

【临床评价】

## 小儿急性支气管炎临床随机对照试验设计要素的文献研究

成天萌, 胡思源\*, 李梅芳, 蔡秋晗, 李瑞本

天津中医药大学第一附属医院 儿科、国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193

**摘要:** **目的** 研究小儿急性支气管炎临床随机对照试验的设计要素, 为病证结合类临床试验的标准化设计提供借鉴和指导, 提高不同试验结果比较的可行性。同时, 也为中华中医药学会标准化项目——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南-急性支气管炎》的制定提供文献依据。**方法** 通过文献研究, 系统检索中文学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CMB)、万方数据库(Wanfang Data)、中国临床试验注册中心、PubMed、Embase、Cochrane Library、Clinical Trials数据库中1999—2020年关于小儿急性支气管炎随机对照临床试验(RCT)中英文文献, 对符合纳入标准的文献进行资料提取、分析、归纳, 提炼小儿急性支气管炎临床试验设计与评价的主要技术要素。**结果** 检索出1 542篇文献, 最终纳入19篇RCTs, 包括中文17篇、英文2篇。目标定位, 17项(89.47%)研究的主要目的为改善病情/症状, 1项(5.26%)为缩短病程, 1项(5.26%)以改善中医证候为主要目的; 试验总体设计均采用随机方法, 以双盲为主的研究14项(73.68%), 仅提及使用盲法1项(5.26%), 其余4项未提及盲法设计(21.05%); 采用阳性药对照14项(73.68%), 安慰剂对照5项(26.32%); 多中心研究17项(89.47%); 估算样本量4项(21.05%); 差异性检验设计15项(78.95%), 非劣效检验设计3项(15.79%), 优效性检验1项(5.26%); 全部研究中, 具有明确的西医诊断标准者16项(84.21%), 有明确中医诊断与辨证标准者16项(84.21%); 受试者的选择与退出, 全部研究均有纳入标准设计, 而有排除标准描述者16项(84.21%); 干预措施, 纳入的19项研究中, 干预措施为中成药的16项(84.21%)、中西药联合应用1项(5.26%)和植物药2项(10.53%), 有基础治疗设计的1项(5.26%); 试验流程, 19项研究均未设置导入期, 设计随访研究1项(5.26%), 随访时间为3~7 d; 疗程5~7 d, 以5 d为主; 有效性评价, 19项研究, 以疾病有效率/愈显率、BSS或BSS-ped为主要评价指标的有13项(68.42%), 以咳嗽、咳痰、气促/喘息或肺部体征评分为主要评价指标的有3项(15.79%), 以咳嗽症状积分与时间(天)的曲线下面积(AUC)为主要评价指标的有1项(5.26%), 以中医证候有效率为主要评价指标1项(5.26%), 以主要症状(咳嗽、咳痰)基本消失时间为主要评价指标1项(5.26%); 安全性评价, 19项研究均有安全性指标设计; 有2项(10.53%)研究提到试验质量控制; 全部研究中, 有伦理批件号说明的仅2项(10.53%)。**结论** 纳入本研究的文献质量高, 信息完善, 严格遵守循证医学原则, 贴近临床实际, 突出中药特色, 研究结果涵盖了小儿急性支气管炎临床试验设计与评价的主要技术要素, 对中成药治疗小儿急性支气管炎试验设计关键环节和常见问题进行了分析总结, 具有较高的借鉴价值, 为不同文献之间的结果比较和系统评价, 提供了可行性。

**关键词:** 急性支气管炎; 小儿; 儿童; 中药; 随机对照试验; 试验设计

**中图分类号:** R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)01-0090-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.011

## Literature study on design elements of randomized controlled trials for acute bronchitis in children

CHENG Tianmeng, HU Siyuan, LI Meifang, CAI Qiuhan, LI Ruiben

Department of Pediatrics, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To study the design elements of randomized controlled trials for acute bronchitis in children, to provide reference and guidance for the standardized design of clinical trials combining disease and syndrome, and to improve the feasibility

收稿日期: 2021-09-13

基金项目: 重大新药创制专项(2020ZX09201-008)

第一作者: 成天萌(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医儿科常见疾病临床评价方法学研究。E-mail: chengtianmeng1993@163.com

\*通信作者: 胡思源(1963—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医儿科学和中药新药临床评价。E-mail: husiyuan1963@sina.com

of comparing the results of different trials. At the same time, it provides a literature basis for the development of the standardization project of Chinese society of traditional Chinese medicine (TCM) — "technical guide for clinical trial design and evaluation of Chinese medicine in children with acute bronchitis". **Methods** Through literature research, CNKI, VIP, CMB, Wanfang Data, China Clinical Trial Registry, PubMed, Embase, Cochrane Library and Clinical Trials database were systematically searched Chinese and English literature on randomized controlled clinical trials (RCTs) of pediatric acute bronchitis from 1999 to 2020 were collected. Data were extracted, analyzed and summarized from the literature that met the inclusion criteria, and the main technical factors for clinical trial design and evaluation of pediatric acute bronchitis were extracted. **Results** 1 542 articles were retrieved, and finally 19 articles were included, including 17 in Chinese and two in English. According to the target orientation, the main purpose of 17 (89.47%) studies was to improve the disease / symptoms, one (5.26%) to shorten the course of disease, and one (5.26%) to improve TCM syndromes. The overall design of the trial was randomized. All studies were double-blind in 14 (73.68%), 1 (5.26%) only mentioned the use of blind method, and the other four did not mention blind design (21.05%). There were 14 positive drug controls (73.68%), five placebo controls (26.32%), 17 multicenter studies (89.47%), four estimated sample sizes (21.05%), 15 difference test designs (78.95%), three non-inferiority test designs (15.79%) and one superiority test (5.26%). Among all the studies, 16 (84.21%) had clear diagnostic criteria of western medicine and 16 (84.21%) had clear criteria of diagnosis and syndrome differentiation of traditional Chinese medicine, while 16 (84.21%) excluded standard descriptions. Among the 19 included studies, intervention measures included 16 cases of Chinese patent medicine therapy (84.21%), 1 case of combined application of Chinese and Western medicine (5.26%), two cases of plant medicine (10.53%), and one case of basic treatment design (5.26%). There was no initiation period for all 19 studies. One follow-up study (5.26%) was designed, and the follow-up time was three to seven days. The course of treatment is five to seven days, mainly for five days. Effectiveness evaluation, among 19 studies, 13 (68.42%) took disease response rate/recovery rate, BSS or BPS-PED as the main evaluation indexes, and three (15.79%) took cough, expectoration, shortness of breath/wheezing or pulmonary signs score as the main evaluation indexes. There was one (5.26%) cough symptom integral and time (days) area under the curve (AUC) as the main evaluation index, one (5.26%) TCM syndrome effective rate as the main evaluation index, and one (5.26%) time of the main symptoms (cough and expectoration) basically disappeared as the main evaluation index. Safety evaluation, 19 studies have safety index design; two studies (10.53%) mentioned test quality control; in all studies, there are only two ethical batch numbers (10.53%). **Conclusion** The literature included in this study is of high quality and complete information. The research results cover the main technical elements for the design and evaluation of clinical trials of acute bronchitis in children, the key links and common problems in the trial design of Chinese patent medicine for the treatment of pediatric acute bronchitis were analyzed and summarized, which has a high reference value and provides feasibility for the results comparison and systematic evaluation among different literatures.

**Key words:** acute bronchitis; children; traditional Chinese medicine; randomized controlled trials; clinical trial design

小儿急性支气管炎(acute bronchitis in children)指的是非特异性支气管炎,炎症主要累及支气管,为小儿常见的呼吸道疾病,发病率高,以冬春季最为多见,婴幼儿期发病较多。临床上主要表现为咳嗽、咳痰,肺部可闻及不固定的干湿啰音。疾病常呈自限性,全身症状可在数天内消失,但咳嗽、咳痰一般持续2~3周<sup>[1-3]</sup>。初始病原以病毒为主,主要有呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒、流感病毒、副流感病毒、埃可病毒或腺病毒等,在病毒感染的基础上,致病细菌可引起继发感染,或为其合并感染<sup>[4]</sup>。本病隶属于中医儿科学的“咳嗽”范畴,常见证候包括风寒袭肺证、风热犯肺证、燥邪犯肺证、痰热壅肺证、痰湿阻肺证等<sup>[5]</sup>。

本病可伴有喘息症状,也称喘息性支气管炎(asthmatic bronchitis),是一种与过敏相关的、常与呼吸道感染有关的呼吸系统疾病,肺实质很少受

累,但部分患儿可发展为支气管哮喘。患者多以婴幼儿为主,该病在各个时间段均可发生,但好发于春冬季,以咳嗽、发热、喘息为主要临床症状。在很多呼吸系统疾病中均可伴随出现喘息性支气管炎,且病程极易迁延。有文献指出,约34%的儿童在3周岁之前出现至少1次喘息,有近50%的儿童在6岁前会出现至少1次喘息的发作<sup>[6]</sup>。

近年来,国内外小儿急性支气管炎的临床研究文献逐渐增多,但水平参差不齐,试验设计差异较大<sup>[7-10]</sup>。传统中医药在此病种上积累了丰富的临床经验,具有显著的治疗优势与特色。为了科学地证明中医药的疗效,中医药治疗小儿急性支气管炎的临床研究层出不穷。然而仔细评价这些研究,不难发现其方案设计中的诸多问题,例如,研究设计类型不合适、排除标准和纳入标准不科学、对照组措施选择不当、缺乏症状量化分级、结局指标选择不

当、合并/禁止用药设定不明确等,这些问题都对临床试验结果的真实准确产生了巨大的影响。遂本课题组系统检索1999—2020年国内外期刊中急性支气管炎文献,以改良Jadad量表<sup>[11]</sup>评分为主要入选标准,分析、归纳、整理小儿急性支气管炎临床试验设计与评价的主要技术要素,以期小儿急性支气管炎中药临床试验的标准化设计提供借鉴和指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

(1)研究适应症:小儿急性支气管炎;(2)研究类型:临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);(3)受试人群:儿童群体,年龄<18岁;(4)干预措施:口服药物(中药、植物药或化学药物)或药物外治法(穴位贴敷治疗);(5)纳入年限:1999—2020年;(6)改良Jadad量表,国内外文献≥3分;(7)发表语种:中文或英文。

### 1.2 排除标准

(1)适应症有合并病(支气管哮喘、肺炎或慢性阻塞性肺疾病等);(2)重复发表的文献;(3)非临床RCT(综述、会议、观察性研究、动物实验或半随机对照试验等);(4)试验设计有明显错误或无法获取有效信息的文献。

### 1.3 检索策略

检索中文学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CMB)、万方数据库(Wanfang Data)、中国临床试验注册中心、PubMed、Embase、Cochrane Library和Clinical trials等数据库中的临床研究文献,由于1999年是全国文献量剧增的1个年份,自此以后文献量逐年增多,为了保证文献检索的全面性,所以检索时间为1999年1月1日—2020年12月31日。中文检索词包括:急性支气管炎、喘息性支气管炎;儿童、小儿、幼儿、青少年;临床试验、临床疗效、随机、随机对照试验;英文检索词包括:acute tracheobronchitis、acute bronchitis、asthmatic bronchitis、a kind of bronchitis that wheeze、infant\*、child\*、adolescen\*、pediatric、juvenil\*、preschool、schoolage\*、RCT、randmoized controlled trial、random\*等。

## 1.4 文献筛选、质量评价和资料提取

**1.4.1 文献筛选** 参考Cochrane协作网系统评价员手册<sup>[12]</sup>制定文献纳入方法:(1)将所有文献导入NoteExpress 3.2.0.7629文献管理软件中并查重,剔除重复文献;(2)阅读剩余文献题目和摘要,排除不

符合要求的文献;(3)下载相关文献全文并阅读,剔除不符合纳入标准的文献。

**1.4.2 质量评价** (1)改良Jadad量表≥4分的文献视为高质量文献;(2)Cochrane偏倚风险评价,对纳入文献随机序列生成、是否有分配隐藏、受试者及研究人员盲法、结局评价者盲法、结局数据完整性、选择性报告及其他偏倚7个条目进行评价。

**1.4.3 资料提取** 由两位研究者分别提取纳入文献的信息并整理到Excel表中,对存在有争议的文献由第3位评价者核对。提取内容主要有题目、作者、年份、目标定位、试验设计(随机、对照、盲法、检验类型、多中心、样本量等)、诊断标准、纳入标准、排除标准、退出(脱落)标准、干预措施、疗程、合并治疗与用药、有效性评价指标及安全性评价指标(观察指标、评价时点、评估工具、指标测量方法及定义)、导入期及随访、质量控制及伦理学要求等。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

共检索文献1542篇,其中CNKI 521篇、CBM 386篇、万方数据库309篇、VIP 181篇、中国临床试验注册中心2篇、PubMed 41篇、Embase 59篇、Cochrane Library 41篇、Clinical Trials 2篇。筛除重复文献352篇;阅读题目、摘要筛除与本研究明显不相关的文献659篇(如非随机对照试验、综述、Meta分析、系统评价、临床护理类、非中药或非药物治疗等);阅读全文筛除文献208篇(如试验设计错误、无法下载全文、纳入人群年龄>18岁,有合并症等);筛除改良Jadad量表评分<3分的文献304篇,最终纳入19篇RCTs<sup>[7-10,13-27]</sup>。文献筛选流程见图1。19项研究中,共纳入5548例受试者,年龄3个月~18岁,其中试验组3581例、对照组1967例,样本量最大480例、最小44例(其中1项研究<sup>[7]</sup>采用4个平行治疗组)。

### 2.2 纳入研究的质量评价

纳入研究的19项RCTs<sup>[7-10,13-27]</sup>总体偏倚风险较低,文献质量较高。9项研究<sup>[7-8,14-17,22-24]</sup>详细描述了随机的产生方法,主要为分层区组随机,其次是计算机生成的随机数字;2项研究<sup>[7-8]</sup>使用了分配隐藏,为密闭信封法;15项研究<sup>[7-10,14-18,20-21,23,24,26-27]</sup>提到了双盲设计,1项研究<sup>[10]</sup>通过第三方评价的方式实现了结局评价者盲;全部文献结局数据完整;所有研究均未发现有选择性报告的风险,也没有足够信息评估是否存在其他重要的偏倚风险。纳入研究的质量评价见图2、3。

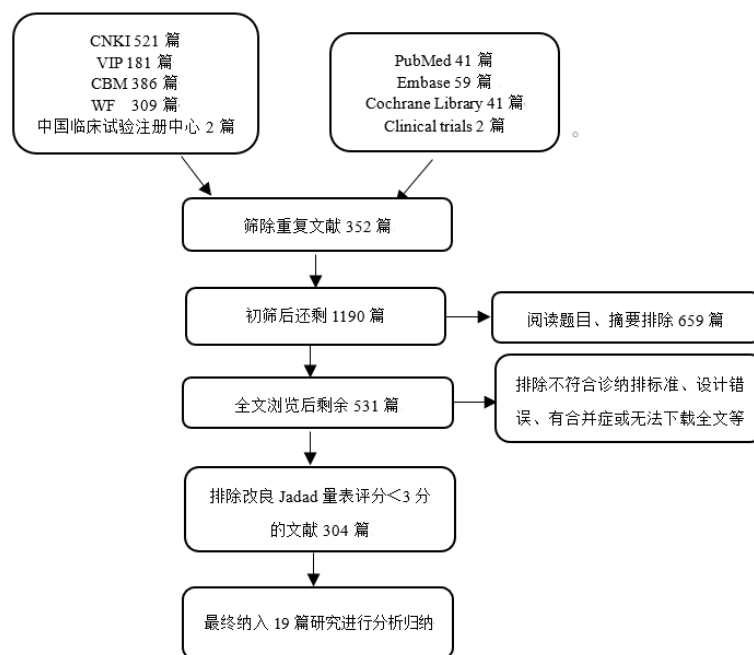


图1 文献筛选流程

Fig.1 Literature screening process

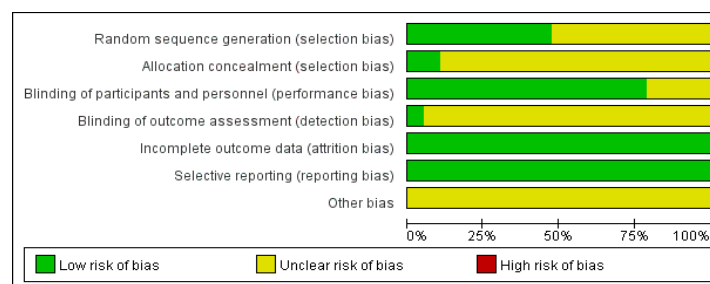


图2 纳入研究的偏倚风险分析

Fig. 2 Bias risk analysis of included studies

### 3 结果分析

#### 3.1 研究目的

纳入的 19 项研究<sup>[7-10,13-27]</sup>中,国内研究 17 项(89.47%),国外研究 2 项(10.53%)。17 项研究<sup>[7-10,13-21,23,25-27]</sup>以改善症状/病情为主(89.47%),1 项<sup>[24]</sup>以缩短病程为主(5.26%),还有 1 项研究<sup>[22]</sup>则以改善中医证候为主要目的。

#### 3.2 研究总体设计

19 项研究<sup>[7-10,13-27]</sup>均采用随机设计,其中 14 项研究<sup>[7-10,14-18,20-21,24,26-27]</sup>为双盲法(73.68%),1 项<sup>[23]</sup>仅提及使用盲法(5.26%),4 项<sup>[13,19,22,25]</sup>未提及盲法设计(21.05%);4 项<sup>[7-8,14,24]</sup>样本量估算(21.05%);5 项<sup>[7-9,26-27]</sup>为安慰剂对照(26.32%),14 项<sup>[10,13-25]</sup>采用阳性药对照(急支糖浆/颗粒、金振口服液、小儿肺热咳喘口服液、射麻口服液、氨溴索口服液、儿童清肺口服液和小儿化痰止咳颗粒)(73.68%);17 项<sup>[7-10,13-25]</sup>为多中心研究(89.47%);15

项<sup>[7-10,13,15-17,19-21,23,25-27]</sup>差异性检验设计(78.95%),3 项<sup>[14,18,24]</sup>非劣效检验设计(15.79%),1 项<sup>[22]</sup>优效性检验(5.26%)。

#### 3.3 诊断标准与辨证标准

19 项研究的西医诊断标准中,具有明确来源者 16 项<sup>[9-24]</sup>(84.21%),其中以参照各版《诸福棠实用儿科学》为主;中医诊断标准,17 项国内研究中有明确中医诊断标准的 16 项<sup>[9-10,13-26]</sup>,并以参考《中医病证诊断疗效标准》为主(94.12%)。

#### 3.4 受试者的选择与退出

19 项研究<sup>[7-10,13-27]</sup>均设计了病例纳入标准,主要包括 6 个方面。(1)适应症:19 项研究均符合急性支气管炎的诊断标准。其中,17 项研究<sup>[9-10,13-27]</sup>明确表明符合西医诊断标准(89.47%),2 项<sup>[7-8]</sup>未说明(10.53%);16 项研究<sup>[9-10,13-22,24-27]</sup>明确要求符合中医诊断标准或中医辨证标准,占中药参与治疗文献的 94.12%。(2)年龄:对受试者年龄范围进行限定的



|           | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Kamin2010 | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| Kamin2012 | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 刘昆2020    | +                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 刘海沛2004   | ?                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 宰军华2004   | ?                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 李梅芳2014   | +                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 李金惠2015   | +                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 杜建慧2017   | ?                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 柳静2017    | +                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 王瑞平1999   | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 王素梅2017   | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 胡思源2016   | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 蔡秋晗2018   | +                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 郭圣璇2014   | +                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 郭小燕2006   | ?                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 陆权2010    | ?                                           | ?                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 陈曦2013    | ?                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 韩新民2020   | ?                                           | ?                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| 魏剑平2012   | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |

图3 纳入研究的偏倚风险总结

Fig. 3 Summary of bias risk of included studies

研究18项<sup>[7-10,13-24,26-27]</sup>(94.74%),涉及到的年龄范围为3个月~18岁。全部研究纳入患儿的年龄下限为3个月~6岁,上限为7~18岁。(3)病程:15项研究<sup>[7-9,13,15-22,24,26-27]</sup>对入选病程作出限定(78.95%),其中,病程 $\leq 48$  h的9项<sup>[7-9,16-17,20-22,26]</sup>(60%), $\leq 72$  h的6项<sup>[13,15,18-19,24,27]</sup>(40%)。(4)病情严重程度:有10项<sup>[7-8,10,13-14,16,20-21,23-24]</sup>对病情进行了限定(52.63%),其中限定体温或体温加基线咳嗽积分 $\geq 3$ 分的有5项<sup>[13-14,20-21,24]</sup>(50%),限定中度以上咳嗽的2项<sup>[10,23]</sup>(20%),症状体征总积分 $\geq 9$ 分的1项<sup>[16]</sup>(10%),支气管炎特异性症状(BSS)总分 $\geq 5$ 分

的2项<sup>[7-8]</sup>(20%)。(5)入选前的治疗情况:有诊前治疗规定8项<sup>[13,15-18,20-21,24]</sup>(42.10%),其中发病后未使用过抗生素等抗感染化学药或同类中药7项<sup>[13-16,18-19,22]</sup>(87.50%),就诊前未曾使用抗生素、止咳化痰药等对咳嗽有影响的中药和化学药物1项<sup>[13]</sup>(12.50%)。(6)知情同意情况:仅12项研究<sup>[7-9,14-18,20,22-24]</sup>签署了知情同意书(63.16%)。

16项研究<sup>[7-10,13-18,20-25]</sup>设计了明确的病例排除标准。(1)与病种特点有关的排除标准:排除内伤咳嗽和年龄6个月以下,14岁以上者各1项<sup>[9-10]</sup>(6.25%),与本病难以鉴别的疾病11项<sup>[7-9,13,15,17-18,22-25]</sup>(68.75%),如毛细支气管炎、肺炎、肺脓肿以及重症支气管炎与肺炎早期等,排除有合并感染的疾病、体温超上限,高热惊厥和实验室指标异常的各12项<sup>[9,13,15-18,20-25]</sup>(75%),排除急性传染病2项<sup>[13-14]</sup>(12.50%),排除不符合中医辨证的3项<sup>[17-18,20]</sup>(18.75%)。(2)与试验用药相关排除标准:主要是应用禁用药物3项<sup>[7-8,10]</sup>(18.75%),包括可能影响疗效或安全性评估的药物,特别是同类药、对主要疗效指标有影响的药物,如止咳化痰药、抗生素、支气管扩张剂、糖皮质激素等。(3)设计了通用排除标准:16项研究<sup>[7-10,13-18,20-25]</sup>(84.21%),包括合并严重的心、肝、肺、血液疾病,或影响其生存的严重疾病16项<sup>[7-10,13-18,20-25]</sup>(100%),免疫缺陷、营养不良患儿4项<sup>[13-14,22,25]</sup>(25%),过敏体质3项<sup>[9,18,23]</sup>(18.75%),对试验药物过敏15项<sup>[7-8,10,13-18,20-25]</sup>(93.75%),根据医生判断,容易造成失访者或不宜入组11项<sup>[9-10,13-16,18,20-22,25]</sup>(68.75%)。

19项研究中,设计退出(脱落)标准的有7项研究<sup>[13-14,16-18,20,24]</sup>,9项研究<sup>[7,9,15,21-23,25-27]</sup>有退出/脱落病例的表达;研究者决定退出的有5项<sup>[9,21-23,25]</sup>。

### 3.5 干预措施

纳入的19项研究中,干预措施为中医药16项<sup>[9-11,15-27]</sup>(84.21%)、中药化药联合应用1项<sup>[14]</sup>(5.26%)和植物药2项<sup>[7-8]</sup>(10.53%)。中医药干预的16项中,颗粒剂6项<sup>[9,16-17,22,24,27]</sup>(37.50%)、口服液3项<sup>[10,18-19]</sup>(18.75%)、中药贴敷3项<sup>[20-21,25]</sup>(18.75%)、糖浆2项<sup>[15,23]</sup>(12.50%)、片剂和丸剂各1项<sup>[13,26]</sup>(6.25%);植物药2项<sup>[7-8]</sup>,均为植物药天竺葵制剂;中药联合化药治疗中,为颗粒剂联合头孢干混悬剂<sup>[14]</sup>。

### 3.6 疗程

纳入的19项研究疗程均在5~7 d,以5 d为主。

其中,以改善症状/病情者疗程多为5~7 d,全部研究中仅1项以缩短病程为干预措施,疗程为5 d。19项研究的疗程分别为5 d的12项<sup>[9-12,16-18,20-24]</sup>(63.16%),6 d的3项<sup>[25-27]</sup>(15.79%),1周的4项<sup>[7-8,15,19]</sup>(21.05%)。

### 3.7 导入期与随访

设立导入期的目的一般有2个,一则清洗既往治疗用药,二则收集或稳定基线数据。全部纳入的19项研究中,均未设计导入期;设计随访研究1项<sup>[16]</sup>(5.26%),随访时间为3~7 d,目的为观察小儿急性支气管炎的复发情况。

### 3.8 有效性评价

全部研究中,若以改善病情/症状体征为主要目的,评价指标可以选择疾病有效率/愈显率、BSS/BSS-ped或者咳嗽、咳痰、气促/喘息或肺部体征评分,还可以选择咳嗽症状积分与时间(天)的曲线下面积(AUC);若以改善中医证候为主要目的,可以选择中医证候临床有效率作为主要评价指标;若以缩短疾病病程为主要目的,则可以选择主要症状(咳嗽、咳痰等)定义的疾病临床痊愈时间为主要评价指标。19项研究中,以疾病有效率/愈显率为主要评价指标的有11项<sup>[9-10,13-18,21,26-27]</sup>(57.89%),以咳嗽、咳痰、气促/喘息或肺部体征评分为主要评价指标的有3项<sup>[19-20,25]</sup>(15.79%),以咳嗽症状积分与时间(天)的AUC为主要评价指标的有1项<sup>[23]</sup>(5.26%),以中医证候有效率为主要评价指标1项<sup>[22]</sup>(5.26%),以主要症状(咳嗽、咳痰)基本消失时间为主要评价指标1项<sup>[24]</sup>(5.26%),以支气管炎特异性症状体征积分BSS或BSS-ped为主要评价指标的2项<sup>[7-8]</sup>(10.53%)。

次要指标,包括中医证候疗效/积分9项<sup>[9,13-17,22,24,26]</sup>(47.37%),咳嗽起效时间4项<sup>[9,14,21,24]</sup>(21.05%),单个症状疗效5项<sup>[10,13,15,20,22]</sup>(26.32%),症状体征与舌脉积分的变化情况10项<sup>[9,14-18,20,22-23,26]</sup>(52.63%),理化检查指标7项<sup>[15-19,22,26]</sup>(36.84%),IMOS量表和IMPSS量表各2项<sup>[7-8]</sup>(10.53%),FGK问卷<sup>[8]</sup>、咳嗽消失率<sup>[9]</sup>以及完全退热时间1项<sup>[24]</sup>(5.26%)。

### 3.9 安全性评价

纳入的全部研究中,19项研究(100%)均对不良事件/不良反应进行了详细描述,15项研究<sup>[8-9,13-18,20-22,24-27]</sup>(78.95%)对实验室常规检查进行描述,6项研究<sup>[14-16,18,21-22]</sup>(31.58%)对生命体征进行描述。

## 4 讨论

系统检索CNKI、VIP、CMB、万方数据库、中国临床试验注册中心、PubMed、Embase、Cochrane Library、Clinical Trials数据库中的小儿急性支气管炎临床RCT中英文文献,从1999年至2020年间临床随机对照试验文献,应用改良Jadad量表评分评估,最终纳入了19篇文献。

归纳分析小儿急性支气管炎临床试验的设计要素,主要包括以下9点。(1)目标定位:小儿急性支气管炎的目标定位一个是改善症状/病情,一个是缩短病程,还有一个是改善中医证候。由于多数国内外研究均把改善患儿症状/病情作为出发点,遂建议将改善症状/病情作为药物治疗的主要研究目标,最终应是通过症状的缓解,达到改善患儿病情,促进痊愈的目的。(2)试验总体设计:试验总体设计应采取随机、对照、双盲法、多中心的方法。对照药可选择阳性药,也可选择安慰剂。(3)诊断与辨证标准:小儿急性支气管炎西医诊断标准建议采用《诸福棠实用儿科学》<sup>[1]</sup>,中医辨证标准建议参照国内权威著作或教科书。(4)纳入标准:入选儿童要符合小儿急性支气管炎的中西医诊断标准;年龄1~18岁,建议急性支气管炎必须涵盖6岁以下年龄段。若以喘息性支气管炎为适应症,则主要考虑选择3岁以下婴幼儿;病程不超过72 h;入选病情或入选前的治疗情况做适当的限制,如诊前24 h体温 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$ ,BSS评分 $\geq 5$ 分,基线咳嗽积分 $\geq 3$ 分,中度以上咳嗽、咳痰或诊前用药等;签署知情同意书。(5)排除标准:与目标适应症相关的疾病(如内伤咳嗽、毛细支气管炎、肺炎、肺脓肿以及重症支气管炎与肺炎早期等),与试验用药相关的应排除(如影响疗效或安全性评估的药物,特别是同类药、对主要疗效指标有影响的止咳化痰药、抗生素、支气管扩张剂、糖皮质激素等),通用的排除标准(如合并严重的心、肝、肺、血液,或影响其生存的严重疾病、免疫缺陷、营养不良患儿。过敏体质、对试验药物过敏和根据医生判断,容易造成失访或不宜入组者)应排除。(6)脱落标准:包括研究者决定退出、受试儿童自愿退出及受试儿童虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访。(7)试验流程:本病自然病程短,不适宜设置导入期;根据观察指标不同,设计3~7 d,甚至更长时间的随访。疗程设为5~7 d,也可根据研究目的设计更长的疗程。对照药阳性药及安慰剂所占比例较大,试验药物国内多选用中成药,国外均为植物药;(8)疗效评价:目标主要为改

善病情/症状,观察主要指标建议选择支气管炎特异性症状体征积分(BSS或BSS-ped),疾病有效率/愈显率,咳嗽、咳痰、气促/喘息或肺部体征评分;根据适应症及试验设计,将咳嗽起效时间、单项症状消失率和症状体征积分变化及消失率作为次要指标进行观察。酌情选用其中的1~2个,对观察指标进行评价。(9)安全性评价:一般选择临床不良事件/不良反应、实验室理化检查等常规指标,重点观察试验用药相关的不良反应。以临床不良事件/不良反应发生率为主要评价指标。

随着国家药品监督管理部门对于药物临床试验的日益重视,提高临床试验设计、凸显中医药特色评价方法体系成为每一个研究者的必修课。本研究本着循证医学原则,病证结合,符合临床实际,突出中医药优势治疗,阐述了中医药治疗小儿急性支气管炎试验设计要点。

综上,纳入本研究的文献质量较高,信息完善,研究结果涵盖了小儿急性支气管炎病证结合类中药临床试验设计与评价的主要技术要素,虽难免失于全面,但对中成药治疗小儿急性支气管炎试验设计关键环节和常见问题进行了分析,为临床研究提供建议,具有一定的借鉴价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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,2017:1251.  
Jiang Z F, Shen K L, Shen Y, et al. *Zhu Futang Ractice of Pediatrics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2017: 1251.
- [2] 王卫平. 国家卫生健康委员会"十三五"规划教材·儿科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018:243.  
Wang W P. *National Health Commission 13th Five-Year Plan Textbook·Pediatrics* [M]. 9th Ed. Beijing: People's Health Press, 2018: 243.
- [3] Kliegman R M, Stanton B F, Behrman R E, et al. 尼尔逊儿科学[M]. 第19版. 毛萌,桂永浩,译. 西安:世界图书出版西安有限公司,2017:1647.  
Robert, Kliegman M, Bonita, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics* [M]. 19th Ed. Mao M, Gui Y H, trans. Xi'an: World Book Publishing Xi'an Co., Ltd., 2017: 1647.
- [4] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿急性支气管炎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): 113-119.  
Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine, China. Guideline on evaluation of Chinese materia medica research for treatment of acute bronchitis in children [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(2): 113-119.
- [5] 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.  
Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases in Pediatrics of Traditional Chinese Medicine [S]. Beijing: Chinese Medicine Press, 2012.
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会亚健康专业委员会中西医结合治疗学组. 喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识[J]. 中西医结合研究, 2020, 12(1): 32-35.  
China Health Care International Exchange Promotion Sub-health Professional Committee of Chinese and Western Medicine Treatment Group. Expert consensus on the treatment of asthmatic bronchitis with integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. Res Integr Tradit and West Med, 2020, 12(1): 32-35.
- [7] Kamin W, Maydannik V G, Malek F A, et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6 - 18 years old) with acute bronchitis A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study [J]. Acta Paediatr, 2010, 99(4): 537-543.
- [8] Kamin W, Ilyenko L I, Malek F A, et al. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents [J]. Int J Pediatr, 2012, 54(2): 219-226.
- [9] 韩新民,王雪峰,张葆青,等. 小儿荆杏止咳颗粒治疗小儿急性支气管炎风寒化热证的随机、双盲、平行对照、多中心临床研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(5): 375-379.  
Han X M, Wang X F, Zhang B Q, et al. Randomized, double-blind, parallel-controlled, multicenter clinical study of Xiaojing Jingxing Zhike granules in the treatment of children with acute bronchitis with cold - induced fever syndrome [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2020, 12(5): 375-379.
- [10] 陆权,鲍一笑,王薇,等. 金振口服液有效性和安全性的多中心、随机对照临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(5): 383-387.  
Lu Q, Bao Y X, Wang W, et al. A prospective multicenter randomized controlled study on the efficacy and safety of Jin-Zhen Oral Solution [J]. Chin J Pract Pediatr, 2010, 25(5): 383-38.
- [11] Jadad A R, Moore R A, Carroll D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17: 1-12.
- [12] Higgins J P T, Green S. Assessing risk of bias in included studies: cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03-20) [2018-10-01]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [13] 胡思源,李金惠,唐方,等. 清肺消炎丸治疗小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的临床观察[J]. 中草药, 2016, 47(10): 1746-1749.



- Hu S Y, Li J H, Tang F, et al. Clinical observation of Qingfei Xiaoyan Pill in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(10): 1746-1749.
- [14] 郭圣璇, 胡思源, 马融, 等. 头孢呋辛酯干混悬剂加用止咳橘红颗粒治疗小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床评价 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2256-2261.
- Guo S X, Hu S Y, Ma R, et al. Evaluation of Cefuroxime suspension combined with ZhiKe JuHong Granules in treatment of syndrome of phlegm-lung obstructing heat in children with acute bronchitis: A randomized, double-blind, parallel positive-drug control, multi-center clinical trial [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(12): 2256-2261.
- [15] 李梅芳, 胡思源, 李新民, 等. 小儿白贝止咳糖浆治疗小儿急性支气管炎痰火壅肺证的临床研究 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 44-48.
- Li M F, Hu S Y, Li X M, et al. Xiao'er Baibei Zhike Syrup for pediatric acute bronchitis characterized as phlegm and fire congesting the lung [J]. Chin Tradit Pat Med, 2014, 36(1): 44-48.
- [16] 蔡秋晗, 胡思源, 孙秩秋, 等. 小儿肺热清颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热咳嗽证的有效性与安全性评价 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(12): 1377-1381.
- Cai Q H, Hu S Y, Sun Y Q, et al. Efficacy and safety of Xiao'er Feireqing granules for treating child acute bronchitis phlegm heat cough syndrome [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(12): 1377-1381.
- [17] 李金惠, 胡思源, 李冬梅, 等. 小儿肺热清颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的II期临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 304-308.
- Li J H, Hu S Y, Li D M, et al. Phase II clinical research of Xiao'er Feireqing Granules in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis [J]. Drugs Clin, 2015, 30(3): 304-308.
- [18] 陈曦, 马融, 胡思源, 等. 金草口服液治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的多中心临床研究 [J]. 中国药房, 2013, 24(15): 1411-1414.
- Chen X, Ma R, Hu S Y, et al. Multi-center clinical study on Jincao Oral Liquid in the treatment of phlegm-heat obstructing lung syndrome in children with acute bronchitis [J]. China Pharm, 2013, 24(15): 1411-1414.
- [19] 王瑞平, 陈丹, 解英, 等. 清热利肺口服液治疗小儿急性支气管炎301例 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 55.
- Wang R P, Chen D, Xie Y, et al. Qingre Lifei Oral Liquid in the treatment of 301 cases of acute bronchitis in children [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1999, 19(11): 55.
- [20] 杜建慧, 焦曙民, 王保安, 等. 小儿清热宣肺贴膏治疗小儿急性支气管炎III期临床试验 [J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(4): 59-64.
- Du J H, Jiao S M, Wang B A, et al. Clinical trial of pediatric Qingre Xuanfei plaster in the treatment of stage III acute bronchitis in children [J]. J Shaanxi Univ Chin Med, 2017, 40(4): 59-64.
- [21] 宰军华, 魏明, 丁樱, 等. 小儿清热宣肺贴膏治疗小儿急性支气管炎(热在肺卫证)100例 [J]. 中医研究, 2004, 17(4): 14-16.
- Zai J H, Wei M, Ding Y, et al. Xiaoer Qingre Xuanfei Paste in the treatment of acute bronchitis in children (heat in the lung) 100 cases [J]. Chin Med Res, 2004, 17(4): 14-16.
- [22] 魏剑平, 马融, 胡思源, 等. 小儿消积止咳颗粒治疗小儿痰热咳嗽兼食积证(急性支气管炎)的多中心临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6): 987-989.
- Wei J P, Ma R, Hu S Y, et al. Xiaoer Xiaoji Zhike Granule in the treatment of children with phlegm-heat cough and dyspepsia (acute bronchitis) multi-center clinical study [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(6): 987-989.
- [23] 柳静, 黄燕, 王立波, 等. 小儿止咳糖浆治疗小儿急性支气管炎的临床研究 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(4): 33-36.
- Liu J, Huang Y, Wang L B, et al. Clinical study of pediatric cough syrup in the treatment of acute bronchitis in children [J]. Pediatr Tradit Chin Med, 2017, 13(4): 33-36.
- [24] 刘昆, 冀晓华, 蔡建新, 等. 小儿清肺颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的多中心、双盲、随机对照研究 [J]. 中医杂志, 2020, 61(17): 1530-1535, 1546.
- Liu K, Ji X H, Cai J X, et al. A multi-center, double-blind, randomized controlled study of Xiaoer Qingfei Granule in the treatment of phlegm-heat obstructing lung syndrome of acute bronchitis in children [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(17): 1530-1535, 1546.
- [25] 王素梅, 王道涵, 郝宏文, 等. 芥子咳喘贴治疗小儿急性支气管炎疗效观察 [J]. 北京中医药, 2017, 36(2): 113-116.
- Wang S M, Wang D H, Hao H W, et al. Clinical observation of therapeutic effect of Jiezi Kechuan Plaster on treating acute bronchitis in children [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2017, 36(2): 113-116.
- [26] 郭小燕, 钟成梁, 胡思源. 小儿咳喘灵泡腾片治疗小儿咳嗽风热犯肺证(急性支气管炎)临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(6): 15-16.
- Guo X Y, Zhong C L, Hu S Y, et al. Clinical study on Kechuanling Effervescent Troche in treating cough in children for attacking on the lung by wind and heat (acute bronchitis) [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2006, 13(6): 15-16.
- [27] 刘海沛, 马融, 胡思源. 咳清灵治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的临床研究 [J]. 天津中医药, 2004, 21(5): 371-373.
- Liu H P, Ma R, Hu S Y, et al. Clinical study on Kechuanling in treating infantile acute bronchitis with phlegm-heat obstructing lung syndrome [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2004, 21(5): 371-373.