

小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿急性咽-气管炎（感冒风热夹痰证）的多中心临床试验研究

申琳¹, 潘丽², 廖绪强³, 刘全国^{4*}

1. 辽宁省丹东市妇女儿童医院, 辽宁 丹东 118002

2. 大连大学附属中山医院, 辽宁 大连 116001

3. 海南省人民医院, 海南 海口 570203

4. 海南葫芦娃药业集团股份有限公司, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 评价小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿急性咽-气管炎（感冒风热夹痰证）的有效性与安全性。**方法** 采用分层区组随机、阳性药（急支糖浆）平行对照、双盲双模拟、非劣效检验、多中心临床研究的方法。**结果** 共收集病例 210 例，两组各 105 例。试验组、对照组疾病疗效总有效率分别为 96.04%、96.08%（PPS），中医证候疗效总有效率分别为 97.03%、98.04%（PPS），经非劣效性检验，试验组疾病疗效及证候疗效均不劣于对照组。两组咽红肿或痛症状消失率分别为 57.43%、43.14%（PPS），试验组优于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其他单项症状消失率及并发症发生率比较，差异不显著。两组均无不良反应发生。

结论 小儿肺热咳喘颗粒的总体治疗效果不劣于急支糖浆，对于咽红肿或痛的治疗消失率高于急支糖浆，且临床应用安全性良好。

关键词: 小儿肺热咳喘颗粒；急性咽-气管炎；小儿感冒；风热夹痰证；多中心临床研究

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)12-2142-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.12.021

Multi-center clinical trial of Xiao'er Feire Kechuan Granule on acute inflammation of pharynx and trachea with syndrome of pedo-anemopyretic cold with phlegm

SHEN Lin¹, PAN Li², LIAO Xu-qiang³, LIU Quan-guo⁴

1. Department of Pharmacy, Dandong Women's and Children's Hospital, Liaoning Province, Dandong 118002, China

2. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, China

3. Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570203, China

4. Hainan Huluwa Pharmaceutical Group Co., Ltd., Haikou 570100, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xiao'er Feire Kechuan Granule in treating on acute inflammation of the pharynx and the trachea with syndrome of pedo-anemopyretic cold with phlegm. **Methods** The stratified blocked randomization, positive drug (Jizhi Syrup) parallel contrast, double blind, double dummy, non-inferiority test, and multi-center research were applied to this study.

Results A total of 210 cases were collected, and each group with 105 cases. The total effective rates of disease in the treatment and control groups were 96.04% and 96.08%, respectively (per protocol analysis, PPS), and the total effective rates of syndrome in the treatment and control groups were 97.03% and 98.04% (PPS), respectively. The results of non-inferiority test indicated that the efficiency to the patients in the treatment group was no worse than that in the control group. The disappearance rate of sore red swollen throat in the two groups, respectively was 57.43% and 43.14% (PPS); The treatment group was superior to the control group, the difference between the two groups was significant ($P < 0.05$). Compared with the disappearance rate of other single syndromes and the incidence of complications, the difference between the two groups was not significant. There was no clinical adverse reaction in both groups.

Conclusion The curative effect of Xiao'er Feire Kechuan Granule is not inferior to Jizhi Syrup, and compared with the disappearance rate of sore red swollen throat, it is superior to Jizhi Syrup. In addition to, Xiao'er Feire Kechuan Granule has high safety.

Key words: Xiao'er Feire Kechuan Granule; acute inflammation of pharynx and trachea; cold in children; anemopyretic cold with phlegm; multi-center clinical trial

收稿日期: 2016-03-25

作者简介: 申琳, 副主任中药师, 主要研究方向为中成药临床应用统计。E-mail: ddsfe13942510058@126.com

*通信作者 刘全国, 高级工程师, 从事临床再评价工作。E-mail: 627055409@qq.com

小儿肺热咳喘颗粒是中药复方制剂,具有清热解毒、宣肺止咳、化痰平喘的功效,适用于感冒、支气管炎、喘息性支气管炎、支气管肺炎属痰热壅肺证者。辽宁省丹东市妇女儿童医院、大连大学附属中山医院、海南省人民医院3家医院于2015年1月—2016年3月对小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿急性咽-气管炎(感冒风热夹痰证)的有效性与安全性进行了评价研究。

1 资料与方法

1.1 总体设计

本试验采用分层区组随机、阳性药平行对照、双盲双模拟、非劣效检验、多中心临床研究的方法。以中心为分层因素,阳性药为急支糖浆。根据文献报道^[1],急支糖浆治疗小儿急性支气管炎的总有效率为89.19%,设单侧 $\alpha=0.025$, $\beta=0.2$,非劣界值 $\Delta=-0.15$,估算样本量为试验组、对照组各68例,考虑脱落、剔除因素和安全性评价的需要,最终确定纳入试验组、对照组各105例。

1.2 诊断与辨证标准

小儿急性咽-气管炎的疾病分类和西医诊断标准,参照ICD-10^[2]和《尼尔森儿科学》^[3]制定。①具备咽红肿或痛,或鼻塞、流涕等急性咽炎或急性鼻咽炎的症状体征;②具有咳嗽、咯痰或喉间痰鸣等气管炎症状体征;③除外肺部听诊可闻及干湿啰音或X线胸片显示肺纹理粗重者。

小儿感冒及风热夹痰证的中医诊断与辨证标准,参照《中医儿科常见病诊疗指南》^[4]制定。症状与舌脉:①咽红肿或痛;②咳嗽;③咯痰,色黄黏稠;④鼻塞流涕黄浊;⑤发热恶风;⑥口渴;⑦大便干燥;⑧舌红,苔薄黄或厚腻;⑨脉浮滑或滑数,或指纹浮紫。具备①②③项,参考其他症状与舌脉指纹,即可辨证。

1.3 纳入标准

①符合小儿急性咽-气管炎西医诊断标准;②符合感冒风热夹痰证中医辨证标准;③患儿年龄在1~14岁;④诊前24 h体温在38.5℃以内;⑤病程≤72 h;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化脓性扁桃体炎、急性喉炎、典型的急性或喘息性支气管炎、肺炎、支气管异物等其他呼吸道疾患;②麻疹、百日咳、肺结核等以咳嗽为主要表现的急性传染病;③血白细胞总数 $\geq 12 \times 10^9$ 、中性

粒细胞百分比>参考值上限(ULN)、怀疑典型细菌感染;④有癫痫或高热惊厥史、严重营养不良、免疫缺陷的患儿;⑤合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病;⑥对试验药物或其成分过敏者;⑦根据研究者的判断不宜入组者。

1.5 受试者退出标准(研究者决定退出)

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用药后,患儿病情加重,并发肺炎、中耳炎、鼻窦炎、喉炎等,应退出试验,按无效病例处理,并采取有效治疗措施;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西药物者;④各种原因的中途破盲者;⑤严重违反纳入或排除标准,本不应随机化者(受试者决定退出);⑥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退出试验者;⑦受试者虽未明确提出退出试验,但中途失访或不再接受试验用药及检测者。

1.6 治疗方案

试验组服用小儿肺热咳喘颗粒(海南葫芦娃制药有限公司,批号141118,每袋4 g)以及急支糖浆模拟剂(海南葫芦娃制药有限公司,批号141101,每瓶装100 mL),对照组服用急支糖浆(太极集团浙江东方制药有限公司,批号14100860,每瓶装100 mL)以及小儿肺热咳喘颗粒模拟剂(海南葫芦娃制药有限公司,批号141101,每袋4 g),疗程均为5 d。具体用量:小儿肺热咳喘颗粒及其模拟剂(4 g/袋),开水冲服,1~3岁1次1袋,1日3次;4~7岁1次1袋,1日4次;7岁以上1次2袋,1日3次。急支糖浆及其模拟剂(100 mL/瓶),口服,1~3岁1次7 mL,4~7岁1次10 mL,7岁以上1次15 mL,1日3次。

合并用药规定:试验过程中,规定不得使用抗生素、抗病毒药,以及具有止咳、化痰、平喘作用的中西药物;对体温 $< 38.5^\circ\text{C}$ 的发热患者可以采用物理降温,包括温水浴或降温贴;对体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 的患者采用药物降温,给予口服解热镇痛药(如布洛芬混悬液)。

1.7 有效性评价

1.7.1 评价指标与观测时点 ①疾病疗效;②中医证候疗效;③单项症状消失率;④并发症发生率。用药满3、5 d记录并评价,以疾病疗效为主要评价指标。

1.7.2 中医证候分级量化标准 辨证标准指标①~⑤按无、轻、中、重，分别赋 0、1、2、3 分；⑥~⑨按无、有，分别赋 0、1 分。

1.7.3 疗效判定标准

(1) 疾病疗效判定标准：①临床痊愈：指治疗后体温正常，疾病症状（指标①~⑤）积分和减少 $\geq 90\%$ ；②显效：指治疗后体温正常，疾病症状积分和减少 $\geq 70\%$ 且 $< 90\%$ ；③有效：指治疗后体温正常，疾病症状积分和减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ ；④无效：指治疗前发热者，治疗后体温未恢复到正常，或疾病症状积分和减少 $< 30\%$ 。

总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

(2) 中医证候疗效判定标准：①临床痊愈：证候积分和减少 $\geq 90\%$ ；②显效：证候积分和减少 $\geq 70\%$ 且 $< 90\%$ ；③有效：证候积分和减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ ；④无效：证候积分和减少 $< 30\%$ 。

证候积分和=症状积分和+舌脉指纹积分和

总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.8 安全性评价

1.8.1 评价指标与观测时点 ①可能发生的临床不良事件/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、尿常规，肝功能丙氨酸转氨酶（ALT），肾功能血尿素氮（BUN）和肌酐（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/反应，其他指标于基线、用药结束时访视检查。治疗前正常但治疗后异常者，应定期复查至随访终点。

1.8.2 不良事件的判断 采用卫生部药品不良反应监察中心推荐的标准（1994 年版）^[5]，分为肯定、很可能、可能、可疑、不可能，将前 4 项视为药物的不良反应。

1.9 统计学方法

使用 SAS V9.2 软件进行统计分析，根据资料性质的不同，分别采用 t 检验、协方差分析、检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验。主要疗效指标的比较，考虑中心效应，采用 CMH 检验。假设检验统一使用双侧检验，取 $\alpha=0.05$ 。非劣效性

检验，取单侧 $\alpha=0.025$ ， $\beta=0.2$ ， $\Delta=-0.15$ 。

2 结果

2.1 入组情况

共入选受试者 210 例，其中，试验组、对照组各 105 例；剔除 3 例，脱落 4 例；按统计分析计划，203 例患者进入符合方案数据集（PPS），包括试验组 101 例、对照组 102 例；207 例患者进入全分析数据集（FAS）进行 ITT 分析，包括试验组 103 例、对照组 104 例；208 例患者进入安全性数据集（SS），包括试验组、对照组各 104 例。

2.2 可比性分析

全部进入 FAS、PPS 分析集的受试者，其基线特征包括人口学资料、病程、病史、合并疾病、治疗前合并用药、中医证候、生命体征、体格检查、白细胞及其分类、X 线胸片等，两组之间差异均无显著性意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

2.3 疾病疗效分析

两组疾病疗效的总有效率经中心分层的 CMH 法统计，结果显示，差异无统计学意义（CMH=0.002 3， $P=0.961 5$ ）；两组非劣效检验，总有效率差值的 95%可信区间为（-5.39%，5.31%），在单侧 $\alpha=0.025$ ， $\beta=0.2$ ， $\Delta=-0.15$ 的条件下，试验组的疾病疗效不劣于对照组。FAS 分析与 PPS 分析结论一致。见表 1。

2.4 证候疗效分析

两组证候疗效的总有效率经中心分层的 CMH 法统计，结果显示，差异无统计学意义（CMH=0.196 0， $P=0.657 9$ ）；两组非劣效检验，总有效率差值的 95%可信区间为（-5.27%，3.25%），在单侧 $\alpha=0.025$ ， $\beta=0.2$ ， $\Delta=-0.15$ 的条件下，试验组的中医证候疗效不劣于对照组。FAS 分析与 PPS 分析结论一致。见表 2。

2.5 单项症状消失率的比较

两组单项症状消失率采用检验统计，结果显示，咽红肿或痛症状消失率试验组优于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），其他均无统计学差异。PPS 分析与 FAS 分析结论一致。见表 3。

表 1 两组疾病疗效比较（PPS）

Table 1 Comparison on therapeutic effect of cases in two groups (PPS)

组别	例数	临床痊愈		显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
试验	101	13	12.87	57	56.44	27	26.73	4	3.96	96.04
对照	102	19	18.63	40	39.22	39	38.24	4	3.92	96.08

表 2 两组证候疗效比较 (PPS)

Table 2 Comparison on symptom therapeutic effect of cases in two groups (PPS)

组别	例数	临床痊愈		显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
试验	101	21	20.79	52	51.49	25	24.75	3	2.97	97.03
对照	102	24	23.53	43	42.16	33	32.35	2	1.96	98.04

表 3 两组单项症状消失率比较 (PPS)

Table 3 Comparison on disappearance rate of single symptom of cases in two groups (PPS)

组别	单项症状消失率/(消失例数/总例数)				
	咽红肿或痛	咳嗽	咯痰	浊涕	发热
试验	57.43 (58/101)*	16.83 (17/101)	37.62 (38/101)	90.63 (87/96)	97.40 (75/77)
对照	43.14 (44/102)	20.59 (21/102)	46.08 (47/102)	84.38 (81/96)	97.44 (76/78)

组别	单项症状消失率/(消失例数/总例数)			
	大便干燥	舌质	舌苔	脉象/指纹
试验	92.86 (13/14)	61.39 (62/101)	82.47 (80/97)	84.16 (85/101)
对照	90.91 (20/22)	62.75 (64/102)	72.55 (74/102)	81.00 (81/100)

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.6 并发症发生率

试验过程中, 试验组、对照组各出现 2 例并发症, 试验组为化脓性扁桃体炎、肺炎, 对照组均为肺炎。两组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.7 依从性分析

除 3 例剔除或脱落病例外, 其余 207 例依从性均在 80%~120%, 依从性良好, 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.8 安全性分析

本试验 (试验组、对照组各 104 例) 中, 未发现临床不良事件。两组用药前后生命体征变化、血常规、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、尿常规, 肝功能丙氨酸转氨酶 (ALT), 肾功能血尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Cr), 心电图, 经研究者判断, 均未发现与小儿肺热咳喘颗粒有关的不良反应。

3 讨论

急性咽-气管炎的病名见于 ICD-10, 指上呼吸道与气管、支气管的急性感染性炎症, 临床主要表现为咽红肿或痛、咳嗽、咯痰, 或见鼻塞流涕等, 是儿科临床常见病。中医儿科学所称的“小儿感冒夹痰”, 属于本病范畴, 指炎症主要累及鼻、咽、

气管、主支气管而言, 是因小儿肺脏娇嫩, 感邪后外邪束肺, 肺失宣肃, 津液不能正常敷布, 导致凝聚成痰, 痰涌气道, 从而表现为感冒症状基础上的咳嗽加剧、喉间痰鸣^[6]。

小儿肺热咳喘颗粒由麻黄、苦杏仁、生石膏、甘草、金银花、连翘、知母、黄芩、板蓝根、麦冬、鱼腥草组成, 具有清热解毒、宣肺止咳、化痰平喘之功效, 适用于感冒、支气管炎、喘息性支气管炎、支气管肺炎属痰热壅肺证者。观其药物组成, 适用于小儿风热感冒夹痰证, 且有临床研究表明, 该药及其口服液剂型对于小儿急性上呼吸道感染风热证具有较好疗效^[7-9]。

为评价小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿急性咽-气管炎 (感冒风热夹痰证) 的有效性, 试验设计采用了随机双盲、阳性药平行对照、非劣效检验、多中心临床研究的方法。阳性药选择儿科临床常用的急支糖浆。该药清热化痰、宣肺止咳, 主治急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作属外感风热证者, 其药物组成和功效主治, 与试验药同类可比, 且具有儿童用药的用法用量。有研究表明, 该药治疗急性上呼吸道感染、支气管炎及肺炎, 疗效显著^[10-11]。

研究结果表明, 小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿急性咽-气管炎 (感冒风热夹痰证) 的疾病疗效、证候疗效均不劣于急支糖浆, 且对咽红肿或痛的治疗消

失率高于急支糖浆,说明该药对小儿急性咽-气管炎具有良好的治疗作用。研究中,两组均未发现临床不良事件,各项实验室指标也未发现具有临床意义的异常改变。此外,本品临床应用的依从性较好,其口感和剂型均适用于儿童,值得临床推广。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 董景五.疾病和有关健康问题的国际统计分类·第十次修订本(ICD-10)[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2008.
- [3] Behrman R E, Kliegman R M, Jenson H B, *et al.* 尼尔森儿科学[M].沈晓明,朱建幸,孙锟,等,译.第17版.北京:北京大学医学出版社,2007.
- [4] 中华中医药学会.中医儿科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012.
- [5] 高东宸,张丽雅.药物不良反应监察指南[M].北京:中国医药科技出版社,1996.
- [6] 杨铮,崔严臻.论小儿感冒的病机特点及其辨证治疗[A]//中华中医药学会中医药传承创新与发展研讨会专辑[C].北京:中华中医药杂志编辑部,2007.
- [7] 董艳,李静,胡文娟,等.小儿肺热咳喘口服液佐治小儿感冒风热犯肺证的有效性及安全性分析[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(1):95-97.
- [8] 何红霞,周盈.小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童急性上呼吸道感染临床研究[J].新疆中医药,2012,34(4):21-22.
- [9] 张秀英,胡玲,赵国华,等.小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童支气管肺炎的临床观察[J].中草药,2016,47(11):1931-1934.
- [10] 王兴勇,罗征秀.儿童型急支糖浆临床疗效评价[J].儿科药学,2001,7(3):46-47.
- [11] 陈延军,郝东伟,杨立波.急支糖浆或抗生素治疗单纯急性气管-支气管炎的随机对照临床研究[J].中药药理与临床,2015,31(1):262-264.