

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.21.010

方法学与临床评价

热毒宁注射液治疗小儿手足口病疗效的 Meta 分析

王雷, 汪受传*

(南京中医药大学, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023)

摘要 目的 评价热毒宁注射液治疗小儿手足口病的疗效。方法 检索中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方全文数据库、中国优秀博士学位论文全文数据库关于热毒宁注射液治疗小儿手足口病的随机对照试验文献, 检索时间为各数据库建库至 2015 年 12 月。采用改良 Jadad 量表对文献质量进行评价, 对纳入文献退热时间、皮疹消退时间、口腔疱疹消退时间、临床有效率进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 篇文献, Jadad 评分均 ≥ 3 分。热毒宁注射液治疗小儿手足口病的退热时间 [WMD = -1.38, 95% CI (-1.83, -0.93), $Z = 6.04$, $P < 0.001$]、皮疹消退时间 [WMD = -1.83, 95% CI (-2.32, -1.34), $Z = 7.35$, $P < 0.001$]、口腔疱疹溃疡消退时间 [WMD = -2.06, 95% CI (-2.18, -1.93), $Z = 31.89$, $P < 0.001$] 及临床有效率 [RR = 1.23, 95% CI (1.15, 1.33), $P < 0.001$] 均优于利巴韦林, 未见明显和严重不良反应, 且存在明显发表偏倚可能性较低。结论 热毒宁注射液治疗小儿手足口病在改善临床症状、临床有效率等方面均较利巴韦林有优势。

关键词 手足口病; 热毒宁注射液; Meta 分析

手足口病是常见的小儿急性出疹性传染病, 临床以手、足、口腔等部位的皮疹, 口腔疱疹、溃疡, 发热为特征, 一年四季均可发病, 4 至 7 月为发病高峰, 发病年龄以 1 至 5 岁多见^[1]。该病最早是 1957 年报道于新西兰, 我国 1981 年于上海首次报道, 之后全国多地出现大规模暴发流行, 其发病率, 尤其是 EV71 病毒导致的重症、危重症及病死率都呈现出明显上升态势, 2008 年 5 月 2 日手足口病被列入国家法定丙类传染病^[1-2]。

中医药治疗手足口病文献报告首见于 1985 年^[3], 其后中医药治疗手足口病多种治疗方案相继出现。热毒宁注射液为江苏康缘药业股份有限公司于 2005 年生产上市药品 (国药准字 Z20050217), 主要成分为青蒿、金银花、栀子, 具有清热、疏风、解毒的功效, 药理研究表明有解热、抗炎、抗病毒的作用^[4], 临床上应用其治疗手足口病较为广泛, 目前缺乏针对较高质量文献的合并定量分析。因此, 我们对热毒宁注射液治疗小儿

手足口病的临床研究进行 Meta 分析, 评价其疗效。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 1) 研究类型: 热毒宁注射液治疗手足口病随机对照试验。2) 研究对象: 年龄 < 14 岁, 且符合卫生部制定的《手足口病诊疗指南 (2010 年版)》^[5] 的诊断标准。3) 干预措施: 治疗组予以常规治疗的基础上加用热毒宁注射液; 对照组在常规治疗基础上加用利巴韦林注射液。4) 文献质量: 改良 Jadad 量表^[6-7] 评分 ≥ 3 分。5) 评价指标: 退热时间、皮疹消退时间、口腔疱疹溃疡消退时间、临床有效率及不良反应。

1.1.2 排除标准 重复发表的文献; 病历资料不完整的临床报道; 诊断及疗效判定标准不规范等设计不好的临床报道。

1.2 文献检索

以“热毒宁”和“手足口病”为检索词组合, 计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方全文数据库、中国优秀博士学位论文全文数据库, 检索时间为各数据库建

基金项目: 2014 年中医药部门公共卫生服务补助资金中医药标准制修订项目 (国中医药法监法标便函 [2014] 31 号)

* 通讯作者: wscnj@126.com

库至 2015 年 12 月。

1.3 文献的方法学质量评价

由 2 名评价员按改良 Jadad 量表^[6-7]，对纳入的所有随机对照试验文献的随机化、随机化隐藏、盲法、退出与随访 4 部分内容进行质量评分。若评分中出现分歧，则与第 3 人共同讨论决定。评价内容包括：1) 随机分配方法是否正确；2) 分配方案是否隐匿；3) 是否正确使用盲法；4) 退出与失访是否论述。改良 Jadad 量表评分 ≥ 3 分可视为较高质量文献予以采纳，其中 ≥ 5 分为高质量文献。

1.4 资料提取及分析

由 2 名系统评价员使用统一资料提取表独立提取研究中患者的一般资料、干预措施、观察时间、结局指标、研究结果等资料，凡遇到分歧之处由第 3 人参与解决讨论。采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料用相对危险比 (RR) 表示效应值，计量资料用加权平均差 (WMD) 表示效应值，两者均以效应值及 95% 可信区间 (CI) 表示。应用卡方检验分析各研究的异质性，当 $P > 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$ 时，采用固定效应模型；当 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 时，则采用随机效应模型进行 Meta 分析。采用 Stata 13.0 软件的 Egger 检验进行发表偏倚的评价。

2 结果

2.1 文献检索结果

经初检索获得文献 205 篇，通过阅读题目与摘要排除无关和重复文章 46 篇，再剔除非随机治疗文献 21 篇，筛选出随机对照文献 138 篇，再阅读全文和文献评价，排除干预措施、评价指标和改良 Jadad 量表评分不符合纳入标准的文献，最终纳入 7 篇文献^[8-14]。

2.2 纳入文献一般情况

纳入文献一般情况见表 1。所纳入文献试验组予以常规治疗 (常规隔离、护理、补液、物理降温等，当体温 $> 38.5^\circ\text{C}$ 予布洛芬 $5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 口服) 和热毒宁注射液 ($1 \sim 5$ 岁， 0.5 ml/kg ； $6 \sim 10$ 岁， 10 ml/d ； $11 \sim 13$ 岁， 15 ml/d)；对照组在常规治疗基础上加用利巴韦林注射液 ($5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ ^[8,11,13]， $10 \sim 15 \text{ mg/kg}$ ^[10,12,14]， 7.5 mg/kg ^[9])。6 篇文献描述了退热时间和皮疹消退时间^[8-11,13-14]，3 篇文献描述了口腔疱疹溃疡消退时间^[8,11,14]，4 篇文献描述了临床有效率^[8,12-14] (疗效评定标准见表 2，治愈 (痊愈)、显效、有效等病例计入临床有效率)；5 篇文献描述了不良反应，其中发生不良反应 3 项^[8-9,11]，无不良反应 2 项^[13-14]。

表 1 热毒宁注射液治疗小儿手足口病 Meta 分析纳入文献一般情况

纳入文献	样本量 (T/C, 例)	疗程 (天)	年龄 (岁)	体温 ($^\circ\text{C}$)	观察指标	不良反应
詹国媛 2010 ^[8]	61/60	7	1~5	≥ 37.5	①②③④	有报道
慕永平 2011 ^[9]	22/19	3~7	1~12	$37.8 \sim 39$	①②	有报道
连新生 2012 ^[10]	30/30	6	0.7~8.5	热峰 39	①②	未提及
杨晋 2014 ^[11]	36/36	5	0.5~6	≥ 37.5	①②③	有报道
杨波 2014 ^[13]	40/40	5	0.5~5	未提及	④	未提及
黄文娟 2014 ^[13]	102/103	3	1.5~3.5	> 38	①②④	未出现
李琴 2015 ^[14]	61/61	5	0.8~5	$37.6 \sim 39.5$	①②③④	未出现

注：T/C (试验组/对照组)；①，退热时间 (天)；②，皮疹消退时间 (天)；③，口腔疱疹溃疡消退时间 (天)；④，临床有效率

表 2 热毒宁注射液治疗小儿手足口病 Meta 分析纳入文献临床疗效评定标准

纳入文献	疗效评定标准
詹国媛 2010 ^[8]	治愈：口痛、流涎基本停止，体温正常，可进食，口腔溃疡面明显缩小或愈合，手掌、足掌疱疹基本消失；有效：体温正常，皮疹减少，一般情况好转；无效：治疗 3 d 后仍发热，口腔黏膜充血，疱疹破溃，皮疹无减少或增多，流涎，进食少。
杨波 2014 ^[13]	痊愈：治疗后 3 d 内患者体温恢复正常，疱疹完全消退，无并发症。显效：治疗后 3 d 内患者体温、疱疹基本消退，无严重并发症发生。有效：治疗后 3 d 内患者症状有所好转，但疱疹未完全消退。无效：治疗 5 d 后，症状无改善。
黄文娟 2014 ^[13]	显效：治疗 24 h 内体温恢复正常，不再回升，皮疹明显萎缩，48 h 内不流涎，进食增加。有效：治疗 48 h 后体温恢复正常，不再回升，皮疹萎缩，72 h 后不流涎，进食增加。无效：治疗 72 h 后体温才下降，皮疹萎缩，但进食少或口腔疱疹破溃出血。
李琴 2015 ^[14]	治愈：体温正常，口腔疱疹愈合，手足疱疹干燥结痂无渗液。好转：体温下降，但不稳定，口腔疱疹明显好转，疼痛减轻，手足疱疹大部分结痂。无效：仍反复发热，口腔疱疹较多，疼痛拒食，皮肤疱疹无减少。

2.3 纳入文献的方法学质量评价

7 篇文献均提及随机分配方法, 其中 6 篇文献采用随机数字表法^[8,10-14], 1 篇文献采用计算机序列^[9]。1 篇文献采用中心控制分配^[9]。7 篇文献均未实施盲法。2 篇文献描述了退出与失访的数目与理由^[9,13]。所有研究结果数据完整, 无选择性报告研究结果, 无法判断是否存在其他偏倚来源。7 篇纳入研究文献改良 Jadad 量表评分, 3 分者 5 篇^[8,10-12,14], 4 分^[13]与 5 分^[9]者各 1 篇。

2.4 结局指标的 Meta 分析

2.4.1 退热时间 6 篇文献^[8-11,13-14]报道了退热时间。各研究结果间异质性检验有统计学意义 ($I^2 = 91\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 两组患儿退热时间比较, 差异有统计学意义 [$WMD = -1.38$, $95\% CI (-1.83, -0.93)$, $Z = 6.04$, $P < 0.001$] (见表 3), 提示热毒宁注射液治疗小儿手足口病的退热时间快于利巴韦林注射液, 但各纳入文献退热时间存在较大差别, 可能与纳入病例患儿发热程度、年龄阶段不同等因素有关, 纳入病例发热较轻、年龄较大患儿, 易于恢复, 退热较快^[8-9]。由于此次纳入文献数量较少, 故采用 Egger 检验具有更高检验效能。Egger 检验, $t = -1.83$, $P = 0.142$, 认为存在明显发表偏倚可能性较低。

2.4.2 皮疹消退时间 6 篇文献^[8-11,13-14]报道了皮疹消退时间。各研究结果间异质性检验有统计学意义 ($I^2 = 90\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型分析。结果显示, 两组患儿皮疹消退时间比较, 差异有统计学意义 [$WMD = -1.83$, $95\% CI (-2.32, -1.34)$, $Z = 7.35$, $P < 0.001$] (见表 3), 提示热毒宁注射液治疗手足口病的皮疹消退时间短于利巴韦林注射液, 各纳入文献皮疹消退时间有较大差别, 可能与纳入病例不同年龄阶段的差异有关, 年龄较大儿童, 机体免疫功能渐趋健全, 皮疹消退较快^[9]。此外, 也可能存在感染不同类型病毒等因素的影响。Egger 检验, $t = 0.26$, $P = 0.806$, 认为存在明显发表偏倚可能性较低。

2.4.3 口腔疱疹溃疡消退时间 3 篇文献^[8,11,14]报

道了两组患儿的口腔疱疹溃疡消退时间。各研究结果间异质性检验无统计学意义 ($I^2 = 0$, $P = 0.63$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 两组患儿口腔疱疹溃疡消退时间比较, 差异有统计学意义 [$WMD = -2.06$, $95\% CI (-2.18, -1.93)$, $Z = 31.89$, $P < 0.001$] (见表 3), 提示热毒宁注射液治疗手足口病的患儿口腔疱疹溃疡消退时间快于利巴韦林注射液。Egger 检验, $t = 1.59$, $P = 0.358$, 认为存在明显发表偏倚可能性较低。

2.4.4 临床有效率 4 篇文献^[8,12-14]报道了两组患儿的临床有效率, 试验组共 264 例, 有效病例 248 例, 对照组共 264 例, 有效病例 201 例, 异质性检验无统计学意义 ($I^2 = 0$, $P = 0.97$), 采用固定效应模型。结果显示 [$RR = 1.23$, $95\% CI (1.15, 1.33)$, $P < 0.001$], 提示热毒宁注射液治疗手足口病的有效率优于利巴韦林注射液。Egger 检验, $t = -0.04$, $P = 0.971$, 认为存在明显发表偏倚可能性较低。

2.4.5 安全性 纳入的 7 篇文献中有 5 篇^[8-9,11,13-14]对不良反应作了描述, 其中 3 篇文献^[8-9,11]报道有不良反应。2 篇文献报道了常规治疗和热毒宁注射液作为治疗组发生不良反应, 1 例为躯体部出现轻度皮疹退出临床试验^[9]; 1 例为轻度腹泻, 经对症治疗后好转^[11]。1 篇文献报道了常规治疗加利巴韦林注射液作为对照组 1 例出现皮疹^[8]。

3 讨论

本次 Meta 分析结果显示, 热毒宁注射液治疗手足口病与利巴韦林注射液相比, 在改善临床症状 (退热、皮疹消退、口腔疱疹溃疡愈合)、临床有效率等方面均有优势。并且本次研究选取 7 篇较高质量的文献, 单独比较热毒宁注射液与利巴韦林注射液两者间的疗效, 排除了其他干预措施, 具有较强说服力。

但是本次纳入研究的 7 篇文献, 仍存在部分局限性: 1) 纳入研究样本量总体较小, 且缺乏多中心、大样本研究。2) 虽然采用改良 Jadad 量表评分均在 3 分以上, 但 5 分以上高质量文献比例不

表 3 热毒宁注射液治疗小儿手足口病退热时间、皮疹消退时间、口腔疱疹溃疡消退时间 Meta 分析

结局指标	文献数	试验组例数	对照组例数	WMD [95% CI]	P 值
退热时间	6	312	309	-1.38 [-1.83, -0.93]	<0.001
皮疹消退时间	6	312	309	-1.83 [-2.32, -1.34]	<0.001
口腔疱疹溃疡消退时间	3	158	157	-2.06 [-2.18, -1.93]	<0.001

高, 大部分研究未明确描述随机分配方案、退出与失访数目及理由, 大多也未报道和描述不良反应事件, 且手足口病多为 5 岁以下患儿, 较难开展盲法研究, 这些也增加了偏倚的潜在风险。3) 纳入文献数量较少, 不便进一步通过 Meta 回归和亚组分析其临床疗效异质性原因。

4 利益冲突声明

本次研究经费由国家中医药管理局提供。研究结果不受资助单位的观点或利益影响, 研究者与其他任何组织或个人无利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病预防控制指南(2008 年版) [R/OI]. (2008-05-02) [2016-04-01]. <http://www.nhpc.gov.cn/jkj/s3577/200805/e73df45b7b1549188b1d4e1efd604da9.shtml>.
- [2] 张国梁, 李泽庚, 尚莉丽, 等. 手足口病中医药防治实践回顾性分析(一) [J]. 中医临床杂志, 2011, 23(9): 753-759.
- [3] 远建德. 手足口病的中医药治疗 [J]. 天津中医, 1985(5): 42.
- [4] 孙兰, 周军, 王振中. 热毒宁注射液药理作用与临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2247-2249.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部办公厅关于印发《手足口病诊疗指南(2010 年版)》的通知

知 [R/OI]. (2010-04-21) [2016-04-01]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>.

- [6] JADAD AR, MOORE A, CAOROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [7] 梁万年. 医学科研方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451-486.
- [8] 詹国媛, 董淑红, 刘艳薇, 等. 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, 8(26): 117-118.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 杨波. 热毒宁注射液治疗小儿手足口病的临床价值及可行性研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 1(4): 625.
- [13] 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.
- [14] 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.

Meta-analysis of Therapeutic Effect of Reduning Injection (热毒宁注射液) in Treating Children with Hand-Foot-and-Mouth Disease

WANG Lei, WANG Shouchuan

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023)

ABSTRACT Objective To evaluate the therapeutic effect of Reduning Injection (热毒宁注射液) in treating children with hand-foot-and-mouth disease (HFMD). **Methods** Retrieved China Journal Full-text Database, VIP Chinese scientific journals database, Wanfang database, Chinese Master Theses Full-text Database, and selected the randomized controlled trials about Reduning Injection in the treatment of children with HFMD. The retrieval time for each database is from establishing time of each database to December 2015. Using the modified Jadad scale to evaluate the quality of literature, the researchers conducted meta-analysis of the fever clearance time, skin rash subsiding time, oral herpes regression time, clinical efficiency for all the selected modern literature. **Results** A total of 7 literatures were included with Jadad scores more than or equal to 3 points. When treating HFMD, Reduning Injection is better than ribavirin in fever clearance time [WMD = -1.38, 95% CI (-1.83, -0.93), Z = 6.04, P < 0.001], skin rash subsiding time [WMD = -1.83, 95% CI (-2.32, -1.34), Z = 7.35, P < 0.001], oral herpes regression time [WMD = -2.06, 95% CI (-2.18, -1.93), Z = 31.89, P < 0.001] and clinical efficiency [RR = 1.23, 95% CI (1.15, 1.33), P < 0.001]. There was no obvious or serious adverse reaction, and there was low possibility of publication bias. **Conclusion** Reduning Injection is superior to ribavirin in clinical symptom improvement and clinical efficiency of children HFMD.

Keywords hand-foot-and-mouth disease; Reduning Injection (热毒宁注射液); meta-analysis

(收稿日期: 2016-01-26; 修回日期: 2016-04-20)

编辑: 焦爽