

小儿肺热清颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的Ⅱ期临床研究

李金惠¹, 胡思源^{2*}, 李冬梅³, 孙轶秋⁴, 丁 樱⁵, 初永坤³, 闫雨佳¹

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

3. 大连美罗中药厂有限公司, 辽宁 大连 116036

4. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029

5. 河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 评价小儿肺热清颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的有效性和安全性。**方法** 采用区组随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法。208例患者进入符合方案数据集, 治疗组102例, 对照组106例。治疗组服用小儿肺热清颗粒和急支颗粒模拟药; 对照组服用急支颗粒和小儿肺热清颗粒模拟药。所有药物均将每瓶用温开水冲至100 mL后分次服用, 用量均为3次/d, 1~2岁, 每次10 mL; 3~6岁, 每次15 mL; 7~11岁, 每次20 mL; 12~14岁, 每次30 mL, 疗程5 d。观察两组的临床疗效、中医证候疗效和单项证候疗效, 并对其依从性和安全性进行评价。**结果** 治疗组和对照组临床疗效的愈显率分别为86.27%、74.53%, 中医证候疗效的愈显率分别为90.2%、75.47%, 且治疗组的疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后自身比较, 各单项症状差异均具有统计学意义($P<0.001$); 治疗前后两组咳嗽、舌苔积分的差值比较, 治疗组优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组均未发现不良反应。**结论** 小儿肺热清颗粒对小儿急性支气管炎痰热壅肺证具有良好的疗效, 且安全性良好。

关键词: 小儿肺热清颗粒; 急支颗粒; 小儿急性支气管炎; 痰热壅肺证

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)03-0304-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.017

Phase II clinical research of Xiao'er Feireqing Granules in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis

LI Jin-hui¹, HU Si-yuan², LI Dong-mei³, SUN Yi-qiu⁴, DING Ying⁵, CHU Yong-kun³, YAN Yu-jia¹

1. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

3. Dalian Metro Medicine Factory Co., Ltd, Dalian 210029, China

4. Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, China

5. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xiao'er Feireqing Granules in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis. **Methods** The stratified random, double blind, double dummy, parallel control of positive drugs, and multi-center clinical method was applied to this study. Patients (208 cases) were included into per protocol analysis of the data set, and there were 102 and 106 cases in treatment and control group. Patients in the treatment group were administered with Xiao'er Feireqing Granules and simulation of Jizhi Granules, while patients in control group were administered with Jizhi Granules and simulation of Xiao'er Feireqing Granules. Every bottle of all medicine was dissolved into 100 mL with warm water, and take divides. The dosage was 3 times/d, 1 — 2 years old patients: 10 mL/time; 3 — 6 years old patients: 15 mL/time; 7 — 11 years old patients: 20 mL/time; 12 — 14 years old patients: 20 mL/time. The patients in two groups were treated for 5 d. Clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome, and single syndrome curative effect were observed. And the medication compliance and security were

收稿日期: 2014-07-28

作者简介: 李金惠, 中医儿科专业硕士研究生, 研究方向为儿科疾病的中药治疗研究。

*通信作者 胡思源, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药临床评价。Tel: (022)27432275 E-mail: husiyuan1963@sina.com

evaluated. **Results** The curative rates of treatment and control groups in clinical efficacy were 86.27% and 74.53%, and the clinical curative rates of both groups in traditional Chinese medicine syndrome effect were 90.2% and 75.47%. These of treatment group were better than those of control group, and there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Compared with same group before treatment, there were significant differences between the two groups in single syndrome curative effect ($P < 0.001$). There were significant differences between the two groups in the difference value of cough and tongue fur integrals before and after treatment, and treatment group were better than control group with significant ($P < 0.05$). There was no side effect in both groups. **Conclusion** Xiao'er Feireqing Granules has a definite effect on lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis with good safety.

Key words: Xiao'er Feireqing Granules; Jizhi Granules; children with acute bronchitis; lung phlegm heat syndrome

小儿肺热清颗粒是由大连美罗中药厂有限公司(原大连海洋药业有限公司)申报的、用于治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的中药新药(临床研究批件号 2000ZL075)。为探索本品的有效性和安全性,天津中医药大学第一附属医院、南京中医药大学附属医院和河南中医学院第一附属医院 3 家临床试验机构以临床常用、功效主治相同的急支颗粒为对照,进行了 II 期临床试验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验采用区组随机、双盲双模拟、平行对照、多中心临床研究的方法。项目开始前,本次 II 期临床试验已经临床研究责任单位天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会的批准。所选病症为小儿急性支气管炎痰热壅肺证。计划入组 216 例,实际入组 213 例。其中,脱落 1 例(治疗组),剔除 4 例(治疗组 3 例,对照组 1 例)。208 例(治疗组 102 例,对照组 106 例)进入符合方案数据集(PPS),209 例进入全分析数据集(FAS)和安全性数据集(SS)。

1.2 诊断标准

小儿急性支气管炎的诊断参照《实用儿科学》^[1]制定。痰热壅肺证的中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[2]制定。

1.3 纳入标准

(1)符合上述中西医诊断与辨证标准者;(2)年龄在 1~14 岁者;(3)支气管炎病程在 48 h 以内者(注意排除上感病程);(4)发病后未使用过抗生素等抗感染化学药或同类中药者;(5)知情同意者。

1.4 排除标准

(1)与本病类似的急性上呼吸道感染、肺炎、百日咳等患儿;(2)不符合中医痰热咳嗽辨证标准者;(3)伴有心、肝、肾及造血等系统严重原发性

疾病患儿以及精神病患者;(4)对本制剂原料药过敏者;(5)体温超过 39.5℃,或出现惊厥等严重并发症者。

1.5 脱落标准

(1)疗程未结束而出现过敏反应或严重不良反应者,根据医生判断应该停止临床试验者,应中止该病例临床试验;(2)试验期间患儿病情持续恶化,有可能发生危险事件,或出现本方案排除标准中所列的并发症,或服药后持续高热不退,根据医生判断应该停止临床试验者,应中止该病例的临床试验;(3)患者在临床试验过程中不愿意继续进行临床试验,向主管医生提出中止临床试验的要求,可以中止该病例临床试验;(4)受试者依从性差(用药不规则,试验用药依从性<80%),或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者;(5)因各种原因不能坚持治疗而自动脱落,或因故不能完成主要检验观察项目,影响疗效和安全性判断者。

1.6 剔除标准

(1)随机化后发现严重违反纳入标准或排除标准者;(2)随机化后未曾用药者。

1.7 药物

小儿肺热清颗粒,规格 40 g/瓶,产品批号 20000801;小儿肺热清颗粒模拟药,规格 40 g/瓶,产品批号 20000801;急支颗粒,规格 13.33 g/瓶,产品批号 991110001;急支颗粒模拟药,规格 13.33 g/瓶,产品批号 991110001,均由大连海洋药业有限公司提供。

1.8 分组与治疗方法

计划入组 216 例,随机分为治疗组和对照组,各 108 例。最终 208 例进入 PPS,治疗组 102 例,对照组 106 例,其基线特征,包括性别、年龄、病程、病情、主要症状、肺部体征、血白细胞总数和分类、胸部 X 线异常等方面,组间差异均无统计学

意义,具有可比性,FAS与PPS结论一致。

治疗组服用小儿肺热清颗粒和急支颗粒模拟药;对照组服用急支颗粒和小儿肺热清颗粒模拟药。所有药物均将每瓶用温开水冲至100 mL后分次服用,用量均为1~2岁,每次10 mL;3~6岁,每次15 mL;7~11岁,每次20 mL;12~14岁,每次30 mL,3次/d,疗程5 d。

对体温在39℃以上者,可采用物理降温,必要时使用解热镇痛药临时处理。对观察病例必要时可使用支持疗法,如10%葡萄糖液加电解质静脉点滴等,但不加维生素C。

1.9 评价指标

1.9.1 有效性指标 (1)疾病疗效;(2)中医证候疗效;(3)单项症状、舌脉和肺部体征;(4)X线胸片或胸透;(5)血白细胞总数及分类。以疾病疗效为主要评价指标。

1.9.2 安全性指标 (1)可能出现的不良反应症状;(2)一般体检项目;(3)血尿便常规、心电图和肝肾功能。治疗前正常但治疗后异常者,应定期复查至随访终点。以不良反应发生率为主要评价指标。

1.10 疗效评价标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[2]和《中药新药临床研究指导原则》^[3],由项目专家组拟定。

1.10.1 症状分级量化标准 主症咳嗽、咯痰、肺部体征,分别赋0、2、4、6分;次症发热分别赋0、1、2、3分;气息粗促、口渴、烦躁、大便干、尿黄分别赋0、1分;舌质红、苔黄或腻、脉象分别赋0、1分。

1.10.2 临床疗效标准 (1)临床痊愈:咳嗽、咯痰及肺部体征消失,体温正常,症状体征积分减少率 $\geq 90\%$,X线检查及血白细胞计数正常;(2)显效:咳嗽、咯痰及肺部体征消失或好转,体温正常,症状体征积分减少率 $\geq 60\% \sim 90\%$ (不包括90%),X线检查正常或较前无变化,白细胞计数在同年龄段正常值范围的20%以内;(3)进步:咳嗽、咯痰及肺部体征消失或好转,体温正常,症状体征积分减少率 $\geq 30\% \sim 60\%$ (不包括60%),X线检查未见

点片状阴影,血白细胞计数在同年龄段正常值范围的20%以内;(4)无效:不符合以上标准者。症状体征(包括咳嗽、咯痰、肺部体征和发热、气息粗促)积分减少率,采用尼莫地平法。

愈显率=痊愈率+显效率

1.10.3 中医证候疗效标准 (1)痊愈:异常症状体征与舌脉均消失;(2)显效:症状与舌脉评分减少 $\geq 50\%$;(3)进步:症状与舌脉评分减少 $\geq 50\% \sim 20\%$;(4)无效:症状与舌脉评分比值 $< 20\%$ 。症状包括除肺部体征外的全部症状。

愈显率=痊愈率+显效率

1.11 统计学方法

采用SAS 9.1.3统计分析软件进行数据处理。定量数据采用 t 检验,定性数据用 χ^2 检验或Wilcoxon秩和检验,考虑到中心或其他因素的影响采用CMH χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗组102例,临床痊愈35例,显效53例,进步11例,愈显率为86.27%;对照组106例,临床痊愈23例,显效56例,进步18例,愈显率为74.53%。两组等级疗效和愈显率比较,经考虑中心效应的CMH χ^2 检验,治疗组均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组的中医证候疗效比较

治疗组102例,痊愈28例,显效64例,进步9例,愈显率90.20%;对照组106例,痊愈21例,显效59例,进步19例,愈显率75.47%。两组等级疗效与愈显率比较,经Wilcoxon秩和检验和 χ^2 检验,治疗组均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组的单项证候疗效比较

两组治疗前后自身比较,各单项症状、舌脉及肺部体征差异均具有统计学意义($P < 0.001$);治疗前后两组咳嗽、舌苔积分的差值比较,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	愈显率/%
对照	106	23	56	18	9	74.53*
治疗	102	35	53	11	3	86.27

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组的中医证候疗效比较

Table 2 Comparison on traditional Chinese medicine syndrome between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	愈显率/%
对照	106	21	59	19	7	75.47*
治疗	102	28	64	9	1	90.20

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组的单项证候疗效比较

Table 3 Comparison on single syndrome curative effect between two groups

单项症状	组别	n/例	治疗前	治疗后	差值
咳嗽	治疗	102	4.76 ± 1.09	1.24 ± 1.26***	3.53 ± 1.49 [△]
	对照	106	4.64 ± 1.05	1.68 ± 1.44***	2.96 ± 1.73
咯痰	治疗	102	4.02 ± 1.53	1.00 ± 1.37***	3.02 ± 1.71
	对照	106	4.06 ± 1.47	1.38 ± 1.44***	2.68 ± 1.83
发热	治疗	102	0.62 ± 0.84	0.02 ± 0.20***	0.60 ± 0.84
	对照	106	0.58 ± 0.91	0.08 ± 0.42***	0.50 ± 0.88
气息粗促	治疗	102	0.39 ± 0.49	0.02 ± 0.14***	0.35 ± 0.48
	对照	106	0.35 ± 0.48	0.03 ± 0.17***	0.30 ± 0.46
口渴	治疗	102	0.62 ± 0.51	0.09 ± 0.29***	0.53 ± 0.54
	对照	106	0.58 ± 0.50	0.03 ± 0.17***	0.56 ± 0.50
烦躁	治疗	102	0.19 ± 0.39	0.00 ± 0.00***	0.19 ± 0.39
	对照	106	0.20 ± 0.40	0.01 ± 0.10***	0.19 ± 0.39
大便干	治疗	102	0.81 ± 0.39	0.08 ± 0.27***	0.74 ± 0.44
	对照	106	0.78 ± 0.41	0.12 ± 0.33***	0.66 ± 0.50
小便黄	治疗	102	0.83 ± 0.37	0.04 ± 0.20***	0.79 ± 0.41
	对照	106	0.79 ± 0.41	0.09 ± 0.29***	0.70 ± 0.46
舌质	治疗	102	0.97 ± 0.17	0.40 ± 0.49***	0.57 ± 0.50
	对照	106	1.00 ± 0.00	0.54 ± 0.50***	0.46 ± 0.50
舌苔	治疗	102	0.96 ± 0.20	0.22 ± 0.41***	0.75 ± 0.44 [△]
	对照	106	0.92 ± 0.27	0.35 ± 0.48***	0.58 ± 0.53
脉象	治疗	102	0.91 ± 0.29	0.18 ± 0.38***	0.74 ± 0.44
	对照	106	0.89 ± 0.32	0.21 ± 0.41***	0.68 ± 0.47
肺部体征	治疗	102	3.75 ± 1.34	1.14 ± 1.53***	2.61 ± 1.64
	对照	106	3.87 ± 1.44	1.47 ± 1.57***	2.40 ± 1.67

与对照组比较: [△] $P < 0.05$; 与同组治疗前比较: *** $P < 0.001$

[△] $P < 0.05$ vs control group; *** $P < 0.0001$ vs same group before treatment

2.4 依从性分析

采用药物计数法评价小儿肺热清颗粒的依从性。除5例剔除或脱落病例外,其余208例的依从性均在80%~120%,依从性良好。两组比较差异无统计学意义。

2.5 安全性分析

两组均未发现不良反应。实验室指标包括血尿

便常规、肝肾功能、心电图治疗前后变化分析,也未发现与小儿肺热清颗粒有关的异常改变。

3 讨论

小儿肺热清颗粒处方为大连市老中医经验方,由麻杏甘石汤加桑白皮、葶苈子、当归、丹参、僵蚕、地龙等组成,具有清热泻肺、止咳平喘,佐以活血化瘀之功能,主治小儿急性支气管炎痰热壅肺

证, 症见咳嗽、咯痰、发热、大便干、小便黄等。药效学研究结果表明, 该药具有抗病毒、抑菌、止咳、抗炎、化痰、清热等作用^[4]。急性毒性试验显示, 小鼠灌胃给药的半数致死量为 96 g/kg, 仅大剂量组给药后有发汗现象; 长期毒性试验结果, 大鼠一般状况、各项生化指标、各脏器组织病理均未见明显变化^[4]。

对照药急支颗粒为急支糖浆的改剂型品种^[5], 均是临床最为常用的治疗成人和儿童急性支气管炎的有效中成药^[6-7], 具有抑菌、止咳、祛痰、抗炎、解热等作用^[8-9], 在剂型、功效主治、用法用量以及药理作用等方面, 与治疗药相近, 同类可比。

本次临床试验结果表明, 小儿肺热清颗粒按老中医临床经验结合药效学结果确定的分年龄段试验剂量, 临床应用 5 d, 对小儿急性支气管炎痰热壅肺证具有较好疗效, 其临床疗效、中医证候疗效以及咳嗽、苔黄或腻治疗前后积分变化, 均优于对照药, 充分证实其清肺化痰、止咳平喘的功效, 且未发现不良反应。

参考文献

- [1] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 23.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 大连美罗中药厂有限公司(原大连海洋药业有限公司). 小儿热咳清颗粒研究者手册 [S]. 2001.
- [5] 杨 莹, 郑小平. 急支颗粒的质量标准研究 [J]. 江西中医药, 2009, 40(8): 76-77.
- [6] 孙克宏, 杨薇薇, 成建国, 等. 急支颗粒治疗急性支气管炎、感冒后咳嗽、慢性支气管炎急性发作临床研究 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(1): 26-27.
- [7] 王兴勇, 罗征秀, 李晓文. 儿童型急支糖浆临床疗效评价 [J]. 儿科药学杂志, 2001(3): 46-47.
- [8] 杨 光. 评急支糖浆和颗粒剂配方特点与疗效 [J]. 北京中医, 1996(5): 58-60.
- [9] 李昌煜, 何煜舟. 急支糖浆的抗炎镇咳祛痰作用 [J]. 江苏中医, 1998, 19(4): 43-44.