

• 临床研究 •

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

王 健¹ 胡思源^{2*} 李新民² 魏小维² 张广航³ 张云霞⁴ 王建川⁵ 董兆勇⁶

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院;

3. 廊坊市中医医院; 4. 聊城市中医医院; 5. 安阳市中医院; 6. 西藏诺迪康药业股份有限公司)

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制资助项目 (2011ZX09302-006-03)

* 通讯作者: husiuyan1963@sina.com, (022) 27432275

[摘要] 目的 观察小儿双清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证的疗效和安全性。方法 收集急性上呼吸道感染表里俱热证患儿 420 例, 随机分为试验组 315 例, 对照组 105 例。治疗组给予小儿双清颗粒, 对照组给予小儿热速清颗粒, 两组均 1 岁以内每次 1g, 1~3 岁每次 2g, 4~6 岁每次 3g, 6 岁以上每次 4g, 每天 3 次。治疗 3 天后比较两组疾病疗效、中医证候疗效、单项中医症状疗效、体温完全恢复正常所需时间, 并观察治疗过程中的不良反应。结果 疾病疗效总有效率试验组为 83.23%、对照组为 60.95%; 中医证候疗效总有效率试验组为 94.41%、对照组为 74.29%, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组各单项中医症状有效率试验组均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组体温完全恢复正常所需时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。两组均未发现明显不良反应。结论 小儿双清颗粒治疗急性上呼吸道感染表里俱热证患儿疗效确切, 临床应用安全。

[关键词] 小儿双清颗粒; 急性上呼吸道感染; 表里俱热证

A Clinical Observation on Children Shuangqing Granules for 304 Cases of Acute Upper Respiratory Infection with Exterior-Interior Heat Syndrome

WANG Jian¹, HU Siyuan², LI Xinmin², WEI Xiaowei², ZHANG Guanghang³, ZHANG Yunxia⁴, WANG Jianchuan⁵, DONG Zhaoyong⁶

(1. Tianjin University of TCM, Tianjin 300193; 2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM; 3. Langfang Hospital of TCM; 4. Liaocheng Hospital of TCM; 5. Anyang Hospital of TCM; 6. Tibet Rhodiola Pharmaceutical Co., Ltd)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Children Shuangqing Granules on acute upper respiratory infection with exterior-interior heat syndrome. **Methods** Totally 420 cases of acute upper respiratory infection with exterior-interior heat syndrome were randomized into test group of 315 cases and control group of 105 cases. The test group was given Children Shuangqing Granules and the control group was given Children Resuqing Granules. The dosage for children younger than one-year old was one gram, for children of one year to three year old 2g, for children of four year to six year old 3g and for those of over seven years 4g, three times daily. The therapeutic effect, syndrome effect, time required for the restoration of normal temperature and side effect was observed after 3 days of treatment. **Results** The total effective rate of the test group and the control group was 83.23% and 60.95% respectively. The total effective rate of syndrome of the test group and the control group was 94.41% and 74.29% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The single symptom effective rate in the test group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). The time required to restore the normal temperature was (24.5 ± 18.2)h and (32.5 ± 19.6)h in the test group and control group respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). No adverse reaction was found in both groups. **Conclusion** Children Shuangqing Granules is effective and safe for acute upper respiratory infection with exterior-interior heat syndrome.

Keywords Children Shuangqing Granules; acute upper respiratory infection; exterior-interior heat syndrome

小儿双清颗粒是西藏诺迪康药业股份有限公司生产申报的 6 类中药新药之一, 适用于治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证。我们采用分层区组随机、阳性药平行对照、双盲试验、多中心临床研究的方法, 对该药的有效性和安全性进行评价研究, 现报

告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2011 年 4—8 月天津中医药大学第一附属医院、廊坊市中医医院、聊城市中医医院、安阳市中

医院小儿急性上呼吸道感染患儿 420 例,采用分层区组随机法分为试验组 315 例,对照组 105 例。试验组男 187 例,女 128 例;年龄 6 个月~14 岁,平均年龄 (6.4 ± 3.2) 岁;平均病程 (10.8 ± 6.9) h。对照组男 58 例,女 47 例;年龄 5 个月~13 岁,平均年龄 (5.8 ± 3.2) 岁;平均病程 (10.3 ± 7.1) 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。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]及《儿科疾病诊断标准》^[2]。

1.3 中医辨证标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[3],属表里俱热证。主症:发热、便秘;次症:鼻塞、涕浊、咽红肿痛、咳嗽、口渴、烦躁、尿黄;舌质红、苔薄黄或黄,脉浮滑数或指纹紫。具备全部主症和次症中至少 3 项,参考舌脉,即可确立辨证。

1.4 纳入标准

符合上述诊断标准及中医辨证标准;年龄 6 个月~14 岁;病程在 48 h 以内;患儿家长签署知情同意书。

1.5 排除标准

①确诊为化脓性扁桃体炎、支气管炎、毛细支气管炎、肺炎等疾病患者;②有高热惊厥史者;③严重营养不良、佝偻病患者及合并心、脑、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病者;④不能用所试验病证或可合并疾病病情解释的血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)增高,以及尿蛋白、尿红细胞“+”以上者;⑤过敏性体质(对 2 类以上物质过敏者),或对本制剂组成成分、对照药过敏者;⑥根据医生判断,容易造成失访者;⑦血白细胞(WBC) $> 10 \times 10^9/L$,或中性粒细胞 $> 75\%$,或 C 反应蛋白(CRP) $> 10 \text{ mg/L}$ 的患儿。

1.6 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试验过程中患者继发感染,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 $< 80\%$),或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者;④各种原因的中途破盲病例;⑤无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者。

2 方法

由统计学专业人员用计算机产生随机数字和药品编码,按此编码将试验药和对照药进行编号、贴签。试验用药随机编码为受试患儿唯一识别码。每一编码药物配一应急信件,用于紧急破盲。

2.1 治疗方法

试验组给予小儿双清颗粒(西藏诺迪康药业股份有限公司,国药准字 Z19991018,规格:每袋 2 g);对照组给予小儿热速清颗粒(哈尔滨圣泰制药股份有限公司,国药准字 Z10980101,规格:每袋 2 g)。两组均 1 岁以内每次 1 g,1~3 岁每次 2 g,3~6 岁每次 3 g,6 岁以上每次 4 g,每天 3 次。疗程均为 3 天。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 疗效性指标 观察两组患儿体温完全恢复正常所需时间及治疗前后两组中医证候评分、周围血白细胞计数。中医证候分级量化标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[1],主症(发热、便秘)分为无、轻、中、重 4 级,分别计 0、2、4、6 分;次症(鼻塞、涕浊、咽红肿痛、咳嗽、口渴、烦躁、尿黄)分为无、轻、中、重 4 级,分别计 0、1、2、3 分;舌苔、脉象/指纹(舌质红、苔薄黄或黄,脉浮滑数或指纹紫)分为 3 级,分别计 0、1、2 分。

2.2.2 安全性指标 包括可能出现的不良反应症状,如恶心、呕吐等;一般体检项目,如体温、脉搏、呼吸、血压和血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能、肾功能等实验室指标。治疗前正常治疗后异常者,应定期复查至随访终点。不良反应判断^[4]:分肯定有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法判定 5 级,前 3 项视为药物的不良反应。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 疾病疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]。临床治愈:服药 24~48 h 体温恢复正常(腋温低于 37.3℃,不再回升),临床症状、体征消失,周围血白细胞计数恢复正常,症状总积分减少 $\geq 90\%$;显效:服药 24~48 h 体温恢复正常,症状总积分减少 $\geq 70\%$ 但 $< 90\%$;有效:服药 48~72 h 体温恢复正常,症状总积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$;无效:未达到以上标准者,症状总积分减少 $< 30\%$ 。

2.3.2 中医证候疗效判定标准^[1] 临床治愈:证候总积分减少 $\geq 95\%$;显效:证候总积分减少 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$;有效:证候总积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$;无效:证候总积分减少 $< 30\%$ 。

2.3.3 单项中医症状疗效判定标准^[1] 痊愈:该项症状消失,症状评分为0;进步:该项症状减轻但未消失,症状评分较之基线下降;无效:该项症状未减轻或加重,症状评分较之基线不变或升高。

2.4 统计学方法

应用 SAS 9.1 统计软件进行数据处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,服从正态分布时,用 t 检验或自身 t 检验,方差不齐者,用 t' 检验;非正态分布,用非参数统计方法。两组组间或组内治疗前后对比分析采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。

3 结果

治疗过程中试验组脱落 11 例,实际完成研究患儿 304 例,对照组无脱落病例。

3.1 两组患儿疾病疗效比较

表 1 示,治疗后试验组疾病疗效总有效率为 83.23%、对照组为 60.95%。治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组患儿疾病疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	304	114(37.50)	116(38.16)	23(7.57)	51(16.77)	253(83.23)
对照组	105	21(20.00)	35(33.33)	8(7.62)	41(39.05)	64(60.95)

3.2 两组患儿中医证候疗效比较

表 2 示,试验组治疗后证候疗效的总有效率为 94.41%、对照组为 74.29%。两组证候疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患儿中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	304	146(48.03)	106(34.87)	35(11.51)	17(5.59)	287(94.41)
对照组	105	26(24.76)	35(33.33)	17(16.19)	27(25.71)	78(74.29)

3.3 两组患儿体温完全恢复正常所需时间比较

试验组体温完全恢复正常所需时间为 1.5~80.0h,平均(24.5±18.2)h;对照组为 1.0~80.0h,平均(32.5±19.6)h,试验组患儿体温完全恢复正常所需时间明显少于对照组($P < 0.05$)。

3.4 两组患儿单项中医症状疗效比较

主症:试验组发热的总有效率为 98.02%、对照组为 93.33%,试验组便秘的总有效率为 90.13%、对照组为 77.14%。次症:试验组、对照组的总有效率依次为:鼻塞 65.58%、44.44%,涕浊 66.18%、44.79%,咳嗽 71.32%、41.58%,咽红肿痛 77.21%、50.51%,口渴 82.27%、62.37%,烦躁

88.21%、58.33%,尿黄 87.03%、61.8%。两组间比较,各单项症状疗效差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.5 不良反应

本次试验过程中两组均出现 1 例不良事件,为合并细菌感染,与试验用药无关,不视为药物的不良反应。

4 讨论

小儿急性上呼吸道感染属于中医学“感冒”范畴,总以感受风邪为主,常兼杂寒、热、暑、湿、燥等,亦有感受时邪疫毒而致者^[5]。患儿感邪,郁而化热,表热未解,里热已成而致表里俱热证亦多见。治当清热解毒,表里双解。小儿双清颗粒由人工牛黄、羚羊角、水牛角浓缩粉、厚朴、板蓝根、连翘、拳参、石膏、炒莱菔子、荆芥穗、薄荷脑、冰片 12 味中药组成。清热解毒,表里双解,用于小儿外感属表里俱热证,见发热、流涕、咽红、口渴、便干、溲赤、舌红、苔黄者,急性上呼吸道感染见上述证候者。小儿热速清颗粒是临床常用中成药,疗效可靠^[6-7],功效具有同类可比性,故选为阳性对照药。

研究结果表明,小儿双清颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证有较好的疗效,各单项证候治疗后均有明显改善,体温完全恢复正常时间短于对照组,且未出现与药物有关的不良反应。各项实验室检测指标也未发现与药物有关的异常改变。证实了该药具有清热解毒、表里双解的功效,对发热、便秘、涕浊、咽红肿痛、口渴、尿黄等症状有较好的疗效,临床应用安全。

参考文献

- [1] 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,2002:261-263.
- [2] 贝政平,李毅,王莹,等. 儿科疾病诊断标准[M]. 2 版. 北京:科学出版社,2007:126-127.
- [3] 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,1994:86-88.
- [4] 杜文民,王永铭,程能能. 药物不良反应的判定与其研究方法[J]. 中国药物警戒,2005,2(1):11-13.
- [5] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:59-62.
- [6] 王卉,胡思源,刘虹. 小儿热速清颗粒治疗小儿外感发热(风热证)的多中心临床研究[J]. 中国中西医结合儿科学,2012,4(3):250-252.
- [7] 李清芳,宋敏. 小儿热速清治疗小儿外感发热 105 例疗效观察[J]. 山东医药,2007,47(14):24-25.

(收稿日期:2012-08-28;修回日期:2012-12-04)

[编辑:侯建春]