

中图分类号: R97; R562.21 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0021-10
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.006



国内外儿童毛细支气管炎指南质量评价及治疗意见对比研究*

罗杰烽^{1,2,3}, 潘相丞^{1,2,3}, 杨梦婷^{1,2,3}, 曾力楠^{1,2,3}, 刘丹^{1,2,3}, 刘峥^{1,2,3}, 陈婷¹,
贾知军^{1,2,3}, 成果³, 张伶俐^{1,2,3,4△}

(1. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041; 2. 国家药品监督管理局药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室, 四川 成都 610041; 3. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041; 4. 四川大学华西医院中国循证医学中心, 四川 成都 610041)

摘要:目的 为我国制订高质量的儿童毛细支气管炎循证指南提供参考。方法 计算机检索 Embase、Medline、万方、中国知网、维普等数据库及国内外相关指南网站, 纳入儿童毛细支气管炎治疗相关指南, 检索时限为各数据库自建库起至2021年5月21日。使用 AGREE II 工具独立评估指南的方法学质量, 并比较国内外指南推荐意见的差异。结果 共纳入28篇指南, 其中国内9篇, 国外19篇。我国指南各领域 AGREE II 平均评分均低于国外指南, 得分率较低的领域为严谨性[(30.33 ± 0.13)%]、适用性[(18.98 ± 0.07)%]和独立性[(3.70 ± 0.09)%]。中外指南的非药物治疗推荐意见基本一致, 但药物治疗选择(如糖皮质激素、雾化干扰素和肾上腺素)及用药时机存在较大差异。结论 我国儿童毛细支气管炎指南的方法学质量较低, 在药物治疗方面与国外指南差异较大。且干扰素雾化、中成药和表面活性剂对毛细支气管炎的疗效需要更多大样本、高质量的研究证实。此外, 我国应尽快制订高质量的循证指南, 为临床实践提供参考。

关键词: 循证指南; 儿童; 毛细支气管炎; AGREE II 工具; 系统评价

Comparison Study of Quality Evaluation and Treatment Recommendations of Domestic and Foreign Guidelines for Pediatric Bronchiolitis

LUO Jiefeng^{1,2,3}, PAN Xiangcheng^{1,2,3}, YANG Mengting^{1,2,3}, ZENG Linan^{1,2,3}, LIU Dan^{1,2,3}, LIU Zheng^{1,2,3}, CHEN Ting¹, JIA Zhijun^{1,2,3},
CHENG Guo³, ZHANG Lingli^{1,2,3,4}

(1. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. NMPA Key Laboratory for Technical Research on Drug Products in Vitro and in Vivo Correlation, Chengdu, Sichuan, China 610041; 3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan, China 610041; 4. Chinese Evidence - Based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the formulation of high - quality evidence - based guidelines for pediatric bronchiolitis in China. **Methods** Relevant guidelines for pediatric bronchiolitis in the Embase, Medline, WanFang, CNKI, VIP databases, domestic and foreign related guideline websites from the inception of each database to May 21, 2021 were searched. The methodological quality of the guidelines was independently evaluated by the AGREE II tool, and the differences in recommendations between domestic and foreign guidelines were compared. **Results** A total of twenty - eight guidelines were included, of which nine were domestic and nineteen were foreign. The average AGREE II score in various domains of Chinese guidelines was lower than that of foreign guidelines. The domains with low score rate in Chinese guidelines were rigorousness [(30.33 ± 0.13)%], applicability [(18.98 ± 0.07)%] and independence [(3.70 ± 0.09)%]. The non - drug treatment recommendations in Chinese and foreign guidelines were generally consistent, but there were obvious differences in drug treatment selection (such as glucocorticoids, aerosolized interferon and adrenaline) and medication timing. **Conclusion** The methodological quality of Chinese guidelines for pediatric bronchiolitis is relatively low, and there are great differences in drug treatment compared to foreign guidelines. The efficacy of aerosolized interferon, Chinese patent medicines and surfactant on bronchiolitis needs more high - quality researches with large samples to confirm. In addition, we should formulate high - quality evidence - based guidelines as soon as possible to provide a reference for clinical practice.

Key words: evidence - based guideline; pediatric; bronchiolitis; AGREE II tool; systematic review

* 基金项目: 国家卫生健康委员会医疗管理服务指导中心委托课题[2022047]。

第一作者: 罗杰烽, 男, 硕士研究生, 药师, 研究方向为循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践, (电子信箱) 1147740650@qq.com。

△通信作者: 张伶俐, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践, (电子信箱) zhanglingli@scu.edu.cn。

毛细支气管炎好发于2岁以内(尤其是2~6月龄)儿童。婴儿出生后第1年内发病率约为11%,且其发病率和住院率持续升高^[1-3],给婴幼儿带来沉重的疾病负担,且不同国家(甚至不同医疗机构)对毛细支气管炎的治疗差异均较大^[4-5]。我国相当一部分医疗机构治疗该病存在常规应用糖皮质激素、支气管扩张剂、抗生素及抗病毒药物等情况^[6-9]。其中前两类药物平均使用率分别为98%和76%,远高于国外的20%和42%^[10-14],但这些药物的使用往往缺乏高质量临床证据支持^[15]。为规范该病的治疗,许多国家和机构均发布了相应指南,但受其制订方法、受众、涉及患者人群的不同及潜在的利益冲突等因素影响,指南的方法学质量和推荐意见可能存在较大差异^[16-18]。这可能给临床医师造成困惑,从而降低指南推荐建议被执行的可能性,造成治疗结果的差异^[19]。有研究认为,《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)》存在推荐意见模糊、制订流程欠规范等问题,且其中部分推荐意见与国外指南存在差异^[20],但其并未进行系统对比。在此,拟通过系统评价对比国内外指南的差异(包括质量和推荐意见两方面),为我国制订高质量的儿童毛细支气管炎循证指南提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Embase、Medline数据库,以及国内外指南网站[包括国际指南协作网(GIN)、世界卫生组织(WHO)、英国国家卫生和临床优化研究所(NICE)、苏格兰校际指南网(SIGN)、澳大利亚临床指南网(ACPG)、新西兰临床实践指南网站(NZGG)、加拿大医学会临床实践指南信息库(CPG Infobase)、美国儿科学会(AAP)、加拿大儿科学会(CPS)、中华医学会儿科学分会(CMA)、欧洲呼吸学会(ERS)、Trip Database、医脉通指南网(medlive.cn)]。另外还检索国际实践指南注册平台,以纳入尚未正式发布的指南。检索时限为各数据库自建库起至2021年5月21日,使用自由词结合主题词的方式进行检索,其中中文检索词包括“毛细支气管炎”“指南”“共识”“儿童”“幼儿”等,英文检索词包括“bronchiolitis”“consensus”“guideline”“child”“paediatric”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:文献类型为指南(包括临床实践指南、专家共识、专家建议等);提出了毛细支气管炎的治疗建议;目标人群为确诊毛细支气管炎的婴幼儿。

排除标准:已发表更新版(或已修订但未发布)指南的旧版指南;非中文/英文指南;非完整版指南(如简

化版);毛细支气管炎导致的其他疾病或表现(如咳嗽);会议论文、学位论文。

1.3 文献筛选和数据提取

由2名研究者先根据文献标题和摘要进行初筛,然后详细阅读全文进行复筛。使用事先设计的数据提取表提取文献的标题、机构所在国家、发表年份、指南类型、作者/机构、是否为循证指南(定义为经过系统地检索证据且报告了推荐意见形成的方法,并给出明确推荐意见和证据等级的指南)、证据分级工具、指南更新情况、适用人群和目标人群、推荐意见等。如存在分歧,先由2名研究者协商解决,若仍无法达成一致,则由第3名研究者协助裁定。

1.4 文献评价

文献质量:使用AGREE II工具(共包括6个领域、23个条目)对纳入的国内外指南进行质量评价^[21-23]。其中,领域1为范围和目的(3个条目),领域2为制订指南的参与人员(3个条目),领域3为制订的严谨性(8个条目),领域4为清晰性与可读性(3个条目),领域5为适用性(4个条目),领域6为编撰的独立性(2个条目)。每个条目评分范围为1~7分。每篇指南各领域最终得分率=(实际分-最低分)/(最高分-最低分)×100%。预试验中组内相关系数(ICC)值>0.75(一致性较好)方可进行正式试验。

推荐意见:将纳入指南中对治疗毛细支气管炎的推荐意见划分为推荐(常规)使用,个别情况(特殊群体、部分给药方式)可使用,证据不足/存在矛盾(即尚无定论),不推荐(包括不推荐、禁用或无证据支持)、未提及这5种情况。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索得指南1116篇,经初筛、查重、复筛,最终纳入28篇。筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本信息

共纳入指南28篇^[24-51],其中国内9篇^[43-51],国外19篇^[24-42];循证指南10篇^[26,28,32,35-40,47],非循证指南18篇^[24-25,27,29-31,33-34,41-46,48-51]。19篇国外指南中,澳大利亚5篇,新西兰、美国、英国各2篇,马来西亚、瑞士、南非、西班牙、意大利、加拿大、芬兰、日本、沙特各1篇(其中1篇为澳大利亚与新西兰联合发布),发表时间为1993年至2020年。其中提及诊断、治疗和预防11篇(39.29%),提及诊断和治疗7篇(25.00%),仅提及治疗10篇(35.71%)。详见表1和表2。

2.3 文献质量

2.3.1 总体情况

国外指南在AGREE II评价6个领域的平均得分总

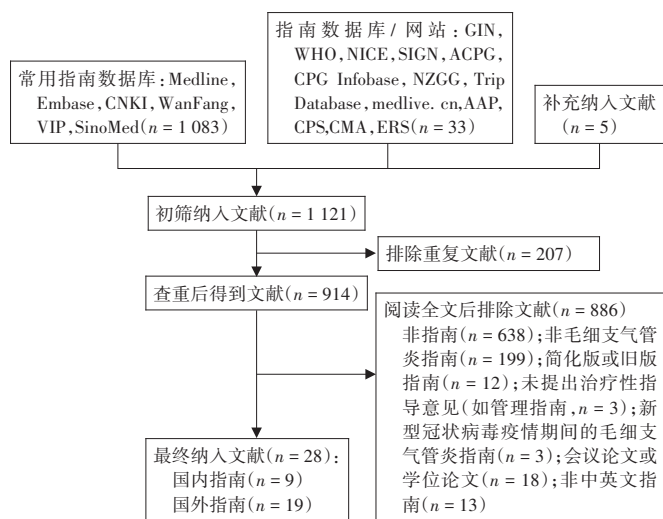


图1 指南筛选流程

Fig. 1 Flowchart of guideline screening

体均高于国内指南,国内指南平均得分较低的领域为严谨性、适用性及独立性,详见表3。

2.3.2 各领域情况

范围和目的:国内指南得分普遍较低(仅1篇^[50]较高);国外指南得分较高的为新西兰^[26]、美国^[30,35]的3篇指南。得分较低指南存在的问题为目的描述笼统或未提及指南的适用人群,对指南涵盖问题的描述也较模糊。

参与人员:国内指南中得分最高的1篇^[51]列出了所有作者的详细信息,且明确规定指南使用者为儿科

临床医师,但未考虑目标人群(患者和公众,下同)的观点和选择意愿;国外指南中得分最高的1篇^[42]列出了所有作者的名字及单位,明确将患儿及其父母的观点纳入决策,且明确使用对象为医护人员。其他指南存在的主要问题为未考虑目标人群的观点和选择意愿或使用对象不明确。

严谨性:国内指南中得分最高的1篇^[47]为循证指南,其详细描述了指南检索的数据库、检索时间及形成推荐意见的过程,并使用全球支气管哮喘防治创议(GINA)标准对证据进行分级,但未描述是否送外审及是否会更新;国外指南中得分最高的1篇^[30]基于证据制订,详细描述了数据库、检索词及检索时间,并清晰定义了文献的纳入标准和排除标准,专家在最佳证据、患者和家庭偏好及临床专业知识指导下,协商一致制订该指南,且表明在指南制订5年后将重新评估其有效性,并做相应更新,不足之处在于未明确使用的证据分级工具。其他指南存在的主要问题为非循证制订,在证据的检索、选择证据的标准、描述证据的强度及形成推荐意见的方法等条目上得分较低。

清晰性:国内指南中得分最高的1篇^[50]对推荐意见的描述清晰,且推荐意见在指南中易识别,方便临床实践;国外指南中得分最高的1篇^[35]详细描述了推荐意见的使用环境及适用人群,明确列出了毛细支气管炎的筛查、诊断、治疗管理、预防等方面不同的选择,且在文首列出推荐意见,方便临床实践。其他指南存在的

表1 纳入的国内指南基本信息

Tab. 1 Basic information of included domestic guidelines

题目	机构/作者	年份	国家	是否更新	是否循证指南	适用人群	指南性质	使用对象
《白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识》 ^[47]	中华医学会	2016	中国	否	是		治疗	
<i>Clinical Guidelines on the Management of Acute Bronchiolitis</i> ^[50]	香港儿科学会	2005	中国(香港)	否	否	<24月龄患儿	诊断、治疗	儿科医师
《儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识》 ^[43]	洪建国等	2012	中国	否	否		治疗	
《毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)》 ^[44]	中华医学会	2014	中国	否	否	<1岁、首次喘息发作的毛细支气管炎患儿	诊断、治疗、预防	
《支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识》 ^[45]	申昆玲等	2015	中国	否	否		治疗	临床医师
《重组干扰素α-1b在儿科的临床应用专家共识》 ^[46]	申昆玲等	2015	中国	否	否		治疗	
《α干扰素在儿科临床合理应用专家共识》 ^[51]	申昆玲等	2018	中国	否	否		治疗	儿科临床医师
《儿童常见喘息性疾病病原微生物药物合理应用专家共识》 ^[48]	中国医师协会	2020	中国	否	否		治疗	儿科医师(尤其是基层医院)
《抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南》 ^[49]	中国医院协会	2020	中国	否	否		治疗	医院管理者、药学工作者及儿科医护人员

表2 纳入的国外指南基本信息

Tab.2 Basic information of included foreign guidelines

题目	机构/作者	年份	国家	是否更新	是否循证指南	适用人群	指南性质	使用对象
Wheeze and chest infection in infants under 1 years ^[26]	新西兰儿科学会	2005	新西兰	否	是	1~12月龄下呼吸道感染、肺炎、细支气管炎和持续、复发性喘息患儿	诊断、治疗、预防	卫生技术人员、消费者
Bronchiolitis in children: A national clinical guideline ^[28]	苏格兰校际指南网络 (SIGN)	2006	英国	是	是	<12月龄患儿	诊断、治疗、预防	保健专业人员、父母、照顾者及保健管理者和决策者
Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis ^[32]	西班牙儿科学会	2010	西班牙	否	是	<24月龄下呼吸道(支气管和细支气管)首次发炎患儿	诊断、治疗、预防	医疗保健专业人员、照顾者
Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis ^[35]	美国儿科学会	2014	美国	是	是	1~23月龄患儿	诊断、治疗、预防	儿科医师、家庭医生、急诊医学专家、住院医师、执业护士和医师助理
Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children ^[36]	芬兰儿科学会	2015	芬兰	是	是		治疗	
Bronchiolitis in children: diagnosis and management ^[37]	英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)	2015	英国	是	是	<2岁毛细支气管炎患儿	诊断、治疗	保健专业人士、患儿父母或护理人员
JAID/ JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases ^[38]	日本传染病学会	2016	日本	否	是	下呼吸道感染患者	治疗	全体医师
AUSTRALASIAN BRONCHIOLITIS GUIDELINE ^[39]	急诊儿科研究国际合作组织	2016	澳大利亚	否	是	澳大利亚急诊科或普通儿科病房细支气管炎患儿(0~12月龄)	诊断、治疗	澳大利亚、新西兰医院住院病房和急诊科员工
Bronchiolitis in children: The Saudi initiative of bronchiolitis diagnosis, management, and prevention (SIBRO) ^[40]	沙特小儿肺病学会	2018	沙特	否	是	<2岁患儿(特别关注重症)	诊断、治疗、预防	儿科医师和全科医师
Clinical Practice Guidelines on Pneumonia and Respiratory Tract Infections in Children ^[25]	马来西亚儿科协会	2001	马来西亚	否	否		诊断、治疗、预防	临床医师
Evidence based guideline for the management of bronchiolitis ^[29]	澳大利亚皇家全科医学院	2008	澳大利亚	否	否	医院急诊科或全科就诊毛细支气管炎患儿	诊断、治疗、预防	
Evidence - Based Care Guideline Management of first time episode Bronchiolitis in infants less than 1 year of age ^[30]	辛辛那提儿童医院	2010	美国	是	否	年龄<1岁,首次出现毛细支气管炎并有典型临床表现和病程的患儿	诊断、治疗、预防	患者/家属、护理人员、医师
South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children ^[31]	南非胸科学会	2010	南非	否	否		诊断、治疗、预防	
Bronchiolitis in Children ^[41]	南澳儿童和青少年健康实践社区	2018	澳大利亚	是	否	0~12月龄毛细支气管炎患儿	诊断、治疗	初级保健、地方、区域、综合的三级医院工作的医务人员、护理人员
Infants and Children - Acute Management of Bronchiolitis ^[42]	新南威尔士州卫生部	2018	澳大利亚	是	否	0~12月龄疑似毛细支气管炎住院患儿	诊断、治疗	急诊科、内科、临床医师、护理人员
Management of acute bronchiolitis ^[24]	澳大利亚和新西兰胸科学会	1993	澳大利亚和新西兰	否	否		诊断、治疗	
Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood ^[27]	瑞士小儿肺病学小组	2005	瑞士	否	否		治疗	
Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood ^[27]	意大利科学儿科协会	2014	意大利	否	否	高危儿童群体	诊断、治疗、预防	儿科医师、护士及医疗保健提供者
Inter - society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants ^[33]	加拿大儿科学会	2014	加拿大	是	否	一般健康且≤2岁毛细支气管炎患儿	诊断、治疗	

表3 国内外儿童毛细支气管炎指南AGREE II评分得分率(%)

Tab. 3 AGREE II score rate of domestic and foreign guidelines for pediatric bronchiolitis (%)

指南类别	范围和目的		参与人员		严谨性		清晰性与可读性		适用性		独立性	
	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
国内指南	36.11~97.22	54.94±0.19	27.78~66.67	48.77±0.11	17.71~55.21	30.33±0.13	13.89~97.22	47.53±0.18	6.25~29.17	18.98±0.07	0~29.17	3.70±0.09
国外指南	19.44~97.22	74.12±0.24	5.56~100.00	63.74±0.31	4.17~89.58	48.36±0.25	52.78~100.00	78.66±0.11	18.75~95.83	49.78±0.16	0~100.00	28.95±0.32

主要问题为未将指南的推荐意见突出显示或分类汇总,增加了临床使用的困难度。

适用性:国内指南得分普遍偏低,其中得分最高的1篇^[43]也仅是在推荐意见中涉及药品或医疗器械的价格,但未提及其他相关条目;国外指南中得分最高的1篇^[37]则列出了在临床实践时的优先项目,探讨了预防毛细支气管炎帕利珠单抗的费用,并在附件中列出指南应用时的促进和阻碍因素。除此2篇外,其他指南存在的问题主要为未描述指南应用时的促进及阻碍因素及应用推荐意见的工具,且未考虑相关费用及医疗资源等问题。

独立性:国内外指南得分均最低的领域。国内指南中仅1篇^[49]指出所有作者均声明不存在利益冲突,但未描述是否受到赞助单位的观点影响,7篇指南^[43-44,46-48,50-51]无利益冲突相关描述,1篇指南^[45]不完全提及;国外指南中1篇^[30]获得满分,其余18篇指南存在的主要问题为未明确其制订过程是否受外部资金干扰及所有作者的利益相关问题,其中7篇指南^[24,26-27,34,36,41-42]无独立性相关描述。

2.4 推荐意见的异同

2.4.1 总体情况

国内外指南在药物治疗方面存在较多差异,其中推荐意见差异较大的有糖皮质激素、重组人干扰素、肾上腺素;在非药物治疗方面的建议大体一致,但在清理呼吸道和高渗盐水(雾化给药)上的推荐意见仍有差异。相对而言,国外指南更关注非药物治疗。各使用情形占比情况见图2、图3。

2.4.2 药物治疗

糖皮质激素:国内指南有3篇^[43-44,50]提及,均认为仅病情严重患儿可考虑使用,其中2篇指南^[43-44]推荐雾化吸入给药;国外指南有18篇^[24-37,39-42]提及,除1篇^[25]不推荐吸入使用糖皮质激素但认为全身性糖皮质激素可能使患儿受益,1篇^[27]认为既往存在支气管高反应性的患儿可考虑使用外,其余16篇指南均不推荐使用(局部或全身)。

抗菌药物:国内指南有3篇^[44,50-51]提及,其中1篇^[50]认为尚无证据支持使用,另2篇^[44,51]认为在不能排除细菌感染的情况下可用;国外指南有17篇^[25-35,37-42]提及,其中9篇^[25,29-35,40]认为仅当确定合并细菌感染时

可考虑使用,另8篇^[26-28,37-39,41-42]均不推荐使用。

抗病毒药物:1)利巴韦林。国内指南有2篇^[44,50]提及且均不推荐使用(全身性使用或雾化给药);国外指南有10篇^[24-25,27-29,31-34,40]提及,其中1篇^[24]认为该药作用尚不清晰,4篇^[32-34,40]认为仅在病情严重、免疫功能低下或既往疾病等特殊情况下可考虑使用,其余5篇^[25,27-29,31]均不推荐。2)重组人干扰素。国内指南有5篇^[46,48-51]提及,其中2篇^[48,50]目前暂无证据支持使用,另3篇均推荐使用。国外指南均未提及可使用。

肾上腺素:国内指南有2篇^[43,50]提及,认为病情较重或门诊评估后的患儿可考虑使用;国外指南有16篇^[26-37,39-42]提及,其中1篇^[33]认为(雾化给药)可降低住院率,1篇^[34]认为相关研究仍存在矛盾,2篇^[30-31]认为可对特定(如缺氧、过敏、哮喘或有特应性疾病家族史)患儿使用,其余12篇均不建议使用。

白三烯受体拮抗剂:国内指南仅1篇^[47]提及,且推荐使用孟鲁司特;国外指南有8篇^[26,28,30-33,37,40]提及,其中2篇^[26,28]认为孟鲁司特的研究证据不足,其余6篇均认为使用无效果。

抗胆碱能药物:国内指南有4篇^[43-45,50]提及,其中1篇^[50]不推荐使用,1篇^[43]认为尚无证据支持使用该类药物,但由于国内已有较多的临床应用经验,因此必要时可酌情添加(个别情况可使用);2篇^[44-45]认为仅当有过敏性疾病、家族病史或病情严重患儿可考虑使用。国外指南有10篇^[24-29,31-32,37,40]提及,其中3篇^[27,31-32]认为可给特殊患儿(如支气管高反应性、缺氧及对治疗性测试有临床反应)使用,其余7篇均不推荐使用。

β₂受体激动剂:国内指南有4篇^[43-45,50]提及,其中1篇^[50]认为暂无足够证据支持使用,1篇^[43]推荐使用,另2篇^[44-45]认为仅当有过敏性疾病、家族病史或病情严重患儿可考虑使用。国外指南有18篇^[24-37,39-42]提及,其中2篇^[24-25]认为现有研究证据间存在矛盾,5篇^[30-33,40]认为可对特殊患儿(如对测试性治疗有临床反应、缺氧或有过敏、哮喘或特应性疾病家族史)使用,其余11篇均不推荐使用。

表面活性物质:国内指南仅1篇^[50]提及,建议严重急性毛细支气管炎伴呼吸衰竭时可考虑使用外源性表面活性物质;国外文献有2篇^[32,40]提及,均认为现有研究证据不足。

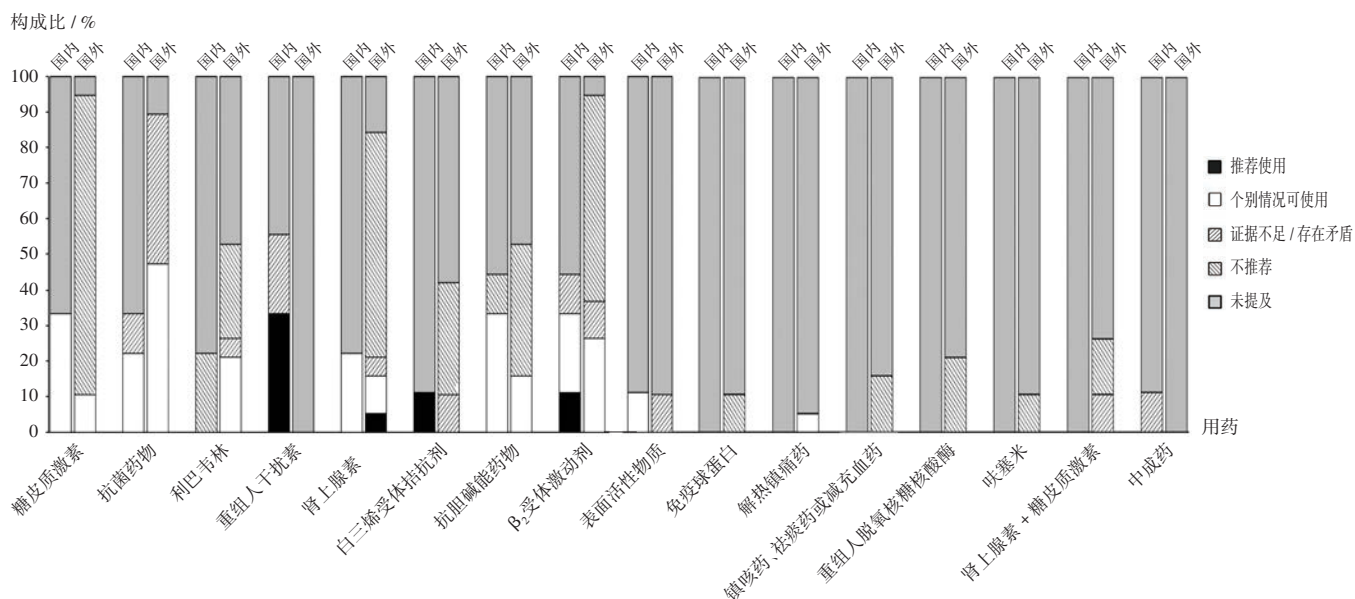


图2 药物治疗的国内外指南推荐差异

Fig. 2 Differences in drug treatment recommendations of domestic and foreign guidelines

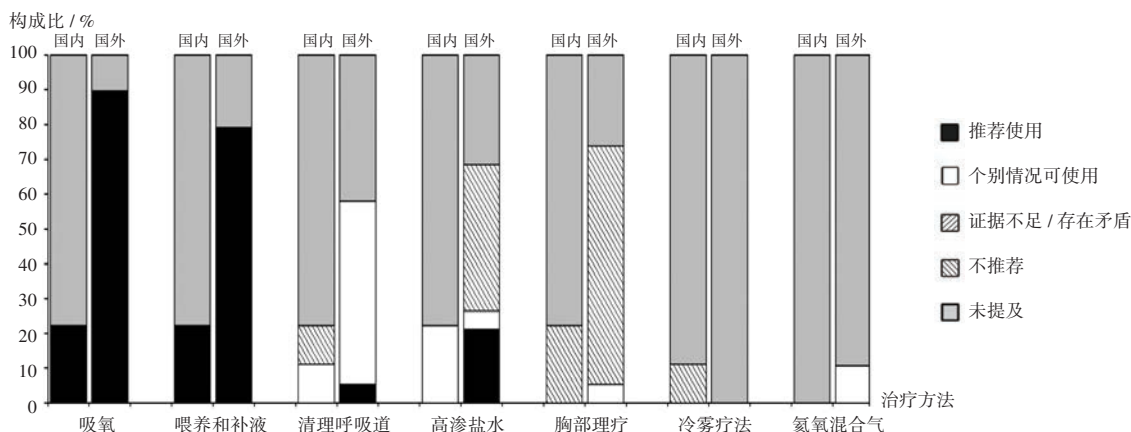


图3 非药物治疗的国内外指南推荐差异

Fig. 3 Differences in non - drug treatment recommendations of domestic and foreign guidelines

免疫球蛋白:国内指南均未提及;国外指南有2篇^[29-30]提及,均不推荐使用。

解热镇痛药:国内指南均未提及;国外指南中,1篇^[29]推荐在仔细考虑并排除其他引起发热、烦躁和疼痛的潜在原因后可使用对乙酰氨基酚或布洛芬治疗,降低体温,减少烦躁。

镇咳药、祛痰药或减充血药:国内指南均未提及;国外指南有3篇^[29-30,32]提及,均不推荐使用。

重组人脱氧核糖核酸酶(DNase):国内指南均未提及;国外指南有4篇^[30,32-33,40]提及,均不推荐使用。

利尿剂(吸入呋塞米):国内指南均未提及吸入呋塞米;国外指南有2篇^[32-33]提及,均不推荐使用。

肾上腺素+糖皮质激素:国内指南均未提及;国外指南有5篇^[33-34,37,39,41]提及,其中2篇^[33-34]认为虽然该联合疗法可能使患儿受益,但仍需进一步研究,

另3篇^[37,39,41]均不推荐使用。

中成药:国内指南仅1篇^[50]认为双黄连在一项随机对照试验中显示治疗有益,疗效值得进一步研究;国外指南均未提及。

2.4.3 非药物治疗

吸氧:国内指南仅2篇^[44,50]提及,其中1篇^[50]指出应提供加热、加湿的氧气,1篇^[44]指出血氧饱和度持续低于88%(睡眠时)或90%(清醒时)使用;国外指南有17篇^[24-35,37,39-42]提及,均指出是治疗的基础,但不同指南关于给予吸氧治疗的动脉血氧饱和度(SaO₂)指征从90%~92%不等。

喂养和补液:国内指南仅2篇^[44,50]提及,均指出对可正常进食患儿应口服喂养,若患儿病情严重或易误吸时则可考虑使用鼻胃管摄入或予静脉营养;国外指南有15篇^[24-29,32-35,37,39-42]提及,均认为在患儿病情

不严重或无误吸风险时可予口服补液,反之应通过鼻胃管摄入或予静脉营养,其中5篇^[25-26,33-34,40]建议小剂量、频繁补液,3篇^[24-25,42]提出补液的输液量,但结果不一。

清理呼吸道:国内指南仅2篇^[44,50]提及,其中1篇^[50]不建议进行,1篇^[44]建议给氧前先吸痰清理气道;国外指南有11篇^[26,28-30,32,34,37,39-42]提及,其中1篇^[29]建议试用鼻吸,10篇^[26,28,30,32,34,37,39-42]仅建议在患儿有以下指征(喂食前,鼻塞,吸入治疗前,呼吸窘迫,喂养困难)时进行浅部的鼻吸,且分别有2篇^[30,32]及5篇^[26,29,39-41]建议在鼻吸前或喂养前使用生理盐水滴鼻。

高渗盐水(雾化给药):国内指南仅2篇^[43-44]提及,且均推荐使用3%的高渗盐水雾化治疗,但均仅建议非哮喘住院患儿在严密监控下使用;国外指南有13篇^[29-37,39-42]提及,其中4篇^[31-33,40]推荐使用,1篇^[35]认为因毛细支气管炎住院的婴儿和儿童可用,其余8篇均不推荐使用。

胸部理疗:国内指南有2篇^[44,50]提及,均不推荐使用;国外指南有14篇^[24-25,28-35,37,39-41]提及,其中1篇^[37]考虑对有相关合并症(如脊髓性肌萎缩、严重气管软化)患儿评估是否使用,其余13篇均不推荐使用。

冷雾疗法:国内文献仅1篇^[50]提及,且不推荐使用;国外指南均未提及。

氮氧混合气:国内指南均未提及;国外指南有2篇^[32,40]提及,均认为病情危重时可用,但需更多研究佐证。

3 讨论

3.1 其他指南系统评价文献的不足

CAVAYE等^[52]仅对比了3个机构制订的毛细支气管炎指南的方法学质量及推荐意见的差异,未系统检索及纳入所有毛细支气管炎相关指南;RODRIGUEZ - MARTINEZ等^[53]纳入了2000年至2014年发表的6篇指南,但仅评价了指南的方法学质量,未对比不同指南之间推荐意见的差异,且在该文献发表后又有多篇指南发布;KIROLOS等^[17]经系统检索纳入32篇指南,使用AGREE II工具进行方法学质量评价并详细对比了指南之间的差异,但由于语言限制并未检索以中文发表的相关指南;丁翔宇等^[20]虽检索了中文数据库,但仅纳入指南,排除了共识、专家建议等指导性文献,且在该文献发表后又有多篇指南发布。

3.2 我国指南质量相对较低

纳入的国内指南在严谨性、适用性及独立性领域平均得分均较国外指南低。严谨性评分较低的原因,仅纳入1篇循证指南,而其他指南并未详细交代制订的方法,对证据的检索和利用不够系统全面,且均未考虑对指南进行更新;适用性评分较低的原因,纳入指南

中仅少部分考虑到医疗费用及指南的传播和应用;独立性评分较低的原因,相对于欧美国家,我国用于专项资助指南制订的情况很少,故医药公司的资助成为我国指南制订的重要经费来源,但这同时也会导致指南制订时受赞助单位的影响^[54]。

3.3 亟待制订我国的循证指南

纳入的国内指南中,除指南^[44,50]外均非专门为毛细支气管炎制订。指南^[50]虽然在制订上较规范,但并未进行更新,且其为英文版指南,在中国大陆应用性较低;而指南^[44]为专家共识,未经过系统检索及证据分级,因此方法学质量较差,同时也未进行更新。可见,国内目前缺少基于循证证据的高质量毛细支气管炎指南。由于制订指南需投入大量时间、经费、人力等资源,对此,可考虑基于我国国情改编高质量的国外指南。这在国外已有先例,如文献^[41]就是根据文献^[39]改编所得。

3.4 临床实践建议

对比发现,国内外指南的推荐意见在非药物治疗方面一致,但在药物治疗方面差异较大。因此,建议医护人员在临床实践中可对普通患儿进行吸氧、喂养、补液等支持治疗,对于有特殊情况的患儿,可根据本研究相应指南的推荐意见,并结合自身经验和患者意愿选择治疗方案。医疗机构应规范管理各大指南均不推荐使用的治疗药物,如DNase、呋塞米、免疫球蛋白、镇咳药、祛痰药或减充血药等。

3.5 值得进一步研究的药物/治疗方案

目前,毛细支气管炎暂缺乏有效的治疗手段^[55],临床通常行给氧补液等对症治疗^[4]。但该病严重时可能会增加患儿发展为哮喘的风险,且持续到成年^[4,56],故需对因治疗。一项在19家医院开展的多中心研究^[57]正在进行中,可能会为毛细支气管炎的治疗做出贡献。本研究中对比国内外指南的差异后,认为一些药物对毛细支气管炎的有效性值得进一步研究。如1)干扰素雾化,虽然国外指南未提及,但近几年已发表的多项多中心研究证实其对毛细支气管炎有一定疗效^[58-59];2)中成药,早在1993年就已有随机对照试验证实双黄连可改善患儿的临床症状^[60],不过近几年缺乏设计严谨的相关随机对照试验;3)表面活性物质,已有研究证实,毛细支气管炎患儿肺表面活性物质无论数量还是降低表面张力的能力均不如健康儿童^[61-62],随后Cochrane协作网开展系统评价^[63]认为表面活性剂的使用对机械通气时间、重症监护室(ICU)住院时间、氧合和二氧化碳(CO₂)消除有利[但纳入研究数量少且样本量小(79例),现有证据尚不足以确定其疗效]。

3.6 本研究的局限和不足

受语言限制,本研究中仅纳入中英文指南,可能存

在一定的偏倚。仅对比了国内外指南的方法学质量(且未咨询相关作者指南的制订过程,可能低估了指南的方法学质量),且未对比国内外指南报告质量的差异。未考虑国内外治疗儿童毛细支气管炎时在药物可及性、医疗环境条件等方面的差异,可能导致指南推荐意见的差异。

综上所述,当前国内制定的毛细支气管炎相关指南的方法学质量较低,且药物治疗方面内容与国外指南存在较大差异,我国应尽快制订高质量循证指南,为临床实践提供参考。

参考文献

- [1] Merck Clinic Manual. Bronchiolitis[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.msdmanuals.cn/professional/pediatrics/respiratory-disorders-in-young-children/bronchiolitis>.
- [2] MALLORY MD, SHAY DK, GARRETT J, et al. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit[J]. Pediatrics, 2003, 111(1): e45 - e51.
- [3] KYU HH, PINHO C, WAGNER JA, et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study[J]. JAMA Pediatrics, 2016, 170(3): 267 - 287.
- [4] MEISSNER HC. Viral Bronchiolitis in Children[J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 62 - 72.
- [5] KORPPI M, MECKLIN M, HEIKKILÄ P. Review shows substantial variations in the use of medication for infant bronchiolitis between and within countries[J]. Acta Paediatr, 2019, 108(6): 1016 - 1022.
- [6] 安娜, 丁翔宇, 张古英, 等. 儿童医院毛细支气管炎住院患儿用药分析[J]. 中国药业, 2018, 27(19): 86 - 89.
- [7] 袁艺, 曹玲, 于雪梅, 等. 儿科门诊儿童毛细支气管炎及喘息性支气管炎治疗现状[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(4): 267 - 270.
- [8] 沈明丰, 沈建强, 沈美雪, 等. 1374例中重度毛细支气管炎患儿主要用药调查及合理性分析[J]. 中国药业, 2019, 28(15): 73 - 75.
- [9] 贺海珊, 邱雪雁, 刘阿玲, 等. 我院中重度毛细支气管炎患儿主要治疗药物的使用情况调查及合理性评价[J]. 中国药房, 2018, 29(14): 1988 - 1991.
- [10] GONG C, BYCZKOWSKI T, MCANENEY C, et al. Emergency Department Management of Bronchiolitis in the United States[J]. Pediatric Emergency Care, 2019, 35(5): 323 - 329.
- [11] JOHNSON LW, ROBLES J, HUDGINS A, et al. Management of bronchiolitis in the emergency department: impact of evidence-based guidelines?[J]. Pediatrics, 2013, 131(Suppl 1): S103 - S109.
- [12] HOUSE SA, MARIN JR, HALL M, et al. Trends Over Time in Use of Nonrecommended Tests and Treatments Since Publication of the American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guideline[J]. JAMA Network Open, 2021, 4(2): e2037356.
- [13] HARTOG K, ARDURA - GARCIA C, HAMMER J, et al. Acute bronchiolitis in Switzerland - Current management and comparison over the last two decades[J]. Pediatric Pulmonology, 2022, 57(3): 734 - 743.
- [14] GZARA ZARGOUNI A, TEJ DELLAGI R, MAHFOUDH R, et al. The general practitioner facing acute infant bronchiolitis: multicenter study in Tunis [J]. La Tunisie Medicale, 2015, 93(10): 633 - 637.
- [15] FERNANDES RM, OLESZCZUK M, WOODS CR, et al. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews[J]. Evidence - Based Child Health, 2014, 9(3): 733 - 747.
- [16] GREENFIELD S, KAPLAN SH. When Clinical Practice Guidelines Collide: Finding a Way Forward [J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 167(9): 677 - 678.
- [17] KIROLOS A, MANTI S, BLACOW R, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis [J]. Journal of Infectious Diseases, 2020, 222(Suppl 7): S672 - S679.
- [18] Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice G. Clinical Practice Guidelines We Can Trust (2011)[EB/OL]. [2021-11-10]. <https://nap.nationalacademies.org/catalog/13058/clinical-practice-guidelines-we-can-trust>.
- [19] DUBROFSKY L, TOBE SW. Guideline Alignment in Related Areas [J]. Canadian Journal of Cardiology, 2019, 35(5): 606 - 610.
- [20] 丁翔宇, 冯超, 张古英, 等. 儿童毛细支气管炎指南的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(10): 1207 - 1215.
- [21] QASEEM A, FORLAND F, MACBETH F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines [J]. Annals of Internal Medicine, 2012, 156(7): 525 - 531.
- [22] BROUWERS MC, KHO ME, BROWMAN GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care[J]. Preventive Medicine, 2010, 51(5): 421 - 424.
- [23] 王维, 陈青山, 刘治民. 应用 Excel 完成组内相关系数 ICC 的计算和评价[J]. 中国卫生统计, 2008(3): 314 - 315.
- [24] LINES D, SAMMARTINO L. The management of acute bronchiolitis [J]. Journal of Paediatrics and Child Health, 1994, 30(1): 84 - 85.
- [25] Academy of Medicine in Malaysia. Clinical practice guidelines on pneumonia and respiratory tract infections in children[EB/OL]. [2021-11-03]. http://www.acadmed.org.my/view_file.cfm?fileid=204.
- [26] Paediatric Society of New Zealand. Wheeze and chest infection in infants under 1 years[EB/OL]. [2021-11-03]. <https://www.paediatrics.org.nz/resources/child-health-guidelines/show/113>.

- [27] KUEHNI CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group [J]. *Swiss Medical Weekly*, 2005, 135(7-8):95-100.
- [28] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline [EB/OL]. [2021-11-03]. http://www.24hmb.com/voimages/web_image/upload/file/20140628/52181403925974306.pdf.
- [29] TURNER T, WILKINSON F, HARRIS C, et al. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis [J]. *Australian Family Physician*, 2008, 37(6 Spec No):6-13.
- [30] Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence - Based Care Guideline Management of first time episode Bronchiolitis in infants less than 1 year of age. Agency for Healthcare Research and Quality [EB/OL]. [2021-11-10]. <https://chatexas.com/wp-content/uploads/2016/07/Bronchiolitis-Clinical-Guideline-CCMC.pdf>.
- [31] GREEN RJ, ZAR HJ, JEENA PM, et al. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children [J]. *Sh Afr Med J*, 2010, 100(5):320.
- [32] Working Group of the Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis. Clinical Practice Guideline on Acute Bronchiolitis: Ministry for Science and Innovation [EB/OL]. [2021-11-10]. https://portal.guialud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_475_Bronchiolitis_AIAQS_compl_en.pdf.
- [33] BARALDI E, LANARI M, MANZONI P, et al. Inter - society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants [J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2014, 40:65.
- [34] FRIEDMAN JN, RIEDER MJ, WALTON JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age [J]. *Paediatrics & Child Health*, 2014, 19(9):485-498.
- [35] RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5):e1474-e1502.
- [36] TAPIAINEN T, AITTONIEMI J, IMMONEN J, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children [J]. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 2016, 105(1):44-49.
- [37] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bronchiolitis in children: diagnosis and management [EB/OL]. [2021-11-10]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>.
- [38] MIKASA K, AOKI N, AOKI Y, et al. JAID / JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases / Japanese Society of Chemotherapy - The JAID / JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease / Guideline - preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG [J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2016, 22(7 Suppl):S1-S65.
- [39] Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) research network. Australasian Bronchiolitis Guideline [EB/OL]. [2021-11-03]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.14104>.
- [40] ALHARBI AS, ALQWAIIEE M, AL - HINDI MY, et al. Bronchiolitis in children: The Saudi initiative of bronchiolitis diagnosis, management, and prevention (SIBRO) [J]. *Annals of Thoracic Medicine*, 2018, 13(3):127-143.
- [41] SA Child & Adolescent Health Community of Practice. Bronchiolitis in Children [EB/OL]. [2021-11-03]. https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/0a3fd50040d03f4d96fbb40b897efc8/Bronchiolitis+in+Children_Aug2013.pdf?MOD=AJPERES.
- [42] New South Wales Department of Health. Infants and Children - Acute Management of Bronchiolitis [EB/OL]. [2021-11-03]. https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_001.pdf.
- [43] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4):265-269.
- [44] 刘恩梅, 陈慧中, 钱渊. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识 (2014年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3):168-171.
- [45] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4):373-379.
- [46] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(16):1214-1219.
- [47] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(13):973-977.
- [48] 陈慧中, 陈志敏, 洪建国, 等. 儿童常见喘息性疾病病原体微生物药物合理应用专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(12):918-926.
- [49] 中国医院协会, 国家儿童医学中心, 国家感染性疾病医疗质量控制中心, 等. 抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(19):1441-1450.
- [50] Hong Kong College of Paediatricians. Clinical Guidelines on the Management of Acute Bronchiolitis [J]. *Hong Kong Journal of Paediatrics*, 2006, 11(3):235-241.
- [51] 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(17):1301-1308.
- [52] CAVAYE D, ROBERTS DP, SARAVANOS GL, et al. Evaluation of national guidelines for bronchiolitis: AGREEMENTS and controversies [J]. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2019, 55(1):25-31.