

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.18.009

临床研究

中西医结合方案与西医方案治疗儿童社区获得性肺炎轻症疗效比较的前瞻性队列研究

赵雪¹, 王雪峰¹✉, 申昆玲², 刘建平³, 尚云晓⁴, 崔振泽⁵, 李新民⁶,
万莉雅⁷, 李燕宁⁸, 姜之炎⁹, 王立波¹⁰, 孙轶秋¹¹, 赵德育¹²,
许华¹³, 邓力¹⁴, 刘兆兰³, 吴振起¹, 郝欧美¹



1. 辽宁中医药大学研究生学院, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 110847; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院; 3. 北京中医药大学循证医学中心; 4. 中国医科大学附属盛京医院; 5. 大连市儿童医院; 6. 天津中医药大学第一附属医院; 7. 天津市儿童医院; 8. 山东中医药大学附属医院; 9. 上海中医药大学附属龙华医院; 10. 上海复旦大学附属儿科医院; 11. 南京中医药大学附属医院; 12. 南京市儿童医院; 13. 广州中医药大学附属第一医院; 14. 广州妇女儿童诊疗中心

[摘要] **目的** 比较中西医结合方案与西医方案治疗儿童社区获得性肺炎(CAP)的临床疗效及安全性。**方法** 采用前瞻性队列研究方法, 收集国内13家三级甲等儿科专科医院及中医药大学附属医院儿科就诊的CAP患者, 根据患儿应用治疗方案不同分为西医组及中西医结合组, 采用倾向性评分匹配(PSM)的方法计算基线资料中两组比较有统计学意义的变量和混杂因素分值, 按照1:1最近邻近匹配法进行匹配, 共424例病例匹配成功, 每组212例。采用重复测量方差分析、Kaplan-Meier生存分析、Log Rank检验等方法评价两组治疗方案的疾病痊愈率、疾病积分下降趋势、症状/体征消失率和消失时间、住院费用和住院时间等的差异。**结果** 国内大型医院治疗CAP时中西医结合方案实际应用比率为77.4%; 西医机构应用中西医结合治疗方案时多使用中成药, 中成药使用占比74.3%。中西医结合组治疗CAP第7天痊愈率为54.72%优于西医组的44.34% ($P<0.05$), 但14天内疾病积分下降趋势组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 第7天主要症状与体征消失率及消失时间比较, 两组患儿在咯痰症状、肺部湿啰音方面差异有统计学意义 ($P<0.05$), 中西医结合组听诊湿啰音的消失率更高且消失时间更短, 而西医组咯痰的消失率与消失时间更优。两组患儿住院时间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 中西医结合组不良反应发生率较西医组更低 ($P<0.05$); 中西医结合组在真实世界的经济成本较西医组更低 ($P<0.05$)。**结论** 中西医结合治疗方案能更快速、有效地改善患儿肺部湿啰音体征, 且安全性与经济性均优于西医治疗方案。

[关键词] 社区获得性肺炎; 儿童; 前瞻性队列研究; 中西医结合疗法; 疗效比较

儿童社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是儿科呼吸系统高发疾病之一, 迄今仍是世界范围内5岁以下儿童的首位死因^[1]。中医称之为肺炎喘嗽, 将其归为外感热病范畴^[2]。《22个专业95个病种中医诊疗方案》^[3]中优化了CAP中医诊疗方案; 2013年发表的《儿童社区获得性肺炎管理指南试行(上、下)》^[4]对各类型CAP及肺炎严重程度进行了细致的分类及定义, 并提供了较为明确的诊疗方案。相关研究^[5-6]证实,

中医疗法治疗儿童肺炎可以改善患儿咳喘、缩短病程以及防止复发, 特别是在肺部病理结局指标方面, 如促进肺部啰音吸收、X线斑片影消失方面具有优势。在上述研究基础上, 应对相关诊疗方案在真实临床的应用效果进行探讨, 再逐步明确中医干预CAP的优势环节, 为中医药防治CAP的推广应用提供依据。

前瞻性队列研究的设计更接近于临床实际, 能体现中医特有的辨证论治特点, 有较好的可行性, 所取得的研究结果也具有较高循证证据等级^[7]。因此本研究采用前瞻性队列研究观察国内13家三级

基金项目: 国家中医药管理局中医药科研行业专项(201307007)

✉ 通讯作者: 30319497@qq.com(024)82961175

甲等儿科专科医院及中医药大学附属医院儿科就诊的 CAP 患儿的临床方案使用情况, 并对西医治疗组与中西医结合治疗组的结局指标进行比较, 为中西医结合治疗方案的深入研究提资料。本研究通过辽宁中医药大学附属医院伦理委员会批准(批件号: 2013ND [KT] -012-01), 研究方案在美国临床试验数据库 (Clinical Trials) 注册, 注册号: NCT02362906。

1 资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照《儿童社区获得性肺炎管理指南试行(上、下)》^[4]和《诸福棠实用儿科学》^[8]拟定: 1) 新近出现的咳嗽、咯痰, 或原有呼吸道疾病症状加重, 并出现脓性痰, 伴或不伴胸痛; 2) 发热; 3) 肺实变体征和(或)湿性啰音; 4) 白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$, 伴或不伴核左移; 5) 胸部 X 线检查显示片状、斑片状浸润阴影或间质性改变, 伴或不伴胸腔积液。以上 1)~4) 项中任何 1 项加 5) 项, 并除外肺结核, 可建立临床诊断。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]及《中医儿科学》^[10]拟定: 1) 风热闭肺证: 发热恶风, 微有汗出, 口渴欲饮, 咳嗽, 痰稠色黄, 呼吸急促, 咽红; 舌尖红, 苔薄黄, 脉浮数。2) 痰热闭肺证: 壮热烦躁, 喉间痰鸣, 痰稠色黄, 气促喘憋, 鼻翼翕动, 或口唇青紫; 舌质红, 苔黄腻, 脉滑数。3) 毒热闭肺证: 高热持续, 咳嗽剧烈, 气急鼻煽, 甚至喘憋, 涕泪俱无, 鼻孔干燥, 面赤唇红, 烦躁口渴, 溲赤便秘; 舌红而干, 舌苔黄腻, 脉滑数。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断及中医辨证标准, 并属于轻症^[3]者; 住院患儿; 1岁 $\leq$ 年龄 <14 岁; 法定监护人必须签署知情同意书, 可签写自己姓名的患儿也需签署。

1.3 排除标准

1) 对试验药物过敏者; 2) 合并心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者。

1.4 脱落标准

1) 治疗过程中出现过敏反应、严重不良事件、并发症, 研究者判断应停止试验者并纳入安全数据集分析; 2) 治疗过程中发生重症或其他肺外疾病者; 3) 因各种原因不能坚持治疗而中止试验者; 4) 因故不能完成全部检验观察项目, 影响信息资

料完整性和疗效判断者。5) 病例入选后中途要求退出或拒绝治疗后访视者。

1.5 剔除标准

1) 病例入选后, 发现不符合纳入标准或符合排除标准者; 2) 病例入选后要求退出试验且不愿将疾病信息暴露者。

1.6 病例来源

收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月 CAP 轻症住院患儿纳入本研究。研究场所按照国内由北到南城市(沈阳、大连、北京、天津、济南、上海、南京、广州)分布, 选择三级甲等儿科专科医院及中医药大学附属医院儿科共 13 家, 西医医院 7 家, 为中国医科大学附属盛京医院、大连市儿童医院、首都医科大学附属北京儿童医院、天津市儿童医院、上海复旦大学附属儿科医院、南京市儿童医院、广州妇女儿童诊疗中心; 中医医院 6 家, 为辽宁中医药大学附属医院、天津中医药大学第一附属医院、山东中医药大学附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、南京中医药大学附属医院、广州中医药大学附属第一医院。采用前瞻性队列研究, 根据患儿是否接受中医治疗, 自然形成西医组和中西医结合组。

2 方法

2.1 资料收集

观察员经培训后, 每两人一组, 在安静环境和自然光线条件下对每位患儿进行体格检查及望、闻、问、切四诊, 两位观察员中医辨证结果不一致时经 1 位主任医师共同确认中医辨证证型。研究同时配备专业科研护士便于沟通与照护, 并给患儿家属发放《呼吸系统疾病预防及调护手册》。

2.2 治疗方法

本研究为真实世界研究, 具体用药不限定。西医组给予西医治疗方案^[4], 采用对症支持治疗、抗病原微生物治疗等。中西医结合组给予中西医结合治疗方案: 在西药治疗(治疗原则同西医组, 但治疗用药可不全相同)基础上配合中药内服, 和(或)中药外用及中医技法, 包括未进行中医辨证条件下使用中成药, 中药使用和中医技术操作方法按照《中医儿科病证诊疗方案及临床路径》^[4]。按照其规定的使用方法及用量, 完整使用中医方案大于 1 天者均属于暴露组。中药口服: 包括辨证选择口服中药汤剂、中药颗粒剂、中药煮散剂或中成药, 也包括未辨证(未对患儿进行四诊辨证, 仅根据临床症状对症识别)使用中成药。中药外用: 包括药物穴位敷贴、药物敷脐疗法、中药灌肠法等。

中医传统技法：包括小儿推拿、拔罐疗法等。

两组疗程均为 14 天，若患儿提前临床治愈以结束住院用药作为疗程结束。

合并用药规定：为使研究结果更为客观，将部分明显影响症状缓解的对症治疗药物规定为合并用药。具体如下：1) 口服或静脉滴注布洛芬、对乙酰氨基酚等退热制剂；2) 泵吸、口服或静脉滴注 β_2 受体激动剂、胆碱能 M 受体阻断剂、糖皮质激素等止咳平喘药物；3) 口服或静脉滴注氨溴特罗、氨溴索等化痰类药物；4) 治疗其他系统合并症相关药物。

2.3 样本估算

原研究方案设计了中医组、西医组、中西医结合组。采用多个率比较样本含量计算公式^[11]

$$n = \frac{\lambda}{2[\sin^{-1}(p_{\max})^{1/2} - \sin^{-1}(p_{\min})^{1/2}]^2}$$

以 $p_{\max}=0.778$; $p_{\min}=0.613$ ^[5], $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$, 自由度, $v=k-1$ (k 为组数), λ 查表得 12.65, 计算得 $n=193.5$, 考虑到失访以及将来的分层分析, 实际样本量增加 1 倍, 即每组 $n=387$, 考虑实际病例分配方便, 调整到 $n=400$, 即保证中医组、中西医结合组和西医组各 400 例患儿, 13 家单位共纳入 1300 例患儿, 每家单位 100 例。

研究后未收集到中医组患儿, 因此试验中期通过原参数 ($p_{\max}=0.778$; $p_{\min}=0.613$) 应用 PASS 11.0 重新估算两组 (中西医结合组、西医组) 的样本量为每组 119 例, 考虑脱落等因素扩展 20%, 每组要求 148.75 例。原样本量仍旧满足现两组样本量需求, 继续进行原样本量纳入。

2.4 观察指标及方法

2.4.1 主要结局指标 主要结局指标为疾病痊愈率。其判定方法参照《中医病证诊断疗效标准》^[9] 编制疾病分级量表 (症状、体征)^[12-14], 见附表 1 (扫描本文二维码获取), 包含 CAP 发热、咳嗽、咯痰、气喘 (呼吸次数)、肺部听诊 (湿啰音)、肺部听诊 (干啰音), 根据无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分; 采用疾病分级量表^[12-14] 观察疾病对生活质量的影 响, 包括影响精神状态、影响睡眠、影响饮食、影响二便, 否计 0 分、是计 1 分。痊愈: 证候累计分值下降 $\geq 95\%$ 。未愈: 证候累计分值下降 $< 95\%$ 。以患儿住院治疗结束为观测终点。

2.4.2 次要结局指标 1) 疾病积分: 根据疾病分级量表 (症状、体征) 和疾病分级量表 (对生活质量影响, 分为), 测量疾病治疗期内第 0、1、2、

3、4、5、6、7、10、14 天每日总计积分。2) 主要症状/体征消失率及消失时间: 观察发热、咳嗽、咯痰、气喘、干啰音、湿啰音 6 个主要症状/体征的 7 天内消失率及消失时间。3) 住院时间: 以患儿住院治疗结束为观测终点。4) 治疗成本: 观察病例治疗期与医疗直接相关费用 (即住院费, 包含医疗保险承担部分), 以患儿住院治疗结束为观测终点。由于临床儿童轻症肺炎的治疗疗程多为 7~10 天^[15-16], 因此疾病痊愈率、主要症状消失率、消失时间均以第 7 天为统计结点。

2.4.3 安全性观察 观察患儿治疗后新发的症状、体征, 如皮肤反应、腹泻、呕吐等。治疗前后检测血常规、肝功能、肾功能、尿常规及心电图。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。基线资料的缺失值采用临近点的平均值替代, 计数资料以频数、百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。对基线资料进行单因素 Cox 回归, 选取可能影响疾病痊愈率的混杂因素。采用倾向性评分匹配 (PSM) 的方法计算基线资料中两组比较有统计学意义 ($P < 0.05$) 的变量和混杂因素的倾向性评分分值, 设定卡钳值为 0.15, 按照 1:1 最近邻近匹配法进行匹配, 匹配过程利用 PSM 扩展程序实现。采用重复测量方差分析比较两队列患儿疾病积分。因提前出院导致疾病积分缺失, 采用末次观测值结转法替代。若不符合球形检验, 则采用 Greenhouse-Geisser 校正结果。采用 Kaplan-Meier 生存分析比较两队列肺炎主要症状与肺部听诊体征的消失时间。以病程为时间变量, 症状体征消失为结局事件, 症状消失视为完全数据, 症状仍存在视为删失数据。采用 Log-rank 法比较两队列消失时间差异。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组患儿一般情况

按照试验方案, 共 1306 例患儿纳入试验, 其中 10 例因患儿家长再次考虑不愿参加试验而剔除, 剩余 1296 例中 8 例脱落 (转院 4 例, 过敏反应 4 例), 实际完成病例数 1288 例。中医医院收纳病例 601 例, 西医医院收纳病例 687 例。中医医院均应用了中西医结合方案, 西医医院应用中西医结合方案 402 例, 占西医医院收纳总病例的 58.5%; 在西

医医院应用中西医结合治疗中使用中成药的 299 例, 另 103 例患儿应用中药汤剂或中医技术。

纳入研究的 1288 例患儿中西医结合组 287 例 (22.3%), 中西医结合组 1001 例 (77.7%)。在中西医结合组中辨证应用中药口服 596 例, 占中西医结合总病例 59.5%; 应用中成药口服病例 299 例, 占中西医结合总病例 29.8%, 未辨证使用中成药的 285 例, 全部来源于西医机构; 中西医结合组中仅使用中医外用技法 (包括中药外用和中医传统技法) 106 例。

3.2 两组患儿 PSM 匹配前后基线资料比较

表 1 示, 原始资料中, 两组患儿在性别、年龄、病程、疾病积分、反复上呼吸道感染史、哮喘史、合并呼吸系统疾病、合并其他系统疾病、合用退热剂、合用雾化剂、合用糖皮质激素方面差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 基线分布不均衡。表 2 示, 基线资料的单因素 Cox 回归结果提示治疗分组为患儿疗效的影响因素, 除此外反复肺炎、年龄、

合用退热剂、合用糖皮质激素、疾病积分也具有统计学意义, 为研究的混杂因素 ($P<0.05$)。综合基线因素与混杂因素, 对入组患儿进行 PSM 匹配后获得每组 212 例患儿, 两组以上混杂因素基线配比情况见图 1。匹配后两组各指标基线差异均无统计学意义, 具有可比性 ($P>0.05$), 见附表 2 (扫描本文二维码获取)。

3.3 两组患儿第 7 天疾病痊愈率比较

表 3 示, 中西医结合组治疗 CAP 第 7 天痊愈率高于西医组 ($\chi^2=4.566$, $P=0.033$), 差异有统计学意义。

3.4 两组患儿不同时间疾病积分比较

表 4 示, 应用重复测量方差分析统计 14 天内各时点积分变化。不符合球形检验, Greenhouse-Geisser 检验显示, 不同时点比较 $F=883.303$, $P<0.001$; 时间与组间交互作用 $F=0.916$, $P=0.438$; 组间比较 $F=0.026$, $P=0.871$ 。提示患儿疾病积分在时间改变方面差异有统计学意义, 随住院天数的

表 1 两组儿童社区获得性肺炎患儿匹配前基线资料比较

项目		中西医结合组 (1001 例)	西医组 (287 例)	Z/ χ^2 值	P 值
性别/例 (%)	男	568 (56.74)	187 (65.16)	6.509	0.011
	女	433 (43.26)	100 (34.84)		
年龄/例 (%)	1~<4 岁	564 (56.34)	200 (69.69)	16.829	<0.001
	4~<8 岁	337 (33.67)	70 (24.39)		
	8~<14 岁	100 (9.99)	17 (5.92)		
既往史/例 (%)	反复肺炎	143 (14.29)	47 (16.38)	0.775	0.379
	反复支气管炎	48 (4.80)	22 (7.67)	3.576	0.059
	反复上呼吸道感染	97 (9.69)	53 (18.47)	16.697	<0.001
	湿疹	163 (16.28)	50 (17.42)	0.209	0.647
	哮喘	63 (6.29)	6 (2.09)	7.772	0.005
	慢性咳嗽	8 (0.80)	2 (0.70)	0.000	1.000*
	过敏性鼻炎	28 (2.80)	5 (1.74)	0.995	0.319
	过敏史	198 (19.78)	55 (19.16)	0.054	0.817
病原学分类/例 (%)	细菌性肺炎	75 (7.49)	16 (5.57)	2.402	0.493
	肺炎支原体肺炎	230 (22.98)	73 (25.44)		
	病毒性肺炎	123 (12.29)	40 (13.94)		
	其他 [#]	573 (57.24)	158 (55.05)		
合并疾病情况/例 (%)	合并呼吸系统疾病	51 (5.09)	41 (14.29)	28.407	<0.001
	合并其他系统疾病	125 (12.49)	75 (26.13)	31.660	<0.001
合并用药情况/例 (%)	合用退热剂	155 (15.48)	24 (8.36)	9.455	0.002
	合用雾化剂	48 (4.80)	60 (20.91)	75.363	<0.001
	合用糖皮质激素	72 (7.19)	5 (1.74)	11.789	0.001
BMI/kg·m ⁻² , M (Q ₁ , Q ₃)		16.8 (15.2, 18.7)	16.1 (14.7, 19.0)	1.497	0.134
病程/天, M (Q ₁ , Q ₃)		6.0 (4.0, 8.5)	7.0 (5.0, 10.0)	4.906	<0.001
疾病积分/分, M (Q ₁ , Q ₃)		13.0 (10.0, 17.0)	10.0 (7.0, 14.0)	7.079	<0.001

注: *, 连续性校正卡方检验; BMI, 体重指数; #, 其他包括未检测及检测结果不归属于细菌性肺炎、肺炎支原体肺炎、病毒性肺炎者。

表2 两组儿童社区获得性肺炎患儿匹配前影响因素的单因素 Cox 回归分析结果

变量	HR (95%CI)	P 值
性别	0. 910(0. 769, 1. 077)	0. 271
年龄		
1~<4 岁(对照)		
4~<8 岁	1. 766(1. 270, 2. 455)	0. 001
8~<14 岁	1. 437(1. 021, 2. 022)	0. 038
反复肺炎	1. 539(1. 232, 1. 924)	<0. 001
反复支气管炎	1. 273(0. 851, 1. 904)	0. 240
反复上呼吸道感染	0. 852(0. 636, 1. 143)	0. 286
湿疹	0. 950(0. 766, 1. 180)	0. 645
哮喘	1. 346(0. 931, 1. 946)	0. 115
慢性咳嗽	0. 294(0. 041, 2. 094)	0. 222
过敏性鼻炎	0. 819(0. 438, 1. 530)	0. 531
过敏史	1. 102(0. 898, 1. 353)	0. 351
病原学分类		
细菌性肺炎(对照)		
肺炎支原体肺炎	0. 745(0. 504, 1. 101)	0. 139
病毒性肺炎	0. 888(0. 578, 1. 365)	0. 588
其他 [#]	0. 953(0. 659, 1. 378)	0. 799
合并呼吸系统疾病	0. 841(0. 591, 1. 195)	0. 334
合并其他系统疾病	0. 882(0. 708, 1. 100)	0. 265
合用退热剂	0. 290(0. 200, 0. 422)	<0. 001
合用雾化剂	1. 202(0. 824, 1. 753)	0. 339
合用糖皮质激素	0. 640(0. 469, 0. 874)	0. 005
BMI	0. 982(0. 962, 1. 002)	0. 075
病程	0. 998(0. 980, 1. 016)	0. 793
疾病积分	0. 944(0. 929, 0. 959)	<0. 001
治疗分组	1. 487(1. 231, 1. 796)	<0. 001

注：BMI，体重指数。＃，其他包括未检测及检测结果不归属于细菌性肺炎、肺炎支原体肺炎、病毒性肺炎者。

表3 两组儿童社区获得性肺炎患儿第7天疾病痊愈率比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	未愈
中西医结合组	212	116 (54. 72)	96 (45. 28)
西医组	212	94 (44. 34)	118 (55. 66)

增加而减少，但两组间差异无统计学意义。

3.5 两组患儿CAP主要症状、体征消失率及消失时间比较

应用 Log-Rank 检验法比较消失率。表5、表6

表4 两组儿童社区获得性肺炎患儿不同时间疾病积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
中西医结合组	211	10. 88±4. 72	9. 66±4. 74	7. 76±4. 11	6. 13±3. 55	4. 54±3. 05
西医组	211	11. 31±5. 16	9. 83±5. 05	7. 81±4. 55	6. 04±3. 94	4. 44±3. 56
组别	例数	第6天	第7天	第10天	第14天	
中西医结合组	211	3. 42±2. 80	2. 55±2. 52	1. 71±2. 00	1. 61±1. 92	
西医组	211	3. 25±3. 03	2. 22±2. 58	1. 54±2. 22	1. 43±2. 11	

注：因中西医结合组和西医组各有1例患儿入院第2天疾病积分数据缺失，不适合选用末次观测值结转法替代，故在此项结果分析中各缺失1例数据。

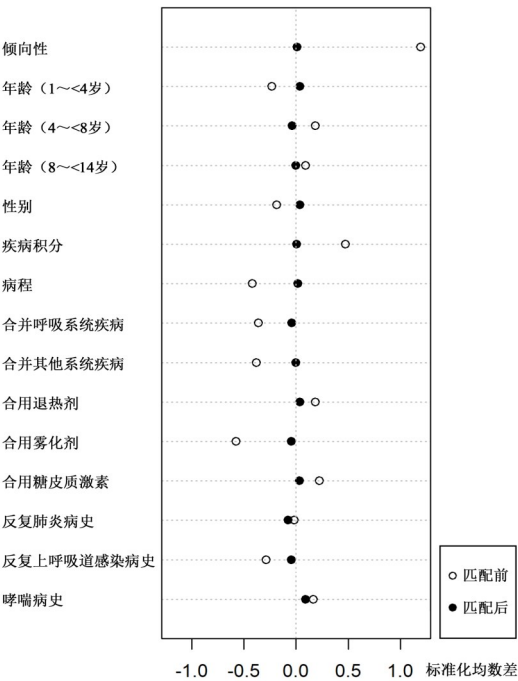


图1 两组儿童社区获得性肺炎患儿混杂因素匹配前后标准化均数差图

示，西医组咯痰消失率高于中西医结合组 ($P<0. 001$)、消失时间短于中西医结合组 ($P<0. 001$)，中西医结合组肺部湿啰音消失率高于西医组 ($P=0. 024$)，消失时间短于西医组 ($P=0. 012$)；其余症状、体征两组比较差异无统计学意义 ($P>0. 05$)。

3.6 两组患儿住院时间比较

中西医结合组患儿住院时间平均为 (8. 20±3. 00)天，西医组住院时间平均为 (8. 08±2. 85)天，两组比较采用 Mann-Whitney 检验方法，差异无统计学意义 ($Z=-0. 426, P=0. 067$)。

3.7 两组患儿治疗成本比较

中西医结合组治疗成本为 4523. 58(2773. 38, 6746. 65)元,西医组为 5100. 74(3936. 78, 7455. 42)元，中西医结合组低于西医组，差异有统计学意义 ($Z=3. 767, P<0. 001$)。

表5 两组儿童社区获得性肺炎患儿第7天主要症状、体征消失率比较 [消失例数/总例数(%)]

组别	发热	咳嗽	咯痰	气喘	湿啰音	干啰音
中西医结合组	104/111 (93.69)	153/200 (76.5)	84/203 (41.38)	46/48 (95.83)	133/172 (77.33)	63/92 (68.48)
西医组	111/117 (94.87)	151/198 (76.26)	121/203 (59.61)	64/66 (96.97)	111/156 (71.15)	87/113 (76.99)
χ^2 值	0.147	0.003	13.489	<0.001	10.556	1.872
P值	0.701	0.956	<0.001	1.000	0.024	0.171

表6 两组儿童社区获得性肺炎患儿主要症状、
体征消失时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

症状/ 体征	中西医结合组		西医组		Log- rank χ^2 值	P值
	例数	消失时间	例数	消失时间		
发热	111	3.41±0.15	117	3.80±0.16	1.969	0.161
咳嗽	200	5.46±0.11	198	5.43±0.11	0.012	0.914
咯痰	203	6.36±0.09	203	5.92±0.10	14.209	<0.001
气喘	48	3.09±0.20	66	3.35±0.17	0.712	0.399
湿啰音	172	4.58±0.12	156	5.78±0.13	10.055	0.012
干啰音	92	4.49±0.21	113	4.67±0.18	<0.001	0.992

3.8 两组患儿安全性评价结果

以1296例数据集分析,中西医结合组1004例中新发17例血常规异常,1例尿常规异常,1例肝功能异常,1例肾功能异常,3例外敷药物后皮肤过敏反应,不良反应发生率为2.29%。西医组292例中新发7例血常规异常,1例尿常规异常,4例肝功能异常,1例口服美林后过敏反应,不良反应发生率4.45%。中西医结合组不良反应发生率低于西医组($P=0.048$)。

4 讨论

CAP是小儿急性热病中最常见的疾病之一,是我国威胁儿童健康及造成公共医疗压力的主要原因。临床研究表明,在诊疗过程中中医方药及技术的参与可为CAP治疗取得收益并获得一定程度认可^[5,17-18]。因此,本研究选取了我国7座城市的13家大型三甲级医院,观察国内不同类型医院CAP中医治疗参与情况,宏观分析了中西医结合方案与西医方案的临床使用情况及疗效差异。

本研究结果表明,在选取的两种类型医院中,中医型医院均应用了中西医结合治疗方案,西医型医院应用中西医结合方案比例较大(占比58.5%),但其方案中应用的中医药疗法多是使用中成药(74.3%),且全病例中未辨证使用中成药病例全部来源于西医机构,说明中医药疗法也广泛被西医医疗机构认可并使用,但却较少辨证应用中医技术或组方,原因在于中医疗法需要基于专业的中医辨证论治基础理论,所以在西医医疗机构中推广应用有

限,从而多发挥了辅助治疗作用。因此提示研究者及临床推广人员在推广中医方案或技术时,应该更注重中医基础理论的推广,且应更注重中医技术标准的形成。本研究结果亦表明,第7天疾病痊愈率中西医结合组高于西医组。为排除时点选择不同对研究结果的影响,本研究还对两队列疾病积分进行了重复测量方差分析,结果表明两组14天中各时点积分变化差异无统计学意义。两统计结果的不一致可能与两组出院时症状积分差异有关。中西医结合组出院时间早的病例出院时症状积分大多以2~4分为多,西医组出院时症状积分以0~2分为主。由于应用了末次结转法统计,因此在疾病后期,随着出院患儿增多,西医组的疾病积分逐渐低于中西医结合组,但此差异无统计学意义($P>0.05$)。基于以上结果可以得出目前临床应用中西医结合方案或是西医方案治疗CAP均能在14天疗程内获得同等疾病向愈趋势,但在第7天内应用中西医结合方案的治愈率可能性更高。与以往的加载试验不同,本研究中的中西医结合方案并非在西医治疗基础上简单加用中医疗法,而是采用经过多年临床实践检验且逐步修订的指南推荐的诊疗方案。其次中医疗法的应用有可能改变了单纯西医疗法的用药种类,比如可能改变抗生素的使用代次或应用数量等,后续本研究将在CAP治疗用药方面进一步加以分析。

本研究分析了两队列CAP症状疗效。文献^[19-21]表明,目前CAP疗效分析研究多注重发热、咳嗽、咯痰、肺部啰音的效果判定。本研究结果显示,中西医结合组湿啰音第7天消失率高于西医组,且更早消失,而咯痰症状西医治疗效果更优。在临床上西医方案中化痰药及临床应用广泛的超声雾化疗法均可以很好地稀释痰液及促进纤毛活动,而使痰液排出或吸收,对于年龄较小的儿童,吸痰方法可以更直接地解决咯痰问题,但肺底部炎症引发的较为顽固的湿啰音问题更难解决。中医方案中则更注重整体治疗及中医技术的应用,整体治疗时湿啰音作为证候被纳入整体辨证之中,通过基于辨证的整体调整,而使机体达到平衡状态。中医技术的使用也更为多样性,其中中药外敷解决局部顽固

炎症可起到良好的效果^[22]。因此,中西医结合方案可以补充西医方案在治疗过程中的瓶颈问题。应用两方案的成本方面,中西医结合治疗方案可以在相同时间、更为节约成本的前提下,取得较为理想的治疗效果。

本研究中针对前瞻性队列研究的固有设计缺陷^[23],为了控制选择偏倚,严格规定了病例入选标准并培训了研究生作为观察者,同时为防止队列迁移,本研究设定了一定的人文关怀措施,如发放《呼吸系统疾病预防及调护手册》,培训专业科研护士以便照护等,但由于是非随机试验,且研究设计在不同类型医院纳入患儿,仍无法避免选择性偏倚的发生,在后续研究中,建议研究者如果在医患双方均没有选择倾向时可以采用随机入组的方式以部分避免此类偏倚发生。

对于信息偏倚,本研究设计了适用儿童的疾病量化分级表,同时在培训观察者时对病例信息的提问均采用了统一的“查房式”问询策略,即观察者跟随临床医师查房收集信息,再对“虚性变量(如一般资料、既往病史等)”加以补充询问,避免了观察者的信息收集偏向及被观察者重复思考同一信息造成偏倚。但由于本研究仍未采用第三方结局评价盲法,临床医师及观察者仍有可能了解患者组别,同时“查房式”问询极易漏采部分变量而造成重复询问,因此建议后续研究可对观察者采用盲法,并对查房临床医生问询加以规范化以避免此类偏倚。另外,本研究主要结局指标痊愈率属于复合型结局指标,所用量表的内涵指标测量存在一定主观性,同时量表使用尚处于初期阶段,还需要长期的量表临床考评及优化,以使结局指标更具备科学性。其中肺部听诊体征存在的主观测量偏差,根据本研究经验,后续研究可通过听诊音频收集器及处理软件更为精准客观地反映声音的差别^[24]。

为了避免混杂偏倚,本研究在统计分析时采用了PSM匹配的方法,但此方法也造成大量样本未被纳入。同时由于本研究是真实世界研究,暴露因素与非暴露因素的确定均存在多样化,造成部分不可预见的混杂偏倚,如本研究在中西医结合组中兼有辨证和并未辨证的中医治疗手段等,因此研究者预期进行进一步亚组分析,希望可以获得更为深入的疗效证据,同时也提示研究者在后续研究中将暴露因素更为局限化,使研究结果更可靠。

参考文献

[1] CILLA G, OÑATE E, PEREZ-YARZA EG, et al. Viruses

in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection[J]. J Med Virol, 2008, 80(10): 1843-1849.

[2] 叶天士. 临证指南医案·卷十幼科要略[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 474.

[3] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案[M]. 北京:中国中医药出版社, 2010: 470-473.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南试行(上、下)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.

[5] 王雪峰, 董丹, 虞坚尔, 等. 儿童肺炎常见病原学分析及中医证候演变规律的多中心随机双盲安慰剂对照试验研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1(3): 170-176.

[6] 汪受传, 孙轶秋, 卞国本, 等. 清肺口服液治疗小儿病毒性肺炎痰热闭肺证507例临床研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1649-1653, 1658.

[7] 张惠敏, 陈薇, 刘建平. 队列研究应用于评价中医临床疗效中暴露的定义和测量方法[J]. 循证医学, 2011, 11(4): 249-252.

[8] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 1146-1149.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994: 56-58.

[10] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 68-72.

[11] 王家良. 临床流行病学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2009: 65.

[12] 王雪峰, 刘凤斌, 吴振起, 等. 儿童肺炎病证结合疗效评价量表结构模型建立及条目池产生[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 5-8.

[13] 王雪峰, 陈新林, 马融, 等. 儿童肺炎病证结合疗效评价量表的条目筛选分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 27-31.

[14] 王雪峰, 陈新林, 马融, 等. 儿童肺炎病证结合疗效评价量表的信度效度分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1642-1646.

[15] 王秀丽. 关于影响小儿支气管肺炎患儿住院病程的因素分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(35): 92-93.

[16] 马前进. 68例儿科支气管肺炎患者影响疗程因素的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(30): 473-474.

[17] 杨燕, 汪受传, 李瑞丽, 等. 多中心随机对照评价中医药治疗小儿病毒性肺炎风热闭肺证、痰热闭肺证临床疗效[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(9): 629-642.

[18] 吕玉霞, 赛琴, 裴鑫, 等. 内外合治法治疗小儿病毒性肺炎的疗效观察[J]. 中医药学报, 2007, 35(2): 31-33.

[19] 张雪丽, 王雪峰. 儿童社区获得性肺炎中医实证阶段证候特点文献分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(6): 507-509.

[20] 张晓红, 王雪峰, 董丹. 基于数据挖掘的儿童社区获得

性肺炎中医辨证动态量表的生成方法[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(1): 27-34.

- [21] WANG XF, LIU JP, SHEN KL, et al. A cross-sectional study of the clinical characteristics of hospitalized children with community-acquired pneumonia in eight eastern cities in China[J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13: 367. doi: 10.1186/1472-6882-13-367.
- [22] 徐彬彬, 刘秀秀, 林燕, 等. 基于“肺与大肠相表里”理

论运用通法治疗儿童支原体肺炎临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 99-102.

- [23] 张彤, 何文婷, 费宇彤, 等. 干预性队列研究的偏倚控制及其在中医领域的特殊性[J]. 中医杂志, 2019, 60(11): 923-927.
- [24] 张柯欣, 庞爱迪, 侯晔, 等. 基于量表差异处理的小儿肺系病证肺音病例管理系统的设计[J]. 医学信息, 2019, 32(17): 9-11, 14.

Comparative Study of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine versus Western Medicine for Children's Community-acquired Pneumonia: A Prospective Cohort

ZHAO Xue¹, WANG Xuefeng¹, SHEN Kunling², LIU Jianping³, SHANG Yunxiao⁴, CUI Zhenze⁵, LI Xinmin⁶, WAN Liya⁷, LI Yanning⁸, JIANG Zhiyan⁹, WANG Libo¹⁰, SUN Yiqiu¹¹, ZHAO Deyu¹², XU Hua¹³, DENG Li¹⁴, LIU Zhaolan³, WU Zhenqi¹, HAO Oumei¹

1. Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110847; 2. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University; 3. Center for Evidence-based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; 4. Shengjing Hospital of China Medical University; 5. Dalian Children's Hospital; 6. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 7. Tianjin Children's Hospital; 8. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 9. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 10. Children's Hospital of Fudan University; 11. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; 12. Nanjing Children's Hospital; 13. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine; 14. Guangzhou Women and Children's Medical Center

ABSTRACT Objective To compare the clinical effect and safety of integrated traditional Chinese and western medicine versus western medicine alone in the treatment of children's community-acquired pneumonia (CAP).

Methods A prospective cohort study was conducted in 13 domestic tertiary first-class pediatric hospitals and the pediatric department of affiliated hospitals of the university of traditional Chinese medicine (TCM). Children with CAP were included, and were naturally divided into western medicine group and integrated traditional Chinese and western medicine group according to the treatment they were given. The propensity score matching (PSM) method was used to calculate the scores of baseline variables and confounding factors that were statistically significant between the two groups, and were matched with 1 : 1 nearest neighbor matching. A total of 424 cases were successfully matched, with 212 cases in each group. Repeated measures analysis of variance, Kaplan-Meier survival analysis, Log Rank test and other methods were used to analyze and compare the overall recovery rate of disease, the decreasing trend of disease score, the disappearance rate and disappearance time of symptoms or syndrome, hospitalization cost and length of stay between groups. **Results** The utilization rate of integrated traditional Chinese and western medicine in large hospitals in domestic China was 77.4%. Western medicine institutions mostly used Chinese patent medicines when applying integrated treatment, accounting for 74.3% of the total. The 7-day recovery rate of the integrated treatment group was 54.72%, significantly higher than 44.34% of the western medicine group ($P < 0.05$), but there was no difference in the decreasing trend of disease score within 14 days between the groups ($P > 0.05$). There was significant difference between groups in the disappearance rate and disappearance time of cough, expectoration, and auscultation rales on the 7th day ($P < 0.05$), which was in favor of the integrated group. The disappearance rate of auscultation wet rales was higher and the disappearance time was shorter in the integrated group, while the disappearance rate the disappearance time of expectoration were better in the western medicine group. There was no significant difference in length of stay between the two groups ($P > 0.05$). The integrated group had lower rate of adverse reactions ($P < 0.05$), and lower hospitalization cost ($P < 0.05$). **Conclusions** The integrated traditional Chinese and western medicine can improve the symptoms of pulmonary wet rales in children with CAP more quickly and effectively, and is superior to western medicine alone in terms of the safety and cost.

Keywords community acquired pneumonia; child; prospective cohort study; integrative traditional Chinese and western medicine therapy; comparative effectiveness

(收稿日期: 2022-02-08; 修回日期: 2022-07-25)

[编辑: 王利芬]