

【临床评价】

丹龙口服液治疗儿童支气管哮喘急性发作期(热哮证)的多中心临床研究

刘小凡¹, 李明权^{1*}, 邵良碧², 林炳辉³, 欧正武⁴, 万丽玲⁵, 李尤佳²

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

2. 康德中西药浙江省级高新技术研究开发中心, 浙江 衢州 324000

3. 福建省中药研究院, 福建 福州 350003

4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

5. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006

摘要: **目的** 评价丹龙口服液缓解儿童支气管哮喘急性发作期症状、改善热哮证证候的作用, 并评价其临床应用的安全性。**方法** 采用随机、阳性药平行对照、双盲、多中心临床研究的方法, 2001年5月—2002年10月由4家临床评价中心共同完成。观察病例284例, 随机分为2组, 其中治疗组口服丹龙口服液, 对照组口服哮喘宁口服液, 2组均治疗7 d, 选用近期疗效、中医证候疗效、肺功能指标等有效性评价指标。**结果** 共收集病例284例, 其中试验组204例、对照组80例。试验组、对照组的近期疗效总有效率分别为87.25%、73.75%, 中医证候疗效总有效率分别为88.23%、78.75%, 两指标各疗效等级的组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且试验组优于对照组 ($P < 0.05$)。试验组报告临床不良事件(皮疹)1例次, 经研究者判断, 与试验用药无关。**结论** 丹龙口服液对儿童支气管哮喘急性发作期(热哮证)的近期疗效和中医证候疗效均优于对照药, 临床应用安全性较好。

关键词: 丹龙口服液; 儿童支气管哮喘; 急性发作; 热哮证; 多中心; 临床研究

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)12-2393-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.019

A multicenter clinical study of Danlong Oral Liquid in treatment of acute attack of bronchial asthma (heat wheezing syndrome) in children

LIU Xiaofan¹, LI Mingquan¹, SHAO Liangbi², LIN Binghui³, OU Zhengwu⁴, WAN Liling⁵, LI Youjia²

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. The High-tech Research and Development Center for Kangde Chinese and Western Medicine of Zhejiang Province, Quzhou 324000, China

3. Fujian Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

4. First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China

5. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Danlong Oral Liquid in the treatment of acute bronchial asthma exacerbation in children with the syndrome of heat wheezing. **Methods** This was a multicenter, randomized, double-blinded, positive parallel controlled study, conducted from May 2001 to October 2002 in four clinical centers. Participants in the treatment group were given Danlong Oral Liquid, while those in the control group were offered Kechuanning Oral Liquid instead. All the patients in the two groups underwent a seven-day course of treatment. The outcomes of short-term therapeutic effects, TCM symptom scores and pulmonary function were adopted to assess the validity. **Outcomes** A total of 284 patients were included in this study with 204 in the treatment group, 80 in the control group. The recovery rate was 87.25% in the treatment group, higher than 73.75% of control group with statistical significance ($P < 0.05$). The total effectiveness calculated by TCM symptom scores was

收稿日期: 2019-09-10

第一作者: 刘小凡, 主任中医师, 研究方向为呼吸系疾患的中西医结合诊治。Tel: (028)87793057

*通信作者: 李明权, 主任中医师, 硕士导师, 研究方向为中药新药的临床试验。Tel: 18980880102 E-mail: limingquan0102@sina.com

88.23% in the treatment group, 78.75% in the control group with statistical significance ($P < 0.05$). There was an adverse event reported by treatment group, presented as rash, which was judged to be irrelevant with experimental drug by researchers. **Conclusion** As for short-term therapeutic effects, TCM symptom scores and clinical safety, Danlong Oral Liquid worked better than control drug in the treatment of acute bronchial asthma exacerbation in children with the syndrome of heat wheezing.

Key words: Danlong Oral Liquid; bronchial asthma in children; acute exacerbation; syndrome of heat wheezing; multicenter randomized controlled trail

支气管哮喘(可简称为“哮喘”)是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病,全国儿科哮喘防治协作组分别在1990年、2000年、2010年对我国0~14岁城市儿童哮喘患病率进行过系统调查,结果本病累计患病率为3.02%,近年来哮喘患儿数量在我国仍不断攀升,调查显示近1/3的哮喘患儿因急性发作需前往急诊就医^[1-2]。丹龙口服液是浙江康德药业集团股份有限公司研制的第6类中药新药,具有清热平喘、豁痰散瘀之功效,适用于支气管哮喘急性发作期(热哮证)。刘旻等^[3]进行了西药联合丹龙口服液治疗轻、中度支气管哮喘急性发作期(热哮证)的有效性和安全性研究,选择18~65岁患者480例,结果发现其疗效优于对照药咳喘宁口服液。而目前儿童哮喘急性发作期治疗药物中,吸入性速效 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物及短效茶碱是常用药,以期快速缓解喘憋症状^[4],具有治疗作用的中成药较匮乏。为评价该药对儿童支气管哮喘急性发作期(热哮证)的症状缓解及证候改善作用,并评价其儿科临床应用的安全性,成都中医药大学附属医院等4家临床评价中心同期进行了包括儿童及成人在内的III期临床试验,目前所涉及技术保密时限已过,现报告儿童受试者的临床评价结果。

1 试验设计

1.1 一般资料

本试验采用随机、阳性药(咳喘宁口服液)平行对照、双盲、多中心临床研究的方法,于2001年5月—2002年10月,由时成都中医药大学附属医院、福建中医学院附属医院、湖南中医学院第一附属医院、江西中医学院附属医院4家临床评价中心共同完成,并通过伦理学审查[成都中医药大学附属医院伦理委员会审批件中药(伦)审第(005)号]。试验共观察病例284例,其中试验组204例、对照组80例。

1.2 诊断与辨证标准

1.2.1 西医诊断标准、疾病分期和分级 均参照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组拟定的《支气管哮喘防治指南》(1997年版)^[5]制定。哮喘“急性发作

期”定义为突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重。儿童支气管哮喘急性发作时,可根据症状、体征、肺功能及血氧饱和度等情况进行严重度分级,划分为轻度、中度、重度和危重度。

1.2.2 中医诊断与辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。主证:发作性气喘咳嗽,痰鸣如吼,痰黏白或黄稠,咯出不利;次证:汗出,口渴喜饮,尿黄,发热或恶风。舌脉:舌质红或兼暗紫,苔薄黄或黄腻,脉滑数。主症必备,次症2个或以上,结合舌脉,即可辨证。

1.3 纳入标准

(1)符合儿童支气管哮喘急性发作期西医诊断标准;(2)符合哮喘热哮证中医辨证标准;(3)急性发作严重度分级属轻、中度者;(4)急性发作病程 ≤ 3 d者;(5)患儿年龄在3~17岁;(6)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

(1)处于哮喘慢性持续期和临床缓解期者;(2)急性发作严重度分级属重度、危重度者;(3)急性发作病程 > 3 d者;(4)可造成气喘或呼吸困难的其他疾病患者;(5)心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者。

1.5 剔除和脱落标准

(1)未按规定用药,无法判定疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者;(2)对试验药物过敏者;(3)中途自然脱离、失访者;(4)受试者依从性差、发生严重不良事件、发生并发症等,不宜继续接受试验、盲法试验中被破盲的个别病例、自行退出者等。

1.6 治疗方案

试验组口服丹龙口服液(浙江巨化集团公司制药厂公司提供,浙江康德药业集团股份有限公司生产,生产批号000801,规格10 mL/支);对照组口服咳喘宁口服液(南京先声制药有限公司提供,生产批号010221,规格10 mL/支)。剂量均为3岁~5岁5 mL/次,6岁~17岁10 mL/次,3次/d,疗程均为7 d。

合并用药规定:试验期间,不得使用其他中西医平喘药物及糖皮质激素。为保护受试者安全,可酌情补液、吸氧。合并细菌感染者加用抗生素,但不得使用大环内酯类抗生素。

1.7 有效性评价

1.7.1 评价指标与观察时点 (1)近期疗效;(2)中医证候疗效;(3)哮喘起效时间;(4)哮喘缓解时间;(5)单项症状消失率;(6)肺功能指标[1秒钟用力呼气容积(FEV₁)、最大呼气流量(PEF)];(7)血清学指标(检测免疫球蛋白IgE浓度、嗜酸性粒细胞绝对值计数,计算免疫细胞复常率)。用药满7d记录并评估上述指标,以近期疗效、中医证候疗效为主要评价指标。

免疫细胞复常率=治疗后复常例数/(治疗后复常例数+治疗后升高例数)

1.7.2 中医证候分级量化标准 主症“喘息、哮鸣音、咳嗽”按无、轻、中、重分别赋0、2、4、6分;“咯痰、痰色质”按无、轻、中、重分别赋0、1、2、3分。次症“汗出、口渴喜饮、尿黄、恶寒发热”按无、有分别赋0、1分。舌脉不计分。

1.7.3 近期疗效判定标准^[6] (1)临床控制:喘息症状或肺部哮鸣音消失或不足轻度者;(2)显效:喘息症状或肺部哮鸣音明显好转,评分等级减少2级(6分→2分);(3)有效:喘息症状或肺部哮鸣音有好转,评分等级减少1级(6分→4分或4分→2分);(4)无效:喘息症状及肺部哮鸣音无好转或加重。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

症状消失率=治疗后正常例数/治疗前异常总例数

1.7.4 中医证候疗效判定标准^[6] (1)临床控制:主要症状完全消失,证候积分值减少率≥90%;(2)显效:60%≤证候积分值减少率<90%;(3)有效:30%≤证候积分值减少率<60%;(4)无效:证候积分值减少率<30%。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.7.5 哮喘起效时间 记录喘息症状或哮鸣音有好转,评分等级减少1级(6分→4分或4分→2分)所需时间。

1.7.6 哮喘缓解时间 记录喘息症状或哮鸣音完全消失所需时间。

1.8 安全性评价指标与观测时点

(1)可能发生的临床不良事件或不良反应发生率;(2)一般体检项目,包括血压、呼吸、体温、心率等;(3)血、尿、便常规,肝功能[谷氨酸氨基转移酶(ALT)],肾功能[血尿素氮(BUN)、血清肌

酐(Cr)],心电图等实验室检查。随时观察可能发生的临床不良事件或不良反应,其他指标于基线、用药结束时访视检查。治疗前正常治疗后异常者,应定期复查至随访终点。

1.9 统计方法

使用SAS 9.2软件进行统计分析,根据资料性质的不同,对计量资料、计数资料、等级资料分别采用 t 检验、 χ^2 检验、Ridit分析。假设检验统一使用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 入组情况

共纳入受试者284例,随机数字表法分为2组,其中试验组204例、对照组80例。试验组中男127例、女77例,平均年龄(8.59±4.09)岁,急性发作严重程度分级属轻度96例、中度108例;对照组中男41例、女39例,平均年龄(9.48±3.98)岁,病情属轻度47例、中度33例。全部病例均不违反纳入、排除或脱落剔除标准,并签署知情同意书。

2.2 可比性分析

两组受试者的基线特征包括人口学资料(性别、年龄、民族、身高、体质量)、疾病情况(病程、病情严重程度、既往合并疾病及其治疗史、过敏史)、体格检查及疗效相关指标(单项症状体征评分、肺功能及血清学指标)的组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

2.3 近期疗效

治疗后,试验组、对照组的近期疗效总有效率分别为87.25%、73.75%,两组疗效等级的组间比较经Ridit分析,差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组优于对照组,见表1。

表1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison of short-term therapeutic effects between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	80	30	4	25	21	73.75
试验	204	109	11	58	26	87.25*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.4 中医证候疗效

治疗后,试验组、对照组的中医证候疗效总有效率分别为88.23%、78.75%,两组疗效等级的组间比较,经Ridit分析,差异有统计学意义($P<0.05$),且

试验组优于对照组,见表2。

2.5 平喘起效时间

两组平喘起效时间的比较,采用 t 检验,结果显示差异无统计学意义($P<0.05$),两组药物起平喘效果的时间相近,见表3。

表2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic effects between two groups based on TCM symptom scores

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	80	19	19	25	17	78.75
试验	204	70	54	56	24	88.23*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组哮喘起效时间比较

Table 3 Comparison of onset time of anti-asthmatic between two groups

组别	n/例	最短起效时间/h	最长起效时间/h	平均起效时间/h
对照	60	5	94	18.62±16.69
试验	180	3	96	17.07±11.91

2.6 哮喘缓解时间

两组哮喘缓解时间的比较,采用 t 检验,结果显示差异无统计学意义,两组药物达到哮喘症状完全缓解的时间相似,见表4。

表4 两组哮喘缓解时间比较

Table 4 Comparison of remission time of asthma between two groups

组别	n/例	最短完全缓解时间/d	最长完全缓解时间/d	平均完全缓解时间/d
对照	32	2.67	7	4.08±1.56
试验	110	1	7	3.97±1.53

表5 两组单项症状消失率比较

Table 5 Comparison of disappearance rate of symptoms between two groups

组别	n/例	喘息/%	哮鸣音/%	咳嗽/%	咯痰/%	痰色质/%	汗出/%
对照	80	31.25	32.91	32.00	56.58	59.74	75.00
试验	204	50.0*	51.49*	44.28	61.73	67.36	88.57
组别	n/例	口渴喜饮/%	恶寒发热/%	尿黄/%	舌质红/%	苔薄黄或黄腻/%	脉浮数/%
对照	80	85.71	80.77	73.02	51.43	59.70	60.00
试验	204	91.45	82.35	85.53*	57.58	61.62	81.87*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.7 单项症状消失率

两组单项症状消失率比较,采用 χ^2 检验,喘息、哮鸣音、尿黄、脉象的消失率试验组优于对照组,差异有统计学意义,其余症状消失率均无统计学差异,见表5。

2.8 肺功能

两组疗后 FEV₁ 及 PEF 均有提高,两组间差值比较经 t 检验分析,差异均无统计学意义。疗后 FEV₁ 及 PEF 的组间比较经 t 检验分析,差异均无统计学意义。见表6、7。

2.9 血清学指标

两组疗后血清免疫球蛋白 IgE 浓度、嗜酸性粒细胞绝对值计数指标复常率的比较,采用 χ^2 检验,差异均无统计学意义,见表8、9。

2.10 安全性分析

试验中,试验组报告临床不良事件(皮疹)1例次,停药后自行好转,经研究者判断,与试验用药无关,故此次试验无不良反应发生。

两组用药前后生命体征变化、血尿便常规、肝肾功能、心电图等检查的异转率(疗前正常、疗后异常和疗前异常、疗后加重的百分率)比较,差异均无统计学意义。实验室指标包括血、尿、便常规,ALT,肾功能BUN和Cr,心电图,经研究者判断,均未发现与试验用药有关的不良反应。

3 讨论和结论

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,并伴有可逆的呼气气流受限,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧,控制气道炎症水平可减少哮喘急性发作^[7]。本病属中医学“哮病”范畴,分为发作期、迁延期和缓解期辨证治疗。发作期常见寒哮、热哮、风哮、外寒内热哮等证候,患儿感邪,易于邪郁化热,引动伏痰,常常

表6 治疗前后两组FEV₁比较Table 6 Comparison of FEV₁% before and after treatment between two groups

组别	治疗前		治疗后		前后差值
	n/例	FEV ₁ /%	n/例	FEV ₁ /%	
对照	47	57.83±22.02	36	77.27±20.10	19.66±27.28
试验	112	64.06±21.60	96	75.83±25.81	10.63±30.35

表7 治疗前后两组PEF比较

Table 7 Comparison of PEF before and after treatment between two groups

组别	治疗前		治疗后		前后差值
	n/例	PEF/(L·s ⁻¹)	n/例	PEF/(L·s ⁻¹)	
对照	47	3.02±1.51	36	3.50±1.70	0.78±1.07
试验	112	3.19±2.36	96	3.40±2.18	0.18±2.09

表8 两组疗后血清IgE比较

Table 8 Comparison of serum IgE after treatment between two groups

组别	n/例	升高/例	复常/例	复常率/%
对照	51	8	22	73.33
试验	123	15	52	77.61

表9 两组疗后嗜酸性粒细胞绝对值计数比较

Table 9 Comparison of absolute count of eosinophilic after treatment between two groups

组别	n/例	升高/例	复常/例	复常率/%
对照	45	16	10	38.46
试验	127	33	30	47.62

痰热相结阻于气道,故热哮证临床多见^[1,8-9]。

临床研究证明中药治疗儿童支气管哮喘取得较好的疗效^[10]。丹龙口服液由丹参、麻黄、地龙、浙贝母、黄芩、姜半夏、防风、白芍、甘草组方,其中防风、地龙、麻黄解挛急、平喘;浙贝、半夏、黄芩、丹参祛除痰、热、瘀;白芍、甘草防止伤阴,诸药合用具有清热平喘、豁痰散瘀之功效。随着中医药研究的不断深入,血瘀被认为是除“伏痰”外引起哮喘反复发作、迁延难愈的另一夙根^[11],本组方创新之处在于重用丹参为君药,突出其活血化瘀优势,现代药理研究证实丹参还能够抑制哮喘肺组织MMP-9的分泌,改善哮喘气道重塑状态^[12],丹龙口服液用于治疗儿童支气管哮喘急性发作期热哮证,方证相合。

本试验以儿童哮喘急性发作期(热哮证)为适应症,选用近期疗效、中医证候疗效、肺功能指标等

有效性评价指标。研究结果显示丹龙口服液治疗7d的近期疗效总有效率为87.25%,证候疗效总有效率为88.23%,均不劣于咳喘宁口服液(73.75%、78.75%),且喘息、哮鸣音、尿黄、脉象的消失率均高于对照组,并且可提高肺功能各项指标(增加FEV₁、PEF),提示该药能较好地缓解哮喘急性发作期气道阻塞症状,改善热哮证证候。试验组发现临床不良事件1例次,经研究者判断与试验用药无关,两组用药前后生命体征变化、实验室指标包括血尿便常规、肝肾功能及心电图等检查的异转率比较,差异均无统计学意义,未发现与试验用药有关的不良反应。因此认为丹龙口服液对儿童支气管哮喘急性发作期(热哮证)有效,临床应用安全性好。本试验未进行儿童重度哮喘的相关研究,后续将开展相关项目的临床探索。

参考文献

- [1] 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. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [2] 全国儿科哮喘协作组. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [3] 刘 旻,刘贵颖. 西药联合丹龙口服液治疗轻、中度支气管哮喘急性发作期(热哮证)的随机、双盲、对照、多中心临床试验[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(5): 529-533.
- [4] 车大钊,陆 权. 儿童哮喘的药物治疗[J]. 世界临床药物, 2009, 30(3): 182-185.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20: 261-267.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S]. 1993.
- [7] Wng F,He X Y,Baines K J,et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma [J]. Eur Respir J, 2011, 38(3): 567-574.
- [8] 汪受传,虞坚尔. 普通高等教育“十二五”国家级规划教材·中医儿科学[M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 7.
- [9] 刘恩顺,孙增涛,封继宏,等. 1010例支气管哮喘患者中医证候及证候要素的临床流行病学调查[J]. 天津中医药, 2009, 26(5): 357-359.
- [10] 中华中医药学会儿科学分会临床评价学组. 小儿支气管哮喘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(2): 120-127.
- [11] 黄永莲,杨一民. 儿童哮喘发作期的证型分布与肺功能的关系初探[J]. 福建中医药, 2018, 49(6): 45-47.
- [12] 李玉卿. 中药丹参对哮喘大鼠气道重塑及基质金属蛋白酶-9的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(20): 70-72.