

连花清瘟制剂治疗病毒性疾病的 Meta 分析再评价

李维峰^{1,2}, 胡婵婵¹, 丁雅荔^{1,2}, 袁斌^{1*}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210023; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210023)

[摘要] 为了对连花清瘟制剂治疗流行性感冒、新型冠状病毒肺炎、手足口病等病毒性疾病的 Meta 分析再评价,得到更高等级的循证证据,检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国临床试验注册中心、PubMed、EMbase、Web of Science、Cochrane Library 等数据库,收集连花清瘟制剂治疗病毒感染性疾病的 Meta 分析,检索时间均为建库至 2022 年 4 月 1 日。根据纳入、排除标准筛选及提取文献内容后,使用 AMSTAR2 量表评价纳入的 Meta 分析质量,使用 GRADE 系统评价各结局指标质量,并汇总连花清瘟制剂治疗病毒感染性疾病的疗效及安全性。在最终纳入的 13 篇 Meta 分析中,3 篇 AMSTAR2 评分为低级,10 篇为极低级。共得到 75 个结局指标,涉及流行性感冒、新型冠状病毒肺炎、手足口病,GRADE 评分结果为高级证据 5 个(6.7%),中级证据 18 个(24.0%),低级证据 25 个(33.3%),极低级证据 27 个(36.0%)。结果显示,①在治疗流行性感冒方面,临床疗效显愈率连花清瘟制剂优于其他中成药和利巴韦林,而与奥司他韦差异无统计学意义;改善临床症状指标连花清瘟制剂优于其他中成药、奥司他韦与利巴韦林;病毒核酸转阴时间与转阴率连花清瘟制剂与奥司他韦或中西医抗流感常规治疗差异无统计学意义。②在治疗新型冠状病毒肺炎方面,连花清瘟制剂联合或不联合常规治疗在总有效率、主要症状消退率、次要症状消退率及主要症状消退时间均优于常规治疗,并在改善发热好转率、发热持续时间、发热消退时间、咳嗽消退率、咳嗽消退时间、乏力消退率、乏力消退时间、肌痛消退率、咯痰消退率、胸闷消退率等优于常规治疗;而在咽痛消退率、恶心消退率、腹泻消退率、食欲下降消退率、头痛消退率、呼吸困难消退率、气短消退率等方面,连花清瘟制剂与常规治疗差异无统计学意义;在胸部 CT 改善率、临床转重症率、治愈时间及住院时间方面,连花清瘟单用或联合常规治疗均优于常规治疗。③在治疗手足口病方面,连花清瘟颗粒在总有效率、平均退热时间、疱疹消退时间及病毒核酸转阴时间优于常规治疗。④安全性方面,连花清瘟制剂组不良反应发生率较低且均为轻症,可随停药痊愈。现有证据表明,连花清瘟制剂能减轻流行性感冒、新型冠状病毒肺炎及手足口病患者的临床症状,缩短住院时间并改善胸部 CT 指标,在治疗病毒感染性疾病时有一定疗效,并且安全性佳。但由于原始研究的质量偏低,仍需开展更多高质量的临床试验支持以上结论。

[关键词] 连花清瘟制剂; 病毒感染; 流行性感冒; 新型冠状病毒肺炎; 手足口病; Meta 分析再评价

Overview of Meta-analysis of Lianhua Qingwen preparations in treatment of viral diseases

LI Wei-feng^{1,2}, HU Chan-chan¹, DING Ya-li^{1,2}, YUAN Bin^{1*}

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] This study aims to obtain higher-level evidence by overviewing the Meta-analysis of Lianhua Qingwen preparations in the treatment of viral diseases including influenza, coronavirus disease 2019 (COVID-19), and hand, foot and mouth disease (HFMD). CNKI, Wanfang, VIP, China Clinical Trial Registry (ChiCTR), PubMed, EMbase, Web of Science, and Cochrane Library were searched for the Meta-analysis about the treatment of viral diseases with Lianhua Qingwen preparations from the database establishment to April 1, 2022. After literature screening and data extraction, AMSTAR2 and the grading of recommendations assessment,

[收稿日期] 2022-04-09

[基金项目] 中医药循证能力建设项目(2019XZZX-ek003)

[通信作者] *袁斌,博士,教授,主任中医师,研究方向为儿童呼吸系统疾病,E-mail:yuanbin68358@163.com

[作者简介] 李维峰,博士研究生,E-mail:291923742@qq.com

development and evaluations (GRADE) system were used to assess the methodological quality and evidence quality, respectively, and then the efficacy and safety outcomes of Lianhua Qingwen preparations in the treatment of viral diseases were summarized. Thirteen Meta-analysis were finally included, three of which were rated as low grade by AMSTAR2 and ten as very low grade. A total of 75 outcome indicators were obtained, involving influenza, COVID-19, and HFMD. According to the GRADE scoring results, the 75 outcome indicators included 5 (6.7%) high-level indicators, 18 (24.0%) mediate-level indicators, 25 (33.3%) low-level evidence indicators, and 27 (36.0%) very low-level indicators. ①In the treatment of influenza, Lianhua Qingwen preparations exhibited better clinical efficacy than other Chinese patent medicines and Ribavirin and had similar clinical efficacy compared with Oseltamivir. Lianhua Qingwen preparations were superior to other Chinese patent medicines, Oseltamivir, and Ribavirin in alleviating clinical symptoms. They showed no significant differences from Oseltamivir or conventional anti-influenza treatment in terms of the time to and rate of negative result of viral nucleic acid test. ②In the treatment of COVID-19, Lianhua Qingwen preparation alone or combined with conventional treatment was superior to conventional treatment in terms of total effective rate, main symptom subsidence rate and time, fever clearance rate, duration of fever, time to fever clearance, cough subsidence rate, time to cough subsidence, fatigue subsidence rate, time to fatigue subsidence, myalgia subsidence rate, expectoration subsidence rate, chest tightness subsidence rate, etc. Lianhua Qingwen preparations no difference from conventional treatment in terms of subsiding sore throat, nausea, diarrhea, loss of appetite, headache, and dyspnea. In terms of chest CT improvement rate, rate of progression to severe case, cure time, and hospitalization time, Lianhua Qingwen alone or in combination with conventional treatment was superior to conventional treatment. ③In the treatment of HFMD, Lianhua Qingwen Granules was superior to conventional treatment in terms of total effective rate, average fever clearance time, time to herpes subsidence, and time to negative result of viral nucleic acid test. ④In terms of safety, Lianhua Qingwen preparations led to low incidence of adverse reactions, all of which were mild and disappeared after drug withdrawal. The available evidence suggests that in the treatment of influenza, COVID-19, and HFMD, Lianhua Qingwen preparations can relieve the clinical symptoms, shorten the hospitalization time, and improve the chest CT. They have therapeutic effect and good safety in the treatment of viral diseases. However, due to the low quality of available studies, more high-quality clinical trials are needed to support the above conclusions.

[**Key words**] Lianhua Qingwen preparations; virus infection; influenza; coronavirus disease 2019 (COVID-19); hand, foot and mouth disease (HFMD); overview of Meta-analysis

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220510.501

病毒感染是儿童健康与生命安全最主要的威胁之一,是引起婴幼儿细支气管炎、肺炎、腹泻的主要原因^[1-3];同时病毒感染与包括哮喘在内的急性喘息性疾病有相关性,能够诱发或加重原发疾病^[1]。仅病毒性肺炎,每年即可造成约1亿儿童患病^[2],是21世纪前15年5岁以下儿童死亡的最主要原因^[2],是患儿家庭与社会的沉重负担。

连花清瘟方化裁自中医经典方剂麻杏石甘汤与银翘散,药物组成为连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草^[3],具有清瘟解毒、宣肺泄热的功效,目前临床上有片剂、颗粒、胶囊等剂型^[4],被广泛用于流行性感、社区获得性肺炎、新型冠状病毒肺炎(以下简称“新冠肺炎”)等疾病的治疗^[5]。

近年来研究者们开展了大量连花清瘟制剂治疗病毒性感染性疾病的临床试验,主要集中在治疗流行性感、新冠肺炎和手足口病等领域,也有较多的评

价连花清瘟制剂疗效的Meta分析/系统评价发表,但这些Meta分析/系统评价在纳入的原始文献、研究方法、结局指标上存在差异,得到的结论也不全相同。本文通过研究目前发表的连花清瘟制剂治疗病毒性感染性疾病的Meta分析的方法学及结局指标证据质量,对已有的Meta分析再评价,旨在为连花清瘟制剂的临床应用提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入有关连花清瘟制剂治疗病毒性感染性疾病的Meta分析,纳入文献所包含的原始研究为随机对照试验(RCT)、半随机对照试验(q-RCT)与非随机干预性研究(NRSI)。语种为中文或英文。研究对象确诊为病毒感染的患者,性别、种族不限,年龄>18岁。病毒感染的证据包括病毒核酸或抗体检测阳性。流行性感诊断标准参考《流行性感诊断与治疗指南(2011年)》^[6],新冠肺炎诊断标准参考

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》^[7-8],手足口病诊断标准参考《手足口病诊疗指南(2010年)》^[9]。试验组干预措施为中药连花清瘟制剂,包括连花清瘟汤剂与连花清瘟胶囊、连花清瘟颗粒,联合或不联合西医常规治疗。对照组干预措施为中医药常规治疗,西医抗病毒、对症及生命支持治疗。结局指标包括并不限于临床疗效显愈率、临床症状消退时间、临床症状消失率、轻症转重症率、病毒核酸转阴时间、胸部 CT 好转率、住院时间等。

排除会议报告;不能获取原始研究具体数据的文献;仅有研究计划而尚未实施的文献;未明确病毒感染证据或未明确原始研究类型的文献;未包含主要结局指标的文献。

1.2 检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国临床试验注册中心、PubMed、EMbase、Web of Science、Cochrane Library 等数据库,中文检索词包括连花清瘟、病毒、系统评价、Meta 分析等。英文检索词包括 Lianhua Qingwen、viral infection、systematic review、Meta-analysis 等。检索采用主题词与自由词结合的方式,检索时间均从建库至 2022 年 4 月 1 日。因为连花清瘟制剂的含义广泛,为了确保没有符合纳入条件的文献被遗漏,采用连花清瘟胶囊、连花清瘟颗粒、Lian-Hua Qing-Wen、LHQW 等进行补充搜索。以在 CNKI 的检索式为例:SU=(连花清瘟+连花清瘟胶囊+连花清瘟颗粒)*(Meta 分析+系统评价+循证+病毒+流行性感冒+手足口病+疱疹+新冠肺炎)。

1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧则由 2 名研究者讨论解决或由第 3 名研究者协助解决。通过阅读文献标题与摘要,初步筛选文献,阅读全文后确定纳入的研究,并制作文献内容提取表,提取第一作者、发表时间、研究疾病、纳入文献量、样本量、干预措施、结局指标、治疗评价工具等信息。

1.4 评价方法

使用 AMSTAR2 (a measure tool to assess systematic reviews 2) 量表评价纳入 Meta 分析的质量^[10]。AMSTAR2 量表由 16 个条目组成,根据是否满足条目规定内容评价为“是”或“否”,部分条目也可评价为“部分是”。具体条目如下:①研究问题和

纳入标准是否包括 PICO 各要素? ②是否报告系统评价研究方法在实施前就已确定,是否报告与计划书不一致的情况? ③是否解释了选择系统评价纳入研究设计类型的原因? ④是否使用了全面的文献检索策略? ⑤是否由 2 人独立完成文献筛选? ⑥是否由 2 人独立完成数据提取? ⑦是否提供了排除文献的清单及排除理由? ⑧是否足够详细地描述了纳入研究的基本特征? ⑨是否使用合理工具评估纳入研究文献的偏倚风险? ⑩是否报告了系统评价纳入研究的资金来源? ⑪如进行了 Meta 分析,是否使用适当的统计方法进行结果合并分析? ⑫如果进行了 Meta 分析,是否考虑了纳入研究的偏倚风险对 Meta 分析或其他证据整合的潜在影响? ⑬在解释/讨论系统评价结果时,是否考虑了纳入研究的偏倚风险? ⑭对系统评价结果中异质性是否给予满意的解释或讨论? ⑮如果进行定量合成,是否充分调查了发表偏倚,并讨论了其对研究结果的可能影响? ⑯是否报告了任何潜在的利益冲突,包括开展系统评价所接受的任何资助? 在 16 个条目中,第 2、4、7、9、11、13、15 为关键条目,其余为非关键条目。若纳入的文献无或仅有 1 个非关键条目为“否”,评为高质量;若超过 1 个非关键条目为“否”,评价为中等质量;若有 1 个关键条目不符合,评价为低质量;若超过 1 个关键条目不符合,评价为极低质量。

使用 GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation) 系统对纳入文献的各项结局指标进行质量评价。该系统将经过 Meta 分析后得到的证据分为高级、中级、低级与极低级。原始研究为 RCT,或为质量升高 2 级的观察性研究得到的是高级证据;质量降低 1 级的 RCT 研究,或质量升高 1 级的观察性研究得到的是中级证据;质量降低 2 级的 RCT,或观察性研究得到的是低级证据;质量降低 3 级的 RCT,或质量降低 1 级的观察性研究、病例观察、个案报道得到的是极低级证据。证据降级标准有 5 项:原始研究局限性大(本研究根据原始文献的质量评价结果判断局限性)、得到结果的不一致或异质性高(本研究中 $I^2 > 50%$ 即认为异质性高)、间接比较、结果不准确(本研究中纳入患者少于 100 例或可信区间过宽即认为结果不准确)、存在发表偏倚。证据升级标准有 3 项:效应值很大、有剂量-效应关系、负偏倚(试验中存在的偏倚不是夸大,而可能低估效应)。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索共获得文献 573 篇,阅读全文后最终纳入 13 篇,文献筛选流程及结果见图 1。

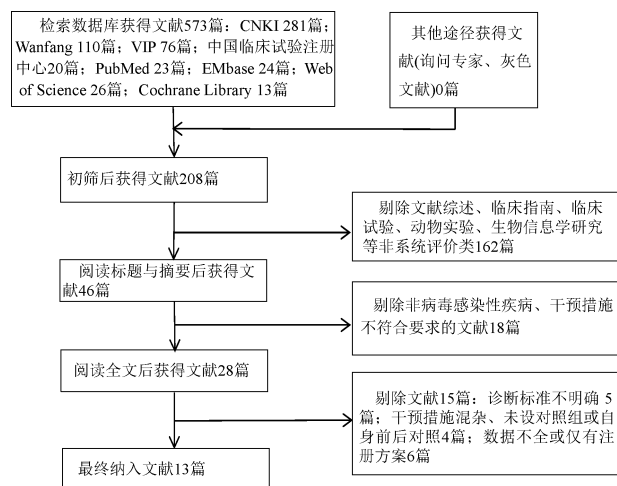


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 文献基本特征

纳入的 13 篇文献包含 10 篇中文、3 篇英文,均为 Meta 分析,发表时间在 2012—2021 年。纳入的文献中 6 篇研究疾病为流行性感冒、6 篇为新冠肺炎、1 篇为手足口病。13 篇文献共纳入原始研究 112 项,总样本量 14 839 例,其中 9 篇仅纳入 RCT, 1 篇纳入了 RCT 或 q-RCT, 2 篇纳入了 RCT 与 NRSI, 1 篇仅纳入 NRSI。干预措施方面,试验组使用了连花清瘟汤剂、连花清瘟胶囊与连花清瘟颗粒等;对照组使用了抗病毒、抗感染、对症治疗、生命支持治疗及中成药等。文献质量评价方面,10 篇文献使用 Cochrane 质量评价工具^[11], 2 篇文献使用 Jadad 评分^[12], 1 篇文献使用自拟质量评价标准。13 篇^[13-25]文献具体特征见表 1。

2.3 AMSTAR2 质量评价

使用 AMSTAR2 量表对纳入文献的质量进行评价,3 篇文献 AMSTAR2 评级为低级, 10 篇文献 AMSTAR2 评级为极低级。具体条目方面,条目 1、3、5、6、11 达标率均为 100%;条目 2 仅有 1 篇文献为“部分是”,其余均为“否”;条目 10 全部文献均为“否”,见表 2。

2.4 文献结局指标 GRADE 质量评价

13 篇文献共获得 75 个结局指标,其中 5 个 GRADE 评分为高级,占 6.7%;18 个 GRADE 评分为中级,占 24.0%;25 个 GRADE 评分为低级,占 33.3%;27 个 GRADE 评分为极低级,占 36.0%(多篇文献报道相同结局指标时,纳入最高评级),见表 3~5。

2.5 结局指标疗效评价

6 篇文献对连花清瘟制剂治疗流行性感冒进行了定量分析,试验组均为连花清瘟胶囊或颗粒;对照组包括羚羊感冒胶囊、苦甘颗粒、强效感冒片等中成药,或者奥司他韦、利巴韦林、氨咖黄敏胶囊等抗病毒及对症治疗。结果显示,临床疗效显愈率连花清瘟制剂优于中成药和利巴韦林,而与奥司他韦比较差异无统计学意义;改善临床症状指标,包括体温疗效显愈率、退热时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、全身酸痛消失时间、咯痰消失时间、头痛消失时间、鼻塞消失时间、乏力消失时间、临床症状改善率方面,尽管不同研究间结果存在差异,但大多数证据表明,连花清瘟制剂优于中成药,或奥司他韦与利巴韦林;病毒核酸转阴时间与转阴率连花清瘟制剂与奥司他韦或中西医抗流感常规治疗差异无统计学意义,见表 3。

6 篇文献对连花清瘟制剂治疗新冠肺炎进行了定量分析,试验组为连花清瘟汤剂、连花清瘟颗粒、连花清瘟胶囊或者连花清瘟制剂联合常规治疗;对照组均为西医常规治疗(抗病毒、抗感染、对症及生命支持治疗)。结果显示,在总有效率、主要症状消退率、次要症状消退率及主要症状消退时间方面,连花清瘟汤剂或连花清瘟联合西医常规均优于西医常规治疗;具体症状方面,连花清瘟制剂联合或不联合常规治疗,在发热好转率、发热持续时间、发热消退时间、咳嗽消退率、咳嗽消退时间、乏力消退率、乏力消退时间、肌痛消退率、咯痰消退率、胸闷消退率等优于常规治疗;而在咽痛消退率、恶心消退率、腹泻消退率、食欲下降消退率、头痛消退率、呼吸困难消退率、气短消退率等方面与常规治疗比较差异无统计学意义。在胸部 CT 改善率、临床转重症率、治愈时间及住院时间方面,连花清瘟制剂单用或联合常规治疗均优于常规治疗,见表 4。

1 篇文献对连花清瘟制剂治疗手足口病进行了定量分析,试验组为连花清瘟颗粒联合西医常规治疗,对照组为西医常规治疗。结果显示,在总有效率、平均退热时间、疱疹消退时间及病毒核酸转阴

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

文献来源	疾病名称	原始研究类型	原始研究数量/项	原始研究样本量	干预措施		质量评价工具	结局指标	主要结论
					T	C			
熊明彪 2021 ^[13]	流行性感冒	RCT	14	1 459	连花清瘟胶囊	奥司他韦	Cochrane 风险评 估工具	①②③	连花清瘟胶囊相较于奥司他韦,在缓解头疼、咳嗽症状方面有优势,在消除咽痛及缓解全身酸痛方面差异无统计学意义,两者在安全性方面差异无统计学意义
卢芬萍 2021 ^[14]	流行性感冒	RCT	19	2 651	连花清瘟胶 囊或颗粒	中成药 ¹⁾ 或西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	①②③	连花清瘟相较于中成药或西 医常 规治 疗在 缓 解 流 行 性 感 冒 症 状 方 面 有 一 定 优 势,且 安 全 可 靠
牛倩倩 2017 ^[15]	流行性感冒	RCT	10	1 525	连花清瘟胶囊	抗病毒及 对症治 疗	Cochrane 风险评 估工具	①②③	相较于奥司他韦、利巴韦林、 氨 咖 黄 敏 胶 囊,连 花 清 瘟 胶 囊 治 疗 流 行 性 感 冒 具 有 一 定 的 疗 效,且 安 全 性 较 高
张瑞新 2014 ^[16]	流行性感冒	RCT	7	607	连花清瘟胶囊	奥司他韦	自拟	②③	相较于奥司他韦,连花清瘟胶 囊在 治 疗 H1N1 型 流 感 症 状 方 面 有 优 势
蔡林利 2012 ^[17]	流行性感冒	RCT	12	2 081	连花清瘟胶囊	中成药 ¹⁾ 或西 医常 规 ²⁾	Jadad 评分	①②③	连花清瘟胶囊与中成药或抗 病 毒 治 疗 相 比,更 能 缓 解 流 感 样 症 状 (退 热、 咳 嗽、 咽 痛、 周 身 酸 痛、 咳 痰、 头 痛)
汤艳莉 2021 ^[18]	新冠肺炎	RCT	5	824	连花清瘟胶 囊或颗粒+西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	①②④⑤	相较于仅采用西 医常 规治 疗,联 合 连 花 清 瘟 在 缓 解 新 冠 肺 炎 症 状 方 面 有 一 定 优 势,且 安 全 性 佳
ZHUANG J Q 2021 ^[19]	新冠肺炎	NRSI	3	245	连花清瘟颗 粒+西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	②⑤	连花清瘟颗粒联合常 规治 疗相 较 于 常 规 治 疗,在 缓 解 新 冠 肺 炎 症 状 与 降 低 轻 症 转 重 症 率 方 面 有 优 势
王淑霞 2020 ^[20]	新冠肺炎	RCT/ NRSI	7	665	连花清瘟胶 囊或颗粒+西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	②④⑤⑥	相比仅开展常 规治 疗,使 用 连 花 清 瘟 辅 助 常 规 治 疗 在 缓 解 新 冠 肺 炎 症 状 与 改 善 肺 部 CT 方 面 有 优 势
FAN Z 2021 ^[21]	新冠肺炎	RCT	5	824	连花清瘟胶 囊或颗粒+西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	①②④⑤	相比于常 规治 疗,常 规 治 疗 联 合 连 花 清 瘟 可 以 提 高 对 轻、 中 度 新 冠 肺 炎 患 者 症 状 的 疗 效,且 不 会 增 加 不 良 反 应
张文斌 2020 ^[22]	新冠肺炎	RCT	5	600	连花清瘟胶 囊或颗粒+西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	①②	相较于常 规治 疗(营 养 支 持、 对 症 治 疗、 抗 病 毒 治 疗、 抗 菌 治 疗), 连 花 清 瘟 颗 粒 或 胶 囊 在 减 轻 新 冠 肺 炎 普 通 型 患 者 症 状 方 面 占 优 势, 且 不 良 反 应 更 少
HU C Y 2020 ^[23]	普通肺炎/新 冠肺炎	RCT/ NRSI	42(7 项关于新 冠肺炎)	3 793 (新冠肺 炎 942)	连花清瘟汤 剂单用或联合 西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Jadad 评分	①②⑤⑥	在普通肺炎或者新冠肺 炎中,相 比 于 常 规 抗 病 毒、 对 症 治 疗,连 花 清 瘟 方 剂 在 控 制 包 括 发 热、 咳 嗽、 疲 劳、 肌 肉 疼 痛 等 症 状 方 面 效 果 更 好, 且 安 全 性 方 面 差 异 无 统 计 学 意 义
李丽 2021 ^[24]	手足口病	RCT/ q-RCT	10	1 461	连花清瘟颗 粒+西 医常 规	西 医常 规 ²⁾	Cochrane 风险评 估工具	①②③	连花清瘟颗粒联合常 规治 疗相 比 于 常 规 治 疗,在 退 热 时 间、 疱 疹 消 退 时 间、 病 毒 核 酸 转 阴 时 间 方 面 有 优 势
王诗恒 2019 ^[25]	病毒性感冒	RCT	8	955	连花清瘟胶囊	中成药 ¹⁾	Cochrane 风险评 估工具	①②	连花清瘟胶囊相较于中 成 药 常 规 治 疗 疗 效 更 好,但 不 良 反 应 发 生 率 较 高

注:T. 试验组;C. 对照组(表 3~5 同)。¹⁾中成药包括羚羊感冒胶囊、苦甘颗粒、强效感冒片;²⁾西
医常
规包
括抗
病
毒、
抗
感
染、
对
症
及
生
命
支
持
治
疗;①临床
疗
效
显
愈
率;②临床
症
状
消
退
率/时
间(临床
症
状
包
括
但
不
限
于
发
热、
咳
嗽、
咽
痛
胸
闷、
呼
吸
困
难、
恶
心、
食
欲
下
降
等);③病
毒
核
酸
转
阴
率/时
间;④胸
部
CT
改
善
率;⑤轻
症
转
重
症
率;⑥平
均
住
院
时
间/治
愈
时
间。

表2 纳入文献的AMSTAR2质量评价

Table 2 AMSTAR2 quality assessment of included articles

文献来源	条目																AMSTAR2 评级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
熊明彪 2021 ^[13]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	是	部分是	否	是	否	否	是	是	是	极低级
卢芬萍 2021 ^[14]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	是	部分是	否	是	否	否	是	是	是	极低级
牛倩倩 2017 ^[15]	是	否	是	是	是	是	部分是	是	部分是	否	是	否	是	是	是	否	低级
张瑞新 2014 ^[16]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	否	否	是	否	否	否	否	否	极低级
蔡林利 2012 ^[17]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	是	否	否	是	否	是	是	否	否	极低级
汤艳莉 2021 ^[18]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	否	是	否	是	极低级
ZHUANG J Q 2021 ^[19]	是	部分是	是	部分是	是	是	是	是	部分是	否	是	是	否	是	否	是	极低级
王淑霞 2020 ^[20]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低级
FAN Z 2021 ^[21]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	否	是	否	是	极低级
张文斌 2020 ^[22]	是	否	是	是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	是	否	是	否	是	极低级
HU C Y 2020 ^[23]	是	否	是	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低级
李丽 2021 ^[24]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	否	否	否	是	是	极低级
王诗恒 2019 ^[25]	是	否	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	否	是	否	否	是	极低级

表3 莲花清瘟制剂治疗流行性感结局指标质量评价

Table 3 Quality evaluation of Lianhua Qingwen preparations in the treatment of influenza

结局指标	干预措施		文献来源	疗程/d	样本量	效应量	是否支持 莲花清瘟 疗效	GRADE 评分
	T	C						
临床疗效显	莲花清瘟胶囊	羚羊感冒胶囊	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	616	RR = 1.32, 95%CI [1.15, 1.52]	是	低级
愈率	莲花清瘟胶囊	苦甘颗粒	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	160	RR = 1.33, 95%CI [1.08, 1.64]	是	极低级
	莲花清瘟胶囊	自拟中药汤剂	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	133	RR = 1.02, 95%CI [0.95, 1.10]	否	极低级
	莲花清瘟胶囊	利巴韦淋	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	277	RR = 1.53, 95%CI [1.24, 1.90]	是	低级
	莲花清瘟胶囊	利巴韦淋	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	194	RR = 1.52, 95%CI [1.15, 2.02]	是	低级
	莲花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	981	RR = 0.95, 95%CI [0.87, 1.03]	否	极低级
	莲花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	145	RR = 0.96, 95%CI [0.77, 1.18]	否	极低级
	莲花清瘟胶囊	氨咖黄敏胶囊	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	145	RR = 1.38, 95%CI [0.98, 1.94]	否	极低级
	莲花清瘟胶囊	抗感冒中成药	王诗恒 2019 ^[25]	-	255	RR = 1.20, 95%CI [1.09, 1.32]	是	低级
	莲花清瘟胶 囊或颗粒	中西医抗流 感常规治疗	卢芬萍 2021 ^[14]	3~7	2 283	OR = 3.18, 95%CI [2.54, 3.97]	是	低级
体温疗效显	莲花清瘟胶囊	氨咖黄敏胶囊	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	445	RR = 1.37, 95%CI [1.19, 1.57]	是	低级
愈率	莲花清瘟胶囊	羚羊感冒胶囊	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	416	RR = 1.31, 95%CI [1.10, 1.55]	是	低级
	莲花清瘟胶囊	苦甘颗粒	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	160	RR = 1.58, 95%CI [1.20, 2.09]	是	极低级
	莲花清瘟胶囊	抗感冒中成药	王诗恒 2019 ^[25]	-	760	RR = 1.13, 95%CI [1.02, 1.24]	是	极低级
退热时间	莲花清瘟胶囊	羚羊感冒颗粒	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	398	WMD = -3.98, 95%CI [-4.81, -3.15]	是	低级
	莲花清瘟胶囊	自拟中药汤剂	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	124	WMD = 5.52, 95%CI [0.32, 10.72]	是	极低级
	莲花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	682	MD = -0.06, 95%CI [-0.23, 0.35]	否	极低级
	莲花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	549	MD = -3.47, 95%CI [-6.27, -0.67]	是	低级

续表3

结局指标	干预措施		文献来源	疗程/d	样本量	效应量	是否支持 连花清瘟 疗效	GRADE 评分
	T	C						
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	张瑞新 2014 ^[16]	-	607	WMD=-4.65,95%CI[-8.91,-0.38]	是	极低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	617	WMD=-4.50,95%CI[-8.83,-0.17]	是	极低级
	连花清瘟胶 囊或颗粒	中西医抗流 感常规治疗	卢芬萍 2021 ^[14]	3~7	1 558	SMD=-0.77,95%CI[-1.15,-0.39]	是	极低级
咳嗽消失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	612	MD=-0.43,95%CI[-0.60,-0.26]	是	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	472	SMD=-0.39,95%CI[-0.57,-0.21]	是	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	张瑞新 2014 ^[16]	-	320	WMD=-9.79,95%CI[-14.61,-4.97]	是	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	540	WMD=-10.38,95%CI[-13.89,-6.87]	是	低级
	连花清瘟胶囊	中西医抗流 感常规治疗	卢芬萍 2021 ^[14]	3~7	512	MD=-8.07,95%CI[-16.05,-0.08]	是	极低级
咽痛消失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	578	MD=-0.26,95%CI[-0.67,0.14]	否	极低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	458	SMD=-0.53,95%CI[-0.72,-0.34]	是	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	526	WMD=-13.92,95%CI[-19.81,-8.04]	是	极低级
	连花清瘟胶囊	中西医抗流 感常规治疗	卢芬萍 2021 ^[14]	3~7	498	MD=-8.66,95%CI[-12.42,-4.90]	是	低级
全身酸痛消 失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	572	MD=-0.24,95%CI[-0.99,0.51]	否	极低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	195	SMD=-0.49,95%CI[-0.78,-0.21]	是	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	263	WMD=-16.44,95%CI[-26.50,-6.39]	是	极低级
	连花清瘟胶囊	中西医抗感 染常规治疗	卢芬萍 2021 ^[14]	3~7	235	MD=-27.87,95%CI[-50.65,-5.09]	是	极低级
咯痰消失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	84	WMD=-10.80,95%CI[-18.98,-2.63]	是	极低级
头痛消失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	612	MD=-0.17,95%CI[-0.34,0]	是	极低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	290	SMD=-0.25,95%CI[-0.48,-0.01]	是	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	281	WMD=-9.24,95%CI[-17.92,-0.57]	是	极低级
鼻塞消失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	702	MD=0.33,95%CI[0.15,0.51]	是	极低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	211	SMD=-0.02,95%CI[-0.25,0.29]	否	低级
乏力消失时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	227	SMD=-0.56,95%CI[-0.82,-0.29]	是	低级
临床症状改 善率	连花清瘟胶囊	抗感冒中成药	王诗恒 2019 ^[25]	3~7	760	RR=1.18,95%CI[1.12,1.24]	是	低级
病毒核酸转 阴时间	连花清瘟胶囊	奥司他韦	牛倩倩 2017 ^[15]	3~7	502	WMD=-1.39,95%CI[-7.24,-10.02]	否	极低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	张瑞新 2014 ^[16]	3~7	552	WMD=-0.24,95%CI[-4.79,4.31]	否	低级
	连花清瘟胶囊	奥司他韦	蔡林利 2012 ^[17]	3~7	502	MD=1.39,95%CI[-7.24,10.02]	否	极低级
	连花清瘟胶囊	中西医抗流 感常规治疗	卢芬萍 2021 ^[14]	3~7	502	MD=-1.39,95%CI[-7.24,10.02]	否	极低级
病毒核酸转 阴率	连花清瘟胶囊	奥司他韦	熊明彪 2021 ^[13]	3~7	552	RR=0.08,95%CI[-0.26,0.42]	否	极低级

注:.-未报道;RR.相对危险度;OR.比值比;MD.均数差;WMD.加权均数差;SMD.标准化均数差(表4~5同)。

表4 连花清瘟制剂治疗新冠肺炎结局指标质量评价

Table 4 Quality evaluation of Lianhua Qingwen preparations in the treatment of coronavirus disease 2019

结局指标	干预措施		文献来源	疗程/d	样本量	效应量	是否支持 连花清瘟 疗效	GRADE 评分
	T	C						
总有效率	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	681	RR = 1.23, 95%CI [1.12, 1.34]	是	低级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	王淑霞 2020 ^[20]	7~14	576	RR = 1.24, 95%CI [1.12, 1.38]	是	高级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	FAN Z 2021 ^[21]	7~14	681	RR = 1.23, 95%CI [1.12, 1.34]	是	低级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	457	OR = 2.59, 95%CI [1.68, 3.98]	是	低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 2.49, 95%CI [1.76, 3.53]	是	中级
主要症状消 退率	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	540	OR = 3.27, 95%CI [2.18, 4.91]	是	低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 3.18, 95%CI [2.36, 4.29]	是	中级
主要症状消 退时间	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	王淑霞 2020 ^[20]	7~14	151	SMD = -1.19, 95%CI [-1.56, -0.82]	是	高级
发热好转率	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	166	OR = 3.43, 95%CI [1.78, 6.59]	是	低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 4.05, 95%CI [1.78, 6.59]	是	中级
发热消退时间	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	529	MD = -1.04, 95%CI [-1.60, -0.48]	是	低级
	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	103	OR = -1.07, 95%CI [-1.77, -0.37]	是	低级
发热持续时间	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	ZHUANG J Q 2021 ^[19]	-	103	SMD = -0.57, 95%CI [-0.96, -0.17]	是	极低级
	清瘟胶囊或颗 粒+西医常规	西医常规	王淑霞 2020 ^[20]	7~14	186	SMD = -0.87, 95%CI [-1.22, -0.52]	是	高级
	清瘟胶囊或颗 粒+西医常规	西医常规	FAN Z 2021 ^[21]	7~14	387	MD = -1.00, 95%CI [-1.17, -0.84]	是	低级
咳嗽消退率	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	191	RR = 1.72, 95%CI [1.22, 2.43]	是	低级
	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	ZHUANG J Q 2021 ^[19]	-	220	RR = 1.36, 95%CI [1.14, 1.61]	是	极低级
	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	189	OR = 3.46, 95%CI [1.85, 6.49]	是	低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 3.43, 95%CI [1.87, 6.29]	是	中级
咳嗽消退时间	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	321	MD = -1.30, 95%CI [-2.55, -0.05]	是	极低级
咽痛消退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 0.31, 95%CI [0.03, 2.99]	否	中级
恶心消退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 1.98, 95%CI [0.49, 7.95]	否	中级
腹泻消退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 1.28, 95%CI [0.18, 9.30]	否	中级
食欲下降消 退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 6.05, 95%CI [0.69, 53.14]	否	低级

续表4

结局指标	干预措施		文献来源	疗程/d	样本量	效应量	是否支持 连花清瘟 疗效	GRADE 评分
	T	C						
乏力消退率	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	169	RR = 1.72, 95%CI [1.28, 2.32]	是	低级
	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	ZHUANG J Q 2021 ^[19]	-	170	RR = 1.52, 95%CI [1.15, 2.01]	是	极低级
	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	131	OR = 2.65, 95%CI [1.07, 6.58]	是	低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 2.82, 95%CI [1.44, 5.53]	是	中级
乏力消退时间	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	315	MD = -1.30, 95%CI [-2.38, -0.22]	是	极低级
肌痛消退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 5.01, 95%CI [1.44, 17.40]	是	中级
头痛消退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 2.67, 95%CI [10.30, 23.83]	否	中级
咯痰消退率	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	ZHUANG J Q 2021 ^[19]	-	83	RR = 4.18, 95%CI [1.99, 8.81]	是	极低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 4.30, 95%CI [1.01, 18.22]	是	低级
气短消退率	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	ZHUANG J Q 2021 ^[19]	-	129	RR = 2.46, 95%CI [0.81, 7.51]	否	极低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 10.62, 95%CI [3.71, 30.40]	是	中级
呼吸困 难消 退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 4.81, 95%CI [0.97, 23.86]	否	中级
胸闷消 退率	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 3.02, 95%CI [1.23, 7.42]	是	中级
次要症 状消 退率	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	张文斌 2020 ^[22]	-	63	OR = 13.68, 95%CI [2.80, 66.79]	是	极低级
胸部 CT 改 善率	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	681	RR = 1.21, 95%CI [1.09, 1.34]	是	低级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	王淑霞 2020 ^[20]	7~14	573	RR = 1.14, 95%CI [1.02, 1.28]	是	中级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	FAN Z 2021 ^[21]	7~14	681	RR = 1.21, 95%CI [1.09, 1.34]	是	低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 1.77, 95%CI [1.29, 2.42]	是	中级
治愈时间	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	WMD = -2.06, 95%CI [-3.36, -0.75]	是	中级
临床转重 症率	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	汤艳莉 2021 ^[18]	7~14	782	RR = 0.45, 95%CI [0.30, 0.68]	是	低级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	王淑霞 2020 ^[20]	7~14	271	RR = 0.48, 95%CI [0.31, 0.72]	是	高级
	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	FAN Z 2021 ^[21]	7~14	782	RR = 0.45, 95%CI [0.30, 0.68]	是	低级
	连花清瘟颗粒+ 西医常规	西医常规	ZHUANG J Q 2021 ^[19]	-	203	RR = 0.38, 95%CI [0.17, 0.85]	是	极低级
	连花清瘟汤剂	西医常规	HU C Y 2020 ^[23]	-	-	OR = 0.46, 95%CI [0.27, 0.77]	是	中级
住院时间	连花清瘟胶囊或 颗粒+西医常规	西医常规	王淑霞 2020 ^[20]	7~14	208	SMD = -0.61, 95%CI [-0.91, -0.30]	是	高级

表5 连花清瘟制剂治疗手足口病结局指标质量评价

Table 5 Quality evaluation of Lianhua Qingwen preparations in the treatment of hand, foot and mouth disease

结局指标	干预措施		文献来源	效应量	是否支持连花清瘟疗效	GRADE 评分
	T	C				
总有效率	连花清瘟颗粒+西医常规	西医常规	李丽 2021 ^[24]	RR=2.29,95%CI[1.82,2.87]	是	低级
平均退热时间	连花清瘟颗粒+西医常规	西医常规	李丽 2021 ^[24]	WMD=-0.84,95%CI[-1.05,-0.63]	是	中级
疱疹消退时间	连花清瘟颗粒+西医常规	西医常规	李丽 2021 ^[24]	WMD=-1.31,95%CI[-1.49,-1.13]	是	低级
病毒核酸转阴时间	连花清瘟颗粒+西医常规	西医常规	李丽 2021 ^[24]	WMD=-1.35,95%CI[-1.64,-1.07]	是	低级

注：“疗程”“样本量”均未报道。

时间等方面,连花清瘟颗粒联合西医常规治疗均优于西医常规治疗,见表5。

2.6 不良反应

在连花清瘟制剂治疗流行性感动的6篇文

献中,5篇报道了不良反应;在连花清瘟制剂治疗新冠肺炎的6篇文献中,4篇报道了不良反应;研究手足口病的1篇文献未报道不良反应,见表6。

表6 连花清瘟制剂不良反应汇总

Table 6 Adverse reactions caused by Lianhua Qingwen preparations

文献来源	疾病名称	文献量/篇	不良反应
熊明彪 2021 ^[13]	流行性感动的	14	11项研究报道了不良反应,不良反应发生率方面2组差异无统计学意义,所有不良反应均为轻症且停药后消除
卢芬萍 2021 ^[14]	流行性感动的	19	8项研究报道了不良反应,不良反应发生率方面2组差异无统计学意义
牛倩倩 2017 ^[15]	流行性感动的	10	1项研究报道了连花清瘟胶囊组有1例神经系统不良反应,持续时间短且有自愈性;奥司他韦与利巴韦林组均有不良反应,且情况复杂
张瑞新 2014 ^[16]	流行性感动的	5	均报道未出现不良反应
蔡林利 2012 ^[17]	流行性感动的	12	未报道
汤艳莉 2021 ^[18]	新冠肺炎	5	2项研究报道了不良反应,其中1项报道共142例不良反应,对照组不良反应例数高于试验组,均为轻症
ZHUANG J Q 2021 ^[19]	新冠肺炎	3	未报道
王淑霞 2020 ^[20]	新冠肺炎	7	未报道
FAN Z 2021 ^[21]	新冠肺炎	5	2项研究报道了不良反应,在不良反应发生率方面2组差异无统计学意义
张文斌 2020 ^[22]	新冠肺炎	5	2项研究报道了不良反应,连花清瘟颗粒+常规治疗的不良反应发生率低于常规治疗
HU C Y 2020 ^[23]	新冠肺炎	7	1项研究报道了不良反应,未具体描述
李丽 2021 ^[24]	手足口病	10	未报道
王诗恒 2019 ^[25]	流行性感动的	8	8项研究均有报道不良反应,均为胃肠道反应,通过改变服药节律消除,不良反应发生率方面2组差异无统计学意义

3 讨论

临床医生在为患者确定治疗方案前会考虑每个干预措施的收益与风险,高等级的循证医学证据将给予临床决策者信心^[26]。从临床试验到系统评价,再到系统评价再评价,循证证据的等级逐步提升,更能合理有效地指导临床决策^[27]。本文共纳入13篇Meta分析,综合比较并汇总了连花清瘟制剂治疗病毒感染性疾病的效果。

3.1 纳入文献的方法学质量

纳入13篇Meta分析的AMSTAR2量表评级总体偏低,仅有3篇评为低级,其余10篇均为极低级。导致文献总体质量偏低的原因主要是条目2、13、15的达标率过低,仅有1篇文献满足关键条目2,在实施系统评价前制定并报告研究计划;关键条目13、15的达标率均在50%以下,仅有39%的研究者根据纳入原始研究的偏倚风险解释了得到的每个结果,

仅有 46% 的研究者评估了发表偏倚对结果的影响。在非关键条目中, 条目 10 的达标率为 0, 所有研究均未报道纳入原始研究的受资助情况; 条目 14 也有 31% 未达标, 这些研究得到的结果有明显异质性且没有被合理解释。

另外, 大部分研究仅满足条目 4、7、9 的部分要求, 被评为“部分是”。条目 4 要求全面的检索策略, 尤其是咨询相关领域专家并考虑灰色文献, 仅有 3 篇文献满足该条件; 条目 7 要求说明剔除文献的原因, 仅有 1 篇文献满足; 条目 9 要求评估每篇原始研究的偏倚风险, 尤其要明确随机方法是否为真随机且有无选择性报道, 仅有 4 篇文献完全满足该要求。

3.2 结局指标的质量

在获得的 75 个结局指标中有 5 个高级证据及 18 个中级证据, 占总数的 30.7%, 中、高级证据来自于 3 篇^[20,23-24]文献, 这些结局指标的共同特点是原始研究质量较高, 或者不存在发表偏倚。

在决定结局指标质量的 GRADE 评分中, 大部分文献在结果一致性、直接性、确保样本量及可信区间真实方面表现尚佳, 决定证据等级的是原始研究质量与是否研究了发表偏倚。在原始研究局限性方面, 仅 2 篇^[20,23]文献使用 Jadad 评分与 Cochrane 风险评估工具评价的原始研究偏倚风险较低, 其余文献纳入的原始研究均为中、高风险, 这表明目前的临床试验局限性大, 质量偏低。在原始研究发表偏倚方面, 仅 2 篇^[20,24]文献通过定量计算确定在部分结局指标中不存在发表偏倚, 其余均存在或未研究发表偏倚。由于目前研究连花清瘟制剂治疗新冠肺炎的临床试验较少, 确实存在发表偏倚的客观情况; 而连花清瘟制剂治疗流行性感冒的研究数量并不少, 尤其是与奥司他韦比较时, 研究者应关注有无选择性报道的风险。

3.3 疗效与安全性评价

6 篇文献评价了连花清瘟制剂治疗流行性感冒的疗效, 所有结局指标的质量均为低级或极低级。连花清瘟胶囊在临床疗效及缓解主要症状方面优于羚羊感冒胶囊、苦甘颗粒、强效感冒片等中成药与利巴韦林。而相较于奥司他韦, 无论是临床有效率还是症状缓解率, 不同研究在干预措施、干预时间、目标人群基本相同的情况下得到了相反的结论, 表明目前没有足够证据支持连花清瘟制剂与奥司他韦有

差异。在病毒核酸转阴时间与转阴率方面, 尽管所有研究均得出连花清瘟制剂与中西医常规治疗相比无差异, 但值得注意的是所有原始研究均未对检测病毒核酸的时间及频率作出描述^[28], 提示该结论存在相当大的偏倚风险。

6 篇文献评价了连花清瘟制剂治疗新冠肺炎的疗效, 在 41 个结局指标中有 5 个高级证据和 17 个中级证据。所有原始研究的对照组均选用常规治疗作为干预措施, 部分文献描述了措施的具体内容, 包括抗病毒、抗感染、对症及生命支持治疗。对于纳入临床试验的新冠肺炎患者给予积极治疗符合伦理要求及人文精神, 但由于个人病情差异, 被给予的干预措施也不同, 导致结论的可信度下降。在总有效率及缓解发热、咳嗽、乏力、咯痰等主要症状方面, 连花清瘟制剂的疗效优于常规治疗。支持这一结论的证据等级较高, 比较可信, 但在部分原始研究中干预时间不明确, 且干预人群仅有年龄 > 18 岁这一共同特点, 存在一定的偏倚风险。而在缓解包括恶心、腹泻、食欲下降等全身症状方面, 连花清瘟制剂与常规治疗无差异。值得注意的是仅有 1 篇^[23]文献研究了次要症状, 仍需要更多的证据支持这一结论。在胸部 CT 改善率、临床转重症率、治愈时间与住院时间方面, 连花清瘟制剂均优于常规治疗, 所有研究均得到了相同的结果, 但是临床影像学、住院时间及是否会转化为重症均有较大的个体差异^[29-30], 仍需要更多可靠证据。

仅有 1 篇文献评价了连花清瘟制剂治疗手足口病的疗效, 连花清瘟颗粒在总有效率、平均退热时间、疱疹消退时间及病毒核酸转阴时间方面优于常规治疗, 但目前原始研究数量较少, 仍需要更多高质量证据支持。

9 篇文献报道了连花清瘟制剂治疗流行性感冒与新冠肺炎的安全性, 所有文献均未报道连花清瘟制剂组有导致患者脱落的严重不良反应, 所有不良反应均为轻症, 不影响疗程且能随停药而消失。5 篇统计了不良反应发生率, 结论是连花清瘟制剂组的不良反应发生率均不高于对照组。以上证据表明, 使用连花清瘟制剂治疗病毒性感染性疾病安全可靠。

除了流行性感冒、新冠肺炎及手足口病外, 连花清瘟制剂在治疗带状疱疹^[31-32]、疱疹性咽峡炎^[33]、疱疹性口腔炎^[34]及疱疹性角膜炎^[35-36]时也有一定疗效, 虽然目前开展的相关临床试验数量较少, 尚未

得出可靠结论,但也能反映连花清瘟制剂在治疗病毒感染性疾病时的广泛疗效。

4 结论

现有证据表明,连花清瘟制剂能减轻流行性感冒、新冠肺炎及手足口病患者的临床症状,缩短住院时间并改善胸部CT指标,但在降低病毒核酸阳性率方面无明显优势。连花清瘟制剂在治疗病毒性感染性疾病时有一定疗效,且安全性佳,但由于原始研究的质量偏低,仍需开展更多高质量的临床试验支持以上结论。

[参考文献]

- [1] JARTTI T, GERN J E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,140(4):895.
- [2] RUUSKANEN O, LAHTI E, JENNINGS L C, et al. Viral pneumonia [J]. *Lancet*, 2011,377(9773):1264.
- [3] 成蕾,刘洪,王婷婷,等.连花清瘟制剂化学成分、药理作用、临床应用的研究进展[J].*中成药*,2021,43(12):3409.
- [4] 张怡颖,崔唐明,许吉.连花清瘟制剂上市后临床再评价文献分析[J].*中成药*,2022,44(2):549.
- [5] 刘颖,门鹏,张妍,等.连花清瘟胶囊治疗呼吸系统感染的循证评价[J].*中国药杂志*,2020,55(19):1639.
- [6] 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)[J].*国际流行病学传染病学杂志*,2012,39(1):1.
- [7] 蒋荣猛.新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第一版至第六版的制修订历程[J].*中华传染病杂志*,2020,38(3):129.
- [8] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J].*中国医药*,2020,15(10):1494.
- [9] 手足口病诊疗指南(2010年版)[J].*国际呼吸杂志*,2010,30(24):1473.
- [10] 陶欢,杨乐天,平安,等.随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR2 解读[J].*中国循证医学杂志*,2018,18(1):101.
- [11] 谷鸿秋,王杨,李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J].*中国循环杂志*,2014,29(2):147.
- [12] 帅婷,田旭,王新田,等.冲突性 Meta 分析评价方法:Jadad 法则简介[J].*中国循证医学杂志*,2016,16(4):492.
- [13] 熊明彪,曹辉,杨德钱.连花清瘟胶囊对比奥司他韦治疗流行性感冒疗效和安全性的 Meta 分析[J].*药学实践杂志*,2021,39(5):454.
- [14] 卢芬萍,呼兴华,高原,等.连花清瘟治疗流行性感冒临床疗效的 Meta 分析[J].*中草药*,2021,52(16):4986.
- [15] 牛倩倩,陈愉,刘晔,等.连花清瘟胶囊治疗流行性感冒的有效性及安全性的系统评价[J].*中国中药杂志*,2017,42(8):1474.
- [16] 张瑞新,柳伟伟.奥司他韦与替代疗法抗 H1N1 感染效果的 Meta 分析[J].*中国医药导报*,2014,11(31):52.
- [17] 蔡林利,蒋红丽,樊涛,等.连花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效和安全性的系统评价[J].*中国循证医学杂志*,2012,12(11):1396.
- [18] 汤艳莉,王继明,杨萃,等.连花清瘟制剂对 COVID-19 疗效的 Meta 分析[J].*天津中医药*,2021,38(11):1414.
- [19] ZHUANG J Q, DAI X, WU Q, et al. A Meta-analysis for Lianhua Qingwen on the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Complement Ther Med*, 2021, 60:102754.
- [20] 王淑霞,李明阳,陈雪莲,等.连花清瘟联合西医治疗新型冠状病毒肺炎临床疗效的 Meta 分析[J].*中草药*,2020,51(14):3763.
- [21] FAN Z, GUO G, CHE X, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen for mild or moderate coronavirus disease 2019: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021,100(21):e26059.
- [22] 张文斌,刘利男,王震,等.连花清瘟联合西医治疗新冠肺炎普通型患者疗效及安全性 Meta 分析[J].*海南医学院学报*,2020,26(14):1045.
- [23] HU C Y, LIANG M, GONG F, et al. Efficacy of Lianhua Qingwen compared with conventional drugs in the treatment of common pneumonia and COVID-19 pneumonia: a Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:5157089.
- [24] 李丽,马瑜,付强强.连花清瘟颗粒联合抗病毒药物治疗儿童手足口病效果的系统评价[J].*中国妇幼保健*,2021,36(24):5847.
- [25] 王诗恒,刘剑锋,章轶立,等.连花清瘟胶囊治疗病毒性感冒的有效性和安全性的系统评价[J].*中国中药杂志*,2019,44(7):1503.
- [26] 桂越蓉,樊炳杰,李经蕾,等.艾迪注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的系统评价/Meta 分析再评价[J].*中国中药杂志*,2022,47(14):3923.
- [27] 王敏,贾敏,杜琬晴,等.醒脑静注射液治疗脑出血的系统评价/Meta 分析再评价[J].*中国中药杂志*,2021,46(18):4633.
- [28] 王学娟,孟银平,周晓芳,等.2018—2020 年昆明市发热呼吸道症候群哨点监测结果及分析[J].*现代预防医学*,2022,49(5):773.
- [29] 沈晶,于晶,鄢英男,等. COVID-19 患者胸部 CT 表现特点及其演变规律[J].*CT 理论与应用研究*,2021,30(2):199.
- [30] 贾平,高税,刘平,等.新冠肺炎患者总病程及影响因素分析[J].*现代医药卫生*,2021,37(11):1800.
- [31] 龙云群.连花清瘟胶囊治疗带状疱疹 26 例临床观察[J].*浙江中医杂志*,2013,48(9):663.
- [32] 钟利国,鲁昌宇.连花清瘟胶囊联合阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察[J].*临床合理用药杂志*,2014,7(13):46.
- [33] 张凌云.连花清瘟颗粒联合抗病毒治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床疗效分析[J].*中国校医*,2020,34(4):300.
- [34] 付东旭,陈会艳.连花清瘟颗粒联合阿糖腺苷治疗疱疹性口腔炎患儿的临床研究[J].*首都食品与医药*,2020,27(5):84.
- [35] 晁小蕊,谢艳艳,李权达,等.连花清瘟胶囊联合更昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床研究[J].*现代药物与临床*,2020,35(10):1990.
- [36] 杜淑娟,耿韶辉,袁洪恩,等.连花清瘟颗粒治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 43 例[J].*河北中医*,2015,37(7):1064.

[责任编辑 张燕]