

喜炎平注射液急性感染性疾病临床应用专家共识

中华中医药学会急诊分会 中国医师协会急诊医师分会

世界中医药学会联合会急诊分会 中国中医药研究促进会急诊分会

通信作者: 丁邦晗, Email: banghanding@139.com; 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn; 方邦

江, Email: fangbj@163.com; 李俊, Email: lijun1401@163.com; 吕传柱, Email: 1320323161@qq.com; 刘清

泉, Email: liuqingquan_2003@126.com; 赵晓东, Email: zxd63715@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.003

喜炎平注射液是由穿心莲内酯总磺化物制成的具有抗病毒、抗菌、抗炎和退热作用的中药注射液, 成分明确; 上市 40 多年以来, 临床被广泛用于呼吸系统、消化系统感染性疾病的治疗。先后入选了国家“十二五”重大新药创制项目、国家发改委高新技术产业化项目、国家重大传染病防治专项等科研项目, 被列为《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类品种。由于具有良好的临床疗效和药物经济学效益, 喜炎平注射液被国家卫生健康委、国家中医药管理局、各专业学会纳入到流感、肺炎、急性发热、手足口病等 10 多种疾病的治疗指南或专家共识^[1-14]。

临床实践中, 喜炎平注射液等中成药在急性感染性疾病中的应用十分广泛。尤其在急性呼吸系统、消化系统感染性疾病的治疗中, 细菌感染的抗菌药物使用需要具备相应的临床或实验室指征, 病毒感染可供选择的抗病毒药物十分有限, 加之病毒或细菌病原学的确证需要一定的时间, 此时, 具有抗病毒、抗菌、抗炎和退热等多种药理作用的喜炎平注射液等中成药往往可以发挥很好的补充作用, 成为治疗的首选; 同时, 具有多种药理作用的药物由于适用范围较广, 也容易导致一些不合理用药^[15-19]。

近年来, 公开发表的有关喜炎平注射液的基础和临床研究学术论文 2 300 余篇(其中核心期刊 359 篇)。如能采用循证医学方法将这些文献研究转化为临床使用的证据, 对于指导喜炎平注射液的应用范围, 并规范其应用原则, 用法用量、合并用药等, 实现临床精准应用和合理应用具有重要意义。

为此, 中国医师协会急诊医师分会、中华中医药学会急诊分会、中国中医药研究促进会急诊分会、世界中医药学会联合会热病分会等组织相关领域专家, 基于循证医学方法, 对喜炎平注射液在急性感染性疾病中的临床应用进行了系统整理、评价和讨论, 共同起草和制定了《喜炎平

注射液急性感染性疾病临床应用专家共识》(以下简称《共识》), 以供急诊科、呼吸科、消化科、中医内科、儿科等临床医师、药师在工作中参考。

本《共识》的制定主要采用循证医学研究方法, 通过系统综述和分析喜炎平注射液既往发表的文献和总结相关专家的临床用药经验形成本共识意见; 其数据来源包括: ① Web of science 及 PubMed 中自最早收录至 2019 年 6 月喜炎平注射液的相关文献; ② 万方、CNKI 数据库中自最早收录至 2019 年 6 月喜炎平注射液的相关文献; ③ 专家的个人经验及意见。

共识证据及推荐等级见表 1。

表 1 循证医学证据质量(参照 GRADE 系统)

等级	等级说明
证据等级	
A 级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析
B 级	证据来源于单项随机研究, 或多项非随机研究
C 级	证据来源于专家共识观点, 病例报道或诊疗规范性文件

1 药物基本信息

1.1 有效成分

喜炎平注射液主要成分为穿心莲内酯总磺化物。原料提取物的有效成分穿心莲乙素不溶于水, 经独特的磺化工艺(中国优秀专利奖, 专利号: ZL01131382.X 等)可以在不添加辅料的条件下制成水溶液, 提升药效的同时降低了安全性风险。喜炎平注射液 pH 值为 5.8, 每 1 mL 喜炎平注射液含穿心莲内酯总磺化物以 17- 氢 -9- 去氢穿心莲内酯 -19- 硫酸酯钠 (C₂₀H₂₉O₅ · SO₃Na) 计为 0.73 mg。

1.2 药代动力学

大鼠尾静脉注射主要活性成分的药代动力学和组织分布研究表明, 其在大鼠血浆分布均符合二室模型特征, 在血浆和组织分布迅速, 主要分布于肾脏、肠道、肝脏、肺脏、

心脏等, 给药 5 min 后, 药物浓度以肾脏中最高^[20-21]。

1.3 药理作用

1.3.1 抗病毒

喜炎平注射液对甲/乙型流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒均有抑制作用, 呈量效关系变化^[22-23]。喜炎平注射液通过抑制血凝素的吸附作用阻断流感病毒感染, 通过调节细胞免疫通路 AKT 和 NF- κ B 抑制病毒增殖; 抑制被腺病毒感染细胞中 Bax 蛋白表达, 减少子代病毒的释放; 活性成分 XYP-1 阻断 CVB3 病毒的吸附和增殖, 活性成分 XYP-2 抑制增殖并直接杀伤 CVB-3 病毒; 喜炎平注射液还通过抑制 ERK、JNK 磷酸化, 降低 NF- κ B 通路炎症因子表达, 并提高 T 细胞活性改善机体免疫来减轻 EV71 病毒感染所致组织损伤^[24-28]。

1.3.2 抗菌和抗肺炎支原体

喜炎平注射液对致病性大肠杆菌、伤寒杆菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、变形杆菌、痢疾杆菌等革兰氏阳性菌有抑制作用^[29-31]。喜炎平注射液与头孢西丁联用有协同抑菌作用, 同时对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)耐药被膜具有破坏作用^[32]。

对肺炎支原体有直接抑制作用, 最低抑菌浓度为 0.52 ~ 1.05 μ g/mL; 同时可将红霉素对肺炎支原体的最低抑菌浓度降低至单独用药时的 1/8-1/2^[33]。

1.3.3 抗炎和退热

喜炎平注射液通过抑制胞内 MAPK (p38)、STAT3 通路, 抑制核内 NF- κ B (p65) 通路, 抑制多种炎症因子释放, 诱导线粒体自噬阻断 NLRP3 炎症小体合成等途径, 减少炎症细胞的过度激活, 促进炎症因子/抗炎介质趋向平衡, 显著减轻机体炎性损伤, 对脏器起保护作用。还可通过降低内生性致热源细胞的激活, 减少内生性致热源 IL-1、TNF- α 的释放, 减少发热中枢正调节介质 PGE2、5-HT 等生成而产生退热作用^[34-39]。

1.4 传统中医药的认识

喜炎平注射液来源于单味中药穿心莲。据古籍和药典记载, 穿心莲味苦、性寒、无毒, 归心、肺、大肠、膀胱经, 具有清热解毒、凉血、消肿等功效, 可用于感冒发热, 咽喉肿痛, 口舌生疮, 顿咳劳嗽, 泄泻痢疾, 热淋涩痛, 痈疮疮疡, 蛇虫咬伤等的治疗。

2 急性感染性疾病临床应用建议

2.1 急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染是一组疾病的总称, 包括普通感冒、急性病毒性咽炎、疱疹性咽峡炎、细菌性咽-扁桃体炎。

纳入 15 个 RCTs 共 2457 例患儿的 Meta 分析结果显示,

与利巴韦林比较, 喜炎平注射液治疗小儿急性上呼吸道感染总有效率更高, 咳嗽消失时间以及咽部充血消失时间均更短^[40]。

喜炎平联合利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎的 Meta 分析共纳入 23 个 RCTs、2796 例患儿, 结果显示喜炎平联合利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎的总有效率、体温恢复正常时间、疱疹消退时间等与利巴韦林组比较差异均有统计学意义; 亚组分析显示, 喜炎平联合利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎总有效率、发热时间、疱疹消退时间均优于单独使用喜炎平或单独使用利巴韦林^[41]。

纳入 27 个 RCTs, 共 3485 例患儿的 Meta 分析结果显示, 与单用抗生素(青霉素/克林霉素/阿奇霉素/非青霉素 β -内酰胺类抗生素)相比, 喜炎平注射液联合抗生素能提高急性扁桃体炎患儿的临床总有效率, 缩短患儿体温恢复正常时间、咽痛消失时间、脓性分泌物消失时间、扁桃体肿大消退时间及住院治疗时间等, 这一作用可能与喜炎平能有效抑制炎症因子 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的表达有关。另外 3 项以成人急性扁桃体炎患者为研究对象的临床研究结果显示, 与单纯抗生素治疗比较, 喜炎平注射液联合抗生素能提高总有效率, 缩短平均发热时间及咽痛消失时间^[42-44]。

推荐意见: 对于急性上呼吸道感染伴发热(体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)或咽痛、或咳嗽症状明显的成人及儿童, 可酌情考虑给予喜炎平注射液改善临床症状(A 级)。

2.2 流行性感冒

喜炎平注射液联合奥司他韦治疗流感的 Meta 分析纳入 5 篇 RCTs、包含 316 例患者, 结果显示^[45]与单用奥司他韦比较, 喜炎平联合奥司他韦在总有效率, 减少退热时间和住院时间方面更具优势, 且不增加不良反应率。另一项纳入 9 篇 RCTs, 包含 997 例流感患者的 Meta 分析结果显示^[46], 与单纯抗病毒西药治疗(利巴韦林/奥司他韦)比较, 喜炎平注射液在退热时间方面仍显示一定的优势, 但在总有效率和不良反应方面差异无统计学意义。

推荐意见: 对于确诊的流感患者, 在采用奥司他韦等抗病毒西药治疗的同时, 建议联合使用喜炎平注射液协助缩短发热时间(A 级)。在不能选择奥司他韦等抗病毒西药的情况下, 建议使用喜炎平注射液以缩短发热时间(B 级)。

2.3 急性气管-支气管炎

大多数急性气管-支气管炎由呼吸道病毒感染引起, 如鼻病毒、冠状病毒、流感病毒和呼吸道合胞病毒; 细菌感染不足 10%, 最常见的病原体为百日咳杆菌、肺炎支原体和肺炎衣原体^[47-49]。因此, 针对急性气管-支气管炎, 以支持治疗为主, 不需要经验性抗生素治疗^[50-52]。相关 Meta 分析结果表明在常规支持治疗基础上联合喜炎平注射

液能提高总体有效率, 缩短咳嗽时间, 缩短发热时间, 加快肺部症状、喘憋/气喘症状的消失^[53]。

推荐意见: 对于急性气管-支气管炎, 建议可尽早给予喜炎平注射液以缓解症状, 缩短发热时间, 促进肺部体征消失 (A 级)。

2.4 社区获得性肺炎 (CAP)

(1) 细菌性肺炎

喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体肺炎的 Meta 分析纳入 31 个 RCTs, 合计 2 881 例, 结果显示与单纯应用阿奇霉素相比, 喜炎平注射液联合阿奇霉素在总有效率, 退热时间, 咳嗽消失时间, 肺部湿啰音消失时间, 胸片恢复时间, 缩短住院时间等多个方面均优于单用阿奇霉素^[54]。

此外, 一项纳入 18 个 RCTs, 合计 1 924 例患者的喜炎平注射液联合抗生素治疗成人社区获得性肺炎的 Meta 分析结果显示, 与单用抗生素相比, 喜炎平注射液联合抗生素治疗能提高成人 CAP 的临床有效率, 改善患者咳嗽症状, 缩短患者退热时间、住院治疗时间^[55]。而一项纳入 5 篇 RCTs, 合计病例 538 例患者的喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗老年社区获得性肺炎疗效的 Meta 分析结果表明, 联合治疗总有效率更高, 并能缩短发热时间、改善咳嗽症状, 提高细菌清除率, 缩短治愈时间^[56]。

推荐意见: 对于明确细菌感染或肺炎支原体感染的 CAP 成人和儿童, 在合理选择抗生素的同时, 建议尽早联合使用喜炎平注射液调节气道炎症反应, 改善临床症状和缩短发热时间, 从而缩短病程时间 (A 级)。

(2) 病毒性肺炎

病毒性肺炎是呼吸道病毒感染引起的肺实质炎症, 儿童多见。一项纳入 10 个 RCT, 共 861 例儿童病毒性肺炎的 Meta 分析结果提示, 与利巴韦林比较, 喜炎平注射液能缩短退热时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间^[57]。另一项纳入 20 个 RCT, 共 2 126 例儿童病毒性肺炎的 Meta 分析结果提示: 与利巴韦林或其他中成药相比, 喜炎平注射液在退热时间、咳嗽消失时间、气喘消失时间、肺部啰音消失时间、住院时间等方面均更有优势。

一项纳入 5 个 RCT, 共 461 例成人病毒性肺炎患者的 Meta 分析结果提示: 3 个 RCT 报告了临床痊愈率指标, 对比利巴韦林组, 喜炎平注射液能提高痊愈率; 2 个 RCT 报告了发热、咳嗽、肺部啰音消失时间, 对比利巴韦林组, 喜炎平注射液能缩短咳嗽消失时间及肺部啰音消失时间, 发热时间组间差异无统计学意义^[58]。

推荐意见: 对于病毒性肺炎初期或中期的成人或儿童, 推荐使用喜炎平注射液调节炎症反应, 促进肺部炎症吸收, 缩短住院时间, 降低疾病发展严重程度和并发症发生率 (A 级)。

2.5 慢性阻塞性肺病急性加重 (AECOPD)

COPD 的大部分急性加重由呼吸道感染引起, 其治疗常包含抗菌药物。纳入 19 篇 RCTs, 包含 1 500 例患者的 Meta 分析结果显示, 与常规对症治疗+抗生素治疗比较, 常规对症治疗+抗生素+喜炎平注射液治疗可提高总有效率, 降低白细胞计数、C 反应蛋白; 缩短咳嗽、咯痰、呼吸困难等症状消失时间; 也可改善二氧化碳分压、氧分压状况及肺功能 FEV1 占预计值 (%)^[59-60]。

GOLD 报告明确指出病毒感染是 AECOPD 的主要触发因素^[61]。AECOPD 如果合并病毒感染, 可能有更为明显的气道炎症和系统性炎症的效应^[62]。喜炎平注射液具有广谱的退热、抗病毒、抗炎效应, 早期应用于 AECOPD 的治疗, 可能有助于促炎因子/抗炎因子趋向平衡, 减轻机体的气道炎症及系统性炎症反应^[63]。

推荐意见: 对于中度至重度 AECOPD 患者, 在初始进行针对性抗微生物治疗的同时, 推荐可联合使用喜炎平注射液减轻机体的气道炎症反应, 改善咳嗽、咯痰等临床症状和退热、缩短病程和住院时间 (C 级)。

2.6 手足口病

一项纳入 10 个 RCTs 的 Meta 分析结果显示, 在一般治疗基础上加用喜炎平注射液, 整体临床症状、退热、皮疹和口腔疱疹消退时间等方面均优于一般治疗加利巴韦林^[64]。另一项纳入 8 篇 RCT 文献, 926 例手足口病患儿的 Meta 分析结果也类似^[65]。

多项临床证据表明针对神经系统受累期(重症病例重型), 喜炎平注射液+常规治疗的联合方案临床结局明显优于常规治疗, 并能明显降低重症并发症发生率, 同时减少平均退热时间, 缩短皮肤和口腔黏膜疱疹愈合时间^[66-67]。另外 2 项随机对照试验设计的干扰素联合喜炎平治疗重症手足口病并发病毒性脑炎的临床研究结果表明, 与利巴韦林联合喜炎平相比, 干扰素联合喜炎平在退热时间、皮疹消退时间、头痛缓解时间、呕吐缓解时间、神经精神症状缓解时间和意识恢复时间等方面效果均更优^[68]。

推荐意见 1: 对于以发热、皮疹(含疱疹)为主要表现的手足口病患儿, 推荐早期可应用喜炎平注射液或喜炎平注射液联合治疗 (A 级)。

推荐意见 2: 对于手足口病并发病毒性脑炎等重症患儿, 在对症支持治疗的同时, 可联合使用喜炎平注射液和干扰素发挥协同抗炎、抗病毒作用, 以降低手足口病重症并发症发生率, 缓解头痛、呕吐及精神症状, 缩短意识恢复时间 (B 级)。

2.7 急性感染性腹泻

腹泻是全球儿童五大死亡原因之一^[69-72]。儿童急性感

染性腹泻的病因多为病毒感染,以轮状病毒、诺如病毒最为常见,细菌病原包括大肠埃希菌属、弯曲菌属、沙门菌属以及志贺菌属等。一项纳入 18 个 RCTs, 3 557 例儿童轮状病毒性肠炎的 Meta 分析结果显示,喜炎平注射液组总有效率及病毒转阴率均优于利巴韦林组,且喜炎平注射液组发热时间、腹泻持续时间明显缩短;其中 6 个 RCTs 报告了不良事件,组间不良事件率差异无统计学意义^[73]。另一项纳入 30 篇 RCTs, 5 320 例轮状病毒性肠炎患儿的 Meta 分析结果提示,与利巴韦林比较,使用喜炎平注射液可显著缩短轮状病毒性肠炎的止泻时间、退热时间及脱水纠正时间,喜炎平注射液对轮状病毒性肠炎的总有效率更高;且使用喜炎平注射液的不良反应发生率与利巴韦林差异无统计学意义^[74]。纳入 17 篇 RCTs, 共计 1 841 例患儿的喜炎平联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及安全性的 Meta 分析结果提示,喜炎平联合蒙脱石散较单用蒙脱石散的总有效率更高,止泻时间缩短,体温下降时间缩短,大便性状恢复正常时间缩短^[75]。

成人急性腹泻病例大都由感染性病因引起,并且大多数由病毒引起且持续时间很短,仅通过对症治疗就能治愈,很多患者并不就医。对于重度腹泻的成人,大多数病例则是由细菌性病因引起,此时需要抗生素治疗。3 项以盐酸左氧氟沙星联合喜炎平治疗成人急性细菌性痢疾的 RCTs 研究结果显示,喜炎平注射液联合左氧氟沙星较单用左氧氟沙星能提高总有效率,缩短退热时间、止泻时间、血象恢复正常时间^[76-78]。还有一项以喜炎平联合门冬氨酸洛美沙星治疗成人细菌性痢疾的对照研究结果显示,联合用药组有效率高于单用门冬氨酸洛美沙星组,退热时间、止泻时间亦较对照组缩短^[79]。

推荐意见 1: 儿童急性感染性腹泻的病因多为病毒感染,推荐早期选用喜炎平注射液协助退热、缩短腹泻持续时间(A 级)。

推荐意见 2: 成人急性感染性腹泻病情稍重者,推荐在经验性和特异性抗生素治疗的同时,可以联合使用喜炎平注射液发挥协同抗炎、止泻作用(B 级)。

3 喜炎平注射液的合理用药

3.1 给药途径和给药剂量

常用静脉滴注,也可采用肌肉注射。

成人:采用静脉滴注时,1 次/d,日剂量不超过 500 mg,建议控制滴速 30 ~ 60 滴/min(共识意见);采用肌肉注射时,2 ~ 3 次/d,一次 50 ~ 100 mg。

儿童:采用静脉滴注时,1 次/d,日剂量按体重 5 ~ 10 mg/kg(0.2 ~ 0.4 mL/kg)计算,根据疾病及病情在此范围内酌

情调整,最大日剂量不超过 250 mg,控制滴速 30 ~ 40 滴/min;采用肌肉注射时,2 次/d,日剂量不超过 200 mg。

3.2 给药方法

静脉滴注:建议静脉滴注采用 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释后使用。与 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液配伍稳定性实验表明,喜炎平注射液与 5% 葡萄糖注射液配伍剂量超过 750 mg : 250 mL 时不溶性微粒明显增加,喜炎平注射液与溶媒配制超过 4 h 不溶性微粒明显增加。因此,推荐静脉输注液浓度不超过 3 mg/mL,静脉输注液在配伍后,使用时间控制在 4 h 内^[80]。

肌肉注射:采用肌肉注射时药液无需稀释;3 岁以上儿童建议注射臀大肌,也可注射臀中肌、臀小肌、股外侧肌及三角肌;1 ~ 2 岁幼儿不宜注射臀大肌,应选择臀中肌或臀小肌。

3.3 疗程

(1) 无论儿童或成人,若需单独或联合使用喜炎平注射液,均建议在急性感染早期尽早介入,疗程根据疾病严重程度及治疗反应评估确定,一般为 3 ~ 7 d。

(2) 不建议用于疾病慢性期或长期连续(≥ 28 d)用药。

3.4 联合用药

(1) 喜炎平注射液的药效成分为穿心莲内酯总磺化物,具有清热解毒之功效,不建议与其他功效主治相近的中药注射剂联合使用。

(2) 既往药物配伍实验研究表明,喜炎平注射液和维生素 C 注射液、注射用五水头孢唑林钠、注射用氨溴索、地塞米松磷酸钠注射液这些药物在高浓度比例混合后,可出现浑浊;故如联合上述药品,需注意联合使用剂量或谨慎选择上述药物注射剂型。如需联合用药,推荐在换药时需先用 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液冲洗输液管或更换新的输液器,以免药物相互作用产生不良反应。

4 喜炎平注射液的安全性

4.1 不良反应(ADR)

不良反应发生率:根据文献、自发呈报的数据(SRS)和大规模前瞻性主动监测数据,虽然不同数据来源的 ADR 发生率有所差异,其总体不良反应发生率在 0.075% ~ 2.11% 之间^[81]。根据国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的 ADR 发生率分级标准,喜炎平注射液的 ADR 发生率均处于少见或罕见级别。而一项大规模前瞻性主动监测研究表明其 4 岁以下儿童 ADR 发生率为 0.073% (12/16501 人)、4 ~ 14 岁儿童 ADR 发生率为 0.079% (3/3792 人),两个年龄段与中青年 ADR 发生率 0.066% (5/7582 人)差异无统计学意义^[82]。但老年人和肝肾功能不全患者的 ADR 发生率尚不明确。

喜炎平注射液不良反应主要集中在皮肤及其附件系统

(48.92%)或全身反应(17.97%)^[83]。ADR 主要表现为皮疹、瘙痒、寒战和发热等,均属一般性 ADR,经停药或对症处理后痊愈。儿童 ADR 的类型和严重程度与成人无差异。

5.2 严重不良反应

喜炎平注射液的严重不良反应约占全部不良反应的比例约为 3.72%,主要临床表现为过敏性休克、寒战、呼吸困难等^[83]。文献和研究分析表明既往有药物过敏史的患者使用喜炎平注射液的安全性风险更高,建议在用药前询问是否有过敏史并重点观察首次用药患者的用药反应。

出现严重过敏反应时,可参照欧洲变态反应与临床免疫学会(EAACI)颁布的严重过敏反应指南中“急诊急救指南建议方案(2014年版)”^[84]、《严重过敏反应急救指南》推荐意见^[85]等给予恰当处理。

4.3 注意事项和使用禁忌

(1) 使用喜炎平注射液时,发生过敏反应或其他严重不良反应,须立即停药并及时救治。

(2) 用药前和配制后及使用过程中应认真检查喜炎平注射液及滴注液,发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时,均不得使用。建议稀释后药液必须在 4 h 内使用。

(3) 严禁混合配伍,谨慎联合用药。如需联合用药,在换药时需先用 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液冲洗输液管或更换新的输液器,以免药物相互作用产生不良反应。

(4) 建议询问患者先前有否对喜炎平注射液或其他药物的过敏史,是否为过敏体质者或有家族过敏史者,如既往发生药物过敏或有家族过敏史、过敏体质的患者,则严禁选用喜炎平注射液。此外,肝肾功能异常患者、75 岁及以上老年人、哺乳期妇女、儿童(1~2岁),对于该类患者初次使用中药注射剂的时候,建议慎重使用并加强监测。

4.4 特殊人群

妊娠:由于尚未有孕妇使用的研究资料,尚不能做出明确的判定。因此,建议孕妇禁用。

儿童:12 个月以下小儿使用喜炎平注射液的安全性尚未确定,建议禁用;1~2 周岁以下幼儿使用喜炎平注射液应慎重。

老年人:由于老年患者常伴有肾功能减退,建议 75 岁以上老年患者慎用。

共识组专家成员(以姓氏拼音为序)

蔡凤丙 曹承楼 曹得胜 曹钰 曾红科 曾仲意 柴艳芬 陈伯钧 陈分乔 陈海铭 陈晓辉 陈杨 邓旻 邓扬嘉 邓哲 丁邦晗 方邦江 方晓磊 房莉 郭伟 何明丰 何小军 胡少红 胡仕祥 黄小民 江儒文 蒋龙元 孔立

雷小宁 冷红春 李典鸿 李芳 李桂伟 李辉 李俊 李小刚 李旭 李旭成 李雨鹏 李志军 梁群 梁子敬 廖为民 林勇 凌峰 刘斌 刘南 刘清泉 刘婉嫣 刘新桥 刘云涛 卢建华 卢健棋 卢云 罗真春 吕传柱 马骏麒 毛峥嵘 梅建强 齐文升 乔之龙 屈小元 芮庆林 沈君 苏和 覃小兰 唐光华 唐袖青 王大伟 王伟 王严冬 文爱珍 文丹 吴彩军 吴凡伟 吴晖 奚小土 谢扬 徐红辉 徐军 闫国良 杨荣源 杨志旭 姚卫海 叶文平 叶勇 詹红 张汉洪 张洪雷 张建平 张荣珍 张文武 张晓云 张新超 张永标 张忠德 赵晓东 周荣斌 周学良

统筹:刘云涛

参考文献

- [1] 汪受传,陈争光,徐珊. 小儿病毒性肺炎中医诊疗指南[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(04):304-308. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2011.04.002.
- [2] 马融,王雪峰,虞坚尔,等. 小儿急性发热中西医结合治疗专家共识[J]. 中国中西医结合儿科学,2012,4(01):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2012.01.001.
- [3] 汪受传,王雷,尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订)[J]. 世界中医药,2016,11(04):734-740. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.045.
- [4] 汪受传,贺丽丽,孙丽平. 中医儿科临床诊疗指南·水痘(修订)[J]. 中医儿科杂志,2016,12(01):1-6. DOI: 10.16840/j.issn1673-4297.2016.01.01.
- [5] 丁樱,闫永彬,韩姗姗,等. 中医儿科临床诊疗指南·细菌性痢疾(制订)[J]. 中医儿科杂志,2017,13(04):1-6. DOI: 10.16840/j.issn1673-4297.2017.04.01.
- [6] 刘瀚旻,马融. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(12):881-885. DOI: 10.19538/j.ek2017120601.
- [7] 卫生部办公厅. 甲型H1N1流感诊疗方案(2010年版)[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gkml/gkml.shtml>,2010-04-30/2019-02-21.
- [8] 手足口病诊疗指南(2010年版)(续)[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(08):654-669.
- [9] 卫生部发布《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》[J]. 中国药房,2010,21(42):3990.
- [10] 卫生部办公厅. 肠出血性大肠杆菌O104:H4感染诊疗指导原则(试行)[EB/OL]. http://jkzx.lishui.gov.cn/jkzs/cdcrb/201106/t20110628_195836.htm,2011-06-24/2019-02-21.
- [11] 国家中医药管理局. 2012年时行感冒(乙型流感)中医药防治方案(试行)[EB/OL]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2906.htm>,2012-04-06/2019-02-21.
- [12] 熊旭东,钱义明,陆一鸣,等. 中西医联合治疗社区获得性肺炎专家共识(2014版)[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.001.
- [13] 熊旭东,谢芳,何森,等. 社区获得性肺炎中西医综合治疗指

- 南(2015年上海市基层版)[J]. 上海中医药杂志,2016,50(7):15-19. DOI : 10.16305/j.1007-1334.2016.07.004.
- [14] 国家卫生和计划生育委办公厅. 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2017 年 第 1 版)[EB/OL]. <http://www.nhpc.gov.cn/yzygj/s3593g/201701/2dbdbc6e82dd4fdfa57508499f61cdfc.shtml>,2017-01-25/2019-02-21.
- [15] 王志飞, 谢雁鸣. 喜炎平注射液文献不良事件个案报道[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2792-2795. DOI : 10.4268/cjcm20121830.
- [16] 杨眉. 中药注射液喜炎平门诊急诊使用分析[J]. 海峡药学,2012,24(10):221-223. DOI : 10.3969/j.issn.1006-3765.2012.10.123.
- [17] 张乐, 方羽, 陈彬, 等. 2014 年上海交通大学医学院附属仁济医院喜炎平注射液使用分析[J]. 医药导报,2016,35(增刊):139-141. DOI : 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.zl.065.
- [18] 刘万里, 张宏伟, 张兵. 120 例喜炎平注射液与不同药物配伍禁忌临床分析[J]. 中国药业,2017,26(22):84-85. DOI : 10.3969/j.issn.1006-4931.2017.22.028.
- [19] 夏卿, 黄富宏, 林郁, 等. 某院儿科门诊中药注射剂使用分析[J]. 临床合理用药,2016,9(2):71-72. DOI : 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.05.048.
- [20] 崇岚, 罗跃华, 杨小玲, 等. 17- 氢 -9- 去氢穿心莲内酯 -19- 硫酸酯钠在大鼠体内的组织分布研究[J]. 中成药,2013,35(11) : 2378-2384. DOI : 10.3969/j.issn.1001-1528.2013.11.015.
- [21] 崇岚. 喜炎平注射液有效成分在大鼠体内的药代动力学及组织分布研究[D]. 南昌大学,2013. DOI : 10.7666/d.Y2427650.
- [22] 王思源, 平静, 谢宁, 等. 穿心莲内酯磺化物体外抗流感病毒药效学研究[J]. 中南药学,2013,11(05):331-334. DOI : 10.7539/j.issn.1672-2981.2013.05.003.
- [23] 平静, 王思源, 谢宁, 等. 穿心莲内酯磺化物体外抗腺病毒药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(21):175-179. DOI : 10.13422/j.cnki.syfjx.2012.21.070.
- [24] 管晨, 李敏, 任庆杰, 等. 穿心莲内酯通过抗炎和调节免疫提高 EV71 感染小鼠的生存率[J]. 免疫学杂志,2013,29(09):737-744. DOI : CNKI:SUN:MYXZ.0.2013-09-002.
- [25] 李立, 王燕平, 赵静, 等. 喜炎平注射液防治甲型 H1N1 流感分子机制的生物信息学分析[J]. 中医杂志,2014,55(04):337-341. DOI : 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.019.
- [26] Lu C, Liu X, Ding X, et al. A Metabolomics Profiling Study in Hand-Foot-and-Mouth Disease and Modulated Pathways of Clinical Intervention Using Liquid Chromatography/Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013, 2013:647452. DOI : 10.1155/2013/647452.
- [27] Wen T, Xu W, Liang L, et al. Clinical Efficacy of Andrographolide Sulfonate in the Treatment of Severe Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD) is Dependent upon Inhibition of Neutrophil Activation[J]. PHYTOTHERAPY RESEARCH. 2015,29(8):1161-7. DOI : 10.1002/ptr.5361.
- [28] 陈田, 毛夷冬, 马年, 等. 穿心莲内酯及其衍生物抗肠道病毒效果评价[J]. 中国药师,2019,22(4):635-639. DOI : CNKI:SUN:ZYSG.0.2019-04-012.
- [29] 余洋, 丛艳, 权晓丹, 等. 注射用喜炎平药效学研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(07):198-200. DOI : CNKI:SUN:LZXB.0.2009-07-118.
- [30] 马长沙, 段成军, 马静洁. 穿心莲内酯及其衍生物药理活性研究[J]. 吉林中医药,2014,34(01):77-81. DOI : 10.13463/j.cnki.jlzyy.2014.01.029.
- [31] 李曙光, 叶再元. 穿心莲内酯的药理活性作用[J]. 中华中医药学刊,2008(05):984-986. DOI : CNKI:SUN:ZYHS.0.2008-05-044.
- [32] 李巧如, 张鹏, 吴媛媛, 等. 喜炎平注射液与 7 种抗菌药物联用的体外抗菌活性研究[J]. 中国药师,2017,20(06):1136-1138. DOI : 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.06.051.
- [33] 吴振起, 马融, 平静, 等. 喜炎平对肺炎支原体感染 A549 细胞分泌炎症因子的影响[J]. 中成药,2016,38(11):2484-2487. DOI : 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.11.037.
- [34] Shuang Peng, et al. Andrographolide sulfonate ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by down-regulating MAPK and NF- κ B pathways[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B,2016,6(3):205-211. DOI : 10.1016/j.apsb.2016.02.002.
- [35] Peng S, Gao J, Liu W, et al. Andrographolide ameliorates OVA-induced lung injury in mice by suppressing ROS-mediated NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation[J]. Oncotarget,2016,7(49):80262. DOI : 10.18632/oncotarget.12918.
- [36] 聂颖兰, 范斌, 闫寒, 等. 喜炎平注射液对 LPS 致急性肺损伤大鼠肺灌洗液中细胞因子含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(9):976-978 DOI : CNKI:SUN:ZYJC.0.2012-09-023.
- [37] 王美怡, 李艳华, 金蓉, 等. 穿心莲内酯磺化物对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液炎症细胞、白细胞介素 -12 及白细胞介素 -13 表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(21):1644-1646. DOI : CNKI:SUN:SYQK.0.2012-21-009.
- [38] Guo WJ, Liu W, Chen G, et al. Water-soluble andrographolide sulfonate exerts anti-sepsis action in mice through down-regulating p38 MAPK, STAT3 and NF- κ B pathways[J]. Int Immunopharmacol,2012,14 (4):613-619. DOI : 10.1016/j.intimp.2012.09.002.
- [39] Liu W, Guo WJ, Guo L, et al. Andrographolide sulfonate ameliorates experimental colitis in mice by inhibiting Th1/Th17 response[J]. Int Immunopharmacol,2014,20(2):337-345. DOI : 10.1016/j.intimp.2014.03.015.
- [40] Huang Y, Wu T, Zeng L, et al. Chinese medicinal herbs for sore throat[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012CD004877. DOI : 10.1002/14651858.CD004877.pub3.
- [41] 任晓琳, 李爱萍, 李晓惠, 等. 喜炎平注射液与利巴韦林治疗

- 小儿急性上呼吸道感染疗效的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2017, 39(3):480-485. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.03.008.
- [42] 陈学富. 用喜炎平治疗急性化脓性扁桃体炎的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(10):123. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2014.10.106.
- [43] 江娇, 杨涛. 喜炎平注射液联合抗生素治疗急性化脓性扁桃体炎临床观察 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(3B):38-39. DOI: CNKI:SUN:PLHY.0.2012-08-031.
- [44] 王巍. 喜炎平注射液治疗急性扁桃体炎的疗效观察 [J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(13):130. DOI: CNKI:SUN:XYJD.0.2018-13-098.
- [45] 宋莘, 许建, 邱俊龙, 等. 喜炎平联合奥司他韦治疗流行性感冒 Meta 分析 [J]. 中国中医急症, 2019(8).
- [46] 许健, 罗智浩, 邱俊龙, 等. 喜炎平注射液治疗流行性感冒的 Meta 分析 [J]. 中国中医急症, 2019(8). DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.08.007.
- [47] Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care [J]. Thorax, 2006, 61:75. DOI: 10.1136/thx.2004.027441.
- [48] MacKay DN. Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease [J]. Gen Intern Med, 1996, 11:557. DOI: 10.1007/BF02599608.
- [49] Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. High value care task force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention [J]. Ann Intern Med, 2016, 164:425. DOI: 10.7326/M15-1840.
- [50] National Quality Forum (NQF). Avoidance of Antibiotic Treatment in Adults with Acute Bronchitis. Available at: http://www.qualityforum.org/Measure_Details.aspx?actid=0&SubmissionId=1216#p=5&s=n&so=a (Accessed on October 04, 2017).
- [51] Choosing Wisely Canada <http://www.Choosingwiselycanada.org/recommendations/emergency-medicine/> (Accessed on March 16, 2017).
- [52] 中华中医药学会肺病分会, 中国民族医药学会肺病分会. 急性气管-支气管炎中医诊疗指南 (2015 版) [J]. 中医杂志, 2016, 57(9):806-810. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.09.024.
- [53] 张春晖. 喜炎平注射液与痰热清注射液治疗老年急性支气管炎患者的临床疗效比较 [J]. 临床医药, 2018(12):61-63. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.12.017.
- [54] 王一民, 吕朗, 范海伟, 等. 喜炎平注射液联合抗生素治疗成人社区获得性肺炎的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(2):468-476. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.02.031.
- [55] 李宣霖, 方赛男, 王慷瑶, 等. 喜炎平联合阿奇霉素治疗老年社区获得性肺炎疗效的 Meta 分析 [J]. 中医研究, 2017, 30(12):69-72. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2017.12.31.
- [56] 熊旭东, 谢芳, 何森, 等. 社区获得性肺炎中西医综合治疗指南 (2015 年上海市基层版) [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(7):15-20. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2016.07.004.
- [57] 谢辉辉, 祁波, 杜丽娜, 等. 喜炎平注射液治疗儿童病毒性肺炎疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(10):2546-2549. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.10.096.
- [58] 齐蕊涵, 方赛男, 李得民, 等. 喜炎平注射液治疗成人病毒性肺炎的系统评价和 Meta 分析 [J]. 现代中医临床, 2018, 25(3):29-33. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2018.03.009.
- [59] 刘静, 黄红. 喜炎平注射液药理作用特点与呼吸系统疾病的临床研究综述 [J]. 医药前沿, 2014, (8):48-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2014.22.039.
- [60] 汪勇. 喜炎平治疗咳嗽 132 例临床观察 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(23):56-57. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2009.23.034.
- [61] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2017 REPORT). <http://www.goldcopd.org>.
- [62] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.
- [63] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011 版)》 [J]. 中医杂志, 2012, 53(1):80-84.
- [64] 刘兵兵, 华丽霞, 董艳, 等. 喜炎平与利巴韦林治疗小儿手足口病疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9):231-236. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.2014090231.
- [65] 续畅, 吴汀溪, 廖音, 等. 喜炎平注射液联合干扰素治疗小儿手足口病的临床疗效 Meta 分析 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(2):45-49.
- [66] Li XH, Zhang C, Shi QS, et al. Improving the efficacy of conventional therapy by adding andrographolide sulfonate in treatment of severe hand, foot, and mouth disease: a randomized controlled trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 316250. DOI: 10.1155/2013/316250.
- [67] 赵丽, 张林霞, 梁晓君, 等. 喜炎平联合丙种球蛋白治疗重症手足口病的疗效及对患儿 PCT、CRP 和心肌酶的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2018, 15(9):32-34. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2018.09.010.
- [68] 朱焰, 叶洪舟. 重组人干扰素联合喜炎平治疗重症手足口病并发病毒性脑炎疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(4):260-262. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2011.04.025.
- [69] Kirk MD, Pires SM, Black RE, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010, A Data

- Synthesis[J]. PLoS Med 2015, 12:e1001921. DOI : 10.1371/journal.pmed.1001921.
- [70] World Health Organization. Top 10 causes of death, Global health observatory data, 2017. http://www.who.int/gho/mortality/burden-disease/causes-death/top_10/en/ (Accessed on June 20, 2017).
- [71] Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea[J]. Lancet 2013; 381:1405. DOI : 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
- [72] Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. Lancet, 2012, 379:2151. DOI : 10.1016/s0140-6736(12)60560-1.
- [73] Jia X, Wang JC, Liu H, et al. Comparative effectiveness and safety of xiyanning with ribavirin for rotavirus enteritis therapy in childhood: A systematic review and meta-analysis[J]. Trop J Pharm Res, 2018, 17(1);169-177.
- [74] 徐阳, 葛永潮, 谢俊大, 等. 喜炎平注射液治疗小儿轮状病毒性肠炎的临床疗效 Meta 分析及治疗策略 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(9):14-19.
- [75] 徐景利, 李志成, 梁峥嵘, 等. 喜炎平联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3):211-216. DOI : 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030211.
- [76] 陈新. 盐酸左氧氟沙星联合喜炎平治疗成人急性细菌性痢疾的疗效研究 [J]. 中国处方药, 2017, 15(7):87-88. DOI : 10.3969/j.issn.1671-945X.2017.07.060.
- [77] 张文东. 盐酸左氧氟沙星联合喜炎平治疗成人急性细菌性痢疾的疗效 [J]. 首都食品与医药, 2019(9):61-62.
- [78] 王伟, 马春丽. 盐酸左氧氟沙星联合喜炎平治疗成人急性细菌性痢疾 40 例疗效观察 [J]. 中国社区医师. 医学专业, 2011, 13(5):39-40. DOI : 10.3969/j.issn.1007-614x.2011.05.036.
- [79] 冯欣. 喜炎平与门冬氨酸洛美沙星联合治疗成人细菌性痢疾疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(7):1562-1563. DOI : CNKI:SUN:ZWZX.0.2008-07-043.
- [80] 余洋, 丛艳, 权晓丹, 等. 注射用喜炎平药效学研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(07):198-200. DOI : CNKI:SUN:LZXB.0.2009-07-118.
- [81] 陈茹, 卓琳, 潘昱廷, 等. 基于文献的喜炎平注射液不良反应分布特征探索 [J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(5):317-323. DOI : CNKI:SUN:YWLX.0.2018-05-007.
- [82] 邓剑雄, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 喜炎平注射液上市后安全性再评价 [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1):15-22. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2018.01.004.
- [83] 王志飞, 向永洋, 谢雁鸣, 等. 基于自发呈报系统的喜炎平注射液不良反应风险预警研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):3008-3012. DOI : CNKI:SUN:ZGZY.0.2013-18-021.
- [84] A. Muraro, G. Roberts, A. Clark, 等. 儿童严重过敏反应的处理: 欧洲变态反应学及临床免疫学会指南 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(01):68-77. DOI : 10.3969/j.issn.1673-8705.2009.01.015.
- [85] 李晓桐, 翟所迪, 王强, 等. 《严重过敏反应急救指南》推荐意见 [J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(21):85-91. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.02.002.

(收稿日期: 2019-12-23)

(本文编辑: 何小军)