

- Geriatr Gerontol, 2018, 53 (2): 89-99.
- [3] 张晓义, 顾海云, 黄燕华, 等. 跨理论模式干预对老年 2 型糖尿病患者饮食控制依从性的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (34): 4252-4257.
- [4] Leppink J. Cognitive load theory: practical implications and an important challenge [J]. J Taibah Univ Med Sci, 2017, 12 (5): 385-391.
- [5] 梁丽玲. 基于 LPA 的护士工作心理负荷现状及其与心理资本、应对方式的关系研究 [D]. 中国人民解放军海军军医大学; 海军军医大学, 上海, 2019.
- [6] 吕丽雪, 黄丽容, 劳美铃, 等. 老年糖尿病足溃疡患者营养状况调查及其影响因素分析 [J]. 中华护理杂志, 2017, 52 (3): 332-335.
- [7] 张萍, 于宝柱, 李欣欣, 等. 糖尿病患者饮食治疗依从性及影响因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26 (12): 1563-1564.
- [8] Ojeda M M. Carbohydrate counting in the acute care setting: development of an educational program based on cognitive load theory [J]. Creat Nurs, 2016, 22 (1): 33-44.
- [9] Bauer R, Gharabaghi A. Estimating cognitive load during self-regulation of brain activity and neurofeedback with therapeutic brain-computer interfaces [J]. Front Behav Neurosci, 2015, 9: 21.
- [10] Gerjets P, Walter C, Rosenstiel W, et al. Cognitive state monitoring and the design of adaptive instruction in digital environments: lessons learned from cognitive workload assessment using a passive brain-computer interface approach [J]. Front Neurosci, 2014, 8: 385.
- [11] 刘潇, 蔡春风, 余立平. 2 型糖尿病患者饮食依从性研究进展 [J]. 中国健康教育, 2019, 35 (6): 538-541.
- [12] 王昕晔, 徐晓红. "知信行" 健康管理模型对防控中老年 2 型糖尿病的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (22): 5566-5568.

• 临床研究 •

桥本氏甲状腺炎差异基因筛选、分析及潜在治疗药物预测

福建省立医院基本外科 (福州 350001) 李华水 谢文峻 林 强 陈雨征¹ 程雪飞 陈梅琴

【摘要】 目的 通过生物信息学技术筛选出桥本氏甲状腺炎 (HT) 差异表达基因, 对差异基因进行分析得出与 HT 发生及发展密切相关的基因, 并通过核心基因预测潜在的 HT 治疗药物。方法 采用 GEO2R 在线工具分析 HT 数据集 GSE6339 和 GSE138198, 获取 HT 差异表达基因。通过 Webgestalt 数据库分析差异表达基因的生物学过程、细胞成分、分子功能及富集的信号通路, 通过 String 数据库构建 HT 差异表达基因蛋白互作相关作用 (PPI) 网络, 通过 Cytoscape 软件 MCC 算法计算出差异基因中的 10 个核心基因, 通过 Genemania 数据库构建核心基因分子互作网络并通过药物-基因相互作用数据库 (DGIdb) 预测 HT 潜在治疗药物。结果 共筛选出 74 个 HT 差异表达基因, 其中上调基因 67 个, 下调基因 7 个, 生物学功能和信号通路富集分析显示差异表达基因主要富集于 T 细胞受体复合物中参与免疫相关信号通路。通过 String 数据库最终得到具 58 个节点、342 条边的 PPI 网络, 检测发现的核心基因间具有共表达、共定位区域, 核心基因主要功能为活化免疫细胞。在药物-基因相互作用数据库中发现了 3 个潜在治疗药物, 分别是希普利珠单抗、阿法赛特、依伐利珠单抗。结论 HT 样本中共有 74 个差异表达基因; 差异表达基因的功能与机体免疫功能相关; 核心基因主要功能为活化免疫细胞; 希普利珠单抗、阿法赛特、依伐利珠单抗是 HT 潜在的治疗药物。

【关键词】 桥本氏甲状腺炎; 生物信息学分析; 差异表达基因; 免疫反应; 潜在治疗药物

【中图分类号】 R581.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2021)04-0018-05

桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是一种以自身甲状腺组织为抗原的自身免疫性疾病, 自身炎症反应导致甲状腺组织破坏, 引起甲状腺相关疾病如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退。本病多见于女性, 发病年龄多分布在 30~50 岁^[1], 该年龄段育龄期妇女出现 HT 对妊娠结局及

后代均产生不良影响如胎儿围产期死亡率增加^[2]。此外, HT 与甲状腺癌发生、发展及复发转移均密切相关^[3]。HT 与其他自身免疫性疾病已成为严重的公共卫生问题, 对于该疾病目前仅能通过药物维持甲状腺功能稳定, 少量病案报道称补充微量元素硒可以减缓病情进展; 但缺乏大宗病例报道证实,

¹ 福建省卫生职业技术学校

第一作者简介: 李华水 (1983-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为甲状腺相关疾病诊治。Email: 170871544@qq.com

通信作者简介: 谢文峻 (1989-), 男, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为甲状腺相关疾病诊治。Email: xiewenjun89@163.com

其可靠性仍待考证^[4]。目前, 仅能通过检测甲状腺抗体水平、甲状腺彩超及术中病理标本综合结果诊断 HT, 仍缺乏有效的 HT 生物标志物, 迫切需要进一步深入研究 HT 发生发展的分子机制, 从而实现 HT 的早发现、诊断、治疗, 以提高治疗效果, 改善患者预后。本研究通过筛选 HT 差异表达基因, 并对差异表达基因进行生物信息学分析, 同时从这些基因中筛选出核心基因并使用这些基因首次预测出可能与 HT 治疗相关的药物, 为 HT 的分子发生机制、临床诊断和药物治疗提供有效的参考。

1 资料与方法

1.1 芯片数据的筛选: 芯片数据的筛选截止至 2021 年 01 月, 以“Hashimoto's thyroiditis, homo sapiens”为关键词从 Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/GEO/>) 搜索目标基因芯片, 经过筛选, 最终选取 GSE6339 和 GSE138198 作为本次研究的目标数据基因芯片。GSE6339 共有 22 例目标样本, 其中 HT 标本 6 例, 健康标本 16 例。GSE138198 共有 16 例目标样本, 其中 HT 标本 13 例, 健康标本 3 例。

1.2 HT 差异表达基因筛选: GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/GEO2R/>) 是一个差异表达基因筛选工具, 通过在筛选页面中根据不同条件进行分组随后单击“Top 250”或“all results”, 得到疾病组和健康组差异分析结果。我们以同时满足以下两个条件: ① $P < 0.05$; ② $|\log_2FC| > 1$, 即差异倍数 (Fold change) $FC > 2$ 或 $FC < -2$, 作为符合条件的基因。

1.3 HT 差异表达基因基因本体 (GO) 功能富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析: 将筛选出的差异表达基因上传至 Webgestalt 数据库 (<http://www.webgestalt.org/>), 进行差异基因 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析主要对差异表达基因进行生物学过程、细胞成分和分子生物学功能进行富集分析, KEEG 主要针对差异表达基因的信号通路进行富集分析。

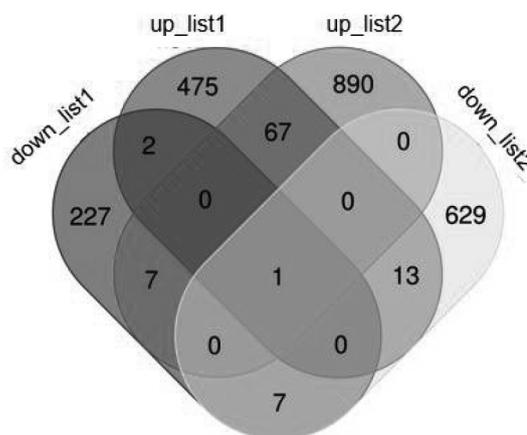
1.4 HT 差异表达基因蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建及核心基因提取: 将所得差异表达基因作为初始基因上传到 String 数据库 (<https://string-db.org/>), 在得到基因互作关系网络图后, 以置信分数 (confidence) > 0.4 为筛选标准, 将符合条件的互作基因关系导入到 Cytoscape 软件进行可视化,

得到 PPI 网络。运用 Cytoscape 的 cytoHubba 插件, 获取排名前 10 位的核心基因。

1.5 HT 潜在治疗药物筛选: 药物-基因相互作用数据库 DGIdb (<http://dgidb.org/>) 是一个整合了来自组织和展示论文、数据库和网络资源的药物-基因相互作用和基因可药性信息的数据库。我们将筛选出的核心基因列表上传到 DGIdb 数据库用来预测作用于 HT 发病相关核心基因的药物以及药物与该基因相互作用得分, 根据得分筛选最佳的潜在治疗药物。

2 结果

2.1 HT 差异表达基因筛选: 按照筛选条件, 得到 GSE6339 和 GSE138198 共有的 74 个表达差异基因, 与正常甲状腺组织相比 HT 患者甲状腺组织中上调基因 67 个, 下调基因 7 个 (图 1)。



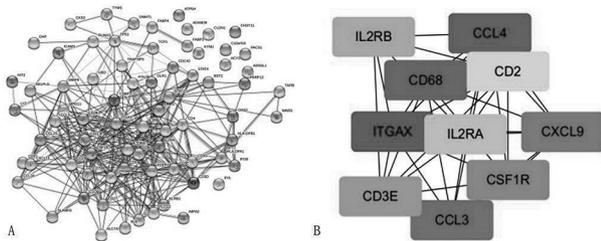
注: up_list1、down_list1 表示 GSE6339 集合中 HT 患者甲状腺组织中上调、下调的差异表达基因, up_list2、down_list2 表示 GSE138198 集合中 HT 患者甲状腺组织中上调、下调的差异表达基因。

图 1 GSE6339 和 GSE138198 共有的 74 个表达差异基因

2.2 HT 差异表达基因 GO 功能富集分析、KEGG 通路富集分析: HT 差异表达基因在生物学过程中主要参与对干扰素- γ 反应、白细胞分化、细胞因子介导的信号通路等; 由细胞组分可知, 这些差异表达基因主要位于 T 细胞复合物受体、细胞膜表面、受体复合物表面等; 从分子功能上看, 这些差异表达基因主要与趋化因子受体结合、趋化因子活性、细胞因子受体结合等功能有关。HT 差异表达基因主要富集于初级免疫缺陷、Th1 和 Th2 细胞分化、造血细胞系、Th17 细胞分化等信号通路。

2.3 HT 差异表达基因的 PPI 网络构建和核心基因

筛选: 差异基因通过 String 数据库计算最终得到具有 58 个节点、342 条边的 PPI 网络 (图 2A), 经过 Cytoscape 的 cytoHubba 插件筛选得到 10 个核心基因 (图 2B), 分别是 ITGAX、CCL4、CD68、CCL3、CXCL9、CSF1R、CD3E、IL2RB、IL2RA、CD2, 均集中于 HT 患者甲状腺组织中高表达基因部分。



注: A 为 HT 差异表达基因的 PPI 网络; B 为 cytoHubba 插件筛选得到 10 个核心基因。

图 2 HT 差异表达基因的 PPI 网络构建和关键基因筛选结果

2.4 HT 潜在治疗药物预测筛选: 根据 PPI 网络中筛选出的 10 个核心基因, 在 DGIdb 数据库中寻找相关潜在药物, 最后搜索发现 8 个基因存在相关药物, CD68 及 CXCL9 未发现相关药物。由 ITGAX 预测到的潜在治疗药物为依法珠单抗; 由 CCL4 预测到的潜在治疗药物为氯膦酸、重组人红细胞生成素; 由 CCL3 预测到的潜在治疗药物为英夫利昔单抗、那瑞替喷; 由 CSF1R 预测到的潜在治疗药物为苹果酸舒尼替尼、CDK4/6 抑制剂 ZOTIRACICLIB、双效脾酪氨酸激酶和 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂 Cerdulatinib 等 64 种; 由 CD3E 预测到的潜在治疗药物为奥昔组单抗、莫罗莫那、博纳吐单抗等 10 种; 由 CD2 预测到的潜在治疗药物为阿法赛特、希普利珠单抗、阿地白介素; 由 IL2RA 预测到的潜在治疗药物为达利珠单抗、伊诺莫单抗、阿地白介素等 29 种; 由基因 IL2RB 预测到的潜在治疗药物为巴利昔单抗、地尼白介素、阿地白介素等 8 种。得分排名前 3 位的药物分别为希普利珠单抗、阿法赛特和依伐利珠单抗。

3 讨论

本次研究通过将 GEO 数据库中的基因芯片 GSE6339 和 GSE138198 数据进行生物信息学分析获得差异表达基因, 并分析这些基因参与的生物学过程、细胞成分、分子功能通路和信号通路, 同时通过构建差异基因 PPI 网络筛选出 10 个核心基因,

对核心基因的潜在药物进行预测, 为 HT 的机制研究及治疗提供了理论依据和研究方向。

ITGAX 通过编码整合素形成细胞特异性补体 4 (CR4)^[5], ITGAX 已被发现是包括系统性红斑狼疮、系统性硬化症在内的多种自身免疫性疾病的候选基因^[6-7], 但是在 HT 中的作用目前没有文献报道。本研究发现, ITGAX 在 HT 甲状腺组织中高表达, 我们推测高表达 ITGAX 可能通过影响中性粒细胞和单核细胞功能从而在 HT 发生发展中起作用。趋化因子具有调节白细胞和其他类型细胞的表达和迁移的能力, 根据肽链 N 端半胱氨酸残基的数量和相对位置的不同, 趋化因子被分类为 4 个亚族: CXC、CC、C 和 CX3C。CCL3、CCL4 可以特异性趋化单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等免疫细胞向靶组织迁移, 还可以刺激效应细胞产生各种炎性因子介导炎性反应。由于 CCL3、CCL4 具有的趋化免疫细胞的作用, 因此, 其与多种免疫性疾病相关^[8]。通过计算基因芯片中差异基因我们发现在 HT 甲状腺组织中 CCL3、CCL4 表达量明显升高, 这与其他学者通过 RT-PCR 技术得出的结果相同^[9]。研究表明, 无论是甲状腺滤泡细胞还是浸润到甲状腺组织的炎性细胞分泌的趋化因子 CXCL9 均可以活化淋巴细胞, 同时还能促进免疫细胞浸润到甲状腺组织, 促进 HT 的发生^[10]。这与我们的研究结果相符。CSF1R 是酪氨酸激酶受体家族成员^[11], 其在单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞中表达量较高, 并且对这些细胞有着重要的调节作用。CSF1R 可以促进单核巨噬细胞的存活, 分化和增殖与多种疾病相关^[12]。此外, CSF1R 可以通过促进 STAT3 磷酸化抑制 HT 患者甲状腺细胞凋亡从而促进疾病发展^[13]。本次实验也发现 CSF1R 在 HT 甲状腺组织中表达升高。IL2RA 在 CD4⁺、CD25⁺ 调节性 T 细胞中高表达, 对免疫稳态和抑制自身免疫反应非常重要^[14]。IL2RB 编码白细胞介素 2 受体亚基, 主要表达于造血系统, 参与激活 T 细胞和 NK 细胞亚群, IL2RA 与 IL2RB 与包括 Graves 病在内的多种免疫性疾病相关^[15]; 但是它们与 HT 的关系目前鲜有报道。本次实验发现两者在 HT 甲状腺组织中表达均升高, 它们可能通过破坏免疫稳态激活免疫相关细胞促进 HT 发生发展。CD2 是在 T 细胞和 NK 细胞表面发现的一种细胞黏附分子, 参与了 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞介导的人类和其他几种哺乳动物细胞免疫的免疫调节^[16]; CD68 是一种高度糖基化的 I 型跨膜糖蛋白,

广泛表达于单核吞噬细胞系的细胞上, 包括巨噬细胞、小神经胶质细胞以及骨髓的树突细胞^[17]; T 细胞表面糖蛋白 CD3ε 链, 是一种 I 型膜蛋白, CD3E 参与形成 T 细胞受体-CD3 复合物。该复合物的在与配体结合时发生结构改变, 这对 T 细胞的活化很重要^[18]。目前关于上述蛋白在 HT 中也鲜有研究。本次实验发现这些基因在 HT 甲状腺组织中均升高, 我们推测高表达这些基因可能通过调控免疫相关 T 细胞、巨噬细胞的功能影响 HT 的发生和发展。

探索控制 HT 进展的药物有助于改善 HT 患者的预后。通过 10 个核心基因我们共发现 118 种化学物质, 其中选择得分前 3 位的化合物为我们选定的候选药物。希普利珠单抗和阿法赛特是人源化抗 CD2 单克隆抗体, 前者已被用于造血细胞移植和肾-骨髓联合移植诱导耐受^[19], 后者已广泛用于治疗慢性银屑病^[20]。ITGAX 抑制剂依伐利珠单抗广泛用于治疗慢性银屑病^[21]。但是, 这几个药物是否对 HT 有效, 目前还需要更多的研究来证实这些发现。

由于本次研究仅从 GEO 数据库中的数据进行筛选, 因此得出的实验结果具有一定局限性。本课题组希望在后续的研究中能够完善这方面工作。

总之, 笔者从 GEO 数据库中获得 HT 相关数据集, 基于 GEO2R 分析从数据集中筛选出具有 74 个明显差异表达基因; 对差异基因进行 GO、KEGG 富集分析及基因间相互作用分析, 发现这些基因与免疫反应均密切相关; 通过这些基因筛选出 10 个核心基因 (ITGAX、CCL4、CD68、CCL3、CXCL9、CSF1R、CD3E、IL2RB、IL2RA、CD2), 并使用这些基因预测出 3 种 HT 潜在治疗药物 (希普利珠单抗、阿法赛特和依伐利珠单抗)。本研究为 HT 的发病机制、早期诊断和临床药物治疗提供了有价值的参考依据。

参考文献

- [1] Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies [J]. *Ann Clin Biochem*, 2006, 43 (Pt 3): 173-183.
- [2] Zhang Y, Wang H, Pan X, et al. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4): e0175708.
- [3] Ferrari S M, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 135-146.
- [4] Winther K H, Papini E, Attanasio R, et al. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Hashimoto's Thyroiditis [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9 (2): 99-105.
- [5] Fagerholm S C, MacPherson M, James M J, et al. The CD11b-integrin (ITGAM) and systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2013, 22 (7): 657-663.
- [6] Hom G, Graham R R, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (9): 900-909.
- [7] Anaya J M, Kim-Howard X, Prahalad S, et al. Evaluation of genetic association between an ITGAM non-synonymous SNP (rs1143679) and multiple autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11 (4): 276-280.
- [8] Malesiński R, Bakunowicz-tazarczyk A, Wysocka J. The role of chemokines CCL3/MIP-1 alfa and CCL4/MIP-1 beta in pathogenesis of dry eye syndrome [J]. *Klin Oczna*, 2008, 110 (7-9): 277-279.
- [9] Ferrer-Francesch X, Caro P, Alcalde L, et al. One-tube-PCR technique for CCL2, CCL3, CCL4 and CCL5 applied to fine needle aspiration biopsies shows different profiles in autoimmune and non-autoimmune thyroid disorders [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29 (4): 342-349.
- [10] Rotondi M, Chiovato L. The chemokine system as a therapeutic target in autoimmune thyroid diseases: a focus on the interferon- γ inducible chemokines and their receptor [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (29): 3202-3216.
- [11] Foucher E D, Blanchard S, Preisser L, et al. IL-34- and M-CSF-induced macrophages switch memory T cells into Th17 cells via membrane IL-1 α [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45 (4): 1092-1102.
- [12] Hutchinson J A, Riquelme P, Sawitzki B, et al. Cutting Edge: Immunological consequences and trafficking of human regulatory macrophages administered to renal transplant recipients [J]. *J Immunol*, 2011, 187 (5): 2072-2078.
- [13] Wang S, Liu Y, Zhao N, et al. IL-34 Expression Is Reduced in Hashimoto's Thyroiditis and Associated With Thyrocyte Apoptosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 629.
- [14] Burchill M A, Yang J, Vang K B, et al. Interleukin-2 receptor signaling in regulatory T cell development and homeostasis [J]. *Immunol Lett*, 2007, 114 (1): 1-8.
- [15] Kyrgios I, Fragou A, Kotanidou E P, et al. DNA methylation analysis within the IL2RA gene promoter in youth with autoimmune thyroid disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50 (3): e13199.
- [16] Shao T, Shi W, Zheng J Y, et al. Costimulatory function of Cd58/Cd2 interaction in adaptive humoral immunity in a Zebrafish model [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1204.
- [17] Greaves D R, Gordon S. Macrophage-specific gene expression: current paradigms and future challenges [J]. *Int J Hematol*, 2002, 76 (1): 6-15.
- [18] Ngoenkam J, Schamel W W, Pongcharoen S. Selected signaling proteins recruited to the T-cell receptor-CD3 complex [J]. *Immunology*, 2018, 153 (1): 42-50.

- [19] Podestà M A, Binder C, Sellberg F, et al. Siplizumab selectively depletes effector memory T cells and promotes a relative expansion of alloreactive regulatory T cells in vitro [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20 (1): 88-100.
- [20] Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12 (12): CD011535.
- [21] Hsu S H, Tsai T F. Evolution of the inclusion/exclusion criteria and primary endpoints in pivotal trials of biologics and small oral molecules for the treatment of psoriasis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13 (3): 211-232.

• 临床研究 •

阿奇霉素联合氨溴索静脉用药治疗小儿支原体肺炎有效性及安全性的 Meta 分析

福建省厦门市儿童医院 (厦门 361000) 王咏梅 郑显达¹ 王琼瑜 邱倩瑛

【摘要】 目的 系统评价阿奇霉素联合氨溴索静脉用药治疗小儿支原体肺炎的有效性及其安全性。方法 检索符合纳入和排除标准的阿奇霉素联合氨溴索静脉用药治疗小儿支原体肺炎的临床随机对照试验研究 (RCT), 进行筛选、数据提取、文献质量评价, 对纳入研究进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 个 RCTs, 913 例患儿。Meta 分析结果显示, 与单纯用阿奇霉素静滴治疗组相比, 阿奇霉素联合氨溴索注射液治疗儿童支原体肺炎的总有效率更高, 退热时间、止咳时间、肺部啰音消失时间及住院时间更短, CD3⁺ 水平、CD4⁺ 水平、CD8⁺ 比例改善较明显, 且未增加不良反应的发生。结论 阿奇霉素联合氨溴索静脉用药治疗小儿支原体肺炎的有效性优于单纯用阿奇霉素静滴治疗, 且未增加不良反应发生率。

【关键词】 支原体肺炎; 阿奇霉素; 氨溴索; 儿童; Meta 分析

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2021)04-0022-07

支原体肺炎 (mycoplasma pneumonia, MPP) 是儿童期多发的下呼吸道感染性疾病, 占住院患儿社区获得性肺炎的 10%~40%^[1-2]。MPP 好发于学龄期儿童, 临床常表现为发热、咳嗽、喘息等, 重症患儿可合并肺不张、胸腔积液、气胸、纵隔气肿等^[3]。第二代大环内酯类抗菌药物阿奇霉素 (azithromycin, AZM) 是儿童 MPP 治疗的首选用药。祛痰药氨溴索 (Ambroxol, ABX) 是 MPP 治疗中常用的辅助药物。多个研究表明阿奇霉素与氨溴索联合用药在儿童 MPP 的治疗中有协同作用, 但尚缺乏较系统的 Meta 分析对其进行评价。本研究通过对阿奇霉素与氨溴索联合治疗儿童 MPP 的有效性及其安全性进行 Meta 分析, 为本方案在临床中的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准: 1) 临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); 2) 研究对象: 支原体肺炎患儿 (0~18 岁), 诊断标准参考《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》^[3]; 3) 干预措施: 对照组 (control group) 采用注射用阿奇霉

素静脉给药以及常规治疗, 实验组 (experimental group) 方案为在对照组基础上加用盐酸氨溴索注射液静滴治疗; 4) 疗效评价主要结局指标包括: 总有效率 (痊愈率+显效率+有效率)、退热时间、止咳时间、肺部啰音消失时间、住院时间、治疗后免疫水平 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、不良反应发生率。

1.2 排除标准: 1) 病例对照研究、横断面研究、队列研究; 2) 动物实验研究、个案研究、综述、社论、述评、原始研究的延伸研究; 3) 虽为临床对照研究, 但并非随机分组, 或者是非同期临床对照研究或自身前后研究; 4) 重复发表的文献; 5) 不能获取全文或缺乏主要结局指标的研究; 6) 病例脱落率大于 20% 的研究; 7) 纳入患儿合并其他疾病; 8) 联合使用其他药物治疗; 9) 非静脉注射给药。

1.3 检索策略: 计算机检索 CNKI、Wanfang Data、VIP、PubMed、EMbase 及 the Cochrane Library 数据库, 发表时间为建库至 2019 年 12 月 31 日。中文检索词为“阿奇霉素”“氨溴索”“支原

¹ 厦门大学附属第一医院