

小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童流行性感冒（热毒袭肺证）多中心随机对照临床研究

王雪峰¹, 王孟清², 庄玲玲³, 王海⁴, 彭玉⁵, 张葆青⁶, 吴秀清⁷, 李伟伟⁸, 张秀英¹, 沈红岩¹, 尹庆锋⁹, 张桂菊⁶, 陈竹⁶, 朱万青⁸, 陈词⁷, 穆婧雯¹⁰

1. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032
2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007
3. 吉林省中医药科学院第一临床医院, 吉林 长春 130022
4. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040
5. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550003
6. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014
7. 沈阳市儿童医院, 辽宁 沈阳 110032
8. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023
9. 江苏法迈生医学科技有限公司, 江苏 南京 210009
10. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

摘要: **目的** 评价小儿肺热咳喘颗粒治疗流行性感冒（热毒袭肺证）的疗效及其安全性。**方法** 采用分层区组随机、阳性药平行对照、多中心临床试验设计。随机将纳入的 240 例受试儿童分为治疗组 and 对照组。治疗组给予小儿肺热咳喘颗粒, 对照组给予磷酸奥司他韦颗粒。观察两组中医证候疗效, 临床痊愈时间, 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表 (Canadian acute respiratory illness and flu scale, CARIFS) 评分, 完全退热时间, 咳嗽、咯痰缓解时间, 咳嗽、咯痰疼痛数字评价量表 (NRS-11) 评分, 并发症、重症及危重症转化率及安全性指标。**结果** 共 240 例进入全分析数据集 (full analysis set, FAS), 两组各 120 例。治疗组中医证候疗效愈显率明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床痊愈时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。两组 CARIFS 症状维度、功能维度、对父母影响维度评分相比于治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组的 CARIFS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组完全退热时间、咳嗽缓解时间、咯痰缓解时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。两组咳嗽、咯痰 NRS-11 评分相比于治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组并发症、重症及危重症转化率组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组安全性指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 小儿肺热咳喘颗粒可有效缓解儿童流行性感冒（热毒袭肺证）的发热、咳嗽、咯痰症状, 缩短病程, 临床应用安全性好。

关键词: 小儿肺热咳喘颗粒; 儿童; 流行性感冒; 热毒袭肺证; 随机对照临床试验

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)02-0558-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.019

Xiaoer Feire Kechuan Granules in treatment of children with influenza (heat toxin attacking lung syndrome): A multicenter randomized controlled clinical study

WANG Xuefeng¹, WANG Mengqing², ZHUANG Lingling³, WANG Hai⁴, PENG Yu⁵, ZHANG Baoqing⁶, WU Xiuqing⁷, LI Weiwei⁸, ZHANG Xiuying¹, SHEN Hongyan¹, YIN Qingfeng⁹, ZHANG Guiju⁶, CHEN Zhu⁶, ZHU Wanqing⁸, CHEN Ci⁷, MU Jingwen¹⁰

1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China
2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China

收稿日期: 2024-10-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374521); 国家中医药管理局中医药干预儿童肺系病证研究项目 (2022-304); 国家中医药传承创新中心重点病种项目: 中医药防治小儿肺炎基础与临床研究 (2023-247); 王雪峰全国名老中医专家传承工作室建设项目 (2023-1)

作者简介: 王雪峰 (1957—), 女, 辽宁沈阳人, 主任医师, 教授, 博士, 博士生导师, 研究方向为中医药防治儿科疾病。

E-mail: lnzywxf@163.com

3. The First Clinical Hospital of Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130022, China
4. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
5. Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China
6. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China
7. Shenyang Children's Hospital, Shenyang 110032, China
8. First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China
9. Jiangsu Famaisheng Medical Technology Co., Ltd., Nanjing 210009, China
10. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xiaoer Feire Kechuan Granules (小儿肺热咳喘颗粒, XFK) in the treatment of influenza (heat toxin attacking lung syndrome). **Methods** Adopting a stratified block randomization, positive drug parallel control, and multicenter clinical trial design, 240 enrolled children were randomly divided into a treatment group and a control group. The treatment group was given XFK, while the control group was given oseltamivir phosphate granules. The efficacy of two groups of traditional Chinese medicine syndromes, clinical recovery time, Canadian Acute Respiratory Disease and Flu Scale (CARIFS) score, complete fever reduction time, cough and expectoration relief time, cough and sputum pain digital evaluation scale (NRS-11) score, complication, severe and critical illness conversion rate, and safety indicators were observed. **Results** A total of 240 cases were included in the full analysis set (FAS), with 120 cases in the experimental group and 120 cases in the control group. The effective rate of traditional Chinese medicine syndrome in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The clinical recovery time of the treatment group was shorter than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). The scores of the symptom dimension, functional dimension, and parental impact dimension of CARIFS of the two groups were significantly reduced compared to before treatment ($P < 0.05$), and the CARIFS scores of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The complete fever reduction time, cough relief time, expectoration relief time of the treatment group were shorter than the control group ($P < 0.05$). The NRS-11 scores for cough and sputum in both groups decreased significantly compared to before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of complications, severe illness, and critical illness conversion rate between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in safety indicators between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** XFK can effectively relieve the symptoms of fever, cough and expectoration of children with influenza (heat toxin attacking lung syndrome), shorten the course of disease, and has good safety in clinical application.

Key words: Xiaoer Feire Kechuan Granule; children; influenza; heat toxin attacking lung syndrome; randomized controlled clinical trial

流行性感冒简称流感,是由流感病毒引起的一种在全球范围内周期性暴发或流行的急性呼吸道传染病,同时儿童流感的感染率是成人的 1.5~3.0 倍,也是流感重症的高危人群^[1-3]。流感病毒感染后常以发热、咳嗽、咽痛、肌肉痛为主要症状,并发症主要是病毒性肺炎和继发细菌感染,部分重症患儿可形成塑型性支气管炎,导致肺部分或全部通气功能障碍出现急性呼吸困难或呼吸衰竭^[4]。流感患儿早期治疗可获得更好的临床效果,在轻症阶段给予中西医结合治疗对疾病预后具有重要意义,中医辨证为热毒袭肺证可选小儿肺热咳喘颗粒^[5]。小儿肺热咳喘颗粒临床广泛用于流感、毛细支气管炎、支气管炎、肺炎等小儿肺系疾病,具有清热解毒、宣肺止咳、化痰平喘之功^[6-9]。本研究旨在进一步评价小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿流感(热毒袭肺证)

的疗效及其安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

辽宁中医药大学附属医院作为本研究组长单位,与山东中医药大学附属医院、吉林省中医药科学院第一临床医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、广西中医药大学第一附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、贵州中医药大学第二附属医院、沈阳市儿童医院共 8 家医院共同合作完成,于 2023 年 9 月—2024 年 5 月招募患者。本研究通过辽宁中医药大学附属医院伦理委员会批准,批号 2022127FS(KT)-098-02。本研究已在中国临床试验注册中心注册,注册号为 ChiCTR2300076111。

1.1.1 诊断标准 (1) 西医诊断标准依据《流行性感冒诊疗方案(2020 年版)》^[1]制定:①有流行病学

史（发病前 7 d 内在无有效个人防护的情况下与疑似或确诊流感患者有密切接触，或属于流感样病例聚集发病者之一，或有明确传染他人的证据）；②以发热、头痛、肌痛和全身不适起病，体温可达 39~40 °C，常有咽喉痛、干咳；③排除其他引起流感样症状的疾病；④病原学检测结果阳性。（2）中医证候诊断标准依据《儿童流行性感冒中西医结合防治专家共识》^[10]热毒袭肺证制定。①主症：高热，咳嗽，痰黏、痰黄、咯痰不爽；②次症：口渴喜饮，咽痛，面赤唇红、汗出热不解；③舌脉：舌质红，苔黄或腻，脉滑数，或指纹紫滞。

1.1.2 纳入标准 ①符合流感诊断标准者；②符合中医辨证为热毒袭肺证者；③年龄 1~14 岁；④病程 ≤ 72 h；⑤同意按照试验方案的要求配合用药并接受评估；⑥征得受试儿童或者法定监护人的知情同意后自愿签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①近 1 周内使用过可能会影响试验疗效评价的药物；②全身使用类固醇或其他免疫抑制剂治疗的患者；③有肝病史者；④已经发现下呼吸道出现感染体征者；⑤有严重的肺外其他系统疾病；⑥明确对治疗组和对照组的药物或其制剂成分过敏，或过敏体质者；⑦近 1 个季度内参加过临床试验者；⑧研究者认为不应纳入的儿童。

1.1.4 终止标准 ①出现严重不良事件，过敏反应、并发症或其他影响试验观察的病证研究者判断应停止试验者；②试验过程中病情加重的病例；③受试者依从性差（药物服用率未达到 80%），或自动中途换药者；④因各种原因不能坚持治疗而中止试验者；⑤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；⑥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。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设计 本研究试验设计为分层区组随机、阳性药平行对照、多中心。应用 RStudio 软件，以 8 个多中心作为分层因素，按 1:1 的比例随机分组。以顺序编号，采用不透明、密闭的信封分配。对统计分析人员设盲。

1.2.2 治疗方法 治疗组患儿口服小儿肺热咳喘颗粒（每袋装 4 g，海南葫芦娃药业集团股份有限公司，国药准字 Z20033152，生产批号 230901），1~≤3 岁，4 g/次，每日 3 次；>3~≤7 岁，4 g/次，每日 4 次；>7~≤14 岁，8 g/次，每日 3 次。对照

组患儿口服磷酸奥司他韦颗粒（每袋 15 mg，宜昌东阳光长江药业有限公司，国药准字 H20080763，生产批号 6002308057）。体质量 < 15 kg，每次 30 mg；15 kg ≤ 体质量 ≤ 23 kg，每次 45 mg；23 kg < 体质量 ≤ 40 kg，每次 60 mg；体质量 > 40 kg，每次 75 mg；每日 2 次。两组疗程均为 5 d。

合并用药规定：治疗过程中研究者可根据受试者实际临床表现予对症处理。（1）发热：体温高于 38.5 °C，口服退热药（布洛芬类、对乙酰氨基酚类）。（2）合并细菌感染：血象符合细菌感染指征，静滴头孢类抗生素。试验过程中不得合并应用其他中成药、糖皮质激素、β 受体激动剂等影响试验评价的药物，不得使用推拿、针刺、拔罐、敷贴等外治疗法，如有使用，即视为自动退出本试验，但仍可继续观察并详细记录数据，注明使用何种外治疗法。

1.3 疗效评价标准

中医证候疗效分级量化标准参照《流行性感冒中药临床试验设计与评价技术指南》^[11]制定。主症、次症均按程度分为 4 级。主症（发热、咳嗽、咯痰）分别计 0、2、4、6 分；次症（面赤唇红、口渴、汗出、咽红肿痛）分别计 0、1、2、3 分；主症积分加次症积分为中医证候积分总和。中医证候疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[12]，分为临床痊愈、显效、有效、无效 4 级。痊愈：症状基本消失，中医证候积分下降率 ≥ 95%；显效：症状明显改善，70% ≤ 中医证候积分下降率 < 95%；有效：症状有所改善，30% ≤ 中医证候积分下降率 < 70%；无效：症状无改善或加重，中医证候积分下降率 < 30%。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

愈显率 = (痊愈例数 + 显效例数) / 总例数

1.4 检测指标

1.4.1 临床痊愈时间及加拿大急性呼吸道疾病和流感量表（Canadian acute respiratory illness and flu scale, CARIFS）评分 使用 CARIFS 评分^[13]，治疗后完全退热，且症状维度评分为 0 或 1，并持续 24 h 以上所需要的时间。治疗前及治疗后 7 d 每日评估 CARIFS 评分。

1.4.2 完全退热时间 完全退热时间为首次用药后腋温下降至 37.2 °C 及以下，且 24 h 不反弹所需要的时间，通过日志卡记录体温，首次服药后，每 6 h 测量腋温。

1.4.3 咳嗽、咯痰改善情况 ①症状缓解时间：为

首次用药后, 症状评为无或轻度, 且持续 24 h 以上所需要的时间, 每日记录; ②疼痛数字评价量表 (NRS-11) [14]: 作一刻度为 0~10 cm 的直线, 0~2 分为无症状或几乎可以忽略不计, 3~5 分为轻度症状, 6~8 分为中度症状, 8~10 分为重度症状。通过病例观察表及日志卡记录。

1.4.4 并发症、重症及危重症转化率 并发症指喉炎、中耳炎、支气管炎、肺炎, 重症及危重症的定义参考《儿童流感诊断与治疗专家共识 (2020 年版)》[2], 治疗终点评价该指标。

$$\text{转化率} = \text{并发症(或重症或危重症)例数} / \text{总例数}$$

1.5 安全性分析

安全性指标包括临床不良事件发生率; 生命体征; 血常规、尿常规、心电图和肝功能、肾功能等实验室检测。不良事件随时观察, 其他指标于基线、用药结束后访视检查。治疗前正常、治疗后异常者和治疗前异常、治疗后异常加重者, 应定期复查至随访终点。以不良反应事件发生率为主要安全性评价指标。

1.6 统计学方法

统计分析使用 SPSS Statistics 27.0 软件。定量数据正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验比较组间差异; 非正态分布用 $M (Q1 \sim Q3)$ 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验比较组间差异。定性数据描述用例数及百分比表示, 采用 χ^2 检验/Fisher 精确概率法比较组间差异。生存资料描述其中位生存时间, 采用 Log-Rank 检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。基线资料、有效性分析基于全分析数据集 (full analysis set, FAS), 数据集定义为随机入组后至少用药 1 次、并至少有 1 次访视记录的全部受试儿童。对主要疗效评价标准的缺失值, 采用最近 1 次观测

数据结转至试验最终结果的方法 (last observation carried forward, LOCF) [15]。符合方案数据集 (per protocol set, PPS) 定义为遵守试验方案、基线变量没有缺失值、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试儿童, 作为敏感性分析集。安全数据集 (safety set, SS) 定义为至少接受 1 次药物治疗, 且有安全性指标记录的实际数据, 退出病例不做数据结转, 作安全性分析。

2 结果

2.1 研究完成情况

共招募受试儿童 240 例, 治疗组和对照组分别 120 例。其中, 脱落 2 例 (治疗组 1 例、对照组 1 例)。脱落原因是因疗效不佳患者要求退出试验 (治疗组 0 例、对照组 1 例); 病情恶化而退出试验 (治疗组 1 例、对照组 0 例)。数据集如下: FAS 共 240 例 (治疗组 120 例, 对照组 120 例); PPS 共 238 例 (治疗组 119 例, 对照组 119 例), SS 共 240 例 (治疗组 120 例, 对照组 120 例)。

2.2 基线资料

对 FAS 数据集基线资料进行分析。治疗组 120 例, 男性 62 例 (51.67%), 女性 58 例 (48.33%); 平均年龄 (6.23 ± 2.87) 岁; 平均病程 (35.85 ± 21.27) h。对照组 120 例, 其中男性 59 例 (49.17%), 女性 61 例 (50.83%); 平均年龄 (6.32 ± 2.97) 岁; 平均病程 (31.54 ± 18.29) h。既往史、家族史、过敏史基线资料相比均无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.3 疗效评价

2.3.1 中医证候疗效 FAS 分析结果显示, 治疗组愈显率 76.7%, 对照组愈显率 64.2%, 两组比较差异有统计学意义 ($P = 0.034 < 0.05$), PPS 与 FAS 分析结论一致。见表 1。

表 1 两组中医证候疗效比较

Table 1 Comparison on therapeutic effects of traditional Chinese medicine syndrome between two groups

| 数据集 | 组别 | n/例 | 痊愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% | 愈显率/% |
|-----|----|-----|------|------|------|------|--------|-------|
| FAS | 对照 | 120 | 30 | 47 | 41 | 2 | 98.3 | 64.2 |
| | 治疗 | 120 | 43 | 49 | 25 | 3 | 97.5 | 76.7* |
| PPS | 对照 | 119 | 30 | 47 | 41 | 1 | 99.2 | 64.7 |
| | 治疗 | 119 | 43 | 49 | 25 | 2 | 98.3 | 77.3* |

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

2.3.2 临床痊愈时间 FAS 分析结果显示, 治疗组中位临床痊愈时间 4 (3~4) d, 对照组 4 (4~5) d。Log-Rank 检验结果显示, 两组间差异有统计学意义

($P = 0.016 < 0.05$), PPS 分析结论同 FAS。见表 2。

2.3.3 咳嗽、咯痰改善情况 FAS 分析结果显示, 治疗组咳嗽缓解时间 3 (1~4) d, 对照组 4 (2~5)

d, 经 Log-Rank 检验, 两组差异有统计学意义 ($P=0.033<0.05$), PPS 分析结论同 FAS, 见表 2。治疗 3、5 d 咳嗽缓解率比较, 治疗组均优于对照组, 且治疗 3 d 差异有统计学意义 ($P<0.05$), PPS 分析结论

同 FAS, 见表 3。治疗前, 两组咳嗽 NRS-11 评分无统计学差异 ($P>0.05$), 治疗后, 两组咳嗽 NRS-11 评分相比于治疗前均显著下降, 且治疗组显著低于对照组 ($P<0.05$), PPS 分析结论同 FAS, 见表 4。

表 2 两组临床痊愈时间、咳嗽缓解时间、咯痰缓解时间、完全退热时间比较

Table 2 Comparison on clinical recovery time, cough relief time, sputum relief time and complete fever reduction time between two groups

| 数据集 | 组别 | 临床痊愈时间/d | | 咳嗽缓解时间/d | | 咯痰缓解时间/d | | 完全退热时间/h | |
|-----|----|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | | n/例 (截尾) | 中位时间 [M (Q1~Q3)] |
| FAS | 对照 | 120 (11) | 4 (4~5) | 106 (15) | 4 (2~5) | 100 (12) | 3 (1~5) | 115 (11) | 56 (24~83) |
| | 治疗 | 120 (8) | 4 (3~4)* | 115 (8) | 3 (1~4)* | 99 (5) | 2 (1~4)* | 115 (1) | 55 (24~70)* |
| PPS | 对照 | 119 (11) | 4 (4~5) | 105 (14) | 4 (2~5) | 99 (12) | 3 (1~5) | 114 (10) | 56 (24~83) |
| | 治疗 | 119 (8) | 4 (3~4)* | 114 (7) | 3 (1~4)* | 98 (5) | 2 (1~3)* | 114 (0) | 55 (24~69)* |

截尾指疗程结束时未观察到完全退热、咳嗽缓解、咯痰缓解、临床痊愈例数, 未纳入统计分析; 与对照组比较: * $P<0.05$ 。

Tail truncation refers to the absence of complete fever reduction, cough relief, sputum relief, or clinical recovery observed at the end of the treatment course, which was not included in the statistical analysis; * $P<0.05$ vs control group.

表 3 两组患儿咳嗽、咯痰缓解率比较

Table 3 Comparison on remission rate of cough and expectoration between two groups

| 数据集 | 组别 | 时间 | 咳嗽缓解率/% | 咯痰缓解率/% |
|-----|----|--------|----------------|---------------|
| FAS | 对照 | 治疗 3 d | 45.3 (48/106) | 60.0 (60/100) |
| | | 治疗 5 d | 85.8 (91/106) | 87.0 (87/100) |
| | 治疗 | 治疗 3 d | 64.3 (74/115)* | 74.7 (74/99)* |
| | | 治疗 5 d | 93.0 (107/115) | 93.9 (93/99) |
| PPS | 对照 | 治疗 3 d | 45.7 (48/105) | 60.6 (60/99) |
| | | 治疗 5 d | 86.7 (91/105) | 87.9 (87/99) |
| | 治疗 | 治疗 3 d | 64.9 (74/114)* | 75.5 (74/98)* |
| | | 治疗 5 d | 93.9 (107/114) | 94.9 (93/98) |

与对照组相同治疗时间比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group in same treatment time.

表 4 两组咳嗽、咯痰 NRS-11 评分比较 [M (Q1~Q3)]

Table 4 Comparison on NRS-11 scores of cough and expectoration between two groups [M (Q1~Q3)]

| 数据集 | 组别 | n/例 | 咳嗽 NRS-11 评分 | | 咯痰 NRS-11 评分 | |
|-----|----|-----|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|
| | | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| FAS | 对照 | 120 | 6 (3~8) | 1 (0~2) [△] | 6 (3~6) | 0 (0~2) [△] |
| | 治疗 | 120 | 6 (3~8) | 1 (0~1) ^{△*} | 6 (3~6) | 0 (0~1) ^{△*} |
| PPS | 对照 | 119 | 6 (3~8) | 1 (0~2) [△] | 6 (3~6) | 0 (0~2) [△] |
| | 治疗 | 119 | 6 (3~8) | 1 (0~1) ^{△*} | 6 (3~6) | 0 (0~1) ^{△*} |

与同组治疗前比较: [△] $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P<0.05$ 。

[△] $P<0.05$ vs same group before treatment; * $P<0.05$ vs control group after treatment.

FAS 结果显示, 治疗组咯痰缓解时间 2 (1~4) d, 对照组 3 (1~5) d, 经 Log-Rank 检验, 两组差异有统计学意义 ($P=0.021<0.05$), PPS 分析结论同 FAS, 见表 2。治疗 3、5 d 咯痰缓解率比较, 治疗组均优于对照组, 且治疗 3 d 差异有统计学意义 ($P<0.05$), PPS 分析结论同 FAS, 见表 3。治疗前, 两组咯痰 NRS-11 评分无统计学差异 ($P>0.05$), 治疗后, 两组咯痰 NRS-11 评分相比于治疗前显著下降, 且治疗组显著低于对照组 ($P<0.05$); PPS 分析结论同 FAS, 见表 4。

2.3.4 完全退热时间 FAS 分析结果显示, 治疗组中位完全退热时间 55 (24~70) h, 对照组 56 (24~83) h, 经 Log-rank 检验, 两组差异有统计学意义 ($P=0.036<0.05$); PPS 分析结论同 FAS, 见表 1。

2.3.5 CARIFS 评分 FAS/PPS 结果显示, 治疗前两组 CARIFS 各个维度评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组 CARIFS 各个维度评分相比于治疗前明显下降, 均有统计学差异 ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组症状维度、功能维度、对父母影响维度评分明显低于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

2.3.6 并发症、重症及危重症转化率 14 例患者有并发症, 其中治疗组 9 例, 对照组 5 例, 其中心肌酶谱异常 2 例 (治疗组 2 例), 急性扁桃体炎 11 例 (治疗组 7 例, 对照组 4 例), 合并肺炎支原体感染 1

表5 两组 CARIFS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on CARIFS scores between two group ($\bar{x} \pm s$)

| 数据集 | 组别 | n/例 | 症状维度评分 | | 功能维度评分 | | 对父母影响维度评分 | |
|-----|----|-----|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| FAS | 对照 | 120 | 9.42±3.06 | 0.36±0.78 [△] | 5.59±0.98 | 0.81±1.37 [△] | 2.93±0.47 | 0.23±0.79 [△] |
| | 治疗 | 120 | 9.18±2.96 | 0.24±0.80 ^{△*} | 5.48±1.08 | 0.38±0.98 ^{△*} | 2.88±0.60 | 0.05±0.39 ^{△*} |
| PPS | 对照 | 119 | 9.37±3.03 | 0.36±0.78 [△] | 5.59±0.99 | 0.82±1.37 [△] | 2.92±0.47 | 0.23±0.79 [△] |
| | 治疗 | 119 | 9.20±2.95 | 0.24±0.80 ^{△*} | 5.48±1.08 | 0.40±0.98 ^{△*} | 2.87±0.60 | 0.05±0.39 ^{△*} |

与同组治疗前比较: [△] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[△] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment.

例(对照组1例),合并呼吸道合胞病毒感染1例(治疗组1例),用药后均治愈。两组并发症发生率组间比较无统计学意义($P > 0.05$),PPS分析结论同FAS。经(21±2)d随访,治疗组患有上呼吸道感染5例,支气管炎1例,支气管肺炎1例;对照组患有上呼吸道感染2例,支气管炎3例。两组随访患病率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),FAS与PPS分析一致。两组均无重症及危重症发生。

2.4 安全性分析

观察期结束后分析SS,两组均未发生严重不良事件。治疗组2例不良事件,对照组未发现不良事件。治疗组1例为口服药物后呕吐1次,急性荨麻疹1例,经研究者判断,为非药物导致的不良事件,经治后症状消失。两组不良事件、严重不良事件发生率比较,均无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

流感是人类面临的主要公共健康问题之一,在不同国家进行的以家庭和社区为基础的研究显示,儿童的流感发病率最高,随着年龄的增长而下降^[16-17]。近年来引起季节性流行的病毒主要是甲型流感中的H1N1、H3N2亚型及乙型流感中的Victoria系^[18]。1项对全球儿童流感相关呼吸道感染疾病负担的系统评价显示,流感病毒占急性下呼吸道感染病例的7%,占急性下呼吸道感染住院人数的5%,占5岁以下儿童急性下呼吸道感染死亡人数的4%^[19]。流感治疗原则为发病48h内尽早使用抗流感病毒药物,可显著降低流感重症和死亡的发生率,首选神经氨酸酶抑制剂如奥司他韦,通过抑制流感病毒神经氨酸酶、干扰子代病毒解聚和释放^[20]。随着神经氨酸酶抑制剂药物广泛应用,药物敏感性趋势降低,不断出现耐药株,凸显出中医药治疗流感的优势^[21-22]。中医理论中流感属于“时行感冒”,病因以时疫邪毒为主,常挟有时令

六淫之邪“合邪”为患,病机为邪袭卫表,肺失宣降^[10]。与普通感冒相比,时行感冒的特点为发病急、传变快、病情重。常见证型有风热犯卫证、湿遏卫气证、热毒袭肺证等,其中热毒袭肺证以“高热、咳嗽频繁、痰黄、舌红、苔黄”为辨证要点,治疗宜清热解毒、宣肺化痰^[23]。

小儿肺热咳喘颗粒是我国中医经典名作《伤寒论》中麻杏石甘汤的加减方,原方辛凉宣泄、清肺平喘,加知母、麦冬清热滋阴润肺,加金银花、连翘、黄芩、板蓝根、鱼腥草增清热解毒之功,全方泻热解毒、宣肺止咳。1项基础研究表明,小儿肺热咳喘颗粒能够显著降低发热家兔体温,延长小鼠咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数,具有显著的清热解毒、止咳平喘作用^[24]。前期体内抗病毒实验显示,小儿肺热咳喘颗粒可显著降低流感病毒感染小鼠肺指数,延长小鼠生存时间、降低死亡率,具有抗病毒作用^[25]。同时药理学研究证明,组方中黄芩主要活性成分黄芩苷可以使miR-146a下调,抑制流感病毒复制^[26],金银花、连翘抑制病毒活性、降低炎症因子释放^[27-29]。板蓝根可抑制病毒内吞、复制,抑制神经氨酸酶活性起到直接抗病毒作用,同时具有抗炎、免疫调节作用而起到间接抗病毒作用^[30],鱼腥草提取物抑制流感病毒复制^[31]。麻黄富含多种挥发油和黄酮类化合物,具有平喘、镇咳作用^[32];石膏中的微量元素可通过调节免疫系统,促进Ca²⁺的吸收以及影响前列腺素E₂的合成,抑制体温升高,针对热毒袭肺证高热、频咳起到协同作用^[33]。

本研究结果显示,FAS数据集治疗组中医证候疗效愈显率为76.7%,优于对照组64.2%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。FAS数据集临床痊愈中位时间治疗组为4(3~4)d,对照组为4(4~5)d,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组CARIFS症状维度、功能维度、对父母影响维度评

分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。在完全退热时间上, 治疗组中位时间 55 (24~70) h, 对照组 56 (24~83) h, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在咳嗽缓解时间、咯痰缓解时间方面, 治疗组中位时间短于对照组 ($P < 0.05$); 治疗第 3 天, 咳嗽缓解率、咯痰缓解率治疗组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组咳嗽、咯痰 NRS-11 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组下降更明显 ($P < 0.05$)。两组并发症、重症及危重症转化率组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组安全性指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

综上, 小儿肺热咳喘颗粒对流行性感冒热毒袭肺证具有较好的治疗效果, 可以改善高热、咳嗽、咯痰症状, 缩短流感病程, 安全性良好, 具有临床推广价值。但本研究具有一定局限性, 由于儿童用药依从性低, 中药模拟剂易于识别, 试验设计中未采用双盲双模拟的方法, 未来可开展双盲双模拟的试验设计验证小儿肺热咳喘颗粒的有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案 (2020 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(6): 401-405.
- [2] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识 (2020 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(17): 1281-1288.
- [3] 殷荣, 王婷, 陈正荣, 等. 2016—2019 年苏州大学附属儿童医院呼吸道感染住院患儿流感监测分析 (附 742 例报告) [J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(5): 359-363.
- [4] 张东伟, 卢根. 呼吸道病毒感染所致的儿童危重症诊治进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 111-116.
- [5] 王雪峰, 王力宁, 邓力, 等. 儿童流行性感冒中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2024, 16(2): 93-101.
- [6] 王琳, 丁忠莲, 刘东英. 小儿肺热咳喘颗粒治疗毛细支气管炎婴幼儿疗效分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(3): 89-91.
- [7] 李毓赞, 李阳, 王瑞杰, 等. 口服中成药治疗儿童支气管肺炎的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 176-195.
- [8] 康小娟. 小儿肺热咳喘颗粒联合硫酸沙丁胺醇对急性支气管炎患儿的应用效果研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(2): 80-82.
- [9] 冯林. 小儿肺热咳喘颗粒对流感患儿血清致炎因子、免疫球蛋白水平的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(11): 36-38.
- [10] 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. 儿童流行性感胃中西医结合防治专家共识 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(5): 369-374.
- [11] 中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会. 流行性感胃中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1817-1823.
- [12] 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: 29-31.
- [13] 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.
- [14] Castarlenas E, Sánchez-Rodríguez E, Vega R D, et al. Agreement between verbal and electronic versions of the numerical rating scale (NRS-11) when used to assess pain intensity in adolescents [J]. *Clin J Pain*, 2015, 31(3): 229-234.
- [15] 宋雅婷. 缺失数据处理方法及其在临床试验中的应用 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [16] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南 (2023—2024) [J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(1): 1-19.
- [17] Uyeki T M, Hui D S, Zambon M, et al. Influenza [J]. *Lancet*, 2022, 400(10353): 693-706.
- [18] Cao L, Lu Y, Xie C J, et al. Emerging triple-reassortant influenza C virus with household-associated infection during an influenza a (H3N2) outbreak, China, 2022 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): 2175593.
- [19] Wang X, Li Y, O'Brien K L, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: A systematic review and modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4): e497-e510.
- [20] 刘兴楼. 儿科抗病毒药物的合理使用 [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(6): 430-436.
- [21] 舒畅, 许军, 石鑫, 等. 2019—2020 年度黑龙江省流感监测结果及病原学特征分析 [J]. 国际病毒学杂志, 2021, 28(5): 369-373.
- [22] 崔薇, 孙炳欣, 李晨光, 等. 一株神经氨酸酶 H275Y 突变的甲型 H1N1 流感病毒全基因组序列特征分析 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 809-816.
- [23] 王爽. 儿童流感中医证候学特征及胆木浸膏糖浆治疗

- 流感样病例的疗效分析 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [24] 杜芬芬, 霍璇, 冯玥, 等. 小儿肺热咳喘颗粒清热解毒、止咳平喘作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1706-1710.
- [25] 李培湖, 刘全国, 吴育强. 小儿肺热咳喘颗粒抑菌抗病毒实验研究 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(4): 289-293.
- [26] Li R, Wang L X. Baicalin inhibits influenza virus A replication via activation of type I IFN signaling by reducing miR-146a [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5041-5049.
- [27] 路俊仙, 梁瑞雪, 林慧彬. 金银花抗流感病毒作用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(5): 77-81.
- [28] 郭健敏, 富力, 秦丽莉, 等. 连翘苷体内外抗病毒及解热作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(8): 1170-1175.
- [29] 段林建, 张清, 王农荣, 等. 连翘苷对甲型流感病毒核蛋白基因表达的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(18): 2082-2084.
- [30] 李咸慰, 宋沁洁, 杨新荣, 等. 板蓝根多糖抗病毒作用及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6227-6233.
- [31] 朱琳枫, 鲍欣欣, 姚辉, 等. 金银花和鱼腥草抑制甲型流感病毒体外复制研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 485-486.
- [32] 秦丽. 对中药麻黄的质量、成分、药理以及毒性方面的认识和体会 [J]. 海峡药学, 2018, 30(3): 13-15.
- [33] 皮雯敏, 韩娜娜, 袁枝花, 等. 基于“干法+湿法实验”和“配位化学”探讨石膏解热配伍规律及物质基础 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1471-1482.

[责任编辑 潘明佳]