

金草口服液治疗小儿急性支气管炎痰热壅肺证的多中心临床研究[△]

陈曦^{1*}, 马融^{1,2}, 胡思源^{1,2#}, 刘虹^{1,2}, 黄文玉³, 李荣辉⁴, 向希雄⁵, 闫慧敏⁶(1.天津中医药大学, 天津 300192; 2.天津中医药大学第一附属医院, 天津 300192; 3.天津市儿童医院, 天津 300074; 4.中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 5.湖北省中医院, 武汉 430061; 6.北京儿童医院, 北京 100045)

中图分类号 R283;R969;R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1411-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.24

摘要 目的:评价金草口服液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:采用分层区组随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法。试验组与对照组患者分别服用金草口服液和急支糖浆,两药的用量均为1~2岁每次5 ml;3~6岁每次10 ml;7~14岁每次15 ml。每日3次,疗程均为5 d。结果:金草口服液对轻、中度小儿急性支气管炎痰热壅肺证之咳嗽、咯痰、肺部体征疗效分别达到87.20%、81.71%、80.37%(全分析数据集),与对照组相当,且全分析数据集和符合方案数据集分析结论一致。两组患儿主要症状疗效、次要症状疗效、疾病疗效、证候疗效、胸部X线检查比较无显著性差异($P>0.05$)。试验组未见与用药相关的不良事件。结论:金草口服液对轻、中度小儿急性支气管炎痰热壅肺证之咳嗽、咯痰、肺部体征等具有一定改善作用,疗效与临床常用药急支糖浆相当。

关键词 金草口服液;小儿急性支气管炎;痰热壅肺证;多中心临床研究

Multi-center Clinical Study on Jincao Oral Liquid in the Treatment of Phlegm-heat Obstructing Lung Syndrome in Children with Acute Bronchitis

CHEN Xi¹, MA Rong^{1,2}, HU Si-yuan^{1,2}, LIU Hong^{1,2}, HUANG Wen-yu³, LI Rong-hui⁴, XIANG Xi-xiong⁵, YAN Hui-min⁶(1. Tianjin University of TCM, Tianjin 300192, China; 2. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of TCM, Tianjin 300192, China; 3. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China; 4. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091; 5. Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061, China; 6. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of Jincao oral liquid in the treatment of phlegm-heat obstructing lung syndrome in children with acute bronchitis. METHODS: Stratified random, double-blind, parallel control of positive drug and multi-center clinical study were applied. Trial group and control group were given Jincao oral liquid and Jizhi syrup respectively, 5 ml per time for children aged 1-2 years old, 10 ml children aged 3-6 years old, 15 ml children aged 7-14 years old, 3 times a day for 5 days. RESULTS: The effectiveness of Jincao oral liquid for cough, expectoration and physical signs of phlegm-heat obstructing lung syndrome in children with acute bronchitis reached 87.20%, 81.71%, 80.37% (full data analysis set) respectively, which was similar to control group. Results of full data analysis set were in line with that of program data set. There was no significant difference between therapeutic efficacies of main symptoms and therapeutic efficacies of secondary symptoms, disease, syndrome and thoracic roentgenoscopy ($P>0.05$). No ADR related to drug use was found. CONCLUSION: Jincao oral liquid possesses obvious effectiveness for cough, expectoration and physical signs of mild and moderate pediatric acute bronchitis, which is similar to Jizhi syrup.

KEY WORDS Jincao oral liquid; Pediatric acute bronchitis; Phlegm-heat obstructing lung syndrome; Multi-center clinical study

金草口服液是北京万业工贸发展有限公司申办的第6类中药新药(批准文号:国家药品监督管理局2001ZL076号),由天津中医药大学第一附属医院等5家临床试验机构进行Ⅲ期

[△]基金项目:国家科技重大专项子课题资助(No.2011ZX09302-006-03)

* 硕士研究生。研究方向:中医儿科学。E-mail: xchenix@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:儿科中药新药的临床评价。电话:022-27432276。E-mail: husiyuan1963@sina.com

临床试验,现将试验结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患儿均来自天津中医药大学第一附属医院、北京儿童医院、湖北省中医院、天津市儿童医院、中国中医科学院西苑医院的住院部和门诊部。

1.2 试验设计

本项试验采用分层区组随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法。所选病证为小儿急性支气管炎,属痰

热壅肺证,按人数3:1比例分为试验组和对照组。计划入组病例:试验组360例,对照组120例,共480例。

1.3 诊断标准

小儿急性支气管炎的诊断,参考《儿科学》^[1]与《实用儿科学》^[2]制定。痰热壅肺证的中医辨证标准,参照《中医病证诊断疗效标准》^[3]与《中医儿科学》^[4]制定。

症状分级量化标准:主症咳嗽、咯痰、肺部体征,分别赋0、2、4、6分;次症发热赋0、1、2、3分;气息粗促、口渴、咽痛、烦躁、大便干、尿黄分别赋0、1分;舌质红、苔黄或腻、脉象分别赋0、1分。病情分级按症状体征计分总值分为三级:轻型,8~16分;中型,17~23分;重型,24~32分。

1.4 纳入、排除、脱落、剔除病例标准

1.4.1 纳入病例标准 符合上述中、西医诊断与辨证标准者;年龄在1~14岁间者;支气管炎病程在72 h及以内者(注意排除上呼吸道感染病程);发病后未使用过抗生素等抗感染西药或同类中药者;签署知情同意书者。

1.4.2 排除病例标准 不符合小儿急性支气管炎诊断标准者,与本病类似的急性上呼吸道感染、肺炎、百日咳等疾病者;不符合中医痰热壅肺辨证标准者;合并化脓性扁桃体炎、喉炎,以及其他感染性疾病者;腋温超过39.5℃,或出现惊厥等严重并发症者;伴有心、肝、肾与造血等系统严重原发性疾病者,以及精神病者;不能用所试验病症病情解释的血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和谷氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶(GPT或ALT)增高,尿蛋白++以上和尿红细胞++以上者;过敏性体质(对两类以上物质过敏)或对已知试验药物或组成成分过敏者;根据医师判断,容易造成失访者。

1.4.3 脱落病例标准 出现过敏反应或严重不良事件,根据医师判断应停止试验者;试验过程中病情恶化,发展为肺炎,或出现超高热、惊厥等严重并发症,或发生其他疾病,影响疗效和安全性判断者;受试者依从性差,或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者;各种原因的中途破盲病例;无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验;向主管医师提出退出试验要求而中止试验者;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。

1.4.4 剔除病例标准 病例入选后,发现不符合纳入标准或符合排除病例标准者;病例入选后未曾用药者。

1.5 治疗方法

金草口服液(试验组)、急支糖浆(对照组)均口服应用。两药的用量均为:1~2岁每次5 ml;3~6岁每次10 ml;7~14岁每次15 ml。每日3次,疗程均为5 d。

合并用药规定:对腋温在38.5℃以上者,可采用物理降温,必要时使用解热镇痛药(扑热静)临时处理。对住院病例必要时可使用支持疗法,如10%葡萄糖液加电解质静脉滴注等,但不加维生素C。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效性指标 主要指标:(1)咳嗽;(2)咯痰;(3)肺部体征。次要指标:(1)发热、气息粗促、烦躁、咽痛、口渴、大便干、尿黄;(2)胸部X线检查。综合疗效指标:(1)疾病疗效;(2)证候疗效。

1.6.2 安全性指标 (1)可能出现的不良反应症状;(2)一般体检项目;(3)泌尿便常规、心电图和肝肾功能。治疗前正常但治疗后异常者,应定期复查至随访终点。以不良反应发生

率为主要评价指标。

1.7 疗效与安全性评价标准

1.7.1 主要指标疗效评定标准 临床痊愈:单项症状或体征消失,计为0分;有效:单项症状或体征好转,计减少1个或2个等级分,但不为0;无效:单项症状或体征无好转或加重,计增加1个或2个等级分。

1.7.2 疾病疗效评定标准 临床痊愈:主要指标消失,体温恢复正常,白细胞计数恢复正常;显效:主要指标消失或明显好转,积分减少>60%,体温恢复正常,白细胞计数恢复正常或明显改善;有效:主要指标好转,积分减少30%~60%,体温恢复正常或明显下降,白细胞计数有所改善;无效:主要指标和体温无明显变化或加重,积分减少<30%,白细胞计数无明显改善。

1.7.3 中医证候疗效评定标准 痊愈:症状与异常舌脉积分减少>95%;显效:症状与异常舌脉积分减少>60%~95%;有效:症状与异常舌脉积分减少>30%~60%;无效:症状与异常舌脉积分减少≤30%。

1.8 统计学方法

根据资料性质的不同,采用 χ^2 检验、Fisher精确概率法、Wilcoxon秩和检验或符号秩和检验、 t 检验、协方差分析等。主要疗效指标的比较,考虑中心效应,采用CMH χ^2 检验。主要指标的非劣效性检验,设 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$,非劣界值 $\Delta=0.15$ 。此外,全部的假设检验均采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 数据集划分

实际入组患儿459例,其中试验组343例,对照组116例;但脱落25例,共剔除31例。最终,403例患儿进入符合方案数据集分析,其中试验组为304例,对照组为99例;439例患儿进入全分析数据集分析总体,其中试验组为328例,对照组为111例。病例来源,门诊423例,住院16例。全部病例均签署知情同意书。两组各中心脱落、剔除(未入符合方案数据集)情况比较,差异无统计学意义。

2.2 基线可比性分析

全部进入全分析数据集、符合方案数据集分析总体的患儿,其基线特征,包括人口学资料、病程、病史、病情、合并疾病、疗前合并用药、生命体征、体格检查、中医证候、鼻咽病毒检测情况等,除性别外组间差异均无显著性意义,具有可比性。全分析数据集、符合方案数据集病例中,试验组重型2例,对照组重型1例。

2.3 疗效分析

2.3.1 咳嗽、咯痰、肺部体征疗效 咳嗽、咯痰、肺部体征总有效率的CMH χ^2 法统计结果显示,两组差异均无统计学意义;采用考虑年龄、病情分层、急支病程影响的Logistic分析结果显示,差异也均无统计学意义。两组咳嗽、咯痰、肺部体征总有效率的非劣效检验结果,试验组总有效率均不劣于对照组,且与方案数据集分析和全分析数据集分析结论一致。两组患儿主要症状体征总有效率的非劣效检验见表1。

2.3.2 次要症状疗效 采用按中心分层的CMH χ^2 法统计结果显示,两组患儿发热、气息粗促、烦躁、咽痛、口渴、大便干、尿黄的总有效率比较,差异均无统计学意义。两组患儿单项次要症状疗效比较见表2。

2.3.3 胸部X线检查情况 两组患儿治疗前比较,差异有统

计学意义, 试验组异常情况重于对照组; 治疗后比较, 差异无统计学意义。两组患儿治疗前后胸部X线检查情况比较见表3。

表1 两组患儿主要症状体征总有效率的非劣效检验

Tab 1 Non-inferiority test of total efficiency of main symptoms and signs in 2 groups

症状体征	组别	n	临床痊愈, 例	有效, 例	无效, 例	总有效率, %	97.5%CI(T-C)
咳嗽	试验组	328	81	205	42	87.20	-0.079 9,+∞
	对照组	111	27	70	14	87.39	
咯痰	试验组	328	178	90	60	81.71	-0.127 3,+∞
	对照组	111	58	37	16	85.59	
肺部体征	试验组	326	206	56	64	80.37	-0.116 9,+∞
	对照组	111	78	14	19	82.88	

表2 两组患儿单项次要症状疗效比较

Tab 2 Comparison of curative effect of individual secondary symptoms between 2 groups

症状体征	组别	n	临床痊愈, 例	有效, 例	无效, 例	总有效率, %	统计量 (CMH ₂ ²)	P
发热	试验组	161	152	4	5	96.89	0.219	0.64
	对照组	61	57	1	3	95.08		
气息粗促	试验组	59	54	0	5	91.53	0.679	0.41
	对照组	26	25	0	1	96.15		
烦躁	试验组	143	128	0	15	89.51	0.021	0.885
	对照组	57	52	0	5	91.23		
咽痛	试验组	210	187	0	23	89.05	0.087	0.768
	对照组	73	64	0	9	87.67		
口渴	试验组	73	66	0	7	90.41	0.267	0.605
	对照组	29	25	0	4	86.21		
大便干	试验组	254	186	0	68	73.23	1.337	0.248
	对照组	86	58	0	28	67.44		
尿黄	试验组	212	171	0	41	80.66	0.406	0.524
	对照组	81	63	0	18	77.78		

表3 两组患儿治疗前后胸部X线检查情况比较(全分析数据集)

Tab 3 Comparison of chest radiography between 2 groups before and after treatment (full data analysis set)

项目	组别	n	肺纹理正常, 例(%)	肺纹理增多, 例(%)	肺纹理粗重, 例(%)	统计方法	P
治疗前	试验组	314	94(29.94)	173(55.10)	47(14.97)	Chi-sq	0.042 1
	对照组	106	37(34.91)	63(59.43)	6(5.66)		
治疗后	试验组	179	97(54.19)	80(44.69)	2(1.12)	Wilcoxon	0.304 3
	对照组	55	26(47.27)	27(49.09)	2(3.64)		

2.3.4 疾病疗效、中医证候疗效 疾病疗效的全分析数据集结果中, 试验组临床痊愈60例、显效167例、有效55例、无效46例, 总有效率85.98%, 对照组临床痊愈24例、显效52例、有效23例、无效12例, 总有效率89.19%。证候疗效的全分析数据集结果中, 试验组临床痊愈51例、显效184例、有效59例、无效34例, 总有效率89.63%, 对照组临床痊愈16例、显效66例、有效17例、无效12例, 总有效率89.19%。采用按中心分层的CMH₂²统计结果显示, 两组患者疾病疗效、证候疗效总有效率的组间比较, 差异无统计学意义。

2.4 试验影响因素分析

两组患儿合并用药、用药依从性比较, 差异均无统计学意义。分别采用按性别、年龄分层的CMH₂²法统计结果显示, 两组患儿疾病疗效的组间比较, 差异均无统计学意义。

2.5 安全性分析

本试验未发生与试验药物有关的不良事件。两组患儿安

全性指标异转率的比较, 差异均无统计学意义。两组患儿生命体征治疗前后差值的组间比较, 除治疗后5 d呼吸外, 差异均无统计学意义。

3 讨论

中医学认为, 急性支气管炎属“咳嗽”范畴, 主要是外感六淫之邪, 侵犯于肺, 致肺失宣肃, 升降功能失调所致。风为阳邪, 化热最速, 感邪之后, 易于从阳化热, 即使初感风寒, 也易传里化热, 因而小儿咳嗽以痰热壅肺证居多^[5]。

金草口服液是方鹤松教授积多年临床经验研制而成的有效验方。方中炙麻黄、苦杏仁、生石膏宣降肺气以平喘, 清泻肺热以生津; 金银花、鱼腥草、紫苏子疏散风热, 清热解毒; 紫苑、百部、制款冬花性温而不热, 润而不腻, 止咳化痰; 葶苈子泻肺平喘止咳。全方共奏清热宣肺、祛痰止咳之功, 主治小儿急性支气管炎痰热壅肺证之咳嗽、咯痰等症。

方中炙麻黄所含的麻黄碱具有发汗、平喘、抗过敏的作用^[6]; 苦杏仁所含的苦杏仁苷在消化道内经胃酸的作用, 逐渐产生微量的氢氰酸, 对呼吸中枢呈镇静作用, 使呼吸运动趋于安静而达止咳平喘之效^[7]; 生石膏具有显著的降温作用^[8]; 金银花对多种致病菌均有一定的抑制效果^[9]; 鱼腥草具有抗病毒作用, 并能明显促进白细胞和巨噬细胞的吞噬功能, 增强机体免疫力, 而且鱼腥草油能明显拮抗慢反应物质, 对抗组胺, 表现为良好的抗过敏作用, 还能明显拮抗乙酰胆碱对呼吸道平滑肌的作用, 对多种致炎剂引起的炎症渗出和组织水肿均有明显抑制功能^[10]; 紫苏子水提物、醇提物、醚提物有不同程度的镇咳、祛痰、平喘作用^[11]; 紫苑有显著的气管解痉作用^[12]; 百部煎剂具有抗菌作用, 而且百部生物碱能降低呼吸中枢的兴奋性, 抑制咳嗽反射, 因而具有镇咳作用^[13]; 款冬花对咳嗽有明显抑制作用^[14]; 葶苈子中芥子苷成分能有效止咳^[15]。综上所述, 金草口服液可以止咳化痰、退热、抗菌、抗病毒, 有效治疗急性支气管炎咳嗽、咯痰症状。

本研究结果表明, 金草口服液对咳嗽、咯痰、肺部体征的疗效均不劣于对照药急支糖浆; 两组患儿疾病疗效、证候疗效、次要症状及舌脉疗效、白细胞计数及分类、X线胸片的改善情况, 差异均无统计学意义。鉴于受试病例仅有3例重度患儿, 本品尚缺乏对重度患儿的有效性证据。

本研究根据公认有效、同类可比的原则, 采用急支糖浆作为阳性对照药物^[16-18], 主要疗效指标采用非劣效性检验方法, 得出本试验药物疗效不劣于对照药物, 从而验证其临床疗效。

金草口服液对轻、中度小儿急性支气管炎痰热壅肺证之咳嗽、咯痰、肺部体征等具有明显的改善作用, 疗效不劣于临床常用的急支糖浆。试验中未发现该药有不良反应。

参考文献

- [1] 王慕逖. 儿科学: 卫生部规划教材[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 235.
- [2] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 109.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 1版. 南京: 南京大学出版社, 1995: 23.
- [4] 王萍芬. 中医儿科学[M]. 1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 153.
- [5] 樊遂明. 急支合剂治疗小儿急性支气管炎116例[J]. 河南中医, 2005, 25(9): 49.
- [6] 吴雪荣. 麻黄药理作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程

