

清肺口服液治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎 166例多中心单盲对照临床观察

袁 斌¹ 任现志¹ 孙轶秋¹ 邹建东¹ 赵长江¹
刘光陵² 陈吉庆³ 赵德育⁴ 徐 玲⁵

(1. 南京中医药大学附属医院儿科, 江苏省南京市汉中路155号, 210029; 2. 中国人民解放军南京军区南京总医院;
3. 江苏省人民医院; 4. 江苏省南京市儿童医院; 5. 江苏省盐城市中医院)

[摘 要] **目的** 观察清肺口服液治疗小儿呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎痰热闭肺证的有效性和安全性。**方法** 选取5个中心332例RSV肺炎痰热闭肺证患儿,进行随机平行对照临床研究,试验组166例口服清肺口服液,加用不含抗病毒药物液体静脉滴注,对照组166例静脉滴注利巴韦林加口服清肺口服液安慰剂。观察两组患儿治疗前后主症、次症积分的变化、两组临床疗效及安全性,应用SAS^{9.13}进行统计分析。**结果** 治疗后两组患儿主症积分、次症积分、总积分对比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。试验组痊愈率80.00%,显效率19.38%,对照组痊愈率41.14%,显效率41.14%,试验组综合疗效优于对照组($P < 0.05$)。试验组未见不良反应。**结论** 清肺口服液应用于小儿RSV肺炎痰热闭肺证具有较好的临床疗效且安全性良好。**[关键词]** 清肺口服液;小儿呼吸道合胞病毒性肺炎;痰热闭肺证;疗效;安全性

Multi-centered, Single-blind, Random Controlled Clinical Study on Qingfei Oral Liquid for 166 Children Cases with Respiratory Syncytial Virus Pneumonia

YUAN Bin, REN Xianzhi, SUN Yiqiu, et al.

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect and safety of Qingfei Oral Liquid (Liquid for clearing lung) on children's respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia of TCM syndrome of phlegm-heat in the lung. **Methods** The 332 cases that met the criterion of phlegm-heat syndrome of children's RSV pneumonia selected from 5 centers were divided randomly into experiment group (166 cases) and control group (166 cases). The former was given Qingfei Oral Liquid and placebo by intravenous drip; the latter was given ribavirin intravenously plus placebo by oral taking. Single-blind parallel comparative study was conducted to observe the clinical effect and safety and the data was analyzed with SAS^{9.13} for statistical study. **Results** After treatment, the comparison of scores of dominant symptoms, secondary symptoms and total scores showed a significant difference ($P < 0.01$). The curative rate of experiment group was 80.00% and the effective rate 19.38%; while the curative rate of control group was 41.14% and the effective rate 41.14%. The comprehensive therapeutic effect of experiment group was much better than that of the control group. No adverse reaction was found in the experiment group in safety evaluation. **Conclusion** Qingfei Oral Liquid is effective and safe in treating the syndrome of phlegm-heat in the lung of children's RSV pneumonia.

Key Words Qingfei Oral Liquid (Liquid for clearing lung); Children's respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia; Syndrome of phlegm-heat in the lung; Therapeutic effect; Safety

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)属黏病毒科肺炎病毒属,是婴幼儿和低龄儿童急性下呼吸道感染的常见病原。调查显示,1岁以内婴儿RSV的感染率为50%~68%,婴幼儿第一次接触RSV引起98%的感染,2岁时所有儿童至少感染过1次,半数已感染过2次^[1]。RSV感染能引起支气管炎、急性上呼吸道感染、毛细支气管炎等疾病。其中,小儿RSV肺炎最为严重,本病起病急,病势凶险,某些体质较弱患儿可发生心力衰竭等危重情况,严重者可导致患儿死亡。现代医学对本病尚缺乏理想有效的治疗措施,中医药在本病的诊疗方面有明显优势。我们课题组

通过多中心随机对照临床试验,对清肺口服液治疗小儿RSV肺炎痰热闭肺证进行临床疗效及安全性观察。现报告如下。

1 资料

1.1 诊断标准

西医诊断参照中华人民共和国卫生部《小儿四病防治方案·小儿肺炎防治方案》^[2]、《诸福棠实用儿科学》^[3]制订。

中医诊断及辨证标准按照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[4]中肺炎喘嗽痰热闭肺证证候分类标准制订。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准者;年龄3个月~6岁;病程在

48h 以内;住院患者;患儿法定监护人知情同意受试。

1.3 排除标准(包括不适应症或剔除标准)

①合并有心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病、渗出性胸膜炎等合并症者。②合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者。③根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者。④正在参加其他药物的临床试验者。

1.4 一般资料

收集在南京中医药大学附属医院、江苏省人民医院、南京军区南京总医院、南京市儿童医院、盐城市中医院就诊符合纳入标准的患儿332例,其中试验组166例,对照组166例。试验组男性112例,女性54例;年龄3个月~6岁,平均(2.48±1.67)岁;病程3~46h,平均(28.37±1.83)h;体重4.30~30.00kg,平均(12.86±4.55)kg;身高55.00~115.00cm,平均(81.47±14.59)cm。对照组男性111例,女性55例;年龄3.2个月~5.8岁,平均(2.23±1.22)岁;病程3.5~47h,平均(28.41±2.07)h;体重5.20~38.70kg,平均(12.56±4.66)kg,身高56.00~123.00cm,平均(80.89±14.17)cm。两组患儿年龄、身高、体重等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组患儿口服清肺口服液(南京中医药大学附属医院院内制剂,批准文号:宁卫制1997第330号)。药物组成:炙麻黄4g,杏仁10g,生石膏24g,葶苈子6g,桑白皮10g,紫花前胡10g,制僵蚕6g,丹参6g,虎杖12g,拳参12g。上方按《中华人民共和国药典·一部》中口服液制剂要求,经蒸馏收取、煎煮浓缩、乙醇浸泡回收等工艺,每剂制成口服液100ml。由江苏省中医院药剂科提供。3~12个月每次10ml,1~3岁每次15ml,3~6岁每次20ml,每日3次;加用不含抗病毒抗菌药物的澄清静滴液静脉滴注,每日1次。对照组采用三氮唑核苷[利巴韦林,华北制药有限公司产品(国药准字H19993221),批号051202]静脉滴注,每日10mg/kg,每日1次;加用不含药物成分的口服液安慰剂(南京中医药大学附属医院药剂科生产),主要成分为蔗糖,规格和外观与清肺口服液相同,服法同清肺口服液。治疗期间除上述治疗外,不使用其他抗病毒、抗菌药物,必要时作对症处理,如高热者临时使用解热药等。10天为1个疗程,所有患儿均观察1个疗程。

2.2 观察指标和方法

观察每组患儿发热、咳嗽、痰鸣、气喘、肺部听诊、食欲、呕吐等主次症状体征并评分记录。观察两组临床

疗效。治疗前后每例患儿均作肝、肾功能及心电图检查,同时行血、尿、粪常规监测。

随机方法及盲法设计:由南京中医药大学附属医院建立计算机随机密码表,根据随机分配表和单盲法原则进行分配,实施患者盲研究者知晓。

2.3 疗效标准

参照国家中医药管理局1994年发布的《中医病证诊断疗效标准·中医儿科病证诊断疗效标准》^[4]内肺炎喘嗽的疗效评定标准和中华人民共和国卫生部《中医新药临床研究的指导原则》^[5]评价。痊愈:症状、体征基本消失,主症积分减少 $\geq 90\%$;显效:症状、体征大多消失,主症积分减少 $\geq 67\%$ 而 $< 90\%$;有效:症状、体征减轻,主症积分减少 $\geq 33\%$ 而 $< 67\%$;无效:症状、体征无明显变化或加重,主症积分减少 $< 33\%$ 。

2.4 统计学方法

应用SAS9.13统计学软件进行统计学处理。计数资料采用卡方检验、Fisher精确概率法、Wilcoxon秩和检验。计量资料符合正态分布用 t 检验,不符合正态分布用Wilcoxon秩和检验、Wilcoxon符号秩和检验。假设检验根据统计计划中不同的假设使用单侧或双侧检验。

3 结果

3.1 两组患儿主症、次症积分减少及总积分变化比较

表1示,两组治疗后主症积分、次症积分及总积分较之治疗前明显减少($P<0.01$);两组治疗后主症积分减少、次症积分减少及总积分减少比较,差异有统计学意义($P<0.01$),试验组优于对照组。

表1 两组患儿治疗前后主症、次症积分减少及总积分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	主症积分	次症积分	总积分
试验组	治疗前	166	14.99±3.06	18.90±4.07	33.89±6.97
	治疗后	166	0.30±0.95*△	0.30±0.95*△	0.60±1.90*△
对照组	治疗前	166	14.96±2.77	19.08±3.30	34.05±5.90
	治疗后	166	1.94±2.49*	2.11±3.00*	4.05±5.45*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$

3.2 两组患儿临床疗效比较

表2示,两组患儿临床疗效、痊愈率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	160	128(80.00)	31(19.38)	1(0.62)	0	160(100)
对照组	158	65(41.14)	65(41.14)	26(16.46)	2(1.26)	156(98.74)

注:因治疗后X线胸片改善情况参与最后的疗效评价,该部分患儿缺失X线胸片报告,定义为缺失病例,其中试验组6例,对照组8例。

3.3 安全性评价

两组患儿血常规、尿常规、大便常规、肝、肾功能等理化定量指标变化比较,未观察到试验药物任何不良反应,证明清肺口服液安全性良好。

4 讨论

呼吸道合胞病毒肺炎为儿科常见多发病,占住院患儿的半数以上,美国儿科学会(AAP)曾提出“也许可以考虑”使用利巴韦林治疗RSV感染高危人群的建议,并认为在伴有肺支气管发育不良小于2岁的婴幼儿、目前正在给氧或6个月内接受过给氧、小于32周的早产儿等人群中,RSV流行季节可考虑给予RSV免疫球蛋白免疫预防^[6]。上述药物因疗效不确切、价格昂贵、血清制品的安全性等负面影响,致临床使用受限。在儿科医疗工作中,由于特异性病毒检测尚未普遍应用,临床治疗小儿肺炎多经验性使用抗生素,但抗生素的盲目应用不但对病情及时恢复无益,反可能加剧细菌耐药,给后续临床工作带来困难,也给患儿家长及整个社会的医疗资源带来沉重的负担。

中医古籍对本病虽无确切的病名记载,但对其证候特点及诊疗方法做出了很多有积极意义的论述。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》记载:“汗出而喘,无大热者,可与麻黄杏仁甘草石膏汤主之。”^[7]据文献报道,小儿病毒性肺炎以痰热闭肺证最为多见,约占75%^[8],我们认为本证因小儿肺常不足,易为邪气所感,风温之邪入里化热,灼津炼液成痰,痰热互结,壅于气道,痰随气逆,致身热气喘、咳嗽多痰诸症出现。南京中医药大学附属医院儿科在麻杏石甘汤基础上,经制剂改良,形成清肺口服液。方中麻黄、杏仁、桑白皮共用以宣肃肺气,上下畅通则邪有出路;肺气调畅咳喘自平。石膏、虎杖、拳参共奏清热解毒之功,里热得清,邪毒消散。紫花前胡、葶苈子、僵蚕化痰泄浊,肺为贮痰之器,痰邪祛则气道通。虎杖、丹参两药相配,活血通络,血行则气行。全方通过宣肃肺气、清热解毒、化痰泄浊、活血通络,契合肺炎喘嗽痰热闭肺证的病机。我们前期的研究表明,清肺口服液的抗病毒作用与其能诱生干扰素有关,对机体的免疫功能有一定的作用^[9]。血清药理学实验也证实,清肺口服液含药血清可明显减低RSV感染后Hep-2细胞病变程度,抑制RSV病毒,对细胞有保护作用,表明清肺口服液含药血清对RSV有治疗作用^[10]。

本临床研究通过对5中心332例呼吸道合胞病毒肺炎痰热闭肺证患儿进行随机对照临床试验,发现两组治疗后主症积分、次症积分、总积分对比,差异有统计学意义($P < 0.01$);疗效评定方面,试验组综合疗效显

著优于对照组。安全性评价方面,试验组未见不良反应。证实清肺口服液为治疗小儿RSV肺炎痰热闭肺证的安全有效的药物,值得临床推广。

虽然目前中医药治疗呼吸道合胞病毒肺炎取得了一定进展,但客观规范的诊疗路径尚未形成,大样本、标准化、设计严格的临床研究有待完备,小儿RSV肺炎其他证型、各证型间的转化关系以及肺炎恢复期的规范诊疗尚需要深入探讨,拟在此基础上进行进一步研究。

参考文献

- [1]杨占秋,余宏.临床病毒学[M].北京:中国医药科技出版社,2000:200-201.
- [2]中华人民共和国卫生部.小儿肺炎防治方案[J].中华儿科杂志,1987,25(1):47.
- [3]胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1197-1199.
- [4]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:782.
- [5]郑筱萸主编.中药新药临床指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:259-262.
- [6]金奇.医学分子病毒学[M].北京:科学出版社,2001:478-479.
- [7]湖北中医学院.伤寒论[M].北京:人民卫生出版社,1978:44.
- [8]汪受传,韩新民,任现志,等.小儿病毒性肺炎480例中医证候学研究[J].南京中医药大学学报,2007,23(1):14-19.
- [9]任现志,李江全,汪受传.清肺口服液在小鼠体内诱生干扰素的研究[J].中药药理与临床,2000,16(1):31-32.
- [10]汪受传,王霖,陈超,等.清肺口服液含药血清对呼吸道合胞病毒抑制作用的实验研究[J].南京中医药大学学报,2008,24(1):25-27.

(收稿日期:2008-06-27;修回日期:2008-09-10)

[编辑:叶晨]

北京医海林音像书店医学光盘销售信息

国家中医药管理局启动中国中医药现代远程继续教育系列项目。首期推出中医药经典著作《内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《温病学》四大经典及四大基础课《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》系列VCD光盘。《内经》(77课时)、《伤寒论》(70课时)、《金匱要略》(80课时)、《温病学》(72课时),特价:2300元/套。《中医基础理论》(75课时)、《中医诊断学》(75课时)、《中药学》(79课时)、《方剂学》(83课时),特价:2300元/套。

以上音像制品免费邮购。欲购者汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志社,收款人:北京医海林音像书店,邮编:100700,购买地址:北京东直门内南小街16号中国中医科学院,大白楼1楼135房间(周六、日休息),联系人:张伟平,电话:(010)64035632,传真:(010)64050201,请在汇款附言处写明所购名称、数量。