

doi:10.11816/cn.ni.2018-181286



• 论 著 •

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

小儿豉翘清热颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染 的疗效及安全性研究

王亚军¹, 吴力群², 徐勇胜³, 蔡栩栩⁴, 韩波⁵, 安淑华⁶, 曹玲¹

(1.首都儿科研究所附属儿童医院呼吸科, 北京 100020; 2.北京中医药大学附属东方医院儿科, 北京 100078;
3.天津市儿童医院呼吸科, 天津 300074; 4.中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004; 5.山东省
儿童医院急诊科, 山东 济南 250021; 6.河北省儿童医院呼吸科, 河北 石家庄 050030)

摘要:目的 观察小儿豉翘清热颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效及安全性。方法 采用随机、双盲双模拟、阳性平行对照、多中心临床研究方法,将 2016 年 9 月—2017 年 9 月就诊的小儿急性上呼吸道感染患儿 300 例作为研究对象,分为试验组(157 例)和对照组(143 例),对照组给予小儿氨酚黄那敏颗粒治疗,试验组给予小儿豉翘清热颗粒治疗,每日 3 次,疗程均为 3d。比较两组患儿的临床治疗效果、完全退热率、退热起效率及中医症候积分,比较两组不良事件及不良反应发生率。结果 全分析集(FAS)分析人群:试验组治疗有效率为 83.44% 高于对照组的 64.34%,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组患儿用药 72h 完全退热率为 67.52% 高于对照组的 44.26%,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组治疗 3d 中医症候积分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);安全性数据集(SS)分析人群:实验过程中无 1 例出现严重不良事件,试验组 5 例出现不良反应,对照组 1 例出现不良反应,两组比较差异无统计学意义。结论 小儿豉翘清热颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染可缩短病程,具有较高的临床疗效和安全性。

关键词: 小儿急性上呼吸道感染; 小儿豉翘清热颗粒; 疗效; 安全性

中图分类号: R56 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2018)14-2181-04

Efficacy and safety of Child Chiqiao Qingre Granules in treatment of children with acute upper respiratory tract infections

WANG Ya-jun*, WU Li-qun, XU Yong-sheng, CAI Xu-xu, HAN Bo, AN Shu-hua, CAO Ling
(* Capital Institute of Pediatrics Affiliated Children's Hospital, Beijing 100020, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To observe the efficacy and safety of Child Chiqiao Qingre Granules in treatment of children with acute upper respiratory tract infections. **METHODS** A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center clinical trial was carried out for 300 children with acute upper respiratory tract infection who were treated from Sep 2016 to Sep 2017, the enrolled children were divided into the experimental group with 157 cases and the control group with 143 cases. The control group was treated with pediatric paracetamol, artificial cow-bezoar and chlorphenamine maleate granules, while the experimental group was given Child Chiqiao Qingre Granules, 3 times a day, days for one course. The clinical curative effect, rate of complete abatement of fever, effective rate of abatement of fever and TCM symptom score were observed and compared between the two groups of children, and the adverse events and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **RESULTS** The full analysis set (FAS) analysis showed that the effective rate of treatment of the experimental group was 83.44%, significantly higher than 64.34% of the control group ($P < 0.05$). The rate of complete abatement of fever of the experimental group was 67.52% after the drug therapy for 72 hours, significantly higher than 48.25% of the control group ($P < 0.05$). The TCM symptom score of the experimental group was significantly higher than that of the control group after the treatment for 3 days ($P < 0.05$). The safety set (SS) analysis showed that there was no

收稿日期: 2018-03-11; 修回日期: 2018-05-20

通信作者: 曹玲, E-mail: caoling9919@163.com

case of severe adverse event during the experiment, 5 cases had adverse reactions in the experimental group, 1 in the control group, and there was no significant difference. **CONCLUSION** Child Chiqiao Qingre Granules may shorten the disease course of the children with acute upper respiratory tract infection and achieve high clinical efficacy and safety.

Key words: Child with acute upper respiratory tract infection; Child Chiqiao Qingre Granules; Efficacy; Safety

小儿急性上呼吸道感染(简称小儿上感)是由各种病原菌引起的上呼吸道感染,以病毒感染最为常见,常累及邻近器官和淋巴结。流行病学调查显示,5岁以下儿童是小儿上感的高发人群,学龄期儿童发病率和每年发病次数逐渐减少;在病情严重程度,婴幼儿发生小儿上感时病情更加严重,部分可伴随出现高热惊厥^[1]。目前,临床尚无治疗小儿上感的特效药物,多以退热、止咳等对症治疗为主,但病程较长。中医学认为,小儿上感属于“感冒”的范畴,多为风热型症候,与小儿脏腑娇嫩、脾常不足等有关,小儿鼓翘清热颗粒具有疏风解表、清热导滞等功效,常用于治疗小儿风热感冒挟滞症^[2]。本研究通过严格的前瞻性随机、双盲双模拟、阳性平行对照、多中心临床研究方法,系统观察小儿鼓翘清热颗粒治疗小儿上感的效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究病例来源于2016年9月—2017年9月在首都儿研所(1)盛京医院。(2)北京中医药大学东方医院。(3)河北省儿童医院。(4)山东省立医院。(5)天津市儿童医院。就诊的上感患儿300例,随机分为试验组(157例)和对照组(143例)。纳入患者及家属均知情同意并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 随机分组及双盲设计方法 采用分层区组随机化方法,运用SAS6.12统计软件的PROCPLAN程序步骤产生随机数及相应的药物、病例分配方案,依照顺序编制每位受试者的药物编号、标签、包装。随机号采用不透光信封密封由专人管理,对受试者、研究者、统计分析人员实施盲法。每一位受试者均配备一个对应的应急信函,封边和信纸上的受试者顺序号、药品编号经确定与药物包装的标签一致。信纸内注明实验名称、受试者顺序号、所属组别、用药情况,需紧急破盲时将应急信封交由医院研究者保存备用。统计专家及项目负责人盲态录入实验数据,确定无误后揭盲。

1.3 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:(1)参照《儿科学》^[3]中有关小儿上感的诊断标准进行诊断,临床症状、血常规、胸片等相关辅助检查确诊。(2)

年龄1~6岁。(3)发热时间<24h。(4)患儿监护人知情同意。排除标准:(1)合并自身免疫疾病、血液病、肝肾功能障碍等严重疾病。(2)合并肺部感染、哮喘、风疹、化脓性扁桃体炎、支气管炎等患儿。(3)年龄<1岁或>6岁。(4)入组前接受急性上感相关治疗。(5)对本研究所用药物过敏的患儿,或正在参与其他临床实验。脱落标准:(1)患儿因出现过敏反应或其他严重不良事件,医生判断应停止实验。(2)症状加重,为保护受试者,让其退出实验,接受其他药物治疗。(3)实验过程中出现并发症、合并症或其他生理变化,影响疗效变化。(4)患儿家属实验期间中途换药或添加其他药物喂服受试患儿。(5)无论何种原因患儿监护人主动要求终止实验。

1.4 治疗方法 两组患儿按照急性上感的常规措施进行治疗,嘱咐患儿家长保持室内空气通畅,多喝水,让患儿注意休息,根据临床症状给予针对性治疗,合并发热、咳嗽患儿给予物理降温、化痰、解热药物等对症治疗,必要时给予补液,合并细菌感染患儿给予合理抗菌药物治疗。对照组在常规治疗基础上给予小儿氨酚黄那敏颗粒(华润三九药业有限公司),1~3岁3g/次,4~6岁6g/次,1日3次,温开水冲服。试验组在常规治疗基础上给予小儿鼓翘清热颗粒(济川药业集团有限公司),1~3岁2g/次、4~6岁3g/次,1日3次,温开水冲服;两组疗程均为3d。

1.5 疗效判断 1个疗程结束后,参照《中医新药临床研究指导原则(试行)》^[4]拟定,对主要症状、次要症状及临床体征按照其轻重分级进行计分,主要症状包括发热、腕腹胀痛,根据严重程度计0、3、6、9分,次要症状为咽部红肿计0、1、2分,临床体征包括咳嗽、面色、恶风寒,分别计0、1分。疗效标准:痊愈:主症状积分为0分,总积分治疗后较治疗前降低 $\geq 90\%$;显效:主症状积分、总积分治疗后较治疗前下降 $\geq 60\%$ 、 $< 90\%$;有效:主症状积分、总积分治疗后较治疗前下降 $\geq 30\%$ 、 $< 60\%$;无效:主症状积分、总积分治疗后较治疗前下降 $< 30\%$ 。有效率=(痊愈例数+显效例数)/总人数 $\times 100\%$ 。

1.6 观察指标 (1)记录两组患儿用药1h、12h、24h、36h、48h、72h完全退热率,完全退热标准:体温

≤37.2℃且 24h 不反弹所需要的时间；(2)记录两组患儿用药 1h、2h、3h、4h、5h、6h 退热起效率比较。退热起效：首次给药后降温 0.5℃或降至 37.2℃且 4 小时不再反弹所需要的时间；(3)比较两组患儿总症状积分变化；(4)记录两组患儿实验期间不良反应发生情况。

1.7 统计分析 全分析集(FAS)：按照意向性分析(ITT)原则确定的数据集，包括所有随机化入组、使用过实验用品并至少有 1 次疗效评价的病例；符合方案数据集(PPS)：是 FAS 总体的子集合，所有符合试验方案、依从性好、试验期间未用禁止用药、完成 CRF 的病例；安全性数据集(SS)：使用过试验品并至少有 1 次安全性评价记录的病例。采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析，计数资料用率表示，采用 χ^2 检验、等级比较或 Fisher 精确概率法，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。对主要疗效评价指标的缺失值，采用最近 1 次观察数据结转至实验最终结果的方法(LOCF 法)，以 FAS 进行疗效评价，以 SS 进行安全性评价。

2 结果

2.1 临床资料 试验组中，男 84 例，女 73 例，平均年龄(2.78±1.71)岁，病程(24.00±20.00)h，最高体温(38.65±0.63)℃；对照组中，男 72 例，女 71 例，平均年龄(2.96±1.63)岁，病程(24.00±17.50)h，最高体温(38.71±0.57)℃。两组患儿性别、年龄、病程、最高体温比较，差异无统计学意义。

2.2 疗效分析(FAS) 试验组治疗有效率为 83.44% 高于对照组的 64.34%，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of children

治疗疗效	试验组(n=157)		对照组(n=143)		Z 值	P 值
	例数	%	例数	%		
痊愈	88	56.05	65	45.45	16.491	<0.001
显效	43	27.39	27	18.89		
有效	17	10.83	41	28.67		
无效	9	5.73	10	6.99		

2.3 完全退热率(FAS) 两组患儿用药 1h、12h、24h、36h、48h 完全退热率比较差异无统计学意义，试验组患儿用药 72h 完全退热率为 67.52% 高于对照组的 41.26%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿完全退热率比较

Table 2 Comparison of the rate of complete abatement of fever between the two groups of children

时间(h)	试验组(n=157)		对照组(n=143)		χ^2 值	P 值
	例数	退热率(%)	例数	退热率(%)		
1	2	1.27	2	1.40	0.168	0.682
12	13	8.28	10	6.99	0.175	0.676
24	18	11.46	14	9.79	0.200	0.654
36	27	17.20	20	13.99	0.584	0.445
48	41	26.11	35	24.48	0.106	0.744
72	106	67.52	59	41.26	11.426	<0.001

2.4 退热起效率(FAS) 两组患儿用药 1h、2h、3h、4h、5h 退热起效率比较差异无统计学意义，试验组患儿用药 6h 退热起效率为 80.25% 高于对照组的 67.13%，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患儿退热起效率比较

Table 3 Comparison of the effective rate of abatement of fever between the two groups of children

时间(h)	试验组(n=157)		对照组(n=143)		χ^2 值	P 值
	例数	起效率(%)	例数	起效率(%)		
1	46	29.30	54	37.76	2.414	0.120
2	92	58.60	87	60.84	0.156	0.693
3	109	69.43	108	75.52	1.390	0.238
4	114	72.61	105	73.43	0.025	0.874
5	122	77.71	104	72.73	0.999	0.318
6	126	80.25	96	67.13	6.697	0.010

2.5 中医症候积分(FAS) 两组患儿治疗前中医症候积分比较差异无统计学意义，治疗后均较治疗前下降，差异有统计学意义($P < 0.05$)；两组患儿治疗 1d、2d 中医症候积分组间比较差异无统计学意义，试验组治疗 3d 中医症候积分低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后中医症候积分比较

Table 4 Comparison of the TCM symptom score between the two groups of children before and after the treatment

时 间	试验组(n=157)	对照组(n=143)	t 值	P 值
治疗前	11.28±2.30	11.02±2.14	1.011	0.313
治疗 1d	8.16±2.14	7.89±2.29	1.056	0.292
治疗 2d	4.14±1.90	4.43±2.15	1.240	0.216
治疗 3d	1.85±0.42	2.32±0.53	8.549	<0.001

注：F 组间=0.132， $P=0.717$ ；F 时间=1399.148， $P < 0.001$ ；F 交互=5.876， $P=0.036$

2.6 安全性分析(SS) 在治疗过程中，无 1 例出现严重不良事件。试验组 5 例出现不良反应，对照组 1 例出现不良反应，两组比较差异无统计学意义。

两组治疗后均未见白细胞计数、血红蛋白异常,其中试验组 1 例出现中性粒细胞异常,1 例血小板计数异常,对照组出现 3 例中性粒细胞异常,1 例红细胞异常,1 例血小板计数异常,但均与药物无关。

3 讨论

上感是儿科常见病,以病毒感染较为常见,目前临床尚无治疗本病的特效药物,多以对症治疗为主,虽然可缓解临床症状,但不能缩短病程^[5]。急性上感属于中医古籍中"感冒" "伤风"的范畴,以风热型症候较为常见,外感风寒、邪犯胃表,肺失宣发肃降,另小儿脏腑娇弱,寒温不能自调,易感外邪,引起胃表及上焦肺系症状,临床常表现为发热、咳嗽咳痰、流涕等^[6]。有中医学者将感冒辨证分为风寒、风热、半表半里、表里通病之证,其中风热证应治以疏风清热、辛凉解表、宣肺化痰^[7]。

小儿鼓翘清热颗粒由连翘、淡豆豉、薄荷、荆芥、栀子(炒)、大黄、青蒿、赤芍、槟榔、厚朴、黄芩、半夏、柴胡、甘草组成,方中连翘清热解毒、散结消肿,淡豆豉解表除烦、解毒,薄荷发热解汗,荆芥祛风解表,栀子泻火除烦、清热利湿、凉血解毒,大黄、青蒿可攻积滞、清湿热、解毒,赤芍清热凉血、散瘀止痛,槟榔消积、行气、利水,厚朴燥湿消痰、下气除满,黄芩清热燥湿、泻火解毒,半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,柴胡和解表里、疏肝解郁、升阳举陷、退热截疟,甘草补脾益气,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛,调和诸药之功效。方中连翘配伍淡豆豉、薄荷、荆芥,既可疏风清热,又可清热解郁,一宣一散,可提高解表作用。诸药共奏疏风解表、清热导滞的效果^[8]。现代药理学研究表明,连翘乙醇提取物具有广谱抗菌作用,抑制金黄色葡萄球菌及呼吸道合胞病毒、腺病毒等病毒活性^[9];淡豆豉中的有效成分大豆异黄酮具有抗炎作用,果聚糖具有免疫调节作用,可减轻发热症状;薄荷中含多种有效成分,体外实验结果证实,薄荷多糖可有清除氧自由基、抑制呼吸道合胞病毒活性的作用^[10]。荆芥、厚朴、半夏、柴胡的抗炎作用显著^[11-12],黄芩的主要成分为黄酮类化合物,具有抑制病毒复制、保护宿主细胞的作用。

前期 II、III 期临床实验显示小儿鼓翘清热颗粒治疗小儿上感的效果优于利巴韦林^[13]。本研究发现试验组治疗 3d 有效率高于对照组,完全退热率高于对照组,试验组治疗 6h 后退热起效率高于对照

组,治疗 3d 后中医症候积分高于对照组,说明小儿鼓翘清热颗粒治疗小儿上感有利于缓解临床症状,缩短病程,提高临床疗效。实验过程中,试验组 5 例出现腹泻,其中 4 例可能或一定与药物有关,对照组仅 1 例出现大便稀,腹痛,与药物无关,结果说明小儿鼓翘清热颗粒会引起轻度腹泻,但不经处理可自行好转,不会影响临床治疗,安全性较高。

参考文献

- [1] Vandepitte W P, Ponthong R, Srisarang S. Treatment outcomes of the uncomplicated upper respiratory tract infection and acute diarrhea in preschool children comparing those with and without antibiotic prescription[J]. J Med Assoc Thai, 2015,98(10):974-984.
- [2] 袁斌,邹建东,汪受传,等.小儿鼓翘清热颗粒治疗儿童感冒风热夹滞证 260 例多中心随机对照临床研究[J]. 中医杂志, 2017,58(3):225-228.
- [3] 桂永浩,薛辛东.儿科学.第 3 版[M].人民卫生出版社,2015:210-211.
- [4] 郑筱萸.中医新药临床研究指导原则(试行)[M].中国医药科技出版社,2002:58-60.
- [5] 王峥,张利娟,董丽群.不同剂量柴黄颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染风热证退热效果观察[J].中国实用儿科杂志,2012,27(7):533-536.
- [6] Ocan M, Aono M, Bukirwa C, et al. Medicine use practices in management of symptoms of acute upper respiratory tract infections in children (≤ 12 years) in Kampala city, Uganda [J]. BMC Public Health,2017,17(1):732.
- [7] 戎萍,马融,刘全慧,等.中成药治疗小儿急性上呼吸道感染研究述评[J].中国中药杂志,2017,42(8):1455-1466.
- [8] 徐旭,黄梦,陈忠波.小儿病毒性上呼吸道感染采用小儿鼓翘清热颗粒治疗疗效观察[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1330-1332.
- [9] Sun Y, Hou Z, Liu Z, et al. Ionic liquid-based ultrasonic-assisted extraction of forsythosides from the leaf of forsythia suspensa (Thunb.) vahl and subsequent separation and purification by high-speed counter-current chromatography[J]. J Chromatogr Sci,2016,54(8):1445-1452.
- [10] 陈晨,刘兆国,汪思亮,等.薄荷醇及其受体 TRPM8 与肿瘤关系研究进展[J].中国药理学通报,2015,31(3):312-314.
- [11] Shih HC, Kuo PC, Wu SJ, et al. Anti-inflammatory neolignans from the roots of *Magnolia officinalis*[J]. Bioorg Med Chem,2016,24(7):1439-1445.
- [12] 赖珍珍,张凌,李莹,等."半夏反草乌"减弱抗炎效应及其减效机制[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):84-87.
- [13] 袁丹,谢辉辉,汪受传,等.小儿鼓翘清热颗粒治疗急性上呼吸道感染临床疗效的 Meta 分析[J].中华中医药杂志,2016,31(1):89-92.