

热毒宁治疗儿童社区获得性肺炎的随机对照双盲试验研究

陈 勇, 蒋宇桐, 杨慧敏

(成都市龙泉驿区妇幼保健院儿科, 四川 成都 610100)

摘要: 目的 热毒宁注射液 (Reduning injection, RI) 对于低龄儿童的社区获得性肺炎 (Community-Acquired Pneumonia, CAP) 的疗效仍不清楚, 本研究拟观察 RI 对住院 CAP 患儿的疗效。方法 采用随机、双盲、安慰剂对照的试验方法, 共纳入 1198 例患儿 (年龄 12~36 个月), 治疗组采用 5 mL 的 RI, 安慰组采用 5 mL 生理盐水, 分别加入 100 mL 生理盐水静脉滴注, 每天 1 次, 7 d 1 疗程。结果 与安慰组相比, RI 治疗组能显著缩短患儿的总住院时间 ($P<0.001$), 同时显著降低住院后重症脓毒症的发生率 ($P=0.02$)。另外, RI 能改善临床症状, 显著减少呼吸急促 ($P=0.001$) 和持续发热时间 ($P=0.000$)。结论 本试验结果提示中药注射液 RI 可用于低龄儿童 CAP 的治疗, 其能显著改善住院 CAP 患儿的总住院时间、降低并发症, 改善患儿的临床治疗结果。

关键词: 儿童; 肺炎; 热毒宁; 中药; 注射剂; 疗效

中图分类号: R272.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)04-0073-05

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 被认为是最常见的小儿感染病, 是小儿时期最常见的疾病之一^[1]。临床流行病学研究显示欧洲和北美每 1 000 例儿童中就有 34~40 例发生 CAP。在亚洲等国家中, CAP 也比较常见, 而且是儿童死亡最常见的原因^[2-3]。CAP 是社区获得性感染中, 患者需要住院治疗的主要原因, 其总死亡率高达 8.7%^[4]。肺损伤导致的继发性呼吸衰竭是 CAP 的主要并发症, 其肺损伤的机制复杂, 受到多种临床因素的影响^[5-6]。严重的脓毒症在住院 CAP 患者比较常见, 也是肺炎死亡病例的主要病因^[7-9]。CAP 常见的症状包括咳嗽、发烧和发冷、疲劳、呼吸困难、寒战, 以及胸膜痛。通常的临床诊断是由近期的呼吸道感染, 接触呼吸系统疾病, 免疫功能低下等原因引起的。CAP 诊断的金标准是胸部 X 线 (后前位和侧向) 摄片^[10]。通常 CAP 的初始治疗阶段是经验性使用抗生素, 包括头孢类抗生素和大环内酯类抗生素等^[11-12]。

临床常以病理、病原、病情及病程分类, 婴幼儿以急性支气管肺炎为多见^[13]。通常 CAP 以年幼者、以及患有免疫力缺乏症或免疫系统比较差的人为高危患者。而对于其他人, 他们身体本身的免疫系统已有能力对抗轻微的感染。一般情况都给予抗生

素来治疗患儿。若病况严重, 可以致命。同样, CAP 在英国是第 4 位主要死因, 在美国则是第 6 位死因^[9, 14]。85% 的 CAP 的致病体是典型的细菌, 包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌, 剩下的 15% 则由非典型致病体造成, 包括肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌属等^[7, 15]。CAP 的典型临床特征包括咳嗽、有脓的痰、呼吸急促、肋膜胸痛、发烧和发抖等^[16]。一般来说, 治疗肺炎大多给予抗生素治疗, 医师一般根据肺炎的类型及患儿的免疫力来评估用量。少数病患需要进行手术以缓解病征^[17-18]。在我国儿科中重症肺炎是婴幼儿时期主要死亡原因之一^[19], 近年来采用抗生素结合中药注射剂的中西医结合疗法, 其病死率已有明显下降。新近一些研究显示热毒宁注射液 (Reduning injection, RI) 辅助多种抗生素治疗儿童肺炎具有显著的疗效, 但是由于其样本量较小, 试验方法不完善等原因, 具体疗效指标改善情况仍不清楚。为此, 本研究设计了 RI 治疗儿童社区获得性急性肺炎的随机对照双盲试验研究, 探讨热毒宁注射在儿童获得性肺炎中的疗效与安全性等。

1 资料与方法

本研究是一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评估 RI 的效果作为辅助以标准的抗生素治疗的

收稿日期: 2015-01-08

作者简介: 陈勇 (1971-), 男, 四川通江人, 副主任医师, 主要从事儿科呼吸及新生儿疾病的临床诊治。

社区获得性肺炎的疗效。所有纳入的患者要求年龄在 12~36 个月的中国儿童。本试验是在 2010 年 9 月和 2014 年 6 月间于成都市龙泉驿区妇幼保健院普通儿科病房进行。成都市龙泉驿区妇幼保健院是一所集医疗、保健、科研、培训、教学、预防、康复为一体的具有相当规模的区级医疗保健机构,是卫生部、联合国儿童基金会、世界卫生组织(WHO)授予的“爱婴医院”。

1.1 纳入排除方案

1.1.1 纳入条件

患儿年龄范围在 12~36 个月,通过医师评估并认为社区获得性肺炎,临床诊断主要依据《诸福棠实用儿科学》(人民卫生出版社第 7 版)中的肺炎临床常见症状的鉴别诊断方法。另外,肺炎的主要临床诊断由胸线影像学确认。本研究中儿科医生和放射科医生均需要评价胸部射线影像结果,并在评价结果不一致的时候,由第三名独立的儿科医生单独审阅,并以其判断为最终依据。

1.1.2 排除条件

事先已知的或临床发现患有艾滋病等相关疾病的儿童被排除在本研究序列外。被确诊为活动性肺结核或麻疹,一些全身性疾病(如败血症,急性脑膜炎,结缔组织疾病等),出现腹泻或在过去的 24h 水样便等。排除患有先天性疾病的患儿。在 12~36 个月的年龄范围内,排除在纳入本研究之前已经入院>3d 的患儿。

1.1.3 随机盲法

随机盲法和分配治疗的儿童被随机分配接受 RI 治疗或安慰剂治疗。治疗组使用 RI 为 5 mL,以 0.9%氯化钠注射液 100mL 稀释后静脉滴注,滴速为 10~15 滴/min,1 日 1 次;另外,安慰组采用 0.9%氯化钠注射液 5 mL 加 0.9%氯化钠注射液 100mL 稀释后静脉滴注,滴速同样为 10~15 滴/min,1 日 1 次。

1.1.4 分配隐藏

随机序列数字表由研究开始前设立,采用区组随机化分组方法,将入院时间同月相邻的 4 位患者作为一个区组,随机化和分配隐藏方法均由药剂师控制。研究分组列表的随机序列列表由药剂师调配控制,研究药剂师将随机名单存储在上锁的文件柜,并用贴纸覆盖在每个瓶子(0.9%氯化钠注射液 10 mL 或 RI 注射液 10 mL)上的药品标签隐藏分配。所

有参加了这项研究儿童,在后续治疗中只提供了该系列中的药物。这样做的结果是,两个治疗组的药剂也是相似的包装和外观,所有研究对象和研究人員(包括主要研究者,医生和护士)并不知道如何区分治疗组或安慰剂组。

2 临床治疗方案

治疗组使用热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,10 mL/支),使用剂量 5mL 以 0.9%氯化钠注射液 100 mL 稀释后静脉滴注,安慰组采用 0.9%氯化钠注射液 5 mL 加 0.9%氯化钠注射液 100 mL 稀释后静脉滴注,滴速均为 10~15 滴/min,1 日 1 次。所有临床试验参与者除了给予热毒宁或生理盐水单独给药,还均给予注射用头孢呋辛(深圳信立泰药业,0.75g/支)静脉滴注治疗,每 24h 给药 2~3 次,q8~12h,治疗剂量为 50~100 mg·kg⁻¹·d⁻¹。如用药后 48h 没有改善,发生呼吸窘迫和血氧饱和度降低等,需给予吸氧疗法以维持氧饱和度到 92%以上。药物配置过程中如发现药液出现浑浊、沉淀、变色、漏气、瓶身细微破裂者,均不能使用;应当重新配置或换用其他批次的药物替换。如经 0.9%生理盐水注射液 100 mL 稀释后,出现混浊亦不得使用。随访参与者的临床情况记录,由临床医生每 8h 记录患儿的脉搏率、呼吸率、血氧饱和度和体温、咳嗽、肺部体征及有无并发症等。本试验中的血液样本是从所有受试者入院时即开始采集,所有后续临床检测及相关检验均在本院检验科进行。

3 疗效观察方案

本次试验研究的主要终点为住院时间。儿童出院时,需要满足以下所有条件:24 h 内不发热(<37.5℃),呼吸频率正常(12~36 月儿童为<40 次/min)和氧饱和度正常值>96%。次要终点包括肺炎的临床相关指标:包括连续体温超过 37.5℃、呼吸急促(呼吸频率>40 次/min)持续时间、严重脓毒症等。另外,本研究中的严重脓毒症(Severe sepsis)是指伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压。

4 统计学方法

统计分析各组的基线数据,其基线比较采用 χ^2 分析。对各组住院的治疗持续时间采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析。临床相关的住院和临床指标的持续时间等采用 χ^2 检验用来比较, $P<0.05$ 均被认为有统计学显著性差异。本次统计分析使用 SPSS19.0 软件。

5 结果

试验流程图见图1, 试验组与对照组的基线人口学特征见表1, 临床治疗结果观察情况见表2, 试验组与安慰剂的总住院时间/h 的 Kaplan 剂的总住院时比较与分析见图2。

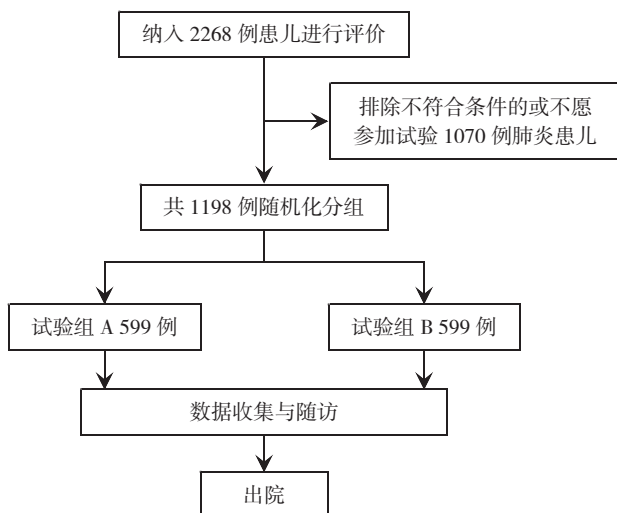


图1 试验流程图

表1 试验组与对照组的基线人口学特征

特征	治疗组 (599 例)	安慰剂组 (599 例)	<i>P</i>
男性	341	337	0.78
月龄	24.3±11.2	23.2±12.5	0.56
血红蛋白浓度/(g/dL)	11.2±1.1	11.5±1.5	0.64
白细胞数量/(10 ⁹ /L)	16.6±1.3	16.4±1.1	0.88
心率/(次/min)	155.5±11.6	150.5±19.8	0.48
体温/℃	38.4±0.4	38.3±0.6	0.59
呼吸频率/(次/min)	55.4±8.6	56.7±7.1	0.69
氧饱和度/%	96.5±2.8	96.7±2.2	0.81

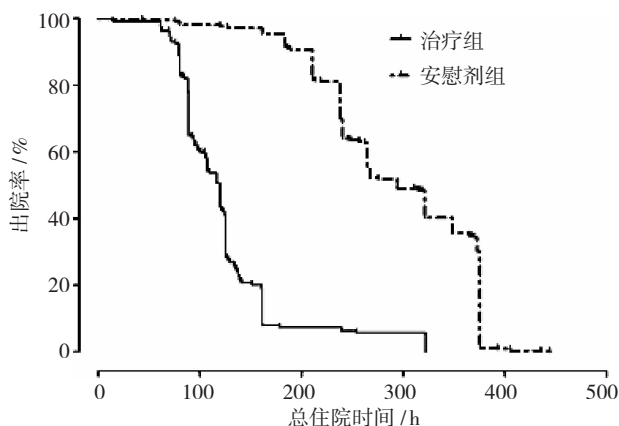


图2 试验组与安慰剂的总住院时间/h 的 Kaplan - Meier 比较与分析

表2 临床治疗结果观察情况

临床指标观察	治疗组 (599 例)	安慰剂组 (599 例)	χ^2	<i>P</i>
重症脓毒症	35(5.8%)	56(9.4%)	3.51	0.02
呼吸急促持续时间	38.5±12.7	70.3±13.6	5.34	0.001
发热>37.5℃持续时间/h	55.6±21.9	74.2±22.5	18.6	0.000
死亡率	0	0	0	1.00

本研究共纳入 1198 例患儿(见图1), 全部完成本次试验。由表1可知, 治疗组与安慰剂组的人口学特征和各个临床指标之间均无统计学差异($P>0.05$), 这表明其基线水平一致, 2 组患儿之间具有可比性。另外, 由图2可知, 治疗组与安慰剂组的患儿总住院时间具有统计学意义($P<0.001$), 其中治疗组的平均住院时间为(192.7±21.3)h, 而安慰剂组的平均总住院时间为(294.3±22.5)h。从生存函数图中我们可以直观看出, 热毒宁的治疗总时间比安慰剂明显缩短, 两组间差异具有统计学意义, $t=80.2$, 95% CI[99.1, 104.1]。还有, 在临床治疗阶段, 两组之间比较了呼吸急促和发热持续时间、并发重症脓毒症的发生比例, 由表2的结果显示, 热毒宁组能显著降低住院后重症脓毒症的发生率($P=0.02$), 同时能改善临床症状, 显著缩短呼吸急促时间($P=0.001$)和降低发热的持续时间($P=0.000$)。所有试验中均未发现明显的临床不良反应事件。

6 讨论

RI 的主要成分包括青蒿、金银花和栀子, 功能主治为清热、疏风 and 解毒。临床中主要用于上呼吸道感染(外感风热证)所致的高热、微恶风寒、头身痛、咳嗽、痰黄等症^[20-21]。临床研究中大多关注 RI 的抗病毒作用, 如热毒宁对 ADV3 和 N36 病毒有直接灭活及抑制增殖作用, 对其感染靶细胞有阻断作用, 且呈明显量效关系, 且以预防给药更明显^[22-23]。大量的流行病学研究显示, CAP 的门诊中的最常见的病因是肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体和呼吸道病毒, 与 CAP 相关的许多病毒遵循季节性模式, 包括流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)和副流感病毒。对于婴幼儿和低龄儿童而言, 呼吸道合胞病毒是下呼吸道感染最常见的原因, 儿童住院的有呼吸道合胞病毒肺炎的致病病因估计有 25%。总之, 在儿童中 CAP 病例的 30%被认为是混合的病毒和细菌感染的。但是, 目前国内外的热毒宁注射液关于对于混合感染(如儿童 CAP)缺乏

研究数据。

然而,国内临床对于热毒宁治疗儿童的社区型获得性肺炎的治疗评价缺乏相关临床报道^[24-25],更缺乏高质量的随机对照序列研究。1 项 Meta 分析研究^[26]显示的重症 CAP 近 14% 的病死率,与死亡风险增加相关的因素有男性、胸痛、体温、收缩期低血压,呼吸急促、糖尿病、肿瘤疾病、神经系统疾病、菌血症、白细胞减少症,以及多叶 X 线肺浸润。因此,RI 对于 CAP 的早期体温和呼吸急促的控制可能尤为为重要。由于本研究纳入研究的患儿初期症状均较轻,故本研究中没有死亡病例出现,但是热毒宁对临床症状的积极控制效果已经在本试验中得到验证。因此,我们推测热毒宁在重症病例中对于病死率控制可能具有十分积极的治疗意义。

总之,本研究结果为这一临床 CAP 的治疗提供了积极的治疗证据,基于高质量的随机对照试验,为临床应用提供了积极的数据和方向。另外,与国内的大部分与 RI 相关的临床研究主要集中在成人和大龄儿童中不同,本试验主要关注了其在 12~36 个月的低龄儿童中的临床疗效与安全性,弥补了国内的空白,拓宽了 RI 应用的年龄范围。因此,我们的数据结果提示,热毒宁能积极改善儿童 CAP 的总住院时间、降低并发症,改善临床指标,为临床应用 RI 治疗低龄儿童的 CAP 提供证据了积极的证据支持。同时,未见明显的药物不良反应。综上所述,本研究指出中药注射液热毒宁可拓展年龄范围及适用于儿童 CAP 的治疗,疗效佳,安全性好,可以有效辅助抗生素治疗低龄患儿的急性肺炎。

参考文献:

- [1] Queen MA, Myers AL, Hall M, et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1):e23-29.
- [2] Fischer JE, Steiner F, Zucol F, et al. Use of simple heuristics to target macrolide prescription in children with community-acquired pneumonia[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156(10):1005-1008.
- [3] Dirlewanger M, Krahenbuhl JD, Fanconi S, et al. Community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 5 years: application of the WHO guidelines in a developed country setting (Switzerland)[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(8):460-461.
- [4] Garau J, Baquero F, Perez-Trallero E, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(4):322-329.
- [5] Zhang Q, Guo Z, Bai Z, et al. A 4 year prospective study to determine risk factors for severe community acquired pneumonia in children in southern China [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(4):390-397.
- [6] Wrotek A, Pawlik K, Jackowska T. Soluble receptor for urokinase plasminogen activator in community-acquired pneumonia in children [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 788:329-334.
- [7] Nascimento-Carvalho CM, Oliveira JR, Cardoso MR, et al. Respiratory viral infections among children with community-acquired pneumonia and pleural effusion[J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(6):478-483.
- [8] Barsam FJ, Borges GS, Severino AB, et al. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(4):493-499.
- [9] Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia—results of a prospective observational study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(3):e142-148.
- [10] Williams DJ, Shah SS, Myers A, et al. Identifying pediatric community-acquired pneumonia hospitalizations: Accuracy of administrative billing codes [J]. *JAMA Pediatr*, 2013, 167(9):851-858.
- [11] Wang XF, Liu JP, Shen KL, et al. A cross-sectional study of the clinical characteristics of hospitalized children with community-acquired pneumonia in eight eastern cities in China [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13:367.
- [12] Wang LJ, Mu SC, Lin CH, et al. Fatal community-acquired pneumonia; 18 years in a medical center[J]. *Pediatr Neonatol*, 2013, 54(1):22-27.
- [13] Tuerlinckx D, Smet J, De Schutter I, et al. Evaluation of a WHO-validated serotype-specific serological assay for the diagnosis of pneumococcal etiology in children with community-acquired pneumonia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7):e277-284.
- [14] Schauner S, Erickson C, Fadare K, et al. Community-acquired pneumonia in children: a look at the IDSA guidelines[J]. *J Fam Pract*, 2013, 62(1):9-15.
- [15] Patria F, Longhi B, Tagliabue C, et al. Clinical profile of recurrent community-acquired pneumonia in children[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13:60.

- [16] Lu G, Li J, Xie Z, et al. Human metapneumovirus associated with community-acquired pneumonia in children in Beijing, China[J]. J Med Virol, 2013, 85(1): 138-143.
- [17] Nagy B, Gaspar I, Papp A, et al. Efficacy of methylprednisolone in children with severe community acquired pneumonia[J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(2): 168-175.
- [18] Myers AL, Hall M, Williams DJ, et al. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(7): 736-740.
- [19] Du JM, Sang G, Jiang CM, et al. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children [J]. Peptides, 2013, 45: 61-65.
- [20] 冯旸珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁抗呼吸道合胞病毒(RSV, Long株)作用体外实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27(9): 1009-1012.
- [21] 黄小民, 柳于介, 何煜舟, 等. 热毒宁注射液治疗急性上呼吸道感染的临床研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(4): 470-473.
- [22] 冯旸珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁注射液对人鼻病毒(N36)的体外抑制作用[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(3): 262-266.
- [23] 冯旸珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁注射液对腺病毒-3的体外抑制作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(8): 573-577.
- [24] 张新庄, 萧伟, 徐筱杰, 等. 利用网络药理学方法研究热毒宁注射液抗流感病毒的分子作用机制[J]. 物理化学学报, 2013, 29(7): 1415-1420.
- [25] 周卫芳, 季伟. 热毒宁治疗儿童急性呼吸道感染伴发热的疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21 (21): 3037-3038.
- [26] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(S2): S27-72.

(编辑: 杨阳)

Effect of Reduning Injection on Duration of Hospitalization in Chinese Children Presenting with Acute Pneumonia

CHEN Yong, JIANG Yutong, YANG Huimin

(Department of Pediatrics, Child Health Hospital of Chengdu Longquan District, Chengdu 610100, China)

ABSTRACT: **Objective** Reduning injection (Reduning injection, RI) to treat children with pneumonia, but the specific treatment for children with community-acquired pneumonia (Community-acquired pneumonia, CAP) remains unclear. **Methods** This study used a randomized, double-blind, placebo-controlled Reduning Injection clinical trials, patients treated with antibiotics after hospital auxiliary imaging confirmed community-acquired pneumonia (age 12-36 months). Trial group using 5 mL of normal saline RI adding 100 mL intravenous infusion once daily for 7 days. Using 100 mL of normal saline placebo intravenously add 5 mL of normal saline for intravenous infusion. Drip rate of 10-15 drops per min, once per day. **Results** The study included 1198 cases of children. RI during hospitalization can significantly shorten the overall length of hospital stay in children ($P < 0.001$). In addition, Reduning group can significantly reduce the incidence of severe sepsis hospitalization ($P = 0.02$), while it able to improve the clinical symptoms, significantly reduced breathlessness ($P = 0.001$) and reduced the duration of fever ($P = 0.000$). **Conclusion** This randomized clinical trial for the treatment of CAP application RI children to provide evidence of the positive evidence supporting the beneficial of Reduning Injection for children with acute pneumonia.

KEY WORDS: children; pneumonia; Reduning; traditional Chinese medicine; injection; efficacy