

• 临床研究 •

清降片治疗小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛的疗效观察

杜春雁¹, 马融¹, 胡思源¹, 刘虹¹, 钟成梁¹, 韩新民², 李燕宁³, 周盈⁴, 李荣辉⁵

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210023

3. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

4. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

5. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100009

摘要: **目的** 评价清降片治疗7~14岁学龄儿童肺胃蕴热证咽喉肿痛的有效性和安全性。**方法** 采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究, 非劣效性检验的方法。选取7~14岁学龄儿童肺胃蕴热证240例, 按1:1分为治疗组和对照组。两组分别给予清降片和小儿咽扁颗粒, 疗程为5 d。**结果** PP分析中, 中医病证疗效的愈显率(即总有效率)对照组为79.63%, 治疗组为81.82%, 疾病疗效的愈显率对照组为77.78%, 治疗组为77.27%。采用按中心分层的CMHX2法统计, 两组在各访视点的中医病证疗效、疾病疗效比较, 差异均无统计学意义, 且PP分析、ITT分析的结论一致。同时对于中医病证疗效的非劣效性检验结果显示, 清降片组愈显率不低于小儿咽扁颗粒组($P < 0.05$), 且PP分析、ITT分析的结论一致。**结论** 清降片在治疗儿童肺胃蕴热证咽喉肿痛方面不仅适用于1~6岁儿童, 同样适用于7~14岁学龄儿童; 且具有较好的疗效性和安全性, 其疗效不劣于对照药小儿咽扁颗粒。

关键词: 清降片; 小儿咽扁颗粒; 肺胃蕴热证咽喉肿痛; 学龄儿童**中图分类号:** R286.4; R287.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)11-1332-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.007**Clinical observation of Qingjiang Tablet in treatment of lung and stomach heat syndrome in sore throat**DU Chun-yan¹, MA Rong¹, HU Si-yuan¹, LIU Hong¹, ZHONG Cheng-liang¹, HAN Xin-min², LI Yan-ning³, ZHOU Ying⁴, LI Rong-hui⁵

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

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China

3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

4. Traditional Chinese Medical Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

5. Xiyuan Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100009, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Qingjiang Tablets in treatment of lung and stomach heat syndrome in sore throat in children aged 7 — 14 years old. **Methods** Randomized, double-blind, positive drug parallel controlled, and multi center clinical study were adopted, and the method of non inferiority was also used. Children (240 cases) aged 7 — 14 years old with lung and stomach heat syndrome in sore throat were randomly divided into experimental and control groups. Each group had 120 cases. Children in two groups were *po* administered with Qingjiang Tablets and Xiaoer Yanbian Granules. The patients in two groups were treated for 5 d as a course. **Results** Through PP analysis, effective rate of TCM syndrome curative effect (ie total efficiency)

收稿日期: 2015-05-12**基金项目:** 国家科技重大专项重大新药创制项目(2011ZX09302-006)**作者简介:** 杜春雁(1972—), 女, 天津人, 副主任医师, 1998年获河北医科大学学士学位, 2006年获天津中医药大学硕士学位, 研究方向: 小儿针推治疗消化系统、神经系统及外感热病; 中药新药临床研究设计。Tel: 18622061680 E-mail: duchunyan001@126.com

in the control and experimental groups were 79.63% and 81.82%, respectively, and curative effects were 77.78% and 77.27%. CMHX2 statistics in the center layer indicated that there was no significant difference in visit the therapeutic effect of TCM diseases and disease curative effect between two groups. The conclusion was in accord with results of PP analysis and ITT analysis. At the same time, the noninferiority test for efficacy of TCM syndromes showed that markedly effective rate of Qingjiang Tablets group was not lower than that of Xiaoe Yanbian Granules group ($P < 0.05$). The conclusion was also in accord with the results of PP analysis and ITT analysis. **Conclusion** Qingjiang Tablets has good clinical efficacy in treatment of lung and stomach heat syndrome in sore throat of children aged not only 1 — 6 years old, but also 7 — 14 years old. And Qingjiang Tablets have better efficacy and safety which is not inferior to those of Xiaoe Yanbian Granules.

Key words: Qingjiang Tablets; Xiaoe Yanbian Granules; lung and stomach heat syndrome in sore throat; school-age children

小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛是儿科常见病证,属于西医的急性咽炎和扁桃体炎,主要表现为咽喉肿痛,发热烦躁,大便秘结,临床中常用清热解毒、利咽止痛之法。本试验应用清降片与小儿咽扁颗粒对照,采用分层区组随机、双盲双模拟、平行对照、多中心临床研究的方法,治疗7~14岁小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛,评价其有效性和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

清降片治疗组和小儿咽扁颗粒对照组受试者均为120例,共240例。分别由天津中医药大学第一附属医院、南京中医药大学附属医院、山东中医药大学附属医院、新疆维吾尔自治区中医医院、中国中医科学院西苑医院共同承担。

1.2 诊断标准

中医诊断辨证标准(肺胃蕴热证咽喉肿痛)参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[1-2]。西医诊断标准参照《小儿耳鼻咽喉科学》^[3]。

1.3 纳入病例标准

符合小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛中医病证诊断标准^[4-5];符合小儿急性咽炎(轻型、一般型)、急性充血性扁桃体炎西医诊断标准;年龄在7~14岁;病程不超过48h;首次就诊前24h内体温 $< 39^{\circ}\text{C}$;知情同意并签署了知情同意书。

1.4 排除病例标准

咽喉肿痛属于其他中医证候者;小儿咽部普通感染性疾病中属于重型咽炎及化脓性扁桃体炎者;咽白喉、猩红热、奋森氏咽峡炎、传单咽炎型、扁桃体肿瘤等与本病类似者;合并肺炎、支气管炎、严重喉炎等呼吸道疾病者;首次就诊前24h内体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$;不能用所试验病证病情解释的血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和谷丙转氨酶(GPT或ALT)增高,尿蛋白+以上和尿红细胞+以上者;重度营养不良,或伴有其他心、肝、肾及造血等系统严重

原发性疾病,精神病患者;对已知本制剂组成成分过敏者;根据医生判断,容易造成失访者。

1.5 脱落病例标准

出现过敏反应、严重不良事件、并发症,根据医生判断应停止试验者;试验过程中,发生其他疾病,影响疗效和安全性判断者;受试者依从性差(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;各种原因的中途破盲病例;无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者;受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者均为脱落。

1.6 试验设计

本试验采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究,非劣效性检验的方法。所选病证为7~14岁学龄儿童肺胃蕴热证,按1:1分为治疗组和对照组。

治疗组服用清降片,0.25g/片,天津同仁堂集团股份有限公司生产。服药方法:7~10岁,6片/次,3次/d;10~14岁,8片/次,3次/d,温开水送服。5d为一疗程。对照组服用小儿咽扁颗粒,8g/袋,山东凤凰制药股份有限公司生产。服药方法:7~14岁,1袋/次,3次/d,温开水冲服。5d为一疗程。模拟药组服用清降片、小儿咽扁颗粒模拟安慰剂,由天津同仁堂集团股份有限公司提供,规格同前,服药方法同前。

试验期间,不得使用抗生素、抗病毒药及同类中药。但必要时两组均可输液(葡萄糖、电解质)。腋温超过 38.5°C 者,可加用解热药布洛芬混悬液。

1.7 观察指标

人口学资料:包括性别、年龄、身高、体质量、民族。只在基线诊查。

诊断性指标:咽拭子细菌培养。只在基线诊查。

疗效性指标:主要指标包括中医病证疗效、疾

病疗效；次要指标包括症状、体征与舌脉单项计分、外周血白细胞总数及分类计数。

安全性指标：可能出现的不良反应症状。用药后随时观察。包括体温安静时心率呼吸血压等；血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能 GPT、肾功能 BUN 和 Cr。治疗前正常治疗后异常者，应及时、定期复查至完全复常。以不良反应发生率为主要安全性评价指标。除注明者外，安全性指标，均在基线、疗程结束后诊查 2 次。

1.8 疗效评定标准^[5]

1.8.1 中医病证（小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛）疗效评定标准 临床痊愈：证候计分和（包括舌脉分值）减少率 $\geq 95\%$ ；显效：证候计分和减少率 $70\% \sim 95\%$ ；进步：证候计分和减少率 $30\% \sim 70\%$ ；无效：证候计分和减少率 $<30\%$ 。

减少率 = (疗前总积分和 - 疗后总积分和) / 疗前总积分和

1.8.2 疾病（小儿急性咽炎和/或扁桃体炎）疗效评定标准 临床痊愈：体温正常，主症计分和减少率 100% ；显效：体温正常，主症计分和减少率 $\geq 70\% \sim 95\%$ ；进步：主症计分和减少率 $\geq 30\% \sim 70\%$ ；无效：不符合以上标准者。

1.9 统计方法

所有统计计算均用 SAS 8.1 统计分析软件进行，对主要观察指标（中医病证痊愈率）的统计处理，采用非劣检验。除此之外，全部的假设检验均采用双侧检验。

2 结果

2.1 可比性分析

试验共入选患者 238 例，其中对照组、治疗组

均为 119 例。218 例患者进入 PP 分析总体，232 例患者至少用药 1 次、并至少有 1 次有效性访视记录。234 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。全部病例均签署知情同意书。全部进入 PP 分析总体的患者，其基线特征（人口学资料、病程、病情、合并疾病及用药、主症计分和、证候计分和单项症状评分、外周血白细胞及分类计数、咽拭子细菌培养）两组之间差异均无统计学意义，具有可比性。

2.2 临床疗效分析

2.2.1 两组中医病证疗效比较 两组中医病证疗效和痊愈率比较，差异均无统计学意义，且 PP 分析、ITT 分析的结论一致；对中医病证疗效痊愈率的非劣效性检验结果显示，治疗组疾病疗效不劣于对照组 ($P < 0.05$)。提示清降片治疗 7~14 岁学龄儿童肺胃蕴热证咽喉肿痛的中医证候疗效不劣于小儿咽扁颗粒。见表 1。

2.2.2 两组疾病疗效比较 两组在各访视点的总体疾病疗效和痊愈率比较，差异均无统计学意义，提示清降片与小儿咽扁颗粒治疗 7~14 岁学龄儿童肺胃蕴热证咽喉肿痛的疾病疗效相近。见表 2。

2.2.3 两组中医单项症状评分、舌脉情况比较 两组中医单项症状、舌脉改善情况的治疗前后自身比较，差异均具有非常显著性意义 ($P < 0.01$)；两组组间比较，差异均无统计学意义，提示清降片与小儿咽扁颗粒对于小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛的主症（咽喉红肿疼痛）、次症（发热、大便干、口渴、烦躁）及舌脉异常均有较好的治疗作用，且两药效果相近。见表 3。

表 1 两组中医病证疗效比较 (PP)

Table 1 Comparison on curative effect between two groups of TCM syndromes (PP)

组别	n/例	临床痊愈	显效	进步	无效	痊愈率/%
对照	108	34	52	20	2	79.63
治疗	110	51	39	19	1	81.82*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗后疾病疗效评价比较 (PP)

Table 2 Comparison on efficacy between two groups after treatment (PP)

组别	n/例	临床痊愈	显效	进步	无效	痊愈率/%
对照	108	48	36	21	3	70.00
治疗	110	60	25	23	2	77.27

表3 两组中医单项证候疗效比较

Table 3 Comparison on main symptoms of TCM between two groups

主症	组别	n/例	医单项证候评分/分		
			治疗前	治疗后	差值
咽喉疼痛	对照	108	4.36±1.55	1.15±1.35**	3.21±1.69
	治疗	110	4.41±1.45	1.27±1.46**	3.14±1.81 [△]
咽喉红肿	对照	108	4.26±1.12	1.42±1.28**	2.84±1.47
	治疗	110	4.45±1.17	1.63±1.39**	2.82±1.61
发热	对照	108	2.12±0.26	0.02±0.21**	2.10±0.33
	治疗	110	2.23±0.42	0.08±0.43**	2.15±0.52
大便干	对照	108	1.89±0.47	0.22±0.16**	1.67±0.49
	治疗	110	1.97±0.47	0.31±0.18**	1.66±0.45
口渴	对照	108	0.68±0.56	0.11±0.27**	0.57±0.51
	治疗	110	0.59±0.49	0.09±0.15**	0.50±0.52
烦躁	对照	108	0.21±0.32	0.01±0.00**	0.20±0.32
	治疗	110	0.23±0.43	0.02±0.11**	0.21±0.37
舌质	对照	108	0.83±0.36	0.09±0.24**	0.74±0.45
	治疗	110	0.79±0.43	0.11±0.31**	0.68±0.49
舌苔	对照	108	0.81±0.35	0.05±0.21**	0.76±0.42
	治疗	110	0.77±0.43	0.08±0.28**	0.69±0.47 [△]
脉象	对照	108	0.95±0.18	0.41±0.48**	0.54±0.51
	治疗	110	0.97±0.00	0.52±0.47**	0.45±0.47

与同组治疗前比较: ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: [△] $P<0.05$

** $P<0.01$ vs same group before treatment; [△] $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 安全性分析 (SS)

2.3.1 不良事件发生情况和不良反应判定 两组不良事件比较差异无统计学意义。见表4。

表4 两组不良反应发生率比较 (SS)

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups (SS)

组别	n/例	无不良反应/例	不良反应/例
对照	118	115	3
治疗	116	116	0

2.3.2 安全性指标治疗前后变化情况 两组实验室安全性指标治疗前后异转率改善情况比较, 差异无统计学意义。两组治疗前后的生命体征 (体温、心率、呼吸、血压) 及其差值的组间比较差异均无统计学意义。两组治疗前后体温、心率、呼吸的自身前后比较, 差异均具有显著性统计学意义 ($P<0.05$), 这与所试验病证的病情有关; 两组治疗前后血压 (收缩压、舒张压) 的自身前后比较, 差异均无统计学意义。

3 讨论

小儿急性咽炎和扁桃体炎是儿科常见病, 中医认为本病的发生系外感风热邪毒, 邪热蕴结于肺胃, 加之患儿饮食不节, 嗜食肥甘厚味, 胃肠积热亦甚, 热毒上攻于咽喉, 致气血郁结所致。肺胃蕴热证为其主要证型, 主要表现为咽喉肿痛、发热烦躁、大便秘结。清降片由蚕砂、大黄、青黛、玄参、皂角子、赤芍、板蓝根、麦冬、连翘、牡丹皮、地黄、甘草、白茅根、金银花、薄荷脑、川贝母等制成, 具有清热解毒、利咽止痛之功能, 用于小儿急性咽炎、急性扁桃腺炎见以上证候者。临床研究表明, 其对1~6岁儿童具有较好的疗效性和安全性^[6], 但6岁以上学龄儿童的用量用法无相关指导资料, 使其临床应用受到一定的限制。

小儿咽扁颗粒由金银花、金果榄、牛黄、桔梗、玄参、麦冬、射干、冰片等组成, 具有清热解毒、散结利咽之功效, 对肺实热引起的咽喉肿痛、口舌糜烂、咳嗽痰盛、咽炎喉炎、扁桃体炎效果较好^[7], 因此采用此药作为对照药。

本研究结果表明,清降片与对照药小儿咽扁颗粒的中医病证疗效比较,差异无统计学意义,而且对中医病证疗效愈显率的非劣效性检验结果,治疗组不劣于对照组($P<0.05$)。但清降片对10~14岁和急性咽扁桃体炎患儿病证疗效均优于对照药小儿咽扁颗粒。

在药物的安全性分析方面,对照组有3例不良事件发生,为药物的不良反应。实验室检查安全性指标和生命体征治疗前后变化情况,未发现与试验药物有关的改变。

综上,清降片在治疗急性咽炎、扁桃体炎方面不仅适用于1~6岁儿童,同样适用于7~14岁学龄儿童;其治疗7~14岁儿童肺胃蕴热证咽喉肿痛(急性咽炎和扁桃体炎)具有较好的疗效性,且不劣于小儿咽扁颗粒,故临床可以推广使用。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 中药新药研究的技术要求 [S]. 1999.
- [2] 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.
- [3] 阎承先. 小儿耳鼻咽喉科学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2000.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品临床试验质量管理规范 [S]. 2003.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [S]. 2005.
- [6] 贺爱燕, 杜春雁, 王 卉, 等. 清降片治疗学龄前儿童急性咽炎肺胃蕴热证的临床研究 [J]. 内蒙古中医, 2010, 14(7): 2-3.
- [7] 李晓雪, 杨佩玲. 小儿咽扁冲剂治疗儿童急性上呼吸道感染120例 [J]. 四川中医, 2004, 22(8): 75-76.