

• 循证医学 •

康复新液联合干扰素治疗小儿手足口病的 meta 分析*

戴太阳¹, 冯协和¹, 郑良栋^{2△}

(1. 湖北医药学院附属国药东风总医院药学部, 湖北 十堰 442008;

2. 恩施土家族苗族自治州中心医院, 湖北 恩施 445000)

[摘要] **目的** 系统评价康复新液联合干扰素治疗小儿手足口病的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索知网、维普、万方、CBM、PubMed、Cochrane library、Embase, 搜集有关康复新液联合干扰素治疗小儿手足口病的随机对照研究。检索时间限定为建库起至 2022 年 6 月, 由 2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取和文献质量评价。使用 RevMan5.3 软件进行合并分析。**结果** 共纳入 10 项研究 1 292 例患者。在总有效率[比值比(OR)=4.02, 95%置信区间(95%CI)2.81~5.76, $P < 0.000 01$]方面, 康复新液联合干扰素治疗显著优于单用干扰素。在退热时间[标准均数差(SMD)=-0.94, 95%CI -1.44~-0.43, $P = 0.000 3$]、疱疹消退时间(SMD=-1.30, 95%CI -1.78~-0.82, $P < 0.000 01$)、口腔溃疡消失时间(SMD=-1.28, 95%CI -1.72~-0.84, $P < 0.000 01$)、住院时间(SMD=-1.48, 95%CI -2.16~-0.80, $P < 0.000 1$)方面, 康复新液联合干扰素治疗均短于单用干扰素治疗。在药物安全性方面, 联合治疗和单用干扰素治疗均未发现严重不良反应。**结论** 康复新液联合干扰素治疗小儿手足口病疗效确切, 安全性较好, 但亟需更多高质量的临床试验加以验证。

[关键词] 手足口病; 小儿; 干扰素; 康复新液; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.016 中图法分类号:R725.1

文章编号:1009-5519(2023)04-0605-05

文献标识码:A

Meta analysis of Kangfuxin liquid combined with interferon in the treatment of hand-foot-mouth disease in children*

JI Taiyang¹, FENG Xiehe¹, ZHENG Liangdong^{2△}

(1. Department of Pharmacy, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China; 2. Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi, Hubei 445000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Kangfuxin liquid combined with interferon in the treatment of hand-foot-mouth disease(HFMD) in children. **Methods** China national knowledge infrastructure(CNKI), VIP, Wangfang, China Biology Medicine(CBM), PubMed, Cochrane library and Embase were retrieved by computer to collect randomized controlled trials on Kangfuxin liquid combined with interferon in the treatment of HFMD in children. The retrieval time was limited to the establishment of the databases until June 2022, and two researchers independently conducted literature screening, data extraction and literature quality evaluation. RevMan 5.3 software was used for merge analysis. **Results** A total of 10 studies involving 1 292 patients were included. In terms of the total effective rate[odds ratio (OR)=4.02, 95% confidence interval (95%CI) 2.81-5.76, $P < 0.000 01$], Kangfuxin liquid combined with interferon was significantly better than that of the interferon alone. At the time of fever reduction(SMD = -0.94, 95%CI -1.44 - -0.43, $P = 0.000 3$), the time of herpes abatement(SMD = -1.30, 95%CI -1.78 - -0.82, $P < 0.000 01$), the time of oral ulcer disappearance(SMD = -1.28, 95%CI -1.72 - -0.84, $P < 0.000 01$), and the hospitalization time(SMD = -1.48, 95%CI -2.16 - -0.80, $P < 0.000 1$), Kangfuxin liquid combined with interferon treatment were shorter than those of the interferon alone. In terms of drug safety, no serious adverse reaction were found in combination therapy and the interferon therapy alone. **Conclusion** Kangfuxin liquid combined with interferon is effective and safe in the treatment of HFMD in

* 基金项目:十堰市科学技术局 2021 年度引导性科研项目(21Y72);湖北医药学院附属国药东风总医院卓越计划青年人才项目(2021Q10)。

作者简介:戴太阳(1989—),硕士研究生,主管药师,主要从事儿科临床药学研究。△ 通信作者, E-mail:584779276@qq.com。

children, but it needs more high-quality clinical trials to verify it.

[Key words] Hand-foot-mouth disease; Children; Interferon; Kangfuxin liquid; Meta analysis

手足口病是由多种肠道病毒引起的一种急性传染病^[1],以学龄前期儿童多见,该病临床体征以口腔和四肢末端的斑丘疹、疱疹为主,少数病例可累及中枢神经系统,甚至出现肺部和(或)循环功能障碍等,病情进展迅速,甚至导致死亡。手足口病作为一种广泛流行的全球性疾病,在我国的发病率为 37.01/10 万~205.06/10 万,死亡率为 6.46/10 万~51.00/10 万,已经成为严重的公共卫生威胁^[2]。该病目前尚无特效抗病毒药物,主要以对症和支持治疗为主。作为广谱抗病毒药物,干扰素早期使用可有一定疗效^[3],但干扰素对抗肠道病毒特异性差,停药后复发率高^[4-5],单独使用疗效并不佳,且干扰素对手足口病的高热、炎症、口腔溃疡等症状并无直接作用。

康复新液是临床已经运用 30 多年的中药制剂,其以美洲大蠊干燥后经乙醇萃取的提取物为主要成分,含有氨基酸、多元醇、核苷类、肽类、多种促生长因子、黏糖蛋白等活性物质^[6-8]。该药具有抗炎、消肿、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、促进创面愈合、抗氧化、抗衰老、消除水肿、增强免疫等药理作用^[9-13],并被证实对手足口病有一定疗效^[14]。康复新液除了抗病毒对因治疗外,还对手足口病的高热、炎症、口腔溃疡等症状有一定程度的治疗作用,在手足口病的治疗中可发挥综合作用。为充分发挥中医药在病毒性疾病中的优势和弥补纯西药治疗的劣势,临床上已有康复新液联合干扰素治疗手足口病的尝试,并有一些相关临床报道,但其疗效和安全性到底如何,尚鲜有系统评价。本研究旨在通过荟萃分析的手段,系统评价康复新液联合干扰素治疗手足口病的临床疗效和安全性,为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验。(2)研究对象:临床确诊为手足口病的患儿,受试者年龄不超过 18 岁。(3)干预措施:试验组使用康复新液联合干扰素治疗,对照组使用干扰素治疗。2 组均可应用常规对症和支持治疗方案。(4)结局指标(至少有 1 项):①总有效率;②退热时间;③疱疹消退时间;④口腔溃疡消失时间;⑤住院时间;⑥不良反应。总有效率为主要疗效指标,其余为次要疗效指标。

1.2 排除标准 (1)合并应用其他治疗药物而影响治疗因果关系判断的文献;(2)采用自身对照的文献;(3)重复发表的研究结果;(4)数据不可信的文献。

1.3 文献检索策略 计算机检索知网、万方、维普、CBM、PubMed、Cochrane library、Embase。检索时间

限定为建库起至 2022 年 6 月。中文检索词为“手足口病”“康复新液”“干扰素”,英文检索词为“hand foot mouth disease”“Kangfuxin liquid”“interferon”,所有检索均使用主题词和自由词相结合的方式。

1.4 文献筛选和数据提取 运用 NoteExpress v3.4 文献管理软件及 Excel2010 软件管理、筛选文献和提取研究资料,包括纳入病例数、干预措施、疗程、不良反应发生例数等。若纳入文献提供资料不全,尽可能联系原作者获取相关信息。文献筛选和资料提取工作由 2 名研究者独立进行,如遇分歧则由第 3 位研究者裁决。

1.5 文献质量评价 采用 Cochrane Handbook 推荐的“Cochrane 风险偏倚评估工具”,评价条目包括 7 条:随机分配方法;分配方案隐蔽;对参加研究的患者、研究人员采用盲法;结局评估采用盲法;结果数据的完整性;选择性报告研究结果;其他偏倚来源。分别用“低风险”“高风险”和“不确定”逐条对纳入的每篇文献进行质量评价。质量评价由 2 名研究者独立进行,如遇意见分歧,则与第 3 位研究者共同讨论决定。

1.6 数据处理与统计分析 使用 RevMan5.3 软件进行数据定量合成分析。计数资料采用比值比(OR),计量资料采用标准均数差(SMD)。以上效应量均采用 95%置信区间(95%CI)表示。对纳入的研究进行异质性分析,若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$,则认为无异质性,采用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$,则认为存在异质性,采用随机效应模型进行分析。通过绘制漏斗图识别纳入研究中是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初始检索共获得 28 篇文献,按照纳入和排除标准,最终纳入 10 篇符合标准的文献。文献筛选流程见图 1。

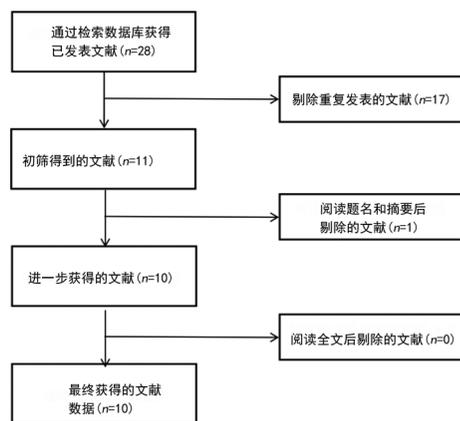


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征 纳入的 10 项研究共包含 1 292 例患者,其中试验组 652 例,对照组 640 例。纳

入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究及年份	总样本量(试验组,对照组) [n(n,n)]	疗程(d)	干预措施		结局指标
			试验组	对照组	
龙涛等 ^[15] 2020 年	120(60,60)	3~5	干扰素+康复新液	干扰素	①②③⑥⑥
毕士林 ^[16] 2019 年	96(48,48)	5	干扰素+康复新液	干扰素	①②④⑤
焦书丽等 ^[17] 2019 年	106(53,53)	—	干扰素+康复新液	干扰素	①②④
茹鲜古丽·阿不拉 ^[18] 2018 年	186(96,90)	3~5	干扰素+康复新液	干扰素	①②③④⑥
吕志玲 ^[19] 2017 年	300(150,150)	3~5	干扰素+康复新液	干扰素	①②③④⑥
苏祥菊 ^[20] 2017 年	82(41,41)	5	干扰素+康复新液	干扰素	①②⑤⑥
黄圆桃 ^[21] 2017 年	112(56,56)	5	干扰素+康复新液	干扰素	①②③⑤
张亚念 ^[22] 2017 年	120(60,60)	7	干扰素+康复新液	干扰素	①②③⑤
周光祥等 ^[23] 2013 年	110(58,52)	3~5	干扰素+康复新液	干扰素	①②③④⑥
罗江红 ^[24] 2012 年	60(30,30)	—	干扰素+康复新液	干扰素	①⑩

注:—表示无相关数据;①为总有效率;②为退热时间;③为疱疹消退时间;④为住院时间;⑤为口腔溃疡消失时间;⑥为不良反应。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入的 9 项研究^[16-24]保持了结果数据的完整性(无病例退出或缺失),1 项研究^[15]有病例退出。3 项研究^[15-17]描述了随机序列产生的方法(随机数表法),为低风险;其余 7 项研究^[18-24]只提及随机分组而无具体随机方法的描述,为风险不清楚。纳入的所有研究均未提及分配方案隐藏和盲法。综上可知,纳入研究的整体方法学质量一般。纳入研究的偏倚风险图见图 2。

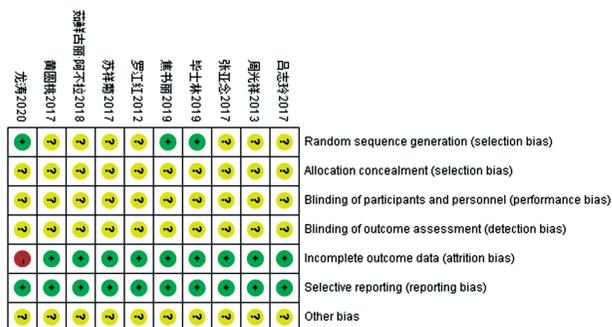


图 2 纳入研究的偏倚风险图

2.4 疗效评价

2.4.1 总有效率 纳入的 10 项研究^[15-24]均报道了临床总有效率。各研究间无异质性($P = 0.95, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并分析。结果显示,试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($OR = 4.02, 95\%CI 2.81 \sim 5.76, P < 0.000 01$)。见表 2。

2.4.2 退热时间 9 项研究^[15-23]报道了退热时间。各研究间存在异质性($P < 0.000 01, I^2 = 94\%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,试验组退热时间短于对照组,差异有统计学意义($SMD = -0.94,$

$95\%CI -1.44 \sim -0.43, P = 0.000 3$)。见表 2。

2.4.3 疱疹消退时间 6 项研究^[15,18-19,21-23]报道了疱疹消退时间。各研究间存在异质性($P < 0.000 01, I^2 = 91\%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,试验组疱疹消退时间短于对照组,差异有统计学意义($SMD = -1.30, 95\%CI -1.78 \sim -0.82$), $P < 0.000 01$)。见表 2。

2.4.4 口腔溃疡消失时间 4 项研究^[16,20-22]报道了口腔溃疡消失时间。各研究间存在异质性($P = 0.006, I^2 = 76\%$),采用随机效应模型合并分析。结果显示,试验组口腔溃疡消失时间短于对照组,差异有统计学意义($SMD = -1.28, 95\%CI -1.72 \sim -0.84, P < 0.000 01$)。见表 2。

2.4.5 住院时间 5 项研究^[16-19,23]报道了住院时间。各研究间有异质性($P < 0.000 01, I^2 = 94\%$),采用随机效应模型合并分析。结果提示,试验组住院时间短于对照组,差异有统计学意义($SMD = -1.48, 95\%CI -2.16 \sim -0.80, P < 0.000 1$)。见表 2。

2.5 不良反应评价 5 项研究^[15,18-20,23]报道了药物不良反应发生情况。716 例患儿(试验组 364 例,对照组 352 例)中共发现 10 例不良反应(试验组 6 例,对照组 4 例)。其中 4 项研究^[15,18-19,23]未发现不良反应;1 项研究^[20]观察到头痛(试验组 1 例,对照组 0 例)、肌肉酸痛(试验组 3 例,对照组 2 例)、乏力(试验组 2 例,对照组 2 例),试验组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所观察到的不良反应均很轻微,且未影响到后续治疗。由于不良反应数据较少,故不

做定量合成分析。

2.6 偏倚性分析 以总有效率为指标绘制漏斗图。

漏斗图对称性一般,提示纳入的研究存在发表偏倚的可能。见图 3。

表 2 2 组结局指标比较

结局指标	病例数(n)		干预时间 (d)	异质性检验		效应值
	试验组	对照组		I^2	P	
总有效率	648	638	3~7	0%	0.95	OR=4.02,95%CI 2.81~5.76,P<0.000 01 ^[15-24]
退热时间	613	614	3~7	94%	<0.000 01	SMD=-0.94,95%CI -1.44~-0.43,P=0.000 3 ^[15-23]
疱疹消退时间	476	466	3~7	91%	<0.000 01	SMD=-1.30,95%CI -1.78~-0.82,P<0.000 01 ^[15,18-19,21-23]
口腔溃疡消失时间	205	205	3~7	76%	0.006	SMD=-1.28,95%CI -1.72~-0.84,P<0.000 01 ^[16,20-22]
住院时间	405	393	3~7	94%	<0.000 01	SMD=-1.48,95%CI -2.16~-0.80,P<0.000 1 ^[16-19,23]

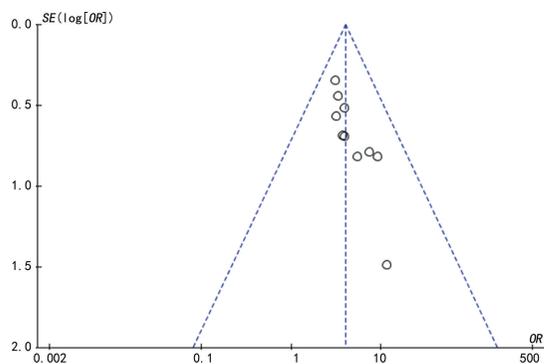


图 3 总有效率的漏斗图

2.7 敏感性分析 各个结局指标的 meta 分析中,均通过逐篇剔除文献观察 P 、 I^2 、合并效应量等的变化。口腔溃疡消失时间的敏感性分析中,发现有 1 项研究^[21]对 P 、 I^2 影响较大。剔除该研究后, $P < 0.000 01$, $I^2 = 76%$; $SMD = -1.28$, $95\% CI -1.72 \sim -0.84$, $P < 0.000 01$ 分别变为 $P = 0.94$, $I^2 = 0%$; $SMD = -1.50$, $95\% CI -1.76 \sim -1.24$, $P < 0.000 1$ 。该项研究并未改变总体结果趋势。其余结局指标的 meta 分析结果未发生差异性改变,且改变效应模型,结果基本一致。说明纳入研究总体上敏感性较好,结果较为可靠。

3 讨论

手足口病传染性极强、流行强度极大、传播途径极其复杂,严重威胁儿童健康。因此,需要探索有效的药物治疗方案来治愈该疾病,遏制其传播。作为一种小儿常见病,手足口病的典型症状为患儿手、足、口、臀等部位可见散发性的皮疹和疱疹,偶见于躯干,口腔常发生溃疡^[25-26]。干扰素对引起手足口病的肠道病毒具有一定作用,属于对因治疗,但无法缓解症状。康复新液具有抗炎、消肿、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、促进创面愈合、抗氧化、抗衰老、消除水肿、增强免疫等诸多药理作用,抗病毒对因治疗外,还对手足口病的高热、炎症、口腔溃疡等症状有一定程度的治

疗作用。理论上,二者联用,可标本兼治,增强小儿手足口病的治疗效果。

本研究结果显示,在总有效率方面,康复新液联合干扰素治疗显著优于干扰素单药治疗,在退热时间、疱疹消退时间、口腔溃疡消失时间、住院时间方面,联合用药也均短于干扰素单药治疗。结果表明,相比于干扰素单药治疗,康复新液联合干扰素治疗可更有效地改善疾病症状、缩短病程、提高疗效。药物安全性一直是临床关注的重点,本研究尚未发现康复新液联合干扰素治疗与单用干扰素治疗的不良反应有显著性差异,且从报告的数据来看,二者不良反应均较轻微,并未影响治疗,但联合用药的安全性需要更多研究数据来进一步验证。

本研究仍存在一定局限性,康复新液给药剂量不完全统一,治疗疗程略有差异,这些均可能成为异质性的来源,影响结论的可信度。另外,本次 meta 分析所纳入的研究数量较少,且均为国内研究,缺少多中心、大样本研究,可能影响结论的可信度。

综上所述,康复新液联合干扰素治疗手足口病临床疗效确切,安全性好,具有一定的临床应用价值,但结论亟需更多多中心、大样本、高质量、规范实施的随机对照试验进一步验证。

参考文献

[1] CHEN B, SUMI A, TOYODA S, et al. Time series analysis of reported cases of hand, foot, and mouth disease from 2010 to 2013 in Wuhan, China[J]. BMC Infect Dis, 2015; 15:495.
 [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊断, WS 588-2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
 [3] 《手足口病诊疗指南(2018 版)》编写专家委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中国传

- 染病杂志, 2018, 36(5): 257-263.
- [4] 殷铭东. 热毒宁联合干扰素治疗小儿手足口病的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(34): 147-149.
- [5] 齐冰. 热毒宁注射液联合利巴韦林治疗小儿手足口病疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(6): 48-49.
- [6] 李治纲, 朱辉. 康复新液化学成分及药理活性研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(94): 26-27.
- [7] 桑文涛, 余芙蓉, 杨泽越, 等. 康复新液防治口腔疾病的研究进展[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 251-256.
- [8] 张汉超, 耿福能, 沈咏梅, 等. 康复新液药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(3): 57-60.
- [9] 满红霞, 黄丽, 那凯歌, 等. 药用昆虫美洲大蠊化学成分及其药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2014, 11(5): 403-407.
- [10] 何正春, 彭芳, 宋丽艳, 等. 美洲大蠊化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(21): 2326-2331.
- [11] 胡月, 葛学军. 康复新液的研究进展及其在口腔疾病中的应用[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(12): 1736-1738.
- [12] 汤雁利, 李罡, 李启艳. 康复新药理作用的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(1): 103-106.
- [13] 焦春香, 刘光明, 周萍. 天然药物康复新的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(11): 2623-2624.
- [14] 刘辽, 贾萍, 陈芳, 等. 康复新液治疗手足口病疗效的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 13-19.
- [15] 龙涛, 邓益斌, 王惠敏, 等. 干扰素联合康复新液治疗 EV71 型手足口病的临床疗效及安全性[J]. 华西药学杂志, 2020, 35(6): 698-700.
- [16] 毕士林. 康复新液联合干扰素 α -2b 治疗小儿手足口病的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(16): 101-104.
- [17] 焦书丽, 史洋溢. 康复新液治疗小儿手足口病疗效分析[J]. 双足与保健, 2019, 28(11): 105-106.
- [18] 茹鲜古丽·阿不拉. 康复新液联合干扰素治疗小儿手足口病的疗效研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(25): 172-173.
- [19] 吕志玲. 干扰素与康复新液联合治疗小儿手足口病的疗效观察[J]. 心理医生, 2017, 23(4): 96-97.
- [20] 苏祥菊. 康复新液和干扰素联用在儿童手足口病治疗中的临床效果[J]. 系统医学, 2017, 2(21): 93-95.
- [21] 黄圆桃. 手足口病患儿以康复新液联用干扰素治疗的临床效果分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(4): 528-530.
- [22] 张亚念. 手足口病患儿以康复新液联用干扰素治疗的临床效果分析[J]. 现代养生(下半月版), 2017(3): 107.
- [23] 周光祥, 徐素玲. 干扰素联合康复新液治疗手足口病疗效观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(4): 85-86.
- [24] 罗江红. 康复新液治疗婴幼儿手足口病疗效观察[J]. 中外健康文摘, 2012(47): 93.
- [25] 陈波, 朱庆峰. 热毒宁联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病 100 例[J]. 中国药业, 2015, 24(18): 93-95.
- [26] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 180-181.

(收稿日期: 2022-07-04 修回日期: 2022-11-18)