基于中成药在治疗儿童呼吸系统疾病中的现状浅析儿童中成药研发情况

褚新颖，杨　娜，刘炳林*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100020）

摘要：儿童呼吸系统疾病是临床的常见病与多发病，其发生与儿童生理特点密切相关。中成药在儿童呼吸系统疾病治疗中具有明显的优势和特点，但也存在诸多问题，例如如何精准定量是限制儿童药物研发的难题。目前，国家已出台了一些鼓励儿童药物开发的政策。该研究拟从儿童呼吸系统疾病治疗用中成药的临床使用及研发情况出发，对儿童中成药的现状进行分析，供呼吸系统疾病治疗用儿童中药研发的相关各方参考。

关键词：中成药；儿童用药；呼吸系统疾病；研发现状
中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1643-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.019

Analysis on the Research Status on Chinese Patent Medicines for Children Based on the Current Situation of Chinese Patent Medicines for the Treatment of Respiratory Diseases in Children

CHU Xinying, YANG Na, LIU Binglin*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100020*)

ABSTRACT: Respiratory diseases in children, as common diseases with high morbidity, are closely related to the physiological characteristics of respiratory system in children. Chinese patent medicines have obvious advantages and characteristics in the treatment of respiratory diseases in children, but some problems have limited their clinical use. For example, how to accurately quantify the drug dosage is a difficult problem limiting the development of pediatric drugs. Nowadays, the national policies are released to encourage the drug development of pediatric drugs. This paper intends to analyze the research status of Chinese patent medicines for respiratory diseases in children, and put forwards some personal views on this issue, hoping to provide some references for those involved in the development of Chinese patent medicines for the treatment of respiratory diseases in children.

Key Words: Chinese patent medicine; pediatric drug; respiratory disease; research status

儿童器官功能发育不成熟、免疫力较差，易受到各种病原菌的感染而诱发呼吸系统疾病，故在儿科疾病谱中呼吸系统疾病发病率居首位。据统计，14 岁以下的患儿中，感冒、发烧、咳嗽是常见的就诊原因。近年来，在儿童呼吸系统疾病中，病毒感染导致的呼吸系统疾病比重日益增加，例如小儿上呼吸道感染中 90%以上是病毒感染所致。中成药可通过“扶正祛邪”调节机体免疫功能，其治疗优势日益凸显。随着品种的增加，中成药越来越受到临床医师及家长的青睐。

近年来，在各级医疗机构中儿童药使用的构成比例呈现“中成药高于西药”的分布，且越往基层下沉，中成药使用比例越高，有文献报道三级医院为 29.2%，二级医院为 33.9%，基层医疗机构为 40.6% [1]。在众多的呼吸系统中成药中，儿童感冒药和止咳祛痰药无论在公立医疗机构还是实体药店中均是使用比例较大的 2 个亚类。在关注到儿童呼

收稿日期：2022-07-29
作者简介：褚新颖(1987—)，女，硕士，主治医师，从事药物临床研究与评价工作。
通信作者：刘炳林(1964—)，男，博士，主任药师，从事药物临床研究与评价工作。
E-mail：liubinglin323@163.com

吸系统中成药市场具有成长性的同时，需考虑到儿童为特殊的用药群体，研发儿童适宜的呼吸系统相应疾病药物，才能既合理开发中成药又保证儿童的临床用药需求。与呼吸系统疾病用药中的中成药情况类似，现阶段，儿童中成药均存在适宜品种少、剂型单一、剂量不准确及说明书安全性信息不完善等问题。随着儿童疾病的复杂和多元化，中成药在儿童疾病的治疗和用药上面临诸多难题与挑战。因而研发儿童适宜药物、重视儿童适宜剂型研发，使疾病得到有效治疗，具有重要的社会价值。

1　中成药在治疗儿童呼吸系统疾病中的现状

儿童鼻腔短、无鼻毛，具有气管、支气管相对狭小且管腔弹力较差等解剖特点[2]，因而易受到病原菌感染而出现呼吸系统疾病。中医学认为小儿“脏腑娇嫩、形气未充、发病容易、传变迅速”，提出“肺常不足”的观点[3]。儿童时期肺系功能未臻完善，肺气未充盛，故小儿的肺主气、司呼吸等功能处于不完善和不稳定状态。临床上可以看到无论是外感六淫之邪，还是脏腑内伤诸多因素，均可影响肺之宣肃功能。解剖生理方面的特殊性导致儿童期的疾病谱、发病率及其用药与成人有所不同，而且年龄越小，差别越大。

1.1　中成药在儿童呼吸系统用药中的临床使用情况

相对儿童其他疾病治疗领域，用于呼吸系统疾病治疗的中成药较为丰富[4]。治疗儿童呼吸系统疾病的中成药80%以上为风热感冒药，其次为急性气管支气管炎治疗药物。据分析，《中华人民共和国药典》2020年版（ChP 2020）一部收载的儿童中成药主要为止咳平喘类，占78.84%[5]，与上述结论基本一致。儿童由于年龄、体质量、病情严重程度等个体差异性较成人更大，因此更需因人制宜地选择剂量与剂型。然而，大部分用于治疗呼吸系统疾病的儿童中成药缺乏适宜剂型与专用规格，且未配备专用量器，使得低年龄患儿的用药剂量难以精确把握。长期以来，“徒手掰药片”“药片捣成粉”“冲剂减一半”的手工拆分方式使得剂量准确性难以保证，且极易造成药品浪费与环境污染。即使在研发较为成熟的呼吸系统儿童药物中，手工拆分剂量的现状也广泛存在。儿童用药剂量的确定过多地依赖临床医师的经验[6]，因此如何确保用药的准确和安全，一直是社会各界较为关注的问题。

1.2　儿童呼吸系统中成药研发现状

尽管ChP 2020一部中收载的止咳平喘类儿童中成药占儿童中成药总量的78.84%，但该类儿童专用药仅有41种，相较于我国近2.5亿的0～14岁儿童以及占总患病人口比例19.4%的患儿用药需求[7]，现有的儿童呼吸系统中成药品种可以说是不足的。保障儿童用药、维护儿童健康权益的迫切需求，使得加大儿童中成药科研力度、鼓励儿童中成药开发成为了社会共识。儿童中成药新药的研发需要考虑儿童体质和疾病的特点、应对更严格的伦理学挑战等，因而在儿童人群中获取高质量的临床试验数据相较于成人更为困难。有文献分析显示，用于儿童呼吸系统疾病的中成药相关研究近年来进展迅速，研究药物集中，但适应证局限，且存在研究设计不够规范、未充分体现中成药特色等情况[8]。近年来，儿童用药的各类注册申请明显增加。对既往用于儿童呼吸系统的中成药情况进行分析可知：在适应证选择方面，多集中在上呼吸道感染、急性气管-支气管炎；在功能主治上，多用于感冒、咳嗽、咳痰等。呼吸系统中成药针对的疾病多集中在感冒和急性气管-支气管炎，已上市的中成药较多，如果不精选优选，极易出现低水平重复问题[9]，难以达到“人有我优”、填补市场空白的目的。通过查询药物临床试验与信息登记平台可知，截至2022年9月，登记注册的中药临床试验共981项，涉及儿童呼吸系统中成药的临床试验为约占儿童临床试验总量的40%。此外，该平台查询结果显示，对于儿童咳嗽变异性哮喘的探索性试验逐步深入。

2　儿童中成药研发方向

2.1　从成人、儿童共用药扩展儿童用药情况

成人、儿童共用药是指主治病证既有成人适应证，又有儿童适应证，或既有成人用量用法，又有儿童用量用法或提及儿童酌减的中成药。多项研究均表明，药品在儿童体内的代谢行为与在成人体内有很大的差异；但由于儿童临床试验群体的特殊性，

为扩大儿童获益群体，多种儿童用化学药的有效性数据是从成人用药数据“外推”所得[10]。数据显示，在成人、儿童共用的中成药品种中，114 个品种（占 80.3%）无明确的儿童年龄段剂量，很大一部分说明书对儿童服用量的描述只是用“儿童酌减”“谨遵医嘱”等模糊字眼。临床使用时一般多由医师根据儿童年龄、体质量及成人剂量等信息依据个人经验确定。针对该类情况，鼓励药品上市许可持有人通过注册申请等方式开展规范的儿童用药临床试验，明确具体的儿童用法用量和疗程。需要说明的是，对于中成药 OTC 品种，如果说明书用法用量中无儿童用药的信息，仅在注意事项中表述为“儿童在医师指导下使用”不能作为儿童人群可使用该类药物的依据。针对目前已上市品种相对较多的呼吸系统疾病药物，研发团队可以考虑充分利用已有信息，如儿童的人用经验数据、真实世界研究数据等提供的儿童用法用量、用于儿童人群的安全性和有效性信息，作为完善说明书儿童用药信息证据之一。对于在临床已应用很多年，且被临床指南和专家共识收纳的一些药物，也可通过探索真实世界研究数据申请增补儿童适应证及儿童用药人群[11]。对于现有已上市儿童用药品种，可通过开展变更剂型、变更规格等方式，研发适宜不同年龄段儿童使用的剂型、规格，尤其是适合低年龄儿童的剂型，如小儿栓剂、划痕片、口服液、滴剂等，这将具有重要临床价值。但这类研究的前提是原剂型应有确切的儿童用药的安全性和有效性证据。此外，完善中成药说明书中的儿童临床用药信息对规范临床合理用药也有重要意义。

2.2 研发儿童专用药

ChP 2020 一部收载的儿童用中成药有 209 种，其中，专门供儿童使用的中成药为 67 个，在一定程度上反映出儿童专用中成药品种数量匮乏。获得儿童适宜口感、剂型以及专用规格的儿童药物是患儿迫切的未满足需求。世界卫生组织儿童基本药物示范目录中指出，适合儿童的药物剂型包括咀嚼片、泡腾片、颗粒剂、糖浆剂、贴剂和栓剂等；从我国药品的申报情况分析，用于呼吸系统的儿童药物剂型主要是颗粒剂，其后依次为合剂、糖浆剂、口服液、胶囊等。总体看来，儿童专用中成药中的最常见剂型为颗粒剂（占 31.3%），其后为口服液及糖浆剂[7]。随着中成药研发技术的发展，中药新药的创新幅度逐渐增大。一些头部制药企业开始将目光转向适宜儿童使用的中成药新品种或新剂型专用药，且基于疾病的需要，在充分考虑儿科人群病症的流行率、待治疗疾病（或证侯）的严重性、替代药物是否缺乏、临床是否急需等情况下，精准对标具体的治疗需求，优选合理的方药、剂型进行研究，使得儿童中成药专用药物的研发有的放矢。对于儿童人群，依从性也是影响药物疗效的重要因素，中药口服制剂涉及通过工艺变更进行矫味等问题的申报也逐渐增加。研发团队在口感、外观、依从性等方面加强研究，重视儿童中成药口感的改善，使得“良药不苦口”，以增加患儿用药的依从性。同时，口服制剂的研发中也越发关注准确分剂量等问题，通过研发适宜规格，力争使得“定量不靠手”。此外，临床研究中还可考虑以名老中医经验方为基础，将中医辨证与现代中医辨病相结合，以期研制出疗效好、不良反应少，服用方便、价格经济的儿童专用治疗药，在满足社会需求的同时带来较好的经济效益和社会效益。

3 儿童中成药开发面临的机遇与挑战

3.1 机遇

儿童健康是全民健康的重要组成部分，在全球范围内儿童用药均存在未被满足的临床需求。研发周期长、生产成本高、临床试验开展困难等因素一直制约着我国儿童药的发展。2014 年发布的《关于保障儿童用药的若干意见》，从鼓励研发创制、加快申报审评、确保生产供应、强化质量监管、推动合理用药、完善体系建设、提升综合能力等环节，对保障儿童用药提出了具体要求[12]，铺平了政策方面道路。国家通过“重大新药创制”专项投入 5.74 亿元，支持儿童药品研发和临床研究[13]。2019 年施行的《中华人民共和国药品管理法》明确“国家采取有效措施，鼓励儿童用药品的研制和创新，支持开发符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂

型和规格，对儿童用药品予以优先审评审批”，为儿童药开发提供了难得的历史机遇。近年来，监管部门也着力于解决儿童用药研发的重点、难点问题，鼓励和促进儿童用药研发创新，循序渐进地规范我国儿童用药的药政法规。截至 2021 年底，共发布《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》等 12 项儿童用药专项指导原则，为研发和审评提供了重要技术支撑。随着鼓励政策的实施、各方面资源的累积，我国儿童用药正面临着前所未有的发展机遇。2007 年，世界卫生组织公布了《儿童基本药物标准清单》；2021 年，我国进行基本药物目录调整时，首次增加了儿童药品目录，这些均为儿科药物畅通了市场路径。规范与完善儿童基本药物目录可更好地引导药品生产企业生产与研发儿童药物。为促进中医药传承创新，近年来，中药新药研发和注册审评中鼓励针对中药复方制剂采用中医药理论、人用经验和临床试验“三结合”的证据体系，作为中药新药的研发路径。在现阶段鼓励加强儿童新品种新剂型开发的政策利好情势下，对于药物研究基础相对雄厚的疾病领域，儿童新药注册、适宜儿童剂型等的改良型新药的申报路径更是受到积极鼓励。随着“三结合”审评证据体系的构建，对于传统中药给药途径和工艺的新药，符合中医药理论、具有人用经验支持的中药复方制剂，可鼓励使用人用经验数据、真实世界研究用于儿童药研发，并作为支持注册的证据之一，以减少不必要的儿童人群临床试验[14]，有效降低儿童药品研发成本，提高研发效率，提高药品生产企业或相应机构的研发积极性。

3.2 挑战

中成药由于自身特性，与化学药物比较，多数口味较差，矫味难度大；同时，单次用量较大。这些均影响了儿童用药依从性。根据中医药辩证论治的理论，同种疾病由于体质等方面的差异，儿童的中药治疗与成人也有所不同。因此，高效的儿童用中药精品多为儿童专用药物，难以完全使用成人用药经验和数据作为支持证据，需要较大样本量儿童人群的临床试验作为注册证据。儿童的年龄跨度很大，“儿童酌减”怎么减，需要科学的数据进行支撑。然而，儿童药及其适宜剂型、规格的研发难度大；且用于改善口感、精准用量、改剂型以提高依从性的研发投入均无法从定价上得到补偿[15]。因此，产生了企业研发儿童用药的动力不足[16]、药物研发与公众用药的需求不匹配等问题。由于技术壁垒、临床试验推进困难、药物研究周期长以及儿科用药市场不稳定等因素，尽管有政策的大力扶持，但儿童药开发迟滞的问题短期内很难迅速扭转。

面对儿童中成药的研发现状，后续研发中可筛选中医药治疗的优势（或特色）病种或某病（或证）药物，明确临床研究目的和定位后再开展临床试验，在循证基础上也可有针对性地开展药物的研发。此外，中医治疗小儿疾病在几千年的传承中筛选出了很多经典方剂，也可考虑从古代经典名方的路径进行儿童新药的研发。上述开创性的研发工作，对于研发团队以及国家的药品技术审评部门均具有较大挑战。

4 结语

儿童在解剖、生理、生化、病理和免疫等方面与成人不同，药物在儿童体内的吸收、分布、代谢、排泄、疗效和毒性反应等具有特殊性。全球来看，儿童用药适宜的品种、数量、剂型都相对较少。这与儿童药物研发、临床试验成本较高紧密相关，也与儿童本身器官尚未发育成熟、疾病进程特点有关。第七次全国人口普查数据显示，我国 0 ～ 14 岁儿童有 25 338 万人，占总人口的 17.95%[17]。虽然儿童人口占比较不高，但由于我国人口基数大，且随着国家“三孩”政策的实施，儿童出生人口数处于从低谷向上爬升的起步阶段，儿童在医疗中获得的关注呈几何倍数增长，我国儿童中成药总体市场成长性较好，具有较大的潜在市场容量。但儿童中成药研发面临药品成分复杂性与治疗对象特殊性的双重挑战，研发投入多、要求高，同时，受限于家长同意儿童参与临床试验的意愿不强，开展临床试验仍然难度较大。

鼓励政策是儿童药物研发的基础和动力。近年来，随着我国儿童用药需求的不断增长以及国家鼓

励儿童药物开发政策的陆续推行，儿童药物研发迎来了前所未有的发展机遇。国内整个医药大环境的改善是一个比较漫长的过程，药物的研发也需要时间，但所有的一切一定是向着更好的方向发展。在国家做好顶层设计和政策支持的同时，科研院所、制药企业、临床机构要加强合作，研发企业更要秉持匠心精神、精益求精。通过建立政产学研用联动机制，搭建供需对接平台、促进科研成果转化，势在必行，也迫在眉睫。儿童药不是最难研发的药品，但却是具有特殊性的药品。机遇与挑战并存，对于儿童药的研发生产不仅是市场需求，为儿童的健康成长保驾护航也是社会责任。

参考文献：

[1] 程 谋, 李其凤. 我国儿童药物发展环境与市场分析[J]. 药学进展, 2016, **40**(9): 653-664.

[2] 常 丽. 儿童呼吸系统疾病治疗的生理基础[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, **36**(3): 188-190.

[3] 汪受传, 俞景茂, 朱锦善, 等. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 34-40.

[4] 刘靖杰, 杨 悦. 基于儿童用药供需平衡的儿科药物临床试验状况评价[J]. 中国新药杂志, 2016, **25**(15): 1693-1698.

[5] 马礼俊, 姜紫薇, 冉春浪, 等. 2020年版《中国药典(一部)》儿童中成药收载情况分析[J]. 中国药业, 2020, **30**(24): 6-8.

[6] 林 莉, 王明杰, 田 蕾. 我国儿童中成药用药现状与发展对策[J]. 中医药管理杂志, 2021, **29**(1): 127-129.

[7] 杨艳君, 朱毛毛, 杨 冰, 等 我国儿童中成药应用现状分析与发展策略[J]. 中国中药杂志, **47**(21): 5681-5688.

[8] 吴 雪, 戴泽琦, 李苗苗, 等. 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[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-14[2022-08-12]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220812.1310.012.html.

[9] 李毓赟, 李 阳, 王瑞杰, 等. 口服中成药治疗儿童支气管肺炎的网状Meta分析[J]. 中草药, 2022, **53**(1): 176-192.

[10] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则的通告(2017年第79号)[EB/OL]. (2017-05-16)[2022-07-29]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20170518163201802.html.

[11] 曹 旺, 尉耘翠, 赵立波, 等. 真实世界研究在儿童药品评价及决策应用中的机遇与挑战[J]. 医药导报, 2022, **41**(1): 35-38.

[12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于保障儿童用药的若干意见[EB/OL]. (2014-05-30)[2022-07-29]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.

[13] 新华社. 保障用药、改善营养、重视心理健康……聚焦儿童健康促进工作报告看点[EB/OL]. (2022-06-21)[2022-07-29]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-06/21/content_5696993.htm.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》的通告(2020年第22号)[EB/OL]. (2020-08-27)[2022-07-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200901104448101.html.

[15] 李 敏, 付白娣, 石雅丽, 等. 成本-收益视角下呼吸系统疾病患儿药物研发的伦理问题探讨[J]. 中国医学伦理学, 2020, **33**(12): 1514-1518.

[16] 从 云, 吴 凡. 对儿童中成药的关注与发展建议[J]. 中医药临床杂志, 2015, **27**(5): 626-628.

[17] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报(第五号)[EB/OL]. (2021-05-11)[2022-07-29]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/202106/t20210628_1818824.html.