

• 循证医学 •

特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的 meta 分析及试验序贯分析

田洪星¹, 钟升兵¹, 李悦^{1△}, 郑晓霞²

(1. 贵阳市妇幼保健院/贵阳市儿童医院, 贵州 贵阳 550003; 2. 遵义市妇幼保健院, 贵州 遵义 563099)

[摘要] **目的** 系统评价特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效和安全性, 为临床用药提供循证医学依据。 **方法** 通过检索中国知网、中国生物医学文献服务系统、万方医学数据库、维普、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EM-base 数据库, 检索时间均从建库至 2022 年 12 月 1 日, 收集特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的随机对照试验(RCT)文献, 由 2 名研究员各自独立严格进行纳入研究的质量评价和资料提取, 应用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析, TSA0.9 软件进行试验序贯分析。 **结果** 共纳入 59 篇 RCT, 5 179 例患者, 其中试验组 2 610 例, 对照组 2 569 例。meta 分析结果显示: 试验组患者临床总有效率[比值比(OR)=5.70, 95%CI(4.64, 7.00), Z=16.64, P<0.000 01]、呼吸困难消失时间[标准化均方差(SMD)=-1.44, 95%CI(-1.83, -1.06), Z=7.42, P<0.000 01]、咳嗽消失时间[SMD=-1.68, 95%CI(-2.03, -1.34), Z=9.67, P<0.000 01]、用力肺活量(FVC)[SMD=1.02, 95%CI(0.69, 1.36), Z=5.93, P<0.000 01]、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)[SMD=0.97, 95%CI(0.71, 1.23), Z=7.22, P<0.000 01]、不良反应[OR=0.44, 95%CI(0.30, 0.65), P<0.001], 且试验序贯分析进一步肯定了临床疗效和不良反应的 meta 分析结果。 **结论** 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作, 可显著提高临床疗效, 减轻患者临床症状, 改善肺功能, 减少不良反应。

[关键词] 特布他林; 布地奈德; 小儿哮喘急性发作; Meta 分析; 试验序贯分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.22.018 中图法分类号:R974+.2

文章编号:1009-5519(2023)22-3862-10 文献标识码:A

Meta-analysis and trial sequential analysis of terbutaline combined with budesonide aerosol inhalation in the treatment of acute attack of asthma in children

TIAN Hongxing¹, ZHONG Shengbing¹, LI Yue^{1△}, ZHENG Xiaoxia²

(1. Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital/Guiyang Children's Hospital, Guiyang, Guizhou 550003, China; 2. Zunyi Maternal and Child Health Hospital, Zunyi, Guizhou 563099, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of terbutaline combined with budesonide aerosol inhalation in the treatment of acute attack of asthma in children, and to provide evidence-based medical basis for clinical medication. **Methods** By searching China National Knowledge Infrastructure, China Biology Medicine, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane Library, Web of Science and EM-Base databases, the retrieval time was from the database construction to December 1, 2022. The literatures of randomized controlled trials (RCT) of terbutaline combined with budesonide aerosol inhalation in the treatment of acute attack of asthma in children were collected. The quality evaluation and data extraction of the included research were strictly carried out by two researchers independently. RevMan5.3 software was used for meta-analysis and TSA0.9 software was used for trial sequential analysis. **Results** A total of 59 RCT articles were included, including 5 179 patients, which 2 610 patients were in the experimental group and 2 569 patients were in the control group. Meta-analysis results showed that the total clinical effective rate [odds ratio (OR) = 5.70, 95%CI (4.64, 7.00), Z=16.64, P<0.000 01], time to disappearance of dyspnea [standardized mean difference (SMD) = -1.44, 95%CI (-1.83, -1.06), Z=7.42, P<0.000 01], cough disappearance time [SMD = -1.68, 95%CI (-2.03, -1.34), Z=9.67, P<0.000 01], forced vital capacity (FVC) [SMD = 1.02, 95%CI (0.69, 1.36), Z=5.93, P<0.000 01], forced expiratory volume in the first second (FEV₁) [SMD = 0.97, 95%CI (0.71, 1.23), Z=7.22, P<0.000 01], adverse reactions [OR = 0.44, 95%CI (0.30, 0.65), P<0.001], and the trial sequential analysis further confirmed the results of meta-analysis of clinical efficacy and adverse reactions. **Conclusion** Terbutaline combined with budesonide aerosol inhalation in the

作者简介:田洪星(1990—), 硕士研究生, 主管中药师, 主要从事循证医药及数据挖掘方向的研究。 △ 通信作者, E-mail:94870357@qq.com。

treatment of acute attack of asthma in children can significantly improve the clinical efficacy, relieve the clinical symptoms, improve lung function and reduce adverse reactions in children with acute asthma.

[Key words] Terbutaline; Budesonide; Acute attack of asthma in children; Meta-analysis; Trial sequential analysis

小儿哮喘是儿科临床上常见的呼吸系统疾病,常表现为呼吸困难、咯痰、咳嗽等症状^[1]。近年来,由于气候及环境污染的影响,我国小儿哮喘的发病率由 10 年前的 0.1%~2.0% 增长到 1.0%~3.0%^[2],不仅没有下降的倾向,反而呈现上升的趋势。而该病通常在夜间或者清晨发病,且在急性发作时,若得不到及时的救治,往往会更加严重,甚至引起患儿呼吸衰竭、心力衰竭及死亡的现象^[3],给患儿及家人的身心健康造成极大的影响^[4],因此,小儿哮喘急性发作的有效治疗就显得极其重要。以往常规的吸氧、镇静、抗感染、纠正酸碱平衡紊乱、静脉滴注地塞米松、氨茶碱等解痉平喘治疗效果较差,而且常伴口干、恶心、呕吐等不良反应。有研究显示,特布他林联合布地奈德雾化治疗对小儿哮喘急性发作有很好的治疗效果,可有效改善患儿的肺功能,缓解临床症状及体征,减少不良反应^[5],但也存在不足之处,比如研究较为分散、多为单篇报道、样本量偏小等,而 meta 分析的应用则给临床疗效新的评价研究带来了契机,通过对同一研究目的的多个样本进行综合分析,扩大了研究的样本量,提高检验效能,为临床决策提供了科学依据^[6-7]。当前,虽然对特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作研究报道逐渐增多,但循证医学证据至今尚无定论,基于此,本文拟对特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作进行初步的 meta 分析及试验序贯分析(TSA),系统地评估其临床疗效及其安全性,以期临床合理用药提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 资料来源 检索文献来自中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、Cochrane Library、万方医学数据库、PubMed、维普(VIP)、Web of Science、EM-base 数据库。

1.1.2 纳入标准 (1)研究对象:符合小儿(≤ 12 岁)哮喘急性发作。(2)研究类型:随机对照试验(RCT)。(3)干预措施:试验组为特布他林联合布地奈德雾化吸入用药,加用或不加用对照组措施;对照组为其他治疗小儿哮喘急性发作的药物,包括常规治疗、特布他林单独雾化吸入治疗、布地奈德单独雾化吸入治疗、特布他林雾化吸入治疗联合常规治疗、布地奈德雾化吸入治疗联合常规治疗。(4)结局指标:临床总有效率。疗效判定标准:显效,治疗后,患儿的各项临床症状彻底消失,且肺功能恢复正常;有效,治疗后,患儿的各项临床症状明显改善,且肺功能恢复正常;无效,患儿在治疗后未达到上述标准,甚至加重;总有

效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。临床症状及体征改善时间(咳嗽消失时间、湿啰音消失时间、喘憋消失时间、呼吸困难消失时间、哮鸣音消失时间);肺功能改善[用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC、FEV₁占预计值的百分比(FEV₁%)],不良反应。(5)基线可比性:2 组患者基线数据可比。

1.1.3 排除标准 (1)无法获取全文的文献;(2)涉嫌抄袭的文献;(3)数据存在错误及随机方法不恰当的文献;(4)一稿多投或重复发表的文献;(5)综述、文摘及述评类研究文献;(6)单纯描述性研究,无对照的临床试验;(7)非 RCT 的临床研究;(8)文献质量 Jadad 评分小于 1 分。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索上述数据库,检索时间从各数据库建库至 2022 年 12 月 1 日。中文检索词使用“特布他林”“布地奈德”“小儿哮喘”“急性发作”“支气管哮喘”等,英文检索词使用“terbutaline”“budesonide”“bronchial asthma”“asthma”“children”等,并根据不同数据库情况,分别选择主题词、摘要等方式进行检索。

1.2.2 文献筛选与资料提取 将检索所获取全部文献的题录导入 Note Express 3.0 软件,首先排除重复发表的文献,再根据纳入/排除标准,由 2 名研究员各自独立对文献进行筛选和提取,并建立 Excel 2020 数据库,对纳入结果如有分歧通过讨论或由第 3 名研究员裁决。提取内容主要为(1)文献基本情况:作者、发表年份、研究设计;(2)研究质量评价指标:随机、盲法、失访退出描述情况、是否分配隐藏和基线可比性;(3)研究对象:诊断标准、病例数、年龄、疗效判断;(4)干预措施:试验组和对对照组所使用的药物;(5)研究结果:临床总有效率、临床症状及体征、肺功能改善指标、不良反应发生情况;(6)伦理审查及知情同意书签署情况。

1.2.3 文献研究质量评价 应用 Cochrane 协作网“偏倚风险”评价工具对所纳入研究的文献进行质量评价,对以下指标进行评价:随机分配方法、分配方案隐藏、盲法(包括操作者和受试者盲法及结局评价者盲法)、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。根据每个条目报告情况,依次评价为低偏倚风险、高偏倚风险、偏倚风险不清楚。再结合修改后的 Jadad 评分标准对文献的质量进行评分,主要考察随机、盲法、失访退出描述情况、是否分配隐藏。评价量表总分为 7 分,1~3 分为低质量研究,4~7 分

为高质量研究。

1.3 统计学处理 应用 RevMan 5.3 软件对数据进行 meta 分析,此外,试验序贯分析应用 TSA0.9 软件。对于 meta 分析结局指标、二分类资料,采用比值比(OR)和 95%可信区间(CI)表示;连续性资料,采用标准化均方差(SMD)和 95%CI 表示。关于 meta 分析效应模型的选择,主要是基于对异质性 χ^2 和 Q 的检验判断,若 $I^2 \leq 50\%$ 和 $P \geq 0.05$,各研究间存在异质性则无统计学差异,采用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$ 和 $P < 0.05$,各研究间存在异质性,有统计学差异,则采用随机效应模型。对于纳入研究篇数大于或等于 10 的 meta 分析,进行发表偏倚评价和 TSA。

2 结 果

2.1 文献检索结果 根据检索策略,初步检索到文献 212 篇,通过 NoteExpress 软件筛重后剩余文献 93 篇,对文献的题目和摘要进行阅读后,排除 18 篇文献。随后的 75 篇文献进行全文仔细筛查,因基线不可比、数据有误及数据重复等原因排除 16 篇文献,最终纳入 59 篇 RCT 进行 meta 分析。其中 58 篇为中文文献,1 篇为外文文献,结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征 按照文献纳入标准,最终纳入 59 篇文献研究^[5,8-65],见表 1。研究显示,其文献发表时间为 2007—2022 年,共计小儿哮喘急性发作患儿 5 179 例,其中试验组 2 610 例,对照组 2 569 例。最大样本量为 83 例^[13],最小样本量为 18 例^[53],单组样本量大于或等于 50 例有 23 篇,30~49 例有

33 篇,30 例以下 3 篇。用药疗程最长为 3 个月^[57],最短为 3 d^[13-14,20,28,33,44-45,50,55]。评价指标方面,59 篇文献研究观察了临床疗效;24 篇文献研究报道了临床症状及体征改善时间;26 篇文献研究报道了肺功能指标改善情况;3 篇文献研究报道了住院时间;17 篇文献研究提及了不良反应。

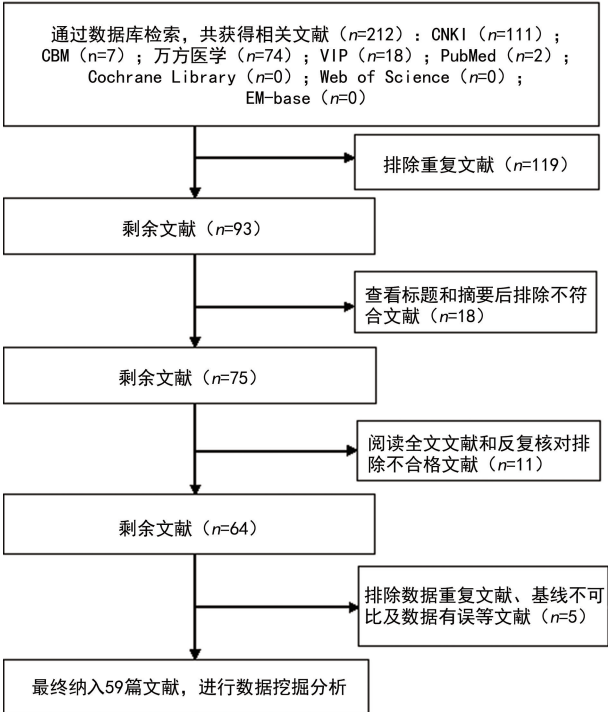


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	样本量(n)		年龄(岁)		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C		
BIAN 等 ^[5]	30	30	1~5	1~5	特布他林+布地奈德雾化	常规治疗	—	①③⑤
王为达等 ^[8]	50	50	4.6	4.6	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	5 d	①②
许春茹 ^[9]	36	36	5.8	5.8	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	5 d	①
陈素玲等 ^[10]	75	50	5.0~2.5	5.0~2.5	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	5~7 d	①
范明月等 ^[11]	50	50	4 个月至 10 岁	4 个月至 10 岁	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	5 d	①
李艳红 ^[12]	40	40	5.4±2.1	5.5±2.2	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	5~7 d	①③
沈越超 ^[13]	80	83	7.5±1.9	7.3±2.1	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	3 d	①
姜蓉梅等 ^[14]	46	46	1.43	1.41	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	3 d	①②④⑤
李碧莹 ^[15]	35	35	5.2±1.9	5.5±1.6	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	3~5 d	①⑤
李广金等 ^[16]	50	50	6~12	6~12	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	3~10 d	①③
白玉勤 ^[17]	32	32	5.5	5.5	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①⑤
黄春容 ^[18]	36	36	10.2±1.8	9.9±1.7	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①②
李万鹏 ^[19]	41	41	5.9±3.1	6.0±2.4	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	3~5 d	①
伍成峰等 ^[20]	45	45	5.0±1.4	5.0±1.4	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	3 d	①
林炳常 ^[21]	46	46	5.5±5.5	5.0±5.0	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①
刘春等 ^[22]	48	42	8 个月至 7 岁	8 个月至 7 岁	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	5 d	①②③
唐爱群等 ^[23]	55	55	4.3±1.6	4.3±1.6	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①
徐飞 ^[24]	64	64	5.3±2.5	5.3±2.5	特布他林+布地奈德雾化	常规治疗	7 d	①
方敏 ^[25]	41	41	1.5±0.4	1.5±0.4	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①②⑤
万学龙 ^[26]	50	50	7.6±2.9	6.9±2.4	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	3~5 d	①③⑤
王润平 ^[27]	38	38	3 个月至 5 岁	3 个月至 5 岁	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①
甘晓虹 ^[28]	45	45	3.23±1.47	3.51±1.55	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	3 d	①②
唐灵超 ^[29]	53	53	3.09±1.15	3.12±1.06	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①③

续表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	样本量(n)		年龄(岁)		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C		
许丹 ^[30]	60	60	6.12±2.37	5.96±3.01	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	—	①
陈雅琴等 ^[31]	54	53	6.0±1.5	5.8±1.8	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	3~5 d	①③
李红霞 ^[32]	70	70	6.23±2.41	6.23±2.41	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	5~7 d	①②③⑤
杨立春等 ^[33]	35	37	5.27±2.31	5.63±2.27	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德+常规治疗	3 d	①②
杨琴等 ^[34]	30	30	2.56±0.45	2.35±0.86	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①⑤
袁玲 ^[35]	30	30	7.42±1.21	7.27±1.12	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	5 d	①②③
陈雅丽等 ^[36]	53	47	5.24±3.42	5.84±3.55	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	3~5 d	①⑤
何金花 ^[37]	30	30	4.25±0.70	4.32±0.50	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	—	①②③
黄太荣 ^[38]	30	30	2.56±0.45	2.35±0.86	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①
雷延锋 ^[39]	50	50	3.14±1.23	3.14±1.23	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	—	①
刘洪俊 ^[40]	40	40	2.20±0.64	2.18±0.61	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	14 d	①③
严建江 ^[41]	51	51	5.31±1.05	5.92±1.14	特布他林+布地奈德雾化	布地奈德雾化	5 d	①③
陈珊珊 ^[42]	61	61	6.32±1.27	6.32±1.27	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①②④
何莉莉等 ^[43]	34	34	5.1±0.4	4.9±0.5	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	7 d	①③⑤
廖娅丽 ^[44]	33	33	6.9±1.3	6.9±1.3	特布他林+布地奈德雾化	常规治疗	3 d	①③
罗安斐等 ^[45]	20	20	6.2±1.4	6.4±1.5	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	3 d	①②③
沙丽芬 ^[46]	40	40	7.31±0.47	7.18±0.58	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①②
汪笃礼 ^[47]	50	50	4.5±0.3	4.5±0.3	特布他林+布地奈德雾化	常规治疗	5 d	①②
宗文燕 ^[48]	40	40	4.97±3.07	4.21±3.14	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①②
毕玉梅 ^[49]	44	44	4.1±1.1	4.4±1.3	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	—	①
高玉琼 ^[50]	33	33	4.30±0.65	4.28±0.64	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	15 d	①⑤
贺向东 ^[51]	60	60	7.8±1.6	7.6±1.4	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	3 d	①②③
黄晓明 ^[52]	45	45	4.53±1.25	4.51±1.62	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	5 d	①②
李娜等 ^[53]	18	18	3.2±0.3	3.1±0.5	特布他林+布地奈德雾化	布地奈德雾化	7 d	①⑤
谭雪鹏 ^[54]	48	47	4.81±1.83	6.21±1.36	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	3~5 d	①③
张睿等 ^[55]	34	34	3.79±1.45	3.86±1.49	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	3 d	①②
蔡仁变等 ^[56]	50	50	2.34±0.79	3.26±1.92	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	—	①③⑤
耿社中 ^[57]	34	34	6.82±2.29	7.71±2.63	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	3个月	①②③④
李春博 ^[58]	30	30	5.7±1.4	5.4±1.2	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	—	①③
马双儿 ^[59]	51	49	5.58±2.00	5.67±2.04	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	14 d	①②③
时卿阁 ^[60]	23	23	6.3±1.5	6.8±1.7	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	特布他林雾化+常规治疗	5~7 d	①②③
陈美等 ^[61]	60	60	3.5±0.5	3.5±0.5	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	—	①②③⑤
李玉玲 ^[62]	42	42	8.5±0.7	8.5±0.5	特布他林+布地奈德雾化	特布他林雾化	7 d	①③
吴建华 ^[63]	30	30	6.14±2.62	4.67±2.59	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①②③⑤
钟剑 ^[64]	51	46	5.3±1.5	5.7±1.8	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	常规治疗	30 d	①②⑤
彭非 ^[65]	60	60	4.6±0.7	4.5±0.7	特布他林+布地奈德雾化+常规治疗	布地奈德雾化+常规治疗	7 d	①③⑤

注: T 表示试验组; C 表示对照组; — 表示未提及; 常规治疗: 吸氧、镇静、抗感染、纠正酸碱平衡紊乱、静脉滴注地塞米松、氨茶碱等解痉平喘治疗; ① 表示临床疗效; ② 表示临床症状及体征改善时间; ③ 表示肺功能指标改善情况; ④ 表示住院时间; ⑤ 表示不良反应。

2.3 纳入文献的质量评价 采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险工具对纳入的 59 篇文献进行评估, 10 篇采用随机数字表法^[12,29,32,40,47,52,58-61], 1 篇采用摸球法^[30], 1 篇采用人工抽签形式^[63], 5 篇按照治疗方式^[22,33,35,44,55], 3 篇根据入院时间^[27,36,53], 其余研究仅提及使用随机而未具体说明随机的方式。所有研究未提及隐藏随机分配序列及盲法在实施和结局评估中的使用情况。9 项研究均报道了方案通过伦理委员会审查和签署知情同意书^[5,32,45,51,59-61,64-65], 1 项研究仅报道了方案通过伦理委员会审查^[44], 5 项研究仅报道了签署知情同意书^[31,37,40-41,57], 其余研究均未提及。所有文献基线数据均有可比性, 但均未提及随访情况, 数据完整, 但不清楚纳入研究是否存在选择性发表及其他偏倚情况, 具体偏倚风险评估情况见图 2。

此外, 采用修改后的 Jadad 评分标准对所有文献进行评分, 结果 12 篇文献为 3 分, 8 篇文献为 2 分, 39 篇文献为 1 分, 均为低质量文献。

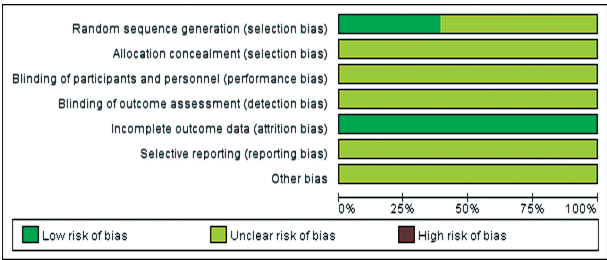


图 2 纳入全文文献的 Cochrane 协作网偏倚风险评估

2.4 meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 纳入的 59 项研究中有 59 项研究报道了临床总有效率^[5,8-65], 共纳入 5 179 例患

者,其中试验组 2 610 例,对照组 2 569 例。各研究间无异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型,结果见图 3,研究显示,2 组患儿临床疗效比较,差异均有统计学意义[$OR=5.70, 95\%CI(4.64, 7.00)$, $Z=16.64, P<0.000\ 01$]。而菱形落于直线右侧,即比值大于 1,说明试验组发生事件多于对照组,与常规治疗、单一的特布他林雾化治疗或布地奈德雾化治疗等相比,特布他林联合布地奈德雾化治疗小儿哮喘急性发作可显著提高临床总有效率。此外,将固定效应模型转为随机效应模型,结果显示,2 组临床疗效差异仍

有统计学意义[$OR=5.41, 95\%CI(4.39, 6.67)$, $Z=15.87, P<0.000\ 01$]。为提升结果的稳定性,探究不同研究设计组的结果是否存在差异,根据对照组干预措施的不同,且对纳入研究篇数大于或等于 2 的每个组别进行 meta 分析,见表 2。研究结果显示,特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗的试验组临床总有效率均高于干预措施为布地奈德/特布他林单一的雾化吸入治疗、常规治疗、布地奈德雾化吸入联合常规治疗、特布他林雾化吸入联合常规治疗的对照组($P<0.000\ 10$)。

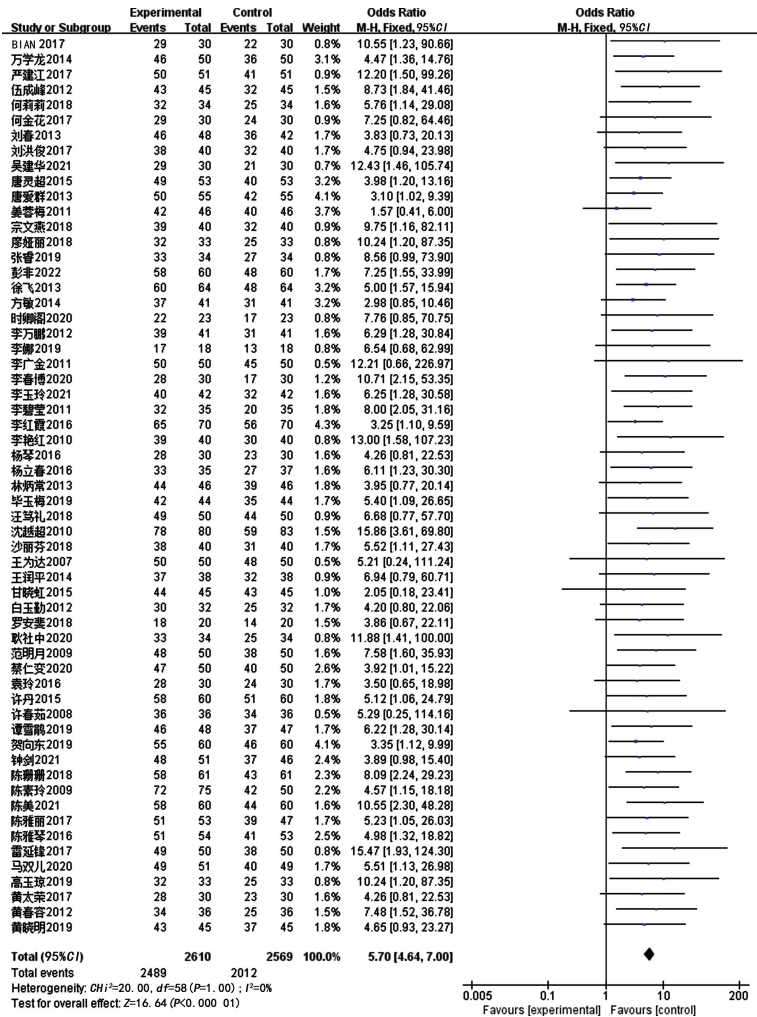


图 3 特布他林联合布地奈德雾化治疗小儿哮喘急性发作临床总有效率 meta 分析

表 2 临床疗效的亚组 meta 分析结果

亚组	篇数	试验组(<i>n</i>)		对照组(<i>n</i>)		<i>I</i> ² (%)	模型	OR(95%CI)	<i>P</i>
		事件	总计	事件	总计				
A	3	107	111	86	111	0	固定	7.89(2.36,23.66)	0.000 20
B	30	1 305	1 376	1 058	1 374	0	固定	5.52(4.22,7.23)	<0.000 01
C	18	747	777	596	746	0	固定	6.17(4.12,9.23)	<0.000 01
D	8	330	346	272	338	0	固定	5.06(2.86,8.96)	<0.000 01
总	59	2 489	2 610	2 012	2 569	0	固定	5.70(4.64,7.00)	<0.000 01

注:A. 对照组为布地奈德或特布他林单一雾化吸入治疗;B. 对照组为常规治疗;C. 对照组为布地奈德雾化吸入联合常规治疗;D. 对照组为特布他林雾化吸入联合常规治疗。

2.4.2 临床症状改善时间 14 项研究报道了呼吸困难消失时间, 共计 1 190 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=88\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 2 组患儿呼吸困难消失时间比较, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.44$, $95\%CI(-1.83,-1.06)$, $Z=7.42$, $P<0.000\ 01$]. 19 项研究报道了喘憋消失时间, 共计 1 605 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=85\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 2 组患儿喘憋消失时间比较, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.65$, $95\%CI(-1.95,-1.35)$, $Z=10.90$, $P<0.000\ 01$]. 18 项研究报道了哮鸣音消失时间, 共计 1 662 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=89\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 2 组患儿哮鸣音消失时间比较, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.55$, $95\%CI(-1.91,-0.66)$, $Z=8.24$, $P<0.000\ 01$]. 11 项研究报道了湿啰音消失时间, 共计 972 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.001$, $I^2=65\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 2 组患儿湿啰音消失时间比较, 差异有统计学意义 [$SMD=-0.99$, $95\%CI(-1.22,-0.76)$, $Z=8.36$, $P<0.000\ 01$]. 24 项研究报道了咳嗽消失时间, 共计 2 047 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=91\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 2 组患儿咳嗽消失时间比较, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.68$, $95\%CI(-2.03,-1.34)$, $Z=9.67$, $P<0.000\ 01$]. 见表 3。

2.4.3 肺功能指标改善 15 项研究报道了 FVC, 共计 1 297 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$,

$I^2=88\%$), 采用随机效应模型, 研究显示, 2 组患儿 FVC 比较, 差异有统计学意义 [$SMD=1.02$, $95\%CI(0.69,1.36)$, $Z=5.93$, $P<0.000\ 01$]. 17 项研究报道了 FEV₁, 共计 1 503 例患者, 各研究间存在较高异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=83\%$), 采用随机效应模型, 研究显示, 2 组患儿 FEV₁ 比较, 差异有统计学意义 [$SMD=0.97$, $95\%CI(0.71,1.23)$, $Z=7.22$, $P<0.000\ 01$]. 7 项研究报道了 FEV₁/FVC, 共计 712 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=98\%$), 采用随机效应模型, 研究显示, 2 组患儿 FEV₁/FVC 比较, 差异有统计学意义 [$SMD=3.15$, $95\%CI(1.70,4.60)$, $Z=4.27$, $P<0.000\ 10$]. 12 项研究报道了 FEV₁%, 共计 935 例患者, 各研究间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=95\%$), 采用随机效应模型, 研究显示, 2 组患儿 FEV₁% 比较, 差异有统计学意义 [$SMD=1.42$, $95\%CI(0.79,2.60)$, $Z=4.46$, $P<0.000\ 01$]. 见表 4。

2.5 不良反应 在纳入分析的 59 篇文献研究中, 有 17 篇提及不良反应发生情况, 其余 42 项研究均未提及。17 篇文献中 4 篇提示未出现不良反应^[14,17,25-26], 13 篇报道出现不良反应, 异质性检验 ($P=0.09$, $I^2=37\%$), 提示各研究间为同质性, 采用固定效应模型, 结果见图 4, 研究显示, 试验组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 [$OR=0.44$, $95\%CI(0.30,0.65)$, $P<0.001$]. 涉及的不良反应主要为口干、恶心、呕吐、头晕、腹胀、头痛、心悸、皮疹、心率减慢、嗜睡、腹泻、声音嘶哑、呼吸道感染等。

表 3 临床症状改善时间 meta 分析结果

临床症状改善时间	文献	篇数(篇)	试验组(<i>n</i>)	对照组(<i>n</i>)	<i>I</i> ² (%)	模型	<i>SMD</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
呼吸困难消失时间	[8]、[14]、[25]、[28]、[32-33]、[45]、[47-48]、[51]、[55]、[59]、[60]、[63]	14	595	595	88	随机	-1.44(-1.83,-1.06)	<0.000 01
憋喘消失时间	[8]、[18]、[22]、[25]、[28]、[32]、[35]、[37]、[42]、[45-48]、[52]、[55]、[57]、[60-61]、[64]	19	808	797	85	随机	-1.65(-1.95,-1.35)	<0.000 01
哮鸣音消失时间	[8]、[14]、[18]、[22]、[25]、[33]、[35]、[37]、[42]、[45-48]、[51]、[57]、[60-61]、[63]	18	734	728	89	随机	-1.55(-1.91,-0.66)	<0.000 01
湿啰音消失时间	[8]、[14]、[18]、[22]、[28]、[32]、[35]、[37]、[47]、[55]、[59]	11	490	482	65	随机	-0.99(-1.22,-0.76)	<0.000 01
咳嗽消失时间	[8]、[14]、[18]、[22]、[25]、[28]、[32-33]、[35]、[37]、[42]、[45-48]、[51-52]、[55]、[57]、[59]、[60-61]、[63-64]	24	1 030	1 017	91	随机	-1.68(-2.03,-1.34)	<0.000 01

表 4 肺功能指标改善 meta 分析结果

肺功能改善指标	文献	篇数 (篇)	试验组 (n)	对照组 (n)	I^2 (%)	模型	SMD(95%CI)	P
FVC	[5],[12],[22],[29],[31],[35],[37],[40-41],[43],[56],[58],[61-62],[65]	15	652	645	88	随机	1.02(0.69,1.36)	<0.000 01
FEV ₁	[5],[12],[22],[29],[31],[35],[37],[40-41],[43],[56],[58-59],[60-62],[65]	17	756	747	83	随机	0.97(0.71,1.23)	<0.000 01
FEV ₁ /FVC	[5],[26],[32],[40],[44],[51],[60]	7	306	306	98	随机	3.15(1.70,4.60)	<0.000 10
FEV ₁ %	[12],[16],[22],[31],[35],[37],[41],[43],[45],[57-59]	12	472	463	95	随机	1.42(0.79,2.60)	<0.000 01

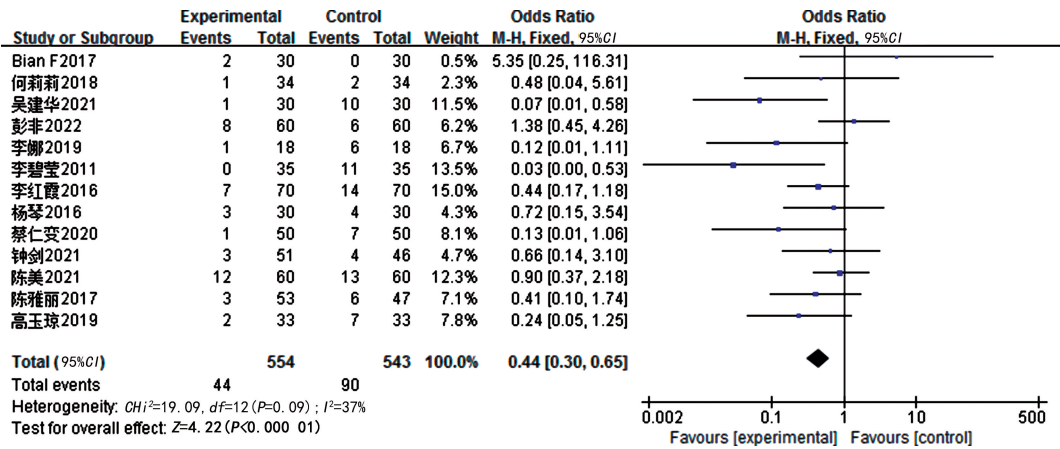


图 4 不良反应随机效应固定模型 meta 分析

2.6 敏感性分析 为研究结果的稳定性和可靠性,对临床疗效、临床症状改善时间(呼吸困难消失时间、喘憋消失时间、哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间及咳嗽消失时间)、肺功能指标改善(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%)及不良反应进行逐一减项 meta 分析,研究显示,与未减项前 meta 分析结果比较,改变不明显,表明结果稳定可靠。

2.7 发表偏倚 对临床疗效 meta 分析结果进行偏倚漏斗图分析,见图 5。研究结果显示,样本集中分布于漏斗图的上方,左右基本对称,提示发表偏倚不明显。为进一步验证是否存在发表偏倚的可能性,继续采用 STATA 14.0 对临床疗效进行 Egger 检验,结果检验 $P>0.05$,表明无明显发表偏倚。

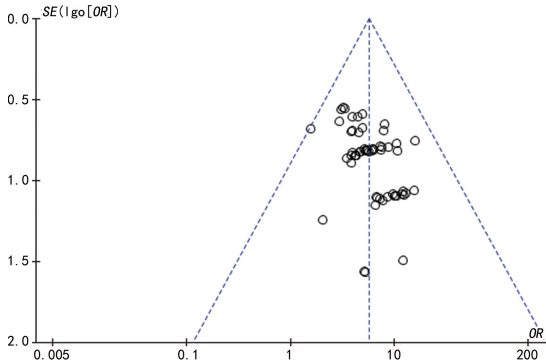


图 5 临床疗效的漏斗图

2.8 TSA 为克服 meta 分析对样本量的估算和随

机误差带来的不足出现假阳性结果,采用 TSA 软件对临床疗效进行 TSA。其中 I 类错误概率 α 、II 类错误概率 β 及传统界值(Z)分别设置为 0.05、0.1、1.96,结果见图 6。研究显示,累积的 Z 值在纳入第 3 项研究穿过了传统界值,第 12 项研究穿过了 TSA 界值,表示在尚未达到期望信息量(RIS)之前已经获得了肯定的结论,即目前 meta 分析试验组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,同理对 13 篇研究报道出现的不良反应进行 TSA,结果见图 7。研究显示,累积的 Z 值在纳入第 1 项研究穿过了传统界值,第 5 项研究穿过了 TSA 界值,表示在尚未达到 RIS 之前已经获得了肯定的结论,即目前 meta 分析试验组不良反应发生情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),之后第 10 项研究开始便穿过了传统界值和 TSA 界值且达到 RIS,进一步肯定了结论。

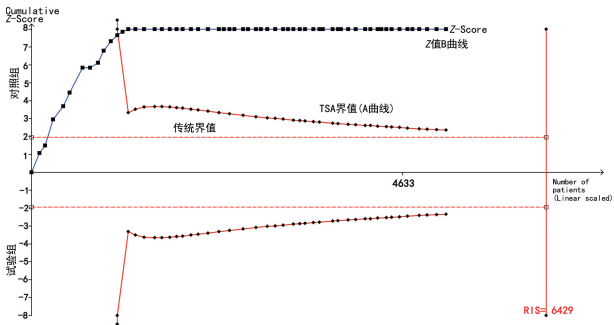


图 6 临床疗效的 TSA

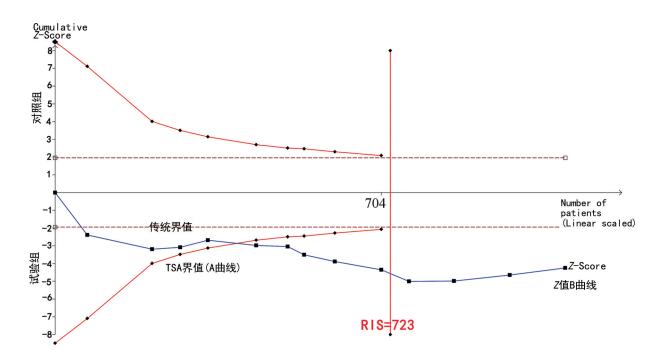


图 7 不良反应的 TSA

3 讨论

3.1 纳入研究的文献质量 本研究纳入的文献质量整体较低,缺乏高质量的文献支撑,因此为得到更加准确的结果,后续研究应参照 CONSORT 声明设计高质量的 RCT,合理估算样本量、重视随机化方法及随访情况、隐藏随机分配序列和伦理委员会审查^[66]。

3.2 meta 分析及异质性分析 本次 meta 分析结果显示,特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作在提高临床疗效、减轻患者临床症状(呼吸困难消失时间、喘憋消失时间、哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间及咳嗽消失时间)、提高肺功能指标(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%),减少不良反应等方面均优于单用布地奈德或特布他林雾化治疗、常规治疗、特布他林雾化治疗联合常规治疗及布地奈德雾化治疗联合常规治疗。结合 TSA 方法^[67]对临床疗效和不良反应进行 TSA,进一步表明特布他林联合布地奈德雾化治疗小儿哮喘急性发作能提高疗效,而且也显示出较好的安全性。在异质性探讨方面,部分临床症状和肺功能指标方面存在的异质性较高,尽管通过检查原始数据和敏感性分析等手段探索异质性来源,但未发现具体来源,因此文中对临床症状和肺功能指标的 meta 分析采用的是随机效应模型进行分析。由于异质性来源因素众多,包括临床方法学异质性、临床异质性、统计学异质性等^[68],结合本研究分析,认为异质性可能与以下几方面有关:(1)对照组干预措施不均衡,比如对照组有单用布地奈德或特布他林雾化治疗、常规治疗、特布他林雾化治疗联合常规治疗及布地奈德雾化治疗联合常规治疗等;(2)治疗疗程不同,如研究中治疗疗程有 3、7、30 d 甚至 3 个月等不同的差异;(3)常规治疗方式不具体,仅提到使用吸氧、镇静、抗感染、纠正酸碱平衡紊乱、静脉滴注地塞米松、氨茶碱等解痉平喘治疗,但无具体详细的治疗措施;(4)各纳入研究的患儿平均年龄有所不同,虽均为小于或等于 12 岁,但不同研究组之间年龄波动较大,如平均年龄(2.20±0.64)岁与(10.20±1.80)岁。

3.3 本研究局限性 本研究及临床研究主要存在以下局限性:(1)对临床疗效 meta 分析结果进行偏倚漏

斗图分析和 Egger 检验,结果表明无明显发表偏倚,但由于所纳入的研究仅有 1 篇外文文献,其余均是中文文献,此外,也无未发表文献的相关数据,因此可能存在一定的发表偏倚情况;(2)不良反应文献研究较少,仅有 17 篇文献对不良反应发生情况进行了阐述,其中 4 篇提示未出现明显不良反应,13 篇报道出现不良反应,其余 42 篇文献均未提及,为有效评估治疗 RCT 方案,应设计安全性方面研究^[69],且注意药物安全信息的收集、记录和评价;(3)对随机化及分配隐蔽未重视,仅有 7 篇文献说明了随机分组的具体方法,其余文献均未提及随机分组方法,此外对分配隐蔽均未提及,因此后续研究应参照 CONSORT 声明设计高质量的 RCT,重视随机化方法及隐藏随机分配序列;(4)所有研究均未提及退出及随访情况,研究显示,随访通常对患者康复及临床疗效影响较大^[70],因此有必要开展随访情况;(5)大部分研究中的样本量较少,样本量 50 例及以下有 36 篇,占本研究的 61.02%,故应参照 RCT 合理估算样本量^[71];(6)部分文献评价指标比较单一,仅有临床疗效一项,缺乏临床症状及肺功能等指标评价,所以未纳入本研究;(7)纳入文献的特布他林和布地奈德的用药剂量和疗程不完全相同,可能造成 meta 分析异质性较高。

综上所述,基于现有数据研究表明,特布他林联合布地奈德治疗小儿哮喘急性发作,可显著提高临床疗效,减轻患者临床症状,改善肺功能,降低不良反应。为提供更为有力的循证医学依据,对临床的决策更有参考意义,未来此类临床研究应参照 CONSORT 声明^[66]从以下几方面进行改进:(1)应加强前期方案的临床注册,以保证研究质量;(2)扩大病例数、进行随访研究、做好隐藏分配方案和盲法,减少选择性偏倚的发生;(3)加强对不良反应的研究,应详细提及和系统分析;(4)扩大评价指标,部分研究仅有临床疗效的评价比较,显然难以进行有效比较;(5)加强方法学质量研究,设计应严谨、综合全面、系统充分;(6)纳入的研究对象参考标准应参照权威指南。

参考文献

[1] CABANA M D, ROBINSON K, PLAVIN J. Partnering to improve pediatric asthma quality [J]. Acad Pediatr, 2022, 22(3S): S73-S75.

[2] 侯雁辉. 布地奈德和硫酸特布他林联合雾化治疗儿童哮喘急性发作的疗效研究[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(11): 1620-1621.

[3] 苏松. 儿童哮喘急性发作合并血液高凝状态的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(12): 813-817.

[4] MORIN H, WORSLEY D, ZHANG X M, et al.

- Depression and anxiety symptoms during and after pediatric asthma hospitalization[J]. *Hosp Pediatr*, 2021, 11(11):1272-1280.
- [5] BIAN F, WU Y E, ZHANG C L. Use of aerosol inhalation treatment with budesonide and terbutaline sulfate on acute pediatric asthmatic bronchitis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2):1621-1625.
- [6] 郑明华. Meta 分析软件应用与实例解析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021:1-2.
- [7] BOUSQUET J, HUMBERT M, GIBSON P G, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: A meta-analysis of observational studies[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(7):2702-2714.
- [8] 王为达, 马秀玲, 夏颖. 布地奈德联合特布他林治疗儿童支气管哮喘急性发作[J]. *河北医学*, 2007, 13(3):322-324.
- [9] 许春茹. 布地奈德联合特布他林吸入治疗儿童哮喘急性发作疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(增 1):44-45.
- [10] 陈素玲, 陆俏群, 赵若雯, 等. 吸入用希地奈德混悬液联合硫酸特布他林治疗小儿哮喘急性发作的疗效评价[J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8(4):35-36.
- [11] 范明月, 杨志梅, 贺灵爱. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作疗效观察[J]. *山西职工医学院学报*, 2009, 19(4):28.
- [12] 李艳红. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效及对肺功能的影响[J]. *中国基层医药*, 2010, 17(15):2030-2031.
- [13] 沈越超. 布地奈德联合特布他林吸入治疗小儿哮喘 80 例疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(33):44-45.
- [14] 姜蓉梅, 祝德秋. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗婴幼儿哮喘急性发作的疗效观察[J]. *上海医药*, 2011, 32(10):492-493.
- [15] 李碧莹. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作 35 例[J]. *中国药业*, 2011, 20(21):94.
- [16] 李广金, 巩桂丽. 布地奈德及特布他林联合布地奈德治疗小儿哮喘的临床疗效[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(29):80-81.
- [17] 白玉勤. 布地奈德、特布他林联合雾化吸入治疗小儿哮喘临床分析[J]. *中国医学工程*, 2012, 20(12):92.
- [18] 黄春容. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘的疗效观察和护理[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(9):1422-1423.
- [19] 李万鹏. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作疗效分析[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(14):69.
- [20] 伍成峰, 蔡丹玲. 布地奈德雾化吸入联合口服特布他林治疗小儿哮喘疗效观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(5):141.
- [21] 林炳常. 布地奈德联合特布他林雾化吸入对小儿哮喘急性发作期治疗的临床效果观察[J]. *当代医学*, 2013, 19(28):135-136.
- [22] 刘春, 冯新国, 张慧. 布地奈德联合特布他林雾化吸入在小儿哮喘急性发作期的疗效及其对肺功能的影响[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(30):78-79.
- [23] 唐爱群, 陈强, 陈艳. 特布他林联合布地奈德雾化吸入对小儿哮喘治疗观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34(35):7409-7410.
- [24] 徐飞. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效观察[J]. *中国伤残医学*, 2013, 21(10):250-251.
- [25] 方敏. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效及安全性分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(21):4877-4878.
- [26] 万学龙. 布地奈德联合硫酸特布他林雾化液雾化吸入治疗儿童哮喘急性发作的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(35):122-123.
- [27] 王润平. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作 38 例临床分析[J]. *医学信息(医学与计算机应用)*, 2014(3):189.
- [28] 甘晓虹. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(9):1956-1957.
- [29] 唐灵超. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作期效果观察[J]. *大家健康(中旬版)*, 2015, 9(2):138-139.
- [30] 许丹. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作临床效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(22):124-125.
- [31] 陈雅琴, 李学明. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效及对肺功能的影响分析[J]. *北方药学*, 2016, 13(4):47-48.
- [32] 李红霞. 布地奈德与特布他林联合雾化吸入治疗儿童支气管哮喘急性发作的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(4):451-453.
- [33] 杨立春, 张立波, 王岷, 等. 布地奈德混悬液联合硫酸特布他林雾化治疗儿童哮喘急性发作的临床效果[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(12):

- 148-149.
- [34] 杨琴,郑跃杰,马红玲,等. 探讨布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效与安全性[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15): 125-126.
- [35] 袁玲. 布地奈德与特布他林雾化联合吸入治疗小儿哮喘急性发作的观察及对肺功能的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(36): 99-101.
- [36] 陈雅丽,付佩祥. 在小儿哮喘急性发作中采用布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗的效果[J]. 心理医生, 2017, 23(2): 69-70.
- [37] 何金花. 布地奈德联合特布他林雾化液治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效评价[J]. 大家健康(中旬版), 2017, 11(12): 136-137.
- [38] 黄太荣. 布地奈德雾化吸入在哮喘急性发作患儿治疗中的疗效观察[J]. 医药前沿, 2017, 7(6): 170-171.
- [39] 雷延锋. 布地奈德联合特布他林治疗小儿哮喘急性发作的效果分析[J]. 世界临床医学, 2017, 11(22): 141.
- [40] 刘洪俊. 布地奈德联合特布他林对支气管哮喘急性发作患儿肺功能的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(9): 1647-1648.
- [41] 严建江. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效及对肺功能的影响观察[J]. 母婴世界, 2017(8): 127.
- [42] 陈珊珊. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗急性发作期小儿哮喘的疗效观察[J]. 海峡药学, 2018, 30(12): 138-139.
- [43] 何莉莉,郑金炉. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(24): 5-6.
- [44] 廖娅丽. 布地奈德与特布他林联合雾化吸入治疗儿童支气管哮喘急性发作的疗效观察[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(15): 173-174.
- [45] 罗安斐,罗斌. 布地奈德混悬液联合硫酸特布他林雾化治疗儿童哮喘急性发作的效果[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(13): 1550-1551.
- [46] 沙丽芬. 硫酸特布他林联合布地奈德雾化吸入用于小儿哮喘急性发作的效果[J]. 特别健康, 2018(23): 60-61.
- [47] 汪笃礼. 布地奈德联合特布他林雾化治疗小儿支气管哮喘急性发作的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(24): 3-4.
- [48] 宗文燕. 布地奈德混悬液联合硫酸特布他林雾化治疗哮喘急性发作患儿的效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(12): 120-121.
- [49] 毕玉梅. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床研究[J]. 健康大视野, 2019(22): 23.
- [50] 高玉琼. 布地奈德、硫酸特布他林雾化吸入对小儿哮喘急性发作的效果评价[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(10): 1236-1237.
- [51] 贺向东. 特布他林联合布地奈德治疗小儿哮喘急性发作效果研究[J]. 中外医疗, 2019, 38(24): 98-100.
- [52] 黄晓明. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(19): 2683-2685.
- [53] 李娜,黄赐荣,蒋微. 布地奈德联合特布他林治疗小儿轻中度哮喘急性发作的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(12): 182-183.
- [54] 谭雪鹃. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效及对肺功能的影响评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(91): 114-115.
- [55] 张睿,陈丽娜,李翠红,等. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(31): 20-21.
- [56] 蔡仁变,曾翠英,黎清耀. 布地奈德联合特布他林吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床效果及安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(16): 146-148.
- [57] 耿社中. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的效果及对患儿肺功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(25): 116-118.
- [58] 李春博. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效及对肺功能的影响分析[J]. 东方药膳, 2020(9): 65.
- [59] 马双儿. 布地奈德联合特布他林治疗小儿重症哮喘急性发作的疗效研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(20): 3810-3813.
- [60] 时卿阁. 特布他林联合布地奈德治疗小儿哮喘的效果探析[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(13): 1820-1822.
- [61] 陈美,沈华琴. 布地奈德联合特布他林治疗小儿哮喘急性发作的疗效及对肺功能的影响研究[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(7): 1089-1091.
- [62] 李玉玲. 小儿哮喘急性发作期治疗中应用布地奈德雾化吸入治疗的临床价值[J]. 北方药学, 2021, 18(8): 70-71.
- [63] 吴建华. 特布他林联合布地奈德治疗小儿哮喘急性发作效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(22): 3552-3553. (下转第 3878 页)

[J]. Int J Hypertens, 2017, 2017: 5491838.

[3] 王增武. 中国高血压流行和防治现状[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(8): 673-678.

[4] CHEN H, SHEN F E, TAN X D, et al. Efficacy and safety of acupuncture for essential hypertension: A meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 2946-2969.

[5] 刘桂剑, 程宽, 朱文青, 等. 高血压的药物治疗进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 446-449.

[6] 于莹. 高血压患者常见药物不良反应与药物合理应用研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(15): 42.

[7] 孙伟茗, 焦晓民. 高血压中医病名、病因、病机研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(1): 101-105.

[8] 焦欣, 蔺晓源, 雍苏南. 基于名老中医经验的高血压病病名、病因、病机、证型研究[J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 31-35.

[9] 沈元良. 羚角钩藤汤衍变与考释[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(4): 251-252.

[10] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.

[11] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[12] 高媛. 观察羚角钩藤汤加减联合西医降压药治疗原发性高血压的临床疗效[J]. 母婴世界, 2020(1): 133-134.

[13] 李军. 羚角钩藤汤治疗肝阳上亢型原发性高血压疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2016, 7(3): 68-69.

[14] 李俊仙, 苏宏兵. 原发性高血压采取羚角钩藤汤加减联合西医降压药治疗的效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(62): 204.

[15] 梁宁. 羚角钩藤汤加减方联合硝苯地平治疗原发性高血压的疗效评价[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(8): 197-198.

[16] 王俊发. 羚角钩藤汤加减联合降压药治疗原发性高血压的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(23): 29-31.

[17] 陆永. 羚角钩藤汤加减联合西医降压药治疗原发性高血压的临床观察[J]. 北方药学, 2019, 16(6): 23-24.

[18] 郭善彪. 羚角钩藤汤加减、苯磺酸氨氯地平联合治疗肝阳上亢型原发性高血压的效果[J]. 康颐, 2020(20): 275.

[19] 魏永娜. 羚角钩藤汤加减联合硝苯地平治疗原发性高血压患者的疗效分析[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(7): 187.

[20] 刘维强. 羚角钩藤汤加减联合苯磺酸氨氯地平治疗肝阳上亢型原发性高血压的效果[J]. 养生保健指南, 2021(3): 109.

[21] 邹志暖, 郭腾飞, 俎小华. 羚角钩藤汤加减联合苯磺酸氨氯地平治疗肝阳上亢型原发性高血压的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(13): 2426-2428.

[22] 李彦兰. 羚角钩藤汤加减联合黄芪注射液治疗原发性高血压疗效分析[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(2): 65-66.

[23] 蔡峥, 金为群, 张轶英, 等. 羚角钩藤汤治疗老年单纯收缩期高血压临床观察[J]. 福建中医药, 2005, 50(6): 1-3.

(收稿日期: 2022-12-18 修回日期: 2023-10-25)

(上接第 3871 页)

[64] 钟剑. 探究特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿支气管哮喘急性发作的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(7): 144-146.

[65] 彭非. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘急性发作的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(7): 126-128.

[66] CUSCHIERI S. The CONSORT statement[J]. Saudi J Anaesth, 2019, 13(Suppl 1): S27-S30.

[67] RIBERHOLT C G, OLSEN M H, MILAN J B, et al. Major mistakes and errors in the use of trial sequential analysis in systematic reviews or meta-analyses-protocol for a systematic review[J]. Syst Rev, 2022, 11(1): 114.

[68] 梁士兵, 刘建平, 柴倩云, 等. 中医药系统综述与 Meta 分析中异质性来源与处理-Meta 回归在中医药领域的应用[J]. 中医杂志, 2022, 63(8): 739-744.

[69] 曹烨, 万邦喜, 苏敏实. 药物临床试验 安全评价 · 广东共识(2020 年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(11): 731-740.

[70] 王巧红, 乔彩虹, 陈一萍, 等. 帕金森病病人随访研究进展[J]. 护理研究, 2022, 36(16): 2949-2953.

[71] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药, 2023, 44(1): 48-52.

(收稿日期: 2023-03-14 修回日期: 2023-10-26)