

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

胡思源¹, 李金惠², 唐 方^{3*}, 程 燕⁴, 张咏梅⁵, 张平平⁶, 郭红梅⁷

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

3. 天津医科大学总医院, 天津 300052

4. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

5. 天津市儿童医院, 天津 300074

6. 天津市第一中心医院, 天津 300192

7. 天津市黄河医院, 天津 300110

摘要: **目的** 评价清肺消炎丸治疗小儿急性支气管炎（痰热壅肺证）的有效性和安全性。**方法** 采用随机、开放、平行对照、多中心临床研究的方法, 将 96 例小儿急性支气管炎患者按 2:1 比例随机分为试验组和对照组。试验组用清肺消炎丸, 对照组用小儿肺热咳喘口服液, 疗程 5 d。**结果** 试验组与对照组的疾病有效率分别为 76.92% 和 50.00%, 证候疗效的总有效率分别为 78.85% 和 60.76%, 差异显著 ($P < 0.05$), 单项症状消失率的组间比较, 咳嗽黏稠, 差异显著 ($P < 0.05$)。**结论** 清肺消炎丸治疗小儿急性支气管炎（痰热壅肺证）安全有效, 疗效优于小儿肺热咳喘口服液。

关键词: 清肺消炎丸; 小儿急性支气管炎; 痰热壅肺证; 多中心临床研究; 小儿肺热咳喘口服液

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)10-1746-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.10.019

Clinical observation of Qingfei Xiaoyan Pill in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis

HU Si-yuan¹, LI Jin-hui², TANG Fang³, CHENG Yan⁴, ZHANG Yong-mei⁵, ZHANG Ping-ping⁶, GUO Hong-mei⁷

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

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

3. General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

4. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

5. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

6. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

7. Tianjin Huanghe Hospital, Tianjin 300110, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Qingfei Xiaoyan Pill (QXP) in the treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis. **Methods** Stratified random, open, parallel-group controlled, and multi-center clinical studies were applied. Totally 96 patients suffering from Xiao'er acute bronchitis were randomly divided into treatment group and the control group according to 2:1 ratio. The patients in treatment group were given QXP for application while the patients in control group were given Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid for application, 5 d in total. **Results** The curative rates of treatment and control groups in disease efficacy were 76.92% and 50.00%, and the curative rates of both groups in traditional Chinese medicine syndrome effect were 78.85% and 60.76%. These of treatment group were better than those of control group, and there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Except ropy sputum, compared with same group before treatment, there were no significant differences between the two groups in single syndrome curative effect ($P > 0.05$). **Conclusion** QXP has a definite effect on lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis with good safety and is better than Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid.

Key words: Qingfei Xiaoyan Pill; children with acute bronchitis; lung phlegm heat syndrome; multi-center clinical study; Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid

收稿日期: 2016-02-26

*通信作者 唐 方 E-mail: zhongyi3599@sina.com

急性支气管炎是指由于各种致病原引起的支气管黏膜感染,以咳嗽为主要表现,常伴有咳痰、发热等症状,病程一般持续 7~10 d。本病儿童发病率高,可占儿科门急诊呼吸系统疾病的 30.5%,轻者影响小儿的生活和学习,重者可能发展为重症肺炎、急性呼吸衰竭等,严重危害小儿的健康^[1-2]。清肺消炎丸为成人、儿童通用类药品。有研究表明,该药对于成人急性支气管炎具有较好疗效^[3]。本研究旨在观察清肺消炎丸治疗小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的有效性及其安全性。

1 资料与方法

入选病例均为 2015 年 11 月—2015 年 12 月在天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、天津医科大学总医院、天津市儿童医院、天津市第一中心医院、天津市黄河医院门诊部就诊的急性支气管炎患儿。获得所有入组患儿家长知情同意,本临床试验已经各临床研究单位医学伦理委员会的批准。

1.1 试验设计

本试验采用分层随机、开放、平行对照、多中心临床研究的方法。所选病证为小儿急性支气管炎痰热壅肺证。由 6 家中心共同完成,将中医院与西医院分层。96 例患者按 2:1 比例随机分为试验组和对照组。

1.2 诊断标准

小儿急性支气管炎的诊断参照《诸福棠实用儿科学》制定^[1]。痰热壅肺证辨证标准参照《中医儿科学常见病诊疗指南》(2012)制定^[4]。

1.3 纳入标准

(1)符合小儿急性支气管炎西医诊断标准;(2)符合痰热壅肺证中医辨证标准;(3)年龄在 1~13 岁;(4)病程在 72 h 及以内,且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;(5)入组前 24 h 的最高体温 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$ 。

1.4 排除标准

(1)单纯上呼吸道感染、化脓性扁桃腺炎、支气管哮喘、毛细支气管炎、肺炎、肺脓肿以及重症支气管炎与肺炎早期难以鉴别者。(2)麻疹、百日咳、流行性感冒等急性传染病。(3)营养不良、免疫缺陷患儿。(4)血中性粒细胞超出绝对值上限,怀疑细菌感染患儿。(5)合并心、脑、肝、肾及造血系统等原发性疾病,以及严重营养不良、严重佝偻病、精神病患者。(6)对试验药物或其成分过敏。(7)根据医生判断,容易造成失访者。

1.5 脱落标准

(1)出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者。(2)试验过程中(疗程 >2 d),患者病情加重,或罹患其他疾病,影响疗效和安全性判断者。(3)受试者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$,或 $>120\%$),或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中药和化学药物者。(4)无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者。(5)受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

1.6 用药方法

试验组:口服清肺消炎丸(天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂,批号 9210053),每袋 60 丸,8 g。 <1 岁患儿 1 次服用 10 丸,1~2 岁患儿 1 次服用 20 丸,3~6 岁患儿 1 次服用 30 丸,7~10 岁患儿 1 次服用 40 丸,10~14 岁患儿 1 次服用 60 丸,1 日 3 次。用药 5 d 为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

对照组:口服小儿肺热咳喘口服液(黑龙江葵花药业股份有限公司,批号 201303031),每支 10 mL。1~3 岁患儿 1 次 1 支,1 日 3 次,4~7 岁患儿 1 次 1 支,1 日 4 次,8~12 岁患儿 1 次 2 支,1 日 3 次。用药 5 d 为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

1.7 观察指标及时点

(1)人口学资料,在基线点进行观察。(2)疗效性指标,包括疾病有效率、证候疗效和单项症状消失率,在基线、治疗 5 d 后观察。(3)安全性评价指标,包括可能出现的不良反应症状,一般体检项目,血常规等,在基线点和试验终点观察。对于发生不良事件应追踪观察,直至得到妥善解决或病情稳定。

1.8 疗效判定标准

疾病有效:指治疗后,咳嗽、咯痰、肺部体征总评分减少 $\geq 50\%$ 。

中医证候分级量化标准分为:主症咳嗽日间、咳嗽夜间、咳痰黏稠、咳痰难咳,肺部体征分别记 0、1、2、3 分;次症发热记 0、1、2、3 分;口渴、面赤、心烦、小便短赤、大便干结及舌脉,分为无、有 2 级,分别记 0、1 分。疗效标准:(1)临床痊愈:证候计分和减少 $>95\%$ 。(2)显效:70% $<$ 证候计分和减少 $\leq 95\%$ 。(3)有效:30% $<$ 证候计分和减少 $\leq 70\%$ 。(4)无效:证候计分和减少 $\leq 30\%$ 。

证候计分减少率=(治疗前总积分和-治疗后总积分和)/治疗前总积分和

1.9 统计学分析

采用 SAS v9.1.3 统计分析软件进行数据处理。对定量数据,以均数、标准差、例数、最小值和最大值,或加用中位数、上四分位数(Q1)、下四分位数(Q3)、95%可信区间做描述性统计分析。两组组间或组内治疗前后对比分析,先对变量分布进行正态检验。服从正态分布时,用 t 检验或配对 t 检验;非正态分布,用非参数统计方法。若考虑到基线、中心或其他因素的影响,用协方差分析。对定性数据,以频数表、百分率或构成比做描述性统计分析。两组组间或组内治疗前后对比分析,用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验;两分类指标及有序指标的比较,若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH χ^2 检验。

2 结果

2.1 进入各数据集情况

本试验计划入组 96 例,实际完成 90 例(试验组 59 例、对照组 31 例),脱落 10 例(试验组 7 例、对照组 3 例),80 例进入符合方案数据集(PPS),90 例患者进入全分析数据集(FAS),86 例患者进入安全性数据集(SS)。

2.2 可比性分析

全部进入 FAS、PPS 分析总体的患者,其人口

学资料、病程的组间比较,差异均无显著性意义。疗效相关指标,如疾病计分和、中医证候计分和、单项症状评分组间比较,差异均无显著性意义,具有可比性,且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.3 疗效分析

2.3.1 两组疾病疗效比较(PPS) 试验组 52 例,有效 40 例,疾病有效率为 76.92%;对照组 28 例,有效 14 例,疾病有效率为 50.00%。采用按中心分层的 CMH χ^2 统计法,两组疾病疗效差异均有统计学意义(CMH $\chi^2=6.5126$, $P=0.0107$),试验组疾病有效率高于对照组,且 PPS 和 FAS 分析的结论一致。

2.3.2 两组证候疗效比较(PPS) 试验组 52 例,临床痊愈 4 例,显效 18 例,有效 19 例,总有效率 78.85%;对照组 28 例,显效 5 例,有效 11 例,总有效率 60.76%。采用按中心分层的 CMH χ^2 统计法,两组证候疗效差异均有统计学意义($P<0.05$),且 PPS 和 FAS 分析的结论一致。

2.3.3 两组单项症状疗效比较(PPS) 如表 1 所示,采用按中心分层的 CMH χ^2 统计法,治疗后两组单项症状的消失率情况的组间比较,咳嗽黏稠、肺部啰音,差异具有统计学意义,且 FAS、PPS 分析结论一致。自身前后比较,两组治疗后的改善值差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组单项症状消失率比较

Table 1 Comparison on single symptoms disappearing rate between two groups

组别	症状消失率/% (消失例数/总例数)					
	咳嗽日间	咳嗽夜间	咳嗽黏稠	咳嗽难咯	发热	口渴
试验	23.08 (12/52)	59.62 (31/52)	50.00 (24/48)*	47.06 (24/51)	100.0 (19/19)	83.87 (26/31)
对照	14.29 (4/28)	53.57 (15/28)	22.73 (5/22)	26.92 (7/26)	100.0 (10/10)	88.24 (15/17)
组别	症状消失率/% (消失例数/总例数)					
	面赤	心烦	小便短赤	大便干结	肺部啰音	
试验	100.0 (26/26)	87.50 (14/16)	85.71 (30/35)	56.76 (21/37)	74.00 (37/50)*	
对照	100.0 (13/13)	100.0 (8/8)	86.96 (20/23)	54.17 (13/24)	50.00 (13/26)	

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3.4 试验影响因素比较 采用药物计数法评价试验用药依从性。除脱落病例外,80 例受试者的试验用药依从性均在 80%~120%,依从性良好。试验组合并用药 2 例,对照组 1 例。

2.4 安全性分析(SS)

两组均未发现临床不良事件/不良反应。部分病例治疗前后检测血常规、肝肾功能,也未发现与试

验用药有关的异常改变。

3 讨论

小儿急性支气管炎属于中医“咳嗽”病证范畴,主要是外感六淫之邪,侵犯于肺,致肺失宣肃,升降功能失调所致。风为阳邪,化热最速,小儿为纯阳之体,脏腑娇嫩,感邪之后,易于从阳化热,即使初感风寒,也易传里化热,故小儿咳嗽以痰热壅

肺证为临床最常见。

清肺消炎丸由汉代张仲景《伤寒论》记载的麻杏石甘汤加减化裁而成,主要中药包括麻黄、石膏、杏仁、牛蒡子、人工牛黄、葶苈子、地龙和羚羊角等组成。麻黄辛温,宣肺解表而平喘,石膏辛甘大寒,清泻肺火,与麻黄相制为用,使宣肺而不助热、清肺而不留邪;杏仁降肺气,止咳平喘;地龙清热平喘;葶苈子化痰止咳,泄肺平喘;羚羊角、牛黄清热解毒;牛蒡子清热解毒,兼治咽喉肿痛。全方共奏清肺化痰,止咳平喘之功,主治痰热壅肺之咳嗽。现代药理学研究显示其可明显延长氨水诱导咳嗽模型小鼠的咳嗽潜伏期和减少咳嗽次数;能促进酚红法致痰模型小鼠的痰排泄;可抑制二甲苯致耳壳肿胀模型小鼠的耳壳炎症;能够明显延长组胺引喘模型豚鼠的引喘潜伏期,并且能明显减少组胺引起的四级反应发作动物数。此外,体外抑菌和网络药理学实验亦从不同层面揭示了此药的抗炎机制。以上表明清肺消炎丸具有较强的止咳、祛痰、抗炎和平喘作用。急性毒性试验和长期毒性试验,未见明显毒副作用,亦无动物死亡^[5-10]。经国内外相关文献检索,未发现清肺消炎丸应用后致不良反应报告。

小儿肺热咳嗽口服液由麻黄、石膏、苦杏仁、甘草、黄芩、金银花、鱼腥草、连翘、板兰根、麦冬、知母等中药组成,功能清热解毒、宣肺化痰,为临床治疗小儿急性支气管炎公认有效的药物,与清肺消炎丸同类可比,故选为阳性对照药^[11]。

本研究将小儿急性支气管炎痰热壅肺证候分为主次症状,主症包括咳嗽日间、咳嗽夜间、咳痰黏稠、咳痰难咯;次症包括发热、口渴、面赤、心烦、小便短赤、大便干结及舌脉等。两类指标分别予以量化形成评分标准,鉴于主症与次症在疗效评价上的贡献率(反映病情的轻重或临床意义的大小)有大小之分,因而被赋予的分值也有差别。细分证候指标、量化评分的方法是中医证候定性指标的一种半定量方法,目前多数临床研究均采用此种方法^[12-14]。本项研究以疾病疗效(咳嗽日间、咳嗽夜间、咳痰黏稠、咳痰难咯、体征)作为主要疗效指标,能够对患者的病情改善情况做出综合评价。

结果显示,其疾病疗效和证候疗效均优于小儿肺热咳嗽口服液,咳痰黏稠和肺部体征消失率亦优于对照药,且咳嗽消失率高于对照药。综上可见清肺消炎丸治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证临床

疗效肯定,优于小儿肺热咳嗽口服液,能够有效改善病情,缓解咳嗽、有痰等症状,尤其在化痰方面疗效优于对照药。本研究过程中未发现临床不良事件,说明本药具有良好的安全性。但本研究样本量偏少,有待于扩大样本量进行深入研究,同时对其机制研究进一步完善。

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, 2015.
- [2] 邵彩虹,姚静,余琼,等. 小儿门诊常见呼吸系统疾病患病情况调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(6): 700-701.
- [3] 张弦,庞浩龙,于旭红. 清肺消炎丸的临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(9): 780-781.
- [4] 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 2012.
- [5] 侯媛媛,李若洁,程彬峰,等. 清肺消炎丸对豚鼠的镇咳平喘作用研究 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 103-105.
- [6] 白芳,荣子丹,白钢,等. 清肺消炎丸体外抗菌活性研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 106-108.
- [7] Yun K J, Koh D J, Kim S H, et al. Anti-inflammatory effects of sinapic acid through the suppression of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2, and proinflammatory cytokines expressions via nuclear factor-kappa B inactivation [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(21): 10265-10272.
- [8] 程彬峰,侯媛媛,姜民,等. 基于网络药理学的清肺消炎丸抗炎机制的初步研究 [J]. 药学报, 2013, 48(5): 686-693.
- [9] 丁军颖,郭玉红,刘清泉. 清肺消炎丸治疗呼吸系统疾病作用机制研究进展 [J]. 北京中医药, 2014, 33(9): 705-707.
- [10] Zhao Z, Miao Y, Pan P, et al. Qingfei Xiaoyan Wan alleviates asthma through multi-target network regulation [J]. BMC Compl Alter Med, 2013, 13(1): 206.
- [11] 杨晓泉,黄瑞红,吴朝波,等. 小儿肺热咳嗽口服液止咳化痰作用的疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(3): 592-593.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.