

喜炎平对比利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎的Meta分析^Δ

连宝涛*,吴驻林,李泽彰,陈嘉城,胡小英[#](广州中医药大学第二临床医学院,广州 510405)

中图分类号 R287 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0337-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.18

摘要 目的:系统评价喜炎平对比利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBase、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,收集喜炎平注射液对比利巴韦林注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用改良后的Jadad量表进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,合计1 939例患儿。Meta分析结果显示,喜炎平注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的总有效率[OR=4.69,95%CI(3.36,6.55), $P<0.001$]、退热时间[MD=-1.36,95%CI(-1.60,-1.12), $P<0.001$]、疱疹消退时间[MD=-1.34,95%CI(-1.61,-1.06), $P<0.001$]、住院时间[MD=-1.88,95%CI(-3.68,-0.07), $P=0.04$]和流涎消失时间[MD=-1.07,95%CI(-1.30,-0.84), $P<0.001$]等方面均显著优于利巴韦林注射液,两组比较差异均有统计学意义;两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=0.56,95%CI(0.31,1.03), $P=0.06$]。结论:喜炎平注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效优于利巴韦林注射液,安全性相当。

关键词 喜炎平注射液;利巴韦林注射液;疱疹性咽峡炎;随机对照试验;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Xiyanping Combined with Ribavirin in the Treatment of Herpangina in Children

LIAN Baotao, WU Zhulin, LI Zezhang, CHEN Jiacheng, HU Xiaoying (The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of Xiyanping injection versus Ribavirin injection in the treatment of herpangina in children, and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMBase, VIP Database, CJFD, Wanfang Database and CBM, randomized controlled trials (RCT) about efficacy and safety of Xiyanping injection versus Ribavirin injection in the treatment of herpangina in children were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extracting and quality evaluating by modified Jadad. **RESULTS:** Totally 14 RCTs were enrolled, involving 1 939 patients. Results of Meta-analysis showed total effective rate [OR=4.69, 95% CI(3.36, 6.55), $P<0.001$], fever clearance time [MD=-1.36, 95% CI(-1.60, -1.12), $P<0.001$], herpes regression time [MD=-1.34, 95% CI(-1.61, -1.06), $P<0.001$], hospitalization time [MD=-1.88, 95% CI(-3.68, -0.07), $P=0.04$] and salivation disappearance time [MD=-1.07, 95% CI(-1.30, -0.84), $P<0.001$] of Xiyanping injection were significantly better than Ribavirin injection, there were statistically significant differences. And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions [OR=0.56, 95% CI(0.31, 1.03), $P=0.06$]. **CONCLUSIONS:** The efficacy of Xiyanping injection is better than Ribavirin injection in the treatment of herpangina in children, with similar safety.

KEYWORDS Xiyanping injection; Ribavirin injection; Herpangina; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Efficacy; Safety

小儿疱疹性咽峡炎是柯萨奇A组病毒感染引起的一种急性上呼吸道感染,具有传染性强、流行快、夏秋季发病率高等特点,以1~7岁儿童为易感人群。该病典型症状为发热、咽部充血并有散在白色疱疹等。目前,治疗小儿疱疹性咽峡炎以对症处理为主,尚缺乏特异性治疗药物^[1]。

利巴韦林注射液是临床常用的广谱抗病毒药物,适用于病毒性呼吸道感染和皮肤疱疹病毒感染。喜炎平注射液是由穿心莲内酯磺化物制成的中药注射剂,对由病毒引起的呼吸道感染有显著的治疗效果。上市30多年来,喜炎平注射液因

其显著的抗炎退热疗效及良好的安全性,在儿科得到广泛使用并获得一致好评。多项研究比较了两药治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效和安全性,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了喜炎平注射液对比利巴韦林注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效和安全性,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合第8版《诸福棠实用儿科学》^[2]疱疹性咽峡炎诊断标准的患儿,年龄限定为3个月~12岁之间,性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患儿均采用对症治疗,主要包括保持

Δ 基金项目:国家级大学生创新创业训练项目(No.201510572007)

* 本科生。研究方向:循证药学。E-mail:1476955233@qq.com

[#] 通信作者:主任中医师。研究方向:儿科临床及教学。电话:020-36291367。E-mail:huxy67@163.com

口腔清洁卫生,减轻咽部疼痛,高热者予以退热,高热惊厥者予止惊治疗,合并细菌感染者加用抗菌药物治疗等。在此基础上,喜炎平组患儿给予喜炎平注射液,利巴韦林组患儿给予利巴韦林注射液。两组患儿剂量与疗程均不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①总有效率[按照何梅玲等^[2]制定的疗效评定标准,将疗效分为显效、有效、无效,总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%];②退热时间;③疱疹消退时间;④住院时间;⑤流涎消失时间。安全性指标包括:⑥不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①非临床RCT;②患儿合并其他并发症的文献;③非目标干预措施的文献;④数据资料无法提取或合并的文献;⑤无本研究关注的结局指标的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBASE、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,检索时限均从各数据库建库起至2015年7月。中文检索词包括“喜炎平”“疱疹性咽峡炎”“利巴韦林”;英文检索词包括“Xiyanning”“Herpangina”“Ribavirin”。采用自由词和主题词检索相结合的检索方式。中文检索式为:喜炎平*疱疹性咽峡炎*利巴韦林;英文检索式为:Ribavirin*Herpangina*Xiyanning。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 根据事先制定好的纳入与排除标准,由两位评价者独立进行文献筛选工作,如遇分歧,由第三方裁定。首先阅读题目和摘要,剔除非试验性研究;接着阅读全文,以确定是否符合纳入标准。用Note Express文献管理软件和Excel办公软件创建数据提取表以管理和提取研究资料。数据提取表项目包括:第一作者、发表年份和病例数;干预药物名称、剂量、疗程、用法和具体给药途径;结局指标等。

1.3.2 质量评价 参考改良后的Jadad量表进行评价,主要包括以下4项内容:①随机序列的产生;②随机化隐藏;③盲法;④失访与退出。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验进行异质性检验,当各研究间无统计学和临床异质性时($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),则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。必要时分析其异质性来源并进行亚组分析,若异质性过大或存在明显临床异质性或数据无法合并时,则采用描述性分析,并慎重解释研究结果。采用倒漏斗图判断文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价结果

按照相应检索式进行检索,共检出相关文献139篇,其中中文科技期刊数据库33篇,中国期刊全文数据库27篇,万方数据库42篇,中国生物医学文献数据库37篇。英文数据库未

检出相关文献。去除重复的文献77篇,阅读题目和摘要后去除20篇,阅读全文后去除28篇,最终纳入14篇(项)RCT^[2-15],合计1 939例患儿。14项研究均只提及“随机”,但均未报告具体随机方法以及是否实施盲法和分配隐藏,Jadad评分均为2分^[2-15]。纳入研究基本信息与质量评价结果见表1。

表1 纳入研究基本信息与质量评价结果

Tab 1 General information and quality assessment results of included studies

第一作者及发表年份	组别	n	干预措施	结局指标	Jadad评分
何梅玲(2010) ^[2]	喜炎平组	42	喜炎平注射液5 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑤⑥	2
	利巴韦林组	38	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
周 惠(2013) ^[3]	喜炎平组	72	喜炎平注射液0.2~0.4 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑤⑥	2
	利巴韦林组	68	利巴韦林注射液10~15 mg/(kg·d), 静脉滴注		
张 莉(2011) ^[4]	喜炎平组	42	喜炎平注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑥	2
	利巴韦林组	40	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
曾海江(2013) ^[5]	喜炎平组	60	喜炎平注射液5~10 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑥	2
	利巴韦林组	60	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
杨梅霞(2011) ^[6]	喜炎平组	62	喜炎平注射液5 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑥	2
	利巴韦林组	56	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
杨海莲(2013) ^[7]	喜炎平组	123	喜炎平注射液0.2~0.4 mg/(kg·d), 静脉滴注	①⑥	2
	利巴韦林组	123	利巴韦林注射液15 mg/(kg·d), 静脉滴注		
杨 龙(2011) ^[8]	喜炎平组	31	喜炎平注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注	①	2
	利巴韦林组	30	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
王家颖(2011) ^[9]	喜炎平组	36	喜炎平注射液5~10 mg/(kg·d), 静脉滴注	①⑥	2
	利巴韦林组	34	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
苏志强(2012) ^[10]	喜炎平组	195	喜炎平注射液0.1~0.2 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑥	2
	利巴韦林组	194	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
赵晋萍(2014) ^[11]	喜炎平组	140	喜炎平注射液5~10 mg/(kg·d), 肌肉注射	①②③⑤⑥	2
	利巴韦林组	140	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 肌肉注射		
郭建华(2009) ^[12]	喜炎平组	80	喜炎平注射液5~10 mg/(kg·d), 静脉滴注	①⑥	2
	利巴韦林组	80	利巴韦林注射液10~15 mg/(kg·d), 静脉滴注		
陈广斌(2008) ^[13]	喜炎平组	36	喜炎平注射液0.2~0.4 mg/(kg·d), 静脉滴注	①②③⑥	2
	利巴韦林组	33	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), 静脉滴注		
陈海波(2013) ^[14]	喜炎平组	24	喜炎平注射液5 mg/(kg·d), bid, 雾化吸入	①④	2
	利巴韦林组	24	利巴韦林注射液10 mg/(kg·d), bid, 雾化吸入		
李建业(2011) ^[15]	喜炎平组	39	喜炎平注射液0.2~0.4 mg/(kg·d), 静脉滴注	②③④⑥	2
	利巴韦林组	37	利巴韦林注射液10~15 mg/(kg·d), 静脉滴注		

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率 13项研究(合计1 863例患儿)报道了总有效率^[2-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.14, I^2=30\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,喜炎平组患儿总有效率显著高于利巴韦林组,差异有统计学意义[OR=4.69, 95%CI(3.36, 6.55), $P<0.001$]。

2.2.2 退热时间 9项研究(合计1 354例患儿)报道了退热时间^[2-6, 10-11, 13, 15]。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=$

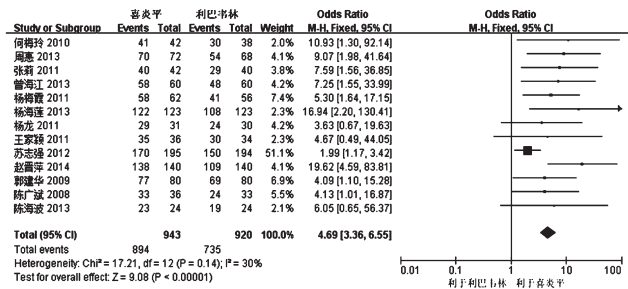


图1 两组患儿总有效率 Meta 分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total efficiencies in 2 groups

81%), 采用随机效应模型合并效应量分析, 详见图2。Meta 分析结果显示, 喜炎平组患儿退热时间显著短于利巴韦林组, 差异有统计学意义 [MD = -1.36, 95% CI (-1.60, -1.12), P < 0.001]。

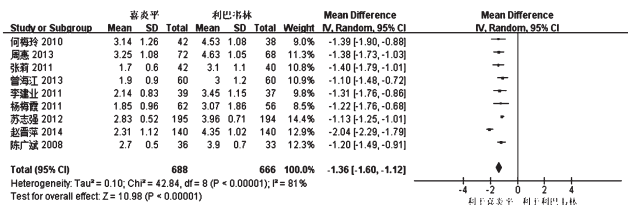


图2 两组患儿退热时间 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of fever clearance time in 2 groups

2.2.3 疱疹消退时间 9 项研究 (合计 1 354 例患儿) 报道了疱疹消退时间 [2-6, 10-11, 13, 15]。各研究间有统计学异质性 (P < 0.10, I² = 84%), 采用随机效应模型合并效应量分析, 详见图3。Meta 分析结果显示, 喜炎平组患儿疱疹消退时间显著短于利巴韦林组, 差异有统计学意义 [MD = -1.34, 95% CI (-1.61, -1.06), P < 0.001]。

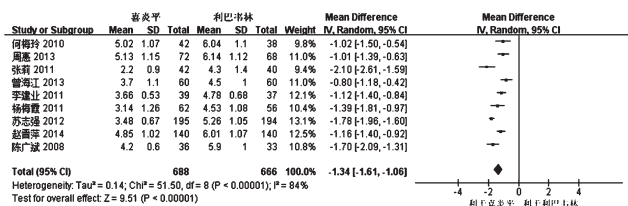


图3 两组患儿疱疹消退时间 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of herpes regression time in 2 groups

2.2.4 住院时间 2 项研究 (合计 124 例患儿) 报道了住院时间 [14-15]。各研究间有统计学异质性 (P = 0.04, I² = 76%), 采用随机效应模型合并效应量分析, 详见图4。Meta 分析结果显示, 喜炎平组患儿住院时间显著短于利巴韦林组, 差异有统计学意义 [MD = -1.88, 95% CI (-3.68, -0.07), P = 0.04]。

2.2.5 流涎消失时间 3 项研究 (合计 500 例患儿) 报道了流涎消失时间 [2-3, 11]。各研究间无统计学异质性 (P = 0.41, I² = 0), 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图5。Meta 分析结果显示, 喜炎平组患者流涎消失时间显著短于利巴韦林组, 差异有统计学意义 [MD = -1.07, 95% CI (-1.30, -0.84), P < 0.001]。

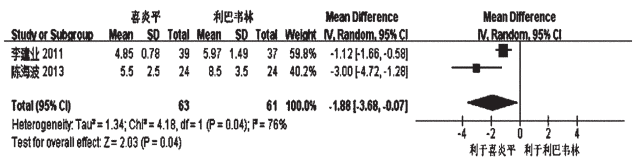


图4 两组患儿住院时间的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of hospitalized time in 2 groups

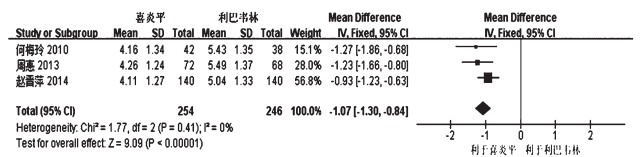


图5 两组患儿流涎消失时间的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of salivation disappearance time in 2 groups

2.2.6 不良反应发生率 7 项研究 (合计 1 251 例患儿) 报道了不良反应发生率 [2-5, 10-12]。喜炎平组共报道了 9 例皮疹、5 例腹泻、1 例胃肠道不适; 利巴韦林组共报道了 14 例白细胞降低、3 例白细胞升高、9 例胃肠道不适、3 例皮疹。各研究间无统计学异质性 (P = 0.79, I² = 0), 采用固定效应模型合并效应量分析, 详见图6。Meta 分析结果显示, 两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 [OR = 0.56, 95% CI (0.31, 1.03), P = 0.06]。

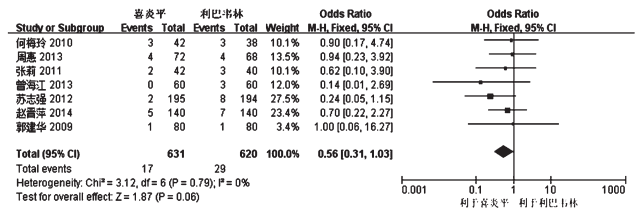


图6 两组患儿不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse reactions in 2 groups

2.3 发表偏倚分析

选取总有效率为指标, 以各效应量的 OR 值为横坐标、标准误 SE[log(OR)] 为纵坐标, 绘制倒漏斗图, 详见图7。结果, 漏斗图左右不对称, 提示纳入文献存在发表偏倚。

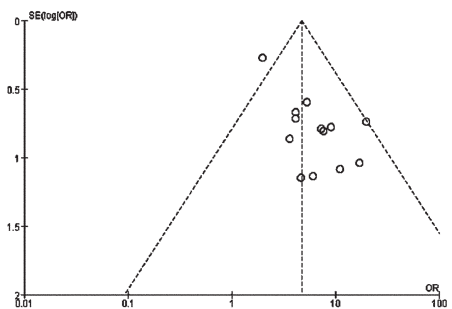


图7 总有效率的倒漏斗图

Fig 7 Funnel plot of total efficiencies

3 讨论

疱疹性咽峡炎是小儿夏秋季常见的一种急性上呼吸道感染性疾病, 属中医“喉痹”“口疮”范畴, 发病率较高。患儿主诉为“高热、咽痛、厌食、流涎”等, 一般病情较轻, 病程 3~5 d, 但

如果不及时采取有效的治疗措施,可导致病情加重甚至并发肺炎、脑炎危及生命。喜炎平注射液是水溶性穿心莲总内酯溶液,主要成分是穿心莲内酯总酯磺化物,有抗病毒、抗菌、利热消炎、增强机体免疫功能的作用^[16]。

本系统评价共纳入14项研究,合计1 939例患儿。Meta分析结果显示,喜炎平注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎在总有效率、退热时间、疱疹消退时间、住院时间和流涎消失时间等方面均优于利巴韦林注射液,差异均有统计学意义。在不良反应方面,14项研究中喜炎平组共报道了9例皮疹、5例腹泻、1例胃肠道不适;利巴韦林组共报道了14例白细胞降低、3例白细胞升高、9例胃肠道不适、3例皮疹,两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。以上数据提示,喜炎平注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效优于利巴韦林注射液,安全性相当。但本系统评价仍存在以下局限:(1)只检索了已发表文献,未纳入灰色文献;(2)电子数据库不可避免的检索误差导致可能存在漏检;(3)纳入的大部分研究未清楚交代具体的随机方法以及是否采用分配隐藏和盲法。故临床尚需进行大样本、随机、双盲研究,以更好地验证本研究结果。

参考文献

[1] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2012:807.
[2] 何梅玲,彭丰.喜炎平注射液治疗疱疹性咽峡炎疗效观察[J].中国误诊学杂志,2010,10(10):2 349.
[3] 周惠.喜炎平注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床疗效观察[J].医学信息,2013,26(8):418.
[4] 张莉.喜炎平治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J].甘肃医药,2011,30(3):164.

[5] 曾海江,李静,黄郁波.探讨喜炎平注射液治疗疱疹性咽峡炎的疗效[J].健康必读,2013,12(1):293.
[6] 杨梅霞,尚海平,王俊红,等.喜炎平治疗疱疹性咽峡炎62例疗效观察[J].吉林医学,2011,32(26):5 465.
[7] 杨梅莲,唐恒,何灏.喜炎平注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎123例疗效观察[J].中国医疗前沿,2013,8(22):63.
[8] 杨龙.喜炎平治疗61例小儿疱疹性咽峡炎的临床观察[J].中外健康文摘,2011,8(36):182.
[9] 王家颖.喜炎平注射液治疗疱疹性咽峡炎70例疗效分析[J].中国中医药咨讯,2011,3(16):307.
[10] 苏志强,柯丹红.小儿疱疹性咽峡炎的免疫功能变化与喜炎平的疗效观察[J].海峡药学,2012,24(9):132.
[11] 赵晋萍,游克梅.喜炎平注射液治疗疱疹性咽峡炎280例疗效观察[J].医药前沿,2014(23):378.
[12] 郭建华.喜炎平治疗儿童疱疹性咽峡炎疗效观察[J].基层医学论坛,2009,13(z1):133.
[13] 陈广斌,林少珠,叶中绿.喜炎平治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效及安全性评价[J].国际医药卫生导报,2008,14(12):82.
[14] 陈海波.喜炎平雾化吸入治疗疱疹性咽峡炎的临床疗效观察[J].吉林医学,2013,34(24):4 950.
[15] 李建业,戴正亮,鄯彩虹.喜炎平注射液在疱疹性咽峡炎治疗中的应用[J].中国实用医药,2011,6(14):30.
[16] 朱培霞.中成药喜炎平注射液儿科临床应用简述[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(12):63.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2015-10-13)
(编辑:刘明伟)

2016年全国流动人口关怀关爱活动启动仪式在沈阳举行

本刊讯 2015年12月17日,2016年全国流动人口关怀关爱活动启动仪式在沈阳举行。国家卫生计生委副主任王培安出席启动仪式并讲话。此次活动的主题是:人口流动-健康同行。启动仪式上宣读了人力资源和社会保障部农民工工作司向启动仪式发来的贺信和沈阳市流动人口关怀关爱活动倡议书,现场慰问了20名困难流动人口代表。

王培安副主任指出,国家卫生计生委十分重视流动人口关怀关爱工作。2013年12月,正式印发文件,要求各地卫生计生行政部门联合计生协会,每年在两节期间开展专项活动,加强宣传倡导,走访慰问流动人口和农村留守人员,并落实有关政策和各项免费服务。两年来,各地卫生计生行政部门与计生协会一起,充分动员各界力量,采取多种措施,深入开展多种形式的卫生计生关怀关爱活动,积极为流动人口办实事、办好事,取得了良好的社会效果。

王培安副主任强调,2016年是“十三五”的开局之年,各地卫生计生部门要早谋划、早布置,为“十三五”期间的流动人口关怀关爱系列活动开好头。一是要紧密结合中央关于全面建成小康社会、实施精准扶贫方略的要求,针对在流入地过节的

流动人口、返乡农民工和农村留守人员的不同需求,开展形式多样的活动,保障他们享有基本医疗卫生服务的权利,每年切实帮助流动人口解决1~2个实际困难;二是要与相关部门密切配合,发挥计划生育协会等群众团体的作用,充分调动社会资源,形成全社会关怀关爱流动人口的工作合力;三是要与“文化科技卫生三下乡”活动、健康扶贫工程等相互配合,采取多种措施建立完善流动人口关怀关爱工作的长效机制;四是要融入流动人口服务管理日常工作,与推进流动人口基本公共卫生计生服务均等化结合起来,利用关怀关爱活动的有效载体,开展流动人口健康教育,提高流动人口健康素养。特别是要高度重视对这项活动的宣传,切实提高全社会认知度和参与度。

此次活动由国家卫生计生委、中国计划生育协会主办,辽宁省卫生计生委、沈阳市卫生计生委和沈阳市沈河区政府承办,国家卫生计生委流动人口司、中国计划生育协会、国家卫生计生委流动人口服务中心、辽宁省卫生计生委、沈阳市政府有关领导同志出席活动启动仪式。