

清热祛湿颗粒治疗感冒（暑湿证）的多中心疗效观察

林忠泽¹, 黄燕玲¹, 张清民¹, 廖慧丽², 陈琦辉³, 敖素华⁴, 蒋文钧⁵, 曾 祺⁶, 黄波贞⁷

1. 特一药业集团股份有限公司, 广东 江门 529200

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

3. 福州市中医院, 福建 福州 350001

4. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000

5. 桂林市中医医院, 广西 桂林 541002

6. 福建省南平市人民医院, 福建 南平 353000

7. 防城港市中医医院, 广西 防城港 538021

摘要: **目的** 评价清热祛湿颗粒治疗感冒（暑湿证）的有效性、临床优势及安全性。**方法** 采用分层区组随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验的方法, 将 239 例受试者, 随机分为试验组 179 例和对照组 60 例。对照组开水冲服广东凉茶颗粒, 10 g/次, 2 次/d; 试验组开水冲服清热祛湿颗粒, 10 g/次, 2 次/d; 两组均连续治疗 3 d。比较两组的临床疗效。**结果** 对照组、试验组愈显率分别是 80.70%、85.39%, 总有效率分别是 92.98%、96.63%, 两组愈显率和总有效率比较差异均无统计学意义; 经 PPS 分析, 对照组、试验组愈显率分别是 80.00%、85.03%, 总有效率分别是 92.73%、97.01%, 两组愈显率和总有效率比较差异均无统计学意义。经 FAS 分析, 对照组和试验组上呼吸道感染的总有效率分别是 81.67%、94.41%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经 FAS 分析, 试验组单项症状喷嚏、恶寒发热、全身不适、四肢腰酸背痛的治疗显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 清热祛湿颗粒治疗感冒（暑湿证）具有很好的临床疗效和安全性, 尤其是暑湿感冒初期, 疗效显著, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 清热祛湿颗粒; 广东凉茶颗粒; 感冒; 暑湿证

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-2994-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.023

Multi-center clinical observation of Qingre Qushi Granules in treatment of colds with summer-heat and dampness syndrome

LIN Zhong-ze¹, HUANG Yan-ling¹, ZHANG Qing-min¹, LIAO Hui-li², CHEN Qi-hui³, AO Su-hua⁴,
JIANG Wen-jun⁵, ZENG Qi⁶, HUANG Bo-zhen⁷

1. Teyi Pharmaceutical Group Co., Ltd., Jiangmen 529200, China

2. the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Fuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, China

4. TCM Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

5. Guilin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guilin 541002, China

6. Fujian Nanping People's Hospital, Nanping 353000, China

7. Fangchenggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fangchenggang 538021, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effectiveness, clinical advantages and safety of Qingre Qushi Granules in treatment of colds with summer-heat and dampness syndrome. **Methods** A stratified randomized, double-blind, parallel controlled, multi-center clinical trial was adopted. Patients (239 cases) were randomly divided into experimental group (179 cases) and control group (60 cases). Patients in the control group were *po* administered with Guangdong Liangcha Granules, 10 g/time, twice daily. Patients in the experimental group were *po* administered with Qingre Qushi Granules, 10 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated. **Results** The markedly effective rate in the control and the experimental group

收稿日期: 2019-03-16

作者简介: 林忠泽, 研究方向是中药新药研发。E-mail: tczy2010@126.com

were 80.70% and 85.39%, respectively, and the total effective rates were 92.73% and 97.01%, respectively, and there was no difference between two groups. According to FAS analysis, the total effective rates of the control and treatment group were 81.67% and 94.41%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). According to FAS analysis, the therapeutic effect of sneezing, cold and fever, general discomfort, limb pain and back pain in the experimental group was significantly higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingre Qushi Granules has good clinical efficacy and safety in treatment of colds with summer-heat and dampness syndrome, especially in the early stage of heat dampness and cold, the curative effect was remarkable, which has a certain clinical application value.

Key words: Qingre Qushi Granule; Guangdong Liangcha Granule; cold; summer-heat and dampness syndrome

感冒（暑湿证）临床表现与西医学上夏季多发的上呼吸道感染、急性胃肠炎及多种疾病继发感染所致的热性病等疾病相似，是夏季易发的一种感冒，为暑湿之邪侵袭机体，病在肌表与中焦脾胃，外邪伤表，表卫不和，发热不扬、头身困重，肢体酸痛，湿邪重浊黏滞，内伤脾胃，故胸脘痞闷，纳呆，口虽干而饮不多^[1]。清热祛湿颗粒功能主治是清热祛湿、益气生津，用于暑湿病邪引起的四肢疲倦、食欲不振、身热口干。本研究通过多中心临床研究，以广东凉茶颗粒为阳性对照药，开展清热祛湿颗粒治疗感冒（暑湿证）的临床有效性和安全性再评价，为临床用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 中医感冒（暑湿证）诊断标准参考《普通感冒中医证候诊断标准（2013版）》^[2] 主症：恶风，或并身热、身热不扬，头身困重；次症：口中黏腻或纳呆，或口干甚则口渴，汗出不畅或无汗，胸闷，或心烦；舌脉：舌质红，舌苔白腻或黄腻、脉濡或滑或濡数。具有主症加次症两项及以上者，结合舌脉，可诊断为暑湿证。

1.1.2 西医上呼吸道感染诊断标准参考 2013 年由葛均波、徐永健主编的第 8 版《内科学》^[3] （1）以局部症状为主，全身症状可有或不明显。局部症状：主要为鼻部症状，如喷嚏、鼻塞、流涕，也可表现咳嗽、咽干、咽痒或烧灼感甚至鼻后滴漏感。全身症状：恶寒发热、全身不适、头痛头昏、四肢腰背酸痛。（2）血象：白细胞计数正常或偏低。

1.2 纳入标准

符合感冒的西医诊断标准及暑湿证中医辨证标准；发病后 48 h 内；年龄在 18~65 周岁，性别不限；自愿参加本试验，并由本人签订知情同意书。

1.3 排除标准

（1）患者体温 ≥ 38.5 °C（腋下）者；（2）血白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ 或 $> 12.0 \times 10^9/L$ ；（3）24 h 内已

使用过其他同类治疗药物者；（4）合并严重心血管疾病者；（5）合并严重肝肾疾病患者，如肝功能（ALT、AST） $\geq 1.5 \times UNL$ ，肾功能（CR） $\geq 1.0 \times UNL$ ；（6）合并严重造血系统疾病患者，如血常规指标血小板（PLT）低于 $60 \times 10^9/L$ 或高于 $510 \times 10^9/L$ ，血红蛋白（HGB）低于 60 g/L，或高于正常上限 40%等；（7）糖尿病患者或糖耐量异常者；（8）合并精神病患者；（9）妊娠或准备妊娠或哺乳期妇女；（10）过敏体质者及对该药成分过敏者；（11）酗酒、药物滥用史者；（12）最近 1 个月内参加过临床试验者；（13）根据研究者判断，不适宜入选的其他情况。

1.4 病例来源

选取 2016 年 6 月—2016 年 10 月期间广州中医药大学第一附属医院（24 例）、福州市中医院（40 例）、西南医科大学附属中医医院（56 例）、桂林市中医院（64 例）、福建省南平市人民医院（39 例）、防城港市中医医院（16 例）收治入组的 239 例感冒（暑湿证）患者。

1.5 设计方法

1.5.1 设计类型 采用分层区组随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验方法。

1.5.2 阳性对照药 依据广东凉茶颗粒功能主治为清热解暑、祛湿生津，用于四时感冒、发热喉痛、湿热积滞、口干尿黄。广东凉茶颗粒的组成和功能主治与清热祛湿颗粒相近，符合功效相近、同类可比原则。

1.5.3 治疗药物 试验药清热祛湿颗粒由特一药业集团股份有限公司（原广东台城制药股份有限公司）提供，规格 10 g/袋，产品批号 20160401；对照药广东凉茶颗粒由广州王老吉药业股份有限公司生产，规格 10 g/袋，产品批号 1603308。

1.5.4 盲法设计 采用统一规格包装的办法对试验用药品进行重新包装，由统计师用 SAS 9.2 统计软件，按试验组与对照组 3 : 1 的比例用分层区组随机化方法产生随机数，再由与本试验无关的工作人员

根据已形成的处理编码将相应药物编号贴在药物外部包装醒目的位置,各个临床试验中心按分配的药物编号依据病例入组次序依次使用。

1.5.5 分组和给药方法 入选患者按3:1比例随机分为对照组和试验组,计划入组240例,1例药物损坏,实际入组239例。其中对照组患者60例中男25例,女35例;年龄19~63岁,平均年龄为(34.87±13.25)岁;病程0.0~2.0 d,平均病程(1.12±0.56) d。试验组患者179例中男64例,女115例;年龄19~64岁,平均年龄(34.75±12.50)岁;病程0.0~2.0 d,平均病程(1.13±0.49) d。两组患者性别组成、年龄、病程等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。对照组开水冲服广东凉茶颗粒,10 g/次,2次/d;试验组开水冲服清热祛湿颗粒,10 g/次,2次/d;两组连续治疗3 d。

1.6 疗效评价标准

1.6.1 中医证候量化评分标准^[4] (1)主症评分标准。恶风:无计0分;恶风不需加衣计1分;恶风需加衣计2分;恶风需加厚衣或加盖被褥计3分。发热:无计0分;体温37.1~37.9℃计1分;体温38.0~38.5℃计2分;体温≥38.6℃计3分。(2)次症评分标准。口黏腻、食少纳呆、口干口渴、汗出、胸闷、心烦各项分别计分,无计0分,有计1分;舌脉象不计分。

1.6.2 疗效判定标准 临床痊愈:中医症状消失或基本消失,症状积分减少≥95%。显效:70%≤症状积分减少<95%。有效:30%≤症状积分减少<70%。无效:中医症状无明显改善,甚或加重,症状积分减少<30%^[4]。

愈显率=(临床痊愈+显效)/总例数

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

次要疗效指标上呼吸道感染疾病疗效^[5] 治愈:临床症状消失。有效:发热消退,临床症状减轻。未愈:临床症状无改善或加重。

总有效率=(治愈+有效)/总例数

单项症状疗效 有效:症状消失,评分为零。无效:症状未消失,评分不为零。以感冒单一症状消失为计算终点。

1.7 不良反应

观察两组患者治疗期间与药物相关不良反应的发生情况。

1.8 统计学方法

采用EpiData 3.0数据库进行数据双份输入,使用SAS 9.2软件对上述所得数据进行统计分析。对定量数据,以均数、标准差、例数、最小值和最大值,或加用四分位数、95%可信区间做描述性统计分析。两组组间或组内治疗前后对比分析,先对变量分布进行正态检验。服从正态分布时用 t 检验;非正态分布,用非参数统计方法。确定组间有差异进行两两比较时采用 q 检验。若考虑到中心或其他因素的影响,用协方差分析。对定性数据,以频数表、百分率或构成比做描述性统计分析。两组组间或组内治疗前后对比分析,用 χ^2 检验、Fisher精确概率法、Wilcoxon秩和检验或Wilcoxon符号秩和检验;两分类指标及等级指标的比较若考虑到中心或其他因素的影响,采用CMH χ^2 检验。若考虑基线混杂因素的影响,采用logistic回归分析。分析数据集采用全分析集(FAS)、符合方案集(PPS)和安全性分析数据集(SS)。

2 结果

本临床试验完成试验239例,药物损坏1例,其中试验组179例,对照组60例,共239例纳入FAS分析,222例纳入PPS分析,238例纳入SS分析。

2.1 中医症候疗效分析

经FAS分析,对照组、试验组愈显率分别是80.70%、85.39%,总有效率分别是92.98%、96.63%,两组愈显率和总有效率比较差异均无统计学意义;经PPS分析,对照组、试验组愈显率分别是80.00%、85.03%,总有效率分别是92.73%、97.01%,两组愈显率和总有效率比较差异均无统计学意义,见表1。

表1 两组中医证候疗效比较

Table 1 Comparison on TCM syndrome curative effects between two groups

分析集	组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	总有效率/%
FAS	对照	57 (3 miss)	18	28	7	4	80.70	92.98
	试验	178 (1 miss)	57	95	20	6	85.39	96.63
PPS	对照	55	16	28	7	4	80.00	92.73
	试验	167	54	88	20	5	85.03	97.01

2.2 上呼吸道感染疾病疗效分析

经 FAS 分析, 对照组治愈 38 例, 有效 11 例, 未愈 11 例, 总有效率是 81.67%; 试验组治愈 101 例, 有效 68 例, 未愈 10 例, 总有效率是 94.41%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 2。

2.3 两组单项症状疗效比较

经 FAS 分析, 试验组单项症状喷嚏、恶寒发热、全身不适、四肢腰酸背痛的功效显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 上呼吸道感染疾病疗效比较 (FAS)

Table 2 Comparison on upper respiratory tract disease curative effects between two groups (FAS)

组别	n/例	治愈/例	有效/例	未愈/例	总有效率/%
对照	60	38	11	11	81.67
试验	179	101	68	10	94.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组单项症状疗效比较 (FAS)

Table 3 Comparison on single symptom effect between two groups (FAS)

组别	n/例	喷嚏		恶寒发热		全身不适		四肢腰背酸痛	
		有效	无效	有效	无效	有效	无效	有效	无效
对照	60	49	11	54	6	51	9	49	11
试验	179	165*	14	175*	4	174*	5	168*	11

组别	n/例	鼻塞		流涕		咳嗽		头痛头晕	
		有效	无效	有效	无效	有效	无效	有效	无效
对照	60	47	13	51	9	48	12	52	8
试验	179	153	26	161	18	157	22	165	14

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 安全性分析

试验期间, 试验组与对照组均未发生药品不良反应。

3 讨论

我国南方多地处于北回归线附近, 夏季高温闷热且多雨, 暑气下迫, 湿气上行, 人易受暑湿二邪外袭, 而患暑湿感冒。《三因极一病证方论》曰: “暑湿者, 恶寒反热, 自汗, 关节尽痛, 头目昏眩, 手足倦怠, 不自胜持, 此并伤暑湿所致也。”暑湿之邪, 多从口鼻、皮毛入侵机体, 本病初起, 肺先受病, 肺为娇脏, 气机失调, 症见发热, 微恶风寒, 头痛较重, 肢体困倦, 咳嗽, 鼻流浊涕, 纳呆。邪在卫表不解, 传入气分, 继而侵犯少阳胆经与弥漫三焦, 湿为阴邪, 重浊粘滞, 内困脾胃, 缠绵难愈, 症见脘腹胀满, 饮水不多, 纳呆, 大便溏等。暑湿证后期, 湿已化热, 暑热合邪, 则多见气阴两伤, 手足心热, 肢体困倦, 少气懒言, 纳呆等症^[6]。

王浩中等^[7]认为暑湿感冒兼气阴两伤, 需以清

暑湿、益气阴并举, 方能奏效。清热祛湿颗粒根据中医对暑湿感冒发病机制的认识和岭南地区夏日气候炎热潮湿, 且人好冷饮, 湿热内蕴, 伤脾耗阴而易患暑湿证感冒的特点研制而成。唐兆安等^[8]通过对清热祛湿颗粒治疗急性上呼吸道感染 (暑湿证) 开展临床研究, 结果表明, 清热祛湿颗粒具有清热气、祛湿气和补元气三重疗效, 中医症候疗效总有效率达到 100.00%, 解热起效时间 11.58 h, 完全解热时间仅 24.60 h。

本次清热祛湿颗粒临床研究的主治病证具有很强的季节性和地域用药习惯, 因此选择在夏季炎热潮湿的两广、福建和西南开展多中心临床试验。研究结果发现, 清热祛湿颗粒治疗感冒 (暑湿证) 总有效率达到 96.63%, 中医症候疗效与广东凉茶颗粒相近, 且未发生药物不良反应; 在上呼吸道感染疾病治疗及改善喷嚏、恶寒发热、全身不适、四肢酸痛等方面, 清热祛湿颗粒优于广东凉茶颗粒, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这可能与清热

祛湿颗粒注重益气健脾有关。本临床研究存在一定的不足,如纳入对象为感冒(暑湿证)发病48 h内的患者,属于发病初期,未到元气亏虚,阴液暗耗,气阴两伤,未能充分体现出清热祛湿颗粒在感冒(暑湿证)不同阶段的治疗效果,但由于清热祛湿颗粒处方注重益气生津,可以推断在气阴两伤的感冒(暑湿证)后期仍有很好的疗效。

综上所述,清热祛湿颗粒治疗感冒(暑湿证)具有很好的临床疗效和安全性,尤其是暑湿感冒初期,疗效显著,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 林培政. 温病学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 103-104.
- [2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 普通感

冒中医证候诊断标准 [J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 350-351.

- [3] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 13-15.
- [4] 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: 59.
- [5] 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, 1994: 1
- [6] 钟嘉熙, 林培政. 岭南中医药名家刘仕昌 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2013: 10-11.
- [7] 王浩中, 段颖. 李氏清暑益气汤临床应用探微 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2412-2413.
- [8] 唐兆安, 范伏元, 王莘智, 等. 清热祛湿颗粒治疗急性上呼吸道感染(暑湿证)有效性和安全性的随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(11): 58-63.