

清解宣透肺卫方银花平感颗粒治疗上呼吸道感染 邪郁肺卫证的安全性和有效性研究：一项随机双盲、 阳性药物平行对照、多中心临床试验

万海同 何昱 周惠芬 杨洁红 卢建 万丽玲 郑甦 王维 虞立
万浩芳 潘智敏 黄宇虹 李海林 陈志斌

310053 浙江杭州, 浙江中医药大学 (万海同、何昱、周惠芬、杨洁红、虞立、万浩芳); 310005 浙江杭州, 杭州中美华东制药有限公司 (卢建、王维); 330006 江西南昌, 江西中医药大学附属医院 (万丽玲、郑甦); 310006 浙江杭州, 浙江中医药大学附属第一医院 (潘智敏); 300150 天津, 天津中医药大学第二附属医院 (黄宇虹); 310012 浙江杭州, 浙江省立同德医院 (李海林); 350003 福建福州, 福建省中医药研究院 (陈志斌)

通讯作者: 万海同, Email: whtong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.010

【摘要】 目的 评价清解宣透肺卫方银花平感颗粒治疗上呼吸道感染邪郁肺卫证的安全性及有效性, 探索最佳有效剂量。**方法** 采用随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验方法, 收集浙江中医药大学附属第一医院、江西中医药大学附属医院、天津中医药大学第二附属医院、浙江省立同德医院、福建省中医药研究院收治的 270 例感冒患者, 最终符合方案集 (PPS) 人群 242 例纳入研究, 其中高剂量组观察 82 例, 低剂量组观察 79 例, 对照组 81 例。高、低剂量观察组分别按每日 3 次、每次 1 袋和每日 2 次、每次 1 袋的方法给予银花平感颗粒 (每袋 5 g); 对照组给予银翘解毒颗粒 (每袋 5 g) 每次 1 袋、每日 3 次; 两组均连续口服 1 个疗程 (3 d) 后评价疗效。主要疗效评价指标包括上呼吸道感染中医证候总评分、主症总评分; 次要疗效评价指标包括主症发热恶寒不同评分患者情况及发热恶寒症状消失情况; 并观察临床综合疗效及中性粒细胞比例变化, 评价其用药安全性。**结果** 在 PPS 人群中, 对照组及高、低剂量观察组治疗后中医证候总评分 (分) 和主症总评分 (分) 均较治疗前明显降低, 3 d 时出现统计学差异 (分别为 4.4 ± 3.9 比 15.5 ± 4.6 、 3.7 ± 3.2 比 15.0 ± 4.3 、 3.0 ± 2.7 比 15.2 ± 3.9 、 2.8 ± 2.6 比 9.7 ± 2.7 、 2.3 ± 2.1 比 9.5 ± 2.5 、 2.0 ± 1.9 比 9.6 ± 2.4 , 均 $P < 0.01$)。对照组及高、低剂量观察组治疗 1 d 后主症发热恶寒评分为 6 分的患者数均较治疗前明显减少 (分别为 7 比 32 例、6 比 31 例、4 比 28 例), 治疗 3 d 后主症发热恶寒评分为 0 的患者数均较治疗前明显增加 (65、73、77 例比 0 例), 评分为 3 分的患者数均较治疗前明显减少 (分别为 16 比 47 例、5 比 46 例、5 比 52 例), 对照组和高剂量观察组无评分为 6 分的患者, 仅低剂量观察组出现 1 例评分为 6 分的患者, 表明高、低剂量观察组和对照组均可缓解临床症状; 且评分为 0 和 3 分患者数的变化以高、低剂量观察组较对照组更加明显 (分别为 73、77 比 65 例, 5、5 比 16 例, 均 $P < 0.05$), 表明银花平感颗粒组解热作用优于银翘解毒颗粒。高、低剂量观察组发热恶寒症状消失率明显高于对照组 [93.9% (77/82)、92.4% (73/79) 比 80.2% (65/81), 均 $P < 0.05$]。高、低剂量观察组中医证候疗效愈显率和有效率均高于对照组 [分别为 87.80% (72/82)、79.75% (63/79) 比 74.07% (60/81) 和 98.78% (81/82)、96.20% (76/79) 比 96.30% (78/81)]; 高、低剂量观察组上呼吸道感染症状疗效愈显率和有效率也均高于对照组 [分别为 78.05% (64/82)、74.68% (59/79) 比 65.43% (78/81) 和 98.78% (81/82)、96.20% (76/79) 比 96.30% (78/81)], 3 组间疗效比较具有临床实际意义, 但差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。高、低剂量观察组和对照组治疗后中性粒细胞比例均较治疗前明显降低 (分别为 0.61 ± 0.08 比 0.63 ± 0.08 、 0.62 ± 0.08 比 0.64 ± 0.08 、 0.61 ± 0.09 比 0.64 ± 0.09 , 均 $P < 0.05$)。银花平感颗粒在方案规定的疗程、治疗剂量范围内安全性良好。**结论** 银花平感颗粒是治疗上呼吸道感染邪郁肺卫证安全有效的药物。

【关键词】 上呼吸道感染; 邪郁肺卫证; 风热证; 清解宣透肺卫法; 银花平感颗粒; 安全性; 有效性; 随机双盲、阳性药物平行对照、多中心临床研究; 前瞻性研究

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81603531, 81573868); 浙江省自然科学基金项目 (LZ14H270001)

A safety and effectiveness research of Yinhuo Pinggan granule of Qingjie Xuanto lung defense prescription for treatment of patients with upper respiratory tract infection accompanied by syndrome of pathogen stagnated in lung-defense phase: a randomized double blinded, positive drug parallel controlled and multicentric clinical trial Wan Haitong, He Yu, Zhou Huifen, Yang Jiehong, Lu Jian, Wan Liling, Zheng Su, Wang Wei, Yu Li, Wan Hangfang, Pan Zhimin, Hang Yuhang, Li Hailin, Chen Zhibin
Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China (Wan HT, He Y, Zhou HF, Yang JH, Yu L, Wan HF); Hangzhou East China Huadong Pharmaceutical Company, Hangzhou 310005, Zhejiang, China (Lu J, Wang W); Affiliated Hospital of Jiangxi Chinese Medicine University, Nanchang 330006, Jiangxi, China (Wan LL, Zheng S); The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China (Pan ZM); The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China (Huang YH); Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China (Li HL); Fujian Academy of

Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian, China (Chen ZB)

Corresponding author: Wan Haitong, Email: whtong@126.com

[Abstract] Objective To evaluate the safety and efficacy of Yinhua Pinggan granule of Qingjie Xuantou lung defense prescription in the treatment of patients with upper respiratory tract infection accompanied by traditional Chinese medicine (TCM) syndrome of pathogen stagnated in lung-defense phase and to explore the best effective dose. **Methods** A randomized double blinded, positive drug parallel controlled and multicentric clinical trial was conducted, 270 patients with upper respiratory infection were collected from the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Affiliated Hospital of Jiangxi Medical University, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tongde Hospital of Zhejiang Province, and Fujian Province Institute of TCM, after screening only 242 cases were consistent with the criteria of enrollment into the Per-Protocol Set (PPS) population, and they were divided into three groups: high dose observation group (82 cases), low dose observation group (79 cases) and control group (81 cases). The high and low dose observation groups were treated with Yinhua Pinggan granule (5 g per bag), high dose means once 1 bag orally taken 3 times a day, low dose indicates once 1 bag taken twice a day; the control group was treated with Yinqiao Jiedu granule (5 g per bag) once 1 bag, 3 times a day; the curative effects of the above groups were all evaluated after consecutive oral administration of the drug respectively for 1 therapeutic course (3 days). The main efficacy evaluation indexes included the TCM syndrome total score and the total score of main symptoms of upper respiratory tract infection; the secondary efficacy evaluation indexes included the situations of patients with different scores of main symptoms of fever and chills, and of disappearance of TCM symptoms; the clinical comprehensive therapeutic effect and the changes of proportion of neutrophils were observed and the safety of drugs was evaluated. **Results** In PPS population, after treatment the TCM syndrome total score and the total score of main symptoms in the control group and the high and low dose observation groups were all significantly lower than those before treatment, on the 3rd day statistical significant differences were shown (4.4 ± 3.9 vs. 15.5 ± 4.6 , 3.7 ± 3.2 vs. 15.0 ± 4.3 , 3.0 ± 2.7 vs. 15.2 ± 3.9 , 2.8 ± 2.6 vs. 9.7 ± 2.7 , 2.3 ± 2.1 vs. 9.5 ± 2.5 , 2.0 ± 1.9 vs. 9.6 ± 2.4 , respectively, all $P < 0.01$). After treatment for 1 day, the numbers of patients with 6 score in the control group and the high and low dose observation groups were reduced significantly compared with those before treatment in main symptoms of fever with chills (7 vs. 32 cases, 6 vs. 31 cases, 4 vs. 28 cases, respectively); 3 days after treatment, compared with those before treatment, the numbers of patients with main symptoms of fever with chills score being 0 were significantly increased in the above three groups (65, 73, 77 cases vs. 0 cases, respectively), the numbers of patients with the score being 3 were significantly decreased (16 vs. 47 cases, 5 vs. 46 cases, 5 vs. 52 cases, respectively); the control and high dose observation group had no patients with the score being 6, there was only 1 case with the score being 6 in the low dose observation group. The results showed that the treatments of high and low dose observation groups and the control group all could alleviate the clinical symptoms, and the changes of numbers of patients with the scores being 0 and 3 in high and low dose groups were more significant than those in the control group (respectively 73, 77 vs. 65 cases, 5, 5 vs. 16 cases, all $P < 0.05$), showing that the antipyretic effect of Yinhua Pinggan granule was superior to that of the Yinqiao Jiedu granule. The disappearance rates of fever with chills symptoms in high and low dose observation groups were significantly higher than that in the control group [respectively 93.9% (77/82), 92.4% (73/79) vs. 80.2% (65/81), all $P < 0.05$]. The TCM syndrome cure and obvious effect rate and effective rate in high and low dose observation groups were higher than those in the control group [respectively 87.80% (72/82), 79.75% (63/79) vs. 74.07% (60/81) and 98.78% (81/82), 96.20% (76/79) vs. 96.30% (78/81)]; the cure and marked effective rate and effective rate of controlling symptoms of upper respiratory tract infection in high and low dose observation groups were higher than those in the control group [respectively 78.05% (64/82), 74.68% (59/79) vs. 65.43% (78/81) and 98.78% (81/82), 96.20% (76/79) vs. 96.30% (78/81)], comparisons of efficacy among the three groups possessed clinical practical significance, but the differences were not statistically significant (all $P > 0.05$). The percentages of neutrophils in high and low dose observation groups and control group were significantly lower than those before treatment (respectively 0.61 ± 0.08 vs. 0.63 ± 0.08 , 0.62 ± 0.08 vs. 0.64 ± 0.08 , 0.61 ± 0.09 vs. 0.64 ± 0.09 , all $P < 0.05$). Yinhua Pinggan granule was safe in the prescribed course of treatment and range of therapeutic dose. **Conclusions** Yinhua Pinggan granule is a safe and effective drug in the treatment of patients with upper respiratory tract infection accompanied by syndrome of pathogen stagnated in lung-defense phase.

[Key words] Upper respiratory tract infection; Syndrome of pathogen stagnated in lung-defense phase; Wind heat syndrome; Qingjie Xuantou lung defense method; Yinhua Pinggan granules; Safety; Effectiveness; Randomized double blinded, positive drug parallel controlled and multicentric clinical research; Prospective study

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81603531, 81573868); The Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LZ14H270001)

清解宣透肺卫方药银花平感颗粒(原名金平感颗粒)是在中医清解宣透肺卫法指导下组方,由金银花、虎杖、生麻黄、杏仁、生葛根、生甘草等6味中药组成,具有清热解毒,宣肺透邪疏表(清解宣透肺卫)的作用,可使热毒清解,表郁疏散,用于外感

热病初起邪郁肺卫证,证属风热病邪或风热时毒侵袭肺卫,肺失宣降,表气郁闭较甚者。本研究是以上呼吸道感染邪郁肺卫证(具有风热证特征)患者为对象,采用随机双盲、阳性药物平行对照、多中心临床试验的前瞻性研究方法,开展银花平感颗粒治疗

该病证临床疗效、毒副作用和不良反应的研究,并探索最佳有效剂量。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验的前瞻性研究方法。选择浙江中医药大学附属第一医院、江西中医药大学附属医院、天津中医药大学第二附属医院、浙江省立同德医院、福建省中医药研究院 2005 年 3 月至 9 月收治的 270 例感冒患者为研究对象。

1.1.1 感冒的诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗感冒临床研究指导原则》(试行)标准^[1]进行西医和中医诊断。

1.1.2 上呼吸道感染邪郁肺卫证(具有风热证特征)症状分级量化表(症状积分):参照《中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗感冒临床研究指导原则》(试行)^[1]制定。

1.1.3 入选标准:患者签署知情同意书;符合上呼吸道感染诊断标准及邪郁肺卫证标准;本次发病后体温 37.3~39.0℃;发病后 48 h 内;年龄 18~65 岁,性别不限;发病后未使用过治疗本病的其他药物。

1.1.4 排除标准:发病>48 h;体温>39.0℃,白细胞计数(WBC)≥10×10⁹/L 或中性粒细胞比例>0.80;怀疑或确有乙醇、药物滥用病史;妊娠期、哺乳期女性;过敏体质,如对两种以上药物或食物过敏,已知对本药物成分过敏;发病后已使用过治疗本病的其他药物;伴肺炎、化脓性扁桃体炎、急性支气管炎、肺结核等;合并心、脑、肺、肝、肾和造血系统严重原发性疾病;盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾等法律规定的残疾患者;根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他情况,如工作环境经常变动易造成失访。

1.1.5 剔除标准:入组后发现不符合纳入标准;受试者合并服用了本方案禁止使用的其他中药或西药,无法正确判断疗效和安全性;资料不全(未按规定服药、无任何记录等)。

1.1.6 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究分组及给药:本次临床试验计划纳入有效病例数高、低剂量观察组和对照组每组 80 例。考虑各中心脱落及剔除病例不超过 12.5%,故本次临床试验病例数总数确定为 270 例。

对照组给予银翘解毒颗粒(批号:041202,每袋 5 g),服药方法为每次 1 袋、每日 3 次;观察组给予

银花平感颗粒(批号:050201,每袋 6 g),高剂量组服药方法为每日 3 次、每次 1 袋,低剂量组服药方法为每日 2 次、每次 1 袋。均连续口服给药 1 个疗程(3 d)。给药时间参照药品说明书。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 人口学资料及一般情况:包括年龄、病程、体质量、体温、心率、呼吸、血压。

1.3.2 有效性评价指标:主要疗效评价指标为中医证候总评分、主症总评分;次要疗效评价指标为主症单项发热恶寒不同评分患者情况及发热恶寒症状消失率;临床综合疗效评定;中性粒细胞比例变化^[2]。

1.3.3 安全性评价指标:①一般体格检查项目;②血常规、尿常规、便常规;③肝肾功能检查;④心电图。

1.4 疗效评价标准^[1]

1.4.1 上呼吸道感染中医感冒风热证证候疗效判定标准:治疗 3 d 内体温恢复正常,上呼吸道感染症状、体征基本消失为临床痊愈;治疗 3 d 内体温恢复正常,上呼吸道感染症状、体征大部分消失为显效;治疗 3 d 内体温较治疗前降低,主要上呼吸道感染症状体征部分消失为有效;治疗 3 d 内体温未降或反而升高,主要上呼吸道感染症状、体征无改善为无效。

1.4.2 上呼吸道感染症状疗效判定标准:采用尼莫地平法。临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少>95%为临床痊愈;临床症状、体征明显改善,证候积分减少>70%~95%为显效;临床症状、体征均有改善,证候积分减少>30%~70%为有效;临床症状、体征无改善,甚或加重,证候积分减少<30%为无效。

1.5 统计学分析:统计报告中安全性评价分析选用安全性数据集(SS);有效性评价分析同时选用全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)。采用 SAS 6.12 统计软件分析数据,符合正态分布的计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例入组分布、脱落或剔除情况及用药依从性:本试验共入组 251 例患者,经试验数据盲态审核讨论,247 例进入 FAS 人群,其中对照组 83 例,高、低剂量观察组每组 82 例;242 例进入 PPS 人群,其中对照组 81 例,高剂量观察组 82 例,低剂量观察组

表 1 FAS 人群人口学资料及一般体检指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	病程 (d)	体质量 (kg)	体温 (℃)	心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
对照组	83	34.8 ± 13.8	1.17 ± 0.42	58.0 ± 8.8	37.9 ± 0.3	77.8 ± 7.7	18.3 ± 1.7	115.9 ± 10.3	73.5 ± 7.5
低剂量观察组	82	34.0 ± 12.6	1.21 ± 0.49	59.2 ± 10.7	37.9 ± 0.3	79.5 ± 8.0	18.4 ± 1.6	116.2 ± 9.2	72.5 ± 6.4
高剂量观察组	82	33.9 ± 12.1	1.22 ± 0.41	60.0 ± 9.9	37.9 ± 0.4	77.1 ± 7.9	18.2 ± 1.6	116.5 ± 10.5	73.1 ± 6.5

注: 1 mmHg=0.133 kPa

表 4 PPS 人群主症发热恶寒不同评分患者情况比较

组别	例数(例)	治疗前(例)				治疗 1 d(例)				治疗 3 d(例)			
		0 分	3 分	6 分	9 分	0 分	3 分	6 分	9 分	0 分	3 分	6 分	9 分
对照组	81	0	47	32	2	30	44	7 ^a	0	65 ^a	16 ^a	0 ^a	0
低剂量观察组	79	0	46	31	2	28	44	6 ^a	1	73 ^{ab}	5 ^{ab}	1 ^a	0
高剂量观察组	82	0	52	28	2	42	36	4 ^a	0	77 ^{ab}	5 ^{ab}	0 ^a	0

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$, 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

79 例。3 组病例服药依从性均良好, 服药依从性低于 80% 的 4 例患者 3 例失访脱落, 1 例痊愈。

2.2 FAS 人群人口学资料及一般体检指标比较(表 1): FAS 人群入组时人口学资料(年龄、病程)、一般体检情况(体质量、体温、心率、呼吸、血压)等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 表明 3 组资料均衡, 有可比性。

2.3 疗效评价

2.3.1 主要疗效评价指标分析

2.3.1.1 PPS 人群中医证候总评分比较(表 2): 3 组治疗 3 d 后中医证候总评分均较治疗前明显降低($P < 0.01$), 且以高剂量观察组的降低更显著, 表明低、高剂量观察组和对照药均可降低患者的中医证候总评分, 缓解临床症状; 但 3 组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 PPS 人群 3 组中医证候总评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	中医证候总评分(分)		
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d
对照组	81	15.5 ± 4.6	10.0 ± 5.2	4.4 ± 3.9 ^a
低剂量观察组	79	15.0 ± 4.3	9.3 ± 4.3	3.7 ± 3.2 ^a
高剂量观察组	82	15.2 ± 3.9	8.6 ± 4.3	3.0 ± 2.7 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$

2.3.1.2 主症总评分比较(表 3): 3 组治疗 3 d 后主症总评分均较治疗前显著降低(均 $P < 0.01$), 表明低、高剂量观察组和对照组均可降低主症总评分,

表 3 PPS 人群 3 组主症总评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	主症总评分(分)		
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d
对照组	81	9.7 ± 2.7	6.5 ± 3.2	2.8 ± 2.6 ^a
低剂量观察组	79	9.5 ± 2.5	6.2 ± 2.6	2.3 ± 2.1 ^a
高剂量观察组	82	9.6 ± 2.4	5.6 ± 2.8	2.0 ± 1.9 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$

缓解临床症状; 但 3 组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3.2 次要疗效评价指标分析

2.3.2.1 PPS 人群主症发热恶寒不同评分患者情况比较(表 4): 3 组治疗 1 d 主症发热恶寒评分为 6 分的患者数均较治疗前明显减少, 治疗 3 d 后主症发热恶寒评分为 0 的患者数均较治疗前明显增加, 评分为 3 分和 6 分的患者数均较治疗前明显减少(均 $P < 0.01$), 表明低、高剂量观察组和对照组均可减轻发热恶寒症状; 且观察组的解热作用优于对照组。

2.3.2.2 PPS 人群上呼吸道感染症状消失率的比较(表 5): 低、高剂量观察组患者发热恶寒症状消失率均明显高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 5 PPS 人群上呼吸道感染症状消失率比较

组别	例数(例)	发热恶寒消失率[% (例)]
对照组	81	80.2 (65)
低剂量观察组	79	92.4 (73) ^a
高剂量观察组	82	93.9 (77) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.3.2.3 PPS 人群中性粒细胞比例比较(表 6): 3 组治疗后中性粒细胞比例均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$), 但 3 组间比较差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 6 PPS 人群 3 组中性粒细胞比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前(例)	中性粒细胞比例	
		治疗前	治疗后
对照组	81	0.63 ± 0.08	0.61 ± 0.08 ^a
低剂量观察组	79	0.64 ± 0.08	0.62 ± 0.08 ^a
高剂量观察组	82	0.64 ± 0.09	0.61 ± 0.09 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$

表 7 PPS 人群中医感冒邪郁肺卫(风热证)证候疗效比较

组别	例数(例)	风热证证候疗效(例)				愈显率 [% (例)]	有效率 [% (例)]
		临床痊愈	显效	有效	无效		
对照组	81	29	31	18	3	74.07(60)	96.30(78)
低剂量观察组	79	34	29	13	3	79.75(63)	96.20(76)
高剂量观察组	82	34	38	9	1	87.80(72)	98.78(81)

表 8 PPS 人群上呼吸道感染症状临床疗效比较

组别	例数(数)	上呼吸道感染症状疗效(例)				愈显率 [% (例)]	有效率 [% (例)]
		临床痊愈	显效	有效	无效		
对照组	81	28	25	25	3	65.43(53)	96.30(78)
低剂量观察组	79	30	29	17	3	74.68(59)	96.20(76)
高剂量观察组	82	33	31	17	1	78.05(64)	98.78(81)

2.3.2.4 临床综合疗效评定

2.3.2.4.1 PPS 人群中医感冒邪郁肺卫证(风热证)证候疗效比较(表 7): PPS 人群中, 高剂量观察组中医证候疗效愈显率和有效率均高于低剂量观察组和对照组, 3 组间疗效比较具有临床实际意义, 但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3.2.4.2 PPS 人群上呼吸道感染症状临床疗效比较(表 8): PPS 人群中, 高剂量观察组上呼吸道感染症状疗效愈显率和有效率均高于低剂量观察组和对照组, 3 组间疗效比较具有临床实际意义, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 安全性评价: 本试验共发生 3 起临床不良事件, 高、低剂量观察组以及对照组各 1 例, 均判定与研究药物使用无关, 3 例均未进行任何处理, 症状自行消失。

3 讨论

当前中药治疗上呼吸道感染的研究已成热点, 许多中药的抑菌作用显著, 且有疗程短、效果明显的优势, 是临床上治疗相关疾病的理想药物^[3]。本研究观察银花平感颗粒对呼吸道感染邪郁肺卫证(具有风热证特征)患者的临床疗效、毒副作用和不良反应, 并探索最佳有效剂量, 旨在弥补抗菌药物等西药治疗上呼吸道感染的一系列不足与弊端^[4], 更好地为中医中药治疗相关疾病提供参考依据。

本研究根据外感热病邪郁肺卫证诊断与疗效评价标准^[5]开展试验, 共入组 251 例患者, 247 例进入 FAS 人群, 其中高、低剂量观察组每组 82 例, 对照组 83 例, 242 例进入 PPS 人群, 其中高剂量观察组 82 例, 低剂量观察组 79 例, 对照组 81 例, 3 组病例服药依从性均良好。

PPS 人群中, 治疗 3 d 高、低剂量观察组和对照组中医证候总评分和主症总评分均较治疗前降低,

说明高、低剂量观察组和对照组均可降低主症总评分, 缓解临床症状。

PPS 人群中, 治疗 3 d 中医单项症状疗效 3 组组内比较差异有统计学意义, 表明高、低剂量观察组和对照组均可降低主症和次症单项评分, 缓解临床症状; 治疗 3 d 高、低剂量观察组发热恶寒中医症状消失率均明显高于对照组。

PPS 人群中, 高、低剂量观察组证候疗效愈显率和上呼吸道感染症状疗效愈显率均高于对照组, 具有实际临床意义, 但 3 组间疗效比较差异无统计学意义。

PPS 人群中, 3 组治疗后中性粒细胞比例均较治疗前明显降低。

以上结果表明, 清解宣透肺卫法指导下组成的银花平感颗粒具有显著解热作用, 能降低中医证候总评分, 缓解临床疗效, 治疗上呼吸道感染邪郁肺卫证患者安全有效。

银花平感颗粒是万海同教授负责研制的具有自主知识产权的国家中药新药(国家发明专利号: ZL 03 1 51188.0), 并与杭州中美华东制药有限公司合作已获中药新药证书(国药证字: Z20120004)。

银花平感颗粒方中以金银花为君药, 既有辛凉透邪清热之功效, 又具有辟秽、清热解毒的作用^[6]; 虎杖、生葛根为臣药, 虎杖清热解毒、辟秽、止咳、活血; 葛根解肌发表, 生津舒筋^[7], 两药共助君药清热解毒, 解肌发表, 疏散卫表之邪; 麻黄、杏仁为佐药, 麻黄发散解表宣肺, 开皮毛而散邪; 杏仁宣肺、止咳, 两药共辅佐君药疏散卫表邪郁^[8]; 生甘草为使药, 具有清热解毒, 调和诸药之功效。药用 6 味, 配伍严谨, 具有凉而不寒滞, 温而不燥热, 散而不伤正, 生津不碍邪的作用, 祛热毒而务尽, 诸药合用具有清解宣透肺卫的功效^[9]。

银花平感颗粒组方具有“清解宣透肺卫”特点。一是方中寒、温药并用；二是方中辛凉、辛温、甘凉、苦寒之品合用；三是方中解表与宣肺止咳药并用；四是方中清解热毒与解表疏邪之法合用。诸药合用可达到标本同治之功效。

银花平感颗粒具有抗病毒、抗菌、解热、止痛、止咳、调节免疫等多种作用,毒理学研究未见明显毒副作用^[10-11];且其抗病毒、抗菌谱广,对临床上常见致病菌、病毒均有抑制作用^[12]。研究表明,银花平感颗粒对小鼠流感病毒性肺炎有显著预防与治疗作用,可通过调节体内炎症因子的分泌,减轻呼吸器官炎症反应^[13]。银花平感颗粒能显著降低流感病毒感染小鼠肺指数和肺组织病毒载量,减轻肺组织病理变化,抑制流感病毒复制,提高流感病毒小鼠免疫功能,对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠有一定的治疗作用^[14]。银花平感颗粒抗流感病毒作用的机制可能与其减轻流感病毒感染小鼠肺损伤和调控 Toll 样受体 (TLRs) 信号转导通路关键靶点的基因和蛋白表达有关^[15]。上述结果是银花平感颗粒治疗邪郁肺卫证是外感热病的作用与机制。

志谢 感谢浙江中医药大学附属第一医院、江西中医药大学附属医院、天津中医药大学第二附属医院、浙江省立同德医院、福建省中医药研究院、南昌大学公共卫生学院统计教研室等单位的医生和老师在本项研究中给予的大力支持,特此致谢

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则·中药新药治疗感冒临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 58-60. Zheng XY. Guiding principles of clinical research on traditional Chinese medicine, guiding principle of traditional Chinese medicine in treating cold [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 58-60.
- [2] 王恒秋. 外周血退化细胞对急性上呼吸道感染诊断的临床意义 [J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5 (4): 219-221. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.006. Wang HQ. The clinical significance of peripheral blood senile cell in acute upper respiratory infection diagnosis [J]. Chin J Clin Pathol, 2013, 5 (4): 219-221. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.006.
- [3] 周菊芬. 珍黄丸治疗上呼吸道感染 44 例 [J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13 (10): 628-628. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2001.10.022. Zhou JF. Treatment of upper respiratory tract infection with 44 cases of Zhenhuang pills [J]. Chin Crit Care Med, 2001, 13 (10): 628-628. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2001.10.022.
- [4] 李银平. 抗生素和维生素 C 对普通上呼吸道感染没什么重要作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13 (9): 552. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2001.09.033. Li YP. Antibiotics and vitamin C have no important effect on normal upper respiratory tract infection [J]. Chin Crit Care Med, 2001, 13 (9): 552. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2001.09.033.
- [5] 万海同, 杨进, 何昱, 等. 外感热病邪郁肺卫证诊断与疗效评价标准 (试行) [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12 (10): 1469-1471. Wan HT, Yang J, He Y, et al. Diagnostic and therapeutic evaluation criteria on exogenous febrile diseases with evil stagnating lung syndrome (trial) [J]. World J Integr Tradit West Med, 2017, 12 (10): 1469-1471.
- [6] 曾庆祥, 胡德珍. 银麻合剂治疗温热流行性感冒的退热效果观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (3): 176-178. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.03.009. Zeng QX, Hu DZ. Clinical study on effect of Yinma mixture in treating fever of Wenre influenza [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2004, 11 (3): 176-178. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.03.009.
- [7] 贺悦, 连俊兰. 清肺饮治疗毛细支气管炎临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (5): 290-291. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.010. He Y, Lian JL. Clinical observation of Qingfei Yin for treatment of children with bronchiolitis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2007, 14 (5): 290-291. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.05.010.
- [8] 黄建明, 田伟, 陈东波, 等. 麻黄汤及其减桂枝对哮喘小鼠影响的比较研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (3): 148-150. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.03.014. Huang JM, Tian W, Chen DB, et al. Effects of Mahuang decoction and Mahuang decoction taken away Guizhi on asthmatic mouse [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2004, 11 (3): 148-150. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.03.014.
- [9] 万海同, 杨进. 论清解宣透肺卫法治疗外感热病邪郁肺卫证 [J]. 中国基础医学杂志, 2017, 23 (10): 1376-1378. Wan HT, Yang J. Discussion on clearing away lung heat and dispersing lung qi to treat lung qi stagnation syndrome due to exogenous pathogenic heat [J]. Chin J Basic Med TCM, 2017, 23 (10): 1376-1378.
- [10] 彭慧琴, 徐哲明, 万海同, 等. 金平感颗粒对流感病毒的抑制作用 [J]. 浙江中医杂志, 2005, 40 (2): 87. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2005.02.034. Peng HQ, Xu ZM, Wan HT, et al. An experimental study on antiviral effects of Jinpinggan granule [J]. Zhejiang J TCM, 2005, 40 (2): 87. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2005.02.034.
- [11] 杜海霞, 万海同, 何昱, 等. 银花平感颗粒的体外抗甲型 H1N1 流感病毒作用 [J]. 中医杂志, 2017, 58 (23): 2039-2044. Du HX, Wan HT, He Y, et al. Effect of Yinghua Pinggan granule against influenza A/H1N1 virus *in vitro* [J]. J TCM, 2017, 58 (23): 2039-2044.
- [12] 万浩芳, 周惠芬, 万海同, 等. 银花平感颗粒抗菌作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (2): 126-128. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.005. Wan HF, Zhou HF, Wan HT, et al. An experimental study on antibacterial effects of Yinhua Pinggan granule [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (2): 126-128. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.005.
- [13] 彭 XQ, 周 HF, 卢 YY, 等. Protective effects of Yinhuapinggan granule on mice with influenza viral pneumonia [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 30 : 85-93. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.11.029.
- [14] 彭学谦, 何昱, 周惠芬, 等. 银花平感颗粒体内抗甲型 H1N1 流感病毒作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (19): 3845-3850. DOI: 10.4268/cjcm20151926. Peng XQ, He Y, Zhou HF, et al. Effect of Yinghua Pinggan granule against influenza A/H1N1 virus *in vivo* [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40 (19): 3845-3850. DOI: 10.4268/cjcm20151926.
- [15] 彭 XQ, 周 HF, 张 YY, 等. Antiviral effects of Yinhuapinggan granule against influenza virus infection in the ICR mice model [J]. J Nat Med, 2016, 70 (1): 75-88. DOI: 10.1007/s11418-015-0939-z.

(收稿日期: 2017-07-03)