·论著·二次研究·

儿童急性上呼吸道感染安慰剂效应单组系统评价和Meta分析

杨金玉[1,2]，牛丽青[1,2]，蔡秋晗[1,2]，许雅倩[1,2]，陈路路[1,2]，胡思源[1,2]

1. 天津中医药大学第一附属医院临床试验中心（天津 300381）
2. 国家中医针灸临床医学研究中心（天津 300381）

【摘要】目的 探讨儿童急性上呼吸道感染的安慰剂效应及其影响因素。**方法** 计算机检索中英文数据库，包括 PubMed、Web of Science、the Cochrane library、Embase、CNKI、维普、万方、中国生物医学文献数据库等，检索时间由建库至 2024 年 6 月，纳入以安慰剂为对照治疗儿童急性上呼吸道感染类疾病的随机对照试验。文献的筛选、提取及质量评价等工作均由 2 名研究人员独立完成，采用软件 R 4.3.1 进行系统评价和 Meta 分析。通过亚组分析和 Meta 回归探索安慰剂效应的影响因素。结局指标包括疾病痊愈率、疾病痊愈时间和症状改善率。**结果** 最终纳入 11 个研究，安慰剂组 938 例，纳入研究的疾病为急性上呼吸道感染或其临床具体表现类型，包括普通感冒、急性咽炎和（或）急性扁桃体炎。Meta 分析结果，治疗 3 d 的上感疾病痊愈率保守估计的安慰剂效应为 52.3% [95%CI（42.1%，65.0%）]；亚组分析结果，治疗 5 d 的急性咽炎和（或）急性扁桃体炎的安慰剂效应为 53.1% [95%CI（44.7%，63.2%）]。不同研究特征的亚组分析显示，在我国进行、试验药物为中成药的安慰剂效应合并值为 50.0% [95%CI（42.9%，58.3%）]，在俄罗斯进行、试验药物为西药的安慰剂效应合并值为 69.0% [95%CI（61.8%，77.1%）]；Meta 回归分析提示，发表年份和参与者年龄可影响安慰剂效应的大小。不同痊愈定义（症状基本消失、症状完全消失）和疾病痊愈时间的安慰剂效应分别为 5.40 [95%CI（5.07，5.72）]、9.00 [95%CI（8.17，9.83）] d。**结论** 儿童急性上呼吸道感染具有较高的安慰剂效应，其结果可用于单臂研究结果的临床价值判断，以及未来探索性安慰剂随机对照试验的样本量估算。

【关键词】儿童；急性上呼吸道感染；安慰剂效应；系统评价；Meta 分析
【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】**A

Placebo effect in children with acute upper respiratory infection: a systematic review and Meta-analysis

YANG Jinyu[1,2], NIU Liqing[1,2], CAI Qiuhan[1,2], XU Yaqian[1,2], CHEN Lulu[1,2], HU Siyuan[1,2]

1. Clinical Trial Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Corresponding author: HU Siyuan, Email: husiyuan1963@sina.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the placebo effect and the influencing factors

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411080
基金项目：儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设项目（2020ZX09201-008）
通信作者：胡思源，教授，博士研究生导师，Email：husiyuan1963@sina.com

of acute upper respiratory infection (AURI) in children. Methods Chinese and English databases including PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Embase, CNKI, VIP, WanFang Data, and CBM were searched from the establishments of the databases to June, 2024. Random controlled trials, in which placebos were used as the control treatment for AURI were included. The literature screening, data extraction and quality assessment were all conducted independently by two reviewers. The systematic review and Meta-analysis were performed by R 4.3.1 software. Subgroup analysis and Meta-regression were used to explore the influencing factors of placebo effect. The outcomes were clinical recovery rate, the recovery time, and improvement rate of AURI. Results A total of 11 studies were included, involving 938 participants in the placebo group. The diseases included in the studies were AURI or its clinical specific manifestations, including the common cold, acute pharyngitis and/or acute tonsillitis. The results of Meta-analysis showed that the conservatively estimated placebo effect of the recovery rate of the upper respiratory tract infection after 3 days of treatment was 52.3%[95%CI (42.1%, 65.0%)]. The results of the subgroup analysis show that the placebo effect of acute pharyngitis and/or acute tonsillitis after 5 days of treatment was 53.1%[95%CI (44.7%, 63.2%)]. Subgroup analyses were performed according to different study characteristics, and the results showed the combined effect values were 50.0%[95%CI (42.9%, 58.3%)] for Chinese studies using traditional Chinese medicine and 69.0%[95%CI (61.8%, 77.1%)] for Russian studies using Western medicine. The Meta-regression analysis showed that the publication year and ages could affect the placebo effect. The placebo effect for the cure time of the disease under different definitions of cure (symptoms basically disappear, symptoms completely disappear) were 5.40[95%CI(5.07, 5.72)] days and 9.00 [95%CI(8.17, 9.83)] days, respectively. Conclusion AURI in children has a high placebo effect, which means that the results can be used to judge the clinical value of the single-arm studies and to estimate the sample size for future exploratory random controlled trials of placebo..

【Keywords】Children; Upper respiratory infection; Placebo effect; Systematic review; Meta-analysis

急性上呼吸道感染（acute upper respiratory infection，AURI），简称“上感”，是包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称，临床主要表现为普通感冒、急性咽炎和（或）急性扁桃体炎两种类型[1]。因两者临床表现相互兼杂，在儿科也常统称为上感。本病的 90% 以上为病毒感染所致，在儿科疾病中发病率最高[1-2]。迄今，西医学对儿童上感一般均采用对症、支持疗法。运用中医药治疗该病，已经积累了丰富的临床经验，但尚缺少高级别循证证据。安慰剂对照是评价中医药治疗儿童上感有效性最常用的设计方法[3]。在随机对照试验（random control trial，RCT）中采用安慰剂对照，可以明显减少由安慰剂效应带来的偏倚，从而更真实地反映被评价者的内部有效性[4]。但在儿童人群中进行安慰剂对照的 RCT，存在着较大的伦理和操作困难，一般中医药疗法的探索性研究阶段，建议采用单臂研究的设计方法。为充分利用既往安慰剂数据作为外对照，支持中医药治疗儿童上感类疾病单臂临床研究的结果解读，估算以安慰剂为对照的探索性临床试验的样本量估算等。为此，本研究系统检索了以安慰剂为对照的国内外相关 RCT 文献，对儿童上感类疾病的安慰剂效应进行了系统评价和 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

（1）研究类型：RCT，包括文中提及“随机”字样或详细描述所使用的随机方法等。

（2）研究对象：①符合急性上呼吸道感染诊断标准[3]；②年龄＜ 18 岁[1, 5]，性别及种族不限。

（3）干预措施：对照组中有 1 组应用安慰剂治疗（允许合并一般治疗和解热救援治疗）。

（4）结局指标：疾病痊愈率、疾病痊愈时间、症状改善率。

1.2 排除标准

具备以下任意一项的研究予以排除：

（1）排除细菌感染性上呼吸道及相关疾病，如急性细菌性鼻–鼻窦炎、急性化脓性扁桃体炎、急性化脓性中耳炎等[3]。

（2）重复发表的文献。

（3）动物实验、综述、验案等非 RCT。

（4）仅发表为研究方案，不涉及研究结果。

（5）纳入流行性感冒的研究。

（6）关键数据不完整或有错误的文献。

1.3 检索策略

通过计算机检索中英文数据库，包括PubMed、Web of Science、the Cochrane library、Embase、CNKI、维普、万方、中国生物医学文献数据库，检索时间由建库至2024年6月。通过组合主题词和自由词的方式进行文献检索。英文检索词包括："upper respiratory infection""common cold""pharyngitis""tonsillitis""children""infants""pediatrics""placebo""no-treatment""blank control""untreated""random"。中文检索词包括："急性上呼吸道感染""感冒""咽炎""扁桃体炎""安慰剂""模拟剂""小儿""患儿""儿童""儿科""婴幼儿""随机"。同时，手动检索相关的Meta分析和系统评价，追踪源文献，以提高查全率。以PubMed检索式为例，具体的检索策略见框1。

#1	upper respiratory infection [MeSH Terms]
#2	common cold [MeSH Terms]
#3	pharyngitis[MeSH Terms]
#4	tonsillitis [MeSH Terms]
#5	upper respiratory infection [Title/Abstract]
#6	common cold [Title/Abstract]
#7	pharyngitis [Title/Abstract]
#8	tonsillitis [Title/Abstract]
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	Children [Title/Abstract]
#11	infants [Title/Abstract]
#12	pediatrics [Title/Abstract]
#13	#10 OR #11 OR #12
#14	placebo [All Fields]
#15	no-treatment [All Fields]
#16	blank control [All Fields]
#17	untreated [All Fields]
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15
#19	random [All Fields]
#20	#9 AND #13 AND #18 AND #19

框1 PubMed数据库检索策略

Box 1. Searching strategy in PubMed

1.4 文献筛选与资料提取

文献筛选及资料提取均由2名研究人员背对背完成，并进行交叉核对，如有不一致，通过讨论解决。完成检索后，将所得文献导入NoteExpress，先剔除重复文献，再通过阅读文题和摘要，排除明显不符合要求的文献，进而阅读剩余文献的全文，以决定最终纳入的文献。2名研究者使用Microsoft Excel 2019设计的数据提取表提取数据，包括第一作者、发表年份、地区、样本量、年龄、疾病表现类型、治疗方案、疗程、评价指标（疾病痊愈率、疾病痊愈时间、症状改善率等）等。

1.5 文献质量评价

由2名研究者背对背对纳入研究进行偏倚风险评估，如有不一致，则由第3名研究人员决定。评价工具选择Cochrane工作组研发的RTC偏倚风险评价工具RoB2（2019修订版）[6]。ROB2包括以下5个方面：①随机化过程中的偏倚；②偏离既定干预措施的偏倚；③结局数据缺失的偏倚；④结局测量的偏倚；⑤选择性报告结果的偏倚。每个评价领域下设置了不同的问题。研究人员根据每个纳入研究的方法学内容，对问题做出回答。工具系统将根据回答情况，对每个领域的偏倚风险评估为"低风险"（low risk of bias）、"有一定风险"（some concerns）或"高风险"（high risk of bias）。所有领域均评为"低风险"，则文献的整体偏倚风险（overall risk of bias）为低风险；有1个领域评为"高风险"，则整体为高风险；不存在"高风险"但有领域评为"有一定风险"时，则整体为有一定风险。

1.6 统计学分析

采用软件R 4.3.1中进行数据分析。对于分类变量，先将数据分别进行对数转换、Logit转换、反正弦转换和双重反正弦转换，然后采用Shapiro-Wilk检验分别进行正态性检验，选择其中P值最大的率进行分析，采用单组率和95%置信区间（95%CI）作为效应指标。对于连续型变量，采用未调整均数（mean of raw ajusted weight，MRAW）和95%CI作为效应指标，对于提供中位数和四分位数的研究，通过最优样本均值估计方法来将它们转换为均值和标准差后采用MRAW进行合并[7]。运用Q检验和I^2值进行研究间的异质性分析，若$P<0.1$、$I^2>50\%$，表明存在明显异质性，将采用随机效应模型进行合并。

对疾病痊愈率进行亚组分析，分组因素包括地点、疾病表现类型、试验药物的不同。对研究发表年份、年龄（若无法获得安慰剂组的平均年龄或中位年龄，则以总的安慰剂组或整体年龄均数代替）因素进行安慰剂效应的单因素Meta回

归分析，$P<0.05$ 表示可能为影响因素。若研究纳入文献超过 10 篇，绘制漏斗图，根据纳入研究是否对称分布在中线两侧检测是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 一般情况

研究共检索到相关文献 2 511 篇，根据纳排标准最终纳入 11 篇。具体筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 11 个研究[8-18]，分别在中国、美国、俄罗斯、土耳其和墨西哥进行，其中安慰剂组总计 938 例。纳入研究的疾病为急性上呼吸道感染或其临床具体表现类型，包括普通感冒、急性咽炎和/或急性扁桃体炎。急性上呼吸道感染、普通感冒，疾病痊愈定义为体温恢复正常，临床症状完全消失或基本消失；急性咽炎和/或急性扁桃体炎，疾病痊愈定义为治疗后，主症和咽部体征计分和减少至 0。试验组药物包括复方芩兰口服液、蒲地蓝口服液、小儿芩马颗粒、柴黄颗粒及麦角铁酮、硫酸锌糖浆、益生菌、葡萄糖酸锌含片、紫锥菊、抗组胺-减充血剂。疗程 3~10 d。纳入研究基本情况，见表 1。

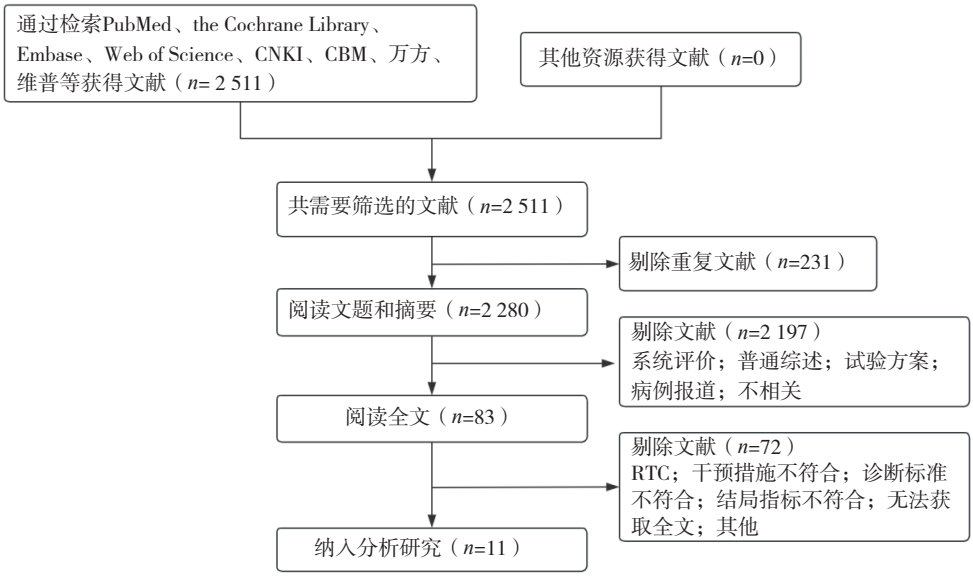

图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：检索的数据库及文献数量为：PubMed（n=1 187）、Cochrane Library（n=973）、Embase（n=9）、Web of Science（n=56）、CNKI（n=203）、万方（n=41）、维普18篇、CBM（n=24）。

表1 纳入研究基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

研究	国家	疾病表现类型	样本量（E/C）	性别（男/女）	年龄（岁）	干预措施		疗程（d）	结局指标
						治疗组	对照组		
王东升 2021[8]	中国	急性上呼吸道感染	36/36/36	55/53	T1：8.50 ± 1.99 T2：8.4 ± 2.18 C：8.60 ± 1.83	T1：高剂量复方芩兰口服液 T2：低剂量复方芩兰口服液	复方芩兰口服液模拟剂	3	①
买桂兰 2018[9]	中国	急性咽-扁桃体炎	61/62/37/37	/	T1：5.12 ± 0.21 T2：5.47 ± 0.13 C1：4.93 ± 0.15 C2：5.91 ± 0.02	T1：高剂量蒲地蓝口服液 T2：低剂量蒲地蓝口服液	C1：小儿咽扁颗粒 C2：安慰剂	5	②
杜洪喆 2017[10]	中国	急性咽-扁桃体炎	106/107/52/52	153/164	T1：7.4 ± 3.4 T2：8.2 ± 3.5 C1：8.0 ± 3.8 C2：7.5 ± 3.4	T1：高剂量蒲地蓝口服液 T2：低剂量蒲地蓝口服液	C1：小儿咽扁颗粒 C2：安慰剂	5	②
鲁晓龙 2016[11]	中国	急性咽炎	24/24	32/16	T：7.66 ± 3.61 C：8.01 ± 3.40	小儿芩马颗粒	小儿芩马颗粒模拟剂	5	②

续表1

研究	国家	疾病表现类型	样本量（E/C）	性别（男/女）	年龄（岁）	干预措施		疗程（d）	结局指标
						治疗组	对照组		
王峥 2012[12]	中国	急性上呼吸道感染	35/38/38/39/33	90/93	T1：4.23 ± 2.73 T2：3.71 ± 3.12 T3：3.67 ± 2.40 C1：3.76 ± 1.78 C2：4.46 ± 3.34	T1：高剂量柴黄颗粒 T2：中剂量柴黄颗粒 T3：低剂量柴黄颗粒	C1：抗感颗粒 C2：安慰剂	3	①
Geppe 2021[13]	俄罗斯	急性呼吸道病毒感染	140/142	/	T：3.22 ± 2； C：3.31 ± 1.85	麦角铁酮（Ergoferon）	安慰剂	5	②③
Kurugöl 2007[14]	土耳其	普通感冒	60/60	59/61	T：5.38 ± 6.67 C：5.44 ± 6.67	硫酸锌糖浆	安慰剂	7	③④
Maya-Barrios 2021[15]	墨西哥	咽炎/扁桃体炎	35/35	33/37	T：2.1 ± 0.8 C：2.4 ± 1.1	益生菌	安慰剂	10	③
Macknin 1998[16]	美国	普通感冒	124/125	119/130	T：13（6~16） C：13（6~16）	葡萄糖酸锌含片	安慰剂	用至症状消失	③
Taylor 2003[17]	美国	上呼吸道感染	337/370	353/354	T：5.6 ± 2.9 C：5.4 ± 2.5	紫锥菊	安慰剂	用至症状消失	③
Hutton 1991[18]	美国	上呼吸道感染	60/24	/	2.08 ± 1.31	抗组胺-减充血剂	安慰剂	2	⑤

注：①3 d疾病痊愈率；②5 d疾病痊愈率；③疾病临床痊愈时间；④7 d改善率；⑤2 d改善率。

2.3 纳入研究的质量评价

在随机化过程中，有 1 项研究[9]使用了随机方法但未提及分配隐藏，被评估为“有一定风险”，其余 10 项研究[8, 10–18]均使用了正确的随机方法，被评为“低风险”；偏离既定干预措施的偏倚，10 项研究[8, 10–18]均使用了正确的盲法，被评为“低风险”，有 1 项研究[9]未提及使用盲法，但使用了安慰剂对照，且在数据分析中符合意向性分析原则，亦被评为“低风险”；结局数据缺失的偏倚，11 项研究[8–18]病例数据均完整，评为“低风险”；结局测量的偏倚评估，10 项研究[8, 10–18]均使用了双盲，结果评价时使用盲法，被评为“低风险”，有 1 项研究[9]虽使用了安慰剂作对照，但未提及结果评价时使用盲法或对主要指标明确评价标准，被评为“有一定风险”；选择性报告结果的偏倚，虽均未获得 11 项 RCT 的注册方案[8–18]，但从结果报告与方法学部分的一致性方面考虑，11 项研究均进行了完整报告，评为“低风险”。总体上，有 1 项研究[9]整体偏倚风险评为“有一定风险”，其余研究整体偏倚风险为“低风险”。具体见图 2。

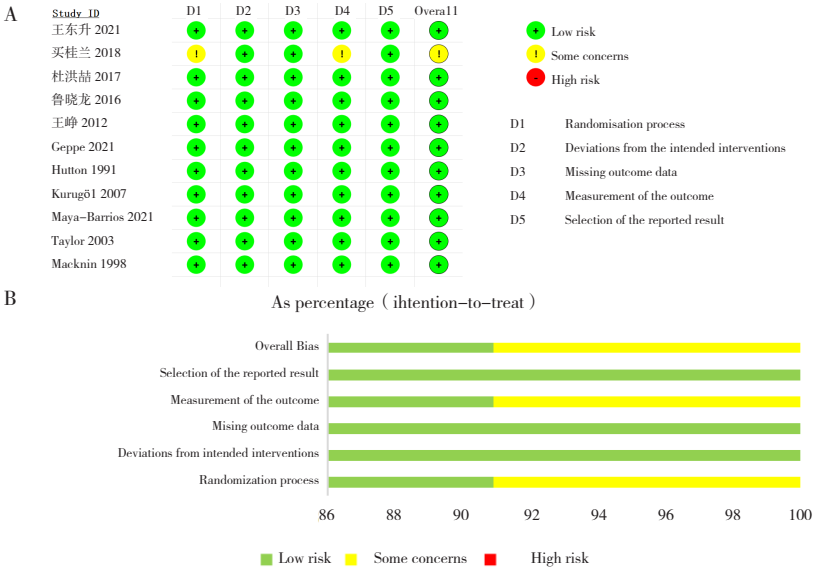

图2 偏倚风险评价结果

Figure 2. Results of bias risk evaluation

注：A. 偏倚风险评估图；B. 偏倚风险评估概要图。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 疾病痊愈率

6 项研究[8–13]报告了疾病痊愈率，其中有 4 项研究[9–11, 13]报告了 5 d 疾病痊愈率，有 2 项研究[8, 12]报告了 3 d 疾病痊愈率。因此，为了保守估计安慰剂疗效，均作 3 d 疾病痊愈率进行合并，合并后的效应值，即儿童上感 3d 疾病痊愈率的安慰剂效应，为 52.3% [95%CI（42.1%, 65.0%）]。具体见图 3。

将急性咽炎和 / 或急性扁桃体炎的研究单独合并，进行亚组分析，结果显示，急性咽炎和/或急性扁桃体炎疾病痊愈率的安慰剂效应为 53.1% [95%CI（44.7%，63.2%）]。具体见表 2。

不同研究特征的亚组分析结果显示，研究地点、试验药物的不同对安慰剂效应大小具有显著影响。在中国进行的 5 项研究[8–12]，试验药物均为中成药，安慰剂效应为 50.0% [95%CI（42.9%，58.3%）]，明显低于俄罗斯以西药为试验药物的 1 项研究[13]，其安慰剂效应为 69.0% [95%CI（61.8%，77.1%）]，差异有统计学意义。具体见表 2。

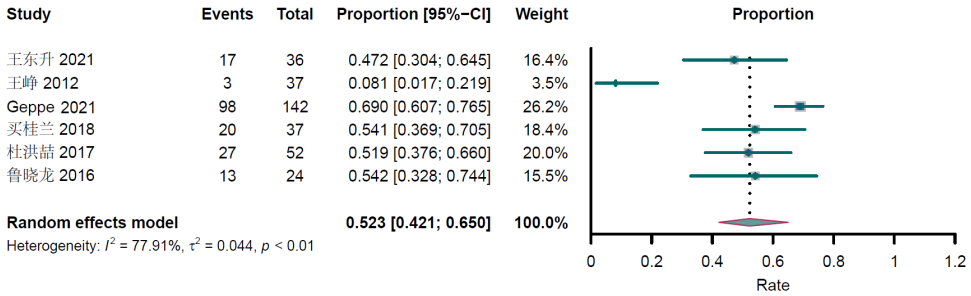

图3 儿童急性上呼吸道感染疾病痊愈率安慰剂效应的Meta分析

Figure 3. Meta–analysis of the placebo effect on the recovery rate of acute upper respiratory tract infection disease in children

表2 疾病痊愈率及亚组分析

Table 2. Disease recovery rate and subgroup analysis

亚组	试验数量	安慰剂样本量	痊愈率及95%CI（%）	I^2（%）	P value for I^{2*}	Q	P^{**}
疾病类型							
急性咽炎和/或急性扁桃体炎	3	113	53.1（44.7，63.2）	0	0.97	–	–
研究地点							
中国	5	186	50.0（42.9，58.3）	65.0	0.02	11.19	<0.01
俄罗斯	1	142	69.0（61.8，77.1）	–	–		
试验药物							
中成药	5	186	50.0（42.9，58.3）	65.0	0.02	11.19	<0.01
西药	1	142	69.0（60.7，76.5）	–	–		

注：*表示研究间异质性大小，P>0.10表示异质性较小，反之则表示异质性较大；**表示组间差异大小，P<0.05表示差异有统计学意义。

对连续性变量（研究发表年份、年龄）进行 Meta 回归分析结果提示，研究发表年份和参与者年龄与安慰剂效应有明显的相关性。具体见表 3。

表3 Meta回归分析

Table 3. Meta regression analysis

变量	回归系数及95%CI	P
研究发表年份	0.10（0.01，0.20）	0.038
年龄	–0.07（–0.11，–0.02）	0.000

2.4.2 疾病痊愈时间

共 5 项研究[13–17]报告了安慰剂治疗儿童上感的疾病痊愈时间，根据“痊愈”定义的不同，可分开合并。3 项研究[13–15]“痊愈”定义均为体温恢复正常，临床症状基本消失，合并后的效应值，为 5.40 [95%CI（5.07，5.72）] d。具体见图 4。

2 项研究[16–17]“痊愈”定义为所有上感症状完全消失，合并后的效应值，为 9.00 [95%CI（8.17，9.83）] d。具体见图 5。

2.4.3 症状改善率

1 项使用抗组胺 – 减充血剂治疗儿童上感的研究[18]报告了 2 d 的改善率，年龄 6 个月 ~5 岁，安慰剂组共纳入 24 人，评估 2 d 后以下 9 个症状明显改善情况：鼻塞流涕、呼吸困难、发热、咳嗽、食欲减退、脾气暴躁、睡眠障碍、嗜睡、呕吐，结果发现安慰剂组有 17 名患儿在 2 d 后觉得症状明显改善，安慰剂效应可达 71%。

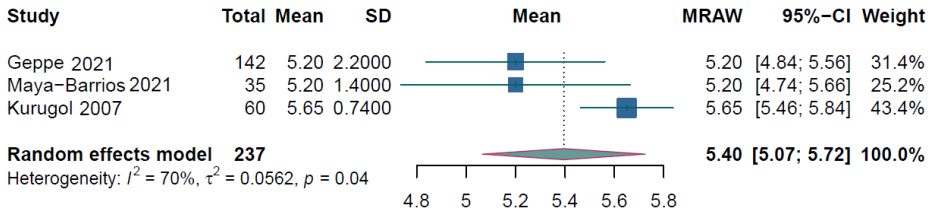

图4 儿童上感症状基本消失的疾病痊愈时间安慰剂效应的Meta分析

Figure 4. Meta−analysis of the placebo effect on recovery time in children with essentially absent episodic symptoms

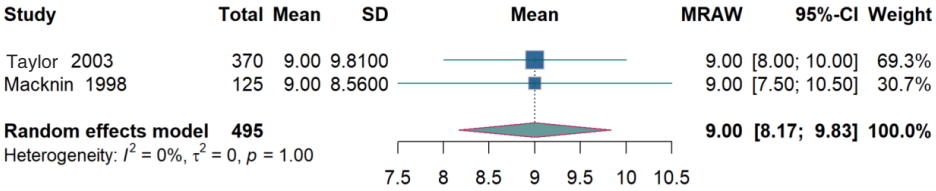

图5 儿童上感症状完全消失的疾病痊愈时间安慰剂效应的Meta分析

Figure 5. Meta−analysis of the placebo effect on recovery time for complete resolution of episodic symptoms in children

1 项讨论硫酸锌对儿童普通感冒的研究[14]报告了疾病的 7 d 的改善率，平均年龄 5.2 岁，安慰剂组共纳入 60 例患儿，7 d 后有 63% 的家长认为孩子得到了有效的药物治疗。

3 讨论

中药治疗儿童上感临床试验的适应症，可以概括性定位于上感，也可以选择定位于普通感冒，或急性咽炎和（或）急性扁桃体炎。其试验目的，主要是缩短病程，通常选择疾病痊愈率/时间作为主要指标，评价对病治疗效果；也可以是改善病情/症状，以症状改善率为主要指标，评价对症治疗效果[3]。本研究选择疾病痊愈率、疾病痊愈时间及症状改善率等常用指标，对其安慰剂效应大小及其影响因素进行了探讨，既可为以安慰剂为对照的上感探索性临床研究设计，提供样本量估算文献依据，也可为儿童上感的单臂研究结果解读，提供外部对照数据，以节约儿童临床试验资源。

研究结果表明，安慰剂治疗 3 d 的儿童上感疾病痊愈率的保守估计为 52.3% [95%CI（42.1%，65.0%）]。亚组分析发现，治疗 5 d 的急性咽炎和（或）急性扁桃体炎疾病痊愈率的安慰剂效应为 53.1% [95%CI（44.7%, 63.2%）]；在中国进行的 5 项研究均选择中成药作为试验药物，而在俄罗斯进行的 1 项研究选择了麦角铁酮作为试验药物，结果前者的安慰剂效应明显低于后者，差异有统计学意义，提示研究所在国家和不同试验药物可以显著影响安慰剂效应。对上感疾病痊愈率的 Meta 回归分析提示，研究发表年份与安慰剂效应呈正相关，这可能是因为随着互联网和社交媒体的发展，医学知识得到普及，家长对现代医疗手段的信任增加，从而因高期望值放大主观疗效评估[19−20]，但考虑回归系数并不高，故在为相关的单臂研究作外部对照参考时，一般情况下可选择 52.3% 作为 3 d 疗程疾病痊愈率的安慰剂效应；若用于保守估计，可选择合并后效应值的可信区间上限 65.0% 作为参照。参与者年龄与安慰剂效应呈负相关，但整体影响偏小，考虑可能与儿童认知发展及家长是否主导评估有关[20−21]。本研究由于原始文献的数量，尚不能得出儿童分年龄段的安慰剂效应，建议未来的研究在设计时多关注年龄段对安慰剂效应的影响。不同痊愈定义下的上感疾病痊愈时间不同。当“痊愈”定义为体温恢复正常，临床症状基本消失时，安慰剂效应为 5.40 [95%CI（5.07，5.72）] d；当“痊愈”定义为所有上感症状完全消失，安慰剂效应为 9.00 [95%CI（8.17，9.83）] d。以上结果可用于急性上呼吸道感染单臂研究结果的临床价值判断，以及未来探索性安慰剂随机对照试验的样本量估算。

本研究存在一定局限性：一是符合纳排标准的原始文献数量较少，部分研究样本量偏小，研究结果可能会产生偏倚，需要更大的样本量和更高质量的研究来支持；二是关于上感疾病痊愈率的报告，现有文献中最常用的痊愈率评价时间为 5 d 或 3 d，为了保守估计安慰剂疗效，本研究均作 3 d 疾病痊愈率进行合并，其结果可能会高估安慰剂效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

1 王天有，申昆玲，沈颖，主编. 诸福棠实用儿科学. 第 9 版 [M]. 北京：人民卫生出版社，2022: 1338.

2 Heikkinen T, Järvinen A. The common cold[J]. Lancet, 2003, 361(9351): 51–59. DOI: 10.1016/S0140–6736(03)12162–9.

3 中华中医药学会儿科分会，中华中医药学会中药临床药理分会. 急性上呼吸道感染中药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究，2023, 46(2): 237–244. [Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Pediatrics Branch, Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch. Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: acute upper respiratory tract infection[J]. Drug Evaluation Research, 2023, 46(2): 237–244.] DOI: 10.7501/j.issn.1674–6376.2023.02.001.

4 吕祥，凌丽，夏英. 基于中药新药临床试验中药安慰剂的使用探讨 [J]. 中国中医药信息杂志，2021, 28(5): 12–13. [Lyu X, Ling L, Xia Y. Discussion on usage of TCM placebo based on clinical trials of new drugs in TCM[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 28(5): 12–13.] DOI: 10.19879/j.cnki.1005–5304.201805006.

5 Nations U. Convention on the Rights of the Child[EB/OL]. (1990–09–02) [2025–03–07]. https://www.ohchr.org/en/instruments–mechanisms/instruments/convention–rights–child.

6 Sterne J, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: 14898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.

7 罗德惠，万翔，刘际明，等. 如何实现从样本量、中位数、极值或四分位数到均数与标准差的转换 [J]. 中国循证医学杂志，2017, 17(11): 1350–1356. [Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. How to estimate the sample mean and standard deviation from the sample size, median, extremes or quartiles[J]. Chinese Journal of Evidence–Based Medicine, 2017, 17(11): 1350–1356.] DOI: 10.7507/1672–2531.201706060.

8 王东升，吴力群，张维，等. 复方芩兰口服液治疗儿童急性上呼吸道感染（风热感冒证）多中心随机对照临床研究[J]. 药物评价研究，2021, 44(4): 774–779. [Wang DS, Wu LQ, Zhang W, et al. A multi–center, randomized controlled clinical study of compound Qinlan oral liquid in treatment of children with acute upper respiratory tract infection (wind–heat cold syndrome)[J]. Drug Evaluation Research, 2021, 44(4): 774–779.] DOI: 10.7501/j.issn.1674–6376.2021.04.015.

9 买桂兰. 不同剂量的蒲地蓝消炎口服液治疗小儿急性咽—扁桃体炎肺胃实热证的有效性和安全性探析 [J]. 母婴世界，2018, (24): 112. [Mai GL. The efficacy and safety analysis of different dosages of Pudilan Xiaoyan oral liquid in treating acute pharyngo–tonsillitis with lung–stomach excess heat syndrome in children[J]. New Mom and New Born, 2018, (24): 112.] DOI: 10.3969/j.issn.1671–2242.2018.24.099.

10 杜洪喆，胡思源，钟成梁，等. 蒲地蓝消炎口服液不同剂量治疗小儿急性咽 – 扁桃体炎肺胃实热证的多中心临床研究 [J]. 中草药，2017, 48(4): 753–759. [Du HZ, Hu SY, Zhong CL, et al. A multi–center clinical trial: evaluation on effectiveness and safety of different dosages of Pudilan Xiaoyan oral liquid in treatment of infantile acute pharyngitis–tonsillitis with lung–stomach excess–heat syndrome[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(4): 753–759.] DOI: 10.7501/j.issn.0253–2670.2017.04.022.

11 鲁晓龙. 小儿芩马颗粒治疗小儿急性咽炎（肺胃蕴热证）的临床研究 [D]. 武汉：湖北中医药大学，2016. https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/D846586.

12 王峥，张利娟，董丽群. 不同剂量柴黄颗粒治疗儿童急性上呼吸道感染风热证退热效果观察 [J]. 中国实用儿科杂志，2012, 27(7): 533–536. [Wang Z, Zhang LJ, Dong LQ. A study of antipyretic effect of ChaiHuang Keli with different doses on children with acute upper respiratory tract infection[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2012, 27(7): 533–536.] https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgsyekzz201207015.

13 Geppe NA, Blokhin BM, Shamsheva OV, et al. Efficacy and safety of ergoferon in children from 6 months to 6 years old with acute respiratory viral infections in contemporary outpatient practice: a multicenter, double–blind, placebo–controlled randomized trial[J]. Can Respir J, 2021, 2021: 5570178. DOI: 10.1155/2021/5570178.

14 Kurugöl Z, Bayram N, Atik T. Effect of zinc sulfate on common cold in children: randomized, double blind study[J]. Pediatr Int, 2007, 49(6): 842–847. DOI: 10.1111/j.1442–200X.2007.02448.x.

15 Maya–Barrios A, Lira–Hernandez K, Jiménez–Escobar I, et al. Limosilactobacillusreuteri ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children: randomised controlled trial[J]. Benef Microbes, 2021, 12(2): 137–145. DOI: 10.3920/BM2020.0171.

16 Macknin ML, Piedmonte M, Calendine C, et al. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 1998, 279(24): 1962–1967. DOI: 10.1001/jama.279.24.1962.

17 Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(21): 2824–2830. DOI: 10.1001/jama.290.21.2824.

18 Hutton N, Wilson MH, Mellits ED, et al. Effectiveness of an antihistamine–decongestant combination for young children with the common cold: a randomized, controlled clinical trial[J]. J Pediatr, 1991, 118(1): 125–130. DOI: 10.1016/s0022–3476(05)81865–7.

19 Gniß S, Kappesser J, Hermann C. Placebo effect in children: the role of expectation and learning[J]. Pain, 2020, 161(6): 1191–1201. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001811.

20 Taylor JA, Opel DJ. Using the placebo effect to treat cold symptoms in children[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(12): 1091–1092. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.2355.

21 Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, et al. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(12): 1107–1113. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1609.

收稿日期：2024 年 11 月 24 日 修回日期：2024 年 12 月 30 日
本文编辑：李 阳 钟巧妮