

卡介菌多糖核酸注射液治疗扁平疣的系统评价及试验序贯分析

张志清¹, 谢宁^{1,3}, 周云喜², 张振贤², 务勇圣³, 颜冬兰^{1*}

1. 九芝堂股份有限公司, 北京 100020

2. 湖南斯奇生物制药有限公司, 湖南长沙 410331

3. 黑龙江省糖肽类药物重点实验室, 黑龙江牡丹江 157000

摘要: 目的 系统评价卡介菌多糖核酸注射液 (BCG-PSN) 治疗扁平疣的有效性及安全性。方法 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和英文数据库 Science Direct、PubMed、Web of Science, 从建库到2023年5月国内外发表的BCG-PSN治疗扁平疣的临床随机对照试验 (RCT), 利用Note Express文献管理软件筛选文献, 采用数据提取表提取资料并评价其质量, 最后采用Rev Man 5.1软件及TSA v0.9软件进行Meta分析。结果 共纳入14项RCTs, 包括患者1 258例。Meta分析结果显示: 肌肉注射卡介菌多糖核酸治疗扁平疣的痊愈率 [RR=1.62, 95%CI (1.41, 1.87), $P<0.000\ 01$] 和有效率 [RR=1.17, 95%CI (1.12, 1.22), $P<0.000\ 01$] 均高于对照组, 复发率 [RR=0.34, 95%CI (0.21, 0.56), $P<0.000\ 1$] 和不良反应发生率 [RR=0.67, 95%CI (0.54, 0.84), $P=0.000\ 6$] 均低于对照组。试验序贯分析结果显示, BCG-PSN治疗扁平疣的痊愈率证据安全可靠。结论 肌肉注射BCG-PSN治疗扁平疣有良好的临床疗效, 且安全性良好。

关键词: 卡介菌多糖核酸注射液; 扁平疣; 随机对照试验; Meta分析; 试验序贯分析

中图分类号: R986; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 09-1997-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.022

Meta-analysis and trial sequential analysis of BCG Polysaccharide Nucleic Acid Injection in treatment of verruca plana

ZHANG Zhiqing¹, XIE Ning^{1,3}, ZHOU Yunxi², ZHANG Zhenxian², WU Yongsheng³, YAN Donglan¹

1. Jiuzhitang Co., Ltd., Beijing 100020, China

2. Hunan Siqi Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha 410331, China

3. Key Laboratory of Glycopeptides of Heilongjiang Province, Mudanjiang 157000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of BCG Polysaccharide Nucleic Acid Injection (BCG-PSN) in the treatment of verruca plana. **Methods** The databases of CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Web of Science and Science Direct were searched, limited the clinical randomized controlled trials (RCT) of BCG-PSN for the treatment of verruca plana published at home and abroad from the establishment of the database to May 2023. Note Express was used to screen the literature according to the inclusion and row criteria, and data extraction table was used to extract data and evaluate its quality. Finally, the Rev Man 5.1, and TSA v0.9 software was used to Meta-analyze. **Results** A total of 14 RCTs were included, including 1 258 patients. Meta-analysis results showed that intramuscular injection of BCG-PSN in the treatment of verruca plana showed a higher recovery rate [RR = 1.62, 95%CI (1.41, 1.87), $P < 0.000\ 01$] and effective rate [RR = 1.17, 95%CI(1.12, 1.22), $P < 0.000\ 01$] than the control group, the intramuscular injection of BCG polysaccharide nucleic acid can also reduce the recurrence rate [RR = 0.34, 95%CI (0.21, 0.56), $P < 0.000\ 1$] and the incidence of adverse reactions [RR = 0.67, 95%CI (0.54, 0.84), $P = 0.000\ 6$]. The sequential analysis of experiments results showed that the recovery rate of BCG-PSN was reliable. **Conclusions** The intramuscular injection of BCG BCG-PSN has good efficacy and safety in the treatment of verruca plana, which can provide evidence for future clinical use.

Key words: BCG Polysaccharide Nucleic Acid Injection (BCG-PSN); verruca plana; randomized controlled trials (RCT); Meta-

收稿日期: 2023-06-07

基金项目: 湖南创新型省份建设专项(2020SK2043)

第一作者: 张志清, 硕士, 研究方向为中西医结合药理。E-mail: zzq08101@163.com

*通信作者: 颜冬兰, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为药物技术管理。E-mail: 343229208@qq.com

analysis; sequential analysis of experiments

扁平疣是一种由人类乳头瘤病毒3、10、28和41引起的良性传染性皮肤病,其表现为浅棕色扁平隆起丘疹^[1]。流行病学研究显示,近年来扁平疣发生率达1.77%,在颜面皮肤病中占11.4%^[2]。扁平疣病程较慢,发病部位多为脸部、手背等部位,且具有传染性,给患者及其家人的身心健康带来巨大威胁。扁平疣的治疗常见的有冷冻疗法、灼烧法、切除法、二氧化碳激光疗法、5-氨基乙酰丙酸光动力疗法等^[3],多数治疗会导致色素沉着、水肿,甚至留下疤痕,且疾病易复发。因此,该病对很多患者带来困扰和烦恼。

在过去几年里,利用免疫疗法治疗扁平疣越来越普遍,即利用生物物质调节免疫系统来控制疾病的新疗法,通过激活引起扁平疣的病毒的延迟超敏反应和体液反应,不仅可以清除局部疣体,还能清除非注射部位的远处疣体^[4]。而卡介菌多糖核酸注射液(BCG-PSN)是在卡介苗素基础上,通过改进工艺得到的新型非特异性免疫调节剂,既保留了卡介苗的免疫功能,又减少了不良反应^[5]。临床试验证明卡介菌多糖核酸对哮喘、特应性皮炎、慢性荨麻疹和扁平疣等皮肤疾病均有显著的疗效^[6-7]。1项临床双盲试验研究表明,BCG-PSN清除疣体的有效性和安全性远高于卡介苗,且未见复发^[8]。近年来,围绕BCG-PSN治疗扁平疣的临床随机对照试验越来越多,但是目前还缺乏更为全面的系统评价,以评价该疗法的有效性及其安全性。本研究采用Meta分析和试验序贯分析,对BCG-PSN治疗扁平疣的有效性及其安全性进行系统评价,为临床合理用药提供医学循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 临床已确诊为扁平疣的患者,符合扁平疣相关诊断标准(诊断标准具有一致性),其年龄、性别、国籍和病程不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规药物治疗,试验组在对照组基础上加用BCG-PSN,给药方式为im。两组用药剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:痊愈率、有效率;次要结局指标:不良反应发生率及表现、复发率。痊愈率=痊愈例数/总例数,有效率=(痊愈例数+

显效例数+有效例数)/总例数,不良反应发生率=不良反应例数/总例数,复发率=复发例数/总例数。

1.2 文献排除标准

(1)重复发表文献或无法获得原始数据文献;(2)非临床研究文献:包括动物实验、综述、个案报道等;(3)非RCT研究;(4)缺少主要结局指标;(5)干预措施为外用药、针灸、手术或中药治疗。

1.3 检索策略

计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Science Direct、PubMed和Web of Science数据库,限定时间均为建库到2023年5月31日。中文检索词为“卡介菌多糖核酸”“卡介苗多糖核酸”“卡介菌多糖核酸注射液”“斯奇康”“扁平疣”,英文检索词以“BCG-PSN”“BCG Bacterial Polysaccharides Nucleic Acid”“Bacillus Calmette-Guerin Polysaccharide Nucleic Acid”“verruca plana”“plane warts”进行主题词联合综合检索。

1.4 文献筛选和资料提取

将检索得到的文献全部导入Note Express文献管理软件,通过软件查重和人工查重剔除重复文献,对文献的筛选严格按照制定的文献纳入和排除标准进行。提取资料由2名研究者独立进行,提取内容包括文献标题、第一作者、发表时间、患者基线信息、干预方案、干预时间、评价指标以及可能存在的偏倚风险。资料提取过程中如遇分歧,由第3人共同讨论,协商解决。

1.5 纳入文献质量评价

根据Cochrane协作网偏倚风险评估工具^[9](对纳入文献进行质量评价,由2名研究者对每项研究进行独立评估,具体内容有包括随机分配的方法、隐藏分配,受试者及研究者的盲法,结局评价的盲法,结局数据的完整,选择性结局报告和其他偏倚风险等。每项纳入研究以“高风险”“低风险”和“不确定”来进行评价,评估意见出现分歧时,寻求第3人的意见,共同讨论,协商解决。

1.6 统计分析

采用Review Manager 5.1软件进行偏倚风险评估,二分类变量采用相对危险量(RR),连续性变量采用均数差(MD)为效应指标,并给出95%可信区间(95%CI)。用 I^2 值检验纳入研究间的异质性,若 $I^2 <$

50%且 $P>0.1$ 认为同质性较好,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2>50\%$ 或 $P\leq 0.1$ 则认为异质性较高,采用随机效应模型进行分析,并对可能导致异质性的因素进行敏感性分析^[10]。通过倒漏斗图评估发表偏移,采用TSA v0.9软件对总有效率进行试验序贯分析(TSA)^[11]。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过计算机和手工检索共得到1 025篇文献,其中CNKI 242篇、VIP 232篇、Wanfang Data 288篇、CBM 258篇、PubMed 2篇和Science Direct 3篇。剔除重复文献666篇后,剩余359篇;阅读题目和摘要,剔除综述7篇,研究类型不符32篇、研究对象不符21篇、干预措施不符270篇(给药方式不符166篇、对照组干预不符44篇、试验组干预不符60篇);根据制定的纳排标准进行全文阅读排,剔除缺少主要结局指标和数据不完全15篇,最后共纳入文献14篇^[12-25],均为RCTs。

2.2 纳入文献研究特征描述

14项RCTs^[12-25]共纳入1 258例患者,其中试验组657例、对照组601例。研究地点均在中国,受试者年龄最小为6岁,最大为58岁,疗程最短为30 d,最长为84 d。对照组均使用常规药物治疗,其中1项研究^[23]联合使用阿唯A+0.1%维A酸霜。试验组均在相应对照组的基础上im BCG-PSN。纳入研究的患者均符合扁平疣的诊断标准,6项研究^[12,14,17,20,22-23]采用赵辩的《临床皮肤病学》、2项研究^[19,21]采用张学军的《皮肤性病学》、1项研究^[24]采用《皮肤病药物治疗学》,其他研究未明确诊断依据。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 纳入研究质量评价

纳入的14项研究^[12-25]均为RCT,4项研究^[13,16,18,24]采用随机数字表对患者进行分组,评价为“低风险”,其余各项研究均提及随机分组,并未详细说明随机序列产生的方法,评价为“不清楚”;所有研究结局数据完整,均无选择性报告偏倚,评价为“低风险”;所有研究均未提及盲法、分配隐藏及其他偏倚情况,评价为“不清楚”。对纳入研究的偏倚风险评价见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 痊愈率 11项研究^[12,14-17,19,21-25]报道了痊愈率,试验组544例、对照组488例,两组间异质性较小($I^2=25\%$ 、 $P=0.21$),故采用固定效应模型进行分析,见图3。结果显示,试验组比对照组治疗有更高

的痊愈率,两组比较差异有统计学意义[RR=1.62, 95%CI(1.41,1.87), $P<0.000\ 01$]。

2.4.2 有效率 14项研究^[12-25]对有效率进行报道,试验组659例、对照组601例,各研究间异质性较小($I^2=21\%$ 、 $P=0.22$),采用固定效应模型进行分析,见图4。结果显示,试验组比对照组治疗有更高的有效率,两组比较差异有统计学意义[RR=1.17, 95%CI(1.12,1.22), $P<0.000\ 01$]。

2.4.3 不良反应 13项研究^[13-25]报道了不良反应,试验组620例、对照组564例。不良反应主要表现为皮肤干燥、红肿、瘙痒、疼痛、三酰甘油升高、口唇炎症、温度升高等症状,2项研究^[14,21]未列明具体不良反应例数,试验组与对照组不良反应发生率分别为21.99%和16.13%,见表2。异质性检验两组之间异质性较小($I^2=0$ 、 $P=0.49$),采用固定效应模型进行分析,见图5。结果显示,试验组比对照组有更低的不良反应发生率,两组比较差异具有统计学意义[RR=0.67,95%CI(0.54,0.84), $P=0.000\ 6$]。

2.4.4 复发率 4项研究^[15,16,20,23]对复发率进行报道,试验组272例、对照组224例,各研究间异质性较小($I^2=0$ 、 $P=0.45$),采用固定效应模型进行分析,见图6。结果显示,试验组比对照组治疗有更低的复发率,两组比较差异有统计学意义[RR=0.34, 95%CI(0.21,0.56), $P<0.000\ 1$]。

2.5 发表偏倚和敏感分析

对痊愈率、有效率和不良反应进行发表偏倚评价,见图7、8、9。从痊愈率、有效率和不良反应的倒漏斗图可以看出,纳入文献分布不均匀,提示可能存在一定的发表偏移风险。

2.6 序贯分析

对痊愈率指标进行试验序贯分析,见图10。设定I类错误概率为 $\alpha=0.01$,II类错误概率 $\beta=0.10$,信息轴为累计样本量,传统学效能为80%。TSA结果显示:第1个研究被纳入时,累计Z值穿过了传统界值,提前得到肯定结论,和上述Meta分析结果一致,在第2项被纳入时,样本量达到了信息量RIS=245,提示排除结果出现假阳性的可能,上述结果进一步证明了试验组比对照组有更高的痊愈率,且证据可靠。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

扁平疣是一种良性增殖性皮肤病,易发于面部、手背和小腿,表现为扁平肤色丘疹,极大的影响了患者的外观。扁平疣的持续时间从几天到几

表1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic features of included literature

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
付爱华 ^[12]	对照	37	17~36	0.1% 维A 酸乳膏, 每天1次	30	①②
2009	试验	37		对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
姜黎黎 ^[13]	对照	25	6~42	咪喹莫特乳膏, 每天1次	84	①②③
2016	试验	25	6~40	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
孙莉 ^[14]	对照	44	9~58	0.1% 维A 酸乳膏, 每天1次	30	①②③
2012	试验	45	7~52	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
张纪国 ^[15]	对照	30	11~45	0.1% 维A 酸乳膏, 每天1次	60	①②③④
2020	试验	30	10~45	对照组+BCG-PSN 1 mL, 隔日1次		
徐红蕾 ^[16]	对照	91	13~35	0.1% 维A 酸乳膏, 每天1次	60	①②③④
2019	试验	91	10~38	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
曾秀红 ^[17]	对照	51	9~53	0.05% 他扎罗汀凝胶, 每天1次	30	①②③
2009	试验	54	9~53	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
武清宜 ^[18]	对照	33	19.66±5.40	5% 咪喹莫特乳膏, 每天1次	60	①②③
2017	试验	33	19.45±5.32	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
毛立吾 ^[19]	对照	32	17~40	0.1% 维A 酸乳膏, 每天1次	35	①②③
2014	试验	34	16~41	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
沈利东 ^[20]	对照	55	9~34	5% 咪喹莫特乳膏, 每天1次	60	①②③④
2015	试验	55	9~33	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		
程靖 ^[21]	对照	50	28.01±5.38	阿达帕林凝胶, 每日1次	56	①②③
2017	试验	50	27.84±6.10	对照组+BCG-PSN 1 mL, 隔日1次		
赵一栋 ^[22]	对照	40	26.8±5.1	他扎罗汀凝胶, 每天1次	36	①②③
2006	试验	41	27.3±5.25	对照组+BCG-PSN 1 mL, 隔日1次		
郭松涛 ^[23]	对照	48	18~46	阿唯 A 20~30 mg+0.1% 维A 酸霜, 每天1次	56	①②③④
2008	试验	96		对照组+BCG-PSN 1 mL, 每3天1次		
邵星 ^[24]	对照	35	27.8±3.0	异维A 酸软胶囊 10 mg, 每日3次, 4周后改为每日1次	56	①②③
2015	试验	35	26.7±2.3	对照组+BCG-PSN 1 mL, 隔日1次		
马凤双 ^[25]	对照	30	15~39	0.1% 他扎罗汀乳膏, 每日1次	60	①②③
2012	试验	30	14~40	对照组+BCG-PSN 2 mL, 隔日1次		

①-痊愈率; ②-有效率; ③-不良反应; ④-复发率

①-recovery rate; ②-effective rate; ③-adverse reaction; ④-recurrence rate

年不等, 长期患病会导致患者产生情绪压力和心理创伤。据调查统计, 扁平疣大多常见于儿童期和早期成年, 患者往往因为其良性性质而忽视治疗^[26]。此外, 面部创伤或整容, 包括擦伤、眉毛穿线、脱毛美容手术和剃须等事件也会诱发该病^[27-28]。

到目前为止还没有特定的抗病毒治疗扁平疣的方法, 通常用水杨酸或者液氮治疗, 但治疗过程疼痛难以忍受, 且清除率有限; 5-氟尿嘧啶和维甲酸也可用于扁平疣, 可能会引起局部炎症、治疗后疤痕和色素沉着等副作用。免疫调节途径是治疗复发性高扁平疣的有效途径, 其可以增强宿主对病原体的反应, 从而达到治愈和减少复发的目的, 且免疫治疗不留疤痕^[29]。1项560例扁平疣患者的临床

报告显示, BCG-PSN 结合光热疗法能提高治疗有效率, 清除皮肤病变, 几乎所有患者在治疗后皮肤均有所改善, 未见明显不良反应, 且随访20周, 未复发^[30]。

由此可见, 采用 BCG-PSN 治疗扁平疣是耐受性良好且有效的治疗方式, 此外, 卡介菌多糖核酸还提高了患者的治疗满意程度, 改善了患者的生活质量。现代药理研究表明, BCG-PSN 具有多糖和核酸等多种免疫活性物质, 具有调节 T 细胞亚群 (CD4 和 CD8 细胞) 和辅助性 T 细胞亚型 (Th1 和 Th2) 维持平衡状态的能力, 能促进 T 细胞分化成 Th1 亚群, 介导细胞免疫反应及抵御病原微生物感染^[31]。BCG-PSN 还能激活 Toll 样受体 (TLR) 信号通路, 并

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
付爱华2009	?	?	?	?	+	+	?
姜黎黎2016	+	?	?	?	+	+	?
孙莉2012	?	?	?	?	+	+	?
张纪国2020	?	?	?	?	+	+	?
徐红蕾2019	+	?	?	?	+	+	?
曾秀红2009	?	?	?	?	+	+	?
武清宜2017	+	?	?	?	+	+	?
毛立吾2014	?	?	?	?	+	+	?
沈利东2015	?	?	?	?	+	+	?
程靖2017	?	?	?	?	+	+	?
赵一栋2006	?	?	?	?	+	+	?
邬松涛2008	?	?	?	?	+	+	?
邵星2015	+	?	?	?	+	+	?
马风双2012	?	?	?	?	+	+	?

图1 纳入文献的偏倚风险汇总
Fig. 1 Risk of bias summary of included literature

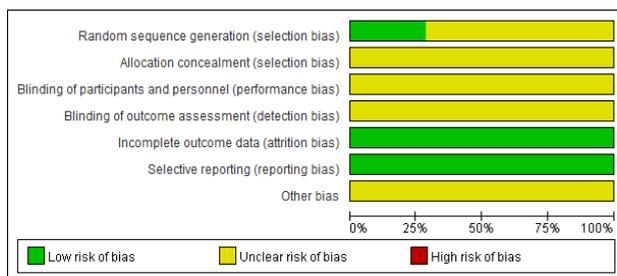


图2 纳入研究偏倚风险评估结果
Fig. 2 Risk of bias graph of included studies

诱导肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 等细胞因子的分泌,增强免疫应答反应,减少炎症的发生^[32]。

3.2 研究结果分析

本研究共纳入14项RCT研究,包括1258例患者,从临床痊愈率、有效率、复发率和不良反应4个方面进行系统评价。Meta分析结果显示,肌肉注射BCG-PSN和其他药物联合应用时临床疗效更好,其临床痊愈率和有效率均高于单独使用其他药物,同时还降低了扁平疣的复发率,这表明BCG-PSN对扁平疣有良好的治疗效果。

在不良事件评价方面,注射时疼痛是最常见的不良反应,其次是局部皮肤红肿、持续疼痛等,极个别患者出现三酰甘油升高,但都是患者可以耐受的,其较对照组的不良事件数量少,不良反应发生率低,说明BCG-PSN的安全性尚可。在文献的异质性方面,本次纳入的14项研究均异质性较好,因此得出的结论相对可靠。试验序贯分析提示本研究纳入的样本人数已合格,排除结果假阳性的可能,BCG-PSN较常规药物治疗扁平疣的疗效证据确切,痊愈率更高的结论稳健性较好。

目前,许多学者探讨了BCG-PSN联合常规药物治疗扁平疣的有效性和安全性,结果发现BCG-PSN联合常规药物治疗不仅能提高临床有效率,还能中和药物不良反应,提高患者的耐受度,这和本次系统评价的结果一致。

3.3 本研究的局限性

通过本次系统评价知晓目前已发表的肌肉注射卡介菌多糖核酸治疗扁平疣的临床疗效确切,且无严重不良反应。

但本研究也存在以下4点局限性:(1)纳入的部分文献质量偏低,仅有4项研究提及具体的随机序列产生方式,其他研究均只提到随机分组,盲法和隐匿方法等相关信息也存在不清楚的情况,增加了偏倚风险;(2)本研究纳入的研究对象均为中国地区的人群,样本缺乏代表性,需要更多地区的研究证明;(3)在分析不良反应时,研究质量整体偏低,结论可能存在一定的偏倚风险;(4)试验序贯分析的结果也存在数据假设驱动的风险。

综上所述,肌肉注射BCG-PSN联合常规药物治疗扁平疣,可以显著提高治疗扁平疣临床痊愈率、有效率,具有更好的临床疗效,同时还能降低复发率和不良反应发生率,安全性良好。但

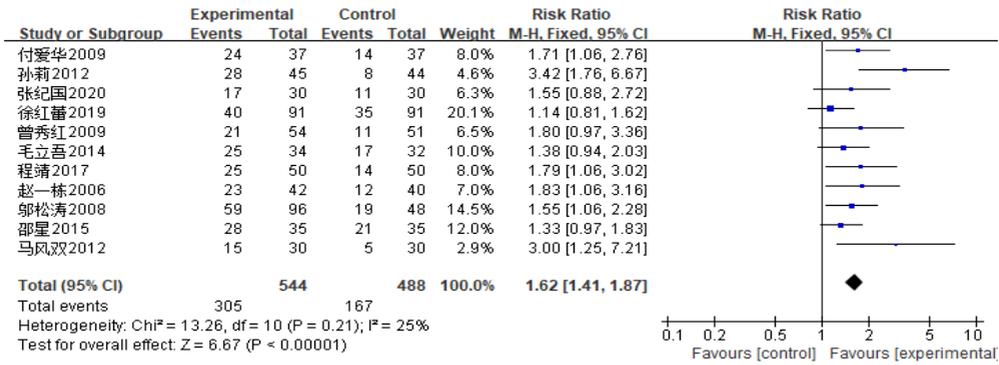


图 3 痊愈率的 Meta 分析森林图
Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in recovery rat

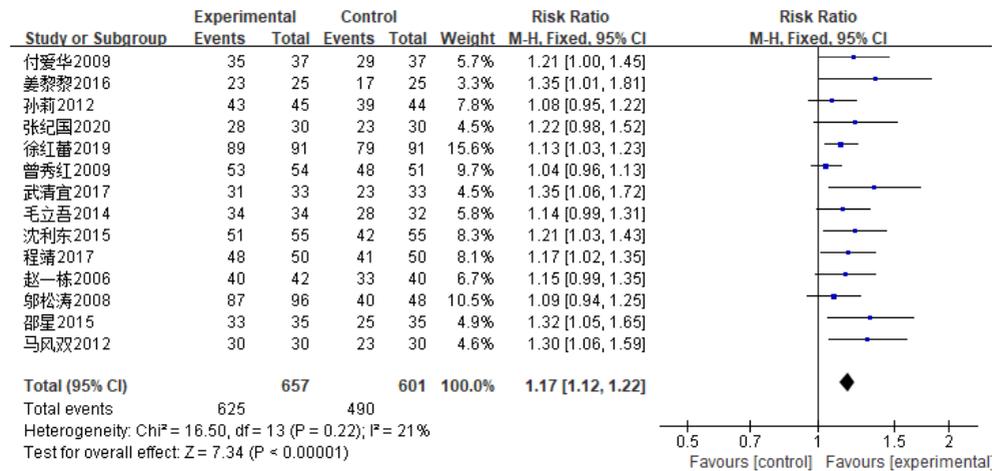


图 4 有效率的 Meta 分析森林图
Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in effective rate

表 2 不良反应发生情况

Table 2 Occurrence of adverse reactions

组别	瘙痒/例	皮肤干燥、灼热、红肿/例	疼痛刺激/例	口唇炎症/例	三酰甘油升高/例	温度升高/例	其他/例	不良反应发生率/%
对照	24	66	13	1	4	0	16	21.99
试验	12	55	13	1	6	1	12	16.13

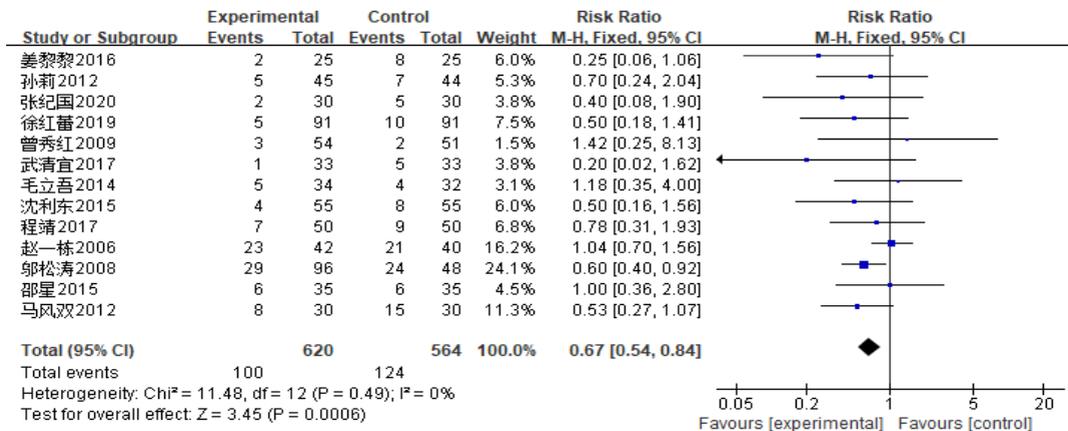


图 5 不良反应的 Meta 分析森林图
Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in adverse reaction

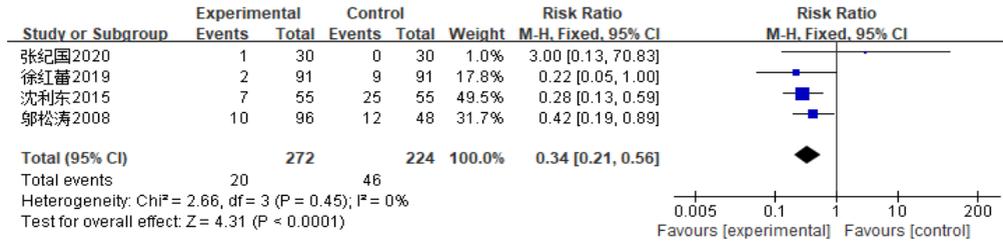


图6 复发率的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in recurrence rate

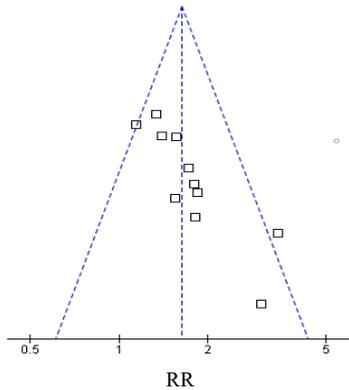


图7 痊愈率的倒漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of recovery rate

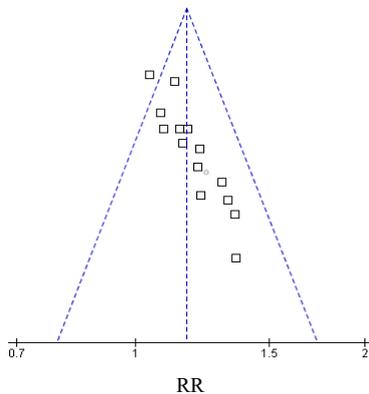


图8 有效率的倒漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of effective rate

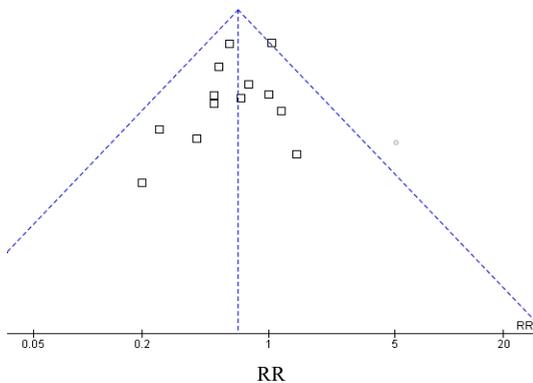


图9 不良反应的倒漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of adverse effects

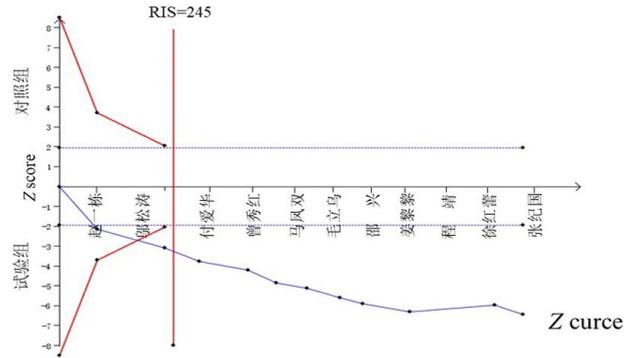


图10 痊愈率的试验序贯分析

Fig. 10 Sequential analysis of experiments recovery rate

本结论仍存在一定的局限性,需要进行多中心、大样本的临床数据来进一步验证,以期临床合理用药提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu P, Qi R Q, Yang Y, et al. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous warts (2022) [J]. J Evid Based Med, 2022, 15(3): 284-301.
- [2] 黄煌, 许凌晖, 黄云忠. 火针联合聚肌胞注射液治疗扁平疣的效果观察 [J]. 中西医结合护理, 2019, 5(1): 69-71.
Huang H, Xu L H, Huang Y Z. Observation on the effect of fire needle combined with Polymyocyte injection in the treatment of verruca plana [J]. Nurs Inter Tradit Chin Wes Med, 2019, 5(1): 69-71.
- [3] Ding A, Li C, Zhang J. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of verruca plana: Report of 6 cases [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021, 35: 102438.
- [4] Martineau A R, Thummel K E, Wang Z, et al. Differential effects of oral boluses of Vitamin D2 vs Vitamin D3 on Vitamin D metabolism: A randomized controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12): 5831-5839.
- [5] Wang X, Wu D, Duan T, et al. Study on the intervention effect and mechanism of bacillus Calmette-Guerin

- polysaccharide and nucleic acid injection on atopic dermatitis by targeting the transient receptor potential vanilloid subtype 1 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 608.
- [6] Cao W, Xiao X, Zhang L, et al. Acupoint injection of Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid for patients with chronic urticaria: A protocol for systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(18): e19924.
- [7] Nasr M M, Ebrahim H M, Khattab F M, et al. Bacillus Calmette-Guerin, polysaccharide nucleic acid in the treatment of cutaneous and oral lichen planus [J]. *Dermatol Ther*, 2018, 31(3): e12591.
- [8] Ebrahim H M, Asaad A M, El D F, et al. Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid vs Bacillus Calmette-Guerin vaccine in the treatment of warts: A comparative, double-blind, controlled study [J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1): e14549.
- [9] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [10] Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2018, 71(2): 103-112.
- [11] Kang H. Trial sequential analysis: novel approach for meta-analysis [J]. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 2021, 16(2): 138-150.
- [12] 付爱华, 王虹, 于艳. 斯奇康联合维A酸乳膏治疗泛发性扁平疣临床分析 [J]. *吉林医学*, 2009, 30(17): 1994.
Fu A H, Wang H, Yu Y. Clinical analysis of Skikon combined with retinoic acid cream in treatment of generalized verruca plana [J]. *Jilin Med J*, 2009, 30(17): 1994.
- [13] 姜黎黎. 咪喹莫特乳膏联合卡介菌多糖核酸治疗扁平疣疗效观察 [J]. *世界中医药*, 2016(B03): 1051-1052.
Jiang L L. Curative effect of imiquimod cream combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of verruca plana [J]. *World Chin Med*, 2016(B03): 1051-1052.
- [14] 孙莉. 卡介菌多糖核酸联合维A酸乳膏治疗扁平疣疗效观察 [J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(7): 1019-1020.
Sun L. Observation on the curative effect of BCG polysaccharide nucleic acid combined with retinoic acid cream in treatment of verruca plana [J]. *Mod Med Health*, 2012, 28(7): 1019-1020.
- [15] 张纪国. 卡介菌多糖核酸联合维A酸乳膏治疗扁平疣患者的临床分析 [J]. *特别健康*, 2020(13): 52-53.
Zhang J G. Clinical analysis of BCG polysaccharide nucleic acid combined with retinoic acid cream in treatment of patients with verruca plana [J]. *Partic Health*, 2020(13): 52-53.
- [16] 徐红蕾. 卡介菌多糖核酸联合维A酸乳膏治疗扁平疣患者的临床分析 [J]. *系统医学*, 2019, 4(8): 119-121.
Xu H L. Clinical Analysis of BCG Polysaccharide Nucleic Acid combined with Retinoic Acid Cream in the treatment of verruca plana [J]. *System Med*, 2019, 4(8): 119-121.
- [17] 曾秀红. 他扎罗汀凝胶联合卡介菌多糖核酸治疗扁平疣疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2009(35): 53.
Zeng X H. Curative effect of Tazarotene gel combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of plana verruca [J]. *China Mod Doc*, 2009(35): 53.
- [18] 武清宜, 包忠武, 刘克波. 咪喹莫特乳膏与卡介菌多糖核酸并用治疗扁平疣的效果分析 [J]. *保健文汇*, 2017(11): 118.
Wu Q Y, Bao Z W, Liu K B. Effect analysis of imiquimod cream combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of verruca plana [J]. *Health Liter*, 2017(11): 118.
- [19] 毛立吾. 卡介菌多糖核酸联合0.1%维A酸乳膏治疗面部扁平疣疗效观察 [J]. *中国美容医学*, 2014, 23(14): 1184.
Mao L W. Therapeutic effect of BCG polysaccharide nucleic acid combined with 0.1% retinoic acid cream in treatment of facial flat warts [J]. *Chin J Aesthetic Med*, 2014, 23(14): 1184.
- [20] 沈利东. 咪喹莫特乳膏联合卡介菌多糖核酸治疗扁平疣的临床疗效分析 [J]. *河北医学*, 2015, 21(5): 810-812.
Shen L D. Clinical effect analysis of imiquimod cream combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of verruca plana [J]. *Hebei Med*, 2015, 21(5): 810-812.
- [21] 程靖, 马根华, 徐梁. 卡介菌多糖核酸联合阿达帕林凝胶治疗扁平疣的临床效果及对免疫功能的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(5): 51-53.
Cheng J, Ma G H, Xu L. Effect of BCG polysaccharide nucleic acid combined with adapalene Gel in the treatment of flat wart [J]. *Chin J Biol Pharm*, 2017, 37(5): 51-53.
- [22] 赵一栋, 周仁恩, 石学波. 他扎罗汀凝胶联合卡介菌多糖核酸治疗扁平疣疗效观察 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2006, 22(8): 696.
Zhao Y D, Zhou R E, Shi X B. Therapeutic effect of Tazarotene gel combined with BCG polysaccharide nucleic acid in the treatment of plana verruca [J]. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2006, 22(8): 696.
- [23] 邬松涛, 黄贵义, 林雪峰. 阿维A联合卡介菌多糖核酸治疗扁平疣疗效观察 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2008, 24(10): 838-839.
Wu S T, Huang G Y, Lin X F. Therapeutic effect of

- acitretin A combined with BCG polysaccharide nucleic acid in the treatment of plana verruca [J]. Chin J Lepr Skin Dis, 2008, 24(10): 838-839.
- [24] 邵星, 张小央. 卡介苗多糖核酸联合异维A酸治疗扁平疣疗效观察 [J]. 中国药师, 2015, 18(1): 103-105.
- Shao X, Zhang X Y. Observation on the curative effect of BCG polysaccharide nucleic acid combined with isotretinoic acid in treatment of verruca plana [J]. Chin Pharm, 2015, 18(1): 103-105.
- [25] 马凤双. 他扎罗汀乳膏联合卡介苗多糖核酸治疗扁平疣的临床效果 [J]. 中国伤残医学, 2012, 20(8): 76-77.
- Ma F S. Clinical effect of Tazarotene Cream combined with BCG polysaccharide nucleic acid in the treatment of verruca plana [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2012, 20(8): 76-77.
- [26] Masatkar V, Gupta L K, Khare A K, et al. Clinicoepidemiologic study of verruca plana at a tertiary care center [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2018, 84(2): 247.
- [27] Chen Y J, Nabi O, Diao P, et al. Verruca plana on a tattoo: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(15): e19744.
- [28] Kolalapudi S A, Mahesh A R, Arumilli P C, et al. Dermatoses occurring after parlor procedures [J]. J Cutan Aesthet Surg, 2020, 13(4): 357-360.
- [29] Hodeib A, Al-Sharkawy B G, Hegab D S, et al. A comparative study of intralesional injection of *Candida albicans* antigen, bleomycin and 5-fluorouracil for treatment of plane warts [J]. J Dermatol Treat, 2021, 32(6): 663-668.
- [30] Zhang F, Shi L, Liu P, et al. A novel cosmetic and clinically practicable laser immunotherapy for facial verruca plana: Intense pulsed light combined with BCG-PSN [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018, 22: 86-90.
- [31] Gharib K, Kandil A, Marie A, et al. Efficacy of Intralesional Bacillus Calmette-Guérin Polysaccharide Nucleic Acid and Vitamin D Injections in the treatment of lichen planus [J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2021, 14(5): 40-45.
- [32] Luo L, Song X, Chang X, et al. Detailed structural analysis of the immunoregulatory polysaccharides from the *Mycobacterium bovis* BCG [J]. Molecules, 2022, 27(17): 5691.

[责任编辑 李红珠]