

## 基于真实世界研究的热毒宁注射液治疗手足口病的临床分析

王 绚

南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008

**摘要:** **目的** 了解在真实世界中热毒宁注射液治疗手足口病的临床用药特点, 为临床应用提供借鉴和参考。**方法** 采用频数分析和关联规则方法, 对来自江苏省3家三甲儿童专科医院信息系统(HIS)中使用热毒宁注射液的手足口病患者一般信息、临床用药信息及合并用药特征进行统计分析。**结果** 使用热毒宁注射液手足口病患者共3 486例, 平均年龄为4.74岁, 多为6岁以下儿童, 占83.37%。主要分布在感染性疾病科, 住院时间多集中于1~7 d, 占86.40%。使用热毒宁注射液的手足口病患者常合并有上呼吸道感染、腹泻病、支气管炎等, 中医证候多为湿热郁蒸证, 其次为风热犯肺证; 热毒宁注射液的给药途径主要为静脉滴注, 单次用药剂量以4~7 mL最多, 共1 725例患者, 占49.58%; 疗程分布最多的为4~7 d, 占总人数的58.45%。热毒宁注射液的常见联合用药为开喉剑(支持度43.67%)、奥拉西坦(支持度35.40%)、苯扎氯胺(支持度26.82%)、利巴韦林(支持度24.53%), 并常与抗病毒药物、清热解毒类中成药等具有相似药理作用的药物合并使用。**结论** 热毒宁注射液临床用药基本符合药品说明书及手足口病诊疗指南, 部分患者存在超说明书用药情况, 临床医生应注意用药规范, 并评估合并用药的种类及其相互作用, 预防儿科药品不良反应的发生。

**关键词:** 热毒宁注射液; 手足口病; 真实世界; 用药特征; 合并用药

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)11-2401-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.016

## Clinical characteristics research of Reduning Injection in treating hand-foot-mouth disease in real world

WANG Xuan

Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**Abstract: Objective** To investigate the medication characteristics of Reduning Injection in treating hand-foot-mouth disease (HFMD) in the real world, so that we can provide guidance for its clinical use. **Methods** Cases of hospital information system (HIS) data were collected from three grade A children hospitals. The basic description method and association rules were used to analyze the data about patient information, clinical characteristics and combined medication. **Results** Of all the 3 486 case of HFMD patients, the average age was 4.74 years, and 83.37% of patients were aged below 6 years. Most patients came from the department of infectious diseases, and the hospitalization day between one and seven was most, accounting for 86.40%. The complications were the upper respiratory tract infection, diarrhea and bronchitis, and the traditional Chinese medicine syndrome was damp-heat with exuberance of virulence and wind-heat invading lung. The route of administration was mostly intravenous infusion, with 1 725 patients (49.58%) receiving a dosage of 4—7 mL per dose for between four and seven days, accounting for 58.45% of the total number of people. The main combination drugs were Kaihoujian, oxiracetam, benzalkonium chloride and ribavirin, with confidence of 43.67%, 35.40%, 26.82% and 24.53% respectively. And Reduning Injection was often combined with drugs with similar pharmacological effects such as antiviral drugs and antipyretic-detoxicate drugs. **Conclusion** Reduning Injection was basically complied with the drug instructions and guidelines of HFMD in practice. However, off-label use still existed, doctors should realize the hiding risks, observe the concomitant medications and interactions so as to prevent adverse drug reactions in pediatrics.

**Key words:** Reduning Injection; hand-foot-mouth disease; real world; characteristics of drug use; combined medication

收稿日期: 2023-05-06

基金项目: 十三五南京市卫生青年人才培养工程第三层次(QRX17173); 南京药学会—常州四药医院药学科研基金(2019YX026)

第一作者: 王 绚, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学及临床药学。E-mail: xuan\_jeanne@163.com

热毒宁注射液是临床常用的清热解毒类中药注射剂,由青蒿、金银花、栀子3味中药精制而成,具有镇痛、抗病毒、抗菌、解热降温、提高免疫力等多种功效,临床上应用于治疗上呼吸道感染(风热)、流行性感、急性气管-支气管炎肺炎、慢性阻塞性肺疾病、手足口病等疾病<sup>[1]</sup>。大量的临床数据表明,热毒宁注射液对手足口病具有明确的疗效<sup>[2-3]</sup>,先后被卫生部和国家中医药管理局纳入《手足口病诊疗指南(2018年版)》和《中医药治疗手足口病临床技术指南(2012年版)》。热毒宁注射液能够抑制EV71病毒导致的乳鼠死亡,明显延长乳鼠的存活时间,能够减轻病毒引起的临床症状,缓解病毒引发的乳鼠生长抑制,抑制白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、人巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平可能是其治疗手足口病的重要机制<sup>[4]</sup>。为了解真实世界中热毒宁注射液治疗手足口病的人群特征和用药特点,本研究在前期对江苏省3家大型三甲儿童医院的医院信息系统(HIS)中热毒宁注射液儿科临床应用分析的基础上<sup>[5]</sup>,采用频数统计和关联规则方法进一步对其中使用热毒宁注射液的手足口病患者信息进行分析,以期了解临床治疗中所涉及的患者特点、用药特征及与其他药物联合使用情况,为其更好地应用于临床实践提供参考,也为进一步开展前瞻性研究提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

选取2020年1月—2020年6月江苏省3家三甲儿童医院HIS中共3486例使用过热毒宁注射液的手足口病住院患者信息。数据模块共包括5部分:患者一般信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查信息和分类费用信息,但不包括病程记录等文本数据。在所有用药记录中,剔除年龄和剂量缺失的记录。本研究纳入对象中有3岁以下的患儿,为超说明书使用,均已获得伦理审批及患者家属的知情同意。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①住院期间使用过热毒宁注射液且出院诊断信息中含有手足口病的患者信息;②手足口病的治疗结局明确,即为“显效”“有效”“无效”或“死亡”;③合并药物使用均在热毒宁注射液的使用时间范围内。

排除标准:未使用热毒宁注射液治疗者;患者西医诊断为非手足口病者;患者西医诊断中主要诊

断为多项诊断的病例;患者用药记录为非使用热毒宁注射液期间的合并用药。

### 1.3 数据规范化

由于数据来源于多家医院,为便于分析,对所有数据进行标准化处理,保证患者的唯一性、HIS数据库中各个表格之间的相关性,以及医嘱和诊断名称一致性、用药剂量单位和理化指标结果的有效性。参照《西医诊断学》第7版对西医诊断信息进行规范化。将数据库中记录为商品名称的化学药物转化为化学通用名称并合并相同项;对于中成药,将同种药物成分但剂型不同者合并,其他中成药保留原始名称,对合并用药的分析均基于标准化后的数据。

### 1.4 数据分析方法

采用频数统计方法对患者年龄、性别、剂量、疗程等住院基本信息进行分析,采用的数据分析软件为SPSS 18.0,利用Excel 2013辅助作图。对于合并用药情况采用Apriori算法建立模型,运用Clementine 12.0对数据进行关联分析,寻找各种药物之间的相关性。支持度越高,说明该合并用药或合并用药组合出现频次越高。在进行分析时,将最小置信度设置为80%。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

**2.1.1 患者一般信息** 使用热毒宁注射液3486例手足口病患者中,有性别记录者男性共1883例,占有效信息的54.02%,女性1603例,占有效信息的45.98%。患者均有年龄记录,平均年龄4.74岁,中位数4.69岁,按0~ $\leq$ 3岁、 $>$ 3岁~ $\leq$ 6岁、 $>$ 6岁~ $\leq$ 10岁、 $>$ 10岁~ $\leq$ 18岁等几个年龄段分段,结果显示6岁以下儿童占绝大多数,占总样本的83.37%,与手足口病的发病年龄和流行病学特征相一致。

**2.1.2 住院基本信息** 3486例患者中,入院方式以门诊为主,占70.27%;入院病情为一般的有2918例,占83.70%,入院病情为危的有355例,占10.19%,入院病情为急的有213例,占6.11%。可见热毒宁注射液治疗手足口病可用于急危症。入院科室分布最多的是感染性疾病科(3438例,98.62%),其次依次为神经内科(27例,0.77%)、PICU(12例,0.34%)、消化科(6例,0.17%)等。患者平均住院时间为5.93 d,中位数为6.08 d,进一步分段分析,住院时间最多为1~7 d(3012例,86.40%),其次为8~14 d(453例,13.00%),15~28 d(21例,0.60%),未出现28 d以上患者的记录。患者的住院

费别以自费最多,占86.89%,其次为医保(含外地医保、新农合),占12.48%,省统公费医疗患者最少,仅占0.34%。患者住院费用平均为2 208元,分布最多为2 000~3 000元(36.87%),其次为3 000~4 000元(31.58%)。具体患者性别、年龄、入院科室、入院病情、费用费别等分布情况见表1。

表1 使用热毒宁注射液手足口病患者基本信息及住院信息分布

Table 1 Basic information and hospitalization information distribution of patients with hand-foot-mouth disease using Reduning Injection

分类	项目	n/例	占比/%
年龄分段	0~≤3岁	10	0.30
	>3岁~≤6岁	2 896	83.07
	>6岁~≤10岁	570	16.35
	>10岁~≤18岁	10	0.30
性别	男	1 883	54.02
	女	1 603	45.98
入院病情	一般	2 918	83.70
	危	355	10.19
	急	213	6.11
入院科室	感染性疾病科	3 438	98.62
	神经内科	27	0.77
	PICU	12	0.34
	消化科	6	0.17
	其他科室	3	0.10
住院时间分段	1~7 d	3 012	86.40
	8~14 d	453	13.00
	15~28 d	21	0.60
入院费别	医保	435	12.48
	自费	3 029	86.89
	公费	12	0.34
	其他	10	0.29

## 2.2 诊断信息分析

**2.2.1 西医合并疾病** 手足口病患者疾病频数分布排列前100位者,用SPSS Clementine12.0挖掘得到手足口病的合并疾病分布。手足口病合并1种疾病时,最常与上呼吸道感染同时出现,其支持度为28.87%,其次与腹泻病合并较多,支持度为17.56%;手足口病合并2种疾病时,与上呼吸道感染与腹泻病同时出现的支持度为10.54%,与支气管炎和上呼吸道感染同时出现的支持度为8.26%。可见手足口病患者最常合并的疾病为上呼吸道感染、腹泻病和支气管炎,具体合并疾病情况见表2、3。

表2 手足口病合并1种疾病分布

Table 2 Hand-foot-mouth disease combined one kind of distribution of disease

合并疾病	支持度/%
上呼吸道感染	28.87
腹泻病	17.56
支气管炎	12.20
肺炎	8.02
病毒性脑炎	5.21
心肌炎	3.10
热性惊厥	3.06
肠胃炎	2.89
癫痫	2.15
扁桃体炎	1.16

置信度均为100%(表3同)

The confidence level is all 100% (the same as Table 3)

表3 手足口病合并2种疾病分布

Table 3 Hand-foot-mouth disease combined two kind of distribution of disease

合并疾病	支持度/%
上呼吸道感染、腹泻病	10.54
上呼吸道感染、支气管炎	8.26
上呼吸道感染、热性惊厥	6.21
上呼吸道感染、病毒性脑炎	4.73
肺炎、腹泻病	2.69
病毒性脑炎、心肌炎	1.50
腹泻病、支气管炎	0.98

**2.2.2 中医证候分布** 手足口病属于中医“温病”“湿温”“时疫”等范畴,系实证、热证,3 486例使用热毒宁注射液的手足口病患者中共有227条中医证型记录,其中最常见的是湿热郁蒸证,为121例,占53.30%;风热犯肺证,为55例,占24.23%;毒热动风证为20例,占8.81%;心脾积热证为18例,占7.93%,热入营血证为12例,占5.29%;肺气欲脱证为1例,占0.44%。

## 2.3 临床用药信息

热毒宁注射液说明书规定:3~5岁,最高剂量不超过10 mL,1日1次;6~10岁,1次10 mL,1日1次;11~13岁,1次15 mL,1日1次;14~17岁,1次20 mL,1日1次。上呼吸道感染患者疗程为3 d,急性气管-支气管炎患者疗程为5 d;或遵医嘱。因此分别对单次用药剂量和用药疗程进行分析。

**2.3.1 单次用药剂量分析** HIS数据库中热毒宁注射液使用记录中静脉滴注给药记录共3 479条,仅

对这些患者进行分析,图1显示热毒宁注射液单次使用剂量的分布情况。剂量分布主要集中在4~<7 mL,共1 725例,占49.58%,其次为7~<10 mL,共1 330例,占38.22%。手足口病患者最小单次用量为2 mL,最大单次用量为20 mL,单次用药剂量平均7.64 mL。

**2.3.2 单次用药疗程分析** 手足口病根据疾病的发生、发展过程,可以分为3种类型:(1)手足口病普通型,一般为出疹期的患者,病情较轻,主要是口腔、手足、臀部、肘关节的皮疹、疱疹,会出现发热;绝大多数经过治疗痊愈。(2)手足口病重型,伴有神经系统受累的症状,可能出现中枢神经系统损害,出现脑炎、脑膜炎,甚至还会出现惊厥、嗜睡等症状。(3)手足口病危重型,心肺功能衰竭前期的患者一般多在病程的5 d内持续时间数小时,可以及时进行诊断和治疗,降低病死率风险的关键时间。当发生心、肺、脑功能衰竭以后,死亡率较高。

热毒宁注射液使用最短疗程和最长疗程差距较大,可能是由于疾病严重程度(普通病例、重型病例)和合并疾病有关。使用热毒宁注射液的手足口病患者平均用药疗程为6.78 d,用药时间最短为1 d,用药时间最长为29 d。分段分布最多的是4~7 d,共2 037例,占58.45%;其次为1~3 d,共1 070例,占30.69%;8~11 d共322例,占9.25%;12~21 d者共48例,占1.37%;大于21 d者共9例,主要为重型病例,占0.26%。具体单次用药疗程分布情况见图2。

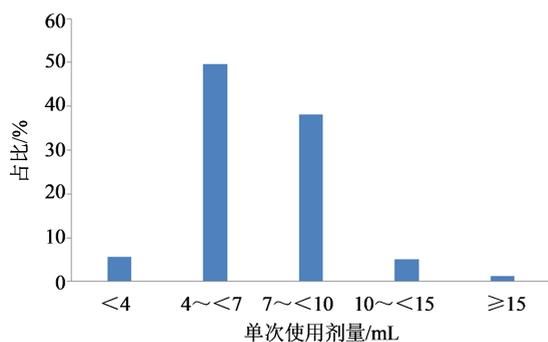


图1 使用热毒宁注射液手足口病患者单次用药剂量分布  
Fig. 1 Single-dose distribution of Reduning Injection in treatment of hand-foot-mouth disease

## 2.4 合并用药分析

从医嘱表中提取热毒宁注射液的合并用药(频数分布排名前200位),分析其具体联合应用情况。与热毒宁注射液合并使用药物共有265种。用药数最小值为1种,最大值为48种,中位数为14种。

### 2.4.1 使用热毒宁注射液的手足口病患者常用单

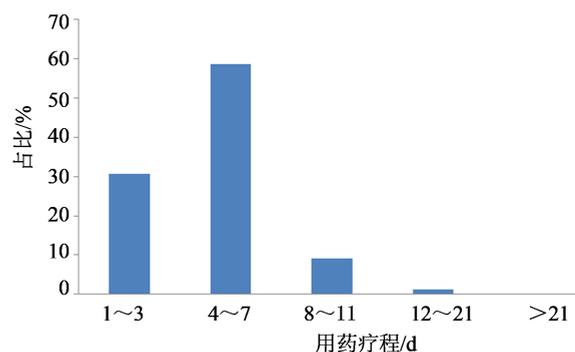


图2 使用热毒宁注射液手足口病患者单次用药疗程分布  
Fig. 2 Course distribution of Reduning Injection in treatment of hand-foot-mouth disease

项合并用药 在3 486例使用热毒宁注射液的手足口病患者医嘱记录中,热毒宁注射液最常用的联合应用单种药物为开喉剑,支持度为43.67%。按照支持度从高到低排列,热毒宁注射液用于治疗手足口病的其他单种合并用药分别为开喉剑、奥拉西坦、苯扎氯胺。具体联合用药情况见表4。

表4 使用热毒宁注射液的手足口病患者单项合并用药  
Table 4 Single drug combination in patients with hand-foot-mouth disease who used Reduning Injection

药品种类	合并药物	支持度/%	置信度/%
外用喷剂	开喉剑	43.67	99.78
	苯扎氯胺	26.82	99.90
抗病毒	利巴韦林	24.53	99.96
	干扰素	11.09	99.28
营养神经	奥拉西坦	35.40	99.87
	果糖	12.39	99.37
治疗合并症	甘露醇	23.16	99.79
	施保利通	15.44	99.21
辅助用药	复合辅酶	10.02	99.83
	三磷酸腺苷二钠/氯化镁	10.08	99.96
抗菌药物	红霉素	11.23	99.65
	头孢菌素	12.65	99.87
止咳退热药	美普清	12.08	99.89
	布洛芬	17.98	98.45

**2.4.2 使用热毒宁注射液的手足口病患者合并用药关联分析** 热毒宁注射液合并用药的两项关联分析:采用关联规则分析热毒宁注射液治疗手足口病与2种药物联合用药情况,见表5(仅列出支持度排在前十位的药物组合)。可见热毒宁注射液常与开喉剑和奥拉西坦、苯扎氯胺和开喉剑、苯扎氯胺和奥拉西坦等联合应用,支持度均>15%。

表5 热毒宁注射液合并用药2项关联

Table 5 Two correlation analysis in drug combination of Reduning Injection

合并药物	支持度/%	置信度/%
开喉剑+奥拉西坦	25.71	99.88
苯扎氯胺+开喉剑	22.62	99.75
苯扎氯胺+奥拉西坦	19.80	99.45
奥拉西坦+利巴韦林	18.24	99.20
开喉剑+甘露醇	18.19	99.68
利巴韦林+开喉剑	14.37	98.49
开喉剑+布洛芬	13.58	99.41
开喉剑+施保利通	13.36	99.80
奥拉西坦+甘露醇	11.18	99.72
利巴韦林+施保利通	10.08	99.36

热毒宁合并用药的3项关联分析:采用关联规则分析热毒宁注射液治疗手足口病与3种药物联合用药情况,见表6(仅列出支持度排在前10位的药物组合)。3项联合用药组合中,最常见的合并用药有开喉剑+奥拉西坦+苯扎氯胺、开喉剑+苯扎氯胺+利巴韦林、苯扎氯胺+奥拉西坦+利巴韦林等。

表6 热毒宁注射液合并用药3项关联

Table 6 Three correlation analysis in drug combination of Reduning Injection

合并药物	支持度/%	置信度/%
开喉剑+奥拉西坦+苯扎氯胺	15.35	98.56
开喉剑+苯扎氯胺+利巴韦林	12.62	99.59
苯扎氯胺+奥拉西坦+利巴韦林	10.64	99.24
奥拉西坦+开喉剑+甘露醇	10.08	99.78
施保利通+开喉剑+奥拉西坦	9.87	99.63
甘露醇+开喉剑+施保利通	9.21	99.34
施保利通+开喉剑+布洛芬	9.11	98.15
苯扎氯胺+布洛芬+开喉剑	8.30	99.45
果糖+甘露醇+奥拉西坦	7.69	99.90
利巴韦林+开喉剑+布洛芬	7.46	99.47

热毒宁合并用药的多项关联分析:采用关联分析的方法,对使用热毒宁注射液的手足口病患者所有合并用药进行分析,发现合并用药的潜在规律。药物间连线越粗,表明之间关系越密切,即同时出现的几率最大。开喉剑、奥拉西坦、苯扎氯胺、利巴韦林、施保利通最可能联合作为临床上热毒宁注射液治疗手足口病的合并用药,见图3。

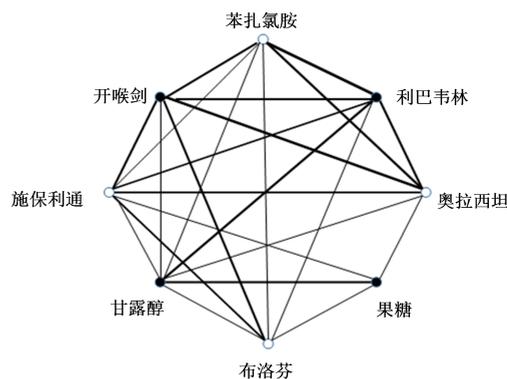


图3 主要合并用药联系

Fig. 3 Multiple drug combination rules map

### 3 讨论

#### 3.1 真实世界热毒宁注射液治疗手足口病的人群特征

手足口病是学龄前儿童的常见高发疾病,本研究通过对江苏省3家三甲儿童专科医院HIS数据库中热毒宁注射液的手足口病患者信息进行分析,患者平均年龄为4.74岁,6岁以下患者占83.37%,主要分布于感染性疾病科,与主治病症的发病年龄特点及文献记载相一致<sup>[6]</sup>。

#### 3.2 患者合并疾病

手足口病病位在肺、脾、心,波及肝肾两脏。病因为外感时邪疫毒,内伤湿热蕴结,心火炽盛。中医辨证多为湿热动风,因多发于夏季,暑必挟湿,而成湿热之患;若热毒夹湿,易扰动肝风,侵扰心神,窜及经络<sup>[7]</sup>。现代药理研究表明,热毒宁注射液明显抑制CoxA16导致的细胞病变效应,提高细胞活力<sup>[8]</sup>。HIS数据库分析显示,手足口病患者常合并上呼吸道感染、腹泻病、病毒性脑炎等疾病,可能与感染CoxA16柯萨奇病毒或EV71肠道病毒有关。中医证候分布上,使用热毒宁注射液的手足口病患者多表现为湿热郁蒸证、风热犯肺证、毒热动风证、心脾积热证。《手足口病诊疗指南(2018年版)》指出,热毒宁注射液推荐用于普通病例湿热郁蒸证及重型病病毒热动风证的治疗<sup>[9]</sup>。因此从本研究数据看出,热毒宁注射液在手足口病诊治中充分发挥清热解毒化湿之效,符合临床中医辨证论治之规律。

#### 3.3 热毒宁注射液治疗手足口病应符合药品说明书使用

本研究显示,临床使用热毒宁注射液治疗手足口病基本符合药品说明书用法用量,仍有部分超出说明书使用剂量。热毒宁用药疗程以4~7d最多,较为符合手足口病的潜伏期特点。患者单次用药

剂量集中在4~7 mL,但仍有少数病例超推荐剂量使用,可能会导致药品不良反应发生,同时是否会加重相似药物的不良反应也有待进一步探讨。儿童器官功能尚未发育成熟,机体对药物的吸收、代谢及排泄能力较弱,更应严格按照说明书,规范合理用药。同时,热毒宁注射液说明书各年龄层次无精确剂量,给药剂量为粗放模式,建议药品生产企业及时修改完善药品说明书,保证临床用药安全。

### 3.4 热毒宁注射液治疗手足口病的常见合并用药

基于现有数据,与热毒宁注射液合并应用治疗手足口病的药物大致分为6类:外用喷剂(苯扎氯胺、开喉剑),营养神经药物(奥拉西坦),抗病毒药物(利巴韦林、干扰素),其他中成药(施保利通片、小儿豉翘清热颗粒),治疗合并症的药物(果糖补充能量,改善患者营养状况,甘露醇降低颅内压等)及辅助治疗药物(三磷酸腺苷二钠/氯化镁、复合辅酶)。热毒宁注射液在治疗手足口病时常与药理作用相似的化学药物或中成药联用,考虑中西药可通过不同的作用机制发挥相似功效以治疗手足口病,达到相辅相成,提高临床疗效的作用<sup>[10]</sup>。

《手足口病诊疗指南(2018年版)》提示手足口病的治疗包括神经系统受累治疗、呼吸循环衰竭治疗、中西医结合治疗、外治法等<sup>[9]</sup>。从关联规则分析可知,HIS真实世界中的手足口病用药规律基本符合用药指南,热毒宁注射液常与外用喷剂、抗病毒药物及营养神经药物联合使用,显示了中西药联合用药的普遍性<sup>[11]</sup>。课题组前期系统评价<sup>[12]</sup>结果表明,热毒宁注射液联用利巴韦林与单用热毒宁注射液治疗手足口病的疗效均优于单用利巴韦林,且安全性良好。因此如何评价热毒宁注射液的临床疗效及中西药联用的获益与风险还有待进一步研究,建议临床医生注意合并用药的种类及药物间相互作用,对于儿童特殊人群,更需警惕药品不良反应的发生。

本研究通过分析基于HIS的热毒宁注射液治疗手足口病的临床用药特征,可以发现一定的处方规律,为临床优化治疗方案提供了新的方法和依据。同时,本研究也存在一定的局限性。首先,HIS自身承载信息量有限,不能对患者具体情况如基础疾病、合并用药安全性等进行分析。且本研究属于回顾性数据挖掘分析,不可避免存在数据缺失、重复、错误等混杂因素,可能导致研究结果的偏倚<sup>[13]</sup>。其次,本研究大部分数据主要来源于西医三甲儿童医院,缺少相应的中医临床常用合并用药,代表性不

强。后期应利用倾向性评分或工具变量的方法<sup>[14-15]</sup>,结合临床实际开展前瞻性设计,进一步对联合用药方案的有效性和安全性进行深入研究,以期获得更潜在的用药规律为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] 葛雯,李海波,于洋,等.热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2017,48(5): 1027-1036.  
Ge W, Li H B, Yu Y, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological action, and clinical application of Reduning Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(5): 1027-1036.
- [2] 陈敏,乐汉娥,冯静.热毒宁注射液治疗肠道病毒71型感染重症手足口病的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(17): 4231-4233.  
Chen M, Le H E, Feng J. Clinical efficacy of Reduning injection in treatment of severe hand, foot, and mouth disease patients infected with enterovirus 71 [J]. Chin J Nosocomiol, 2014, 24(17): 4231-4233.
- [3] 黄文娟,仇毅,袁树伟.热毒宁注射液治疗小儿手足口病的随机对照试验[J].中成药,2014,36(7): 1565-1567.  
Huang W X, Qiu Y, Yuan S W. Randomized controlled trial of Reduning injection in the treatment of hand, foot and mouth disease in children [J]. Chin Tradit Pat Med, 2014, 36(7): 1565-1567.
- [4] 常秀娟,孙晓萍,胡晗绯,等.热毒宁注射液对EV71病毒感染Vero细胞和乳鼠的作用及其机制研究[J].中草药,2018,49(9): 2097-2102.  
Chang X J, Sun X P, Hu H F, et al. Effect of Reduning Injection on Vero cells and suckling mice infected by EV71 virus and its mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(9): 2097-2102.
- [5] 王绚,徐进,许静.基于HIS真实世界的热毒宁注射液儿科临床用药分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(7): 713-719.  
Wang X, Xu J, Xu J. Exploring real world: Pragmatic clinical use of Reduning injection in pediatrics [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(7): 713-719.
- [6] Li M Q, Xiao W, Xie Y M, et al. Analysis on characteristics and influential factors of adverse reactions of reduning injection based on nested design [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(9): 786-790.  
黎明全,萧伟,谢雁鸣,等.基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析[J].中医杂志,2014,55(9): 786-790.

- [7] 万勇, 林云华, 尹燕耀, 等. 90例手足口病临床特征及中医证候特征分析 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 272-274.  
Wan Y, Lin Y H, Yin Y Y, et al. Clinical feature and TCM syndrome character analysis of 90 cases with hand, foot and mouth disease [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(1): 272-274.
- [8] Mizuta K, Abiko C, Goto H, et al. Enterovirus isolation from children with acute respiratory infections and presumptive identification by a modified microplate method [J]. Int J Infect Dis, 2003, 7(2): 138-142.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[EB/OL]. (2018-05-18). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guidelines for hand foot and mouth disease (2018 Edition). [EB/OL]. (2018-05-18). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>.
- [10] 罗艳华, 谢雁鸣, 杨薇, 等. 基于真实世界的舒血宁注射液治疗脑梗死患者临床用药特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3499-3503.  
Luo Y H, Xie Y M, Yang W, et al. Analysis of clinical use of Shuxuening injection in treatment of cerebral infarction based on real world [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(18): 3499-3503.
- [11] 崔伟曦, 张黎媛, 刘静, 等. 清热类中药注射剂的Mini卫生技术评估 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 262-270.  
Cui W X, Zhang L Y, Liu J, et al. Mini hygienic technology evaluation of heat-clearing traditional Chinese medicine injection [J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(1): 262-270.
- [12] 王绚, 许静, 徐进, 等. 热毒宁注射液治疗手足口病的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 171-176.  
Wang X, Xu J, Xu J, et al. Systematic review of reduning injection in treatment of hand-foot-mouth disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(19): 171-176.
- [13] 王桂倩, 谢雁鸣, 刘岷, 等. 真实世界的参芎葡萄糖注射液临床联合用药特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 175-181.  
Wang G Q, Xie Y M, Liu H, et al. Real world analysis to explore clinical features of Shenxiong glucose injection combined with other medications [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(1): 175-181.
- [14] 杨靖, 谢雁鸣, 李霖, 等. 基于医院信息系统的参附注射液治疗危重症临床用药特点分析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(12): 1059-1062.  
Yang J, Xie Y M, Li L, et al. Analysis on medication characteristics of Shenfu injection for critical illness based on hospital information system [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(12): 1059-1062.
- [15] 艾青华, 谢雁鸣, 李霖, 等. 运用倾向评分法研究真实世界参芪扶正注射液对门冬氨酸氨基转移酶的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1596-1600.  
Ai Q H, Xie Y M, Li L, et al. Research on the effect of Shenqi fuzheng injection on aspartate aminotransferase in real world: With propensity score analysis [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(18): 1596-1600.

[责任编辑 刘东博]