

本文引用:彭佳,谭波宇,宁宁.注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的有效性和安全性系统评价[J].湖南中医药大学学报,2019,39(8):1035-1039.

## 注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的有效性和安全性系统评价

彭佳<sup>1,2</sup>,谭波宇<sup>1</sup>,宁宁<sup>1,2\*</sup>

(1.湖南省人民医院药学部,湖南长沙410005;2.湖南师范大学医学院,湖南长沙410006)

**〔摘要〕**目的 系统评价注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的有效性和安全性,为临床应用提供循证医学证据。**方法** 计算机检索CBM、CNKI、VIP、WanFang Data等数据库,纳入注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(qRCT),检索时间为建库至今,对符合纳入标准的研究进行质量评价,并使用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入10项研究,合计1104例患儿。Meta分析结果显示,注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿呼吸系统感染可以显著提高患儿的总有效率(OR=4.99,95%CI:3.22~7.74, $P<0.01$ ),缩短退热时间(MD=-1.39,95%CI:-1.87~-0.92, $P<0.01$ )、咳嗽消失时间(MD=-1.54,95%CI:-2.25~-0.83, $P<0.01$ )、鼻塞流涕消失时间(MD=-1.65,95%CI:-2.35~-0.95, $P<0.01$ )。**结论** 注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿呼吸系统感染疗效较好,可明显缩短患儿退热时间、咳嗽消失时间、鼻塞流涕消失时间。

**〔关键词〕** 炎琥宁; $\alpha$ -干扰素;小儿呼吸系统感染;系统评价

**〔中图分类号〕** R272

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.08.023

### Efficacy and Safety of Yanhuning Combined with Interferon- $\alpha$ in the Treatment of Children with Respiratory Infection: A Systematic Review

PENG Jia<sup>1,2</sup>, TAN Boyu<sup>1</sup>, NING Ning<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Hunan, Changsha, Hunan 410005, China;

2. Medical College, Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410006, China)

**〔Abstract〕 Objective** To systematically review the effects and safety of Yanhuning and  $\alpha$ -interferon in the treatment of respiratory infection in children, and provide evidence-based basis for clinical application. **Methods** The randomized controlled trails (RCTs) or semi-randomized controlled trials (qRCTs) on Yanhuning and  $\alpha$ -interferon in the treatment of respiratory infection in children were searched in CBM, CNKI, VIP, WanFang Data from the date of their establishment to October 2017. According to the inclusion criteria, the quality for the requirements of RCT and meta-analysis were performed with Rev-Man 5.3 software. **Results** Totally 10 studies were enrolled, involving 1104 patients. Results of meta-analysis showed the Yanhuning and  $\alpha$ -interferon for injection in the treatment of children respiratory system infections can significantly improve the clinical total effective rate (OR=4.99, 95%CI: 3.22-7.74,  $P<0.01$ ), shorten fever duration (MD=-1.39, 95%CI: -1.87-0.92,  $P<0.01$ ), cough duration (MD=-1.54, 95%CI: -2.25- -0.83,  $P<0.01$ ), runny nose duration (MD=-1.65, 95%CI: -2.35- -0.95,  $P<0.01$ ). **Conclusion** The Yanhuning and  $\alpha$ -interferon for injection can improve the clinical efficacy in the treatment of children respiratory system infections, and significantly shorten fever duration, cough duration and runny nose duration.

**〔Keywords〕** Yanhuning;  $\alpha$ -interferon; children respiratory system infections; systematic review

**〔收稿日期〕** 2018-03-02

**〔基金项目〕** 湖南省中医药管理局(2016149)。

**〔作者简介〕** 彭佳,女,硕士,研究方向:循证医学。

**〔通讯作者〕** \*宁宁,女,助理研究员, E-mail: 19571934@qq.com。

小儿急性上呼吸道感染是儿科最常见的疾病,90%以上由病毒感染所致,包括呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒和腺病毒,主要侵犯鼻、咽、喉,产生临床症状<sup>[1]</sup>。如不及时进行有效治疗,则可能引发心肌炎、肺炎等并发症,严重影响患儿的身体健康。 $\alpha$ -干扰素和炎琥宁两种药物均对小儿急性上呼吸道感染有一定的效果。临床上有大量炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素单独或联合治疗小儿上呼吸道感染疗效比较的临床研究<sup>[2-3]</sup>,但结果各异,且其存在研究方法质量较低、样本量较小、试验设计不统一等问题,对药物治疗效果缺乏循证医学证据。本研究拟采用Cochrane系统评价方法评价炎琥宁联合 $\alpha$ -干扰素比较单用药物治疗12岁以下小儿上呼吸道感染,为临床应用提供有效的、安全的循证医学证据<sup>[4]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

根据循证医学 (Population, Intervention, Comparison, Outcome, PICO) 原则制定检索式。以“炎琥宁”“ $\alpha$ -干扰素”“上呼吸道感染”“临床研究”等为关键词组合检索中国生物医学文献(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据知识服务平台等数据库。检索不严格限定日期以及发表的状态。

### 1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)研究类型:纳入已发表的有关评价注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的所有临床研究,研究类型包括RCT、病例对照研究,观察研究。(2)人群标准:系统评价纳入的试验参与者为临床诊断为上呼吸道感染的患儿,年龄小于12岁。(3)有效干预:试验组采用注射用炎琥宁与 $\alpha$ -干扰素的联合应用;对照组采用 $\alpha$ -干扰素或炎琥宁单一应用。

排除标准:(1)非呼吸系统感染疾病的研究;(2)重复报道的文献;(3)未公开发表的研究或学术会议征文;(4)所需资料不完整的文献。

### 1.3 结局观察指标

主要结局观察指标:治疗有效性、治愈率、不良反应发生率;次要结局观察指标:症状消失时间(发热、咳嗽、鼻塞、咽痛)。

### 1.4 文献筛选及资料提取

两位评价员按纳入标准独立筛选所有检索获得的文献,并根据Cochrane手册设计数据提取表格

独立地提取数据,相互核对。两位系统评价员对任何纳入文献或排除文献存在不一致意见时,将通过相互讨论解决,或请第三位系统评价员予以裁决是否纳入。

### 1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Revman5.3.4软件进行统计分析。首先对纳入研究进行临床异质性和方法学异质性分析,然后根据异质性来源对各研究进行亚组统计学分析。统计学异质性采用 $\chi^2$ 检验,显著性水平 $\alpha=0.1$ ,当 $P>0.1$ 时,表示研究间没有统计学异质性。采用 $I^2$ 判断异质性的程度, $I^2\leq 25\%$ 可认为是低度异质性, $25\%\leq I^2<50\%$ 为中度异质性, $50\%\leq I^2<70\%$ 表示有实质性异质性, $I^2\geq 70\%$ 不宜进行合并效应量分析。若纳入研究结果之间没有统计学异质性时,效应量合并分析采用固定效应模型,若存在统计学异质性效应量,合并分析采用随机效应模型进行meta分析,并采用亚组分析异质性的来源。二分类变量结果以相对危险度(Relative Risk, RR)和95%可信区间(Confidence Interval, CI)表示,连续性变量采用均数差(Mean Difference, MD)和95%CI表示。对不能进行效应量合并的资料可进行定性系统评价。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本特征

按上述检索策略和检索方法,同时按照纳入标准和排除标准进行筛选,最终纳入10篇研究<sup>[5-14]</sup>,1104例患者,其中实验组549例,对照组555例。文献检索流程及筛选结果如图1,具体研究基本特征见表1。

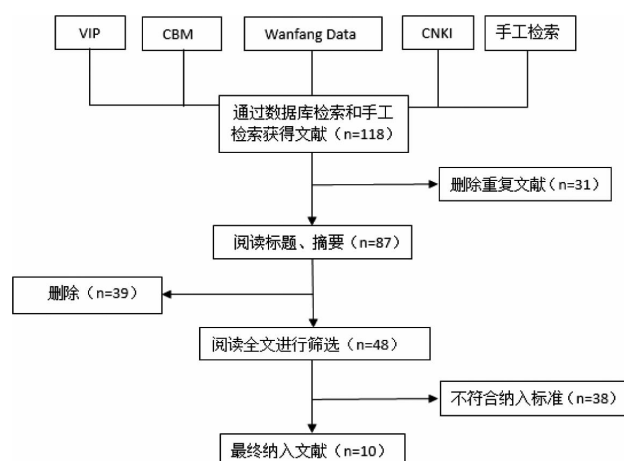


图1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

作者及发表年份	样本数	年龄	男/女	干预措施	疗程	结局指标
李慧英 2016	43	3.95±1.35	23/20	α-干扰素+炎琥宁	5 d	①②③④⑤⑥⑦
	43	4.02±1.27	25/18	α-干扰素		
孙 岩 2016	61	5.5±1.8	34/27	α-干扰素+炎琥宁	4 d	①②③④
	61	5.6±1.5	32/29	炎琥宁		
汪顺琴 2015	43	5.8±1.9	23/20	α-干扰素+炎琥宁	4 d	①②③④
	43		18/25	炎琥宁		
宋 琳 2017	44	7.5±2.8	24/20	α-干扰素+炎琥宁	5 d	①②③④⑤⑥⑦⑧
	44	7.3±2.6	23/21	α-干扰素		
穆淑云 2102	64	4.6	28/36	α-干扰素+炎琥宁	5 d	①②③④⑤⑥⑦⑧
	64	4.8	37/27	α-干扰素		
何玉荣 2015	32	8.32±4.40	22/10	α-干扰素+炎琥宁	/	①②③④
	32	6.23±4.44	25/7	α-干扰素		
赵德春 2015	99	4.19±2.08	50/49	α-干扰素+炎琥宁	5 d	①②③④⑤⑥⑦
	105	4.52±2.43	54/51	α-干扰素		
宋玲华 2016	42	4.3±1.5	26/16	α-干扰素+炎琥宁	4 d	①②③④⑤⑥⑦
	42	4.2±1.3	25/17	α-干扰素		
杜 燕 2016	61	/	/	α-干扰素+炎琥宁	5 d	①②③④⑤⑥⑦
	61	/	/	α-干扰素		
周 丽 2015	60	5.11±2.42	32/28	α-干扰素+炎琥宁	/	①②③④
	60	5.44±1.74	30/30	α-干扰素		

注:①显效;②有效;③无效;④总有效率;⑤发热消失时间;⑥咳嗽消失时间;⑦鼻塞流涕消失时间;⑧咽痛消失时间

2.2 方法学质量评价

所有纳入研究均对基线进行了可比性分析,均提及随机,但未提及具体分配隐藏、盲法,有 3 项研究报道了具体的随机方法,其中 1 项使用随机数字表分组<sup>[8]</sup>,1 项使用计算机随机分组<sup>[14]</sup>,另 1 项按入院顺序分组<sup>[6]</sup>。所有研究均未提及失访与退出情况,纳入研究质量一般。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率比较 纳入研究中有 10 项研究比较了临床总有效率,各研究结果间无统计学异质性 ( $P=0.85, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组患儿总有效率显著高于对照

组,两组差异具有统计学意义( $OR=4.99, 95\%CI: 3.22\sim 7.74, P<0.000 01$ )。见图 2。

2.3.2 退热时间比较 纳入研究中有 6 项研究比较了两组间的退热时间,共有 712 名患者。各研究间存在明显异质性 ( $P<0.000 01, I^2=94\%$ ),其出现临床异质性的原因可能是各研究中入组患者的基线情况、前期治疗情况不同等。但纳入的研究均符合本系统评价的纳入标准,故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,实验组与对照组比较,实验组治疗小儿急性上呼吸道感染退热时间明显低于对照组 ( $MD=-1.39, 95\%CI: -1.87\sim -0.92, P<0.000 01$ ),且两组差异具有统计学意义。见图 3。

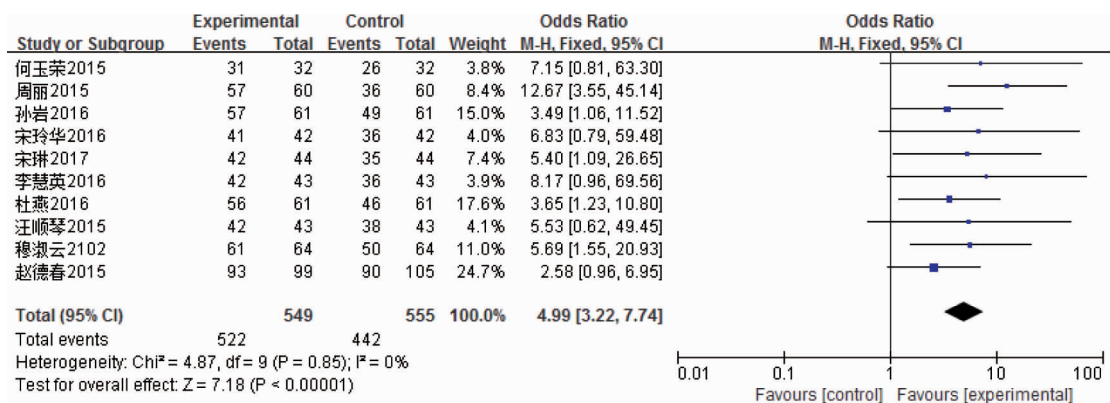


图 2 两组患儿总有效率的 Meta 分析森林图

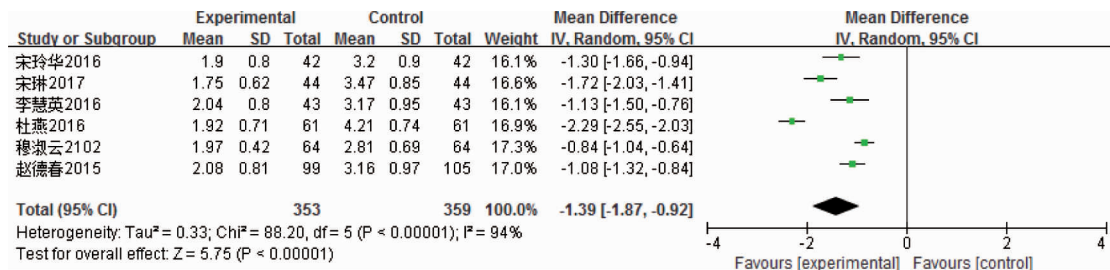


图3 两组患儿退热时间的 Meta 分析森林图

2.3.3 咳嗽消失时间比较 6项研究比较了两组间的咳嗽消失时间。各研究间存在较明显异质性( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2=95\%$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,实验组与对照组比较,实验组治疗小儿急性上呼吸道感染咳嗽消失时间明显低于对照组(MD=-1.54, 95%CI: -2.25~-0.83,  $P < 0.000\ 1$ ),且两组差异具有统计学意义。见图4。

2.3.4 鼻塞流涕消失时间比较 纳入研究中6项研究比较了两组间的鼻塞流涕消失时间。各研究间存在较明显异质性( $P < 0.000\ 01$ ,  $I^2=95\%$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,实验组与对照组比较,实验组治疗小儿急性上呼吸道感染鼻塞流涕消失时间明显低于对照组(MD=-1.65, 95%CI: -2.35~-0.95,  $P < 0.000\ 01$ ),且两组差异具有统计学意义。见图5。

#### 2.4 发表偏倚

以两组治疗小儿急性上呼吸道感染的总有效率为基准,绘制漏斗图,如图6所示。漏斗图显示两侧对称性较差,提示可能存在发表偏倚、试验方法学质量较差或阴性结果可能未发表等问题。

### 3 讨论

小儿急性上呼吸道感染主要是由外界各种病原入侵而引发的炎症感染,是当前临床较为常见的一种呼吸系统炎症,对患儿身体健康、生活质量等造成严重威胁<sup>[15]</sup>。对于小儿急性上呼吸道感染的治疗,一般分为:一般治疗、对症治疗、抗生素治疗、抗病毒治疗等。但到目前为止还未出现特定的抗病毒药物进行治疗<sup>[16]</sup>。在过去,临床治疗主要是应用抗生素药物,但在治疗过程中,若大量使用抗生素,可产生耐药性以及引起菌群失调,更有利于病菌繁殖。 $\alpha$ -干扰素为一种广谱抗病毒药物,通过和细胞受体结合,产生一种抗病毒蛋白,达到调节机体免疫功能的效果,对抑制病毒合成具有显著的效果。但单独使用 $\alpha$ -干扰素,临床效果不是很显著并且可能会引发暂时性的骨髓抑制,导致患者血小板和白细胞的水平暂时降低,治疗效果不是十分满意<sup>[17]</sup>。炎琥宁一种抗病毒中成药,对早期毛细血管通透性增高有抑制作用,能促进ACTH(促肾上腺皮质激素)释放,在体外

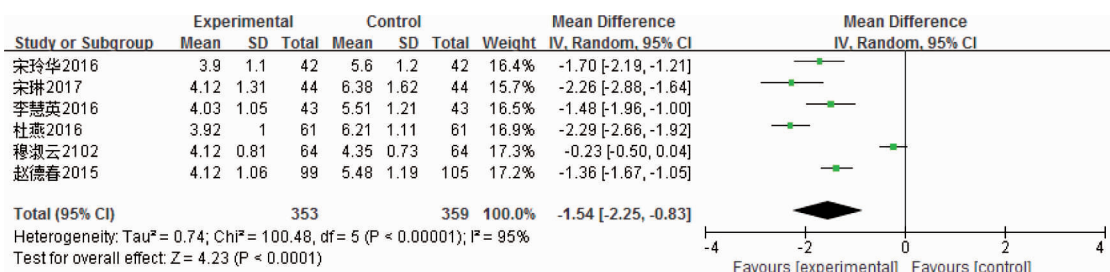


图4 两组患儿咳嗽消失时间的 Meta 分析森林图

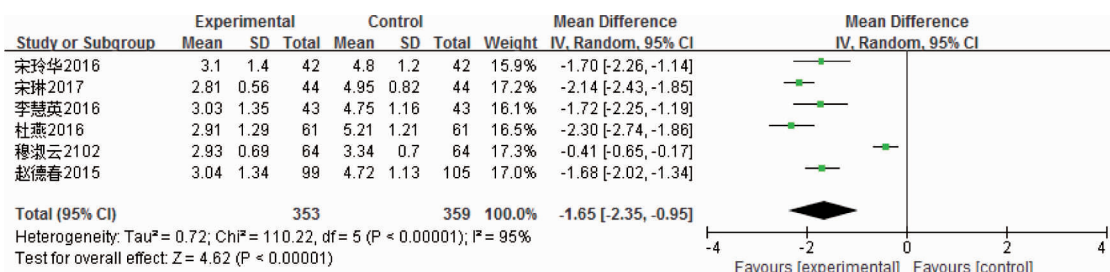


图5 两组患儿鼻塞流涕消失时间的 Meta 分析森林图

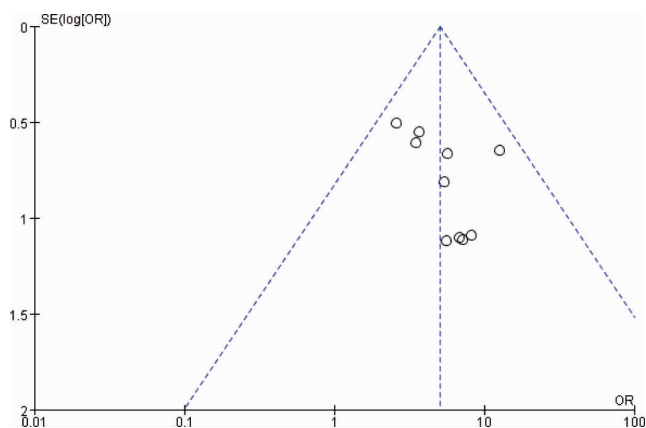


图 6 注射用炎琥宁与  $\alpha$ -干扰素治疗小儿急性上呼吸道感染的总有效率漏斗图

能够灭活腺病毒、流感病毒、呼吸道病毒等。其次,炎琥宁还可通过提高嗜中性粒细胞的体外吞噬指数及血清总补体水平,增强机体非特异性免疫功能以及机体防御和抗感染能力,达到减轻炎症反应的效果<sup>[18]</sup>。有多项临床研究表明,炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染能起到良好的互补作用,在患儿治疗中具有很好的治疗效果。

本研究 Meta 分析共纳入了 10 篇研究,分别对两组间总有效率、退热时间、咳嗽消失时间、鼻塞流涕消失时间进行了比较。研究结果显示,炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染可显著提高患儿的总有效率 ( $OR=4.99, 95\% CI: 3.22 \sim 7.74, P < 0.000 01$ ), 缩短退热时间 ( $MD=-1.39, 95\% CI: -1.87 \sim -0.92, P < 0.000 01$ ), 咳嗽消失时间 ( $MD=-1.54, 95\% CI: -2.25 \sim -0.83, P < 0.000 01$ ), 鼻塞流涕消失时间 ( $MD=-1.65, 95\% CI: -2.35 \sim -0.95, P < 0.000 01$ )。在安全性方面,只有 1 篇文献报道了其不良反应,主要有恶心、呕吐、头晕,实验组和对照组间比较差异无统计学意义,且这些不良反应均在可控制范围内,不影响治疗过程<sup>[11]</sup>。

本 Meta 分析的局限主要在于:(1) 纳入研究间存在异质性,可能与各研究中入组患者的基线情况、前期治疗情况不同有关;(2) 纳入研究均为中文文献,且文献质量一般,仅 3 项文献报道了具体的随机方法,均未提及具体分配隐藏、盲法。因此期待更多高质量、高规范的国内外临床随机对照试验的开展。

综上所述,炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染疗效较好,有助于改善患儿呼吸道症状,缩短症状消失时间,安全性也较好,但其研究结论还需严格的随机双盲实验加以验证。

### 参考文献

- [1] 吴景伟.炎琥宁与  $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的疗效比较[J].中国继续医学教育,2015,7(12):165-166.
- [2] 段竹梅,夏丽萍.重组人干扰素- $\alpha$ 1b 超声雾化治疗新生儿病毒性上呼吸道感染疗效观察[J].中国现代药物应用,2011,5(14):85-86.
- [3] 邱建利,许 华,牛敏敏,等.中药治疗小儿上呼吸道感染发热随机对照试验的 Meta 分析[J].南京中医药大学学报,2014,5(1):15-18.
- [4] WILEY-BLACKWELL. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. England: Chichester,2008.
- [5] 李慧英.小儿上呼吸道感染患者经注射用炎琥宁与  $\alpha$ -干扰素治疗的临床效果探讨[J].世界最新医学信息文摘:电子版,2016,16(2): 82-83.
- [6] 宋玲华.炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素在小儿急性上呼吸道感染治疗中的应用探讨[J].中国卫生标准管理,2016,15(22):93-94.
- [7] 汪顺琴.炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿急性上呼吸道感染的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘:电子版,2015,15(A3):152-153.
- [8] 宋 琳.炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素在小儿上呼吸道感染中的应用效果分析[J].临床医学研究与实践,2017,2(23):76-77.
- [9] 穆淑云,谢云龙,赵新富,等.炎琥宁与干扰素联合应用治疗小儿上呼吸道感染的效果观察[J].中国农村卫生,2012(z2):277-278.
- [10] 何玉荣.注射用炎琥宁与  $\alpha$ -干扰素治疗小儿上呼吸道感染的疗效比较[J].中国继续医学教育,2015,7(7):226-227.
- [11] 赵德春,徐能潮,王 军.炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿急性上呼吸道感染效果观察[J].中国妇幼保健研究,2015,26(3):566-567,578.
- [12] 孙 岩.炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素在小儿急性上呼吸道感染治疗中的应用探讨[J].中国卫生标准管理,2016,7(22):93-94.
- [13] 杜 燕.探讨炎琥宁联合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿急性上呼吸道感染的临床效果[J].中国卫生标准管理,2016,7(6):93-94.
- [14] 周 丽.炎琥宁结合  $\alpha$ -干扰素治疗小儿急性上呼吸道感染的效果探讨[J].健康导报:医学版,2015,10(20):78.
- [15] 邓 佳,宋香清.2 种中药注射剂治疗小儿急性上呼吸道感染的成本-效果比及社会效益评价[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7): 762-766.
- [16] 王爱珍.小儿上呼吸道感染的治疗与防治探析[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(22):4609-4609,4611.
- [17] 闫炜炜.干扰素  $\alpha$ 1b 雾化吸入治疗小儿上呼吸道病毒性感染的临床研究[J].河北医学,2012,18(8):1045-1048.
- [18] 刘春发,胡建新,屈新辉.中药制剂对免疫功能促进作用的研究进展[J].中国医药导报,2013,10(28):27-33.