

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.18.013

临床研究

小儿热速清糖浆治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证随机对照多中心研究

李梅芳¹, 胡思源^{1*}, 李新民¹, 伍戈¹, 蒋瑾瑾², 冯自威³, 韩选明⁴, 张雅梅⁵, 贾艳红⁶, 洪丽军⁷, 李微微⁸, 杜永刚⁹, 田维政¹⁰, 董彩琴¹¹, 罗红芳¹², 高茉莉¹³, 马清平¹⁴, 李磊¹⁵

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300381; 2. 上海长海医院; 3. 河南省漯河市中医院; 4. 陕西中医药大学第二附属医院; 5. 黑龙江省佳木斯市中医院; 6. 山西省汾阳医院; 7. 黑龙江省牡丹江市中医医院; 8. 黑龙江省哈尔滨市中医医院; 9. 山西省长治市人民医院; 10. 四川省眉山市中医医院; 11. 山西省运城市妇幼保健院; 12. 贵州医科大学第二附属医院; 13. 河北省迁安市中医医院; 14. 河北工程大学附属医院; 15. 中国中药协会药物研究评价技术中心

摘要 目的 评价小儿热速清糖浆治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证的有效性及安全性。方法 采用区组随机、双盲双模拟、阳性药对照、多中心的临床研究方法。计划纳入 480 例, 其中治疗组 360 例服用小儿热速清糖浆与小儿清热宁颗粒模拟剂, 对照组 120 例服用小儿清热宁颗粒与小儿热速清糖浆模拟剂, 两组疗程均为 5 天。比较两组完全退热时间、便秘疗效、中医证候疗效、单项症状消失率、即时退热时间与退热持续时间, 安全性指标。结果 共纳入 468 例, 其中治疗组 352 例, 对照组 116 例。全分析数据集 (FAS) 结果显示, 治疗后治疗组与对照组的完全退热中位时间均为 48 h, 经 COX 回归模型估计组间风险比 (HR) 及 95% 可信区间, 在校正中心因素的影响后, 按 0.67 的非劣标准, 治疗组非劣效于对照组。治疗后治疗组、对照组便秘总有效率分别为 96.54%、88.70%, 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组、对照组中医证候痊愈率分别为 46.40%、31.30% ($P < 0.05$)。本研究共发现 7 例不良事件, 治疗组 4 例 (1.15%), 对照组 3 例 (2.59%)。结论 小儿热速清糖浆治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证具有缩短热程作用, 疗效不劣于小儿清热宁颗粒, 且两药的安全性均良好。

关键词 急性上呼吸道感染; 表里俱热证; 小儿热速清糖浆; 便秘; 退热; 随机对照试验

急性上呼吸道感染是儿科临床的常见疾病, 90% 以上为病毒感染所致, 多呈自限性, 一般以对症治疗为主^[1-3]。本病相当于中医学的“感冒”, 由外感风邪所致, 因风邪易于入里化热, 而常表现为表热未解而里热已成的表里俱热证, 症见发热、鼻塞流涕、咽红肿痛、咳嗽、大便干、口干渴、烦躁不宁、小便黄赤等^[4-7]。为评价小儿热速清糖浆治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证的疗效及安全性, 以天津中医药大学第一附属医院为组长单位的 14 家医疗机构, 开展了此项临床研究, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国儿童普通感冒规范诊治专家共识 (2013 年)》^[8] 有关小儿急性上呼吸

道感染的诊断标准: 1) 常发生在季节交替之际, 尤其春季, 起病较急; 2) 临床以鼻咽部卡他症状为主, 可有喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕、咽部充血等症状; 3) 外周血白细胞数不高, 淋巴细胞比例相对增加, 部分白细胞总数和淋巴细胞数下降。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[9] 和《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10] 拟定, 1) 主症: 发热、便秘; 2) 次症: 恶风、鼻塞、流涕、喷嚏、咽红肿痛、头痛、咳嗽、口渴、哭闹不安或烦躁不宁、小便黄赤; 3) 舌脉指纹: 舌质红、苔黄, 脉浮数, 指纹浮紫。具备全部主症和至少 3 项次症, 参考舌脉指纹, 即可辨证为表里俱热证。

1.2 纳入标准

1) 符合小儿急性上呼吸道感染西医诊断标准和中医辨证标准; 2) 年龄 1 ~ 12 岁; 3) 热程 ≤

* 通讯作者: yfyjdb@163.com, (022) 27986262

24 h; 4) 法定代理人或与受试儿童(≥10 岁)共同签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并呼吸道传染病者; 2) 血白细胞计数(WBC) > 1.2 倍参考值上限(ULN) 或中性粒细胞绝对值(N) > ULN, 考虑细菌感染; 4) 有癫痫或高热惊厥病史者, 反复呼吸道感染者。

1.4 脱落标准

1) 出现过敏反应或严重不良事件, 或中途发现有 EB 病毒感染、支原体感染等, 根据医生判断应停止试验者; 2) 用药后病情加重发生并发症或合并症, 不适宜继续接受试验者; 3) 受试者依从性差(依从性 < 80% 或 > 120%)^[14], 或自动中途换药; 4) 无论任何原因, 患者不愿意继续参加试验者。

1.5 剔除标准

1) 入组后发现严重违反纳入或符合排除标准者; 2) 入组后未曾服用药物或无任何治疗后访视记录者。

1.6 一般资料

本研究采用区组随机、双盲双模拟、阳性药对照、多中心临床试验设计的方法, 并得到天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批件号 TYLL2015 [J] 字 032)。

样本量: 预设对照组完全退热的时间 48 h, 设单侧 $\alpha = 0.025$, $\beta = 0.2$, 非劣界值 0.67, 10% 的失访率, 治疗组与对照组的比例为 3 : 1, 采用 PASS 15.0 软件, 计算样本量为治疗组 242 例, 对照组 80 例。考虑一定的脱落率, 计划纳入 480 例。

随机编盲: 采用区组随机方法, 按 3 : 1 的比例分为治疗组和对照组, 运用 SAS 9.2 统计软件 PROC PLAN 过程, 给定种子数、生成随机号, 标注其所对应的治疗措施。根据随机号, 由统计方完成药物的编盲, 其药品编盲过程存档为“编盲记录”。药品分装结束后, 盲底一式两份, 交给申办方分两处妥善保管。本研究对受试者、研究者设盲。

研究由 14 家中心共同承担, 分别为上海长海医院(24 例)、山西省长治市人民医院(40 例)、山西省汾阳医院(48 例)、天津中医药大学第一附属医院(4 例)、河北省迁安市中医医院(16 例)、山西省运城市妇幼保健院(32 例)、黑龙江省牡丹江市中医医院(40 例)、黑龙江省佳木斯市中医院(48 例)、河北工程大学附属医院(8 例)、陕西中医药大学第二附属医院(56 例)、贵州医科大学第

二附属医院(16 例)、黑龙江省哈尔滨市中医医院(40 例)、四川省眉山市中医医院(40 例)及河南省漯河市中医院(56 例)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 给予小儿热速清糖浆(主要由柴胡 250 g、黄芩 125 g、葛根 125 g、水牛角 62.5 g、金银花 187.5 g、板蓝根 250 g、连翘 150 g、大黄 62.5 g 组成, 制备成 1000 ml 口服液, 每支装 10 ml, 批号 B20151101、B16170301) + 小儿清热宁颗粒模拟剂(每包装 4 g, 批号 151201)。

对照组: 给予小儿清热宁颗粒(主要由羚羊角粉 2.5 g、牛黄 2.5 g、金银花 300 g、黄芩 250 g、柴胡 250 g、板蓝根 350 g、水牛角浓缩粉 25 g、冰片 0.5 g 制成颗粒, 每包装 4 g, 批号 15111498、16110009) + 小儿热速清糖浆模拟剂(每支装 10 ml, 批号 B20151102、B16170302)。

小儿热速清糖浆模拟剂使用蔗糖、苯甲酸钠和纯化水, 经过煮沸、溶解、冷却调值、精滤、灭菌等工序制成; 小儿清热宁模拟剂使用蔗糖、糊精、双倍蔗糖和乙醇制备粘合剂, 经过混合、制粒、干燥等工序制成。治疗药、对照药与其模拟剂在外观、气味、口味上一致, 均由黑龙江珍宝岛药业股份有限公司提供。

小儿热速清糖浆及其模拟剂, 1~2 岁, 每次口服 10 ml; 3~6 岁, 每次 15 ml; 7~12 岁, 每次 20 ml; 每日 4 次, 于早、中、晚饭后及睡前口服。小儿清热宁颗粒及其模拟剂, 1~2 岁每次 4 g, 每日 2 次; 3~5 岁, 每次 4 g, 每日 3 次; 6~12 岁, 每次 8 g, 每日 3 次, 均为口服。

疗程均为 5 天。临床痊愈者可随时停药; 治疗第 5 天退热者, 随访 1 天。

合并用药规定: 治疗期间不得应用抗生素、抗病毒药、糖皮质激素、抗感冒缓释剂等可能严重影响症状评价的药物。疗程中除腋温超过 38.5℃ 可临时加用对乙酰氨基酚口服混悬液(每瓶 100 ml, 上海强生制药有限公司, 批号 150904007、160804082、160805086, 国药准字 H19990006)外, 禁用其他包括物理降温在内的各种针对性治疗。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 完全退热时间 首次服药后体温(腋温) < 37.3℃ 且保持至少 24 h 无反复所需的时间。每 8 h 记录最高腋温 1 次(8 h 内无发热者记录 8 h 结束

点体温,第 4 个 24 h 起无发热者记录 24 h 结束点体温),治疗终点评价。

2.2.2 便秘评分 基线、治疗 5 天记录便秘评分^[9],治疗终点评价。

2.2.3 中医证候评分 基线、治疗 5 天记录中医症状评分,治疗终点评价。中医证候分级量化标准参照《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》^[10]制定。主症、次症均分为正常/无、轻、中、重 4 级。主症(发热、便秘)分别计 0、2、4、6 分;次症(鼻塞、流涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽、恶风、头痛、烦躁不宁、口渴、小便黄赤)分别计 0、1、2、3 分;舌质、舌苔和脉象/指纹分为 2 级,计 0、1 分。

2.2.4 单项症状消失率 治疗终点评价,症状评分为 0 分为症状消失。

2.2.5 与对乙酰氨基酚口服混悬液合用的即时退热时间与退热持续时间(h) 即时退热为首次用药后 6 h 内体温下降 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 。观察发热患儿首次用药后 6 h 内体温变化,每小时记录 1 次。退热持续时间为即时退热起效后至体温反弹 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 时间。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 便秘疗效 参照《儿科疾病中医药临床研究技术要点》^[11]制定。1) 消失:便秘症状消失,症状评分为 0 分;2) 有效:便秘症状减轻但未消失,症状评分较之基线下降;3) 无效:便秘症状未减轻或加重,症状评分较之基线不变或升高。

2.3.2 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]制定。1) 临床痊愈:症状基本消失,中医证候积分下降率 $\geq 95\%$;2) 显效:症状明显改善,中医证候积分下降率 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$;3) 有效:症状有所改善,中医证候积分下降率 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$;4) 无效:症状无改善或加重,中医证候积分下降率 $< 30\%$ 。中医证候积分下降率=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。

2.4 安全性评价

评价指标:1) 临床不良事件/反应发生率;2) 生命体征;3) 血常规、尿常规、心电图和肝肾功能、肾功能等实验室检测。不良事件随时观察,其他指标于基线、用药结束后访视检查。治疗前正常、治疗后异常者和治疗前异常、治疗后异常加重者,应定期复查至随访终点。以不良反应发生率为主要安全性评价指标。

2.5 统计学方法

数据集的定义与选择:1) 全分析数据集(FAS):包括随机入组、至少用药 1 次、至少有 1 次访视记录的全部受试者,用全分析数据集进行 ITT 分析。对主要疗效评价指标的缺失值,采用最近一次观测数据结转至试验最终结果的方法(LOCF 法)。2) 符合方案数据分析(PPS):包括遵守试验方案、基线变量没有缺失、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试者。对发生不良事件而退出试验的受试者应纳入 PPS,按无效处理。3) 安全数据集(SS):至少接受 1 次治疗,且有安全性指标记录的实际数据,退出病例不作数据结转。以 FAS、PPS 进行疗效评价,以 SS 进行安全性评价。

采用 SAS 9.2 软件进行统计分析。定量资料描述其例数、均数、标准差,各组间比较采用 t 检验。定性资料描述各种类的例数及其所占百分比,各组间比较采用 χ^2 检验/Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验,考虑中心因素的影响,采用 CMH χ^2 检验。生存资料描述其中位生存时间,采用 log-rank 检验比较组间差异。主要指标为非劣效检验,采用 COX 回归分析,计算对照组和试验组风险比(HR)及 95% 可信区间(CI),若对照组与治疗组风险比 95% CI 下限大于 0.67,则认为治疗组非劣于对照组。除非劣效检验外,均采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

实际共纳入 468 例,治疗组 352 例,对照组 116 例。因违反试验方案,治疗组剔除 5 例,对照组剔除 1 例。按照统计分析计划,462 例进入 FAS,其中治疗组为 347 例,对照组为 115 例;433 例进入 PPS,治疗组为 324 例,对照组为 109 例;35 例因入组后符合排除标准、失访、依从性差或使用违反方案要求的合并用药等未进入 PPS,其中试验组 28 例,对照组 7 例;463 例进入 SS,治疗组为 347 例,对照组为 116 例。5 例受试者用药后失访,无安全性检查,记录未进入 SS。

3.1 两组患者基线可比性分析

采用 FAS 分析。治疗组 347 例,其中男 183 例,女 164 例;年龄 1~12 岁,平均(4.89 ± 2.72)岁;热程 1~24 h,平均(9.14 ± 6.62)h;基线体温 $37.2 \sim 39.7^{\circ}\text{C}$,平均(38.13 ± 0.46) $^{\circ}\text{C}$;中医证候积分 7~36 分,平均(15.25 ± 5.77)

分。对照组 115 例, 其中男 63 例, 女 52 例; 年龄 1~11 岁, 平均 (4.77 ± 2.34) 岁; 热程 1~24 h, 平均 (8.32 ± 6.32) h; 基线体温 $37.0 \sim 39.5^{\circ}\text{C}$, 平均 $(38.12 \pm 0.49)^{\circ}\text{C}$; 中医证候积分 7~36 分, 平均 (15.17 ± 6.02) 分。两组基线资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。FAS、PPS 分析结论一致。

3.2 两组患者完全退热时间比较

治疗后两组患儿完全退热的中位时间 (FAS) 经 log-rank 检验, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。非劣效检验, 经 COX 回归分析, 估计组间 HR 及 95% CI, 校正中心因素的影响后, 对照组相对于治疗组的结果 (FAS) 为 1.08 (0.87 ~ 1.342), 以 0.67 为非劣标准, 治疗组非劣于对照组, PPS 与 FAS 分析结论一致。

表 1 两组急性上呼吸道感染表里俱热证患儿完全退热时间比较 (h, 95% CI)

组别	例数	上四分位数	中位数	下四分位数
治疗组	347	32.0 (24.0 ~ 32.0)	48.0 (40.0 ~ 48.0)	64.0 (56.0 ~ 64.0)
对照组	115	32.0 (24.0 ~ 40.0)	48.0 (48.0 ~ 56.0)	64.0 (56.0 ~ 72.0)

3.3 两组患儿便秘疗效比较

表 2 示, 两组便秘等级疗效和总有效率比较 (FAS), 经 Wilcoxon 秩和检验和以中心分层的 CMH χ^2 检验, 差异均有统计学意义 (等级疗效 $P = 0.0025$ 、总有效率 $P = 0.0013$)。PPS 与 FAS 分析结论一致, 治疗组优于对照组。

表 2 两组急性上呼吸道感染表里俱热证患儿治疗后便秘疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	消失	有效	无效	总有效
治疗组	347	307 (88.47)	28 (8.07)	12 (3.46)	335 (96.54)
对照组	115	92 (80.00)	10 (8.70)	13 (11.30)	102 (88.70)

3.4 两组患儿中医证候疗效比较

表 3 示, 治疗后两组中医证候等级疗效、痊愈率比较 (FAS), 经 Wilcoxon 秩和检验和以中心分层的 CMH χ^2 检验, 差异均有统计学意义 (等级疗效 $P = 0.0163$ 、痊愈率 $P = 0.0005$)。PPS 与 FAS 分析结论一致, 治疗组优于对照组。

3.5 两组患儿单项症状消失率比较

表 4 示, 治疗后两组各单项风热症状 (发热、恶风、鼻塞、流涕、咳嗽、喷嚏、咽红肿痛) 和里热症状 (便秘、口渴、烦躁不宁、小便黄赤)

均有较高的消失率 (均在 60% 以上)。其中, 便秘、咽红肿痛, 经 Fisher 检验/ χ^2 检验, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 治疗组优于对照组。

表 3 两组急性上呼吸道感染表里俱热证患儿中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	347	161 (46.40)	156 (44.96)	21 (6.05)	9 (2.59)
对照组	115	36 (31.30)	67 (58.26)	11 (9.57)	1 (0.87)

表 4 两组急性上呼吸道感染表里俱热证患儿单项症状消失率比较 [% (消失例数/总例数)]

症状	治疗组	对照组	P 值
发热	95.68 (332/347)	98.26 (113/115)	0.2621
便秘	88.47 (307/347)	80.00 (92/115)	0.0218
鼻塞	73.22 (216/295)	74.53 (79/106)	0.7934
流涕	72.38 (207/286)	69.07 (67/97)	0.5330
喷嚏	82.20 (194/236)	75.31 (61/81)	0.1771
咽红肿痛	83.96 (267/318)	70.00 (70/100)	0.0021
咳嗽	72.55 (111/153)	66.67 (36/54)	0.4127
恶风	85.21 (144/169)	80.70 (46/57)	0.4215
头痛	88.33 (106/120)	91.43 (32/35)	0.7644
烦躁不宁	89.62 (95/106)	91.67 (33/36)	1.0000
口渴	87.16 (129/148)	82.22 (37/45)	0.4028
小便黄赤	80.59 (191/237)	83.12 (64/77)	0.6220

3.6 两组患儿即时退热时间与退热持续时间比较

表 5 示, 对于入组时腋温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$ 的发热患儿, 两组首次用药均与对乙酰氨基酚联合使用。两组中位即时退热时间和平均退热持续时间组间比较 (FAS), 差异均无统计学意义 ($P = 0.8143$ 及 $P = 0.1156$), PPS 与 FAS 分析结论一致, 提示两药联合对乙酰氨基酚的即时退热效果及退热持续效果接近。

表 5 两组急性上呼吸道感染表里俱热证患儿即时退热时间与退热持续时间比较 (h)

组别	即时退热时间		即时退热持续时间	
	例数	中位时间 (95% CI)	例数	平均持续时间 ($\bar{x} \pm s$)
治疗组	86	2.0 (1.0 ~ 2.0)	20	4.200 $\pm$ 1.795
对照组	27	2.0 (1.0 ~ 2.0)	12	3.167 $\pm$ 1.467

3.7 两组患儿依从性和合并用药结果比较

治疗用药依从性, 治疗组 347 例中有 332 例 (95.68%), 对照组 115 例中有 112 例 (97.39%)。除对乙酰氨基酚口服混悬液外, 治疗组 1 例 (0.29%) 有合并用药 (FAS), 对照组 1 例 (0.87%) 有合并用药。两组用药依从性和合并用

药比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 且 PPS 与 FAS 分析结论一致, 表明两组用药依从性较好, 合并用药均衡, 对研究结果无明显影响。

3.8 安全性分析

本研究共发现 7 例不良事件, 治疗组 347 例中有 4 例 (1.15%), 包括体温降低 (第 1 天服药后体温波动在 35.1 ~ 35.2 °C 持续 6 h 后自愈)、血尿、肺炎、头外伤; 对照组 115 例中有 3 例 (2.59%), 包括白细胞计数升高、全身型幼年特发性关节炎、蛋白尿。经研究者判断, 将治疗组体温降低和对照组白细胞计数升高, 视为药物不良反应。两组不良事件及不良反应发生率组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组生命体征、各理化检测指标 (血常规、尿常规、肝功能) 治疗前后变化情况的组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示小儿热速清糖浆与小儿清热宁颗粒的安全性较好。

4 讨论

小儿为“稚阴稚阳”之体, 具有发病容易、传遍迅速、易寒易热的病理特点。感染风热外邪后, 常迅速入里化热, 或素有里热, 复感风热之邪, 表现为既有发热、恶风、鼻塞、流涕、咳嗽等表热特征, 又有便秘、口渴、烦躁、溲赤等里热特征, 为表里俱热证^[12-17]。治疗宜以辛凉解表, 清泻里热, 达到表里双解的效果。

小儿热速清糖浆方中柴胡、黄芩合用, 升清降浊, 调和表里; 葛根、金银花、连翘、板蓝根配合水牛角、大黄既外散表热, 又内泻里热。诸药合用, 共奏清热解毒、泻火利咽之功, 适用于小儿风热感冒的治疗^[18]。本品具有抗病毒、抑菌、抗炎、调节免疫、解热、镇痛、抗过敏等作用^[19-20], 为其对因、对症治疗小儿急性上呼吸道感染提供了药效学依据。临床应用发现, 该药及其不同剂型不仅适用于小儿感冒风热证, 对其经常兼见的里热证候, 也有较好疗效^[21]。为此, 我们开展了其治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证的临床研究, 以期观察其对便秘以及里热证候的疗效。

本研究阳性对照药选择小儿清热宁颗粒。该药为临床常用药, 具有清热泻火、凉血解毒的功效, 适用于外感温邪、脏腑实热引起的高热、咽喉肿痛、咳嗽痰盛、大便干燥^[22], 与试验药的药效、适应病证接近, 同类可比。

本次临床研究结果表明, 两组的完全退热中位时间均为 48 h, 经 COX 回归分析, 治疗组非劣效于对照组, 提示小儿热速清糖浆的缩短热程作用不

劣于对照药小儿清热宁颗粒; 两组治疗 5 天后的便秘整体疗效和总有效率、表里俱热证候的整体疗效和痊愈率, 均优于对照组, 提示小儿热速清糖浆对表里俱热证候及其便秘症状均有较好的治疗作用, 且优于小儿清热宁颗粒; 无论风热症状, 还是里热症状, 两组单项症状均有较高的消失率 (均在 60% 以上), 其中对风热和里热的典型症状咽红肿痛、便秘, 治疗组高于对照组。证实了该药不仅对风热表证及其症状有效, 对里热证及其症状烦躁、口渴、小便黄赤等也有较好疗效, 为充分运用该药治疗小儿感冒表里俱热证提供了临床依据。治疗组和对照组分别发现不良事件 4 例、3 例, 其中各 1 例经研究者判断为不良反应, 均为轻度, 提示两药的安全性均较好。

本研究尚存在一定局限性, 未设计安慰剂对照, 影响了药物绝对有效性的评价等, 应在今后的研究中应加以提高。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 李立, 廖星, 赵静, 等. 中国小儿急性上呼吸道感染相关临床指南的解读 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1510-1513.
- [2] 马融, 胡思源, 丁樱, 等. 小儿急性上呼吸道感染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(1): 8-16.
- [3] 吕燕宁, 黄芳, 高志勇, 等. 北京地区 2009 年 5-12 月急性上呼吸道感染病毒病原学调查 [J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(10): 2476-2478, 2481.
- [4] 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.
- [5] 李建生, 余学庆. 普通感冒中医诊疗指南 (2015 版) [J]. 中医杂志, 2016, 57(8): 716-720.
- [6] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 59-62.
- [7] 王健, 胡思源, 李新民, 等. 小儿双清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证 304 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(5): 395-397.
- [8] 陆权, 安淑华, 艾涛, 等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识 (2013 年) [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 680-686.
- [9] 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: 285.
- [10] 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.
- [11] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 239-240.

- [2] 李燕宁. 辨证应用中成药治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效评价研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [3] 胡思源, 马融, 陈馨雨, 等. 芩香清解口服液治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证的多中心Ⅲ期临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1152-1156.
- [4] 彭玉. 小儿感冒分型之我见 [J]. 江苏中医药, 2006, 27(7): 58-59.
- [5] 奚肇庆, 刘清泉, 张晓云, 等. 上感颗粒治疗急性上呼吸道感染发热的随机双盲双模拟多中心临床研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(8): 659-663.
- [6] 刘艳, 刘虹, 胡思源. 抗病毒合剂加通便合剂治疗小儿外感发热表里俱热证(急性上呼吸道感染)的临床观察 [J]. 天津中医药, 2009, 26(5): 379-381.
- [7] 袁斌, 陶嘉磊, 汪受传. 汪受传辨治小儿感冒经验 [J]. 中医杂志, 2017, 58(22): 1911-1914.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 550-551.
- [9] 马晓玉, 陈荣昌, 杨龙坡, 等. 小儿热速清糖浆解热作用研究 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(36): 42-45.
- [10] 王敏, 陈荣昌, 季宇彬, 等. 小儿热速清糖浆抗流感病毒和抗菌作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(8): 83-89.
- [11] 宋洋, 孙毅伟. 小儿热速清颗粒治疗小儿外感发热(风热证)的有效性及安全性研究 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(4): 549-555.
- [12] 吴国雄, 梁剑, 聂韵. 小儿清热宁颗粒治疗急性上呼吸道感染的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(4): 375-376.

A Randomized Controlled Multicenter Study on *Xiao'er Resuqing Syrup* (小儿热速清糖浆) in Treating Children Acute Upper Respiratory Tract Infection with Heat Syndrome of Both Exterior and Interior

LI Meifang¹, HU Siyuan¹, LI Xinmin¹, WU Ge¹, JIANG Jinjin², FENG Ziwei³, HAN Xuanming⁴, ZHANG Yamei⁵, JIA Yanhong⁶, HONG Lijun⁷, LI Weiwei⁸, DU Yonggang⁹, TIAN Weizheng¹⁰, DONG Caiqin¹¹, LUO Hongfang¹², GAO Moli¹³, MA Qingping¹⁴, LI Lei¹⁵

1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 300381; 2. Shanghai Changhai Hospital; 3. Luohe Traditional Chinese Medicine Hospital, Henan Province; 4. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine; 5. Jiamusi Traditional Chinese Medicine Hospital, Heilongjiang Province; 6. Fenyang Hospital of Shanxi Province; 7. Mudanjiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Heilongjiang Province; 8. Harbin Traditional Chinese Medicine Hospital, Heilongjiang Province; 9. Changzhi People's Hospital of Shanxi Province; 10. Meishan Traditional Chinese Medicine Hospital, Sichuan Province; 11. Yuncheng Maternal and Child Health Hospital, Shanxi Province; 12. The Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University; 13. Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Province; 14. Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering; 15. Drug Evaluation and Research Technology Center, China Association of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of *Xiao'er Resuqing Syrup* (小儿热速清糖浆) in the treatment of children acute upper respiratory tract infection with heat syndrome of both exterior and interior. **Method** Block randomization, double blind double simulation, positive drug control, multi-center clinical research methods were used. It is planned to enroll 480 cases, including 360 cases in the treatment group and 120 cases in the control group. The treatment group was treated with *Xiao'er Resuqing Syrup* and *Xiao'er Qingrening Granule* (小儿清热宁颗粒) simulator, while the control group was treated with *Xiao'er Qingrening Granules* and *Xiao'er Resuqing Syrup* simulator. The course of treatment was 5 days. The time to complete antipyretics, the efficacy of constipation, the efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, the disappearance rate of single symptoms, the instantaneous antipyretic time and the duration of antipyretics, safety indicators were compared between the 2 groups. **Results** A total of 468 cases were included, including 352 cases in the treatment group and 116 cases in the control group. The results of the full analysis data set (FAS) showed that the median time to complete fever in the two groups were both 48 hours. The risk ratio (HR) and 95% confidence interval between the groups were estimated by the COX regression model. After adjusting the influence of central factors, according to the non-inferiority standard of 0.67, the treatment group was non-inferior to the control group. After treatment, the total effective rate of constipation in the treatment group and the control group was 96.54% and 88.70%, respectively. The differences between groups were statistically significant ($P < 0.05$); the curative rate of TCM syndromes in the treatment group and the control group were respectively 46.40%, and 31.30% ($P < 0.05$). A total of 7 cases of adverse events were found in this study including 4 cases (1.15%) in the treatment group and 3 cases (2.59%) in the control group. **Conclusion** *Xiao'er Resuqing Syrup* has the effect of shortening the heat course in the treatment of children acute upper respiratory tract infection with heat syndrome of both exterior and interior. The curative effect is not inferior to that of *Xiao'er Qingrening Granules*, and both drugs were of good safety.

Keywords acute upper respiratory tract infection; syndrome of heat of both exterior and interior; *Xiao'er Resuqing Syrup* (小儿热速清糖浆); constipation; antipyretic; randomized controlled trial

(收稿日期: 2019-12-23; 修回日期: 2020-03-30)

编辑: 叶 晨