

· 临床 ·

基于儿童社区获得性肺炎评价安儿宁颗粒减少抗生素应用的 随机、双盲单模拟、安慰剂平行对照、多中心临床试验

魏瑞丽¹, 吕健^{1,2}, 李新民³, 袁发荣⁴, 王连心¹, 吴力群⁵, 丁樱⁶,
王孟清⁷, 张葆青⁸, 薛征⁹, 徐勇胜¹⁰, 张景肖¹¹, 谢雁鸣^{1*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300073; 4. 金诃藏药股份有限公司, 青海西宁 810003;
5. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 6. 河南中医药大学第一附属医院; 郑州 450000;
7. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 8. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011;
9. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071; 10. 天津市儿童医院, 天津 300074;
11. 中国人民大学统计学院, 北京 100872)

【摘要】 目的:评价安儿宁颗粒治疗儿童社区获得性肺炎的疗效和安全性。方法:采用随机、双盲单模拟、安慰剂平行对照设计,通过多中心区组随机的方法将社区获得性肺炎患儿按照2:1的比例分为观察组(安儿宁颗粒联合头孢曲松钠)和对照组(安儿宁颗粒安慰剂联合头孢曲松钠),以疾病痊愈率为主要疗效指标,并观察其安全性。结果:共纳入患儿206例(观察组137例,对照组69例),治疗前两组患儿的年龄、性别、身高、体质量、肺炎确诊时间及症状体征积分,差异均无统计学意义,具有均衡性。连续用药8 d后,观察组疾病痊愈率70.80%(97/137),对照组疾病治愈率为56.52%(39/69),观察组治愈率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.17, P<0.05$)。治疗后观察组胸部X射线总有效率为97.98%(97/99),对照组胸部X射线总有效率86.27%(44/51),差异具有统计学意义($\chi^2=12.98, P<0.01$)。在中医证候疗效方面,在用药后第3天剂量0~3 g分层条件下,观察组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。在疾病痊愈时间、完全退热时间、退热咳嗽咳痰起效时间、转重率及降低小儿抗生素用药频度方面,两组比较差异无统计学意义。安全性方面,观察组发生不良事件13例次,对照组发生7例次,停药或对症治疗,皆缓解或消失,两组比较差异无统计学意义。结论:本研究表明,在静脉滴注头孢曲松钠基础上联用安儿宁颗粒治疗儿童社区获得性肺炎确有疗效,可促进患儿肺部炎症的加速吸收,对低龄或病情较轻的患儿可以在短期内较好地改善临床症状,临床应用比较安全。

【关键词】 安儿宁颗粒; 儿童社区获得性肺炎; 随机对照试验; 抗生素

【中图分类号】 R242;R2-031;R287;R272;R256.11;R563.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2022)19-0105-10

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20221994

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220707.1257.002.html>

【网络出版日期】 2022-07-08 14:15

Randomized, Double-blind, Single-simulation, Placebo-controlled, Multicenter Clinical Trial of An'erning Granules in Reducing Use of Antibiotics for Children's Community-acquired Pneumonia

WEI Ruili¹, LYU Jian^{1,2}, LI Xinmin³, YUAN Farong⁴, WANG Lianxin¹, WU Liqun⁵, DING Ying⁶,
WANG Mengqing⁷, ZHANG Baoqing⁸, XUE Zheng⁹, XU Yongsheng¹⁰, ZHANG Jingxiao¹¹, XIE Yanming^{1*}
(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing

【收稿日期】 2022-04-16

【基金项目】 青海省重大科技专项(2020-SF-A3-2);中央级公益性科研院所基本业务费项目(Z0546);国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)

【第一作者】 魏瑞丽,在读博士,从事药品风险获益研究,E-mail:tcnwei0625@163.com

【通信作者】 * 谢雁鸣,研究员,从事中医循证和药品上市后评价研究,Tel:010-64093271,E-mail:ktzu2018@163.com

- 100700, China; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China;
4. Jinhe Tibetan Medicine Company Limited, Xining 810003, China;
5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;
6. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
7. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;
8. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250011, China;
9. Shanghai Municipal Hospital of TCM, Shanghai 200071, China;
10. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China;
11. School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy and safety of An'erning granules in the treatment of community-acquired pneumonia in children. **Method:** A randomized, double-blind, single-simulation, placebo-controlled trial was designed in this study. The children were randomly assigned into an observation group (An'erning granules combined with ceftriaxone sodium) and a control group (An'erning granules placebo combined with ceftriaxone sodium) according to the ratio of 2:1. The disease cure rate was taken as the main indicator of efficacy, and the safety of An'erning granules was observed. **Result:** A total of 206 children (137 in the observation group and 69 in the control group) were included in this study. Before treatment, the age, sex, body height, body weight, diagnosis time of pneumonia, and symptom and sign scores had no significant differences between the two groups. After 8 days of continuous medication, the observation group [70.80% (97/137)] had higher cure rate than the control group [56.52% (39/69)] ($\chi^2=4.17, P<0.05$) and total effective rate of chest X-ray [97.98% (97/99)] than the control group [86.27% (44/51)] ($\chi^2=12.98, P<0.01$). The observation group was superior to the control group in the alleviation of TCM syndrome under the condition of 0-3 g dose stratification on day 3 of medication ($P<0.01$). The recovery time, time to complete fever abatement, time to fever abatement and expectoration alleviation, rate of conversion to severe case, and reduction in the frequency of antibiotic use showed no significant differences between the two groups. In terms of safety, 13 and 7 adverse events occurred in the observation group and control group, respectively, which were relieved or disappeared after drug withdrawal or symptomatic treatment and showed no significant difference between the two groups. **Conclusion:** Intravenous drip of ceftriaxone sodium combined with An'erning granules is effective in the treatment of community-acquired pneumonia in children. It can accelerate the absorption of pulmonary inflammation, alleviate the clinical symptoms in a short time for young children or the children with mild symptoms, and is safe in clinical application.

[Keywords] An'erning granules; community-acquired pneumonia in children; randomized controlled trial; antibiotic

儿童社区获得性肺炎是由细菌、病毒、支衣原体等引起肺间质或肺实质的急性感染,居我国儿科住院人数首位,除胸部X射线检查异常改变外,还伴随不同程度缺氧和感染中毒症状,如发热、咳嗽、喘息、呼吸增快等^[1]。临床治疗以抗生素治疗为主,然而抗生素耐药问题不容忽视,中医药治疗的优势日益凸显。本病属中医儿科“肺炎喘嗽”范畴,常见痰热胶结,阻塞肺络,中医药治疗重在清热化痰、宣肺平喘,在改善患者临床症状、提高患者免疫力、抗

病毒、抑菌方面显示出了较好的疗效^[2]。

安儿宁颗粒是现代藏成药制剂(国药准字Z20025878),在《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》^[3]属于民族药乙类,收载于《中华人民共和国药典》2015年版、2020年版^[4],其处方源于藏医儿科经典方“久协更卓”,由天竺黄、红花、人工牛黄、岩白菜、甘草、高山辣根菜、短管兔耳草、白檀香和唐古特乌头组成,具有清热祛风、化痰止咳之功。安儿宁颗粒治疗呼吸系统感染

疾病 Meta 分析显示,在缩短退热时间、咳嗽消失时间、痰鸣、肺部啰音及咽痛消失时间方面疗效优于对照组^[5]。药理研究表明其具有止咳、化痰、解热、抗炎和镇痛作用。临床应用对小儿风热感冒、咳嗽、发热等呼吸系统疾病及小儿手足口病具有良好的治疗效果,且安全性较好^[6]。

本药上市后尚缺乏对儿童社区获得性肺炎疗效和安全性的评价,本研究设计多中心、随机、双盲对照试验,以期为中成药治疗儿童社区获得性肺炎减少抗生素使用提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 病例来源 本研究病例收集时间从2018年10月至2021年3月,来源于天津中医药大学第一附属医院、北京中医药大学东方医院、河南中医药大学第一附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、山东中医药大学附属医院、上海中医药大学附属市中医院和天津市儿童医院,共7家临床单位,均为住院患儿。

1.2 试验设计 本研究依据安儿宁颗粒药品说明书功能主治,参照儿童社区获得性肺炎临床诊疗相关指南,设计随机、双盲单模拟、安慰剂平行对照、多中心临床试验。

1.3 诊断标准 儿童社区获得性肺炎西医诊断标准参考《诸福棠实用儿科学》第8版^[7]、《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)》^[8]制订。疾病诊断的临床表现有一般症状、呼吸系统症状及体征、胸部X射线异常改变,重症患儿可并发消化道、循环系统、神经系统等症状。

中医辨病辨证诊断标准参考中华中医药学会2012年版《中医儿科常见病诊疗指南》^[9]和“十二五”规划教材《中医儿科学》^[10]确定肺炎喘嗽各证型辨证标准。

1.4 纳入标准 ①西医诊断符合儿童社区获得性肺炎诊断标准且为细菌感染者;②中医诊断符合风热闭肺证或痰热闭肺证;③年龄1~5岁;④肺炎发病48 h之内;⑤签署知情同意书者。

1.5 排除标准 ①胸部X射线片显示有明显肺部肿瘤、结核者;②麻疹、百日咳、流行性感等急性传染病者;③急性上呼吸道感染、喘息样支气管炎、支气管哮喘、支气管异物等其他呼吸道疾患;④重度营养不良、免疫缺陷患儿;⑤合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病;⑥符合儿童社区获得性肺炎(重度)西医诊断标准者;⑦临床确诊或者临床考虑病毒性肺炎、肺炎支原体肺炎者;⑧过敏

性体质或对青霉素类、头孢类抗生素及安儿宁颗粒及其组成成分过敏者;⑨研究者认为不宜入组者。

1.6 剔除标准 ①入组后发现受试者是不符合纳入标准的病例;②入组后未曾用药的病例;③取随机号后无任何记录的病例。

1.7 脱落标准 ①无论何种原因,受试者不愿意或不可能继续进行临床试验;②虽受试者未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。研究者决定退出的情况有①出现严重过敏反应、严重不良事件或严重并发症;②试验过程中,患者发生其他疾病,影响疗效和安全性判断者;③试验用药依从性<80%或>120%,或自动中途停药,影响研究结果判断;④试验第6天进行1次阶段疗效评价,治疗无效需要退出试验接受其他有效治疗。

1.8 干预措施 观察组在静点头孢曲松钠(50 mg·kg⁻¹,1次/d,日剂量不超过2 g),同时口服安儿宁颗粒(1袋/次,3次/d,3 g/袋)。对照组在静脉点滴头孢曲松钠(50 mg·kg⁻¹,1次/d,日剂量不超过2 g),同时口服安儿宁颗粒安慰剂(1袋/次,3次/d,3 g/袋)。治疗疗程为10 d。若治疗疗程不满10 d达到临床痊愈者,则结束治疗并记录痊愈时间。

1.9 观察指标与测量时点

1.9.1 有效性指标 主要疗效指标为疾病痊愈率,治疗后第6、8、10天观察,试验结束时评价。次要疗效指标有①胸部X射线疗效,在治疗前和治疗结束后记录;②中医证候疗效,治疗后每日观察,试验结束时评价;③肺部体征的疗效,治疗后第2、4、6、8、10天观察,试验结束时评价;④疾病痊愈时间、完全退热时间、退热起效时间、咳嗽起效时间、咳痰起效时间,治疗结束时评估;⑤转重情况,试验结束时评价;⑥儿童抗生素用药频度(CDDDs),在试验结束时评价。

1.9.2 安全性指标 ①用药后随时观察临床不良事件(症状体征、疾病综合征、需要干预的理化异常检查);②在基线、中间访视点、试验终点测量生命体征(体温、心率、呼吸、血压);③在基线和试验终点均测量心电图和理化指标(血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心肌酶、便常规);④治疗前正常、治疗后异常者,应定期复查至随访终点。

1.10 疗效评定标准 参考《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》^[11]、“十二五”规划教材《中医儿科学》《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)》综合制订。

疾病疗效评价标准为①疾病痊愈,临床症状、

体征积分改善≥90%;②显效,临床症状、体征积分改善≥70%;③有效,临床症状、体征积分改善≥30%;④无效,治疗后未达到以上标准(<30%)。疾病痊愈率=痊愈例数/总例数×100%

胸部X射线疗效评价标准为①复常,双肺炎性病变完全吸收;②明显改善,双肺炎性病变大部分

吸收;③改善,双肺炎性病变部分吸收;④无改善,双肺炎性病变无变化或加重。总有效率=(复常例数+明显改善例数+改善例数)/总例数×100%。

中医证候评价的指标为治疗后中医证候积分-治疗前中医证候积分。中医证候积分为主证积分与次证积分之和。症状体征分级量化标准见表1。

表1 中医证候单项症状分级量化标准

Table1 Quantitative criteria for classification of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and signs

| 证型 | 症状 | 正常 | 轻 | 中 | 重 |
|----|------|----------|-----------------|------------------|------------------|
| 主证 | 发热 | 腋温≤37.2℃ | 腋下温度 37.3~37.9℃ | 腋下温度 38~38.9℃ | 腋下温度>38.9℃ |
| | 咳嗽 | 无 | 偶有咳嗽,不影响日常活动及睡眠 | 频繁咳嗽,轻度影响日常活动及睡眠 | 频繁咳嗽,严重影响日常活动及睡眠 |
| | 喉间痰鸣 | 无 | 偶及喉间痰鸣 | 时有喉间痰鸣 | 喉间痰声漉漉 |
| | 痰稠难咯 | 无 | 痰白稍黏,易咯 | 痰白黄黏稠,稍难咯 | 痰黄黏稠难咯,甚至痰带血丝 |
| | 气喘鼻煽 | 无 | 稍有气喘,呼吸加快 | 气急喘促 | 气急喘憋,鼻翼煽动 |
| 次证 | 咽红肿痛 | 无 | 咽红肿,发干或微痛 | 咽红肿痛,吞咽时明显 | 咽红肿痛,吞咽困难 |
| | 鼻孔干燥 | 无 | 鼻孔干 | 鼻孔干,鼻痂带血 | 鼻孔干燥,鼻衄 |
| | 面色红赤 | 无 | 面色稍红 | 面色红 | 满面红赤 |
| | 烦躁 | 无 | 烦躁不宁 | 嗜睡 | 神昏谵语 |
| | 口渴欲饮 | 无 | 口干或渴 | 口渴欲饮 | 口渴引饮 |
| | 纳呆 | 无 | 不思乳食 | 厌恶进食 | 拒食 |
| | 便秘 | 无 | 大便头干 | 大便干,条状 | 大便干如球状,数日一次 |
| | 小便黄少 | 无 | 尿色偏黄 | 尿量/次数减少,色黄 | 尿量/次数明显减少,色深黄 |

注:痰黏稠,没有咳吐出痰者不填;主证.正常、轻、中、重分别记0、2、4、6分;次证.正常、轻、中、重分别记0、1、2、3分。

肺部体征评价标准为①正常,呼吸音清;②轻度,呼吸音降低,或粗糙,或闻及中湿啰音;③中度,一侧肺部中、细湿啰音,和(或)少许喘鸣音;④重度,两侧肺部中、细湿啰音,和(或)显著喘鸣音。比较两组干预后的改善情况,改善率=肺部体征改善的患者病例数/总例数×100%。

疾病痊愈时间为治疗后体温正常,咳嗽、咳痰、肺部体征基本消失所需时间。

完全退热时间定义为体温(腋温)<37.3℃,且保持24h及以上;退热起效时间定义为受试者服药后体温降低0.5℃或降至37.2℃且4h不再反弹所需要的时间。

咳嗽、咳痰起效时间定义为治疗后,症状至少下降1个等级所需要的时间。

转重情况的判断根据存在以下任何1项即可判断为重度肺炎:一般情况差,有拒食或脱水征,意识障碍,紫绀,呼吸困难(呻吟、鼻翼煽动、三凹征),胸腔积液,呼吸频率(RR)明显增快(婴儿RR>70次/min,年长儿RR>50次/min),多肺叶受累或≥2/3的肺浸润,脉搏血氧饱和度≤92%,存在肺外严重

并发症者。

儿童抗生素用药频度=该药每位儿童的总用药量/该药儿童限定日剂量,限定日剂量=50 mg·kg⁻¹×患儿体质量(kg)^[12]。

1.11 样本量计算 本研究以临床痊愈率为主要结局指标,综合文献研究结果,头孢曲松钠治疗儿童社区获得性肺炎的临床症状总有效率约为80%^[13]。本研究假设安儿宁颗粒联合静脉滴注头孢曲松钠改善儿童社区获得性肺炎临床症状总有效率为95%。按双侧检验水准为0.05,检验效能为0.85,两组样本量比例为2:1,考虑20%的脱落率,观察组144例,对照组72例,共计需要完成216例病例。

1.12 随机化方法 采用区组随机的方法,区组长度为6。以中心为分层因素,层内按2:1的比例分为观察组、对照组。借助SAS 9.1.3统计软件产生随机编码表。

1.13 盲法 本试验采用双盲法,安儿宁颗粒及其模拟剂由金诃藏药股份有限公司根据双盲原则提供、分装。委托第三方进行编盲,分两级设盲:一级盲底以A组、B组表示,二级盲底按照SAS软件随机

程序给出观察组和对照组,但不与一级盲底A组、B组对应。产生中心编码分配随机数字、试验病例分配随机数字、处理组分配随机数字,并做好记录。研究者根据中央随机平台获取入组患者的药品随机编号,由各临床单位科研药房按照药品管理规定发放给受试者,研究者及受试者均处于盲态。

分两级揭盲,数据录入完进行盲态审核合格后,进行一级揭盲,分出A组、B组。统计结束后,通过盲态审核报告后,进行二级揭盲,明确观察组与对照组。在发生紧急情况(如严重不良事件),或患者需要抢救必须知道该患者接受的是何种处理时,由主要研究者根据病情决定是否紧急揭盲,由于疗效原因而退出的病例,不得破盲。一旦紧急揭盲,该编号受试者将退出试验。盲底泄露或紧急揭盲率、脱落、剔除总数超过20%视为试验失败。

1.14 伦理与知情 研究方案通过临床牵头单位天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审批,批准文号TYLL2018[K]字018。每位患儿入选本研究前,研究医生以书面文字形式,向其监护人/代表人完整全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险,患儿监护人/代表人有权随时退出本研究,入选前必须给每位患儿1份知情同意书。研究医生确保每位患儿进入研究之前签署知情同意书,并保留在研究档案中。

1.15 数据管理与质量控制 病例报告表由研究者填写,经临床监查员检查合格后交付专职的数据管理员,建立电子数据库。电子病历报告表采用双人双录入,并进行一致性校验。数据库经人工审核和计算机核对后进行盲态检查,然后数据锁定供统计

分析用。本研究实施过程设立临床研究三级质控体系和不良事件分级评价制度等措施保证了研究质量。

1.16 统计学方法 全分析数据集(FAS)包括所有随机入组、至少用药1次、并至少有1次访视记录的全部受试者,用全分析数据集进行意向性分析(ITT)。符合方案数据集(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。治疗后各访视点缺失的有效性评价缺失值按照末次观测值结转处理。

计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验或Wilcoxon秩和检验或Mann-Whitney U检验。计数资料采频次(%)进行统计描述,采用 χ^2 检验、Fisher精确检验等,等级资料采用秩和检验、CMH法检验。统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 则认为所检验的差异有统计学意义,所有统计分析均用R软件进行。

2 结果

2.1 病例完成情况 本试验7家单位共计入组222例患儿,其中剔除4例,脱落12例,FAS 218例(观察组146例、对照组72例),占病例数98.20%;PPS 206例(观察组137例、对照组69例),占病例数92.79%。以下基线信息和疗效评价展示PPS集分析结果。

2.2 基线信息比较 治疗前观察组、对照组两组患儿的一般资料见表2。两组患儿的年龄、性别、身高、体质量、肺炎确诊时间、治疗前症状体征积分比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

表2 两组患儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table2 Comparison of characteristics of two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 一般资料 | 例数 | 性别/男/女 | 年龄/岁 | 身高/cm | 体质量/kg | 肺炎确诊时间/h | 治疗前中医证候积分/分 |
|------|-----|--------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 观察组 | 137 | 73/64 | 2.77 \pm 1.14 | 96.57 \pm 10.71 | 14.86 \pm 3.06 | 16.49 \pm 15.19 | 24.91 \pm 7.02 |
| 对照组 | 69 | 34/35 | 2.69 \pm 1.19 | 95.70 \pm 11.17 | 14.45 \pm 2.99 | 14.97 \pm 14.53 | 24.29 \pm 7.06 |

2.3 疗效评价指标比较

2.3.1 疾病痊愈率比较 绘制不同随访时点疾病痊愈率变化曲线,随着用药时间的延长,两组疾病痊愈率均呈现上升趋势,在各随访时点观察组痊愈率均高于对照组的。见图1。

两组间比较结果显示,治疗第6天,观察组痊愈率(52.55%,72/137)高于对照组痊愈率(44.93%,38/69),两组间比较差异无统计学意义($\chi^2=1.07, P=0.30$);在治疗后第8天,观察组痊愈率(70.80%,97/

137)高于对照组痊愈率(56.52%,39/69),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.17, P<0.05$);在治疗第10天,观察组痊愈率(78.83%,108/137)高于对照组痊愈率(69.57%,48/69),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.14, P=0.14$)。说明在予静脉头孢曲松钠的基础上同时使用安儿宁颗粒,连续用药第8天时,可有效促进疾病的痊愈。

2.3.2 胸部X射线疗效比较 治疗结束后,胸部X射线总有效率比较,观察组为97.98%(97/99),对

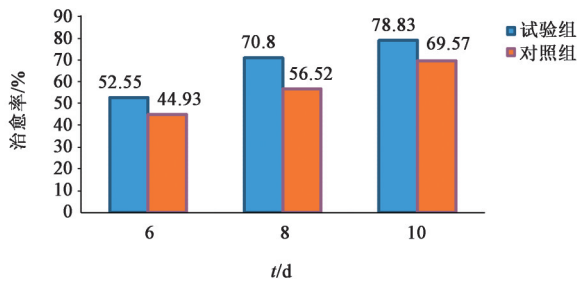


图1 两组患儿不同随访时点疾病痊愈率比较
Fig. 1 Comparison of disease recovery rate of children in two groups at different follow-up time points

对照组为86.27%(44/51)。在 $\alpha=0.05$ 的显著性水平下,卡方检验进行两组比较,观察组与对照组比较差异有统计学意义($\chi^2=12.98, P<0.01$)。说明治疗结束后,安儿宁颗粒联合头孢曲松钠胸部X射线改善的总有效率优于单用头孢曲松钠,在予静脉头孢曲松钠的基础上使用安儿宁颗粒,可提高胸部X射线有效率。此外,分析各组内比较看出,观察组胸部X射线明显改善的患儿所占比例最高(51.52%),高于复常、改善患儿;对照组胸部X射线指标复常、明显改善、改善患儿分布比较平均。见表3。

表3 两组患儿胸部X射线总有效率比较
Table 3 Comparison of chest X-ray effective rates between two groups (例%)

| 组别 | 例数 | 复常 | 明显改善 | 改善 | 无改善 | 总有效 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 观察组 | 99 | 16(16.16) | 51(51.5) | 30(30.30) | 2(2.02) | 97(97.98) |
| 对照组 | 51 | 14(27.45) | 16(31.37) | 14(27.45) | 7(13.73) | 44(86.27) |

2.3.3 中医证候疗效比较 治疗结束后中医证候疗效结果显示:观察组证候积分降低的差值为(-20.98±7.97)分,对照组证候积分降低的差值为(-19.75±7.96)分,在 $\alpha=0.05$ 的显著性水平下,两组间比较,观察组与对照组比较差异无统计学意义。

在不同时点对抗生素用量进行分层分析发现,第3天访视中医证候疗效结果显示,在抗生素用量为0~3 g亚组中,在观察组证候积分降低的差值为(-16.30±5.95)分,对照组证候积分降低的差值为(-13.35±3.91),两组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$);在抗生素用量为3~12 g亚组中,在观察组证候积分降低的差值为(-9.66±6.02)分,对照组证候积分降低的差值为(-9.91±5.72)分,两组间比较,无统计学意义。说明抗生素用量为0~3 g时,治疗第3天后,在头孢曲松钠的基础上使用安儿宁颗粒对改善中医证候疗效优于单用头孢曲松钠。两组患儿治疗3 d后中医证候疗效分层比较见表4。

表4 两组患儿治疗3天后中医证候疗效分层比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Stratified comparison of TCM syndrome efficacy on the third day of treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$) 分

| 抗生素用量 | 组别 | 例数 | 证候评分差值 |
|--------|-----|----|---------------------------|
| 0~3 g | 观察组 | 60 | -16.30±5.95 ¹⁾ |
| | 对照组 | 34 | -13.35±3.91 |
| 3~12 g | 观察组 | 71 | -9.66±6.02 |
| | 对照组 | 34 | -9.91±5.72 |

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$

2.3.4 肺部体征疗效的比较 在肺部体征改善情况方面结果显示,在治疗后第2天观察组与对照组比较差异有统计学意义($\chi^2=9.52, P<0.05$),见表5。表明在安儿宁颗粒联合头孢曲松钠的联合治疗方案,在用药后第2天,对肺部体征的改善初见疗效。

表5 两组患儿肺部体征情况疗效比较
Table 5 Comparison of pulmonary signs and curative effect between two groups

| 组别 | 时间 | 正常/例 | 轻度/例 | 中度/例 | 重度/例 |
|-----|-------------------|------|------|------|------|
| 观察组 | 基线 | 0 | 64 | 40 | 33 |
| | 第2天 | 2 | 81 | 39 | 15 |
| | 第4天 | 22 | 96 | 16 | 3 |
| | 第6天 | 71 | 60 | 3 | 3 |
| | 第10天 | 86 | 47 | 1 | 3 |
| 对照组 | 基线 | 0 | 26 | 20 | 21 |
| | 第2天 ¹⁾ | 7 | 32 | 19 | 9 |
| | 第4天 | 11 | 45 | 8 | 3 |
| | 第6天 | 29 | 30 | 4 | 4 |
| | 第10天 | 36 | 26 | 1 | 4 |

注:与对照组同时间点比较¹⁾ $P<0.05$

2.3.5 主要症状改善起效时间比较 分别统计患儿的疾病痊愈时间、完全退热时间、退热起效时间、咳嗽起效时间和咳痰起效时间。各项指标相差不大,在 $\alpha=0.05$ 的显著性水平下,两组间比较,差异均无统计学意义。见表6。

表6 两组症状、体征起效时间比较($\bar{x}\pm s$)
Table 6 Comparison of onset time of symptoms and signs between two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 疾病痊愈时间/d | 完全退热时间/d | 退热起效时间/h | 咳嗽起效时间/d | 咳痰起效时间/d |
|-----|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| 观察组 | 6.12±1.81 | 1.51±1.23 | 9.03±11.07 | 2.71±1.41 | 3.02±1.83 |
| 对照组 | 6.29±2.05 | 1.12±0.90 | 7.73±8.97 | 2.47±1.27 | 2.94±1.77 |

2.3.6 转重情况 治疗结束后,对照组无转重患儿。观察组转重1例,该患儿3岁,男,2019年8月

27日社区获得性肺炎确诊1h后入组,中医辨证为肺炎喘嗽痰热闭肺证,刻下症见咳嗽振作、喉间有痰难咳出,无鼻塞流涕,无喘息气促,无腹痛吐泻,无惊厥抽搐,无既往病史、家族史和过敏史,无合并疾病;体格检查示双肺呼吸音粗,可及少量湿罗音,咽红充血,扁桃体I度肿大,中医症状体征积分为29分。入组当日理化检查示:血常规白细胞(14×10^9 个/L)和中性粒细胞百分比(76.10%)高于参考值,淋巴细胞百分比(17.10%)低于参考值。肝肾功能、电解质、心肌酶谱、尿便常规无异常,血呼吸道病原学检查阴性。予头孢曲松钠(每次 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 1次/d,日剂量0.75 g)静脉点滴,并口服安儿宁颗粒(1袋/次,3次/d,3 g/袋)清热化痰。联合用药第5日(8月31日),患儿中医症状体征积分为27分,心电图示窦性心律不齐,胸部X射线两肺纹理稍增粗,患儿家属决定退出临床试验。临床医生记录为病情加重退出试验,无不良事件,判定胸部X射线疗效无改善,中医证候疗效无效(证候积分下降<30%)。

分析该病例转重原因可能处于疾病进展期或与患儿自身免疫状态的差异有关。此后临床予头孢曲松钠联合阿奇霉素抗感染治疗,小儿清热止咳

口服液清热止咳,氨溴索化痰,布地奈德雾化解痰止咳等对症治疗,于2019年9月6日出院,出院症状无发热,稍咳,痰少不易咳出,无喘息气促,双肺叩诊轻音,无干湿罗音,一般情况可。

2.3.7 儿童抗生素用药频度比较 临床终点儿童抗生素用药频度结果显示,观察组为 4.07 ± 2.09 ,对照组为 3.91 ± 2.22 ,在 $\alpha=0.05$ 的显著性水平下,观察组与对照组比较差异无统计学意义。

2.4 安全性评价指标 观察组发生9例患儿发生不良事件,不良事件临床表现累计13例次,严重程度均为轻度。临床医师判定不良事件与安儿宁颗粒的关系,3例判定为可能有关,2例判定为很可能有关,4例判定为可能无关。临床表现为血常规白细胞低于参考值、中性粒细胞百分比低于参考值、皮疹、荨麻疹、呕吐、大便稀、腹痛、进食减少。2例患儿停用安儿宁颗粒,7例患者继续用药并采取纠正治疗,最终9例患儿症状缓解或消失。

对照组发生7例患儿发生不良事件,不良事件临床表现累计7例次,严重程度均为轻度。主要表现为血常规中性粒细胞异常、皮疹、荨麻疹、腮腺炎,采取对症治疗后7例患儿症状缓解或消失。两组不良事件情况见表7。

表7 两组不良事件发生情况

Table 7 Adverse events of two groups

| 组别 | 粒细胞百分比低于参考值 | 白细胞低于参考值 | 皮疹 | 荨麻疹 | 呕吐 | 大便稀 | 腹痛 | 进食减少 | 腮腺炎 |
|-----|-------------|----------|----|-----|----|-----|----|------|-----|
| 观察组 | 4 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 对照组 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

溯源病例发现,粒细胞百分比低于参考值和白细胞低于参考值的病例均来自同一临床单位,考虑可能与该中心理化检查血常规所用检测试剂的灵敏度有关。

3 讨论

3.1 安儿宁颗粒联合头孢曲松钠治疗儿童社区获得性肺炎的有效性 安儿宁颗粒说明书适应症为小儿风热感冒,咳嗽有痰,发热咽痛,上呼吸道感染见上述证候者。本研究以疾病痊愈率为主要疗效指标,以胸部X射线总有效率、中医证候疗效、肺部体征疗效和主要症状(发热、咳嗽、咳痰)改善的起效时间等为次要疗效指标,评价在使用头孢曲松钠的基础上同时口服安儿宁颗粒治疗儿童社区获得性肺炎的有效性。

在疾病痊愈率方面,观察组与对照组比较差异有统计学意义,说明在予静脉头孢曲松钠联合安儿

宁颗粒后,临床痊愈率呈现上升趋势,高于单用头孢曲松钠,连续使用第8天时临床痊愈疗效较好。联合用药第10天,观察组的临床痊愈率虽然明显高于对照组,但差异无统计学意义,需要进一步扩大样本量来确证差异。临床痊愈意味着停止使用抗生素,以上结果说明在静脉头孢曲松钠的基础上联合安儿宁颗粒,对于部分患儿,有助于缩短病程,在明显改善症状的同时减少了抗生素的应用。

本研究纳入细菌感染儿童社区获得性肺炎患儿平均年龄在2~3岁,徐娟等^[14]对细菌感染相关的儿童社区获得性肺炎研究发现,致病菌在不同年龄致病菌分布存在差异,年龄>12个月患儿以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌检出率较高。安儿宁颗粒对表皮葡萄球菌和肺炎链球菌具有相对较强的抑制作用,还具有较好的广谱抗菌效果^[15],所含短管兔耳草挥发油成分对金黄色葡萄球

菌、大肠埃希菌有抑菌活性,岩白菜提取物对呼吸道感染能够发挥较强的抗炎、抗菌和抗病毒作用^[16-17]。

在中医证候疗效方面,治疗结束后,中医证候疗效两组间比较分层分析结果发现,第3天访视时在抗生素用量为0~3 g的分层因素下,观察组证候积分降低的差值与对照组比较,差异有统计学意义。用量按0~3 g、3~12 g分层的意义在于,前者代表低龄或病情较轻,后者代表大龄或病情较重,两层的病例数和比例分别为94例(47.24%)、105例(52.76%),表明低龄或病情较轻的患儿占有近一半的比例,对于这部分患儿,在静脉头孢曲松钠的基础上联用安儿宁颗粒,可以在短期内更好地改善发热、咳嗽、咳痰、咽红等症状。安儿宁颗粒药味以苦、甘、辛为主,天竺黄、牛黄等看似“峻猛”,然对方中各成分的性、味量化综合得出安儿宁颗粒药性值为-0.098,提示本品药性平和,稍偏凉性,辛开苦泄肺热,又甘缓不伤小儿脾胃,适用于外感风热或风寒,表邪未解、正要入里化热但里热尚不明显之证^[18],提示本品对儿童社区获得性肺炎轻、中度患儿群体更有优势。

在疾病痊愈时间、完全退热时间,退热、咳嗽、咳痰起效时间,转重率,降低儿童抗生素用药频度方面,两组间差异均无统计学意义。以上结果中,转重率无差异说明在静脉头孢曲松钠的基础上联用安儿宁颗粒不会导致病情的加重;其余的多项观察指标均显示观察组好于对照组,但差异无统计学意义,具体分析原因可能有两点:一是样本量有限;二是本试验由于条件所限,选择的抗生素为静脉头孢曲松钠,属于重度儿童社区获得性肺炎的一线治疗方案,对于轻度患儿使用此类抗生素,可能会出现药效过强而掩盖联合使用中药疗效的情况。可考虑扩大样本量、调整抗生素用药方案来进一步验证。

陈永辉等^[19]使用安儿宁颗粒治疗小儿急性支气管炎(痰热咳嗽)在改善咳嗽和肺部干啰音、粗中湿啰音消失时间方面疗效优于对照组且差异有统计学意义,与侯小燕等^[20]报道相似,联合联合布地奈德混悬液有助于降低血清胰岛素样生长因子(IGF)-II、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)的表达,促进支气管肺炎患儿临床症状缓解。天竺黄、红花、人工牛黄是藏医治疗小儿肺热病的常用方三臣散的组方,三味药均为寒性,《四部医典》记

载“三臣散能清除小儿热症”^[21]。小儿肺脏娇嫩,形气未充,气管、支气管腔狭窄,纤毛运动差,易被黏液所阻塞,肺炎病变时易发生微循环障碍出现血瘀征象^[22],与肺宣发肃降相互影响,治疗常加用活血化瘀药物,红花能通过Toll样受体4(TLR4)有效激活核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路并诱导巨噬细胞产生各种细胞因子[白细胞介素(IL)-1、IL-6等]参与炎症反应^[23],龚新月等^[24]观察红花注射液辅助治疗社区获得性肺炎,与单纯使用抗生素组比较,能明显减少了肺部炎症的吸收时间。人工牛黄中猪胆酸和去氧胆酸能发挥镇咳和祛痰作用,胆汁酸结合牛磺可直接扩张支气管,对乙酰胆碱、组胺引起的气管平滑肌痉挛具有解痉作用^[25]。

3.2 安儿宁颗粒联合头孢曲松钠治疗儿童社区获得性肺炎的安全性 药物联合应用往往容易增加不良反应的发生率,对于儿童患者来说,这种情况更为常见,在抗生素治疗基础上联用安儿宁颗粒,是否会增加不良反应的发生是非常值得关注的。既往临床研究与动物急性毒性试验及长期毒性试验^[26]结果均提示安儿宁颗粒没有明显的急性毒性、慢性毒性和延缓毒性反应,安儿宁颗粒安全剂量范围高。

在本项研究中,在试验过程中全程记录了不良事件发生情况,两组均未发现严重不良反应,停药后或对症治疗後皆缓解或消失。说明在静脉头孢曲松钠基础上联用安儿宁颗粒,不会导致严重的不良反应。

被判定为可能与试验药物相关的不良事件,观察组的发生率为3.52%,对照组为8.45%,认为在静脉头孢曲松钠基础上联用安儿宁颗粒,未增加不良反应的发生。观察组的不良反应主要表现为血常规白细胞、中性粒细胞异常、大便稀、全身皮疹、呕吐、腹痛、进食减少;对照组主要表现为血常规白细胞、中性粒细胞异常、皮疹、荨麻疹、腮腺炎。头孢菌素类抗生素不良反应常累及消化系统、皮肤黏膜和血液系统^[27],考虑到联合用药,两组中性粒细胞、白细胞低于正常值和皮疹、荨麻疹的表现可能与合并使用的抗生素药物相关。此外,观察组和对照组不良事件的白细胞、中性粒细胞降低患儿均来自同一临床单位,考虑可能与理化检测试剂的灵敏度有关。

安儿宁颗粒不含毒性药材。组方所含唐古特乌头(榜嘎)是藏医常用和特有药材,具有抗炎、抗病毒等药理活性^[28]。《卫生部药品标准·藏药》^[29]记

载唐古特乌头区别于传统中医乌头类药材,是苦凉清热解毒之品,全草入药,属于无毒性的白种乌头类藏药。姚林才等^[30]检测发现大麦芽碱为榜嘎药材共有成分,其作用类似于麻黄碱或麻黄素,有松弛支气管平滑肌的作用^[31]。药品说明书中安全性信息项“不良反应”“禁忌”“注意事项”均为“尚不明确”,建议药品上市许可持有人完善说明书安全性信息,指导临床安全用药。

3.3 局限性 本研究虽在设计、实施最大限度的减少偏倚,所有患儿在严格纳排标准的理想环境下进行比较,但研究结果的外部真实性还受真实世界医疗环境的影响。本研究进行严格的三级质量控制,PPS数据集数据完整没有缺失。FAS数据集有缺失,按照末次观测值结转法(LOCF)方法处理缺失数据后,FSA与PPS数据集分析结果一致,由于篇幅所限,本文只报告了PPS数据集。

4 小结

本研究通过符合国际规范的随机、双盲、安慰剂平行对照试验得出临床循证证据:安儿宁颗粒联合头孢曲松钠治疗儿童社区获得性肺炎,与单用头孢曲松钠相比,在用药疗程内,随着用药时间的延长,疾病痊愈率呈升高趋势,在连续使用8d疾病痊愈率方面更优,差异有统计学意义。说明在抗生素治疗的基础上联用安儿宁颗粒,对加速社区获得性肺炎儿童肺部炎症的吸收、缩短病程、减少抗生素的应用方面有一定的价值。按全病程抗生素用量0~3g分层因素下,患儿在治疗第3天时观察组中医证候综合评分较对照组降低更多,差异有统计学意义。提示在儿童社区获得性肺炎中低龄或病情较轻的患儿约占一半,对这部分患儿在抗生素治疗的基础上联用安儿宁颗粒,在中医证候症状(发热、咳嗽、咳痰、咽红等)的改善方面具有一定的优势,可在短期疗程内(治疗第3天)就体现出更好的疗效。

两组均未发生严重不良反应,观察组的不良反应发生率更低,但无统计学差异。提示在抗生素治疗的基础上联用安儿宁颗粒,不会增加不良反应的发生率,临床联合用药比较安全。

5 临床注册

本研究试验方案已在美国临床试验中心(ClinicalTrials.gov)注册,注册号NCT03675178。

6 资助和利益冲突

本研究得到青海省重大科技专项(2020-SF-A3-2)、中央级公益性科研院所基本业务费项目(Z0546)和国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)的资

助。本研究所用药品全部由金诃藏药股份有限公司提供,制药企业不参与临床试验的全过程。所有作者不存在其他利益冲突。

[参考文献]

- [1] 倪鑫. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(9): 771-777.
- [2] 蔡文君, 吴小妹, 雷鸣, 等. 社区获得性肺炎的中西医结合治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(8): 1214-1217.
- [3] 国家医疗保障局. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》的通知[EB/OL]. (2021-12-03)[2022-05-22]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html.
- [4] 国家药品监督管理局, 监国家卫生健康委. 关于发布2020年版《中华人民共和国药典》的公告(2020年第78号)[EB/OL]. (2020-06-24)[2022-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200702151301219.html>.
- [5] 戎萍, 张喜莲, 刘全慧, 等. 安儿宁颗粒治疗儿童呼吸系统感染临床疗效的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(2): 14-19.
- [6] 王海莘. 安儿宁颗粒药理作用及临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(3): 160-161.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [9] 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.
- [10] 马融, 韩新民. 中医儿科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [11] 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): 407-413.
- [12] 张伟华, 陈瑶. 我院小儿Hp感染患者门诊处方儿童药物利用指数分析[J]. 海峡药学, 2016, 28(1): 190-191.
- [13] 熊学艳, 沈红霞, 王艳. 阿奇霉素联合头孢曲松钠治疗40例儿童社区获得性肺炎的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(10): 1316-1317.
- [14] 徐娟, 殷勇, 赵丽霞, 等. 上海儿童社区获得性肺炎致病菌分布及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1246-1250.
- [15] 刘帆, 张颖颖, 侯林. 安儿宁颗粒的体外抗菌、抗炎和免疫增强活性研究[J]. 中国药房, 2019, 30(16):

- 2221-2225.
- [16] 朱继孝,张红阳,钟国跃,等. 藏族药兔耳草属药用植物化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(12):214-222.
- [17] 张剑,蔡函青,武垒垒,等. 岩白菜属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中成药,2020,42(4):1005-1012.
- [18] 黄海涛,彭毛卓玛,程晓辉,等. 藏成药安儿宁颗粒的历史沿革和中医解读[J]. 中国民族医药杂志,2022,28(2):57-60.
- [19] 陈永辉,陆宏进,张琪. 安儿宁颗粒治疗小儿急性支气管炎(痰热咳嗽)的临床研究[J]. 中医儿科杂志,2014,10(4):15-18.
- [20] 侯小燕,高广川,冯琴. 安儿宁颗粒联合布地奈德混悬液治疗支气管肺炎患儿的疗效及对血清IGF-Ⅱ、GM-CSF、sIL-2R的影响[J]. 河北医学,2019,25(1):82-86.
- [21] 武佳杰. 基于TLR4/NF- κ B通路的藏药三臣散抗幼鼠金黄色葡萄球菌肺炎作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [22] 王帅,戎萍. 活血化痰药参与治疗小儿肺炎相关作用机理的研究进展[J]. 江苏中医药,2021,53(5):79-82.
- [23] ANDO I, TSUKUMO Y, WAKABAYASHI T, et al. Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF-kappa B via Toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophages [J]. Int Immunopharmacol,2002,2(8):1155-1162.
- [24] 龚新月,熊燕,漆辉莲. 活血化瘀法辅助治疗社区获得性肺炎的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(19):1-2.
- [25] 黄漠然,赵文靖,李晋生,等. 牛黄及其代用品化学成分、分析方法和药理作用研究进展[J]. 药物分析杂志,2018,38(7):1116-1123.
- [26] 马文俊,红梅,王健,等. 藏药安儿宁颗粒毒理学研究[J]. 中南药学,2015,13(1):24-28.
- [27] 徐亚南. 第3代头孢菌素类药物药理作用及临床合理用药探讨[J]. 中国处方药,2021,19(10):65-67.
- [28] 罗明,李春,林丽美,等. 藏药榜嘎化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):298-302.
- [29] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·藏药:第一册[M]. 北京:中华人民共和国卫生部,1995.
- [30] 姚林才,李光全,卿大双,等. 藏药榜嘎生物碱成分分离及质量标准研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(4):13-17.
- [31] 王镜岩,朱圣庚,徐长法. 生物化学[M]. 3版. 北京:高等教育出版社,2002.

[责任编辑 王鑫]