

# 龙牡壮骨颗粒治疗小儿反复呼吸道感染肺脾气虚证多中心随机对照临床观察

祝新璐<sup>1</sup>, 胡思源<sup>1</sup>, 钟成梁<sup>1</sup>, 罗红芳<sup>2</sup>, 张云峰<sup>3</sup>, 张月霞<sup>4</sup>, 高茉莉<sup>5</sup>, 冯海军<sup>6</sup>, 吴娟<sup>7</sup>,  
丁樱<sup>8</sup>, 孟牛安<sup>9</sup>, 白玉华<sup>10</sup>, 易文龙<sup>11</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193;  
2. 贵州医科大学第二附属医院, 贵州 凯里 556000; 3. 吉林大学第二医院, 长春 130041;  
4. 洛阳市第二中医院, 河南 洛阳 471003; 5. 迁安市中医院, 河北 唐山 064499;  
6. 大庆市人民医院, 黑龙江 大庆 163711; 7. 黔东南苗族侗族自治州中医医院, 贵州 凯里 556000;  
8. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450099; 9. 安阳市中医院, 河南 安阳 455001;  
10. 内蒙古自治区国际蒙医医院, 呼和浩特 010020; 11. 武汉科技大学附属天佑医院, 武汉 430070)

**[摘要]** 目的:评价龙牡壮骨颗粒治疗小儿反复呼吸道感染(肺脾气虚证)的临床疗效及安全性。方法:本研究采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性药(匹多莫德颗粒)平行对照、非劣效性检验、多中心临床研究的方法,计划纳入240例患儿,以1:1比例分为观察组和对照组。疗程8周,随访12个月。观察指标为疾病痊愈率、呼吸道感染次数、平均病程、中医证候疗效、单项症状疗效、免疫指标疗效及安全性指标。结果:本次试验10家研究中心共入选受试者237例,其中,观察组118例,对照组119例。236例进入全分析集(FAS),210例进入符合方案数据集(PPS),236例进入安全性数据集(SS)。两组基线资料差异均无统计学意义,具有可比性。观察组疾病痊愈率为75.21%(88/117),对照组为73.95%(88/119),两组差值的95%置信区间(CI),FAS为1.26%(-9.85%, 12.37%),PPS为3.81%(-6.28%, 13.90%),在非劣界值为10%的条件下,治疗终点疾病痊愈率的非劣效检验成立,FAS,PPS分析结论一致。上呼吸道感染、支气管炎、肺炎次数及病程的组间比较,差异均无统计学意义。中医证候等级疗效,治疗4周两组间比较,差异无统计学意义,治疗8周两组间比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。单项症状消失率,治疗4周,各单项症状消失率(面色少华、形体消瘦、少气懒言、气短、食少、纳呆、多汗、大便稀溏)的组间比较,差异均无统计学意义;治疗8周,仅少气懒言、纳呆、多汗的消失率的组间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );免疫指标基线及治疗后8周的组间比较,差异均无统计学意义;除观察组的CD8外( $P<0.05$ ),其余免疫指标,治疗前后的自身比较,差异均无统计学意义。两组不良反应发生率的组间比较,差异无统计学意义。结论:龙牡壮骨颗粒治疗小儿反复呼吸道感染(肺脾气虚证)改善疾病痊愈率非劣于匹多莫德颗粒,且药物安全性良好,具有临床推广价值。

**[关键词]** 龙牡壮骨颗粒;反复呼吸道感染;儿童;随机对照试验

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R272 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)23-0111-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212392

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20211018.1912.011.html>

**[网络出版日期]** 2021-10-19 14:04

## Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial of Longmu Zhuanggu Granule in Treatment of Children Recurrent Respiratory Infection with Lung-Spleen Qi Deficiency Syndrome

ZHU Xin-lu<sup>1</sup>, HU Si-yuan<sup>1</sup>, ZHONG Cheng-liang<sup>1</sup>, LUO hong-fang<sup>2</sup>, ZHANG Yun-feng<sup>3</sup>, ZHANG Yue-xia<sup>4</sup>,  
GAO Mo-li<sup>5</sup>, FENG Hai-jun<sup>6</sup>, WU Juan<sup>7</sup>, DING Ying<sup>8</sup>, MENG Niu-an<sup>9</sup>, BAI Yu-hua<sup>10</sup>, YI Wen-long<sup>11</sup>  
(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), National Clinical

**[收稿日期]** 20210702(012)

**[基金项目]** 国家卫生计生委药政司“中药儿童用药相关政策建议”课题(CATCM-EKKT201404)

**[第一作者]** 祝新璐, 硕士, 从事中医儿科学研究, E-mail: 1961033216@qq.com

**[通信作者]** \* 胡思源, 博士, 主任医师, 从事儿科疾病的中药临床评价研究, E-mail: husiyuan1963@sina.com

Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Kaili 556000, China; 3. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China; 4. Luoyang Second Hospital of TCM, Luoyang 471003, China; 5. Qian'an Hospital of TCM, Tangshan 064499, China; 6. Daqing People's Hospital, Daqing 163711, China; 7. Qiandongnan Miao and Dong Autonomous Prefecture Hospital of TCM, Kaili 556000, China; 8. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 9. Anyang Hospital of TCM, Anyang 455001, China; 10. Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot 010020, China; 11. Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science & Technology, Wuhan 430070, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of Longmu Zhuanggu granule for the treatment of children recurrent respiratory infection due to lung-spleen Qi deficiency. **Method:** This multicenter stratified, block-randomized, double-blind, double-dummy, positive drug (pidotimod granule) parallel controlled, and non-inferiority trial intended to included 240 children patients and divided them into the experimental group ( $n=120$ ) and the control group ( $n=120$ ) at the ratio of 1:1. Patients in both groups were treated for eight successive weeks and followed up for 12 months. The cure rates, numbers of respiratory infections, average courses of disease, curative effects of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, curative effects of individual symptoms, curative effects of immune indexes, and safety indexes between the two groups were observed and compared. **Result:** A total of 237 subjects were collected from 10 research centers, including 119 cases in the control group and 118 in the experimental group. There were 236 cases enrolled into the full analysis set (FAS), 210 into the per-protocol set (PPS), and 236 into the safety set (SS). The baseline data of the two groups were not significantly different from each other, indicating that they were comparable. The cure rates of the experimental group and control group were 75.21% (88/117) and 73.95% (88/119), respectively, with the 95% confidence interval (CI) of difference between the two groups being 1.26% (-9.85%, 12.37%) for FAS and 3.81% (-6.28%, 13.90%) for PPS. The 95% CI fell within the 10% non-inferiority margin, implying that non-inferiority test of the cure rate in the treatment of endpoint disease was valid, and the conclusions of FAS and PPS analysis were consistent. There was no significant difference in the number or course of upper respiratory infection, bronchitis, and pneumonia. The difference in curative effects of TCM syndrome between the two groups after four weeks of treatment was not remarkable. After eight weeks of treatment, the total effective rate of the experimental group was 84.62% (99/117), statistically higher than 78.15% (93/119) of the control group ( $\chi^2=-3.26, P<0.05$ ). There were no significant differences in the disappearance rates of individual symptoms between the two groups after four weeks of treatment. After eight weeks of treatment, the experimental group and control group exhibited the disappearance rates of 67.50% (54/80) and 47.37% (36/76) for shortness of breath and laziness to speak, 75.00% (54/72) and 53.33% (40/75) for poor appetite, 54.55% (60/110) and 37.84% (42/111) for hyperhidrosis, respectively, with obviously better outcomes observed in the experimental group ( $P<0.05, P<0.01$ ). The inter-group comparison revealed significant differences in immune indexes after eight weeks of treatment. As demonstrated by comparison with the situations before treatment, IgA, IgG, IgM, and CD4 did not change significantly after treatment. Except for CD8 in the experimental group ( $P<0.05$ ), there was no significant difference in other immune indexes before and after treatment. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions. **Conclusion:** Longmu Zhuanggu granule is not inferior to pidotimod granule in the treatment of children recurrent respiratory infection due to lung-spleen Qi deficiency, and it exhibits good safety, implying its promising clinical application value.

**[Keywords]** Longmu Zhuanggu granule; recurrent respiratory infection; children; randomized controlled trial

小儿反复呼吸道感染(RRTI)是以上呼吸道感染、支气管炎及肺炎在一段时间内反复发生、超过一定的范围为主要临床特征的小儿肺系疾病,是儿科常见病<sup>[1]</sup>。本病多见于幼儿及学龄前期儿童,近年来发病率日趋升高,儿科门诊发病率可达30%,以6岁以下为高发年龄段,发病率在9.0%~13.3%<sup>[2-4]</sup>。RRTI与多种因素有关,如免疫力、喂养方式、居住环境及遗传等,其中导致RRTI的重要因素为免疫力低下<sup>[5-9]</sup>。呼吸道感染反复发作容易导致多种系统疾病,如呼吸系统的哮喘、心血管系统的心肌炎、泌尿系统的肾炎等<sup>[10]</sup>,若久病不愈,患儿抵抗力更加下降,不仅直接影响小儿的健康,还可变生他病,消耗其他器官及免疫系统功能,使病情日趋复杂,严重影响患儿的生长发育。

龙牡壮骨颗粒是已上市中成药,功效为强筋壮骨、和胃健脾,用于小儿佝偻病,软骨病;对小儿多汗、消化不良、发育迟缓等症也有治疗作用。小儿RRTI肺脾气虚证主要矛盾为正气虚弱,治疗上应偏重扶正固本,以提高抗病能力,在临床中治疗小儿RRTI肺脾气虚证时诸多医家使用龙牡壮骨颗粒,皆可取得理想的疗效。前期查阅文献,孙晓明<sup>[11]</sup>采用龙牡壮骨颗粒联合健脾益肺口服液治疗RRTI疗效较好,但其治疗为健脾益肺口服液联合龙牡壮骨冲剂使用,未单独使用龙牡壮骨颗粒。现为评价单独使用本品对于小儿RRTI(肺脾气虚证)是否具有较好的临床疗效及安全性,课题组开展了本次研究。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本次临床试验计划纳入240例受试儿童,采用以中心为分层因素的区组随机,由SAS v9.2生成随机分配表,按1:1比例随机分为观察组和对照组。采用双盲的研究方法,通过双模拟的形式完成,分二级设盲;由本次临床试验无关的人员按照随机分配表完成试验药物的包装和编盲,并将随机表密封保存,由专人保管;为保障受试者权益,设立应急信件用于紧急揭盲。选择匹多莫德颗粒作为阳性药进行平行对照,采用非劣效性检验的方法。本研究于2016年6月至2021年3月开展,由天津中医药大学第一附属医院、贵州医科大学第二附属医院、吉林大学第二医院、迁安市中医医院、大庆市人民医院、黔东南苗族侗族自治州中医医院、河南中医药大学第一附属医院、安阳市中医院、武汉科技大学附属天佑医院等单位共同完成。本研究经天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查批准(TYLL2015[Y]字030),全部受试者

均签署知情同意书。

**1.2 西医诊断标准** 根据中华医学会儿科学分会呼吸学组及中华儿科杂志编辑委员会修订的《反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》<sup>[12]</sup>,鉴于呼吸道感染发病具有明显的季节性,明确提出诊断所需的时间段应为1年,并将下呼吸道感染单独计算次数用于诊断。见表1。

表1 RRTI西医诊断标准

Table 1 RRTI western medicine diagnostic criteria

年龄/岁	反复上呼吸道感染/次/年	反复下呼吸道感染/次/年	
		反复气管支气管炎	反复肺炎
≤2	7	3	2
>2, ≤5	6	2	2
>5, <14	5	2	2

注:①2次感染间隔时间至少>7 d;②若上呼吸道感染次数不够,可以将上、下呼吸道感染次数相加,反之则不能;但若反复感染以下呼吸道为主,则应定义为下呼吸道感染;③确定次数需连续观察1年;④反复肺炎指1年内反复患肺炎2次,肺炎须由肺部体征和影像学证实,2次肺炎诊断间肺炎体征和影像学的改变应完全消失。

**1.3 中医诊断标准** 参照《中医儿科学常见病诊疗指南》(2012)<sup>[13]</sup>制订。主证:反复外感。兼次证:①面黄少华;②形体消瘦;③肌肉松软;④少气懒言;⑤气短;⑥食少纳呆;⑦口不渴;⑧多汗,动则易汗;⑨大便溏薄。舌脉指纹:①舌质淡;②苔薄白;③脉无力,指纹淡。主证必备,兼具兼次证3项,参考舌脉指纹,即可辨证诊断。

**1.4 纳入标准** ①符合小儿反复上呼吸道感染西医诊断;②中医辨证为肺脾气虚证;③年龄3~5岁,性别不限;④病程≥1年;⑤非急性感染期患儿,或急性感染期恢复后至少1周;⑥家长或监护人签署了知情同意书。

**1.5 排除标准** ①患有严重的原发病的呼吸道感染儿童如原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征、先天性心脏病、等;②既往1年中以反复下呼吸道感染为主者;③近1年内系统使用免疫抑制剂者或免疫增强剂进行治疗的患儿,或服用其他治疗RRTI药物者;④对试验用药品过敏或既往有过敏性疾病(如过敏性鼻炎、过敏性哮喘等)的患儿;⑤近3个月内参加过其它药物临床试验的患儿;⑥研究者认为不适合入选本试验的患儿。

## 1.6 治疗方法

**1.6.1 试验药物** 观察组予龙牡壮骨颗粒(国药准字Z42021662,批号1608856,5 g/袋),匹多莫德颗粒

模拟剂(批号160101,0.4 g/袋),阳性药组予匹多莫德颗粒(国药准字H20030325,批号151030A,0.4 g/袋),龙牡壮骨颗粒模拟剂(批号160201,5 g/袋),均由健民药业集团股份有限公司提供。

龙牡壮骨颗粒制备方法:龟板、龙骨、牡蛎3味药材加水煎煮4次,每次2 h,煎煮完成后将4次药液合并,其他9味药材加水煎煮3次,每次2 h,煎煮完成后将3次药液合并;合并全部药液后将其滤过,浓缩至相对密度为1.32(20℃)的清膏。取清膏,将其与糖粉、鸡内金粉、乳酸钙、葡萄糖酸钙及维生素D混匀后制成颗粒,干燥,即得。制剂使用的中药饮片均由健民药业集团股份有限公司统一采购,按照中国药典及相关内控标准由其质量中心完成质量检验后用于临床研究。

**1.6.2 服用方法** 龙牡壮骨颗粒及其模拟剂,开水冲服,<2岁5 g/次,2~7岁7 g/次,>7岁10 g/次,每日3次。匹多莫德颗粒及其模拟剂,口服,1次1袋,每日1次(早餐前)。疗程8周,随访12个月。试验过程中,若出现急性感染,可停止用药。

**1.6.3 合并用药规定** 试验过程中,若发生急性感染,可针对不同病情如支气管炎、肺炎、上呼吸道感染给予相应治疗,直至病情痊愈。不得合并使用其他治疗小儿RRTI的中药、西药及免疫力调节剂等;受试者的所有合并用药均应详细记录在病例报告表及原始病历中,记录药物的详细使用情况,并判定合并用药是否影响试验用药的疗效。

**1.7 有效性观察指标及观测时点** ①疾病痊愈率,随访12个月评估;②呼吸道感染次数、平均病程,随访12个月计算;③中医证候疗效、单项症状疗效,治疗4、8周评价;④免疫指标[血清免疫球蛋白(IgA, IgG, IgM)和T淋巴细胞亚群(CD4, CD8, CD4/CD8)],基线、治疗8周检测,治疗8周评价。以疾病痊愈率作为主要评价指标。

## 1.8 疗效评价标准

**1.8.1 疾病痊愈** 临床痊愈指随访12个月内呼吸道感染次数和病情符合同年龄组正常标准(按入组时年龄记)。

**1.8.2 中医证候疗效** 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[14]</sup>制订中医证候分级量化标准,包括面色少华、形体消瘦、少气懒言、气短、食少、纳呆、多汗、大便稀溏症状,根据症状严重程度分为4个等级,分别赋0,1,2,3分。临床痊愈,证候计分和减少≥90%;显效,60%≤证候计分和减少<90%;有效,30%≤证候计分和减少<60%;无效,证候计分和

减少<30%。

证候积分和减少率=(疗前总积分和-疗后总积分和)/疗前总积分和×100%。

**1.9 安全性评价指标** 以临床不良反应发生率为主要安全性评价指标。①临床不良事件/反应发生率,随时观察;②生命体征,基线、用药满4、8周测量;③血常规、尿常规、心电图和肝肾功能,基线、治疗8周检测。

**1.10 统计学方法** 采用SAS v9.2统计分析软件进行数据分析。定量数据,描述其例数、均数、标准差。组间比较,采用 $t$ 检验或Wilcoxon秩和检验,自身前后的比较采用配对 $t$ 或符号秩和检验。定性数据,描述各种类的例数及其所占百分比。组间的比较,用 $\chi^2$ 检验,或Fisher精确概率法;等级资料的组间比较,采用Wilcoxon秩和检验或CMH $\chi^2$ 检验。假设检验均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。有效性结论基于全分析集(FAS),符合方案数据集(PPS)的分析结果,安全性结论基于安全性数据集(SS)。

## 2 结果

**2.1 入组病例分布与数据集划分** 本次试验10家研究中心共入组受试者237例(对照组119例,观察组118例),其中,236例进入FAS(对照组119例,观察组117例),210例进入PPS(对照组108例,观察组102例),236例进入SS(对照组119例,观察组117例)。

观察组1例受试者因自行退出,且无用药记录,未进入FAS;观察组8例受试者失访,对照组8例受试者失访,观察组3例受试者合并其他用药,观察组2例受试者自愿退出,对照组1例受试者自愿退出,观察组1例出现AE,对照组1例出现AE,对照组1例依从性差,观察组1例不符合纳入标准,未进入PPS。

**2.2 一般资料比较** 全部进入FAS,PPS分析总体的患者,其人口学资料(年龄、身高、体质量,民族、性别),疾病相关情况(上感次数、支气管炎次数、肺炎次数、既往病史、药物过敏史、家族史),合并疾病情况(诊前合并疾病、诊前合并用药)差异均无统计学意义,具有可比性,且FAS,PPS分析结论一致。见表2。

**2.3 疾病痊愈率比较** 疾病痊愈率组间比较差异无统计学意义;校正中心后,差异无统计学意义,且FAS,PPS分析结论一致。观察组-对照组差值的95%置信区间(CI),FAS为1.26%(-9.85%,12.37%),PPS为3.81%(-6.28%,13.90%),在非劣界值10%的条件下,治疗终点疾病痊愈率的非劣效检

表2 FAS分析集人口学资料一般资料

Table 2 Demographic data general information of FAS

组别	年龄( $\bar{x}\pm s$ )/年		身高( $\bar{x}\pm s$ )/cm		体质量( $\bar{x}\pm s$ )/kg		性别/例		民族/例		家族史/例		药物过敏史/例	
	n	结果	n	结果	n	结果	n	男/女	n	汉族/非汉	n	无/有	n	无/有
观察	117	4.235±0.908	107	105.265±9.199	116	17.437±3.365	117	68/49	117	101/16	117	116/1	117	113/4
对照	119	4.142±0.863	118	104.407±8.540	119	17.416±3.382	119	68/51	119	101/18	119	119/0	119	113/6
组别	上呼吸道感染( $\bar{x}\pm s$ )/次		支气管炎( $\bar{x}\pm s$ )/次		肺炎( $\bar{x}\pm s$ )/次		既往病史/例		其他过敏史/例		合并疾病/例		合并用药/例	
	n	结果	n	结果	n	结果	n	无/有	n	无/有	n	无/有	n	无/有
观察	117	6.795±2.087	117	1.222±1.068	117	0.590±0.745	117	115/2	117	117/0	117	107/10	117	99/18
对照	119	7.084±2.153	119	1.084±0.777	119	0.555±0.647	119	115/4	119	117/2	119	112/7	119	103/16

验成立, FAS, PPS分析结论一致。见表3。

表3 FAS分析集随访12个月疾病痊愈率比较

Table 3 Comparison of disease recovery rate after 12 months follow-up of FAS

组别	n	痊愈/例	未痊愈/例	痊愈率/%
观察	117	88	29	75.21
对照	119	88	31	73.95

2.4 呼吸道感染次数、平均病程比较 上呼吸道感染、支气管炎、肺炎感染次数及病程, 组间比较差异均无统计学意义。FAS, PPS结论一致。见表4。

2.5 中医证候疗效比较 治疗4周, 两组中医证候疗效的FAS(PPS)分析显示, 两组组间比较, 差异无统计学意义, 且FAS, PPS分析结论一致。见表5。

表4 FAS分析集随访12个月呼吸道感染次数、平均病程比较

Table 4 Comparison of respiratory tract infection frequency and average course of disease after 12 months follow-up of FAS

项目	上呼吸道感染/次		急性支气管炎/次		肺炎/次		上感病程/d		急支病程/d		肺炎病程/d	
	n	结果	n	结果	n	结果	n	结果	n	结果	n	结果
观察	117	2.359±2.554	117	0.658±1.226	117	0.111±0.342	106	3.008±2.634	109	2.541±4.788	112	0.433±1.985
对照	119	2.555±2.869	119	0.479±0.711	119	0.109±0.447	108	2.989±2.305	112	1.932±2.996	117	0.363±1.626

表5 FAS分析集治疗4周中医证候疗效组间比较

Table 5 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome efficacy between groups after 4 weeks of treatment of FAS

组别	n	显效	有效	无效
观察	117	13(11.11)	62(52.99)	42(35.90)
对照	119	9(7.56)	60(50.42)	50(42.02)

2.7 免疫指标比较 治疗8周后, IgA, IgG, IgM, CD4, CD8, CD4/CD8组间比较, 差异均无统计学意义。FAS, PPS分析结论一致。

治疗8周后, 除观察组的CD8外( $S=482$ ,  $P<0.05$ ), 其余免疫指标, 治疗前后的自身对比, 差异

治疗8周, 两组中医证候疗效的FAS(PPS)分析显示, 中医证候等级疗效的组间比较, 差异有统计学意义( $Z=-3.26$ ,  $P<0.01$ ), 且FAS, PPS分析结论一致。见表6。

2.6 单项症状消失率比较 治疗4周后, 面色少华、形体消瘦、少气懒言、气短、食少、纳呆、多汗、大便稀溏消失率, 组间比较差异无统计学意义。FAS, PPS分析结论一致。治疗8周后, 面色少华、形体消瘦、气短、食少、大便稀溏消失率, 组间比较差异无统计学意义, 少气懒言消失率( $\chi^2=6.47$ ,  $P<0.05$ ); 纳呆率消失率( $\chi^2=7.48$ ,  $P<0.01$ ); 多汗消失率( $\chi^2=6.21$ ,  $P<0.05$ ), 组间比较差异有统计学意义, FAS, PPS分析结论一致。见表7。

表6 FAS分析集治疗8周中医证候疗效组间比较

Table 6 Comparison of TCM syndrome efficacy between groups after 8 weeks of treatment of FAS

组别	n	痊愈	显效	有效	无效
观察	117	20(17.09)	55(47.01)	24(20.51)	18(15.38)
对照	119	9(7.56)	41(34.45)	43(36.13)	26(21.85)

均无统计学意义, 且FAS, PPS分析结论一致。

2.8 安全性指标结果分析 试验期间, 发生不良事件17例(19例次), 其中, 观察组10例(12例次), 发生率8.55%, 对照组7例(7例次), 发生率5.88%。组间比较, 差异无统计学意义。其中, 严重不良事件2例(3例次), 观察组为1例(2例次), 发生率0.85%,

表7 FAS分析集治疗8周单项症状消失率组间比较

Table7 Comparison of disappearance rate of single symptom between groups after 8 weeks of treatment of FAS												例(%)
组别	面色少华			形体消瘦			少气懒言			气短		
	n	消失	未消失	n	消失	未消失	n	消失	未消失	n	消失	未消失
观察	113	45(39.82)	68(60.18)	34	21(61.76)	13(38.24)	80	54(67.50)	26(32.50)	81	53(65.43)	28(34.57)
对照	117	38(32.48)	79(67.52)	39	16(41.03)	23(58.97)	76	36(47.37)	40(52.63)	82	51(62.20)	31(37.80)
组别	食少			纳呆			多汗			大便稀溏		
	n	消失	未消失	n	消失	未消失	n	消失	未消失	n	消失	未消失
观察	89	62(69.66)	27(30.34)	72	54(75.00)	18(25.00)	110	60(54.55)	50(45.45)	10	6(60.00)	4(40.00)
对照	97	54(55.67)	43(44.33)	75	40(53.33)	35(46.67)	111	42(37.84)	69(62.16)	14	13(92.86)	1(7.14)

对照组1例(1例次),发生率0.84%,组间比较,差异无统计学意义。仅对照组发生的3例(3例次)不良事件,经研究者判断为不良反应,分别表现为肝功能异常、皮疹、呕吐,发生率为2.52%,组间比较,差异无统计学意义。

生命体征各项指标(体温、心率、呼吸、收缩压、舒张压)基线、疗后4周、疗后8周的组间比较,差异均无统计学意义。各项实验室理化检查指标,包括血常规、尿常规、心电图、肝功能、肾功能,异转率的组间比较,差异均无统计学意义。

### 3 讨论

对于小儿RRTI的研究多集中在不同药物防治及易感因素的研究方面。RRTI易感因素包括遗传免疫缺陷因素、各类病毒反复感染因素、细菌的耐药性增加因素等<sup>[15-16]</sup>。治疗方面,急性期针对基础疾病积极对症治疗,缓解期应用免疫调节剂或者补充微量元素及多种维生素预防其再发。相关Meta分析发现免疫调节剂匹多莫德<sup>[17]</sup>、细菌溶解产物胶囊<sup>[18]</sup>、脾氨肽口服冻干粉<sup>[19]</sup>等均能通过调控免疫功能降低RRTI患儿发病率。匹多莫德主要作用于非特异性免疫功能的调节,来提升RRTI患儿免疫水平和抵抗力,使得其可以更好地抵抗细菌或者病毒。

小儿RRTI在中医治疗方面,具有相对较大的优势。急性感染期偏重祛邪治标。非急性感染期应偏重扶正固本,以提高抗病能力。宋辰斐等<sup>[20]</sup>认为“本虚”贯穿疾病始末,为本病发病的重要因素。虞坚尔提出本病多由于患儿禀赋不足、体质柔弱或喂养不当、脾胃受损,肺气虚弱、宗气不足而致卫表不能固摄,容易为外邪所侵袭,久病不愈,正气愈损,患儿抵抗力更加下降,故迁延不愈<sup>[21-22]</sup>。部分分学者认为本病的发病分为内外两因,提出内因为正气不足、卫外的阳气虚弱,失去外固的能力,外因为外邪太盛,小儿脏腑娇嫩,形气未充,故易屡感外

邪<sup>[23-24]</sup>。可以看出各医家均认为正气虚弱是RRTI缓解期的主要矛盾。故复感时,需祛邪务尽,并及时扶助正气。

龙牡壮骨颗粒根据小儿发育规律及肺脾肾三本通补理论,由经典名方四君子汤、生脉散、玉屏风散、龙骨汤化裁而来。由党参、黄芪、麦冬、龟板(醋制)、白术(炒)、山药、五味子(醋制)、龙骨、牡蛎(煅)、茯苓、大枣、甘草、乳酸钙、鸡内金(炒)、维生素D和葡萄糖酸钙组成。方中由党参代人参益气健脾,白术、茯苓健脾燥湿、渗湿,麦冬养阴清热、润肺生津,五味子敛阴止汗、生津止咳,黄芪大补肺脾之气,固表升阳,山药、大枣益气健脾补血,炒鸡内金健脾消食,龙骨、牡蛎收敛固涩,龟甲滋阴潜阳、益肾强骨,辅以甘草调和诸药。全方合用,肺脾肾三焦兼补,敛上安下,共奏健脾补肺,兼补肾阴之功。

本研究采用病证结合,治疗小儿RRTI的临床试验,当以减少呼吸道感染的发作次数,甚至恢复到同龄正常儿童之常态为目标。故本研究将疾病痊愈率作为主要评价指标。在中医证候方面采用中医证候标准,从整体评价中医证候的改善情况,从单项症状评价消失率,本病的发病与多种因素有关,主要受免疫力等多种因素的影响,其中免疫力低下是导致RRTI的重要因素,故选取免疫学指标,作为评价指标之一。

本研究以匹多莫德为对照,龙牡壮骨颗粒治疗小儿RRTI(肺脾气虚证),疾病疗效痊愈率非劣于匹多莫德颗粒,能够有效改善呼吸道感染次数和平均病程,在中医证候疗效及单项症状消失率方面显示出较好的疗效;此外,试验过程中龙牡壮骨颗粒未出现不良反应,与匹多莫德颗粒相比安全性较好。综上,龙牡壮骨颗粒治疗小儿RRTI(肺脾气虚证)有效且安全,具有临床推广价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:1168.
- [2] 杨常泉,马融,李新民,等. 小儿反复呼吸道感染中医治疗优化方案临床研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(4):1136-1140.
- [3] LI L, WANG F, LIU Y, et al. Intestinal microkiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections[J]. Microb Pathog,2019,136:103709.
- [4] SEIFERT G, BRANDES-SCHRAMM J, ZIMMERMANN A, et al. Faster recovery and reduced paracetamol use-a Meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections [J]. BMC Pediatr,2019,19(1):119.
- [5] CABRAL C, HORWOOD J, SYMONDS J, et al. Understanding the influence of parent-clinician communication on antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care, a qualitative observational study using a conversation analysis approach[J]. BMC Fam Pract,2019,20(1):102.
- [6] CHEN A, SONG L, CHEN Z, et al. Immunoglobulin M profile of viral and atypical pathogens among children with community acquired lower respiratory tract infections in Luzhou, China [J]. BMC Pediatr, 2019,19(1):280.
- [7] YAO L H, WANG C, WEI T L, et al. Human adenovirus among hospitalized children with respiratory tract infections in Beijing, China, 2017-2018 [J]. Virol J,2019,16(1):78-83.
- [8] WANG L, YANG S, YAN X, et al. Comparing the yield of oropharyngeal swabs and sputum for detection of 11 common pathogens in hospitalized children with lower respiratory tract infection [1]. Virol J, 2019, 16(1):84-90.
- [9] ESPOSITO S, BIANCHINI S, BOSIS S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections [J]. J Transl Med, 2019, 17(1):284.
- [10] 张琳. 小儿反复呼吸道感染中医治疗优化方案临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2019,29(15):38-39.
- [11] 孙晓明. 健脾益肺、和营固卫膏方治疗体虚易感儿的临床疗效学研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [12] 张波. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(62):194.
- [13] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:27-30.
- [14] 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.
- [15] 刘改莲. 小儿反复呼吸道感染易感因素的研究进展[J]. 吉林医学,2019,40(4):873-874.
- [16] 刘晓海,代冕,万学梅,等. 芪参补气胶囊治疗成人反复呼吸道感染的疗效分析[J]. 世界中医药,2020,15(24):3806-3809.
- [17] 岑敏,赵丹. 匹多莫德对儿童反复呼吸道感染的疗效及免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 药物评价研究, 2019,42(4):761-767.
- [18] 戎萍,马融,张喜莲,等. 细菌溶解产物胶囊防治儿童反复呼吸道感染有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2018,29(12):1702-1706.
- [19] 彭蕾,王豪杰,王扎根. 脾氨肽冻干粉对反复呼吸道感染患儿疗效的 Meta 分析[J]. 中国免疫学杂志, 2020,36(15):1877-1883.
- [20] 宋辰斐,薛征,徐海霞. 中医体质与小儿反复呼吸道感染的相关性分析[J]. 河北中医,2018,40(9):1419-1422,1436.
- [21] 周静冬. 虞坚尔教授治疗小儿反复呼吸道感染临床经验[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(6):583-584.
- [22] 钱丹,李穗华,徐凤霞. 儿童反复上呼吸道感染发病因素分析与防治措施[J]. 中国医学创新,2018,15(2):94-98.
- [23] 洪建英,王其莉,盛丽先. 盛丽先防治小儿反复呼吸道感染经验[J]. 中医杂志,2018,59(1):18-20.
- [24] 张志伟,秦艳巧,负聪敏,等. 汪受传教授以补肺固表,调和营卫法治小儿反复呼吸道感染经验介绍[J]. 中医儿科杂志,2017,13(6):10-13.

[责任编辑 王鑫]