

# 炎琥宁联合干扰素治疗手足口病疗效评价的 Meta 分析

蔡剑雄, 陈亮, 王元凤, 魏新林\*

(上海师范大学生命与环境科学学院, 上海 200234)

**[摘要]** **目的:**系统评价炎琥宁注射液联合干扰素使用治疗手足口病的临床疗效与安全性。**方法:**采用 Cochrane 系统评价方法,检索 Cochrane Library, EMBase, PubMed, CBM, CNKI 和 Wanfang Data 等数据库,查找有关炎琥宁和干扰素治疗手足口病的随机对照试验(RCT),检索时限均从建库至 2014 年 9 月;手工检索相关会议文献,文种限中文和英文;由 2 名评价者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价质量后,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 18 个 RCT,病例共 2 080 例。Meta 分析结果显示:炎琥宁联合干扰素与单用炎琥宁相比,炎琥宁联合干扰素的有效率更高[OR = 3.72, 95% CI(2.26, 6.11),  $P < 0.000\ 01$ ],患者退热时间[MD = -0.74, 95% CI(-1.05, -0.44),  $P < 0.000\ 01$ ],疱疹消退时间[MD = -1.17, 95% CI(-1.39, -0.96),  $P < 0.000\ 01$ ]以及溃疡消退时间[MD = -0.83, 95% CI(-0.90, -0.76),  $P < 0.000\ 01$ ]比单用炎琥宁治疗时间更短,差异均具有统计学意义。炎琥宁联合干扰素与单用干扰素相比,联合用药在总有效率[OR = 3.95, 95% CI(2.03, 7.69),  $P < 0.000\ 01$ ],退热时间[MD = -0.60, 95% CI(-0.76, -0.45),  $P < 0.000\ 01$ ],疱疹消退时间[MD = -0.98, 95% CI(-1.12, -0.84),  $P < 0.000\ 01$ ]以及溃疡消退时间[MD = -0.94, 95% CI(-1.23, -0.65),  $P < 0.000\ 01$ ]比单用干扰素更具有优势,其差异具有统计学意义。**结论:**炎琥宁联合干扰素治疗手足口病的疗效优于单用炎琥宁和单用干扰素。

**[关键词]** 炎琥宁; 干扰素; 手足口病; Meta 分析

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0208-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110208

## Meta-analysis of Yanhuning Injection Combined with Interferon for Treatment of Hand-foot-mouth Disease

CAI Jian-xiong, CHEN Liang, WANG Yuan-feng, WEI Xin-lin\* (College of Life & Environment Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

**[Abstract]** **Objective:** The study aimed to systematically review the clinical efficacy and safety of Yanhuning combined with interferon for curing the hand-foot-mouth disease (HFMD). **Method:** Using the Cochrane system evaluation method, the retrieval of the Cochrane Library, EMBase, PubMed, CBM, CNKI and Wanfang Data database, a randomized controlled trial of finding out about the Yanhuning and interferon in the treatment of hand foot and mouth disease (RCT), were searched from inception to 2014 September; manual search of relevant conference literature, language and English Chinese limit; 2 reviewers independently screened according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and literature quality evaluation, Meta-analysis was carried out using RevMan 5.2 software. **Result:** There were 18 studies (2 080 cases) included. The results of Meta-analysis showed that compared to Yanhuning alone, Yanhuning combined with interferon increased the total treatment efficiency of HFMD [OR = 3.72, 95% CI (2.26, 6.11),  $P < 0.000\ 01$ ], with shorter cooling time [MD = -0.74, 95% CI(-1.05, -0.44),  $P < 0.000\ 01$ ], simplex regression time [MD = -1.17, 95% CI(-1.39, -0.96),  $P < 0.000\ 01$ ], and healing time [MD = -0.83, 95% CI(-0.90, -0.76),  $P < 0.000\ 01$ ]. Compared to interferon alone, Yanhuning combined with interferon increased the total treatment efficiency of HFMD [OR = 3.95, 95% CI (2.03, 7.69),  $P < 0.000\ 01$ ], with shorter cooling time [MD = -0.60, 95% CI(-0.76, -0.45),  $P < 0.000\ 01$ ], simplex regression time [MD = -0.98, 95% CI(-1.12, -0.84),  $P < 0.000\ 01$ ], healing time [MD = -0.94, 95% CI(-1.23, -0.65),  $P < 0.000\ 01$ ]. **Conclusion:** The

**[收稿日期]** 20140917(002)

**[基金项目]** 国家级大学生创新创业训练计划项目(20120572057)

**[第一作者]** 蔡剑雄, 硕士, 从事循证药学研究, Tel:15221353192, E-mail:caijianxiong2013@gmail.com

**[通讯作者]** \* 魏新林, 博士, 从事植物天然产物研究, Tel:13524670799, E-mail:foodlab2010@163.com

current study showed that Yanhuning combined with interferon are efficacious in the treatment of HFMD than Yanhuning injection alone or interferon alone.

[Key words] Yanhuning injection; interferon; hand-food-mouth disease; Meta-analysis

手足口病是一种由多种肠道病毒引起急性传染病,其中以柯萨奇病毒 A16 型及肠道病毒 EV71 型最为常见,是我国发病数最多和死亡数最高的丙类传染病<sup>[1-5]</sup>。手足口病通过消化道,呼吸道及接触等方式传播,多发生于 5 岁以下儿童,以发热,口腔溃疡和疱疹为主要特征,少数会引起心肌炎等并发症,个别重症患儿病情发展快,则会导致死亡。

目前,无特定的手足口病治疗方案,同时缺乏有效治疗药物,主要以对症治疗和支持疗法为主<sup>[6-7]</sup>。干扰素作为有效的抗病毒制剂,通过增强机体细胞免疫活性和促进体内抗病毒蛋白合成发挥其生物学功能,不良反应温和<sup>[8]</sup>。炎琥宁注射液是国家二类新药,由穿心莲提取物经酯化、脱水、成盐精制而成,具有抗菌、抗病毒、解热、抗炎等多种功效,主要用于病毒性肺炎和病毒性上呼吸道感染。系统评价表明,炎琥宁注射液毒性小,治疗手足口病具有一定推广价值<sup>[9-10]</sup>。近年来,临床中有较多文献报道采用炎琥宁联合干扰素治疗手足口病,取得良好效果,但也有相反的临床报道,联合用药是否更加安全有效的结论尚待进一步证实。当前,炎琥宁注射剂的系统评价多数集中在与广谱抗病毒药物利巴韦林比较或联合用药对比,而近年临床上炎琥宁联合干扰素治疗方法尚无报道。为了评价炎琥宁联合干扰素治疗手足口病的临床疗效及不良反应,本研究对炎琥宁联合干扰素治疗手足口病文献进行荟萃分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验,无论是否采用分配隐藏或盲法,文种限中、英文。

1.1.2 研究对象<sup>[11]</sup> 符合手足口病诊断标准的患者。

1.1.3 干预措施 治疗组为炎琥宁联合干扰素,对照组为干扰素,或治疗组为炎琥宁联合干扰素,对照组为炎琥宁,或两组在相同的基础治疗上,治疗组给予炎琥宁联合干扰素,对照组给予干扰素。

1.1.4 结局指标<sup>[12]</sup> 主要结局指标为总体有效率,分为显效(体温恢复正常,皮疹消退,一般状态好转,患者未有肺炎、脑炎、心肌炎等并发症发生)、有效(体温基本降至正常,皮疹明显减少,但未完全消退,一般状态好转,无并发症)、无效(治疗 5 d 后患者仍发热,皮疹减少不明显并伴有并发症的发生),次要结局指标为退热时间、疱疹消退时间、治愈时间和不良反应情况。

1.1.5 排除标准 ①重复发表文献;②非临床试验;③不符合诊断标准的文献;④数据无法提取或合并的文献;⑤无明确用药剂量或剂型的文献;⑥患儿合并心肝肾等脏器严重功能障碍;⑦患儿合并儿科其他疾病。

文献检索 计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, EMBase, CBM, CNKI, VIP 和 WanFang Data 等中英文数据库,

检索时限均为各数据库建库至 2014 年 9 月。以炎琥宁,手足口病,干扰素, Potassium Sodium dehydroandroan drographolide Succinate, yanhuning, Interferon, hand-food-mouth disease 为检索词进行主题词检索和自由词检索。

1.2 文献筛选与质量评价 文献筛选由两位研究者独立进行,如遇分歧,由第三方裁定。缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。首先阅读文题和摘要,排除非试验性研究,再进一步阅读试验性研究的全文内容,以确定是否纳入。随机对照试验的质量评价按改良的 Jadad 评分量表进行,两位评价员各独立研究进行方法学质量评估,包括方案设计、盲法水平、随机化方法,每一项指标都应进行评分<sup>[13]</sup>。

1.3 资料提取 ①基本信息:第一作者、发表时间、纳入病例数;②干预措施基本情况:药物名称、剂量、疗程、用法和给药途径;③研究结果:治疗总有效率、体温恢复正常(退热)时间、皮疹(疱疹)消退时间、溃疡消退时间、治疗过程中出现的不良反应类型以及例数。

1.4 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3.4 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(OR)作为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(WMD)作为疗效分析统计量,各效应量均以 95% CI 表示。采用  $\chi^2$  检验对各研究结果进行异质性检验,当  $P \geq 0.10$ ,  $I^2 \leq 50\%$  时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,并谨慎解释研究结果。若存在明显临床和统计学异质性时,仅采用描述性分析。倒漏斗图用于判断是否存在发表偏倚。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 185 篇,经逐层筛选后最终纳入 18 个 RCT<sup>[14-31]</sup>,其中炎琥宁联合干扰素与炎琥宁组纳入研究 14 篇<sup>[13-26]</sup>,炎琥宁联合干扰素与干扰素组纳入研究 12 篇<sup>[15-18, 20-21, 24-25, 28-31]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入 18 个研究,共 2 080 例受试者,干预措施为炎琥宁联合干扰素,对照组单独使用干扰素或炎琥宁;或两组在相同的基础治疗上,治疗组给予炎琥宁联合干扰素,对照组单独使用干扰素或炎琥宁;在纳入的 18 个研究中有 17 个研究报道了总有效率,16 个研究报道了退热时间,16 个研究报道了疱疹消退时间,12 个研究报道了溃疡消退时间,8 个研究中报道了是否有不良反应情况。纳入 18 个 RCT,纳入研究均未实施盲法和分配隐藏。18 个试验总体质量较差。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价 炎琥宁联合干扰素 VS 炎琥宁组:14 篇文献中 2 篇得 3 分,其余 12 篇得 2 分。炎琥宁联合干扰素 VS 干扰素组:12 篇文献中 3 篇得 3 分,其余 9 篇得 2 分,见表 1。

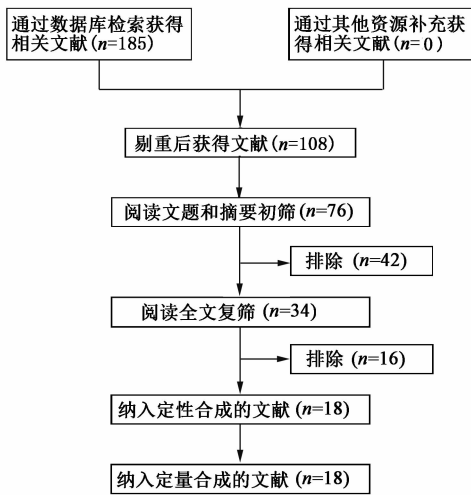


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screen

表 1 Meta 分析纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of studies included in Meta-analysis

作者	样本数 (T/C) /例	对照组 干预措施	结局指标	Jadad 评分/分
戴莉 2013 <sup>[14]</sup>	45/45	炎琥宁	①②③④⑤	2
戴蕾蕾 2011 <sup>[15]</sup>	58/56	炎琥宁	①②③④	2
邓顺周 2010 <sup>[16]</sup>	50/50	炎琥宁	①②③④⑤	2
方敏 2011 <sup>[17]</sup>	66/58	炎琥宁	①②③④⑤	3
郭红 2014 <sup>[18]</sup>	50/50	炎琥宁	①	2
李相美 2013 <sup>[19]</sup>	34/34	炎琥宁	①②③⑤	2
李子恒 2014 <sup>[20]</sup>	40/40	炎琥宁	①②③④	2
吕玲 2013 <sup>[21]</sup>	30/16	炎琥宁	①②③④	2
孟繁红 2012 <sup>[22]</sup>	35/35	炎琥宁	①②③	2
宋立新 2010 <sup>[23]</sup>	54/54	炎琥宁	①⑤	2
王文琴 2013 <sup>[24]</sup>	30/30	炎琥宁	①②③④	2
夏文芬 2013 <sup>[25]</sup>	40/40	炎琥宁	①②③④⑤	3
杨戎 2012 <sup>[26]</sup>	72/64	炎琥宁	①②③	2
平文英 2013 <sup>[27]</sup>	48/48	炎琥宁	①②③④	2
戴蕾蕾 2011 <sup>[15]</sup>	58/52	干扰素	①②③④	2
邓顺周 2010 <sup>[16]</sup>	50/50	干扰素	①②③④⑤	2
方敏 2011 <sup>[17]</sup>	66/62	干扰素	①②③④⑤	3
郭红 2014 <sup>[18]</sup>	50/50	干扰素	①	2
黄殷 2013 <sup>[28]</sup>	43/43	干扰素	①②③④	2
李素娥 2013 <sup>[29]</sup>	90/90	干扰素	①②③⑤	2
李子恒 2014 <sup>[20]</sup>	40/40	干扰素	①②③④	2
刘志慧 2013 <sup>[30]</sup>	59/59	干扰素	①②③④⑤	3
吕玲 2013 <sup>[21]</sup>	30/14	干扰素	①②③④	2
王文琴 2013 <sup>[24]</sup>	30/30	干扰素	①②③④	2
夏文芬 2013 <sup>[25]</sup>	40/40	干扰素	①②③④⑤	3
张冬雁 2013 <sup>[31]</sup>	43/43	干扰素	②③④	2

注: T/C. 试验组/对照组; ①. 总有效率; ②. 退热时间; ③. 疱疹消退时间; ④. 溃疡消退时间; ⑤. 不良反应。

## 2.4 Meta 分析结果

### 2.4.1 总有效率

有 14 篇文献研究比较了炎琥宁联合干

扰素和单用炎琥宁 2 种干预措施的总有效率, 纳入 1 306 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P = 0.04, I^2 = 44\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果提示两组间差异有统计学意义 [ $OR = 3.72, 95\% CI (2.26, 6.11), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的总有效率比单用炎琥宁高。见图 2。

有 11 篇文献研究比较了炎琥宁联合干扰素和单用干扰素 2 种干预措施的总有效率, 纳入 1 122 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P = 0.01, I^2 = 56\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果提示两组间差异有统计学意义 [ $OR = 3.95, 95\% CI (2.03, 7.69), P < 0.000 1$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的总有效率比单用干扰素高。见图 3。

### 2.4.2 退热时间

有 12 个研究比较了炎琥宁联合干扰素和单用炎琥宁 2 种干预措施的退热时间, 共纳入 1 098 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P < 0.000 01, I^2 = 89\%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示两组差异有统计学意义 [ $MD = -0.74, 95\% CI (-1.05, -0.44), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的退热时间比单用炎琥宁短。见图 4。

有 11 个研究比较了炎琥宁联合干扰素和单用干扰素 2 种干预措施的退热时间, 共纳入 1 000 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P = 0.000 3, I^2 = 69\%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示两组差异有统计学意义 [ $MD = -0.60, 95\% CI (-0.76, -0.45), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的退热时间比单用干扰素短。见图 5。

### 2.4.3 疱疹消退时间

有 12 个研究比较了炎琥宁联合干扰素和单用炎琥宁的疱疹消退时间, 共纳入 1 090 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P < 0.000 01, I^2 = 83\%$ ), 采用随机效应模型, 结果两组差异有统计意义 [ $MD = -1.17, 95\% CI (-1.39, -0.96), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的疱疹消退时间比单用炎琥宁短。见图 6。

有 11 个研究比较了炎琥宁联合干扰素和单用干扰素的疱疹消退时间, 共纳入 1 000 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P = 0.000 5, I^2 = 68\%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示两组差异有统计学意义 [ $MD = -0.98, 95\% CI (-1.12, -0.84), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的疱疹消退时间比单用干扰素短。见图 7。

### 2.4.4 溃疡消退时间

9 篇文献比较了炎琥宁联合干扰素和单用炎琥宁的溃疡消退时间, 共纳入 824 例患者。异质性检验提示各研究结果间没有异质性 ( $P = 0.26, I^2 = 21\%$ ), 采用固定效应模型, 结果显示两组差异有统计学意义 [ $MD = -0.83, 95\% CI (-0.90, -0.76), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素的溃疡消退时间比单用炎琥宁短。见图 8。

10 篇文献比较了炎琥宁联合干扰素和单用干扰素的溃疡消退时间, 共纳入 928 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ( $P < 0.000 01, I^2 = 96\%$ ), 采用随机效应模型, 结果显示两组差异有统计学意义 [ $MD = -0.94, 95\% CI (-1.23, -0.65), P < 0.000 01$ ], 说明炎琥宁联合干扰素

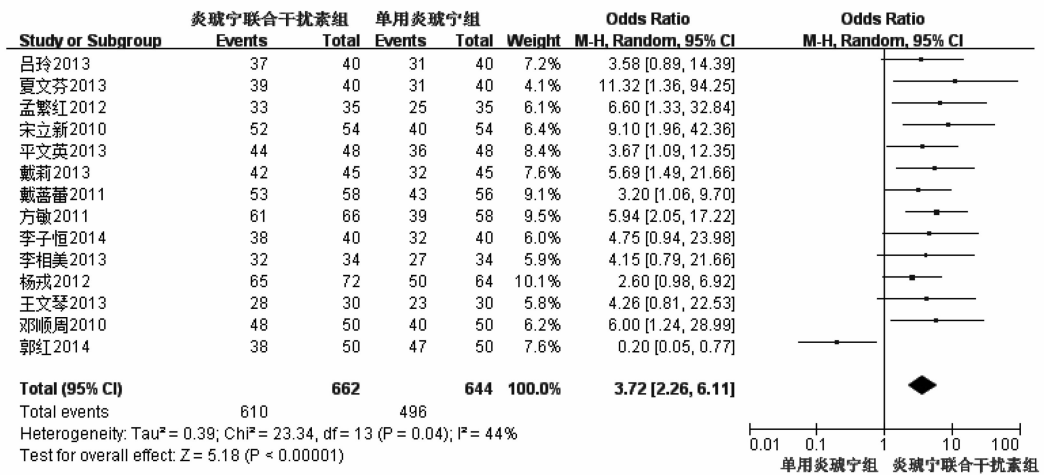


图 2 炎琥宁联合干扰素 VS 单用炎琥宁总有效率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of total efficacy of Yanhuning combined with interferon versus Yanhuning alone

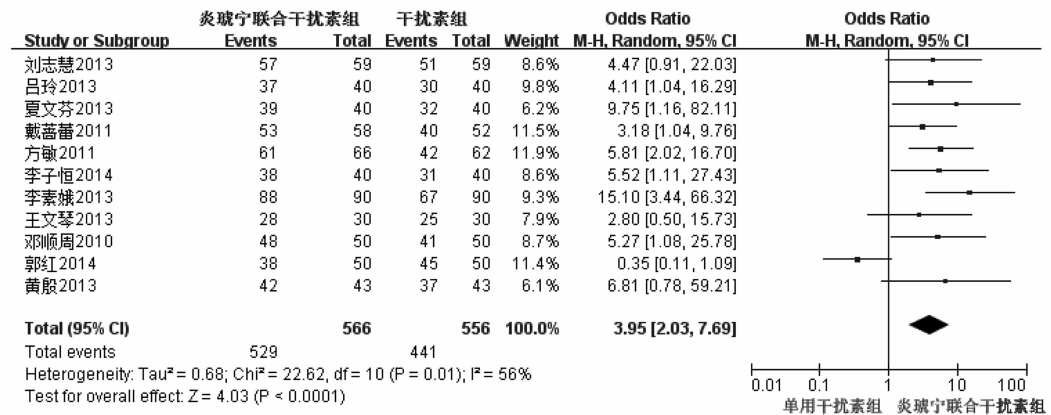


图 3 炎琥宁联合干扰素 VS 单用干扰素总有效率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of total efficacy of Yanhuning combined with interferon versus interferon alone

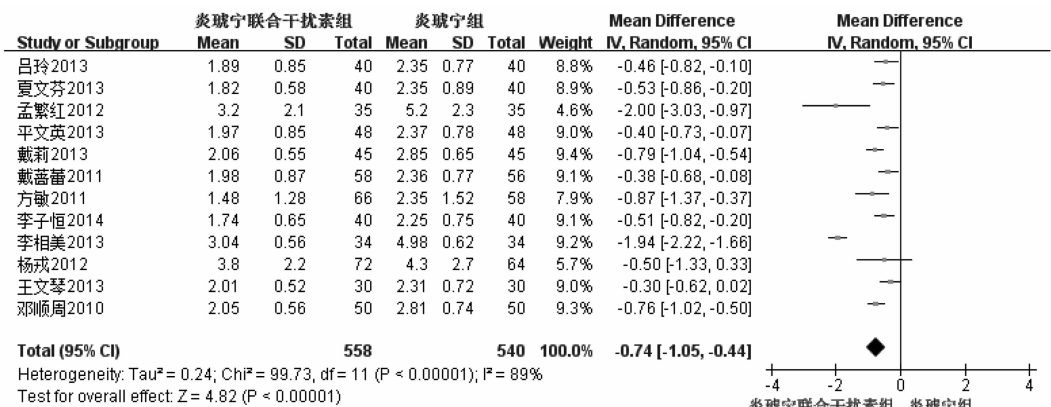


图 4 炎琥宁联合干扰素 VS 单用炎琥宁退热时间的 Meta 分析

Fig. 4 Meta analysis of cooling time of Yanhuning combined with interferon versus Yanhuning alone

的溃疡消退时间比单用干扰素短。见图 9。

**2.4.5 不良反应** 炎琥宁联合干扰素 VS 炎琥宁: 纳入 14 篇文献中有 6 篇密切跟踪了治疗过程中的不良反应, 4 篇报道两组均无不良反应情况的发生, 2 篇报道不良反应共计例数为 19 例; 1 篇文献报道了实验组 2 例用药后出现白细胞

减少, 对照组有 2 例出现一过性血小板减少, 但均在病愈后恢复正常; 1 篇文献报道了实验组 1 例用药后出现肝损伤, 3 例腹泻, 2 例皮肤过敏, 2 例注射部疼痛, 对照组 2 例腹泻, 2 例皮肤过敏, 3 例注射部疼痛, 但两组的不良反应发生率差异无统计学意义。

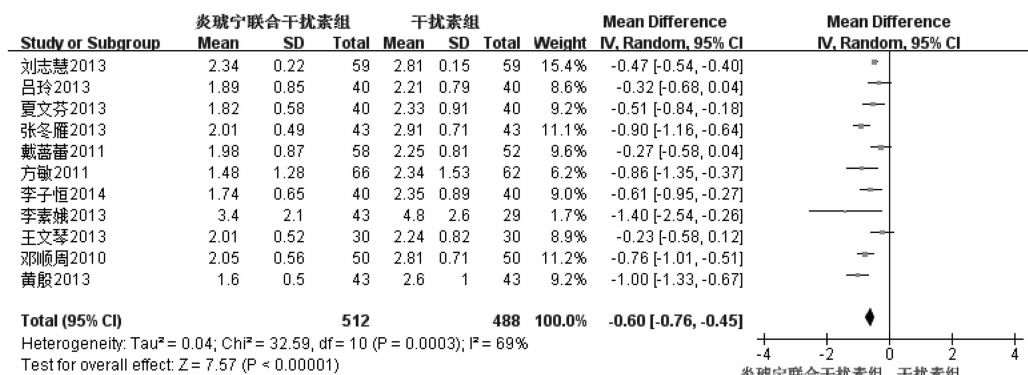


图 5 炎琥宁联合干扰素 VS 单用干扰素退热时间的 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis of cooling time of Yanhuning combined with interferon versus interferon alone

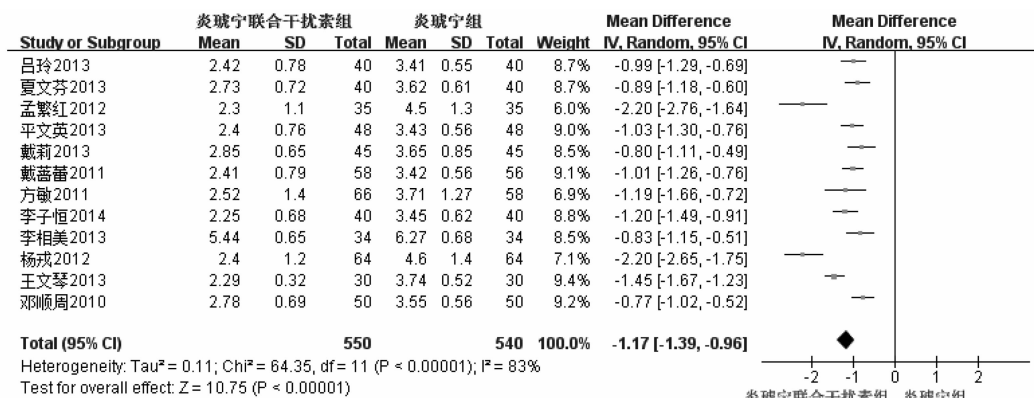


图 6 炎琥宁联合干扰素 VS 单用炎琥宁疱疹消退时间的 Meta 分析

Fig. 6 Meta analysis of simplex regression time of Yanhuning combined with interferon versus Yanhuning alone

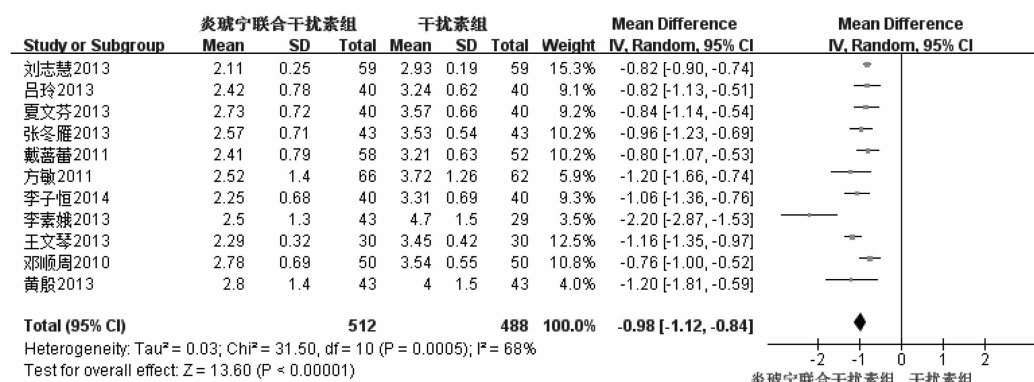


图 7 炎琥宁联合干扰素 VS 单用干扰素疱疹消退时间的 Meta 分析

Fig. 7 Meta analysis of simplex regression time of Yanhuning combined with interferon versus interferon alone

炎琥宁联合干扰素 VS 干扰素: 纳入 12 篇文献中有 5 篇记录了治疗过程中的不良反应, 2 篇报道两组均无不良反应情况的发生, 3 篇报道不良反应共计例数为 33 例; 1 篇文献报道了对照组患儿中, 3 例患儿出现输液后皮疹, 而实验组中 5 例出现输液后皮疹, 3 例患儿出现呕吐, 两组患儿均未出现其他药物不良反应。1 篇文献报道了实验组和对照组患儿出现一过性血小板减少各为 2 例和 3 例, 1 例患儿白细胞减少; 1 篇文献报道了实验组 1 例用药后出现肝损

伤, 3 例腹泻, 2 例皮肤过敏, 2 例注射部疼痛, 对照组 1 例用药后出现肝损伤, 3 例腹泻, 1 例皮肤过敏, 3 例注射部疼痛。上述 3 篇文献所报道的不良反应发生率均无显著性差异。

2.4.6 发表性偏倚 分别以纳入文献的 OR 值为横坐标, 以 SE[log(OR)] 为纵坐标绘制倒漏斗图。根据炎琥宁治疗手足口病总有效率制作漏斗图, 漏斗图基本对称, 提示纳入文献的发表偏倚不大。见图 10。

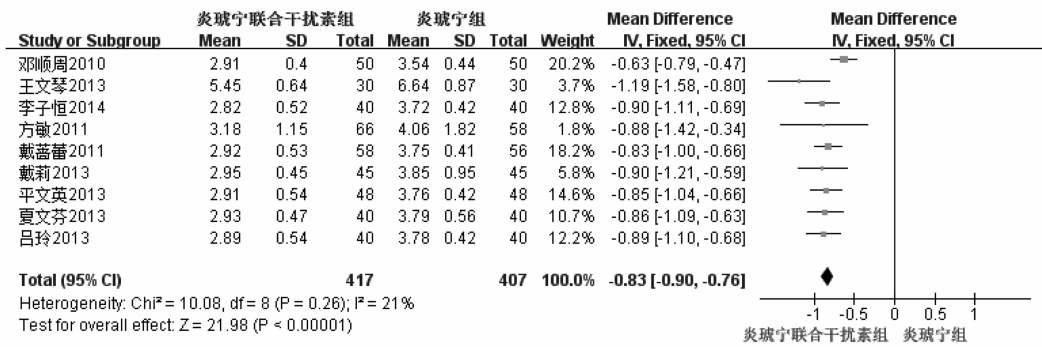


图 8 炎琥宁联合干扰素 VS 单用干扰素溃疡消退时间的 Meta 分析

Fig. 8 Meta analysis of healing time of Yanhuning combined with interferon versus Yanhuning alone

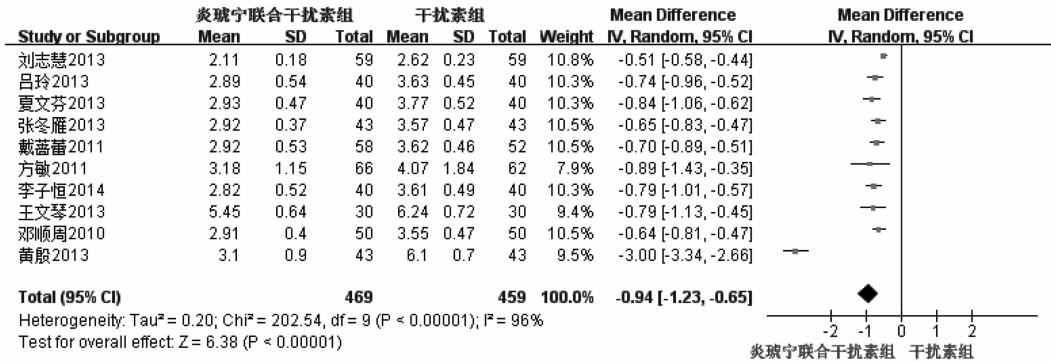


图 9 炎琥宁联合干扰素 VS 单用干扰素溃疡消退时间的 Meta 分析

Fig. 9 Meta analysis of healing time of Yanhuning combined with interferon versus interferon alone

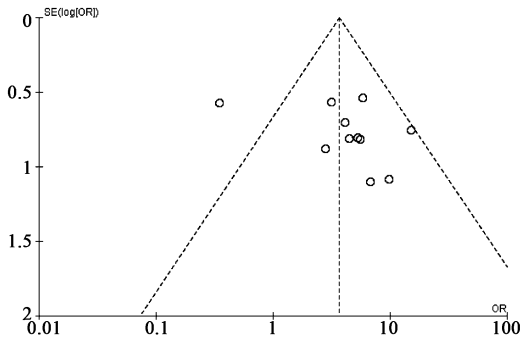


图 10 总有效率的漏斗

Fig. 10 Funnel plot of total efficacy

### 3 讨论

本系统评价中,炎琥宁联合干扰素组 VS 炎琥宁组共纳入 14 篇文献,1 272 例患者,Meta 分析结果提示炎琥宁联合干扰素组与炎琥宁组相比,两组在总有效率上差异有统计学意义,炎琥宁联合干扰素组更优。在退热时间、疱疹消退时间、溃疡消退时间上,炎琥宁联合干扰素组治疗效果更好,与对照组单用炎琥宁的差异均有统计学意义。在安全性方面,仅 2 篇文献报道了应用炎琥宁联合干扰素时出现不良反应,有 2 例用药后出现白细胞减少,1 例用药后出现肝损伤,3 例腹泻,2 例皮肤过敏,2 例注射部疼痛,且与炎琥宁对照组所报道的不良反应发生率均无显著性差异。

炎琥宁联合干扰素组 VS 干扰素组共纳入 12 篇文献,1 172 例患者,Meta 分析结果提示炎琥宁联合干扰素治疗手足口病的总有效率比单用干扰素治疗更优,两组差异有统计学意义。在退热时间、疱疹消退时间及治愈时间上,炎琥宁联合干扰素治疗手足口病更具优势,与单用干扰素相比,差异均有统计学意义。在安全性方面,2 篇文献报道治疗过程中 5 例出现输液后皮疹,6 例患儿出现呕吐;另有 1 篇文献报道炎琥宁联合干扰素治疗的患儿出现一过性血小板减少为 2 例,1 例患儿白细胞减少;此外还有 1 例用药后出现肝损伤,2 例注射部疼痛。以上安全性结果提示,在炎琥宁联合干扰素治疗过程中加用炎琥宁可能减轻干扰素导致骨髓抑制等不良反应,但会增加炎琥宁所致的皮肤过敏反应及肝功能损害。

虽然纳入的 18 个研究均符合纳入与排除标准,但仍存在以下局限性:由于本研究只检索了已发表文献,可能存在漏检;并非所有研究对患者一般资料进行了详细描述,且进行基线一致性检验;纳入的文献质量较差,在 18 个试验中只有 2 个研究报告了随机方法,1 个报告了退出的数目和理由,所有试验均未报告盲法和分配隐藏,这些将可能影响结果的可靠性。

综上所述,炎琥宁联合干扰素的总体疗效优于单用干扰素和单用炎琥宁,不良反应相对较小,但需严格的随机双盲实验加以验证。

[致谢] 复旦大学的卢宝荣教授在提出科学问题和研究思路方面给予了指导;上海市第六人民医院的边疆老师在手足口病诊断和局部结局等方面提供重要参考资料;广州中医药大学中药学院的罗钦宏同学提供了有关系统评价的重要参考资料和文献;上海师范大学生命与环境科学学院的余超同学对英语摘要提供语言修改。

[参考文献]

[1] 孙军玲,张静.手足口病流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2009,30(9):973-976.

[2] Bo Y C, Song C, Wang J F, et al. Using an autologistic regression model to identify spatial risk factors and spatial risk patterns of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Mainland China[J]. BMC Public Health, 2014, 14(1):358-362.

[3] Chan Y F, AbuBaker S. Recombinant human enterovirus 71 in hand, foot and mouth disease patients [J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10:1468-1470.

[4] Wang J R, Tuan Y C, Tsai H P, et al. Change of major genotype of enterovirus 71 in outbreaks of hand-foot-mouth disease in Taiwan between 1998 and 2000[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40:10-15.

[5] Ma Edmond, Fung Connie, Yip Steven H L, et al. Estimation of the basic reproduction number of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in hand, foot, and mouth disease outbreaks [J]. Ped Infect Dis J, 2011, 30(8):675-679.

[6] 王健,刘晓青,潘欢弘,等.手足口病的流行及其预防控制概况[J].海峡预防医学杂志,2009,15(6):22-24.

[7] 余昭,刘社兰. WHO 手足口病临床管理与公共卫生应对指南摘译第六部分预防与控制[J]. 疾病监测, 2013, 28(11):958-960.

[8] 黄永建. 手足口病诊治过程中易出现的问题及对策[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(3):231-232.

[9] 陈富超,陈茜,方宝霞,等. 炎琥宁与利巴韦林治疗儿童手足口病疗效的 Meta 分析[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(5):13-16.

[10] 罗钦宏,古子娟,梁锦枝,等. 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13):351-355.

[11] 王兴宏. 手足口病留观 78 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(4):907-908.

[12] 王文棣. 手足口病的诊断与处理原则[J]. 山东医药, 2008, 48(17):110-111.

[13] Jadad A R, Moore R A, 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.

[14] 戴莉,马昌. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病[J]. 实用医药杂志, 2013, 30(7):604-605.

[15] 戴蕾蕾,李晶. 干扰素联合炎琥宁治疗儿童手足口病的临床效果观察[J]. 当代医学, 2011, 17(1):12-14.

[16] 邓顺周,黄坚彤,张春兰. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病对照研究[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(5):390-392.

[17] 方敏. 重组人干扰素  $\alpha$ 1b 联合炎琥宁治疗小儿手足口病临床疗效观察[J]. 医学临床研究, 2011, 28(10):1877-1879.

[18] 郭红,董丽滨,房丽丽. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的临床效果观察[J]. 中国药物经济学, 2014, 13(1):213-214.

[19] 李相美,罗显荣,蔡军,等. 干扰素  $\alpha$ 1b 联合炎琥宁治疗手足口病疗效分析[J]. 医药前沿, 2013, 31(12):115-118.

[20] 李子恒. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(10):100-101.

[21] 吕玲. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(17):673-674.

[22] 孟繁红. 干扰素  $\alpha$ -2b 联合炎琥宁治疗小儿手足口病的疗效[J]. 中国保健营养, 2012, 22(12):5274-5275.

[23] 宋立新. 干扰素治疗重症婴幼儿手足口病疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(10):165-166.

[24] 王文琴. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的临床效果观察[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(8):309-310.

[25] 夏文芬. 炎琥宁联合干扰素治疗小儿手足口病 120 例临床疗效分析[J]. 中国农村卫生事业管理, 2013, 33(12):1454-1456.

[26] 杨戎,王建全. 干扰素联合炎琥宁治疗手足口病的疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(7):24-25.

[27] 平文英,王立超. 炎琥宁联合干扰素治疗小儿手足口病的临果观察[J]. 中国药业, 2013, 22(z2):24-25.

[28] 黄殷. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的效果观察[J]. 中国医药科学, 2013, 3(24):80-81.

[29] 李素娥,唐骏,吴乐天. 干扰素联合炎琥宁治疗 180 例儿童手足口病的临床效果探究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(10):415-417.

[30] 刘志慧. 干扰素联合炎琥宁治疗手足口病患儿临床疗效和安全性[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(9):1469-1470.

[31] 张冬雁. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病疗效分析[J]. 中医临床研究, 2013, 5(13):79-82.

[责任编辑 邹晓翠]