

疏清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染的上市后再评价

马 融¹, 胡思源¹, 李新民¹, 钟成梁¹, 殷 勇², 刘 莹³, 王明月⁴, 王晓燕⁵, 文 燦⁶, 全惜春⁷, 乔丽潘·吾希尔⁸, 李志勇⁹, 刘平定¹⁰, 李海燕¹¹, 蔡建新¹², 光军秀¹³

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127
3. 天津市人民医院, 天津 300121
4. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001
5. 郑州市中医院, 河南 郑州 450002
6. 绥化市第一医院, 黑龙江 绥化 152053
7. 南阳市中医院, 河南 南阳 473003
8. 乌鲁木齐儿童医院, 新疆 乌鲁木齐 830002
9. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261000
10. 渭南市妇幼保健院, 陕西 渭南 714000
11. 烟台市烟台山医院, 山东 烟台 264001
12. 武汉市中医医院, 湖北 武汉 430014
13. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 评价疏清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染(风热感冒证)的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究方法,从11个研究中心共入选急性上呼吸道感染患儿240例,随机分为试验组(120例)和对照组(120例),分别口服疏清颗粒+双黄连颗粒模拟剂、双黄连颗粒+疏清颗粒模拟剂,疗程均5 d。**结果** 两组疾病痊愈的中位时间均为72 h,组间比较差异无统计学意义。试验组、对照组的疾病痊愈率分别为95.33%、90.52%,率差95%置信区间(95%CI)为5.67%(-1.21%, 12.55%),提示试验组痊愈率不劣于对照组。试验组、对照组48 h完全退热率分别为79.44%、65.52%(PPS),率差95%CI为13.92%(2.15%, 25.69%),组间差异有统计学意义,试验组优于对照组。中医证候疗效(愈显率)、主要症状消失率(除咽红肿痛外)的组间比较,差异均无统计学意义。报道临床不良事件7例,两组临床不良事件发生率分别为3.33%、2.50%,差异无统计学意义,判断为不良反应的共0例。**结论** 疏清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染(风热感冒证)的疾病疗效、证候疗效均不劣于双黄连颗粒,48 h完全退热率优于双黄连颗粒,且安全性好,有较好的临床应用价值。

关键词: 疏清颗粒; 小儿急性上呼吸道; 上市后再评价; 临床有效性; 安全性

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0513-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.003

Post-marketing evaluation of Shuqing Granules in treatment of pediatric acute upper respiratory infection

MA Rong¹, HU Siyuan¹, LI Xin-min¹, ZHONG Chengliang¹, YIN Yong², LIU Ying³, WANG Mingyue⁴, WANG Xiaoyan⁵, WEN Can⁶, QUAN Xichun⁷, Qolpan huxur⁸, LI Zhiyong⁹, LIU Pingding¹⁰, LI Haiyan¹¹, CAI Jianxin¹², GUANG Junxiu¹³

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China
2. Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China
3. Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China
4. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese medicine, Jinan 250001, China
5. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese medicine, Zhengzhou 450002, China

收稿日期: 2017-10-28

第一作者: 马 融, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药的临床研究。E-mail: yfyjdb@163.com

6. First Hospital of Suihua City, Suihua 152053, China
7. Nanyang TCM Hospital, Nanyang 473003, China
8. Urumqi Children's Hospital, Urumqi 830002, China
9. Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China
10. Weinan Maternal and Child Health Hospital, Weinan 714000, China
11. Yantaishan Hospital, Yantai 264001, China
12. Wuhan Hospital of Traditional Chinese medicine, Wuhan 430014, China
13. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Shuqing Granules in the treatment of pediatric acute upper respiratory infection (anemopyretic cold). **Methods** A random, double-blind and double-dummy, positive-drug parallel control, and multi-centered observational clinical approach were used. A total of 240 patients from 11 centers were randomly divided into experimental group (120 patients) and control group (120 patients), which were took Shuqing Granules plus simulant Shuanghuanglian Granules and Shuanghuanglian Granules plus simulant Shuqing Granules, respectively, each cause of treatment for 5 d. **Results** The median time of recovery of twogroups was both at 72 hours, with no statistical significance. The total cure rate of the experimental and control group were 95.33% and 90.52%, respectively, the 95%CI of rate difference between groups was 5.67% (-1.21%, 12.55%), which indicated that the total cure rate of the experimental group was no lower than that of the control group. The complete rate of the abatement of fever of the experimental group and control group after 48 h were 79.44% and 65.52% (PPS), respectively, The differences between groups were of statistical significance, the 95%CI of rate difference of the two groups is 13.92% (2.15%, 25.69%) and the experimental group was superior to the control group. The group differences of TCM syndrome curative effect (obvious curative rate) and cardinal symptom disappearing rate (except red and swollen throat) were of no statistical significance. Seven clinic adverse drug cases were reported and the occurrence rate of adverse drug cases of each group were 3.33% and 2.50%, respectively, with no statistical significance, among which no case was judged to be untoward reaction. **Conclusion** The curative effect and syndrome effect of Shuqing Granules in the treatment of pediatric acute upper respiratory infection is no worse than Shuanghuanglian Granules, the complete rate of which for the abatement of fever is superior to the Shuanghuanglian Granules within 48 h, and it is safer and has a better clinical application value.

Key words: Shuqing Granules; pediatric acute upper respiratory infection; post-marketing evaluation; clinical efficacy; safety

急性上呼吸道感染是儿科常见的呼吸系统疾病,发病率占儿科门诊患者 60%以上^[1],占儿科疾病首位。主要病原体为病毒,具有自限性等特点,但急性期的发热、咳嗽、流涕等症状给小儿的生活带来影响、给家长增加护理压力^[2]。而且由于小儿的生理和病理特点,常使病情迁延或加重,出现抽搐、惊厥,引起下呼吸道感染,甚至可致心肌损伤,故应及早积极治疗,防止疾病的传变^[3]。现代医学治疗急性上呼吸道感染多以对症治疗为主,同时配合抗病毒治疗,但是疗效仍有待于进一步提高^[4]。该病属中医学“外感”“伤风”“伤寒”等范畴^[5],其中风热感冒出现频率最高,占 55.75%,是其常见的辨证分型^[6]。中成药治疗急性上呼吸道感染效果明显、疗效确切,在临床方面的优势逐步得到广大医生和患者的认可^[7]。

疏清颗粒是治疗急性上呼吸道感染的上市药品,是吉林华康药业股份有限公司研制生产的中成

药(国药准字 Z10980132)。该药由石膏、大青叶、桑叶、芦根、甘草、辅料糊精组成,功效为清热解毒、宣泄肺胃,用于小儿外感风热证,主要症状表现为发热、鼻塞、咽痛、流涕、口渴、咳嗽、汗出。前期实验结果显示,该药具有抑制柯萨奇 A16 型、肠道病毒 71 型增殖的作用;药效学研究显示该药具有毒性小,抗病毒作用强等特点^[8-10]。为评价该药在广泛应用条件下的有效性和安全性,12 家医疗机构联合进行了疏清颗粒上市后的临床再评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用以中心分层的区组随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究方法。以天津中医药大学第一附属医院为临床研究负责单位,与其他 11 家医疗机构(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、天津市人民医院、山东中医药大学第二附属医院、郑州市中医院、绥化市第一医院、南阳

市中医院、乌鲁木齐儿童医院、潍坊市人民医院、渭南市妇幼保健院、武汉市中医医院、烟台市烟台山医院)共纳入受试者240例,试验组、对照组各120例,其人口学资料(年龄、身高、体质量,性别、民族),疾病的相关资料包括病程、既往史、过敏史、疗前用药情况等,组间比较,差异均无统计学意义,全数据分析集(FAS)、符合方案数据集(PPS)分析结论一致。采用SAS v9.2软件制作随机表,按受试者入组时间的先后顺序发药。试验药、对照药与其模拟剂在外观、气味、口味上一致,实施双盲双模拟。

全部病例均知情同意,本研究2015年9月21日通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查,批件号TYLL2015[Y]字017。

1.2 诊断辨证标准

小儿急性上呼吸道感染西医诊断标准,参照全国防治感冒科研协作座谈会标准^[11]。

中医辨证标准(风热感冒证)参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)制定^[12]。主症:发热、恶风、鼻塞、流浊涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽;兼症:有汗或少汗、痰稠色白或黄、面色红赤、哭闹不安或烦躁不宁、头痛、口渴、小便黄赤;舌脉指纹:舌质红,苔薄黄,脉浮数,指纹浮紫。具备主症3项(发热必备)+兼症3项,参考舌脉指纹,即可辨证。

1.3 纳入标准

符合小儿急性上呼吸道感染西医诊断标准和中医证候辨证标准;年龄在1~13岁(<14岁);病程在24 h及以内,且最高腋温 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$;知情同意过程符合规定,法定代理人或与受试儿童(≥ 10 岁)共同签署知情同意书。

1.4 排除标准

呼吸道传染病的患儿;支气管炎、毛细支气管炎、肺炎等下呼吸道感染患儿;血白细胞总数 >1.2 倍参考值上限或中性粒细胞绝对值 $>$ 参考值上限,考虑细菌感染患儿;有癫痫或高热惊厥病史患儿、反复呼吸道感染患儿;重度营养不良、佝偻病患儿,或合并其他心血管、脑、肝、肾及造血系统等严重全身性疾病患儿;精神病患儿;对试验用药过敏的患儿;根据研究者判断,易造成失访者。

1.5 治疗方案

1.5.1 试验药品的名称与规格 疏清颗粒,6 g/袋;双黄连颗粒,5 g/袋;疏清颗粒模拟剂,6 g/袋;双

黄连颗粒模拟剂,5 g/袋。以上药品均由吉林华康药业股份有限公司提供。

1.5.2 分组与治疗方法 随机数字表法将患儿随机分为试验组和对照组(各120例),试验组给予疏清颗粒和双黄连颗粒模拟剂,对照组给予双黄连颗粒和疏清颗粒模拟剂。疏清颗粒及其模拟剂用法用量:口服或开水冲服;1~3岁,1袋/次;4~6岁,1.5袋/次;7岁以上,2袋/次。双黄连颗粒及其模拟剂:口服或开水冲服,1~3岁,1袋/次;4~6岁,1.5袋/次;7~13岁,2袋/次。两组均为3次/d,疗程5 d。在用药满72 h后,临床痊愈者可随时停药,按完成病例处理。用药5 d症状未完全消失者,随访1 d。

1.6 评价指标

1.6.1 有效性评价指标 (1)疾病痊愈时间:每24 h记录主要症状1次,治疗终点评价;(2)疾病痊愈率:治疗终点评价;(3)疗后48 h完全退热率;(4)主要症状(发热、恶风、鼻塞、流浊涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽)消失率:治疗终点评价;(5)中医证候疗效:治疗终点评价。

1.6.2 安全性评价指标 (1)临床不良事件/反应发生率,随时观察;(2)生命体征,治疗前后测量;(3)血常规、尿常规、心电图和肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)]、肾功能[血尿素氮(BUN)、尿肌酐(Cr)],治疗前后检测。治疗前正常、治疗后异常者,应定期复查至随访终点。

1.7 疗效评定标准

(1)疾病痊愈:发热达到“完全退热”,其他主要症状(恶风、鼻塞、流浊涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽等)均达到“基本消失”。(2)完全退热:服药后体温(腋温) $<37.3^{\circ}\text{C}$ 且保持至少24 h。(3)主要症状(发热、恶风、鼻塞、流浊涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽)基本消失,评分为0或2分且保持24 h及以上。(4)中医证候疗效评价标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定^[13]。临床痊愈:症状基本消失,中医证候积分下降率 $\geq 95\%$;显效:症状明显改善,95% $>$ 中医证候积分下降率 $\geq 70\%$;有效:症状有所改善,70% $>$ 中医证候积分下降率 $\geq 30\%$;无效:症状无改善或加重,中医证候积分下降率 $<30\%$ 。

愈显率=(临床痊愈+显效)/总例数

1.8 统计方法

定量数据,描述例数、均数、标准差、最小值、中位数、最大值、上四分位数(Q1)、下四分位数(Q3)、95%置信区间(95%CI)。组间比较,采用 t 检验。若考虑协变量的影响,采用协方差分析。定性数据,描述各种类的例数及其所占的百分比。计数资料各处理组组间的比较,用 χ^2 检验、Fisher精确概率法;等级资料整体间比较,采用Wilcoxon秩和检验。若考虑到中心或其他因素的影响,采用检验或Logistic分析。时序资料,组间比较采用log-rank检验,考虑协变量的影响,采用COX回归分析。所有统计计算均用SAS v9.2统计分析软件进行。本次研究疾病痊愈率、完全退热率的非劣性检验,设单侧 $\alpha=0.025$,非劣界值为10%;假设检验均采用双侧检验,双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 数据集划分

本次试验12家参试单位共入选受试者240例,试验组、对照组各120例。226例受试者进入FAS,其中试验组109例、对照组117例;223例受试者进入PPS,其中试验组107例、对照组116例;240例受试者进入安全数据集(SS),其中试验组120例、对照组120例。

试验组未进入PPS的病例13例,其中5例未遵循医嘱服药、3例失访脱落、5例不满足纳入标准,对照组未进入PPS的病例4例,其中2例未遵循医嘱服药、1例失访脱落、1例不满足纳入标准。

2.2 有效性结果

2.2.1 疾病痊愈时间 两组疾病痊愈的中位时间均为72 h,上下四分位数(72.0~88.0) h,组间比较,差异无统计学意义。见表1。且FAS、PPS分

析结论一致。

未观察到“疾病痊愈”结局的受试者,试验组为4.67%、对照组为9.48%。考虑中心因素影响的两组疾病痊愈时间的COX回归分析,差异无统计学意义,FAS、PPS分析的结论一致。

2.2.2 疗后5 d疾病痊愈率 痊愈率的组间比较,差异无统计学意义;两组率差(试验组-对照组)95%CI为4.81%(-1.97%, 11.59%),即可认为试验组疾病痊愈率不劣于对照组(界值10%),FAS、PPS分析结论一致。见表2。

2.2.3 48 h完全退热率 试验组48 h完全退热率高于对照组,差异有统计学意义;两组率差(试验组-对照组)95%CI为13.92%(2.15%, 25.69%),可认为48 h完全退热率方面试验组优于对照组,且FAS、PPS分析结论一致。见表3。

2.2.4 疗后5 d主要症状消失率 疗后5 d主要症状(发热、恶风、鼻塞、流涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽),除“喷嚏”,试验组均高于对照组;除“咽红肿痛”,主要症状消失率的组间比较,差异无统计学意义,且FAS、PPS分析结论一致。见表4。

2.2.5 疗后5 d中医证候疗效 临床痊愈率、总愈显率,试验组均高于对照组,但组间比较差异均无统计学意义,FAS、PPS分析结论一致。见表5。

2.3 安全性结果

研究者共上报临床不良事件7例,其中试验组4例(3.33%)、对照组3例(2.50%);临床不良事件中,均不判断为不良反应。不良事件/不良反应发生率的组间比较,差异均无统计学意义。

实验室指标治疗前后的正常-异常、异常-异常变化情况,组间比较无差异。生命体征的变化情况,组间比较无统计学差异。

表1 两组疾病痊愈时间的组间比较(PPS)

Table 1 Comparison of recovery time between groups

组别	n/例	中位痊愈时间/h	统计方法	统计量	P值
试验	107	72.0(72.0~88.0)	Log-Rank	0.597 9	0.439 4
对照	116	72.0(72.0~88.0)			

表2 疾病痊愈率的组间比较(PPS)

Table 2 Comparison of cure rate between groups

组别	n/例	疾病痊愈/例	未痊愈/例	痊愈率/%	统计方法	统计量	P值
试验	107	102	5	95.33	CMH χ^2	1.390 7	0.238 3
对照	116	105	11	90.52			

表3 48 h 时点完全退热率组间比较 (PPS)

Table 3 Comparison of complete antifebrile rate after 48 hours between groups (PPS)

组别	n/例	完全退热/例	未退热/例	退热率/%	统计方法	统计量	P 值
试验	107	85	22	79.44	CMH χ^2	6.106 6	0.013 5
对照	116	76	40	65.52			

表4 治疗5 d 后主要症状消失率的组间比较 (PPS)

Table 4 Comparison of cardinal symptoms disappearance rate between groups 5 days after treatment (PPS)

组别	发热					恶风				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值
试验	107	104	3	0.008 7	0.925 9	72	70	2	0.185 4	0.666 8
对照	116	112	4			70	66	4		
组别	鼻塞					流涕				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值
试验	88	72	16	0.000 9	0.976 3	85	71	14	0.290 5	0.589 9
对照	93	75	18			93	75	18		
组别	喷嚏					咽红肿痛				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值
试验	74	64	10	0.024 2	0.876 3	94	89	5	3.939 4	0.047 2
对照	82	71	11			108	92	16		
组别	咳嗽									
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P 值					
试验	78	56	22	0.635 1	0.425 5					
对照	77	50	27							

表5 治疗5 d 两组中医证候疗效比较 (PPS)

Table 5 Comparison of TCM symptoms efficacy between groups 5 days after treatment (PPS)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总愈显率/%	统计方法	P 值
试验	107	60	41	5	1	94.39	CMH χ^2	0.081 7
对照	116	51	51	14	0	87.94		

3 讨论

小儿上呼吸道感染的临床表现为鼻塞、流涕、喷嚏、咽痛、咳嗽，甚至发热、头痛等。目前尚无特效抗病毒药品，仍以对症及中药治疗为常用的治疗措施^[14-15]。按照中医辨证，该病属于外感风热型的以身热较显著、微恶风、汗泄不畅、咽燥、咽喉乳蛾红肿疼痛、鼻塞、流涕黄浊、脉象浮数为证，以头胀痛、咳嗽、痰黄黏、口渴欲饮、舌苔薄白微黄、舌边尖红为次证，治疗当以清热解毒为法。故相应的中药新药临床定位一是缩短病程或热程；二是改善病情；三是缓解症状（包括即时解热）^[16]。本试验以急性上呼吸道感染（风热感冒证）为目标

适应症，以疾病痊愈率、疾病痊愈时间、完全退热率、主要症状消失率、中医证候疗效为评价指标，评价疏清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染（风热感冒证）缩短病程和证候改善作用，同时观察其临床安全性。

有效性研究结果显示，疏清颗粒在疾病痊愈时间、疾病痊愈率方面均不劣于双黄连颗粒；发热、恶风、鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽等单项症状消失率均高于对照组，且48 h 完全退热率优于双黄连颗粒，可明显缩短发热病程。由此可见，本药能较好地改善病情、缓解上感症状，适用于小儿急性上呼吸道感染（风热感冒证）。

安全性评价结果显示本次试验未报告疏清颗粒的不良反应及严重不良反应,不良事件发生率组间无统计学差异,相关安全性指标检查未见明显异常。提示本品临床应用安全性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李立,廖星,赵静,等. 中国小儿急性上呼吸道感染相关临床指南的解读 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1510-1513.
- [2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 1167-1170.
- [3] 戎萍,马融,刘全慧,等. 中成药治疗小儿急性上呼吸道感染研究述评 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1455-1466.
- [4] 齐孟瑚. 小儿热速清颗粒治疗小儿上呼吸道感染发热的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1018-1020, 1024.
- [5] 马融,韩新民. 卫生部“十二五”规划教材·中医儿科学 [M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 45.
- [6] 曾娟. 社区小儿感冒辨证分型及炎症标志物相关性分析 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(17): 19-21.
- [7] 钟成梁,沈雯,蔡秋晗,等. 治疗小儿急性上呼吸道感染中成药的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1600-1604.
- [8] 张宇. 长春地区 EV71 的分离鉴定及疏清颗粒的抗病毒药效学研究 [D]. 长春:吉林大学, 2013.
- [9] 呼洁,王鑫磊,张超,等. 疏清颗粒对 EV71 的体外抗病毒研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(12): 3, 7.
- [10] 刘建伟,王鑫磊,张宇,等. 疏清颗粒抗手足口病病原体柯萨奇 A16 型体外研究 [J]. 中国医刊, 2013, 48(8): 91-92.
- [11] 贝政平,李毅,王莹,等. 儿科疾病诊断标准 [M]. 第2版. 北京:科学出版社, 2007.
- [12] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 北京:中国中医药出版社, 2012.
- [13] 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.
- [14] 王吉耀. 内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 25-27.
- [15] 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.
- [16] 胡思源,马融. 中药临床试验设计实践 [M]. 北京:科学出版社, 2017: 13-16.