

儿童中成药的精准治疗

马融^{1,2}, 戎萍^{1,2}, 张喜莲^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 针对目前儿童中成药在临床使用中存在的“六少”“三多”等现象, 提出儿童中成药的使用要力求精准。精准治疗包含3方面的内容: 即精准定位、精准评价和精准研发。精准定位是指药物治疗的西医病种应明确, 中医证型要清楚; 标明是治疗药物还是辅助治疗药物; 特别是目前中成药大多是西医生在使用, 所以, 既要阐明中医的证候, 更要明确可改善的症状。精准评价是利用循证医学的方法, 全面、系统、准确地评价药物干预的节点, 解决的具体问题; 在患儿法定监护人知情同意的基础上, 客观评价成人药治疗儿童疾病的疗效及不良反应。精准研发要“有为、有所不为”, 对于儿童发病率比较高、中医治疗效果比较好、目前已上市的中成药品种比较少的疾病, 要重点研发; 对于有些虽然是常见病, 但目前已上市的中成药品种较多的情况下, 要少研发; 特别是对于没有创新和突破的品种, 尽量不研发。

关键词: 儿童中成药; 精准治疗; 精准定位; 精准评价; 精准研发

中图分类号: R287.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1735-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.005

Precise treatment of children with precision treatment of Chinese patent medicine

MA Rong^{1,2}, RONG Ping^{1,2}, ZHANG Xilian^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustio, Tianjin 300381, China

Abstract: In view of the current phenomenon of "six less, three more" in the clinical use of precision treatment of Chinese patent medicine for children, the use of precision treatment of Chinese patent medicine for children should strive for precision. Precision therapy includes three aspects: precision positioning, precision evaluation and precision research and development. Precise positioning means that the types of western medicine diseases treated by drugs should be clear, and the types of traditional Chinese medicine (TCM) types should be clear. Indicate whether it is therapeutic or adjunctive; especially at present, precision treatment of Chinese patent medicine is mostly used by western medical doctors, so it is necessary to clarify the TCM symptoms, but also to clarify the symptoms that can be improved. Precise evaluation is a comprehensive, systematic and precise evaluation of drug intervention nodes and specific problems to be solved by using evidence-based medicine methods. On the basis of informed consent of children's legal guardians, the efficacy and adverse reactions of adult drugs in the treatment of children's diseases were objectively evaluated. Precise research and development should determine what to be done and what not to. For diseases with high morbidity in children and good therapeutic effects in Chinese medicine, but with fewer varieties of precision treatment of Chinese patent medicines currently on the market, we should focus on research and development; for some although it is a common disease, but currently has been listed in the case of more varieties of precision treatment of Chinese patent medicine, spend less on research and development; especially for which have no innovation and breakthrough varieties, try not to focus on them.

Key words: Chinese patent medicine for children; precise treatment; precise positioning; precise evaluation; precise research and development

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)—国家中医药领军人才支持计划(国中医药人教发[2018]12号); 中华中医药学会求实项目(儿科专项)(2022-QSEKZX-01, 2022-QSEKZX-04)

第一作者: 马融, 博士生导师, 研究方向为中医学、中医儿科学。E-mail: mr1974@126.com

中成药是在中医药理论指导下,以中药饮片为原料,由国家药品监督管理局批准的,按规定处方和标准制成具有一定规格的剂型,可直接用于防治疾病的成方制剂^[1]。中药成方制剂的使用在我国已有上千年的历史,对中华民族的繁衍、健康、发展起到了至关重要的作用,也是中医药学治疗疾病的重要手段之一。特别是对于儿童来说,中成药以其服用量较少、口感相对适宜、便于携带等优势,深受患儿及家长的欢迎。

儿童作为一个特殊人群,其本身具有两大生理特点:一是五脏六腑发育未臻完善,为稚阴稚阳之体,易于受到伤害;二是儿童始终处于不断生长发育过程中^[2]。因此,在儿童期使用中成药时更需谨慎、规范。目前,儿童中成药在临床使用时存在诸多问题,归纳起来可谓“六少”“三多”,“六少”包括品种少、剂型少、规格少、标示少、剂量少、西医病名少;“三多”主要有含毒性药材、重金属的品种多,超说明书使用多,中药注射剂不良反应多。如何规范、合理、正确地使用儿童中成药,达到提高疗效、减少不良反应为目的的精准治疗,是临床治疗追求的目标之一。笔者认为要做到儿童中成药的精准治疗应从精准定位、精准评价、精准研发3个方面凝神聚力。

1 精准定位

精准定位是根据药物的性味归经及其主要作用特点,结合脏腑、六经辨证等中医理论,针对疾病的不同时期、不同分类、不同病原等特点,精准确定“靶点”,以利于进行有针对性的治疗,使药物的靶点更加精确、明了,将从病证结合、证症结合、中西融合3个方面进行论述。

1.1 病证结合

病症结合是药品说明书中规范的描述方法,既明确西医的疾病,又标明中医的证型,体现辨病与辨证相结合的原则,有利于指导临床医生准确使用该药物。然而,在临床中只有中医证候,没有西医病名的情况较为多见。如某些治疗腹泻病中成药在说明书中只提到具有止泻作用,但没有明确表述是治疗感染性腹泻,还是非感染性腹泻;治疗急性腹泻、迁延性腹泻,还是慢性腹泻。在病因、病程不明的情况下,临床医生尤其是西医医生很难把握此药的适应症与疗程。

反之,只有西医病名没有中医证型,同样存在安全隐患。如中成药感冒药片的功能主治:“解表、退热、止痛。用于感冒发烧,头痛,周身酸痛”^[3]。中

医理论中的“感冒”类似于西医学的上呼吸道感染,其分型有风寒感冒、风热感冒、暑湿感冒、疫毒感冒等。如果只是笼统地“用于感冒”,不分证型,不但影响疗效,还有可能使病情加重,产生不良反应。精准的定位是在西医病名基础上,探讨中医证型的亚型,如感冒证型可再细分为表里俱热证的芩香清解口服液^[4]、气虚感冒证的馥感啉口服液^[5]等。

此外,在病证结合时还要根据中成药是否需要联合西医基础治疗,区分中成药具有治疗作用、联合治疗作用,还是辅助治疗作用等。

1.2 证症结合

辨证论治是中医学的精髓,在此基础上根据症状的不同选用不同药物是精准治疗的体现。例如,目前治疗儿童感冒的中成药有近百种,若单从风寒、风热区分的话,略显粗糙。因此,为了更好地推广使用中成药,特别是针对西医生和基层医生,笔者在做上呼吸道感染临床指南推广时,强调关注5大症状(忽略舌脉),即发热、咽红肿痛、大便秘结、咳嗽、痰多,强调在辨证的基础上,结合症状表现选择更为适宜的药物^[6]。不同中成药对感冒症状的干预强度见表1,以+表示干预强度,+越多则干预强度越大。

表1 不同中成药对感冒症状的干预强度

Table 1 Intervention intensity of different Chinese patent medicine on cold symptoms

药品名称	退热	清咽	通便	止咳	祛痰
小儿柴桂退热颗粒/口服液	+++	+			
感冒清热颗粒	+++			+	
小儿解表颗粒	+++	++		+	
蒲地蓝消炎口服液	++	+++			
开喉剑喷雾剂(儿童型)		++			
芩香清解口服液	+++	+++	+++	++	
小儿双清颗粒	+++	++	+		
蓝芩口服液	+	+++			
清宣止咳颗粒	+	+		+++	
金振口服液	++			+++	+++
小儿豉翘清热颗粒	+++	+	+++	+	
小儿肺热咳喘颗粒/口服液				+++	+++

1.3 中西融合

儿童功能性消化不良的诊断依据是按照罗马IV诊断标准^[7],但其只有4岁以上儿童的干预方法,缺乏4岁以下儿童的干预措施。中医学认为儿童功能性消化不良属于中医“积滞”“厌食”“疳积(疳

气)”范畴,且适用于4岁以下儿童功能性消化不良的中成药种类较多,如婴儿健脾口服液、儿脾醒颗粒等,可补充西医对0~4岁婴幼儿治疗的不足。然而,如何中西融合、取长补短、提高疗效,达到1+1>2的目的,需要中西医医生共同努力,定位适应症、精准施治。中西融合精准体现在既要符合中医理论,又要探索西医治病机制,如在儿童功能性消化不良治疗中,要明确中成药对胃肠动力、胃酸分泌、消化酶及肠道菌群变化等的干预作用,从而指导临床使用中成药更加精准。

2 精准评价

目前在市场上销售的中成药,都是中华人民共和国成立以后批准的。70年来由于各历史阶段审批药品的标准不同,药品说明书的内容参差不齐,有些欠于规范。再有,临床医师在诊疗实践时发现某些药品有说明书以外的功效,因此超说明书使用的情况较为普遍。如何在临床治疗中能够精准地使用中成药治疗疾病,近年来开展的中成药上市后再评价不失为较好的方法。

如玉屏风颗粒,药品说明书中标注的功能主治为“益气,固表,止汗,用于表虚不固,自汗恶风,面色㿔白,或体虚易感风邪者”,文献报道可治疗几十种疾病,这样就让使用者无所适从,难于精准。对此,中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会组织国内中西医儿科专家,依据“循证为主、共识为辅、经验为鉴”的原则,对玉屏风颗粒开展临床再评价,最终结论为^[8]:玉屏风颗粒在儿科领域主要治疗3种疾病。(1)反复呼吸道感染缓解期:应用本药可降低呼吸道感染的发生次数;(2)哮喘非急性发作期:有减少反复呼吸道感染诱发哮喘急性发作的作用,对于IgE介导的过敏性哮喘,在常规治疗的基础上,应用玉屏风颗粒能提高哮喘控制力,减少复发;(3)过敏性鼻炎:在常规治疗基础上,联合应用玉屏风颗粒,可促进症状缓解,减少症状控制所需时间,改善患儿免疫功能,减少复发,提高治疗的稳定性。此外,还明确标明儿童用法用量及疗程,从而使该药在临床使用时更加规范合理。

茵栀黄口服液是治疗成人黄疸的中成药,其功效主治为“清热解毒,利湿退黄。用于肝胆湿热所致的黄疸,症见面目悉黄,胸胁胀痛,恶心呕吐,小便黄赤;急、慢性肝炎见上述证候者。”但对于新生儿黄疸,在目前还没有较好的治疗药物时,经过较为充分的循证医学证据和专家共识^[9],推荐单独服用茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸可降低光疗使用

率;联合光疗治疗可降低血清胆红素水平,减少黄疸消退失败率,缩短黄疸消退时间;联合益生菌可降低血清胆红素水平、无效率,缩短黄疸消退时间。不良反应发生率与常规西医治疗相当,弥补了儿童中成药在该领域的空白。

精准评价还体现在某些疾病发展过程中的某个阶段干预策略。例如:哮喘是儿童常见病之一,哮喘的发作一般多为诱因所引起,因此,控制诱因、减少哮喘发作与治疗哮喘具有同样的临床价值。在诱发儿童哮喘发作的诸多因素中,上呼吸道感染最为常见,而上呼吸道感染90%是病毒感染引起的,包括呼吸道合胞病毒、流感病毒、鼻病毒、巨细胞病毒等^[10]。在目前西医治疗上述病毒药物不多的情况下,选择具有抗病毒及止咳平喘的中成药(如小儿肺热清颗粒等),可作为该阶段的主要治疗措施之一,以预防或阻断哮喘的发生或发作。

3 精准研发

精准治疗是努力追求的目标之一,要从中成药精准研发开始,既要有对中医宏观“证”的研究,更要有对“病”的探讨,而且要尽量缩小到病的某个阶段,从而达到针对性更强、靶点更明确、途径更清晰、活性成分更明了的目的。

3.1 优势病种

优势病种是指发病率比较高,中医治疗效果比较好,目前已上市的中成药品种比较少的疾病,如儿童过敏性鼻炎、腺样体肥大、咳嗽变异性哮喘等。对于某些疾病,在成人有药、儿童没药的情况下,可以根据真实世界的研究或数据外推的方法,扩大适应人群,增加儿童患者的用法用量。对于有些虽然是常见病,但目前已上市的中成药品种较多,如治疗厌食有47个品种、治疗热性惊厥有66个品种,不宜再做新药研发,可开展上市后再评价,明确并注重加强药理、毒理及药动学等方面的探讨,明确适应症、减少不良反应。在新药研发中应做到“有为”和“有所不为”。

3.2 补齐短板

中成药的研究离不开中医药理论指导,对于某些疾病的基础理论有欠缺时,应先开展中医理论的研究。例如儿童流感,其属于《中医儿科学》中感冒的范畴。其证候分型只有疫毒感冒一个证型。然而,儿童流感是一个大病,在冬、春季其发病率高达20%~30%,且重症率、死亡率均较普通感冒高^[11]。因此,只有一个证型开展药理、药效学研究显然不够全面,难于做到精准研发。对此笔者课题组在研

发儿童流感药物之前先进行儿童流感中医证型的研究。2019年底,在全国6大行政区域,18家三级甲等中医院开展了20162例儿童流行性感冒中医证候横断面调查,结果儿童流感可分为7个证型,其中风热犯卫证(占47.05%)、外寒内热证(占24.19%)、风寒束表证(占9.52%)、毒热内陷证(占8.90%)、热毒壅肺证(占5.23%)、邪毒犯胃证(占5.07%)、正虚邪恋证(占0.04%)所占比例依次降低。因此,研发治疗儿童流感的中药新药应从风热犯卫证、外寒里热证等发病率较高的证型入手,这样临床使用面较广、针对性较强,疗效较佳。

4 结语

对于中成药的精准定位、评价、研发的目的是达到精准治疗,但这仅仅是提高疗效的一个方面。另一个方面是在临床实际工作中,儿童中成药如何与其他药物配伍应用,既能减毒增效,又可避免重叠(过度)治疗,是今后需要研究与探讨的问题之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则 [N]. 中国中医药报, 2010-07-02(003).
State Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for clinical application of proprietary Chinese medicines [N]. China Chinese Medicine News, 2010-07-02(003).
- [2] 马融. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 15.
Ma R. *Pediatrics in Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Chinese Medicine Publishing House, 2016: 15.
- [3] 彭成, 黄正明. 中国临床药物大辞典·中药成方制剂卷 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 189.
Peng C, Huang Z M. *Dictionary of Chinese Clinical Drugs — Volume of Chinese Prescription Preparations* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2018: 189.
- [4] 马融. 中成药临床应用指南·儿科疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 16.
Ma R. *Clinical Application Guidelines for Proprietary Chinese Medicines—Pediatric Diseases Book* [M]. Beijing: China Chinese Medicine Publishing House, 2017: 16.
- [5] 马融. 中成药临床应用指南·儿科疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 58.
Ma R. *Clinical Application Guidelines for Proprietary Chinese Medicines — Pediatric Diseases Book* [M]. Beijing: China Chinese Medicine Publishing House, 2017: 58.
- [6] 马融, 申昆玲. 中成药治疗小儿急性上呼吸道感染临床应用指南(2020年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(2): 143-150.
Ma R, Shen K L. Clinical application guidelines of proprietary Chinese medicines for the treatment of acute upper respiratory tract infections in pediatric patients (2020) [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 41(2): 143-150.
- [7] Stanghellini V, Chan F K, Hasler W L, et al. Gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380-1392.
- [8] 徐保平, 赵晓东, 鲍一笑, 等. 玉屏风颗粒在儿童呼吸系统疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(4): 241-246.
Xu B P, Zhao X D, Bao Y X, et al. Expert consensus on the clinical application of Yu Ping Feng Granules in respiratory diseases in children [J]. *Chin Clin J Pract Pediatr*, 2018, 33(4): 241-246.
- [9] «中成药治疗优势病种临床应用指南»标准化项目组. 中成药治疗新生儿黄疸临床应用指南(2020年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 280-285.
Standardization Project Group of Clinical Application Guidelines of Proprietary Chinese Medicines for the Treatment of Prevailing Diseases. Clinical application guidelines for proprietary Chinese medicines for neonatal jaundice (2020) [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 41(3): 280-285.
- [10] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 褚福堂实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2015: 708.
Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *Practical Pediatrics of Chu Fu Tang* [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2015: 708.
- [11] 中国中西医结合学会儿科专业委员会呼吸学组, 中华中医药学会儿童健康协同创新平台专家组. 儿童流行性感冒中西医结合防治专家共识 [J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(10): 651-656.
Respiratory Group of the Pediatric Committee of the Chinese Society of Integrative Medicine, and the Expert Group of the Collaborative Innovation Platform for Children's Health of the Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Expert Consensus on the Combined Prevention and Treatment of Influenza in Children by Traditional Chinese and Western Medicine [J]. *Int J Pediatr*, 2021, 48(10): 651-656.

[责任编辑 李红珠]