

馥感啉口服液治疗小儿急性上呼吸道感染上市后再评价

胡思源¹, 李新民¹, 魏小维¹, 贺爱燕¹, 钟成梁¹, 蔡秋晗², 郭圣璇², 陈馨雨²

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

摘要: **目的** 观察馥感啉口服液治疗小儿急性上呼吸道感染在广泛应用条件下的有效性和安全性。**方法** 采用多中心、观察性研究的方法, 收集2 124例急性上呼吸道感染的患儿, 服用馥感啉口服液, 疗程为1周。分别从不同剂量、年龄段、辨证/辨病以及治疗手段方面, 观察各组的痊愈率、继发下呼吸道感染/呼吸道并发症的情况, 并对其安全性进行评价。**结果** 馥感啉口服液治疗感冒总痊愈率为95.12%; 倍增剂量与标准剂量、辨证(气虚风热证、风热证)与辨病的痊愈率比较, 差异无统计学意义; 不同年龄段和不同治疗方式的痊愈率比较, 差异有统计学意义, 其中以<1岁年龄段患者及单独服用馥感啉的患者痊愈率较高。并发症总发生率为0.24%; 倍增剂量与标准剂量、不同年龄段、辨证(气虚风热证、风热证)与辨病的并发症发生率比较, 差异均无统计学意义; 单独用药的并发症发生率低于联合用药。整体总临床不良事件及不良反应发生率分别为1.37%、1.04%; 临床不良事件及不良反应发生率比较, 除不同剂量组外, 差异均有统计学意义。**结论** 馥感啉口服液治疗小儿急性上呼吸道感染具有较高的临床痊愈率和较低的并发症发生率, 疗效较好; 对于气虚风热证、风热证, 甚至辨病治疗, 有着较好而接近的疗效; 年龄越小治疗痊愈率稍高。临床不良事件/不良反应的总发生率较低, 倍增剂量未显示出较标准剂量更高的安全风险。提示该品种有着较好的临床应用前景。

关键词: 馥感啉口服液; 小儿急性上呼吸道感染; 上市后再评价; 临床有效性; 安全性

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)09-1829-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.020

Post-marketing evaluation of Fuganlin Oral Liquid in treatment of acute upper respiratory infection

HU Si-yuan¹, LI Xin-min¹, WEI Xiao-wei¹, HE Ai-yan¹, ZHONG Cheng-liang¹, CAI Qiu-han², GUO Sheng-xuan², CHEN Xin-yu²

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Fuganlin Oral Liquid in treatment of acute upper respiratory infection (AURI) in practical application. **Methods** A multi-centered observational study was conducted. Total 2124 patients were administrated with Fuganlin Oral Liquid for one week, and observed the cure rate and the occurrence rate of complications in different levels, and the safety was evaluated. **Results** The total cure rate was 95.12%, and there was no significant difference on it among different dosage and diagnosis groups, while patients (younger than one year old) took Fuganlin Oral Liquid alone had higher cure rate. The occurrence rate of complications was 0.24%, and there was no statistical difference among different dosage, age, and diagnosis groups, while patient took Fuganlin Oral Liquid alone had lower rate than combination therapy. The rates of adverse events and adverse reaction were 1.37% and 1.04%, there was statistical difference except in different dosage groups. **Conclusion** Fuganlin Oral Liquid has high cure rate and low complication rate. It has a good clinical efficacy, especially in young age groups. The efficacy of Qi deficiency group and wind heat syndrome group, even the disease diagnosis group was similar. A few clinical adverse events and adverse reaction was founded, high dosage group was as safe as the low dosage group. Above all, Fuganlin Oral Liquid has widely applied prospect in clinical practice.

Key words: Fuganlin Oral Liquid; acute upper respiratory infection; post-marketing evaluation; clinical efficacy; safety

收稿日期: 2017-03-02

作者简介: 胡思源(1963—), 男, 教授, 主任医师, 主要从事儿童中药的临床评价研究。

馥感淋口服液是广州一品红制药有限公司生产的中成药,由鬼针草、野菊花、板蓝根、麻黄、浙贝母、前胡、西洋参、黄芪、香菇、甘草组成,具有清热解毒、止咳平喘、益气疏表之功效。为评价该药在广泛应用条件下的有效性和安全性,本研究以 IV 期临床试验规范为标准,进行了上市后临床再评价研究。

1 设计与方法

1.1 研究目的

评价馥感淋口服液临床广泛应用(包括2种剂量、不同年龄段、辨病与辨证、治疗方式等)的有效性和安全性。

1.2 总体设计

本研究为多中心、观察性研究。总样本量为2 160例,其中,多中心观察性病例1 800例,随机对照试验(RCT)病例360例。按受试儿童家长意愿,选择使用倍增剂量或标准剂量;中医研究者辨证用药(气虚风热证、风热证),西医研究者辨病用药;根据诊前用药(非对症用药),选择治疗方式(单独用药或联合用药)。

1.3 诊断标准

小儿急性上呼吸道感染西医诊断标准参照《儿科学》第7版^[1],小儿感冒风热证、气虚风热证辨证标准参照《中医儿科学》^[2]。

1.4 病例纳入、排除标准

1.4.1 纳入标准 (1)符合小儿急性上呼吸道感染诊断标准;(2)符合气虚风热感冒或风热感冒辨证标准(西医研究者辨病入组);(3)签署知情同意书。

1.4.2 排除标准 (1)周围血白细胞总数超过1.3 ULN(参考值上限);(2)化脓性扁桃体炎,并发中耳炎、气管支气管炎等;(3)对试验用药过敏者;(4)严重的心脑血管、肝肾等原发性系统性疾病者;(5)研究者认为不宜入组者。

1.5 治疗方法

1.5.1 试验用药 馥感淋口服液,10 mL/支,广州一品红制药有限公司生产,批号20130301、20130302、20130303。

1.5.2 用法用量 标准剂量:口服,1岁以内小儿1次5 mL,1日3次;1~3岁患儿1次10 mL,1日3次;4~6岁患儿1次10 mL,1日4次;7~12岁及12岁以上患儿1次10 mL,1日5次。倍增剂量:按说明书标准剂量的2倍服用。

1.5.3 疗程 1周,1周以内痊愈者随时停药。

1.6 评价指标

1.6.1 有效性评价指标:①感冒痊愈率;②继发下呼吸道感染/呼吸道并发症比例。设基线和用药后第3、7天共3个访视点。

1.6.2 安全性评价指标:①可能出现的临床不良事件及不良反应。②血常规、尿常规、心电图和肝功能(ALT、AST、TBIL、AKP、-GGT)、肾功能(BUN、Cr)。治疗前正常、治疗后异常者,应定期复查至正常为止。③生命体征(体温、心率、呼吸、脉搏、舒张压、收缩压)。

1.7 感冒“痊愈”的定义

体温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$,其他症状、体征减轻至1分或0分。

1.8 统计方法

对定量数据,描述例数、均数、标准差。组间比较,采用 t 检验。若考虑基线的影响,采用协方差分析。对定性数据,描述各种类的例数及其所占的百分比。计数资料各处理组组间的比较,用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法;等级资料整体间比较,采用 Wilcoxon 秩和检验。若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH χ^2 检验或 Logistic 分析。使用 SAS v9.3 统计分析软件。

2 结果

2.1 数据集划分及基线情况

2013年3月—2015年7月,入选受试者共2 124例,其中2 068例患者进入FAS,2 058例患者进入PPS;2 124例患者进入SS。FAS中男性57.50%,女性42.50%,汉族97.84%,年龄(4.16 ± 2.97)岁,身高(101.95 ± 23.11)cm,体质量(17.99 ± 9.43)kg,病程(18.14 ± 13.45)h。

2.2 有效性结果

2.2.1 感冒痊愈率 分别观察不同剂量、不同年龄段、辨证和辨病及治疗方式对患者感冒痊愈率的影响。

(1)不同剂量:使用标准剂量(按说明书使用)与倍增剂量(2倍于说明书剂量)的患儿感冒痊愈率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P=0.3144$),PPS与FAS分析结论一致,见表1。

(2)不同年龄段:各年龄段的感冒痊愈率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P=0.0129$),年龄越小痊愈率稍高,PPS与FAS分析结论一致,见表2。

(3)辨证与辨病:辨证(气虚风热证、风热证)

表 1 不同剂量间痊愈率比较 (FAS)

Table 1 Cure rate comparison between different dosage groups (FAS)

组别	例数	痊愈		未痊愈	
		例数	占比/%	例数	占比/%
标准剂量	1 616	1 533	94.86	83	5.14
倍增剂量	452	434	96.02	18	3.98

表 2 不同年龄段间痊愈率比较 (FAS)

Table 2 Cure rate comparison among different age groups (FAS)

组别	例数	痊愈		未痊愈	
		例数	占比/%	例数	占比/%
<1 岁	287	282	98.26	5	1.74
1~3 岁	854	816	95.55	38	4.45
4~6 岁	582	548	94.16	34	5.84
≥7 岁	345	321	93.04	24	6.96

与辨病的感冒痊愈率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P=0.2579$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 3。

(4) 不同治疗方式: 单独用药与联合用药的感冒痊愈率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P=0.0045$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 4。

2.2.2 继发下呼吸道感染/呼吸道并发症的情况 分别观察不同剂量、不同年龄段、辨证和辨病及治疗方式对患者继发下呼吸道感染/呼吸道并发症的情况的影响。

(1) 不同剂量: 使用标准剂量 (按说明书使用)

表 3 辨病/辨证痊愈率比较 (FAS)

Table 3 Cure rate comparison among different diagnosis groups (FAS)

组别	例数	痊愈		未痊愈	
		例数	占比/%	例数	占比/%
气虚风热证	984	944	95.93	40	4.07
风热证	1 066	1 006	94.37	60	5.63
辨病	18	17	94.44	1	5.56

表 4 不同治疗方式间痊愈率比较 (FAS)

Table 4 Cure rate comparison between different treatment groups (FAS)

组别	例数	痊愈		未痊愈	
		例数	占比/%	例数	占比/%
单独用药	1 953	1 864	95.44	89	4.56
联合用药	115	103	89.57	12	10.43

与倍增剂量 (2 倍于说明书剂量) 的并发症发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异无统计学意义 ($P=0.592$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 5。

(2) 不同年龄段: 各年龄段的并发症发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异无统计学意义 ($P=0.2965$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 6。

(3) 辨证与辨病: 辨证 (气虚风热证、风热证) 与辨病的并发症发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异无统计学意义 ($P=0.4031$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 7。

(4) 不同治疗方式: 单独用药与联合用药的并发症发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异有统计学意义 ($P=0.0274$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 8。

2.3 安全性结果

2.3.1 临床不良事件/不良反应 整体受试者共发生临床不良事件 29 例 (30 例次), 发生率为 1.37%; 不良反应 22 例 (22 例次), 发生率为 1.04%。

表 5 不同剂量间并发症发生率比较 (FAS)

Table 5 Occurrence rate of complications comparison between different dosage groups (FAS)

组别	例数	未发生		发生	
		例数	占比/%	例数	占比/%
标准剂量	1 616	1 611	99.69	5	0.31
倍增剂量	452	452	100.00	0	0.00

表 6 不同年龄段间并发症发生率比较 (FAS)

Table 6 Occurrence rate of complications comparison among different age groups (FAS)

组别	例数	未发生		发生	
		例数	占比/%	例数	占比/%
<1 岁	287	287	100.00	0	0.00
1~3 岁	854	850	99.53	4	0.47
4~6 岁	582	582	100.00	0	0.00
≥7 岁	345	344	99.71	1	0.29

表 7 辨病/辨证并发症发生率比较 (FAS)

Table 7 Occurrence rate of complications comparison among different diagnosis groups (FAS)

组别	例数	未发生		发生	
		例数	占比/%	例数	占比/%
气虚风热证	984	983	99.90	1	0.10
风热证	1 066	1 062	99.62	4	0.38
辨病	18	18	100.00	0	0.00

表 8 不同治疗方式间并发症发生率比较 (FAS)

Table 8 Occurrence rate of complications comparison between different treatment groups (FAS)

组别	例数	未发生		发生	
		例数	占比/%	例数	占比/%
单独用药	1 953	1 950	99.85	3	0.15
联合用药	115	113	98.26	2	1.74

(1) 不同剂量: 使用标准剂量 (按说明书使用) 与倍增剂量 (2 倍于说明书剂量) 的临床不良事件发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P=0.4271$); 两组间不良反应发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异无统计学意义 ($P=0.1138$)。倍增剂量未显示出较标准剂量更高的安全风险, 见表 9。

(2) 不同年龄段: 各年龄段的临床不良事件发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异有统计学意义 ($P=0.0002$); 两组间不良反应发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异有统计学意义 ($P=0.0002$)。见表 10。

(3) 辨证与辨病: 辨证 (气虚风热证、风热证) 与辨病的临床不良事件发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P=0.0065$); 两组间不良反应发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P=0.0015$), 见表 11。

(4) 不同治疗方式: 单独用药与联合用药的临床不良事件发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异有统计学意义 ($P=0.0016$); 两组间不良反应发生率比较, 经 Fisher 精确概率法, 差异有统计学意义 ($P=0.0099$), 见表 12。

表 9 不同剂量间临床不良事件/不良反应发生率比较 (SS)

Table 9 Occurrence rate of adverse events and adverse reaction comparison between different dosage groups (SS)

组别	例数	不良事件/例 (%)		不良反应/例 (%)	
		无	有	无	有
标准剂量	1 666	1 645 (98.74)	21 (1.26)	1 652 (99.16)	14 (0.84)
倍增剂量	458	450 (98.25)	8 (1.75)	450 (98.25)	8 (1.75)

表 10 不同年龄段间临床不良事件/不良反应发生率比较 (SS)

Table 10 Occurrence rate of adverse events and adverse reaction comparison among different age groups (SS)

组别	例数	不良事件/例 (%)		不良反应/例 (%)	
		无	有	无	有
<1 岁	290	290 (100.00)	0 (0.00)	290 (100.0)	0 (0.00)
1~3 岁	874	865 (98.97)	9 (1.03)	869 (99.43)	5 (0.57)
4~6 岁	603	597 (99.00)	6 (1.00)	598 (99.17)	5 (0.83)
≥7 岁	357	343 (96.08)	14 (3.92)	345 (96.64)	12 (3.36)

表 11 辨证/辨病临床不良事件/不良反应发生率比较 (SS)

Table 11 Occurrence rate of adverse events and adverse reaction comparison among different diagnosis groups (SS)

组别	例数	不良事件/例 (%)		不良反应/例 (%)	
		无	有	无	有
气虚风热证	1 024	1 003 (97.95)	21 (2.05)	1 005 (98.14)	19 (1.86)
风热证	1 082	1 075 (99.35)	7 (0.65)	1 079 (99.72)	3 (0.28)
辨病	18	17 (94.44)	1 (5.56)	18 (100.0)	0 (0.00)

表 12 不同治疗方式间临床不良事件/不良反应发生率比较 (SS)

Table 12 Occurrence rate of adverse events and adverse reaction comparison between different treatment groups (SS)

组别	例数	不良事件/例 (%)		不良反应/例 (%)	
		无	有	无	有
单独用药	1 991	1 969 (98.90)	22 (1.10)	1 974 (99.15)	17 (0.85)
联合用药	133	126 (94.74)	7 (5.26)	128 (96.24)	5 (3.76)

2.3.2 理化指标 治疗前后异转率的组间比较, 结果显示血常规 (WBC、RBC)、肝功能 (ALT、AST、TBIL)、肾功能 (BUN)、尿常规、心电图, 差异均无统计学意义。

2.3.3 生命体征 整体受试者的生命体征疗后 7 d 与基线比较, 除舒张压外其余各项间差异均有统计学意义。

3 讨论

急性上呼吸道感染是由各种病原引起的鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称, 是临床最常见的儿科疾病。病因以病毒感染为主, 可占 90% 左右, 支原体、衣原体、细菌较为少见^[3]。全年皆可发病, 以冬春季较为常见。幼儿上呼吸道生理结构特殊, 鼻咽部结构和体温调节中枢功能发育欠成熟, 所以此年龄段发病率最高, 学龄期儿童逐渐减少。并发症发生率为 10.7%^[4], 常见中耳炎、鼻窦炎、颈淋巴结炎、喉炎、支气管炎及肺炎等, 细菌感染严重者可并发败血症, 因感染及变态反应的影响也可发生风湿热、肾炎、心肌炎等。本病属中医学“伤风”“感冒”范畴, 病位主要在肺卫, 小儿素体稚嫩, 易受外邪侵袭, 根据感受外邪、正气盛弱以及临床表现, 多将本病分为风寒感冒、风热感冒、伤暑感冒、体虚感冒等, 治疗则以解表祛邪、泻实补虚为原则。

本研究表明, 馥感啉口服液治疗小儿急性上呼吸道感染具有较高的临床痊愈率和较低的并发症发生率, 疗效较好; 对于气虚风热证、风热证, 甚

至辨病治疗,有着较好而接近的疗效;年龄越小治疗痊愈率稍高。试验结果未提示倍增剂量能够明显增加感冒痊愈率,其可能原因:一是标准剂量即为最佳有效剂量,二是存在研究者选择性偏倚(病重者使用倍增剂量)。单独用药痊愈率较高,可能与联合用药(指诊前即使用非对症药物)的患者病情较重有关。不同剂量间及不同治疗方式间的并发症发生率相似,结果与痊愈率结果相呼应。并发症发生率与年龄无关。

临床不良事件/不良反应的总发生率较低,倍增剂量未显示出较标准剂量更高的安全风险。随年龄增大,临床不良事件/不良反应发生率升高,可能与年幼患儿表达能力欠缺有关。联合用药临床不良事件/不良反应较高,可能与受合并使用的药物影响或药物间相互作用有关。此外,生命体征(呼吸、心率、脉搏、收缩压)疗后与基线有明显差异,与病情改善有关,且在正常值范围,无临床意义。

以上提示,该品种有着较好的临床应用前景。

志谢:天津中医药大学第一附属医院、上海交通大学附属儿童医学中心、河南中医药大学第一附属医

院、四川省中医院、广东省中医院、湖北省中医院、深圳儿童医院、天津医科大学第二医院、山西中医学院附属医院、浙江大学医学院附属儿童医院、温州医科大学第二附属医院、南京市儿童医院、郑州市儿童医院、黄冈市妇幼保健院、济南市儿童医院、中山市博爱医院、长治市人民医院、长治医学院附属和济医院、首都医科大学北京顺义医院、大庆市人民医院、成都市妇女儿童中心医院、重庆市中医院、漯河市中医院、南宁市妇幼保健院、南昌市中西医结合医院、常州市中医医院、柳州市中医院、襄阳市中医院、襄阳市中心医院、邯郸市中医院共30家单位参加了本次临床试验。

参考文献

- [1] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] 徐荣谦.新世纪全国高等中医药院校创新教材·中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2010.
- [3] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008.
- [4] 孙奕,巩桂双.七岁以内小儿感冒的发病监测[J].中国民政医学杂志,2002,14(4):213-215.