

【临床基础】

清热解毒类中药口服液治疗手足口病的网状 Meta 分析*

于莹¹ 张功¹ 韩涛¹ 黄海量^{2△}

(1. 山东中医药大学中医学学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学康复医学院, 济南 250355)

摘要: 目的: 运用网状 Meta 分析评价 7 种中药口服液治疗手足口病的临床疗效与安全性。方法: 全面检索从建库至 2019 年 1 月的 CNKI、VIP、WanFang Data、CBM、The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science 数据库, 筛选出符合纳入标准的随机对照研究, 采用 RevMan5.3 对纳入研究进行方法学质量评价, R 软件进行网状 Meta 数据结果合并比较与排序。结果: 临床有效率方面, 7 种中药口服液均能有效提高临床疗效, 以蒲地蓝口服液治疗效果最显著; 手足皮疹消退、口腔溃疡痊愈与退热皆以抗病毒口服液所用时间最短; 不良反应方面以蒲地蓝口服液临床安全性最高。结论: 7 种中药口服液均能有效治疗手足口病, 在临床疗效与相关症状痊愈时间方面, 中药口服液具有较好的治疗效果。尽管本研究得出蒲地蓝口服液为临床首选用药, 但明确的结论仍需要更多高质量随机对照文献来进一步证实, 临床可根据病人的具体特征进行准确选择应用。

关键词: 清热解毒; 口服液; 利巴韦林; 手足口病; 网状 Meta 分析

中图分类号: R725.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-3250(2020)11-1665-06

A network meta analysis of Qingre Jiedu traditional Chinese medicine oral liquid in the treatment of hand foot mouth disease

YU Ying¹, ZHANG Gong¹, HAN Tao¹, HUANG Hai-Liang^{2△}

(1. College of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2. College of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of seven kinds of oral liquid of Chinese medicines in the treatment of Hand-foot-mouth Disease (HFMD) by the network meta-analysis (NMA). Methods: We searched the CNKI, VIP, WanFang Data, CBM, the Cochrane Library, PubMed, Embase and Web of science from inception to January 2019, to collect randomized controlled trials (RCTs) which met our included standards. The methodological quality of included studies were assessed by RevMan5.3, R software was used for statistical analysis. Results: All the seven kinds of oral liquid of traditional Chinese medicine can improve the clinical efficacy. Pudilan oral liquid had the most significant effect. Antiviral oral liquid was the most effective treatment in shorting the time of hand foot rash regression, oral ulcer recovery and fever abatement. In the adverse reactions aspect, Pudilan oral liquid had the highest clinical safety. Conclusion: All the seven Traditional Chinese medicine oral liquids had good therapeutic effects in clinical efficacy and recovery time of related symptoms. Although this study showed that Pudilan oral liquid may be the best medicine for HFMD, this conclusion is still immaturity and needs to further verified by high-quality RCTs study. It is better to consider clinical situation and syndrome differentiation in clinical application.

Key words: Heat-clearing and detoxifying; Oral Liquid; Ribavirin; Hand-foot-mouth Disease; Network meta-analysis.

手足口病是由多种肠道病毒感染引起的儿科常见传染病, 临床主要以持续性发热、手足皮疹、口腔疱疹、溃疡等为特征性表现。本病多发于学龄前儿童, 患者免疫系统发育尚不完善, 病情进展迅速, 少

数患者还会发生神经源性肺水肿、脑膜炎、心肌炎等严重并发症甚至引发死亡, 因此有效提高治愈率、缩短病程、防止病情恶化成为研究的重心^[1-2]。目前西医采用广谱抗病毒类药物治疗, 虽能有效抑制病

*基金项目: 山东中医药大学首批科研创新优秀团队项目(220316) - 经方治疗重大疾病作用机理与疗效评价创新团队; 2016 年度山东省重点研发计划(重点关键技术及重点产业关键技术)(2016CYJS08A01-6) - 经方半夏泻心汤防治胃癌前病变的精准化方证临床诊疗标准体系构建; 山东省 2017-2018 年度中医药科技发展计划项目(2017-018) - 针药结合治疗卒中后抑郁优势治法筛选及组方选穴规律研究; 山东省 2015-2016 年度中医药科技发展计划项目(2015-030) - 山东省名中医专家刘昭纯教授养生与康复学术思想整理研究; 山东省名老中医药专家刘昭纯传承工作室建设项目(鲁卫中发展字(2018)1 号); 2018 年度山东省高等学校科研发展计划项目(J18KB130) - 抗抑郁中药新处方的组方优化方法体系研究——以香蒲解郁方为例

作者简介: 于莹(1991-) 女, 山东济南人, 在读博士研究生, 从事方剂临床应用及疗效客观化研究。

△通讯作者: 黄海量(1975-) 男, 山东滕州人, 教授, 硕士研究生导师, 从事方剂临床应用及疗效客观化、中西医康复疗法临床疗效评价研究, Tel: 0531-89628839, E-mail: huanghl_yh@163.com。

毒复制与细菌繁殖,但会导致患者白细胞减少、严重溶血性贫血及发生耐药性等,使其临床应用受到极大限制。

近年来诸多临床实践皆已证实,中药口服液能有效发挥抗病毒与提高机体免疫力作用。目前国内主要针对中药口服液治疗手足口病所开展的两两对比临床疗效研究中,尚未有针对同一临床试验同时多个比较中药口服液疗效者。因此本研究旨在运用网状 Meta 分析方法,整合直接与间接比较关系的临床相关证据,对治疗该病相同证据体的不同中药口服液汇总后进行定量化综合统计分析并排序,进而探索出不同中药口服液之间疗效与安全性的优劣,得出最佳治疗方案,从而为临床优化选药提供参考价值与循证医学证据^[3-5]。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索包括 CNKI、CBM、WAN FANG Data、VIP、The Cochrane library、PubMed、EMbase、Web of science 等数据库,设定年限自建库至 2019 年 1 月。中文检索词主要为口服液、手足口、利巴韦林、随机对照等,不同数据库则选择相应的自由词、主题词组合;英文检索词为 oral liquid, Ribavirin, Hand-foot-and-mouth disease, Randomized controlled trials。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验(RCT),不限文种与盲法。

1.2.2 研究对象 确诊患者年龄、性别、种族不限,所有病例必须明确符合我国卫生部印发的《手足口病诊疗指南(2010)版》中对手足口病的诊断标准^[6-7]。

1.2.3 干预措施 具有明确诊断标准、疗效判定标准且基线治疗相一致的情况下,试验组采用中药口服液,对照组选用利巴韦林或口服液任意一种。

1.2.4 结局指标 有效率;口腔溃疡愈合时间;手足皮疹消退时间;退热时间;不良反应。

1.3 排除标准

非随机对照、病例报道、综述性文献;动物实验;重复发表文献;诊断不明确或合并疾病文献;疗效判定标准不明确、基线治疗不一致、联合用药或非药物治疗而最终影响治疗因果关系的判读文献;数据不明确或无法提取的研究。

1.4 文献筛选与资料提取

采用 EndNoteX8 软件查找重复题录信息,合并不同文献检索结果建立信息数据库并下载全文。再由 2 位研究者独立进行,按照预先制定好的表格提取数据,采取交叉核对并审核。数据提取内容包括文献作者、年份、研究题目,研究中病例数、年龄、干预措施、疗程、结局指标,文献设计类型及质量评价

信息。

1.5 质量评价

根据《Cochrane 系统评价手册》所推荐的质量评价工具^[8],对所纳入研究的方法学质量进行评价。评价指标包括随机方法、分配隐藏、盲法、结局数据完整性、选择性报告、脱落病例数、随访和其他偏倚。每个项目分为高、低、不明确风险,将纳入研究对以上方面的描述进行判读并进行质量评价。

1.6 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行文献质量与偏倚风险评估,网状 Meta 分析采用 R3.3.1 软件进行直接与间接结果比较及 95%CI 计算,R 语言编程启动 NETMETA 程序,通过相关指令调用贝叶斯 MCMC 算法对随机效应模型数据结果实现网状 Meta 分析。采用比值比(Odd Ratio,OR)作为有效率及相关症状愈合时间及不良反应的统计量,各效应量之间则以 95%CI 可信区间(Confidence Intervals,95%CI)来表示。基于网状 Meta 概率排序中,有效率 P 值越大越好,手足部皮疹消退时间、退热时间、口腔溃疡痊愈时间以及不良反应方面 P 值越小越好^[9-11]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检索文献 282 篇,排除综述、理论报道、临床经验等文献 121 篇,进一步阅读全文排除非随机研究、实验及重复发表文献共 124 篇,再进一步筛选排除数据缺失文献 11 篇,最终共纳入 26 项研究^[12-37]。

2.2 纳入研究基本特征与质量评价

图 1、2 示,26 项 RCT 均为双臂试验共计 3925 例,其中试验组 2045 例,对照组 1880 例。26 项研究均采用随机数字表法进行分组,所有研究的数据无缺失,26 项研究均未提及受试者盲法使用情况,不清楚随机分配隐藏方案,未提及分配隐藏、选择性报告及其他偏倚情况。

2.3 网状 meta 分析

2.3.1 有效率 图 3 表 2 示,26 项研究报道有效率分析,涉及 7 种清热解毒类中药口服液,各干预措施的有效率关系网络,图中点与点间连线说明此对应的 2 种干预措施间有直接比较关系。无连线表明,研究间无直接比较关系,可采用间接比较关系进网状关联分析,线条越宽则表示 2 个干预措施对比研究频率越多。利巴韦林与馥感啉比较($OR = 0.90$,95%CI [0.82,0.98]);与黄栀花比较($OR = 0.89$,95%CI [0.83,0.96]);与蓝芩比较($OR = 0.88$,95%CI [0.76,1.02]);与抗病毒比较($OR = 0.91$,95%CI [0.83,1.01]);与黄芩比较($OR = 0.97$,95%CI [0.84,1.13]);与蒲地蓝比较($OR = 0.84$,95%CI [0.72,0.89]);与双黄连比较($OR =$

纳入研究	例数(T/C)	年龄	干预措施		疗程(d)	结局指标
			试验组(T)	对照组(C)		
黄鸣剑 2015 ^[12]	35/35	6月-7岁	馥感啉口服液 10ml.tid	利巴韦林 10mg/kg.tid	5	①②③④
于凌翔 2016 ^[13]	60/60	1-8岁	馥感啉口服液 10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	5-7	①③④
刘宇立 2016 ^[14]	100/100	8月-7岁	馥感啉口服液 10ml.tid	利巴韦林 15mg/kg.tid	4	①⑤
李鹏 2016 ^[15]	46/40	1-5岁	馥感啉口服液 10ml.tid	蓝芩口服液 10ml.tid	7	①②③④⑤
辛亚男 2010 ^[16]	115/110	2-5岁	黄栀花口服液 5-20ml.bid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	3-5	①②③④
牛静 2000 ^[17]	58/70	1-7岁	黄栀花口服液 10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.qd	3	①
李春芳 2011 ^[18]	69/69	1-7岁	黄栀花口服液 10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	5	①
姚光 2013 ^[19]	40/40	1-3岁	黄栀花口服液 10ml.tid	利巴韦林 10mg/kg.qd	5	①③④
郑玉花 2011 ^[20]	132/133	4月-12岁	黄栀花口服液 10ml.tid	利巴韦林 10mg/kg.qd	3-7	①
区建坤 2013 ^[21]	150/150	2-6岁	抗病毒口服液 10ml.tid	利巴韦林 10ml.bid	14	①②③④⑤
寿桃军 2017 ^[22]	48/48	1-7岁	黄芩口服液 10ml.tid	利巴韦林 10mg/kg.qd	5-7	①③④⑤
梅萍 2010 ^[23]	20/20	1-3岁	蒲地蓝口服液 10ml.tid	利巴韦林 10mg/kg.tid	7	①③④
秦琳 2012 ^[24]	150/150	8月-6岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	7	①
郑录敏 2013 ^[25]	65/65	9月-5岁	蒲地蓝口服液 10ml.tid	利巴韦林 10mg/kg.tid	5	①②③④⑤
盛金峰 2010 ^[26]	82/64	1-6岁	蒲地蓝口服液 10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	7	①②③④
刘文梅 2011 ^[27]	25/25	1-5岁	蒲地蓝口服液 10ml.tid	利巴韦林 15mg/kg.tid	4	①③④
闵燕华 2012 ^[28]	94/81	7月-6岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	3	①③④
阿依江 2011 ^[29]	94/81	3月-5岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	3	①③④
缪东幸 2009 ^[30]	130/46	1-4岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	6-10	①②③④
霍云清 2017 ^[31]	50/50	3-6岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	3	①③④
顾仁月 2011 ^[32]	60/50	1-4岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	利巴韦林 10-15mg/kg.tid	5	①③④
朱晶波 2012 ^[33]	93/90	1-3岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	双黄连口服液 5-10ml, tid	7	①③④
邹锡佩 2010 ^[34]	46/46	6月-7岁	蒲地蓝口服液 3-5ml.tid	抗病毒口服液 3-5ml.tid	6	①
华颖 2009 ^[35]	150/130	1-3岁	蒲地蓝口服液 5-10ml.tid	抗病毒口服液 5-10ml.tid	7	①
李育红 2011 ^[36]	93/87	0-10岁	蓝芩口服液 10ml.tid	双黄连口服液 10ml.tid	NR	①
程文姚 2012 ^[37]	40/40	1-3岁	蓝芩口服液 10ml.tid	双黄连口服液 10ml.tid	5-7	①

注: 临床总有效率; 主要临床症状及体征消失时间比较; 口腔溃疡愈合时间; 手足等部位皮疹消退时间; 退热时间; 不良反应; NR: 不清楚

图 1 纳入研究的基本特征

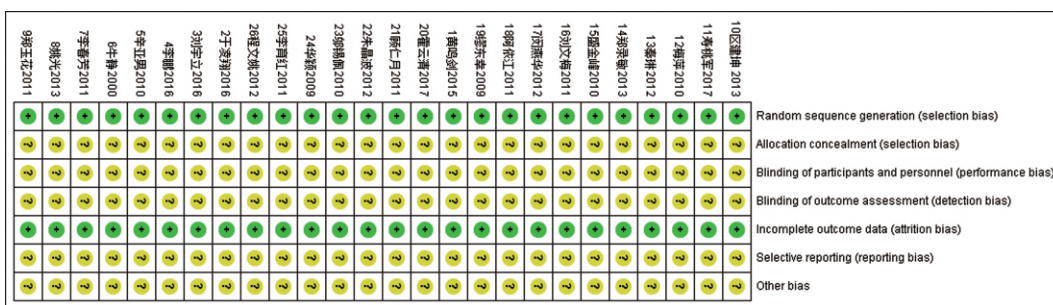


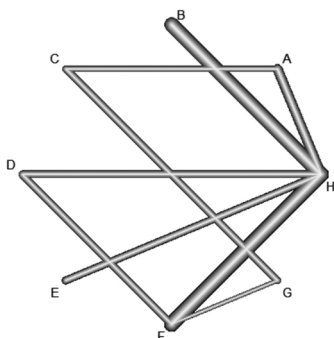
图 2 纳入研究的偏倚风险评价(绿色: 低风险; 黄色: 不清楚; 红色: 高风险)

1.00, 95% CI [0.87, 1.15]); 蓝芩与双黄连比较 (OR=0.88, 95% CI [0.79, 0.98]); 蒲地蓝与双黄连比较 (OR=0.83, 95% CI [0.72, 0.96])。其余交叉比较结果均无统计学意义。

概率排序: 蒲地蓝 (P=0.92) > 蓝芩 (P=0.68) > 黄栀花 (P=0.65) > 馥感啉 (P=0.61) > 抗病毒 (P=0.52) > 黄芩 (P=0.28) > 双黄连 (P=0.16)。

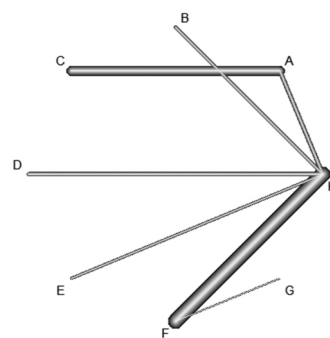
2.3.2 手足皮疹消退时间 图 4 表 2 示, 17 项研究报告手足部皮疹消退时间情况, 涉及 7 种中药口服液总计 2262 例患者。网状分析利巴韦林与抗病毒比较 (OR=3.50, 95% CI [1.64, 5.35]); 与蒲

地蓝比较 (OR=1.75, 95% CI [1.14, 2.37]); 双黄连与馥感啉比较 (OR=2.76, 95% CI [2.99, 3.53]); 与黄栀花比较 (OR=2.27, 95% CI [2.69, 3.84]); 与蓝芩比较 (OR=1.43, 95% CI [2.26, 3.60]); 与抗病毒比较 (OR=3.34, 95% CI [3.53, 3.81]); 与黄芩比较 (OR=3.73, 95% CI [2.86, 3.60]); 与蒲地蓝比较 (OR=3.60, 95% CI [2.33, 3.86]); 其余交叉比较, 结果均无统计学意义。概率排序: 抗病毒 (P=0.03) > 馥感啉 (P=0.27) > 蒲地蓝 (P=0.32) > 黄栀花 (P=0.41) > 黄芩 (P=0.54) > 蓝芩 (P=0.61) > 双黄连口服液 (P=1.00)。



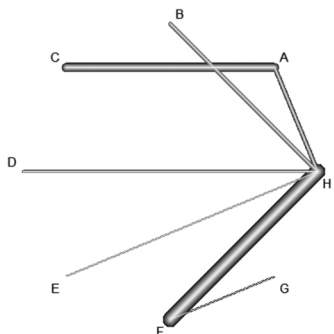
注: A. 藜感淋口服液; B. 黄栀花口服液; C. 蓝芩口服液; D. 抗病毒口服液;
E. 黄芩口服液; F. 蒲地蓝口服液; G. 双黄连口服液; H. 利巴韦林

图3 有效率网状关系图



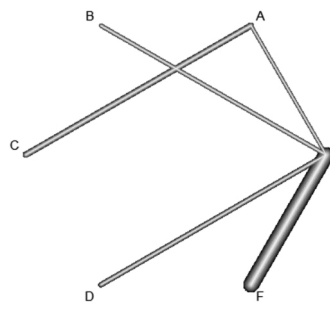
注: A. 藜感淋口服液; B. 黄栀花口服液; C. 蓝芩口服液; D. 抗病毒口服液;
E. 黄芩口服液; F. 蒲地蓝口服液; G. 双黄连口服液; H. 利巴韦林

图5 退热时间的网状关系图



注: A. 藜感淋口服液; B. 黄栀花口服液; C. 蓝芩口服液; D. 抗病毒口服液;
E. 黄芩口服液; F. 蒲地蓝口服液; G. 双黄连口服液; H. 利巴韦林

图4 手足部位皮疹消退时间网状关系图



注: A. 藜感淋口服液; B. 黄栀花口服液; C. 蓝芩口服液; D. 抗病毒口服液;
E. 黄芩口服液; F. 蒲地蓝口服液; G. 双黄连口服液; H. 利巴韦林

图6 口腔溃疡痊愈时间网状关系图

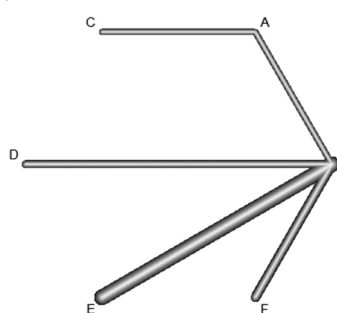
2.3.3 退热时间 图5表2示,16项研究报道退热时间,涉及7种中药口服液,总计2086例患者,网状分析双黄连与藜感淋比较($OR = 1.07$, 95% $CI [1.88, 2.26]$);与黄栀花比较($OR = 2.28$, 95% $CI [1.27, 2.28]$);与蓝芩比较($OR = 2.82$, 95% $CI [1.25, 2.39]$);与抗病毒比较($OR = 2.70$, 95% $CI [1.50, 2.90]$);与黄芩比较($OR = 2.48$, 95% $CI [1.24, 2.72]$);与蒲地蓝比较($OR = 2.20$, 95% $CI [1.54, 2.85]$);双黄连与利巴韦林比较($OR = -1.90$, 95% $CI [-2.63, -1.17]$),其余交叉比较,结果均无统计学意义。

概率排序: 抗病毒($P = 0.16$) > 黄栀花($P = 0.29$) > 蒲地蓝($P = 0.32$) > 藜感淋($P = 0.36$) > 蓝芩($P = 0.46$) > 黄芩($P = 0.58$) > 双黄连($P = 1.00$)。

2.3.4 口腔溃疡痊愈时间 图6表2示,7项研究报道口腔溃疡痊愈时间,涉及5种中药口服液,总计1133例患者。网状分析利巴韦林与藜感淋比较($OR = 1.60$, 95% $CI [0.55, 2.64]$);与抗病毒比较($OR = 1.70$, 95% $CI [0.69, 2.70]$);与蒲地蓝比较($OR = 1.52$, 95% $CI [0.91, 2.13]$),其余交叉比较差异无统计学意义。概率排序: 抗病毒($P = 0.26$) > 藜感淋($P = 0.30$) > 蒲地蓝($P = 0.35$) > 蓝芩($P = 0.47$) > 黄栀花($P = 0.61$)。

2.3.5 不良反应 图7表2示,5项研究报道不良反应,涉及5种中药口服液,总计812例患者。

网状分析蒲地蓝与利巴韦林比较($OR = 11.00$, 95% $CI [1.46, 8.75]$),其余交叉比较,结果均无统计学意义。概率排序: 蒲地蓝($P = 0.19$) > 藜感淋($P = 0.20$) > 黄芩($P = 0.45$) > 抗病毒($P = 0.59$) > 蓝芩($P = 0.71$)。



注: A. 藜感淋口服液; B. 黄栀花口服液; C. 蓝芩口服液; D. 抗病毒口服液;
E. 黄芩口服液; F. 蒲地蓝口服液; G. 双黄连口服液; H. 利巴韦林

图7 不良反应网状关系图

3 讨论

手足口病属于中医学温病时疫范畴,该病多属湿热实证,小儿自身脏腑娇嫩、肺常不足、卫外机能不固,因此极易受邪而发肺卫症状;脾常不足多见体内湿热阻滞中焦,加上外受时行疫毒的侵袭,内外搏结而见发热、手足受邪而发疱疹,口舌受邪而发溃疡,中医多采用清热解毒类复方口服液制剂给予治疗,不仅能有效促进草药间相互配伍发挥出消炎抗菌、镇痛退热作用以治标,同时兼顾提高机体自身

IgE、IgM 水平,进而调节免疫功能,促使机体自身抗体的合成以治本,标本兼顾使疫毒之邪得以治愈。剂型方面,口服液不仅能避免草药煎煮所带来的诸

多不便,同时利用蔗糖辅料调整口感,使其在临床中极易被患儿接受,进而有效促进治愈率,缩短病程,提高安全性与治病依从性^[38]。

表2 网状 Meta 分析结果

治疗方法		临床总有效率	手足皮疹消退时间	退热时间	口腔溃疡痊愈时间	不良反应
方法1	方法2					
利巴韦林	馥感啉口服液	0.90[0.82, 0.98]*	1.92[0.15, 3.69]	1.16[-0.18, 2.52]	1.60[0.55, 2.64]*	11.00[0.61, 1.31]
	黄栀花口服液	0.89[0.83, 0.96]*	1.42[0.11, 2.74]	1.37[0.35, 2.40]	1.00[-0.01, 2.01]	—
	蓝芩口服液	0.88[0.76, 1.02]*	0.59[-1.92, 3.11]	0.91[-0.98, 2.82]	1.32[-0.11, 2.75]	1.06[0.01, 6.09]
	抗病毒口服液	0.91[0.83, 1.01]*	3.50[1.64, 5.35]*	1.80[0.42, 3.17]*	1.70[0.69, 2.70]*	2.00[0.18, 2.82]
	黄芩口服液	0.97[0.84, 1.13]*	0.89[-1.08, 2.86]	0.58[-0.84, 2.00]	—	3.33[0.97, 11.36]
	蒲地蓝口服液	0.84[0.72, 0.89]*	1.75[1.14, 2.37]*	1.29[0.79, 1.79]	1.52[0.91, 2.13]*	11.00[1.46, 8.75]*
馥感啉口服液	黄栀花口服液	1.00[0.89, 1.13]	0.49[-1.70, 2.69]	-0.20[-1.90, 1.48]	0.60[-0.86, 2.06]	—
	蓝芩口服液	1.01[0.89, 1.16]	1.33[-0.46, 3.12]	0.25[-1.09, 1.59]	0.28[-0.70, 1.26]	1.33[0.57, 1.15]
	抗病毒口服液	0.98[0.85, 1.12]	-1.57[-4.14, 0.98]	-0.63[-2.55, 1.29]	-0.10[-1.55, 1.35]	5.50[0.13, 2.41]
	黄芩口服液	0.92[0.77, 1.09]	1.03[-1.61, 3.68]	0.58[-1.37, 2.55]	—	3.30[0.14, 7.63]
	蒲地蓝口服液	1.06[0.96, 1.18]	0.16[-1.70, 2.04]	-0.12[-1.56, 1.31]	0.07[-1.13, 1.28]	1.00[0.02, 3.72]
	双黄连口服液	0.89[0.77, 1.03]	2.76[2.99, 3.53]*	1.07[1.88, 2.26]*	—	—
黄栀花口服液	蓝芩口服液	1.00[0.85, 1.18]	0.83[-2.00, 3.67]	0.45[-1.70, 2.62]	-0.32[-2.07, 1.43]	—
	抗病毒口服液	0.97[0.85, 1.10]	-2.00[-4.34, 0.19]	-0.42[-2.13, 1.28]	-0.70[-2.13, 0.73]	—
	黄芩口服液	0.91[0.77, 1.07]	0.53[-1.83, 2.90]	0.79[-0.96, 2.55]	—	—
	蒲地蓝口服液	1.06[0.96, 1.16]	-0.32[-1.77, 1.12]	0.08[-1.05, 1.22]	-0.52[-1.70, 0.65]	—
	双黄连口服液	0.88[0.75, 1.04]	2.27[2.69, 3.84]*	2.28[1.27, 2.28]*	—	—
蓝芩口服液	抗病毒口服液	0.96[0.81, 1.14]	-2.90[-6.03, 0.22]	-0.88[-3.22, 1.46]	-0.38[-2.13, 1.37]	0.53[0.01, 6.31]
	黄芩口服液	0.90[0.73, 1.10]	-0.29[-3.49, 2.90]	0.33[-2.04, 2.72]	—	0.31[0.01, 2.66]
	蒲地蓝口服液	1.05[0.91, 1.21]	-1.16[-3.75, 1.43]	-0.37[-2.34, 1.59]	-0.20[-1.76, 1.35]	0.09[0.01, 9.19]
	双黄连口服液	0.88[0.79, 0.98]*	1.43[2.26, 3.60]*	2.82[1.25, 2.39]*	—	—
抗病毒口服液	黄芩口服液	0.93[0.78, 1.12]	2.61[-0.09, 5.31]	1.22[-0.76, 3.20]	—	0.60[0.04, 8.80]
	蒲地蓝口服液	1.09[0.98, 1.20]	1.74[-0.20, 3.69]	0.50[-0.95, 1.96]	0.17[-0.99, 1.34]	0.18[0.01, 4.15]
	双黄连口服液	0.91[0.77, 1.08]	3.34[3.53, 3.81]*	2.70[1.50, 2.90]*	—	—
黄芩口服液	蒲地蓝口服液	1.16[0.99, 1.35]	-0.86[-2.93, 1.20]	-0.71[-2.22, 0.79]	—	0.30[0.02, 3.21]
	双黄连口服液	0.97[0.79, 1.19]	3.73[2.86, 3.60]*	2.48[1.24, 2.72]*	—	—
蒲地蓝口服液	双黄连口服液	0.83[0.72, 0.96]*	3.60[2.33, 3.86]*	2.20[1.54, 2.85]*	—	—

本研究旨在对7种中药口服液治疗手足口病的临床疗效与安全性进行网状 Meta 分析与概率排序。结果显示,有效率方面蒲地蓝口服液疗效最佳,其次为蓝芩与黄栀花口服液;通过此3种中药口服液制剂的组方可以发现,方中皆含有黄芩、栀子、板蓝根,所含黄芩苷、栀子苷、靛甙、β-谷甾醇等药物成分皆具有清热泻火、疏风透邪、凉血解毒功效。现代药理学研究也证实,该成分对多种病毒及致病菌均有明显抑制作用,同时还能降低由细菌内毒素所引起的体温峰值及时阻断肠道病毒感染所引起的炎症发展,极大程度地发挥中药复方多途径、多成分、多机制、多靶点的临床优势。蒲地蓝口服液还应用抗病毒草药蒲公英与苦地丁,该草药所含的甾醇、豆甾醇及香豆素等有效成分同样具有良好的抗病毒作用,且目前临床实验研究皆已证实蒲地蓝口服液对金黄

色葡萄球菌、溶血性链球菌等具有较好的抗菌效果,同时还能激发机体自身产生抗体以对抗外邪,有效灭活多种细菌、病毒原,抑制多种致病菌的复制与繁殖^[39]。

在手足皮疹消退、口腔溃疡愈合及退热时间方面,抗病毒口服液可有效缩短临床症状与体征痊愈时间。抗病毒口服液按照药物配方可分为清热凉血解毒、除湿活血开窍药配以滋阴清热降火、和中行气止呕药,此配伍应用不仅能快速消退患儿的临床症状,同时还能降低内毒素对机体神经、呼吸、消化等系统的损伤^[40];对低龄患儿应用口服制剂,不仅剂型性质稳定、简便易行、安全可靠、价格低廉,而且作用于患儿有吸收快、病程短、疗效高等诸多优势。

不良反应方面,仅3项研究报道5例试验组患者出现轻微胃肠道不良反应(腹痛、恶心),且上述

不良反应经过对症治疗或停药后皆可自行缓解。因所纳入的样本量偏低,较难得出可靠结果,但研究仍显示出蒲地蓝口服液安全性最高,不良反应明显低于西药。

综上所述,通过对多种口服液进行网状 Meta 分析,可为临床合理优化选方用药提供可靠的循证医学证据。本文结果显示,蒲地蓝口服液临床有效率最高、安全性最好,与利巴韦林比较具有明显的临床优势,其降低手足皮疹、口腔溃疡愈合、退热时间等则以抗病毒口服液为优先选择用药。本研究广泛收集此领域的相关文献,通过对文献梳理与相关数据的统计分析,得出的结果对临床医师优化选择清热解毒类口服液具有一定的参考价值,但所纳入的研究数目相对偏少,纳入的文献质量偏低。建议研究人员在今后的原始试验设计中,能够最大程度地降低偏倚风险,为评价结果有效指导临床选方用药提供可靠依据。

参考文献:

- [1] 李燕婷.手足口病的流行病学特征及预防控制[J].上海预防医学杂志,2008,20(6):316-317.
- [2] 李兰娟.手足口病[M].杭州:浙江科学技术出版社,2008:1.
- [3] SONG F, XIONG T, PAREKH-BHURKE S, et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study [J]. BMJ, 2011, 8(343):d4909.
- [4] LU G, ADES A E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons[J].Statistics in Medicine, 2004, 10(23):3105-3124.
- [5] LUMLEY T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons [J]. Statistics in Medicine, 2002, 21(16):2313-2324.
- [6] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指南(2010年版)[EB/OL]. [2013-09-01]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3593g/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f871acf8e245.shtml>.
- [7] 中华人民共和国卫生部.2008年手足口病预防控制指南[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2008,2(3):210.
- [8] 马捷,刘莹,钟来平等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J].中国口腔颌面外科杂志,2012,10(5):417-422.
- [9] HIGGINS JPT, GREEN S, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [10] 张超,耿培亮,郭毅等.应用 R 语言 netmeta 程序包实现网状 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2014,14(5):625-630.
- [11] 刘小平,黄静宇,李胜等.生存资料的二次研究系列之八:使用 R 软件 netmeta 程序包实现生存资料的网状 Meta 分析[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(8):904-906.
- [12] 黄鸣剑. 藜感淋口服液治疗 35 例小儿手足口病的临床观察[J].中国现代医生,2015,53(32):101-104.
- [13] 于凌翔,吕淑云,曲宝明.藜感淋口服液治疗普通型手足口病的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2016,9(29):32-33.
- [14] 刘宇立.藜感淋口服液治疗手足口病的疗效分析[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(9):1726-1727.
- [15] 李鹏.藜感淋口服液治疗普通型手足口病 46 例[J].光明中医,2016,31(13):1908-1909.
- [16] 辛亚男,曲艳杰,王燕.黄桅花口服液治疗小儿手足口病的疗效观察[J].包头医学院学报,2010,26(6):80-81.
- [17] 牛静,张松青.黄桅花口服液治疗手足口病 58 例临床分析[J].山东医药工业,2000,19(1):48-49.
- [18] 李春芳.黄桅花口服液治疗手足口病临床观察[J].河北医药,2011,33(4):592.
- [19] 姚光.黄桅花口服液治疗重症手足口病 40 例疗效观察[J].中医儿科杂志,2013,9(1):46-47.
- [20] 郑玉花.黄桅花口服液辅助治疗手足口病的回顾性分析[J].中国实用医药,2011,6(30):121-122.
- [21] 区建坤.抗病毒口服液治疗手足口病普通病例的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2013,24(14):3181-3182.
- [22] 寿桃军.蓝芩口服液治疗手足口病的疗效观察[J].中国农村卫生事业管理,2017,37(7):879-880.
- [23] 梅萍.蒲地蓝消炎口服液对手足口病的治疗作用[J].现代中西医结合杂志,2010,19(11):1345.
- [24] 秦琳.蒲地蓝消炎口服液治疗普通型手足口病疗效观察[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(29):183.
- [25] 郑录敏,夏际雪,毛丽华.蒲地蓝消炎口服液治疗手足口病的疗效[J].实用临床医学,2013,14(2):79-80.
- [26] 盛金峰.蒲地蓝消炎口服液治疗手足口病疗效探讨[J].海峡药学,2010,22(5):135-136.
- [27] 刘文梅.蒲地蓝消炎口服液治疗小儿手足口病[J].现代中西医结合杂志,2011,20(2):162-163.
- [28] 闵燕华,袁新华,王红丽.蒲地蓝消炎口服液治疗小儿手足口病 94 例疗效观察[J].浙江中医杂志,2012,47(1):37.
- [29] 巴哈提努尔·哈斯木克西,阿依江.蒲地蓝消炎口服液治疗小儿手足口病 175 例疗效观察[J].吉林医学,2011,32(35):7506-7507.
- [30] 缪东幸,孙雨,谭宁宁.蒲地蓝消炎口服液治疗小儿手足口病的疗效观察[J].儿科学杂志,2009,15(5):32-34.
- [31] 霍云清.蒲地蓝消炎口服液治疗小儿手足口病的临床观察[J].中国处方药,2017,15(7):86-87.
- [32] 顾仁月.蒲地蓝消炎口服液佐治小儿手足口病临床观察[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(21):194-195.
- [33] 朱晶波.蒲地蓝消炎口服液辅助治疗手足口病疗效观察[J].实用临床医药杂志,2012,16(15):119-120.
- [34] 邬锡佩.蒲地蓝消炎口服液治疗手足口病 46 例疗效分析[J].浙江中西医结合杂志,2010,20(10):634-661.
- [35] 华颖,张申.蒲地蓝消炎口服液治疗手足口病临床观察[J].现代中西医结合杂志,2009,18(32):3965.
- [36] 李育红.蓝芩口服液治疗手足口病疗效观察[J].中国误诊学杂志,2011,11(9):2095.
- [37] 程文姚,张小青.蓝芩口服液治疗婴幼儿手足口病疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(12):160-161.
- [38] 段子斐,苏永华,胡玉芝.手足口病的中医治疗[J].中医儿科杂志,2008,4(1):51-55.
- [39] 李群.探究抗菌类中药的药理药性及合理应用[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(25):157-163.
- [40] 李军,叶冰,张伟等.手足口病 61 例细胞免疫功能分析[J].中国实用儿科杂志,2012,27(4):306-307.

收稿日期:2019-12-10