清开灵注射液治疗小儿 RSV 肺炎痰热闭肺证主症不同时点的疗效

杨　燕[1]　汪受传*[2]　李瑞丽[2]　白文静[3]

摘要　目的　从主症不同时点的疗效变化评价清开灵注射液治疗小儿 RSV 肺炎痰热闭肺证的临床疗效。**方法**　对 206 例患儿进行中西药对照观察，试验组给予清开灵注射液静脉滴注，儿童清肺口服液口服；对照组给予利巴韦林注射液静脉滴注，复方愈创木酚磺酸钾口服液口服，疗程均为 10 天。对治疗过程中主症（发热、咳嗽、痰壅、气促）不同时点的疗效分别进行评价。**结果**　试验组各主症的优势均表现在早期起效上，起效时间均为第 4 天，且咳嗽、痰壅症状的优势疗效贯穿于整个疗程。**结论**　中医药在治疗小儿 RSV 肺炎痰热闭肺证中显示出多靶点的治疗效应。

关键词　清开灵注射液；小儿 RSV 肺炎；痰热闭肺证；主症；不同时点；疗效评价

Effect of Qingkailing Injection on Children with Respiratory Syncytial Virus Pneumonia of Phlegm-heat Obstructing Fei Syndrome Pattern at Different Time-points YANG Yan, WANG Shou-chuan, LI Rui-li, et al

Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100045)

ABSTRACT　Objective　To evaluate the curative effect of Qingkailing Injection (QKL) for treatment of children's respiratory syncytial virus pneumonia of phlegm-heat obstructing Fei syndrome pattern (SVP-PH) depending upon main symptom assessment. **Methods**　A Chinese-Western medicine comparative trial was conducted on 206 children with SVP-PH in two groups treated with Ribavilin injection plus compound guaiacol potassium sulfonale oral solution (as control group) and QKL injection plus Ertong Qingfei oral liquid (as treated group) respectively, for 10 days. The curative effectiveness on four main symptoms (fever, cough, sputum and short breath) were evaluated at different time-points. **Results**　The effectiveness in the treated group at various time-points was superior to that in the control group, showing the earlier initiating time (on the 4th day) and the preponderances on cough and sputum ran all through the whole course. **Conclusion**　Chinese medicine shows a multi-target effect in treating children's SVP-HP.

KEYWORDS　Qingkailing Injection; children's respiratory syncytial virus pneumonia; phlegm-heat obstructing Fei syndrome pattern; main symptom; different time-points; curative effectiveness assessment

肺炎是儿科的常见病，病毒性肺炎是小儿肺炎的常见类型，约占小儿肺炎总数的 50%[1]，而痰热闭肺证是本病最为常见的证型，占 75%[2]。

本研究于 2005 年 1 月—2007 年 2 月，采用区组随机、平行对照、多中心试验的原则，对清开灵注射液联合儿童清肺口服液治疗小儿呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）性肺炎痰热闭肺证的有效性进行了研究，重点观察了发热、咳嗽、痰壅、气促等主症在治疗不同时点的疗效变化。

基金项目：国家"十五"科技攻关计划项目（No. 2004BA716B03）

作者单位：1. 首都医科大学附属北京儿童医院（北京 100045）；2. 南京中医药大学第一临床医学院；3. 中国中医科学院临床评价中心

通讯作者：汪受传，E-mail：wscnj@126.com

资料与方法

1　诊断标准　小儿 RSV 肺炎参照中华人民共和国卫生部《小儿四病防治方案·小儿肺炎防治方案》[3]、《诸福棠实用儿科学》[4]标准诊断：（1）一般症状：起病急骤或迟缓，骤发的有发热、拒食，或呕吐、嗜睡，或烦躁、喘憋等症状。（2）呼吸系统的症状及体征：咳嗽及咽部痰声，呼吸增快，呼吸困难，严重者呼气时有呻吟声，鼻翼煽动、三凹征、口周或指甲青紫。胸部体征早期可不明显，以后可听到中、粗湿罗音，数天后，可闻及细湿罗音或捻发音；或可听到管状呼吸音。（3）X 线检查：可表现为非特异性小斑片状肺实质浸润阴影，以两肺下野、心膈角区及中内带较多，可部分融合成大片状浸润影。（4）血常规检查：白细

万方数据

胞计数可减少、正常或稍增。(5)RSV 病毒学检查:阳性。肺炎喘嗽及痰热闭肺证中医诊断标准均按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》制订[5]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合上述诊断标准,确诊为 RSV、痰热闭肺证;年龄 3 个月 ~3 岁;肺炎病程 <48 h 的住院患儿;患儿法定监护人知情同意受试。排除标准:早产儿和小于胎龄儿;有心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病、渗出性胸膜炎等合并症者;明确合并细菌感染,或需用抗生素者;合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;正在参加其他药物的临床试验者。

3 评分标准 根据小儿病毒性肺炎的特点,自拟主要症状评分标准如下:发热(肛温):<37.8 ℃,0 分;37.8 ~ 38.6 ℃,2 分;38.7 ~ 39.6 ℃,4 分;≥39.7 ℃,6 分。咳嗽:无咳嗽,0 分;偶作,每咳单声,2 分;阵作,每咳数声,4 分;频咳,每咳多声,引发呕吐,影响作息,6 分。痰壅:无痰,0 分;喉中时有痰声,少痰,2 分;喉中痰嘶,痰黄,4 分;喉中痰吼,痰黄量多,6 分。气促:呼吸平稳,次数在相应年龄正常值范围内,0 分;超过相应年龄正常值上限 ≤ 10 次/min,无鼻煽,无三凹征,2 分;超过相应年龄正常值上限 11 ~20 次/min,和(或)间断喘憋、鼻煽、三凹征,4 分;超过相应年龄正常值上限 ≥21 次/min,和(或)持续喘憋、鼻煽、三凹征,6 分。0 分为无,2 分为轻度,4 分为中度,6 分为重度。

4 一般资料 选择 2005 年 1 月—2007 年 2 月在南京中医药大学附属医院、首都医科大学附属北京儿童医院、天津中医药大学第一附属医院、河南中医学院第一附属医院及广东省中医院的住院 RSV 肺炎患儿 206 例。采用中心区组随机化、多中心试验方法,分为试验组和对照组。试验组 108 例,男 76 例,女 32 例,平均身高(75.87 ± 11.25)cm,平均体重(10.39 ± 3.18)kg,病程 1 ~3 天 40 例,4 ~7 天 56 例,≥8 天 12 例,肺炎病程 <24 h 14 例,24 ~48 h 94 例,平均体温(38.25 ± 0.88)℃,静息心率 3 个月 ~ 1 岁(146.10 ± 15.15)次/min,1⁺ ~3 岁(128.09 ± 13.90)次/min,呼吸 3 个月 ~1 岁(49.86 ± 10.61)次/min,1⁺ ~3 岁(35.55 ± 8.59)次/min。对照组 98 例,男 68 例,女 30 例,平均身高(73.03 ± 11.66)cm,平均体重(10.24 ± 2.97)kg,病程 1 ~3 天 38 例,4 ~7 天 56 例,≥8 天 4 例,肺炎病程 <24 h 8 例,24 ~48 h 90 例,平均体温(38.09 ± 0.90)℃,静息心率 3 个月 ~1 岁(144.85 ± 17.64)次/min,1⁺ ~ 3 岁(124.95 ± 13.76)次/min,呼吸 3 个月 ~1 岁(48.48 ± 11.31)次/min,1⁺ ~3 岁(33.71 ± 6.54)次/min。两组治疗前性别、身高、体重分布、起病病程、肺炎病程、体温、静息心率、呼吸次数等均值比较,差异无统计学意义(P >0.05)。不同程度发热、痰壅、气促的分布差异无统计学意义(P >0.05),不同程度咳嗽分布差异有统计学意义(P <0.05),试验组重于对照组,见表 1。

表 1 两组治疗前主症的不同程度分布比较 [例(%)]

组别	例数	程度	发热	咳嗽	痰壅	气促
试验	108	无	29(26.85)	0(0.00)	0(0.00)	17(15.74)
		轻度	45(41.67)	0(0.00)	14(12.96)	11(10.19)
		中度	25(23.15)	60(55.56)	6(5.56)	56(51.85)
		重度	9(8.33)	48(44.44)	88(81.48)	24(22.22)
对照	98	无	33(33.67)	0(0.00)	1(1.02)	20(20.41)
		轻度	39(39.80)	0(0.00)	12(12.24)	8(8.16)
		中度	22(22.45)	68(69.39)	7(7.14)	61(62.24)
		重度	4(4.08)	30(30.61)	78(79.59)	9(9.18)

5 治疗方法 试验组:静脉滴注清开灵注射液(每支 10 mL,由水牛角、黄芩、金银花、栀子组成,北京中医药大学药厂生产,批号 612203A),3 个月 ~1 岁 10 mL,1⁺ ~3 岁 15 mL,加入 10% 葡萄糖注射液中静脉滴注,每天 1 次;口服儿童清肺口服液(10 mL/支,由麻黄、苦杏仁、石膏、桑白皮、栝蒌皮、黄芩、板蓝根、浙贝母、紫苏子、葶苈子、枇杷叶、白前、前胡、天花粉组成,北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,批号 4260114-2),每次 10 mL,每天 3 次。

对照组:静脉滴注利巴韦林注射液(每支 1 mL:100 mg,华北制药集团制剂有限公司生产,批号 040646),按 10 mg/(kg·d),每 1 mg 加入 10% 葡萄糖注射液 1 mL 中静脉滴注,每天分 2 次使用;口服复方愈创木酚磺酸钾口服液(伤风止咳糖浆,每瓶 100 mL,安徽精方药业股份有限公司生产,批号 040905),3 ~6 个月每次 2.5 mL,6⁺月 ~3 岁每次 5 mL,每天3 次。

治疗期间不使用其他抗病毒药、抗菌素及清肺解毒剂等。入组后明确合并细菌感染、急性充血性心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病等均可给予对症处理。疗程均为 10 天。

6 观察指标及方法 治疗过程中由专人负责每天填写病例报告表,详细观察患儿的各项指标(发热、咳嗽、痰重、气促),保证数据记录的及时、完整、准确、真实,治疗结束后进行计分。

7 疗效判定标准 参照国家中医药管理局《中医病症诊断疗效标准》[5]相关标准制定疗效评定标准。根据小儿病毒性肺炎的临床特点,确定发热、气促消失持续 3 天,咳嗽、痰壅消失持续 2 天,可被认定

万方数据

为治疗起效。

8　统计学方法　采用 SAS 9.1 软件进行统计。分类资料采用卡方检验，各单项症状体征评分采用秩和检验。对组内治疗前后差值进行符号秩检验，对组间治疗前后差值进行秩和检验。定量指标采用配对 t 检验比较组内治疗前后差异，采用成组 t 检验比较组间前后差值。

结　果

1　两组各时点各主症积分比较(表 2)　两组发热治疗第 4、7 天疗效组间比较，差异有统计学意义($P<0.05$，$P<0.01$)。试验组治疗前咳嗽重于对照组($P<0.05$)；治疗第 4 天疗效组间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；第 7、8、10 天疗效组间比较，差异有统计学意义($P<0.01$)。两组痰壅治疗第 4 天起各时点疗效组间比较，差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组气促治疗第 4、7 天疗效组间比较，差异有统计学意义($P<0.01$)。

2　两组各时点各主症积分差值比较(表 3、4)　两组主症发热治疗第 4 天时与治疗前积分差值组间比较，有统计学意义($P<0.05$)，第 6、8、10 天与治疗前积分差值组间比较，无统计学意义($P>0.05$)；咳嗽治疗第 4、6、8、10 天与治疗前积分差值组间比较，有统计学意义($P<0.01$)；痰壅治疗第 4、6、8、10 天与治疗前积分差值组间比较，有统计学意义($P<0.01$)；气促治疗第 4、6 天与治疗前积分差值组间比较，差异有统计学意义($P<0.01$)，但第 8、10 天与治疗前积分差值组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4　两组各时点各主症积分差值比较　(分)

组别	例数	时点	发热	咳嗽	痰壅	气促
试验	108	第 4 天 - 疗前	-2.02	-1.28	-2.11	-2.54
		第 6 天 - 疗前	-1.93	-2.0	-3.35	-3.24
		第 8 天 - 疗前	-2.11	-2.91	-4.35	-3.37
		第 10 天 - 疗前	-2.20	-4.04	-4.98	-3.44
对照	98	第 4 天 - 疗前	-1.39	-0.82	-1.10	-1.31
		第 6 天 - 疗前	-1.57	-1.45	-2.20	-2.12
		第 8 天 - 疗前	-1.59	-1.92	-2.94	-2.88
		第 10 天 - 疗前	-1.86	-2.69	-4.22	-3.14

3　安全性评价　两组治疗后共 6 例出现 ALT 升高，其中试验组 1 例、对照组 5 例，经对症治疗后均恢复正常。其他病例未观察到试验药物对心、肝、肾功能，血液系统有异常影响等不良反应。

讨　论

RSV 是引起小儿呼吸道感染的重要病原体，其引起的小儿支气管肺炎，特别是毛细支气管炎，病情较重。小儿 RSV 肺炎的治疗，西医分为对症治疗和对因治疗。对症治疗如支气管扩张剂，能够缓解部分临

表 2　两组各时点各主症积分比较　(例)

组别	例数	时间	发热				咳嗽				痰壅				气促			
			0 分	2 分	4 分	6 分	0 分	2 分	4 分	6 分	0 分	2 分	4 分	6 分	0 分	2 分	4 分	6 分
试验	108	治疗前	29	45	25	9	0	0	60	48	0	14	6	88	17	11	56	9
		第 4 天	97	7	3	1	1	20	86	1	5	65	2	36	74	10	24	0
		第 7 天	102	5	0	1	18	54	34	2	38	64	1	5	96	8	4	0
		第 8 天	100	7	0	1	27	55	26	0	55	52	0	1	97	9	2	0
		第 10 天	106	1	1	0	64	42	2	0	88	19	1	0	100	7	1	0
对照	98	治疗前	33	39	22	4	0	0	68	30	1	12	7	78	20	8	61	9
		第 4 天	76	18	3	1	0	13	82	3	3	37	5	53	49	6	42	1
		第 7 天	79	13	6	0	5	41	51	1	15	60	2	21	72	7	19	0
		第 8 天	83	11	4	0	10	45	42	1	25	55	3	15	86	8	4	0
		第 10 天	96	1	0	1	32	38	28	0	53	40	2	3	95	3	0	0

表 3　两组各时点各主症积分差值点例数比较　(例)

组别	例数	时点	发热							咳嗽							痰壅							气促						
			-6	-4	-2	0	2	4	6 分	-6	-4	-2	0	2	4	6 分	-6	-4	-2	0	2	4	6 分	-6	-4	-2	0	2	4	6 分
试验	108	第 4 天 - 疗前	8	23	44	28	5	0	0	0	7	55	46	0	0	0	2	55	7	39	0	5	0	10	43	21	34	0	0	0
		第 6 天 - 疗前	9	21	43	28	6	1	0	4	17	62	25	0	0	0	19	58	10	20	0	1	0	19	52	15	21	1	0	0
		第 8 天 - 疗前	9	23	45	27	4	0	0	8	44	45	11	0	0	0	44	45	13	6	0	0	0	20	53	16	19	0	0	0
		第 10 天 - 疗前	9	23	46	30	0	0	0	24	63	20	1	0	0	0	71	19	18	0	0	0	0	21	56	12	18	1	0	0
对照	98	第 4 天 - 疗前	3	16	35	36	8	0	0	0	6	29	62	1	0	0	3	22	6	63	3	1	0	2	21	18	55	2	0	0
		第 6 天 - 疗前	2	21	36	32	7	0	0	2	8	49	39	0	0	0	8	41	6	39	4	0	0	4	42	9	42	1	0	0
		第 8 天 - 疗前	3	20	36	32	7	0	0	5	18	44	30	1	0	0	18	47	8	23	2	0	0	6	54	15	23	0	0	0
		第 10 天 - 疗前	4	21	40	32	0	0	1	11	34	31	22	0	0	0	41	38	9	9	1	0	0	9	59	10	19	1	0	0

万方数据

床症状。但有研究表明，多数方法并不能改善最终的临床结局，如住院时间、病死率等，特别是糖皮质激素还会延长病毒清除时间[6]。对因治疗即抗病毒治疗，抗病毒药物众多，但是抗 RSV 药物的研究困难重重，真正有效的药物屈指可数。1985 年利巴韦林在美国被许可用于本病住院患儿[7]。1993 年美国儿科医学会传染病委员会建议：下呼吸道 RSV 感染住院的婴幼儿，应该考虑使用利巴韦林治疗。但 1996 年美国儿科协会将利巴韦林的推荐由“应该使用”改为“也许可以考虑”[8]，原因是后来的研究发现利巴韦林并不能减少 RSV 肺炎患儿的病死率，故仅推荐用于 RSV 肺炎早期和病情严重的患儿。近期的 Meta 分析结果显示，尚无充分证据证明利巴韦林治疗婴儿 RSV 感染的疗效，需要进行更大规模的随机对照试验加以证实[9]。

中医药对于病毒性疾病的治疗具有优势。小儿正气不足，卫外不固，感受风温邪毒，首先犯肺，热与痰结，壅阻肺络，肺气闭郁，宣肃失司，或痰热闭肺证。本研究针对小儿病毒性肺炎痰热闭肺证的病机特点，选用清开灵注射液静脉滴注、儿童清肺口服液口服联合治疗为试验组，利巴韦林注射液静脉滴注、复方愈创木酚磺酸钾口服液（伤风止咳糖浆）口服为对照组进行临床研究。

从主症发热看，治疗第 4 天时试验组对发热症状的疗效已优于对照组，但对照组在治疗中、后期疗效逐渐显现，至治疗第 6、8、10 天时两组疗效已无差异，对照组对发热亦具有较好疗效，但起效时间晚于试验组；咳嗽、痰壅试验组起效时间明显早于对照组；气促试验组起效时间早于对照组，但对照组后期疗效上升，与试验组无差异。

由此可见，试验组对发热、咳嗽、痰壅、气促的优势均主要表现在早期起效上，起效时间均为第 4 天，即早期缓解症状，且对咳嗽、痰壅症状的优势疗效一直贯穿于整个疗程。这样不仅可以有利于疾病的早期痊愈，又可缩短治疗时间，减少治疗费用。

参 考 文 献

[1] 汪受传，韩新民，任现志，等. 小儿病毒性肺炎痰热闭肺证治疗方法研究[J]. 南京中医药大学学报，2004，20(2):72-75.
Wang SC, Han XM, Ren XZ, et al. Therapeutic methods for infantile viral pneumonia with syndrome of obstruction of lung by phlegm heat [J]. J Nanjing Tradit Chin Med Univ, 2004, 20(2):72-75.

[2] 汪受传，韩新民，任现志，等. 小儿病毒性肺炎 480 例中医证候学特点研究[J]. 南京中医药大学学报，2007，23(1):14.
Wang SC, Han XM, Ren XZ, et al. A study on TCM symptomatology based on treatment of 480 cases of children's viral pneumonia [J]. J Nanjing Tradit Chin Med Univ, 2007, 23(1):14.

[3] 中华人民共和国卫生部. 小儿四病防治方案·小儿肺炎防治方案[J]. 中华儿科杂志，1987，25(1):47-49.
Ministry of Health, P. R. China. Scheme for prevention and treatment of children's four diseases. Scheme for children's pneumonia prevention and treatment. [J]. Chin J Pediatr, 1987, 25: 47-49.

[4] 胡亚美，江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2002:1180.
Hu YM, Jiang ZF, editors. ZHU Fu-tang practical pediatrics [M]. 7th ed. Beijng: People's Medical Publishing House, 2002:1180.

[5] 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[S]. 南京：南京大学出版社，1995:78.
State Administration of Traditional Chinese Medicine, P. R. China. Standard for diagnosis and efficacy evaluation of traditional Chinese medicine diseases and syndromes: pediatric diseases [S]. Nanjing: Nanjing University Press, 1995:78.

[6] Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, et al. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 1996:348.

[7] Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease [J]. Pediatr Infect Dis J, 1987, 6(2): 159-163.

[8] American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the committee on infectious diseases [M]. 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000:484.

[9] 刘利容，吴涛，詹思延，等. 利巴韦林的安全性和有效性-Meta 分析结果的系统综述[J]. 药物不良反应杂志，2006，8(3):187.
Liu LR, Wu T, Zhan SY, et al. Safety and efficacy of ribavirin: a systematic review of Meta-analysis results [J]. Adverse Drug React J, 2006, 8(3):187.

（收稿:2008-10-17 修回:2010-02-02）

万方数据