

热毒宁注射液治疗手足口病的系统评价

王绚, 许静, 徐进, 何心, 张永*

(南京医科大学附属南京儿童医院, 南京 210008)

【摘要】 目的:系统评价热毒宁注射液治疗手足口病的临床疗效及安全性,为临床治疗提供循证参考。**方法:**采用 Cochrane 系统评价方法,全面检索 Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang 等数据库,查找热毒宁注射液治疗手足口病相关的随机对照试验(RCT),采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共 24 项随机对照研究符合纳入标准,其中热毒宁 VS 利巴韦林 17 项,合计 2 412 例患者,热毒宁联合利巴韦林 VS 利巴韦林 7 项,合计 891 例患者。Meta 分析结果显示,与利巴韦林相比,热毒宁治疗手足口病的临床总有效率更高[OR = 4.71, 95% CI(3.46, 6.42), $P < 0.000\ 01$],退热时间[WMD = -1.20, 95% CI(-1.44, -0.95), $P < 0.000\ 01$],皮疹消退时间[WMD = -1.51, 95% CI(-1.95, -1.07), $P < 0.000\ 01$],口腔疱疹或溃疡消退时间[WMD = -1.36, 95% CI(-1.76, -0.97), $P < 0.000\ 01$],平均住院时间[WMD = -2.81, 95% CI(-3.79, -1.82), $P < 0.000\ 01$]均短于利巴韦林,差异均具有统计学意义。与利巴韦林单药治疗相比,热毒宁与利巴韦林联合用药在临床总有效率[OR = 5.48, 95% CI(3.06, 9.80), $P < 0.000\ 01$],退热时间[WMD = -1.70, 95% CI(-2.05, -1.35), $P < 0.000\ 01$],皮疹消退时间[WMD = -1.91, 95% CI(-2.99, -0.83), $P < 0.000\ 01$],口腔疱疹或溃疡消退时间[WMD = -1.81, 95% CI(-2.09, -1.53), $P < 0.000\ 01$],平均住院时间[WMD = -2.32, 95% CI(-3.59, -1.05), $P = 0.000\ 3$]更有优势,差异均具有统计学意义。纳入的 24 项研究中热毒宁的不良反映较利巴韦林表现轻微,使用更为安全。**结论:**当前证据表明热毒宁联合利巴韦林与单用热毒宁治疗手足口病的疗效优于单用利巴韦林,且安全性良好。但由于纳入的研究质量有限,尚需设计更多大样本、高质量的临床试验进一步验证。

【关键词】 热毒宁注射液; 手足口病; Meta 分析

【中图分类号】 R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2016)19-0171-06

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190171

Systematic Review of Reduning Injection in Treatment of Hand-foot-mouth Disease

WANG Xuan, XU Jing, XU Jin, HE Xin, ZHANG Yong*

(Nanjing Children's Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Objective: To systematically review the efficacy and safety of Reduning injection for treating hand-foot-mouth disease (HFMD). **Method:** The Cochrane system evaluation method was used to retrieve such databases as the Cochrane Library, CBM, CNKI and Wanfang Data to collect the randomized controlled trials of Reduning injection in treating HFMD. The meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Result:** The 17 RCTs on Reduning versus Ribavirin involving 2 412 cases, as well as 7 RCTs on Reduning combined with Ribavirin involving 891 cases were included. The results of the Meta-analysis showed that the total treatment efficiency of Reduning group was better than that of Ribavirin [OR = 4.71, 95% CI (3.46, 6.42), $P < 0.000\ 01$], with a shorter fever clearance time [WMD = -1.20, 95% CI (-1.44, -0.95), $P < 0.000\ 01$], skin rash regression time [WMD = -1.51, 95% CI (-1.95, -1.07), $P < 0.000\ 01$], oral herpes or ulcer regression time [WMD = -1.36, 95% CI (-1.76, -0.97), $P < 0.000\ 01$] and hospitalization time [WMD = -2.81, 95% CI (-3.79, -1.82), $P < 0.000\ 01$], and significant differences. Compared to the Ribavirin group, the group of Reduning combined with Ribavirin was superior than the control group in the total

【收稿日期】 20151017(011)

【基金项目】 南京市医学科技发展项目(YKK14112);江苏省药学会-百特生物药学基金项目(2015)

【第一作者】 王绚, 硕士, 药师, 从事临床药学工作, Tel: 025-83117533, E-mail: xuan_jeanne@163.com

【通讯作者】 *张永, 硕士, 主管药师, 从事临床药学工作, Tel: 025-83117533, E-mail: fusematic@163.com

treatment efficiency [OR = 5.48, 95% CI (3.06, 9.80), $P < 0.000\ 01$], fever clearance time [WMD = -1.70, 95% CI (-2.05, -1.35), $P < 0.000\ 01$], skin rash regression time [WMD = -1.91, 95% CI (-2.99, -0.83), $P < 0.000\ 01$], oral herpes or ulcer regression time [WMD = -1.81, 95% CI (-2.09, -1.53), $P < 0.000\ 01$] and hospitalization time [WMD = -2.32, 95% CI (-3.59, -1.05), $P = 0.000\ 3$], with significant differences. The 24 reports showed that the ADR/ADE of Reduning were lighter than that of Ribavirin, with a higher safety. **Conclusion:** Actual clinical evidence indicated that the efficacy and safety of the administration with Reduning alone and Reduning combined with Ribavirin was better than the administration with Ribavirin alone in the treatment of HFMD. However, because the reliability of systematic review is restricted by low quality of included study, more high-quality, large-scale and multiple-centered randomized controlled trials should be carried out for further verifying the conclusion.

[**Key words**] Reduning injection; hand-foot-mouth disease; Meta-analysis

手足口病(HFMD)是一种由多种肠道病毒引起的急性传染病,其中以柯萨奇病毒 A16 型及肠道病毒 EV71 型最为常见^[1],多发生于 5 岁以下儿童。该病可通过呼吸道或消化道进行传播,主要临床表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹,绝大多数患者 1 周内可以痊愈,少数可并发无菌性脑膜炎、肺水肿和心肌炎等,若不及时治疗,可导致患者死亡^[1]。近年来我国流行病学及病原学研究发现手足口病传染性强^[2],在中医上归属“时疫”和“温病”范畴,多属“实证”和“热证”,药物治疗则是予以清热解毒,开窍醒神之法,从根本上治疗。目前尚无针对手足口病的疫苗和特效药物,主要以对症治疗和支持疗法为主。临床上多用利巴韦林通过抑制 EV71 的复制实现抗病毒作用,但长期使用易导致白细胞减少、贫血、血清转氨酶和胆红素升高等不良反应,且极易产生耐药性^[3]。热毒宁注射液由青蒿、栀子和金银花 3 味中药组成,具有镇痛、抗病毒、抗菌、提高免疫力等多种功效,且早期应用更可有效退热,控制炎症反应^[4]。近年来,热毒宁注射液治疗手足口病的报道日益增多,先后被卫生部和国家中医药管理局纳入《手足口病诊疗指南(2010 年版)》和《中医药治疗手足口病临床技术指南(2012 年版)》,但其疗效和安全性尚未得到系统评价。本研究拟对热毒宁注射液治疗手足口病的随机对照试验进行 Meta 分析,旨在客观评价该中药制剂治疗手足口病的有效性与安全性,提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究类型 随机对照试验,无论是否采用盲法或分配隐藏,文种限定为中文和英文。

1.2 研究对象 符合手足口病诊断标准的患者,年龄、病例来源不限。

1.3 干预措施 ①单用热毒宁(剂量、给药次数及

疗程不限)与单用利巴韦林(剂型、剂量、给药次数及疗程不限)直接比较,或两组在相同的基础治疗上,试验组给予热毒宁,对照组给予利巴韦林。②热毒宁联合利巴韦林与单用利巴韦林治疗方案的直接比较,或两组在相同的基础治疗上,试验组给予热毒宁联合利巴韦林,对照组给予利巴韦林。

1.4 结局指标^[4] 主要结局指标为治疗总有效率;次要结局指标为退热时间、皮疹消退时间、口腔疱疹或溃疡消退时间、治愈时间及不良反应发生情况。

1.5 排除标准 ①不符合诊断标准的文献;②未明确用药剂量或剂型的文献;③重复发表的文献;④基础动物试验研究、综述、个案报道或 Meta 分析等方面的文献;⑤数据无法提取或合并的文献;⑥研究样本量较小的文献。

1.6 文献检索 以“热毒宁”,“手足口病”为主题词或者关键词,“Reduning”,“hand-foot-mouth Disease”,“HFMD”为检索词检索 PubMed, Cochrane Library, Cochrane 临床对照试验中心注册库, Embase, CBM, CNKI, VIP 和 Wanfang Data 等中英文数据库,检索时间均为各数据库建库至 2015 年 6 月。

1.7 文献筛选和质量评价 由 2 位研究者王绚、许静独立根据纳入与排除标准筛选文献,并用统一的提取表提取资料后交叉核对;若出现意见分歧,通过讨论或由第三者张永协助解决。缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。采用 Cochrane Handbook 5.2 风险偏倚评估工具评价纳入研究质量。

1.8 资料提取 提取数据包括:①基本信息:第一作者、发表时间、纳入病例数;②干预措施: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、退热时间、皮疹消退时间、口腔疱疹或溃疡消退时间、住院时间、治疗过程中出现的不良反应

情况。

1.9 统计分析 采用 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比 (OR) 及其 95% CI 作为疗效分析统计量, 计量资料采用加权均数差 (WMD) 及其 95% CI 作为疗效分析统计量。各研究间的异质性采用 χ^2 检验。若当各研究间有统计学和临床同质性时 ($P > 0.10, I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。若存在较大异质性 ($P \leq 0.10, I^2 \geq 50%$), 分析异质性来源, 对可能导致异质性的因素进行亚组分析, 去除异质性; 当各研究存在统计学异质性而无临床异质性或差异无临床意义时, 合并后应用随机效应模型进行 Meta 分析, 并谨慎解释研究结果; 而两组间异质性过大或无法找寻数据来源时, 则采用描述性分析。通过森林图描述 Meta 分析的统计结果, 倒漏斗图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 312 篇, 经逐层筛选后最终纳入 24 篇^[5-28], 其中热毒宁 VS 利巴韦林组共纳入 17 篇文献^[5-21], 热毒宁联合利巴韦林 VS 利巴韦林组纳入 7 篇文献^[22-28]。文献筛选流程及结果见图 1。

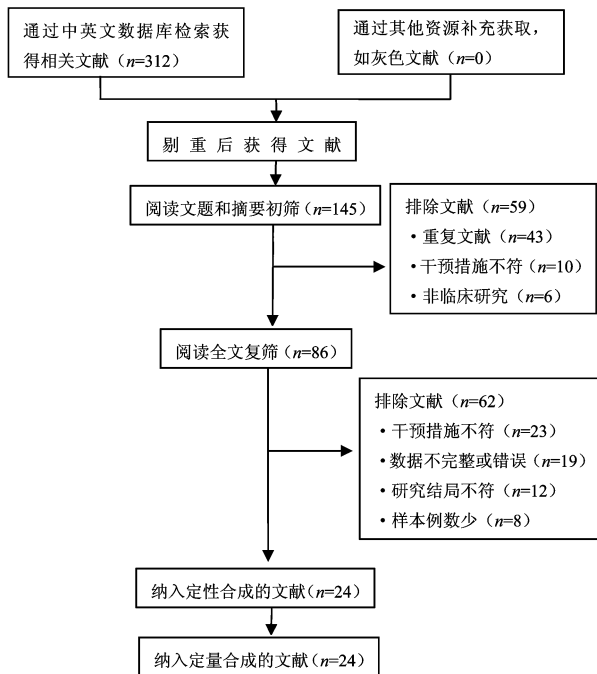


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征 热毒宁 VS 利巴韦林: 共纳入 17 项研究, 合计 2 412 例患者, 有 14 项研究报道了总有效率, 16 项研究报道了退热时间, 13 项

研究报道了皮疹消退时间, 10 项研究报道了口腔疱疹或溃疡消退时间, 4 项研究报道了平均住院时间, 13 项研究中报道了是否有不良反应情况。热毒宁联合利巴韦林 VS 利巴韦林: 共纳入 7 项研究, 合计 891 例患者, 有 7 项报道了总有效率, 7 项研究报道了退热时间, 4 项研究报道了皮疹消退时间, 3 项研究报道口腔疱疹或溃疡消退时间, 2 项研究报道平均住院时间, 5 项研究提及是否有不良反应。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究质量评价 采用 RevMan 5.2 统计软件分析文献质量。纳入的 24 项研究均提及随机分组, 组间具有可比性。其中有 7 项研究^[7, 11-13, 18-19, 24]采用随机数字表法进行随机分组, 1 项^[23]按照病例单双号进行随机分组, 1 项^[8]采用中央随机分组的方法 (随机号码从临床研究随机系统网络版获取), 其余研究随机方案均不详。2 项研究^[8, 11]描述了因不良反应或合并中枢感染需合用其他药物而退出造成的失访, 失访比例均小于 10%。所有研究均未提及是否采用分配隐匿及盲法, 无意向性 (ITT) 分析, 且均未提及采取任何措施保证受试者依从性。纳入文献的质量等级均为 C 级。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 有 14 项研究比较了热毒宁与利巴韦林的临床总有效率, 纳入 2 215 例患者。异质性检验提示各研究结果间不存在异质性 ($P = 0.98, I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果表明热毒宁治疗手足口病的临床总有效率优于对照组, 两组间差异有统计学意义 [$OR = 4.71, 95% CI (3.46, 6.42), P < 0.000 01$], 见图 2。7 项研究比较了热毒宁联合利巴韦林与利巴韦林 2 种干预措施的临床总有效率, 纳入 733 例患者。异质性检验提示各研究结果间不存在异质性 ($P = 0.99, I^2 = 0%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果提示热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病的临床总有效率优于对照组, 两组间差异有统计学意义 [$OR = 5.48, 95% CI (3.06, 9.80), P < 0.000 01$], 见图 2。

2.4.2 退热时间 有 16 项研究比较了热毒宁与利巴韦林的退热时间, 共纳入 2 262 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 94%$), 采用随机效应模型, 结果显示两组间差异有统计学意义 [$WMD = -1.20, 95% CI (-1.44, -0.95), P < 0.000 01$], 说明热毒宁治疗手足口病的退热时间比利巴韦林治疗短。有 7 项研究比较了热毒宁联合利巴韦林与利巴韦林的

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included studies in Meta-analysis

研究文献	例数 (T/C)	治疗组用药	剂量		疗程/d	观察指标
			治疗组/mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	对照组/mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹		
衡永波 2010 ^[5]	52/56	热毒宁	0.6	10	3	①②③④⑥
殷佩玲 2011 ^[6]	75/75	热毒宁	0.6	10~15	3	①
杨晋 2014 ^[7]	36/36	热毒宁	0.5	5~10	5	②③④⑥
慕永平 2011 ^[8]	26/24	热毒宁	0.5	7.5	3~7	②③⑥
王丹谊 2011 ^[9]	90/74	热毒宁	0.6	10~15	未提	①②③⑥
徐道彦 2011 ^[10]	100/100	热毒宁	0.6	10	7	①②③④
黄文娟 2014 ^[11]	110/110	热毒宁	0.5 ¹⁾	10	未提	①②③⑥
詹国媛 2010 ^[12]	61/60	热毒宁	0.5	10	7	①②③④⑥
李琴 2015 ^[13]	61/61	热毒宁	0.5~0.8	10~15	5	①②④⑤⑥
黄小茜 2011 ^[14]	120/120	热毒宁	0.5	10	5	①②③⑥
浦兴艳 2015 ^[15]	45/45	热毒宁	0.6	10	3	①②④⑥
林爱伟 2011 ^[16]	189/187	热毒宁	0.5	10	5	①②③④
陈敏 2014 ^[17]	56/56	热毒宁	10 ¹⁾	10	5~7	①②③⑤
陈杰斌 2013 ^[18]	40/40	热毒宁	0.5	10	7	①②③④⑥
连新生 2012 ^[19]	30/30	热毒宁	0.6	10~15	6	②③⑤⑥
彭宇波 2014 ^[20]	44/43	热毒宁	0.7	8	5	①②④⑤⑥
董巧丽 2012 ^[21]	80/80	热毒宁	0.5	10	7	①②③④⑥
周惠卿 2014 ^[22]	87/85	热毒宁 + 利巴韦林	10 ¹⁾	10~15	7	①②③⑤
路立业 2012 ^[23]	34/30	热毒宁 + 利巴韦林	<10 ¹⁾	10	5	①②③⑥
李锦芬 2013 ^[24]	51/42	热毒宁 + 利巴韦林	0.8	10	5	①②④⑥
洪邵虹 2012 ^[25]	40/40	热毒宁 + 利巴韦林	0.6	10	3~5	①②④⑥
贾燕 2011 ^[26]	30/30	热毒宁 + 利巴韦林	0.6~0.8	10	3~5	①②③⑥
张双 2011 ^[27]	100/100	热毒宁 + 利巴韦林	0.8	10	7	①②③⑥
杨婉霞 2014 ^[28]	32/32	热毒宁 + 利巴韦林	0.6	10	3~5	①②④⑤

注: T. 对照组; C. 治疗组; 对照组用药均为利巴韦林; ¹⁾ 单位为 mL; ① 总有效率; ② 退热时间; ③ 皮疹消退时间; ④ 口腔疱疹或溃疡消退时间; ⑤ 平均住院时间; ⑥ 不良反应。

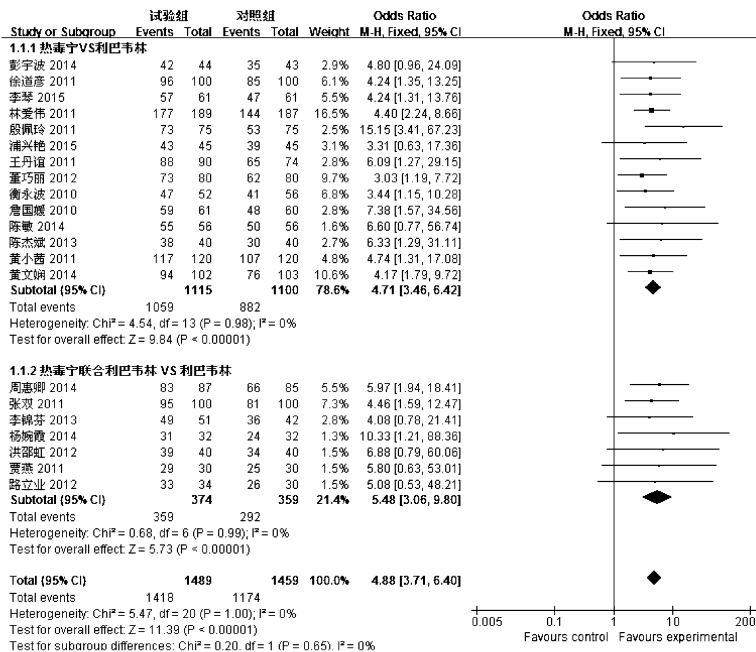


图 2 治疗后两组临床总有效率比较的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of total efficacy in 2 groups

退热时间,共纳入 733 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性($P=0.002, I^2=71%$),采用随机效应模型,结果显示两组间差异有统计学意义 [$WMD = -1.70, 95\% CI(-2.05, -1.35), P < 0.000 01$],说明热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病的退热时间比利巴韦林治疗短。

2.4.3 皮疹消退时间 有 13 项研究比较了热毒宁与利巴韦林的皮疹消退时间,纳入 1 963 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,结果表明热毒宁治疗组的皮疹消退时间短于对照组,两组差异有统计学意义 [$WMD = -1.51, 95\% CI(-1.95, -1.07), P < 0.000 01$]. 有 4 项研究比较了热毒宁联合利巴韦林与利巴韦林的疱疹消退时间,纳入 496 例患者。异质性检验提示各结果间存在异质性($P < 0.000 01, I^2 = 91%$),采用随机效应模型,结果表明热毒宁联合利巴韦林的皮疹消退时间短于对照组,两组差异有意义 [$WMD = -1.91, 95\% CI(-2.99, -0.83), P < 0.000 01$].

2.4.4 口腔疱疹或溃疡消退时间 有 10 项研究描述了热毒宁与利巴韦林的口腔疱疹或溃疡消退时间,共纳入 1 416 例患者。异质性检验提示各研究结果间存在异质性($P < 0.000 01, I^2 = 94%$),采用随机效应模型,结果表明热毒宁治疗手足口病在口腔疱疹或溃疡消退时间方面的疗效优于对照组,两组差异具有统计学意义 [$WMD = -1.36, 95\% CI(-1.76, -0.97), P < 0.000 01$]. 有 3 项研究比较了热毒宁联合利巴韦林与利巴韦林的口腔疱疹或溃疡消退时间,共纳入 237 例患者。异质性检验提示各研究结果间不存在异质性($P = 0.94, I^2 = 0%$),仍采用随机效应模型报道结果,表明热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病的口腔疱疹或溃疡消退时间少于对照组,两组差异具有统计学意义 [$WMD = -1.81, 95\% CI(-2.09, -1.53), P < 0.000 01$].

2.4.5 平均住院时间 有 4 篇文献描述了热毒宁单用与对照组治疗手足口病的平均住院时间差异有统计学意义 [$WMD = -2.81, 95\% CI(-3.79, -1.82), P < 0.000 01$]. 有 2 篇文献描述了热毒宁联用利巴韦林与对照组治疗手足口病的平均住院时间差异有统计学意义 [$WMD = -2.32, 95\% CI(-3.59, -1.05), P = 0.000 3$],热毒宁单用或联用利巴韦林均可以缩短平均住院时间。

2.4.6 不良反应 热毒宁 VS 利巴韦林:纳入的 17 篇文献有 13 篇密切跟踪治疗过程中的不良反应,其

余^[6,10,16,17]均未提及不良反应。有 7 项研究报告^[5,7,11,13-14,19-20]在热毒宁用药过程中试验组和对照组均未出现不良反应。2 篇文献^[12,18]报道了对照组各出现 1 例皮疹;1 篇^[9]提及对照组出现 4 例白细胞减少,16 例并发心肌损害;1 篇^[21]提及对照组出现 6 例白细胞减少,5 例转氨酶升高,试验组 6 例轻度胃肠道不适;1 篇^[15]报道了试验组出现 2 例腹泻,呕吐 2 例,对照组出现 2 例嗜睡,3 例恶心呕吐;1 篇^[8]提及试验组出现 1 例躯干部轻度皮疹。热毒宁联合利巴韦林 VS 利巴韦林:纳入的 7 篇文献中有 2 篇文献^[22,28]未监测不良反应情况。3 篇^[25-27]报道未见不良反应;1 篇^[23]提及对照组出现 3 例白细胞减少,6 例并发心肌损害;1 篇^[24]提及试验组出现 1 例皮疹。

2.5 敏感性分析 依次将权重最大和最小的剔除后再重新进行 Meta 分析。结果显示,纳入的任意一项研究均没有使 Meta 分析合并结果方向未发生改变,剔除前、后的分析结果差异无统计学意义,表明本研究稳定性较好。

2.6 发表偏倚 根据热毒宁治疗手足口病的总有效率绘制漏斗,漏斗图基本对称,提示纳入文献的发表偏倚不大。

3 讨论

Meta 分析结果提示在疗效方面,单用热毒宁或热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病可明显缩短退热时间,减少皮疹消退时间、口腔疱疹或溃疡消退时间以及平均住院时间,临床总有效率优于利巴韦林组,其差异均具有统计学意义。热毒宁注射液属于清热解毒类药,通过参与发热的多个环节而对一些金属离子发生影响,并降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-18(IL-18)等炎症因子的水平^[29],在调整机体功能如抗病解毒、抗病原微生物等作用上发挥作用。因此热毒宁注射液治疗手足口病的疗效优势可能与其独特的作用机制密切相关。

纳入资料有 18 篇文献提及了不良反应,利巴韦林治疗过程中共出现 13 例白细胞减少,5 例肝酶升高,22 例并发心肌损害等不良反应,而热毒宁引起的不良反应总例数特别是严重不良反应较少,类型多为腹泻、皮疹,表现较为轻微,停药或对症治疗后都得以缓解,大致推断热毒宁单用或联用利巴韦林治疗手足口病的不良反应发生率较低,安全性高于单用利巴韦林。由于大多文献对不良反应的报道可能存在选择性报道偏倚,且缺乏相应的安全性病例对照研究,因此还有待进一步的研究文献佐证。

本系统评价显示单用热毒宁或热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病的总体疗效和安全性均优于利巴韦林,基于目前证据提示两种使用热毒宁治疗方案的临床疗效相似,结合对用药安全性、患者经济负担以及联合用药基本原则的考虑,建议采用热毒宁单一药物抗病毒治疗手足口病,以避免因合用利巴韦林产生的不良反应。

综上所述,本系统评价可作为热毒宁注射液治疗手足口病疗效和安全性的参考,尚需设计更多大样本、高质量的多中心随机双盲对照试验进一步证实,从而为热毒宁注射液循证临床决策奠定基础。

[参考文献]

[1] 蔡剑雄,陈亮,王元凤,等.炎琥宁联合干扰素治疗手足口病疗效评价的 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(11):208-214.

[2] 王晶,任吉祥,谢雁鸣,等.喜炎平注射液治疗手足口病的系统评价[J].中国中药杂志,2013,38(1):3215-3220.

[3] Wu K X, Ng M L, Chu J J. Developments towards antiviral therapies against enterovirus 71 [J]. Drug Discov Today,2010,15(23/24):1041-1051.

[4] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指南[S].2010;137.

[5] 衡永波,吴灵兵,陈桂明.热毒宁治疗小儿手足口病 52 例疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2010,19(8):9949-950.

[6] 殷佩玲,于莹.热毒宁注射液治疗 75 例手足口病的疗效观察[J].中国医药导报,2011,36(8):183-184.

[7] 杨晋,秦厚兵.热毒宁注射液治疗儿童手足口病的临床疗效[J].实用临床医药杂志,2014,18(21):152-154.

[8] 慕永平,陈晓蓉,张爱军,等.热毒宁注射液治疗儿童手足口病的随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(9):1209-1212.

[9] 王丹谊,刘庆芝.热毒宁注射液治疗手足口病 90 例疗效分析[J].实用中医药杂志,2011,27(4):256.

[10] 徐道彦,林爱伟.热毒宁注射液治疗小儿手足口病临床观察[J].中成药,2011,33(12):2191-2192.

[11] 黄文娟,仇毅,袁树伟.热毒宁注射液治疗小儿手足口病的随机对照试验[J].中成药,2014,36(7):1565-1567.

[12] 詹国媛,董淑红,刘艳薇.热毒宁注射液治疗手足口病的疗效及安全观察[J].中国医药指南,2010,26(8):117-118.

[13] 李琴.热毒宁注射液治疗手足口病疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(1):58-59.

[14] 黄小茜,吴金月,梁少玲.热毒宁注射液治疗小儿手

足口病疗效观察[J].国际医药卫生导报,2011,17(23):2908-2909.

[15] 浦兴艳,季红燕,张国龙.热毒宁注射液治疗儿童手足口病普通型伴发热的临床疗效[J].吉林医学,2015,36(6):1100-1101.

[16] 林爱伟,徐道彦,于春梅.热毒宁注射液治疗手足口病 189 例观察[J].中国医药指南,2011,21(9):286-287.

[17] 陈敏,乐汉娥,冯静.热毒宁注射液治疗肠道病毒 71 型感染重症手足口病的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(17):4231-4233.

[18] 陈杰斌.热毒宁和喜炎平与病毒唑治疗婴幼儿手足口病疗效比较[J].中国现代药物应用,2013,7(14):125-126.

[19] 连新生.热毒宁注射液治疗儿童手足口病普通型伴发热随机对照临床观察[J].实用中医内科杂志,2012,26(9):71-72.

[20] 彭宇波.热毒宁注射液治疗小儿手足口病的临床应用效果观察[J].临床医学工程,2014,21(4):453-454.

[21] 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.

[22] 周惠卿,谭永红.热毒宁合利巴韦林治疗小儿手足口病 87 例临床观察[J].北方药学,2014,11(4):34-35.

[23] 路立业.注射用利巴韦林联合热毒宁注射液治疗手足口病的疗效观察[J].中国药房,2012,23(28):2632-2633.

[24] 李锦芬,陈吉庆.利巴韦林联合热毒宁注射液治疗小儿手足口病的临床疗效观察[J].儿科药学杂志,2013,19(10):31-32.

[25] 洪绍虹.热毒宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床观察[J].中国现代药物应用,2012,6(8):15-16.

[26] 贾燕.热毒宁注射液联合利巴韦林注射液治疗小儿手足口病疗效观察[J].临床合理用药,2011,15(4):55-56.

[27] 张双,庞保东,田庆玲.热毒宁联合利巴韦林治疗手足口病疗效观察[J].中国现代医学杂志,2011,21(8):1017-1019.

[28] 杨婉霞,林春霞,邓白荔.热毒宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床观察[J].广东医学院学报,2014,32(3):361-362.

[29] 刘畅,徐萌.清热解毒类中药治疗癌性发热的 Meta 分析[J].山东医药,2013,53(40):1-5.

[责任编辑 邹晓翠]