

中药治疗儿童支原体肺炎临床试验设计述要

刘孟书¹, 胡思源^{2*}, 贺爱燕²

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

摘要: 肺炎支原体肺炎是儿科临床常见的呼吸道感染性疾病。在参考国内外有关儿童支原体肺炎的诊疗指南、临床评价指南及临床试验相关文献的基础上, 结合作者多年从事中药新药临床试验的实践经验, 从试验目的、试验设计、诊断标准、辨证标准、受试者的选择、治疗方案、试验流程、有效性评价、安全性观察、试验的质量控制等方面, 系统阐述了中药治疗儿童支原体肺炎临床试验设计要点, 以期丰富儿科疾病中药临床评价的方法学内容。

关键词: 儿童肺炎支原体肺炎; 临床研究; 试验设计; 中药

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0508-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.002

Review on clinical research design of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children by traditional Chinese medicine treatment

LIU Mengshu¹, HU Siyuan², HE Aiyan²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. The First Hospital Affiliated of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) is a common infective respiratory system disease in pediatric clinical. This article based on the relevant literature of diagnostic guidelines of MPP, clinical valuation guidelines, and some articles of clinical trials at home and abroad, and combined with the experience of author in clinical trials of newly-developed drug of traditional Chinese medicine (TCM) for many years. The key point of clinical research design on MPP in children by the treatment of TCM were expounded systematically in this study, including the clinical orientation, trial design, standard of diagnosis, differentiation of symptoms and signs standard of TCM, subject selection, therapeutic schemes, clinical trial flow, effectiveness assessment, safety observation, and quality control of the trial, in order to enrich the methodology of clinical evaluation of TCM for pediatric diseases.

Key words: mycoplasma pneumoniae pneumonia; clinical research; clinical trials designs; traditional Chinese medicine

儿童支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 指由肺炎支原体引起的肺实质和 (或) 肺间质感染, 占住院儿童社区获得性肺炎的 10%~40%^[1-3]。本病好发于学龄期儿童及青少年, 但近年来 5 岁以下儿童发病的报道增多^[4]。其自然病程自数日至 2~4 周不等, 大多数在 8~12 日退热, 恢复期需 1~2 周。X 线阴影完全消失一般比症状延迟 2~3 周, 且偶可见复发。一般预后良好, 为自限性疾病。

本病以发热和咳嗽为主要表现, 病初大多呈阵发性干咳, 少数有黏痰, 咳嗽会逐渐加剧, 病程可

持续 2 周甚至更长。重症病例可合并胸腔积液和肺不张, 也可发生纵膈积气和气胸^[5]、坏死性肺炎等^[6]。少数患儿表现危重, 发展迅速, 可出现呼吸窘迫, 甚至死亡。约 25% 的患儿出现皮肤、黏膜系统、心血管系统、血液系统、神经系统、消化系统等多系统症状^[7]。若经大环内酯类抗菌药物正规治疗 7 d 以上, 临床征象加重、仍持续发热, 肺部影像学加重者, 可考虑转为难治性肺炎支原体肺炎 (RMPP)。其胸部 X 线检查发生改变, 表现为点状或小斑片状浸润影、间质性改变、节段性大叶性实质浸润影、单纯的肺门淋巴结肿大 4 种类型。婴幼儿多表现为

收稿日期: 2017-02-06

第一作者: 刘孟书 (1992—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床。Tel: 18920701868 E-mail: liumengshu1992@qq.com

*通信作者: 胡思源 (1963—), 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药临床评价方法学。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

间质病变或散在斑片状阴影, 年长儿则以肺实变及胸腔积液多见。肺实变较间质病变吸收慢, 一般在4周时大部分吸收, 8周时完全吸收^[1]。

MPP的病原学诊断, 目前临床最常用的方法是应用明胶颗粒凝集试验(PA)检测血清免疫球蛋白IgM和IgG混合抗体, 一般在发病后的4~5天至1周方可检出, 单次支原体(MP)抗体滴度 $\geq 1:160$ 可作为诊断MP近期感染或急性感染的参考; 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)也可分别检测IgM、IgG, 单次测定MP-IgM阳性对诊断MP近期感染有价值。确诊MP感染, 均需要恢复期和急性期MP抗体滴度至少4倍的增高或减低。核酸诊断特异性强、敏感快速, 可用于早期诊断, 但要注意与MP感染后的携带状态相区别^[1]。

儿童MPP的对因治疗, 一般采用大环内酯类抗菌药物, 如第1代的红霉素, 第2代阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素等, 其中阿奇霉素已成为治疗首选。对于RMPP耐大环内酯类抗菌药物者, 可以考虑其他抗菌药, 如8岁以上儿童应用多西环素、米诺环素; 病情危重时可以考虑选用环丙沙星、莫西沙星等喹诺酮类抗生素, 但因可能对18岁以下儿童骨骼发育有影响, 使用时应进行风险-利益评估^[1]。有合并其他病原微生物证据者, 可以联用其他抗菌药物^[8]。本病属于中医儿科学“肺炎喘嗽”范畴, 临床常见风寒闭肺、风热闭肺、痰热闭肺、毒热闭肺等证候, 辨证选用解表、清热、解毒、宣肺、止咳、祛痰、平喘等治法及其中药治疗^[9-10]。

自国家卫生计生委等六部委《关于保障儿童用药的若干意见》(国卫药政发〔2014〕29号)出台以来, 儿童中药的新药研发和临床再评价工作越来越受到重视。为丰富儿童中药临床评价方法, 扩大优势病种, 拓展适用范围, 笔者拟将中华中医药学会儿科分会《系列儿科常见病中药新药临床试验设计和评价技术指南》^[11], 从分会标准提升为总会团体标准, 在参考国内外有关儿童支原体肺炎的诊疗指南、临床评价指南及临床试验相关文献的基础上, 并结合多年从事中药新药临床试验的实践经验, 从试验目的、试验设计、诊断标准、辨证标准、受试者的选择、治疗方案、试验流程、有效性评价、安全性观察、试验的质量控制等方面, 系统阐述了中药治疗儿童支原体肺炎临床试验设计要点。

1 试验目的

中药治疗儿童普通MPP临床试验, 大多针对

疾病, 以提高终点治愈率或缩短病程为主要目的。其药效学基础是抗支原体、细菌、病毒等病原微生物作用、抗炎作用及免疫调节作用。也可将改善病情或中医证候, 作为试验目的之一。解热、镇咳等对症治疗药物, 一般不选择MPP作为载体进行研究。

2 试验总体设计

一般采用随机双盲、平行对照、多中心的临床研究方法, 也可采用队列研究和病例对照研究的方法。(1)对照: 因有公认有效治疗, 针对儿童MPP的中药临床试验, 目前多采用与大环内酯类抗生素联合治疗、优效性检验设计^[12]。根据中药的作用机制和药理活性, 可以单独应用中药, 与大环内酯类抗生素做平行对照、非劣效试验设计, 或采用中药联合大环内酯类抗生素与中药、大环内酯类抗生素的三臂试验设计。一般不主张采用安慰剂对照。(2)分层随机化: 必要时, 可按年龄、胸部X线类型等, 进行分层随机设计。(3)盲法: 原则上应采用双盲法, 操作时可以考虑采用单/双模拟技术。(4)样本量: 确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。

3 诊断标准

3.1 西医诊断标准

可以参照《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》(2015)^[1]、《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识》(2017)^[13]或《诸福棠实用儿科学》(第8版)^[14]制定。

3.2 中医辨证标准

参考中华中医药学会《中医儿科常见病诊疗指南·肺炎喘嗽》(2012)制定^[9]。

3.2.1 风寒郁肺证 主症: ①发热; ②咳嗽; ③痰稀白易咯, 可见泡沫样痰, 或闻喉间痰鸣; ④气喘鼻煽。次症: ①鼻塞; ②流清涕; ③喷嚏; ④咽不红; ⑤口不渴; ⑥头身痛; ⑦无汗; ⑧纳呆; ⑨小便清。舌脉指纹: ①舌淡红; ②苔薄白; ③脉浮紧, 指纹浮红。

具备主症至少2项+次症至少5项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。

3.2.2 风热郁肺证 主症: ①发热; ②咳嗽; ③咯黄痰, 或喉间痰嘶; ④气喘鼻煽。次症: ①鼻塞; ②流清涕或黄涕; ③咽红肿; ④头痛; ⑤口渴欲饮; ⑥纳呆; ⑦便秘; ⑧小便黄少。舌脉指纹: ①舌质红; ②苔薄黄; ③脉浮数, 指纹浮紫。

具备主症至少2项+次症至少4项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。

3.2.3 痰热闭肺证 主症：①发热；②咳嗽；③咯痰黄稠或喉间痰鸣；④气喘鼻煽。次症：①咽红肿；②有汗；③口渴欲饮；④呼吸困难；④纳呆；⑤便秘；⑥小便黄少。舌脉指纹：①舌质红；②苔黄腻；③脉滑数，指纹紫滞。

具备主症至少2项+次症至少3项，参考舌脉指纹，即可辨证。

3.2.4 毒热闭肺证 主症：①壮热不退；②咳嗽剧烈；③痰黄稠难咯或痰中带血；④气急喘促，喘憋。次症：①鼻孔干燥；②面色红赤；③烦躁不宁或嗜睡甚至神昏谵语；④口渴欲饮；⑤便秘；⑥小便黄少。舌脉指纹：①舌红少津；②苔黄腻或黄燥；③脉洪数，指纹紫滞。

具备主症至少2项+次症至少3项，参考舌脉指纹，即可辨证。

4 受试者的选择与退出

4.1 受试人群与纳入标准

一般以普通 MPP 患儿为受试人群，可选择确诊或高度怀疑 MPP 的住院或门诊受试者。入选标准主要包括：(1) 符合 MPP 的西医诊断标准及其病情程度，以及中医辨证标准。(2) 年龄：MPP 多发于学龄期儿童和青少年，5 岁以下儿童也不少见，年龄上限可选择 13 岁或 17 岁；考虑大环内酯类药物的安全性，年龄下限可选择 1~3 岁。(3) 病程：因其病程自限，可以适当限定病程，但要考虑到血清 MP 抗体的产生时间，病程过短可能导致临床试验无法操作。(4) 病原学诊断：可要求以血清学诊断为主，全部病例有近期或急性 MP 感染证据，即 PA 检测血清 IgM 和 IgG 混合抗体，单次 MP 抗体滴度 $\geq 1:160$ ；ELISA 单次测定 MP-IgM，显示阳性。(5) 知情同意过程符合规定，法定监护人或与受试儿童 (≥ 8 岁) 共同签署知情同意书。

4.2 排除标准

一般以下情况需要排除：(1) 需要与 MPP 相鉴别的疾病如肺结核、细菌性或病毒性肺炎、医院获得性肺炎以及其他病原微生物肺炎等；(2) 已出现肺部或肺外严重并发症者，包括胸腔积液脓气胸、支气管胸膜瘘、坏死性肺炎、急性呼吸衰竭、急性心力衰竭、中毒性脑病、弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭等；(3) 因患有原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征、先天性呼吸道畸形、肺发育异常、吸入性肺炎、肺部恶性肿瘤等基础疾病而引起的肺部感染；(4) 合并严重营养不良、活动期

佝偻病及心、脑、肝、肾或造血等系统严重原发性疾病；(5) 近 3 个月确诊感染肺炎支原体者；(6) 过敏性体质 (对 2 类以上物质过敏者)，或大环内酯类及试验所研究中成药组成成分过敏者；(7) 入组前已使用大环内酯类抗生素或干扰有效性评价的药物者；(8) 根据研究者判断不宜入组者。

4.3 受试儿童退出 (脱落) 标准

为保护受试者，首次用药 72 h 后，若持续高热不退 ($\geq 39^\circ\text{C}$)，或用药后任何时间病情恶化，出现严重并发症，均视为治疗失败，研究者应决定其退出研究。

5 治疗方案

应具体描述试验用药物的剂型、剂量、给药途径、给药方法和给药次数。儿童 MPP 中药临床试验，一般均以大环内酯类抗生素作联合治疗或阳性对照药，应明确选用的具体药物如阿奇霉素、依托红霉素及其剂型；描述用药的方式、方法、剂量、疗程，如阿奇霉素的静脉、口服序贯治疗等。对允许或限制的合并用药也应有具体规定，例如，当体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 时，可以临时加用对乙酰氨基酚；有合并病毒、细菌或其他病原微生物感染证据者，允许使用其他抗感染药物等。一般情况下，不允许使用其他抗感染药物或同类中药。

6 试验流程

典型的 MPP，起病急，病情重，一般无法设置导入期。治疗观察期应至少设置基线、治疗结束两个时点，若疗程较长可每 3~4 天设置 1 个中间访视点。应根据试验目的、指标观测需要和试验用药特点等，合理设定疗程。疗程一般为 5~14 d^[15-18]。门诊受试者，可设立受试者日志，每天记录症状体征变化情况。因肺部病变的吸收晚于症状体征的复常，若评价胸片的复常率，需要设计一定的随访期。对于疗程中已发生的不良事件，应明确必须随访至相关指标完全正常或医学上认为可以停止随访为止。

7 有效性评价

7.1 基线指标

主要包括人口学资料、病程、病情、合并疾病及合并用药等。

7.2 评价指标与观测时点

儿童 MPP 的有效性评价，多以某一固定时点的临床痊愈率或完全退热率为主要评价指标。具体指标及其观测时点：(1) 临床痊愈率，治疗结束评价。(2) 临床痊愈天数，基线与治疗后每日记录症

状体征并评价。(3) 完全退热率, 治疗结束评价。(4) 完全退热天数, 基线与治疗后每日测量并记录最高体温, 治疗结束评价。(5) 咳嗽、咯痰的缓解时间, 基线与治疗后每日测量并记录, 治疗结束评价。(6) 中医证候疗效, 基线与各访视点记录证候及评分, 治疗结束评价。(7) 治疗失败率, 治疗结束评价。(8) 胸片复常率, 治疗或随访结束评价。

7.3 疗效评价标准和终点指标定义

包括:(1) 临床痊愈, 定义为疾病特异性症状体征(发热、咳嗽、咯痰、气喘、肺部啰音)完全消失, 且没有新的 MPP 症状或并发症。(2) 完全退热, 定义为体温(腋温) $<37.3^{\circ}\text{C}$, 且保持 24 h

及以上。(3) 咳嗽、咯痰缓解, 定义为咳嗽或咯痰评分降至轻度或正常, 不影响日常活动, 且保持 24 h 及以上。(4) 中医证候疗效评价标准, 建议采用尼莫地平法, 分临床痊愈、显效、有效、无效 4 级。(5) 治疗失败, 定义为首次用药 72 h 后, 若持续高热不退($\geq 39^{\circ}\text{C}$), 或用药后任何时间病情恶化, 出现呼吸急促、呼吸困难、紫绀等, 均视为治疗失败。(6) 胸片复常, 定义为胸部 X 线阴影完全吸收。

7.4 基于证候的症状体征分级量化标准

参考《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[9]制定基于证候的症状体征分级量化标准, 分为主症和次症, 见表 1。

表 1 基于中医证候的症状体征分级量化标准

Table 1 Quantitative standard of symptoms and signs in TCM syndrome

症状体征	正常	轻	中	重
主症 发热	腋温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$	$37.3\sim 37.9^{\circ}\text{C}$	$38\sim 38.9^{\circ}\text{C}$	腋温 $>38.9^{\circ}\text{C}$
咳嗽	无	偶有咳嗽, 不影响日常活动及睡眠	频繁咳嗽, 轻度影响日常活动及睡眠	频繁咳嗽, 严重影响日常活动及睡眠
喉间痰鸣	无	偶及喉间痰鸣	时有喉间痰鸣	喉间痰声漉漉
痰稠难咯	无	痰白稍黏, 易咯	痰白黄黏稠, 稍难咯	痰黄黏稠难咯, 甚至痰带血丝
咯痰清稀	无	痰白不黏量少	痰白不黏量稍多	痰白清稀量多
气喘鼻煽	无	稍有气喘, 呼吸加快	气急喘促	气急喘憋, 鼻翼煽动
次症 鼻塞	无	轻微鼻塞, 不影响呼吸	鼻塞, 呼吸鼻鸣	鼻塞不通, 张口呼吸
流清涕	无	偶有少量流清涕	时有流清涕	流清涕不止, 量多
流浊涕	无	流涕白浊, 量少	流涕白浊, 量多	流涕黄浊, 量多
喷嚏	无	偶有喷嚏	时有喷嚏	喷嚏连连
咽红肿痛	无	咽红肿, 发干或微痛	咽红肿痛, 吞咽时明显	咽红肿痛, 吞咽困难
头痛	无	轻微头痛	头痛	头痛重, 影响活动
身痛	无	轻微身痛	身痛	身痛重, 活动不利
鼻孔干燥	无	鼻孔干	鼻孔干, 鼻痂带血	鼻孔干燥, 鼻衄
面色红赤	无	面色稍红	面色红	满面红赤
神昏烦躁	无	烦躁	嗜睡	神昏谵语
口渴欲饮	无	口干或渴	口渴欲饮	口渴引饮
纳呆	无	不思乳食	厌恶进食	拒食
便秘	无	大便头干	大便干, 条状	大便干如球状, 数日 1 次
大便溏薄	无	溏便	稀水便	水样便
小便黄少	无	尿色偏黄	尿量或次数减少, 色黄	尿量或次数明显减少, 色深黄
小便清	无	尿色清	尿量或次数增多, 色清	尿量或次数明显增多, 色清如水

8 安全性观察

一般选择常规性观测指标, 如临床不良事件(症状、体征、疾病、综合征), 血、尿、便常规,

肝肾功能, 心电图。根据处方特点、临床前毒理试验结果、适应症特点, 也可以选择具有针对性的安全性指标。此外, 对于大环内酯类抗生素的常见不

良反应,应重点观察,以评估中药的安全性优势或影响。

9 试验的质量控制

试验的质量控制,应遵循 GCP 的有关规定。为提高受试者依从性及临床研究质量,建立《受试者日志》,每 24 h 记录 1 次患儿的最高体温、咳嗽、咯痰情况,直至试验结束。

10 小结

本文针对中药治疗儿童 MPP 临床试验,提出了以提高疾病终点治愈率/缩短病程为主要研究目的、采用与大环内酯类抗生素联合治疗为主的试验设计思路,并系统阐述了中药治疗儿童 MPP 临床试验在试验设计和实施方面的技术要点和特点,以期丰富儿科疾病中药临床评价的方法学内容,促进儿童中药新药研发和临床再评价水平的提高,主要适用于儿童普通型 MPP 的病证结合类中药的临床有效性试验设计。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [2] Jain S, Williams D J, Arnold S R, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 835-845.
- [3] Liu W K, Liu Q, Chen D H, et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: a three-year study [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96674.
- [4] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 [J]. Thorax, 2011, 66(Suppl 2): i1-i23.
- [5] Vazquez J L, Vazquez I, Gonzalez M L, et al. Pneumomediastinum and pneumothorax as presenting signs in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Pediatr Radiol, 2007, 37(12): 1286-1288.
- [6] 李素荣, 牟京辉, 常 丽, 等. 肺炎支原体感染所致儿童坏死性肺炎 30 例胸部 CT 表现及转归 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(3): 211-215.
- [7] Waites K B, Talkington D F. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen [J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(4): 697-728.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [9] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [10] 张秀英, 胡 玲, 赵国华, 等. 小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童支气管肺炎的临床观察 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1931-1934.
- [11] 马 融, 胡思源, 丁 樱, 等. 小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 8-16.
- [12] Xiao Z, Jiang Y, Gao X, et al. Comparison of the ameliorative effects of Qingfei Tongluo formula and azithromycin on Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Nat Med, 2017, 71(4): 685-692.
- [13] 中华中医药学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885.
- [14] 江载芳, 申昆玲, 沈 颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [15] Seo Y H, Kim J S, Seo S C, et al. Predictive value of C-reactive protein in response to macrolides in children with macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Korean J Pediatr, 2014, 57(4): 186-192.
- [16] 蒋龙翔, 金晨慈, 蒋欢欢. 清肺汤联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的临床疗效研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1273-1275.
- [17] 吴伟波, 陈 倩. 阿奇霉素联合特布他林雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(6): 475-477.
- [18] 李华浚, 陈啸洪, 章杭湖, 等. 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗肺炎支原体肺炎患儿的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(10): 771-773.