

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.06.010

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

胡思源¹, 李新民¹, 耿福能^{2*}, 沈咏梅², 冀晓华³, 冯自威⁴
何文⁵, 郑广力⁶, 吴玥⁷, 邵荣昌⁸, 杜永刚⁹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193; 2. 成都高新好医生第一医院; 3. 中国中医科学院西苑医院; 4. 漯河市中医院; 5. 西安医学院第二附属医院; 6. 长春市儿童医院; 7. 哈尔滨市中医医院; 8. 鄂州市中心医院; 9. 长治市人民医院)

摘要 目的 评价抗感颗粒治疗小儿流行性感冒的疗效及安全性。方法 采用随机、双盲双模拟、平行对照、多中心临床试验方法, 将 240 例患儿分为治疗组和对照组各 120 例, 治疗组口服抗感颗粒及利巴韦林颗粒模拟剂, 对照组口服抗感颗粒模拟剂及利巴韦林颗粒, 两组疗程均为 7 天, 疗程中临床痊愈者, 随时停药, 按完成病例处理。观察两组患儿完全退热时间、临床痊愈时间、主要症状(发热、头痛、鼻塞、流涕、咽痛)的曲线下面积(AUC)以及中医证候疗效与安全性, 同时采用全分析集分析(FAS)与符合方案分析集分析(PDS)。结果 完全退热时间 FAS 治疗组中位时间为 32.00 h, 对照组为 72.00 h ($P < 0.01$)。临床痊愈时间 FAS 治疗组中位时间为 56.00 h, 对照组为 80.00 h, PPS 与 FAS 结果相近, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组患儿发热、咽痛 AUC 面积治疗组小于对照组 ($P < 0.01$)。PPS 与 FAS 结果一致。两组患儿中医证候疗效比较: FAS 治疗组总有效率 100%, 愈显率 92.50%。对照组分别为 91.67% 及 72.50%。PPS 治疗组总有效率 100%, 愈显率 93.40%; 对照组分别为 91.26% 及 73.79%。治疗组总有效率及愈显率均高于对照组 ($P < 0.01$)。PPS 与 FAS 结果一致。两组患儿均未出现不良反应。结论 抗感颗粒治疗小儿流行性感冒疗效优于利巴韦林颗粒, 且安全性好。

关键词 小儿流行性感冒; 抗感颗粒; 随机对照试验; 双盲双模拟; 多中心

流行性感冒是人类面临的主要公共健康问题之一, 突然暴发, 迅速扩散, 具有季节性, 发病率高, 儿童为重症病例的高危人群^[1]。早期使用抗流感病毒药物治疗可以缓解流感症状, 缩短病程, 降低并发症发生率。抗感颗粒用于外感风热引起的感冒, 症见发热、头痛、鼻塞、喷嚏、咽痛、全身乏力、酸痛。本研究主要观察抗感颗粒对于小儿流行性感冒退热及主要症状的影响, 并观察安全性。本研究通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审核。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 2011 年中华人民共和国卫

生部发布的《流行性感冒诊断与治疗指南(2011 年版)》^[2]。

中医诊断标准参照国家中医药管理局 2012 年发布的《中医病证诊断疗效标准》^[3] 中小儿感冒风热犯表证标准。主症: 发热、头痛、鼻塞、流涕、咽红肿痛; 次症: 恶寒、喷嚏、全身乏力、身痛。舌质红少津, 苔薄黄, 脉浮数。主症发热必备, 其他 2 项或以上, 兼次症 1 项或以上, 参考舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准者; 年龄 1~14 岁; 24 h 内腋温 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$; 病程 ≤ 24 h; 家长或监护人签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 血白细胞计数(WBC) $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 者,

* 通讯作者: 18911564@qq.com

或中性粒细胞百分比高于正常值上限; 2) 本次就诊前 24h 内已使用其他药物者; 3) 严重营养不良、佝偻病患儿及合并心、脑、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病者; 4) 血清门冬氨酸氨基转氨酶 (AST)、丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)、肌酐 (Cr) 水平高于正常值上限者; 5) 对试验用药过敏或过敏体质者 (对两种及以上食物或药物过敏); 6) 研究者认为存在任何影响参与或完成研究因素的患儿。

1.4 脱落标准

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, 患儿继发感染 (中耳炎、鼻窦炎等), 或发生其他疾病, 影响疗效和安全性判断者; 3) 受试者依从性差 (试验用药依从性 < 80% 或 > 120%), 或自动中途换药; 4) 各种原因的中途破盲病例; 5) 无论何种原因, 向主管医生提出退出试验者; 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。

1.5 一般资料

纳入 2014 年 1—10 月在天津中医药大学第一附属医院、中国中医科学院西苑医院、漯河市中医院、西安医学院第二附属医院、长春市儿童医院、哈尔滨市中医医院、鄂州市中心医院、长治市人民医院儿科就诊的流行性感冒患儿 240 例。采用多中心、随机区组、双盲双模拟、平行对照研究方案。应用 SAS v9.1.3 统计软件给定种子数, 产生 001 ~ 240 例受试者的随机编码表, 治疗组和对照组各 120 例。治疗组中男 67 例, 女 53 例; 年龄 0.99 ~ 14 岁, 平均 (5.08 ± 3.20) 岁; 病程 0.50 ~ 24 h, 平均 (11.67 ± 5.63) h。对照组中男 57 例, 女 63 例; 年龄 1 ~ 13 岁, 平均 (4.68 ± 2.96) 岁; 病程 0.50 ~ 24 h, 平均 (11.69 ± 5.93) h。两组患儿一般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 盲法与揭盲

由与本试验临床观察、监查、统计分析等无关的工作人员根据已形成的处理编码将相应药物编号贴在药物外部包装醒目的位置。然后将包装好的试验用药一起送往各试验中心。治疗过程中若出现严重不良反应则进行单个揭盲, 并立即进行相应处理。

2.2 治疗方法

治疗组: 抗感颗粒 (主要成分为金银花、赤芍、绵马贯众, 比例为 3 : 3 : 1, 每袋 5 g, 四川

好医生攀西药业有限责任公司生产, 批号 130701); 利巴韦林颗粒模拟剂 (主要成分为淀粉, 每袋 50 mg) 由好医生攀西药业有限责任公司生产。

对照组: 利巴韦林颗粒 (每袋 50 mg, 海南康芝药业股份有限公司生产, 批号 130701); 抗感颗粒模拟剂 (主要成分为淀粉, 每袋 5 g) 由好医生攀西药业有限责任公司生产。

抗感颗粒及其模拟剂: 开水冲服。1 ~ 5 岁, 每次 0.5 袋; 6 ~ 9 岁, 每次 1 袋; 10 ~ 14 岁, 每次 1.5 袋。每日 3 次。

利巴韦林颗粒及其模拟剂: 温开水冲服。1 岁, 每次 1 袋; 2 ~ 5 岁, 每次 2 袋; 6 ~ 14 岁, 每次 3 袋。每日 3 次。

两组患儿在治疗过程中, 腋温 > 38.5℃ 时可酌情加用布洛芬混悬液 (每瓶 100 ml: 2 g, 上海强生制药有限公司生产, 批号 130405258) 口服。

两组疗程均为 7 天。疗程中临床痊愈者, 随时停药, 按完成病例处理。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 完全退热时间 腋温降到 37.2℃ 及以下且 24h 不反弹所需要的时间^[4]。

2.3.2 临床痊愈时间 热退, 且头痛、鼻塞、流涕、咽痛各症状均至少减轻至不影响日常生活者^[4]。

2.3.3 主要症状的曲线下面积 (AUC)^[4] 症状包括发热、头痛、鼻塞、流涕、咽痛症状严重程度-时间的曲线下面积。

2.3.4 安全性指标 1) 可能发生的不良事件及不良反应; 2) 生命体征: 腋温、静息心率、呼吸、休息 10min 后的血压 (收缩压、舒张压); 3) 血常规、尿常规、心电图和肝功能、肾功能。

2.4 中医证候疗效标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[5], 痊愈: 症状基本消失, 中医证候积分^[6]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%。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行, 计量资料呈正态分布者用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 非正态分布呈用中位数 (四分位间距表示) [$M (P_{25}, P_{75})$], 组间比较用计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究同时采用全分析集分析 (FAS) 和符合方案集分析 (PPS); 对安全性指标的评价, 采用安全性分析集分析 (SS)。

3 结果

两组均无脱落病例。本研究全分析集分析 (FAS) 240 例 (治疗组 120 例, 对照组 120 例); 符合方案集分析 (PPS) 209 例 (治疗组 106 例, 对照组 103 例)。

3.1 两组患儿完全退热时间及临床痊愈时间比较

表 1 示, PPS 和 FAS 结果显示, 治疗组完全退热时间均明显短于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患儿主要症状 AUC 面积比较

表 2 示, 两组比较, 发热、咽痛差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组 AUC 面积小于对照组。头痛、鼻塞、流涕差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PPS 和 FAS 结果一致。

3.3 两组患儿中医证候疗效比较

FAS 结果: 治疗组 120 例中痊愈 57 例, 显效 54 例, 有效 9 例, 无效 0 例, 总有效率 100%, 愈显率 92.50%。对照组 120 例中痊愈 46 例, 显效 41 例, 有效 23 例, 无效 10 例, 总有效率 91.67%, 愈显率 72.50%。

PPS 结果: 治疗组 106 例中痊愈 52 例, 显效 47 例, 有效 7 例, 无效 0 例, 总有效率 100%, 愈显率 93.40%。对照组 103 例中痊愈 44 例, 显效 32 例, 有效 18 例, 无效 9 例, 总有效率 91.26%, 愈显率 73.79%。

两组中医证候疗效比较, 治疗组总有效率及愈显率均高于对照组 ($P < 0.01$)。PPS 和 FAS 结果一致。

3.4 安全性分析

两组患儿治疗前后血、尿、便常规及心、肝、肾功能检测未发现明显异常。

4 讨论

流行性感冒是由流感病毒引起的常见急性呼吸道传染病。流行性感冒与中医学中的“时行感冒”相似。发病原因为“非时之气”, 亦称为四时不正之气。儿童是流行性感冒的易感群体, 6 个月至 3 岁的婴幼儿是流行性感冒的高危人群, 5 岁至 18 岁的儿童和青少年是流感的高发年龄组, 感染率可在 50% 以上, 比成人高 1.5 ~ 3 倍^[4]。中医学认为, 小儿脏腑娇嫩、形气未充, 感受时邪疫毒后传变迅速, 小儿乃纯阳之体, 感邪后易从火化, 热毒炽盛, 内陷厥阴, 引发各种危重变证^[5]。

利巴韦林是临床上比较常用的广谱抗病毒药, 对流感病毒 RNA 多聚酶有抑制作用, 并能干扰病毒复制, 迫使病毒复制与传播中断^[6]。近年来报道利巴韦林有致突变性、致畸性、致癌性及溶血性贫血, 其安全性问题引起重视, 临床应用逐渐减少。

抗感颗粒是由中国中医科学院研发的一种以抗病毒为主的中成药, 由金银花、绵马贯众、赤芍组方而成。金银花临床主要用于治疗丹毒、风热感冒、温病发热、痈肿疔疮、喉痹等。现代研究表明, 金银花具有显著的抗流感病毒、呼吸道合胞病毒等作用^[7]。绵马贯众用于风热感冒、热毒疮疡、疔腮肿痛、虫积腹痛等。现代研究表明, 绵马贯众对流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒具有显著的抑制作用^[8]。赤芍可清热凉血, 散瘀止痛, 临床用于温毒发斑、痈肿疮疡等。三药合用, 具有较好的清热解毒作用。

前期研究表明, 抗感颗粒能抑制流感病毒在鸡胚中的复制; 能明显减轻实验小鼠的发病症状, 降低流感病毒感染小鼠的死亡率, 延长其存活时间^[9]。临床研究亦表明, 抗感颗粒对儿童急性上呼吸道感染效果显著, 能有效抑制病毒, 缓解发热、

表 1 两组流行性感冒患儿完全退热时间、临床痊愈时间 FAS 及 PPS 结果比较 $[\bar{x}, M (P_{25}, P_{75})]$

组别	FAS		PPS		FAS		PPS	
	例数(截尾)	完全退热时间	例数(截尾)	完全退热时间	例数(截尾)	临床痊愈时间	例数(截尾)	临床痊愈时间
治疗组	117(3)	32.00(24.00, 56.00)	106(0)	32.00(24.00, 56.00)	117(3)	56.00(36.00, 80.00)	106(0)	56.00(32.00, 80.00)
对照组	117(3)	72.00(40.00, 96.00)	103(0)	64.00(32.00, 96.00)	102(18)	80.00(56.00, 104.00)	90(13)	72.00(56.00, 104.00)

注: 截尾指疗程结束时未观察到完全退热时间, 未纳入统计分析

表 2 两组流行性感冒患儿主要症状 AUC 面积 FAS 与 PPS 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	例数	发热	头痛	鼻塞	流涕	咽痛
FAS	治疗组	120	7.57 ± 4.62*	4.07 ± 3.25	7.85 ± 3.82	8.45 ± 4.29	6.98 ± 4.01*
	对照组	120	9.52 ± 5.44	5.98 ± 7.35	10.08 ± 7.51	10.82 ± 7.45	10.22 ± 8.40
PPS	治疗组	106	7.53 ± 4.43*	4.09 ± 3.19	7.94 ± 3.27	8.77 ± 4.02	7.30 ± 3.84*
	对照组	103	9.38 ± 5.17	6.25 ± 7.75	10.56 ± 7.76	11.46 ± 7.61	10.97 ± 8.65

注: 与对照组比较, * $P < 0.01$

鼻塞流涕、咽痛、头痛等症状,对病毒性疾病有良好的临床效果^[10-12]。

本研究结果显示,抗感颗粒治疗小儿流行性感冒能缩短完全退热时间、临床痊愈时间;提高中医证候疗效,缓解发热、咽痛,优于利巴韦林颗粒,同时具有良好的安全性。抗感颗粒可以替代利巴韦林用于儿童抗病毒治疗,值得进一步研究和推广。

参考文献

- [1] 卫生部流行性感冒诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10): 725-734.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 2-3.
- [3] 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: 186-189.
- [4] 邱丽玲. 小儿流行性感冒的临床诊治体会 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(10): 31-32.
- [5] 杨巧芝, 张玉琨, 董胜英, 等. 儿童甲型 H1N1 流感重症中医药早期介入救治体会 [J]. 中国中医急症, 2014,

23(7): 1317-1320.

- [6] 郭震浪, 苏振宁, 王正飞, 等. 热毒宁与利巴韦林比较治疗小儿急性上呼吸道感染的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 278-283.
- [7] 景年水. 金银花抗病毒作用研究进展 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(1): 145-146.
- [8] 孙科峰, 于艳, 李丽静, 等. 绵马贯众水和乙醇提取物抗病毒的实验研究 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(4): 319-321.
- [9] 刘冯欢, 李明远, 罗俊, 等. 抗感颗粒抗甲型流感病毒的实验观察 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(26): 1863-1865.
- [10] 余本芳, 郑曦, 倪益锋. 抗感颗粒治疗 62 例小儿急性上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(6): 732.
- [11] 刘飞霞. 抗感颗粒治疗婴幼儿急性上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(3): 553-554.
- [12] 孙明霞, 钟佑泉, 吴惧, 等. 抗感颗粒治疗小儿呼吸道感染 32 例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2009, 7(1): 67-68.

A Multicenter Randomized Controlled Double-blind Clinical Trial on *Kanggan Keli* (抗感颗粒) in Treating 120 Cases of Infantile Influenza

HU Siyuan¹, LI Xinmin¹, GENG Funeng², SHEN Yongmei², JI Xiaohua³, FENG Ziwei⁴, HE Wen⁵, ZHENG Guangli⁶, WU Yue⁷, SHAO Rongchang⁸, DU Yonggang⁹

(1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. Chengdu Gaoxin Haoyisheng First Hospital; 3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. Luohe Hospital of Chinese Medicine; 5. Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College; 6. Changchun Children's Hospital; 7. Harbin Hospital of Chinese Medicine; 8. Ezhou Central Hospital; 9. Changzhi People's Hospital)

ABSTRACT Objective To evaluate the curative effect and safety of *Kanggan Keli* in treating infantile influenza.

Methods A multicenter randomized, double-blind, double simulation, parallel control clinical trial was designed. Two hundred and forty children with influenza were divided into a treatment group (120 cases) and a control group (120 cases). The treatment group was given oral *Kanggan Keli* and ribavirin particle analogue; while the control group was given oral *Kanggan Keli* analogue and ribavirin particle. The course in both groups was 7 days. During the course, medication was stopped at any time once the patient was recover, which was processed as the completed case.

It was examined in both groups that time for body temperature return normal, time for clinical recovery, area under curve (AUC) of main symptoms (fever, headache, nasal obstruction, nasal discharge and sore throat), and Chinese medicine syndrome effect and safety. Meanwhile, full analysis set (FAS) and per protocol set (PPS) analysis was adopted. **Results** The median time for body temperature return to normal by FAS was 32.00 h in the treatment group, and 72.00 h in the control group ($P < 0.01$). The median time for clinical recovery by FAS was 56.00 h in the treatment group, and 80.00 h in the control group. The result of PPS was similar to that of FAS. There was significant difference between the two groups ($P < 0.01$). AUC of fever and sore throat in the treatment group was smaller than that in the control group ($P < 0.01$). The result of PPS and FAS was similar. For Chinese medicine syndrome effect, the total effective rate and the cured and markedly effective rate by FAS was 100% and 92.50%, respectively in the treatment group, and 91.67% and 72.50% respectively in the control group; the total effective rate and the cured and markedly effective rate by PPS was 100% and 93.40%, respectively in the treatment group, and 91.26% and 73.79% respectively in the control group. The total effective rate and the cured and markedly effective rate in the treatment group were both higher than those in the control group ($P < 0.01$). The result of PPS and FAS was similar. No side effect was found in both groups. **Conclusion** The effect of *Kanggan Keli* in treating infantile influenza seems better than ribavirin particle, with good safety.

Keywords infantile influenza; *Kanggan Keli*; random; double-blind double simulation; multicenter

(收稿日期: 2017-11-01; 修回日期: 2018-01-08)

编辑: 叶 晨