

• 论著 •

儿童病毒性脑炎药物治疗循证指南的系统评价

张宏亮¹, 黄振光¹, 邹小琴¹, 廖乙媚², 刘滔滔¹

1. 广西医科大学第一附属医院药学部, 广西南宁市 530021

2. 广西医科大学药学院, 广西南宁市 530021

摘要:目的 系统评价儿童病毒性脑炎的相关指南,为临床循证用药提供参考。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、CBM、万方、CNKI、维普等数据库;以及 NGC、GIN、TRIP 等指南数据库和各大医学行业机构网站如 CDC、IDSA、AAP、WHO、中国卫生和计划生育委员会、中国临床指南文库和中国临床指南协作网。检索时限从建库或建网至 2014 年 10 月。2 位研究者依纳入与排除标准独立筛选文献,采用指南研究与评价的评审工具 II (AGREE II) 评价指南质量,使用组内相关系数 (ICC) 进行一致性检验。结果 最终纳入 3 部指南,均为近 5 年发布,分别来自英国、美国和欧洲。指南最终推荐均为 B 级,在 AGREE II 6 个领域中“范围和目的”得分最高,平均 68.54%。得分较低的是“应用性”和“编辑的独立性”。对疑似患儿应尽早经验予阿昔洛韦治疗。确诊为单纯疱疹和水痘带状疱疹病毒性脑炎,亦推荐使用阿昔洛韦。但推荐级别不同,前者为强推荐,后者推荐强度降低。此外,单纯疱疹病毒性脑炎患儿暂不推荐使用糖皮质激素;而水痘带状疱疹,可使用激素作为备选治疗,但证据尚不充分。对于巨细胞病毒脑炎推荐更昔洛韦联合膦甲酸,不建议使用西多福韦;肠病毒脑炎可以使用普拉康纳利。结论 各指南推荐的治疗病毒性脑炎的药物基本一致,但制定循证指南在编辑的独立性以及应用性上要进一步加强。

关键词: 儿童; 病毒性脑炎; 指南研究与评价的评审工具 II; 指南; 系统评价

A systematic review of evidence-based guidelines for drug therapies for viral encephalitis in children

ZHANG Hong-Liang, HUANG Zhen-Guang, ZOU Xiao-Qin, LIAO Yi-Mei, LIU Tao-Tao. The Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: LIU Tao-Tao, E-mail: liutaotao66@sohu.com

Abstract: Objective To systematically review the guidelines for viral encephalitis in children, and to provide a reference for evidence-based medication in clinical practice. **Methods** The databases including PubMed, EMbase, CBM, Wanfang Data, CNKI, and VIP were searched, as well as the guideline databases such as NGC, GIN, and TRIP, the websites of medical institutions including CDC, IDSA, AAP, WHO, and Chinese Health and Family Planning Committee, China Guideline Clearinghouse, and Clinical Practice Guideline Network. All the data were searched from the inception of the database or network to October 2014. Two investigators independently screened the literature according to inclusion and exclusion criteria and assessed the quality of guidelines with Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II). The intraclass correlation coefficient was used for conformance test.

Results A total of 3 guidelines from the UK, US, and Europe were enrolled, which were released within the past 5 years. The recommendations for all three guidelines were level B. Among the 6 domains of AGREE II, the domain of “scope and purpose” had the highest score, with an average value of 68.54%, while the domains of “applicability” and “editorial independence” had lower scores. The suspected children should be given acyclovir as the empirical therapy as early as possible. Acyclovir was also recommended in patients with a confirmed diagnosis of herpes simplex virus (HSV) encephalitis or varicella zoster virus (VZV) encephalitis, but the recommendation level was different. The former had a strong recommendation level, while the latter had a decreased recommendation level. In addition, corticosteroids were not recommended in children with HSV, while it could be used as an alternative treatment of VZV, e-

收稿日期: 2015-10-13; 修回日期: 2015-12-03

作者简介: 张宏亮 (1984-), 男, 主管药师, 药学硕士, 主要从事循证药学的研究。E-mail: 277749097@qq.com。

通讯作者: 刘滔滔 (1973-), 女, 主任药师, 药学硕士, 主要从事临床药学的研究。E-mail: liutaotao66@sohu.com。

ven though the evidence was not sufficient. Ganciclovir combined with foscarnet were recommended for cytomegalovirus encephalitis, while cidofovir was not recommended. Pleconaril might be a choice in patients with enterovirus encephalitis. **Conclusions** The drugs for the treatment of viral encephalitis recommended by these guidelines are basically consistent, but the development of evidence-based guidelines should be improved in the domains of "editorial independence" and "applicability" in future.

Key words: child; viral encephalitis; Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II; guideline; systematic review

病毒性脑炎(virus encephalitis)是指由多种病毒引起的颅内急性炎症。小儿病毒性脑炎往往起病急,症状重,病死率和致残率较高^[1]。早期诊断识别、积极治疗是降低病死率、减少致残率、改善预后的关键^[2]。因此,我们采用循证医学的方法,搜索国内外病毒性脑炎相关指南,采用指南研究与评价的评审工具II(appraisal of guidelines for research and evaluation II, AGREE II)进行评价^[3-5],然后进行数据合并。以期对我国儿童病毒性脑炎的合理用药提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①循证指南:即有系统检索文献过程和评价证据质量或(和)推荐意见强度过程;②包含0~18岁儿童;③干预措施包含药物治疗;④语言为中、英文。

排除标准:①重复的指南;②同一机构制定相同疾病的旧版本指南。

1.2 检索策略

计算机检索:①普通数据库:PubMed、EMbase;CBM、万方、CNKI、维普;②指南数据库:NGC、GIN、TRIP,中文指南包括中国卫生和计划生育委员会网站、中国临床指南文库和中国临床指南协作网;③各大医学会及行业机构网站: CDC、IDSA、AAP、WHO。

检索时限:均为从建库或建网至2014年10月。

中文检索词包括:病毒性脑炎;病毒性脑膜炎;病毒性脑膜脑炎;指南;推荐。

英文检索词包括: viral; encephalitis; meningitis; meningoencephalitis; guideline; recommendation. Pubmed。

1.3 文献筛选与资料提取

两名评价员(张宏亮、廖乙媚)独立阅读文题和摘要排除不符合条件的文献,之后阅读全文筛选,分歧经小组讨论达成共识。资料提取项目:指南发布组织及国家、制定或更新时间、制定组织、指南名称、推荐意见、用药方案等相关信息。

1.4 质量评价

采用AGREE II对筛选的指南的进行评价^[6]。

由2位研究者(张宏亮、廖乙媚)独立阅读及评价指南质量。AGREE II工具包括6个领域23个条目,评价员对每个条目进行评分,完全同意记7分,完全不同意记1分,得分取决于指南内容的完整性和质量,并填写注释。每个领域最终得分=[(该领域实际得分-最小可能得分)/(最大可能得分-最小可能得分)]×100%,数值越大越符合条目要求。且分别计算6个领域各自的质量评分,各领域评分相互独立。

结合指南各领域的得分及评价员的最终判断,最后将指南的推荐分为3级:A级(推荐):指南6个领域得分均≥60%,直接推荐;B级(不同程度修改完善后推荐):得分≥30%的领域数≥3,但有<60%的领域,需要不同程度修改完善;C级(不推荐):得分<30%的领域数≥3,不推荐^[7-9]。

1.5 统计学方法

采用SPSS16.0进行统计分析,用组内相关系数(ICC)检查评价员评分结果的一致性,以及判定一致性程度的标准。ICC值介于0~1,ICC<0.4表示一致性差,ICC>0.75表示一致性较好^[8]。

2 结果

2.1 指南的一般特征

初检出相关文献20篇,全部为英文文献。先剔除7篇重复文献;然后根据排除标准排除8篇,其中3篇为美国指南的解读及摘要,3篇为英国指南的早期版本及摘要,另2篇为欧洲指南的摘要;最后阅读全文,排除质量较差的文献2篇。经逐层筛选后,最终共纳入3篇病毒性脑膜炎临床指南^[10-12]。文献筛选流程及结果(图1)。该3篇指南均为循证指南,分别来自欧洲神经病学联盟(EFNS)、美国感染性疾病协会(IDSA)和英国神经学家和儿科免疫过敏协会,纳入指南的基本特征(表1)。

3篇指南均为近几年发布,时间跨度从2008至2012年。美国IDSA指南主要涉及脑炎的病因、临床诊断、经验治疗及明确治疗,该指南不仅包括病毒性脑炎,还涉及非病毒性脑炎如细菌、真菌、

立克次体、螺旋体、寄生虫等。与 IDSA 指南相比, EFNS 指南则主要针对病毒性脑炎,但两篇指南所针对的人群范围均没有明确提及儿童。英国指南明确指出适应人群为儿童,年龄为 28 d 到 16 岁,该指南主要针对单纯疱疹病毒脑炎、带状疱疹病毒脑炎和肠病毒脑炎,此外也涉及其他非感染性脑炎。

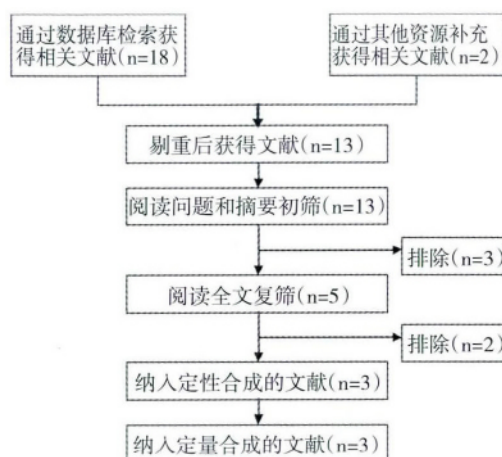


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 指南的质量评价

对于 ICC 一致性检验,2 位评价员评价的所有条目 ICC 值均 >0.75 。纳入指南的 AGREE II 评价结果的六个领域标准化得分和总体评价如表 2 所示。指南 1 评分 $\geq 60\%$ 领域数为 5 个,指南 2 和 3 $\geq 60\%$ 领域数分别为 3 个和 4 个,3 篇推荐级别均为 B 级。

表 1 纳入指南的基本特征

序号	国家	制定时间	发布组织	指南名称	作者数	页数	参考文献数
1	英国	2012		Management of suspected viral encephalitis in children—Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group National Guidelines ^[10]	11	29	211
2	欧洲	2010	EFNS	Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management ^[12]	7	14	99
3	美国	2008	IDSA	The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America ^[11]	10	25	126

表 2 纳入指南在 Agree II 评价中 6 个领域的评分

序号	范围与目的	参与人员	制定的严谨性	清晰性	应用性	编辑的独立性	$\geq 60\%$ 领域数	推荐级别
1	70.14%	60.60%	73.96%	66.4%	61.35%	15.62%	5	B
2	63.33%	34.26%	60.04%	63.12%	14.58%	12.03%	3	B
3	72.14%	65.61%	61.16%	67.89%	16.67%	66.67%	4	B

2.2.5 应用性 包括 4 个条目:①是否描述了应用指南的促进和阻碍因素;②是否提供了付诸实践的建议或工具;③是否考虑了实施指南对潜在资源

2.2.1 范围和目的 该领域主要涉及指南的目的、拟解决的临床问题及目标人群,3 篇指南得分均超过 70%,是得分最高的领域。

2.2.2 参与人员 包括指南小组成员是否来自所有相关领域,是否收集了目标人群的观点和意愿,是否明确定义了目标使用者。3 篇指南的制订者均来自相关的各个领域;指南 1 和 3 对于目标使用者均有明确的说明,指南 2 则没有明显体现;在目标人群的观点和意愿方面,仅指南 1 做了简单的说明。

2.2.3 制定的严谨性 该领域包括 8 个条目:①是否用系统检索的方法检索证据;②选择证据的标准是否清晰描述;③是否清晰描述了证据的利弊;④是否清晰描述形成推荐的方法;⑤推荐是否考虑对健康的益处、不良反应和风险;⑥推荐与证据间是否有精确联系;⑦发表前是否经过外部评审;⑧是否提供指南更新的方法。

指南 1 和 3 均有系统的检索方法,而指南 2 在选择数据库方面比较单一;在发表前是否经过外审方面,3 篇均存在一定的缺陷;对于指南的更新,仅指南 1 和 2 有所提及。而对于该领域的其他条目,3 篇指南均做得较好。

2.2.4 清晰性 主要强调推荐是否明确而不含糊,是否清晰陈述了疾病或健康问题的不同处理方法,推荐是否容易识别。3 篇指南该领域平均得分均超过 60%,主要推荐用表格、图以及特殊字体加以强调。

的影响;④是否提供了观察或审计标准。该领域为平均得分最低的领域,仅指南 1 考虑了指南实施的阻碍因素以及应对措施和审计标准,其余两指南均

未详细提及。

2.2.6 编辑的独立性 主要涉及赞助方的观点是否影响指南的制定,是否申明小组成员之间的利益冲突。仅指南3明确阐明了赞助方及利益冲突的问题,另两指南则没有提及。

2.3 指南推荐内容

2.3.1 经验治疗 指南1和指南3对所有疑似病毒性脑炎患者在确诊期间均推荐给予阿昔洛韦治疗。此外,指南1还强调对于疑似脑炎的儿童患者,必须在入院6 h内给予阿昔洛韦。指南3则指出在初始治疗方案中还应依据流行病学或临床高危因素选择加用其他抗微生物药物;若有埃立克体或立克次体感染迹象时,经验治疗中应加用多西环素。对于剂量选择指南1推荐:3个月到12岁为500 mg/m²,次/8 h。大于12岁为10 mg/kg,次/8 h。肾损的患儿,剂量应适当减少。

2.3.2 确诊治疗 指南1针对单纯疱疹病毒脑炎、带状疱疹病毒脑炎和肠病毒脑炎;指南2和指南3则针对各种类型的病毒性脑炎,综合3部指

南,其药物治疗选如表3所示,每种药物的用法用量及疗程如表4所示。

表3 儿童病毒性脑膜炎的药物选择分类

药物类别	推荐意见
抗病毒药物	所有疑似病毒性脑炎患者均应使用阿昔洛韦进行初始治疗 对于有肾功能损害的患儿,应减少阿昔洛韦的给药剂量 单纯疱疹病毒性脑炎推荐使用阿昔洛韦 水痘带状疱疹病毒性脑炎使用阿昔洛韦 巨细胞病毒性脑炎推荐采用更昔洛韦联合膦甲酸治疗 肠道病毒所致的严重感染可使用普来可那利 B病毒感染建议使用伐昔洛韦治疗,更昔洛韦或阿昔洛韦作为备选 人疱疹病毒(HHV-6)感染者,可以采用更昔洛韦或膦甲酸治疗
糖皮质激素	对于单纯疱疹病毒性脑炎患儿不推荐使用糖皮质激素 对于水痘带状疱疹病毒性脑炎患儿推荐使用糖皮质激素 Epstein-Barr病毒感染不推荐使用阿昔洛韦治疗;糖皮质激素类药物可能对治疗有益
丙种球蛋白	对于肠道病毒所致严重性的病毒性脑炎患儿可使用丙种球蛋白治疗

表4 不同抗病毒药物的用法用量和疗程

药物	用法用量	疗程
阿昔洛韦	单纯疱疹病毒性脑炎:10 mg/kg(新生儿为20 mg/kg),次/8h 水痘带状疱疹病毒性脑炎:3个月~12岁,500 mg/m ² ,次/8h;大于12岁,10~15 mg/kg,次/8h	14~21 d,免疫功能不全者21 d 持续3周,免疫功能不全者应延长
泼尼松龙	水痘带状疱疹病毒性脑炎:60~80 mg/d	3~5 d
更昔洛韦	人疱疹病毒性脑炎:5 mg/kg, bid	
膦甲酸	人疱疹病毒性脑炎:60 mg/kg,次/8h	
更昔洛韦联合膦甲酸	巨细胞病毒性脑炎:更昔洛韦(5 mg/kg,每日2次)联合膦甲酸(60 mg/kg,次/8h或者90 mg/kg,每日2次)	疗程3周,免疫功能不全者6周

3 讨论

本研究中纳入的3篇指南均由多学科的非营利组织制定,且均为循证指南。此外,3篇指南均为B级推荐,总体质量适中。

在AGREE II 6个领域评分中“范围和目的”总体得分最高,平均为68.54%。而得分普遍较低的领域是“应用性”和“编辑的独立性”,这是由于不同机构对指南的依从情况差异较大,各种先入为主的因素,如组织的障碍以及潜在的费用问题等阻碍了推荐的实施。此外,指南制定的成本通常很高,往往需要政府及商业团体资助,若指南未能声明利益冲突,推荐建议可能受到多方利益影响。因此,好的指南应该有一个明确的声明即赞助单位的观点和意见都不能影响指南的最后制定,同时必须明确指出参与指南制定小组的所有成员是否有利益冲突,应

用策略上应采取方便易懂的方法如指南摘要、流程图、翻译指南等,才能更好地促进指南实施^[13-15]。

关于对病毒性脑炎的循证用药推荐,疑似病毒性脑炎患者在等待结果期间均应经验给予阿昔洛韦治疗,且用药时机要尽早,且早期及时的给药可有效的降低致残率和死亡率^[6]。阿昔洛韦作为核苷酸类似物,对单纯疱疹病和其他疱疹病毒具有较强的抑制作用,其对疱疹病毒的毒性比对宿主的毒性强300~3000倍^[2]。因此对于单纯疱疹病毒性脑炎,应用阿昔洛韦抗病毒治疗可获得理想的疗效,3篇指南此处均做强推荐。而对水痘带状疱疹病毒性脑炎,3篇指南亦全部作为推荐,但强度均有所降低。此外,阿昔洛韦的代谢产物80%经肾脏排泄,因此应密切注意监测肾功能^[2]。

国内的《临床治疗指南神经病学分册》对于单

单纯疱疹脑膜炎亦首选推荐使用阿昔洛韦,此外亦推荐更昔洛韦和西多福韦。

对于是否在单纯疱疹病毒性脑炎中使用激素尚存争议,而关于该问题的一项随机对照实验正在进行中^[16],因此对于单纯疱疹病毒性脑炎患儿暂不推荐糖皮质激素。而对于水痘带状疱疹,指南 1 和 3 均推荐可以使用激素作为备选治疗,早期应用糖皮质激素对症状的缓解,炎症的消除和病程的缩短有一定的帮助^[17,18],特别是对于有心血管疾病如中风等的患者,但目前尚没有充分的证据支持。国内对于是否应用糖皮质激素,亦尚无定论。有研究者指出应用地塞米松治疗轻中度病毒性脑炎虽然可减轻急性炎症反应症状,但可抑制机体的细胞免疫功能,延迟病毒性脑炎脑电图、脑脊液恢复和增加院内感染的发生率^[19]。因此,对轻中度病毒性脑炎应慎用。

巨细胞病毒脑炎通常较为少见,常发生于免疫功能低下或 AIDS 病患者,本研究指南推荐更昔洛韦联合膦甲酸进行治疗,不建议使用西多福韦,因为目前关于其透过血脑屏障的研究报道较少。以脊髓灰质炎病毒为主的肠病毒是肠病毒脑炎的主要致病病毒,但由于近年来疫苗的广泛应用,该病毒感染的脑炎病例已鲜见报道。此外,指南所推荐的用于治疗肠病毒脑炎的药物普拉康纳利,目前尚未在国内注册上市^[20]。国内《儿童巨细胞病毒性脑炎诊断和防治的建议》对于巨细胞病毒感染的疾病也推荐使用更昔洛韦和膦甲酸。

本研究尚存在一定的局限性。首先,AGREE 工具在评价指南时只注重对指南制定方法学和指南报告质量的评价,而对指南证据质量和推荐内容真实可靠性评价不足,因此可能会出现得分与真实质量不符合的情况;其次,本研究纳入指南数量较少,且语种单一,全部为英文,因此可能对评价结果带来一定的偏倚,结论仅供参考。

参 考 文 献

- [1] 沈晓明,王卫平.儿科学.第 7 版.人民卫生出版社,2008,476-477.
- [2] 陈勇,吴华平.小儿病毒性脑炎的诊断与治疗.实用儿科临床杂志,2012,27(24):1863-1865.
- [3] 韦当,王聪尧,肖晓娟,等.指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读.中国循证儿科杂志,2013,8(4):316-319.
- [4] 谢利民,王文岳.《临床指南研究与评价系统 II》简介.中西医结合学报,2012,10(2):160-165.
- [5] 房繁恭,白艳,刘保延,等.基于 AGREE II 对针灸临床实践指南的质量评价研究.中国针灸,2014,34(6):599-601.
- [6] AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research & evaluation II [EB/OL]. (2009-05) [2015-06]. <http://www.agreetrust.org>.
- [7] 崔世超,侯海燕,李幼平,等.不孕症临床指南的系统评价.中国循证医学杂志,2013,13(8):947-954.
- [8] 李卫国,李宇宁,张秀敏,等. AGREE II 评价 9 个儿童青少年维生素 D 临床实践指南及推荐意见共识和差异.中国循证儿科杂志,2012,7(5):372-379.
- [9] 韦当,王小琴,吴琼芳,等.2011 年中国临床实践指南质量评价.中国循证医学杂志,2013,13(6):760-763.
- [10] Kneen R, Michael BD, Menson E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group National Guidelines. J Infect, 2012, 64(5):449-477.
- [11] Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis, 2008, 47(3):303-327.
- [12] Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol, 2010, 17(8):999-1009.
- [13] 张宏亮,廖乙媚,刘滔滔,等.儿童吉兰-巴雷综合征临床指南的系统评价及循证用药.临床儿科杂志,2014,32(7):686-689.
- [14] 唐海沁,符赵鑫,张勇,等.世界各国高血压临床指南的现状分析和循证评价.中华老年医学杂志,2014,33(8):852-858.
- [15] 陈君超,刘建平,吴文婷,等.指南研究与评价的评审工具.循证医学,2007,7(5):291-294.
- [16] Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, et al. Protocol for German trial of Acyclovir and Corticosteroids in Herpes-simplexvirus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial. BMC Neurol, 2008, 8:40.
- [17] 徐伟光,殷利明,赵展,等.脑损伤恢复期神经内分泌改变及临床意义.国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(2):115-117.
- [18] 谭秋红,谭利明,杨利,等.脑干脑炎的免疫性治疗及预后危险因素的分析.国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(6):497-501.
- [19] 于盈,李海军.病毒性脑炎患者糖皮质激素应用的临床意义.浙江中西医结合杂志,2005,15(8):475-476.
- [20] 赵晓光,郭金鹏,谌志强,等.肠道病毒检测及其抗病毒药物研究进展.中国公共卫生,2007,23(3):375-377.