

【临床评价】

小儿风热清合剂治疗小儿急性上呼吸道感染(风热感冒证)的多中心临床研究

周从笑¹, 王俊宏^{2*}, 陈竹³, 刘英⁴, 朱丽霞⁵, 罗桂平⁶, 冯自威⁷, 蔡建新⁸, 田维政⁹, 谭丽珍¹⁰, 全惜春¹¹, 黄晓利¹², 艾斯¹³, 赵小兵¹⁴, 冯焕琴¹⁵, 孙媛媛¹⁶, 李丽琦¹⁷

1. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100700
2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
3. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550003
4. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006
5. 钦州市中医院, 广西 钦州 535000
6. 东莞市中医院, 广东 东莞 523808
7. 漯河市中医院, 河南 漯河 462099
8. 武汉市中医院, 湖北 武汉 430010
9. 眉山市中医医院, 四川 眉山 620010
10. 柳州市中医医院, 广西 柳州 545001
11. 南阳市中医院, 河南 南阳 473002
12. 柳州市妇幼保健院, 广西 柳州 545000
13. 福建省人民医院, 福建 福州 350004
14. 枣庄市妇幼保健院, 山东 枣庄 277101
15. 昌吉回族自治州中医医院, 新疆 昌吉 831199
16. 中国中药协会药物研究评价技术中心, 北京 100700
17. 北京康派特医药科技开发有限公司, 北京 100700

摘要: **目的** 观察小儿风热清合剂治疗急性上呼吸道感染(风热感冒证)患儿的有效性及安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照、多中心临床试验设计, 纳入14个临床评价中心共240例患儿, 利用区组随机法分为试验组120例和阳性药物对照组120例, 试验组给予小儿风热清合剂及小儿宝泰康颗粒模拟剂, 对照组给予小儿宝泰康颗粒及小儿风热清合剂模拟剂, 疗程均为5 d, 用药满72 h后临床痊愈者, 随时停药, 按完成病例处理。采用全分析数据集(FAS)、符合方案数据集(PPS)与安全数据集(SS)分析, 评价两组患儿主要症状(发热、鼻塞、流涕、咽红肿痛、咳嗽)的消失时间、完全退热时间、即时退热时间、中医证候积分及单项症状积分变化情况, 并进行安全性评价。**结果** FAS分析显示: 试验组中位主要症状消失时间为67.50 h、对照组为69.00 h, 中位完全退热时间两组均为46.00 h; 中位即时退热时间两组均为4.00 h; 用药5 d后, 试验组有效率为99.12%、对照组有效率为95.69%, 上述4个指标两组比较差异无统计学意义; 治疗3 d, 试验组患儿鼻塞及咽红肿痛的临床痊愈率高于对照组($P<0.05$), 两组患儿不良事件发生比较差异无统计学意义; 试验期间均未见不良反应发生。**结论** 小儿风热清合剂治疗急性上呼吸道感染疗效较好, 在改善鼻咽部症状方面优于小儿宝泰康颗粒, 且安全性好。

关键词: 小儿急性上呼吸道感染; 小儿风热清合剂; 随机对照试验; 双盲双模拟; 多中心临床研究

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)12-2450-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.017

收稿日期: 2020-06-25

基金项目: 国家卫计委药政司“中药儿童用药相关政策建议”课题示范项目(zyxhekk014)

第一作者: 周从笑(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗小儿肺系、心肝系疾病。Tel: (010)84013158

E-mail: 20180931349@bucm.edu.cn

*通信作者: 王俊宏, 主任医师, 研究方向为中医儿科。E-mail: jhwang3158@126.com

Multicenter clinical trial of Xiaer Fengqing Mixture in treatment of acute upper respiratory tract infection (anemopyretic cold) in children

ZHOU Congxiao¹, WANG Junhong², CHEN Zhu³, LIU Ying⁴, ZHU Lixia⁵, LUO Guiping⁶, FENG Ziwei⁷, CAI Jianxin⁸, TIAN Weizheng⁹, TAN Lizhen¹⁰, QUAN Xichun¹¹, HUANG Xiaoli¹², AI Si¹³, ZHAO Xiaobing¹⁴, FENG Huanqin¹⁵, SUN Yuanyuan¹⁶, LI Liqi¹⁷

1. First Clinical Medicine College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
3. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550003, China
4. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China
5. Qinzhou Chinese Medicine Hospital, Qinzhou 535000, China
6. Dongguan Chinese Medicine Hospital, Dongguan 523808, China
7. Luohe Chinese Medicine Hospital, Luohe 462099, China
8. Wuhan Chinese Medicine Hospital, Wuhan 430010, China
9. Meishan Chinese Medicine Hospital, Meishan 620010, China
10. Liuzhou Chinese Medicine Hospital, Liuzhou 545001, China
11. Nanyang Chinese Medicine Hospital, Nanyang 473002, China
12. Maternal and Child Health Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545000, China
13. Fujian Provincial People's Hospital, Fujian 350004, China
14. Maternal and Child Health Hospital of Zaozhuang, Zaozhuang 277101, China
15. Changji Hui Autonomous Prefecture Traditional Chinese Medicine Hospital, Changji 831199, China
16. Medical Research and Assessment Center, China Association of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China
17. Beijing Kangpaite Pharmaceutical Technology Development Co.,Ltd, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the curative effect and safety of Xiaer Fengqing Mixture in treating Acute Upper Respiratory Infection (anemopyretic cold) in Children. **Methods** A multicenter randomized, double-blind, double-dummy, positive drug parallel control clinical trial was designed. A total of 240 children in 14 centers were divided into the test group of 120 cases and the positive control group of 120 cases with randomized-block method. The test group was given Xiaer Fengqing Mixture and Xiaer Baotai kang Granules simulant; while the control group was given Xiaer Baotai kang Granules and Xiaer Fengqing Mixture simulant. The course in both groups was 5 days. Patients clinically cured can stop medication after treating for 72 h, which was processed as the completed case. Using full analysis set (FAS), per-protocol set (PPS) and safety set (SS) analysis, the two groups of children were evaluated for the disappearance time of the main symptoms (fever, nasal congestion, runny nose, pharyngeal swelling and pain, cough), complete antipyretic time, immediate antipyretic time, Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome score and individual symptom score changes, and safety evaluation. **Results** In FAS, the median disappearance time of the main symptoms was 67.50 h in the test group, and 69.00 h in the control group. The median time for complete antipyretic time were 46.00 h in both groups. The median immediate antipyretic time was four hour in both groups. After 5 days of treatment, the effective rate of the test group was 99.12%, and the effective rate of the control group was 95.69%. There was no statistically significant difference between the two groups in the above four indicators ($P > 0.05$). After three days of treatment, the clinical recovery rate of nasal congestion and pharyngeal swelling and pain in the test group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse events between the two groups of children; there was no side effect during the experiment. **Conclusion** Xiaer Fengqing Mixture has a good effect in treating acute upper respiratory tract infection, and is better than Xiaer Baotai kang Granules in improving nasopharyngeal symptoms, and has good safety.

Key words: acute upper respiratory tract infection in children; Xiaer Fengqing Mixture; randomized controlled trial; double-blind double-dummy; multicenter clinical trial

小儿急性上呼吸道感染是儿科临床常见病,临床主要特征为发热、烦躁不安、鼻塞、流涕、喷嚏、咳

嗽、头痛、全身不适等,其中病毒感染占该病的90%以上^[1]。目前普通感冒的治疗以对症治疗为主,常

用药物包括减充血剂、抗组胺药、解热镇痛药、镇咳药、祛痰药^[2]。有文献分析显示每日超过1 g的维生素C治疗并不能缩短病程或减轻感冒症状^[3]。而使用锌治疗感冒的荟萃分析结果显示各研究差异性较大,且在近期的研究中尚无证据证明其有明显受益^[4]。另外1项抗组胺药物Meta分析显示,单一疗法并不能改善儿童或成人上呼吸道感染的临床症状^[5]。西医治疗急性上呼吸道感染多为联合用药治疗,抗组胺药、减充血剂和止痛药3药联合使用在成年人和较大年龄儿童作用一般^[4]。国内化学药治疗儿童急性上呼吸道感染多用抗生素联合布洛芬或对乙酰氨基酚治疗,我国儿童急性上呼吸道感染抗生素合并使用率高达90.6%^[6],远高于世界卫生组织标准。虽然近年来对抗生素的认识有所加强,但仍存在不合理联合用药现象^[6]。

中药在治疗急性上呼吸道感染方面具有独特疗效,有效性及安全性高的中成药可以更好地适应临床需求,满足家长的期望,降低抗生素的使用率^[7]。小儿风热清合剂是儿科常用药,为“辛凉平剂”银翘散化裁,由金银花、连翘、薄荷、牛蒡子、柴胡、荆芥穗、防风、石膏、黄芩、栀子、芦根、淡竹叶、板蓝根、赤芍、桔梗、杏仁、枳壳、僵蚕、神曲、甘草组成。该药1995年上市,前期临床试验显示其具有抗菌、抗病毒及免疫调节的作用^[8],临床实践中疗效稳定。作为国家卫生计生委药政司“中药儿童用药相关政策建议”课题示范项目之一,为评价小儿风热清合剂治疗小儿急性上呼吸道感染(风热感冒证)的有效性、安全性,开展了随机、双盲、阳性药平行对照多中心临床研究。

1 试验设计与临床资料

1.1 试验设计

本试验为随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心、非劣设计临床研究,试验药物为小儿风热清合剂,阳性对照药物为小儿宝泰康颗粒。试验设计方案及相关材料均通过北京中医药大学东直门医院伦理委员会审查(伦理批号:ECPJ-BDY-2016-81-02),并在中国临床试验注册中心进行注册(ChiCTR1800014531)。

1.2 一般资料

收集14个临床研究中心2018年3月—2019年6月门诊收治的患儿共240例。试验后因用药后无相关疗效及安全性数据剔除9例而3个分析集均未纳入,1例因误纳未进入全分析数据集(FAS)和符合方案数据集(PPS),最终FAS共230例,其中试验组

114例、对照组116例;PPS共216例,其中试验组105例、对照组111例。安全数据集(SS)共231例,其中试验组115例、对照组116例。其中北京中医药大学东直门医院4例、贵州中医药大学第二附属医院32例、江西中医药大学附属医院4例、钦州市中医医院12例、东莞市中医院4例、漯河市中医院36例、武汉市中医院24例、眉山市中医院24例、柳州市中医医院8例、南阳市中医院36例、柳州妇幼保健院8例、福建中医药大学附属人民医院4例、枣庄市妇幼保健院28例、昌吉回族自治州中医医院16例。

FAS分析试验组114例患儿中男性63例、女性51例,平均年龄 (5.64 ± 3.00) 岁、平均病程 (20.39 ± 10.33) h。对照组116例患儿中男性69例、女性47例,平均年龄 (5.46 ± 3.09) 岁,平均病程 (21.43 ± 9.66) h。两组患儿基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,FAS、PPS分析结论一致。

1.3 随机及盲法

采用分层区组随机化方法,按中心进行分层,选取合适段长,按1:1比例分为试验组、阳性药对照组,借助SAS统计软件PROC PLAN过程语句,给定种子数,分别产生240例受试者所接受处理的随机安排,即列出流水号为001~240所对应的治疗分配(即整体随机编码表)。药物分两级设盲:一级设盲以组1、组2表示,二级设盲再分别指定组1、组2归属为试验组或阳性药对照组。由与本次临床试验无关人员完成药品编盲及应急信件的工作。盲底一式两份分别存放于临床试验负责单位和申办者处。分装好的试验用药按随机分层的中心编号,与相应的药品编号的应急信件一起送往各个试验中心,治疗过程中若出现严重不良反应则进行揭盲,并立即进行相应处理。试验结束后锁定数据并分二级揭盲。

1.4 样本量

假定小儿风热清合剂与小儿宝泰康颗粒的疗效相同,根据文献资料查询,主要症状消失时间标准差为1.4 d,非劣效界值为0.5 d,在 $\alpha = 0.05$,80%的把握度情况下,按试验组和对照组1:1的比例,计算得到的总样本量为195例。因此本次临床试验总样本量设定为240例(考虑20%脱落率),最终试验组和对照组各120例。

1.5 诊断标准

1.5.1 西医诊断标准 参考《儿科学》第8版^[1]制定。(1)症状:①局部症状:鼻塞、流涕、喷嚏、干咳、咽部不适和咽痛等,多于3~4 d内自然痊愈。②全

身症状:发热、烦躁不安、头痛、全身不适、乏力等。婴幼儿起病急,以全身症状为主,常有消化道症状,局部症状较轻。多有发热,体温可高达 $39\sim 40^{\circ}\text{C}$,热程在2~3 d至1周,起病1~2 d内可因发热引起惊厥。(2)体征:体格检查可见咽部充血、扁桃体肿大。有时可见下颌和颈淋巴结肿大。肺部听诊一般正常。肠道病毒感染者可见不同形态的皮疹。(3)实验室检查:①病毒感染者外周白细胞计数正常或偏低,中性粒细胞减少,淋巴细胞计数相对增高。病毒分离和血清学检查可明确病原。②细菌感染外周血白细胞可增高,中性粒细胞增高,在使用抗菌药物前行咽拭子培养可发现致病菌。C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)有助于鉴别细菌感染。

1.5.2 中医诊断标准 参考中华中医药学会《中医儿科学常见病诊疗指南》(2012年)^[9]中风热感冒证制定。主症:①发热;②鼻塞;③流浊涕;④咽红肿痛;⑤咳嗽。次症:①恶风;②喷嚏;③痰稠色白或黄;④头痛;⑤口渴;⑥脘腹胀满;⑦不思饮食;⑧小便黄赤。舌脉指纹:舌质红,苔薄黄或垢腻,脉浮数或滑数,指纹浮紫(针对3岁以下患儿)。具备主症3项(发热必备)+次症3项,参考舌脉指纹,即可辨证。

1.6 纳入标准

(1)符合小儿急性上呼吸道感染西医诊断标准;(2)符合中医风热感冒证辨证标准;(3)年龄在1~12岁(≤ 12 岁);(4)病程在48 h及以内,入组前24 h最高腋下体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$;(5)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。

1.7 排除标准

(1)支气管炎、毛细支气管炎、肺炎等下呼吸道感染患儿;(2)血白细胞(WBC)总数 >1.2 倍参考值上限(ULN)、中性粒细胞绝对值(N) $>ULN$ 或CRP >1.5 ULN,考虑细菌感染患儿;(3)入组前48 h内曾规范使用治疗本病中、西药物者;(4)有癫痫或发热惊厥病史患儿、反复呼吸道感染患儿;(5)重度营养不良、佝偻病患儿,或合并其他心血管、脑、肝、肾及造血系统等严重全身性疾病患儿;(6)精神病患儿;(7)对试验用药过敏的患儿;(8)近3个月内参加其他药物临床试验者;(9)根据研究者判断,不适宜加入此临床试验者。

1.8 退出标准

(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,患儿发生或确诊为其他疾病,如EB病毒感染、支原体感染等,影响疗效和安全性判断者;(3)试验过程中,病情加重,发展为支气管炎、肺炎,应停止用药,采取有效措施,该患儿完成各项实验室检查,退出试验,按照治疗无效病例处理;(4)受试者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$),或自动中途换药;(5)各种原因的中途破盲病例;(6)入组后发现严重违反纳入或排除标准者;(7)受试者自动退出。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组:口服小儿风热清合剂(邯郸制药股份有限公司产品,国药准字Z19990012,60 mL/瓶,生产批号201702403、201803501);小儿宝泰康颗粒模拟剂(邯郸制药股份有限公司生产,主要成分为糊精、蔗糖和食用色素,规格4 g/袋,生产批号2017BKT01、2018BTK01)。

对照组:口服小儿宝泰康颗粒(云南白药集团股份有限公司产品,国药准字Z10920008,规格4 g/袋,生产批号ZDC1602、ZDC1801);小儿风热清合剂模拟剂(邯郸制药股份有限公司生产,主要成分为纯净水、食用色素和蔗糖,规格60 mL/瓶,生产批号201702404、201803502)。

小儿风热清合剂及其模拟剂用量:1~3岁(含3岁),5 mL/次;3~6岁(含6岁),10 mL/次;6~12岁(含12岁),15 mL/次;均4次/d口服。小儿宝泰康颗粒及其模拟剂用量:温开水冲服,1~3岁(含3岁),1袋/次;3~12岁(含12岁),2袋/次;均3次/d。

两组患儿在治疗过程中,若体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,可加用对乙酰氨基酚口服混悬液(上海强生制药有限公司生产,规格100 mL/瓶,生产批号160831165)

2.2 疗程

疗程5 d,用药满72 h后临床痊愈者可随时停药,按完成病例处理。

2.3 观察指标及评价标准

2.3.1 主要疗效指标 主要症状(发热、鼻塞、流浊涕、咽红肿痛、咳嗽)的消失时间。其中发热达到“完全退热”,其他主要症状达到“基本消失”,即主要症状评分为0或2分且保持24 h及以上。

2.3.2 次要疗效指标 (1)完全退热时间:即首次服药后体温(腋温) $<37.3^{\circ}\text{C}$ 且保持至少24 h无反复所需的时间。(2)即时退热时间:首次用药后6 h及以内体温下降 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 或体温 $<37.3^{\circ}\text{C}$ 所需要的时间。(3)中医证候积分变化:参照《小儿急性上呼

呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》^[10]。有效:中医证候积分下降率 $\geq 50\%$;无效:中医证候积分下降率 $< 50\%$ 。(4)单项症状积分变化情况:分为4个等级,临床痊愈(症状消失,积分降至0分)、显效(症状明显改善,积分降低2个等级,但不为0)、有效(症状有所改善,积分降低1个等级,但不为0)、无效(症状无改善或加重,积分未减少或有所增加)。

疗效指数(n)=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分

2.3.3 安全性指标 临床不良反应发生率;生命体征包括呼吸、心率、血压、体温;辅助检查包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能和心电图。

2.4 统计学方法

疗效评价采用FAS和PPS,安全性分析采用SS,记录脱落病例的脱落原因,缺失数据处理用LOCF方法。采用SAS 9.3软件进行统计分析,假设

检验均使用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

定量数据使用例数、均数、标准差、最小值、中位数、最大值、下四分位数(Q1)、上四分位数(Q3)做描述性统计分析。组间比较采用 t 检验或Wilcoxon秩和检验;定性数据以各种类的例数及其所占的百分比做描述性统计分析。计数资料各处理组组间的比较,用 χ^2 检验、Fisher精确概率法;等级资料各组间或组内治疗前后比较分析采用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。不良事件发生例数、不良反应发生例数及发生率,采用 χ^2 检验/Fisher检验进行组间比较。

3 结果

3.1 主要症状消失时间

两组主要症状消失时间比较差异无统计学意义,见表1(删失例数为未观察到结局的,采用多因素分析纳入统计)。

表1 两组主要症状消除时间比较(FAS和PPS)

Table 1 Comparison of main symptoms elimination time between two groups (FAS and PPS)

组别	FAS		PPS	
	例数(删失)	主要症状消失时间/h	例数(删失)	主要症状消失时间/h
对照	116(25)	69.00(55.00,96.00)	111(23)	69.00(55.00,96.00)
试验	114(15)	67.50(45.00,86.00)	105(13)	67.00(45.00,82.00)

非劣效检验,经COX回归分析,试验组相对于阳性药对照组的结果(FAS)为4.26(-2.32~10.83),非劣效界值 $\delta=-0.5 \times 24$ h,以12为非劣标准,试验组非劣于对照组成立,PPS与FAS分析结论一致,见表2。

表2 FAS和PPS数据集主要症状消除时间非劣检验

Table 2 Non-inferior test of main symptoms elimination time between FAS and PPS

项目	差值/h	95%置信区间	
		下限/h	上限/h
FAS	4.2582	-2.318 8	10.835 2
PPS	4.6399	-1.986 6	11.266 4

3.2 完全退热时间

两组中位完全退热时间均为46.00 h,组间比较差异无统计学意义,两组疗效相同,PPS和FAS结果一致,见表3。

3.3 即时退热时间

两组中位即时退热时间均为4.00 h,组间比较差异无统计学意义,两组疗效相同,PPS和FAS结果一致,见表4。

表3 两组完全退热时间比较(FAS和PPS)

Table 3 Comparison of complete fever reduction time between two groups (FAS and PPS)

组别	FAS		PPS	
	例数(删失)	完全退热时间/h	例数(删失)	完全退热时间/h
对照	116(1)	46.00(24.21, 54.00)	111(0)	46.00(26.00, 56.00)
试验	114(3)	46.00(29.00, 61.00)	105(1)	46.00(29.00, 61.00)

表4 两组即时退热时间比较(FAS和PPS)

Table 4 Comparison of immediate antipyretic time between two groups (FAS and PPS)

组别	FAS		PPS	
	例数(删失)	即时退热时间/h	例数(删失)	即时退热时间/h
对照	116(48)	4.00(2.00)	111(47)	4.00(2.00)
试验	114(47)	4.00(2.00)	105(41)	4.00(2.00)

3.4 中医证候积分变化

如表5所示,两组组内中医证候积分基线和用药5 d后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),中医

表5 两组中医证候积分变化比较(FAS和PPS)

Table 5 Comparison of TCM syndrome score changes between two groups (FAS and PPS)

访视点	FAS			PPS		
	试验组	对照组	Z值	试验组	对照组	Z值
基线	16.06±4.32	16.04±4.00	-0.0626	16.32±4.36	16.12±4.02	0.2840
用药5 d	1.68±2.46	1.69±2.40	-0.3699	1.52±2.39	1.57±2.29	-0.5715
基线-用药5 d	14.42±4.62*	14.35±4.45*	-0.2902	14.80±4.43*	14.55±4.34*	-0.0371

与同组治疗前比较: * $P < 0.000 1$ * $P < 0.000 1$ vs same group before treatment

证候积分变化值组间比较差异无统计学意义,两组均可有效改善患儿的中医临床症状,且两组作用疗效相当,PPS和FAS结果一致。

用药5 d后试验组有效率为99.12%(FAS);对照组有效率为95.69%,两组比较差异无统计学意义。

3.5 单项症状积分变化

用药第5天两组间比较中医单项症状疗效差异均无统计学意义,FAS与PPS结果一致。用药3 d,鼻塞、咽红肿痛两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其他单项症状差异均无统计学意义。其中鼻塞临床痊愈率试验组55.95%,对照组39.18%;总有效率试验组64.29%,对照组44.33%;咽红肿痛临床痊愈率试验组57.94%,对照组39.05%;总有效率试验组70.09%,对照组47.62%。

3.6 安全性分析

试验期间共8例受试者发生不良事件8例次,其中试验组5例受试者发生不良事件5例次(支气管炎2例次、皮疹1例次、皮肤擦伤1例次、尿红细胞阳性1例次),发生率为4.35%;对照组3例受试者发生不良事件3例次(咽炎1例次、热性惊厥1例次、白细胞升高1例次),发生率为2.59%。两组受试者不良事件发生比较差异无统计学意义。对照组发生严重不良事件1例次,为热性惊厥,停药进行纠正治疗后症状消失,与试验药物关系的判定为可能无关。试验期间,两组均无不良反应发生。

4 讨论

急性上呼吸道感染一年四季均可发生,各个年龄段均可发病,属于儿科常见病,临床上针对急性上呼吸道感染研究较多。本病虽然属于自限性疾病,但儿童患者如果治疗不当容易向下呼吸道进展。目前针对中药治疗儿童急性上呼吸道感染,尽管各地开展了一些临床研究^[1],但是仍有较多的西医医生存在疑问。2013年发表的文献显示感冒使用安慰剂的疾病持续时间平均为7.5 d,该研究纳入

的平均病程为42.29 h^[12]。2010年Barrett等^[13]发表的论文显示纳入病程为24 h内的受试者,中位疾病持续时间不用药开放组为6.66 d,安慰剂盲法组为6.38 d。本次临床研究显示小儿风热清合剂治疗小儿急性上呼吸道感染的主要症状消失中位时间为67.50 h,可作为急性上呼吸道感染对症治疗的药物。

小儿宝泰康颗粒为2019年国家医保甲类品种,与小儿风热清合剂功能主治相同,且临床应用较多,经过方案讨论后选择此药作为对照药,属于“同类、公认对照药”。小儿宝泰康颗粒由连翘、地黄、滇柴胡、玄参、桑叶、浙贝母、蒲公英、南板蓝根、滇紫草、桔梗、莱菔子、甘草组成,具有解表清热,化痰止咳的作用,临床上广泛用于小儿风热感冒证。既往临床研究显示其具有退热较快,改善临床症状疗效可靠的特点^[14-17]。

本课题以小儿宝泰康颗粒为对照药,观察小儿风热清合剂治疗急性上呼吸道感染(风热感冒证)的有效性和安全性,对比两者治疗前后的主要和次要疗效指标差异,并进行安全性评价。结果显示小儿风热清合剂在改善急性上呼吸道感染总体情况方面和小儿宝泰康颗粒相当,考虑与疾病的自限性和两方中有功效相似的药物相关。但小儿风热清合剂中加入牛蒡子、薄荷、荆芥穗、防风等清上焦之品,增强利咽通窍之效,试验结果也显示其对鼻塞和咽红肿痛改善明显,更适合鼻咽部症状明显的患儿。方中亦加用理气消食及降气化痰之品,兼顾小儿感冒常并见夹滞证和夹痰证的情况,可缓解患儿咳嗽、不思饮食、脘腹胀满的症状。同时小儿风热清合剂安全性较好,药液浓缩程度高,服用剂量小,口感好,有利于保证患儿用药依从性,为临床工作者提供更多的选择。

本研究尚存在一定局限性,如限于目前临床试验的技术要求和操作难度,未设计安慰剂对照,无法评价药物的绝对有效性,同时对照药物为同类中

药,未能与西医常规治疗方法进行对比,此外也应进一步开展基础实验探究药物作用机制,为药物的临床应用提供更加充分的研究支持。

参考文献

- [1] 王卫平,毛萌,李廷玉.儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015.
- [2] 陆权,安淑华,艾涛,等.中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年)[J].中国实用儿科杂志,2013,28(9): 680-686.
- [3] Audera C, Patulny R V, Sander B H, et al. Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomised controlled trial [J]. Med J Aust, 2001, 175: 359-362.
- [4] Simasek S, Blandino D A. Treatment of the common cold [J]. Am Fam Phys, 2007, 75(4): 443-590.
- [5] Sutter A I, Lemiengre M, Campbell H, et al. Antihistamines for the common cold [J]. Cochrane Database Syst Rev, DOI: 10.1002/14651858.CD009345.pub2.
- [6] 王雅丽,李月灵,张倩倩,等.呼吸道感染患儿抗菌药物应用情况调查[J].中华医院感染学杂志,2018,28(21): 3345-3348.
- [7] Cook R, Davidson P, White A. Clinicians prescribe antibiotics for childhood respiratory tract infection based on assessment, rather than parental expectation [J]. BMJ Clin Res, 2020, 368: 16768.
- [8] 王艳荣,王险峰,陈军,等.小儿风热清口服液辅助治疗儿童手足口病30例[J].医药导报,2011,30(8): 1037-1038.
- [9] 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: 1.
- [10] 马融,胡思源,丁樱,等.小儿急性上呼吸道感染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(1): 8-16.
- [11] 胡思源,李新民,魏小维,等.馥感啉口服液治疗小儿急性上呼吸道感染上市后再评价[J].中草药,2017,48(9): 1829-1833.
- [12] Picon P D, Costa M B, Da V P R, et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13:556.
- [13] Barrett B, Brown R, Rakel D, et al. Echinacea for treating the common cold: a randomized trial [J]. Ann Int Med, 2010, 153(12): 769-777.
- [14] 常太芳,程栋.小儿宝泰康颗粒联合头孢呋辛酯治疗小儿上呼吸道感染的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(3): 746-749.
- [15] 陈棉.小儿宝泰康颗粒辅助治疗小儿急性上呼吸道感染64例临床观察[J].中医儿科杂志,2017,13(5): 50-53.
- [16] 尹蔚萍,何平,夏杰.小儿宝泰康颗粒治疗风热感冒61例临床研究[J].云南中医中药杂志,2008,29(12): 35.
- [17] 郑海燕.48例小儿宝泰康颗粒治疗急性上呼吸道感染的临床疗效[J].吉林医学,2015,36(1): 92-93.