

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.11.025

蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病的有效性和安全性系统评价*

胡 蕾¹, 蔡双霜¹, 来小丹^{2△}

(1. 重庆市人民医院药学部, 重庆 400014; 2. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038)
摘要:目的 系统评价蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病的疗效和安全性。方法 计算机检索 Cochrane Library, PubMed, Embase, 以及中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据知识服务平台(WanFang Data), 检索时间为自建库至2019年11月, 纳入常规蟾酥注射液联合抗菌药物对比常规抗菌药物方案治疗细菌感染性疾病的随机对照试验(RCT), 采用 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行 Meta 分析。结果 共纳入4篇中文文献, 为蟾酥注射液联合抗菌药物与单用抗菌药物的4个RCT, 联合用药组总有效率高, 退热时间短, 咳嗽症状缓解快, 肺部罗音消失时间短, 感染性疾病症状缓解时间短。仅1篇提及药物未发生不良反应。结论 蟾酥注射液联合抗菌药物治疗细菌性感染的有效性优于单用抗菌药物, 提示中西药联用抗感染有一定的协同增效作用, 但蟾酥注射液的安全性有待进一步研究。由于纳入样本量有限, 仍需更多大样本、高质量的RCT进行证实和补充。

关键词: 蟾酥注射液; 细菌感染性疾病; 有效性; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R932; R285.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)11-0088-04

Systematic Review of Efficacy and Safety of the Secretio Bufonis Injection for Treating Bacterial Infectious Diseases

HU Lei¹, CAI Shuangshuang¹, LAI Xiaodan²

(1. Department of Pharmacy, Chongqing General Hospital, Chongqing, China 400014; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of the secretio bufonis injection in treating bacterial infectious diseases. **Methods** The Cochrane Library, Pub Med database, Embase database, CNKI, VIP and WanFang Data were searched from inception to November 2019, and strict inclusion and exclusion criteria were established. Randomized controlled trials(RCTs) of the secretio bufonis injection combined with antimicrobial agents vs. conventional antimicrobial agents for bacterial infectious diseases were included for methodological quality assessment and meta-analysis. RevMan 5.3 software was used for meta-analysis. Random or fixed effect models were selected according to the degree of heterogeneity. **Results** Four Chinese literatures were included in the study. The four RCTs of secretio bufonis injection combined with antibacterial drugs and antibacterial drugs alone showed that secretio bufonis injection combined with antimicrobial group had high total effective rate, short antifebrile time, short cough withdrawal time, short lung rales disappear-

*基金项目: 重庆市2018年科卫联合中医药科技项目[ZY201802124]。

第一作者: 胡蕾, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)hl68668479@sina.com。

△通信作者: 来小丹, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学与药事管理学, (电子信箱)laixiaodanl@126.com。

反应发生率要略优于独一味丸。故临床医师需要根据患者具体情况选择治疗药物。

参考文献:

- [1] 付琳, 陶弘武. 乳腺增生病理类型与中医证型关系系统综述[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(3): 1-2.
- [2] 徐春红. 乳腺增生病的流行病学综述[J]. 北方药学, 2013, 10(12): 92-93.
- [3] 蒋孜明, 李媛媛. 中医药治疗乳腺增生病的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(2): 303-306.
- [4] 梁晓林, 王丽. 乳腺增生病的中西医治疗概况[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(19): 75-79.
- [5] 柏蓉. 3种不同他汀类药物治疗高血脂症的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2015, 26(26): 3620-3622.
- [6] 钱彦华, 蒋潇. 3种他汀类药物治疗冠心病的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 146.
- [7] 方振威, 魏国义. 我院他汀类药物费用分析[J]. 中国药房,

2013, 24(34): 3169.

- [8] 肖飞, 赵刚. 不同剂量小金胶囊治疗甲状腺结节与乳腺增生临床疗效研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2896-2900.
- [9] 冉波. 乳腺增生症200例临床诊断与治疗分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(12): 81-83.
- [10] 石艳阁. 中医辨证治疗乳腺增生患者的临床效果分析[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(1): 44-45.
- [11] 张群, 许斌. 乳癖病因病机论析[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4): 65-66.
- [12] 张英杰. 独一味胶囊治疗乳腺囊性增生101例[J]. 中成药, 2004, 26(6): 15-16.
- [13] 黄志军, 余黎. 小金胶囊药材组分过敏性研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2393-2395.
- [14] 曾珺, 章松. 岩鹿乳康胶囊与乳癖消片治疗乳腺增生症的药理学分析[J]. 医药导报, 2008, 27(10): 1269-1270.

(收稿日期: 2019-10-24)

ance time and short symptom relief time. Only one of the four included literatures mentioned no adverse drug reactions. **Conclusion** Secretio bufonis injection in bacterial infection combined with antimicrobial agents therapy effectiveness is better than the single use of antimicrobial agents, suggesting that Chinese and western medicine combination of anti-infection treatment has certain synergies, but the safety of secretio bufonis injection still needs further research. Due to limited observed cases, the above conclusions still need to be confirmed and supplemented by more large samples and high-quality RCT.

Key words: secretio bufonis injection; bacterial infectious diseases; effectiveness; safety; Meta-analysis

抗菌药物在预防和治疗细菌感染性疾病方面发挥了巨大作用,可直接抑制或杀死微生物,但其滥用也带来了极其严重的问题。中药成分复杂,少则十几种,多则上百种,直接抑菌作用常弱于抗生素^[1-2],但从整体上发挥功效。近年来,已有不少研究者关注中药与化学药协同应用于抗感染治疗中的意义与作用。《本草汇言》记载:“蟾酥,疗疔积,消膨胀,解疗毒之药也。”《中药大辞典》记载:“蟾酥,味辛、性凉、有毒,能破癥结,行水湿,化毒,杀虫,定痛”。有研究证实,蟾酥活性成分能抑制金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌的增殖;激活巨噬细胞,提高其吞噬能力,直接消灭细菌;提高机体对致病菌的防御能力,增强机体免疫功能^[3-5]。目前,其已广泛应用于感染性疾病的治疗,临床采用中药和西药联用。同时,蟾酥作为一种细胞毒性药物,不良反应较常见,且有严重不良反应报道^[6-7],故临床应用应更谨慎,严格把握药物的适应证。本研究中对蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病的有效性和安全性进行了系统评价,旨在揭示中西药联用是否能协同增效,为临床合理用药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究类型:蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病的随机对照试验(RCT)、系统评价和Meta分析;研究对象为临床诊断属细菌感染者,性别不限,年龄18~80岁。干预措施:治疗组采用蟾酥注射液联合抗菌药物,对照组采用抗菌药物,两组均给予其他相同支持治疗。结局指标:总有效率;退热时间;肺部罗音消失时间;咳嗽消失时间;症状缓解时间。总有效=显效+有效。安全性指标:不良事件发生率,不良事件由研究者根据症状、体征和实验室检查判定。语种:限定为中文和英文,目前蟾酥注射液只被批准在国内上市销售,但国内部分药学工作者可能在外文杂志上发表相关文献,故语种限定为中文和英文。

1.2 排除标准

研究对象和干预手段与标准要求的明显不符;药物剂型、剂量、疗程模糊不清;数据资料提供不全面或明显有问题;重复发表的文献等。

1.3 文献检索、数据提取及质量评价

计算机检索 Cochrane Library, PubMed, Embase, 以

及中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据知识服务平台(WangFang Data)。收集蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病的RCT临床研究,检索时限均从自建库至2019年11月。由2名研究员独立筛选文献,阅读题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献,获取可能符合纳入标准的文献,阅读全文,确定是否真正符合纳入标准,结果不一致时由2人讨论决定或由第三者仲裁。

由2名研究员对入选文献进行资料提取。提取项目包括一般资料、研究方法、干预措施、结果数据。由2名研究员独立进行,然后对筛选结果进行核对,如筛选存在异议则协商解决或由第三者仲裁。原始研究信息不清楚的联系作者。

按照 RevMan5.3 风险偏倚评估方法,对文章进行质量评价,并绘制风险偏倚评估表。评价指标包括随机的产生、隐藏组的分类、是否盲法与盲法评估、是否有完整的数据、是否选择性报告、其他偏倚等。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用比值比(OR)及其95%CI,连续性变量采用均数差(MD)及其95%CI。采用 χ^2 检验分析各研究间的统计学异质性,若 $P>0.10$ 为无统计学异质性,则采用固定效应模型分析;若 $P<0.10$ 为有统计学异质性,则采用随机效应模型分析。以 I^2 评估异质性大小, $I^2<25\%$ 时则异质性较小, $25\%<I^2<50\%$ 为中度异质性, $I^2>50\%$ 为研究结果间存在高度异质性,不能合并进行Meta分析。如纳入文献不能进行Meta分析时,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献123篇,阅读文献题目、摘要及全文后,最终被纳入系统评价的文献4篇,共270例患者。文献纳入流程见图1,纳入研究的基本信息见表1。

2.2 偏倚风险评估

纳入研究的4篇文献中,4篇文献数据均完整^[8-11],2篇采用随机数字法^[10-11],均无选择性报告和其他偏倚,纳入研究的偏倚风险评价结果见图2。

2.3 Meta 分析结果

总有效率:纳入的4篇文献中,无明显异质性 $[I^2=$

表1 纳入文献的基本信息

纳入文献	干预措施		样本量 (治疗组/对照组,例)	患者年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		蟾酥剂量(mL)	疗程(d)	结局指标	不良反应
	治疗组	对照组		治疗组	对照组				
华建峰 2012 ^[8]	蟾酥 + 抗菌药物	抗菌药物	25/25	56 ± 2.5		20	10	①②③④	-
魏红艳 2010 ^[9]	蟾酥 + 抗菌药物	抗菌药物	30/30	60 ± 2		20	10	①②③⑤	-
尉杰忠 2018 ^[10]	蟾酥 + 抗菌药物	抗菌药物	30/30	54.9 ± 12.3	53.7 ± 11.5	10	7	①②⑤	-
林建伟 2017 ^[11]	蟾酥 + 抗菌药物	抗菌药物	50/50	46.1 ± 11.2	46.7 ± 10.5	10	7	①②③④	无

注:①为总有效率,②为退热时间,③为肺部罗音消失时间,④为咳嗽消失时间,⑤为症状缓解时间;“-”为未描述。

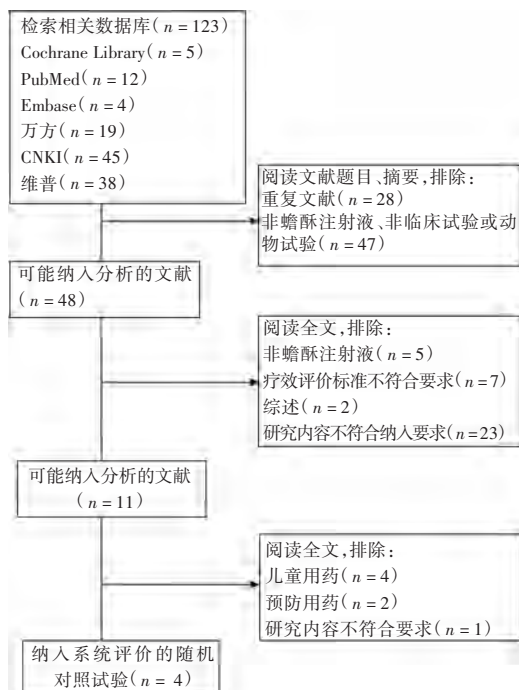


图1 文献纳入流程

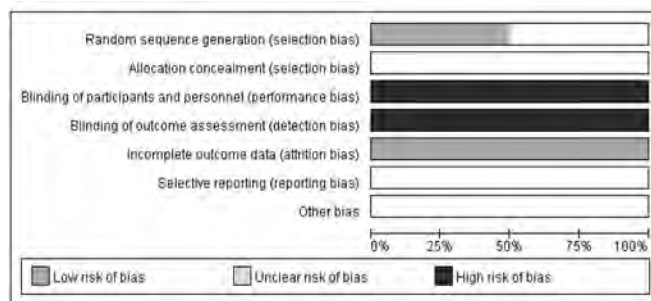


图2 纳入研究的偏倚风险评估

治疗的有效性优于单独使用抗菌药物[OR = 4.84, 95% CI(2.20, 10.65), $P < 0.0001$]. 详见图3。

退热时间:4篇文献均比较了两组的退热时间,结果见表2。可见,治疗组的退热时间均短于对照组,表明蟾酥注射液对于缓解细菌感染性疾病引起的发热症状、缩短退热时间有一定效果。

肺部罗音消失时间:3篇文献^[8-9,11]比较了两组治疗细菌感染性疾病的肺部罗音消失时间,详见表2。可见,3个RCT治疗组的肺部罗音消失时间均短于对照组,表明蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病引起的肺部罗音症状有一定疗效,有利于缩短肺部罗音消失时间。

0%, $df = 3$ ($P = 0.84$)], 选用固定效应模型,其Meta分析。结果显示,蟾酥注射液在细菌感染时联合抗菌药物

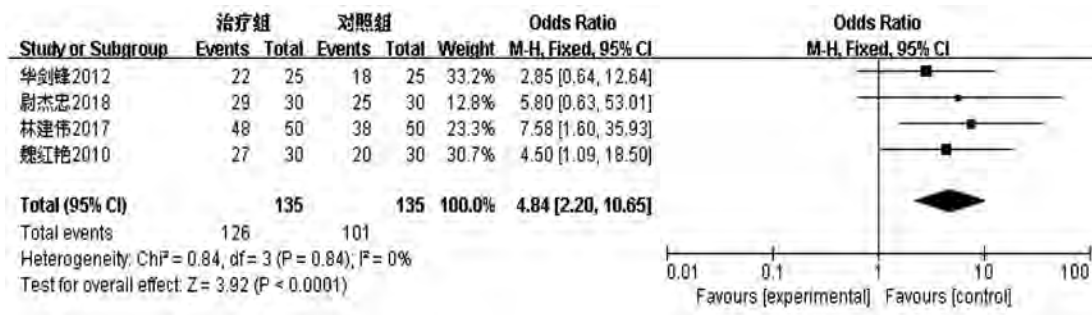


图3 两组患者总有效率的Meta分析森林图

表2 两组患者临床治疗指标比较

纳入文献	样本量 (治疗组/对照组,例)	退热时间($\bar{X} \pm s$,d)		肺部罗音消失时间($\bar{X} \pm s$,d)		咳嗽消退时间($\bar{X} \pm s$,d)		细菌感染性疾病症状缓解时间($\bar{X} \pm s$,d)	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
华剑峰 2012 ^[8]	25/25	1.24 ± 0.26	5.64 ± 3.17	2.34 ± 3.15	4.68 ± 4.11	1.68 ± 2.29	5.32 ± 1.47		
魏红艳 2010 ^[9]	30/30	5 ± 4	10 ± 3	12 ± 4	19 ± 4			7 ± 3	14 ± 4
尉杰忠 2018 ^[10]	50/50	5.67 ± 2.16	7 ± 1.41					5.17 ± 1.72	7.50 ± 1.87
林建伟 2017 ^[11]	30/30	1.16 ± 0.28	3.64 ± 0.25	3.26 ± 0.28	6.37 ± 1.17	3.62 ± 0.95	5.53 ± 1.16		

咳嗽及感染性疾病症状缓解时间:2 篇文献^[8,11]提及咳嗽症状消失时间,2 篇文献^[9,10]提及细菌感染性疾病症状缓解时间,由于提及的研究样本量均少于3个,均未进行 Meta 分析。研究结果见表2,表明蟾酥注射液对于缓解细菌感染性疾病造成的咳嗽咳痰、化脓等症状有一定疗效,可缩短病程。

2.4 安全性评价

仅1 篇文献^[11]报道了蟾酥注射液的不良反应发生情况,未见明显恶心、呕吐等不良反应发生,且肝肾功能无异常。

3 讨论

现代药理学研究证实,蟾酥有强心、升压、抗休克、抑制血小板聚集、呼吸兴奋、抗炎、局部麻醉、抗病原微生物、抗肿瘤等作用,故临床常将其用于急性、慢性化脓性感染,亦可作为抗肿瘤辅助用药^[12-13]。蟾酥的清热解毒作用常用于治疗感染性疾病^[14-15],对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、变形杆菌及伤寒杆菌等有抑制作用,消退周围炎症,抑制毛细血管的通透性,减少炎性渗出;激活巨噬细胞,提高吞噬能力,直接消灭细菌,提高机体对致病菌的防御能力;通过影响树突状细胞的发育成熟,改善树突状细胞的功能,增强机体免疫功能。本研究中比较了蟾酥注射液联合抗菌药物组和单用抗菌药物组治疗细菌感染性疾病的总有效率、退热时间、肺部罗音消失时间等。结果表明,蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病有辅助作用,可起到缩短退热、止咳、肺部罗音消失及感染症状缓解时间的作用。

蟾酥为动物毒素,有多种药理活性,也有较大的毒性,其中毒表现主要为上消化道炎症、抽搐和呼吸停止先于心跳停止等^[16-17]。原国家食品药品监督管理总局对蟾酥注射液药品说明书进行了修订^[18],包括警示语应增加以下内容:本品有严重过敏反应病例报告,应在有抢救条件的医疗机构使用,使用者应接受过过敏性休克抢救培训,用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。同时,增加了皮肤潮红、皮疹、心悸、恶心、呕吐等不良反应,且禁用于新生儿及婴幼儿。提示蟾酥注射液作为中药注射剂在用药过程中的安全性问题应引起重视,本研究中拟对蟾酥注射液治疗细菌感染性疾病的安全性进行评价,但纳入评价的4 篇文献,仅1 篇报道了药物相关不良反应,其余3 篇文献均未提及,故针对蟾酥注射液用于治疗细菌感染性疾病的安全性问题,仍需收集更多的试验数据和证据进行研究证明。

本研究中纳入的4 篇文献均为中文文献,纳入文献样本量小,且研究均为国内医院的临床试验,由风险偏

倚评估图可见,纳入文献质量不高,对于研究得出的结论需进行深入研究探索,需开展研究方法更科学、大样本、多中心的临床 RCT,以高质量的文献数据结果作为研究证据,更好地补充和证实蟾酥注射液的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 杨宏静,杨志波,蒲东升. 临床中药抗感染作用机制探讨[J]. 中国中医药,2011,9(8):80-83.
- [2] 王梅芬. 中药抗感染作用简析[J]. 家庭医药,2018,8:226.
- [3] 赵威. 蟾酥清热解毒作用研究进展[J]. 临床军医杂志,2015,43(12):105-107.
- [4] 马宏跃,寇俊萍,余伯阳. 蟾酥抗链球菌感染的活性物质基础研究[J]. 中药药理与临床,2009,25(4):47-49.
- [5] 梁正敏,韦英益,彭健波,等. 蟾酥水提取物体外抗炎作用的试验研究[J]. 黑龙江畜牧兽医,2017(3):28-31.
- [6] 林植云,蓝天,沈子悦,等. 蟾酥的有效成分及药理作用概述[J]. 生物学教学,2018,43(1):4-5.
- [7] 陈瀛澜,郭夫江,卞雪莲,等. 蟾酥干燥炮制前后化学成分和药效学变化考察[J]. 中草药,2018,49(8):1816-1822.
- [8] 华建锋. 蟾酥注射液联合抗生素治疗肺癌化疗后肺部感染分析[J]. 中外医学研究,2012,10(22):40.
- [9] 魏红艳,牛志坤,刘玉芳. 蟾酥注射液联合抗生素治疗肺癌化疗后肺部感染疗效观察[J]. 河北医药,2010,32(23):3334-3335.
- [10] 尉杰忠,王慧卿,李蛟,等. 蟾酥注射液联合抗生素治疗细菌性肝脓肿的临床观察[J]. 中国基层医药,2018,25(3):302-305.
- [11] 林建伟. 蟾酥注射液治疗成人社区获得性肺炎疗效观察[J]. 临床军医杂志,2017,45(4):428-430.
- [12] 寇冠军,秦姿凡,邓雅芳,等. 蟾酥的研究进展[J]. 中草药,2014,45(21):3185-3189.
- [13] YIN PH, LIU X, QIU YY, et al. Anti-tumor activity and apoptosis-regulation mechanisms of bufalin in various cancers: new hope for cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11):5339-5343.
- [14] 孙沛颖,潘一鸣,闫兵. 蟾酥对柠檬色葡萄球菌的抑菌作用[J]. 牡丹江师范学院学报(自然科学版),2015(4):46-48.
- [15] 闫兵,郑险峰. 蟾酥对活体家兔体内大肠杆菌抑制作用研究[J]. 牡丹江师范学院学报(自然科学版),2011(1):11-12.
- [16] 李旻,李华,汪溪洁,等. 蟾酥心脏毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2016,30(5):605-610.
- [17] 梁晓萍,张政,胡坪,等. 蟾酥急性毒性的代谢组学研究[J]. 高等学校化学学报,2011,32(1):38-43.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 关于修订蟾酥注射液说明书的公告(2019年第18号)[EB/OL]. (2019-03-12)[2020-01-15]. www.nmpa.gov.cn/WS04/CLZ115/335751.html.

(收稿日期:2020-02-14)