治疗儿童呼吸系统疾病中成药的临床研究证据的概况性综述

吴雪[1]，戴泽琦[1,2]，李苗苗[3]，张乐[1]，廖星[1*]

（1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所 循证医学基础研究室，北京 100700；
2. 中国中医药循证医学中心，北京 100700；3. 中国中医科学院 中医基础理论研究所，北京 100700）

［摘要］ **目的：**该研究使用概况性综述的方法，对治疗儿童呼吸系统疾病的中成药说明书信息及临床研究证据进行全面分析总结并报告。**方法：**通过检索2021年版《国家基本医疗保险、工商保险和生育保险药品目录》、2018年版《国家基本药物目录》、2020年版《中华人民共和国药典》（一部），三大药品目录，获得治疗儿童呼吸系统疾病中成药；再检索中英文数据库获得相关文献，最后进行数据统计与可视化分析。**结果：**经筛选分析后，共纳入中成药52种。涉及9种剂型；主要组成为黄芩、苦杏仁、连翘等；功效以清热解表、止咳化痰等为主；主要治疗小儿风热感冒、咳嗽等；药物不良反应与禁忌证均只有19.23%（10/52）的中成药给与说明，其余均为尚不明确。纳入文献279篇，其中中文核心期刊文献277篇，英文科学引文索引扩展版（SCIE）2篇，包括随机对照研究253篇（含剂型/剂量比较6篇）、基于医院管理信息系统（HIS）数据的回顾性分析11篇、病例系列1篇、系统评价与Meta分析13篇（含网状Meta分析2篇）、经济学评价1篇。72.76%（203/279）的研究发表在中国科技核心期刊上；文献只涉及33种中成药，关于小儿肺热咳喘口服液的研究最多，占比15.71%（44/280）；治疗疾病主要为小儿肺炎、支气管炎、呼吸道感染、咳嗽、哮喘等西医疾病，其中小儿豉翘清热颗粒和小儿定喘口服液存在超说明书使用；样本量集中在51~150例，占比67.17%（178/265）；试验组干预措施主要为中成药+西药+基础治疗或中成药+西药；结局指标以有效率和临床症状改善情况为主；不良反应主要为胃肠道反应、药物性皮肤症状等，其中有2项研究表明用药剂量与不良反应相关。**结论：**治疗儿童呼吸系统疾病中成药相关研究近年来进展迅速，但目前还存在说明书药物含量等信息不够完善，研究药物集中，适应证局限，且没有突出中医证候特点，研究设计不够规范，未充分体现中成药特色等问题，未来仍需不断改进完善。

［关键词］ 中成药；呼吸系统疾病；儿童；临床研究证据；概况性综述

［中图分类号］ R242；R2-031；R932；R985；R974；R256.1 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2023）06-0147-10

［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20230692 ［增强出版附件］ 内容详见http://www.syfjxzz.com或http://cnki.net

［网络出版地址］ https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220812.1310.012.html

［网络出版日期］ 2022-08-12 16:06:56

Clinical Evidence of Chinese Patent Medicines in Treatment of Respiratory Diseases in Children: A Scoping Review

WU Xue[1], DAI Zeqi[1,2], LI Miaomiao[3], ZHANG Le[1], LIAO Xing[1*]

(1. *Center for Evidence-based Chinese Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*; 2. *China Center for Evidence Based Traditional Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*; 3. *Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*)

［**Abstract**］ **Objective:** This study performed a scoping review to comprehensively analyze and report the information on the instructions of Chinese patent medicines and clinical research evidence for the treatment of

［收稿日期］ 2022-05-25

［基金项目］ 国家自然科学基金项目（82174239）；中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A00701-3）；中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”（2020YJSZX-2）；中国中医科学院基本科研业务·优秀青年科技人才（创新类）培养专项（ZZ13-YQ-075）；中国中医科学院第十四批基本科研业务课题（Z0718，Z0724）

［第一作者］ 吴雪，在读博士，从事循证中医药方法学研究，E-mail：wuxue19941227@163.com

［通信作者］ *廖星，博士，研究员，从事循证中医药方法学研究，E-mail：okfrom2008@hotmail.com

respiratory diseases in children. **Method**: Chinese patent medicines against respiratory diseases in children were obtained by searching the three major drug catalogues. The Chinese and English databases were searched for relevant literature, followed by data statistics and visualized analysis. **Result**: After screening and analysis, 52 Chinese patent medicines were included, involving nine dosage forms. The main drugs were Scutellariae Radix, Armeniacae Semen Amarum, Forsythiae Fructus, etc. The main functions included clearing heat and releasing exterior syndrome, and relieving cough and dissipating phlegm. The indications mainly included common cold with wind-heat syndrome and cough in children. Adverse drug reactions and contraindications were only specified in 19.23% (10/52) of Chinese patent medicines, and the rest only displayed "unclear". A total of 279 articles were included, including 277 articles from Chinese Core Periodicals and two articles from SCIE. In terms of research type, those articles included 253 randomized controlled trials (RCTs, with six dosage form/dose comparisons involved), 11 retrospective analyses based on Hospital Information System (HIS) data, one case series, 13 systematic reviews/Meta-analyses (with two network Meta-analyses involved), and one economic evaluation article. Among them, 72.76% (203/279) of the articles were published in the Core Journals of Chinese Science and Technology. Only 33 Chinese patent medicines were involved, and Xiaoer Feire Kechuan Oral Liquid was the top 1 under investigation, accounting for 15.71% (44/280). The indicated diseases were mainly infantile pneumonia, bronchitis, respiratory tract infection, cough, asthma, and other western medicine diseases. Xiaoer Chiqiao Qingre Granules and Xiaoer Dingchuan Oral Liquid were used off-label. The sample size was concentrated in 51-150 cases, accounting for 67.17% (178/265). The interventions in the experimental group were mainly Chinese patent medicine + western medicine + basic treatment or Chinese patent medicine + western medicine. The main outcomes were the effective rate and the improvement of clinical symptoms. The adverse reactions were mainly gastrointestinal reactions, drug-induced skin symptoms, etc., and two studies have shown that drug doses were associated with adverse reactions. **Conclusion**: In research years, the research on Chinese patent medicines in the treatment of respiratory diseases in children has advanced rapidly. However, there are still some problems that need to be resolved in the future, such as incomplete information on drug content in the instruction, concentrated drugs to be studied, limited indications, failure to highlight the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, unstandardized research design, and an incomplete reflection of Chinese patent medicine.

[**Keywords**] Chinese patent medicine; respiratory diseases; children; clinical research evidence; scoping review

呼吸系统疾病是儿童多发病，其发病率占儿科疾病首位，是影响儿童身心健康及正常生长发育的重要危险因素[1]。儿童因处于生长发育阶段，身体各项功能尚未发育成熟，机体免疫功能较弱，对外界环境气候温度变化敏感，易受到多种病原物的侵袭与感染，进而诱发一系列呼吸系统相关疾病[2-4]。

近年来，随着临床研究的不断深入，儿童呼吸系统疾病的诊断、防治也取得了重要进展，但呼吸系统疾病在儿童疾病构成顺位和儿童死因顺位中仍然排在前端[5]。研究表明，呼吸系统疾病在0~14岁儿童各类疾病顺位中居首位，肺炎在1~6岁儿童疾病顺位中位居第一位[3,6]。因此，作为我国儿童的首要疾病负担，呼吸系统疾病的临床诊疗效率关系到儿童的生长发育状况，了解当前研究最佳证据，制订有效的防治策略对于促进儿童健康至关重要[7]。

中成药是儿科临床常用药物，目前关于中成药治疗儿童呼吸系统疾病的临床研究日渐增多，但研究质量良莠不齐，缺乏系统的归纳梳理。而概况性综述能够针对某一领域大范围、多样化的文献进行全面的分析概述，帮助临床医生、研究者等相关人员快速了解某领域信息，为开展研究、政策制定等提供指导性证据[8-9]。因此，本研究采用概况性综述的方法对中成药治疗儿童呼吸系统疾病的临床研究证据进行全面的梳理，期望为未来儿童呼吸系统疾病防治探索出新的证据。

1 资料与方法

本研究参考scoping review分析报告标准(PRISMA-ScR)[10]对研究结果进行报告。

1.1 中成药检索

1.1.1 中成药来源与检索策略 中成药主要是通过检索2021年版《国家基本医疗保险、工商保险和生育保险药品目录》、2018年版《国家基本药物目录》、2020年版《中华人民共和国药典》(一部),三大药品目录确定。检索关键字为“儿”“宝”“童”。然后通过进一步查询药品说明书,明确药品功效适应证,确定治疗呼吸系统疾病的中成药。为保证药品检索结果的全面性,本研究将说明书中凡主要功效适应证为治疗呼吸系统疾病的中成药均纳入,包括同时治疗其他系统疾病的中成药;排除外科、耳鼻喉科用药;并将剂型不同但组成相同的中成药视作一种药物。

1.1.2 中成药说明书信息检索 通过药智网(https://www.yaozh.com/)查询中成药说明书详细信息,且使用必应浏览器进行信息补充搜索。记录纳入中成药的组成、剂型、功效适应证、不良反应和禁忌证等。

1.2 临床研究证据检索

1.2.1 证据来源与检索策略 检索的数据库有知网(https://www.cnki.net/)、万方(https://www.wanfangdata.com.cn/)、维普(http://www.cqvip.com/)、中国生物医学文献服务系统(http://sinomed.ac.cn/)、PubMed(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)、Embase(https://www.embase.com/)、Cochrane Library(https://www.cochranelibrary.com/);检索关键词围绕纳入中成药名称的中英文相关词;检索时间从建库到2022年4月22日;语言为中英文。

1.2.2 纳排标准 纳入标准:①研究疾病为呼吸系统疾病;②研究目标药物为纳入的中成药;③研究人群为儿童;④研究类型为随机对照研究、非随机对照研究、病例系列等临床研究,以及以临床研究为基础的系统评价与Meta分析、经济学评价等二次研究;⑤正式公开发表的中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆《中文核心期刊目录总览》、中国科技核心期刊文献;英文科学引文索引(SCI)文献;⑥学位论文。

排除标准:①治疗呼吸系统疾病兼夹合并其他系统疾病的研究;②两种及两种以上的目标中成药合并用药;③目标中成药为对照组;④无法获取全文者;⑤重复文献。

1.2.3 文献筛选与信息提取 使用NoteExpress 3.5.0.9054软件对文献检索结果进行筛选分类。根据纳排标准,先通过阅读题目、摘要初步筛选,再阅读全文进一步确定内容符合要求的文献;最后通过查询知网或杂志的官方网站筛选出目标期刊文献,确定纳入文献。使用Excel 2013软件进行文献信息提取,记录文献①基础信息:题目、发表年份、作者、作者单位、杂志名称、研究地区等;②研究内容:研究中成药、研究方法、研究疾病、样本量、干预措施、用药方法、结局指标、不良反应等。文献筛选与信息提取由作者独立完成,有疑虑之处通过咨询更高级研究人员及临床专家解决。

1.2.4 数据分析与结果展示 本研究对以下2种研究中的中成药文献量占比分析做如下规定:由于网状Meta分析,通常涉及至少3种以上中成药,故不参与中成药的文献量占比分析;针对不同中成药的多组比较研究,会出现文献量重复计算,如同一文献研究2种目标中成药分别与对照措施比较,则在中成药文献量占比分析时记为2篇文献。研究结果主要以图表与文字相结合的方式呈现。其中,词云图使用词云图文字在线制作工具(https://www.ciyunwenzi.com/)制作,其余图表则是用Excel 2013结合Word 2013软件绘制而成。

2 结果

2.1 中成药及其说明书信息统计结果

2.1.1 药物来源 按照预定好的检索策略,经三大药物目录检索,并核对药品说明书后,本研究最终共纳入52种治疗儿童呼吸系统疾病的中成药,药品名称及具体来源见表1。

2.1.2 药物组成 本研究纳入的52种中成药均查询到了详细的使用说明书,其中除小儿止咳糖浆的成分为甘草流浸膏、桔梗流浸膏、氯化铵、橙皮酊外,其余药品组成全部为中药。除甘草外,按照使用频次由高到低排序,前十位中药是黄芩、苦杏仁、连翘、桔梗、石膏、麻黄、人工牛黄、板蓝根、金银花、陈皮,具体见增强出版附加材料。

2.1.3 药物剂型 将纳入的52种中成药,包括同种药物的不同剂型进行统计分析。结果显示涉及颗粒剂(25个)、口服液(19个)、糖浆剂(10个)、丸剂(6个)、片剂(4个)、散剂(3个)、茶剂(1个)、贴膏(1个)、胶囊剂(1个),共9种剂型,其中颗粒剂、口服液、糖浆剂数量排名前三。

2.1.4 功效适应证 52种药品说明书均标出了明确的功效适应证,清热功效出现频率最高,其次是止咳化痰、解表、解毒、宣肺平喘等;主要用于治疗小儿风热或风寒感冒/上呼吸道感染、痰热咳嗽、肺热咳喘、小儿急性支气管炎等,其中,以小儿风热

表1 治疗儿童呼吸系统疾病52种中成药来源

Table 1 Basic information of 52 Chinese patent medicines for treatment of respiratory diseases in children

序号	药品名称	来源	序号	药品名称	来源	序号	药品名称	来源	序号	药品名称	来源
1	小儿清热感冒片	①	12	小儿柴桂退热颗粒	①②④	27	小儿咳喘灵颗粒	①	39	小儿消积止咳口服液	①②④
2	小儿至宝丸	①④		小儿柴桂退热口服液	①②④		小儿咳喘灵口服液	①④		小儿消积止咳颗粒	①
3	小儿宝泰康颗粒	①②④	13	小儿豉翘清热颗粒	①④		小儿咳喘灵合剂	①	40	小儿青翘颗粒	①
4	儿感退热宁颗粒	①	14	小儿双清颗粒	①	28	小儿肺热清颗粒	①		小儿金翘颗粒	①②
	儿感退热宁口服液	①④	15	小儿双解止泻颗粒	①	29	小儿咳嗽宁糖浆	①	41	小儿牛黄清心散	③
5	小儿百寿丸	①④	16	小儿暑感宁糖浆	①	30	小儿清热宣肺贴膏	①	42	安儿宁颗粒	③④
6	小儿感冒舒颗粒	①	17	健儿清解液	①	31	小儿肺热咳喘颗粒	①②	43	小儿止咳糖浆	④
7	小儿感冒颗粒	①④	18	炎宁糖浆	①		小儿肺热咳喘口服液	①②④	44	小儿止嗽糖浆	④
	小儿感冒口服液	④	19	小儿清热宁颗粒	①	32	小儿热咳口服液	①	45	小儿百部止咳糖浆	④
	小儿感冒茶	④	20	小儿清热利肺口服液	①	33	小儿麻甘颗粒	①	46	小儿肺热平胶囊	④
8	小儿感冒退热糖浆	①	21	儿童清肺口服液	①	34	小儿金丹	①	47	小儿清肺止咳片	④
9	小儿热速清颗粒	①②④		儿童清肺丸	④		小儿金丹片	①④	48	小儿清肺化痰口服液	④
	小儿热速清口服液	①②④	22	小儿珠珀散	①	35	小儿清热止咳口服液	①④	49	小儿感冒宁糖浆	④
	小儿热速清糖浆	①④		珠珀猴枣散	①		小儿清热止咳合剂	①④	50	小儿解表颗粒	④
10	小儿退热合剂	①④	23	小儿咳喘颗粒	①④		小儿清热止咳糖浆	①	51	小儿解热丸	④
	小儿退热口服液	①④	24	小儿解感片	④	36	小儿定喘口服液	①	52	金振口服液	①②④
	小儿退热颗粒	④	25	小儿宣肺止咳颗粒	①	37	小儿肺咳颗粒	①②④			
11	小儿保安丸	①	26	宝咳宁颗粒	④	38	小儿荆杏止咳颗粒	③			

注：①.2021年版《国家基本医疗保险、工商保险和生育保险药品目录——中成药部分》；②.2018年版《国家基本药物目录》；③.2021年版《国家基本医疗保险、工商保险和生育保险药品目录——协议期内谈判药品部分》；④.2020年版《中华人民共和国药典》(一部)

感冒、咳嗽频率最高。

2.1.5 不良反应与禁忌证 统计发现，仅19.23%(10/52)的中成药注明了药物不良反应，主要为腹泻、恶心、呕吐等偶见胃肠道症状及皮疹、瘙痒等过敏反应；药物禁忌证也只有19.23%(10/52)的中成药给与说明。其余药品不良反应与禁忌证均为尚不明确。

2.2 中成药的临床研究证据检索结果

2.2.1 纳入文献信息 本研究针对52种中成药治疗儿童呼吸系统疾病相关研究，经检索中英文七大数据库后，共获得10 547条检索结果，去除重复后剩余4 498篇。根据纳排标准，通过阅读题目、摘要及全文后排除3 126篇，再通过期刊查询，排除非核心文献后共纳入文献279篇。其中，中文核心期刊文献277篇，英文科学引文索引扩展版(SCIE)文献2篇。包括随机对照研究253篇(含剂型剂量比较6篇)、基于医院HIS数据的回顾性分析11篇、病例系列1篇、系统评价与Meta分析13篇(含2篇网状Meta分析)、经济学评价1篇。文献筛选流程见图1。

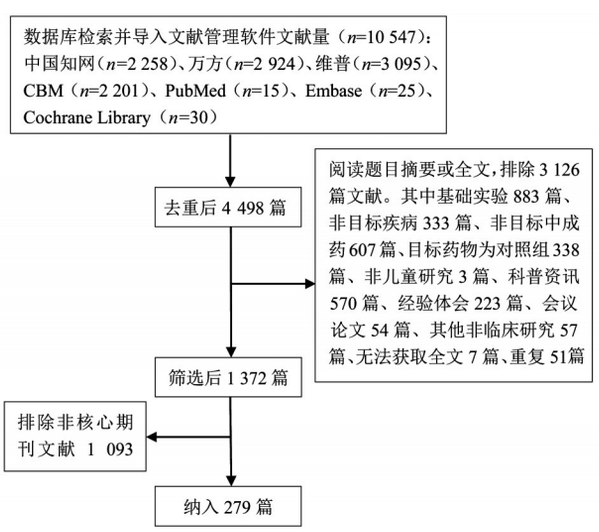


图1 中成药治疗儿童呼吸系统疾病文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening of Chinese patent medicines for treatment of children's respiratory diseases

2.2.2 文献发表年份 纳入的279篇文献发表于1992年至2022年。2000年以前，每年发表文献量较少，增长幅度小；2001年至2003年发表文献量不断下降，2003年跌入谷底；2004年至2006年研究量稍有增长；2007年至2021年，发表文献量曲线起伏较多，整体以上升趋势，2019年到达峰值。发文量总体随时间变化呈上升趋势，但不同时段文献量有

波动起伏。见图2。

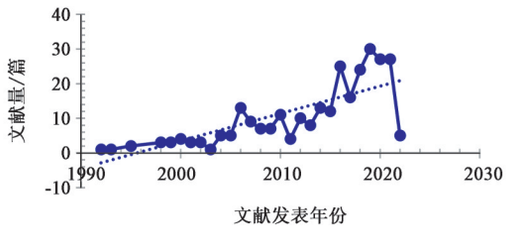


图2 中成药治疗儿童呼吸系统疾病文献发表年份趋势

Fig. 2 Trends in literature publication year on Chinese patent medicines for treatment of respiratory diseases in children

2.2.3 文献发表期刊分布 279篇研究大部分发表在中国科技核心期刊上，占72.76%(203/279)；其次是CSCD、北大中文核心、中国科技核心期刊占比12.90%(36/279)，北大中文核心、中国科技核心期刊占8.24%(23/279)；英文文献仅占0.72%(2/279)。见表2。

表2 中成药治疗儿童呼吸系统疾病文献发表期刊类型

Table 2 Journal types publishing Chinese patent medicine in treatment of respiratory diseases in children

期刊类型	文献量/篇	比例/%
中国科技核心期刊	203	72.76
CSCD、北大中文核心、中国科技核心期刊	36	12.90
北大中文核心、中国科技核心期刊	23	8.24
学位论文	7	2.51
CSCD、中国科技核心期刊	3	1.08
北大中文核心	3	1.08
SCIE	2	0.71
CSCD	1	0.36
北大中文核心、CSCD	1	0.36

注：CSCD.中国科学引文数据库；北大中文核心.北京大学图书馆《中文核心期刊目录总览》

2.2.4 各中成药文献量比例 纳入的279篇文献，除去2篇网状Meta分析，因每篇都涉及数十种中成药，故未参与中成药的占比分析；3篇多组对照研究均涉及2种目标中成药，该类研究会重复计数。文献共涉及33种中成药，尚有19种中成药未有相关研究。其中关于小儿肺热咳喘口服液的研究最多，占15.71%(44/280)，其次是小儿豉翘清热颗粒占12.14%(34/280)、小儿肺咳颗粒为8.93%(25/280)、小儿消积止咳口服液是8.21%(23/280)。其余中成药相关研究数量除金振口服液、小儿柴桂退热颗粒、健儿清解液在11~13篇以外，剩下均在10篇以下。大部分研究集中在以上7种中成药上，各中成药文献量分布不均、差异相对较大。具体数据见增强出版附加材料。

2.2.5 中成药治疗疾病超说明书使用情况分析 参考国际疾病分类标准(ICD)-10疾病分类，先对265篇临床研究治疗疾病进行标准化归类统计，再核对说明书确认药品超说明书使用情况。结果研究涉及的33种中成药治疗疾病主要为小儿肺炎、支气管炎、呼吸道感染、咳嗽、哮喘等西医疾病。其中小儿豉翘清热颗粒治疗小儿流行性腮腺炎[11]、小儿定喘口服液治疗小儿化脓性扁桃体炎[12]，经咨询临床专家视为为超说明书用药，其余药品均符合说明书使用范围。见表3。

表3 治疗儿童呼吸系统疾病中成药超说明书使用情况

Table 3 Analysis on off-label use of Chinese patent medicines for children respiratory diseases

中成药	相关研究治疗的疾病	超说明书用药
小儿豉翘清热颗粒	急性支气管；小儿肺炎支原体肺炎；儿童上呼吸道感染(急性/病毒性)；小儿疱疹性咽峡炎；小儿外感发热；小儿流行性腮腺炎；儿童流行性感冒	是
小儿定喘口服液	小儿化脓性扁桃体炎；小儿喘息性支气管炎；重症支气管哮喘	是
安儿宁颗粒	小儿上呼吸道感染；支气管肺炎；小儿咳喘；小儿外感发热	否
宝咳宁颗粒	小儿急性支气管炎；小儿咳嗽	否
儿感退热宁口服液	儿童急性上呼吸道感染；急性喉炎；支气管炎；肺炎	否
儿童清肺口服液	小儿上呼吸道感染	否
健儿清解液	儿童胃肠型感冒；小儿上呼吸道感染	否
金振口服液	小儿支气管炎；小儿疱疹性咽峡炎；祛痰止咳(急性上呼吸道感染/气管支气管炎/轻型肺炎等)；婴幼儿喘息；小儿肺炎支原体肺炎	否
小儿宝泰康颗粒	小儿上呼吸道感染	否
小儿柴桂退热颗粒(口服液)	小儿急性上呼吸道感染；肺炎支原体感染伴咳嗽变异性哮喘；小儿急性支气管炎伴发热；疱疹性咽峡炎；儿童肺炎支原体肺炎；小儿外感发热	否
小儿肺咳颗粒	小儿支气管肺炎(急性)；小儿支气管哮喘/哮喘缓解期；小儿肺炎支原体肺炎；小儿毛细支气管炎；小儿感染后咳嗽；小儿喘息性支气管炎；小儿肺炎重症/细菌性肺炎恢复期；小儿风热咳嗽恢复期；小儿支气管炎(急性)	否

续表3

中成药	相关研究治疗的疾病	超说明书用药
小儿肺热咳喘颗粒(口服液)	小儿支气管哮喘/哮喘急性发作;小儿毛细支气管炎;小儿肺炎/肺炎链球菌肺炎/病毒性肺炎/肺炎支原体肺炎/支气管肺炎;婴幼儿呼吸道合胞病毒肺炎;小儿风热感冒/流感;小儿肺炎支原体气管炎/支气管炎/喘息性支气管炎;小儿呼吸道感染/下呼吸道感染;小儿慢性咳嗽	否
小儿肺热清颗粒	小儿咳嗽变异性哮喘;小儿急性支气管炎/痰热壅肺型;小儿支气管哮喘	否
小儿感冒颗粒	小儿急性上呼吸道腺病毒感染/上呼吸道感染	否
小儿感冒宁糖浆	小儿感冒	否
小儿感冒舒颗粒	小儿急性上呼吸道腺病毒感染/上呼吸道感染;小儿外感发热	否
小儿咳喘颗粒	儿童咳嗽变异性哮喘	否
小儿咳喘灵颗粒(口服液、泡腾片)	小儿肺炎/支气管肺炎/喘息性肺炎;小儿季节性流感;小儿咳嗽变异型哮喘/哮喘急性发作;小儿下呼吸道感染;小儿咳嗽风热犯肺证	否
小儿解感颗粒	小儿急性上呼吸道感染	否
小儿金翘颗粒(小儿青翘颗粒)	小儿反复呼吸道感染/反复下呼吸道感染/急性上呼吸道感染;儿童轻型流感(风热证);小儿急性扁桃体炎	否
小儿荆杏止咳颗粒	小儿急性支气管炎	否
小儿麻甘颗粒	小儿肺炎/支原体肺炎;小儿毛细支气管炎;小儿急性下呼吸道感染	否
小儿牛黄清心散	小儿流感;疱疹性咽峡炎;小儿上呼吸道感染	否
小儿清肺化痰口服液(泡腾片)	小儿支气管炎/肺炎支原体感染小儿急性支气管炎;婴幼儿喘息发作;小儿支气管肺炎	否
小儿清热利肺口服液	小儿急性支气管炎;儿童风热咳嗽	否
小儿清热宁(颗粒)	疱疹性咽峡炎;急性上呼吸道感染/儿童急性上呼吸道感染伴发热	否
小儿清热宣肺贴	幼儿肺炎;小儿急性支气管炎	否
小儿清热止咳口服液(糖浆)	小儿急性病毒性咳嗽;小儿肺炎	否
小儿热速清颗粒(口服液、糖浆)	急性扁桃体炎/急性化脓性扁桃体炎;小儿肺炎支原体肺炎;小儿上呼吸道感染/伴高热;甲型H1N1流感病毒性小儿呼吸道感染/伴持续高热	否
小儿双清颗粒	小儿急性上呼吸道感染/反复呼吸道感染	否
小儿消积止咳口服液	小儿支气管哮喘/咳嗽变异性哮喘;小儿咳嗽;小儿肺炎/支气管肺炎/支原体肺炎;下呼吸道感染;小儿急性支气管炎/婴幼儿喘息性支气管炎/儿童副鼻窦支气管炎/儿童迁延性支气管炎	否
小儿宣肺止咳糖浆	小儿咳嗽风热犯肺证	否
珠珀猴枣散	小儿反复呼吸道感染/上呼吸道感染;小儿痰热咳嗽	否

2.2.6 样本量分析 主要针对265篇临床研究作样本量统计分析。纳入文献样本量主要集中在51~250例,占临床研究总文献量的91.70%;其中51~150例最多,占67.17%(178/265)。其余样本数量的研究较少,样本量分布较为集中。见表4。

表4 中成药治疗儿童呼吸系统疾病临床研究的样本量分析

Table 4 Sample size of clinical studies on treatment of respiratory diseases in children with Chinese patent medicines

样本量/例	文献量/篇	比例/%
501~1 000	2	0.75
251~500	18	6.80
151~250	65	24.53
51~150	178	67.17
≤50	2	0.75

2.2.7 干预措施类型 针对纳入279篇文献进行干预措施类型分析。265项临床研究的干预措施共计20种,其中最常用的干预措施为中成药+西药+基础治疗对比西药+基础治疗(23.02%,61/265)及中成药+西药对比西药(21.51%,57/265),其次是中成药+基础治疗对比基础治疗(17.36%,46/265)等;13篇系统评价/Meta分析中大部分采用中成药+西药对比西药干预类型(53.85%,7/13);唯一1篇经济学评价使用中成药+西药对比其他中成药+西药进行对比评估。见表5。

2.2.8 结局指标特征分析 针对265篇临床研究的所有结局指标进行统计分析,出现频次排名前九的依次为有效率(总有效率、痊愈率等)、临床症状改善情况(缓解/消失时间、消失率等)、血清炎性细胞因子水平、中医证候积分/有效率、免疫功能指标、退

表5 中成药治疗儿童呼吸系统疾病纳入研究干预措施类型分析

Table 5 Types of comparison of intervention and control in included studies

研究类型	干预措施类型	频数/次	比例/%
临床研究	中成药+西药+基础治疗对比西药+基础治疗	61	23.02
	中成药+西药对比西药	57	21.51
	中成药+基础治疗对比基础治疗	46	17.36
	中成药对比西药	29	10.94
	中成药对比其他中成药	25	9.44
	中成药+基础治疗对比西药+基础治疗	8	3.02
	中成药对比基础治疗	7	2.64
	中成药+安慰剂对比其他中成药+安慰剂	6	2.26
	中成药+其他中成药+基础治疗对比其他中成药+基础治疗	6	2.26
	中成药+基础治疗对比其他中成药+基础治疗	5	1.89
	中成药对比其他	3	1.13
	中成药+基础治疗对比安慰剂+基础治疗	2	0.75
	同种中成药的低、中、高剂量对比	2	0.75
	同种中成药片剂+口服液安慰剂对比口服液+片剂安慰剂	2	0.75
	中成药+西药对比其他中成药+西药	1	0.38
	中成药+其他+基础治疗对比其他+基础治疗	1	0.38
	中成药+其他中成药对比其他中成药	1	0.38
	同种中成药高剂量+西药对比中剂量+西药对比西药	1	0.38
	同种中成药口服液对比丸剂	1	0.38
	中成药	1	0.38
系统评价/Meta分析	中成药+西药对比西药	7	53.85
	中成药或联合其他药物对比其他药物	3	23.08
	中成药或联合西药对比西药	1	7.69
	中成药对比西药	1	7.69
	中成药+基础治疗对比西药+基础治疗	1	7.69
经济学评价	中成药+西药对比其他中成药+西药	1	100.00

热效果（体温、退热时间、退热效率等）、肺功能指标、住院时间、咳嗽评估；其余结局指标出现频次均不超过5次，统一归为其他类。各研究中成药与结局指标分布情况见图3。

2.2.9 不良反应分析 对纳入的279篇研究中与目标药物相关的不良反应进行统计分析。265篇临床研究文献中，有96篇未提及安全性指标；129篇未说明具体安全指标；剩下40项研究中安全指标主要为肝肾功能、血常规、心电图、尿常规、便常规等实验室检测及生命体征等，其中有一项研究提及使用用药1级构成比来反应用药安全性[13]。

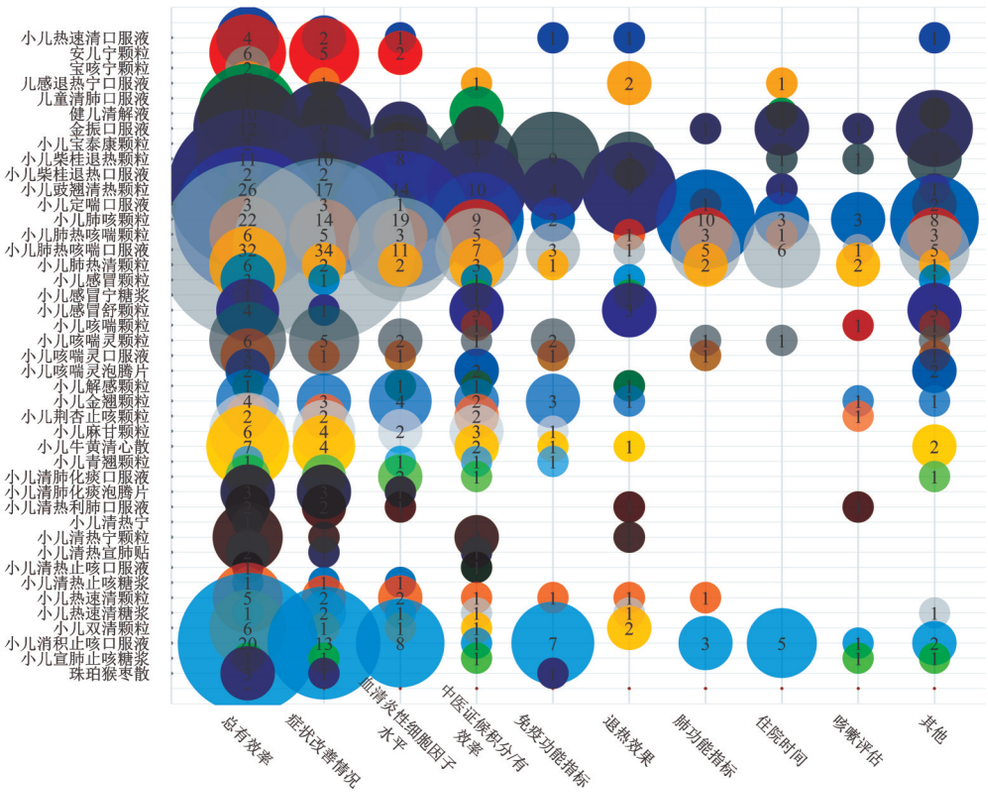
有91项研究明确描述了药物的不良反应，主要有腹痛、腹泻、恶心呕吐、胃部不适感等胃肠道症状，还有头晕头痛、发热、嗜睡、心悸等中枢神经系统表现，以及药物性皮疹、瘙痒、过敏、注射部位炎症等皮肤科症状等，其中有2项研究表明用药剂量与不良反应相关。

3 讨论

3.1 说明书中药味含量不明，不良反应信息有待完善 本研究纳入的52种中成药说明书成分中均列出了全部处方组成和辅料[14]，但对于每味中药的含量，尤其是毒性成分含量未进行标注，如小儿牛黄清心散中朱砂、雄黄含量不明等。尽管中成药不良反应相对较小[15]，但不能单纯认为无毒副作用，尤其是儿童免疫能力较弱，如果不了解具体药味含量直接使用，或者临床与西药联用，很可能导致超剂量用药，产生安全隐患。

另外，针对不良反应与禁忌证均只有19.23%中成药说明书中有相关描述，其余80.77%的中成药不良反应或禁忌证均为尚不明确。说明书中标注的不良反应主要集中在胃肠系统及皮疹、瘙痒等皮肤过敏反应，但中成药不良反应/事件累及器官排名前五的还有全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统损害和各类检查[16]。例如，纳入文献中阐述的不良反应除腹痛、腹泻、恶心呕吐、胃部不适感等胃肠道症状和药物性皮疹、瘙痒等皮肤过敏症状以外，还有注射部位炎症等给药部位各种反应，头晕头痛、发热、嗜睡、心悸等中枢神经系统表现。而且，在剂型剂量的随机对照试验中，关于小儿荆杏止咳颗粒与金振口服液的不良反应均提到了高剂量用药相对常规剂量不良反应更易发生，且更严重[17-18]，但二者说明书中并未提及剂量相关不良反应。此外，小儿豉翘清热颗粒治疗小儿流行性腮腺炎及小儿定喘口服液治疗小儿化脓性扁桃体炎还存在超说明书使用问题。

针对以上说明书问题，鉴于儿童呼吸系统中成药可能存在毒性中药成分，明确各组分含量对安全用药有重要意义。建议儿童中成药说明书应在列出所有成分的基础上，标明各药味成分含量，尤其是毒性药物含量与用量限制，并且要及时更新说明书药物不良反应[19-20]。近年国家药品监督管理局在不断加强对儿童药物不良反应的监测，说明临床用药应了解儿童在发育过程中的生理病理特点，以确保儿童用药安全。制药企业还应重视中成药上市后研究，定期检索国家药品不良反应监测系统的数据，高度重视新出现的、严重的不良反应，同时



注：横轴为结局指标，纵轴为临床研究中成药名称，数字与气泡大小代表文献量

图 3　中成药治疗儿童呼吸系统疾病临床研究结局指标分析气泡

Fig. 3　Bubble chart on outcomes in clinical studies of Chinese patent medicine for children with respiratory diseases

关注药品临床应用范围与疗效，及时更新说明书[21]。

3.2　研究药物两极分化，适应证局限，且没有突出中医证候疗效评价特色　治疗儿童呼吸系统疾病 52 种中成药相关研究共纳入 279 篇，但研究中成药仅涉及小儿肺热咳喘口服液、小儿豉翘清热颗粒、小儿肺咳颗粒、小儿消积止咳口服液、金振口服液、小儿柴桂退热颗粒、健儿清解液等 33 种药物，且 58.36% 的文献都集中在以上 7 种中成药上，其余 26 种中成药相关文献每种均不超过 10 篇。还有 19 种中成药，包括炎宁糖浆、小儿至宝丸、小儿止嗽糖浆、小儿止咳糖浆、小儿退热合剂（口服液、颗粒）、小儿双解止泻颗粒、小儿暑感宁糖浆、小儿热咳口服液、小儿清热感冒片、小儿清肺止咳片、小儿金丹（片）、小儿解热丸、小儿解表颗粒、小儿咳嗽宁糖浆、小儿感冒退热糖浆、小儿肺热平胶囊、小儿保安丸、小儿百寿丸、小儿百部止咳糖浆，均未见符合纳排标准文献。

由分析结果可知，纳入中成药以清热解毒、止咳化痰、解表宣肺平喘等为主；说明书主治范围主要是小儿风热或风寒感冒/上呼吸道感染、痰热咳嗽、肺热咳喘、小儿急性支气管炎等，其中，大部分药物均可用以小儿风热感冒、咳嗽，功效适应证范围相对集中。但纳入研究治疗的疾病主要以小儿肺炎、支气管炎、呼吸道感染、咳嗽、哮喘等西医疾病为主，仅有个别研究涉及中医分型论治。而治疗同种疾病的中成药，临床研究文献数量也大不相同，各中成药相关文献量占比差异较大，研究药物的范围不够全面。且经济学评价仅有 1 篇[22]，其他药物缺乏相关研究。

然而，中成药一般由多味中药经君臣佐使配伍组方而成，每种中药成分复杂，区分药效、明确详细作用范围相较于成分简单的化学药品难度更大，中医治疗疾病更讲求辨证论治，因此针对治疗同类疾病的不同药物及同种药物治疗不同疾病时，应采用中医分型对证治疗的方式，有针对性的开展更多中成药相关临床研究与经济学评价，为儿童呼吸系统疾病临床合理用药提供证据基础，为疾病治疗提供更多可能性，并帮助细化中成药说明书适应证中中医疾病与证型，进一步指导临床儿童呼吸系统疾病防治。

3.3　研究设计不够规范，同类中成药差异性竞争结局指标评价不突出　研究结果显示，治疗儿童呼吸系统疾病的中成药信息及临床研究证据相对充足，发表文献量随时间总体呈增长趋势。但 279 篇纳入文献中仅有 2 篇 SCIE 文献，72.76% 的文献发表期刊

为中国科技核心期刊。仅2篇提及临床试验注册情况，大部分文献未详细说明随机方法与使用盲法，甚至还有少数文献未评估基线资料信息，研究的样本量也多集中在51~250例，且未给出样本量计算过程，多中心、大样本量研究很少。

研究的诊断标准多以西医诊断为主，大部分研究没有提及中医疾病证型与诊断标准，使得最后药物对具体证候的治疗效果并不清晰，但对于针对中成药的临床研究来说，中医诊断标准是不可或缺的重要内容，是突出中医辨证论治特色、探寻中成药治疗疾病优势的基础。

研究观察的结局指标主要是有效率、临床症状改善情况、血清炎性因子水平、中医证候积分/有效率等。在265项临床研究中，有240项研究使用总有效率作为结局指标、158项研究使用了临床症状改善情况、78项使用了中医证候积分/有效率作为结局指标，这类复合指标主要参考《中药新药临床研究指导原则》，然而，此原则主要按照中药新药研发模式制定，应用在中医药临床疗效评价中，不能灵活、全面、客观地反映干预效应[23]。而肺功能与免疫功能指标等客观指标使用较少，且很少作为主要结局指标。大多数临床研究未提供原始数据，直接使用积分/率指标，影响研究的外部真实性[24]。

因此，临床研究设计与结果报道亟需进一步规范完善。一方面，期刊杂志应修订和完善稿件，加强稿件审稿规范要求，并对审稿人和编委会进行相关技术培训。另一方面，要加强对临床研究人员、医生和医学生的培训，强化方法学知识，形成规范、质量意识。同时，充分发挥循证科研机构的技术优势，整合优势资源，做好普及培训工作[25-26]。全面把关，为提高中医药临床试验报告质量提供基础。

中医药临床研究的疗效评价以结局指标为基础[27]，但中医疗效指标大多为复合指标，不够严谨，数据利用率低，难以解释药物的实际疗效[28]。针对这一问题，可以通过登录国际核心结局COMET体系网站（https://www.comet-initiative.org/）[29]查询核心指标集及参考高质量系统综述等解决。此外，目前已有众多学者提出构建中医药干预特色的结局指标集（TCM-SOS），这是针对中医药具有代表性干预措施特色的结局指标变化的集合，能够帮助提高临床试验质量，突出中医药临床试验特色[27]。

4 不足与展望

本研究仅检索了2021年版《国家基本医疗保险、工商保险和生育保险药品目录》、2018年版《基本药物目录》、2020年版《中华人民共和国药典》（一部）三大目录，未考虑中成药治疗儿童呼吸系统疾病指南/共识的推荐用药；为确保研究质量，本研究排除了大量非核心期刊文献，且纳入文献中绝大部分为中国科技核心期刊文献，仅2篇SCIE文章。其中多中心、随机、双盲临床试验很少，研究样本量大都较小；52种治疗儿童呼吸系统疾病中成药纳入文献仅涉及其中33种药物，其余19种中成药未见符合标准的研究，且研究的中成药主要集中在关于小儿肺热咳喘口服液、小儿豉翘清热颗粒、小儿肺咳颗粒等7种药物上，其余中成药相关研究较少，可能无法充分反应治疗儿童呼吸系统疾病中成药临床研究的全部结果。此外，系统评价、经济学评价等药品综合评价文献很少，缺乏此类针对中成药的全面评估。

鉴于相关临床研究数量充足，但高质量文献较少，未来应规范研究设计与结果报道，扩大治疗儿童呼吸系统疾病中成药临床研究范围，根据中医证候分型，针对更多的药物开展高质量的临床研究；对于复合中医结局指标，应统一疗效标准，严谨数据处理过程，进一步提高临床研究质量。同时参考国家最新《儿童药品临床综合评价技术指南》[30]，结合EVIDEM框架等多种药品综合评价方法[31-35]，对治疗儿童呼吸系统疾病的中成药进行安全性、有效性、经济性等各个维度多方面的充分研究。来帮助完善药品说明书及中成药临床应用指南等，力求充分利用临床研究结果，为临床诊疗提供更加有力的证据基础，并推动研究证据向临床实践的转化。

［利益冲突］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ 倪虹，刘海鹏，崔伟，等. 安徽某医院2013-2017年住院儿童疾病谱变化研究[J]. 中华疾病控制杂志，2019，23(2)：237-240.

［2］ 徐东，董巧巧，何琳，等. 2013～2019年单中心呼吸系统住院患儿流行病学及病原分析[J]. 华中科技大学学报：医学版，2021，50(2)：214-218.

［3］ SHI T，MCALLISTER D A，O'BRIEN K L，et al. Global，regional，and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015：A systematic review and modelling study[J]. Lancet，2017，390(10098)：946-958.

［4］ DONG W，CHEN Q，HU Y，et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viral infections in children in Shanghai，China[J]. Arch Virol，2016，161(7)：1907-1913.

[5] 曹恩宏,叶舒婷,陈秀燕. 2018—2019年台州市0~14岁儿童呼吸系统疾病谱分析[J]. 中国妇幼保健,2022,37(3):501-503.
[6] 张虹,何铁梅. 2012-2017年我院0~14岁儿童住院病例统计分析[J]. 中国卫生统计,2019,36(3):427-429.
[7] LIU J, LI Y, LI J, et al. Association between ambient $PM_{2.5}$ and children's hospital admissions for respiratory diseases in Jinan, China[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26(23): 24112-24120.
[8] ANDERSON S, ALLEN P, PECKHAM S, et al. Asking the right questions: Scoping studies in the commissioning of research on the organisation and delivery of health services[J]. Health Res Policy Syst, 2008, 6: 7.
[9] DE CHAVEZ A C, BACKETT-MILBURN K, PARRY O, et al. Understanding and researching wellbeing: Its usage in different disciplines and potential for health research and health promotion[J]. Health Educ J, 2005, 64(1): 70-87.
[10] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(7): 467-473.
[11] 张如玉. 小儿豉翘清热颗粒联合利巴韦林注射液治疗小儿流行性腮腺炎效果分析[J]. 山西医药杂志,2019,48(19):2384-2385.
[12] 赵汉庆. 小儿定喘口服液联合阿莫西林克拉维酸钾治疗小儿化脓性扁桃体炎的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(7):160-161,168.
[13] 陈峰,孙慧明. 阿奇霉素联合小儿豉翘清热颗粒治疗支原体肺炎效果及降低炎症细胞因子水平作用机制研究[J]. 山西医药杂志,2019,48(15):1831-1834.
[14] 王新芳,魏琴,罗永皎,等. 中成药处方药、非处方药说明书规范性分析[J]. 中成药,2019,41(8):2022-2024.
[15] 符海郯,程烨,张倩睿. 90种中成药说明书中妊娠禁忌证及儿童用药标注情况调查分析[J]. 医药导报,2021,40(1):109-114.
[16] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2021年)[EB/OL]. [2022-05-16]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220329161925106.html.
[17] 韩新民,王雪峰,宋丽君,等. 小儿荆杏止咳颗粒治疗小儿急性支气管炎风寒化热证的Ⅱ期临床试验[J]. 中南药学,2021,19(3):539-543.
[18] 王小菊,田雯,张薇,等. 不同剂量金振口服液联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎[J]. 西部医学,2020,32(4):536-539,544.
[19] 林志健,周伟龙,张冰,等. 中成药说明书中儿童用药信息的修订完善思考[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(4):244-248.
[20] 张冰,张晓朦,林志健,等.《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准[J]. 中国中药杂志,2022,47(2):285-294.
[21] 翁约约,李震岳,吴守彪,等. 国家基本药物目录中儿科中成药说明书浅析[J]. 中草药,2020,51(12):3349-3354.
[22] 朱亦凡,杨一凡,谢雯雯,等. 小儿肺热咳喘口服液联合阿奇霉素对比小儿消积止咳口服液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的药物经济学评价[J]. 中国新药杂志,2019,28(15):1913-1920.
[23] 张英英,申晨,张颖,等. 以"总有效率"作为中医药疗效评价指标存在的误区[J]. 中国药物评价,2020,37(5):337-340.
[24] 吴宇侠,康德英,洪旗,等. 临床随机对照试验的外部真实性及其评价的探讨[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(5):514-518.
[25] 张明妍,杨丰文,李越,等.《中国中西医结合杂志》刊载中医药随机对照试验报告质量的研究[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(3):357-363.
[26] 彭德慧,强晓钰,胡海殷,等. 中成药临床证据分析报告(2020年)[J]. 中国中药杂志,2022,47(9):2315-2321.
[27] 于长禾,张英,万颖,等. 基于结局指标重要性和中医药代表性构建中医临床疗效评价指标体系[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1238-1243.
[28] 李攻成. 从技术评价角度对合理应用《中药新药临床研究指导原则》的几点思考[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(4):319-321.
[29] 张明妍,杨丰文,李越,等. 核心指标集报告规范(COS-STAR)介绍[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(7):857-861.
[30] 国家卫生健康委卫生发展研究中心. 儿童药品临床综合评价技术指南(2021年)[EB/OL]. [2022-05-24]. http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202112/9e350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0/files/b91a31e231614faaa485971756aabb5b.pdf.
[31] 廖星,戴泽琦,吴雪,等. 采用EVIDEM框架开展中成药临床综合评价[J]. 中国中药杂志,2022,47(10):2833-2840.
[32] 戴泽琦,徐思敏,吴雪,等. 多准则决策分析用于中成药临床综合评价的建议[J]. 中国中药杂志,2022,47(12):3155-3160.
[33] 廖星,郭武栋,曹庄,等. 应用卫生技术评估开展中成药临床综合评价[J]. 中国中药杂志,2020,45(16):3749-3758.
[34] 石霞,张海艳,苗青,等. 口服中成药治疗流行性感冒临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(8):222-230.
[35] 庞晴,杨亚男,吴倩,等. 口服中成药治疗高脂血症临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(8):214-221.

[责任编辑 王鑫]