

炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的系统评价

罗钦宏*, 古子娟, 梁锦枝, 方乙生
(广州中医药大学, 广州 510006)

[摘要] 目的:评价炎琥宁与利巴韦林治疗手足口病的疗效和安全性。方法:计算机检索 Pubmed, CENTRAL, CBM, CNKI, VIP 和万方等中英文数据库, 纳入随机对照文献(RCT), 由两名评价员独立选择试验和评价质量后, 提取有效数据进行 Meta 分析。结果:共纳入 26 个 RCT, 病例共 3 571 例。Meta 分析结果显示, 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病在总有效率 [OR = 5.72, 95% CI(4.17, 7.85)]、退热时间 [MD = -1.16, 95% CI(-1.46, -0.85)]、疱疹消退时间 [MD = -1.56, 95% CI(-1.87, -1.25)]、溃疡消退时间 [MD = -1.11, 95% CI(-1.47, -0.75)] 等方面均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论:炎琥宁联合利巴韦林对治疗手足口病可能有一定疗效, 但还需进行更多高质量的 RCT 才能对其疗效得出肯定性结论。

[关键词] 炎琥宁; 利巴韦林; 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(2013)13-0351-05

[doi] 10.11653/syfy2013130351

Systematic Review on Yanhuning Combined with Ribavirin in Treatment of Hand-foot-mouth Disease

LUO Qin-hong*, GU Zi-juan, LIANG Jin-zhi, FANG Yi-sheng
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of Yanhuning combined with and ribavirin in treatment of the hand-foot-mouth disease. **Method:** Pubmed, CENTRAL, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database were searched for clinical trials. Two evaluators chose trials and evaluated quality, valid data were put in Meta-analysis. **Result:** Twenty-six randomized clinical trials (RCT) and three thousand five hundred and seventy-one patients were included. From the results of Meta-analysis, the effectiveness of Yanhuning combined with ribavirin was superior than the control group in the overall efficiency [OR = 5.72, 95% CI (4.17, 7.85)], defervescence time [MD = -1.16, 95% CI (-1.46, -0.85)], simplex subsiding time [MD = -1.56, 95% CI (-1.87, -1.25)], and ulcer subsiding time [MD = -1.11, 95% CI (-1.47, -0.75)]. **Conclusion:** It may have a certain effect on curing the hand foot mouth disease when Yanhuning combined with ribavirin. But we need more high-quality RCT to support our inference and make an exact conclusion for its efficacy.

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

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是肠道病毒引起的传染病,以肠道病毒 71 型、柯萨奇病毒 16 型感染为主,多发生于 5 岁以下儿童,以 3 岁以下婴幼儿发病率最高。一般急性起病,常见有

发热,口腔黏膜出现散在疱疹,手、足和臀部出现斑丘疹、疱疹为主要临床特征,可伴有咳嗽、流涕、腹泻等症状^[1]。炎琥宁由穿心莲提取物经酯化、脱水、成盐精制而成,具有清热解毒及抗病毒作用,主要用于病毒性肺炎和病毒性上呼吸道感染。为了评价炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的临床疗效及不良反应,本文对炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的临床文献进行 Meta 分析。

[收稿日期] 20121201(008)

[通讯作者] *罗钦宏, Tel: 18825148078, E-mail: luoqinhong@foxmail.com

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准 试验设计为随机对照试验, 无论是否采用分配隐藏及盲法; 符合手足口病的临床诊断标准的患者; 干预措施: 治疗组为炎琥宁联合利巴韦林, 对照组为利巴韦林; 结局指标为治疗总有效率、退热时间(d)、疱疹消退时间(d)、溃疡消退时间(d)、不良反应情况; 排除标准: 重复发表文献; 非临床试验; 非目标药物试验; 资料无法提取的文献。

1.2 疗效标准^[2] 治愈: 治疗 5 d 内体温正常, 皮疹消退, 口腔溃疡愈合, 疱疹消失; 好转: 治疗 5 d 内体温恢复正常, 皮疹减少, 口腔溃疡部分愈合; 无效: 治疗 5 d 后仍发热, 皮疹及口腔溃疡无变化, 疱疹部分消失或加重。

总有效率 = 治愈率 + 好转率

1.3 文献检索 计算机检索 Pubmed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CBM, CNKI, VIP, 万方等中英文数据库, 以炎琥宁, 手足口病, 利巴韦林, potassium sodium dehydroandroan drographolide Succinate, yanhuning, Ribavirin, hand-food-mouth disease 为检索词进行主题词检索和自由词检索。中文检索式: 炎琥宁 * 手足口病 * 利巴韦林检索, 英文检索式: (hand, food and mouth disease) * ribavirin * [(potassium sodium dehydroandroan drographolide succinate) + yanhuning] 时间从各数据库建库到 2012 年 11 月。

1.4 文献筛选和质量评价 文献筛选由两名评价员独立进行。首先阅读标题和摘要, 若为试验性研究则阅读全文。所有文献是否纳入由两名评价者共同决定, 如有不同意见可讨论或经第三方裁定解决分歧。随机对照试验的质量评价按 Cochrane 系统评价手册 5.0 版推荐的质量评价标准评价纳入研究的方法学质量。

1.5 资料提取 用 NoteExpress 文献管理软件及办公软件 Excel 表管理和提取研究资料, 根据纳入排除标准制定数据提取表, 包括: ① 基本情况: 第一作者、发表时间、纳入病例数; ② 干预措施基本情况: 干预药物名称、剂量、疗程、用法和给药途径; ③ 研究结果: 总有效率例数、治疗总有效率、退热时间(d)、疱疹消退时间(d)、溃疡消退时间(d)、不良反应情况。

1.6 统计分析 采用 Cochrane 协作网 RevMan5.0 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比(OR)作为疗效分析统计量, 连续性变量采用加权均数差(WMD), 并给出 95% CI。各试验结果的异质性采用卡方检验, 若异质性检验结果无统计学意义($P \geq$

$0.05, I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析, 反之若($P \leq 0.05, I^2 \geq 50\%$), 则采用随机效应模型进行合并分析, 并谨慎解释研究结果。数据无法合并分析时则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 223 篇, CBM 48 篇, VIP 54 篇, CNKI 59 篇, 万方 62 篇, 英文数据库未检出相关文献。排除重复的题录 143 篇。阅读题目、摘要和全文后排除不符合纳入标准文献 54 篇, 最后纳入 26 个 RCT, 病例共 3 571 例。未纳入英文文献。

2.2 研究特征和文献质量 纳入 26 篇文献共 3 571 例受试者, 干预措施为治疗组给予炎琥宁和利巴韦林, 对照组单用利巴韦林治疗; 或两组在相同的治疗基础上, 治疗组给予炎琥宁和利巴韦林, 对照组单用利巴韦林治疗。在纳入的 26 篇文献中有 18 篇文献报道了总有效率, 14 篇文献报道了退热时间, 15 篇文献报道了疱疹消退时间, 9 篇文献报道了溃疡消退时间, 21 篇文献中报道了研究中是否有不良反应情况。详细信息见表 1。纳入 26 个 RCT, 只有一个研究实施随机双盲, 所有试验均未实施分配隐藏。所有 26 个试验总体质量较差。

2.3 疗效分析

2.3.1 总有效率的 Meta 分析 共纳入 18 个研究, 共 2 211 例患者。异质性检验分析显示 18 个研究不存在异质性($P = 0.91, I^2 = 0\%$), 可采用固定效应模型合并, Meta 分析结果显示, 两组差异有统计学意义[OR = 5.72, 95% CI(4.17, 7.85)], 表明炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的总有效率比利巴韦林治疗组高。见图 1。

2.3.2 退热时间的 Meta 分析 共纳入 14 个研究, 共 2 040 例患者。异质性检验分析显示 14 个研究存在异质性($P < 0.000 01, I^2 = 93\%$), 可采用随机效应模型合并, Meta 分析结果显示, 两组差异有统计学意义[MD = -1.16, 95% CI(-1.46, -0.85)], 表明炎琥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组短。见图 2。

2.3.3 疱疹消退时间的 Meta 分析 共纳入 15 个研究, 共 2 099 例患者。异质性检验分析显示 15 个研究存在异质性($P < 0.000 01, I^2 = 94\%$), 可采用随机效应模型合并, Meta 分析结果显示, 两组差异有统计学意义[MD = -1.56, 95% CI(-1.87, -1.25)], 表明炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的疱疹消退时间比利巴韦林治疗组短。见图 3。

表 1 纳入研究的基本特征

作者	样本数 (T/C)/例	治疗组		对照组		观察指标
		用药	剂量/mg·kg ⁻¹	用药	剂量/mg·kg ⁻¹	
胡艺玲 2009 ^[3]	52/49	炎琥宁 + 利巴韦林	4 ~ 8	利巴韦林	0.1 ~ 0.15	②④⑤
赵鲜 2011 ^[4]	60/60	炎琥宁 + 利巴韦林	8	利巴韦林	10 ~ 15	①⑤
黄惠清 2012 ^[5]	60/60	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10 ~ 15	①
覃平 2010 ^[6]	73/51	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 8	利巴韦林	0.1 ~ 0.15	①③④⑤
秦桂云 2011 ^[7]	177/158	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 8	利巴韦林	0.1 ~ 0.15	②③④⑤
刘莉莎 2012 ^[8]	50/50	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10 ~ 15	①②③⑤
李松 2012 ^[9]	30/30	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①
俞晓康 2010 ^[10]	30/30	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10 ~ 15	①⑤
戴学虎 2011 ^[11]	60/60	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①②③④⑤
王玲芬 2012 ^[12]	176/176	炎琥宁 + 利巴韦林	-	利巴韦林	-	②③④⑤
黄少萍 2010 ^[13]	88/72	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①②③⑤
朱绪亮 2009 ^[14]	76/58	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①②③④⑤
胡媛 2012 ^[15]	70/66	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	②③④⑤
汪长青 2012 ^[16]	54/48	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 8	利巴韦林	-	①
李艳 2012 ^[17]	45/45	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 10	利巴韦林	10 ~ 15	②③⑤
罗小松 2010 ^[18]	120/120	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10 ~ 15	②③⑤
臧振芳 2012 ^[19]	70/70	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10 ~ 15	①⑤
冯伟 2012 ^[20]	64/62	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 10	利巴韦林	10 ~ 15	①⑤
陈慧 2011 ^[21]	29/25	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①②③④
唐金华 2012 ^[22]	30/30	炎琥宁 + 利巴韦林	80	利巴韦林	10 ~ 15	③④⑤
吕为萍 2006 ^[23]	250/240	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①⑤
潘瑞 2010 ^[24]	23/23	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	-	②③⑤
房辉 2010 ^[25]	28/28	炎琥宁 + 利巴韦林	10	利巴韦林	10	①⑤
刘建忠 2010 ^[26]	29/29	炎琥宁 + 利巴韦林	5	利巴韦林	10	①②③
陆炳锋 2012 ^[27]	50/47	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 10	利巴韦林	10 ~ 15	①⑤
邓翠兰 2010 ^[28]	52/38	炎琥宁 + 利巴韦林	5 ~ 10	利巴韦林	10 ~ 15	①②③⑤

注：“-”为文献中未报道；①总有效率；②退热时间；③疱疹消退时间；④溃疡消退时；⑤不良反应。

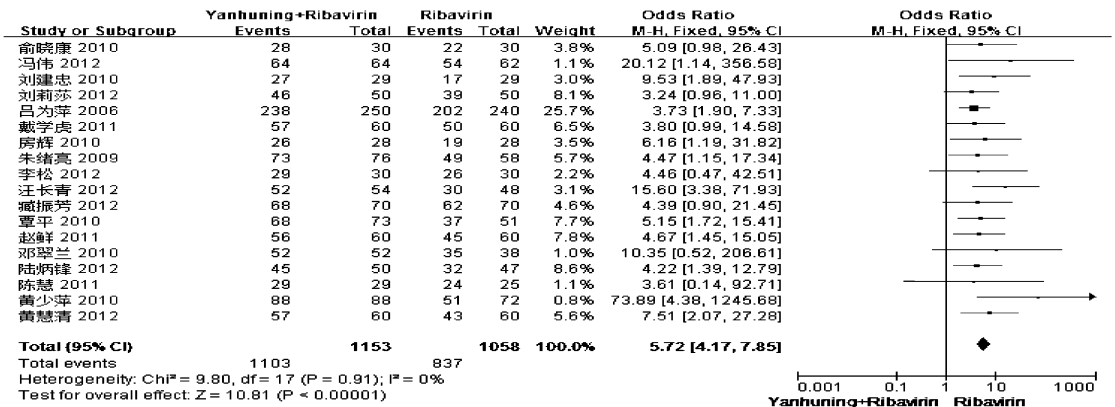


图 1 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病总有效率的 Meta 分析

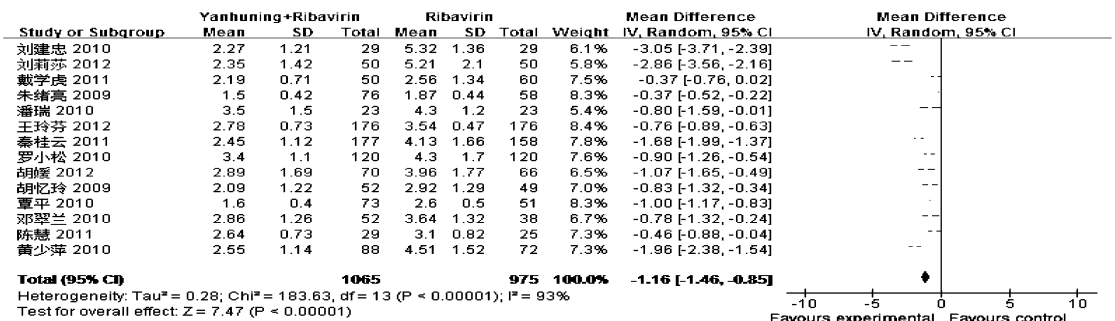


图 2 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病退热时间的 Meta 分析

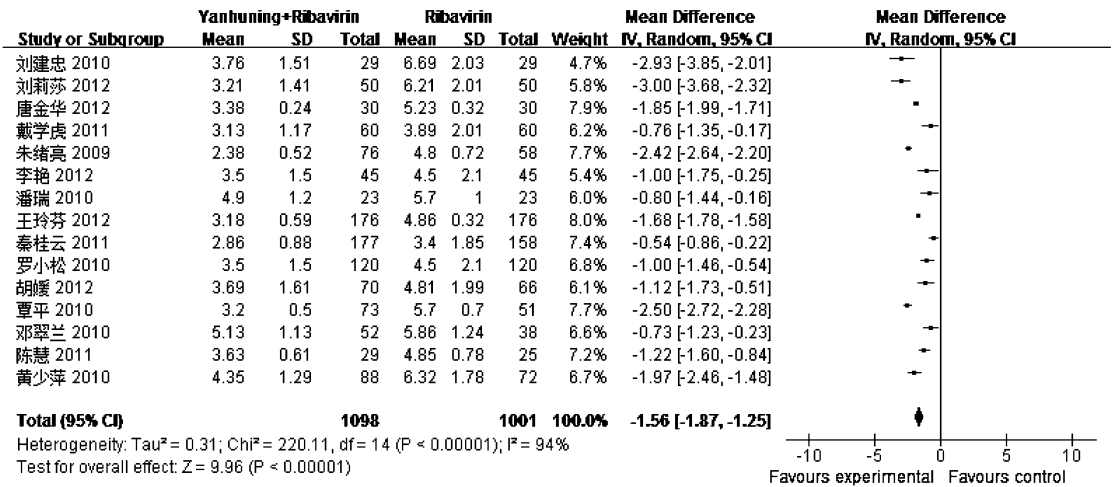


图 3 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病疱疹消退时间的 Meta 分析

2.3.4 溃疡消退时间的 Meta 分析 共纳入 9 个研究,共 1 413 例患者。异质性检验分析显示 9 个研究存在异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 94%$),可采用随机效应模型合并,Meta 分析结果显示,两组差异有

统计学意义 [MD = - 1.11, 95% CI (- 1.47, - 0.75)],表明炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的溃疡消退时间比利巴韦林治疗组短。见图 4。

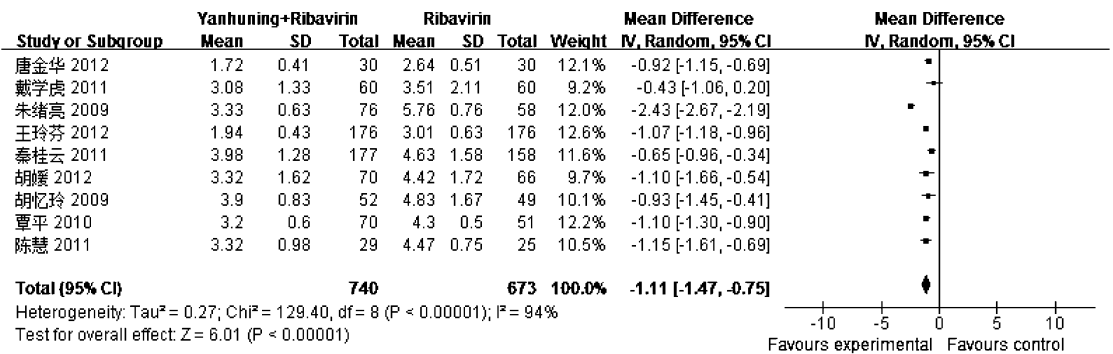


图 4 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病溃疡消退时间的 Meta 分析

2.3.5 不良反应 炎琥宁联合利巴韦林和单用利巴韦林治疗相比,不良反应总例数为 45/24,前者出现皮疹 4 例、腹泻 5 例、血清肌酸激酶同 2 酶 (CK-MB) 轻度增高 23 例,大便次数增多 12 例,胃肠道反应 1 例,给予对症治疗或停药后症状消失。后者出现脑炎 1 例,血清肌酸激酶同 2 酶 (CK-MB) 轻度增高 21 例,高热惊厥 2 例,给予对症治疗或停药后症状消失。

2.4 发表偏倚 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,根据炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的总有效率、退热时间、疱疹消退时间、溃疡消退时间 Meta 分析的漏斗图显示:倒漏斗状基本对称,提示文献发表偏倚不大,各试验结果可信度较高。见图 5。

3 讨论

近年来,手足口病有增多的趋势,常造成局部流

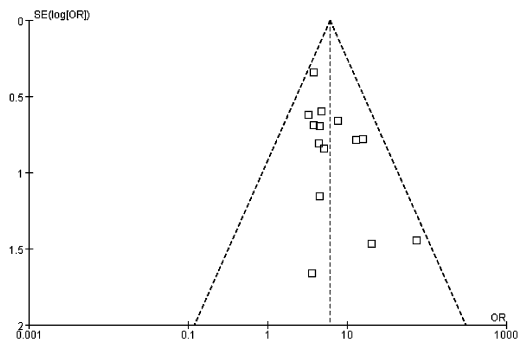


图 5 炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病的总有效率示意

行,发病年龄可以从 4 个月的婴儿到 30 岁的成人,但以 ≤ 5 岁的婴幼儿发病率最高^[18]。该病潜伏期一般 3 ~ 7 d,多发在 5 岁以下的婴幼儿多见,可引起发热和手足、口腔等部位的皮疹、溃疡,在个别患者可以引起心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜炎等并发症。该病目前以抗病毒对症及支持治疗为主,缺乏特异

高效的抗病毒药物。利巴韦林为多年应用的经典抗病毒药物,对多种 DNA 和 RNA 病毒都有抑制作用,其作用机制为药物进入被病毒感染的细胞后迅速磷酸化,干扰肌苷单磷酸脱氢酶活性,影响鸟苷酸合成,从而阻断 DNA 和 RNA 病毒复制^[14]。

纳入的 26 个研究均符合纳入与排除标准,各研究均对基线资料进行了详细描述,试验组与对照组具有可比性,但仍存在以下局限性:①由于电子数据库收录文献和检索策略可能存在不足而导致漏检;②研究设计基于临床随机对照试验,综合评价文献质量较差,统计结果可能存在偏倚;③纳入的文献关于药物的剂型、用法、用量、厂商、批号情况均没有进行详细报道,因此在分析炎琥宁的安全性时可能得出错误的结论;④未纳入灰色文献,可能会受发表偏倚的影响,得出不正确的结论。

虽然目前的证据支持炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病,但我们更建议今后的临床试验应充分克服目前存在的局限性,进行大样本的随机盲法研究,并采用严谨、国际认可的且有利于交流的疗效指标,为二次评价提供高质量的研究证据,以更好地评价其疗效。

[参考文献]

[1] 胡亚美,江载芳.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:802.

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

[3] 胡忆玲,贺春霞,徐陵中.炎琥宁注射液治疗小儿手足口病临床观察[J].内蒙古医学杂志,2009,41(9):1110.

[4] 赵鲜.120例婴幼儿手足口病药物治疗效果临床观察[J].健康必读:中旬刊,2011(6):24.

[5] 黄惠清.炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病120例疗效分析[J].大家健康:学术版,2012,6(8):20.

[6] 覃平.炎琥宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病的疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2010,31(10):1572.

[7] 秦桂云,张红英.炎琥宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病疗效观察[J].中国误诊学杂志,2011,11(15):3644.

[8] 刘莉莎.炎琥宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病临床疗效观察[J].中外医疗,2012(27):128.

[9] 李松,晏咏梅.炎琥宁配伍利巴韦林治疗儿童手足口病30例临床观察[J].吉林医学,2012,33

(28):6109.

[10] 俞晓康.炎琥宁与利巴韦林联合治疗小儿手足口病疗效观察[J].安徽医药,2010,14(7):831.

[11] 戴学虎,高远征,戴斐.炎琥宁治疗小儿手足口病60例[J].中国药业,2011,20(15):79.

[12] 王玲芬.炎琥宁治疗小儿手足口病176例的临床分析[J].中国卫生产业,2012(8):48.

[13] 黄少萍.炎琥宁注射液联合利巴韦林治疗儿童手足口病的临床分析[J].内科,2010,5(6):605.

[14] 朱绪亮,杨嘉琛,李海珍.炎琥宁注射液治疗小儿轻症手足口病疗效分析[J].实用临床医学,2009,10(3):85.

[15] 胡媛,章玮莉,吴婵.炎琥宁佐治普通型手足口病的疗效[J].实用临床医学,2012,13(3):70.

[16] 汪长青.注射用炎琥宁治疗小儿手足口病的疗效观察[J].实用临床医学,2012,13(5):67.

[17] 李艳.炎琥宁注射液联合利巴韦林治疗手足口病的临床分析[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(30):55.

[18] 罗小松,韦鸿光.炎琥宁注射液联合利巴韦林治疗儿童手足口病的临床分析[J].中国社区医生:医学专业,2010,12(17):128.

[19] 臧振芳.手足口病140例临床分析[J].医药前沿,2012,10(2):102.

[20] 冯伟,吴新,叶斌.炎琥宁冻干粉剂联合利巴韦林治疗手足口病疗效观察[J].海峡药学,2012,24(7):157.

[21] 陈慧.炎琥宁联合利巴韦林治疗手足口病疗效分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2011,14(10):1499.

[22] 唐金华.利巴韦林联合炎琥宁治疗手足口病60例疗效观察[J].现代医药卫生,2009,25(20):3046.

[23] 吕为萍,李建友.炎琥宁治疗手足口病250例疗效观察[J].实用医技杂志,2006,13(17):3026.

[24] 潘瑞,陈名武,潘家华,等.炎琥宁联合利巴韦林治疗儿童手足口病重症早期临床疗效观察[J].安徽医学,2010,31(12):1406.

[25] 房辉.炎琥宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病56例临床观察[J].临床医药实践,2010,19(1):44.

[26] 刘建忠,全海玲.炎琥宁联合利巴韦林治疗小儿手足口病的临床研究[J].中国医师进修杂志,2010,33(3):71.

[27] 陆炳锋.炎琥宁治疗小儿手足口病97例临床分析[J].健康必读,2012(5):3.

[28] 邓翠兰,吴道荣.注射用炎琥宁治疗手足口病的疗效观察[J].实用临床医学,2010,11(2):87.

[责任编辑 邹晓翠]