

蓝芩口服液治疗儿童疱疹性咽峡炎有效性与安全性的 Meta 分析[△]

袁斌*, 孙亚磊, 武祎文, 许少菊(南京中医药大学附属医院儿科, 南京 210029)

中图分类号 R766 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)12-1702-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.12.23

摘要 目的:系统评价蓝芩口服液治疗儿童疱疹性咽峡炎的疗效和安全性。方法:计算机检索 PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库等,收集蓝芩口服液或常规对症治疗联合蓝芩口服液(试验组)对比常规对症治疗(对照组)用于儿童疱疹性咽峡炎的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后按 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 评价纳入文献的质量,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 11 篇 RCT,共计 1 204 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患儿总有效率显著高于对照组 [RR=1.17, 95%CI(1.10, 1.24), $P<0.000\ 01$], 疱疹消退时间 [MD=-2.17, 95%CI(-2.63, -1.72), $P<0.000\ 01$], 发热消退时间 [MD=-1.52, 95%CI(-1.72, -1.31), $P<0.000\ 01$] 均显著短于对照组;两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 [RR=1.00, 95%CI(0.52, 1.93), $P=1.00$]。按是否给予补液对症处理进行的亚组分析显示,未给予补液对症处理,试验组患儿疱疹消退时间显著短于对照组 [MD=-1.64, 95%CI(-2.03, -1.26), $P<0.000\ 01$]; 给予补液对症处理,试验组患儿疱疹消退时间显著短于对照组 [MD=-2.79, 95%CI(-2.97, -2.61), $P<0.000\ 01$]。结论:蓝芩口服液可显著提高疱疹性咽峡炎患儿的疗效,有效缩短疱疹消退时间和发热消退时间,且未增加不良反应的发生。

关键词 蓝芩口服液;儿童;疱疹性咽峡炎;疗效;安全性;Meta 分析

Efficacy and Safety of Lanqin Oral Liquid for Herpangina in Children: a Meta-analysis

YUAN Bin, SUN Yalei, WU Yiwen, XU Shaoju (Dept. of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Lanqin oral liquid in the treatment of herpangina in children. METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) involving Lanqin oral liquid or routine symptomatic treatment combined with Lanqin oral liquid (trial group) versus routine treatment (control group) in the treatment of pediatric herpangina were retrieved from PubMed, Embase, CBM, CNKI, Wanfang database, VIP database, etc. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after literature screening, data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0. RESULTS: A total of 11 RCTs were included, involving 1 204 patients. Meta-analysis showed that total response rate [RR=1.17, 95%CI(1.10, 1.24), $P<0.000\ 01$], fade time of herpes [MD=-2.17, 95%CI(-2.63, -1.72), $P<0.000\ 01$] and fade time of fever [MD=-1.52, 95%CI(-1.72, -1.31), $P<0.000\ 01$] in trial group was significantly higher than in control group. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups [RR=1.00, 95%CI(0.52, 1.93), $P=1.00$]. Subgroup analysis based on rehydration symptomatic treatment showed that without rehydration, fade time of herpes in trial group was significantly shorter than control group [MD=-1.64, 95%CI(-2.03, -1.26), $P<0.000\ 01$]; with rehydration, fade time of herpes in trial group was significantly shorter than control group [MD=-2.79, 95%CI(-2.97, -2.61), $P<0.000\ 01$]. CONCLUSIONS: Lanqin oral liquid can effectively improve therapeutic efficacy of herpangina patients, effectively shorten fade time of fever and herpes, without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Lanqin oral liquid; Children; Herpangina; Efficacy; Safety; Meta-analysis

疱疹性咽峡炎(Herpangina)是一种由肠道病毒感染引起的儿科常见呼吸道感染性疾病,临床表现以咽峡部疱疹、发热、流涎等为主要特征^[1]。该病传染性强、传播途径广,各个年龄段人群均可感染,但常见于幼儿时期^[2],且发病时间存在明显的季节性,尤以夏季发生率最高^[3]。

对于该病的治疗,西医以抗病毒类药物为主,但疗效欠佳。中医学中虽无“疱疹性咽峡炎”一词,然中医病症“喉痹”“口疮”等证则将疱疹性咽峡炎的主要症状概括其中,这为中医治疗该病提供了思路^[4]。蓝芩口服液是目前临床常用的抗病毒类中药制剂,近年来关于该药治疗儿童疱疹性咽峡炎的随机对照试验(RCT)已有报道,但各研究的样本量较小,且结论存在争议,无法为临床诊疗提供高级别的循证医学证据支持。为此,本研究采

[△] 基金项目:国家重点研发计划课题(No.2017YFC1703201)

* 主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:小儿肺炎、肾脏疾病。电话:025-86798182。E-mail:yuanbin68358@163.com

用Meta分析的方法系统评价了蓝芩口服液治疗儿童疱疹性咽峡炎的疗效和安全性,以期为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 根据《诸福棠实用儿科学》中的相关诊断标准^[9],确诊为疱疹性咽峡炎;患儿性别、病程、疗程等不限;年龄0~18岁;各组例数均不低于20例。

1.1.3 干预措施 对照组患儿给予常规对症治疗,如单磷酸阿糖腺苷注射液、利巴韦林注射液、阿奇霉素注射液等;试验组患儿给予蓝芩口服液或在对照组治疗的基础上联用蓝芩口服液。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②疱疹消退时间;③发热消退时间;④不良反应发生情况。疗效判定标准^[6]——显效:给药后24 h内体温恢复正常,给药3 d后疱疹及溃疡完全消失,其他主要指标恢复正常;有效:给药后24~48 h内体温恢复正常,给药5 d后疱疹及溃疡基本消失,其他主要指标基本恢复正常;无效:给药48 h后体温尚未恢复正常,给药5 d后疱疹及溃疡仍未消失,其他主要指标尚未恢复正常。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①仅为疱疹性咽峡炎机制探讨的文献;②综述;③名医经验报道;④个案病例报道;⑤重复发表的文献;⑥不同作者发表的数据相似的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库等。中文检索词为“蓝芩口服液”“儿童”“疱疹性咽峡炎”“随机对照试验”;英文检索词为“Lanqin oral liquid”“Children”“Herpangina”“Randomized controlled trials”。检索时限均为各数据库建库起至2018年9月30日。同时手工检索纳入文献的参考文献。

1.3 资料提取与质量评价

由2位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如遇分歧则协商处理或由第3位研究者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患儿性别、患儿年龄、疗程、干预措施、结局指标等。按Cochrane系统评价员手册5.1.0对纳入文献质量进行评价,包括:(1)随机序列的产生;(2)对研究者和参与者行盲法;(3)对研究结果行盲法;(4)分配隐藏;(5)结局数据的完整性;(6)选择性报道研究结果;(7)有无其他偏倚来源。每项评价结果分为低风险、高风险和不清楚^[7-8]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。二分类变量

采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示;连续性变量采用加权均数差(MD)及其95%CI表示^[9-10]。各研究间的异质性采用 χ^2 检验,检验水准设定为 $\alpha=0.1$ 。若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析^[11]。当存在异质性时,采用敏感性分析评价异质性来源,对不能判断出异质性来源的进行亚组分析以评价其异质性来源^[12]。对于不能获取具体数据的资料,仅采用描述性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献72篇,剔除重复发表的文献50篇,阅读题目和摘要后排除综述文献1篇,进一步阅读全文后排除文献10篇,最终纳入11篇文献^[13-23],共计1 204例患儿,其中试验组604例、对照组600例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

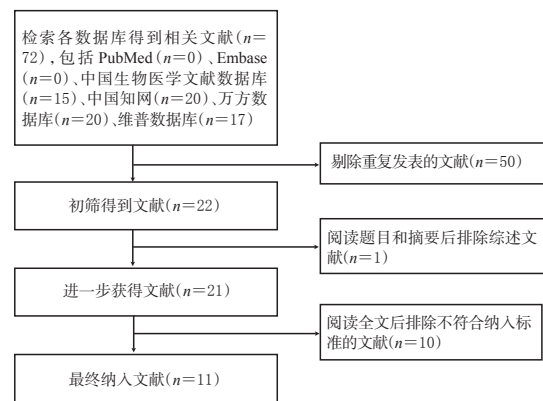


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的质量评价结果

所有研究均报道了随机分配方法,均为随机数字表法;均未描述盲法及患儿脱落情况;均不清楚结局数据的完整性、是否选择性结局报告及是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 10项研究^[13-18,20-23]报道了总有效率,各研究间有统计学异质性($P=0.03, I^2=51%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患儿总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.17, 95%CI(1.10, 1.24), $P<0.000 01$]。

2.3.2 疱疹消退时间 6项研究^[13-15,19,21,23]报道了疱疹消退时间,各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=90%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患儿疱疹消退时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.17, 95%CI(-2.63, -1.72), $P<0.000 01$]。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		男性/女性,例		年龄($\bar{x} \pm s$),岁		干预措施		疗程, d	结局指标
	试验组/对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
吴文玉2018 ^[15]	140/140	78/62	79/61	5.01±1.69	4.21±1.21	蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次+利巴韦林喷雾剂0.1 g,吸入,每日3次+对症补液处理	利巴韦林喷雾剂0.1 g,吸入,每日3次+对症补液处理	5	①②③④	
沈建跃2017 ^[16]	50/50	27/23	25/25	3.25±1.72	3.21±1.76	蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次+利巴韦林气雾剂,1喷/次,每日4次	利巴韦林气雾剂,1喷/次,每日4次	5	①②③	
侯健军2017 ^[15]	45/45	23/22	24/21	2.1±0.7	2.3±0.5	蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次+对症补液处理	利巴韦林喷雾剂,1喷/次,每日3次+对症补液处理	5	①②③	
徐陈吉2015 ^[16]	45/45	26/19	27/18	1.5±0.6	1.6±0.4	蓝芩口服液10 mL,口服,每日3次+利巴韦林注射液10~15 mg/(kg·d),静脉滴注+阿奇霉素注射液10 mg/(kg·d),静脉滴注	利巴韦林注射液10~15 mg/(kg·d),静脉滴注+阿奇霉素注射液10 mg/(kg·d),静脉滴注	5	①④	
瞿艳红2013 ^[17]	42/40	23/19	22/18	2.8±1.45	2.7±1.62	蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次	利巴韦林喷雾剂,2喷/次,q 4 h	未描述	①	
陈君2012 ^[18]	50/50	未描述	未描述	2~5		蓝芩口服液5 mL,口服,每日3次+利巴韦林喷雾剂,1喷/次,每日3次	利巴韦林喷雾剂,1喷/次,每日3次	5	①	
何梅玲2012 ^[19]	60/60	54/66		0.5~10		蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次+常规对症治疗+对症补液处理	常规对症治疗+对症补液处理	未描述	②③	
林晓燕2012 ^[20]	60/60	32/28	29/31	≥1岁有33例, <1岁有27例	≥1岁有28例, <1岁有32例	蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次	利巴韦林颗粒,10 mg/d,分3次口服	3~5	①	
胡志强2011 ^[21]	30/30	16/14	15/15	3.2±1.7	3.0±1.6	蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日3次+利巴韦林气雾剂,2喷/次,每日4次	利巴韦林气雾剂,2喷/次,每日4次	5	①②③	
张卜予2011 ^[21]	22/20	14/8	12/8	0.5~8		蓝芩口服液5~10 mL,口服,每日2~3次+利巴韦林注射液	利巴韦林注射液	5	①	
刘爱琳2011 ^[21]	60/60	32/28	33/27	0.5~7.1	0.5~7.5	蓝芩口服液10~20 mL,口服,每日3次+利巴韦林喷雾剂,2喷/次,q 4 h	利巴韦林喷雾剂,2喷/次,q 4 h	7	①②③④	

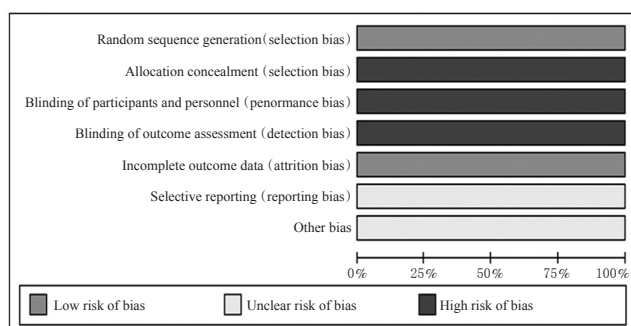


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

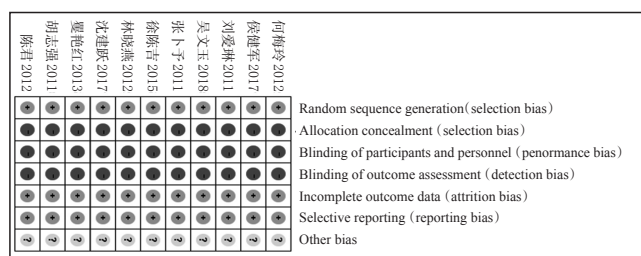


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk graph

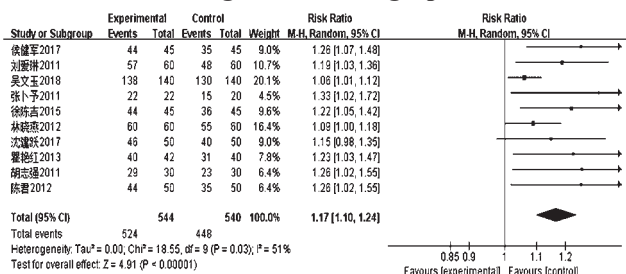


图4 两组患儿总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

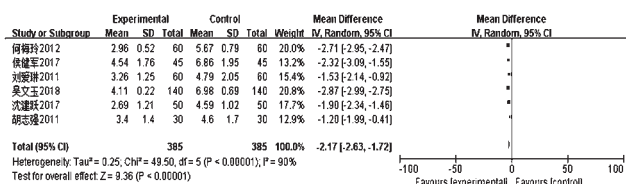


图5 两组患儿疱疹消退时间的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of fade time of herpes in 2 groups

2.3.3 发热消退时间 6项文献^[13-15, 19, 21, 23]报道了发热消退时间,各研究间有统计学异质性($P=0.009, I^2=68%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患儿发热消退时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.52, 95% CI (-1.72, -1.31), $P<0.0001$]。

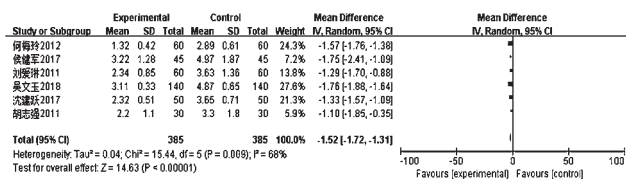


图6 两组患儿发热消退时间的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of fade time of fever in 2 groups

2.3.4 不良反应发生率 3项研究^[13, 16, 23]报道了不良反应发生情况;1项研究^[23]报道了试验组有5例患儿出现轻度腹泻,但症状较轻微,未因此终止治疗;2项研究^[13, 16]报道了两组患儿均出现头痛、头晕等不良反应。各研究间无统计学异质性检验($P=0.14, I^2=49%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,

两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.00, 95% CI(0.52, 1.93), $P=1.00$]。

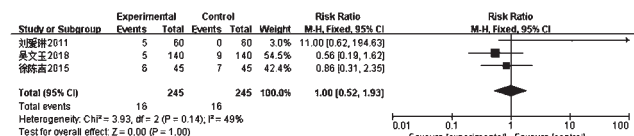


图7 两组患儿不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.4 异质性生源分析

2.4.1 敏感性分析 以总有效率为指标进行敏感性分析。因吴文玉^[13]纳入患者的样本量较大,故去除该文献,结果各研究间无统计学异质性($P=0.53, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患儿总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.17, 95% CI(1.12, 1.23), $P<0.00001$]。

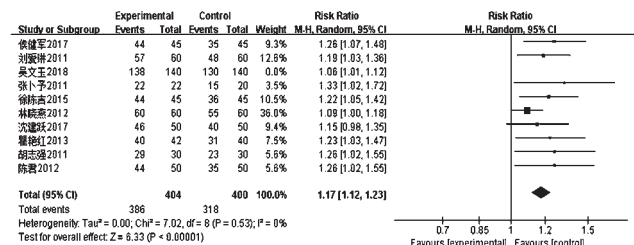


图8 两组患儿总有效率的敏感性Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of sensitivity Meta-analysis of total response rate in 2 groups

以发热消退时间为指标进行敏感性分析。同样去除文献^[13],结果各研究间无统计学异质性($P=0.32, I^2=15$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患儿发热消退时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.45, 95% CI(-1.60, -1.29), $P<0.00001$]。

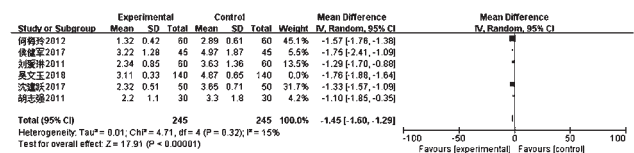


图9 两组患儿发热消退时间的敏感性Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of sensitivity Meta-analysis of fade time of fever in 2 groups

由图8、图9可知,吴文玉^[13]中样本量为280,提示可能由于样本量过大,而不利于研究过程中混杂因素的控制,从而导致研究数据失真,这可能是造成异质性来源的主要原因。

2.4.2 亚组分析 按是否给予补液对症处理进行亚组分析:①未给予补液对症处理。3项研究^[14,21,23]未给予补液对症处理,各研究间无统计学异质性($P=0.27, I^2=24%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患儿疱疹消退时间显著短于

对照组,差异有统计学意义[MD=-1.64, 95% CI(-2.03, -1.26), $P<0.00001$]。②给予补液对症处理。3项研究^[13,15,19]给予补液对症处理,各研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=35%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患儿疱疹消退时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.79, 95% CI(-2.97, -2.61), $P<0.00001$]。

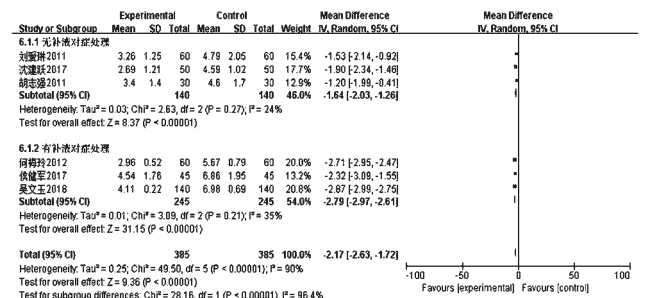


图10 两组患儿疱疹消退时间的亚组Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of subgroup Meta-analysis of fade time of herpes in 2 groups

2.5 发表偏倚分析

以总有效率为指标进行发表偏倚分析,详见图11。由图11可知,各研究散点并未都在倒漏斗图范围内,倒漏斗图分布的对称性一般,提示本研究存在发表偏倚的可能性较大。

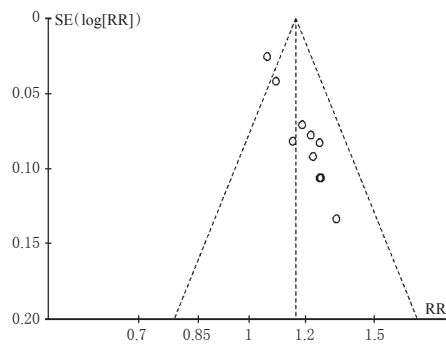


图11 总有效率的倒漏斗图

Fig 11 Funnel plot of total response rate

3 讨论

疱疹性咽峡炎是一种好发于婴幼儿与学龄前儿童的感染性疾病,具有起病迅速、病情发展较快的特点,典型临床特征为咽峡及软腭部出现疱疹^[24]。该病的病原体主要为肠道病毒,包括肠道病毒71型^[25]及柯萨奇病毒A组6型、8型、10型、2型^[26-29]等;其与手足口病的病原体有部分重叠,临床症状也有一定的相似性,但疱疹性咽峡炎并未被纳入法定传染病^[30],这也是造成疱疹性咽峡炎存在爆发可能性的主要原因,需引起临床重视。疱疹性咽峡炎具有一定的自限性,大部分患者病情较轻,可自愈;仅少数患者因感染肠道病毒71型而成为危重症病例,肠道病毒71型可透过血脑屏障侵犯中枢神经系统,使患者出现热性惊厥、脑炎等严重并发症^[31]。目前,西医常采用利巴韦林治疗该病,但该药对人体病毒腺苷激

酶有较强的依赖性,易产生耐药性,以致疗效欠佳。蓝芩口服液为清热解毒、利咽消肿的常用中成药,对于疱疹性咽峡炎心脾热蕴、上灼口舌的病机有较好的治疗作用;且药理学研究表明,该药中的有效成分板蓝根、黄芩、蒲公英等均具有明显的抗病毒作用^[32]。

本研究结果显示,试验组患儿总有效率显著高于对照组,发热消退时间、疱疹消退时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义;两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述,蓝芩口服液可显著提高疱疹性咽峡炎患儿的疗效,有效缩短疱疹消退时间和发热消退时间,且未增加不良反应的发生。本研究的局限性为:纳入研究中的部分文献样本量较小,研究中心单一,证据水平偏低。故本研究结论尚需更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

[1] KIM SJ, KIM JH, KANG JH, et al. Risk factors for neurologic complications of hand, foot and mouth disease in the Republic of Korea, 2009[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(1):120-127.

[2] 郑亚明,杨娟,廖巧红.中国6月龄至5岁以下手足口病重症病例直接医疗费用情况及其影响因素[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(1):87-92.

[3] 杨建萍.一起柯萨奇病毒A2群引起幼儿园疱疹性咽峡炎暴发疫情分析[J]. *中国学校卫生*, 2018, 39(6):930-932.

[4] 孙桂连.小儿疱疹性咽峡炎因机证治探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 15(8):1048-1049.

[5] 胡亚美.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社, 2002:104-107.

[6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[S].北京:中国医药科技出版社, 2002:330-333.

[7] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GOTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI:10.1136/bmj.d5928.

[8] 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]. *中国循证杂志*, 2014, 29(2):147-148.

[9] 詹思延.流行病学[M].7版.北京:人民卫生出版社, 2015:75, 367.

[10] 方积乾.卫生统计学[M].7版.北京:人民卫生出版社, 2015:93.

[11] HIGGINS JP, THOMPSON SG, DEEKS JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *Br Med J*, 2003, 327(7414):557-560.

[12] 王丹,翟俊霞,牟振云,等.Meta分析中的异质性及其处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10):1115-1118.

[13] 吴文玉.蓝芩口服液治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床效果及安全性探讨[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(1):113-114.

[14] 沈建跃.蓝芩口服液结合利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效及安全性评价[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15

(5):581-582.

[15] 侯健军.蓝芩口服液治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床疗效及安全性分析[J]. *中国疗养医学*, 2017, 26(8):871-873.

[16] 徐陈吉.蓝芩口服液对疱疹性咽峡炎患儿临床疗效及预后分析[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(9):1199-1201.

[17] 瞿艳红,朱堂杰.中西医结合治疗疱疹性咽峡炎42例疗效观察[J]. *国医论坛*, 2013, 28(2):48-49.

[18] 陈君.蓝芩口服液治疗儿童疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(11):170-170.

[19] 何梅玲,彭丰.蓝芩口服液治疗疱疹性咽峡炎120例的临床分析[J]. *中外健康文摘*, 2012, 9(29):241-242.

[20] 林晓燕.蓝芩口服液治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2012, 22(9):739-739.

[21] 胡志强.蓝芩口服液联合利巴韦林气雾剂治疗疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(12):711-712.

[22] 张卜予.蓝芩口服液佐治小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2011, 3(3):255-256.

[23] 刘爱琳,李利.蓝芩口服液治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2011, 3(1):57-59.

[24] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社, 2008:262-263.

[25] CHEN KT, CHANG HL, WANG ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(2):e244-e252.

[26] YAMASHITA T, ITO M, TANIGUCHI A, et al. Prevalence of coxsackievirus A5, A6, and A10 in patients with herpangina in Aichi Prefecture, 2005[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2005, 58(6):390-391.

[27] CHEN L, YANG H, WANG C, et al. Genomic characteristics of coxsackievirus A8 strains associated with hand, foot, and mouth disease and herpangina[J]. *Arch Virol*, 2016, 161(1):213-217.

[28] CHATPROEDPRAI S, THEANBOONLERS A, KORKONG S, et al. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2010, 63(4):229-233.

[29] CHANSAENROJ J, AUPHIMAI C, PUENPA J, et al. High prevalence of coxsackievirus A2 in children with herpangina in Thailand in 2015[J]. *Virusdisease*, 2017, 28(1):111-114.

[30] 霍达,李洁,王小莉,等.2016年北京市疱疹性咽峡炎流行情况及病原体构成分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2017, 24(5):309-312.

[31] LUM LC, WONG KT, LAM SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis[J]. *J Pediatr*, 1998, 133(6):795-798.

[32] 刘玉清,丁樱.蒲地蓝消炎口服液治疗小儿疱疹性咽峡炎63例[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(1):80-82.

(收稿日期:2019-01-04 修回日期:2019-04-30)

(编辑:陈宏)