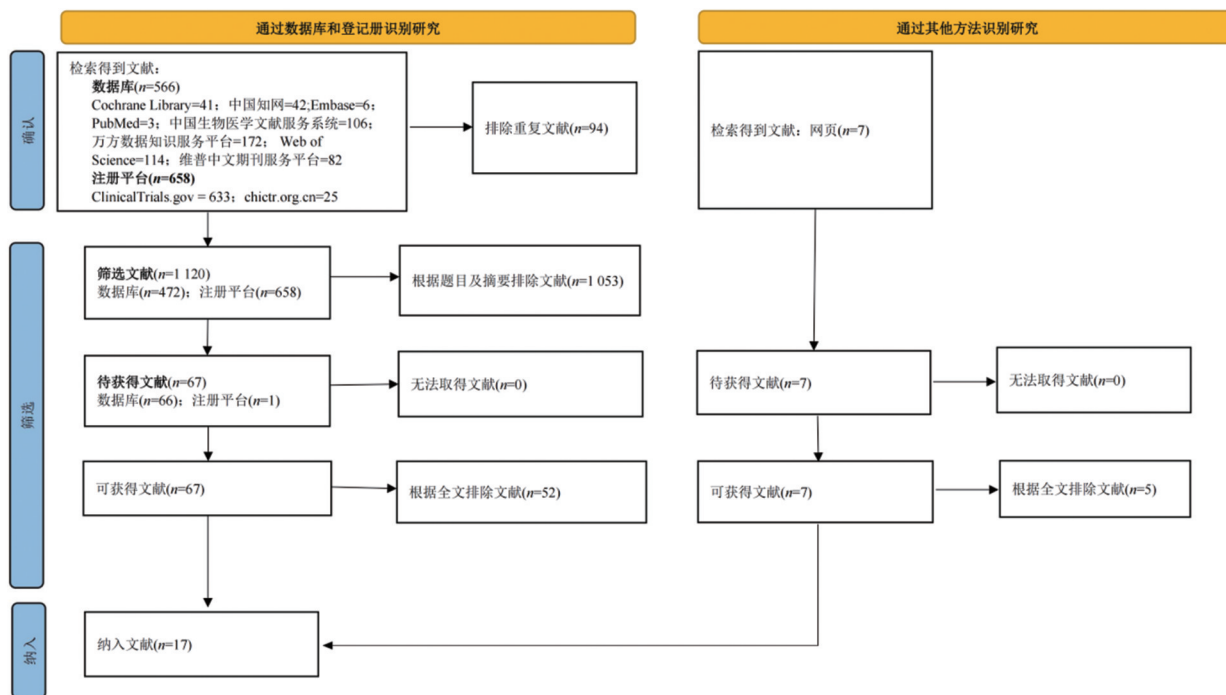


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本信息 纳入的 17 篇文献^[20-36] 共涉及患儿 1 296 例,其中男性 691 例、女性 605 例, 年龄 1~17 岁。所有研究均在中国进行,共涉及 10 个省市。试验组干预措施包含 17 种中药方剂或中

成药,对照组使用最多的药物是孟鲁司特钠(共 12 次,占 70.59%),均未采用盲法。中医证型共涉及 12 种。纳入文献的基本信息见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

纳入研究	省市	样本量/例		年龄/岁		性别 (男/女)/例		中医证型	干预措施		疗程/d	结局指标
		T	C	T	C	T	C		T	C		
陈亦婷 2010 ^[20]	广东	30	30	3.90±1.30	4.40±1.35	15/15	13/17	脾虚痰湿	苏桔合剂	对症治疗,咳嗽:氯苯那敏片;有痰:盐酸溴己新片	7	①,②,③(b,d),④,⑤(a,b),⑥,⑦
陈志鑫 2018 ^[21]	河南	30	30	4.35±1.41	4.54±1.50	16/14	17/13	风痰	麻杏止咳汤	孟鲁司特钠咀嚼片	14	①,③(a,b),⑦
董莉 2021 ^[22]	河北	36	36	6.86±3.19	7.19±2.88	20/16	18/18	气阴两虚	桑杏止咳汤	孟鲁司特钠	7	①,③(a,b,d),⑩
靳松丽 2019 ^[23]	河南	46	46	4.19±2.42	4.19±2.43	25/21	24/22	—	止咳散	吸入用布地奈德混悬液	7	①,③(a),⑥
李得民 2015 ^[24]	北京	29	28	10.38±4.27	10.04±4.43	14/15	13/15	风咳	苏黄止咳胶囊	可愈糖浆	7	①,③(a),⑥,⑩
李朋卓 2024 ^[25]	辽宁	30	31	3.73±1.14	3.42±1.23	17/13	18/13	湿咳	小儿咳嗽糖浆	孟鲁司特钠咀嚼片	14	①,②,③(a,b,d),④,⑥,⑦
刘亚凤 2018 ^[26]	天津	30	29	5.20±2.14	6.28±2.34	18/12	16/13	肺阴亏虚	滋阴止咳汤	孟鲁司特钠咀嚼片	10	①,②,③(a,b,d,f),④,⑥
刘圆 2023 ^[27]	云南	32	30	—	—	33/29	33/29	寒湿痰阻	麻苏止咳汤	孟鲁司特钠咀嚼片,盐酸氨溴索口服溶液	7	①,③(a,b,d),④,⑥
吕珊珊 2016 ^[28]	辽宁	50	50	5.63	5.95	30/20	24/26	肺郁热	桑皮止咳方	孟鲁司特钠咀嚼片	14	①,④,⑦
马小敏 2024 ^[29]	辽宁	31	30	4.22±0.88	4.00±1.13	21/10	20/10	燥咳	清肺润燥颗粒	孟鲁司特钠咀嚼片	14	①,②,③(a,b,d),④,⑤(a),⑥,⑨,⑩
明溪 2016 ^[30]	云南	30	29	4.46±0.80	4.67±0.71	16/14	15/14	木火刑金	百合清金颗粒	对症治疗,咳嗽:扑尔敏片;有痰:盐酸溴己新片	7	①,④,⑥
邵亚新 2017 ^[31]	北京	36	36	4.50±1.70	5.00±2.10	18/18	20/16	—	桑杏石甘汤	孟鲁司特钠	7	①,③(a)
唐莉 2022 ^[32]	浙江	28	27	6.96±1.14	7.01±1.34	12/16	13/14	风痰	感咳宁	孟鲁司特钠咀嚼片	14	①,⑧,⑨
杨周剑 2016 ^[33]	上海	轻度:47 重度:44	46 44	—	—	轻度:27/20 重度:25/19	28/18 27/17	风痰蕴肺	九宝丸	孟鲁司特钠颗粒	14	①,④
易丽娟 2017 ^[34]	广东	43	43	4.10±1.60	4.30±1.40	20/23	22/21	风痰	自拟止咳方	孟鲁司特钠咀嚼片;氨溴特罗口服液	14	①,③(a,b),⑤(a,b),⑥
张鸿宇 2012 ^[35]	四川	48	47	4.40±1.70	4.50±1.80	23/25	24/23	—	桂枝加厚朴杏仁汤	美敏伪麻溶液	10~14	①,③(a),④,⑤(c,d)
赵文华 2023 ^[36]	四川	32	32	—	—	14/18	15/17	肺热阴伤	泻肺汤	孟鲁司特钠咀嚼片	14	①,③(a,b,c,d),④,⑥

注:T为试验组,C为对照组,“—”表示无数据。①为临床有效率,②为中医证候疗效,③为症状积分(a为咳嗽积分,b为咳痰积分,c为视觉模拟评分法评分,d为次症单症状积分,t为单症状消失率),④为中医证候积分,⑤为治疗相关时间指标等(a为起效时间,b为治愈时间,c为缓解时间,d为缓解率),⑥为安全性指标,⑦为随访情况,⑧为肺功能指标,⑨为炎症因子,⑩为自评疗效,⑪为免疫球蛋白。

2.3 纳入文献的质量评价 采用 RoB 2 量表对纳入文献进行偏倚风险评价,结果见图 2。总体风险评价中 4 项^[20,26,30,33] 显示为“有一定风险”,其余为“高

风险”。关于随机化,9 篇文献^[20,23,26,29-32,34,36] 采用随机数字表法,1 篇^[33] 采用分层区组随机法,其他 7 篇仅报

告随机分配,未说明具体方法。1 篇文献^[20]应用信封对随机分配序列进行了隐藏,其余文献均未提及隐藏,导致偏倚^[37]。所有文献均未提及盲法。

在干预措施分配中,试验组与对照组剂型明显不同,推测研究对象与研究实施者均知晓分组。所有文献均未报告是否存在偏离既定干预措施情况。部分文献对于脱落却接受过治疗的患者并没有进

行详细分析。结局指标症状积分为向患者询问症状后对照得分,鉴于患者已知晓干预措施,推测结局测量者亦知晓研究对象干预措施^[38]。在选择性报告结果偏倚中,大多数研究并没有在公共平台进行临床试验方案注册或事先制定研究方案,因此在分析时无法确定是否对结局指标进行选择报告。见图 2。



图 2 文献偏倚风险图

2.4 meta 分析结果

2.4.1 临床有效率 17 篇文献^[20-36]均报告了临床有效率。meta 分析结果表明,纳入研究异质性较小

($P=0.83, I^2=0\%$), 试验组临床有效率高于对照组 [$RR=1.18, 95\%CI(1.13, 1.24)$], 差异有统计学意义 ($P<0.000 01$)。见图 3。

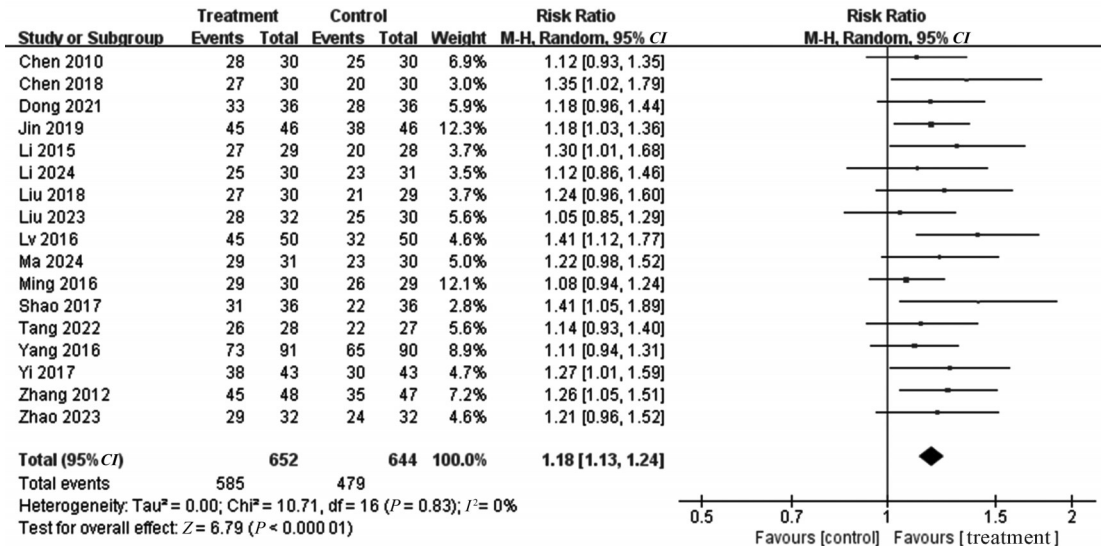


图 3 临床有效率森林图

2.4.2 中医证候疗效 4 篇文献^[20, 25-26, 29]报告了中医证候疗效。meta 分析结果表明,纳入研究可能存在中度异质性 ($P=0.12, I^2=48\%$), 试验组中医证候疗效高于对照组 [$RR=1.38, 95\%CI(1.14, 1.68)$], 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。见图 4。

2.4.3 症状积分

2.4.3.1 咳嗽积分 13 篇文献^[20-27, 29, 31, 34-36]报告了咳

嗽积分。咳嗽分为日间咳嗽与夜间咳嗽,当文献未报告两种咳嗽总积分时,将日间咳嗽与夜间咳嗽积分分开纳入。3 篇文献^[24, 31, 35]咳嗽按 0 ~ 5 分划分为 6 个等级;10 篇文献^[20-23, 25-27, 29, 34, 36]咳嗽积分按无、轻、中、重分为 4 个等级,其中 5 篇^[20, 25-27, 29]评分为 0、2、4、6,另外 5 篇^[21-23, 34, 36]为 0、1、2、3。排除咳嗽积分为偏态分布的文献^[36],共纳入 12 篇文献^[20-27, 29, 31, 34-35],根

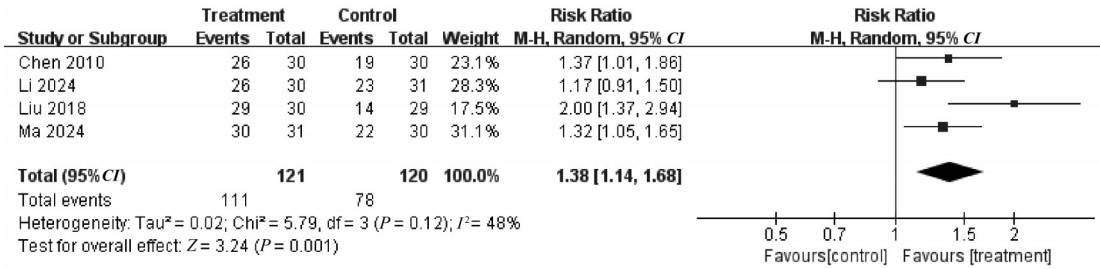


图4 中医证候疗效森林图

据咳嗽积分评判等级进行亚组分析。meta 分析结果表明,总体研究可能存在中度异质性($P=0.08, I^2=38\%$),其中按照 0~5 分划分咳嗽积分组可能存在显著异质性($P=0.07, I^2=62\%$)。试验组在改善咳嗽积分方面优于对照组 [$SMD=-0.67, 95\%CI(-0.84,$

$-0.50)$], 差异有统计学意义($P<0.000 01$), 3 个亚组分析结果与总体一致。排除邵亚新 2017^[31]后进行敏感性分析,咳嗽积分总体异质性及 0~5 分组异质性均降低($P=0.59, I^2=0\%; P=0.15, I^2=52\%$)。见图 5、图 6。

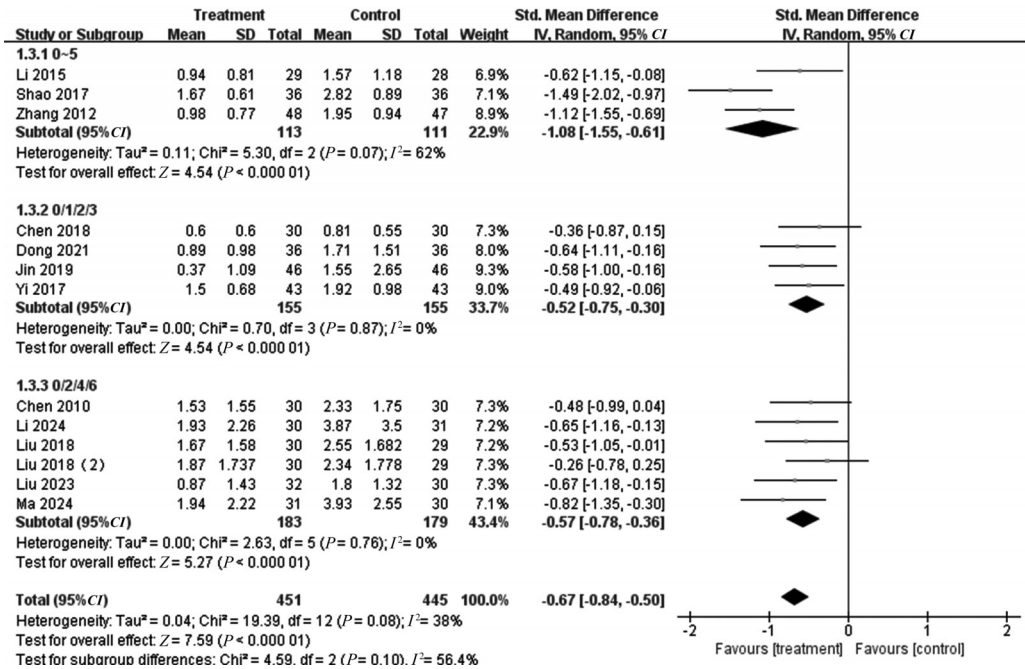


图5 咳嗽积分森林图

2.4.3.2 咳痰积分 8 篇文献^[20-22, 25-27, 29, 34]报告了咳痰积分,其中 1 篇^[25]咳痰积分偏态分布,排除后纳入 7 篇文献^[20-22, 26-27, 29, 34]。meta 分析结果显示,纳入研究存在异质性($P=0.01, I^2=62\%$),试验组在降低咳痰积分方面优于对照组 [$SMD=-0.52, 95\%CI(-0.82,$

$-1.02, 95\%CI(-1.21, -0.82)$], 差异有统计学意义($P<0.000 01$)。见图 8。

2.4.5 治疗时间

2.4.5.1 起效时间 2 篇文献^[20, 34]报告了药物的起效时间。meta 分析结果显示,纳入研究异质性较大($P=0.04, I^2=76\%$),与对照组比较,试验组可缩短起效时间 [$SMD=-1.10, 95\%CI(-1.82, -0.37), P=0.003$]。见图 9。

2.4.5.2 治愈时间 2 篇文献^[20, 34]报告了儿童 PIC 治愈时间。meta 分析结果显示,纳入研究异质性较小($P=0.48, I^2=0\%$),与对照组比较,试验组可缩短治愈时间 [$SMD=-0.38, 95\%CI(-0.71, -0.05), P=0.02$]。见图 10。

2.4.4 中医证候积分 8 篇文献^[20, 25-29, 35-36]报告了治疗前后中医证候积分变化情况。meta 分析结果显示,纳入研究异质性较小($P=0.45, I^2=0\%$),试验组在降低中医证候积分方面优于对照组 [$SMD=$

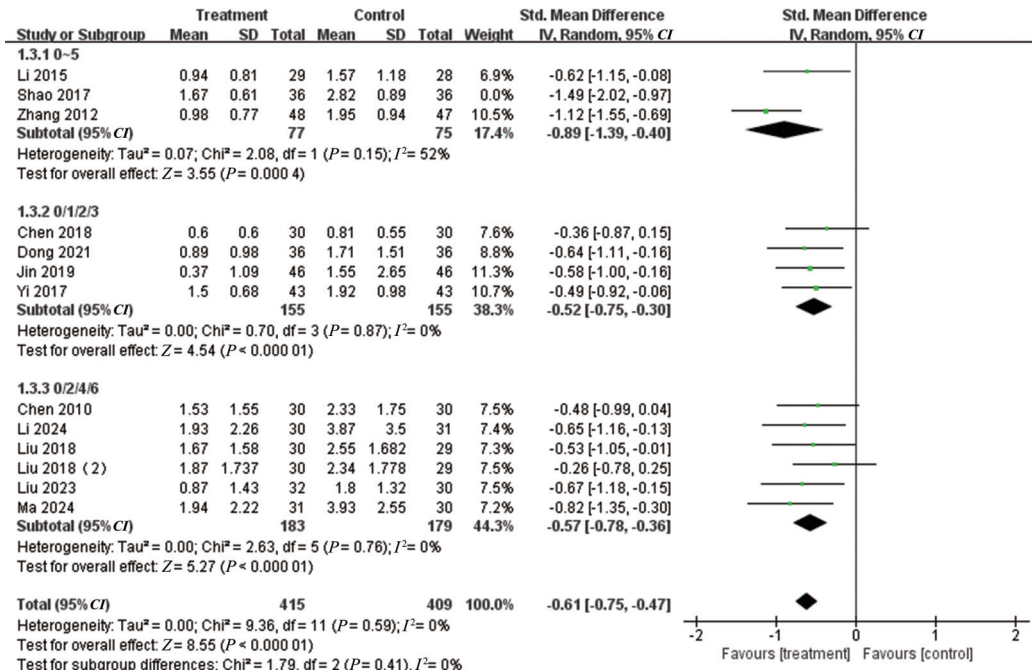


图6 咳嗽积分敏感性森林图(亚组分析)

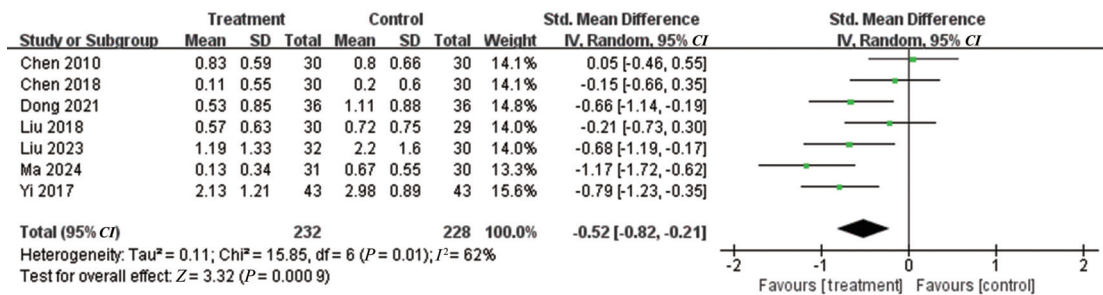


图7 咳痰积分森林图

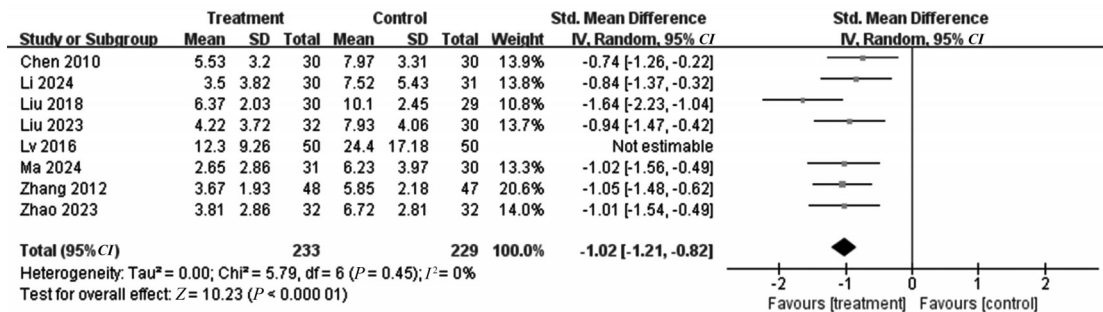


图8 中医证候积分森林图

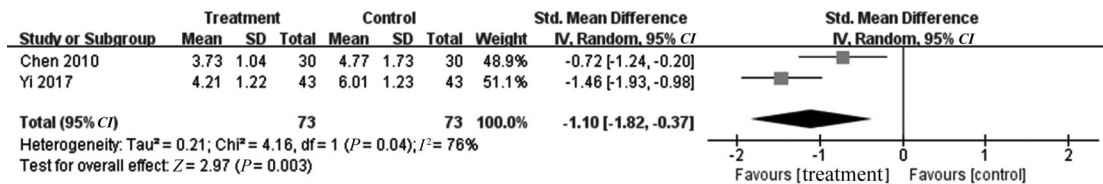


图9 起效时间森林图

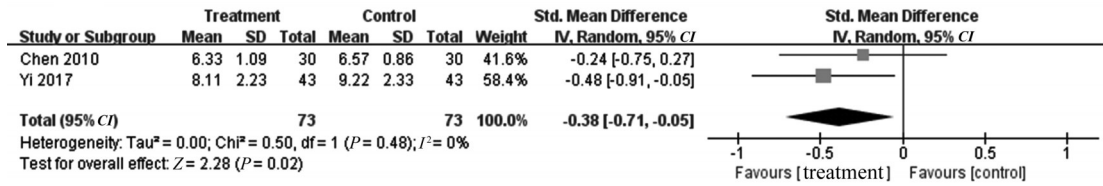


图 10 治愈时间森林图

2.4.6 随访情况 3 篇文献^[21,25,28]报告了对治疗后复发情况的随访。meta 分析结果显示,纳入研究异质性较小($P=0.93, I^2=0\%$), 试验组儿童 PIC 的复发

率低于对照组 [$RR=0.34, 95\%CI(0.12, 0.95), P=0.04$]。见图 11。

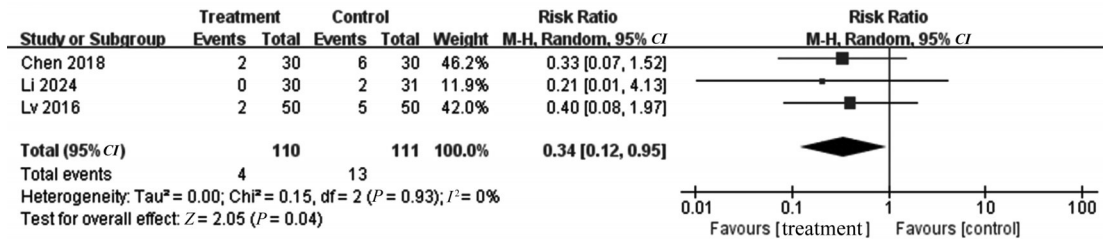


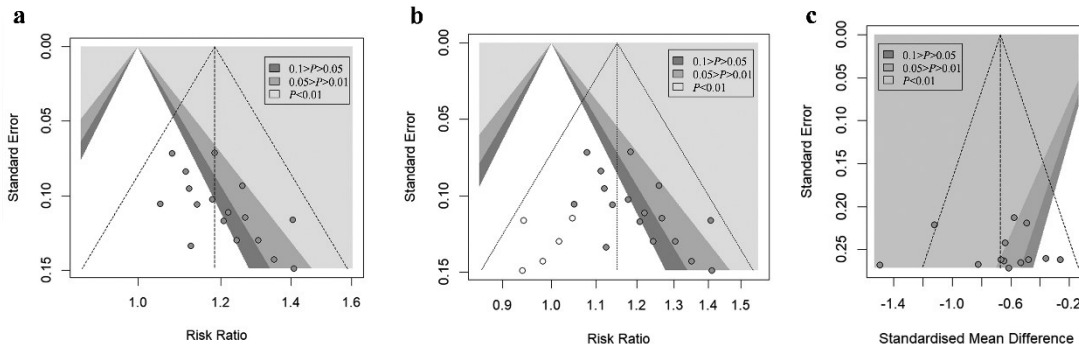
图 11 随访情况森林图

2.4.7 安全性评价 10 篇文献^[20,23-29,34,36]进行了安全性指标或不良反应的记录, 均未见不良反应。

2.5 资金来源 6 篇文献^[25,28-30,32-33]报告了相关资助基金来源, 其中国家级项目 1 项、省及直辖市项目 4 项、市级项目 1 项, 均无利益冲突。

2.6 伦理审查 7 篇文献^[20,25,28-30,32-33]明确表明通过了伦理审查, 其中 2 篇^[25,28]注明相关伦理委员会及伦理批号, 剩余 10 篇^[21-24,26-27,31,34-36]未明确表明试验相关伦理审查情况。

2.7 发表偏倚和小型研究效应 对临床有效率及咳嗽积分进行发表偏倚和小型研究效应检验。针对临床有效率绘制漏斗图, 视觉和 Egger 检验 ($t=2.89, df=15, P=0.011$) 提示存在不对称, 见图 12a。经剪补法增加 4 项研究后漏斗图对称, 补充的 4 项研究均位于无统计学意义区域(白色区域), 表明该漏斗图的不对称是由于发表偏倚引起的, 见图 12b。咳嗽积分漏斗图及 Egger 检验 ($t=0.07, df=11, P=0.947$) 提示无不对称证据, 见图 12c。



注: a 为临床有效率附加轮廓线漏斗图, b 为临床有效率剪补法漏斗图, c 为咳嗽积分附加轮廓线漏斗图。

图 12 附加轮廓线漏斗图

3 讨论

本研究收集了关于中药复方单独治疗儿童 PIC 的随机对照试验文献, 以评估中药的有效性与安全性。对有两篇及以上研究的结局指标进行 meta 分析, 包括临床疗效、症状积分、中医证候积分、治疗时间、随访情况、安全性指标 6 个方面; 对于相关临

床实验室检查, 如免疫球蛋白、炎症因子等因相关文献较少没有进行统计; 在症状积分中, 各研究对除外咳嗽、咳痰的症状有各自的纳入标准, 其纳入证型不同、记录项目不统一, 因此并没有进行 meta 分析。本研究结果显示, 与西药相比, 中药复方治疗儿童 PIC 能提高临床疗效、中医证候疗效, 改善咳

嗽、咳痰及中医证候积分,缩短治疗过程中的起效时间与治愈时间。

3.1 主要结果总结 本研究主要结局指标为临床有效率,采用症状、体征改变判定疗效的文献有 5 篇,采用症状、体征结合积分判定疗效的文献有 12 篇。临床有效率结果异质性低,提示试验组有效率优于对照组。有 4 篇文献额外报告了中医证候疗效,区别于临床疗效由咳嗽为主要症状判定,中医证候疗效判定为中医证候积分的改变,每项研究对中医证候纳入的不同和对主症、次症赋分不同导致纳入研究存在异质性($I^2=48%$)。中药是一个复杂的化学体系,多成分、多途径整合调节发挥作用^[39]。当儿童出现 PIC 时,中药不仅针对主要症状,同时可以调节相应证候所表现的次要伴随症状,因此中医证候疗效能够体现中药的整体观念,故进行纳入研究。有 1 篇文献^[24]报道了患儿及家长的自评疗效,结果提示试验组疗效优于对照组。

PIC 作为一种以咳嗽为主要表现的疾病,其症状疗效评判是重要的结局指标之一。专门的咳嗽量表或问卷可以定量分析咳嗽对生活质量的影 响^[40],采用标准化的量表能够提升临床试验的结局指标的一致性与概括性,确保结果数据的可比性和整合性。目前常用的咳嗽积分评定量表主要有咳嗽症状积分表^[41]、视觉模拟评分法(VAS)^[41]、咳嗽程度评分表(CET)^[42]、莱切斯特咳嗽生活质量问卷(中文版)^[42]、近年来儿童慢性咳嗽特异性生活质量问卷^[43]、父母代评的儿童慢性咳嗽特异性生活质量问卷^[44]被开发与验证。本研究中对咳嗽的评判采取的量表并不规范,主要依据咳嗽症状量表和 CET 为标准进行评判,或在此基础上进行化裁。因纳入文献时间跨度大、对咳嗽症状积分量表的选取不同,故根据咳嗽严重程度划分及赋分进行了亚组分析,结果与总体一致,均提示中药治疗改善咳嗽症状积分优于西药。

对纳入 ≥ 2 篇的文献进行了 meta 分析,与对照组比较,试验组治疗儿童 PIC 能更好地改善咳嗽、咳痰症状及中医证候,提高临床有效率,缩短治疗时间。

纳入文献中有 10 篇报告了不良反应情况,均未见不良反应事件发生,考虑与纳入的研究治疗时间较短(7~14 d)、每组患者数量较少有关。安全性是评估药物疗效的重要方面,数据不足可能导致对中药治疗安全性评估不够全面和准确。

3.2 质量与偏倚风险评价 采用 RoB 2 对纳入研究

进行 5 个方面的偏倚评估,结果显示纳入研究的方法学质量低下,总体偏倚风险评估为高风险。这主要由于随机化过程分配序列是否隐藏、结局测量者及受试者是否知道干预措施以及对结局测量影响方面是否详细描述。多数研究在描述随机化方法时,仅简略地提到“随机分为两组”,这样的描述缺乏严谨性。试验中两种明显不同的干预措施可能会让受试者偏离既定的干预措施,然而纳入的研究均未进行报告。在结局指标的测量偏倚研究中,多数文献未充分描述受试者是否知晓接受的干预措施。由于中药治疗 PIC 临床试验的结局指标涉及咳嗽程度量表的主观测量,建议在临床试验结果报告中加强对这一方面的描述。纳入文献中大部分没有报告试验方案是否注册,无法评估研究者是否在试验过程中对结局指标进行更改或选择性报告,且结局指标报告未参照临床试验报告的统一标准(CONSORT)^[45]。符合 CONSORT 的标准化文献可以提高试验的适用性、可复制性和透明性^[46]。

3.3 局限性 本研究采用严格的纳入和排除标准对文献进行全面搜索,并通过双人检索、信息纳入和质量评估的方式进行数据处理和分析,然而仍存在一定的局限性。首先,纳入的研究均为中文文献,并且均在中国进行。虽然我们对英文数据库进行了检索,但关于儿童 PIC 的试验较少,核对后无符合标准的研究。其次,纳入的文献较少,且存在一定偏倚风险。目前对于中药单独治疗 PIC 的随机对照临床研究较少,而儿童作为弱势群体,临床试验要求更加严谨。其中多数没有对于随机序列分配隐藏和结局测量的详细描述,导致偏倚风险随机化与结局测量的偏倚。同时,由于纳入文献时间跨度大,许多研究未参照 CONSORT 规范报告,导致伦理审查相关信息未进行说明,尤其涉及儿童受试者,所有未经伦理委员会审查的研究均无法保障受试者的权益。

综上所述,中药复方可以改善咳嗽、咳痰及其他症状,有效治疗儿童 PIC,目前尚未见不良反应,但仍需要大样本、高质量、标准化的随机临床试验来得出更可靠的结论。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.
- [2] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组.中国儿童慢性咳

- 嗽病因构成比多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 83-92.
- [3] LEFTIN DOBKIN S C, COLLACO J M, MCGRATH-MORROW S A. Protracted respiratory findings in children post-SARS-CoV-2 infection[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(12): 3682-3687.
- [4] KUMAR P, JAT K R. Post-COVID-19 Sequelae in Children[J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(6): 605-611.
- [5] CHANG A B, OPPENHEIMER J J, IRWIN R S. Managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 303-329.
- [6] MORICE A H, MILLQVIST E, BIEKSIENE K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901136.
- [7] KANTAR A, SEMINARA M. Why chronic cough in children is different[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 51-55.
- [8] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2023 基层版)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(4): 292-302.
- [9] CHEN X, PENG W S, WANG L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e13910.
- [10] 孙放, 张纾难, 王珏云, 等. 感染后咳嗽的中医病因病机及治疗[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1891-1893.
- [11] LI Y, ZHAO R, ZHANG M, et al. Xingbei antitussive granules ameliorate cough hypersensitivity in post-infectious cough guinea pigs by regulating tryptase/PAR2/TRPV1 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117243.
- [12] YANG Z, LIANG Y, WU C, et al. Kemin capsule ameliorates post-infectious cough by modulating the PI3K/AKT signaling pathway and TRPA1/TRPV1 channels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118837.
- [13] 中华中医药学会儿童健康协同创新平台, 中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会, 等. 儿童呼吸道感染后咳嗽中西医结合诊治专家共识(2024年版)[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(9): 652-658.
- [14] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [15] HIGGINS J P, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial[EB/OL]. [2025-01-08]. <https://www.cochrane.org/zh-hans/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08>.
- [16] 张天嵩. 传统 meta 分析中漏斗图的合理使用[J]. 中国医院统计, 2023, 30(4): 304-308.
- [17] 张天嵩, 熊茜, 袁婷. 附加轮廓线漏斗图的绘制在 R 软件中的实现[J]. 循证医学, 2013, 13(5): 307-309, 313.
- [18] DEEKS J J, HIGGINS J P, ALTMAN D G, et al. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses[EB/OL]. [2025-01-08]. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10>.
- [19] 张天嵩. 传统 meta 分析统计模型的合理使用[J]. 中国医院统计, 2023, 30(4): 299-303.
- [20] 陈亦婷. 苏桔合剂治疗脾虚痰湿型儿童感染后咳嗽临床疗效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [21] 陈志鑫, 范暖东. 麻杏止咳汤治疗儿童风痰型感染后咳嗽疗效观察[J]. 新中医, 2018, 50(2): 90-92.
- [22] 董莉. 桑杏止咳汤治疗儿童感染后咳嗽 36 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13(25): 120-122.
- [23] 靳松丽. 止咳散加减治疗儿童感染后咳嗽临床观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(33): 13-14, 19.
- [24] 李得民, 石效平, 杨道文, 等. 苏黄止咳胶囊治疗儿童感染后咳嗽的临床疗效评价[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2998-3000.
- [25] 李朋卓. 小儿咳嗽糖浆治疗 1-5 岁儿童感染后咳嗽(湿咳)的临床观察[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
- [26] 刘亚凤. 滋阴止咳汤治疗儿童感染后咳嗽(肺阴亏虚证)的临床观察[D]. 天津: 天津中医药大学, 2018.
- [27] 刘圆. 麻苏止咳汤治疗儿童感染后咳嗽寒湿痰阻证的临床疗效观察[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- [28] 吕珊珊, 白晓红, 刘芳. 桑皮止咳方治疗儿童肺郁热型感染后咳嗽临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 95-97.
- [29] 马小敏, 吴振起. 从燥论治儿童感染后咳嗽的循证评价研究(ChiCTR2300070779)[EB/OL]. [2025-01-08]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=194781>.
- [30] 明溪, 王妍, 钱锐, 等. 百和清金颗粒治疗木火刑金型儿童感染后咳嗽的临床疗效研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(1): 51-53.
- [31] 邵亚新, 陈博宇, 史睿. 桑杏石甘汤治疗小儿感冒后咳嗽临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(7): 750-751.
- [32] 唐莉, 田浦任, 邵征洋. 感咳宁治疗小儿感染后咳嗽风痰证 28 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2022, 18(4): 49-52.
- [33] 杨周剑, 姚静雯, 石李, 等. 九宝丸加减方治疗风痰蕴肺型小儿感染后咳嗽的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(8): 60-63.
- [34] 易丽娟, 叶志光, 左大明. 自拟止咳方治疗儿童呼吸道感染后咳嗽的疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(23): 3861-3864.
- [35] 张鸿宇, 黄茂. 桂枝加厚朴杏仁汤治疗小儿感冒后咳嗽[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 273-274.
- [36] 赵文华. 泻肺汤加减治疗小儿感染后咳嗽(肺热阴伤证)的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [37] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2 (2019 修订版) 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737-744.
- [38] 周先强, 赵鹏宇, 张苏贤, 等. 真武汤类方对慢性心力衰竭患者心功能影响的贝叶斯 Meta 分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 37-44.
- [39] 杨洪军, 李贤煜, 陈鹏, 等. 中药复方的现代基础研究进展述评[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 387-395.
- [40] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 国家儿童健康与疾病

临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等.中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021版)[J].中华儿科杂志,2021,59(9):720-729.

[41] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J].中国实用乡村医生杂志,2012,19(17):1-7.

[42] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):13-46.

[43] NEWCOMBE P A, SHEFFIELD J K, PETSKEY H L, et al. A child chronic cough-specific quality of life measure: development and validation[J]. Thorax, 2016, 71(8): 695-700.

[44] NEWCOMBE P A, SHEFFIELD J K, JUNIPER E F, et al.

Development of a parent-proxy quality-of-life chronic cough-specific questionnaire: clinical impact vs psychometric evaluations[J]. Chest, 2008, 133(2): 386-395.

[45] SCHULZ K F, ALTMAN D G, MOHER D, et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ, 2010, 340: c332.

[46] BUTCHER N J, MONSOUR A, MEW E J, et al. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: The CONSORT-outcomes 2022 extension[J]. JAMA, 2022, 328(22): 2252-2264.

编辑:马丽亚

收稿日期:2025-02-17



(上接第 18 页)

[62] CHEN Y, XU J, CHEN Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders [J]. Nutrients, 2021, 13(6): 2099.

[63] MOU Y, DU Y, ZHOU L, et al. Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging [J]. Front Immunol, 2022, 13(4): 796288.

[64] ESCOBAR Y H, O'PIELA D, WOLD L E, et al. Influence of the microbiota-gut-brain axis on cognition in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2022, 87(1): 17-31.

[65] 屈尧,胡镜清,吴珊,等.基于脑-肠轴学说探讨以脾论治阿尔茨海默病[J].世界中医药,2022,17(13):1951-1954.

[66] PLUTA R, ULAM-KOZIOL M, JANUSZEWSKI S, et al. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(6): 5539-5550.

[67] 郑兰慧,张琪,张博宇,等.基于“脾失藏意”从菌群-肠-脑轴探讨认知功能障碍病因病机[J].中国中医药信息杂志,2024,31(6):18-23.

[68] YIN Z H, BAO Q N, LI Y Q, et al. Discovery of the microbiota-gut-brain axis mechanisms of acupuncture for amnesic mild cognitive impairment based on multi-omics analyses: A pilot study [J]. Complement Ther Med, 2025, 88(3): 103118.

[69] 蒋鹏,胡芬,林冕,等.针刺治疗轻度认知功能障碍的临床疗效及对肠道菌群的影响[J].中国针灸,2025,45(7):903-910.

[70] ZHANG Y, DING N, HAO X, et al. Manual acupuncture benignly regulates blood-brain barrier disruption and reduces lipopolysaccharide loading and systemic inflammation, possibly by adjusting the gut microbiota [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14(10): 1018371.

编辑:黄博韬

收稿日期:2025-07-30