

引用:周子淇,云洁,何思颖,李宛霖,何玲.热毒宁注射液联合抗生素治疗小儿化脓性扁桃体炎临床疗效的 Meta 分析[J].湖南中医杂志,2022,38(9):137-142.

热毒宁注射液联合抗生素 治疗小儿化脓性扁桃体炎临床疗效的 Meta 分析

周子淇¹,云洁²,何思颖¹,李宛霖¹,何玲¹

(1. 成都中医药大学,四川 成都,610075;2. 成都中医药大学附属医院,四川 成都,610072)

[摘要] 目的:系统评价热毒宁注射液联合抗生素治疗小儿化脓性扁桃体炎的临床疗效。方法:计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据(WANFANG DATA)、PubMed、荷兰医学数据库(EMbase)、The Cochrane Library 等数据库中关于热毒宁注射液联合抗生素治疗小儿化脓性扁桃体炎的随机对照试验(RCT),检索时间为自建库至 2021 年 12 月 25 日,运用 Cochrane 偏倚风险工具对纳入的文献进行评估,并运用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 17 篇文献,1996 例患者。Meta 分析结果显示,热毒宁注射液联合抗生素治疗的总有效率[OR = 5.27,95%CI(3.63,7.66), $P < 0.00001$]、发热消退时间[MD = -0.85,95%CI(-0.91,-0.80), $P < 0.00001$]、脓性分泌物消失时间[MD = -1.04,95%CI(-1.28,-0.79), $P < 0.00001$]和白细胞恢复时间[MD = -1.56,95%CI(-2.23,-0.89), $P < 0.00001$]均明显优于对照组。结论:热毒宁注射液联合抗生素治疗小儿化脓性扁桃体炎疗效佳,不良反应少,值得临床应用。

[关键词] 化脓性扁桃体炎;小儿;热毒宁注射液;抗生素;Meta 分析

[中图分类号] R276.161.8 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.09.035

急性化脓性扁桃体炎是儿科常见的感染性疾病之一,多见于 7~10 岁的儿童,好发于春秋两季,多由病毒性病原体和化脓性链球菌引起,常见的临床表现有咽喉扁桃体肿痛、高热、腺样体肥大等,具有起病急、复发率高等特点^[1]。本病治疗若不及时,容易诱发中耳炎、心肌炎等并发症,影响患儿的生长发育。目前临床上常采用药物治疗和手术治疗。手术治疗以扁桃体切除术最为常见^[2]。青霉素类药物是治疗化脓性扁桃体炎的首选药物,常见药物包括头孢类抗生素、阿莫西林克拉维酸钾、阿奇霉素等^[3-4]。抗生素只能缓解临床症状,不能对扁桃体内存在的细菌进行有效清除,从而导致疗效不佳,病情迁延,形成慢性病灶。

小儿急性化脓性扁桃体炎属于中医学“急乳蛾”范畴,常因卫气不固,受风火之邪而形成,中医治疗包括内治法和外治法^[5]。热毒宁注射液是一种中药制剂,由金银花、栀子、青蒿 3 种中药组成,功能疏风解表、清热解毒,具有良好的抗感染和抗病毒作用。临床研究证实,热毒宁注射液治疗急性扁桃

体炎的疗效确切,能够促进患儿的康复^[6]。本文就热毒宁注射液联合抗生素治疗小儿化脓性扁桃体炎的临床疗效进行 Meta 分析,以期热毒宁注射液在化脓性扁桃体炎患儿中的推广应用提供循证支持。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 1)研究对象:诊断为化脓性扁桃体炎的患儿,年龄<14 岁;2)研究类型:公开发表的临床随机对照试验(RCT),文献语种为中文、英文,不限制文献出版时的状态;3)干预措施:治疗组采用热毒宁注射液联合抗生素治疗,对照组仅用抗生素治疗,2 组的疗程和常规治疗措施一致;4)结局指标:总有效率、发热消退时间、脓性分泌物消失时间、白细胞恢复时间、不良反应。

1.2 排除标准 1)无明确诊断或纳入、排除标准的文献;2)重复发表、资料不完整或无法获得全文的文献;3)研究结局指标不明确的文献。

1.3 检索策略 计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文科

技期刊数据库 (VIP)、万方数据 (WANFANG DATA)、荷兰医学数据库 (Embase)、PubMed、Cochrane Library 等数据库。检索时限为自建库至 2021 年 12 月 25 日。通过主题词+自由词方式进行检索。中文检索式:“热毒宁”or“热毒宁注射液”AND“扁桃体炎”or“扁桃腺炎”or“急性扁桃体炎”or“急性化脓性扁桃体炎”AND“随机对照试验”;英文检索式:“reduning injection”or“reduning”or“R-D-N”AND“tonsillitis”or“amygdalitis”or“suppurative tonsillitis”or“acute tonsillitis”or“eroded tonsillitis”AND“randomized controlled trial”or“randomized”or“controlled trials”。

1.4 文献筛选和资料提取 由 2 名研究者独立并严格按照纳入和排除标准进行文献筛选,对符合要求的文献提取相关资料,内容包含标题、第一作者的名字、见刊年份、样本量、干预措施、干预时间、结局指标等。

1.5 文献质量评价 依据 Cochrane 协作网提供的最新偏倚风险表对文献行质量评估^[7],包括以下 6 个方面:1)随机分配方法是否正确;2)分配方案有无做到隐藏;3)有无盲法;4)结果数据是否具有完整性;5)有无选择性报告研究结果;6)其他偏倚来源。若完全满足以上标准,发生各种偏倚可能性最低,为 A 级;仅部分满足上述评级标准,发生偏倚可能性较低,为 B 级;完全不满足上述质量标准,发生偏倚可能性较高,为 C 级。若结果不一致,则通过内部讨论解决,否则由第 3 位研究者重新评估。

1.6 统计学方法 采用 Cochrane 协作网的 Rev-Man 5.4 软件进行分析,二分类变量资料选择比值比 (OR),连续性变量资料采用均方差 (MD) 或标准均数差 (SMD)。所有统计量计算 95% 可信区间 (CI)。采用 χ^2 检验判断各纳入研究结果间的异质性,若 $P>0.1, I^2 \leq 50%$,采用固定效应模型;若异质性较大,则采用亚组分析来寻找异质性原因。若 $P \leq 0.1, I^2 > 50%$,采用随机效应模型。若无法寻找异质性来源时,采用描述性分析。通过漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献筛选结果 经过筛选,最终纳入文献 17 篇,均为中文文献。(见图 1)

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 17 篇文献^[8-24],共计 1996 例患者,其中治疗组 995 例,对照组 1001 例。纳入文献的基本特征见表 1。

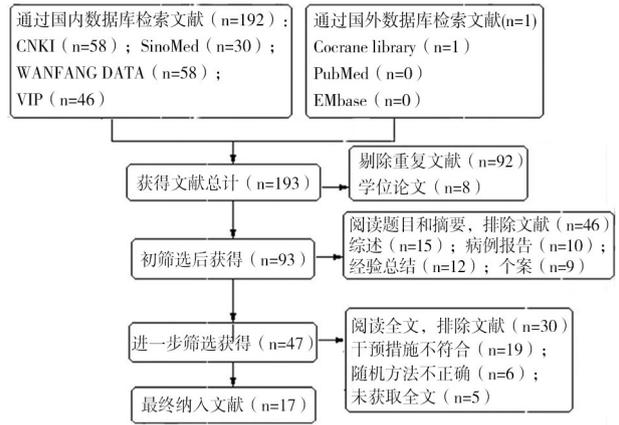


图 1 文献筛选流程图

2.3 文献质量结果 4 篇文献^[16-17,21,24]提到了具体的随机方法,均按随机数字表法分配,其余 13 篇文献^[8-15,18-20,22-23]均提及随机但未说明具体方法;所有文献均未提及盲法及分配隐藏、数据脱落情况;所有研究均不清楚选择性报告。所有文献质量偏低。(见图 2、3)

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 16 篇文献^[8-18,20-24]报道了总有效率。异质性检验表明,纳入文献的同质性较高($P=0.85, I^2=0%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示, $OR = 5.27, 95\% CI (3.63, 7.66), P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。(见图 4)

2.4.2 发热消退时间 12 篇文献^[8,11,13-19,22-24]报道了发热消退时间。异质性检验表明,各研究结果存在异质性($P < 0.00001, I^2 = 97%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, $MD = -0.85, 95\% CI (-0.91, -0.80), P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。为排除异质性影响,本研究根据治疗组干预措施的不同采用亚组分析。3 篇文献^[8,15-16]不存在异质性差异($P=0.41, I^2=0%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示, $MD = -1.55, 95\% CI (-1.75, -1.35), P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。5 篇文献^[11,13,18,22,24]不存在异质性差异($P=0.97, I^2=0%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果提示, $MD = -0.96, 95\% CI (-1.10, -0.83), P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。4 篇文献^[14,17,19,23]异质性较大($P < 0.00001, I^2 = 99%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果提示, $MD = -0.77, 95\% CI (-0.83, -0.71), P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。(见图 5)

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量(例) (T/C)	干预措施		疗程 (d)	结局 指标
		T	C		
丁佳锋 2010 ^[8]	50/50	头孢呋辛+热毒宁注射液	头孢呋辛	4-8	①②④
吴俊健 2012 ^[9]	35/35	头孢孟多酯+热毒宁注射液	头孢孟多酯	3	①③
曾君 2012 ^[10]	92/92	美洛西林舒巴坦钠+布洛芬口服液+热毒宁注射液	美洛西林舒巴坦钠+布洛芬口服液	5	①
周双丽 2013 ^[11]	112/118	青霉素+布洛芬口服液+热毒宁注射液	青霉素+布洛芬口服液	3	①②③⑤
王焱 2014 ^[12]	125/125	美洛西林舒巴坦钠+布洛芬口服液+热毒宁注射液	美洛西林舒巴坦钠+布洛芬口服液	5	①
葛丽翰 2015 ^[13]	53/53	青霉素+布洛芬口服液+2%碘甘油+热毒宁注射液	青霉素+布洛芬口服液+2%碘甘油	3-6	①②③④⑤
王颖 2015 ^[14]	64/64	阿奇霉素+热毒宁注射液	阿奇霉素	5	①②③
任琳莉 2016 ^[15]	45/45	头孢呋辛+热毒宁注射液	头孢呋辛	5	①②③④
张文春 2016 ^[16]	50/50	阿莫西林克拉维酸钾+热毒宁注射液	阿莫西林克拉维酸钾	7	①②③⑤
米尔班祖农 2016 ^[17]	39/39	阿奇霉素+热毒宁注射液	阿奇霉素	5	①②③
吴彪 2017 ^[18]	48/48	头孢硫脒+热毒宁注射液	头孢硫脒	6	①②③⑤
徐娟 2017 ^[19]	50/50	青霉素或阿莫西林或头孢他啶+热毒宁注射液	青霉素或阿莫西林或头孢他啶	5-7	②③
杨帆 2017 ^[20]	46/46	头孢呋辛+布洛芬口服液+蒲地蓝口服液+热毒宁注射液	头孢呋辛+布洛芬口服液+蒲地蓝口服液	3	①
袁飞 2018 ^[21]	41/41	头孢硫脒+热毒宁注射液	头孢硫脒	5	①⑤
别佃昆 2018 ^[22]	28/28	青霉素+布洛芬口服液+热毒宁注射液	青霉素+布洛芬口服液	5	①②④
陈元静 2020 ^[23]	54/54	头孢呋辛+热毒宁注射液	头孢呋辛	5	①②③
邱磊 2019 ^[24]	63/63	青霉素+布洛芬口服液+2%碘甘油	青霉素+布洛芬口服液+2%碘甘油+热毒宁注射液	3	①②③⑤

注:T—治疗组;C—对照组;①—总有效率;②—发热消退时间;③—脓性分泌物消失时间;④—白细胞恢复时间;⑤—不良反应。

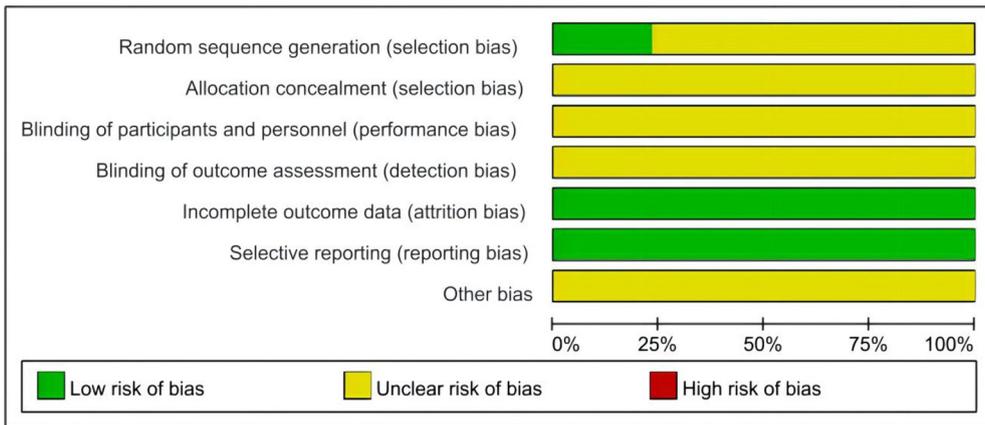


图 2 偏倚风险比例图

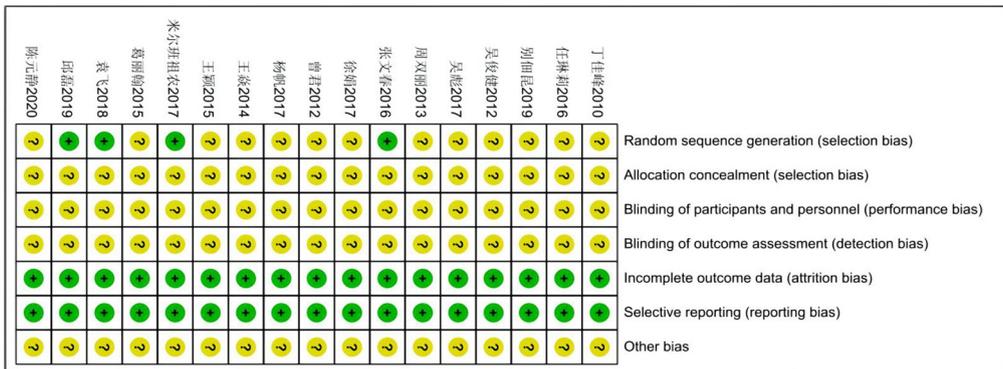


图 3 偏倚风险总结图

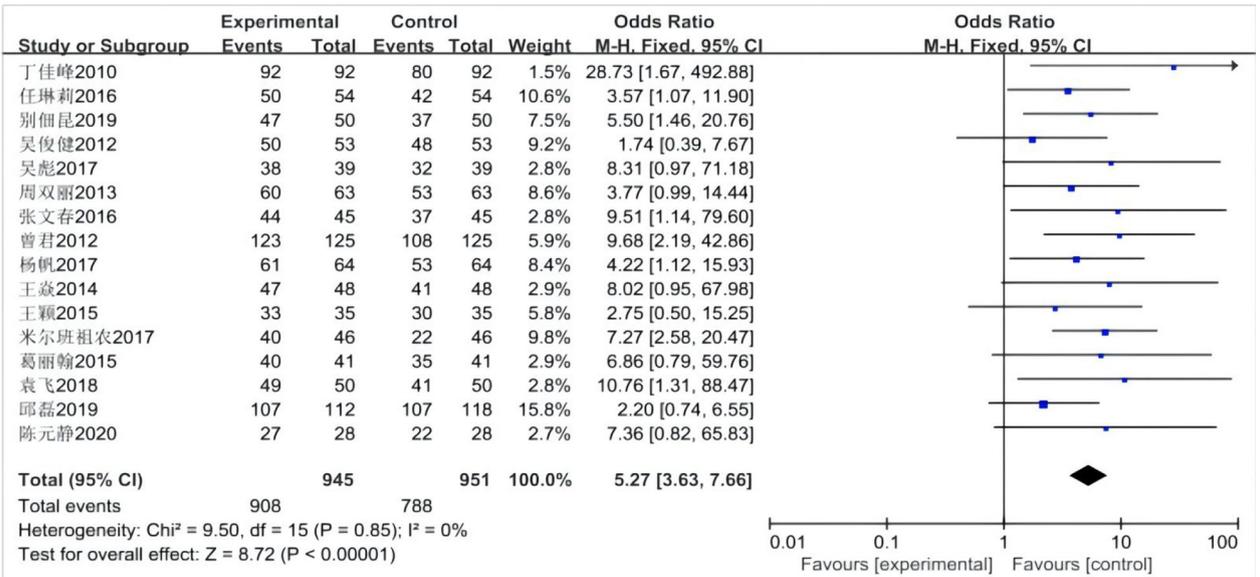


图4 总有效率森林图

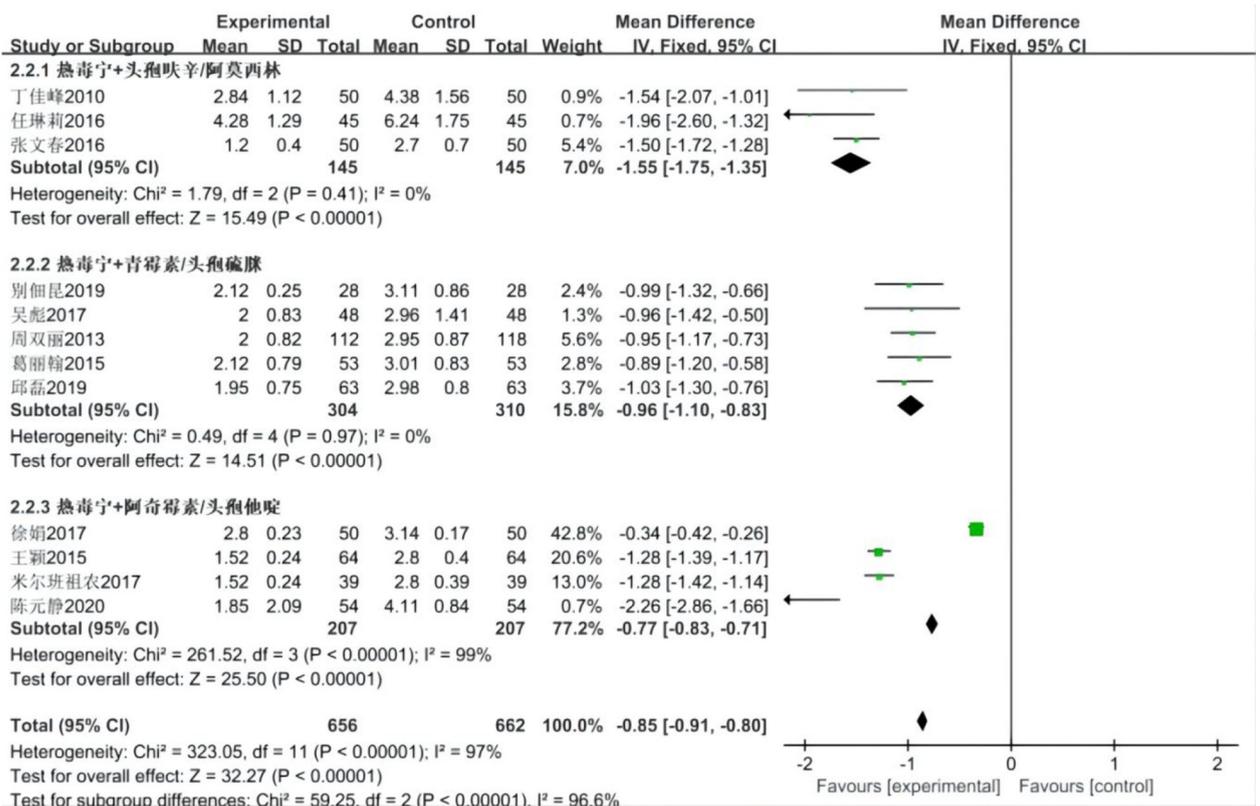


图5 发热消退时间比较的森林图

2.4.3 脓性分泌物消失时间 11 篇文章^[9,11,13-19,23-24]报道了脓性分泌物消失时间。异质性检验表明,各研究结果存在异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 96%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果提示, MD = -1.04, 95% CI (-1.28, -0.79), $P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。(见图 6)

2.4.4 白细胞恢复时间 4 篇文章^[8,13,15,22]报道了白细胞恢复时间。异质性检验表明,研究结果存在异质性 ($P < 0.0001$, $I^2 = 87%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果提示, MD = -1.56, 95% CI (-2.23, -0.89), $P < 0.00001$, 2 组比较,差异有统计学意义。(见图 7)

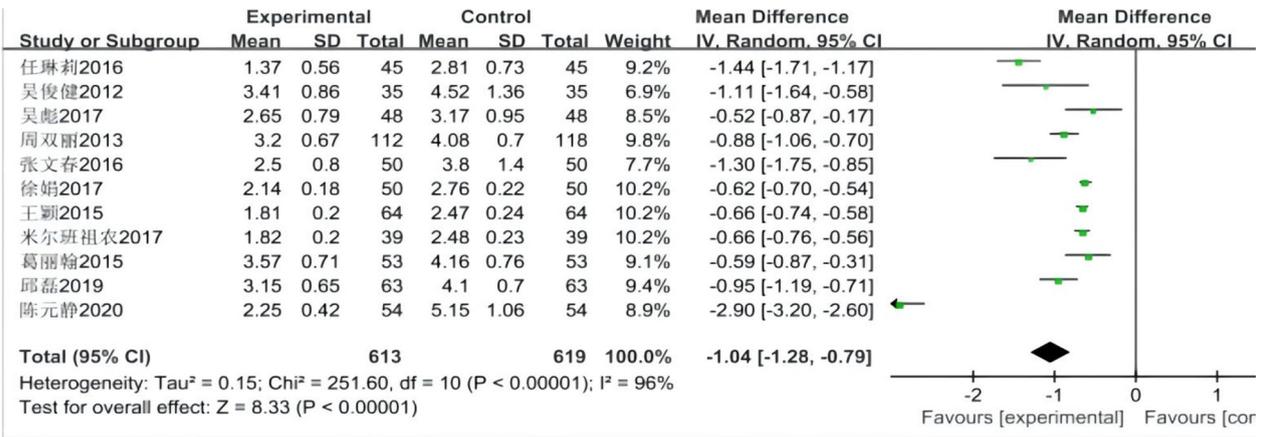


图6 脓性分泌物消失时间比较的森林图

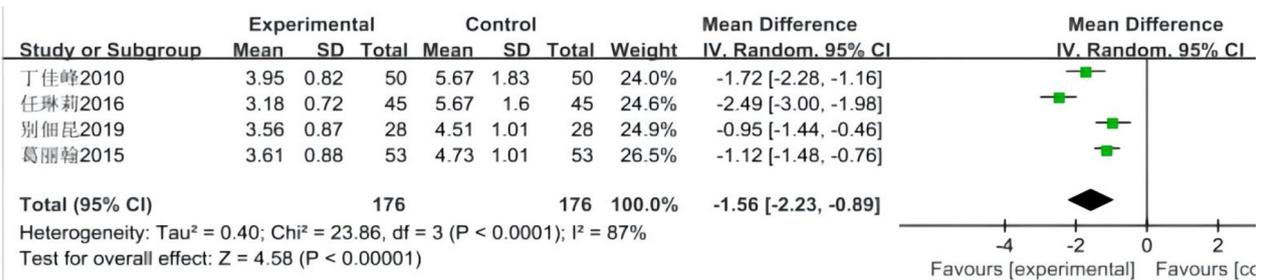


图7 白细胞恢复时间比较的森林图

2.4.5 不良反应 6 篇文献^[11,13,16,18,21,24]报道了不良反应发生情况,其中周双丽等^[11]的研究中,对照组出现恶心 4 例;治疗组出现上腹不适和恶心 3 例。葛丽翰等^[13]的研究中,对照组出现恶心 3 例;治疗组出现恶心、上腹不适 2 例。张文春^[16]的研究中,对照组出现恶心呕吐 1 例,治疗组出现恶心呕吐 2 例,2 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。吴彪^[18]的研究中,治疗组出现轻度腹泻 2 例。袁飞等^[21]的研究中,对照组出现轻度腹泻 1 例,皮疹 1 例,发生率为 4.88%;治疗组出现轻度腹泻 1 例,发生率为 2.44%,2 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。邱磊^[24]的研究中,对照组出现恶心 2 例,总发生率为 3.17%;治疗组出现上腹不适 1 例,恶心 2 例,总发生率为 4.76%,2 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4.6 发表偏倚分析 以总有效率为指标绘制漏斗图,结果显示,所有文献均在漏斗图内,大致对称分布于中线两侧偏上位置,仅 1 篇文献位于漏斗图右下方,可能与文献质量较差有关,提示可能存在发表偏倚(见图 8)。发热消退时间为指标绘制漏斗图,根据结果显示基本对称,提示不存在明显发表偏倚。(见图 9)

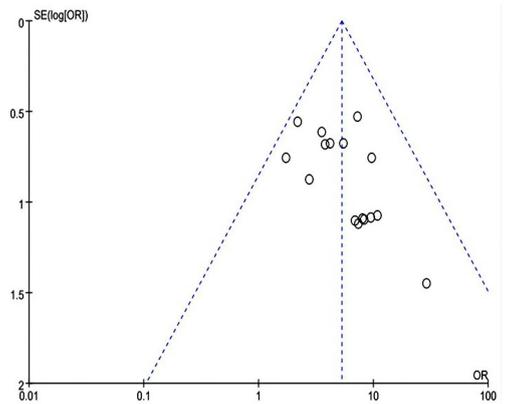


图8 总有效率的发表偏倚漏斗图

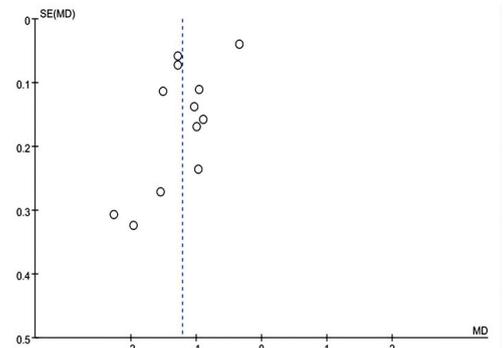


图9 发热消退时间的发表偏倚漏斗图

3 讨 论

《医宗金鉴》载：“乳蛾肺经风火成，双轻单重喉旁生。”历代医家认为小儿化脓性扁桃体的病机多为外感风热、肺胃热盛和肺肾阴虚。由于小儿体内肺胃热盛，热毒上乘，瘀滞于咽喉，致使经络痹阻，加之小儿脏腑娇嫩，极易受风寒湿邪侵袭，或邪热伤阴，虚火上乘。喉为肺胃的门户，风热湿邪易从口鼻等处入侵，咽喉则首当其冲，致肌膜生腐，而成化脓性扁桃体炎。中医治疗主要以清热解毒、散热消结、利咽消肿为主，又因小儿属稚阴稚阳之体，临床上常以益气滋阴、凉血化瘀为主要治疗原则。研究表明，喜炎平、痰热清、蒲地蓝等中药注射液辅助治疗小儿急性化脓性扁桃体炎具有明显的疗效。其中热毒宁注射液的主要作用机制为减少炎性介质的释放和生成^[25]。

本 Meta 分析结果表明，热毒宁注射液联合抗生素治疗小儿化脓性扁桃体炎的总有效率高于单用抗生素治疗，在缩短发热消退时间、脓性分泌物消失时间和白细胞恢复时间方面也具有优势；在不良反应方面，除文献[18,24]中治疗组不良反应发生率较对照组高，其余文献中治疗组均低于对照组。

本研究尚存在一定的局限性：1) 纳入的文献均为中文文献，可能与中医药治疗在国外的研究较少有关；2) 纳入的文献质量较低，均未提及盲法和分配隐藏，有 13 篇文献仅提到随机化分组，未说明随机化分组的具体方式，在研究设计上不够严谨；3) 涉及随访的文献较少，关于不良反应的报道较少。因此由于纳入文献质量的限制，所得结论的可靠性有待更高质量的 RCT 来验证，且今后的研究可以加大样本量，在研究设计上更加严谨，详细记录脱落、失访的病例，以减少偏倚，提供更可靠的循证医学证据。

参考文献

[1] 赵保玲,王小艳,王青梅,等. 蒲地蓝消炎口服液联合罗红霉素治疗小儿急性化脓性扁桃体炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 1981-1984.

[2] 贾利平. 复方芩兰口服液治疗小儿急性扁桃体炎的效果研究[J]. 中国医学文摘:耳鼻咽喉科学, 2021, 36(6): 89-91.

[3] SIDELL D, SHAPIRO NL. Acute tonsillitis[J]. Infectious Disorders Drug Targets, 2012, 12(4): 271-276.

[4] MUNCK H, JRGENSEN AW, KLUG TE. Antibiotics for recurrent a-

cute pharyngo-tonsillitis; Systematic review [J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018, 37(7): 1221-1230.

[5] 陆川勇. 小儿化脓性扁桃体的治疗研究进展[J]. 智慧健康, 2020, 6(22): 38-40.

[6] 冯宏达, 吴亚红. 热毒宁注射液治疗小儿呼吸道感染的效果[J]. 中国误诊学杂志, 2021, 16(5): 420-421.

[7] HIGGINS JPT, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ; British Medical Journal JF, 2011, 343(7829): 889-893.

[8] 丁佳锋, 罗玲玲. 热毒宁佐治小儿化脓性扁桃体炎疗效观察[J]. 中医药学报, 2010, 38(6): 51-52.

[9] 吴俊健. 热毒宁注射液联合头孢孟多酯治疗儿童急性化脓性扁桃体炎的疗效观察[J]. 医药前沿, 2012, 2(18): 180-181.

[10] 曾君. 热毒宁注射液联合美洛西林舒巴坦钠治疗急性化脓性扁桃体炎 92 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 291.

[11] 周双丽, 白明伟. 热毒宁佐治儿童化脓性扁桃体炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(20): 69.

[12] 王焱. 美洛西林舒巴坦钠联合热毒宁治疗急性化脓性扁桃体炎 125 例临床观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(18): 114-115.

[13] 葛雨翰, 吴新梅. 热毒宁注射液佐治小儿脓性扁桃体炎的临床分析[J]. 医学信息, 2015(24): 334-335.

[14] 王颖, 路广秀. 热毒宁联合阿奇霉素治疗小儿化脓性扁桃体炎 128 例临床观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(23): 74-76.

[15] 任琳莉. 探讨热毒宁注射液联合头孢呋辛治疗小儿化脓性扁桃体炎的疗效[J]. 临床研究, 2016, 24(6): 106-107.

[16] 张文春. 热毒宁联合阿莫西林克拉维酸钾治疗化脓性扁桃体炎 100 例疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(2): 36-38.

[17] 米尔班祖农. 热毒宁注射液联合阿奇霉素治疗小儿化脓性扁桃体炎的疗效分析[J]. 中国保健营养, 2016, 26(31): 295.

[18] 吴彪. 热毒宁注射液治疗儿童急性化脓性扁桃体炎的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2017, 29(8): 41-42.

[19] 徐娟, 徐祖龙, 张亚明, 等. 热毒宁注射液佐治儿童急性化脓性扁桃体炎的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(23): 1747-1748.

[20] 杨帆. 热毒宁注射液辅助治疗小儿急性化脓性扁桃腺炎 92 例疗效观察[J]. 特别健康, 2017(21): 230.

[21] 袁飞, 侯江红. 热毒宁联合头孢硫脒治疗儿童急性化脓性扁桃体炎临床疗效观察[J]. 健康大视野, 2018(16): 89.

[22] 别佃昆. 热毒宁佐治小儿化脓性扁桃体炎疗效观察[J]. 中外女性健康研究, 2018(5): 11, 24.

[23] 陈元静. 热毒宁联合头孢呋辛在急性化脓性扁桃体炎治疗[J]. 饮食保健, 2020, 7(13): 80.

[24] 邱磊. 热毒宁佐治小儿化脓性扁桃体炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(10): 203-204.

[25] 周军, 金来润, 陶梦君, 等. 中药注射液辅助治疗小儿化脓性扁桃体炎的网状 Meta 分析[J]. 中成药, 2020, 42(3): 648-656.