

• 循证医学与临床用药 •

中药治疗儿童流行性感胃临床试验设计与评价概要

郇 涵, 王 卉, 许雅倩, 晋 黎, 李梅芳, 胡思源*

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘 要: 流行性感胃(流感)是儿童常见的呼吸道传染性疾病。参考国内外儿童流感诊疗指南、流感药物临床试验指导原则及相关注册或已发表的临床试验等,结合天津中医药大学第一附属医院临床试验中心的实践经验,系统阐述中药治疗儿童流感临床试验设计和评价等方面的技术要点和特点,以期丰富儿科疾病中药临床评价的方法学内容。

关键词: 中药; 儿童; 流行性感胃; 临床试验; 试验设计; 临床评价

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)16-4272-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.16.022

Summary of clinical trial design and evaluation of Chinese materia medica for treatment of children with influenza

LI Han, WANG Hui, XU Ya-qian, JIN Li, LI Mei-fang, HU Si-yuan

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Influenza is a common infective respiratory system disease in pediatric clinical. Based on the guidelines for diagnosis and treatment of influenza in children at home and abroad, guidelines for clinical trials of influenza drugs, and related registrations or published clinical trials combined with clinical experiences, the key technical points and characteristics of clinical trial design and evaluation of Chinese medicine for this disease was mainly elaborated, in order to enrich the methodological content of traditional Chinese medicine clinical evaluation of pediatric diseases.

Key words: traditional Chinese medicine; children; influenza; clinical trials; trials designs; clinical evaluation

流行性感胃(influenza),简称“流感”,是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。其流行病学特点为:突然暴发,迅速扩散,造成不同程度的流行,具有季节性,发病率高。在流感流行季节,可有超过40%的学龄前儿童及30%的学龄儿童罹患流感。一般健康儿童感染流感病毒,多为单纯型流感,主要表现为高热,体温达39~40℃,伴畏寒、寒战、头痛、全身肌肉酸痛、极度乏力、食欲减退等全身症状,有咳嗽、咽痛、流涕、鼻塞,或恶心、呕吐、腹泻等症。大多数无并发症的流感患儿症状在3~7d缓解,但咳嗽和体力恢复需1~2周。年龄<5岁者较易发展为重症病例,年龄<2岁者更容易发生严

重并发症^[1-3]。

凡临床诊断病例和确诊病例的流感患儿,应在发病48h内尽早口服抗病毒药物治疗,首选奥司他韦。近年来,奥司他韦的耐药现象不断增多,使中医药治疗流感的传统优势日益突显^[2,4]。

流感相当于中医学的“时行感冒”“风温”等病证。临床常见风热犯卫、风寒束表、表寒里热、湿遏卫气、热毒闭肺、毒盛气营等证候^[3,5-7]。

1 临床定位

治疗儿童流感中药品种的临床定位,主要是单纯性流感。其主要试验目的是缩短病程/热程,改善临床症状,或减少并发症^[8-14]。

收稿日期: 2020-06-10

基金项目: 中华中医药学会团体标准立项项目: 儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南(2017-6-7); 天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题(2017117)

作者简介: 郇 涵(1993—),女,博士研究生,研究方向为中医儿科学。Tel: 15620521490 E-mail: 512759532@qq.com

*通信作者 胡思源,教授,博士生导师,主要研究方向为中药新药临床评价方法学。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂和/或阳性药平行对照、优效/非劣效检验、多中心临床研究的方法。

1) 对照: 单纯性流感大多病程自限, 延迟用药不会产生严重后果, 可以选择安慰剂对照。本病已有国际公认有效的治疗药物^[4], 在保护受试者安全的前提下, 也可采用奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂作阳性药对照。考虑到抗病毒药可能的耐药, 也常采用以安慰剂和阳性药为对照的三臂试验设计。2) 随机: 建议采用区组随机法。可做分层随机设计, 分层因素建议按照用药的年龄段、流感病毒(毒株)类型, 以及是否接种过流感疫苗。3) 盲法: 为解决偏倚, 原则上应采用双盲法。如试验药与对照药在规格与使用方法等不同, 可以采用双/单模拟技术。未设计盲法者, 应说明理由和计划采取的偏倚控制措施。4) 多中心: 临床试验需要在多中心(至少3家)同期进行, 具备地域代表性。5) 样本量估算: 确证性试验需要计算有效性评价所需要的样本量。样本量的估算, 除了设定一、二类错误的允许范围外, 还需要确定优效界值/非劣效界值, 以及试验药和/或对照药的前期临床研究数据。此外, 还应根据筛选时所采用的流感病毒检测方法的确诊率, 按比例扩大样本量^[15-17]。对于新药, 其样本量应符合相关法规基于安全性规定的最小样本量。

3 诊断标准

流感的诊断标准, 建议参考中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2019年版)》^[3]。

儿童流感的中医辨证, 可以参照本项目组依据中华人民共和国国家卫生健康委员会《流行性感冒诊疗方案(2019年版)》^[3]和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会《流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)》^[5]制定的标准。因流感病毒(毒株)类型、流行季节与地域环境等多因素影响, 中医辨证标准存在一定差异, 各课题组可根据实际情况调整主次症的设置, 或参照其他临床指南/指导原则^[6-7], 自行制定。

4 受试者的选择和退出

4.1 受试人群与纳入标准

本病各年龄段均可罹患, 一般将1~13岁(<14岁)儿童作为受试人群。其纳入标准包括以下几点: ①纳入病例应符合西医诊断和中医辨证标准, 可以选择快速胶体金免疫层析法检测阳性的确定诊

断病例, 也可先纳入临床诊断病例, 再根据RT-PCR或病毒分离培养结果进行亚组分析。②本病多为自限性疾病, 为减少对有效性评价的影响, 以缩短病程/热程为主的试验, 其病程一般应限定24~48 h和及以内^[8-14]。③根据试验目的, 可对诊前体温予以限制, 如体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ^[9]。④知情同意过程应符合伦理学要求, 监护人或与受试儿童(≥ 8 岁)共同签署知情同意书。

4.2 排除标准

具有病种特点的排除标准, 包括以下几点: ①应排除需与流感相鉴别的疾病, 如咽-结合膜热、疱疹性咽峡炎、麻疹、幼儿急疹、急性咽炎、化脓性扁桃体炎等其他呼吸道感染疾病、传染病。②应除外非适应症的流感病例, 如以单纯性流感为适应症, 应排除重症、危重病例以及合并鼻窦炎、中耳炎、支气管炎等一般并发症者。③入组前使用过免疫抑制剂、抗病毒药物等者, 如对有效性评价可能有较大影响, 也应排除^[10-12]。④对于近期已接种流感疫苗的患儿, 应根据具体临床试验分期考虑是否排除。

4.3 受试儿童退出(脱落)标准

为保护受试者安全, 首次用药3~5 d后, 若持续高热不退($\geq 39^{\circ}\text{C}$), 或用药后任何时间病情恶化, 超出目标适应症范畴, 研究者应决定其退出研究^[8]。

5 治疗方案

5.1 试验药物的用法用量

应根据研究目的, 试验药物给药途径、疗效作用特点, 既往临床经验, 以及前期研究结果, 确定各年龄段给药的剂量和次数。根据研究的需要, 也可以在试验阶段内或试验阶段间做剂量调整。一般情况下, 建议以国内普遍采用的年龄分期^[18]为基础, 划分用药年龄段。具备条件时, 也可以采用依据体质量计算用药剂量的方法。

5.2 合并用药

为保护受试者, 试验中应允许给予退热、止咳等缓解药物治疗。如腋温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 时, 可以采用解热镇痛药物治疗, 建议选择对乙酰氨基酚, 但禁用阿司匹林及其他水杨酸制剂。有细菌感染指征者, 可合并使用抗生素^[10-12, 14, 19]。除试验药外, 一般禁止使用抗病毒化学药、同类中药, 以及可能对儿童流行性感冒具有治疗作用的其他药物。

6 试验流程

本病为自限性疾病, 病程短, 无法设置导入期。

考虑到流感发病的自然病程为 3~7 d, 疗程建议为 5~7 d^[3]。治疗观察期, 至少应设置基线、治疗观察结束 2 个访视时点。缩短病程/热程的试验, 建议通过《受试者日志》, 每 6~8 小时记录 1 次体温, 每 12~24 小时记录一次 CARIFs 量表^[9-10]; 若需观察退热起效时间, 可选择入组时的发热病例, 在首次用药后每 0.5~1 小时测量体温 1 次。一般需要设置一定时间的随访期, 以缩短病程/热程为主的试验, 至少需要 1 d。

7 有效性评价

7.1 基线指标

包括人口学资料、病程、病情、合并疾病及治疗等。

7.2 评价指标体系

有效性指标主要包括疾病/症状缓解时间, 完全退热时间, 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表 (the canadian acute respiratory illness and flu scale, CARIFs) 症状维度评分及其与时间的曲线下面积 (AUC), 重返日托/学校或恢复正常活动所需时间, 并发症发生率, 中医证候疗效, 病毒转阴率等。建议选择疾病/症状缓解时间或完全退热时间为主要评价指标^[8-12]。

7.3 指标测量方法

(1) CARIFs: 是一个适用于评估患有急性呼吸道感染 (包括流感) 儿童疾病严重程度的测量工具, 由加拿大学者 1999 年研制。天津中医药大学第一附属医院胡思源团队对该量表进行了修订、调试, 形成中文版本, 经研究证实其具有良好的信度、效度和反应度^[20]。CARIFs 适用于 0~12 岁患儿, 分症状、功能及对父母的影响 3 个维度, 一共 16 个条目。每个条目行无 (0 分)、轻度 (1 分)、中度 (2 分)、重度 (3 分) 4 点有序赋分。其中感觉不舒服、头痛、喉咙痛和肌肉酸痛 4 个条目, 由于 2 岁以内小儿无法表述清楚, 故不赋分。

(2) 流感轻症中医证候分级量化标准: 参照中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案 (2019 年版)》^[3]和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布的《流行性感冒诊断与治疗指南 (2011 年版)》^[5]和《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[21]制定。具体见表 1。

7.4 终点指标定义和疗效评价标准

(1) 完全退热: 定义为首次用药后体温降至 37.2 °C 以下且持续 24 h 以上^[8-9]。

(2) 疾病缓解: 一般定义为首次用药后, 完全

表 1 流行性感冒轻症的中医证候分级量化标准

Table 1 Quantitative standard of TCM syndrome classification for mild influenza

项目	正常	轻	中	重
主症				
发热	诊前 24 h 最高腋温 ≤37.2 °C	诊前 24 h 最高腋温 37.3~37.9 °C	诊前 24 h 最高腋温 38~39 °C	诊前 24 h 最高腋温> 39 °C
恶寒	无		有	
头身痛	无	头部不适, 对休息和睡眠无影响	头痛, 对休息和睡眠有一定影响	剧烈头痛, 严重影响休息和睡眠
鼻塞流涕	无		有	
咽红肿痛	无	咽轻度充血, 不痛或微痛	咽充血水肿, 疼痛吞咽时明显	咽充血水肿, 疼痛较剧, 吞咽困难
咳嗽	无	偶尔咳嗽, 对休息和睡眠无影响	间断咳嗽, 对休息和睡眠有一定影响	昼夜频繁咳嗽, 严重影响休息和睡眠
咯痰	无		有	
兼症				
目赤	无	白睛微红	白睛红	白睛红肿, 有分泌物
口渴喜饮	无	口微渴	口渴喜饮	烦渴引饮
呕吐	无	恶心	每日呕吐 1~2 次	每日呕吐>2 次
腹泻	无	溏便	稀水便	水样便
便秘	无	大便干, 排便不费力或稍费力	大便干燥, 排便困难, 但能自行排出	大便秘结, 排便困难, 需手法或药物助排

退热,无寒战,且头痛、肌肉酸痛、乏力、鼻塞流涕、咽喉痛、咳嗽等症状均评为无或轻度,且患儿恢复疾病前正常活动,并且以上状态保持 24 h 以上。

(3) 症状缓解:一般定义为首次用药后,完全退热,无寒战,且头痛、肌肉酸痛、乏力、鼻塞流涕、咽喉痛、咳嗽等症状均评为无或轻度,且持续 24 h 以上。

(4) 中医证候疗效评价标准:依据证候的儿童流感症状体征分级量化标准,采用尼莫地平法,分临床痊愈、显效、有效、无效 4 级^[22]。

(5) 退热起效:一般定义为即刻发热病例用药后体温下降 0.5 ℃ 及以上。

8 安全性观察

治疗流感的中药制剂,一般只需选用常规安全性指标。如果选用奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂作阳性对照,应关注其可能导致的神经、精神相关不良反应以及胃肠道副作用^[23-25]。

9 试验的质量控制

流感中药临床试验的质量控制,应重点做好以下 4 点:①为提高纳入受试者的确诊率,应制定流感快速抗原检测的 SOP,在试验前对研究者进行咽拭子采样、流感病毒检测试剂盒使用方法等操作的培训。②为提高受试儿童的依从性,应尽量减少采血量,采用非创伤性标本。③为提高数据记录的准确性及可溯源性,推荐使用《受试者日志》,其内容根据研究目的和评价指标决定,可以包括体温记录、CARIFs 评分、学校出勤情况及退热药等缓解药物的使用次数等,规定每日填写时间,并对记录者进行相关培训。④为减除对评价结果的干扰,若试验中使用了对乙酰氨基酚等解热镇痛药物,数据核查时应逐例核实,并评估其对观测指标的影响。

10 结语

纵观古代中医典籍以及现代基础研究和临床实践,中医药治疗儿童流行性感冒具有诸多优势,可以改善临床症状,缩短病程,调节免疫机能,降低并发症发生率,并且安全性较高,不良反应少。抗病毒药物现已被证实存在耐药性,中药治疗流行性感冒简便有效,而目前国内尚缺乏统一的针对中药治疗儿童流感的临床试验设计指南。本研究综合国内外儿童流感诊疗指南、临床评价指南及临床随机对照试验,系统阐述了中药治疗儿童流感临床试验设计和实施等方面的技术要点和特点,以期丰富儿科疾病中药临床评价的方法

学内容,促进治疗儿童流感的中药新药研发和临床再评价水平的提高。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会,中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2): 85-90.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案 [EB/OL]. [2019-11-13]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/201911/a577415af4e5449cb30ecc6511e369c7.shtml>.
- [4] American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020 [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(4): e20192478.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感冒诊断与治疗指南 [EB/OL]. [2011-03-01]. <http://www.nhpc.gov.cn/zwgk/wtwj/201304/7fd812ef8dc54291af5060957eea304c.shtml>.
- [6] 马融,李新民,胡思源,等. 儿童甲型 H1N1 流感中医药防治指南 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 103-105.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则 [EB/OL]. [2016-10-11]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/165165.html>.
- [8] 胡思源,李新民,耿福能,等. 抗感颗粒治疗小儿流行性感冒 120 例多中心随机对照双盲临床研究 [J]. 中医杂志, 2018, 59(6): 486-489.
- [9] 何春卉,刘纯义,林广裕,等. 多中心、随机、开放性评价磷酸奥司他韦颗粒剂治疗儿童流感疑似病例的有效性安全性 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6): 462-467.
- [10] Whitley R J, Hayden F G, Reisinger K S, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(2): 127-133.
- [11] Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al. Effect of nitazoxanide in adults and 18 adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 609-618.
- [12] Hayden F G, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. *New England J Med*, 2018, 379(10): 913-923.
- [13] Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as

- treatment for children with influenza virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2575-2582.
- [14] Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, *et al*. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: A randomized controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(8): 887-894.
- [15] 李国勤, 赵 静, 屠志涛, 等. 金花清感颗粒治疗流行性感风热犯肺证双盲随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1631-1635.
- [16] 马 融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2012.
- [17] 王 芳, 孙 宇, 朱汝南, 等. 流感病毒快速检测方法在儿童流感样病例病原诊断中的应用 [J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(4): 289-292.
- [18] 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.
- [19] 王 艺, 万朝敏. 中国0至5岁儿童病因不明的急性发热诊断处理指南(标准版) [J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(6): 449-457.
- [20] 徐田华, 胡思源, 晋 黎, 等. 《加拿大急性呼吸道疾病和流感量表》中文版本的修订与信度效度检验 [J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(1): 1-5.
- [21] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [22] 中医病证诊断疗效标准 [S]. 2012.
- [23] Uyeki T M, Bernstein H H, Bradley J S, *et al*. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(6): e1-e47.
- [24] Ohkusa Y, Sugawara T, Taniguchi K, *et al*. Inquiry into some gap among oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza [J]. *Drug Discov Ther*, 2018, 12(6): 381-383.
- [25] Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, *et al*. Severe abnormal behavior incidence after administration of neuraminidase inhibitors using the national database of medical claims [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(3): 177-181.