

喜炎平注射液治疗手足口病的 Meta 分析

丁剑波 张佳莹 田一梅 刘丹 李秀惠

【摘要】 目的 系统评价喜炎平注射液治疗儿童手足口病的疗效和安全性。**方法** 通过检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库收集喜炎平注射液治疗手足口病的随机对照试验文献,用 Jadad 评分表评价纳入文献的质量,用 RevMan 5.0 软件对纳入的文献进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入文献共 11 篇,共计病例数 1241 例,Meta 分析结果显示,喜炎平注射液加基础治疗与利巴韦林注射液加基础治疗相比,退热时间缩短 1.85 天,退疹时间缩短 1.51 天,总病程时间缩短 2.55 天,并且均有统计学意义($P < 0.00001$),尚未见报道喜炎平注射液相关的严重不良反应。**结论** 喜炎平注射液治疗手足口病临床疗效明确,且未见严重不良反应,但尚需设计严谨的随机对照试验来进一步验证。

【关键词】 喜炎平注射液; 手足口病; 系统评价; Meta 分析

【中图分类号】 R 195.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.08.007

Meta-analysis of Xiyanping injection in the treatment of hand-foot-mouth disease DING Jian-bo, ZHANG Jia-ying, TIAN Yi-mei, et al. Department of Integrated TCM and Western Medicine, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Corresponding author: LI Xiu-hui, E-mail: lixiuhui@sohu.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of Xiyanping injection for treating hand-foot-mouth disease (HFMD) systematically. **Methods** Literatures about randomized controlled trials of Xiyanping injection for treating HFMD were collected by China National Knowledge Internet, Chinese science and technology periodical full-text database and ChianInfo. The quality of the literatures was assessed by Jadad rating scale, and the data was analysis by RevMan 5.0 software. **Results** 11 poor-quality studies were included, involving 1241 participants. Meta-analysis showed that the days of Xiyanping injection combined basic therapy group on fever, rash and total duration were shorter than those of ribavirin combined basic therapy group, and the differences were statistically significant($P < 0.0001$). Serious adverse reaction of Xiyanping injection was not showed. **Conclusions** Xiyanping injection showed better therapeutic effect on HFMD. But the quality of the trials is poor. And standard study may be needed.

【Key words】 Xiyanping injection; Hand-foot-mouth disease (HFMD); System evaluation; Meta-analysis

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病,主要以柯萨奇 A 组 16 型 (CoxA16)、肠道病毒 71 型 (EV71) 多见,多发生于学龄前儿童,临床主要表现

为发热伴手、足、口、臀部皮疹^[1]。目前对引起手足口病的肠道病毒并无特异性的治疗^[2],主要还是对症处理,而中医药在本病的防治中体现出了积极的作用^[3-4],喜炎平注射液是一种纯中药注射制剂,是从穿心莲中提取制成的穿心莲内酯磺化物,具有抗菌抗病毒、解热消炎、增强机体免疫的作用。利巴韦林是一种广谱抗病毒药物,对 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用。目前已有较多的随机对照试验比较喜炎平注射液与利巴韦林治疗手足口病的疗效,但单个研究样本量偏小,因而得到的结论不完全可靠,难以系统地评价喜炎平注射液的疗效,因此本

基金项目:国家中医药管理局 2009 年中医药行业科研专项 (200907001-3)

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科 [丁剑波、张佳莹、田一梅、刘丹 (硕士研究生)、李秀惠]

作者简介:丁剑波 (1987 -), 硕士。研究方向:中西医结合防治传染病。E-mail: jianbo1@163.com

通讯作者:李秀惠 (1960 -), 女, 教授, 博士生导师。研究方向:中西医结合防治传染病。E-mail: lixiuhui@sohu.com

研究通过 Meta 分析对喜炎平注射液治疗儿童手足口病的疗效进行系统评价,为临床提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

文献检索检索策略以喜炎平注射液和手足口病为主题词或关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(维普)、万方数据库。检索时间从各数据库建库至 2012 年。

1.2 纳入标准

(1)随机对照试验和半随机对照试验,无论是否采用盲法;(2)诊断明确为手足口病的儿童患者^[1];(3)主要结局指标为退热时间、退疹时间、病程及不良反应发生情况;(4)干预措施为喜炎平注射液加基础治疗与利巴韦林注射液加基础治疗,并且要求两组基础治疗相同。

1.3 排除标准

(1)喜炎平注射液或利巴韦林注射方式不是静脉滴注;(2)两种中药联合治疗或基础治疗中应用中药;(3)回顾性研究、综述、个人体会、未设立对照组的文献;(4)诊断及疗效判定标准不规范、研究资料不全无法进行疗效判断;(5)重复发表的文献。

1.4 资料提取与质量评价

由 2 位评价员评价所获文献题目和摘要,排除不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献通过阅读全文进行质量评价和资料的提取,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决。纳入文献采用 Jadad 质量评分标准^[5],包括随机分配序列的产生方法、双盲法、退出与失访,1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。异质性检验采用 Q 统计量,如果各研究间无统计学异质性($P > 0.05$),采用固定效应模型进行分析,如果存在统计学异质性($P < 0.05$),采用随机效应模型分析,数据均为连续性变量,采用均数差(MD)为疗效分析统计量。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况与质量评分

排除重复后共收集到相关文献 110 篇,对上述文献进行筛选,最终符合纳入标准的研究文献共 11 篇^[6-16],研究对象均为儿童手足口病患者,干预措施

治疗组均为喜炎平注射液加基础治疗,对照组均为利巴韦林注射液加基础治疗,共包含 1 241 例患者,其中治疗组 637 例,对照组 604 例,纳入研究的基本情况与质量评分见表 1。

2.2 临床疗效的评价

2.2.1 退热时间的 Meta 分析 11 篇文献均观察了退热时间,异质性检验的 Q 统计量 $\chi^2 = 420.66, df = 10, P < 0.000 01$,存在异质性,采用随机效应模型进行效应合并。结果表明,效应合并值的点估计为 -1.85 ,95%CI 为 $(-2.52, -1.19)$,结果提示治疗组(喜炎平注射液)退热时间要比对照组(利巴韦林注射液)缩短 1.85 天,并且有统计学意义($P < 0.000 01$)。见图 1。

2.2.2 退疹时间的 Meta 分析 11 篇文献均观察了退疹时间,异质性检验的 Q 统计量 $\chi^2 = 184.50, df = 10, P < 0.000 01$,存在异质性,采用随机效应模型进行效应合并。结果表明,效应合并值的点估计为 -1.51 ,95%CI 为 $(-1.98, -1.03)$,结果提示治疗组(喜炎平注射液)退疹时间要比对照组(利巴韦林注射液)缩短 1.51 天,并且有统计学意义($P < 0.000 01$)。见图 2。

2.2.3 总病程时间的 Meta 分析 5 篇文献观察了总病程时间,异质性检验的 Q 统计量 $\chi^2 = 7.60, df = 4, P = 0.11$,异质性不大,采用固定效应模型进行效应合并。结果表明,效应合并值的点估计为 -2.55 ,95%CI 为 $(-2.73, -2.37)$,结果提示治疗组(喜炎平注射液)总病程时间要比对照组(利巴韦林注射液)缩短 2.55 天,并且有统计学意义($P < 0.000 01$)。见图 3。

2.3 安全性

6 篇文献^[6,8,11,12,15,16]报道了不良反应,其中 4 篇^[6,8,15,16]未见不良反应,2 篇文献^[11-12]报道出现了轻微的不良反应,其中治疗组(喜炎平注射液)治疗过程中出现皮疹 1 例,恶心 1 例,轻度胃肠道不适 5 例(主要为腹泻),经积极的对症处理,均未影响治疗;对照组(利巴韦林注射液)治疗过程中出现呕吐 1 例,白细胞计数降低 6 例,肝酶升高 5 例,停药后 1~2 周内均自行恢复。

3 讨论

中国内地于 1980 年在广州首次报告 1 例 5 岁男孩患手足口病,同一时期患儿所在幼儿园同班中的 5 名儿童也有类似病史及皮疹^[17],1981 年上海报

表 1 纳入研究的文献基本情况与质量评分

| 编号 | 研究者 | 发表 年限 | 病例数 (治疗/对照) | 双盲法 | 随机 方法 | 退出与 失访 | 疗程 (天) | 观察 指标 | 不良反应 (治疗/对照) | Jadad 评分 |
|----|-----|----------|----------------|-----|----------|-----------|-----------|----------|-----------------|-------------|
| 1 | 王成秀 | 2 012 | 231 (126/105) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 3 | ①②③ | 0/0 | 1 |
| 2 | 张华 | 2 010 | 172 (88/84) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 3 | ①②③ | 未报告 | 1 |
| 3 | 尹胜平 | 2 012 | 72 (36/36) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 5~7 | ①②③ | 0/0 | 1 |
| 4 | 刘建林 | 2 010 | 98 (50/48) | 不清楚 | 随机数字 | 未提及 | 5 | ①② | 未报告 | 2 |
| 5 | 陈玉琴 | 2 011 | 70 (37/33) | 不清楚 | 随机抽签 | 未提及 | 3~5 | ①②③ | 未报告 | 1 |
| 6 | 吕燕芬 | 2 009 | 66 (34/32) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 7 | ①② | 2/1 | 1 |
| 7 | 董巧丽 | 2 012 | 160 (80/80) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 7 | ①② | 5/11 | 1 |
| 8 | 李红 | 2 011 | 100 (50/50) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 7 | ①② | 未报告 | 1 |
| 9 | 彭文 | 2 011 | 48 (24/24) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 5~7 | ①② | 未报告 | 1 |
| 10 | 吴宏丽 | 2 011 | 104 (52/52) | 述及 | 不清楚 | 未提及 | 5 | ①② | 0/0 | 2 |
| 11 | 房庆庆 | 2 011 | 120 (60/60) | 不清楚 | 不清楚 | 未提及 | 7 | ①②③ | 0/0 | 1 |

注：①退热时间；②退疹时间；③总病程时间

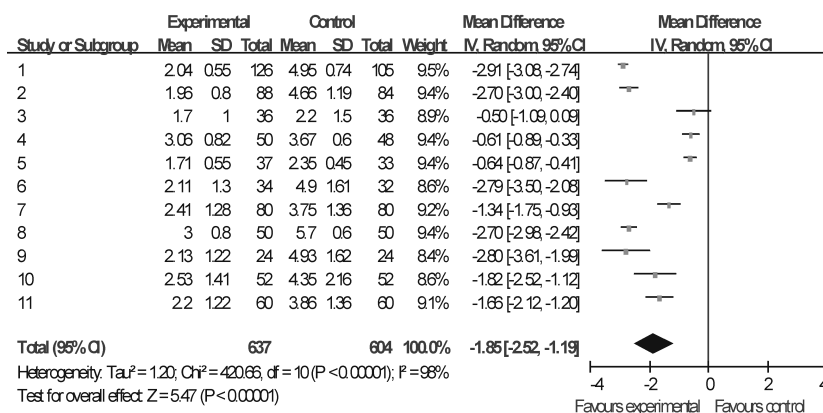


图 1 退热时间的 Meta 分析

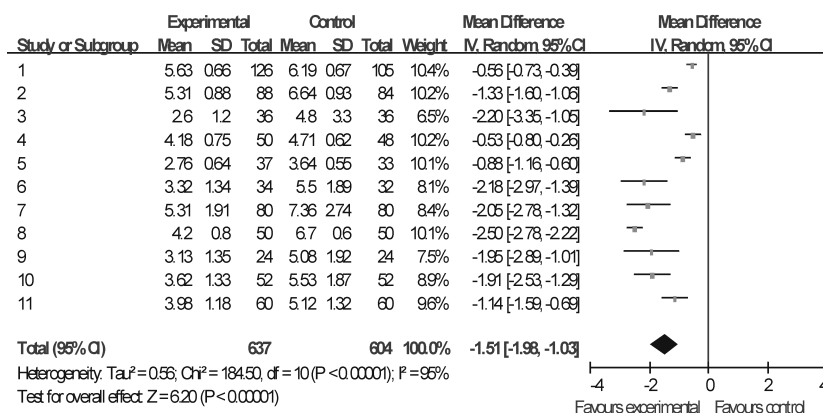


图 2 退疹时间的 Meta 分析

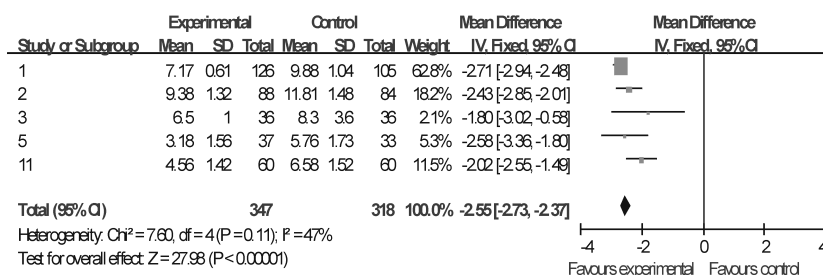


图 3 总病程时间的 Meta 分析

告 26 例手足口病病例^[18],近年来该病在中国许多地区呈上升趋势,已成为中国主要公共卫生问题之一,在目前手足口病无特效药物治疗的情况下,经过众多中医学者的不懈努力及临床实践,使中医药在防治手足口方面取得了良好的临床疗效,而且《手足口病诊疗指南(2010 年版)》对中医药防治手足口病提供了详细的规范,湿热郁蒸证的普通病例和毒热动风证的重型病例均可以应用中成药喜炎平注射液治疗^[1]。

本研究通过对 11 篇喜炎平注射液的随机对照试验相关文献进行 Meta 分析,结果显示喜炎平注射液能够加快手足口病患儿发热、皮疹的消退、缩短病程,未报道出现严重的不良反应事件,其中 6 篇文献报道了不良反应,4 篇未见不良反应,2 篇文献报道了轻微的不良反应,而不良反应是否由喜炎平注射液或利巴韦林注射引起,文献中并没有说明。喜炎平注射液是从穿心莲中提取加工而成,具有清热解毒,止咳止痢之功效,而手足口病属于感染湿热疫毒所致的湿温病^[19],故喜炎平注射液在治疗手足口方面有较好的疗效。

由于中医药对许多疾病缺乏公认的标准化辨证分型及治疗方案,使其在安慰剂对照和双盲法实施中遇到了诸多障碍,实用性随机对照试验可能更适合评价以个体化辨证论治和复杂性干预为特点的中医药的疗效^[20],这可能是 Jadad 评分得出的中医药文献多数是低质量文献的原因之一。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[J]. 国际呼吸杂志,2010,30(24):1473-1475.
- [2] Chen HL, Huang JY, Chu TW, et al. Expression of VP1 protein in the milk of transgenic mice: a potential oral vaccine protects against enterovirus 71 infection[J]. Vaccine, 2008, 26(23):2882-2889.
- [3] Cao H, Liu Z, Steinmann P, et al. Chinese herbal medicines for treatment of hand, foot and mouth disease: A systematic review of

- randomized clinical trials[J]. European Journal of Integrative Medicine, 2012, 4(1):e85-e111.
- [4] 薛白琳,姚志红,于荣敏. 中药抗 EV71 病毒活性及其在治疗手足口病中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23):3366-3370.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
- [6] 王成秀,陈静,王斌,等. 喜炎平治疗儿童手足口病 126 例临床疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(6):32-33.
- [7] 张华. 喜炎平治疗儿童手足口病临床疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(3):61-62.
- [8] 尹胜平,葛善飞,郭玺,等. 喜炎平治疗手足口病 36 例的疗效观察[J]. 广西医学, 2012, 34(3):374-375.
- [9] 刘建林,张晟,边发根,等. 喜炎平治疗手足口病 98 例疗效观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(3):128-129.
- [10] 陈玉琴,邓益斌. 喜炎平治疗手足口病疗效观察[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(6):63-65.
- [11] 吕燕芬. 喜炎平治疗婴幼儿手足口病 34 例[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(7):545.
- [12] 董巧丽,柏金秀,孙东明,等. 喜炎平注射液和热毒宁注射液治疗手足口病普通病例的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(9):686-687.
- [13] 李红,林瑞峰,关则想. 喜炎平注射液治疗手足口病 50 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(9):104-105.
- [14] 彭文,彭玉,陈竹,等. 喜炎平注射液治疗小儿手足口病 24 例的临床观察[J]. 贵阳医学院学报, 2011, 33(2):61-63.
- [15] 吴宏丽,郝春梅. 喜炎平注射液治疗小儿手足口病 52 例临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2011, 22(2):103.
- [16] 房庆庆. 喜炎平治疗小儿手足口病 120 例临床分析[J]. 医学信息(下旬刊), 2011, 24(2):98.
- [17] 王宗发,刘自付. 手足口病一例报告[J]. 第一军医大学学报, 1983, 3(2):147.
- [18] 叶奕昌,门官三. 手足口病 26 例临床分析[J]. 中级医刊, 1984, 34(5):10-11.
- [19] 谭婉君. 中医辨证论治小儿手足口病[J]. 中国中医急症, 2010, 19(12):2078-2079.
- [20] 费宇彤,杨红,刘建平. 实用性随机对照试验及其在中医药领域的应用[J]. 中医杂志, 2008, 49(2):116-118, 122.

(收稿日期:2013-03-11)

(本文编辑:刘群)

· 信息之窗 ·

本刊对来稿中缩略语的有关要求

在摘要及正文中首次出现缩略语时应注明全称。缩略语应尽量少用,以免影响阅读的流畅性,不超过 4 个汉字的名词不使用缩略语。已被公知公认的缩略语可以直接使用,如 DNA、RNA、HBsAg、PCR 等。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如:流行性脑脊髓膜炎(流脑),阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)。全文缩略语以 5 个以下为宜。