

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.09.014

射干合剂治疗小儿咳嗽的随机、阳性药对照、大样本临床试验

朱鹏程¹, 吴敏¹, 时毓民², 张欣¹, 秦丽萍¹, 赵欣¹

1. 上海交通大学医学院附属新华医院中医科(上海 200092); 2. 复旦大学附属儿科医院中医科(上海 200032)

【摘要】 目的 观察射干合剂治疗小儿咳嗽的临床疗效。**方法** 将 285 例咳嗽患儿随机分为治疗 A 组、治疗 B 组及对照组, 每组 90 例。在常规治疗的基础上, 治疗 A 组加用射干合剂、治疗 B 组加用宣肺止咳合剂、对照组加用氨溴特罗口服液治疗。各组疗程均为 7 天, 观察临床疗效及中医证候的变化情况。**结果** ①试验期间, 各组共脱落 15 例, 脱落率 5.26% ($<10\%$); 最终完成试验者 270 例, 每组 90 例。②治疗 A 组、治疗 B 组及对照组临床总有效率分别为 91.11%、80.00% 和 77.78%; 组间临床疗效比较, 差异有统计学意义, 治疗 A 组明显优于治疗 B 组、对照组 ($P < 0.05$)。③治疗前后组内比较, 各组中医证候积分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。组间治疗后总体比较, 中医证候积分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中治疗 A 组中医证候积分减分差值显著大于治疗 B 组、对照组 ($P < 0.05$); 治疗 B 组与对照组中医证候积分减分差值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 射干合剂治疗小儿咳嗽的疗效满意, 可显著缓解患儿的临床症状。

【关键词】 小儿咳嗽; 射干合剂; 阳性药物对照; 射干麻黄汤

Clinical research on infantile cough treated with Shegan Mixture: a randomized trials with positive controlled drug and large samples

ZHU Peng-cheng¹, WU Min¹, SHI Yu-min², ZHANG Xin¹, QIN Li-ping¹, ZHAO Xin¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Medical School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200092; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Paediatrics Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200032

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Shegan mixture in the treatment of infantile cough. **Methods** 285 children with cough were randomly divided into the treatment group A, treatment group B and control group, 90 cases in each group. Based on conventional therapy, the treatment group A was treated with Shegan mixture, treatment group B were treated with Xuanfei Zhike mixture, while the control group was treated with oral lipid of ambrocol, additionally, with a course of 7 days. The clinical effects and the changes of TCM syndromes were observed. **Results** ①15 cases were dropped totally and the expulsion rate was 5.26% ($<10\%$) during the experiment. Finally, 270 cases were finished, 90 cases in each group. ②The clinical total effective rate of the treatment group A, treatment group B and control group was 91.11%, 80% and 77.78%, respectively. The difference of clinical curative effect between groups was statistically significant, the effect in the treatment group A was significantly better than that in the treatment group B and control group ($P < 0.05$). ③Compared within group before and after treatment, the difference of TCM syndrome score in each group was statistically significant ($P < 0.05$). Compared between groups after treatment, the difference of TCM syndrome score was statistically significant ($P < 0.05$); among, the reduction of TCM syndrome score in the treatment group A was significantly lower than that in the treatment group B and the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference on the reduction of TCM syndrome score between the treatment group B and control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The curative effect of Shegan mixture in the treatment of infantile cough was significant, which obviously alleviated the clinical symptoms.

Keywords: infantile cough; Shegan mixture; positive control drug; Shegan Mahuang Decoction

咳嗽是儿科常见疾病, 目前已经证实急性呼吸道感染所致的咳嗽中 80% 以上是由病毒引起^[1]。本病的

抗生素等西药疗效有限, 而中医药治疗由病毒引起的呼吸道感染性咳嗽具有一定的优势。射干合剂为上海交通大学医学院附属新华医院院内制剂, 源于沪上中医儿科名家时毓民主任的经验方, 主要治疗由感冒、急性支气管炎及哮喘性支气管炎等引起的咳嗽、咳喘、多痰等症状, 疗效满意^[2]。

近年来, 课题组通过大样本的随机阳性药对照临

[基金项目] 上海市科委中医重点项目(13401902700)

[作者简介] 朱鹏程, 男, 硕士生, 主要从事中医药治疗呼吸系统及儿科疾病的临床研究工作

[通讯作者] 吴敏, 主任医师, 博士生导师。

E-mail: xinhuaiyuan123@126.com

床试验进一步验证射干合剂的疗效。本研究已经通过新华医院伦理委员会审批及中国临床试验中心注册,新华医院伦理委员会批号:XHEC-C-2015-039;中国临床试验中心注册号:ChiCTR-IPC-15007276。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 小儿咳嗽的诊断参照《咳嗽的诊断与治疗指南》^[3]及《中医儿科学》^[4]中的相关标准判定。诊断要点:①好发于冬春二季,常因气候变化而发病;②病前多有感冒病史;③以咳嗽为主要临床症状;④肺部听诊:两肺呼吸音粗糙,可闻及干啰音或不固定的粗湿啰音;⑤X线检查:胸片示肺纹理增粗模糊,肺门阴影增深;⑥实验室检查:a.血常规示病毒感染者血白细胞总数正常或偏低,细菌感染血白细胞总数及中性粒细胞增高。b.病原学检查:取鼻咽或气道分泌物标本作病毒分离或桥联酶标法检测,有助于病毒学诊断;血肺炎支原体抗体 IgG、IgM 检测用于肺炎支原体感染的诊断;痰细菌培养,可作为细菌学诊断。

中医证候诊断^[4]:①风热犯肺:咳嗽不爽,痰黄黏稠、不易咯出,口渴咽痛,鼻流浊涕,或伴发热恶风,头痛,微汗出,舌质红、苔薄黄,脉浮数,指纹浮紫。②痰热壅肺:咳嗽痰多,色黄黏稠,咯吐不爽,咳剧气促,喉间痰鸣,发热口渴,烦躁不宁,尿少色黄,大便干结,舌质红、苔黄腻,脉滑数,指纹紫滞。

1.1.2 纳入标准 ①符合上述西医疾病及中医证候诊断标准;②年龄 2~12 岁,男女不限;③患儿家长签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①其他呼吸系统疾病所致咳嗽者;②伴有心力衰竭、呼吸衰竭等严重并发症者;③合并严重的肝、肾、心血管、内分泌、血液系统原发性疾病及精神疾病者;④对方案中使用药物成分过敏者;⑤近 3 个月内参加过其他临床试验者。

1.1.4 脱落标准 ①依从性差或不能配合者;②失访或临床资料不全者;③其他研究者认为需要离组的情况。

1.2 试验设计 本试验采用随机、阳性药对照的方法进行研究。

1.2.1 样本量估算 本研究为随机对照研究,采用多样本率比较的 χ^2 检验估算样本量,计算公式^[5]如下:

$$n = \frac{2\lambda}{(2\sin^{-1}\sqrt{p_{\max}} - 2\sin^{-1}\sqrt{p_{\min}})^2}$$

根据文献报道^[6-8],射干合剂的总有效率约为 90%,宣肺止嗽合剂有效率约为 80%,氨溴特罗有效率约为 70%。考虑 20%脱落率,最终求得每组入组患儿

需 90 例。

1.2.2 随机方法 本研究采用完全随机化方法,通过 SAS 9.2 软件产生含 270 个不重复的随机数表,由第 1 个起,按产生顺序依次编号,所产生的随机数字除以 3,余数为 0 的进入治疗 A 组(射干合剂),余数为 1 的进入治疗 B 组(宣肺止嗽合剂),余数为 2 的进入对照组(氨溴特罗组)^[9]。

1.3 治疗方法 基础常规治疗:各组细菌感染者均可采用阿奇霉素颗粒或合适的头孢类抗生素治疗,病毒感染者采用抗病毒口服液治疗。

1.3.1 治疗 A 组 加用射干合剂(上海静安制药有限公司生产,院内制剂批号:沪药制字 Z04180745,生产批号:20141224)治疗。处方组成:射干,灸麻黄,黄芩,前胡,杏仁,僵蚕等。服用方法:口服,1 岁以下每次 5 ml、每天 3 次,1~5 岁每次 10 ml、每天 3 次,5 岁以上每次 15 ml、每天 3 次。连续服用 7 天。

1.3.2 治疗 B 组 加用宣肺止嗽合剂(甘肃普安制药有限公司生产,生产批号:CP002150505)治疗。处方组成:荆芥,前胡,桔梗,百部,紫菀,陈皮,鱼腥草,薄荷,罂粟壳,甘草等。服用方法:口服,1~3 岁每次 2.5 ml、每天 3 次,3~8 岁每次 5 ml、每天 3 次,8 岁以上每次 10 ml、每天 3 次。连续服用 7 天。

1.3.3 对照组 加用氨溴特罗口服液(北京韩美药品有限公司,生产批号:1503001T)治疗。服用方法:口服,未满 8 个月每次 2.5 ml、每天 2 次,8 个月~1 岁每次 5 ml、每天 2 次,2~3 岁每次 7.5 ml、每天 2 次,4~5 岁每次 10 ml、每天 2 次,6~12 岁每次 10 ml、每天 2 次。连续服用 7 天。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 临床疗效 疗程结束后,参照《新药(西药)临床指导原则汇编》^[10]中的相关标准,采用症状评分减分率^[11]评价临床疗效。具体为根据患儿的咳嗽、发热程度对正常学习生活的影响、咯痰量以及喘息的严重程度分别赋值:无症状(0 分)、轻度(2 分)、中度(4 分)、重度(6 分);相加得到总分后,计算症状评分减分率,公式如下。

$$\text{症状评分减分率} = \frac{\text{首次症状评分} - \text{末次症状评分}}{\text{首次症状评分}}$$

×100%

根据症状评分进行疗效评价,其标准为:症状评分减分率≥80%为临床控制,50%~80%为显效,25%~50%为有效,<25%为无效。

1.4.2 中医证候积分 治疗前后,参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]中的相关标准,采用计分法评价患儿中医证候的变化情况。具体根据恶寒、发热、鼻

塞、流涕、汗出、头痛、口渴的有无及严重程度,加上咳嗽的频率及性质,分别赋值;无症状(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分)。

1.5 统计学方法 试验数据采用 SAS 9.2 软件进行统计分析,所有数据均由双人使用 Excel 软件进行录入、纠错和锁定。对于计数资料采用构成率进行统计描述,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于正态齐方差数据采用完全随机设计方差分析,对于非正态或非齐方差采用 K-W 秩和检验;等级资料采用 Ridit 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 285 例病例均为 2015 年 10 月至表 1 各组一般情况比较

组别	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$,月)	中医证型(例)	
	男	女		风热犯肺	痰热壅肺
治疗 A 组	49	41	64.13 $\pm$ 28.71	47(52.22%)	43(47.78%)
治疗 B 组	44	46	70.66 $\pm$ 26.91	49(54.44%)	41(45.56%)
对照组	48	42	61.34 $\pm$ 24.14	42(46.67%)	48(53.33%)

表 2 各组临床疗效比较(例)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗 A 组	90	30	42	10	8	91.11
治疗 B 组	90	12	34	26	18	80.00
对照组	90	19	38	13	20	77.78

2.3 中医证候积分变化情况 治疗前后组内比较,各组中医证候积分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间治疗后总体比较,中医证候积分差异有统计学意义($P < 0.05$);其中治疗 A 组中医证候积分减分差值显著大于治疗 B 组、对照组($P < 0.05$);治疗 B 组与对照组中

表 3 各组中医证候积分变化情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后	减分差值
治疗 A 组	90	18.33 $\pm$ 5.98	7.16 $\pm$ 4.41 *	11.17 $\pm$ 7.12 ^{#△}
治疗 B 组	90	15.24 $\pm$ 5.67	7.38 $\pm$ 4.63 *	7.87 $\pm$ 6.31
对照组	90	14.91 $\pm$ 6.68	7.89 $\pm$ 4.98 *	7.02 $\pm$ 8.07

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗前后差值比较,[#] $P < 0.05$;与治疗 B 组治疗前后差值比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

咳嗽是临床上最常见的症状,其病因繁多且涉及面广,是机体的防御反射,但频繁剧烈的咳嗽对患者的工作、生活会造成严重的影响。急性咳嗽多由急性上呼吸道感染、急性气管-支气管炎引起,其治疗以对症治疗为主,分别予以抗感染、化痰、抗过敏等治疗,干咳剧烈者可适当应用镇咳剂^[3]。中医学一直把咳嗽作为一个独立的疾病来论述。明代医家张景岳最早提出把咳嗽分为外感和内伤两大类^[13]。当代中医名家认为咳嗽的病因主要包括外感风寒、风热、燥邪犯肺,及内伤

2016 年 1 月上海交通大学医学院附属新华医院中医儿科与儿内科收治的咳嗽患儿。随机分为治疗 A 组、治疗 B 组与对照组,每组 95 例。试验期间,各组共脱落 15 例,脱落率 5.26% ($< 10\%$);脱落原因中自行服用其他药物 5 例,自行中断服药 7 例,失访 3 例;最终完成试验者 270 例。两组性别、年龄、中医证型分布等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 临床疗效比较 治疗 A 组、治疗 B 组及对照组临床总有效率分别为 91.11%、80.00% 和 77.78%;组间临床疗效比较,差异有统计学意义,治疗 A 组明显优于治疗 B 组、对照组($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

医证候积分减分差值差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

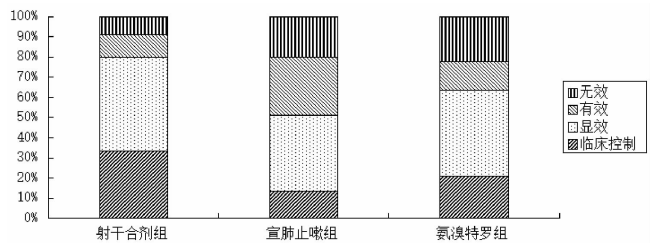


图 1 各组临床疗效占比柱状图

痰湿咳嗽、痰热咳嗽、气虚咳嗽、阴虚咳嗽及食积咳嗽等^[14]。中医药治疗小儿咳嗽效果显著,既可缓解症状,又能减少反复发作的次数,还能避免西药引发的耐药性及毒副作用等^[15]。

相关研究表明,风热犯肺和痰热壅肺是小儿咳嗽较为常见的证候类型^[16]。结合主要症状分析,射干合剂主要适用于风热犯肺或痰热壅肺引起的咳、痰、喘;宣肺止嗽合剂更适合于风热犯肺引起的咳、喘;而氨溴特罗口服液主要可以较好地改善痰多症状。

射干合剂为沪上中医儿科名家时毓民主任根据儿科特点,化裁《金匱要略》中射干麻黄汤而创的效验专

方。本方由射干、炙麻黄、黄芩、前胡、杏仁、僵蚕、薤菜、蝉蜕、炙百部组成,具有宣肺祛痰、下气止咳之功效。方中射干祛痰利肺,麻黄宣肺平喘,前胡、百部降气止咳,杏仁镇咳润肺。诸药合用,对于改善患儿的咳嗽、咯痰以及喘息等症状疗效较佳。宣肺止嗽合剂是在《医学心悟》止嗽散的基础上加減而成,方由荆芥、前胡、桔梗、炙百部、炙紫菀、陈皮、鱼腥草、薄荷、炙罂粟壳、炙甘草组成,主治肺失宣肃引起的咳嗽^[6]。相对于射干合剂,其遣方配伍更倾向于宣利肺气以止咳,而射干合剂在调治肺气的基础上更加麻黄平喘、射干化痰。氨溴特罗口服液是由盐酸氨溴索和盐酸克伦特罗组成的西药复方制剂,盐酸氨溴索可稀释痰液,盐酸克伦特罗为 β_2 受体激动剂,具有平喘作用;该药主要用于小儿急慢性呼吸道疾病引起的咳嗽、痰液黏稠、排痰困难等症状;实际临床上多用其化痰^[17],相对于中成药制剂,其作用较为单一。

本研究结果表明,治疗 A 组、治疗 B 组及对照组临床总有效率分别为 91.11%、80.00% 和 77.78%;组间临床疗效比较,治疗 A 组明显优于治疗 B 组、对照组 ($P < 0.05$);同时,在中医证候积分的改善方面,治疗 A 组亦优于治疗 B 组、对照组 ($P < 0.05$)。本观察结果提示,射干合剂治疗小儿咳嗽的疗效满意,可显著缓解患儿的临床症状,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 姚娟,沈国松,范丽红,等. 6089 例住院儿童呼吸道感染常见病毒病原学检测分析[J]. 中华流行病学杂志,2015,36(6):664-666.
- [2] 阎秀菊,吴敏,马碧涛,等. 射干合剂治疗咳嗽的疗效观察[J]. 国际

中医中药杂志,2014,36(4):347-349.

- [3] 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.
- [4] 汪受传,虞坚尔. 中医儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:79-84.
- [5] 孙振球. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:731.
- [6] 张周英,陈亚芬,梁林源,等. 宣肺止嗽合剂治疗呼吸道感染的疗效及安全性研究[J]. 中国医药科学,2013,3(7):96-97.
- [7] 叶再青. 宣肺止嗽合剂与氨溴特罗口服液治疗小儿急性支气管炎的疗效比较[J]. 临床肺科杂志,2015,20(7):104-106.
- [8] 李国华. 宣肺止嗽合剂治疗儿童呼吸道感染疗效分析[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(30):78.
- [9] 胡良平,陶丽新. 临床试验设计与统计分析[M]. 北京:军事医学科学出版社,2013:38.
- [10] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床指导原则汇编[Z]. 北京,中华人民共和国卫生部药政局,1993:51-52.
- [11] 王超. 苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的临床研究[D]. 济南:山东大学,2013:16.
- [12] 中华人民共和国中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:59.
- [13] 李智. 感冒后咳嗽的治疗体会[J]. 中医杂志,2008,49(12):1141-1142.
- [14] 李永明,周朋. 小儿咳嗽经验总结[J]. 光明中医,2015,30(3):483-484.
- [15] 钟振环,苏小霞. 小儿咳嗽的中医治疗进展[J]. 河北医药,2015,37(24):3795-3798.
- [16] 姚勇志,王力宁,吴曙粤,等. 729 例特禀体质小儿咳嗽证型分布规律研究[J]. 云南中医学院学报,2013,36(5):30-34.
- [17] 马丽. 盐酸氨溴索的药理和临床分析[J]. 亚太传统医药,2011,7(10):134.

编辑:黄博韬

收稿日期:2016-03-16

(上接第 27 页)

疗的阴证咽痛多能在患者的舌象、脉象、精神状态、病史特征等四诊信息中找到指导临床遣方用药的依据。

(致谢:本次研究得益于广州中医药大学第二临床医学院“学生跟师流派活动”的支持以及杨志敏主任医师的指导。)

参考文献:

- [1] 胡旭,姜良铎. 成人反复上呼吸道感染缓解期的证候学研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2005,35(11):19-20.
- [2] 张存悌,徐放,黄靖淳. 中医火神派医案新选[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2010.
- [3] 杨建宇,莫婷婷,王发渭. 扶阳名家医案评析[M]. 北京:学苑出版社,2010:194-196.
- [4] 张存悌. 火神派温阳九法[M]. 北京:人民军医出版社,2011:15-

16,163-165.

- [5] 张存悌. 中医火神派医案全解(增订版)[M]. 北京:人民军医出版社,2014:182,243-244,266.
- [6] 张存悌. 关东火神张存悌医案医话选[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2015:135-136.
- [7] 黎敬波,马力. 中医临床常见症状术语规范(修订)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [8] 黄兆胜. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.
- [9] 黄煌. 中医十大类方[M]. 南京:江苏凤凰科学技术出版社,2010:1-5,43-46,205-208,219-223.
- [10] 邓铁涛. 实用中医诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:152-156,222.
- [11] 黄煌. 经方的魅力[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:87-88.

编辑:黄博韬

收稿日期:2016-03-08