

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.13.011

抗病毒口服液治疗成人感冒适宜人群与剂量研究

何丽云¹, 李凌香¹, 艾艳珂¹, 温泽淮², 李国信³,王红玉⁴, 贾绍燕⁵, 高峰⁶, 姜岳⁷, 刘保延^{8*}

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 广东省中医院; 3. 辽宁省中医药研究院; 4. 中国人民大学医院; 5. 北京航空航天大学学校医院; 6. 中国中医科学院望京医院; 7. 北京高碑店社区卫生服务中心; 8. 中国中医科学院数据中心

摘要 目的 探索抗病毒口服液治疗成人感冒的适宜人群特征、最佳剂量及疗程。方法 采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究设计, 先随机分为试验组 1986 例和对照组 661 例, 再以 10 ml、20 ml、30 ml 3 种剂量作为分层因素, 将试验组分为试验 10 ml 组 671 例、试验 20 ml 组 667 例、试验 30 ml 组 648 例, 将对照组分为对照 10 ml 组 220 例、对照 20 ml 组 222 例、对照 30 ml 组 219 例; 试验组各剂量组分别服用相应剂量抗病毒口服液, 对照组各剂量组分别服用相应剂量的抗病毒口服液模拟剂, 每日 3 次, 疗程均为 5 天。观察单项症状消失率及消失时间、临床症状消失率、痊愈时间, 选取治疗有效的试验组病例进行症状聚类, 并进行安全性评价。结果 单项症状消失率: 试验 10 ml、20 ml 组的恶寒、发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肢体酸痛、身倦乏力症状消失率均高于同剂量对照组 ($P < 0.05$); 试验 30 ml 组除汗出症状外, 其他所有单项症状消失率均高于对照 30 ml 组 ($P < 0.05$)。临床症状消失率: 试验 10 ml 组与对照 10 ml 组分别为 62.0%、44.5%, 试验 20 ml 组与对照 20 ml 组分别为 63.0%、42.3%, 试验 30 ml 组与对照 30 ml 组分别为 64.8%、39.7%, 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 试验 10 ml、20 ml、30 ml 组组间比较, 单项症状消失率和临床症状消失率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。单项症状中位消失时间: 试验 10 ml、20 ml、30 ml 组均为 3 或 4 天。聚类分析显示, 感冒症状群中最适宜的症状为流涕、咽喉痛、咳嗽。不良事件发生率试验组与对照组分别为 0.46% 和 0.15%, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 抗病毒口服液 10 ml、20 ml、30 ml 剂量均可改善感冒临床症状、缩短感冒痊愈时间, 最佳剂量推荐 10 ml, 症状较重时推荐 30 ml, 服用方法为每日 3 次, 疗程为 4 天, 适宜具有流涕、咽喉痛、咳嗽症状特征人群。

关键词 成人感冒; 抗病毒口服液; 适宜人群; 最佳剂量; 随机对照试验

临床试验注册 中国临床试验注册中心 (注册号: ChiCTR-TRC-12002399)

抗病毒口服液由板蓝根、石膏、芦根、地黄、郁金、知母、石菖蒲、广藿香、连翘组成, 主要用于风热感冒、温病发热及上呼吸道感染^[1]、流行性感冒^[2]等病毒性感染性疾病。抗病毒口服液作为治疗感冒临床常用的中成药, 临床中医师习惯根据患者病情调整剂量与每日用药次数^[3], 但其临床安全性及对各种类型感冒的最佳用量尚缺乏有参考价值的证据。另外, 许多中成药在临床使用过程中

都存在用法、用量不适宜情况^[4], 多种治疗感冒的中成药的说明书均未提及适宜人群、疗程和最佳剂量的详细信息。本研究利用抗病毒口服液的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验数据, 采用聚类分析方法, 在评价疗效的前提下, 分别对抗病毒口服液 10 ml、20 ml、30 ml 3 个剂量的服用人群症状特征进行分析, 以探索抗病毒口服液治疗成人感冒的适宜人群特征、最佳剂量与疗程, 为临床合理用药提供较明确的研究证据, 也为规范中成药的用法、用量提供方法学参考。

基金项目: 广东省中药(香雪)工程技术研究中心项目(2015S-P095); 广州市科技计划(201604016057)

* 通讯作者: baoyanjournals@163.com, (010) 64093209

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照中国医师协会颁布的《普通感冒规范诊治的专家共识》^[8]，以临床症状诊断为主，症见恶风、恶寒、发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肢体酸痛、头痛、身倦乏力、汗出等。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 年龄 ≥ 16 岁; 3) 从出现感冒症状到就诊时间 ≤ 48 h; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并肺炎、支气管炎、中耳炎、咽峡炎、病毒性心肌炎、急性肾炎、风湿性关节炎等; 2) 合并肝、肾功能不全; 3) 有明确抗病毒口服液药物成分过敏史; 4) 妊娠或哺乳期妇女; 5) 疑似流感重症或危重症患者; 6) 脾胃虚寒出现泄泻; 7) 由于智力或行为障碍不能配合完成临床观察; 8) 正在参加或治疗前 1 个月内曾参加过其他感冒药物临床研究; 9) 入组前 48 h 内服用其他防治感冒药物者。

1.4 脱落标准

1) 入组后发现丙氨酸氨基转移酶/门冬氨酸氨基转移酶大于正常上限 3 倍; 2) 肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 等心肌酶水平迅速增高; 3) 病情加重或恶化, 必须采取紧急措施; 4) 出现某些合并症、并发症或特殊生理变化, 不适宜继续接受试验; 5) 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 病例来源、分组及盲法

采用分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计方法, 用中央随机系统按 3:1 比例随机分为试验组和对照组, 再以 10 ml、20 ml、30 ml 3 个剂量作为分层因素, 将试验组分为试验 10 ml 组、试验 20 ml 组、试验 30 ml 组, 以同等剂量的安慰剂作为对照, 将对照组分为对照 10 ml 组、对照 20 ml 组、对照 30 ml 组。所有病例均来自广东省中医院、辽宁省中医药研究院、中国人民大学校医院、中国航空航天大学校医院、中国中医科学院望京医院、北京世纪坛医院、中国人民解放军 304 医院、北京高碑店社区卫生服务中心、成都成华区建设路社区卫生服务中心、成都武侯区玉林社区卫生服务中心、空军司令部门诊、中国中医科学院广安门医院共 12 家单位。于 2012 年 12 月 12 日至 2015 年 12 月 28 日筛选了 4769 例受试

者, 计划入组 3024 例, 实际入组 2647 例, 其中试验 10 ml 组 671 例, 试验 20 ml 组 667 例, 试验 30 ml 组 648 例, 共 1986 例; 对照 10 ml 组 220 例, 对照 20 ml 组 222 例, 对照 30 ml 组 219 例, 共 661 例。

本试验对研究者和患者设盲。紧急破盲规定按照新药临床试验管理规范进行, 在出现严重不良事件或受试者需紧急抢救时, 临床研究各中心指定的负责人可以决定是否紧急破盲, 在中国中医科学院临床基础医学研究所评价中心的中央随机系统中进行电话或网络申请破盲。一旦提前破盲, 该受试者一般不应继续参加研究, 且其试验数据不能用于疗效的评价分析, 但是仍要列入安全性分析数据集。对受试者还应做好及时的治疗和保护。

本试验经中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会审批 (伦理批件号: 2011 NO 5)。

2 方法

2.1 治疗方法

抗病毒口服液、抗病毒口服液模拟剂, 规格: 每支 10 ml, 批号: 201204002, 均由广州市香雪制药股份有限公司提供。

试验 10 ml 组、试验 20 ml 组、试验 30 ml 组分别给予抗病毒口服液每次 10、20、30 ml, 对照 10 ml 组、对照 20 ml 组、对照 30 ml 组分别给予抗病毒口服液模拟剂每次 10、20、30 ml, 每日 3 次, 早饭前、午饭后、晚饭后各口服 1 次, 疗程为 5 天。

体温在腋窝温度 38.0°C 以下者可采用物理降温, 超过 38.0°C 者统一服用布洛芬缓释胶囊 (中美天津史克制药有限公司生产, 批号: 12110513), 作为临时一次性口服药, 记录服用时间, 试验结束后统计使用总次数。嘱受试者按照方案中的规定服用并如实记录, 高热持续时可以考虑静脉补充液体, 详细记载用药种类和时间。研究期间禁止使用方案规定之外的抗病毒药物, 尤其是与抗病毒口服液作用相同或组成成分相似的中成药。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 单项症状消失率及消失时间 单项症状消失时间指从入组到症状消失的时间, 单项症状消失率 = 单项症状消失的患者数 / 患者总数 $\times 100\%$, 其中单项症状消失率为主要疗效指标。

2.2.2 临床症状消失率 临床症状消失率 = 临床症状全部消失的患者数 / 患者总数 $\times 100\%$ 。

2.2.3 痊愈时间 指患者入组接受治疗到临床症状消失的时间。

2.2.4 症状聚类分析 由于感冒症状变化快,对典型症状的分析只提取患者基线症状进行聚类。各类别所占比重 = 归属该类别的例数/总例数 × 100%。

2.2.5 合并用药分析 分析治疗过程中合并用到的药物的种类和例数。

2.2.6 安全性指标 观察临床不良事件/不良反应,检测血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能、心电图及生命体征(心率、呼吸、血压、体温)等。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计分析软件。定量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;定性资料采用 Wilcoxon 秩和检验或 χ^2 检验;对于单项症状消失率及消失时间、临床症状消失率、痊愈时间,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,将体重^[8](超重、肥胖、正常、消瘦)作为分层因素,用 Log-rank 检验进行两组间比较,描述症状消失率、中位消失时间;采用 K-mean Cluster 程序进行聚类分析,并用聚类轮廓方法进行聚类结果的优化和验证。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;所有分析均基于意向治疗(ITT)原则,采用最后一次观察结转方法来处理主要结果的不完整数据。

3 结果

试验组完成 1913 例,对照组完成 629 例,共脱落 105 例(脱落率 3.97%)。

3.1 各组患者人口学特征与疾病特征比较

除试验 30 ml 组和对照 30 ml 组患者性别、体重指数、感冒至就诊时间差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其余患者人口学资料(年龄、性别、民族、婚否、身高、体重、体重指数),疾病相关资料(病程、发病时最高体温、就诊时最高体温、是否发热、感冒至就诊时间、既往病史、合并疾病),症状严重程度(恶风、恶寒、发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肢体酸痛、头痛、身倦乏力、汗出)的组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。各组患者主要人口学特征与疾病特征的基线比较见表 1—表 5。

3.2 各组单项症状消失率与中位消失时间比较

表 6 示,与对照 10 ml 组比较,试验 10 ml 组恶寒、发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肌肉酸痛、头痛、身倦乏力症状消失率均明显升高($P < 0.05$)。表 7 示,与对照 20 ml 组比较,试验 20 ml 组恶风、恶寒、发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肌肉酸痛、身倦乏力、汗出症状消失率均明显

表 1 试验 10 ml 组和对照 10 ml 组成人感冒患者人口学特征与疾病特征基线比较

组别	例数	年龄	性别	体重指数	感冒至就诊时间(例)		发热	合并疾病
		(岁, $\bar{x} \pm s$)	(男/女, 例)	(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	≤24 h	24~48 h	(是/否, 例)	(是/否, 例)
对照 10 ml 组	220	36.50 ± 15.04	100/120	22.63 ± 3.00	140	80	79/141	1/219
试验 10 ml 组	671	36.10 ± 14.86	309/362	22.62 ± 3.07	428	243	244/427	11/660
t 值/ χ^2 值		0.346	0.24	0.012	0.002		0.015	1.75
P 值		0.730	0.878	0.990	0.968		0.903	0.186

表 2 试验 20 ml 组和对照 20 ml 组成人感冒患者人口学特征与疾病特征基线比较

组别	例数	年龄	性别	体重指数	感冒至就诊时间(例)		发热	合并疾病
		(岁, $\bar{x} \pm s$)	(男/女, 例)	(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	≤24 h	24~48 h	(是/否, 例)	(是/否, 例)
对照 20 ml 组	222	35.81 ± 13.98	90/132	22.26 ± 3.71	134	88	82/140	2/220
试验 20 ml 组	667	36.92 ± 14.94	309/358	22.64 ± 3.10	429	238	236/431	5/662
t 值/ χ^2 值		-0.976	2.254	-1.508	1.123		0.175	0.049
P 值		0.330	0.133	0.132	0.289		0.676	0.825

表 3 试验 30 ml 组和对照 30 ml 组成人感冒患者人口学特征与疾病特征基线比较

组别	例数	年龄	性别	体重指数	感冒至就诊时间(例)		发热	合并疾病
		(岁, $\bar{x} \pm s$)	(男/女, 例)	(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	≤24 h	24~48 h	(是/否, 例)	(是/否, 例)
对照 30 ml 组	219	37.60 ± 15.25	113/106	23.07 ± 3.69	119	100	82/137	2/217
试验 30 ml 组	648	36.87 ± 14.95	280/368	22.51 ± 2.99	426	222	232/416	8/640
t 值/ χ^2 值		0.625	4.647	2.231	9.116		0.191	0.148
P 值		0.532	0.031*	0.026*	0.003*		0.662	0.700

注: *, 采用 Logistic 回归分析进行校正,以消除性别、感冒至就诊时间对主要结果的影响

表 4 各试验组成人感冒患者人口学特征与疾病特征基线比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女, 例)	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	感冒至就诊时间 (例)		发热 (是/否, 例)	合并疾病 (是/否, 例)
					$\leq 24 \text{ h}$	24 ~ 48 h		
试验 10 ml 组	671	36.10 $\pm$ 14.86	309/362	22.62 $\pm$ 3.07	428	243	244/427	11/660
试验 20 ml 组	667	36.92 $\pm$ 14.94	309/358	22.64 $\pm$ 3.10	429	238	236/431	5/662
试验 30 ml 组	648	36.87 $\pm$ 14.95	280/368	22.51 $\pm$ 2.99	426	222	232/416	8/640
F 值/ χ^2 值		0.645	1.574	0.348	0.587		0.141	2.223
P 值		0.525	0.455	0.706	0.746		0.932	0.329

表 5 各对照组成人感冒患者人口学特征与疾病特征基线比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女, 例)	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	感冒至就诊时间 (例)		发热 (是/否, 例)	合并疾病 (是/否, 例)
					$\leq 24 \text{ h}$	24 ~ 48 h		
对照 10 ml 组	220	36.50 $\pm$ 15.04	100/120	22.63 $\pm$ 3.00	140	80	79/141	1/219
对照 20 ml 组	222	35.81 $\pm$ 13.98	90/132	22.26 $\pm$ 3.71	134	88	82/140	2/220
对照 30 ml 组	219	37.60 $\pm$ 15.25	113/106	23.07 $\pm$ 3.69	119	100	82/137	2/217
F 值/ χ^2 值		0.828	5.449	2.956	4.05		0.115	0.401
P 值		0.437	0.066	0.053	0.132		0.944	0.819

升高 ($P < 0.05$)。表 8 示, 与对照 30 ml 组比较, 试验 30 ml 组除汗出症状外, 所有单项症状的消失率均明显升高 ($P < 0.05$)。不同剂量试验组间比较, 各单项症状消失率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 6—表 8 示, 各剂量试验组与对照组恶风、恶寒、头痛及汗出中位消失时间均为 3 天; 鼻塞、流涕、咽喉痛中位消失时间均为 4 天。发热、咳嗽、肌肉酸痛、身倦乏力的中位消失时间呈现出了剂量差异, 发热、肌肉酸痛症状的中位消失时间对照 20 ml 组为 4 天, 其余各组均为 3 天; 咳嗽与身倦乏力的中位消失时间各剂量试验组分别为 4 天、3 天, 各剂量对照组分别为 5 天、4 天。提示对于咳嗽、身倦乏力, 抗病毒口服液能够有效改善症状, 并加快症状消失。各剂量试验组中位消失时间无差异, 恶风、恶寒、发热、肌肉酸痛、头痛、身倦乏力、汗出的中位消失时间均为 3 天, 咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛症状的中位消失时间均为 4 天。

3.3 各组临床症状消失率与痊愈时间比较

表 9 示, 各剂量试验组分别与各剂量对照组比较, 临床症状消失率差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。各剂量试验组痊愈时间 (即中位消失时间) 均为入组的第 5 天, 对照组由于痊愈的例数太少而无法估计中位消失时间。各剂量试验组临床症状消失率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 抗病毒口服液各剂量适宜人群症状特征的聚类分析

在治疗有效的前提下, 应用聚类轮廓方法进行聚类结果的优化和验证, 探索有效人群的 symptom

征, 发现聚类为 4 类时结果最优。

试验 10 ml 组患者就诊时症状特征聚为 4 类:

I 类: 各主症悉具, 恶寒、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肌肉酸痛、头痛、身倦乏力症状较重, 伴有汗出、发热、恶风, 占 11.9% (80/671); II 类: 感冒其他主要症状较轻微, 且无汗出症状, 占 24.0% (161/671); III 类: 只有轻微的发热、咳嗽、咽喉痛症状, 占 24.9% (167/671); IV 类: 流涕症状较重, 伴咳嗽、鼻塞、咽喉痛、身倦乏力, 占 38.6% (259/671)。其中以 IV 类、III 类、II 类为多见, 患者主要表现为流涕症状较重, 伴咳嗽、鼻塞、咽痛、身倦乏力。

试验 20 ml 组患者就诊时症状特征聚为 4 类:

I 类: 鼻塞、流涕症状较重, 伴咳嗽、头痛、身倦乏力, 占 29.4% (196/667); II 类: 发热、肌肉酸痛较重, 伴恶风、恶寒、咳嗽、流涕、咽喉痛、头痛、身倦乏力、汗出, 占 18.9% (126/667); III 类: 只有轻微的咳嗽、流涕、咽喉痛症状, 占 41.4% (276/667); IV 类: 各主症悉具, 症状较重, 以恶风、恶寒、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、身倦乏力为主, 伴有发热、肌肉酸痛、头痛、汗出, 占 10.3% (69/667)。其中以 III 类、I 类、II 类为多见, 患者主要表现为轻微的咳嗽、流涕、咽喉痛。

试验 30 ml 组患者就诊时症状特征聚为 4 类:

I 类: 各主症悉具, 但症状表现均较轻微, 占 20.5% (133/648); II 类: 各主症悉具, 症状较重, 以咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉痛、肌肉酸痛、身倦乏力为主, 伴有恶风、恶寒、发热、头痛、汗

表 6 试验 10 ml 组和对照 10 ml 组成人感冒患者
单项症状消失率、中位消失时间比较

症状	组别	例数	症状消失 例(%)	χ^2 值	P 值	中位消失 时间(天)
恶风	对照 10 ml 组	91	77(84.6)	1.954	0.162	3
	试验 10 ml 组	281	255(90.7)			3
恶寒	对照 10 ml 组	99	86(86.9)	12.687	0.000	3
	试验 10 ml 组	317	298(94.0)			3
发热	对照 10 ml 组	84	73(86.9)	10.868	0.001	3
	试验 10 ml 组	276	262(94.9)			3
咳嗽	对照 10 ml 组	132	79(59.8)	9.869	0.002	5
	试验 10 ml 组	385	286(74.3)			4
鼻塞	对照 10 ml 组	133	101(75.9)	4.406	0.036	4
	试验 10 ml 组	451	378(83.8)			4
流涕	对照 10 ml 组	149	110(73.8)	7.100	0.008	4
	试验 10 ml 组	483	394(81.6)			4
咽喉痛	对照 10 ml 组	159	113(71.1)	10.888	0.001	4
	试验 10 ml 组	480	408(85.0)			4
肌肉酸痛	对照 10 ml 组	89	70(78.7)	8.498	0.004	3
	试验 10 ml 组	316	291(92.1)			3
头痛	对照 10 ml 组	112	93(83.0)	7.000	0.008	3
	试验 10 ml 组	358	332(92.7)			3
身倦乏力	对照 10 ml 组	120	96(80.0)	11.396	0.001	4
	试验 10 ml 组	403	362(89.8)			3
汗出	对照 10 ml 组	61	51(83.6)	3.125	0.077	3
	试验 10 ml 组	196	179(91.3)			3

表 7 试验 20 ml 组和对照 20 ml 组成人感冒患者
单项症状消失率、中位消失时间比较

症状	组别	例数	症状消失 例(%)	χ^2 值	P 值	中位消失 时间(天)
恶风	对照 20 ml 组	94	78(83.0)	5.518	0.019	3
	试验 20 ml 组	280	255(91.1)			3
恶寒	对照 20 ml 组	104	90(86.5)	7.718	0.005	3
	试验 20 ml 组	308	287(93.2)			3
发热	对照 20 ml 组	88	79(89.8)	12.914	<0.001	4
	试验 20 ml 组	270	260(96.3)			3
咳嗽	对照 20 ml 组	137	77(56.2)	18.159	<0.001	5
	试验 20 ml 组	391	293(74.9)			4
鼻塞	对照 20 ml 组	146	106(72.6)	17.973	<0.001	4
	试验 20 ml 组	428	374(87.4)			4
流涕	对照 20 ml 组	165	119(72.1)	16.958	<0.001	4
	试验 20 ml 组	452	386(85.4)			4
咽喉痛	对照 20 ml 组	160	115(71.9)	15.740	<0.001	4
	试验 20 ml 组	471	398(84.5)			4
肌肉酸痛	对照 20 ml 组	100	85(85.0)	11.030	0.001	4
	试验 20 ml 组	303	280(92.4)			3
头痛	对照 20 ml 组	112	100(89.3)	3.216	0.073	3
	试验 20 ml 组	336	312(92.9)			3
身倦乏力	对照 20 ml 组	133	106(79.7)	9.853	0.002	4
	试验 20 ml 组	395	348(88.1)			3
汗出	对照 20 ml 组	54	43(79.6)	6.992	0.008	3
	试验 20 ml 组	175	160(91.4)			3

表 8 试验 30 ml 组和对照 30 ml 组成人感冒患者
单项症状消失率、中位消失时间比较

症状	组别	例数	症状消失 例(%)	χ^2 值	P 值	中位消失 时间(天)
恶风	对照 30 ml 组	96	77(80.2)	9.771	0.002	3
	试验 30 ml 组	269	251(93.3)			3
恶寒	对照 30 ml 组	101	85(84.2)	8.940	0.003	3
	试验 30 ml 组	287	267(93.0)			3
发热	对照 30 ml 组	95	80(84.2)	13.413	<0.001	3
	试验 30 ml 组	259	248(95.8)			3
咳嗽	对照 30 ml 组	141	81(57.4)	11.446	0.001	5
	试验 30 ml 组	387	282(72.9)			4
鼻塞	对照 30 ml 组	136	97(71.3)	17.712	<0.001	4
	试验 30 ml 组	439	389(88.6)			4
流涕	对照 30 ml 组	159	109(68.6)	20.964	<0.001	4
	试验 30 ml 组	457	393(86.0)			4
咽喉痛	对照 30 ml 组	156	114(73.1)	11.050	0.001	4
	试验 30 ml 组	479	399(83.3)			4
肌肉酸痛	对照 30 ml 组	101	84(83.2)	9.359	0.002	3
	试验 30 ml 组	291	270(92.8)			3
头痛	对照 30 ml 组	114	91(79.8)	11.527	0.001	3
	试验 30 ml 组	335	313(93.4)			3
身倦乏力	对照 30 ml 组	141	106(75.2)	13.413	<0.001	4
	试验 30 ml 组	362	317(87.6)			3
汗出	对照 30 ml 组	61	53(86.9)	3.816	0.051	3
	试验 30 ml 组	186	170(91.4)			3

表 9 各组成人感冒患者临床症状消失率和痊愈时间比较

组别	例数	临床症状消失 例(%)	χ^2 值	P 值	中位消失 时间(天)
对照 10 ml 组	220	98(44.5)	21.341	<0.01	—
试验 10 ml 组	671	416(62.0)			5.0
对照 20 ml 组	222	94(42.3)	32.505	<0.01	—
试验 20 ml 组	667	420(63.0)			5.0
对照 30 ml 组	219	87(39.7)	38.792	<0.01	—
试验 30 ml 组	648	420(64.8)			5.0

出,占 12.7% (82/648);Ⅲ类:只有轻微的咳嗽、流涕、咽喉痛症状,占 33.3% (216/648);Ⅳ类:鼻塞、流涕症状较重,伴咳嗽、咽喉痛、身倦乏力,占 33.5% (217/648)。其中以Ⅳ类、Ⅲ类、Ⅰ类为多见;患者主要表现为鼻塞、流涕症状较重,伴咳嗽、咽喉痛、身倦乏力。

3.5 合并用药结果

本研究各剂量试验组与各剂量对照组合并用药种类分为抗生素、布洛芬、止咳化痰药、基础疾病药、其他药物 5 大类。表 10 示,试验 10 ml、20 ml、30 ml 组与同等剂量的对照组比较,合并用药情况差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);试验 10 ml、20 ml、30 ml 组组内比较,合并用药情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 10 各组成人感冒患者合并用药结果 (例)

组别	例数	抗生素	布洛芬	止咳化痰药	基础疾病药	其他	P 值
对照 10 ml 组	220	3	9	3	5	5	0.460
试验 10 ml 组	671	4	38	11	9	21	
对照 20 ml 组	222	0	11	2	3	6	0.311
试验 20 ml 组	667	9	24	4	6	21	
对照 30 ml 组	219	1	13	3	7	1	0.12
试验 30 ml 组	648	5	26	10	11	17	

3.6 安全性结果

本试验共出现不良事件 33 例, 对照组 6 例 (18.18%), 试验组 27 例 (81.81%), 其中试验 10 ml 组 3 例 (9.09%); 试验 20 ml 组 10 例 (30.30%); 试验 30 ml 组 14 例 (42.42%)。经研究者判断为不良反应 4 例, 其中对照组 1 例, 不良反应发生率为 0.15% (1/661), 表现为腹泻; 试验组共 3 例, 均出现在试验 30 ml 组, 不良反应发生率为 0.46% (3/648), 表现为腹泻、干咳, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组生命体征及实验室检查改变未见有明显临床意义。

4 讨论

本研究通过大样本多中心随机对照试验研究, 探索了抗病毒口服液治疗成人感冒的适宜人群与剂量。在病例分布上, 考虑了地域因素, 具有人群代表性。研究结果在疗程、剂量与症状消失率、消失时间、不良反应等方面补充了说明书的不足。

关于症状消失与疗程的关系: 生存分析统计结果提示, 对于以恶风、恶寒、头痛、汗出、发热、肌肉酸痛、身倦乏力为主要临床表现的人群, 一般服药 3 天可消失; 以鼻塞、流涕、咽喉痛、咳嗽症状为主要表现的人群, 则需服药 4 天。感冒痊愈时间为服药后第 4 天, 因此, 推荐疗程为 4 天。结果表明, 服用抗病毒口服液后未增加安全性风险, 说明抗病毒口服液治疗成人感冒安全、有效。1 项大型的抗病毒口服液上市后不良反应的监测研究^[9]结果也证明了这一点。

关于症状消失率、消失时间与剂量的关系: 生存分析结果发现, 部分症状消失率存在量效关系。例如, 恶风症状消失率在试验 30 ml 组和对照 30 ml 组的差异具有统计学意义, 其他剂量组无统计学意义; 汗出症状消失率试验 10 ml 组与对照 10 ml 组差异无统计学意义, 而试验 20 ml、30 ml 组消失率均高于对照组; 且各组恶风、汗出症状的中位消失时间均为 3 天, 提示临床出现恶风、汗出症状可以

酌情加大剂量。

关于以症状为主的评价方法的思考: 中医症状是中医辨证论治的基础, 在辨证论治过程中起着决定性作用, 对症状的客观评价直接影响到辨证论治过程以及中医治疗后的疗效评价。“症”(临床表现)是客观存在的, 也是具体患者的运动状态和方式^[8], 而中医学“病”通常是建立在症状学基础上的, 是一种宏观上的病^[9]。“症”作为辨证的依据, 同时又是临床评价所要考察的对象, 是联系“病”和“证”的中间桥梁和纽带, 是病证结合的唯一中介。尽管“症”是客观的, 但客观性并不是选择诊断性或评价性指标的唯一依据^[10]。只有能真正反映疾病特征的症状群, 才能作为诊断或评价的指标。本研究采用聚类分析方法, 在评价试验组疗效的前提下, 对试验组患者基线症状群的特征进行分析, 探索了抗病毒口服液治疗成人感冒的适宜人群、适宜症。聚类分析结果表明, 试验 10 ml 组患者最主要的症状表现为流涕症状较重, 伴有咳嗽、鼻塞、咽喉痛、身倦乏力等; 试验 20 ml 组患者最主要的症状表现为轻微的咳嗽、流涕、咽喉痛症状; 30 ml 组患者最主要的症状表现为鼻塞、流涕症状较重, 伴咳嗽、咽喉痛、身倦乏力等。此外, 我们发现 3 个剂量组的适宜症状除感冒表证外, 均有流涕、咽喉痛、咳嗽, 分析其原因可能与抗病毒口服液是由“清瘟败毒饮”和“白虎汤”化裁组方有关, 该方具有清热祛湿、凉血解毒之功^[11]。

本研究存在的不足: 为了探索最佳剂量与疗程的关系, 本研究访视时间设定治疗后 1、2、3、4、5 天 5 个时间点, 最终只有部分症状揭示出量效关系, 可能与感冒具有明显自愈倾向、病程较短有关; 试验组许多症状的中位消失时间一致, 没有在更加精细的时间维度上寻找出差异, 可能与临床现实的困难, 访视时间精度只能是 24 h 有关。

综上所述, 抗病毒口服液治疗成人感冒安全、有效, 能够有效改善感冒症状、缩短感冒痊愈时间。建议最长服药时间为 4 天, 每日 3 次, 若服药 4 天症状改善不明显, 则应采用或合并其他治疗手段; 成人感冒的最佳治疗剂量推荐 10 ml, 临床可以依据病情增加剂量到 20 ml 或者 30 ml, 均属于安全范围; 感冒症状群中最适宜的症状为流涕、咽喉痛、咳嗽。

参考文献

- [1] 薛晓凤. 抗病毒口服液治疗上呼吸道感染 168 例 [J]. 光明中医, 2012, 27(4): 725.

- ☐ 毛鑫,姚荣妹,高英杰,等. 抗病毒口服液治疗甲型 H1N1 流感病毒感染药效及机制探讨 ☐. 中国药物警戒, 2018, 15(9): 518 - 522.
- ☐ 李洪蛟,刘保延,温泽淮,等. 抗病毒口服液治疗成人感冒上市后再评价的设计思路与方法 ☐. 中医杂志, 2018, 59(5): 386 - 389.
- ☐ 金锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(一): 超说明书剂量用药 ☐. 中国医院药学杂志, 2015, 35(6): 473 - 477.
- ☐ 中国医师协会呼吸医师分会,中国医师协会急诊医师分会. 普通感冒规范诊治的专家共识 ☐. 中国急救医学, 2012, 32(11): 961 - 965.
- ☐ 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:

适宜体重指数和腰围切点的研究 ☐. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5 - 10.

- ☐ 李晓彦,于涛,温泽淮,等. 广州医院门诊使用香雪抗病毒口服液不良反应调查 ☐. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 245 - 250.
- ☐ 刘保延,王永炎. 证候、证、症的概念及其关系的研究 ☐. 中医杂志, 2007, 48(4): 293 - 296.
- ☐ 张宇鹏,尹玉芳. 中医“辨证”概念诠释 ☐. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(10): 1352 - 1353.
- ☐ 陈世波,刘保延,王永炎,等. “症”及其分类在中医临床评价中的作用分析 ☐. 中医杂志, 2009, 50(1): 5 - 7.
- ☐ 朱秋玲,严鹏科,李军. 抗病毒口服液联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察 ☐. 检验医学与临床, 2016, 13(22): 3255 - 3256.

Research on the Adapted Crowd and Dosage of Antivirus Oral Liquid (抗病毒口服液) in Treating Adult Common Cold

HE Liyun¹, LI Lingxiang¹, AI Yanke¹, WEN Zehuai², LI Guoxin³, WANG Hongyu⁴, JIA Shaoyan⁵, GAO Feng⁶, JIANG Yue⁷, LIU Baoyan⁸

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine; 3. Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine; 4. Hospital of Renmin University of China; 5. Campus Hospital, Beihang University; 6. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 7. Beijing Gaobeidian Community Health Service Center; 8. Data Center, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To explore the commended users, the dosage and treatment course of *Antivirus Oral Liquid* (抗病毒口服液) in the treatment of common cold in adult population. **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was adopted and patients were randomly divided into 1986 cases in the test group and 661 cases in the control group. Doses of 10 ml, 20 ml and 30 ml were used as the stratification factor, and the test group were divided into 671 cases in the 10 ml test group, 667 cases in the 20 ml test group and 648 in the 30 ml test group. The control group was divided into 220 cases in the 10 ml control group, 222 cases in the 20 ml control group and 219 cases in the 30 ml control group. Each dose group of the test group took the corresponding dose of *Antivirus Oral Liquid*, and control groups took the corresponding dose of *Antivirus Oral Liquid* simulant, 3 times a day for 5 days. Disappearance rate and disappearance time of individual symptoms, clinical symptom disappearance rate and recovery time, effective cases in the treatment group for symptom clustering, and safety were observed. **Results** The disappearance rate of single symptom including cold, fever, cough, stuffy nose, runny nose, sore throat, aching limbs and fatigue) in the 10 ml and 20 ml test groups was significantly higher than that in the corresponding control group ($P < 0.05$); in addition to sweating symptoms, the disappearance rate of single symptoms in the 30 ml test group was higher than that in the 30 ml control group ($P < 0.05$). Clinical symptom disappearance rate was 62.0% and 44.5% respectively for the 10 ml test group and the 10 ml control group, and that was 63.0% and 42.3% respectively for the 20 ml test group and the 20 ml control group, 64.8% and 39.7% for the 30 ml test group and the 30 ml control group, respectively. Differences between groups were statistically significant ($P < 0.01$). There was no statistical significant difference in the disappearance rate of single symptom and clinical symptom among the 10 ml, 20 ml and 30 ml test groups ($P > 0.05$). The median disappearance time of single symptom in the 10 ml, 20 ml and 30 ml test group were all within 3 - 4 days. Cluster analysis showed that the most suitable symptoms in the common cold symptoms were runny nose, sore throat, and cough. The incidence of adverse events was 0.46% and 0.15% in the test groups and the control groups, respectively, and there was no statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Antivirus Oral Liquid* 10 ml, 20 ml, 30 ml dosage can improve the clinical symptoms of common cold, shortening the recovery time, and the recommended dosage is 10 ml, and 30 ml when the symptoms are more severe, with the method of taking 3 times a day, and the course of treatment for 4 days. It is suitable for people with runny nose, sore throat and cough symptoms.

Keywords adult common cold; *Antivirus Oral Liquid* (抗病毒口服液); adapted crowd; optimum dosage; randomized controlled trial

(收稿日期: 2019 - 11 - 15; 修回日期: 2020 - 03 - 31)

编辑: 王利芬