

# 短程使用对乙酰氨基酚与布洛芬的联合或单药退热治疗：一项 Meta 分析

## 摘要

**背景** 对乙酰氨基酚 (acetaminophen) 和布洛芬 (ibuprofen) 在单药或双药治疗 (交替或联合使用) 中的疗效及安全性是否相似, 目前尚不确定。

**目标** 通过系统评价和 Meta 分析, 评估对乙酰氨基酚单用、布洛芬单用、双药交替使用及联合使用的疗效差异及安全性。

**数据来源** Medline、Embase 和 CENTRAL 数据库, 检索范围为自数据库建立至 2023 年 9 月 20 日。

**研究选择** 纳入比较对乙酰氨基酚单用、布洛芬单用、双药交替使用及联合使用治疗儿童发热的随机对照试验。

**数据提取** 由 2 名独立评审人员筛选摘要和全文, 提取数据并评估偏倚风险。使用随机效应模型进行成对和网络荟萃分析。

**结果** 共纳入 31 项研究 (5 009 例儿童)。研究发现, 与对乙酰氨基酚相比, 双药联合治疗 [优势比 (odds ratio, OR): 0.19; 置信区间 (confidence interval, CI): 0.09 ~ 0.42] 和双药交替治疗 (OR: 0.20; CI: 0.06 ~ 0.63) 在治疗后第 4 小时的退热比例上可能具有优势, 而高剂量布洛芬可能具有相同的退热效果 (OR: 0.98; CI: 0.63 ~ 1.59)。治疗后第 6 小时的退热效果与第 4 小时相似。在不良事件方面, 布洛芬 (低剂量或高剂量) 与双药交替或联合使用对乙酰氨基酚之间未发现显著差异。

**局限性** 本研究仅评估了前 6 h 的疗效和安全性。

**结论** 在儿童发热的退热处理中, 双药治疗可能优于单药治疗。对乙酰氨基酚单药在服用后第 4 小时和第 6 小时的退热效果可能劣于双药联合治疗或交替治疗; 对乙酰氨基酚在服用后第 4 小时的退热效果劣于单用布洛芬, 但在第 6 小时与布洛芬相似。

PROSPERO 注册号: CRD42016035236。

Juan E. De la Cruz-Mena, MD, MSc<sup>a,b</sup>,  
Areti-Angeliki Veroniki, MSc, PhD<sup>c,d</sup>,  
Jorge Acosta-Reyes, MD, MSc, PhD<sup>a</sup>,  
Andrés Estupiñán-Bohorquez, MD,  
MSc<sup>a</sup>, Jaime A. Ibarra, MD, MSc<sup>a,e</sup>,  
María C. Pana, MD, MSc<sup>a</sup>, Javier M.  
Sierra, MD, MSc<sup>b</sup>, Ivan D. Florez, MD,  
MSc, PhD<sup>b,f,g</sup>

<sup>a</sup>Department of Public Health, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, University of Antioquia, Medellín, Colombia; <sup>c</sup>Knowledge Translation Program, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>d</sup>Institute of Health Policy Institute for Health Policy, Management, and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>e</sup>Universidad CES, Medellín, Colombia; <sup>f</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia; and <sup>g</sup>School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, Canada

Address correspondence to Joanna Thomson, MD, MPH, Division of Hospital Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Ave, MLC 9016, Cincinnati, OH 45208. E-mail: joanna.thomson@cchmc.org

## 缩略语

CI: 置信区间 (confidence interval)  
GRADE: 推荐、评估、开发与评价分级 (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)  
MD: 均差 (mean difference)  
NMA: 网络 Meta 分析 (network Meta-analysis)  
NNTB: 为获益所需治疗人数 (number needed to treat for benefit)  
NNTH: 为伤害所需治疗人数 (number needed to treat for harm)  
OR: 比值比 (odds ratio)  
PRISMA: 系统评价与 Meta 分析报告规范 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)  
RoB: 偏倚风险 (risk of bias)  
RCT: 随机对照试验 (randomized controlled trials)  
SD: 标准差 (standard deviation)

**发**热会导致儿童不适，并引起家长的极大关注，也是儿童急诊就诊的主要原因之一<sup>[1]</sup>。

大多数儿科医师推荐使用退热药治疗儿童发热，仅有少数医师以改善不适为目标，而改善不适才是发热治疗的主要目标<sup>[2,3]</sup>。研究表明，布洛芬和对乙酰氨基酚均能够有效且安全地治疗儿童发热<sup>[4]</sup>。然而，在退热药使用后4~6 h，发热可能复发，这令家长感到担忧。因此，双药治疗（对乙酰氨基酚与布洛芬同时使用或交替使用）被广泛应用于儿童发热。既往研究表明，双药治疗似乎优于单药治疗（仅使用对乙酰氨基酚或布洛芬），但未具体说明哪种双药治疗方式更优<sup>[5,6]</sup>。

尽管双药治疗在许多儿科医师和护理人员中很受欢迎，但这种方法仍然存在争议，因为可能会增加不良事件的风险<sup>[7-9]</sup>。对于对乙酰氨基酚和布洛芬不同给药策略的相对疗效，仍然存在不确定性。例如，一些指南不推荐双药治疗<sup>[10-13]</sup>，而另一些指南则建议根据患儿的不适程度选择交替治疗<sup>[14]</sup>，或仅在目标是缓解患儿不适而非控制体温时推荐药物治疗<sup>[3]</sup>。

目前尚无综述汇总所有关于这些常见退热治疗方案（包括单药治疗和双药治疗）的可用证据，并对这些证据进行相互比较。本研究旨在评估单用对乙酰氨基酚、布洛芬、双药联合治疗或交替治疗在短时间内缓解发热患儿的不适以及降低其体温方面的疗效及安全性。

## 方 法

本系统评价及网络Meta分析（network meta-analysis, NMA）已在PROSPERO注册（注册号：CRD42020169813），并遵循系统评价和荟萃分析的首选报告项目（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-analysis, PRISMA-NMA）的相关规范进行<sup>[15,16]</sup>。

## 文献检索

我们检索了Medline、Embase (Ovid)、CENTRAL和LILACS数据库，截至2023年10月8日，无语言限制（详见补充材料1）。同时，我们还搜索了Clinicaltrials.gov、WHO临床试验注册平台和会议摘要，并在Google Scholar中进行了检索。

## 纳入标准

我们纳入了评估口服对乙酰氨基酚、布洛芬、交替使用或联合治疗的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），剂量在治疗范围内（对乙酰氨基酚为10~15 mg/kg，布洛芬为5~10 mg/kg）。研究对象为发热且疑似由感染引起发热的儿童。联合治疗的定义为同时使用2种药物，交替治疗的定义为间隔预定时间分别使用2种药物（通常先服用对乙酰氨基酚，随后2~4 h后服用布洛芬）。若研究中有共干预措施（如物理降温或抗生素），需确保在各组中的干预方式一致。我们通过临床结局指标（包括主要和次要结局）评估疗效与安全性，主要研究治疗短期（即治疗后6 h内）对退热和不适的影响。主要结局指标包括儿童的不适感、退热率以及治疗后4 h和6 h内无发热儿童的比例（分别为“4 h无发热”和“6 h无发热”）。对于“无发热”的定义及测量方法，我们依照研究者提供的定义，承认经过验证的方法，例如测量耳温、肛温或腋下体温。次要结局指标包括陪护者的不适感、第4小时和第6小时的平均体温（分别为“第4小时体温”和“第6小时体温”）以及不良事件的发生率。不良事件分为轻微（如腹部不适、皮疹）和严重（如需要住院或特定治疗的情况，例如急性肾损伤、肝功能异常、过敏反应或胃肠道出血）<sup>[17]</sup>。

## 文献筛选与数据提取

由评审者（J.E.D., M.C.P., A.F.E., J.A.I.）独立且重复筛选标题和摘要。只要有至少1位评审者认为符合条件的研究，均会继续获取全文。全文一式二份，由评审者（J.E.D., M.C.P., A.F.E., J.A.I.）独立完成全文筛选，

若有 2 位评审者均认定符合条件，则纳入研究。我们采用预先试用过的表格提取数据，评审者 (J.E.D., M.C.P., A.F.E., J.A.I.) 独立且重复提取参与者特征 (研究人群、研究地点及各组的参与者人数、资助情况)、干预措施特征 (剂量及给药时间) 和结果数据。对于二分类结局，提取每组随机化患儿的人数及观察到的结果数；对于连续型结局，提取均值或中位数及其 SD 和四分位距，视具体情况而定。对于以图表形式提供结果但未提供原始数据的研究，我们使用 WebPlotDigitizer 工具从图表中提取数据<sup>[18]</sup>。若发生分歧，由第 3 位评审者 (J.A.R., J.M.S., I.D.F.) 协助解决。

### 偏倚和发表偏倚评估

我们使用 Cochrane 偏倚风险评估工具 2 (Risk of Bias tool 2, RoB2) 对研究进行独立且重复的偏倚风险评估，由 2 位评审者 (J.E.D., M.C.P., A.F.E., J.A.I.) 完成，并根据总体偏倚风险分为“高风险”“低风险”或“有一定担忧”。在包含至少 10 项研究的直接比较中，通过漏斗图对发表偏倚进行直观评估<sup>[19]</sup>。

### 数据合成与 Meta 分析

对于二分类结局，我们计算比值比 (odds ratio, OR)；对于连续型结局，计算均值差，并提供相应的 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。当仅提供标准误或中位数及四分位距时，按照 Wan 方法转换为均值和 SD<sup>[20]</sup>。若未提供变异性指标，我们会尝试联系作者；若未成功，则根据在效应估计和样本量方面类似的研究中报告的 SD 进行估算。

对于配对 Meta 分析，我们采用频率随机效应模型，并通过  $I^2$  统计量衡量异质性 (即非随机变异的比例)<sup>[21]</sup>。由于预计研究之间和治疗的比较存在临床和方法学异质性，采用随机效应模型较为适宜。

对于每一项结局，我们均绘制网络图，其中每条边的宽度与研究数量成比例，节点大小与研究数量亦成比例。我们采用随机效应 NMA，假设网络中的跨研究方差 (图  $\tau^2$ ) 一致，并且使用 DerSimonian 和 Laird 方法进行估算<sup>[22]</sup>。我们按  $P$  评分对干预措施

进行排序， $P$  评分范围为 0 ~ 1，评分越高表示结局越优<sup>[23]</sup>。所有的干预措施与结局的  $P$  评分均汇总于热图中<sup>[24]</sup>。对于包含至少 10 项研究的结局，通过调整比较的漏斗图对小样本效应进行直观检查。

通过描述性分析评估转移性假设，包括使用条形图展示离散变量，箱线图展示连续变量<sup>[25]</sup>。评估变量包括基线平均体温、病因、发表年份、年龄及偏倚风险 (总体风险以及随机化和干预偏离的偏倚)。我们评估了直接比较与间接估计之间的潜在差异。为评估不一致性 (即直接与间接证据的差异)，我们采用全局与局部检验。全局不一致性通过设计 - 治疗交互模型<sup>[26]</sup> 和 Wald 统计量进行评估；局部不一致性通过节点分割法<sup>[27]</sup> 进行检验。

为探索对主要结局的潜在效应修饰因素，以及直接与间接证据之间异质性和不一致性来源，我们进行了附加分析。计划根据病因 (病毒或细菌) 和剂量 (高剂量与低剂量) 进行亚组分析。同时，剔除因随机化或干预偏离导致高偏倚风险的研究，进行敏感性分析。此外，我们还进行了 Meta 回归分析，将年龄和基线体温作为自变量，但因研究数量不足未能完成。此外，我们对平均体温结局按测量方法 (如肛温 / 口温 vs 其他方法) 进行亚组分析。所有分析均通过 R 软件 (版本 4.1.2) 使用 netmeta 包<sup>[28]</sup> 实现，结果以对照表和森林图的形式呈现。

### 评分估计的可信度

由 2 名评审员 (J.E.C. 和 I.D.F.) 独立使用推荐分级、评估、制定与评价方法 (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations, GRADE) 评估每一个结局的估计质量，包括直接和 NMA 估计值。该方法考虑了研究局限性、不精确性、间接性、发表偏倚、不一致性，以及不跨越性和不一致性等额外领域<sup>[29-31]</sup>。最终，我们基于最小语境化框架应用 GRADE 方法从 NMA 得出结论<sup>[32]</sup>，对干预措施，按其 与对照组 (对乙酰氨基酚) 的效应进行分组。我们在每个结局的表格中总结结果，使用颜色标注显示最佳干预措施及证据的确定性，同时展示绝对与相对

效应，以及为产生额外有益结果的额外治疗需要数（第4小时和第6小时无发热的NNTB）和为产生额外有害结果的额外治疗需要数（轻微不良事件和严重不良事件的NNTH），并附带其95% CI，当这些值具有实际意义时（也就是说当比较的治疗效应具有统计学意义时）<sup>[33]</sup>。我们通过排名热图方法，按结局及网络中每一种干预措施，展示NNT结果<sup>[24]</sup>。

## 结 果

### 证据描述

我们检索了4 314条参考文献，筛选了3 553篇文章，并对其中97篇进行了全文审查。最终排除了68项研究（见补充表1），纳入了31项研究（共5 009例儿童）（图1）。其中16项研究（53.3%）在高收入国家进行，7项研究（23.3%）由解热药制造商资助。各项研究中儿童的平均年龄范围为1.4~5.9岁。体温测量方法包括测量腋温、耳温和肛温，发热的最低阈值定义为 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ~ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ （或 $\geq$

$101^{\circ}\text{F}$ ~ $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ）。纳入研究的特征见补充表2。

我们检索到低剂量与高剂量布洛芬的直接比较证据，但未找到10 mg/kg与15 mg/kg对乙酰氨基酚的直接比较证据。因此，我们将对乙酰氨基酚、交替疗法和联合疗法设单个节点，而布洛芬分为2个节点，即低剂量（5~7.5 mg/kg）和高剂量（7.5~10 mg/kg）。图2展示了可用的直接比较网络图，涵盖了退热、4 h和6 h无发热、4 h和6 h体温变化，以及轻微不良事件的比较。其他网络图见补充图1。

1项研究为偏倚低风险<sup>[34]</sup>，21项研究为偏倚高风险<sup>[35-55]</sup>，8项研究存在一定的担忧<sup>[56-63]</sup>，主要是由于报告结果的选择性偏倚和结局数据缺失（补充图2）。一些研究报告了基线温度变化，除均值体温外，对这些数据进行单独分析。

### 主要结果

6项研究报告了儿童的不适情况<sup>[38, 40, 43, 44, 57, 63]</sup>。研究作者使用了不同的定义和术语，例如“恢复”<sup>[38]</sup>、“改善的烦躁评分”<sup>[44]</sup>以及“48 h时的不适量表上

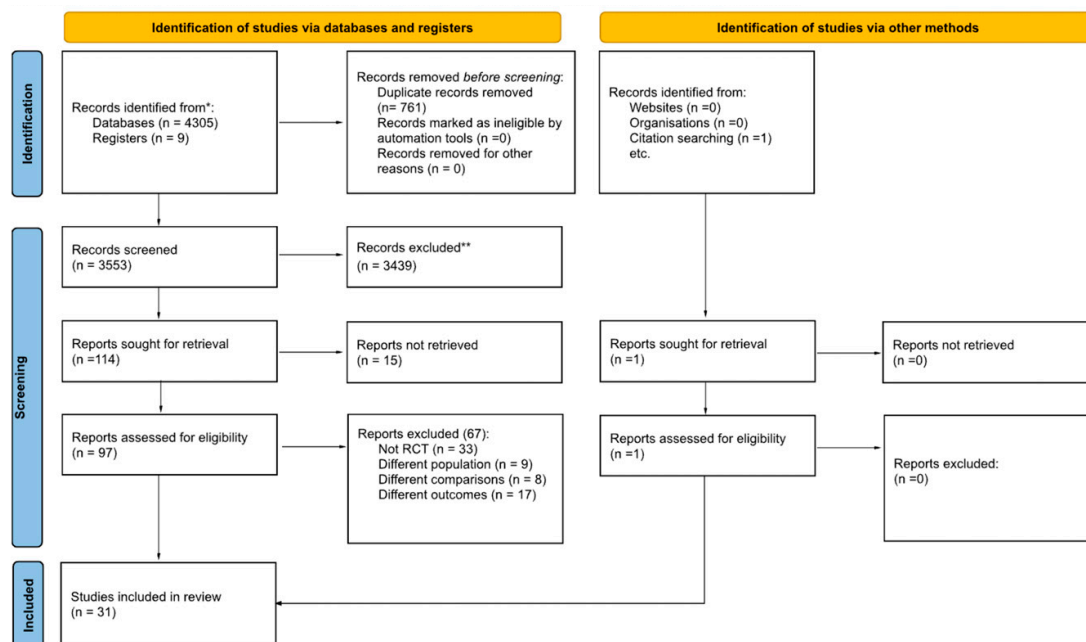


图1 研究流程图。PRISMA 研究选择流程图。更多信息请访问 [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)。改编自 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann C, Mulrow CD, et al, The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews Systematic reviews and Meta-Analyses. BMJ 2021。

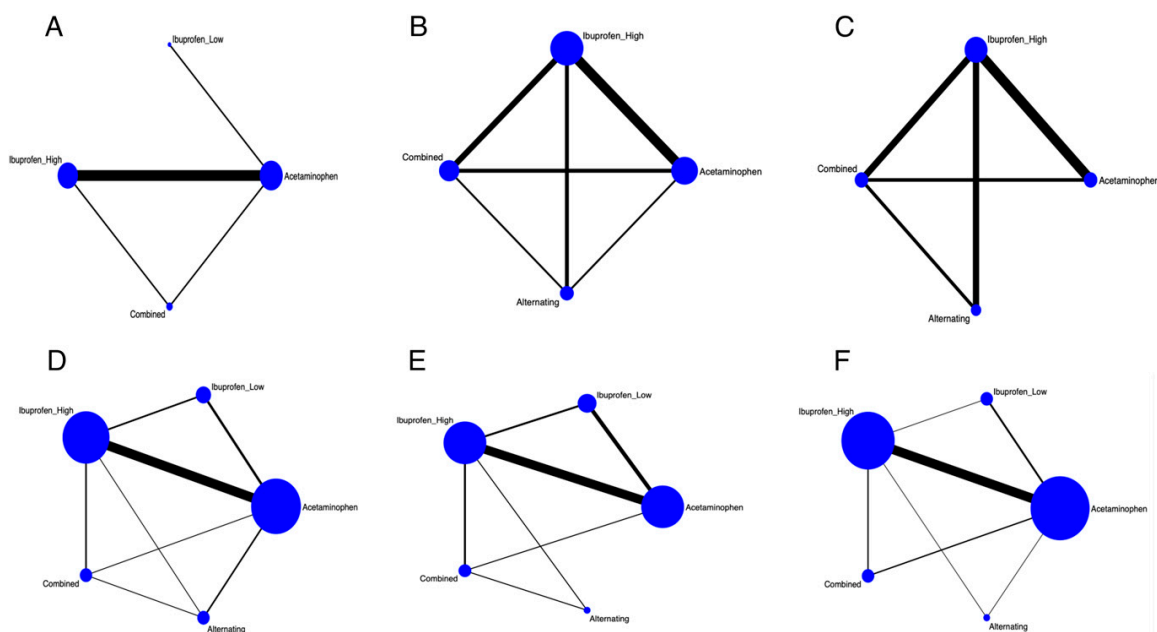


图2 网络 Meta 分析结构图。用于退热、4 h 内无发热、6 h 内无发热、4 h 平均体温、6 h 平均体温以及轻微不良事件的网络荟萃分析图。节点的大小表示接受该干预的儿童人数。直接比较的干预措施通过线条连接，线条的粗细表示评估该比较的试验数量。

记录为恢复正常”<sup>[43]</sup>。因此，我们未对这些结果进行统计合并。一项研究发现，与对乙酰氨基酚或布洛芬相比，交替治疗可降低非语言儿童疼痛检查表 (Non-Communicating Children’s Pain Checklist) 评分<sup>[40]</sup>。其余研究未发现各干预措施之间的差异。研究的具体特征见补充表 3。

7 项研究报告了退热所需时间<sup>[36, 42, 54–56, 61]</sup>。与对乙酰氨基酚相比，联合治疗和低剂量或高剂量布洛芬的效果可能相似。然而，联合治疗显示出缩短退热时间的趋势 [均差 (mean difference, MD)],  $-32.82$  min; 95% CI:  $-68.68 \sim 3.03$ ; 低确定性证据)，但 95% CI 包括无效效应。补充图 3A 和 B 分别展示了 NMA 估计值的森林图和一致性分析结果。未发现全局 ( $P = 0.93$ ) 或局部不一致性。

6 项研究报告了在第 4 小时和第 6 小时无发热的比例。补充图 4 显示了第 4 小时 (左下角) 和第 6 小时 (右上角) 无发热的所有可能比较的 NMA 估计值对比表。对于第 4 小时无发热情况<sup>[38, 51, 56, 58, 63]</sup>，与对乙酰氨基酚相比，联合治疗 (OR: 13.2; CI:

4.59 ~ 38.15; 低确定性)、交替治疗 (OR: 3.59; CI: 1.77 ~ 7.26; 中等确定性) 和高剂量布洛芬 (OR: 1.76; CI: 1.20 ~ 2.57; 低确定性) 均表现出更优效果。此外，联合治疗也可能优于交替治疗 (OR: 3.69; CI: 1.07 ~ 2.69)。未发现低剂量布洛芬的证据。补充图 5A 和 B 展示了 NMA 估计值的森林图和  $P$  值，以及不一致性分析结果。未发现全局 ( $P = 0.53$ ) 或局部不一致性。

对于第 6 小时无发热情况<sup>[34, 37, 56, 58, 59, 63]</sup>，联合治疗 (OR: 5.28; CI: 2.38 ~ 11.71; 中等确定性) 和交替治疗 (OR: 5.06; CI: 2.38 ~ 11.71; 低确定性) 可能优于对乙酰氨基酚，而高剂量布洛芬 (OR: 1.02; CI: 0.66 ~ 1.58; 中等确定性) 未表现出差异。联合治疗与交替治疗之间未发现明显差异 (OR: 1.04; CI: 0.28 ~ 3.86)，低剂量布洛芬无相关证据。补充图 6A 和 B 展示了 NMA 估计值的森林图、 $P$  评分及不一致性分析结果。未发现全局 ( $P = 0.25$ ) 或局部不一致性。

## 次要结果

16 项研究报告了治疗后 4 h 的平均体温<sup>[36, 40, 41, 43, 45, 49, 50, 53, 54, 56, 57, 59-61, 64, 65]</sup>。联合治疗 (MD: -0.47; CI: -0.83 ~ -0.11; 低确定性)、交替治疗 (MD: -0.42; CI: -0.84 ~ -0.00; 低确定性) 和高剂量布洛芬 (MD: -0.27; CI: -0.47 ~ -0.06; 低确定性) 可能优于对乙酰氨基酚, 而低剂量布洛芬 (MD: -0.10; CI: -0.43 ~ -0.24; 低确定性) 无显著差异。其他比较之间未发现差异。补充图 7A 和 B 分别展示了 NMA 估计值的森林图及不一致性分析结果。未发现全局 ( $P = 0.84$ ) 或局部不一致性。

12 项研究报告了治疗后 6 h 的平均体温<sup>[40, 42, 45, 47, 49-53, 56, 57, 59, 60, 63, 67]</sup>。联合治疗 (MD: -1.11; CI: -1.51 ~ -0.70; 低确定性)、交替治疗 (MD: -1.51; CI: -2.10 ~ -0.92; 低确定性) 和高剂量布洛芬 (MD: -0.25; CI: -0.44 ~ -0.06; 低确定性) 显示出更低的

体温, 而低剂量布洛芬 (MD: -0.01; CI: -0.28 ~ 0.31; 低确定性) 与对乙酰氨基酚无显著差异。此外, 联合治疗在体温下降方面优于低剂量布洛芬, 但与交替治疗或高剂量布洛芬无显著差异。补充图 8A 和 B 展示了 NMA 估计值的森林图及不一致性分析结果。未发现全局 ( $P = 0.32$ ) 或局部不一致性。

15 项研究报告了治疗后 4 h 或 6 h 的平均体温变化<sup>[34-37, 41, 42, 44, 48, 51, 55, 60, 63, 65, 66]</sup>。相关结果见补充图 9 和图 10。此外, 分别有 16 项和 14 项研究报告了轻微<sup>[34, 36-38, 40-45, 48, 50-53, 55-59, 61-65, 68]</sup> 和严重<sup>[34, 52, 54, 55, 58, 65]</sup> 不良事件。对于轻微或严重不良事件, 未发现任何干预措施与对乙酰氨基酚之间的差异 (补充图 11 和图 12), 且未检测到全局 ( $P = 0.51$  和  $P = 0.88$ ) 或局部不一致性。

没有研究报告照护者的不适感。补充图 13 展示

Outcome	Certainty*	Classification	Intervention	Relative effect estimates; OR (95% CI)	P-score	Absolute effect estimates. MD or RD (95% CI)	NNT (95% CI)	
Primary	Fever Clearance	High	Not effective (Similar to acetaminophen)	Ibuprofen low dose	--	0.37	1.91 (-87.26; 83.42)	
		Low	May be not effective. (May be similar to acetaminophen)	Ibuprofen high dose	--	0.75	-32.82 (-68.68; 3.03)	
		Comparator		Acetaminophen	--	0.62	-27.58 (-105.02; 49.86)	
		Without evidence for this outcome		Alternating	--	0.25	--	
	Afebrile 4h	High	The most effective	Combined	<b>13.24 (4.59; 38.15)</b>	<b>0.99</b>	<b>-0.34 (-0.37; -0.26)</b>	<b>3 (4; 3)</b>
			Very effective	Alternating	<b>3.59 (1.77; 7.26)</b>	<b>0.67</b>	<b>-0.24 (-0.31; -0.12)</b>	<b>4 (8; 3)</b>
			Effective	Ibuprofen high dose	<b>1.76 (1.20; 2.57)</b>	<b>0.34</b>	<b>-0.12 (-0.19; 0.04)</b>	<b>8 (23; 5)</b>
		Comparator		Acetaminophen	--	0.00	--	
	Without evidence for this outcome		Ibuprofen low dose	--	--	--		
	Afebrile 6h	High	The most effective	Combined	<b>5.28 (2.38; 11.71)</b>	<b>0.84</b>	<b>-0.31 (-0.37; -0.19)</b>	<b>3 (5; 3)</b>
			Not effective (similar to acetaminophen)	Ibuprofen High dose	1.02 (0.66; 1.58)	0.18	0 (-0.11; 0.10)	--
		Low	May be among the most effective	Alternating	<b>5.06 (2.38; 11.71)</b>	<b>0.82</b>	<b>-0.30 (-0.39; 0.11)</b>	<b>3 (9; 3)</b>
Comparator			Acetaminophen	--	0.16	--		
Without evidence for this outcome		Ibuprofen low dose	--	--	--			
Secondary	Temp 4h	Low	May be the most effective	Combined	--	0.97	-0.72 (-1.07; -0.38)	
				Alternating	--	0.72	-0.48 (-0.81; -0.14)	
				Ibuprofen high dose	--	0.50	-0.28 (-0.45; -0.12)	
			Not effective (similar to acetaminophen)	Ibuprofen low dose	--	0.23	-0.10 (-0.43; 0.24)	
		Comparator		Acetaminophen	--	0.07	--	
		Without evidence for this outcome		Ibuprofen low dose	--	--	--	
	Temp 6h	High	The most effective	Alternating	--	<b>0.98</b>	<b>-1.51 (-2.10; -0.92)</b>	
			Effective	Combined	--	<b>0.76</b>	<b>-1.11 (-1.51; -0.70)</b>	
			Effective	Ibuprofen high dose	--	<b>0.48</b>	<b>-0.25 (-0.44; -0.06)</b>	
			Not effective (similar to acetaminophen)	Ibuprofen low dose	--	<b>0.14</b>	<b>0.01 (-0.28; 0.31)</b>	
		Comparator		Acetaminophen	--	0.13	--	
		Without evidence for this outcome		Combined	--	--	--	
	Severe AE	High	Similar to acetaminophen (safe)	Alternating	0.88 (0.32; 2.17)	0.57	0 (-0.04; 0.02)	
		Low	May be similar to acetaminophen (may be safe)	Ibuprofen high dose	1.09 (0.11; 10.68)	0.53	0 (-0.22; 0.03)	
				Ibuprofen low dose	0.92 (0.36; 2.37)	0.45	0 (-0.22; 0.03)	
		Comparator		Acetaminophen	--	0.45	--	
	Without evidence for this outcome		Combined	--	--	--		
	Mild AE	Low	Similar to acetaminophen (safe)	Alternating	1.09 (0.38; 3.13)	0.63	0.01 (-0.23; 0.10)	
			Ibuprofen high dose	2.16 (0.96; 4.87)	0.43	0.14 (-0.34; 0.01)		
			Combined	1.28 (0.53; 3.06)	0.52	0.04 (-0.22; 0.08)		
		May be similar to acetaminophen (may be safe)	Ibuprofen low dose	1.35 (0.91; 2.02)	0.13	0.14 (-0.34; 0.01)		
Comparator			Acetaminophen	--	0.79	--		
Without evidence for this outcome			Combined	--	--	--		

图 3 基于 GRADE 方法对干预措施与对乙酰氨基酚的比较结果总结。结果为网络 Meta 分析效应估计值及其 95% CI, 与对乙酰氨基酚 (共同比较对象) 进行比较。粗体数字表示具有统计学意义的结果。\* 整体 GRADE 确定性: 深色单元格表示中等到高质量证据 (结果高度确定)。浅色单元格表示非常低到低质量证据 (结果确定性较低)。绿色底色: 结果与比较对象存在差异。橙色底色: 干预措施与比较对象之间无差异。\*\* 风险差异 (risk difference, RD): 基于纳入试验中对照组或安慰剂组的基线风险计算。CI: 可信区间; MD: 均差; OR: 比值比。对于二分类结局 (4 h 和 6 h 无发热),  $OR > 1$  表示治疗优于对乙酰氨基酚; 对于连续型结局,  $MD < 0$  表示治疗优于对乙酰氨基酚。\*\*\* 显著结果的 NNT 以 95% CI 表示。

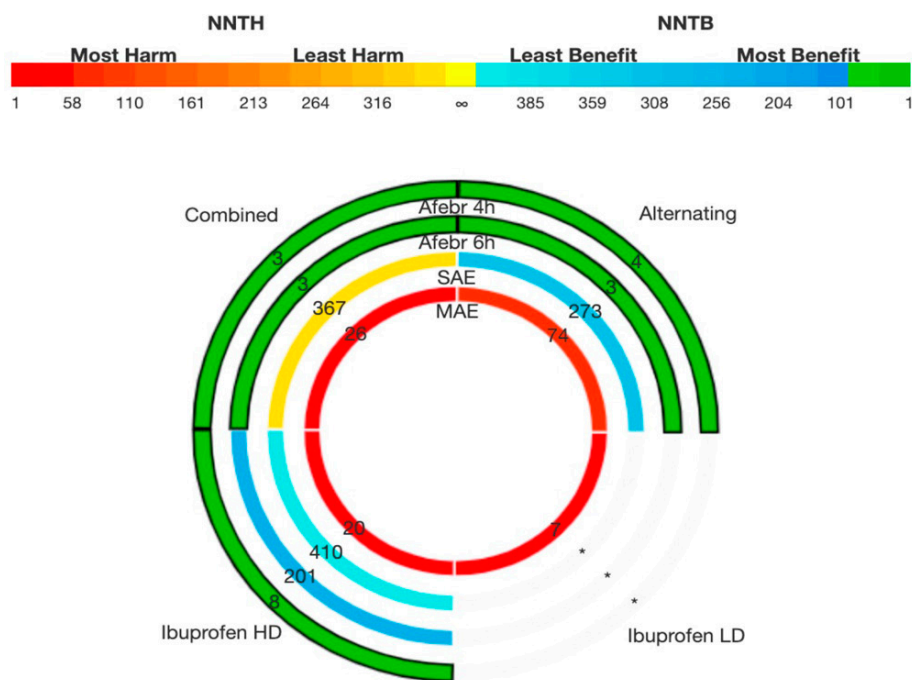


图4 治疗所需人数排名热图：获益与不良结局的对比。Afebr 4h：4 h内无发热的儿童比例。Afebr 6 h：6 h内无发热的儿童比例。HD：高剂量。LD：低剂量。MAE：轻微不良事件。NNTH：治疗所需人数以引发不良结局。NNTB：治疗所需人数以实现获益。SAE：严重不良事件。NNTH用于评估SAE和MAE的风险；NNTB用于评估4 h和6 h无发热的获益。NNT基于网络荟萃分析的OR计算，控制事件率为对乙酰氨基酚在研究中的平均值。排名热图中，仅当对应效应量（如OR）具有统计学意义时，边框会加粗。

了按结局对4种干预措施的排名热图。双药疗法均优于单药疗法。补充图14展示了漏斗图，补充材料2部分提供了GRADE确定性评估结果。

### 附加分析

对第4小时和第6小时无发热的敏感性分析排除高RoB研究后，结果未发生变化（ $I^2$ 值和P评分保持不变）（补充表4）。由于研究数量较少，我们无法对主要结局进行计划中的亚组分析或Meta回归分析。针对第4小时和第6小时平均体温的Meta回归（按平均年龄和基线体温）结果见补充材料3部分。这些分析均未显示效应估计值的显著差异。

### 结果总结

图3总结了NMA对所有结局的结论。对于第4小时无发热，联合治疗（最有效；高确定性；NNT =

3）优于交替治疗（非常有效；高确定性；NNT = 4），交替治疗优于高剂量布洛芬（有效；高确定性；NNT = 8），而高剂量布洛芬优于对乙酰氨基酚。对于第6小时无发热，联合治疗（最有效；高确定性；NNT = 3）与交替治疗（可能最有效；低确定性；NNT = 3）效果相似，并且均可能优于对乙酰氨基酚和高剂量布洛芬。图4展示了第4小时和第6小时无发热的NNTB以及轻度和严重不良事件的NNTH。

## 讨论

我们整合了31项研究，这些研究评估了布洛芬和对乙酰氨基酚的单药和双药治疗方案，共涉及4469例发热儿童。尽管未发现各干预措施在退热时间上存在显著差异，但我们发现双药治疗（联合或交替）在第4小时和第6小时，无发热儿童的比例优

于对乙酰氨基酚或布洛芬治疗。此外，联合治疗优于交替治疗，而交替治疗优于第4小时的高剂量布洛芬。然而，在第6小时，联合治疗与交替治疗之间的差异消失。

发热可以帮助机体对抗感染，解热药通常用于缓解儿童和家长的舒适<sup>[67, 68]</sup>。因此，我们将不适作为主要结局。然而，由于研究之间的异质性较大，我们无法对该结局进行定量综合。未来的临床试验应专注于标准化不适的测量方法，并定期进行测量，而不仅仅关注体温下降。

在退热方面，我们发现双药治疗优于单药治疗。关于体温下降与患儿及照护者不适改善之间的关系，目前尚无定论，值得进一步研究。同样，我们认为需要更多研究来测量并就不适的测量方法达成共识。

双药治疗被认为是最佳干预措施，因为其优于单药治疗，并且未发现二者之间存在显著差异。唯一的例外是联合治疗在第4小时无发热的儿童比例要优于交替治疗。这并不让人意外，因为交替治疗通常以对乙酰氨基酚开始，然后在2至4 h后使用布洛芬。交替治疗的最大效果通常在第6小时显现，此时其与联合治疗无显著差异。

多项系统评价和直接 Meta 分析已评估了退热药的治疗方案。4项直接 Meta 分析比较了布洛芬与对乙酰氨基酚<sup>[4, 17, 69, 70]</sup>，另有2项评估了单药治疗与双药治疗或双药治疗（联合治疗 vs 交替治疗）之间的比较<sup>[5, 6]</sup>。这些研究表明，布洛芬似乎优于对乙酰氨基酚<sup>[4, 17, 69, 70]</sup>，而任何双药治疗方案均优于单药治疗<sup>[5, 6]</sup>。根据文献综述，本研究是首个对所有可用的干预措施进行直接和间接比较以确定其相对疗效的研究。

因为担心不良事件的发生，布洛芬和双药疗法一直存在争议<sup>[71]</sup>。我们的研究未发现干预措施在轻

度或严重不良事件方面的差异。布洛芬表现出良好的安全性，但观察性证据表明，尤其是在脱水儿童中，布洛芬可能会增加急性肾损伤的风险<sup>[72, 73]</sup>。此外，我们承认，RCT 在提供长期不良事件证据方面存在局限性。布洛芬在儿童中的最常见不良事件包括对胃肠道、肾脏或免疫系统的影响（可能与软组织感染及脓胸的风险增加相关）<sup>[74]</sup>。这些潜在影响与环氧合酶活性的抑制及其引起的前列腺素减少有关，可能还与白细胞黏附功能受损有关<sup>[75]</sup>。

关于布洛芬与不良事件之间潜在关联的证据，主要来自于具有高度偏倚风险的观察性数据，可能存在混杂因素。例如，布洛芬在临床实践中通常用于症状较严重（如高热）且更可能患有细菌感染（如细菌性肺炎）的儿童。因此，由于数据稀缺以及短期结局的测量，我们的研究无法确认或否定这种关联。需要再次开展含多次剂量（双药和单药治疗）并长期随访的试验。

布洛芬相关的严重不良事件极为罕见，通常与以下风险因素相关：长期使用、有胃肠道或肾脏疾病史、罹患水痘（可能增加严重软组织感染的风险）<sup>[76]</sup>、同时使用其他治疗（如糖皮质激素可能增加胃肠道事件风险）以及脱水状态（可能增加肾损伤的风险）。在没有这些风险因素且短期使用的情况下（如1 d内或偶发剂量），交替和联合解热剂似乎具有良好的耐受性。此外，对于住院的高风险儿童，应采取不同的方法，包括使用静脉解热剂，这超出了本研究的范围。最后，尽管我们的研究支持布洛芬作为双药治疗的一部分，但对于高风险儿童（如脱水或可能脱水的儿童以及患水痘的儿童），建议避免使用布洛芬（即使在治疗剂量下）<sup>[77, 78]</sup>。

此外，我们的综述重点是干预措施的短期效果（如单剂对乙酰氨基酚或布洛芬，或在最初几小时内交替或联合使用2剂）。因此，超出急性给药或多次剂量安全性范围的证据不在我们的研究范围内。需



要开展长期使用多次剂量的 RCT 和具有长期随访的观察性研究。

本研究存在一些局限。首先，我们的研究人群（发热儿童）包括各种病毒和细菌感染，尽管我们计划基于病因、测量方法和共干预措施进行亚组和 Meta 回归分析，但未找到足够的信息以实施这些计划。其次，我们仅考虑了口服形式且在治疗范围内的剂量（对乙酰氨基酚为 10 ~ 15 mg / kg，布洛芬为 5 ~ 10 mg / kg）。因此，我们的结论不能推广至其他方案或给药形式（如直肠给药）。由于研究数量较少，我们无法评估发表偏倚和小研究效应。

另一个局限性是，本研究重点在于对症治疗，而非基于发热病因的对因治疗（如确诊中耳炎时使用抗生素）。对症治疗应独立于儿童的临床管理，包括全面的临床检查、适当的随访以及有时需要进行的实验室检测以确定可能的病因。无论病因如何，都可以使用解热治疗，而实现体温控制和缓解不适，不应当影响到在适当的时候开始特定治疗的临床决策。因此，本研究结果不应当用来影响是否开始抗生素治疗的决策。我们相信，适当的初步临床评估（识别可治疗原因）、向护理人员详细告知疾病征兆以及及时的临床重新评估，对于管理发热患儿，尤其是那些表现良好的患儿至关重要。

本研究也存在一些优势。首先，这是第一个总结布洛芬和对乙酰氨基酚双药治疗和单药治疗所有现有证据的 NMA。据我们所知，这是第一个在单一研究中具体评估所有双药和单药治疗的研究，也是唯一一个将干预措施分别作为节点进行评估的研究。这一点很重要，因为将干预措施视为单药或双药治疗进行研究，无法回答其是否不同的问题（例如交替治疗是否与联合治疗不同，布洛芬是否与对乙酰氨基酚不同，以及这些治疗方式是否彼此不同）。我们只能通过将相关干预措施分别作为独立节点，来确定每一种治疗方案的具体效果。此外，NMA 使我

们能够应用高级统计技术来确定所有干预措施之间的相对效果，即使在未直接比较的情景中亦是如此。

本研究还有其他优势。本系统评价范围广泛，无语言或发表状态限制。我们还进行了额外的高级分析，以评估潜在效应修改因素和结果的稳健性，包括敏感性、亚组和 Meta 回归分析；同时使用 GRADE 方法评估证据的确定性并总结结果。最后，我们遵循 Cochrane 和国际药物经济学与结果研究学会的建议，以制定严格的 NMA<sup>[77,78]</sup>，并依据 PRISMA-NMA<sup>[15]</sup> 撰写本报告。

总之，单药或双药治疗在退热时间上并无差异，但双药联合和交替治疗在第 4 小时和第 6 小时的无发热比例方面具有优势。短期内（用药后 4 ~ 6 h），所有治疗方案（双药和单药治疗）在适宜剂量下均未显示出在不良事件方面存在差异。

（储鑫 译 成芳芳 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

## 参考文献

- 1 Betz MG, Grunfeld AF. Fever phobia in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med.* 2006;13(3):129-133
- 2 Del Vecchio MT, Sundel ER. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics.* 2001;108(5):1236-1237
- 3 Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatr Sect Clin Pharmacol Comm Drugs.* 2011;127(3):580-587
- 4 Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):800-807
- 5 Trippella G, Ciarci\_a M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing controversies: an updated review and meta-analysis on combined/alternating use of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *Front Pediatr.* 2019;7:217
- 6 Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD009572

- 7 Davis-McKenzie PM, Brennen D, Frankson MA, Bullard C. Parental knowledge, perceptions and practices toward childhood fever in the emergency department in The Bahamas. *West Indian Med J* [Internet. 2016;65(Suppl 5)]
- 8 D\_iez Domingo J, Burgos Ram\_irez A, Garrido Garc\_ia J, Ballester Sanz A, Moreno Carretero E. [Use of alternating antipyretics in the treatment of fever in Spain]. *An Esp Pediatr*. 2001;55(6):503–510
- 9 Lava SAG, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey. *Clin Ther*. 2012;34(1):250–256
- 10 Canadian Paediatric Society. Fever and temperature taking. Available at: [http://www.caringforkids.cps.ca/handouts/fever\\_and\\_temperature\\_taking](http://www.caringforkids.cps.ca/handouts/fever_and_temperature_taking)
- 11 Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al. Italian Pediatric Society Guidelines for management of fever in children. *J Pediatr*. 2017;180:177–183.e1
- 12 Green R, Jeena P, Kotze S, Lewis H, Webb D, Wells M, Department of Paediatrics and Child Health, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa. Management of acute fever in children: guideline for community healthcare providers and pharmacists. *S Afr Med J*. 2013;103(12):948–954
- 13 Penna AC, Dawson KP, Penna CM. Is prescribing paracetamol “pro re nata” acceptable? *J Paediatr Child Health*. 1993;29(2):104–106
- 14 Paul SP, Kini PK, Tibrewal SR, Heaton PA. NICE guideline review: fever in under 5s: assessment and initial management (NG143). *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2021.
- 15 Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: checklist and explanations. 2015.
- 16 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89
- 17 Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2022398–15
- 18 Drevon D, Fursa SR, Malcolm AL. Intercoder reliability and validity of Web-PlotDigitizer in extracting graphed data. *Behav Modif*. 2017;41(2):323–339
- 19 Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–634
- 20 Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;1–13
- 21 Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. 2002;1558:1539–1558
- 22 Jackson D, White IR, Riley RD. Quantifying the impact of betweenstudy heterogeneity in multivariate meta-analyses. *Stat Med*. 2012;31(29):3805–3820
- 23 R\_ucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1):58–59
- 24 Veroniki AA, Straus SE, Fyranidis A, Tricco AC. The rank-heat plot is a novel way to present the results from a network meta-analysis including multiple outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:193–199
- 25 Baker SG, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: if A bests B and B bests C in separate trials. 2002;5:1–5.
- 26 Jackson D, Barrett JK, Rice S, White IR, Higgins JP. A design-bytreatment interaction model for network meta-analysis with random inconsistency effects. *Stat Med*. 2014;33(21):3639–3654
- 27 Veroniki AA, Vasiliadis HS, Higgins JPT, Salanti G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):332–345
- 28 Guido S, Rg CJ. *Meta-Analysis with R*. : Springer Cham; 2015
- 29 Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. GRADE Working Group. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36–44
- 30 Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Siemieniuk RAC, et al. GRADE Working Group. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. *J Clin Epidemiol*. 2019;108:77–85
- 31 Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Florez I, et al. GRADE Working Group. Grading of recommendations assessment, development, and evaluation concept article 5: addressing intransitivity in a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2023;160:151–159
- 32 Brignardello-Petersen R, Florez ID, Izcovich A, et al. GRADE working group. GRADE approach to drawing conclusions from a network meta-analysis using a minimally contextualised framework. *BMJ*. 2020;371:m3900
- 33 Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 1998;317(7168):1309–1312
- 34 Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [ISRCTN30487061. 1–. *BMC Med*. 2006;4:4–8
- 35 Amdekar YK, Desai RZ. Antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children with pyrexia. *Br J Clin Pract*.

- 1985;39(4):140–143
- 36 Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lassale C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(3):197–201
- 37 Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51(5):367–371
- 38 Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(9):2205–2211
- 39 Nadal CF, Garcia de Miguel M, Campdera AG, Fernandez JP, Calatayud GA, Bayle MS. Effectiveness and tolerability of ibuprofen-arginine versus paracetamol in children with fever of likely infectious origin. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2002;91(4):383–390
- 40 Celebi S, Hacimustafaoglu M, Aygun D, et al. Antipyretic effect of ketoprofen. *Indian J Pediatr.* 2009;76(3):287–291
- 41 Ebrahimi S, Es A, Ghafarian H. Comparison of effect and side effects of acetaminophen and ibuprofen in treatment of febrile children. *Iran J Pediatr.* 2010;20(4)
- 42 Jayawardena S, Kellstein D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen versus acetaminophen suspension in febrile children: results of 2 randomized, double-blind, single-dose studies. *Clin Pediatr (Phila).* 2017;56(12):1120–1127
- 43 Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen versus acetaminophen. *Am J Dis Child.* 1992;146(5):622–625
- 44 Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52(2):181–189
- 45 Khubchandani RP, Ghatikar KN, Keny S, Ng U. Choice of antipyretic in children. *J Assoc Physicians India [Internet.* 1995;43(9):614–616
- 46 Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin.
- 47 Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr.* 2000;67(12):865–870
- 48 McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child.* 1996;74(2):164–167
- 49 Pashapour N, Maccoei AA, Golmobammadlou S. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile hospitalized children aged 9-24 months. *Iran J Pediatr.* 2009;19(2):164–168
- 50 Phadke MA, V PP, Joshi AS. Ibuprofen in children with infective disorders- antipyretic efficacy. *Br J Clin Pract.* 1985;39(11-12):437–440
- 51 Rana D, Vyas F, Bhavsar R, Patel P, Patel V. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol/ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspect Clin Res.* 2014;5(1):25–31
- 52 Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(2):197–202
- 53 Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(1):9–17
- 54 Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden N, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child.* 1992;146(5):626–632
- 55 Wong A, Sibbald A, Ferrero F, et al. Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(6):313–324
- 56 Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomized controlled trial. *BMJ.* 2008;337(7672):a1302–a1333
- 57 Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2008;47(9):907–911
- 58 Luo S, Ran M, Luo Q, et al. Alternating acetaminophen and ibuprofen versus monotherapies in improvements of distress and reducing refractory fever in febrile children: a randomized controlled trial. *Paediatr Drugs.* 2017;19(5):479–486
- 59 Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CMJ. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther.* 2010;32(14):2433–2440
- 60 Ulukol B, Kεksal Y, Cin S. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(9):615–618
- 61 Vauzelle-Kervrocedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregas S, Olive G, G P. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and

- paracetamol in febrile children. *J Pediatr.* 1997;131(5):683–687
- 62 Sb JF. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract.* 1990;70:22–25
- 63 Alaje EO, Udoh EE, Akande PA, Odey FA, Meremikwu MM. Ibuprofen versus paracetamol for treating fever in preschool children in Nigeria: a randomized clinical trial of effectiveness and safety. *Pan Afr Med J.* 2020;36:350
- 64 Deligne J, Grimaldi L, Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Blum-Boisgard C, Al E. Antipyretic drug use in children in French office based medical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(7):812–817
- 65 Figueras Nadal C, Garcia de Miguel MJ, Gomez Campderosa A, Pou Fernandez J, Alvarez Calatayud G, Sanchez Bayle M, Paediatric Fever Co-operative Group from the Spanish Paediatric Association. Effectiveness and tolerability of ibuprofen-arginine versus paracetamol in children with fever of likely infectious origin. *Acta Paediatr.* 2002;91(4):383–390
- 66 Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr.* 1991;119(5):803–811
- 67 Hoover L. AAP reports on the use of antipyretics for fever in children. *Am Fam Physician.* 2012;85(5):518–519
- 68 Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R D.* 2014;14(2):45–55
- 69 Pierce CA, V B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):489–506
- 70 Yin F, Liu Y, Guo H. Comparison between ibuprofen and acetaminophen in the treatment of infectious fever in children: a metaanalysis. *J Healthc Eng.* 2022;2022:1794258.
- 71 Martinelli M, Quaglietta L, Banderali G, Ferrara P, Romano C, Staiano A. Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):98–98
72. Ashraf E, Ford L, Geetha R, Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology [Internet.* 1999;7(3):219–225
- 73 Su L, Li Y, Xu R, et al. EACH Study Investigators. Association of ibuprofen prescription with acute kidney injury among hospitalized children in China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e210775
- 74 Ziesenitz VC, Welzel T, van Dyk M, Saur P, Gorenflo M, van den Anker JN. Efficacy and safety of NSAIDs in infants: a comprehensive review of the literature of the past 20 years. *Paediatr Drugs.* 2022;24(6):603–655
- 75 Zerr DM, Rubens CE. NSAIDs and necrotizing fasciitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(8):724–725
- 76 Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics.* 2001;107(5):1108–1115
- 77 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6. 4* London 2023. Available at: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- 78 Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCPNPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014;17(2):157–173

**【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(4):e2023065390】**