·研究报告·

β-内酰胺类联合大环内酯类药物治疗儿童社区获得性肺炎的有效性与安全性的 Meta 分析

葛佳佳，张莹莹（中国药科大学基础医学与临床药学学院，江苏 南京 210009）

［摘要］ **目的**　比较 β-内酰胺类联合大环内酯类与单用 β-内酰胺类药物治疗儿童社区获得性肺炎（CAP）的有效性与安全性。**方法**　检索 PubMed、CNKI 和 VIP 数据库，搜集使用 β-内酰胺类联合大环内酯类治疗儿童 CAP 患儿的相关随机对照试验（RCT），检索时限为自建库至 2020 年 7 月。按照纳入与排除标准筛选文献、提取所需数据，采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果**　有 13 篇文献纳入研究，共 1 788 例儿童患者。结果显示，试验组联合用药的临床有效率优于对照组 [RR=1.11, CI=1.07 ~ 1.15, *P*<0.000 01]，发热消退至正常的时间短于对照组 [MD=−1.31, CI=−1.58 ~ −1.05, *P*<0.000 01]，肺部啰音消失时间短于对照组 [RR=−1.75, CI= −2.13 ~ −1.37, *P*<0.000 01]，不良反应发生率两组无统计学意义（*P*> 0.05）。**结论**　当前证据表明，对于儿童 CAP 感染患者，β-内酰胺类联合大环内酯类的有效性优于单用 β-内酰胺类药物，其不良反应两者无明显差异。因受纳入研究数量和质量所限，本研究结论尚需进一步开展大样本、高质量 RCT 进行验证。

［关键词］ β-内酰胺类；大环内酯类；儿童社区获得性肺炎；荟萃分析
［中图分类号］ R94　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1006-0111（2021）03-0274-06
［DOI］ 10.12206/j.issn.1006-0111.202007077

Meta-analysis on the efficacy and safety of β- lactams combined with macrolides in the treatment of community-acquired pneumonia in children

GE Jiajia, ZHANG Yingying（School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China）

［**Abstract**］ **Objective**　To compare the efficacy and safety of β - lactams alone and the combination of β - lactams with macrolides in the treatment of community-acquired pneumonia(CAP) in children. **Methods**　PubMed, CNKI and VIP databases were searched by computer. RCT on children with CAP treated by β-lactams and macrolides were collected. The retrieval time was from the establishment of the database to July 2020. Literatures were selected and data was extracted according to inclusion and exclusion criteria. The risk of bias was evaluated, RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results**　Thirteen articles with 1 788 patients were included in the study. The results showed that the clinical efficacy of the combination therapy in the experimental group was better than that in the control group [RR = 1.11, CI = 1.07–1.15, *P* < 0.000 01]. The time for fever returning to normal was shorter in the experimental group than that in the control group [MD = −1.31, CI =−1.58 – −1.05, *P* < 0.000 01]. The disappearance time of pulmonary rales was shorter in the experimental group than that in the control group [MD = −1.75, CI = −2.13 – −1.37, *P* < 0.000 01], There was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups (*P* > 0.05). **Conclusion**　The combination therapy of β - lactams and macrolides is better than β-lactams alone in children with CAP with no significant difference in adverse reactions. Limited by the quantity and quality of the included studies, the conclusions from this study need to be further verified by large samples of high-quality RCT.

［**Key words**］ β-lactams; macrolides; community acquired pneumonia in children; Meta-analysis

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质（含肺泡壁，即广义上的肺间质）炎症，包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后潜伏期内发病的肺炎[1]。儿童由于自身免疫力差，很容易受到病原菌感染而罹患 CAP。其主要病因是由于病原菌的感染引起患者不适，抗感染治疗是 CAP 患者主要的治疗手段。因此，选择合适的抗感染药物尤其关键。

以往的观点认为，治疗 CAP 不能联合应用 β-内酰胺类和大环内酯类，药理学角度解释为：作为繁殖期杀菌剂的 β-内酰胺类主要通过干扰细菌增殖活跃期细胞壁的合成来杀伤细菌。然而大环内酯类作为快速抑菌剂，抑制细菌处于静止状态，影

［作者简介］ 葛佳佳，硕士研究生，研究方向：临床药学，Tel: 18361277719, Email: 1152843591@qq.com

响 β-内酰胺类的繁殖期杀菌作用，两者的药理作用机制相互矛盾，因此认为联合应用时临床疗效不佳。但在临床实践中我们发现，两类药物联用时表现出良好的疗效。β-内酰胺类与大环内酯类的联用治疗仍存有争议。虽然已有研究采用 Meta 分析方法对 CAP 患者的临床疗效与安全性进行了综合评价，但却没有专门针对易感染儿童 CAP 的相关 Meta 分析。笔者通过检索 PubMed、CNKI 和 VIP 数据库，搜集使用 β-内酰胺类联合大环内酯类药物治疗儿童 CAP 的 RCT 研究，按照纳入与排除标准筛选文献、提取相关数据，采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析，对儿童联合使用 β-内酰胺类与大环内酯类药物的安全性与有效性进行探究，以期能够为临床儿童 CAP 患者选择更好的抗感染方案提供参考。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究类型

本文纳入的均为 RCT 研究。

1.1.2　研究对象

符合国内外 CAP 诊治指南诊断标准的儿童 CAP 患者。

1.1.3　干预措施

试验组采用 β-内酰胺类联合大环内酯类药物治疗，对照组单用 β-内酰胺类药物治疗。

1.1.4　结局指标

①临床有效率。临床有效率 =(痊愈例数 + 显效例数)/总例数×100%。痊愈为临床症状、体征消失或基本消失，实验室检查指标恢复正常，无需继续使用抗生素治疗；显效为临床症状、体征明显缓解，实验室检查指标恢复正常，无需继续使用抗生素治疗。②发热消退时间。③肺部啰音消失时间。④不良反应发生率。

1.1.5　排除标准

①重复发表的文献；②无法提取数据的文献；③研究的对象为成人 CAP 患者的文献；④非随机对照试验。

1.2　文献检索

检索 PubMed、CNKI、VIP 数据库，搜集使用 β-内酰胺类联合大环内酯类对照单用 β-内酰胺类治疗的非 ICU 住院 CAP 患者的 RCT，检索时限均从建库截至 2020 年 7 月。英文检索词为 pneumonias、children、beta lactams、penicillin、cephalosporin antibiotics、cephamycin、cefoxitin、carbapenems、macrolides、randomized controlled trial 等。中文检索词为社区获得性肺炎、儿童、小儿、大环内酯、红霉素、罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、β-内酰胺、青霉素、氨苄西林、头孢。

1.3　文献筛选、资料提取与偏倚风险评价

由两人按纳入与排除标准进行文献筛选和资料提取。文献资料提取使用 Excel 软件。资料提取内容包括：第一作者、发表时间、题目、杂志名称、研究设计类型、样本量、干预措施的具体细节（药物名称、剂量、疗程、用法）、所评价的结局指标情况等。并对纳入的 RCT 研究进行偏倚风险评估。

1.4　统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。本研究所评价结局指标数据中，计量资料使用均数差与 95%CI，计数资料采用相对危险度（RR）为效应分析统计量，同时给出其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 I^2=50 作为分界定量判断异质性的大小，I^2<50% 不存在异质性，选择采用固定效应模型进行分析；I^2>50% 存在异质性，采用随机效应模型进行分析。若各研究结果间存在统计学异质性，明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理，Meta 分析的检验水准设为 α=0.05。

2　结果

2.1　文献检索结果

初检共得到 499 篇文献，经逐层筛选后，最终纳入 13 篇文献[2-14]，其中，中文 12 篇，英文 1 篇。13 个 RCT 共包括 1 788 例患者，其中，单用 β-内酰胺类组 1 101 例，β-内酰胺类联合大环内酯类组 687 例。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2　纳入研究的基本特征

纳入文献与纳入研究的基本特征见表 1。

2.3　纳入研究的偏倚风险评价

纳入文献的偏倚风险评价结果见表 2。

2.4　Meta 分析结果

2.4.1　临床有效率

13 篇文章[2-14] 报道了 β-内酰胺类联合大环内酯类的有效事件。采用 χ^2 检验各研究间无显著异质性（P=0.05，I^2=43%），采用固定效应模型进行分析，不做分组分析和敏感性分析。Meta 分析显示，β-内酰胺类药物与大环内酯类药物联合应用治疗儿童 CAP 的有效率高于单用 β-内酰胺类药物组，与对照组比较，差异有统计学意义 (RR=1.11，CI=1.07 ~ 1.15，P<0.000 01)，见图 2。

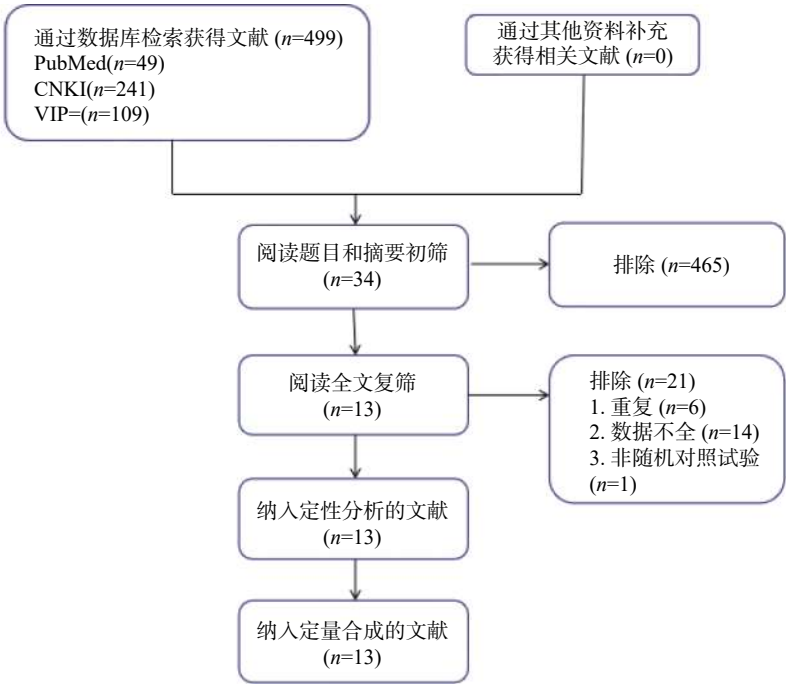


图 1　文献筛选流程及结果

表 1　纳入研究的基本特征

研究项目	例数(单药组/联用组)	年龄	干预措施		疗程(*t*/d)	结局指标
			单用β-内酰胺	β-内酰胺联合大环内酯类		
朱宏斌2005[2]	39/42	4 ~ 14岁	头孢曲松钠针50 ~ 80 mg/(kg·d)	头孢曲松50 ~ 80 mg/(kg·d) 阿奇霉素5 ~ 10 mg/(kg·d)	6 ~ 9	①
李秋双2008[3]	39/41	6个月至14岁	头孢曲松钠针80 mg/(kg·d)	头孢曲松钠针80 mg/(kg·d) 阿奇霉素颗粒10 mg/(kg·d)	6 ~ 9	①②
罗亚辉2008[4]	46/46	6个月至7岁	头孢曲松钠针50 ~ 80 mg/(kg·d)	头孢曲松50 ~ 80 mg/(kg·d) 阿奇霉素10 mg/(kg·d)	5 ~ 7	①③④
高永强2008[5]	63/67	3 ~ 12岁	头孢曲松钠60 ~ 80 mg/(kg·d)	头孢曲松钠60 ~ 80 mg/(kg·d) 阿奇霉素10 mg/(kg·d)	5 ~ 10	①②
冯光毅2008[6]	45/45	5个月至14岁	头孢噻肟钠50 ~ 100 mg/(kg·d)	头孢噻肟50 ~ 100 mg/(kg·d) 阿奇霉素10 mg/(kg·d)	3 ~ 5	①②③④
黄芪2011[7]	69/69	3个月至14岁	头孢曲松钠80 mg/(kg·d)	头孢曲松钠80 mg/(kg·d) 阿奇霉素10 mg/(kg·d)	5 ~ 10	①②
刘卫东2013[8]	34/34	2 ~ 5岁	头孢他啶50 ~ 100 mg/(kg·d)	头孢他啶50 ~ 100 mg/(kg·d) 阿奇霉素10 ~ 15 mg/(kg·d)	5 ~ 10	①③④
陈荣2014[9]	40/40	1 ~ 13岁	头孢他啶50 ~ 100 mg/(kg·d)	头孢他啶50 ~ 100 mg/(kg·d) 阿奇霉素10 mg/(kg·d)	7 ~ 14	①④
范小萍2015[10]	34/34	2 ~ 13岁	头孢菌素80 mg/(kg·d)	头孢菌素80 mg/(kg·d) 阿奇霉素8 ~ 10 mg/(kg·d)	14	①
Ambroggio 2015[11]	570/147	1 ~ 18岁	β-内酰胺	β-内酰胺联合大环内酯	14	①②
夏剑萍2016[12]	54/54	6个月至7岁	头孢曲松钠1.0 g/d	头孢曲松钠1.0 g/d 阿奇霉素5 ~ 10 mg/(kg·d)	5	①②
齐艳芳2017[13]	34/34	2 ~ 13岁	第三代头孢菌素	第三代头孢菌素 阿奇霉素8 ~ 10 mg/(kg·d)	7	①②③
戚海波2018[14]	34/34	未阐述范围	头孢西丁13.3 ~ 26.7 mg/kg, q6或20 ~ 40 mg/kg, q8	头孢西丁13.3 ~ 26.7 mg/kg, q6或20 ~ 40 mg/kg, q8 阿奇霉素干混悬液10 mg/(kg·d)	5	①③④

注: ①表示治愈率; ②表示发热消退时间; ③表示肺部啰音消失时间; ④表示不良反应发生率。

2.4.2　退热至正常体温的时间

5 篇文章[4, 6, 8, 13-14] 报道了退热至正常体温的时间数据, Meta 分析显示, 试验组儿童退热至正常的时间小于对照组, 试验组的退热效果好于对照组, 差异有统计学意义 (MD=−1.31, CI=−1.58 ~ −1.05, *P*<0.000 01), 见图 3。

表 2　纳入研究的偏倚风险评价

研究项目	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告	其他偏倚
朱宏斌[2]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
李秋双[3]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
罗亚辉[4]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
高永强[5]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
冯光毅[6]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
黄芪[7]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
刘卫东[8]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
陈荣[9]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
范小萍[10]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
Ambroggio[11]	随机分组	不清楚	不清楚	完整	不存在	存在
夏剑萍[12]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
齐艳芳[13]	随机分组	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚
戚海波[14]	随机数字法	不清楚	否	完整	不清楚	不清楚

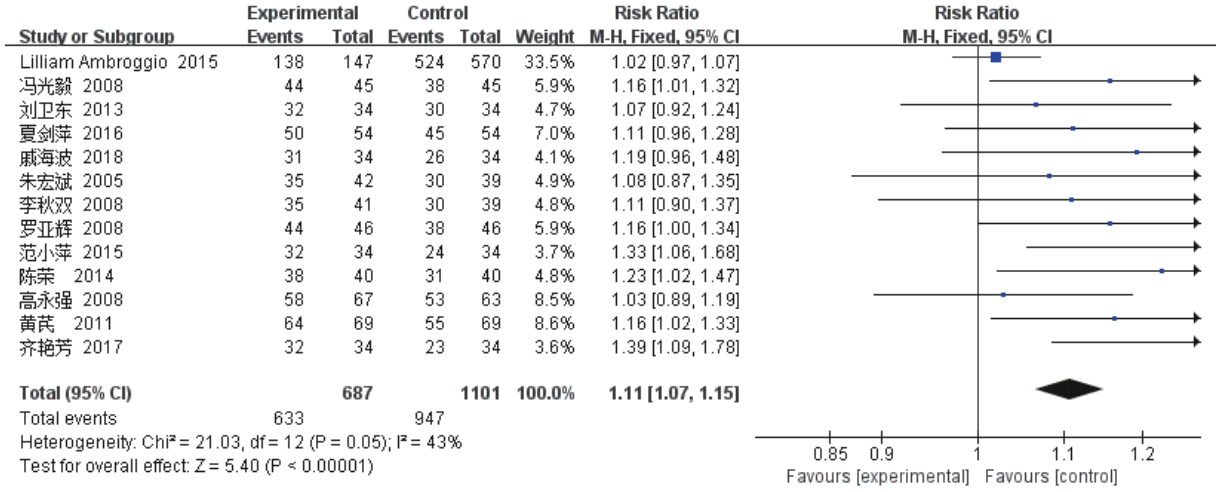


图 2　两组临床有效率比较的 Meta 分析

2.4.3　肺部啰音消失时间

5 篇文献[4, 6, 8-9, 14]包括肺部啰音消失的时间数据，Meta 分析显示，试验组比对照组患者肺部啰音消失的时间短，差异有统计学意义 (MD=−1.75, CI=−2.13 ~ −1.37, P<0.000 01),见图 4。

2.4.4　不良反应率

7 篇文献[3, 5-7, 11-13]报道了药物的不良反应。采用 χ^2 检验各研究间无统计学异质性（P=0.78, I^2=0%），故采用固定效应模型进行分析，无需做分组分析和敏感性分析。试验组与对照组的不良反应主要表现在胃肠道症状、皮疹，且均为轻度不良反应。试验组共 451 例，35 例出现不良反应，不良反应发生率为 7.8%；对照组共 874 例，33 例出现不良反应，不良反应发生率为 3.8%。两组间在不良反应发生率方面无统计学意义 [RR = 1.37, 95% CI (0.86, 2.18), P=0.19 > 0.05]。结果见图 5。

3　讨论

本研究对 β-内酰胺类联合大环内酯类与单用 β-内酰胺类药物治疗儿童 CAP 患者的临床疗效及安全性的 RCT 进行了 Meta 分析。结果显示：①在临床有效性上，两组间差异有统计学意义，β-内酰胺类联合大环内酯类优于单用 β-内酰胺类药物。②试验组降低体温的时间短于对照组；③试验组消除肺部啰音的时间短于对照组；④在临床安全性方面，不良反应的发生率和程度相当，两者差异无统计学意义。

本研究与孙寅田等[15]研究结果一致，但孙寅田等研究的是整个 CAP 人群，本文研究的是针对儿童 CAP 群体。由于本研究纳入的文献较少，且

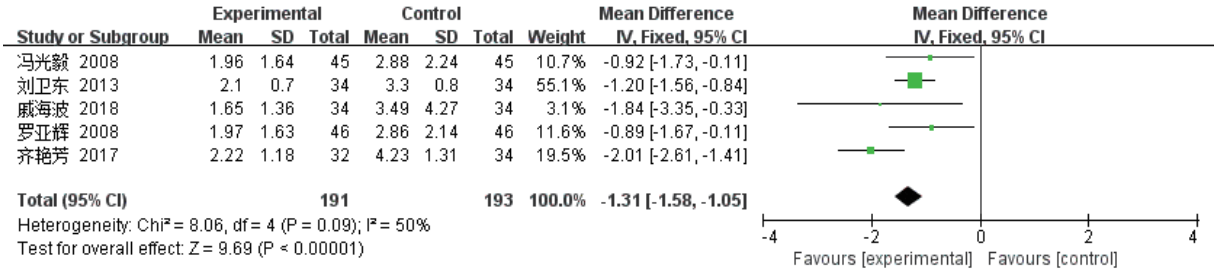


图 3　退热正常时间的森林图

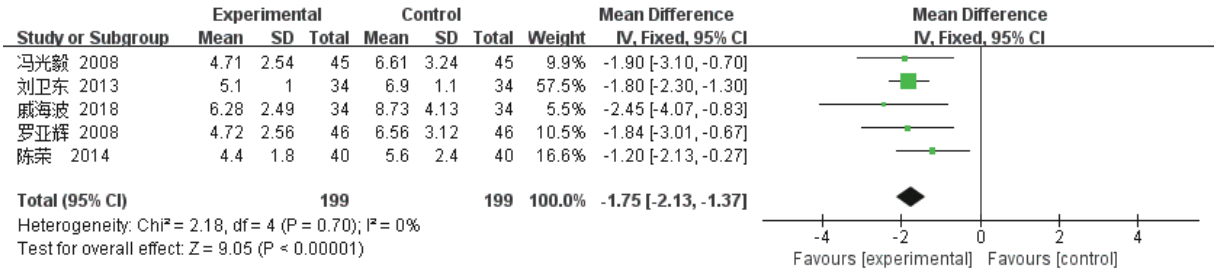


图 4　肺部啰音消失的时间森林图

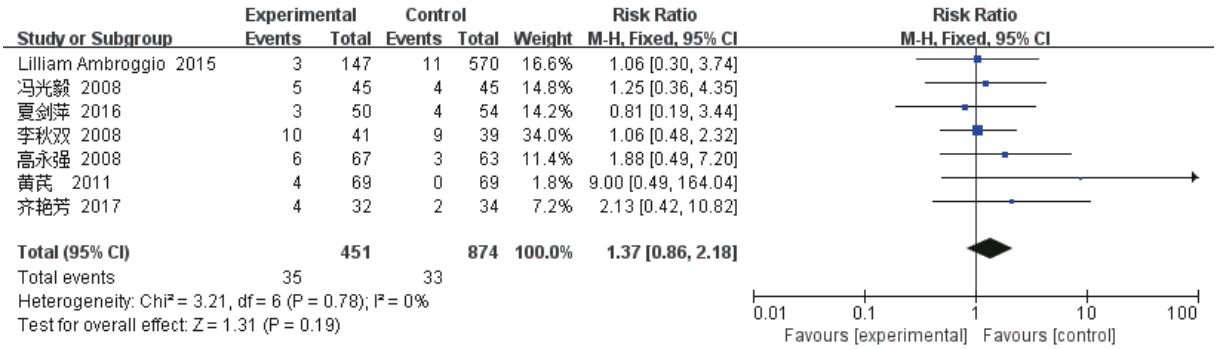


图 5　两组不良反应发生率比较的 Meta 分析

质量不高，故本研究存在不少局限性：①部分研究的对照组和试验组包含的样本少，而且一篇国外的文献和其余文献样本量差距很大，可能导致检验效能不足，影响分析结果的可靠性；②纳入的 13 个 RCT 中仅有一篇提到随机化方法，其余均没有详细描述，均未对随机方案隐藏的方法进行详细描述，可能存在选择性偏倚和实施偏倚；③仅涉及一篇国外文献，且国内的 RCT 文章质量不高；④未检索到未发表或其他在研试验，不排除存在发表偏倚的可能性；⑤本文仅对 β-内酰胺类与大环内酯类联用和单用 β-内酰胺类药物进行用药安全性和有效性探究，未进行药物经济性评价。

综上所述，当前证据显示，在儿童 CAP 患者中，联用 β-内酰胺类与大环内酯类比单用 β-内酰胺类临床疗效更优，改善症状和体征优于单用 β-内酰胺组，且两者安全性相近。因受纳入研究数量和质量所限，本研究结论尚需进一步开展大样本高质量 RCT 进行验证。

【参考文献】

[1] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.
[2] 朱宏斌. 阿奇霉素联合头孢曲松治疗儿童重症社区获得性肺炎临床观察[J]. 首都食品与医药, 2005(3): 25-26.
[3] 李秋双. 头孢曲松钠联合阿奇霉素治疗儿童重症社区获得性肺炎[J]. 河北医药, 2008, 30(6): 826.
[4] 罗亚辉, 廖志雄. 头孢曲松钠联合阿奇霉素治疗儿童重症社区获得性肺炎临床观察[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(1): 68, 70.
[5] 高永强, 郝菊梅, 马灼强, 等. 阿奇霉素联合头孢类抗生素治疗社区获得性肺炎63例分析[J]. 社区医学杂志, 2008, 6(6): 21-22.
[6] 冯光毅, 胡蓉. β-内酰胺类抗菌素联合阿奇霉素治疗儿童社区获得性肺炎的临床观察[J]. 华西医学, 2008, 23(4): 854-855.
[7] 黄芪, 刘烨, 李大伟. 头孢曲松钠联合阿奇霉素治疗小儿社区获得性肺炎69例疗效分析[J]. 中国医学工程, 2011, 19(1): 95-96.

［8］ 刘卫东. 头孢他啶联合阿奇霉素治疗小儿肺炎的临床疗效[J]. 中国医学工程, 2013, 21(9): 142.
［9］ 陈荣. 头孢他啶联合阿奇霉素治疗儿童社区获得性肺炎临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(4): 14-16.
［10］ 范小萍, 鲍晓岑, 李晓英. 头孢菌素联合阿奇霉素治疗小儿社区获得性肺炎的疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(15): 134-135.
［11］ AMBROGGIO L, TEST M, METLAY J P, et al. Beta-lactam versus beta- lactam/macrolide therapy in pediatric outpatient pneumonia[J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(5): 541-548.
［12］ 夏剑萍. 头孢曲松钠与阿奇霉素联用对社区获得性肺炎患儿的疗效与安全性评价[J]. 抗感染药学, 2016, 13(3): 536-538.
［13］ 齐艳芳. 头孢菌素联合阿奇霉素治疗小儿社区获得性肺炎的临床对照分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2017, 4(11): 58-59.
［14］ 戚海波. 内酰胺类联合大环内酯类抗生素治疗儿童重症社区获得性肺炎的临床效果探讨[J]. 中外医学研究, 2018, 16(10): 34-35.
［15］ 孙寅田, 王博龙, 张军雷, 等. β-内酰胺类联合大环内酯类抗生素治疗社区获得性肺炎有效性及安全性的Meta分析[J]. 宜春学院学报, 2015, 37(9): 23-25.

［收稿日期］ 2020-07-20　［修回日期］ 2021-03-15
［本文编辑］ 李睿旻

(上接第 269 页)

(65∶35)作为流动相，色谱柱选用 C_{18} 柱[2]，结果显示该色谱条件下，盐酸特比萘芬出峰时间太长，而莫匹罗星及糠酸莫米松的出峰时间偏早，且杂峰较多；还曾尝试以甲醇-水、甲醇-醋酸铵、甲醇-乙腈-水、乙腈-水等、甲醇-0.1% 磷酸溶液、四氢呋喃-乙腈-四甲基氢氧化铵缓冲液[3-10] 作为流动相，试验结果表明，甲醇-0.1% 磷酸溶液(70∶30)作为流动相，C_8 色谱柱的条件下，盐酸特比萘芬出峰时间明显提前，三大主药出峰时间都在 20 min 以内，基线平稳，各峰分离度良好；但该条件下盐酸特比萘芬的峰型对称性不佳，有拖尾现象。故在此基础上，考虑莫匹罗星(弱酸性)[11-12]，实验又尝试通过调节流动相 pH 改善峰型，发现在 pH7.5 时，盐酸特比萘芬具有良好的对称性，但莫匹罗星与糠酸莫米松拖尾严重。为保证大部分主药的峰型良好，本课题最终选用色谱条件为 C_8 色谱柱，甲醇-0.1% 磷酸溶液(70∶30)作为流动相。实验采用 HPLC 法，建立同时测定盐酸特比萘芬、莫匹罗星和糠酸莫米松的含量测定方法，所建立的分析方法简便、准确、灵敏度高，阴性对照无干扰。

【参考文献】

［1］ 吴博. 复方酮康唑软膏的制备与评价[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
［2］ 陶春, 吴博, 黄爱文, 等. 复方酮康唑软膏的制备与稳定性考察[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(6): 535-538.
［3］ AMRUTIYA N, MADAN M, BAJAJ A. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of prednicarbate, mupirocin and ketoconazole in topical dosage forms[J]. J Anal Chem, 2010, 65(11): 1148-1154.
［4］ ABDELWAHAB N S, ALI N W, ABDELKAWY M, et al. Validated RP-HPLC and TLC-densitometric methods for analysis of ternary mixture of cetylpyridinium chloride, chlorocresol and lidocaine in oral antiseptic formulation[J]. J Chromatogr Sci, 2016, 54(3): 318-325.
［5］ MURDOCH D, PLOSKER G L. Anidulafungin[J]. Drugs, 2004, 64(19): 2249-2258.
［6］ SHEHNAZ H, HAIDER A, SAEED ARAYNE M, et al. Carboxyterfenadine antacid interaction monitoring by UV spectrophotometry and RP-HPLC techniques[J]. Arab J Chem, 2014, 7(5): 839-845.
［7］ 何一鸣, 张蜀, 邓哄, 等. 盐酸特比萘芬乳膏的释放度考察[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(4): 462-465.
［8］ 成铃, 王伯涛. 盐酸特比萘芬乳膏的透皮吸收和含量测定[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(6): 518-522.
［9］ 刘瑛, 陈景勇, 黄劲松, 等. HPLC法同时测定盐酸特比萘芬压敏胶贴剂中酮康唑和盐酸特比萘芬的含量[J]. 宜春学院学报, 2014, 36(12): 20-22.
［10］ 张友智, 杨晓艳, 崔颖. 特比萘芬乳凝胶的制备及质量评价[J]. 中国药房, 2014, 25(13): 1204-1207.
［11］ VENISHETTY V K, PARIKH N, SISTLA R, et al. Application of validated RP-HPLC method for simultaneous determination of docetaxel and ketoconazole in solid lipid nanoparticles[J]. J Chromatogr Sci, 2011, 49(2): 136-141.
［12］ STAUB I, FLORES L, GOSMANN G, et al. Photostability studies of ketoconazole: isolation and structural elucidation of the main photodegradation products[J]. Lat Am J Pharm, 2010, 29(7): 1100-1106.

［收稿日期］ 2020-07-28　［修回日期］ 2020-11-04
［本文编辑］ 李睿旻