

炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎疗效和安全性的系统评价

韩燕鸿^{*}, 揭珂, 张荷
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] **目的:**系统评价炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的疗效和安全性。**方法:**计算机检索 CBM, CNKI, VIP, Wanfang 以及 PubMed, 查找有关炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床随机对照试验。根据纳入及排除标准筛选文献, 按照 Jadad 质量评价标准进行评价, 采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共 10 个临床随机对照试验纳入系统评价, Meta 分析结果显示:炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎在临床总有效率 [OR = 4.54, 95% CI (2.73, 7.56), $P < 0.000\ 01$], 退热时间 [MD = -1.15, 95% CI (-1.58, -0.71), $P < 0.000\ 01$], 咳嗽消失时间 [MD = -2.07, 95% CI (-3.08, -1.07), $P < 0.000\ 1$], 肺啰音消失时间 [MD = -2.24, 95% CI (-2.53, -1.94), $P < 0.000\ 01$] 方面优于对照组, 其差异有统计学意义。**结论:**炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎可显著提高有效率, 缩短发热时间, 减轻患儿咳嗽症状, 加速肺啰音消失, 且未见明显的不良反应。但现有小样本的临床随机对照试验方法学和报告质量偏低, 还需要高质量、大样本临床研究进一步证实。

[关键词] 炎琥宁注射液; 小儿; 病毒性肺炎; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0203-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090203

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160314.1611.020.html>

[网络出版时间] 2016-03-14 16:11

Systematic Review on Efficacy and Safety of Yanhuning Injection Treatment for Children with Viral Pneumonia

HAN Yan-hong^{*}, JIE Ke, ZHANG He
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To systemically evaluate the efficacy and safety of Yanhuning injection for the children with viral pneumonia. **Method:** We searched CBM, CNKI, VIP, Wanfang and PubMed for the randomized controlled trials on Yanhuning injection treatment for children with viral pneumonia. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the trials were evaluated according to Jadad quality assessment criteria, then Revman 5.3 software was used for Meta-analysis. **Result:** A total of 10 randomized controlled trials were included in the systematic review. Meta analysis showed that: the total clinical effective rate [OR = 4.54, 95% CI (2.73, 7.56), $P < 0.000\ 01$], fever abatement time [MD = -1.15, 95% CI (-1.58, -0.71), $P < 0.000\ 01$], cough disappearing time [MD = -2.07, 95% CI (-3.08, -1.07), $P < 0.000\ 1$], and pulmonary rales disappearing time [MD = -2.24, 95% CI (-2.53, -1.94), $P < 0.000\ 01$] in Yanhuning injection group were better than those in control group in the treatment of children with viral pneumonia, with statistically significant difference. **Conclusion:** Yanhuning injection in the treatment of viral pneumonia in children can significantly improve efficiency and shorten the duration of fever, relieve cough symptoms in children, and accelerate the disappearance of pulmonary rales, without significant adverse reactions.

[收稿日期] 20151103(017)

[基金项目] 广东省大学生创新实验项目(1057213022)

[通讯作者] * 韩燕鸿, 从事中医药临床研究, Tel:010-13149092114, E-mail:286258268@qq.com

However, the existing small sample randomized controlled trials had low methodological and reporting quality, so further high-quality, large-scale clinical studies are required for confirmation.

[**Key words**] Yanhuning injection; children; viral pneumonia; systematic review

小儿病毒性肺炎是常见的儿科疾病,属于呼吸道感染的一种,主要由流感病毒、合胞病毒、副流感病毒、腺病毒等病毒感染引起,特别好发于 3 岁以下的小儿,近年来有逐年上升的趋势^[1]。目前对于小儿病毒性肺炎的治疗尚无特异的方法,既往临床上常用的抗病毒药物有利巴韦林、干扰素、丙种球蛋白、阿昔洛韦等,但疗效不确切,且价格昂贵,并有较多不良反应,可引起贫血和白细胞减少等血液系统的变化^[2],使其在临床上的应用受到一定的限制。

炎琥宁注射液是从天然植物穿心莲叶中提取有效成分经现代工艺精制而成的纯中药注射液,主要成分为穿心莲内酯,再经人工半合成为穿心莲内酯琥珀酸半酯制成钾钠盐^[3],现代药理研究表明,其具有清热、抗炎、镇痛、促进肾上腺皮质功能和抗病毒作用^[4]。其抗病毒主要机制是穿心莲内酯琥珀酸半酯单锂盐能够在病毒复制过程中占据 DNA 与蛋白质结合位点,从而阻止蛋白质对 DNA 片段的包裹,阻断病毒正常的复制,对于流感病毒、腺病毒以及呼吸道病毒等多种病毒具有灭活作用。临床上用于治疗小儿急性上呼吸道感染和病毒性肺炎疗效显著,且治疗后患儿无明显的不良反应,安全性和疗效较显著。

目前,很多文献报道炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎能够提高临床有效率,然而现有的研究大多为小样本试验,研究文献报道的真实性以及方法学的可靠性也缺乏客观的评价,缺乏一定的说服力。因此,本研究采用循证医学的方法,查找所有关于炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床随机对照试验,系统评价炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的有效性和安全性,为小儿病毒性肺炎的临床用药提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选自国内外公开发表的有关炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床随机对照研究文献。

1.2 研究文献

1.2.1 纳入标准 ①患儿符合《儿科学》小儿病毒性肺炎的诊断标准^[5],患儿性别、类型、病例来源、病程不限,临床表现主要以发热、咳嗽、流涕、咽痛、咳痰等呼吸道症状;②试验组以炎琥宁注射液作为

首要干预措施的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),并以观察安全性和临床疗效为主要目的;③对照组采用抗病毒药;④结局指标:总有效率、退热时间、咳嗽和肺啰音改善情况,总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率。

1.2.2 排除标准 ①同时患有病毒以外其他病原体引起的肺炎;②炎琥宁注射液仅作为次要治疗手段,或同时合并使用其他西药和中药注射剂而影响疗效判断;③单纯的描述性研究而无对照组;④未公布疗效评定结果或统计分析不明确的临床研究;⑤动物实验、药理实验等非临床研究的文献。

1.2.3 检索方法与策略 检索中国生物医学文献数据库(CBM),中国期刊全文数据库(CNKI),维普中文科技期刊数据库(VIP),万方数字化期刊全文数据库(Wanfang Data)以及美国国立图书馆(PubMed)有关文献。中文检索词:炎琥宁注射液、小儿、病毒性肺炎。英文检索词:Yanhuning injection, Children, Viral pneumonia。检索年限各数据库建库日起至 2015 年 9 月。计算机检索与手工检索并用,所有的检索策略皆为多次预检后确认。

1.2.4 文献质量评价及数据提取 由 2 名研究员参照 Jadad 质量评价法^[6]的标准对符合纳入标准的随机对照研究进行质量评价,评价指标包括随机方法、分配隐藏、退出或失访及盲法等。评分 1~3 分的视为低质量研究,4~7 分视为高质量研究。数据提取内容包括:一般资料(题目、发表日期、作者等)、基线情况、测量指标、干预措施、结局指标等。2 名研究者均背靠背独立完成文献质量评价以及数据提取工作,然后交叉核对,如遇分歧则共同讨论决定。

1.3 统计分析 采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。计量资料采用加权均数差(WMD),计数资料使用比值比(odds ratio, OR)作为效应指标,两组区间估计都采用 95% 可信区间(confidence interval, CI)。利用 Chi^2 检验纳入研究的异质性,采用 I^2 评价异质性的。若 $P \leq 0.10, I^2 \geq 50%$,各项纳入研究之间有统计学异质性,采用随机效应模型;若 $P \geq 0.10, I^2 \leq 50%$,各项纳入研究之间无统计学异质性,采用固定效应模型。系统评价结果应用 Meta 分析森林图表示,发表偏倚采用漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献筛选结果和纳入研究的基本特征 计算机检索各数据库检出相关文献 81 篇,去重后阅读题目及摘要初步筛选出 23 篇文献,然后阅读全文排除不符合纳入和排除标准的文献,最后共纳入 10 篇文献^[7-16],共包括 753 例患者,纳入研究的一般情况,见表 1。

表 1 纳入研究的一般情况

Table 1 General situation of included studies

纳入研究	例数		男/女 /例	年龄	疗程 /d
	T	C			
刘铁琼 2015 ^[7]	32	32	37/27	6 个月~4 岁	7
曾召海 2013 ^[8]	58	58	73/43	2 个月~2 岁	7
郭业伟 2014 ^[9]	30	30	29/31	7 个月~3 岁	5~7
时红梅 2013 ^[10]	25	25	23/27	8 个月~10 岁	7
李凤启 2005 ^[11]	25	20	21/24	1 个月~3 岁	7
陈根颜 2014 ^[12]	34	34	41/27	7 个月~3 岁	7
陈论文 2015 ^[13]	30	30	36/24	2 个月~2 岁	7
李会兰 2011 ^[14]	50	50	55/45	9 个月~5.5 岁	7
骆秀梅 2014 ^[15]	54	54	61/47	6 个月~8 岁	7
李保华 2010 ^[16]	42	40	41/41	29 个月	5~7

注:T. 试验组;C. 对照组;试验组干预措施均为炎琥宁;对照组干预措施均为利巴韦林。

2.2 纳入研究的质量评价 纳入的 10 个研究^[7-16]均为临床随机对照试验,所有研究均提及随机分配,但仅有 1 项研究^[12]采用奇偶数法,其余研究均未具体说明随机分配方法。所有研究均未提及盲法、分配隐藏、退出或脱失的具体情况。所有研究均描述了研究对象的基线资料且报告基线具有相良好的相似性,具有可比性,所有纳入研究对治疗组和对照组的干预措施与结局指标均有详细的描述。按照 Jadad 评分的标准,纳入的所有研究均为积分 < 3 的低质量研究。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床总有效率 所有纳入研究^[7-16]均报道了治疗小儿病毒性肺炎的临床总有效率,共 753 例患者,其中包括试验组 380 例,对照组 373 例,合并进行异质性检验,各纳入研究之间无统计学异质性 ($P = 0.99, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型;Meta 分析结果显示,炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎优于对照组,其差异具有统计学意义 [$OR = 4.54, 95\% CI(2.73, 7.56), P < 0.000 01$],见图 1。

2.3.2 退热时间 纳入研究中有 6 篇文献^[7-8,10,12-13,15]报道了退热时间,共 466 例患者,其中

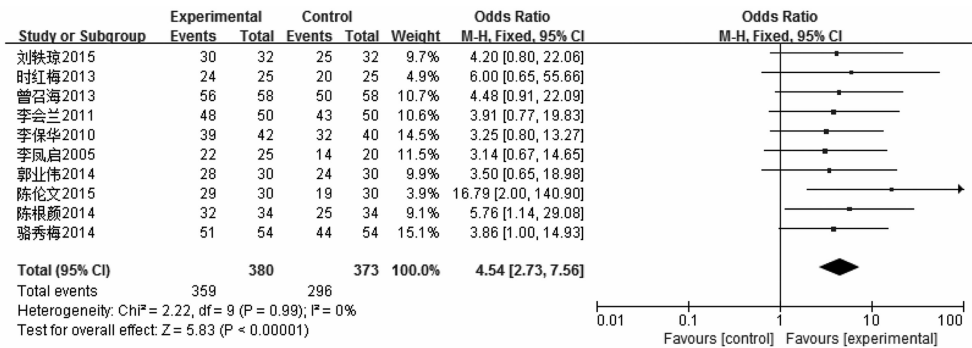


图 1 两组临床总有效率比较的 Meta 分析森林

Fig. 1 Meta-analysis forest plot of total effective rate between two groups

包括试验组 233 例,对照组 233 例,进行异质性检验,各纳入研究之间有统计学异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 88\%$),故采用随机效应模型;Meta 分析结果显示,与

对照组比较,炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的退热时间较短,其差异具有统计学意义 [$MD = -1.15, 95\% CI(-1.58, -0.71), P < 0.000 01$],见图 2。

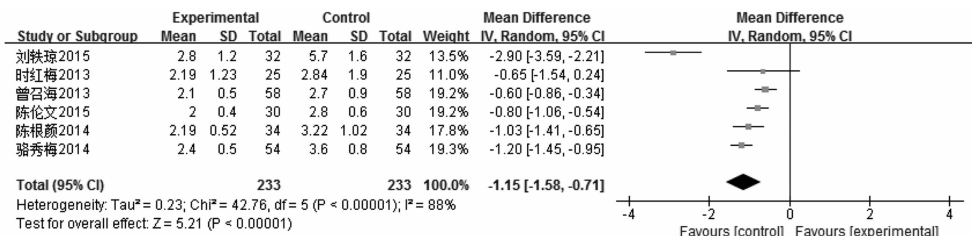


图 2 两组退热时间比较的 Meta 分析森林

Fig. 2 Meta-analysis forest plot of fever abatement time between two groups

2.3.3 咳嗽消失时间 纳入研究中有 5 篇文章^[7-8,10,13,15]报道了咳嗽消失时间,共 398 例患者,其中试验组 199 例,对照组 199 例,进行异质性检验,各纳入研究之间有统计学异质性 ($P < 0.000 01$,I^2 = 94%),采用随机效应模型;Meta 分析结果显示,与对照组比较,炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的咳嗽消失时间较短,具有统计学意义 [MD = -2.07,95% CI(-3.08, -1.07), $P < 0.000 1$],见图 3。

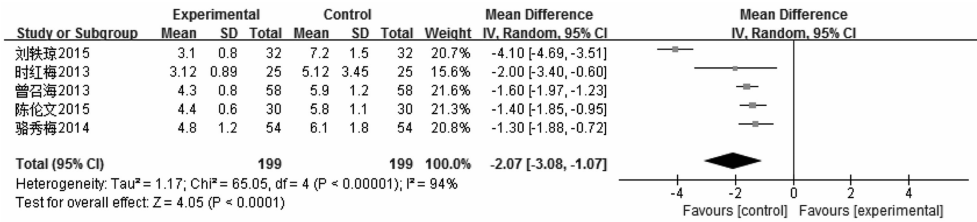


图 3 两组咳嗽消失时间比较的 Meta 分析森林

Fig. 3 Meta-analysis forest plot of cough disappearance time between two groups

2.3.4 肺啰音消失时间 纳入研究中有 4 篇文章^[8,10,13,15]报道了肺啰音消失时间,共 334 例患者,其中包括试验组 167 例,对照组 167 例,进行异质性检验,各纳入研究之间有统计学异质性 ($P = 0.29$,I^2 = 20%),故采用固定效应模型;Meta 分析与对照组相比,炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎肺啰音消失的时间较短,差异有统计学意义 [MD = -2.24,95% CI(-2.53, -1.94), $P < 0.000 01$],见图 4。

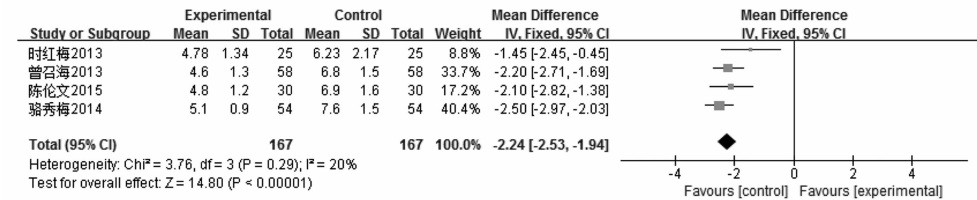


图 4 两组肺啰音消失时间比较的 Meta 分析森林

Fig. 4 Meta-analysis forest plot of pulmonary rales disappearing time between two groups

2.3.5 发表偏倚分析 本研究以 OR 值为横坐标,以 OR 值的对数标准误 SE(logOR) 为纵坐标,根据临床有效率为结局指标纳入的 10 项研究^[7-16]的数据绘制漏斗图,见图 5。结果表明,以真值为中心,评价指标倒漏斗图形显示纳入的研究左右对称性较差,呈偏态分布,提示纳入的研究文献可能存在潜在的发表偏倚。

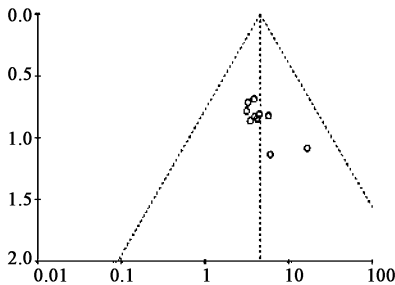


图 5 总有效率 Meta 分析漏斗

Fig. 5 Meta-analysis funnel plot of total effective rate

2.4 安全性 所有纳入研究中 2 篇文章报道了患儿治疗期间观察到的不良反应情况,试验组报告了用药后 2 例出现皮疹,2 例出现恶心呕吐;对照组用

药后 3 例出现皮疹,3 例出现恶心呕吐,3 例出现腹泻,2 例出现白细胞下降的不良反应,均未影响治疗,两组未见报道出现严重不良反应事件。

3 讨论

炎琥宁注射液是爵床科植物穿心莲的提取物穿心莲内酯经酯化、脱水成盐精制而成的中药注射液,其药理作用包括:解热、抗炎、抗病毒、抑菌以及明显的促进肾上腺皮质功能的作用^[17-18],能够抑制乙型溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、甲型溶血性链球菌、肺炎克雷伯杆菌、产气杆菌、绿脓杆菌及白色念珠菌等,对呼吸道合胞病毒、腺病毒 III 型以及流感病毒甲 I, III 型等均有较好的灭活作用。本研究结果显示,与对照组比较,炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎可显著提高有效率,缩短发热时间,减轻患儿咳嗽症状,加速肺啰音消失,其差异具有统计学意义。

本次研究所纳入的研究方法学质量均不高,对于研究的随机方法、分配隐藏、退出失访以及盲法的描述有限。10 项纳入研究均提及了随机分组,但仅

有 1 篇^[12]提及了采用奇偶数法,其余研究均未描述具体的随机方法,因此没有充分的依据判断研究是否合理进行,存在选择性偏倚的可能性;所有纳入研究均未描述分配方案的隐藏,也未采取设盲的措施,这样很容易导致实施性与测量性偏倚;所有纳入的研究均未描述样本量估算的依据,大多数研究的样本量较小,不易排除偶然性因素的影响,这也容易引起检验效能低。

综上所述,通过对炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床研究进行 Meta 分析,初步证实炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的有效性和较好的安全性。但由于现有的研究方法学质量普遍偏低,笔者建议今后开展更多设计严谨、严格执行的大样本、多中心的临床随机双盲对照研究进一步来证实结论的可靠性。

[参考文献]

[1] 吴群,吴清,王学杰. 炎琥宁粉针治疗小儿病毒性肺炎 69 例[J]. 吉林中医药,2004,24(9):32.
[2] 陈慧中. 呼吸道合胞病毒感染的防治[J]. 实用儿科临床杂志,2001,16(3):176-177.
[3] 文九芳. 热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(11):75.
[4] 官德鸿. 炎琥宁治疗小儿支气管肺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2004,13(6):767-768.
[5] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:76.
[6] 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 (11): 112-115.
[7] 刘轶琼. 炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的效果评价[J]. 中国现代药物应用,2015,9(16):161-162.
[8] 曾召海. 炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(1):74-75.
[9] 郭业伟,邢建英,张庆河. 炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎 30 例疗效观察[J]. 中国民康医学,2014,26(11):43-44.
[10] 时红梅,闫仙梅. 注射用炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎效果观察[J]. 北方药学,2013,10(12):26-27.
[11] 李凤启. 炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎 25 例[J]. 中国基层医药,2005,12(3):372.
[12] 陈根颜. 炎琥宁治疗 68 例小儿病毒性肺炎临床疗效观察[J]. 北方药学,2014,11(11):44-45.
[13] 陈伦文. 炎琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床价值分析[J]. 医学信息,2015,28(5):52-53.
[14] 李会兰. 注射用炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎效果观察[J]. 中国社区医师,2011,13(27):193-194.
[15] 骆秀梅. 炎琥宁用于小儿病毒性肺炎的临床效果观察[J]. 中国医药指南,2014,12(26):277-278.
[16] 李保华,张静. 炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎 42 例疗效观察[J]. 基层医学论坛,2010,14(26):806-807.
[17] 闵存云,刘和强. 炎琥宁治疗急性上呼吸道感染 210 例临床观察[J]. 中国中医急症,2006,15(6):582,615.
[18] 郭铭玉,陈平,徐新献. 儿科常见病症现代治疗[M]. 成都:四川科学技术出版社,2005:120-127.

[责任编辑 邹晓翠]