

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.17.014

临床研究

小儿清肺颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的多中心、双盲、随机对照研究

刘昆¹, 冀晓华^{1*}, 蔡建新², 贾艳红³, 张瑛⁴, 韩选明⁵, 杨丽丽⁶, 易文龙⁷, 鲁彩霞⁸,
冯自威⁹, 全惜春¹⁰, 王文丽¹¹, 高茉莉¹², 郑颖超¹², 冯焕琴⁸, 张惠娟⁸, 陈星竹⁸

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 湖北省武汉市中医医院; 3. 山西省汾阳医院; 4. 长治医学院附属和济医院; 5. 陕西中医药大学附属医院; 6. 山西省长治市人民医院; 7. 武汉科技大学附属天佑医院; 8. 新疆维吾尔自治区昌吉回族自治州中医院; 9. 河南省漯河市中医院; 10. 河南省南阳市中医院; 11. 湖北省黄石市中医院; 12. 河北省迁安市中医院

[摘要] 目的 评价小儿清肺颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的有效性与安全性。方法 采用区组随机、阳性药平行对照、双盲双模拟、非劣效检验、多中心临床研究的方法, 共观察病例 240 例, 分为治疗组和对照组各 120 例。治疗组给予口服小儿清肺颗粒以及急支糖浆模拟剂, 对照组给予急支糖浆以及小儿清肺颗粒模拟剂。两组疗程均为 5 天。疗程结束后评价主要症状(咳嗽、咯痰)基本消失时间、止咳起效时间、疾病疗效、中医证候疗效、完全退热时间及安全性。结果 两组主要症状(咳嗽、咯痰)基本消失时间、止咳起效时间、完全退热时间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。经非劣效性检验, 治疗组疾病疗效不劣于对照组, 两组疗效相当。治疗 5 天后, 治疗组、对照组两组中医证候有效率分别达到 98.33% 及 92.37%, 全分析数据集(FAS)中两组间比较差异有统计学意义($P_{\text{FAS}} = 0.0285$), 提示治疗组在症状改善方面优于对照组。两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 小儿清肺颗粒对小儿急性支气管炎痰热壅肺证具有良好的治疗效果, 其总体疗效与急支糖浆一致, 在中医证候改善方面, 小儿清肺颗粒更优, 且安全性较好。

[关键词] 小儿急性支气管炎; 小儿清肺颗粒; 痰热壅肺证; 随机对照试验; 多中心临床研究

急性支气管炎是呼吸道疾病中的常见病、多发病, 在儿童中发病率非常高。流行病学调查显示, 1 年中约有 6.2% 的儿童反复罹患此病^[1], 严重影响小儿的身心健康。小儿清肺颗粒是中药复方制剂, 具有清热化痰的功效, 临床上用于治疗咳嗽喘促、痰涎壅盛之症, 对于小儿急性支气管炎有较好的疗效^[2]。为评价该药对小儿急性支气管炎痰热壅肺证的治疗作用, 我们于 2016 年 12 月—2018 年 12 月进行了随机双盲、阳性药对照、多中心的评价研究, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

小儿急性支气管炎西医诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[3]及《儿科学》^[4]拟定: 1) 发病大多先有上呼吸道感染症状, 也可忽然出现频繁而较深的干咳, 以后渐有支气管分泌物; 2) 双肺呼吸音粗糙, 肺部可闻干、湿啰音, 以不固定的大、中水泡音为主; 3) 症状轻者无明显病容, 重者发热 38~39℃, 偶尔达 40℃, 多 2~3 天退热; 4) 感觉疲劳, 影响睡眠食欲, 甚至发生呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状; 5) 年长患儿可诉头痛及胸痛; 6) 一般白细胞正常或稍低, 升高者可能有继发性细菌感染; 7) X 线胸片显示肺纹理增粗, 轻症患

* 通讯作者: 13611199408@163.com, 13611199408

儿可无异常。

中医辨证标准参照《中医儿科常见病诊疗指南》^[5]拟定,主症:1)咳嗽;2)痰多,或黏稠难咯。次症:1)发热;2)口渴唇干;3)小便短赤;4)大便干结。舌脉指纹:1)舌质红;2)苔黄腻;3)脉滑数/指纹紫滞。主症必备及次症2项,参考舌脉指纹即可诊断为痰热壅肺证。

1.2 纳入标准

1)符合诊断标准及中医辨证标准者;2)年龄2~12岁;3)就诊前最高体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$,基线咳嗽积分^[6] ≥ 3 分;4)病程 $<72\text{h}$;5)发病后未曾使用抗生素、镇咳剂、祛痰药等对咳嗽有影响的药物或同类中药;6)家长(监护人)和儿童本人(≥ 10 岁)签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(N)、C反应蛋白(CRP)高于正常值上限;2)重症支气管炎与肺炎早期难以鉴别者;3)合并急性上呼吸道感染、支气管哮喘、毛细支气管炎、支气管肺炎、喘息性支气管炎等其他呼吸道疾病;4)严重营养不良、免疫缺陷;5)合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病,其中门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)超过正常值上限1.5倍者,尿素氮(BUN)超过正常值上限1.2倍、肌酐(Cr)超过正常值上限;6)对试验用药物(包括对照药或基础用药)或其成分过敏者。

1.4 脱落标准

1)试验期间受试者病情未得到改善或持续加重(如高热持续不退、发展为支气管肺炎等),根据医生判断应该停止该病例的临床试验,并按无效处理;2)治疗中受试者发生了某些合并症(如腹泻等)、并发症(如肺不张、肺气肿等)或特殊生理变化(如月经初潮等);3)治疗中受试者依从性差,或使用试验方案规定的禁用药品;4)发生不良事件或严重不良事件的受试者;5)泄盲病例;6)观察中自然脱离、失访者,包括治疗有效但不能完成整个疗程,以致临床资料不全等影响疗效和安全性判断者。

1.5 剔除标准

1)试验开始后发现受试者不符合纳入标准或符合排除标准;2)在随机化后没有记录任何数

据;3)未曾使用试验用药;4)使用了禁用的药物以致无法判定有效性和安全性。

1.6 一般资料

本研究采用区组随机、阳性药平行对照、双盲双模拟、非劣效检验、多中心临床研究方法。阳性药为急支糖浆,文献报道^[7]显示,急支糖浆治疗小儿急性支气管炎的总有效率为89.19%。治疗组设计为100例,按照治疗组、对照组1:1的比例,并考虑20%脱落率,治疗组和对照组各纳入120例,样本量共240例。病例来源于中国中医科学院西苑医院、湖北省武汉市中医医院、山西省汾阳医院、长治医学院附属和济医院、山西省长治市人民医院、陕西中医药大学附属医院、武汉科技大学附属天佑医院、新疆维吾尔自治区昌吉回族自治州中医院、河南省漯河市中医院、河南省南阳市中医院、湖北省黄石市中医院、河北省迁安市中医院12家医院门诊患儿。

入组患者240例,采用区组随机化方法,使用SAS 9.3软件产生随机号,合格的患者按照就诊顺序分组。治疗组和对照组各120例。2例未服用试验用药,238例受试者(治疗组120例,对照组118例)进入全分析数据集(FAS)进行ITT分析。213例受试者(治疗组106例,对照组107例)进入符合方案数据集(PPS);有27例未入选此集合,其中脱落8例(治疗组4例,对照组4例),违背试验方案19例。脱落原因包括:失访5例(治疗组3例,对照组2例),拒绝检查2例(治疗组1例,对照组1例),受试者决定中止1例(对照组1例)。违背试验方案原因包括:疗程中违规合并用药2例(治疗组1例,对照组1例),入组前违规合并用药5例(治疗组2例,对照组3例),符合排除标准4例(治疗组2例,对照组2例),超出随访窗口期3例(治疗组2例,对照组1例),用药依从性差4例(治疗组2例,对照组2例),年龄不符1例(对照组1例)。本次试验共计完成232例(治疗组116例,对照组116例),脱落8例。两组脱落情况组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本次试验纳入PPS病例数两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

FAS、PPS分析集的受试者基线特征包括人口学资料、病程、病史、合并疾病、治疗前合并用药、中医证候、生命体征、体格检查、白细胞及其

分类、X 线胸片等, 两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

本研究通过中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会审查批准 (伦理审批号: 2017XL001-2)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 给予口服小儿清肺颗粒 (河北巨龙药业有限责任公司, 批号 17037902, 每袋 3 g, 主要成分为茯苓、清半夏、川贝母、百部、黄芩、胆南星、石膏等) 以及急支糖浆模拟剂 (海南葫芦娃制药有限公司, 批号 17037903, 每瓶装 100 ml, 成分: 蔗糖、甜菊素、总处方量 10% 急支糖浆浸膏)。

对照组: 给予急支糖浆 (太极集团浙江东方制药有限公司, 批号 16110056, 每瓶 100 ml, 主要成分为鱼腥草、金荞麦、四季青、麻黄、紫菀、前胡、枳壳、甘草等) 以及小儿清肺颗粒模拟剂 (河北巨龙药业有限责任公司, 批号 161100567, 每袋 3 g, 成分: 蔗糖、纯化水、焦糖、总处方量 10% 小儿清肺颗粒)。

两组疗程均为 5 天。具体用量: 小儿清肺颗粒及其模拟剂, 开水冲服, 2~5 岁, 每次 1 袋; 6~9 岁, 每次 1.5 袋; 10~12 岁, 每次 2 袋, 每日 3 次。急支糖浆及其模拟剂口服, 2~3 岁 (含 3 岁), 每次 7 ml; 3~7 岁 (含 7 岁), 每次 10 ml; 7~12 岁 (含 12 岁), 每次 15 ml, 每日 3 次。

合并用药规定: 治疗过程中不得使用抗生素、抗病毒药以及具有止咳、化痰、平喘作用的中西药物; 对体温 $< 38.5^{\circ}\text{C}$ 的发热患者可以采用物理降温, 包括温水浴或降温贴; 对体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 的患者采用药物降温, 给予口服解热镇痛药 (如布洛芬混悬液)。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要疗效指标 治疗后评价主要症状 (咳嗽、咯痰) 基本消失时间, 每 24 h 记录 1 次, 以天计算。主要症状 (咳嗽、咯痰) 基本消失评价标准: 咳嗽 (日间 + 夜间)、咯痰 (黏稠 + 难咳) 评分^[8] 和均 ≤ 1 分, 且保持 24 h 及以上。

2.2.2 次要疗效指标 1) 止咳起效时间, 指首次服药后咳嗽评分^[8] 下降 1 分所需要的天数。每 24 h 记录 1 次, 以天计算。2) 中医证候积分: 治疗前后记录证候积分。中医证候分级量化标准参照《咳嗽的诊断与治疗指南》^[8] 和《小儿急性支气管

炎中药新药临床试验设计与评价技术指南》^[9] 制定, 主症按无、轻、中、重, 分别计 0、1、2、3 分; 次症按无、轻、中、重, 分别计 0、1、2、3 分。3) 完全退热时间: 指服药后腋温 $< 37.3^{\circ}\text{C}$ 且保持 24 h 的天数^[9], 治疗前及治疗后 1~5 天记录每日最高体温。

2.2.3 安全性评价 1) 所有发生的不良反应 (包括症状、体征等, 重点观察消化道相关不良反应的发生情况), 治疗后随时观察。2) 一般体检项目: 体温、安静时心率、呼吸、血压等, 均于治疗前后检查。3) 血常规、尿常规、十二导联心电图、肾功能 (BUN、Cr)、肝功能 [ALT、AST、总胆红素 (TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、碱性磷酸酶 (ALP)] 均于治疗前后检查。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 疾病疗效标准 参照《咳嗽的诊断与治疗指南》^[8] 拟定: 主要症状 (咳嗽、咯痰) 评分各下降至少 1 分, 即为“有效”。

2.3.2 中医证候疗效标准 参照《咳嗽的诊断与治疗指南》^[8], 有效: 中医证候积分下降率 $\geq 50\%$; 无效: 中医证候积分下降率 $< 50\%$ 。中医证候积分下降率 = $[(\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) / \text{治疗前总积分}] \times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SAS v9.4 统计分析软件进行。定量资料采用均值、标准差、最大值、最小值、中位数、四分位数进行描述; 定性资料采用频数和百分比进行描述。

统计推断方法: 1) 计量资料: 采用 t 检验、配对 t 检验、秩和检验、log-rank 检验等方法。2) 计数资料: 采用卡方检验、Fisher 精确检验等, CMH 卡方检验或秩和检验。3) 主要疗效指标: 同时进行 PPS 分析和 FAS 分析; 主要症状基本消失时间曲线比较采用 log-rank 检验; 对于非药物治疗因素的控制, 采用 Cox 回归模型分析。4) 统计检验采用双侧的差异性检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

对主要疗效指标采取非劣效界值为 -1 天的非劣效检验, 对其他疗效指标进行差异性检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患儿疾病疗效分析

图 1、2 示, FAS (PPS) 中位主要症状 (咳

嗽、咯痰) 基本消失时间治疗组为 4.00 (4.00) 天, 对照组为 5.00 (5.00) 天, 两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

治疗 5 天后, 治疗组、对照组疾病疗效总有效率在 FAS (PPS) 中分别达到 85.00% (87.74%)、78.81% (82.24%), 其中 FAS 中治疗组有效例数 102 例, 对照组 93 例; PPS 中治疗组有效例数 93 例, 对照组 88 例, 提示两组对于主要症状改善效果显著, 且疗效相当。

非劣效检验 FAS 中, 主要症状 (咳嗽、咯痰) 基本消失时间治疗组 - 对照组差值 95% 置信区间 (0.0317, 0.5285), 下限大于 -1, 治疗组非劣于对照组; 对照组 - 治疗组差值 95% 置信区间 (-0.5285, -0.0317), 下限大于 -1, 对照组非劣于治疗组。

非劣效检验 PPS 中, 主要症状 (咳嗽、咯痰) 基本消失时间治疗组 - 对照组差值 95% 置信区间 (-0.0294, 0.4769), 下限大于 -1, 治疗组非劣于对照组; 对照组 - 治疗组差值 95% 置信区间 (-0.4769, 0.0294), 下限大于 -1, 对照组非劣于治疗组。治疗组的疾病疗效不劣于对照组。FAS 分析与 PPS 分析结论一致。

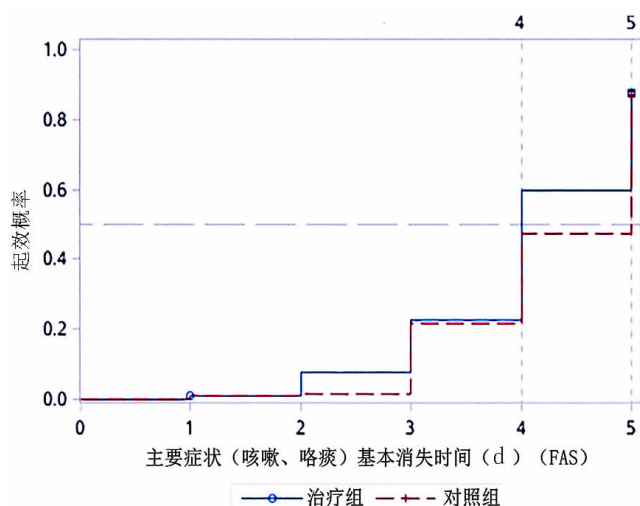


图 1 两组小儿急性支气管炎痰热壅肺证患儿主要症状 (咳嗽、咯痰) 基本消失时间比较 (FAS)

3.2 两组患儿中医证候疗效比较

FAS 中, 治疗 5 天后, 中医证候有效率治疗组为 98.33% (118/120), 对照组为 92.37% (109/118), 两组间比较差异有统计学意义 ($P_{\text{FAS}} = 0.0285$)。PPS 中两组间比较差异无统计学意义 ($P_{\text{PPS}} > 0.05$)。

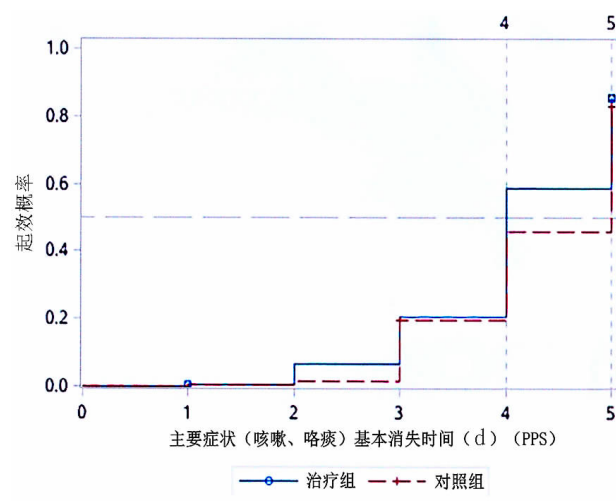


图 2 两组小儿急性支气管炎痰热壅肺证患儿主要症状 (咳嗽、咯痰) 基本消失时间比较 (PPS)

3.3 两组患儿止咳起效时间比较

图 3、4 示, 在 FAS (PPS) 中, 中位止咳起效时间治疗组 3 (3) 天, 对照组 2.5 (3) 天。FAS 及 PPS 中两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

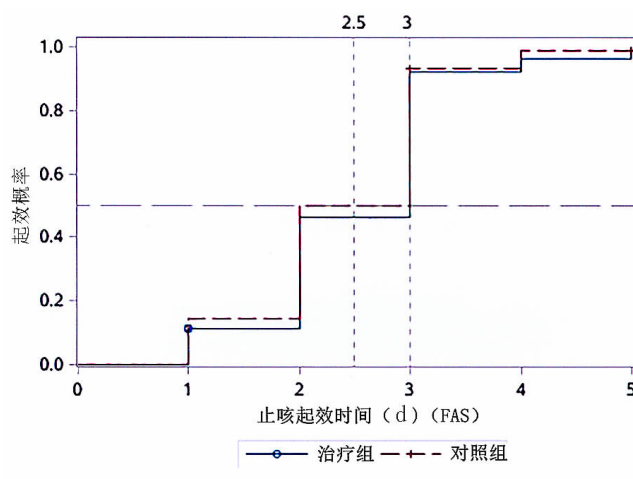


图 3 两组小儿急性支气管炎痰热壅肺证患儿止咳起效时间比较 (FAS)

3.4 两组患儿完全退热时间比较

图 5、6 示, 在 FAS (PPS) 中, 中位完全退热时间治疗组 48.00 (48.00) h, 对照组 49.00 (49.00) h。FAS 及 PPS 中两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 安全性分析

治疗组患儿出现发热 1 例次、声音嘶哑 1 例次、白细胞升高且合并细菌感染 1 例次, 对症处理后消失。对照组患儿发生血肌酐升高异常 1 例次、尿道口感染 1 例次、ALT 异常升高 1 例次、碱性磷

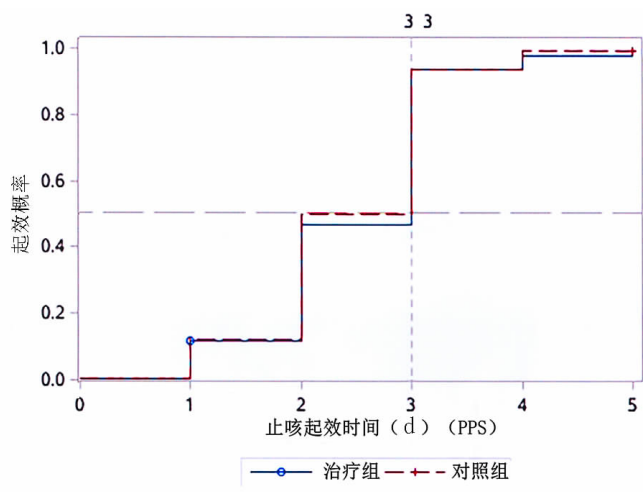


图4 两组小儿急性支气管炎痰热壅肺证患儿
止咳起效时间比较 (PPS)

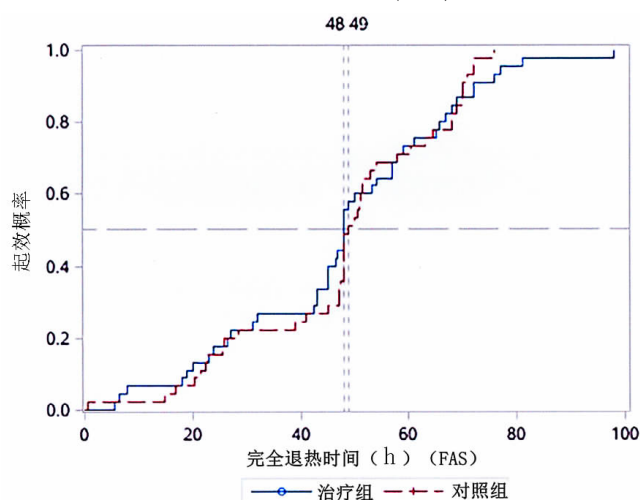


图5 两组小儿急性支气管炎痰热壅肺证患儿
完全退热时间比较 (FAS)

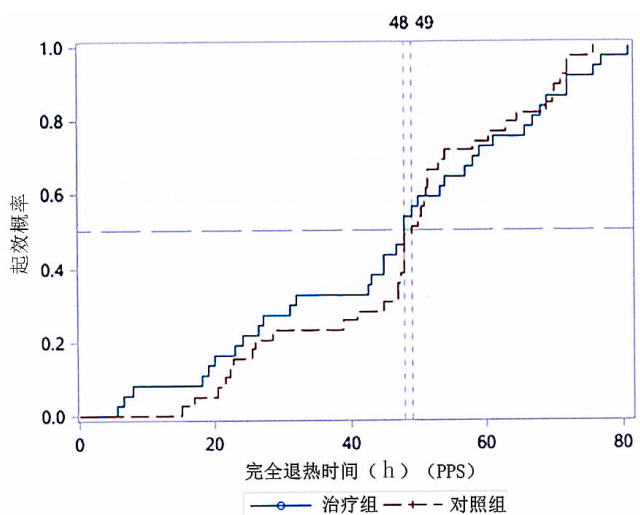


图6 两组小儿急性支气管炎痰热壅肺证患儿
完全退热时间比较 (PPS)

酸酶升高 1 例次、淋巴细胞数值异常 1 例次、中性粒细胞数值异常 1 例次, 对症处理后消失。两组患儿不良率发生比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

小儿急性支气管炎属于中医学“咳嗽”范畴, 是因小儿脏腑娇嫩, 肺常不足, 外邪内侵, 首犯于肺, 肺失宣肃, 津液敷布不利, 凝聚而为痰, 痰阻气道, 从而表现为咳嗽频繁、喉间痰鸣。因此临床治疗应以宣肺止咳、清热化痰为主要原则。小儿清肺颗粒方中石膏为君药, 味甘寒, 归肺经, 具有清热化痰的作用; 现代药理研究证明, 石膏可抗病毒、解热, 清热化痰, 用于肺热所致咳嗽, 痰稠、发热及喘息等症状^[10]; 黄芩佐助石膏进一步加强清肺热; 半夏燥湿化痰、降胃止呕、健脾理气, 可止呕吐, 降肺气, 除痰湿; 药理研究^[11-12]表明, 半夏具有镇咳、祛痰、镇吐、抗癌、调节胃肠功能及利胆等作用; 半夏与黄芩为方中的臣药, 辅以胆南星加强其燥湿化痰、清肺祛热之功效, 茯苓与半夏相配, 可以健脾利湿, 以除生痰之源。茯苓具有抑制肿瘤、抗炎、调节免疫的作用^[13]; 百部合川贝母润肺止咳、清肺热化痰; 其中百部味甘苦, 性微温, 可润肺止咳、兼具杀虫作用, 善治新久咳嗽, 尤善于治疗阴虚骨蒸烦热的肺劳咳嗽。现代药理研究^[14-15]证明, 百部可以改善支气管痉挛, 降低呼吸中枢兴奋水平, 同时具有较强的抑制咳嗽反射作用, 同时对人型结核杆菌、肺炎球菌葡萄球菌、链球菌、白喉杆菌、绿脓杆菌等均有抑制作用, 对流行性感冒病毒、皮肤真菌也有一定的抑制作用。沉香不仅可以温中止呕吐、理气止痛, 同时还可以降气平喘; 现代药理^[16-17]证明, 沉香叶、沉香木、沉香皮提取液中含有对细菌、霉菌抑制作用较强的物质, 且对细菌的抑制能力比对霉菌强。白前降气止咳化痰; 冰片辛、苦, 微寒, 归心、脾、肺经, 具有开窍醒神、清热解毒、明目退翳的功效。药理研究表明, 其具有抗炎, 抗细菌, 止痛等作用^[18-19], 同时还具有“引药上行”及“佐使有功”的双重功效^[20], 也可以提高其他药物的血药浓度和生物利用度^[21-23], 故其为佐使药, 不仅可以起到引药上行的作用, 还可以提高其他药物的功效。上述药物配伍合用, 具有清热化痰、止咳平喘的功效。

本试验阳性对照药选择儿科临床常用药物急支

糖浆,其功效为清热化痰、宣肺止咳,主治急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作属痰热壅肺证者,且该药有儿童用药的用法用量。有研究^[24-25]表明,该药治疗急性支气管炎及肺炎疗效显著。在功效及主治方面与试验药具有同类可比性且安全有效,故选此药作为阳性对照药。

本研究表明,小儿清肺颗粒治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的疾病疗效、止咳起效时间、完全退热时间不劣于急支糖浆,中医证候疗效优于急支糖浆,说明小儿清肺颗粒对小儿急性支气管炎具有良好的治疗作用,尤其在改善症状上更为明显。治疗组与对照组不良反应比较差异无统计学意义,小儿清肺颗粒临床上应用安全可靠。

参考文献

- [1] FLEMING DM, CROSS KW, BARLEY MA. Recent changes in the prevalence of diseases presenting for health care [J]. Bri J Gen Pract, 2005, 55(517): 589-595.
- [2] 智月丽,宋春兰,崔亚杰,等. 小儿清肺颗粒治疗儿童急性支气管炎临床观察 [J]. 中医临床研究,2014,6(35): 79-81.
- [3] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社,2015: 1163-1164.
- [4] 王卫平. 儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社,2013: 262-264.
- [5] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 北京: 中国中医药出版社,2012: 12-15.
- [6] 胡思源,马融. 中药临床试验设计实践 [M]. 北京: 科学出版社,2017: 17.
- [7] 陈曦,马融,胡思源,等. 金草口服液治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证多中心临床研究 [J]. 中国药房,2013,24(15): 1411-1414.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版) [J]. 中华结核和呼吸杂志,2009,32(6): 407-415.
- [9] 马融,胡思源,王雪峰,等. 小儿急性支气管炎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(2): 113-119.
- [10] 杨德群. 石膏的药理作用 [J]. 中外健康文摘,2011,8(2): 59-60.
- [11] 李玉先,刘晓东,朱照静. 半夏药理作用的研究述要 [J]. 辽宁中医学院学报,2004,6(6): 459-460.
- [12] 黄芳,李波,田珊,等. 天南星和半夏的药理作用及抗虫活性研究进展 [J]. 贵州农业科学,2011,39(10): 108-112.
- [13] 张敏,高晓红,孙晓萌,等. 茯苓的药理作用及研究进展 [J]. 北华大学学报(自然科学版),2008,9(1): 63-68.
- [14] 朱建育,燕惠芬. 百部生物碱的研究进展及其药理作用 [J]. 上海应用技术学院学报(自然科学版),2010,10(1): 26-33.
- [15] 王微,孙萌. 小儿百部止咳糖浆的药理研究 [J]. 黑龙江科技信息,2012(7): 49.
- [16] 冷玉杰,刘兵. 沉香的鉴别及药理作用 [J]. 辽宁中医药大学学报,2017,9(3): 103-105.
- [17] 周富强,田素英,潘建龙,等. 樟树茎与沉香醇提取物药理作用对比研究 [J]. 中医学报,2013,28(12): 1849-1850,1859.
- [18] 何冬梅,吴斐华,孔令义,等. 白花前胡药理作用的研究进展 [J]. 药学与临床研究,2007,15(3): 167-170.
- [19] 吴寿,荣程刚,冯岩. 冰片药理作用的研究进展 [J]. 中草药,2001,32(12): 1143-1145.
- [20] 王荣,李继华. 佐使药在方剂配伍中的作用分析 [J]. 临床合理用药杂志,2010,3(11): 59-60.
- [21] SHEN Q, LI X, LI W, et al. Enhanced intestinal absorption of dai dzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2011, 12(4): 1044-1049.
- [22] YU B, RUAN M, LIANG T, et al. Tetram ethylpyrazine phosphate and borneol combination therapy synergistically attenuated ischemia-reperfusion injury of the hypothalamus and striatum via regulation of apoptosis and autophagy in a rat model [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11): 4807-4820.
- [23] DAI X, YIN Q, WAN G, et al. Effects of concentrations on the transdermal permeation enhancing mechanisms of borneol: a coarse-grained molecular dynamics simulation on mixed-bilayer membranes [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): E1349.
- [24] 王兴勇,罗征秀. 儿童型急支糖浆临床疗效评价 [J]. 儿科药学,2001,7(3): 46-47.
- [25] 陈延军,郝东伟,杨立波. 急支糖浆或抗生素治疗单纯急性气管-支气管炎的随机对照临床研究 [J]. 中药药理与临床,2015,31(1): 262-264.

(下转第 1546 页)

trol group ($P < 0.05$). The systolic blood pressure and diastolic blood pressure of both groups were significantly reduced on the 14th, 21st, and 28th day of treatment ($P < 0.05$), and the blood pressure of the treatment group was significantly lower on the 28th day compared with that on the 7th day and the 14th day ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the blood pressure on 28th day and on the 21st day in the treatment group ($P > 0.05$). The systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the treatment group on the 14th, 21st, and 28th day was significantly decreased compared with that of the control group at the same time ($P < 0.05$). After treatment, the number of episodes of angina pectoris in both groups was reduced, the duration was shortened, and the consumption of nitroglycerin was significantly reduced ($P < 0.05$), and the indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood Hcy of both groups of patients decreased ($P < 0.05$), and the decrease in the treatment group was more significant than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified *Xiaoxianxiong Decoction* and *Danshen Drink* can significantly improve the clinical symptoms of SAP with H type hypertension, regulate blood pressure level, reduce the occurrence of angina and reduce Hcy level.

Keywords stable angina pectoris; H type hypertension; *Xiaoxianxiong Decoction* (小陷胸汤); *Danshen Drink* (丹参饮); intermingled phlegm and blood stasis

(收稿日期: 2020-03-25; 修回日期: 2020-05-25)

[编辑: 叶晨]

(上接第 1535 页)

A Multi-center, Double-blind, Randomized Controlled Study on *Xiao'er Qingfei Granules* (小儿清肺颗粒) in Treating Children Acute Bronchitis with Syndrome of Phlegm-Heat Obstructing Lung

LIU Kun¹, JI Xiaohua¹, CAI Jianxin², JIA Yanhong³, ZHANG Ying⁴, HAN Xuanming⁵, YANG Lili⁶, YI Wenlong⁷, LU Caixia⁸, FENG Ziwei⁹, QUAN Xichun¹⁰, WANG Wenli¹¹, GAO Moli¹², ZHENG Yingchao¹², FENG Huanqin⁸, ZHANG Huijuan⁸, CHEN Xingzhu⁸

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Wuhan Hospital of Chinese Medicine, Hubei Province; 3. Fenyang Hospital of Shanxi Province; 4. Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College; 5. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine; 6. Changzhi People's Hospital, Shanxi Province; 7. Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; 8. Changji Hui Autonomous Prefecture Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region; 9. Luohe Traditional Chinese Medicine Hospital, Henan Province; 10. Nanyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Henan Province; 11. Huangshi Traditional Chinese Medicine Hospital, Hubei Province; 12. Qian'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Province

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of *Xiao'er Qingfei Granules* (小儿清肺颗粒) in treating children acute bronchitis with syndrome of phlegm-heat obstructing lung. **Methods** The stratified blocked randomization, positive drug parallel contrast, double blind, double dummy, non inferiority test, and multi-centered research were applied to this study. A total of 240 cases were divided into a treatment group and a control group, with 120 cases in each group. The treatment group was given oral *Xiao'er Qingfei Granules* and *Jizhi Syrup* (急支糖浆) simulator, and the control group was given *Jizhi Syrup* and *Xiao'er Qingfei Granules* Simulator. The course of treatment for both groups was 5 days. After treatment, the disappearance time of the main symptoms (cough, expectoration), the onset time of antitussive, the efficacy of the disease, the efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, the time for complete fever reduction and safety were evaluated. **Results** There was no statistically significant difference between groups in main symptoms (cough, expectoration) disappeared time, cough onset time and complete antipyretic time ($P > 0.05$). After non-inferiority test, the therapeutic effects of the treatment group was not inferior to that of the control group, and the two groups had similar effects. After 5 days of treatment, the effective rates of TCM syndromes in the treatment group and the control group reached 98.33% and 92.37% respectively. The difference between groups in the full analysis data set (FAS) was statistically significant ($P_{FAS} = 0.0285$), suggesting the treatment group was better than the control group in improving symptoms. There was no significant difference in adverse reactions between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Xiao'er Qingfei Granules* has satisfactory effects on children acute bronchitis with syndrome of phlegm-heat obstructing lung, which is in line with those of *Jizhi Syrup*. In terms of TCM syndrome improving, *Xiao'er Qingfei Granules* is better, with good safety.

Keywords children acute bronchitis; *Xiao'er Qingfei Granules* (小儿清肺颗粒); syndrome of phlegm-heat obstructing lung; randomized controlled trial; multi-centered clinical study

(收稿日期: 2019-07-16; 修回日期: 2020-01-30)

[编辑: 叶晨]