

口服中成药治疗流行性感胃临床研究证据的概况性综述

石霞^{1,2,3}, 张海艳^{1,3}, 苗青^{3*}, 廖星^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029;

2. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

3. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091)

【摘要】 采用概况性综述方法及其规范流程,对于口服中成药治疗流行性感胃(流感)的临床研究证据进行系统性梳理分析,以了解研究概况及存在的问题。从行业内公认的相关药物目录和诊疗方案中筛选流感用口服中成药,通过药品说明书获取药品基本信息,并检索中英文数据库,纳入相关文献,进行统计分析及可视化处理。共纳入药品36种,文献87篇。药品主要功效为清热解毒,代表性药物主要有金银花、连翘、板蓝根等;12种药品除流感外还可用于腮腺炎、急性支气管炎等疾病的治疗;仅6种药品对禁忌证及不良反应进行了完整标注。口服中成药治疗流感相关研究文献发表量近年来呈持续增长状态,研究地域分布于我国25个省市;临床研究中以连花清瘟制剂占比最多,研究类型包括随机对照试验、非随机对照试验、回顾性研究等;13项研究获得了国家相关课题资助;样本量>200例的研究仅9项;最常见干预措施为中成药VS西药;研究疗程跨度3~14 d。共提取7种结局指标,按出现频次依次排列为①复合有效率②退热效果③症状改善情况④安全性指标⑤病毒学检查⑥血清炎症因子⑦中医证候积分。流感用口服中成药临床研究与药品目录存在信息不对称;药品说明书普遍不规范;现有临床研究数量偏少、质量普遍较低,未突出中医优势等问题。未来需对中成药说明书加以优化,加大临床研究投入,进一步规范临床研究设计,突出中成药疗效特色,为开展口服中成药治疗流感的临床综合评价提供证据支持。

【关键词】 口服中成药; 流行性感胃; 临床研究; 概况性综述

【中图分类号】 R242;R22;R2-031;R932;R289;R373.1+3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2022)08-0222-09

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20220896 **【增强出版附件】** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220227.0923.001.html>

【网络出版日期】 2022-02-28 13:05

Oral Chinese Patent Medicines for Influenza: A Scoping Review of Clinical Evidence

SHI Xia^{1,2,3}, ZHANG Hai-yan^{1,2}, MIAO Qing^{3*}, LIAO Xing^{2*}

(1. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*; 2. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*;
3. *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100095, China*)

【Abstract】 This study aims to summarize the clinical research evidence on oral Chinese patent medicines for the treatment of influenza with the method of scoping review, and thus clarify the status quo and problems. Specifically, the target medicines were selected from related drug catalogues and diagnosis and treatment protocols, and the basic information of the medicines on the specifications was collected. Articles on these medicines were retrieved from Chinese and English databases for statistical analysis and visualization. Finally,

【收稿日期】 2021-12-12

【基金项目】 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ14-FY-004);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3);国家自然科学基金面上项目(82174239);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2);中国中医科学院基本科研业务·优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075)

【第一作者】 石霞,博士,从事中医内科呼吸方向临床研究,E-mail:13581766878@163.com

【通信作者】 *苗青,博士,教授,主任医师,从事中医内科呼吸方向临床研究,Tel:010-62835376,E-mail:miaoqing55@sina.com;

*廖星,博士,研究员,从事循证中医药方法学研究,Tel:17611715836,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

36 medicines and 87 articles were included. The main efficacy of the medicines is clearing heat and removing toxin, and the main components of the medicines are *Lonicerae Japonicae Flos*, *Forsythiae Fructus*, and *Isatidis Radix*. A total of 12 medicines can be used for the treatment of mumps and acute bronchitis in addition to influenza. Only 6 medicines have contraindications and adverse reactions labeled on the specifications. Papers on oral Chinese patent medicines in the treatment of influenza show an increasing trend, and the authors are from 25 provinces and cities in China. Among them, papers on Lianhuaqingwen preparations take up the largest proportion. The studies were mostly randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, and retrospective research. A total of 13 studies were supported by national funding, and only 9 studies included more than 200 cases. The most frequently used method was the comparison of the intervention effect of Chinese patent medicines with western medicine, and the treatment course was generally 3-14 days. A total of 7 outcome indicators were used in the studies and the frequency was in the order of ① composite effective rate, ② antipyretic effect, ③ symptom improvement, ④ safety indicator, ⑤ virological examination, ⑥ serum inflammatory factor, and ⑦ traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score. The conclusions in the clinical studies show difference from the information in drug catalogues. The drug specifications are generally not standard. The available clinical studies have the limitations of small quantity, low in quality, and no demonstration of TCM advantages. In the future, it is necessary to optimize the specifications of Chinese patent medicines, enhance clinical research, further standardize the design of clinical research, and highlight the characteristics of Chinese patent medicines, thereby providing evidence to support the comprehensive clinical evaluation of oral Chinese patent medicines for influenza.

[Keywords] oral Chinese patent medicines; influenza; clinical research; scoping review

流行性感[国际疾病分类(ICD)-10代码: J11.8(以下简称流感)]是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,临床多以发热、畏寒、全身肌肉关节酸痛、乏力、咳嗽、咽喉痛等为主要表现^[1]。由于流感病毒传播迅速,极易发生变异,人群普遍易感,每年均有不同规模的流行在全球范围发生。研究显示,2009年至2017年我国累计报告流感病例3 540 685例,死亡190例,造成较大疾病负担^[2]。同时据世界卫生组织(WHO)推测,每年流感感染人群约占全球人口的5%~10%,因流感死亡的患者数量最高可达65万^[3]。流感为人类健康带来较大威胁,如何安全、有效地防治流感已成为我国及全球亟待解决的重要公共卫生健康问题之一^[4]。目前我国以抗病毒治疗作为流感的主要疗法,临床常用药物为神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦)、血凝素抑制剂(如阿比多尔)、M2离子通道阻滞剂(如金刚烷胺)^[1]。理想情况下患者应在流感样症状出现48 h内开始用药,这有利于抗病毒药物作用的发挥,可有效提高流感治愈率、降低病死率^[5]。然而在实际临床中由于流感初发症状与普通上呼吸道感染较为相似,难以引起重视,只有少部分患者会在发病后立刻就医^[2],因此抗病毒治疗并未及时实施。同时,流感病毒因抗原转变和漂移不断变异、进化使得其对常用抗病毒药

物的耐药性增强,限制了抗病毒疗法在临床上的使用^[6]。

中成药是以中药材为原料,在中医药理论指导下经由现代工艺加工而成的中药制品,是中医药重要的组成部分,因其使用方便,且具备一定的临床疗效,备受各级医疗机构医生与患者青睐,在临床上应用广泛^[7]。中医学将流感归为“时行感冒”范畴,积累了丰富的诊疗经验,近年来,越来越多的中成药已投入流感治疗的临床实践。《甲型H1N1流感诊疗方案(2010年版)》^[8]《人感染H7N9禽流感诊疗方案(2017年第1版)》^[9]《流行性感冒诊疗方案(2020年版)》^[1]均将多种中成药作为流感主要用药收录其中。2021年发布的《中成药治疗优势病种临床应用指南》^[10]更是直接将成人流感列为我国首批中成药治疗优势病种,充分说明中成药对于流感治疗的重要价值。

虽然中成药治疗流感具有较好前景,但由于药品种类繁多,临床研究种类多样,研究质量良莠不齐,目前缺乏可体现其临床价值的循证医学证据支撑^[11]。与此同时,部分药品作为同类竞品,组方规律相同,药物组成相近,主治功效一致,少有鲜明的自身特色,如何在一众中成药中选择合适品类对流感进行安全、高效地治疗是现今临床工作者所面

临的潜在问题^[12]。为探求每种中成药各自治疗特点和独特的临床价值,需对其进行较为全面、系统地对比分析^[13],但采用系统综述、叙述性综述 scoping review 和传统综述等方法并不适宜^[14-15]。概况性综述作为一种新的文献研究方法,目前我国尚未普及,其无需拘泥于纳入文献的研究设计类型,可用于整合与分析某一特定领域或主题下的研究材料,从而探索证据覆盖的范围、异同,并发现当下存在的不足与差距,从而明确可为开展研究、政策制定等提供指导的关键概念、研究缺口、证据来源与类型^[16]。本研究通过概况性综述对流感用口服中成药进行全面的筛选,同时对相关研究报道进行系统检索,进而进行对比分析,研究报告标准参考 scoping review 的报告规范——PRISMA-ScR 声明,以期明确口服中成药治疗流感的临床研究现状及存在的问题,并探索未来研究的方向。

1 研究资料与方法

1.1 药品检索 以“流行性感冒”“流感”“时行感冒”“感冒”“风温”“风热”“外感”等为检索词分别在《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》、2020年版《中华人民共和国药典》《中国基本药物目录2018版》《2020年版国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下合并简称为“四大目录”)中进行检索。通过仔细查阅药品说明书,纳入上述目录中说明书适应证标注流感的口服中成药,同时纳入《流行性感冒诊疗方案(2020年版)》(以下简称“诊疗方案”)所推荐的全部口服中成药。纳入药品剂型不限,药用成分一致者归为同一药品并统一命名,如将“清开灵颗粒”“清开灵口服液”“清开灵胶囊”等统一为“清开灵制剂”。

完成药品筛选及整理后统一进行数据收集。数据主要来源为药品说明书,包括药品名称、药物组成、功效主治、用法用量、疗程、不良反应等。同时研究者在北京地区一家三级甲等综合医院、一家三级甲等中医医院门诊系统以及药智网、京东大药房、阿里健康等网络平台对纳入药品单价进行查询并记录。所有数据统一录入 Excel 表格。

1.2 文献检索

1.2.1 检索策略 计算机检索中文数据库:中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wanfang Data),中国生物医学文献服务系统(CBM)。英文数据库:PubMed, Embase。检索时间均为建库至2021年9月13日。检索采用主题词与自由词相结合的方式进行,中文数据库检索词包括“流感”“流行性感冒”

“时行感冒”等疾病名称以及“抗病毒口服液”“感冒清热颗粒”等中成药的商品名及通用名。英文数据库检索词包括“influenza”“Kangbingdu”“Qingrejiedu”等。各个数据库的检索细节,详见增强出版内容。

1.2.2 纳入标准 纳入口服中成药治疗流感的临床研究,研究类型包括随机对照试验、非随机对照试验、队列研究、病例对照研究、系统综述、Meta 分析、网状 Meta 分析等,语种不限,文献来源不限,发表时间不限。

1.2.3 排除标准 ①试验组联合其他中医疗法进行干预;②重复发表及无法获得全文的文献。

1.2.4 文献筛选与资料提取 使用 NoteExpress 文献管理软件(V3.X)进行文献管理,对导入的文献题录进行查重后,根据预先设定的文献筛选标准筛选文献、提取资料。所有工作由2名研究者独立完成,必要时请第3位研究者协助商讨解决。通过阅读文献标题和摘要进行文献初筛,排除完全不符合纳入标准的文献,下载可能符合纳入标准的文献全文,阅读全文后进一步复筛,确定最终纳入文献并同步记录排除文献原因及数量。预先设计统一的数据资料提取表,随机选择10篇纳入文献进行数据提取以完善和修订提取表。资料提取表基于 Excel 表格建立,主要提取信息包括①文章基本信息。文章标题,第一作者,发表年份,期刊名称,研究地,课题资助情况等。②研究基本信息。研究类型,诊断标准,纳入标准,研究对象基本信息等。③干预措施。对照组与试验组的样本量,干预措施,疗程等。④结局指标。疗效指标,不良事件发生情况等。

1.2.5 数据分析与展示 采用统计描述的方法对数据进行定性总结,运用统计图表与频数、率及构成比对研究结果进行描述性分析。其中药品的基本信息、文献发表情况、临床研究类型等数据描述采用表格,趋势描述采用折线图,数据分布描述采用柱状图、气泡图等。

2 结果

2.1 纳入药品信息

2.1.1 药品遴选来源 本研究最终纳入口服中成药36种,在“四大目录”及“诊疗方案”中出现频率排名前十的药品分别为连花清瘟制剂、清开灵制剂、疏风解毒胶囊、九味羌活制剂、银黄制剂、银翘解毒制剂、正柴胡饮制剂、感冒清热制剂、金花清感制剂、清热解毒制剂。各中成药来源目录详见表1。

表1 36种口服中成药药品来源
Table 1 Sources of 36 oral Chinese patent medicines

药品名称	药品来源	药品名称	药品来源
板蓝大青制剂	1	连花清瘟制剂	1,2,3,5
催汤丸	1	羚羊感冒制剂	1
芙蓉抗流感制剂	4	扑感片	4
复方大青叶制剂	1,4	清开灵制剂	1,2,3,5
复方银花解毒制剂	2	清热解毒制剂	1,2,3
感冒解毒灵制剂	4	清热消炎宁制剂	4
感冒康胶囊	4	热毒平颗粒	4
感冒清热制剂	2,3,5	十二味翼首散	1
感冒炎咳灵制剂	4	石岐外感制剂	4
感冒止咳冲剂	4	疏风解毒胶囊	1,2,3,5
金花清感颗粒	2,3,5	四季抗病毒制剂	3
金莲清热制剂	1,3	速感宁胶囊	4
荆防败毒丸	4	速克感冒制剂	4
精制银翘解毒制剂	4	维C银翘制剂	1,3
九味羌活制剂	1,2,3,5	五味麝香丸	1
抗病毒制剂	1,3	银黄制剂	1,2,3,4
抗感解毒制剂	4	银翘解毒制剂	1,2,3,4
苦甘颗粒	1	正柴胡饮制剂	1,2,3,4

注:1.2020年版《中华人民共和国药典》;2.《中国基本药物目录2018版》;3.《2020年版国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》;4.《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》;5.《流行性感冒诊疗方案(2020年版)》

2.1.2 功效主治 药品说明书对36种药品的中医功效均进行了标注,清热解毒出现频率占有所有药品功效之首,其次为清热解表、疏风清热、清热散风。除诊疗方案推荐的感冒清热制剂、九味羌活制剂、清开灵制剂、疏风解毒制剂、银黄制剂在说明书中未提及“流感”及其相关西医病名外,其余31种药品均明确标注适用于“流感”的治疗;17种药品采用西医病名结合中医证候的方式对适应证加以说明。此外12种药品可用于其他疾病的治疗,包括腮腺炎、急性支气管炎、乙型脑炎、风湿性关节炎、痢疾、疔疖肿痛等,详见增强出版内容。

2.1.3 药物组成 本研究纳入的所有药品药用成分以中药或藏药材为主,其中30种药品为纯中药制剂。银翘解毒制剂、精制银翘解毒制剂、扑感片、速感宁胶囊、维C银翘制剂、速克感冒胶囊这6种药品添加了对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸及马来酸氯苯那敏这类具有解热镇痛或抗过敏作用的西药成分。36个中成药处方共含有115味中药或藏药,共计283味次。按用药频次高低排序,前10味药物依次

为金银花、连翘、甘草、板蓝根、薄荷、桔梗、荆芥、苦杏仁、黄芩、柴胡。具体药物组成见增强出版内容。
2.1.4 药物禁忌与不良反应 仅6种(16.67%)药品在说明书中对药品禁忌证及药物不良反应进行了全面标注;15种(41.67%)药品仅对禁忌证或不良反应其中一项进行了标注,其中8种(22.22%)仅标注禁忌证,7种(19.44%)仅标注不良反应;15种(41.67%)药品对禁忌证及不良反应均标注为尚不明确。
2.1.5 药品价格信息 经过在两家北京地区三甲医院门诊系统及各网络平台对各药品价格进行查询后发现,催汤丸、荆防败毒丸及感冒解毒灵相关制剂在多个途径均未能查询到药品价格信息。除感冒清热制剂、金花清感颗粒、金莲清热制剂、连花清瘟制剂、清开灵制剂、疏风解毒胶囊、银黄制剂外,其余29种药品均未能在医院内获得药品价格信息。同时研究人员发现,不同厂家生产的相同药品虽然标明成分一致,但价格较为悬殊,且同一品牌的不同制剂间单价也存在较大差异,难以进行相互比较,药品价格来源详见表2。

表2 药品价格来源
Table 2 Sources of 36 oral Chinese patent medicines' price

药品名称	价格来源	药品名称	价格来源
板蓝大青制剂	3	连花清瘟制剂	1,2,3
催汤丸	-	羚羊感冒制剂	2,3
芙蓉抗流感制剂	3	扑感片	2,3
复方大青叶制剂	2,3	清开灵制剂	1,2,3
复方银花解毒制剂	3	清热解毒制剂	2,3
感冒解毒灵制剂	-	清热消炎宁制剂	2,3
感冒康胶囊	2,3	热毒平颗粒	3
感冒清热制剂	1,2,3	十二味翼首散	2
感冒炎咳灵制剂	3	石岐外感制剂	2
感冒止咳冲剂	3	疏风解毒胶囊	1,2,3
金花清感颗粒	1,2	四季抗病毒制剂	2,3
金莲清热制剂	1,2,3	速感宁胶囊	2,3
荆防败毒丸	-	速克感冒制剂	3
精制银翘解毒制剂	2,3	维C银翘制剂	2,3
九味羌活制剂	2,3	五味麝香丸	2,3
抗病毒制剂	2,3	银黄制剂	1,2,3
抗感解毒制剂	3	银翘解毒制剂	2,3
苦甘颗粒	3	正柴胡饮制剂	2,3

注:1.三甲医院内门诊系统;2.电商平台;3.药智网;-:未能获取价格信息

2.2 纳入文献信息 初步检索中、英文数据库得到相关文献2410篇,最终纳入中文文献86篇,英文

文献1篇。包括83篇临床研究,其中双臂研究76篇,三臂研究7篇;2篇系统综述,2篇Meta分析。见图1。

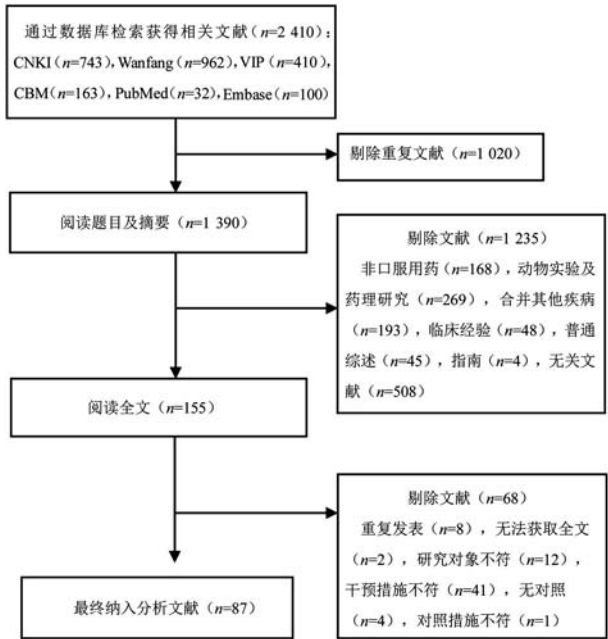


图1 文献筛选流程
Fig. 1 Article screening process

2.2.1 发表时间趋势 所有纳入文献均发表于2007年至2021年,2007年至2017年文献发表量并无较大差异,2017年至今文献发表量较前显著增加,总体呈快速上升趋势,具体情况见图2。

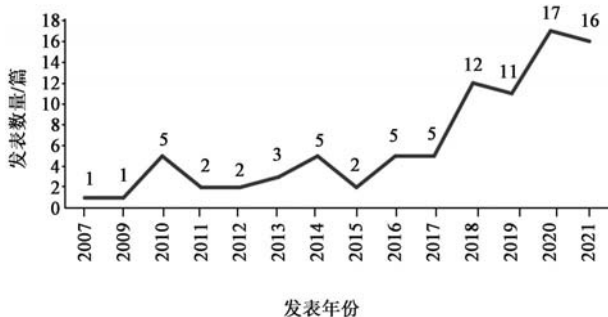


图2 年度发表趋势
Fig. 2 Literature publication trend graph

2.2.2 发表地区分布 纳入文献显示所有研究主要研究地点均在中国,其中86项研究标注了具体研究地区及单位。统计后发现,全国已有25个省市开展了关于中成药治疗流感的相关研究,研究发表量排名前三的地区分别为山东省、北京市、广东省,三地研究发表数量(22项)占研究总数的25.29%,发表地区分布情况详见图3。

2.2.3 药品文献占比 36种中成药仅检索到10种

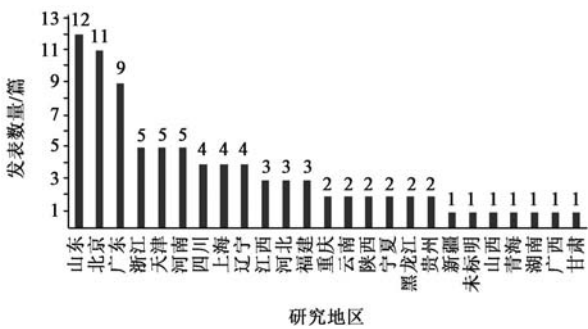


图3 研究地区分布
Fig. 3 Research areas distribution

药品有符合纳入标准的相关文献,共计87篇,其中以连花清瘟制剂的相关研究居多,共计63篇,所发表文献核心期刊文章共23篇。各药品文献发表总量所占比例差异较大,但不同药品间核心期刊文章数量差异相对较小,详见表3。

表3 10种中成药发表的文献构成占比
Table 3 Percentage of publications published on 10 oral Chinese patent medicines

药品名称	文献数量/篇 (%)	核心期刊数量/篇 (%)
连花清瘟制剂	63(72.41)	9(39.13)
疏风解毒制剂	9(10.34)	2(8.70)
四季抗病毒制剂	4(4.60)	4(17.39)
清开灵制剂	3(3.45)	1(4.35)
金花清感制剂	2(2.30)	2(8.70)
金莲清热制剂	2(2.30)	1(4.35)
复方银花解毒制剂	1(1.15)	1(4.35)
抗病毒制剂	1(1.15)	1(4.35)
速感宁制剂	1(1.15)	1(4.35)
银翘解毒制剂	1(1.15)	1(4.35)

2.2.4 研究类型 纳入的87项研究包括随机对照试验67项;非随机对照试验14项;回顾性研究2项;系统综述2项;Meta分析2项,见表4。

2.2.5 纳入研究课题资助情况 87项研究中有13项研究(14.94%)受到了拨款资助,包括临床研究10项,系统综述2项,Meta分析1项,分别围绕连花清瘟制剂、金花清感制剂、疏风解毒制剂、速感宁胶囊、金莲清热制剂这5种药品开展。其中4项为国家级资助,8项为省部级资助,1项为市/区级资助。各研究具体获资助情况见表5。

2.2.6 样本量 纳入的87项研究中,依照研究类型分类统计样本量。系统综述与Meta分析纳入文献数量由高到低依次为19、12、10、5篇。67项随机对照试验最小样本量30例,最大样本量793例,

表 4 研究类型

Table 4 Types of researches

研究类型	药品名称(文献数量/篇)
随机对照试验	复方银花解毒制剂(1)、抗病毒制剂(1)、金花清感制剂(2)、金莲清热制剂(1)、清开灵制剂(3)、四季抗病毒制剂(4)、疏风解毒制剂(7)、连花清瘟制剂(48)
非随机对照试验	银翘解毒制剂(1)、金莲清热制剂(1)、疏风解毒制剂(2)、连花清瘟制剂(10)
回顾性研究	速感宁制剂(1)、连花清瘟制剂(1)
系统综述	连花清瘟制剂(2)
Meta 分析	连花清瘟制剂(2)

表 5 课题资助来源

Table 5 Sources of project funding

药品名称	国家级	省部级	市区级
连花清瘟制剂	1	5	1
金花清感制剂	2	-	-
疏风解毒制剂	1	1	-
速感宁胶囊	-	1	-
金莲清热制剂	-	1	-

平均 130 例;13 项非随机对照试验最小样本量 40 例,最大样本量 300 例,平均 102 例;3 项回顾性研究最小样本量 50 例,最大样本量 132 例,平均 93 例。42.92% 的临床研究样本量介于 15~100 例,而样本量多于 200 例的大样本临床研究仅占 10.12%。

2.2.7 干预措施 83 项临床研究的干预措施共计 11 种,其中最常用(50.60%)的干预措施为中成药 VS 西药,最常用于对照的西药为奥司他韦,其次为利巴韦林,见表 6。

2.2.8 疗程 研究结果显示,71 项临床研究对研究疗程进行了报告,其中 9 项未报告具体时长。报告了具体疗程的 62 项研究中疗程最短者 3 d,最长者 10 d,其中 35 项研究限定疗程为 5 d,21 项限定为

表 6 干预措施

Table 6 Intervention measures of research

干预措施类型	频数/次	频率/%
中成药 VS 西药	42	50.60
中成药+西药 VS 西药	28	33.73
中成药 VS 常规	2	2.41
中成药 VS 中成药模拟剂 VS 中成药+中成药模拟剂	2	2.41
中成药 VS 西药 VS 西药	2	2.41
中成药 VS 西药 VS 中成药+西药	2	2.41
中成药 VS 西药模拟剂	1	1.20
中成药+西药 VS 常规	1	1.20
中成药+常规 VS 常规	1	1.20
中成药+西药模拟剂 VS 西药+中成药模拟剂	1	1.20
中成药 VS 常规 VS 西药	1	1.20

7 d,6 项限定为 3 d,其余 3 项研究疗程分别限定为 4、6、10 d。

2.2.9 结局指标 纳入研究所选用的结局指标按频次正序排列依次为①复合有效率;②退热效果;③症状改善情况;④安全性指标;⑤病毒学检查;⑥血清炎性因子;⑦中医证候积分。结局指标分布情况见图 4。

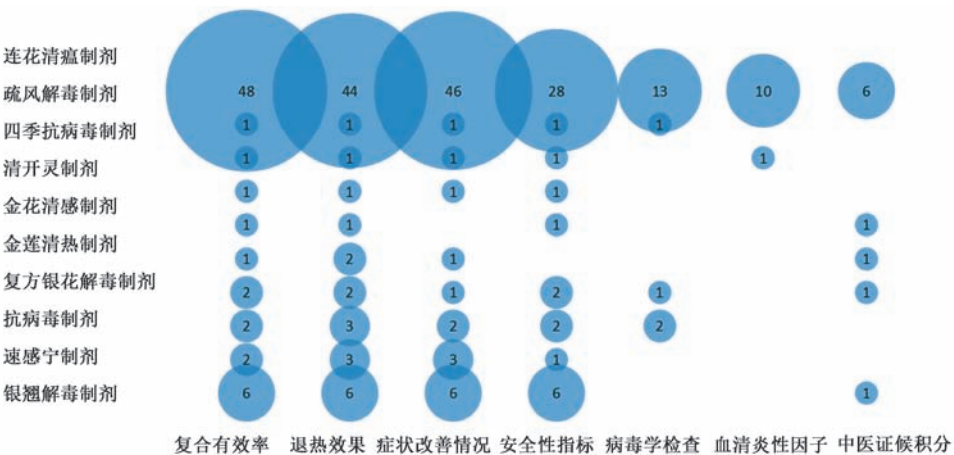


图 4 结局指标分布

Fig. 4 Evidence distribution of outcome indicators

3 讨论

近年来伴随着科技的发展,越来越多的单方或复方被开发为中成药投入市场并用于流感的治疗。本研究分析了口服中成药治疗流感的相关药品信息及临床研究证据现状,发现目前仍存在一定问题。

目前可用于流感治疗的中成药品种繁多,然而在研究人员进行调查的两家三甲医院内仅有7种药品可供使用,甚至最新版“诊疗方案”推荐的九味羌活制剂、银翘解毒制剂、正柴胡饮制剂均处于药房无法供应状态。这种现象导致患者及临床医生可选药物范围大大缩小,对于中成药的认知逐渐固化。药品的采购受多重因素影响,由于目前缺少同类药品或不同厂家同种药品间疗效比较的有效证据,部分中成药作为同类竞品,组方规律相同,药物组成相近,主治功效一致,少有鲜明的自身特色,药品质量好坏难以判断,药品价格则成为了重要的参考依据。优质药品可能因定价过高逐渐失去市场,而过低的药品利润也会导致研发经费不足,难以进行后续临床研究,形成恶性循环。因此,开展中成药同类竞品间的对比研究具有一定必要性。同时,相关部门也需适当放宽对于中成药价格的限制,对药品的研发与推广予以扶持,让更多优质中成药投入市场,服务于群众^[17-19]。药品目录的更新也应着重参考临床专家意见,让目录与临床实际更加贴合,起到充分指导药品院内采购及临床规范化使用的效果^[20-21]。

中成药作为中医经典理论与科技创新手段相结合的产物,不仅仅服务于中医,更是被许多西医青睐^[22]。由于缺少对中医知识的系统学习,大部分西医医生需要以药品说明书为依据开具中成药处方。功效主治作为临床医生合理用药的主要依据,是说明书中最需要准确体现的重要信息,但中成药作用靶点广泛,涉及多个领域疾病的治疗,加之部分中成药研发年代久远,并未开展过相关临床试验便已投入市场,对于药品特征及疗效的特异性认识不清,从而导致中成药说明书中混杂使用中西医术语,无法准确描述适应病证^[23]。同时,绝大多数药品说明虽然写明用法用量,但该用量仅针对于成人,对于儿童的用药剂量模糊不清,同时对疗程的标注过于笼统,这既影响临床医生处方的开具,也影响患者服药依从性及安全性^[24-25]。中成药虽来源于天然草本,但不代表完全无毒无害^[26]。36种药品中有22种缺乏对禁忌人群如孕妇、肝肾功能不全

等患者的用药说明,22种显示不良反应尚不明确。说明书标注的禁忌人群模糊,毒害作用不明,易导致用药不良事件的发生,对患者健康造成进一步的损害^[27]。如果药品说明书无法依据临床实际对药品信息进行准确描述,那么就无法承担指导临床使用之重担,从而造成药品滥用,势必会影响药品价值的体现^[28]。因此在制定中成药说明书的过程中,应将药品主治病证细化,突出药品自身特色功效,同时通过临床试验规定标准化疗程并确定特殊人群用药注意事项,补充中成药不良反应相关数据,以充分发挥中成药临床作用,提升临床竞争力^[29]。

高质量的临床研究是获得中成药临床价值的直接证据,高质量的系统综述则是临床指南制定的基础^[30]。通过对36种药品进行全面文献检索后发现,我国大部分地区都已开展相关研究,文献发表数量在近4年显著增加,但研究方向大多为药品制作工艺、成分检验、作用机制等,临床研究仅373篇,约占文献总数的15.48%。纳入药品中有13种(36.11%)甚至未能检索到与流感相关的临床研究报告。研究者在对文献进行筛选时发现,大量临床研究以中成药为对照用药,与本研究纳入标准不符,故归为无关文献;部分研究对于上呼吸道感染、病毒性感冒、流感三者的概念混杂不分,造成诊断及纳排标准不定,研究对象病种不一,故对此类文献予以剔除。经过两轮筛选后,最终仅纳入10种药品的临床研究报告87篇。多数研究样本量偏小,67项随机对照试验仅29项对随机方法加以描述说明,且普遍未实施盲法,结局指标选择不一,评价标准各不相同,可产生多种偏倚^[31]。儿童、妊娠期妇女、老年人及慢性呼吸系统疾病患者均属于流感高危人群,一旦感染,更易发展为重症^[1]。但通过对现有研究的研究对象进行分析后发现,绝大多数临床研究将妊娠期妇女及合并其他呼吸系统疾病患者予以排除,同时也未发现针对老年患者的相关研究。中成药治疗流感高危人群的临床疗效证据尚存在一定空白,有必要在未来进行深入的专门研究。

不同药品间研究数量差异显著,纳入文献中有72.41%以连花清瘟制剂为主题,但研究质量普遍不高,核心期刊文献占比较小。连花清瘟制剂作为治疗呼吸系统传染性疾病的代表性中成药,已被多项药效学研究证明具有广谱抗病毒,抑菌抗炎等功效^[32-33]。与此同时,已有充分证据表明连花清瘟制剂用于新型冠状病毒肺炎^[34]、流感^[35]、肺部感染^[36]等多种呼吸系统传染性疾病的治疗效果显著。

研究热点的集中使连花清瘟制剂较其他药品而言有效性及安全性证据更加充分,也导致部分研究仅为热点而来,试验设计缺乏合理性,结果缺乏真实性,部分文献甚至存在重复发表或抄袭嫌疑,对证据质量评价造成较大负面影响^[37]。

现有研究对于中医特色及优势突出也并不明显。在研究纳排标准的设计上,仅7项研究规定了入组患者中医证候类型,药物对具体证候的治疗效果并不清晰;同时,大部分研究将证候限定为“热证类”,忽略了临床上证属“风寒”“寒湿”的患者人群^[38]。在结局指标的选择上,现有研究更倾向于观察退热效果、症状改善情况、复合有效率等,对于中医证候改善情况少有提及,中医特色指标严重缺乏。目前,中成药治疗流感缺乏多中心、大样本、双盲随机对照研究以提升循证依据的可靠性,临床研究设计与结果报道均需要进一步规范统一^[39]。此外,在纳入对象的选择方面,由于目前中西医病名尚难以准确对应,中医诊断标准存在一定分歧,应将西医之“病”与中医之“证”有机结合,注重针对中医证候予以纳排,干预用药的选择上也应对证选取,同时在试验过程中关注中医相关证候的改善情况,突出中医辨证论治特色及优势所在^[40]。

4 不足与展望

本研究选用概况性综述方法首次对《流行性感冒诊疗方案(2020年版)》《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》及2020年版《中华人民共和国药典》《中国基本药物目录2018版》《2020年版国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》四大权威药品目录所推荐及收录的36种口服中成药临床研究证据现状进行系统梳理,以图表、文字相结合的方式将研究结果予以展示,并为后续临床研究提出一定建议。本研究仅对“四大目录”及“诊疗方案”收录的部分具有代表性的口服中成药进行归纳分析,在检索文献过程中未对临床试验注册平台或其他途径进行检索,同时限定了纳入研究的干预与对照措施,纳入文献数量偏少,且由于研究类型多样未进行文献质量评价,研究结果可能存在一定偏倚,尚无法完整反映口服中成药治疗流感的临床真实水平。未来将进一步扩大研究范围,并通过问卷形式进一步收集临床专家意见,力求完善研究结果。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. 传染病信息, 2020, 33(5):385-390.
- [2] 李文娟,王大燕. 我国流感疾病负担相关研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(10):928-933.
- [3] 王大燕,舒跃龙. 流感大流行的历史及思考[J]. 中国科学:生命科学, 2018, 48(12):1247-1251.
- [4] GAO G F. From “A” IV to “Z” IKV: Attacks from emerging and re-emerging pathogens[J]. Cell, 2018, 172(6):1157-1159.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会,中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2):85-90.
- [6] 陈闻天,黄鹤,于汉杰,等. 甲型流感病毒基因组的进化与变异[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5):411-420.
- [7] 卓志海. 中成药制剂在精神专科门诊应用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(16):156-158.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 甲型H1N1流感诊疗方案(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(2):81-84.
- [9] 国家卫生和计划生育委员会. 人感染H7N9禽流感诊疗方案(2017年第1版)[J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(1):1-4.
- [10] 任远. 我国首批中成药治疗优势病种临床应用指南发布[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(1):192.
- [11] 宋卓,王志飞,吴煜,等. 基于临床价值的经典名方类中成药上市后评价的思考[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8):1988-1993.
- [12] 张莉,张俊华,郑文科,等. 上市后中成药个性识别方法的探索[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5):1316-1320.
- [13] 张晓雨,李敏,邱瑞瑾,等. 系统评价方法在中成药上市后研究评价中的应用误区及反思[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(8):996-999.
- [14] 李幼平,刘雪梅. 系统评价的起源、发展和作用[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(1):2-6.
- [15] LEVAC D, COLQUHOUN H, O'BRIEN K K, et al. Scoping studies: advancing the methodology [J]. Implement Sci, 2010, 5:69.
- [16] 卞薇,陈慧,宋国敏,等. 概况性评价简介[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4):488-493.
- [17] 刘艳,吁海超,章军,等. 以质量为核心的优质中成药评价标准研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21):4356-4360.
- [18] 张晓雨,刘硕,孙杨,等. 从“三药三方”谈中药新药审评理念、研发思路及策略[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(16):1818-1821.
- [19] 刘燕玲. 中药定价的关键——符合自身特点和市场

- 规律[J]. 中国现代中药, 2010, 12(8): 3-4.
- [20] 张洪成, 徐凯, 王人颢. 医保限制性药品的使用与管理策略探讨[J]. 江苏卫生事业管理, 2021, 32(8): 1059-1061.
- [21] 唐佳骥, 张彤彦. 我国药品目录调整特点及对医院医保管理的影响研究[J]. 中国医院, 2021, 25(6): 20-23.
- [22] 张泰, 陈灿辉, 王广燕. 从西医医师视角看中成药合理应用的主要问题[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1750-1753.
- [23] 王志飞, 谢雁鸣. 中药上市后“三维四阶”临床定位技术的构想与实践[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 1967-1972.
- [24] 袁海胜, 由子清, 陈乙漫, 等. 不同年龄段人群中成药安全用药情况调查分析[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(10): 1463-1465.
- [25] 司东丽. 基于药品说明书的儿童用中成药安全问题研究[D]. 开封: 河南大学, 2019.
- [26] 刘静, 王翀, 冯磊, 等. 基于国家药品抽验工作的中成药质量和安全问题分析[J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 279-283.
- [27] 郑蕊, 钟长鸣, 关曼柯, 等. 中药独家品种说明书安全性信息的评价研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2578-2581.
- [28] 王蓓, 李金鑫, 温建民. 综合医院西医医师使用中成药情况调查分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 120-125.
- [29] 侯鸿军, 王莉, 李兴民, 等. 我国中成药说明书现状、存在问题及对策建议[J]. 中国食品药品监管, 2020(2): 32-39.
- [30] 杨衍涛, 郑明福, 王健健, 等. 中医药临床实践指南和专家共识引用系统评价/Meta分析现况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(1): 83-89.
- [31] 李珍萱, 赵国桢, 郭玉红, 等. 中药治疗流行性感冒临床试验方案设计关键环节的思考与实践[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1706-1710.
- [32] 窦国义, 李红梅. 连花清瘟方抗病毒作用的临床应用进展[J]. 天津药学, 2020, 32(4): 53-57.
- [33] 尹玉洁, 常丽萍. 中药连花清瘟胶囊/颗粒在呼吸系统疾病中的药理研究及临床应用进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(10): 1174-1180.
- [34] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.
- [35] 刘更新, 张艳霞, 杨继清, 等. 连花清瘟胶囊治疗甲型H1N1流感随机对照临床研究[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(1): 14-16.
- [36] 徐清, 张念, 袁文胜, 等. 连花清瘟胶囊治疗社区获得性肺炎疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(8): 1299-1300.
- [37] 卢芬萍, 呼兴华, 高原, 等. 连花清瘟治疗流行性感冒临床疗效的Meta分析[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4986-4995.
- [38] 景晓丹. 流感(时行感冒)发病关键病机的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [39] 生晓迪, 陈哲, 季昭臣, 等. 中成药治疗流行性感冒的临床研究及评价[J/OL]. 中国中药杂志: 1-7[2021-10-30]. doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20210907.501.
- [40] 张军, 马静, 李学林. 试论中成药的辨证与辨病[J]. 中国药房, 2011, 22(39): 3649-3650.

[责任编辑 王鑫]