

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.02.010

穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎有效性与安全性 Meta 分析*

陈昭燕, 占 美, 田方圆, 徐 珽[△]

(四川大学华西临床医学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎的有效性及安全性。方法 计算机检索 PubMed, EMBASE, The Cochrane Library (2017年8期), 中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)和万方数据库(Wan Fang Data)、中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)。搜集穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎的随机对照试验, 检索时间自建库截至2017年8月。由2位研究人员独立进行文献筛选、数据提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 个随机对照试验, 包括 1 653 例患者。Meta 分析结果显示, 小儿患者 [RR = 1.19, 95% CI (1.07, 1.33), P = 0.001] 和成人患者 [RR = 1.45, 95% CI (1.28, 1.63), P < 0.000 01] 应用穿琥宁注射液的有效率均高于对照组; 小儿患者的退热时间 [MD = -1.11, 95% CI (-2.18, -0.04), P = 0.04], 止咳时间 [MD = -1.68, 95% CI (-2.48, -0.89), P < 0.000 1], 罗音消失时间 [MD = -1.75, 95% CI (-2.24, -1.25), P < 0.000 01] 和平均住院时间 [MD = -2.68, 95% CI (-4.08, -1.28), P = 0.000 2], 穿琥宁注射液组均短于对照组 (P < 0.05)。结论 当前证据表明, 穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎相较常规药物有一定优势, 能显著缩短总住院时间及症状消失时间。

关键词: 穿琥宁注射液; 病毒性肺炎; 随机对照试验; Meta 分析; 系统评价

中图分类号: R969.4; R978.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)02-0038-05

Efficacy and Safety of Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection for Treating Viral Pneumonia: a Meta - Analysis

Chen Zhaoyan, Zhan Mei, Tian Fangyuan, Xu Ting

(West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection for treating viral pneumonia. **Methods** We searched PubMed, EMBASE, The Cochrane Library (Issue 8, 2017), CBM, CNKI, VIP and Wan Fang Data and the China Clinical Trials Registry (www.chictr.org.cn) to collect randomized controlled trials (RCTs) of Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection for the patients with viral pneumonia from inception to August 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the quality, then, Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 10 studies involving 1 653 patients were included. The results of Meta-analysis showed that: the effective rates of using Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection in pediatric patients [RR = 1.19, 95% CI (1.07, 1.33), P = 0.001] and adult patients [RR = 1.45, 95% CI (1.28, 1.63), P < 0.000 01] in the Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection group were higher than those in the control group. The fever clearance time [MD = -1.11, 95% CI (-2.18, -0.04), P = 0.04], cough relieving time [MD = -1.68, 95% CI (-2.48, -0.89), P < 0.000 1], rales disappeared time [MD = -1.75, 95% CI (-2.24, -1.25), P < 0.000 01] and the average hospitalization time [MD = -2.68, 95% CI (-4.08, -1.28), P = 0.000 2] in the Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection group were significantly shorter than those in the control group (P < 0.05). **Conclusion** The current evidences show that Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection in the treatment of viral pneumonia has certain advantages compared with conventional medicine, it can significantly shorten the hospitalization time and the symptoms disappearance time.

Key words: Potassium Dehydroandrogrophenol Succinate Injection; viral pneumonia; RCT; Meta-analysis; systematic review

病毒性肺炎(viral pneumonia)是由病毒引起的呼吸内科常见病, 其中较常见的为支气管肺炎, 多见于春冬两季^[1]。在非细菌性肺炎中, 病毒性肺炎占 1/4 ~ 1/2, 其发生主要与患者的年龄、机体免疫力、感染途径及病

毒的性质有关, 引起病毒性肺炎的常见病毒为呼吸道合胞病毒、副流感病毒、腺病毒、流感病毒和冠状病毒等^[2]。目前, 针对病毒性肺炎尚无治疗指南或共识, 也无明确提及针对病毒病因的治疗方案, 仍以支持治疗及对

*基金项目: 中国药学会医院处方分析合作项目[312120242]。

第一作者: 陈昭燕, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药理学和循证药理学, (电话)028-85422692(电子信箱)chenzhaoyan1993@163.com。

[△]通信作者: 徐珽, 男, 主任药师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为循证药理学, (电话)028-85422664(电子信箱)tingx2009@163.com。

症治疗为主。穿琥宁注射液(potassium dehydroandrographolide succinate injection)主要成分为琥珀酸半酯单钾盐及脱水穿心莲内酯,具有抗炎解热、清热解毒作用,用于病毒性上呼吸道感染及病毒性肺炎等疾病的治疗^[3-4]。本研究中拟采用系统评价方法,对已发表的穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎有效性的随机对照试验进行全面分析和评价,为其在临床安全合理使用提供循证参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

研究对象:有影像学与实验室检查结果;出现发热、咳嗽、咳痰等症状;临床已明确诊断的病毒性肺炎,年龄、性别不限。其中病毒性肺炎患儿诊断标准参考《儿科学》^[5-6]或《儿科疾病诊断标准》^[7],病毒性肺炎成人患者诊断标准参考《实用内科学》^[8]或《中医病证诊断疗效标准》^[9]。

干预措施:试验组患者静脉或肌肉注射穿琥宁注射液+对症治疗,对照组应用常规抗病毒药物+对症治疗。两组对症治疗方案一致,给药剂量、疗程不限。

结局指标:有效率;退热时间;止咳时间;平喘时间;罗音消失时间;平均住院时间;不良反应发生率。

排除标准:非中文、英文文献;重复发表;原始数据无法提取且联系作者后无法获取的研究。

1.2 文献检索、筛选及资料提取

以“potassium dehydroandrographolide succinate injection”“viral pneumonia”等为英文检索词进行计算机检索, The Cochrane Library (2017 年 8 期), PubMed, EMBase, 包括主题词检索和自由词检索;以“穿琥宁”“肺炎”等为中文检索词检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)和万方数据库(Wang Fang Data)。检索时限截至 2017 年 8 月。同时手工检索纳入文献的参考文献。

采用文献管理软件(EndNote X7)合并检索结果,并剔除重复文献,剩余文献阅读题目和摘要筛选,不能确定者获取全文后进一步判读。由 2 名研究人员按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,然后交叉核对结果,如存在分歧,通过协商或请求第 3 名研究人员辅助解决。若数据缺失,则尝试联系原文作者以获取更详细的信息。

文献数据提取内容包括研究的基本信息、偏倚风险信息、干预措施信息、结果指标和数据等。

1.3 纳入研究偏倚风险评估

采用 Cochrane 系统评价员手册(5.1.0 版)对纳入

RCT 的偏倚风险进行评估,内容包括:随机序列产生是否正确,是否做到分配隐藏,是否实施盲法,致盲结果评估,是否存在不完整资料,是否存在选择性报道,以及是否存在其他偏倚风险。

1.4 数据分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。明显的临床异质性通过划分亚组处理或只行描述性分析。通过 χ^2 检验评估纳入研究的统计异质性,显著性水平设置为 $\alpha=0.10$,同时通过 I^2 对异质性进行定量分析,如 $P<0.1$, $I^2\geq 50\%$,则各研究结果之间存在明显异质性,采用随机效应模型分析;反之采用固定效应模型分析。计量资料以均数差(MD)为效应指标,计数资料采用相对危险度(RR)为效应指标,区间估计采用 95% 置信区间(95% CI)。

2 结果

2.1 文献检索和筛选结果

初检剔除重复文献后获得 213 篇备选文献,经筛选,最终纳入符合标准的文献共 10 篇^[10-19]。

2.2 纳入研究基本特征

10 个 RCT 研究共纳入 1 653 例患者,其中试验组 859 例,对照组 794 例^[10-19]。研究对象包括小儿及成人,各研究均报告基线具有可比性。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险评价结果显示,10 个研究均未描述随机方法、分配隐藏、盲法、其他偏倚来源,均无选择性报告研究结果,结果数据(退出/失访)均完整。

2.3 Meta 分析结果

有效率:9 个研究^[10-11,13-19]报道了穿琥宁注射液和其他抗病毒药物治疗病毒性肺炎的有效率。其中 6 个研究^[10-11,13-16]的患者为小儿,随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组有效率差异有统计学意义[$RR=1.19$, 95% CI(1.07, 1.33), $P=0.001$]。3 个研究^[17-19]的患者为成人,随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组有效率差异有统计学意义[$RR=1.45$, 95% CI(1.28, 1.63), $P<0.00001$]。详见图 1。

退热时间:6 个研究^[10-12,15-17]报道了穿琥宁注射液和其他抗病毒药物治疗病毒性肺炎的退热时间。其中 5 个研究^[10-12,15-16]的患者为小儿,随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组退热时间差异有统计学意义[$MD=-1.11$, 95% CI(-2.18, -0.04), $P=0.04$]。1 个研究^[17]的患者为成人,穿琥宁注射液组退热时间为(2.1±0.5)d,短于对照组的(2.7±0.9)d,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

止咳时间:6 个研究^[10-12,15-17]报道了穿琥宁注射液和其他抗病毒药物治疗病毒性肺炎的止咳时间。其中 5 个研究^[10-12,15-16]患者为小儿,随机效应模型 Meta 分

表1 纳入研究基本信息

纳入研究	样本量 (T/C, 例)	男 (%)	年龄 范围	治疗周期 (d)	干预措施		结局 指标
					T	C	
怀有为 ^[10]	30/30	56.7	5岁左右	10~14	PDSI[15 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①②③⑤⑥
胡淑琴 ^[11]	40/40	61.3	2个月至10岁	7~10	PDSI[15 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①②③④⑤⑥
黄新顺 ^[12]	30/30	51.7	7岁左右	NR	PDSI[15 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	②③④⑤⑥
王红 ^[13]	24/21	57.8	2岁左右	3~5	PDSI[15 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①
袁顺蕊 ^[14]	122/60	58.8	3~12岁	10	PDSI[15 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①
冯艳伟 ^[15]	50/50	62.0	3岁左右	7	PDSI[15~20 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①②③⑥
赖崇杰 ^[16]	400/400	54.0	1~10岁	7	PDSI[15 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①②③⑤
唐国衡 ^[17]	40/40	53.8	20~60岁	7	PDSI[40~80 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①②③⑤
吴耀华 ^[18]	43/43	50.0	20~51岁	7	PDSI[40~80 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①
徐慧 ^[19]	80/80	50.0	16~33岁	7	PDSI[60~80 mg/(kg·d), ivgtt, bid] + 对症治疗	常规抗病毒 + 对症治疗	①

注:PDSI为穿琥宁注射液;ivgtt为静脉滴注;T为试验组,C为对照组,NR表示未报告;bid为每日2次;结局指标:①为有效率;②为退热时间;③为止咳时间;④为平喘时间;⑤为罗音消失时间;⑥为住院时间。

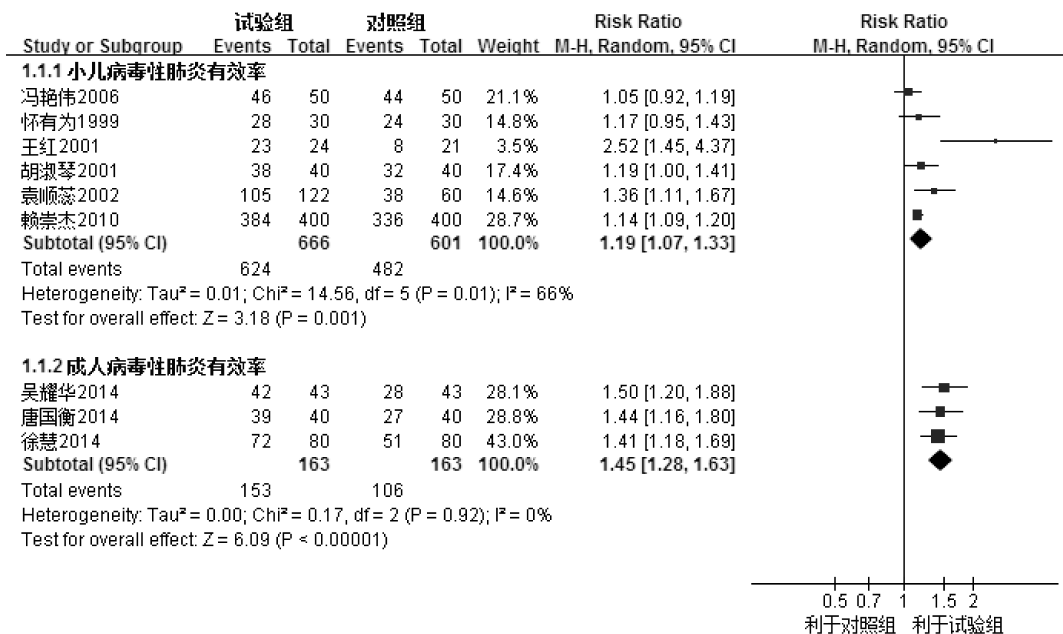


图1 两组患者有效率比较的Meta分析

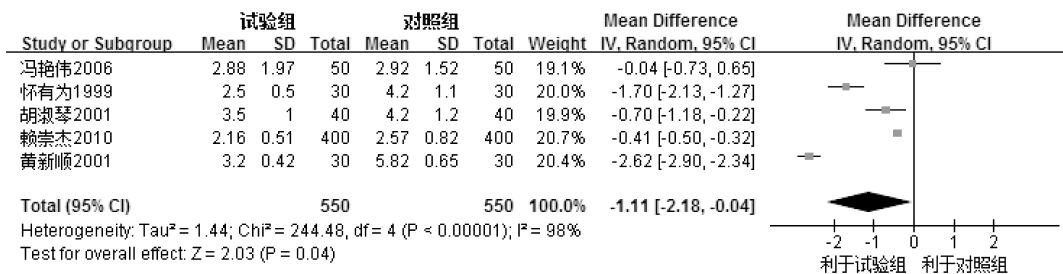


图2 两组小儿患者退热时间比较的Meta分析

析结果显示,两组差异有统计学意义[$MD = -1.68$, $95\% CI(-2.48, -0.89)$, $P < 0.0001$],见图3。1个研究^[17]患者为成人,穿琥宁注射液组止咳时间为(4.3 ± 0.8)d,短于对照组的(5.9 ± 1.2)d,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

平喘时间:2个研究^[11-12]报道了穿琥宁注射液和其

他抗病毒药物治疗病毒性肺炎的平喘时间,患者皆为小儿。随机效应模型Meta分析结果显示,两组平喘时间差异无统计学意义[$MD = -1.16$, $95\% CI(-2.79, -0.47)$, $P = 0.16$]。详见图4。

罗音消失时间:5个研究^[10-12,16-17]报道了穿琥宁注射液和其他抗病毒药物治疗病毒性肺炎的罗音消失时

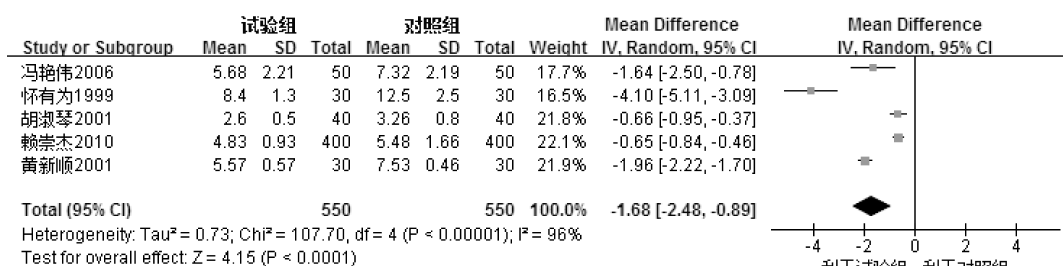


图3 两组小儿患者止咳时间比较的 Meta 分析

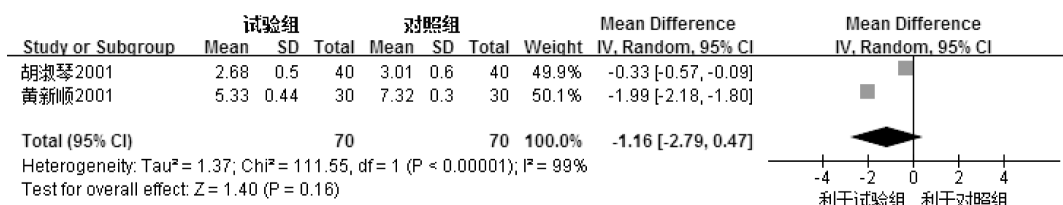


图4 两组患者平喘时间比较的 Meta 分析

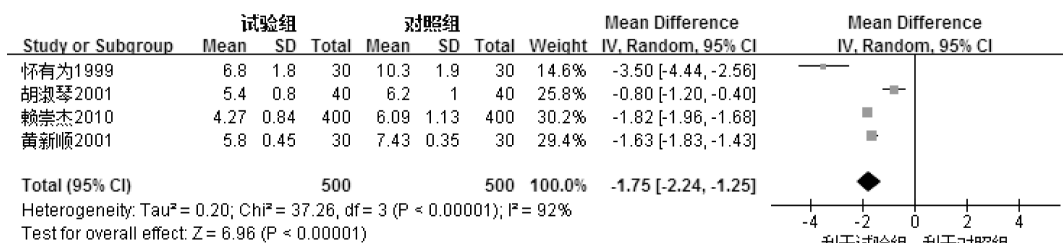


图5 两组患者罗音消失时间比较的 Meta 分析

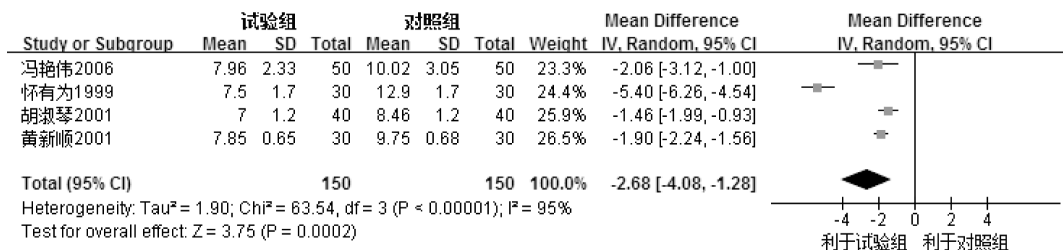


图6 两组患者平均住院时间比较的 Meta 分析

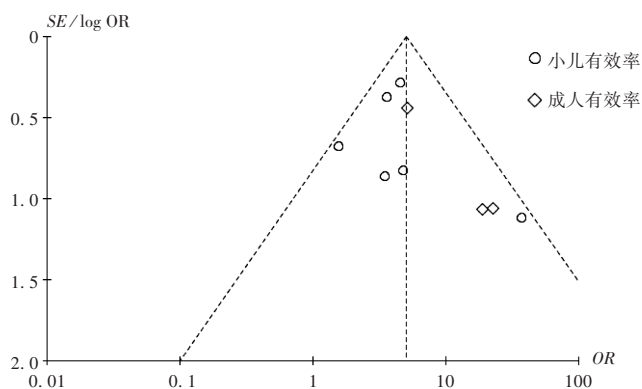


图7 两组患者临床治愈率比较漏斗图

间。其中4个研究^[10-12,16]的患者为小儿,随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组罗音消失时间差异有统计学意义 [$MD = -1.75$, $95\% CI (-2.24, -1.25)$, $P < 0.00001$],详见图5。1个研究^[17]的患者为成人,穿

琥宁注射液组罗音消失时间为 $(4.6 \pm 1.3)d$,短于对照组的 $(6.8 \pm 1.5)d$,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

平均住院时间:4个研究^[10-12,15]报道了穿琥宁注射液和其他抗病毒药物治疗病毒性肺炎的住院时间,患者均为小儿。随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组平均住院时间差异有统计学意义 [$MD = -2.68$, $95\% CI (-4.08, -1.28)$, $P = 0.0002$],详见图6。

2.4 安全性评价

1个研究^[10]报道了治疗过程中穿琥宁注射液组出现1例肝肾功能异常;1个研究^[18]报道了治疗过程中两组各出现1例腹泻。

2.5 敏感性分析

逐一剔除单个随机对照研究进行 Meta 分析,结果显示上述合并结果并未发生明显改变,提示本次 Meta 分析结果敏感性较低,稳健性较好。

2.6 发表偏倚评价

基于有效率这一结局指标进行发表偏倚分析,显示各研究在漏斗两侧分布较好,提示存在发表偏倚的可能性较小。详见图7。

3 讨论

穿琥宁注射液是国家中医药管理局批准的首批全国中医急诊科必备中成药,具有解热、消炎,增强肾上腺皮质功能及镇静作用,可增强外周血中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬能力,提高血清溶菌酶含量^[20]。本研究中纳入文献的其他抗病毒治疗药物多为利巴韦林注射液,其适应证为呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎,然而,上呼吸道感染临床病例利巴韦林注射液的使用率为50.00%,个案报道为69.23%,说明国内临床使用过度^[21]。有文献表明,其不良反应发生频繁,长期使用利巴韦林可引起骨髓及其他血液系统、免疫系统病变^[22-23]。

本研究中Meta分析结果显示,就疗效而言,小儿与成人患者应用穿琥宁注射液的有效率均高于其他抗病毒药物(如利巴韦林)。相比常规抗病毒治疗,小儿患者应用穿琥宁注射液可显著缩短退热、止咳及罗音消失时间。因此,本研究中对总住院时间进行合并分析,结果显示,试验组总住院时间较对照组明显缩短,可部分减轻患者及家属的经济和心理负担,也可降低因长期住院造成的院内医源性感染,降低病死率。从安全性角度分析,纳入的研究对于不良事件的报道较少,且已报道的不良反应程度均为轻、中度,提示安全性尚可。

本研究中纳入10篇RCT,样本量达1653例,所有研究基线可比,均报道了主要结局指标。且敏感性分析结果未发生明显变化,漏斗图提示无明显偏倚,结果稳健、可靠。但仍存在以下局限性:部分研究基线信息描述不全;纳入的中文文献方法学和报告质量不理想,部分研究未描述随机方法,分配隐藏,可能存在一定的选择性和实施偏倚;纳入研究的语种限制为中文、英文,可能漏掉了其他语种的研究;纳入研究均为RCT,有严格的纳入、排除标准,限制了研究结果的外推性和适用性。

综上所述,穿琥宁注射液在病毒性肺炎治疗中表现出较好的疗效和一定的安全性,可防止病情迅速恶化,缩短病程,亦可缩短总住院时间。但本次研究也存在一定局限性,未来研究应注重从药物的不良反应、剂量、疗程等角度展开大样本、高质量的RCT研究,并结合成本-效益分析,进一步验证。

参考文献:

- [1] 王东. 144例穿琥宁注射液联合阿比多尔治疗病毒性肺炎临床疗效研究[J]. 医学信息, 2015, 28(10): 283.
- [2] 赵足华, 毛永莲. 炎琥宁与更昔洛韦治疗病毒性肺炎的成本-

效果分析[J]. 中外健康文摘, 2014(7): 77-79.

- [3] 郑中梅. 更昔洛韦静滴联合喜炎平在疱疹性咽峡炎患儿中应用及效果[J]. 当代医学, 2015, 21(4): 147-148.
- [4] 钱盈. 热毒宁治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2013, 6(32): 27-28.
- [5] 杨锡强, 易著文. 儿科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 286-425.
- [6] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 280-281.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 儿科疾病诊断标准[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997: 120-127.
- [8] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1774-1776.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 76-78.
- [10] 怀有为, 宋学枋, 张公惠, 等. 比较穿琥宁与利巴韦林治疗小儿病毒性肺炎的疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(1): 55-56.
- [11] 胡淑琴, 蔡平. 穿琥宁治疗小儿呼吸道合胞病毒性肺炎疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2001, 26(6): 493.
- [12] 黄新顺. 穿琥宁注射液治疗小儿病毒性肺炎30例[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10(7): 629.
- [13] 王红, 张宪庭. 穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎的临床疗效分析[J]. 黑龙江医药, 2001, 14(4): 313.
- [14] 袁顺蕊, 赵同川, 刘建华. 穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎122例疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2003, 3(1): 21.
- [15] 冯艳伟, 吴永奎. 注射用穿琥宁治疗小儿病毒性肺炎50例疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2006, 23(6): 686-687.
- [16] 赖崇杰. 穿琥宁联合阿奇霉素治疗小儿病毒性肺炎疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(10): 78.
- [17] 唐国衡. 穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎的疗效观察[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(Z2): 45.
- [18] 吴耀华. 穿琥宁注射液治疗43例病毒性肺炎的临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(1): 66-68.
- [19] 徐慧, 陈凤干. 穿琥宁注射液治疗病毒性肺炎的临床观察[J]. 中国社区医师, 2014, 30(12): 92-93.
- [20] 张波, 龙隆, 王莉莉, 等. 穿琥宁抗炎作用的血红素加氧酶-1的信号转导机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1): 84-90.
- [21] 赵瑞玲, 毛秀娣, 张丽锋. 利巴韦林在儿科临床应用的安全性评价[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 615-620.
- [22] Brilanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis[J]. Gastroenterology, 1994, 107(3): 812-817.
- [23] Zhang XM, Wu JR, Zhang B, et al. Potassium dehydroandrographolide succinate injection for treatment of infantile pneumonia: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(2): 125-133.

(收稿日期: 2017-10-12)