DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220312

·中药研发·

银翘清热片临床疗效观察

吴圣贤[1]，樊钦华[1]，苏文全[1]，张立山[1]，张伟[2]，方邦江[3]，
周凌[4]，龙友余[5]，张业清[6]，王檀[7]，熊旭东[8]，曲妮妮[9]，
石克华[10]，肖伟[11]*，商洪才[1]*，王永炎[12]*

（1. 北京中医药大学东直门医院，北京 100700；2. 广州中医药大学第一附属医院，广东 广州 510405；
3. 上海中医药大学附属龙华医院，上海 200032；4. 黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨 150040；
5. 天津中医药大学第二附属医院，天津 300150；6. 江苏省中西医结合医院，江苏 南京 210000；
7. 长春中医药大学附属医院，吉林 长春 130000；8. 上海中医药大学附属曙光医院，上海 200012；
9. 辽宁中医药大学附属医院，辽宁 沈阳 110032；10. 上海市中医医院，上海 200071；
11. 江苏康缘药业股份有限公司，江苏 连云港 222001；12. 中国中医科学院，北京 100700）

【摘要】目的 评价银翘清热片治疗外感风热型普通感冒的有效性和安全性。**方法** 采取随机、双盲、安慰剂、平行对照试验方法，将符合标准的受试者随机分为试验组、阳性药对照组和安慰剂对照组。试验药为银翘清热片，阳性对照药为银翘解毒片，安慰剂为银翘清热片模拟药和银翘解毒片模拟药。试验组口服银翘清热片和银翘解毒片模拟药，阳性药对照组口服银翘清热片模拟药和银翘解毒片，安慰剂对照组口服银翘清热片模拟药和银翘解毒片模拟药，疗程3天。评价治疗前后主要症状消失率、单项症状评分、中医证候疗效、体温变化、解热镇痛药使用情况和安全性。**结果** 试验组主要症状消失率为62.12%，为三组中最高（P<0.01）。三组治疗后各单项症状评分均下降（P<0.01），试验组各单项症状评分下降最多，各单项症状消失率最高（P<0.01）。试验组中医证候有效率94.99%，为三组中最高（P<0.01）。三组治疗后体温均下降，试验组退热起效时间为8 h，体温复常时间为20 h，为三组中最快（P<0.01）。试验组解热镇痛药使用率为0.28%，为三组中最低（P<0.01）。三组治疗后未见严重不良事件和不良反应。**结论** 银翘清热片治疗外感风热型感冒具有良好疗效和安全性。

【关键词】银翘清热片；外感风热型；感冒；中药新药；临床试验

中图分类号：R969.4　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965(2022)03-0082-11

Clinical efficacy observation of *yinqiao qingre tablet*

Wu Shengxian[1], Fan Qinhua[1], Su Wenquan[1], Zhang Lishan[1], Zhang Wei[2],
Fang Bangjiang[3], Zhou Ling[4], Long Youyu[5], Zhang Yeqing[6],
Wang Tan[7], Xiong Xudong[8], Qu Nini[9], Shi Kehua[10],
Xiao Wei[11]*, Shang Hongcai[1]*, Wang Yongyan[12]*

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong China;
3. LongHua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;
4. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Hei Longjiang, China;
5. Second Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China;
6. Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu, China;

收稿日期：2022-05-13；**修回日期：**2022-08-24

通讯作者：王永炎（1938-），男，天津人，中国工程院院士，中央文史研究馆馆员，主要从事中医内科学研究。E-mail：wangyongyan1938@126.com
商洪才（1972-），男，天津人，研究员，博士研究生导师，主要从事中医临床评价方法，中医药防治心血管疾病的临床和基础研究。
E-mail：shanghongcai@foxmail.com
肖　伟（1959-），男，山东潍坊人，中国工程院院士，主要从事中药新药的研究与开发。E-mail：kanionlunwen@163.com

7. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130000, Jilin, China;
8. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200012, China;
9. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China;
10. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China;
11. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, Jiangsu, China;
12. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

【**Abstract**】**Objective** To evaluate the efficacy and safety of *yinqiao qingre tablet* in treating common cold with wind-heat type. **Methods** The randomized, double-blind, placebo, parallel control research were applied to this study. The eligible subjects were divided into a experimental group, a positive control group and a placebo control group. The test drug was *yinqiao qingre tablet*, positive control drug was *yinqiao jiedu tablet*, and simulation drugs were *yinqiao qingre simulation tablet* and *yinqiao jiedu simulation tablet*. The experimental group was given *yinqiao qingre tablet* and *yinqiao jiedu simulation tablet*, the positive control group was given *yinqiao qingre simulation tablet* and *yinqiao jiedu tablet*, and the placebo control group was given *yinqiao qingre simulation tablet* and *yinqiao jiedu simulation tablet*. The course of treatment for each group was 3 days. Before and after treatment, the disappearance rate of major symptoms, individual symptom scores, efficacy of TCM syndrome, change of temperature, used of antipyretic analgesics and safety were evaluated. **Results** The disappearance rate of major symptoms was 62.12% in experimental group, was the highest among three groups(P< 0.01). After treatment, individual symptom scores of the three groups all descended(P<0.01). In experimental group, the individual symptom scores decreased the most, and the disappearance rate was the highest(P<0.01). The efficacy rate of TCM syndrome was 94.99%, TCM efficacy rate of experimental group was the highest among three groups(P<0.01). Temperature of three groups all descended. In experimental group, the beginning drop time was 8 hours and the returning normal time was 20 hours, experimental group was was shortest among three groups (P<0.01). The use rate of antipyretic analgesics was 0.28% in experimental group,and was the least among three groups(P<0.01). There were no serious adverse events and reactions in the three groups. **Conclusion** *Yinqiao qingre tablet* has satisfactory effects and safety on common cold with wind-heat type.

【**Keywords**】*Yinqiao qingre tablet;* Wind-heat-evil syndrome; Common cold; New drugs of Chinese medicine; Clinical trial

感冒是所有年龄组中最常见的急性呼吸道疾病，是运用中医药治疗的优势病种，中医药在其防治方面具有独特价值和优势，可以有效缓解感冒症状和缩短持续时间。一些中药，如金银花、连翘等，也被证实有确切的抗病毒能力[1, 2]。随着社会发展和自然环境变迁，现代人的精神情志、饮食起居、体质等已发生了巨大改变，疾病的病机和特性相较古时有诸多不同。感冒作为代表性外感表证，受自然环境、五运六气、四时气候影响明显，中医对提高感冒等呼吸道疾病的临床疗效需要新的理论和诊疗技术支撑。纵观中医历史发展，中医始终秉持“中学为体，西学为用”的原则，实现理论创新的同时，进行现代化研究，这有助于实现中医药的全面发展和国际化传播[3]。2021年，银翘清热片获国家药品监督管理局审批上市，这是自2020年7月1日中国新的中药注册分类实施以来，首个获批上市的1.1类中药新药。在新时代背景下，银翘清热片的研发响应“以临床价值为导向”的药品研发审评要求[4]，不仅注重中医理论的学术创新，更加关注临床价值的评判。银翘清热片是王永炎教授，在温病学派的代表人物、清末名医沈汉卿的《温热经解》中的著名方剂银翘败毒汤基础上加减化裁而来，用于治疗外感风热型普通感冒，具有辛凉解表，清热解毒的功效。此前已进行了银翘清热片Ⅱ期临床试验[5]，本次临床试验为银翘清热片治疗外感风热证普通感冒Ⅲ期临床研究，旨在原Ⅱ期试验基础上，于药品上市前进一步评价银翘清热片治疗外感风热所致的普通感冒的有效性和安全性。

1 临床资料和方法

1.1 病例来源

本研究由江苏康缘药业股份有限公司组织申

办，所有病例于2013年5月–2014年8月收集自北京中医药大学东直门医院、广州中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、天津中医药大学第二附属医院、江苏省中西医结合医院、长春中医药大学附属医院、上海中医药大学附属曙光医院、辽宁中医药大学附属医院、上海市中医医院10家中心。该研究已获分中心所在单位及组长单位北京中医药大学东直门医院伦理委员会批准（NO.ECPJ–BDY–2013–11），药品批准文号：国药准字Z20210003。

1.2 诊断标准

普通感冒诊断标准为[6, 7]：（1）有感冒流行接触史；（2）以喷嚏、鼻塞、流涕等鼻部局部症状为主，恶寒发热、全身不适、头痛头昏等全身症状可有或不明显；（3）血象：白细胞计数多正常或偏低。

中医辨证为外感风热证[8, 9]：以发热、咽痛、恶风、鼻塞、流涕为主症，以头痛、汗出、口渴、身痛、咳嗽为次症，舌质红，苔白或薄黄，脉浮数或数。符合以上主症3项或3项以上，次症中任意1项，结合舌脉者，即可诊断。

1.3 纳入标准

（1）年龄18~65周岁；（2）符合中医外感风热证和西医普通型感冒的诊断标准；（3）入组时患病在48 h以内者；（4）体温（腋温）≥37.3℃、<39℃者；（5）发病后未用其他药物者；（6）同意参加本试验并自愿签署知情同意书者。

1.4 排除标准

（1）在研究前使用过其它治疗感冒药者；（2）血WBC>11.0×10^9/L或中性粒细胞>75%；（3）已知对本药组成成分有过敏史者，对对乙酰氨基酚和（或）酒精过敏者；（4）合并严重的心、脑、肺、肝、肾血液系统等严重原发性疾病；（5）妊娠、哺乳或准备妊娠者；（6）肝炎、结核、HIV阳性等传染性疾病患者及精神病患者；（7）最近三月内参加过其它临床药物观察者；（8）不愿或不能完成临床研究者；（9）研究者认为不适宜参加本临床试验者。

1.5 随机化和盲法

本研究采用分层区组随机方法，按中心进行分层。由南京医科大学通过SAS统计软件产生随机数字，药品按编号连续编盲。采取二级盲法设计，设盲工作由与本次临床试验无关人员完成。试验药物根据盲法原则进行包装。盲底一式二份分别存放在申办单位和研究负责单位（北京中医药大学东直门医院国家药物临床试验机构）。

1.6 样本量估算及分组方法

本研究采取随机、双盲、安慰剂、平行对照试验方法。假设1：银翘清热片治疗感冒（外感风热证）疗效优于安慰剂。假设2：银翘清热片治疗感冒（外感风热证）疗效优于银翘解毒片。根据Ⅱ期研究结果[5]，银翘清热片高剂量组（0.36 g/片，4片/次，3次/天）治疗外感风热型普通感冒的主要症状消失率为51.25%，安慰剂对照组为12.5%。采用PASS软件计算，试验组：对照组比例为3∶1，试验组48例，对照组16例，两组共需64例。设银翘解毒片治疗外感风热型普通感冒疗效主要症状消失率为30%。采用PASS软件计算，试验组：对照组比例为3∶1，试验组243例，对照组81例，两组共需342例。不超过20%的脱落率，试验组纳入360例，阳性药对照组纳入120例，安慰剂对照组纳入120例，共计纳入600例。

1.7 试验药物

试验药物为银翘清热片（含金银花、连翘、葛根、牛蒡子、蝉蜕、板蓝根、薄荷、知母、升麻，0.36 g/片，江苏康缘药业股份有限公司，批号：120701）。阳性对照药为银翘解毒片（含金银花、连翘、薄荷、荆芥、淡豆豉、炒牛蒡子、桔梗、淡竹叶、甘草，0.55 g/片，北京同仁堂科技发展股份有限公司，批号：12120752）。安慰剂为银翘清热片模拟药（0.36 g/片，江苏康缘药业股份有限公司，批号：120701）和银翘解毒片模拟药（0.55g/片，江苏康缘药业股份有限公司，批号：130301），辅料为淀粉、硬脂酸镁，经检验合格。

1.8 干预措施

试验组患者口服银翘清热片和银翘解毒片模拟药（两药各4片/次，每日3次）。阳性药对照组患者口服银翘清热片模拟药和银翘解毒片（两药各4片/次，每日3次）。安慰剂对照组患者口服银翘清热片模拟药和银翘解毒片模拟药（两药各4片/次，每日3次）。疗程为3天。

试验期间，禁止使用其它治疗感冒的中西药物，包括解热、抗过敏、抗感染的药物，若受试者服药后体温持续≥38.6℃超过4 h或一旦体温≥39℃，可以根据实际情况给予统一的解热镇痛药（对乙酰氨基酚，江苏康缘药业股份有限公司提供）治疗，并详细记录。

1.9 疗效指标

主要疗效指标为主要症状消失率。

次要疗效指标为：（1）单项症状评分下降情况和单项症状消失率。（2）中医证候疗效。（3）体温评估：退热起效时间和体温复常时间。分别于服药前，首次服药后第2、4、6、8、10、12、16、20、24 h和服药第2、3天每天8点、12点、16点、20点记录体温。每日由对该研究不知情的护士使用水银温度计测量。（4）记录解热镇痛药使用情况。

1.10 疗效指标评定标准

主要症状消失率为三组在试验结束时主要症状发热、咽痛、恶风、鼻塞、流涕均消失的患者比率。

单项症状评分主症按无、轻、中、重程度分别计0、2、4、6分，次症按无、轻、中、重程度分别计0、1、2、3分，舌脉不计分。中医证候疗效判定[8]：痊愈：疗效指数（积分值降低）≥95%。显效：疗效指数（积分值降低）≥70%，<95%。有效：疗效指数（积分值降低）≥30%，<70%。无效：疗效指数（积分值降低）<30%。疗效指数（n）=（治疗前总积分−治疗后总积分）/治疗前总积分×100%。

退热起效时间为从服药开始到体温下降0.5℃所需时间。体温复常时间为患者首次服药后，至体温降至< 37.3℃且24 h时不再复发所需的时间。

解热镇痛药的使用情况为对乙酰氨基酚的使用数量、次数。

1.11 安全性指标

试验期间将监测患者体温、呼吸频率、心率和血压等生命体征，在治疗前后检查患者血常规、尿常规、便常规、肝功能（ALT、AST、TBIL、GGT、ALP）、肾功能（Cr、BUN）、血糖和心电图以作为安全性评价指标，并及时记录不良反应和不良事件。

1.12 统计分析

由南京医科大学进行数据统计，使用SAS9.2统计软件，双侧检验，α=0.05，P≤0.05差异有统计学意义。计量资料采用$\bar{x}\pm s$进行描述，治疗前后组内比较采用配对t检验，组间比较采用方差分析。计数资料采用频数（构成比）进行描述，治疗前后比较采用χ^2检验或非参数检验。

2 结果

2.1 基线特征

在筛选的646例患者中，共纳入符合标准的受试者598例，试验组359例，阳性药对照组120例、安慰剂对照组119例。所有患者均签署知情同意书。598例受试者进入FAS。脱落8例，剔除50例，最终540例患者根据方案完成试验进入PPS（见图1）。根据ITT原则，原始分析应包括所有随机受试者，因此，我们采用FAS数据集对临床疗效和安全性进行分析。三组基线人口统计学资料、疾病情况、生命体征、临床症状均无统计学差异，具有可比性（P>0.05，见表1）。

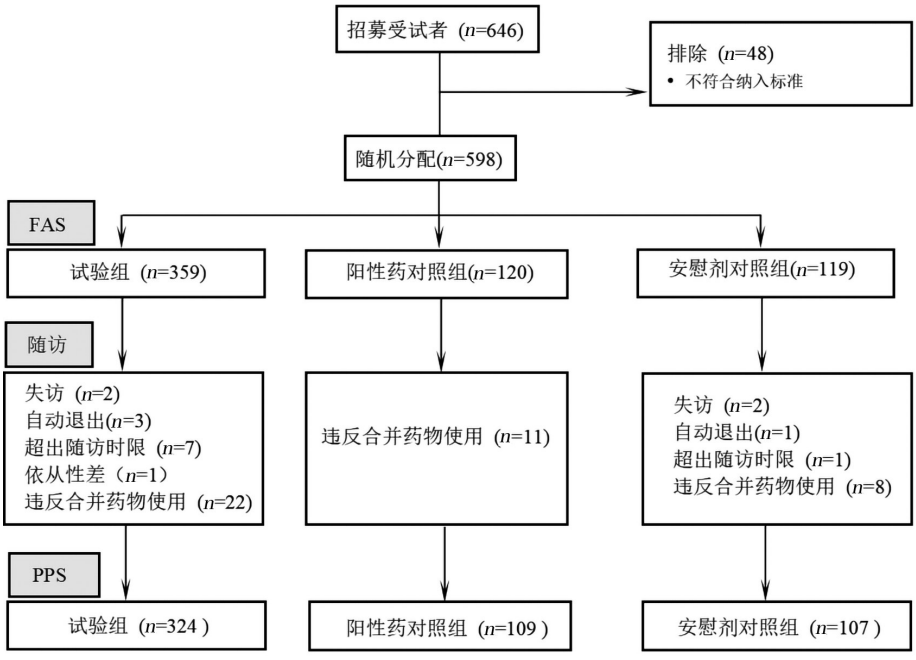


图1 银翘清热片治疗感冒（外感风热证）临床试验流程图

表1 三组患者基线特征

指标	安慰剂对照组(n=119)	阳性药对照组(n=120)	试验组(n=359)
基线特征			
年龄（岁，$\bar{x}$）	37.86±13.47	37.79±13.37	39.23±13.98
男/女（例，%）	29/90（24.37/75.63）	40/80（33.33/66.67）	116/243（32.31/67.69）
病程（h，$\bar{x}\pm s$）	18.0±14.0	17.5±15.0	15.0±15.0
体温（℃，$\bar{x}\pm s$）	37.91±0.34	37.95±0.40	37.94±0.37
心率（次/分，$\bar{x}\pm s$）	74.34±10.26	74.30±9.86	74.70±10.88
脉搏（次/分，$\bar{x}\pm s$）	74.34±10.26	74.30±9.86	74.72±10.88
呼吸（次/分，$\bar{x}\pm s$）	18.09±2.20	18.27±2.18	18.04±2.19
收缩压（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	117.84±9.73	118.49±9.87	118.99±9.56
舒张压（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	74.06±6.90	75.10±7.22	75.96±6.97
症状评分			
主症			
发热（$\bar{x}\pm s$）	2.87±1.15	3.03±1.35	3.00±1.29
咽痛（$\bar{x}\pm s$）	3.29±1.24	3.53±1.32	3.53±1.36
恶风（$\bar{x}\pm s$）	2.18±1.45	2.42±1.55	2.36±1.59
鼻塞（$\bar{x}\pm s$）	2.39±1.57	2.55±1.55	2.71±1.63
流涕（$\bar{x}\pm s$）	2.08±1.31	1.95±1.59	2.23±1.69
次症			
头痛（$\bar{x}\pm s$）	0.99±0.68	0.98±0.77	1.05±0.75
汗出（$\bar{x}\pm s$）	0.90±0.75	0.94±0.86	1.01±0.86
口渴（$\bar{x}\pm s$）	1.22±0.81	1.19±0.92	1.28±0.89
身痛（$\bar{x}\pm s$）	0.77±0.66	0.78±0.82	0.90±0.80
咳嗽（$\bar{x}\pm s$）	1.03±0.72	1.13±0.80	1.20±0.97

2.2 三组主要症状消失率的比较

与治疗前相比，三组用药后各项主要症状均有所好转（P<0.01），主要症状消失率分别为试验组62.12%、阳性药对照组27.50%、安慰剂对照组14.29%（见表2，图2），试验组主要症状消失率最高，差异有统计学意义（P<0.01）。

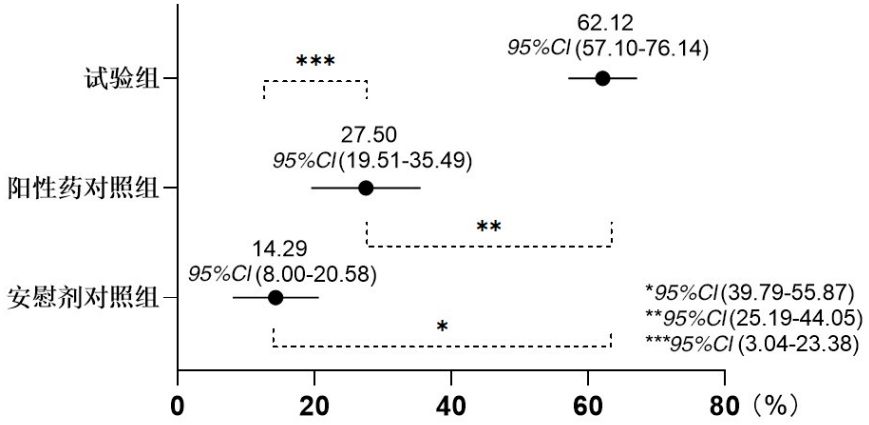


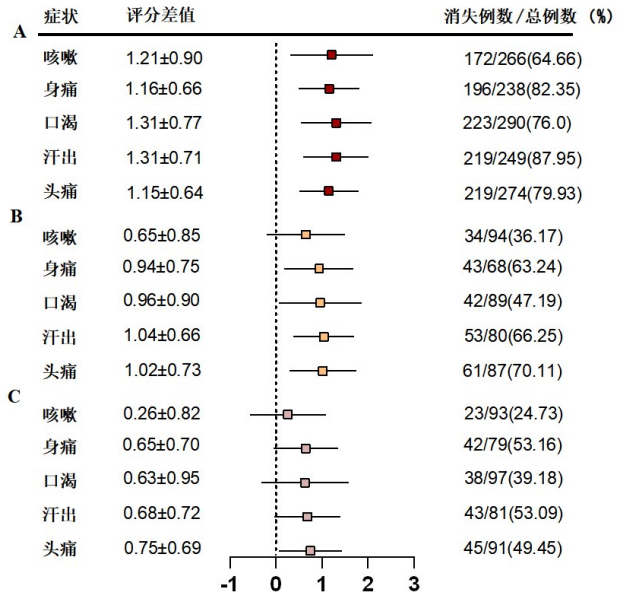
图2 三组治疗后主要症状消失率

表2 三组病人治疗后主要症状消失率的比较[例(%)]

组别	*n*	消失	未消失
安慰剂对照组	119	17（14.29）	102（85.71）
阳性药对照组	120	33（27.50）	87（72.5）
试验组	359	223（62.12）	136（37.88）

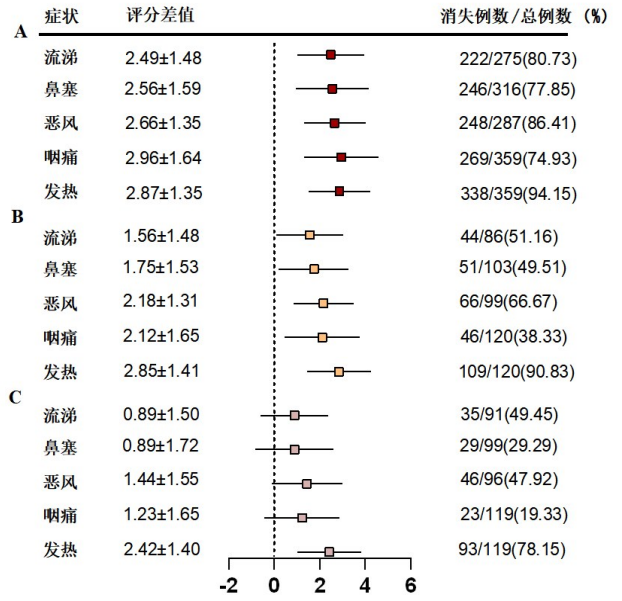
2.3 三组单项症状评分和消失率比较

与治疗前相比，三组用药后各单项症状评分均有所下降（*P*<0.01）。三组间比较，试验组受试者各单项症状评分下降最多，各单项症状消失率均最高，均高于安慰剂对照组和阳性药对照组，差异有统计学意义（*P*<0.01）。治疗前后对比，在所有改善的症状中，试验组患者的发热症状评分下降最多，消失率为94.15%，阳性药对照组发热消失率为90.83%，安慰剂对照组发热消失率为78.15%。三组间治疗后各项症状对比，试验组咽痛改善情况相比另外两组差异最明显，咽痛消失率试验组为74.93%，阳性药对照组为38.33%，安慰剂对照组为19.33%。（见图3，图4）。



A为试验组，B为阳性药对照组，C为安慰剂组，评分差值：疗前-疗后

图3 三组治疗后主要症状评分变化情况



A为试验组，B为阳性药对照组，C为安慰剂组，评分差值：疗前-疗后

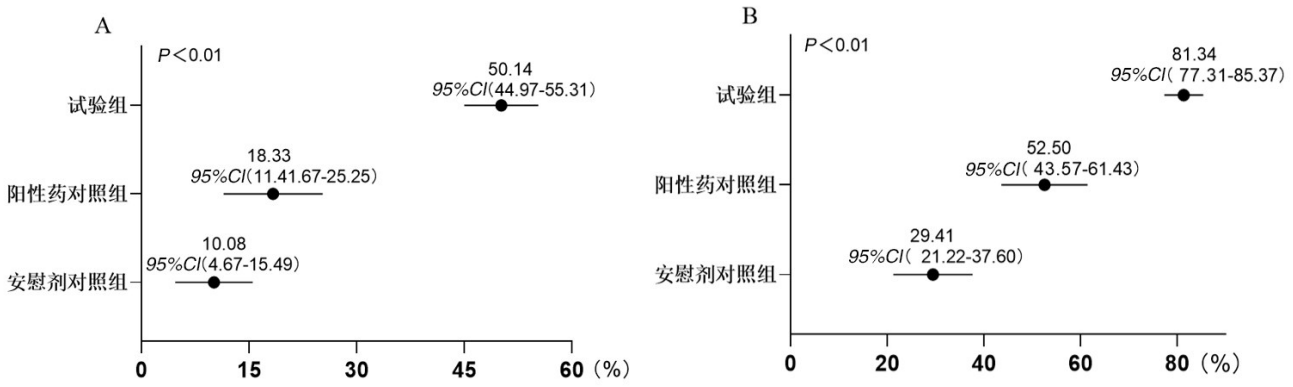
图4 三组治疗后次要症状评分变化情况

2.4 三组中医证候疗效比较

试验组中医证候有效率为94.99%，优于安慰剂对照组的55.46%和阳性药对照组的81.67%。试验组痊愈率50.14%，愈显率81.34%，均高于安慰剂对照组和阳性药对照组，差异具有统计学意义（*P*<0.01）（见表3，图5）。

表3 三组患者治疗后中医证候疗效比较[例(%)]

组别	*n*	痊愈	显效	有效	无效	有效率（%）
安慰剂对照组	119	12（10.08）	23（19.33）	31（26.05）	53（44.54）	55.46
阳性药对照组	120	22（18.33）	41（34.17）	35（29.17）	22（18.33）	81.67
试验组	359	180（50.14）	112（31.20）	49（13.65）	18（5.01）	94.99



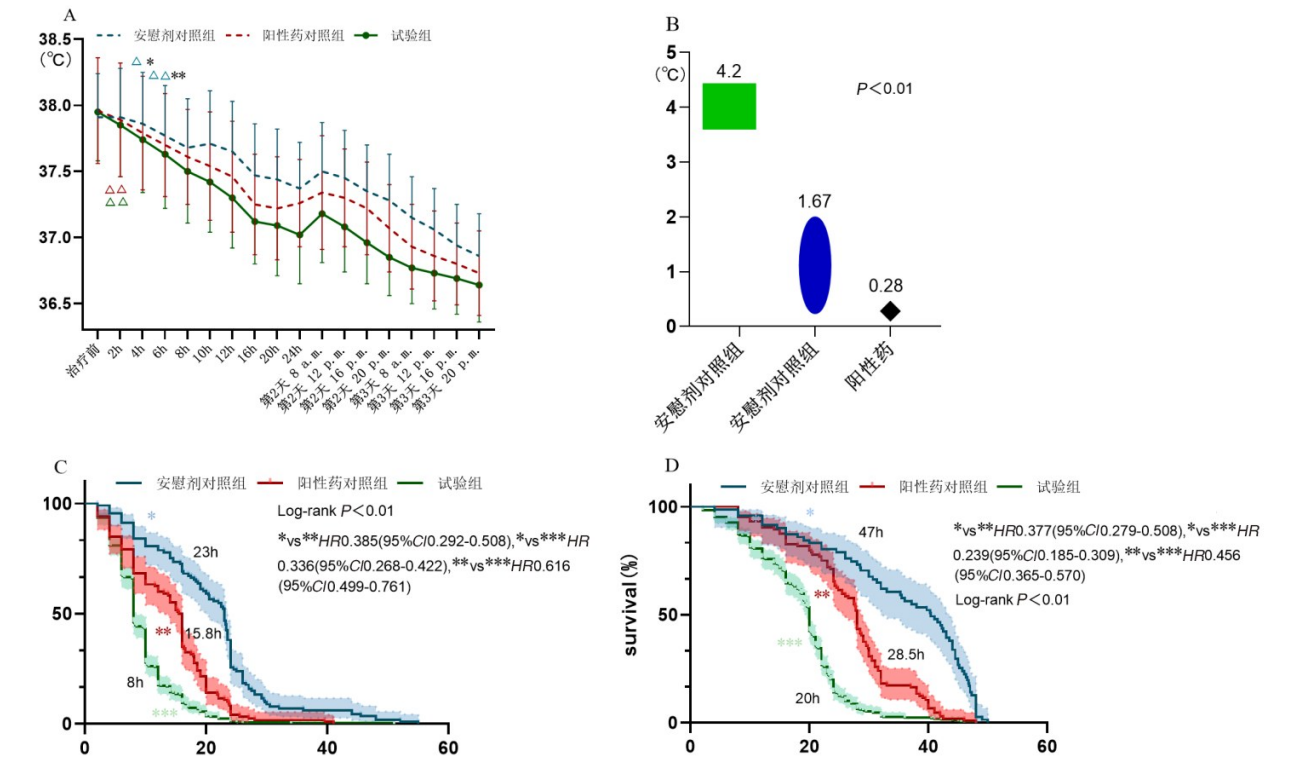
A：中医证候痊愈率　　B：中医证候愈显率

图5　三组治疗后中医证候疗效

2.5　三组体温情况比较

对比三组首次用药24 h内体温情况，试验组和阳性药对照组在服药后2 h体温即出现差异（*P*<0.01），安慰剂对照组4 h时显示出退热趋势（*P*<0.05）。在首次用药4 h时三组患者体温出现差异（*P*<0.05）。从首次服药到体温下降0.5℃所需的退热起效时间，试验组、阳性药对照组和安慰剂对照组分别为8 h、15.8 h和23 h。试验量组退热起效时间快于低剂量组和对照组（*P*<0.01），阳性药对照组快于安慰剂对照组（*P*<0.01）。

试验组、阳性药对照组和安慰剂对照组体温复常时间分别为20 h、28.5 h和47 h时，试验组体温复常时间均早于阳性药对照组和安慰剂对照组（*P*<0.01），阳性药对照组早于安慰剂对照组（*P*<0.01），末次随访时三组体温对比已无统计学差异（*P*>0.05）（见图6A）。比较三组服药后体温情况，试验组的退热起效时间、体温复常时间均显著快于阳性药对照组和安慰剂对照组，阳性药对照组快于安慰剂对照组，差异具有统计学意义（*P*<0.01）（见图6C、6D）。



A为三组患者3天体温变化情况：*组间比较，首次出现*P*<0.05，**组间比较，首次出现*P*<0.01；△组内比较，首次出现*P*<0.05，△△组内比较，首次出现*P*<0.01；B为三组患者解热镇痛药使用率；C为三组治疗后体温复常时间（K-M曲线）；D为三组治疗后体温起效时间（K-M曲线）

图6　三组治疗后退热效应

2.6 三组解热镇痛药使用情况比较

比较三组受试者合并使用解热镇痛药情况，试验组使用率为0.28%，阳性药对照组为1.67%，安慰剂对照组为4.20%，差异具有统计学意义（$P<0.01$）（见图6B）。

2.7 安全性分析

本次研究不良事件试验组发生17例，阳性药对照组发生4例，安慰剂对照组发生4例，不良事件发生率分别为4.79%、3.33%、3.45%。不良反应试验组发生3例，阳性对照组发生1例，均为轻度，未经处理自行缓解。安慰剂组未发生不良反应。不良反应发生率分别为0.85%、0.83%、0.00%，差异无统计学意义（$P>0.05$）。三组均未发生严重不良事件和严重不良反应。

3 讨论

普通感冒是病毒和宿主免疫反应之间的动态相互作用导致的呼吸道疾病[10]，小儿多发，有明显季节性[11]，症状以上呼吸道症状为主，症见发热、鼻塞、咽痛、咳嗽等，严重者也可涉及下呼吸道。大多数感冒可在7–10天内痊愈[12]，具有自愈倾向，症状轻微，但并不意味此病微不足道。感冒每年幼儿平均患病6~8次，成年人平均患病2~4次[13]，较高的患病率，对许多人来说依旧是巨大的经济和医疗负担。对于免疫力低下的脆弱群体来说，由于本身哮喘、免疫缺陷等潜在疾病或吸烟、压力、污染等外界环境因素，若不及早治疗，可加重和继发诸多严重并发症，如急性中耳炎、肺炎、心肌热、肾炎等，甚至危及生命[14, 15]。及早采取行之有效的治疗措施是必不可少的。

感冒可由多种不同类型病毒引起，发病机制涉及病毒–宿主之间复杂的相互作用关系[15]。鼻病毒感染是感冒最主要的病因之一，约占发病的30%~50%[16]。然而，在广泛的鼻病毒血清中尚缺乏合适的共同抗原，开发单一的抗鼻病毒疫苗前景缺乏[15]。疫苗研究热点更集中于流感而不是感冒。对感冒的治疗更倾向于使用药物。新型抗病毒药物尚处开发阶段，目前主要围绕缓解感冒症状进行治疗。感冒症状主要由宿主的炎症反应引起，可以导致激肽、组胺、白介素等广泛性的炎症介质增加[15]，清除宿主炎症反应成为治疗感冒的重点。西医常规治疗旨在缓解出现的单个症状，如出现鼻塞、流涕，使用抗组胺药；出现发热、疼痛，使用非甾体抗炎药和对乙酰氨基酚；合并细菌感染，使用抗生素。西药治疗仍有一定局限性，抗组胺药物常需和减充血剂联用，否则疗效欠佳，且带来口干、嗜睡等副作用[17, 18]。局部使用异丙托品可减少鼻涕和打喷嚏，但无法改善鼻塞症状[19]。越来越多的证据也表明，过多使用抗生素可能导致细菌耐药性的增加[20]。许多西方追捧的替代疗法，如维生素C、益生菌、锌等，其效果备受争议[21–23]，预防和有效治疗普通感冒的需求仍未得到满足。鉴于西药的诸多不良反应和局限性，使用中草药治疗普通感冒越来越成为一种流行趋势。

近年来，中医药国际影响力日益剧增，据WHO统计，中医药已广泛传播至多个国家地区，绝大多数亚洲国家更是将中医药作为初级医疗保健的重要手段[24]，尤其是在呼吸系统疾病中，使用中药治疗感冒频率最高[25]。中医药治疗感冒历史悠久，中医通过“望、闻、问、切”四诊合参，观察症状治愈疾病的诊疗模式与感冒治疗理念相似。中医对治疗感冒具有天然优势。中药已被临床医生广泛地运用于防治感冒，中药配方的科学性也逐渐得到国际评价体系的认可[26]。目前已进行了大量相关临床和基础研究[27]，普遍提示中药对治愈普通感冒具有积极作用。及早使用中药治疗，有利于减少感冒发生[28]，缩短感冒持续时间。且随着机制探索的深入，多种中药被证明可有效清除宿主炎症反应和具有广泛抗病毒作用[29]。随着中药制备工艺的发展和药效机制的进一步研究，为适应现代社会和自然环境变迁，研发中药新药成为必然趋势，深具潜力和前景。目前，虽然已进行了多项中草药治疗感冒的临床研究，但大多试验的研究设计和方法学质量较差，样本量较少，研究结果缺乏足够可靠的支撑证据[30, 31]，急需高质量、大规模的随机对照试验进一步验证中医药防治感冒的疗效。银翘清热片将作为中药新药为中医药防治感冒的发展和应用注入全新活力。

中医认为普通感冒有表、里、寒、热之分，外感风热证是感冒最常见的证型之一。王永炎院士参吴谦论燥一说：“燥重为寒，化气为湿，复气为火。”认为今时之人多伏燥，伏燥伤阴灼津，津液亏虚，又逢风热袭表，表里相合，燥邪化气为火。在内伏燥伤肺肾津液，在外肺卫口鼻受风热邪气，内外合邪，营卫失调，若发为感冒，则多见高烧、咽痛、头疼、咳嗽等症状，证属中医“外感风热

证”，遣方用药应吸纳《温热经解》之经验，并结合时令变化。银翘清热片为王永炎院士传承《温热经解》之银翘败毒汤治疗经验，适应自然环境异化，经验转化重建而来。银翘清热片以金银花、葛根二味为君，列为君二之制。葛根入脾胃，属土而厚德载物，有润燥升津之效，由臣做君，与金银花合用有利营卫升降。连翘、知母二味作臣，易原方主阳明之生石膏为知母，取其“坚阴”之效以应伏燥。《素问》曰：“肾欲坚，急食苦以坚之。”《三时伏气外感篇》曰：“寒邪深伏，已经伏热，苦寒直清里热，热伏于阴，苦味坚阴，乃正治也。”肺肾伏燥，内潜日久，伤津耗气，知母味苦，坚阴以清肺肾蕴热，于下焦护卫阳，实上焦司腠理开合，利于泻火存阴，疏风透邪。加升麻、薄荷共为佐使，升麻、薄荷升阳疏散，以调气机升降，有助于疏解金盛克木，肝肾同郁之象。银翘清热片全方透表解肌之力强，适用于治疗以肺肾伏燥，复感风热，风火瘟毒灼伤肺络为核心病机的外感风热型感冒。与现行多单以风热袭表论治感冒不同，“伏燥”一说更深层次认识到现代社会外感性疾病的内在特点，传承古方，创新中医理论，以此作为临证指导，开展本项临床试验。

我们围绕银翘清热片对改善普通感冒临床症状的作用进行了疗效评价。本研究结果表明，银翘清热片治疗外感风热型感冒切实有效，对所评价的各项感冒症状均可有效缓解，可缩短感冒持续时间，有效改善外感风热证症状，中医证候有效率达94.99%，在三组中效果最佳。银翘清热片退热疗效最为显著，平均退热起效时间为8 h，平均体温复常时间为20 h，三天疗程退热率高达94.15%。与安慰剂组对比，证明银翘清热片之退热效应并非由于普通感冒的自愈特性，在退热起效时间、体温复常时间方面均较安慰剂和临床常用药银翘解毒片快。另外，试验组减少了解热镇痛药的使用，这也一定程度上证明了银翘清热片的退热效应。在对比治疗后各项症状改善情况中发现，相较于另外两组，银翘清热片对咽痛的治疗效果差异最大，咽痛消失率试验组高达74.93%，阳性药对照组为38.33%，而安慰剂对照组仅为19.33%。咽痛是上呼吸道系统疾病最常见的症状之一，也是就诊和使用抗生素的主要原因，然而，很少有非处方药被证明可以治愈咽痛炎症。安全性分析显示，试验组不良事件除了因受试者本身所患基础疾病导致外，大多为发生感染及浸染类疾病，包括尿路感染、上呼吸道感染、泌尿生殖道感染和咽炎，这可能是由于研究过程不能同时服用抗菌药物，对于感染较重的患者，仅服用试验药物抗菌消炎作用稍显不足。但研究结果表明，银翘清热片不良事件发生率低，使用安全，耐受性良好，适于推广。

银翘清热片制备工艺经多次优化已有较好的稳定性、重现性和可行性[32, 33]。临床前实验显示，银翘清热片解热、消炎效果良好，在实验研究中发现，该配方中至少有5种中药具有抑菌、抗病毒、消炎的作用。如提取自金银花、连翘中的咖啡酸衍生物和板蓝根中的吲哚生物碱等均是抗病毒有效活性成分[34, 35]。使用蝉蜕制备的甲壳低聚糖在100 mg/mL浓度下对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌等具有较高的抗菌活性[36]。金银花可抑制体内三羧酸循环代谢通路，间接导致产热减少[37]。连翘酯苷A通过PI3K/Akt信号通路，激活Nrf2/HO−1通路，可以抑制巨噬细胞炎症反应和氧化反应[38]。薄荷的乙醇提取物具有清除DPPH和一氧化氮，抑制炎症反应的作用[39]。然而，中药成分和起效机制复杂，仍有待进一步研究。

本研究所使用的阳性对照药为银翘解毒片，是治疗感冒的传统中药，被纳入《中医分证辨型感冒诊疗指南》用于治疗外感风热型普通感冒[40]，本研究另设安慰剂对照组，这减少了假阳性结果产生的可能。银翘清热片作为首个获批的1.1类中药新药，在传统古方基础上结合中医大家治疗经验，于遣方用药进行了创新，试验结果表明，银翘清热片相较于经典清热解毒类中成药银翘解毒片具有更好优势。这也意味着，在确定疾病适应中药上，需要不断探索。

试验设计为双盲、安慰剂对照，避免了使用两种不同规格药物可能产生的主观误差。考虑到感冒自愈性特点，我们纳入了服用安慰剂的受试者，通过评价治疗前后症状评分变化，证明银翘清热片确实可以改善感冒症状而不是由于患者自愈。多家医院同时开展，由多名医生共同做出诊断，并且，研究结果的分析与判读由独立于试验的第三方机构进行，这些措施都尽可能的保障了结果的公正客观。根据Ⅱ期研究结果，银翘清热片具有一定退热效果，这是十分重要的指标，本次研究动态监测了体温变化，这有助于减少体温评估中可能的偏倚。本研究证明中医药治疗感冒疗效确切，为感冒运用中

药治疗提供了更多循证医学证据，同时，也可为中药复方临床研究提供范例。

总之，本次随机、双盲、平行对照临床试验显示，中药新药银翘清热片可以有效缓解感冒症状，临床使用安全，是治疗外感风热型感冒的有效方剂。本研究也可作为中药治疗感冒的临床研究示范，为更多中药开展呼吸系统疾病的相关临床试验提供借鉴。

参 考 文 献

[1] WANG L, XIA Q, LIU X, et al. Phytochemistry, pharmacology, quality control and future research of forsythia suspensa (thunb.) vahl: a review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 210: 318-339.

[2] SHANG X, PAN H, LI M, et al. Lonicera japonica thunb: ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 138(1): 1-21.

[3] 马莲, 王可彬, 吴圣贤. 基于"理论创新"视角探讨证候类中药新药的研发[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 5048-5056.

[4] 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发 [2015]44 号) [EB /OL]. (2015-08-25) [2020-01-17]. http: //www. Lnypcg. Com. cn / HomePage / Info. aspx? InfoID= 436.

[5] 张洁玉, 周凌, 张瑜. 银翘败毒片治疗感冒(外感风热证)有效性和安全性II期临床试验报道[J]. 中医医药学报, 2015, 43(3): 72-75.

[6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社. 1998.

[7] 吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[9] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社. 1985.

[10] WU T, ZHANG J, QIU Y, et al. Chinese medicinal herbs for the common cold[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(1): CD004782.

[11] BALL T M, HOLBERG C J, ALDOUS M B, et al. Influence of attendance at day care on the common cold from birth through 13 years of age[J]. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2002, 156(2): 121-126.

[12] GWALTNEY J M, HENDLEY J O, PATRIE J T. Symptom severity patterns in experimental common colds and their usefulness in timing onset of illness in natural colds[J]. Clinical Infectious Diseases, 2003, 36 (6): 714-723.

[13] WEST J V. Acute upper airway infections[J]. British Medical Bulletin, 2002, 61(1): 215-230.

[14] PAPADOPOULOS N G, BATES P J, BARDIN P G, et al. Rhinoviruses infect the lower airways[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2002, 181(6): 1875-1884.

[15] HEIKKINEN T, JÄRVINEN A. The common cold[J]. Lancet, 2003, 361(9351): 51-59.

[16] MÄKELÄ MJ, PUHAKKA T, RUUSKANEN O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold [J]. Journal of Clinical Microbiology, 1998, 36(2): 539-542.

[17] DE SUTTER A I, ERIKSSON L, VAN DRIEL M L. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, 1(1): CD004976.

[18] DE SUTTER A I, SARASWAT A, VAN DRIEL M L. Antihistamines for the common cold[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(11): CD009345.

[19] ALBALAWI Z H, OTHMAN S S, ALFALEH K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(7): CD008231.

[20] 刘丹华, 张晓伟, 张翀. 抗生素滥用与超级细菌[J]. 国外医药(抗生素分册), 2019, 40(1): 1-4.

[21] BARRETT B, BROWN R, RAKEL D, et al. Echinacea for treating the common cold: a randomized trial[J]. Annals of Internal Medicine, 2010, 153(12): 769-777.

[22] SASAZUKI S, SASAKI S, TSUBONO Y, et al. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial [J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2006, 60(1): 9-17.

[23] SINGH M, DAS R R. Zinc for the common cold[J]. Cochrane Database of Systematic Review, 2013, (6): CD001364.

[24] LIU Y, YANG Z, CHENG J, et al. Barriers and countermeasures in developing traditional Chinese medicine in Europe[J]. Frontiers of Medicine, 2016, 10 (3): 360-376.

[25] KIM H, SONG M J. Traditional plant-based therapies for respiratory diseases found in North Jeolla Province, Korea [J]. Journal of alternative and Complementary Medicine, 2012, 18(3): 287-293.

[26] 王云屏, 樊晓丹, 何其为. 推动"一带一路"中医药合作构建人类卫生健康共同体的实施路径分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(6): 952-957.

[27] CHEN W, LIU B, WANG L Q, et al. Chinese patent medicines for the treatment of the common cold: a systematic review of randomized clinical trials[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2014, 14: 273.

[28] YAN B, JIANG Z, YUAN J, et al. Effects and safety of herbal medicines among community-dwelling residents during COVID-19 pandemic: a large prospective, randomized controlled trial (RCT) [J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153403.

[29] ZHOU W, ZHANG X Y. Research progress of Chinese herbal medicine radix isatidis (banlangen) [J]. The American Journal of Chinese medicine, 2013, 41(4): 743-764.

[30] CHEN W, LIU B, WANG L Q, et al. Chinese patent medicines for the treatment of the common cold: a systematic review of randomized clinical trials[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2014, 14: 273.

[31] WU T, ZHANG J, QIU Y, et al. Chinese medicinal herbs for the common cold[J]. Cochrane Database of Systematic Review, 2007 (1): CD004782.

[32] 刘永岭, 邵杰, 王永香, 等. 正交试验优化银翘败毒片的干法制粒工艺[J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3553-3556.

[33] 王伟, 李家春, 王振中, 等. 银翘清热片质量标准研究[J]. 机电信息, 2015 (35): 38-47.

[34] ZHOU W, YIN A, SHAN J, et al. Study on the rationality for antiviral activity of flos lonicerae japonicae-fructus forsythiae herb chito-oligosaccharide via integral pharmacokinetics[J]. Molecules, 2017, 22(4): 654.

[35] WANG F, BI J, HE L, et al. The indole alkaloids from the roots of isatidis radix[J]. Fitoterapia, 2021, 153: 104950.

[36] WU S J, PAN S K, WANG H B, et al. Preparation of chitooligosaccharides from cicada slough and their antibacterial activity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2013, 62: 348-351.

[37] 王亚琼, 陈卫, 钟水生, 等. 金银花清热解毒作用的血清代谢组学研究[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1129-1133.

[38] 唐赫鹏, 车楠, 刘函晔, 等. 连翘酯苷A通过抑制PI3K/Akt通路并激活Nrf2/HO-1通路抑制LPS诱导的炎症及氧化应激[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(5): 390-396.

[39] FARNAD, NEDA H, REZA A, et al. Phenolic composition and comparison of antioxidant activity of alcoholic extracts of peppermint (mentha piperita) [J]. Journal of Food Measurement and Characterization, 2014, 8: 113-121.

[40] JIAO Y, LIU J, JIANG L, et al. Guidelines on common cold for traditional Chinese medicine based on pattern differentiation[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 33(4): 417-422.

（上接第73页）

[25] 王笑青, 时红磊. 柴胡类方在风湿免疫疾病中的应用[J]. 中医药导报, 2021, 27(8): 204-207.

[26] 董摩扬, 丁婷婷, 饶向荣, 等. 益气清解方联合免疫抑制剂治疗高危IgA肾病疗效倾向性评分匹配研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 791-797.

[27] 李深, 饶向荣, 戴希文. 益肾缓衰方治疗慢性肾功能衰竭35例远期疗效观察[J]. 中医杂志, 2001(3): 164-166.

[28] ZHANG Q, BAI C, CHEN Z, et al. Smart Chinese medicine for hypertension treatment with a deep learning model[J]. Journal of Network and Computer Applications, 2019, 129(3): 1-8.

[29] MENG H, HONG W X, YU G, et al. Symptom-herb knowledge discovery based on attribute partial ordered structure diagrams[J]. Granular Computing, 2021, 6(2): 229.

[30] ZHAO Y, LI G, LIU B, et al. A novel classification method for aid decision of traditional Chinese patent medicines for stroke treatment[J]. Front Med, 2017, 11(3): 8.

[31] 田贵华, 商洪才《智能中医学概论》[M]. 人民卫生出版社, 2021.