

人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎有效性及安全性的 Meta 分析

陈艳黎¹, 郑艳玲¹, 徐卉年², 余立平³, 胡文辉¹

【摘要】 目的 评价人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎的有效性及其安全性, 为临床提供循证依据。方法 计算机检索 PubMed、中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据知识服务平台等数据库, 并手工检索相关参考文献, 筛选检索有关人免疫球蛋白治疗小儿重症肺炎的随机对照研究 (RCT), 检索时间为从建库至 2016 年 8 月。对照组患儿给予常规治疗, 试验组患儿在常规治疗基础上给予人免疫球蛋白。采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 14 篇文献, 包括 1 353 例患儿, 其中对照组 670 例、试验组 683 例。Meta 分析结果显示, 试验组患儿总有效率高于对照组 [相对危险度 (RR) = 1.12, 95% CI (1.07, 1.16), P < 0.000 01], 住院时间 [均数差 (MD) = -1.55, 95% CI (-2.03, -1.07), P < 0.000 01]、体温恢复正常时间 [MD = -1.25, 95% CI (-1.64, -0.86), P < 0.000 01]、咳嗽消失时间 [MD = -1.50, 95% CI (-1.84, -1.17), P < 0.000 01] 和肺部啰音消失时间 [MD = -1.50, 95% CI (-1.91, -1.09), P < 0.000 01] 短于对照组。两组患儿药品不良反应 (ADR) 发生率比较, 差异无统计学意义 [RR = 0.57, 95% CI (0.26, 0.95), P = 0.16]。结论 现有文献证据表明, 人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎的临床疗效确切, 能有效缩短患儿住院时间、体温恢复正常时间及咳嗽和肺部啰音消失时间, 且安全性较高。

【关键词】 肺炎; 人免疫球蛋白; 儿童; Meta 分析

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.002

陈艳黎, 郑艳玲, 徐卉年, 等. 人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (1): 4-7, 13. [www.syxnf.net]

CHEN Y L, ZHENG Y L, XU H N, et al. Meta-analysis for effectiveness and safety of human immune globulin in the adjuvant therapy for severe pneumonia in children [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (1): 4-7, 13.

Meta-analysis for Effectiveness and Safety of Human Immune Globulin in the Adjuvant Therapy for Severe Pneumonia in Children

CHEN YAN-li¹, ZHENG Yan-ling¹, XU Hui-nian², YU Li-ping³, HU Wen-hui¹

1. Community Health Service Center of Shouyi Street, Wuchang District, Wuhan, Wuhan 430061, China

2. Department of Respiratory Medicine, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, China

3. HOPE Nursing School of Wuhan University, Wuhan 430070, China

Corresponding author: HU Wen-hui, E-mail: 3089652399@qq.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of human immune globulin in the adjuvant therapy for severe pneumonia in children. **Methods** RCTs about effectiveness and safety of human immune globulin in the adjuvant therapy for severe pneumonia in children were searched in PubMed, CNKI, VIP and Wanfang Data by computer from creating database to August 2016, and relevant references were manually searched, thereinto children of control group received conventional treatment, while children of test group received human immune globulin based on conventional treatment. RevMan 5.2 software was used to conduct the Meta-analysis. **Results** A total of 14 literatures were involved, including 1,353 cases (670 cases in control group and 683 cases in test group). Meta-analysis results showed that, the total effective rate of test group was statistically significantly higher than that of control group [RR = 1.12, 95% CI (1.07, 1.16), P < 0.000 01], hospital stays

基金项目: 武汉大学 HOPE 护理学院 2015 年度临床教学医院自主科研项目 (LC2015019)

1. 430061 湖北省武汉市武昌区首义路街社区卫生服务中心

2. 430060 湖北省武汉市第三医院呼吸内科

3. 430071 湖北省武汉市, 武汉大学 HOPE 护理学院

通信作者: 胡文辉, E-mail: 3089652399@qq.com

[$MD = -1.55$, 95% $CI (-2.03, -1.07)$, $P < 0.000 01$], recovery time of temperature [$MD = -1.25$, 95% $CI (-1.64, -0.86)$, $P < 0.000 01$], disappearance time of cough [$MD = -1.50$, 95% $CI (-1.84, -1.17)$, $P < 0.000 01$] and disappearance time of lung rale [$MD = -1.50$, 95% $CI (-1.91, -1.09)$, $P < 0.000 01$] of test group were statistically significantly shorter than those of control group, while no statistically significant differences of incidence of adverse drug reactions was found between the two groups [$RR = 0.57$, 95% $CI (0.26, 0.95)$, $P = 0.16$]. **Conclusion** According to existing literatures, human immune globulin has certain clinical effect in the adjuvant therapy for severe pneumonia in children, can effectively shorten the hospital stays, recovery time of temperature, disappearance time of cough and lung rale, with relatively high safety.

【Key words】 Pneumonia; Human immunoglobulin; Child; Meta analysis

人免疫球蛋白 (human immunoglobulin) 是一种血液制剂, 可使患儿低或无免疫状态很快达到暂时免疫保护状态, 同时抗体与抗原相互作用能直接中和毒素及杀死细菌和病毒, 对细菌、病毒性感染具有一定预防和治疗作用^[1]。近年来, 由于人免疫球蛋白类制剂的不合理使用, 加之人免疫球蛋白来源有限, 市场出现供货短缺现象, 而合理、规范使用人免疫球蛋白已成为临床合理用药的重要内容。目前, 有关人免疫球蛋白治疗效果的循证医学证据已成为医疗机构和临床评价人免疫球蛋白合理用药的重要依据^[2-3]。笔者在前期文献调研中尚未检索到有关人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎的循证研究, 故本研究采用 Meta 分析方法评价人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎的有效性及其安全性, 旨在为人免疫球蛋白的临床推广使用提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1) 研究对象: 经临床及胸片确诊为重症肺炎患儿^[4], 年龄 ≤ 3 岁, 并排除早产、有先天性心脏病及遗传性免疫缺陷病患儿; (2) 干预措施: 对照组患儿给予吸氧、抗感染、止咳化痰、抗病毒、物理降温等常规治疗, 试验组患儿在常规治疗基础上给予人免疫球蛋白治疗; (3) 结局指标: 主要指标是临床疗效 (痊愈: 治疗后, 患儿体温恢复正常, 咳嗽及肺部啰音消失, 影像学检查结果示斑片状阴影消失; 有效: 治疗后, 患儿主要临床症状已大部分消失或大幅度减轻; 无效: 治疗后, 患儿主要临床症状无改善甚至出现加重; 总有效率 = 痊愈率 + 有效率), 次要指标包括住院时间、临床症状改善时间 (包括体温恢复正常时间、咳嗽消失时间和肺部啰音消失时间)、安全性 [药品不良反应 (ADR) 发生率]; (4) 研究类型: 公开发表的随机对照研究 (RCT), 盲法不限, 语种为中文或英文。

1.1.2 文献排除标准 (1) 对照组和试验组患儿的常规治疗措施不一致; (2) 对照组和试验组患儿基线资料不均衡; (3) 人免疫球蛋白的用法用量不完全清楚; (4) 结局指标报道单一; (5) 综述及基础性研究; (6) 重复发表的文献; (7) 不能获取全文和回顾性研究。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、中国知网 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据知识服务平台等数据库, 并手工检索相关参考文献, 检索时间为从建库至 2016 年 8 月。中文检索词: “人免疫球蛋白” “小儿” “重症肺炎”; 英文检索词: “human immunoglobulin” “children” “severe pneumonia”。

1.3 数据提取 由 2 名研究者交叉独立评价和提取数据, 如遇分歧则由第三位研究人员或咨询相关专业人士解决。提取内

容包括: (1) 第一作者、发表时间及纳入文献的方法学; (2) 受试者基线特征, 如年龄、性别等; (3) 人免疫球蛋白的用法用量及疗程; (4) 结局指标。

1.4 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价手册进行文献质量评价, 主要从随机方法、分配隐藏、盲法及脱落/失访 4 个方面将纳入文献质量分为 A、B、C 3 级, 其中完全满足以上 4 条质量标准为 A 级, 低度偏倚, 发生各种偏倚的可能性最小; 完全满足 1 条或 1 条以上标准部分满足为 B 级, 中度偏倚; 1 条或 1 条以上标准完全不满足为 C 级, 有发生偏倚的高度可能性。

1.5 统计学方法 应用 RevMan 5.2 软件进行数据处理, 计数资料采用相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 表示, 计量资料采用均数差 (MD) 及其 95% CI 表示。各文献间异质性分析采用 χ^2 检验, 若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.05$, 表明各文献间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $I^2 \geq 50\%$ 且 $P \leq 0.05$, 表明各文献间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制倒漏斗图以分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到相关文献 158 篇, 排除综述、基础性研究、重复发表、不能获取全文和回顾性研究 97 篇, 通过阅读文题和摘要排除 5 篇, 进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献 18 篇, 排除信息不全文献 24 篇, 最终纳入 14 篇文献^[5-18], 其中英文文献 2 篇、中文文献 12 篇, 包括 1 353 例患儿, 其中对照组 670 例、试验组 683 例。文献筛选流程图见图 1, 纳入文献的基本特征见表 1。

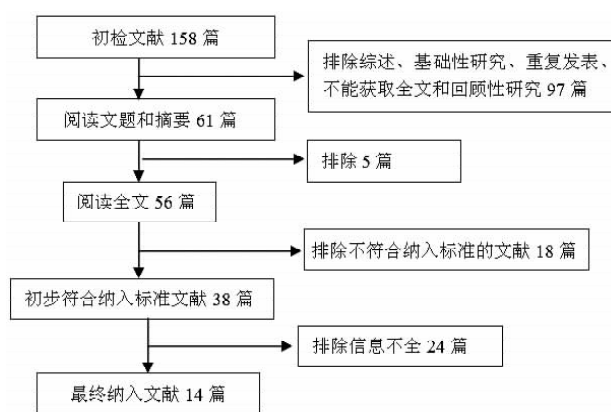


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart for literature screening

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 General information of the involved literatures

第一作者	发表时间	例数 (试验组/ 对照组)	免疫球蛋白用法用量	疗程 (d)	评价指标
GOODING ^[5]	1993	70/75	200~400 mg/kg, 1次/d 静脉注射	3	①③④⑤
EOISEEVA ^[6]	1977	57/57	200~400 mg/kg, 1次/d 静脉注射	5	①③④⑤
丁志远 ^[7]	2015	90/90	0.4 g/kg, 1次/d 静脉注射	3	①③④⑤
刘相英 ^[8]	2010	45/42	400 mg/kg, 1次/d 静脉注射	3~5	②③④⑤
周晓娜 ^[9]	2012	30/30	200~400 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	3	①②③④⑤
姜国亮 ^[10]	2011	40/40	200~400 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	3	①②③④⑤
平菊梅 ^[11]	2016	50/50	0.4 g/kg, 1次/d 静脉注射	3	①②③④
张玉荣 ^[12]	2012	58/42	400 mg/kg, 1次/d 静脉注射	3	①②③④⑤
李合云 ^[13]	2015	55/55	400 mg/kg, 1次/d 静脉注射	3	①④⑤
李政锦 ^[14]	2012	26/26	400 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	3	①②③④
谢晓曼 ^[15]	2014	40/40	400 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	7	①②③④⑤
陆月凤 ^[16]	2011	43/44	300~500 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	3	①②③④⑤
黄名震 ^[17]	2011	28/28	200~400 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	5~7	①②③④⑤
黄葆莹 ^[18]	2014	51/51	200~400 mg/kg, 1次/d 静脉滴注	4	①②③④⑤

注：①为临床疗效，②为住院时间，③为体温恢复正常时间，④为咳嗽消失时间，⑤为肺部啰音消失时间

2.2 纳入文献的方法学质量评价 14 篇文献均采用随机分组，其中 6 篇文献^[7,13-16,18]采用随机数字表法，2 篇文献^[5,11]采用密封抽签法，1 篇文献^[17]采用简单随机化法；2 篇文献^[5,7]采用双盲；2 篇文献^[5-6]报道“脱落/失访”病例，脱落例数在 10% 以内。综合文献质量评价，8 篇文献^[5,7,11,13-16,18]质量等级为 B 级、6 篇文献^[6,8-10,12,17]质量等级为 C 级。纳入文献的方法学质量评价见表 2。

表2 纳入文献的方法学质量评价结果

Table 2 Methodological quality evaluation results of the involved literatures

第一作者	发表时间	随机方法	分配隐藏	盲法	脱落/失访	基线资料	文献质量等级
GOODING ^[5]	1993	密封抽签法	不清楚	双盲	是	具有可比性	B
MOISEEVA ^[6]	1977	不清楚	不清楚	否	是	具有可比性	C
丁志远 ^[7]	2015	随机数字表法	不清楚	双盲	否	具有可比性	B
刘相英 ^[8]	2010	不清楚	不清楚	否	否	具有可比性	C
周晓娜 ^[9]	2012	不清楚	不清楚	否	否	具有可比性	C
姜国亮 ^[10]	2011	不清楚	不清楚	否	否	具有可比性	C
平菊梅 ^[11]	2016	密封抽签法	不清楚	否	否	具有可比性	B
张玉荣 ^[12]	2012	不清楚	不清楚	否	否	具有可比性	C
李合云 ^[13]	2015	随机数字表法	不清楚	否	否	具有可比性	B
李政锦 ^[14]	2012	随机数字表法	不清楚	否	否	具有可比性	B
谢晓曼 ^[15]	2014	随机数字表法	不清楚	否	否	具有可比性	B
陆月凤 ^[16]	2011	随机数字表法	不清楚	否	否	具有可比性	B
黄名震 ^[17]	2011	简单随机化法	不清楚	否	否	具有可比性	C
黄葆莹 ^[18]	2014	随机数字表法	不清楚	否	否	具有可比性	B

2.3 Meta 分析

2.3.1 临床疗效 13 篇文献^[5-7,9-18]报道了临床疗效，各文献间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.87$)，采用固定效应模型

型进行 Meta 分析；结果显示，试验组患儿总有效率高于对照组，差异有统计学意义 [$RR = 1.12$, $95\% CI (1.07, 1.16)$], $P < 0.000 01$ ，见图 2]。

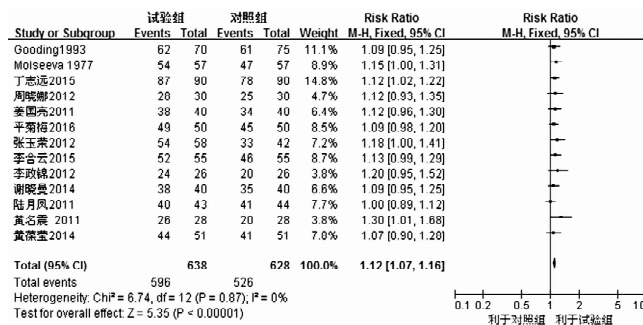


图2 对照组和试验组患儿临床疗效比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of clinical effect between control group and test group

2.3.2 住院时间 10 篇文献^[8-12,14-18]报道了住院时间，各文献间有统计学异质性 ($I^2 = 69\%$, $P = 0.000 5$)，分析异质性来源可能是不同医院间出院标准不完全一致，采用随机效应模型进行 Meta 分析；结果显示，试验组患儿住院时间短于对照组，差异有统计学意义 [$MD = -1.55$, $95\% CI (-2.03, -1.07)$], $P < 0.000 01$ ，见图 3]。

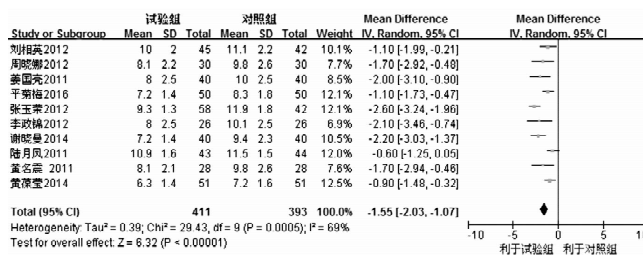


图3 对照组和试验组患儿住院时间比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of hospital stays between control group and test group

2.3.3 临床症状改善时间

2.3.3.1 体温恢复正常时间 12 篇^[5-12,15-18]文献报道了体温恢复正常时间，各文献间有统计学异质性 ($I^2 = 91\%$, $P < 0.000 01$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析；结果显示，试验组患儿体温恢复正常时间短于对照组，差异有统计学意义 [$MD = -1.25$, $95\% CI (-1.64, -0.86)$], $P < 0.000 01$ ，见图 4]。

2.3.3.2 咳嗽消失时间 13 篇文献^[5-13,15-18]报道了咳嗽消失时间，各文献间有统计学异质性 ($I^2 = 81\%$, $P < 0.000 01$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析；结果显示，试验组患儿咳嗽消失时间短于对照组，差异有统计学意义 [$MD = -1.50$, $95\% CI (-1.84, -1.17)$], $P < 0.000 01$ ，见图 5]。

2.3.3.3 肺部啰音消失时间 12 篇文献^[5-10,12-13,15-18]报道了肺部啰音消失时间，各文献间有统计学异质性 ($I^2 = 85\%$, $P <$

0.000 01), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 试验组患儿肺部啰音消失时间短于对照组, 差异有统计学意义 [$MD = -1.50, 95\% CI(-1.91, -1.09), P < 0.000 01$, 见图 6]。

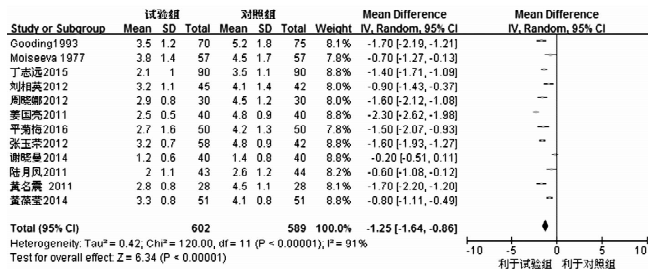


图 4 对照组和试验组患儿体温恢复正常时间比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of recovery time of temperature between control group and test group

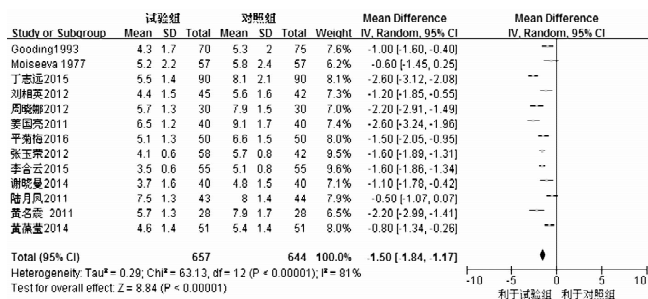


图 5 对照组和试验组患儿咳嗽消失时间比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of disappearance time of cough between control group and test group

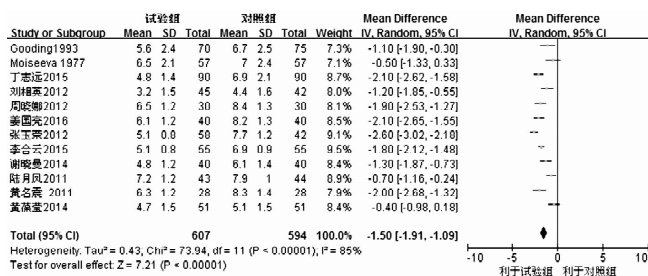


图 6 对照组和试验组患儿肺部啰音消失时间比较的森林图

Figure 6 Forest plot for comparison of the disappearance time of lung rale between control group and test group

2.3.4 安全性分析 1 篇文献^[18]报道了 ADR 发生率, 结果显示, 对照组和试验组患儿 ADR 发生率比较, 差异无统计学意义 [$RR = 0.57, 95\% CI(0.26, 0.95), P = 0.16$]。

2.4 发表偏倚 针对报道临床疗效的文献绘制倒漏斗图, 结果显示, 数据基本呈对称分布, 大部分数据点位于漏斗图顶部, 个别数据点位于漏斗图的中部和游离于漏斗边缘 (见图 7), 提示报道临床疗效的文献发表偏移较小。住院时间、发热恢复正常时间、咳嗽咳痰消失时间及肺部啰音消失时间均采用随机效应模型进行 Meta 分析, 数据点较为分散, 故未绘制倒漏斗图。

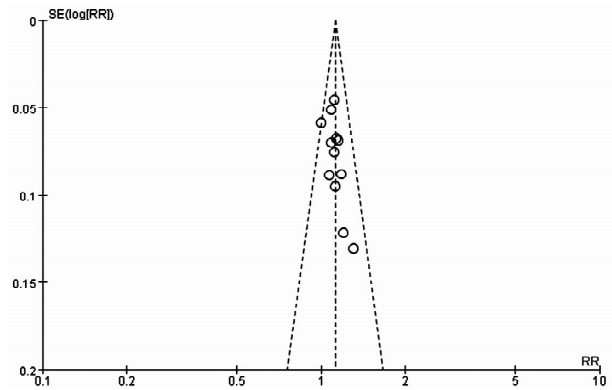


图 7 报道临床疗效文献发表偏移的倒漏斗图

Figure 7 Inverted funnel plot for publication bias of involved literatures reported clinical effect

3 讨论

0~3 岁婴幼儿各器官功能尚未发育完全, 免疫功能低下, 极易受到细菌、病毒等微生物感染而引发肺部炎症, 其中重症肺炎对患儿身体的危害较大。重症肺炎除具有与一般肺炎类似的呼吸系统症状外, 其他系统也严重受累, 常以全身缺氧及中毒症状为主, 如不及时干预可能造成多器官衰竭、休克, 甚至死亡。婴幼儿体内约 90% 的免疫球蛋白 G (IgG) 是经胎盘转运而来, 婴儿出生 3 个月左右这些母体免疫球蛋白被分解代谢, 而婴幼儿 2~4 岁时才具备自身合成或分泌免疫球蛋白的能力。相关研究表明, 重症肺炎患儿发病后体内 IgG 水平明显减少^[18], 而人免疫球蛋白能快速提高患儿血清 IgG 水平, 为机体补充大量抗体, 进而有效清除病原菌; 其次, 人免疫球蛋白能有效抑制白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 及肿瘤坏死因子的合成及分泌, 有助于减轻机体炎性损伤; 此外, 人免疫球蛋白还能促进呼吸道黏膜表面免疫球蛋白 A (IgA) 的分泌, 从而减少肺部感染复发及改善宿主细胞对细菌、病毒的防御功能。

目前, 关于人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎的临床疗效尚存在争议, 陆月凤等^[16]研究认为, 人免疫球蛋白并不能有效提高小儿重症肺炎的临床疗效, 也不能减轻患儿的临床症状、缩短病程、缩短住院时间等。本 Meta 分析结果显示, 人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎的临床疗效确切, 能有效缩短患儿住院时间、体温恢复正常时间及咳嗽和肺部啰音消失时间, 且安全性较高。

综上所述, 基于现有证据, 人免疫球蛋白辅助治疗小儿重症肺炎安全有效。但本研究仍存在以下局限: 如纳入研究多数质量不高、部分 RCT 样本量小、未进行院外长期随访等, 可能存在发表偏倚, 因此需要更大样本量、多中心、高质量的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] 周海云, 江丽君. 静注人免疫球蛋白的研究与应用 [J]. 微生物学免疫学进展, 2009, 37 (4): 70-74.
- [2] 蔡志波, 林艳, 王珏. 儿童使用静注人免疫球蛋白情况及合理性分析 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47 (10): 781-784.

(下转第 13 页)