

• 临床研究 •

小儿消积止咳口服液治疗痰热咳嗽兼食积证 (急性支气管炎) 的多中心临床研究

王 卉¹, 胡思源^{1*}, 魏小维¹, 原晓风², 向希雄³, 吕玉霞⁴, 王梦清⁵, 张雅凤⁶, 李燕宁⁷, 王玉水⁸
(1. 天津中医药大学第一附属医院 儿科, 天津 300193; 2. 长春中医药大学附属医院 儿科, 吉林 长春 130021;
3. 湖北省中医院 儿科, 湖北 武汉 430060; 4. 黑龙江中医药大学附属第一医院 儿科, 黑龙江 哈尔滨
150088; 5. 湖南中医药大学第一附属医院 儿科, 湖南 长沙 410007; 6. 辽宁中医药大学
第二附属医院 儿科, 辽宁 沈阳 110034; 7. 山东中医药大学附属医院 儿科,
山东 济南 250001; 8. 天津市南开医院 儿科, 天津 300100)

摘要: 目的 评价小儿消积止咳口服液治疗小儿痰热咳嗽兼食积证(急性支气管炎)的有效性, 并观察其安全性。**方法** 采用分层区组随机、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法, 将 438 例受试者分为试验组与对照组, 分别服用小儿消积止咳口服液和儿童清肺口服液, 疗程 5 d。**结果** 小儿消积止咳口服液治疗小儿痰热咳嗽兼食积证的证候疗效总有效率为 84.71%、对照组为 55.96%, 试验组的优效性检验优于对照组。疗后试验组与对照组中医证候积分(主症积分 + 次症积分)、主症(痰热)积分、次症(食积)积分的组间比较, 试验组均优于对照组, 差异显著($P < 0.05$)。治疗前后差值的组间比较、协方差分析显示, 试验组 3 种积分的改善情况均优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小儿消积止咳口服液治疗小儿痰热咳嗽兼食积证(急性支气管炎), 疗效优于儿童清肺口服液, 且无药物不良反应。

关键词: 小儿消积止咳口服液; 小儿痰热咳嗽兼食积证; 急性支气管炎; 多中心临床研究

中图分类号: R287.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2010)05-0000-00

Multi-center clinical study on Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid for treatment of children phlegm-heat cough combined with food accumulation syndrome

WANG Hui¹, HU Si-yuan¹, WEI Xiao-wei¹, YUAN Xiao-feng², XIANG Xi-xiong³,
LV Yu-xia⁴, WANG Meng-qing⁵, ZHANG Ya-feng⁶, LI Yan-ning⁷, WANG Yu-shui⁸

(1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Department of Pediatrics, affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China; 3. Department of Pediatrics, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430060, China; 4. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150088, China; 5. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 6. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China; 7. Department of Pediatrics, affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China; 8. Department of Pediatrics, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

* 通讯作者 胡思源(1963—), 教授、主任医师, 研究方向为儿科疾病的中医药疗效评价。

Tel: 022-27432276, E-mail: yfyjdb@163.com

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid for the treatment of children phlegm-heat cough combined with food accumulation syndrome acute bronchitis. **Methods** By the methods of stratified random, parallel control of positive drug, and multi-center clinical study, a total of 438 subjects were divided into experiment group and control group. Patients in the two groups were taken Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid and Ertong Qingfei Oral Liquid, for 5 d a course respectively. **Results** The total efficacy of experiment group and control group was 84.71% and 55.96%, respectively. TCM syndrome scores (main symptoms + secondary symptoms), main symptoms scores (phlegm-heat scores) and secondary symptoms scores (indigestion scores) in experiment group were obviously higher than those in control group ($P < 0.05$). To compare the two groups between pre- and post-treatments and their analysis of covariance, the improvement of three scores in experiment groups is more obvious than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For the treatment of children phlegm-heat cough combined with food accumulation syndrome acute bronchitis, the efficacy of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid is better than Ertong Qingfei Oral Liquid. In addition, there are no adverse reactions in treatment with Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid.

Key words: Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid; children phlegm-heat cough with food accumulation syndrome; acute bronchitis; multi-center clinical study

小儿消积止咳口服液是鲁南厚普制药有限公司生产的中药复方制剂,为中药保护品种,国药准字 Z10970022。该药具有清热疏肺、消积止咳之功效,适用于小儿食积咳嗽属痰热证,症见咳嗽夜重、喉间痰鸣、腹胀、口臭等。该药治疗小儿痰热咳嗽兼食积证有较好疗效^[1-3]。天津中医药大学第一附属医院等 8 家临床试验机构于 2009 年 12 月~2010 年 4 月,以证候疗效为主要疗效指标,采用分层区组随机、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法,对该药进行了中药保护临床试验,现将试验结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验的 438 名受试者均来源于天津中医药大学第一附属医院、长春中医药大学附属医院、湖北省中医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、湖南中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学第二附属医院、山东中医药大学附属医院、天津市南开医院 8 家参试单位的儿科门诊。

1.2 试验设计

本试验采用分层区组随机、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法。所选病证为小儿痰热咳嗽兼食积证(急性支气管炎),按 3:1 比例随机分为试验组和对照组。计划试验组入选 330 例,对照组 110 例,共 440 例。

1.3 诊断标准

中医诊断辨证标准(痰热咳嗽兼食积证)参

考《中医儿科病证诊断疗效标准》^[4]制定。主症:1)咳嗽,夜间或黎明为甚;2)咯痰黄稠,或喉间痰鸣。次症:1)面赤唇红;2)脘腹胀满;3)纳差;4)口臭;5)大便秘结。舌脉指纹:1)舌质红;2)苔厚腻;3)脉滑或滑数,或指纹紫滞。具备主症和次症中至少 2 项,参考舌脉指纹,即可确立辨证。

西医诊断标准(急性支气管炎)参考《儿科疾病诊断与疗效标准》^[5]制定。1)发病大多现有上呼吸道感染症状;2)频繁较重的干咳或有痰咳,婴幼儿常因剧烈咳嗽而致呕吐,咳嗽严重时可影响睡眠;3)肺部听诊可闻及干湿罗音,以不固定大中水泡音为主;重者有中等程度发热或高热,有疲劳、纳差、呕吐、腹泻等症状;4)病程一般 7~10 d,有的延长至 2~3 周;5)血常规:细菌感染者白细胞增高;6)胸部 X 线检查:多可见肺纹理粗重,轻症患儿可无特殊改变。

1.4 纳排标准

病例纳入标准:1)符合中医小儿食积咳嗽属痰热证诊断辨证标准;2)符合小儿急性支气管炎西医诊断标准;3)年龄在 6 个月~7 岁;4)支气管炎病程不超过 48 h;5)家长或监护人签署了知情同意书。

病例排除标准:1)诊断为流感、化脓性扁桃腺炎、哮喘、肺脓肿、肺炎等其他疾病;2)体温升高超过 37.2 ℃ 者;3)白细胞升高超过 $12 \times 10^9/L$,或中性粒细胞超过 75%者;4)合并心、脑、肝、肾

及造血等系统原发性疾病,以及严重营养不良、严重佝偻病、精神病患者;5)已知对本制剂组分过敏者;6)根据医生判断,容易造成失访者。

1.5 治疗方法

试验组:小儿消积止咳口服液,每支 10 mL,均每日 3 次口服,用时摇匀,疗程 5 d。1 岁≤年龄≤3 岁,每次 10 mL;3 岁<年龄≤5 岁,每次 15 mL;5 岁<年龄≤7 岁,每次 20 mL。

对照组:儿童清肺口服液,每支 10 mL,均每日 3 次,用时摇匀,疗程 5 d。1 岁≤年龄≤3 岁,每次 5 mL;3 岁<年龄≤6 岁,每次 10 mL;6 岁<年龄≤7 岁,每次 20 mL。

合并用药规定:试验期间不得使用止咳、化痰、平喘类化学药、抗生素、抗病毒药及同类中药。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效性指标

1)证候疗效;2)中医证候积分、主症积分(痰热积分:咳嗽、咯痰黄稠)、次症积分(食积积分:面赤唇红、脘腹胀满、纳差、口臭、大便秘结);3)疾病疗效;4)症状体征积分(主症+体征);5)单项中医证候疗效;6)肺部体征疗效;7)血白细胞总数及分类计数。以证候疗效为主要疗效性评价指标。

1.6.2 安全性指标

1)可能出现的不良反应症状,用药后随时观察。2)一般体检项目:体温、安静时心率、呼吸、血压等。3)血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能(ALT)、肾功能(BUN和Cr)。以不良反应发生率为主要安全性评价指标。

1.7 病证疗效评定标准

1.7.1 中医证候疗效评定标准

1)临床痊愈:证候计分值减少率>95%。2)显效:95%>证候计分值减少率≥70%。3)进步:70%>证候计分值减少率≥30%。4)无效:证候计分值减少率<30%。

1.7.2 疾病疗效评定标准

1)临床痊愈:咳嗽、咳痰症状消失,体温正常,听诊双肺呼吸音粗糙及干、湿性罗音消失。2)显效:咳嗽、咳痰症状明显减轻,体温正常,听诊双肺干、湿性罗音消失,症状、体征积分下降≥70%。3)进步:咳嗽、咳痰症状有所减轻,体温正常,听诊干湿性罗音好转,症状、体征积分下降<70%且≥30%者。4)无效:不符合以上标准者。

1.7.3 单项证候疗效评定标准

1)痊愈:疗后单项证候消失,评分为 0。2)显效:疗后单项证候明显好转,评分减少 2 级。3)有效:疗后单项证候好转,评分减少 1 级。4)无效:疗后单项证候无改善或加重,评分未减少或增加。

1.8 统计学方法

根据研究目的和资料的性质选用适合的统计方法,如 χ^2 检验、 t 检验、方差分析、符号秩和检验等。应用 CMH χ^2 检验比较两组的有效率以控制各中心混杂因素的影响;应用协方差分析,比较两组治疗前后中医证候积分的变化情况。所有统计计算均用 SAS v9.13 统计分析软件进行,对主要观察指标(证候疗效的总有效率)采用优效性检验($\delta=0.15$)。全部的假设检验均采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例分布

本次试验 8 家参试单位共入选患者 438 例,其中试验组 329 例、对照组 109 例;剔除 5 例,脱落 15 例。418 例患者进入 PPS 分析总体,试验组 313 例,对照组 105 例;436 例患者至少用药 1 次、并至少有 1 次有效性访视记录,进入 FAS 分析总体,试验组 327 例,对照组 109 例;333 例患者至少服药 1 次以上、并至少有 1 次安全性访视记录,进入安全性分析总体,试验组 324 例,对照组 109 例。全部病例均签署知情同意书。两组各中心脱落、剔除(未入 PPS)情况比较,差异无统计学意义。

2.2 基线可比性分析

PPS 分析中,试验组男 175 例、女 138 例,年龄(3.966 ± 1.724)岁,体质量(18.196 ± 10.707)kg,中医证候积分(15.645 ± 3.591),主症(痰热)积分(6.805 ± 1.872),次症(食积)积分(5.808 ± 2.347);对照组,男 45 例、女 60 例,年龄(4.405 ± 1.593)岁,体质量(18.294 ± 4.187)kg,中医证候积分(16.057 ± 3.715),主症(痰热)积分(7.143 ± 2.073),次症(食积)积分(5.981 ± 2.308)。全部进入 FAS、PPS 分析总体的患者,除性别外,其基线特征(人口学资料、家族史、疾病情况、中医证候积分、中医单项证候评分、肺部体征、血白细胞及分类计数)两组之间均无显著差异,具有可比性。

2.3 疗效分析

2.3.1 两组证候疗效比较

证候疗效的 PPS 分析结果见表 1,试验组痊愈

162例、显效110例、进步35例、无效6例，总有效率（痊愈+显效）为86.9%；对照组痊愈27例、显效33例、进步35例、无效10例，总有效率为57.14%。采用按中心分层的CMH χ^2 法统计结果显示，试验组与对照组证候疗效的等级疗效、总有效率的组间比较，差异均非常显著（ $P<0.001$ ）。对于证候疗效总有效率的优效性检验， $\delta=0.15$ ，试验组与对照组总有效率差值的97.5%可信区间为（0.208 2， $+\infty$ ），试验组与对照组的组间差异显著（ $\mu=3.237$ ， $P=0.001$ ），即优效性检验成立。在校正性别、年龄分层的影响后，试验组与对照组证候疗效总有效率的组间比较，差异非常显著（ $P<$

0.001），且FAS分析、PPS分析的结论一致。

2.3.2 中医证候积分的变化情况

疗后试验组与对照组中医证候积分（主症积分+次症积分）、主症积分（痰热积分）、次症积分（食积积分）的组间比较，差异均有显著性统计学意义，见表2。以基线为协变量，排除中心与组别的交互作用后，试验组与对照组治疗前后差值的组间比较，差异均有显著性统计学意义，试验组证候积分、主症积分、次症积分的改善情况均优于对照组（ $P<0.01$ ），且FAS分析、PPS分析的结论一致。治疗前后各积分差值校正后的最小二乘均数（Lsmean）差值的比较（PPS）见表3。

表1 证候疗效的两组总有效率的比较（PPS）

组别	病例	痊愈/例	痊愈率/%	显效/例	显效率/%	进步/例	进步率/%	无效/例	无效率/%	总有效率/%
试验	313	162	51.76	110	35.14	35	11.18	6	1.92	86.9**
对照	105	27	25.71	33	31.43	35	33.33	10	9.52	57.14

与对照组比较：** $P<0.01$

表2 治疗后两组主、次症积分及中医证候积分比较（PPS）

观察指标	组别	病例	$\bar{x}$	Sd	95% CI
主症（痰热）积分	试验	313	1.042***	1.451	1.202~0.881
	对照	105	2.171	2.203	2.593~1.750
次症（食积）积分	试验	313	0.569***	1.131	0.694~0.443
	对照	105	1.705	1.818	2.053~1.357
中医证候积分	试验	313	2.032***	2.859	2.349~1.715
	对照	105	4.705	4.427	5.551~3.858

与对照组比较：*** $P<0.001$

表3 校正后的主、次症积分及中医证候积分治疗前后差值的比较（PPS）

组别	证候积分	主症积分	次症积分
试验	13.531 3**	5.688 9**	5.282 8**
对照	11.012 2	4.715 2	4.173 0

与对照组比较：** $P<0.01$

2.3.3 疾病疗效比较

疾病疗效的PPS分析中，试验组痊愈182例、显效12例、进步7例、无效112例，总有效率（痊愈+显效）为61.98%；对照组痊愈36例、显效6例、进步6例、无效57例，总有效率为40%。采用按中心分层的CMH χ^2 法统计结果显示，试验组与对照组证候疗效的等级疗效、总有效率的组间比较，差异均非常显著（ $P<0.001$ ）且FAS分析、PPS分析的结论一致。

2.3.4 症状体征积分

疗后3 d、5 d 试验组与对照组症状体征积分（主症+体征）的组间比较，差异有显著性统计学意义。以基线为协变量，排除中心与组别的交互作用后，两组治疗前后差值的组间比较，差异有显著性统计学意义，试验组症状体征积分改善情况优于对照组，且FAS分析、PPS分析的结论一致。

2.3.5 中医单项证候疗效与评分

采用按中心分层的CMH χ^2 法统计结果显示，试验组与对照组各单项证候评分疗效的组间比较，差异均有显著性统计学意义，试验组的有效率均高于对照组。中医证候单项评分中，各访视点中医证候单项评分试验组与对照组的组间差异均有显著性统计学意义，且FAS分析、PPS分析的结论一致。

2.3.6 肺部体征

采用按中心分层的 CMH χ^2 法统计结果显示, 试验组与对照组肺部体征疗效的组间比较, 差异有显著性统计学意义, 试验组的有效率高于对照组, 且 FAS 分析、PPS 分析的结论一致。

2.3.7 血白细胞及分类计数

疗后 5 d 两组血白细胞及分类计数的组间比较及其与基线差值的组间比较, 差异均无显著性统计学意义; 两组治疗前后的自身对比, 差异均无显著性统计学意义, 且 FAS 分析、PPS 分析的结论一致。

2.4 试验影响因素分析

两组合并用药、用药依从性比较, 差异均无显著性意义。分别采用按性别、年龄分层的 CMH χ^2 法统计结果显示, 试验组与对照组的等级疗效、总有效率的组间比较, 差异均有显著性统计学意义, 且 FAS 分析、PPS 分析的结论一致。

2.5 安全性分析

本试验无不良反应事件发生。试验组与对照组的实验室各安全性指标转率的比较, 差异无显著性统计学意义。疗后 5 d 及与基线差值的生命体征两组比较, 差异均无显著性统计学意义。

3 讨论

“食咳”一词, 早在《内经》就有“食于胃, 关于肺”的相关内容记载。近年来, 随着饮食物质的不断丰富, 小儿喜肉食者居多, 且自制能力较差、不知饥饱, 所以食积咳嗽多有发病。中医理论认为饮食不节日久生积, 由积生热, 由热生痰。因痰热久郁于内, 一遇外感, 极易诱发。痰热上蒸于肺, 肺失宣降而咳。故食积化热致咳的特点有三: 一为痰盛, 且多黄痰, 如《幼幼集成》云: “因宿食而得者, 必痰涎壅盛”; 二为夜间咳甚, 多为后夜或黎明时; 三多为顽固性咳嗽, 每因感冒或多食, 咳嗽必发作或加重, 反反复复, 不易痊愈^[6]。本证就诊以咳嗽为主, 而治疗若单纯止咳化痰, 疗效欠佳, 而且容易反复。适宜的治法当是肺脾同治, 应用消食导滞, 清热化痰止咳之法, 才能达到标本同治的目的。另外, 治疗食积咳嗽除服用中药外, 尚需依靠饮食调理。首先要控制饮食, 在治疗期间应禁食咸、

酸、辣等味道较重食物, 而以清淡为主; 多食含有丰富维生素及蛋白质且易消化的食品, 避免高糖、高脂肪的食物。

小儿消积口服液是根据中医对小儿食积咳嗽发病机理的认识和古医籍治疗食积咳嗽的有名方药, 并结合多年的临床经验研制而成。由山楂(炒)、槟榔、枳实、瓜蒌、枇杷叶(蜜炙)、莱菔子(炒)、葶苈子(炒)、桔梗、连翘、蝉蜕组成, 具有消食导滞、清热化痰止咳之功效, 适用于小儿食积咳嗽, 属痰热证。小儿消积止咳口服液组方配伍的独到之处在于既有消食化积之功, 又有化痰止咳之效。方中重用消食化积、化痰除痞、散结消痞、宽胸散结的药材, 促进胃肠蠕动以达到消食化积的目的。辅以宣散肺气、清肺化痰、疏表镇咳、消肿散结的药材使肺气肃降功能正常, 改善肺部微循环, 肺气宣通则咳嗽自愈。以上健脾消痞、清肺化痰之药物合用, 使腑气通、气机畅, 咳嗽、食滞自愈。经临床验证, 小儿消积口服液治疗小儿痰热咳嗽兼食积证有较好疗效。

本研究表明, 小儿消积口服液治疗小儿食积咳嗽属痰热证(急性支气管炎)有效, 其疗效优于阳性对照药儿童清肺口服液; 除治疗主症咳嗽、咯痰疗效较好外, 对于面赤唇红、脘腹胀满、纳差、口臭、大便秘结等食积症状也有很好的疗效, 且安全性好。充分证实了该药消食导滞、清热化痰止咳之功效, 可以在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 丁 樱, 刘宏宣, 高希章, 等. 小儿消积止咳口服液的临床研究[J]. 中国医药学报, 1996, 11(5): 8-10.
- [2] 张君平, 张 弛. 小儿消积止咳口服液治疗小儿食积咳嗽 90 例临床观察[J]. 河北中医, 2005, 27(1): 53-54.
- [3] 陈 新, 王 洪, 谢 颖, 等. 小儿消积止咳口服液治疗小儿咳嗽 118 例疗效观察[J]. 西南军医, 2007, 9(3): 47-48.
- [4] 国家中医药管理局. 中医儿科病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 76-77.
- [5] 陈永红. 儿科疾病诊断与疗效标准[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 52-53.
- [6] 李立新. 化积止嗽汤治疗小儿食积咳嗽 128 例临床观察[J]. 传统医药, 2007, 14(11): 42-43.

(收稿日期 2010-08-12)