博士导师新论

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.03.001

小儿定喘颗粒治疗呼吸道合胞病毒肺炎(痰热闭肺证)多中心随机对照临床研究

王雪峰[1],陈玉燕[2],张葆青[3],王孟清[4],彭玉[5],庄玲伶[6],何平[7],
谢丹[8],李伟伟[9],甘娜[10],张秀英[1],李瑞雪[11],王辉[11]
(1.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032;2.浙江省中医院,浙江 杭州 310006;
3.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014;4.湖南中医药大学附属第一医院,湖南 长沙 410036;
5.贵州中医药大学第二附属医院,贵州 贵阳 550003;6.吉林省中医药科学院第一临床学院,吉林 长春 130021;
7.云南省中医医院,云南 昆明 654000;8.三亚市妇幼保健院,海南 三亚 572022;
9.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530219;10.广西国际壮医医院,广西 南宁 530201;
11.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:目的 评价小儿定喘颗粒干预儿童呼吸道合胞病毒肺炎(痰热闭肺证)临床疗效。方法 采用分层区组随机化、单盲、平行对照、多中心临床研究方法,将2022年10月—2024年6月于10家分中心儿科住院纳入试验的受试患儿240例,随机分为对照组和试验组,对照组采取基础治疗,试验组在对照组的基础上加服小儿定喘颗粒,记录病历观察表,试验结束后观察比较两组疾病的总有效率、临床痊愈时间、中医证候疗效、主要症状与体征的疗效、患儿喘息评分、不良反应以及随访出院后是否再发喘息等情况。结果 共纳入240例患儿(试验组120例,对照组120例),治疗后,疾病总有效率、临床痊愈时间及中医证候疗效试验组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);主要症状与体征的有效率及起效时间试验组优于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),尤其以喉间痰鸣症状效果显著;治疗后试验组患儿喘息评分小于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),随访患儿出院后再发喘息次数试验组明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 应用小儿定喘颗粒治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎(痰热闭肺证)具有较好的临床疗效,在改善喘息与喉间痰鸣症状方面疗效显著,缩短病程急性期,临床应用安全性较高,减少日后喘息再发,值得临床推广。

关键词:小儿定喘颗粒;呼吸道合胞病毒肺炎;痰热闭肺证;儿童;随机对照临床试验
中图分类号:R272 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)03-0001-07

A Multicenter Randomized Controlled Clinical Study of Xiaoer Dingchuan Granules(小儿定喘颗粒) Treating Respiratory Syncytial Virus Pneumonia(Phlegm-Heat Blocking Lung Syndrome)

WANG Xuefeng[1],CHEN Yuyan[2],ZHANG Baoqing[3],WANG Mengqing[4],PENG Yu[5],ZHUANG Lingling[6],
HE Ping[7],XIE Dan[8],LI Weiwei[9],GAN Na[10],ZHANG Xiuying[1],LI Ruixue[11],WANG Hui[11]
(1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China;
2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China;
3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China;
4. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410036, Hunan, China;
5. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, Guizhou, China;
6. The First Clinical College, Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, Jilin, China;
7. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 654000, Yunnan, China;
8. Sanya Maternal and Child Health Hospital, Sanya 572022, Hainan, China;
9. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530219, Guangxi, China;
10. Guangxi International Zhuang Medical Hospital, Nanning 530201, Guangxi, China;
11. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

基金项目:国家中医药管理局中医药传承创新中心重点病种项目(2023-247);国家中医药管理局中医药传承创新平台建设项目(2020-1);国家中医药管理局王雪峰全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号)
作者简介:王雪峰(1957-),女,辽宁沈阳人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治儿科疾病。

Abstract: *Objective* To evaluate the clinical effect of Xiaoer Dingchuan s(小儿定喘颗粒) in children with respiratory syncytial virus pneumonia(phlegm – heat blocking lung syndrome). *Method* A stratified block randomized, single – blind, parallel controlled and multi – center clinical study was conducted. A total of 240 children hospitalized in 10 pediatric centers from October 2022 to June 2024 were randomly divided into control group and experimental group. The control group received the basic treatment, and the experimental group received Xiaoer Dingchuan Granules on the basis of the control group. The medical record observation table was recorded, and the total effective rate, clinical cure time, curative effect of TCM syndromes, curative effect of main symptoms and signs, wheezing score, adverse reactions and wheezing recurrence after discharge were observed and compared between the two groups after the trial. *Results* A total of 240 children were included(120 cases in the experimental group and 120 cases in the control group). After treatment, the total effective rate, clinical healing time and TCM syndrome efficacy of the experimental group were better than those of the control group, and the total effective rate and TCM syndrome efficacy of the experimental group were higher than those of the control group, with statistical significance($P<0.05$). The effective rate and onset time of main symptoms and signs in the experimental group were better than those in the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$), especially in the symptom of wheezing and phlegm in the throat. After treatment, the wheezing score of the experimental group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the groups($P>0.05$). The number of recurrent wheezing after discharge in the experimental group was significantly lower than that in the control group, with statistical significance($P<0.01$). *Conclusion* The application of Xiaoer Dingchuan Granules in the treatment of children with respiratory syncytial virus pneumonia(phlegm – heat blocking lung syndrome) has a good clinical effect, and has a significant effect in improving the symptoms of wheezing and phlegm in the throat, shortening the acute period and reducing the wheezing recurrence, with high clinical application safety. It is worthy of clinical promotion.

Keywords: Xiaoer Dingchuan Granules(小儿定喘颗粒); respiratory syncytial virus pneumonia; phlegm – heat blocking lung syndrome; children; randomized controlled clinical trial

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是全球范围内引发儿童急性下呼吸道感染最重要的病原体之一,可诱发毛细支气管炎及肺炎等。中国是RSV感染发病率最高的国家之一,流行病学调查显示,我国RSV引起急性下呼吸道感染的发病率为31.0%,占小儿急性下呼吸道感染的18.7%[1]。据统计,约18.9%[2]的儿童肺炎由RSV感染引起。RSV属于肺炎病毒科,正肺病毒属,是非节段性、单股负链RNA病毒[3],其只有1个血清型,根据抗原性分为A型和B型两大亚型,不同亚型的主要结构蛋白存在明显差异。

RSV感染引发的症状轻度可表现为鼻塞、流涕、发热,重度可表现为咳嗽、喘息、呼吸急促,严重者可出现进一步的呼吸困难和喂养困难等,如不及时干预,严重者可威胁生命。RSV肺炎患儿容易发生再发性喘息,甚至发展为哮喘。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于RSV感染治疗的药物仅有2种:吸入型利巴韦林和人单克隆RSV F蛋白抗体帕利珠单抗[4]。对RSV感染后的治疗多为对症治疗,有效药物尚未发掘。临床研究表明,中医辅助治疗小儿肺炎具有疗效快、不良反应小的独特优势[5]。因此,加强对中医药治疗小儿RSV肺炎的探索及研究显得尤为重要。本研究旨在评价小儿定喘颗粒干预RSV肺炎的临床疗效,为儿童RSV肺炎的防治寻求优效方案。本研究通过辽宁中医药大学附属医院伦理委员会批准[伦理批件号:2021055FS(KT)-036-07],全部受试者监护人均签署知情同意书,并在中国临床试验注册中心备案(注册编号:ChiCTR2200061471)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》(第8版)[6]《儿科学》(第9版)[7]《儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识》[8]制定:(1)发热、咳嗽、喘息;(2)呼吸增快或肺部听诊闻及喘鸣音及中细湿啰音;(3)胸片或CT显示小点片状浸润阴影;(4)呼吸道合胞病毒病原学检测阳性(核酸检测、抗原检测、血清特异性抗体IgM检测符合其一即可)。具备(1)中的2项、(2)和(3)中任意1项、(4)必备即可确定诊断。

中医诊断标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准·中医儿科病证诊断疗效标准》[9]《中医儿科常见病诊疗指南·肺炎喘嗽》(ZYYXH/T250-2012)[10]《中西医结合儿科学》[11]及《儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019)》[12]制定。(1)主症:①咳嗽,喘息;②发热;③喉间痰鸣(痰黄或痰黏稠);④舌质红,苔黄腻。(2)次症:①烦躁;②鼻煽气促;③面红;④口唇发绀;⑤口干口渴;⑥食少;⑦胸胁胀满(胸痛);⑧脉滑数/指纹紫滞;⑨小便黄,尿少;⑩大便秘结。其中主症咳嗽、喘息必备,其余主症2项、次症具备1/2以上即可辨证。

1.2 纳入标准

满足下列全部条件者方可入选:(1)符合呼吸道合胞病毒肺炎西医诊断者;(2)符合中医肺炎喘嗽痰热闭肺证者;(3)年龄在1~5岁;(4)RSV肺炎病程在48 h内;(5)法定监护人及可理解并可签写自己姓名的患儿理解并签署了知情同意书者。

1.3 排除标准

满足下列标准中的任何一点者即须排除:(1)发病前24 h内服用过可能会影响试验疗效评价的药物(如解热镇痛类药物、抗菌药物、H1受体阻滞剂、血管收缩剂及具有与试验药物相同功效的中药等);(2)儿童肺炎重症(根据2013年《儿童社区获得性肺炎管理指南》试行严重级别划分标

准);(3)合并除肺炎外其他呼吸系统疾病发作期者;(4)对试验药物过敏者;(5)近3个月内参加或正在参加其他药物临床试验的患者;(6)根据医生判断,容易造成失访者。

1.4 中止和脱落标准 中止标准:(1)出现严重不良事件、过敏反应、并发症或其他影响试验观察的疾病,研究者判断应停止试验者;(2)试验过程中病情加重(参照2013年《儿童社区获得性肺炎管理指南》试行严重级别划分标准判定为重症)的病例;(3)受试者依从性差(药物服用率未达到80%),或中途自动换药者;(4)因各种原因不能坚持治疗而中止试验者;(5)无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者;(6)受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

脱落标准:经筛选合格进入试验的受试者,因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期,作为脱落病例。

1.5 一般资料 选取2022年10月—2024年6月于10家分中心儿科住院确诊为RSV肺炎患儿240例,分别为辽宁中医药大学附属医院、吉林省中医药科学院第一临床医院、山东中医药大学附属医院、浙江省中医院、广西中医药大学第一附属医院、云南省中医院、湖南中医药大学第一附属医院、贵州中医药大学第二附属医院、广西国际壮医医院、三亚市妇幼保健院,各24例。试验采用分层区组随机设计,以各中心作为分层因素,生成随机数字分组表,使用不透光信封密闭保存分配序列表,研究者确定纳入对象的合格性后,将纳入对象详细信息记录在信封表面,信封内装有复写纸,拆开信封,完成分组。研究对象分为试验组和对照组各120例。试验对结果统计者和数据采集者施盲。

试验组中男61例,女59例;年龄1~5岁,平均(2.75±1.13)岁;病程1~48 h,平均(40.84±10.15)h。对照组中男59例,女61例;年龄1~5岁,平均(2.51±1.16)岁;病程1~48 h,平均(41.88±10.00)h。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方案 对照组采取基础治疗,给予雾化吸入糖皮质激素布地奈德混悬液(0.5~1 mg/次,视病情轻重每日1~2次),试验组在对照组的基础上,加服小儿定喘颗粒(组成:炙麻黄、炒苦杏仁、炒紫苏子、炒葶苈子、炙甘草、茯苓、黄芩、浙贝母、蜜桑白皮、牡丹皮。9.0 g/袋,辽宁中医药大学附属医院监制,江阴天江药业有限公司生产,批号:2203319),1~3岁,4.5 g/次,每日2次或频服;3~5岁,9 g/次,每日2次或频服。

2.2 观察指标 (1)疾病的总有效率;(2)中医证候疗效;(3)临床痊愈时间;(4)咳嗽、喉间痰鸣(咯痰)、喘息、发热、肺部啰音等主要症状与体征的有效率与起效时间,即治疗后症状至少下降一个疗效评价等级所需要的时间;(5)治疗后喘息评分;(6)不良反应事件发生率;(7)合并用药情况;(8)随访出院后(10±2)d及(90±2)d喘息是否复发。

2.3 疗效判定标准 小儿肺炎疗效评价标准如下,临床痊愈:治疗后体温正常,咳嗽、喉间痰鸣(咯痰)、肺部体征基本消失,症状、体征积分和改善≥90%;显效:治疗后体温正常,咳嗽、喉间痰鸣(咯痰)、肺部体征明显减少或减轻,症状、体征积分和改善≥70%、<90%;有效:治疗后体温正常,咳嗽、喉间痰鸣(咯痰)、肺部体征减少或减轻,症状、体征积分和改善≥30%、<70%;无效:治疗后未达到上述标准。总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。

中医证候的总积分为主、次症的积分之和,主症包括喘息、咳嗽、喉间痰鸣或咳痰、发热、肺部啰音情况,按照症状频率或严重程度由轻到重分别评为0、2、4、6分。次症包括烦躁、面红、胸胁胀痛、口渴、食欲或喂养情况、大便、小便,按照症状频率或严重程度由轻到重分别评为0、1、2、3分。分别在治疗前、治疗后记录两组患儿证候积分。证候积分和=主症积分和+次症积分和。计算公式(尼莫地平法)为[(治疗前证候积分和-治疗后证候积分和)/治疗前证候积分和]×100%。

单项症状和肺部体征疗效评定标准,参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002版)[13]拟定:(1)消失:单项症状或肺部体征消失;(2)好转:单项症状或肺部体征好转,减少一个等级及以上;(3)无效:单项症状或肺部体征无变化或加重。单症治疗的有效率=(消失+好转)/单症出现总频次×100%。

针对RSV肺炎主症喘息,参考Lowell评分[14]拟定评分标准,对患儿喘息情况进行评估,结束后评估病情变化,具体标准见表1。

表1 RSV肺炎患儿喘息评分标准

体征	0分	1分	2分	3分
呼气相喘鸣	无	终末	1/2	3/4或全部
吸气相喘鸣	无	部分	全部	-
区域喘鸣	无	局限:2个肺野	遍布:3个肺野	-
胸骨上凹陷	无	轻	中	重
肋间凹陷	无	轻	中	重
胸骨下凹陷	无	轻	中	重

2.4 统计分析方法 获得数据采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。建立全分析集(Full Analysis Set,FAS):根据意向性分析(Intent to-treat ITT)的基本原则,将所有随机化入组和有一次有效性评价的受试者纳入全分析集。在选择全分析集进行分析时,对缺失值的估计,可以采用最近一次观察的结转(Last Observation Carried Forward LOCF)估计方法。全分析集是本研究的主要有效性评价人群。符合方案集(Per Protocol Set,PPS):符合方案集包括所有完成方案规定的治疗或没有严重违反试验方案的受试者。严重违反方案的确切定义将在数据审核时最终确定,一般可能包括以下几种情况(但不限于这些情况):不符合主要入选标准,入选后存在严重干扰疗效评价的治疗,依从性差,随访严重超出时间窗等。PPS是有效性的次要分析人群,但其结果如与全分析集不一致,需对不一致结果进行详细分析。安全性数据集(Safety Analysis Set,SAS):安全性数据集定义为至少接受一次药物治疗的受试者。

定量数据,以例数、均数、标准差、中位数等进行描述分析,两组组间、组内治疗前后比较分析,先对变量分布进行正态检验。服从正态分布时,用t检验,非正态分布用非参数统计方法;定性数据,以频数、百分率、构成比等进行描述分析,

两组组间或组内治疗前后比较分析，用 χ^2 检验或 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

本次研究共纳入240例受试儿童，试验组和对照组各120例。其中，脱落4例（试验组2例、对照组2例）。脱落原因：因与疗效无关的原因要求退出试验（试验组2例次、对照组0例次）；因其他原因患者要求退出试验（试验组0例次、对照组2例次）。

数据集划分结果：240例进入FAS（试验组120例，对照组120例），236例进入PPS（试验组118例，对照组118例），240例进入SAS（试验组120例，对照组120例）。

3.1 临床疗效与中医证候疗效比较 FAS/PPS结果显示，试验组与对照组RSV肺炎疾病的临床疗效与中医证候疗效比较，组间差异均具有统计学意义（$P<0.05$），试验组在治疗RSV肺炎综合疗效方面优于对照组。见表2。

3.2 临床痊愈时间 采用Kaplan－Meier曲线对两组患儿的临床痊愈时间进行分析，并通过Log－rank检验与Breslow检验，FAS/PPS结果显示，临床痊愈中位时间：试验组7.00（5.00，7.00）d，对照组7.00（7.00，7.00）d，两组比较差异有统计学意义（$P<0.01$）；PPS和FAS结果一致，生存曲线见插页Ⅸ图1。

3.3 主要症状与体征疗效与起效时间比较 FAS/PPS结果显示，治疗后两组各单项症状（喘息、咳嗽、喉间痰鸣或咳痰、发热）与体征肺部啰音均有较高的有效率，差异具有统计学意义（$P<0.05$），试验组优于对照组，其中喉间痰鸣症状差异较明显。试验组与对照组单证起效时间比较，试验组均短于对照组，组间比较差异具有显著统计学意义（$P<0.05$）。见表3。

3.4 喘息症状评分比较 FAS/PPS结果显示，试验组与对照组RSV肺炎喘息评分比较，组间差异均具有统计学意义（$P<0.05$），试验组在治疗RSV肺炎喘息疗效方面优于对照组，PPS和FAS结果一致。见表4。

3.5 不良反应事件发生率比较 试验终点，两组均未发现严重不良事件。共发现3例不良事件，试验组1例，对照组2例。试验组1例主要表现为右耳疼痛，对照组2例均表现为恶心呕吐，经研究者判断，为非药物导致的不良事件，经治疗后消失。两组不良事件、严重不良事件和不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

3.6 合并用药情况分析 FAS集中，试验组合并使用青霉素类药物26例，头孢类药物23例，大环内酯类40例；合并使用异丙托溴铵66例，特布他林雾化液25例；合并使用退热药物美林48例。对照组合并使用青霉素类药物29例，头孢类药物24例，大环内酯类46例；合并使用异丙托溴铵55例，特布他

表2 两组RSV肺炎患儿治疗后临床疗效与中医证候疗效比较 单位：例（%）

临床指标	数据集	组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
临床疗效	FAS	试验组	120	58（48.34）	45（37.50）	10（8.33）	7（5.83）	113（94.17）a)
		对照组	120	40（33.33）	36（30.00）	26（21.67）	18（15.00）	102（85.00）
	PPS	试验组	118	57（48.31）	45（38.14）	10（8.47）	6（5.08）	112（94.92）b)
		对照组	118	39（33.05）	36（30.51）	25（21.19）	18（15.25）	100（84.75）
中医证候疗效	FAS	试验组	120	57（47.50）	45（37.50）	12（10.00）	6（5.00）	114（95.00）c)
		对照组	120	37（30.83）	43（35.83）	23（19.17）	17（14.17）	103（85.83）
	PPS	试验组	118	56（47.46）	45（38.13）	12（10.17）	5（4.24）	113（95.76）d)
		对照组	118	36（30.51）	42（35.59）	23（19.49）	17（14.41）	101（85.59）

注：与对照组相比，a）$\chi^2=5.403$，$P=0.02<0.05$；b）$\chi^2=6.679$，$P=0.01<0.05$；c）$\chi^2=5.818$，$P=0.016<0.05$；d）$\chi^2=7.218$，$P=0.007<0.05$。

表3 两组RSV肺炎患儿主要症状体征治疗有效率及起效时间比较

指标	数据集	组别	喘息	咳嗽	咳痰/喉间痰鸣	发热	肺部啰音
治疗有效率/（%）	FAS	试验组	89.6（69/77）	95.0（114/120）	92.6（87/94）	97.3（73/75）	94.0（109/116）
	PPS	对照组	76.4（55/72）	87.5（105/120）	80.0（72/90）	89.2（74/83）	85.3（99/116）
		χ^2 值	4.658	4.227	6.171	4.067	4.647
		P 值	0.031	0.040	0.013	0.044	0.031
		试验组	89.5（68/76）	95.8（113/118）	92.6（87/94）	97.3（73/75）	94.7（108/114）
		对照组	77.5（55/71）	88.1（104/118）	79.8（71/89）	89.2（74/83）	85.1（97/114）
		χ^2 值	3.875	4.636	6.328	4.067	5.851
		P 值	0.049	0.031	0.012	0.044	0.016
治疗起效时间（d，$\bar{x}\pm s$）	FAS	试验组	2.43±1.63	1.82±1.31	2.67±1.71	1.40±0.82	2.24±1.27
	PPS	对照组	3.29±1.91	2.59±1.87	3.36±2.01	2.02±1.58	2.87±1.74
		t 值	−2.977	−3.717	−2.482	−3.161	−3.144
		P 值	0.003	<0.01	0.014	0.002	0.002
		试验组	2.45±1.63	1.83±1.32	2.67±1.71	1.40±0.82	2.26±1.27
		对照组	3.28±1.92	2.59±1.88	3.38±2.01	2.02±1.58	2.89±1.75
		t 值	−2.847	−3.613	−2.573	−3.161	−3.077
		P 值	0.005	<0.01	0.011	0.002	0.002

表4 两组RSV肺炎患儿治疗前后喘息评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

数据集	组别	治疗前评分	治疗后评分
FAS	试验组	3.38±2.81	0.02±0.13
	对照组	3.55±2.37	0.29±0.89
	t值	-0.358	-2.237
	P值	0.721	0.029
PPS	试验组	3.38±2.81	0.02±0.13
	对照组	3.55±2.37	0.29±0.89
	t值	-0.358	-2.237
	P值	0.721	0.029

林雾化液32例;合并使用退热药物美林50例。经卡方检验,差异均无统计学意义(均$P>0.05$),两组在试验中合并用药均衡,对研究结果无明显影响。

3.7 随访出现喘息情况比较 对试验组与对照组患儿在出院后的(10±2)d及(90±2)d两个时间节点进行随访,对出院10 d后共回访到235例患儿(试验组116例,对照组119例),出院90 d后共回访到225例患儿(试验组110例,对照组115例)。出院90 d后试验组复发喘息的患儿明显少于对照组,差异均无统计学意义($P<0.01$)。见表5。

表5 两组RSV肺炎患儿出院后出现喘息情况比较

单位:例(%)

数据集	时间节点/(d)	组别	例数	出现喘息	未出现喘息	χ^2值	P值
FAS	10±2	试验组	116	0(0.00)	116(100.00)	4.147	0.042
		对照组	119	6(5.04)	113(94.96)		
PPS	10±2	试验组	116	0(0.00)	116(100.00)	4.189	0.041
		对照组	118	6(5.08)	112(94.92)		
FAS	90±2	试验组	110	4(3.63)	106(96.36)	12.175	<0.01
		对照组	115	21(18.26)	94(81.74)		
PPS	90±2	试验组	109	4(3.67)	105(96.33)	12.181	<0.01
		对照组	114	21(18.42)	93(81.58)		

4 讨论

RSV是导致婴幼儿急性和严重下呼吸道疾病最常见的病毒病原体,在发展中国家的病死率较高[15],其显著增加了全球5岁以下儿童的发病和死亡负担[16]。核苷类广谱抗病毒药物利巴韦林对RSV具有一定疗效,但在我国儿童中,其使用仍需进一步的评估[17-18],故寻找安全有效的儿童RSV肺炎替代疗法至关重要。中医认为,本病归属于"肺炎喘嗽"范畴。外邪入里化热,困阻于肺,肺之通调水道功能失衡,水液代谢障碍,炼津为痰,痰热互结于肺,则成痰热闭肺证,为常见证型。如迁延不解,肺热炽盛,蕴生毒热,"热瘀相虐、毒瘀互结",则可能发展为本脏重症[19],治疗时应清热宣肺,涤痰定喘。

小儿定喘颗粒源于明代医家张时彻所著《摄生众妙方》中的定喘汤,由麻黄、苦杏仁、紫苏子、葶苈子、炙甘草、茯苓、黄芩、浙贝母、桑白皮和牡丹皮10味中药组成。麻黄具有"峻烈之性",可宣畅肺气、平喘利水;杏仁可宣降肺气、止咳平喘;二者配伍,一刚一柔,互制其偏,平喘止咳之力益显,故素有"麻黄以杏仁为臂助"的说法[20]。紫苏子辛、温,葶苈子辛苦、大寒,二者配伍最早见于清朝俞根初的《重订通俗伤寒论》,两药寒温互制,外可降上扰之阳气,内可温寒侵之脏腑,故临床常用于热痰壅肺,宣降失司之咳喘胸满,痰黄质黏等症[21]。黄芩与桑白皮皆性寒,二者合用更具清泻肺热的作用。浙贝母为化痰常用药,《纲目拾遗》中记载:"解毒利痰,开宣肺气,凡肺家夹风火有痰者宜此。"牡丹皮可清热凉血,活血化瘀。小儿脾常虚,"土衰不生金气",使肺失宣肃,治疗时加茯苓以健脾补肺,体现了"培土生金"的思想。加甘草以调和诸药。众药合用,共奏清热宣肺、化痰平喘之功效。

RSV感染后Th2细胞表达上调,Th1细胞分化被抑制,Th1/Th2失衡,Th2类细胞因子分泌增多,这种优势应答导致机体不能有效清除病毒,加重病理损伤[22]。小儿定喘颗粒治疗RSV肺炎可通过多靶点,发挥抗炎、免疫调控及抗凋亡等作用,从而对肺组织产生保护[23]。另外,有研究推测定喘颗粒可能通过调控M1/M2极化平衡,发挥抗炎作用,进而减轻肺损伤[24]。动物实验显示,定喘颗粒可改善RSV肺炎幼龄大鼠的肺组织病毒载量、肺组织损伤程度,降低炎症因子水平,抑制炎症反应,并在改善气道阻力方面效果显著[25]。小儿定喘颗粒中黄芩的主要活性成分黄芩苷在病毒感染的各个阶段均有抑制作用[26-27]。张静等[28]进一步证实黄芩苷对RSV肺炎幼鼠肺组织损伤的具有修复作用。现代研究表明,桑白皮亦具有清除病毒的能力,同时又可调节免疫失衡状态减轻肺组织的炎性损伤[29-30]。此外,麻黄-苦杏仁药对可能通过免疫反应、细胞凋亡等多个相关通路对支气管肺炎起到调节作用[31]。紫苏子中提取的脂肪油与葶苈子的有效成分芥子苷均具有平喘作用[32-33]。浙贝母中的生物碱具有镇咳祛痰的作用[34]。

本研究结果显示,两组患儿临床疗效与中医证候疗效,试验组高于对照组,表明小儿定喘颗粒对RSV肺炎(痰热闭肺证)疗效显著;主要症状与体征:喘息、咳嗽、喉间痰鸣、发热、肺部啰音的有效率与起效时间,试验组均优于对照组,尤其以喉间痰鸣症状效果明显,提示应用小儿定喘颗粒辅助治疗可改善患儿病情,加快治疗进程;RSV感染引发粘膜充血水肿、呼吸道上皮坏死等病理改变,导致通气功能障碍、通气血流比例失调,因其主要损伤细支气管,更易致使气道狭窄,出现喘息和呼气性呼吸困难等重症表现[35]。故针对患儿喘息情况,治疗后试验组的喘息评分均小于对照组,说明小儿定喘颗粒能降低喘息评分,对喘息具有治疗作用。同时,两组均未发生严重的不良反应事件,药物安全性较高。既往临床研究显示,小儿定喘颗粒对儿童病毒性肺炎典型症状的疗效以及消失率有显著作用[36]。目前已经认识到RSV感染与复发性喘息的发病机制有关,并可能与发展为哮喘有关[37],早期RSV感染是日后发展为反复喘息甚至发展为哮喘的危险因素[35]。本研究随访出院再发喘息情况,试验组出现喘息的例数明显低于对照组,说明小儿定喘颗粒治疗RSV肺炎可显著减少RSV感染后儿童喘息的发生。有研究证实,定喘汤在抗RSV感染方面展现出显著作用,其机制在于能够调节各类T淋巴细胞亚群的比例分布,同时强化机体的固有免疫功能,通过这种作用,定喘汤有效纠正了免疫系统的失衡状态,进而阻碍其向哮喘发展的可能[38]。然而,本研究尚存在一些不足之处,因患儿表达能力有限,家长描述模糊,记录存在一定偏差,症状积分具有一定的主观性,有待依据实验室客观指标等方面进行临床验证。

综上所述,小儿定喘颗粒治疗 RSV 肺炎(痰热闭肺证)有较好临床疗效;针对喉间痰鸣与喘息症状疗效显著,具有一定的化痰平喘作用;安全性较高,可减少喘息再发,对儿童后期健康发展具有一定意义,值得进一步研究与推广。

参考文献

[1] LIU L, OZA S, HOGAN D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals[J]. The Lancet, 2016,388(10063): 3027-3035.

[2] ZHU Y, XU B, LI C, et al. A multicenter study of viral aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children in Chinese mainland[J]. Virologica Sinica, 2021,36(6): 1543-1553.

[3] 罗琴, 董梅, 黄芳, 等. 人呼吸道合胞病毒研究进展[J]. 疾病监测, 2020,35(9): 850-855.

[4] 杨男, 尚云晓. 呼吸道合胞病毒相关疾病全球负担及治疗新策略[J]. 中国实用儿科杂志, 2018,33(6): 418-423.

[5] 赵雪, 王雪峰, 申昆玲, 等. 中西医结合方案与西医方案治疗儿童社区获得性肺炎轻症疗效比较的前瞻性队列研究[J]. 中医杂志, 2022,63(18): 1745-1752.

[6] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫 生出版社, 2015: 1268.

[7] 王卫平, 孙锟, 常立文,等. 儿科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 259.

[8] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(4): 241-250.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.

[10] 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.

[11] 王雪峰. 中西医结合儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 65-75.

[12] 陆权, 王雪峰, 钱渊, 等. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019 年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2019,34(10): 801-807.

[13] 郑筱萸. 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.

[14] LOWELL D I, LISTER G, Von KOSS H, et al. Wheezing in infants: the response to epinephrine[J]. Pediatrics, 1987,79(6): 939-945.

[15] 房亚菲, 刘丽娟, 霍晨. 儿童社区获得性肺炎的流行特征和临床表现及病原菌调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(5): 752-756.

[16] 李有, WANG XIN, BLAU DIANNA M, 等. 2019 年全球、地区和国家 5 岁以下儿童呼吸道合胞病毒引发急性下呼吸道感染疾病负担研究的系统分析[J]. 中国病毒病杂志, 2023,13(2): 81-95.

[17] KRILOV L. Safety issues related to the administration of ribavirin[J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2002,21(5): 479-481.

[18] 杨淼, 杨莉, 赵志刚. 利巴韦林在我国 7 个城市儿科应用现状与合理应用评价[J]. 中国药物警戒, 2022,19(4): 408-412.

[19] 王雪峰. 从肺毒热论治小儿肺炎本脏重症[J]. 中医杂志, 2012,53(3): 200-202.

[20] 陈林林, 谢金根, 樊学程, 等. 麻黄与杏仁配伍后在支气管哮喘模型大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2024,35(13): 1588-1593.

[21] 郭明真, 袁智宇, 孙天福, 等. 葶苈子及其药对的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024,42(12): 91-94.

[22] 郑海涛, 任献青, 闫永彬, 等. 人呼吸道合胞病毒感染对机体 Th1、Th2 影响的研究进展[J]. 病毒学报, 2020,36(4): 719-725.

[23] 魏晨浩, 张秀英, 王雪峰, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨定喘颗粒干预呼吸道合胞病毒肺炎机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023,25(9): 2996-3010.

[24] 赵航宇, 张秀英, 王雪峰, 等. 定喘颗粒调控肺泡巨噬细胞 M1/M2 极化干预幼鼠呼吸道合胞病毒肺炎的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2024,35(5): 1056-1059.

[25] 周涛, 张秀英, 王雪峰, 等. 定喘颗粒对呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠肺组织病毒载量及气道阻力的影响[J]. 中国中西医结合儿科学, 2024,16(1): 26-30.

[26] 郝娟, 张珊, 樊月月, 等. 黄芩药理作用研究进展[J]. 河北中医, 2024,46(9): 1567-1570.

[27] 李娜, 杜海涛, 王晓雪, 等. 黄芩苷抗呼吸道合胞病毒的细胞代谢组学研究[J]. 中国药理学通报, 2023,39(4): 750-757.

[28] 张静, 李静, 侯红丽, 等. 黄芩苷改善呼吸道合胞病毒肺炎幼鼠肺损伤的作用机制[J]. 安徽医药, 2024,28(5): 904-908.

[29] 范顺明, 范伟, 赵爱春. 桑树不同药用部位本草考证及现代研究进展[J]. 蚕业科学, 2024,50(3): 267-275.

[30] 董德刚, 刘小雪, 张秀英,等. 桑白皮多糖对呼吸道合胞病毒肺炎小鼠肺组织病理和外周血 T 细胞亚群的影响[J]. 安徽医药, 2016,20(10):1841-1844.

[31] 薛梦, 闫美兴, 张泰,等. 麻黄-苦杏仁药对治疗小儿支气管肺炎网络药理学研究[J]. 儿科药学杂志, 2022,28(5): 1-6.

[32] 曾方兴, 韦宇, 于同月, 等. 紫苏子的临床应用及其用量探究[J]. 长春中医药大学学报, 2022,38(3): 261-264.

[33] 袁方. 南葶苈子总黄酮对大鼠气道平滑肌细胞增殖的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2010.

[34] 赵金凯, 杜伟锋, 应泽茜, 等. 浙贝母的现代研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019,30(1): 177-180.

[35] 齐亚茹. 呼吸道合胞病毒和肺炎支原体感染引起婴幼儿喘息的比较及血浆 IL-18 水平的变化[D]. 苏州:苏州大学, 2021.

[36] 高媛媛, 王雪峰, 张秀英, 等. 小儿定喘颗粒治疗儿童病毒性肺炎(痰热闭肺证)的临床研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023,15(4): 351-355.

[37] MAZUR N I, MARTINON-TORRES F, BARALDI E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics[J]. Lancet Respir Med, 2015,3(11): 888-900.

[38] 崔振泽, 黄燕, 徐超, 等. 定喘汤对呼吸道合胞病毒感染大鼠细胞免疫调节作用的量效关系研究[J]. 中华中医药学刊, 2016,34(9): 2067-2070.

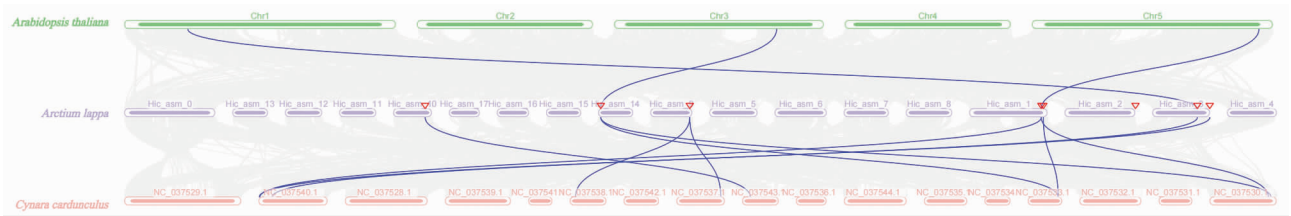
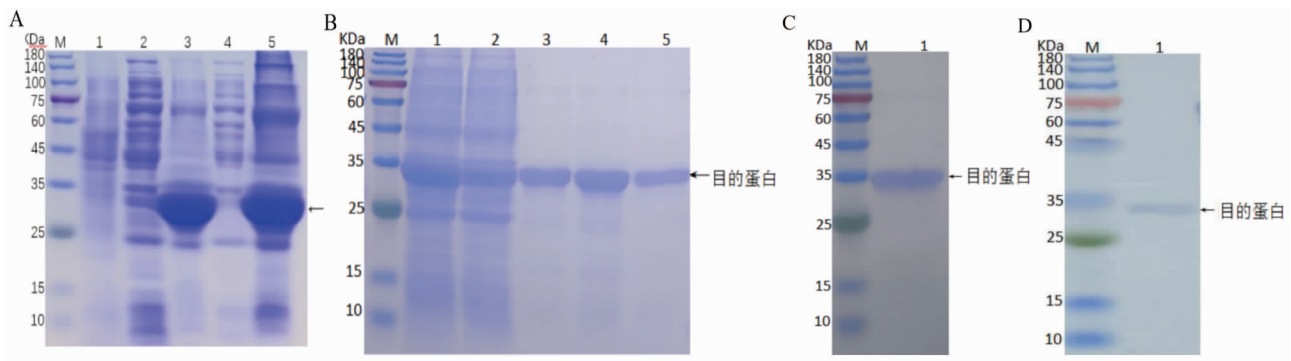


图 7　牛蒡与刺苞菜蓟、拟南芥 4CL 基因的共线性分析



注：A. 融合蛋白表达小试 SDS－PAGE 分析图，M 为 Protein Marker；1 为诱导前总蛋白；2 为 20 ℃上清；3 为 20 ℃沉淀；4 为 37 ℃上清；5 为 37 ℃沉淀；B. 融合蛋白镍琼脂糖亲和层析纯化 SDS－PAGE 分析图，M 为 Protein marker；1 为上样；2 为流出；3 为 20 mmol/L Imidazole 洗脱组分；4 为 50 mmol/L Imidazole 洗脱组分；5 为 500 mmol/L Imidazole 洗脱组分；C. 最终纯化蛋白 SDS－PAGE 分析图，M 为 Protein marker；1 为融合目的蛋白；D. 最终纯化蛋白 Western Blot 分析图，M 为 Protein marker；1 为融合目的蛋白。

图 9　chAl4CL 蛋白的原核表达结果

小儿定喘颗粒治疗呼吸道合胞病毒肺炎（痰热闭肺证）多中心随机对照临床研究

（正文见 1－6 页）

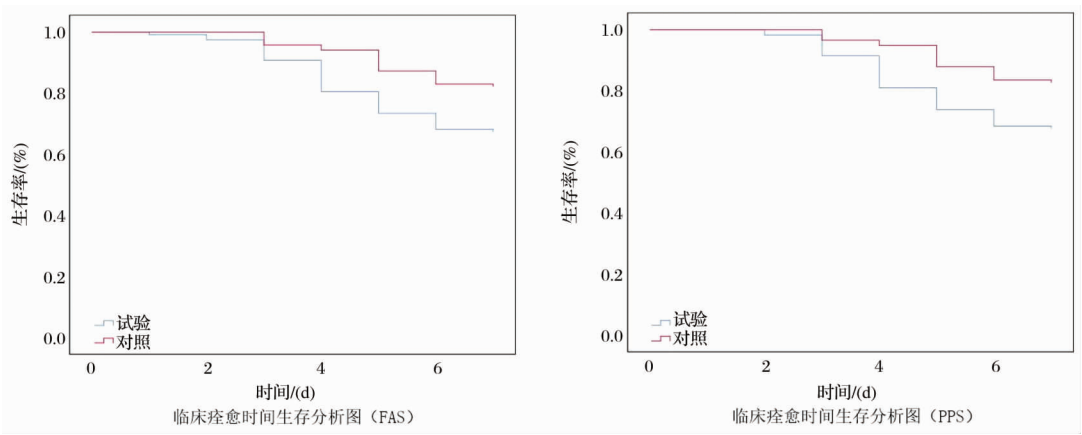


图 1　两组患儿临床痊愈时间生存分析图