

本文引用:雷翔,袁利超,王勇,徐志伟,许东风,武蕾,黄燕,梁丹,翟付明,张洪春.感冒灵颗粒治疗普通感冒有效性和安全性的前瞻性真实世界研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022,42(10): 1767-1771.

感冒灵颗粒治疗普通感冒有效性和安全性的 前瞻性真实世界研究

雷翔¹,袁利超²,王勇³,徐志伟⁴,许东风⁵,武蕾⁶,黄燕⁷,梁丹⁸,翟付明³,张洪春^{2*}

(1.北京岐黄科技有限公司,北京 100055;2.中日友好医院,北京 100029;3.华润三九医药股份有限公司,广东 深圳 518110;
4.河南省人民医院,河南 郑州 450003;5.南阳医学高等专科学校第一附属医院,河南 南阳 473007;6.河北省中医院,河北
石家庄 050013;7.内蒙古自治区中医医院,内蒙古自治区,呼和浩特 010021;8.保定市第一中医院,河北 保定 071066)

〔摘要〕 **目的** 评价广泛人群中 999 感冒灵颗粒治疗普通感冒的有效性和安全性,为临床合理用药提供真实世界证据。**方法** 本研究采用多中心、前瞻性、大样本、医院集中监测方法,在全国 31 家医疗机构中开展研究,共入组患者 8007 例,其中有效性和安全性数据完整的单用其他抗感冒药的患者 1007 例,设为对照组,通过倾向性评分,在单用感冒灵颗粒的患者中配对 1007 例,设为试验组;比较两组患者一般信息、用药信息、感冒临床症状信息及不良事件信息。**结果** 治疗后第 2 天,试验组发热、鼻塞、咳嗽症状消失率均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后第 3 天,试验组流涕、鼻塞症状消失率均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后第 2 天和第 3 天,试验组临床症状总评分较基线变化值、总有效率均明显高于对照组($P<0.05$)。试验组 9 例患者发生相关不良事件 10 例次,发生率 0.13%,不良事件特征为嗜睡、头晕、消化不良、恶心、反酸、困乏和眼睛酸痛等。**结论** 中西药复方制剂 999 感冒灵颗粒用于普通感冒疗效确切,在流涕、鼻塞、发热和咳嗽等症状改善方面具有临床优势,没有发现新的或严重的不良反应,临床应用值得推广。

〔关键词〕 普通感冒;感冒灵颗粒;有效性;安全性;真实世界研究;医院集中监测;倾向性匹配法;中西药复方

〔中图分类号〕 R259

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.029

Prospective real-world study of the efficacy and safety of Ganmaoling Granules in treating common cold

LEI Xiang¹, YUAN Lichao², WANG Yong³, XU Zhiwei⁴, XU Dongfeng⁵, WU Lei⁶, HUANG Yan⁷,
LIANG Dan⁸, ZHAI Fuming³, ZHANG Hongchun^{2*}

(1. Beijing Qi-Huang Technology Co. Ltd., Beijing 100055, China; 2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;
3. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co. Ltd., Shenzhen, Guangdong 518110, China; 4. Henan Provincial
People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China; 5. The First Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang, Henan
473007, China; 6. Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050013, China; 7. Inner Mongolia
Autonomous Regional Hospital of Chinese Medicine, Hohhot Inner Mongolia Autonomous Region, 010021, China; 8. The First
Hospital of Chinese Medicine in Baoding, Baoding, Hebei 071066, China)

〔Abstract〕 Objective To evaluate the efficacy and safety of 999 Ganmaoling Granules in the treatment of common cold in a wide range of population, and to provide real-world evidence for rational clinical drug use. **Methods** We adopted the multi-center,

〔收稿日期〕 2022-08-29

〔基金项目〕 华润三九医药股份有限公司资助课题(2019110050000552)。

〔第一作者〕 雷翔,男,硕士,研究方向:中医药循证医学研究。

〔通信作者〕 *张洪春,男,博士,主任医师, E-mail: 13701226664@139.com。

prospective, large-sample and hospital centralized monitoring method in the study. A total of 8007 patients were included from 31 hospitals. Among them, 1007 patients who took other anti cold drugs with complete efficacy and safety data were set as the control group. Another 1007 patients who only used Ganmaoling Granules were paired as the experimental group by propensity score matching. We compared the general information, medication information, clinical symptom information of cold and adverse event information of two groups. **Results** On the second day after treatment, the disappearance rate of fever, nasal obstruction and cough symptoms in experimental group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). On the third day after treatment, the disappearance rate of runny nose and nasal obstruction in experimental group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). On the second and third days after treatment, the total score of clinical symptoms in experimental group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). In the experimental group, there were 9 cases and 10 times of related adverse events, with an incidence rate of 0.13%. The adverse events were characterized by somnolence, dizziness, dyspepsia, nausea, acid regurgitation, fatigue and eye soreness. **Conclusion** The compound preparations of Chinese and western medicine, 999 Ganmaoling Granules, has a definite effect on common cold. It has clinical advantages in improving symptoms such as runny nose, nasal obstruction, fever and cough. No new or serious adverse reactions has been found. The clinical application of 999 Ganmaoling Granules is worth popularizing.

〔**Keywords**〕 common cold; Ganmaoling Granules; efficacy; safety; real-world study; hospital-based intensive monitoring; propensity score matching; compound Chinese-western medicine

2 普通感冒是最常见的急性呼吸道感染性疾病,具有季节性,通常在季节交替时期多发,无并发症者一般 5~7 d 后即可痊愈。虽然感冒多具有自限性,但因上呼吸道和全身症状引起不适,患者的工作和生活状态还是会受到负面影响。已上市的治疗感冒的药物种类繁多,包括中成药、化学药复方制剂和中西医结合复方制剂等,有文献报道,仅用于“上呼吸道感染”和“感冒”的中成药有 455 种之多^[1]。虽然治疗感冒的药物品种较多,但鲜有品种开展大样本临床研究评价其在广泛人群中的有效性和安全性,以及不同药物之间的作用特点。近年关于中西药复方制剂的不良反应报道日益增多,对于中医药复方制剂的再评价也是医药领域关心的问题之一^[2-4]。

华润三九医药股份有限公司生产的 999 感冒灵颗粒(国药准字:Z44021940)是由三叉苦、金盏银盘、野菊花、岗梅、咖啡因、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、薄荷油组成的中西药复方制剂,功能主治是解热镇痛。用于感冒引起的头痛、发热、鼻塞、流涕、咽痛。本研究通过真实世界研究,评估感冒灵颗粒在广泛人群中治疗普通感冒的有效性和安全性,了解感冒灵颗粒在临床中实际使用情况,包括疗程、用法用量和联合用药等,与其他抗感冒药比较,分析感冒灵颗粒的作用特点,为促进临床合理用药、药物综合评价等提供决策依据。

3 1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用前瞻性、多中心、医院集中监测的设计方法,通过中国注册临床试验伦理审查委员会审查(伦理审查文号:CHIECRCT20190266),并在中国临床试验注册平台进行注册(注册号:ChiCTR2000029753)。研究设计参照《中成药上市后安全性医院集中监测技术规范》《基于真实世界数据评价治疗结局的观察性研究设计技术规范》和《患者登记研究的策划与患者登记数据库构建:基于观察性设计的真实世界研究》等指导原则或专家共识^[5-7]。

1.2 研究对象

1.2.1 病例来源 考虑医院类型、医院级别和地域分布等,在保定市第一中医院、南阳医学高等专科学校第一附属医院、河北省中医院、内蒙古自治区中医医院、河南省人民医院、中铁三局集团中心医院、滦平县医院等 31 家研究中心开展临床试验,研究起止时间为 2020 年 4 月 9 日至 2021 年 2 月 7 日。本研究入组患者共 8007 人,其中单用感冒灵颗粒的患者 6987 人,年龄 17~99(40.92±14.48)岁,其中男性患者 3074 例(44.00%);单用其他抗感冒药的患者 1020 人,年龄 18~96(42.34±15.08)岁,其中男性患者 481 例(47.16%)。单用其他抗感冒药的 1020 例患者中,

有 1007 例获得服药后的有效性和安全性数据, 设为对照组。因此, 在单用感冒灵颗粒的患者中, 匹配 1007 例, 设为试验组。

1.2.2 诊断标准 参照中华医学会、中华医学会儿科医学分会、中华医学会儿科呼吸病学分会感染学组等发布的《急性上呼吸道感染基层诊疗指南》^[9]制定。以鼻咽部卡他症状为主要临床表现, 起病较急, 发病同时或数小时后可有喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕等症状。初期也可有咽部不适或咽干、咽痒或烧灼感。2~3 d 后鼻涕变为稠涕, 常伴咽痛、流泪、味觉减退、呼吸不畅、声嘶等。一般无发热及全身症状, 或仅有低热、不适、轻度畏寒、四肢酸痛和头痛及食欲不振等全身症状。体检可见鼻腔黏膜充血、水肿、有分泌物, 咽部轻度充血。无并发症的普通感冒一般 5~7 d 可痊愈。

1.2.3 纳入标准 (1) 临床诊断为普通感冒; (2) 年龄 ≥ 18 周岁; (3) 本次处方含感冒灵颗粒或其他抗感冒复方制剂(不含中药制剂); (4) 自愿参加本研究, 并签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 (1) 不能配合完成信息收集; (2) 研究者认为不适合参加本研究; (3) 使用抗感冒中药制剂。

1.3 干预措施

本研究方案不对患者治疗感冒的方案进行规定, 患者接受的治疗措施由临床医生和(或)患者决定, 当治疗方案符合本研究的纳入标准时, 患者纳入研究人群, 服用的 999 感冒灵颗粒由华润三九医药股份有限公司生产。本研究试验组患者最少服用 1 袋感冒灵颗粒, 最多服用 30 袋, 服用药量为 (8.10 ± 2.18) 袋; 用药时间为 (3.16 ± 0.73) d。对照组患者服用感冒药主要包括复方氨酚烷胺胶囊 682 人, 氨咖黄敏胶囊 123 人, 复方氨酚烷胺片 198 人等, 服药 (6.28 ± 2.00) d。

1.4 数据收集及评价方法

1.4.1 信息收集方法 本研究采用电子数据采集系统(electronic data capture system, EDC)和电子化患者报告结局(electronic patient-reported outcome, e-PRO)系统进行数据收集和管理。患者在医院就诊产生的诊疗数据(处方、实验室检查等)由研究人员录入 EDC 系统, 患者在院外产生的数据(使用药物、不

良事件等)由患者填写 ePRO。患者入组后观察至感冒痊愈或用药结束。

1.4.2 有效性数据与评价标准 患者在入组时评价感冒症状的严重程度, 在入组后每天晚上(18:00 到 22:00 之间)对过去 1 d 内发热、头痛、咽痛、四肢酸痛、鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽等感冒症状进行评价。各项症状根据严重程度评价为 0、1、2、3 分, 评分越高症状越严重, 评分为 0 分则症状消失。比较两组治疗后总体临床疗效和单项症状评分变化情况。总体临床疗效: 比较治疗后每天症状总评分与初诊首次症状总评分的变化。根据总评分的变化情况, 将临床疗效分为: 临床控制, 总评分下降 $\geq 95\%$; 显效, 总评分下降 $\geq 70\%$; 有效, 总评分下降 $\geq 30\%$; 无效, 总评分下降 $< 30\%$, 或症状反而加重。总评分下降 $(\%) = (\text{治疗前总评分} - \text{治疗后总评分}) / \text{治疗前总评分} \times 100\%$ 。以临床控制数加显效数计算总有效率, 总有效率 $= (\text{临床控制例数} + \text{显效例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ ^[9]。

1.4.3 安全性数据 收集研究期间所有不良事件、患者诊疗时完成的实验室检查指标等。

1.5 统计分析

采用 SAS 9.4 统计分析软件进行数据处理。本研究属于前瞻性研究, 统计分析以描述为主。对于连续型变量, 将列出例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值。对于分类变量, 将以频数表的形式(频数和百分数)列出。基线定义为首次用药前的最后一次非缺失观测数据。考虑非随机化的问题, 使用倾向性匹配法(propensity score match, PSM)对服用不同药物的分组进行组间匹配, 以保证服用不同药物的组别之间基线均衡均有可比性。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗后第 2 天和第 3 天, 试验组总有效率均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后第 5 天, 试验组总有效率明显低于对照组($P < 0.05$)。详见表 1。

2.1.1 临床症状总评分 两组患者临床症状总评分基线比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后第 2 天和第 3 天, 试验组临床症状总评分较基线变化值均明显高于对照组($P < 0.05$)。详见表 2。

表 1 两组治疗后各评价时间点临床疗效比较[例(%),n=1007]

| 时间 | 组别 | 总有效 | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 |
|-------|-----|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 第 1 天 | 试验组 | 31(3.08) | 17(1.69) | 14(1.39) | 158(15.69) | 818(81.23) |
| | 对照组 | 18(1.79) | 6(0.60) | 12(1.19) | 168(16.68) | 821(81.53) |
| 第 2 天 | 试验组 | 210(20.85)* | 124(12.31) | 86(8.54) | 484(48.07) | 313(31.08) |
| | 对照组 | 165(16.38) | 66(6.55) | 99(9.83) | 494(49.06) | 348(34.56) |
| 第 3 天 | 试验组 | 776(77.06)* | 648(64.35) | 128(12.71) | 170(16.88) | 61(6.06) |
| | 对照组 | 728(72.29) | 557(55.31) | 171(16.98) | 210(20.86) | 69(6.85) |
| 第 4 天 | 试验组 | 903(89.67) | 824(81.83) | 79(7.84) | 74(7.35) | 30(2.98) |
| | 对照组 | 915(90.86) | 813(80.73) | 102(10.13) | 70(6.95) | 22(2.19) |
| 第 5 天 | 试验组 | 914(90.76)* | 843(83.71) | 71(7.05) | 66(6.56) | 27(2.68) |
| | 对照组 | 969(96.23) | 882(87.59) | 87(8.64) | 30(2.98) | 8(0.79) |

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。总有效例数=临床控制例数+显效例数。

表 2 两组治疗后各时间点临床症状总评分较基线变化值比较($\bar{x}\pm s$,n=1007)

| 组别 | 基线 | 第 1 天 | 第 2 天 | 第 3 天 | 第 4 天 | 第 5 天 |
|-----|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
| 试验组 | 5.09±2.83 | 0.54±1.94 | 2.22±2.37* | 4.28±2.96* | 4.73±2.93 | 4.76±2.92 |
| 对照组 | 5.00±2.50 | 0.51±1.49 | 1.87±2.02 | 4.01±2.47 | 4.68±2.54 | 4.83±2.52 |

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.1.2 单项症状疗效 治疗后第 2 天,试验组发热、鼻塞、咳嗽症状消失率均明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后第 3 天,试验组流涕、鼻塞症状消失率均明显高于对照组($P<0.05$)。详见表 3。

2.2 不良反应分析

试验组 9 例患者发生相关不良事件 10 例次,发生率 0.13%,其中嗜睡、头晕和消化不良分别有 2 例次,恶心、反酸、困乏和眼睛酸痛分别有 1 例次。对照组 3 例患者发生相关不良事件 3 例次,嗜睡、头

晕和困乏各 1 例次。所有不良事件严重程度均较轻,转归为痊愈。

3 讨论

目前,我国已形成中医、西医两大医疗体系并存的状态。中药与西药联用在临床非常普遍,可以达到扬长避短、增强疗效、降低不良反应的目的^[10]。中西药复方制剂是中药和西药联用的一种特殊形式。经过配伍研究并经正式审批的含西药成分中成药,可

表 3 两组治疗后各时间点单项症状消失率比较(% ,n=1007)

| 症状 | 组别 | n | 第 1 天 | 第 2 天 | 第 3 天 | 第 4 天 | 第 5 天 |
|------|-----|-----|-------|--------|--------|--------|--------|
| 发热 | 试验组 | 116 | 41.38 | 93.97* | 98.28 | 100.00 | 100.00 |
| | 对照组 | 105 | 38.10 | 80.95 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| 头痛 | 试验组 | 518 | 18.15 | 54.05 | 92.28 | 96.91 | 97.88 |
| | 对照组 | 507 | 15.58 | 51.08 | 88.95 | 96.45 | 99.21 |
| 关节酸痛 | 试验组 | 416 | 17.31 | 50.24 | 94.95 | 97.84 | 98.08 |
| | 对照组 | 437 | 15.33 | 50.34 | 92.22 | 98.40 | 99.77 |
| 咽痛 | 试验组 | 574 | 12.89 | 35.19 | 83.80 | 93.73 | 94.77 |
| | 对照组 | 584 | 11.30 | 32.53 | 82.53 | 95.38 | 97.60 |
| 流涕 | 试验组 | 774 | 10.85 | 34.88 | 78.94* | 89.66 | 90.57 |
| | 对照组 | 784 | 10.20 | 32.53 | 73.47 | 91.20 | 95.79 |
| 鼻塞 | 试验组 | 626 | 17.41 | 42.33* | 82.27* | 94.41 | 94.89 |
| | 对照组 | 611 | 14.08 | 31.91 | 74.30 | 93.13 | 96.24 |
| 咳嗽 | 试验组 | 363 | 22.59 | 50.96* | 79.89 | 91.18 | 91.74 |
| | 对照组 | 357 | 21.85 | 46.22 | 71.71 | 86.27 | 90.48 |
| 喷嚏 | 试验组 | 534 | 18.54 | 44.94 | 82.96 | 92.32 | 92.51 |
| | 对照组 | 543 | 19.71 | 41.25 | 81.03 | 92.08 | 94.84 |

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

1以方便患者用药,但如果忽略其中所含的西药成分,盲目加大用药剂量或同时服用含有相同或相似成分的西药,可能导致疗效过强而出现不良反应^[1]。感冒灵颗粒作为中西药复方制剂的典型代表,临床应用广泛,但缺乏大样本、前瞻性、安全性和有效性评价数据。除感冒灵颗粒外,其他中西药复方感冒药临床应用较广,苏珊等^[2]调研某部队医院有感冒药17个品种,其中纯中药制剂8种(47.1%);纯西药制剂3种(17.6%);中西药复方制剂6种(35.3%),在308张处方中,单独使用中西药复方制剂达32.8%。

通过对临床症状积分变化、临床总有效率和单项症状评分变化可以看出,感冒灵颗粒与其他抗感冒药复方制剂相比,用药后能够更快改善感冒症状,在咽痛、鼻塞、发热和咳嗽等症状缓解方面均更有优势。治疗后第5天,试验组总有效率明显低于对照组($P<0.05$),可能与试验组用药时间明显短于对照组有关。中国中医科学院中药研究所团队对感冒灵颗粒进行药效学研究发现,感冒灵全方具有明显的抗炎和解热作用,感冒灵化学药组分和中药组分在抗炎和抑制成熟肺炎克雷伯菌细菌生物被膜内活菌量方面显示明显的协同作用^[3]。

有学者从《中华人民共和国药典》(2020年版)中筛选出治疗感冒的中成药204种,合并组方相同的药物后得到处方130首,涉及中药250味,与纯中药复方制剂相比,感冒灵颗粒中含有的三叉苦、金盏银盘、野菊花、岗梅具有特色^[4]。药理研究显示,岗梅提取物具有抗炎、抗病毒等活性^[5],三叉苦有抑菌、抗炎、镇痛等作用^[6],金盏银盘有抗氧化、抗炎、护肝作用^[7],野菊花具有抗炎和免疫调节、抗氧化、抗病原微生物等药理活性^[8],与咖啡因、对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、薄荷油合方,确能起到协同作用增强疗效,通过临床数据和感冒灵颗粒合方药理学研究可获得验证^[3]。在安全性方面,未发现严重不良反应,与其他抗感冒药相比感冒灵颗粒的不良事件发生率没有增高,安全性良好。

综上所述,感冒灵颗粒具有较好的有效性和安

2全性,用于治疗感冒具有一定临床优势。

参考文献

- [1] 安娜,吕佳康,陈佳丽,等.普通感冒中药新药临床研究的思考[J].中国临床药理学杂志,2018,34(14):1732-1734.
- [2] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:关注中西药复方制剂的用药风险[J].中国药物警戒,2016,13(3):188-189.
- [3] 孙小霞,张冰,林志健,等.医保目录中西药复方制剂3350例安全问题分析与思考[J].实用药物与临床,2015,18(10):1263-1268.
- [4] 李霞,徐升兵.中西药复方制剂再评价的有关问题探讨[J].药物评价研究,2017,40(5):577-585.
- [5] 彭晓霞,舒啸尘,谭婧,等.基于真实世界数据评价治疗结局的观察性研究设计技术规范[J].中国循证医学杂志,2019,19(7):779-786.
- [6] 谢雁鸣,廖星,姜俊杰,等.中成药上市后安全性医院集中监测技术规范[J].中国中药杂志,2019,44(14):2896-2901.
- [7] 谭婧,程亮亮,王雯,等.患者登记研究的策划与患者登记数据库构建:基于观察性设计的真实世界研究[J].中国循证医学杂志,2017,17(12):1365-1372.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.急性上呼吸道感染基层诊疗指南:2018年[J].中华全科医师杂志,2019(5):422-426.
- [9] 杨道文,屈毓敏,祝庆华,等.荆防颗粒治疗普通感冒风寒证的随机双盲安慰剂对照试验[J].中国中药杂志,2022,47(10):2819-2824.
- [10] 谢煊芳,陈紫华,吴建文.浅谈中西药联用的优势和存在的问题与对策[J].海峡药学,2020,32(1):178-179.
- [11] 刘钰,欧智明.我国临床中西药联合应用现状调查与问题分析[J].海峡药学,2020,32(8):192-194.
- [12] 苏珊,杨新疆,张洋铭.某部队医院感冒药品种及应用情况分析[J].人民军医,2018,61(7):663-666.
- [13] 徐启华,贺蓉,彭博,等.999感冒灵主要药效学及其作用机制研究[J].中国中药杂志,2016,41(8):1388-1396.
- [14] 范甜,周爽,甘文平,等.中成药治疗感冒的用药规律分析[J].中药新药与临床药理,2021,32(8):1217-1223.
- [15] 梅瑜,周子雄,王继华.南药岗梅的研究进展[J].热带农业科学,2020,40(2):31-38.
- [16] 胡小媛,尹飞飞,张俊清,等.9种传统中药提取成分体外抗人呼吸道合胞病毒作用研究[J/OL].海南医学院学报:1-13[2022-08-28]. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20220705.001.
- [17] 张勇博.金盏银盘化学成分及抗氧化活性研究[D].石家庄:河北医科大学,2020.
- [18] 宋颜君,许利嘉,缪剑华,等.野菊花的研究进展[J].中国现代中药,2020,22(10):1751-1756,1762.

(本文编辑 黎志清)