

· 论著 · 一次研究 ·

热淋清颗粒治疗女性急性单纯性尿路感染 (下焦湿热证) 的多中心IV期随机对照试验

谢伟基¹, 高 耘², 黄 玲³, 张丽艳⁴

1. 汕头大学医学院第二附属医院肾内科 (广东汕头 515041)
2. 中国中医科学院西苑医院肾病科 (北京 100091)
3. 武汉市第五人民医院妇科 (武汉 430050)
4. 贵州中医药大学药学院 (贵阳 550025)

【摘要】目的 评价热淋清颗粒治疗女性急性单纯性尿路感染 (下焦湿热证) 的有效性和安全性。**方法** 采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照与非劣效临床试验方法, 选择 2017 年 6 月 30 日—2018 年 8 月 6 日 9 个中心收治的急性单纯性尿路感染 (下焦湿热证) 的女性患者, 随机分为试验组 (热淋清颗粒 + 盐酸环丙沙星片模拟剂) 与对照组 (热淋清颗粒模拟剂 + 盐酸环丙沙星片), 进行 5 d 用药及 4 周随访。以治愈率为主要疗效结局指标, 其他疗效结局指标包括细菌清除率、综合痊愈率和复发率, 同时观察不良反应发生情况, 评价用药安全性。**结果** 共纳入 191 例患者, 其中试验组 97 例, 对照组 94 例。试验组与对照组的治愈率分别为 71.88% (69/96) 和 76.34% (71/93), 差异无统计学意义 ($P=0.377$) ; 非劣效检验显示, 2 组临床治愈率差值的 95% 置信区间 (CI) 下限为 -16.94%, 未达到给定的非劣效界值 -10%。在病情中度患者中, 试验组与对照组的治愈率分别为 70.45% (31/44) 和 51.52% (17/33), 差异无统计学意义 ($P=0.090$) ; 非劣效检验支持试验组非劣效 (95%CI 下限 -2.80% > -10%)。2 组的细菌清除率、综合痊愈率、临床结果复发率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组药品不良反应发生率分别为 3.13% (3/96) 和 5.38% (5/93), 差异无统计学意义 ($P=0.684$), 试验组未见严重不良反应发生。**结论** 基于更贴近临床实际的全分析集分析, 热淋清颗粒治疗女性急性单纯性尿路感染 (下焦湿热证) 临床治愈率与盐酸环丙沙星片相近, 但未达到预设的非劣效标准。病情中度患者中, 热淋清颗粒临床治愈率高于盐酸环丙沙星片, 并显示出非劣效趋势。热淋清颗粒安全性良好, 不良反应发生率低, 且无严重不良反应发生, 风险可控。

【关键词】 热淋清颗粒; 单纯性尿路感染; 下焦湿热证; 盐酸环丙沙星; 随机对照试验; 非劣效试验

【中图分类号】 R 285.6

【文献标识码】 A

A multicenter, phase IV, randomized controlled trial of Relinqing granules in treating female acute uncomplicated urinary tract infection (damp heat in the lower jiao pattern)

XIE Weiji¹, GAO Zhan², HUANG Ling³, ZHANG Liyan⁴

1. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409034

基金项目: 国家重大新药创制项目 (2014ZX09301307017)

通信作者: 黄玲, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 13396085999@163.com

张丽艳, 教授, 硕士研究生导师, Email: zly1964@163.com

515041, Guangdong Province, China

2. Department of Nephrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

3. Department of Gynecology, The Fifth People's Hospital of Wuhan, Wuhan 430050, China

4. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Corresponding authors: HUANG Ling, Email: 13396085999@163.com; ZHANG Liyan, Email: zly1964@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Relinqing granules in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infection (damp heat in the lower jiao pattern) in females. **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, positive-drug parallel-controlled, non-inferiority clinical trial was conducted. Female patients with acute uncomplicated urinary tract infection (damp heat in the lower jiao pattern) admitted to nine centers between June 30, 2017, and August 6, 2018, were enrolled and randomly assigned to the experimental group (Relinqing granules + ciprofloxacin hydrochloride tablets simulant) or the control group (Relinqing granules simulant + ciprofloxacin hydrochloride tablets). Treatment lasted for 5 days, followed by a 4-week follow-up period. The cure rate served as the primary efficacy outcome. Other efficacy outcomes included bacterial clearance rate, comprehensive recovery rate, and recurrence rate. Safety was assessed by monitoring the occurrence of adverse reactions. **Results** A total of 191 patients were enrolled, with 97 patients in the experimental group and 94 patients in the control group. The cure rates were 71.88% (69/96) in the experimental group and 76.34% (71/93) in the control group, with no statistically significant differences ($P=0.377$). The non-inferiority test showed that the lower limit of the 95% confidence interval (CI) for the difference in clinical cure rates between the experimental and control groups was -16.94%, which did not meet the pre-specified non-inferiority margin of -10%. Among patients with moderate severity, the cure rates were 70.45% (31/44) in the experimental group and 51.52% (17/33) in the control group, showing no statistically significant difference ($P=0.090$); however, the non-inferiority test supported the non-inferiority of the experimental group (lower limit of 95% CI: -2.80% > -10%). No statistically significant differences were observed between the two groups in bacterial clearance rate, comprehensive recovery rate, or recurrence rate of clinical outcomes ($P>0.05$). The incidences of adverse drug reactions were 3.13% (3/96) in the experimental group and 5.38% (5/93) in the control group, with no statistically significant difference ($P=0.684$). No serious adverse reactions occurred in the experimental group. **Conclusion** Based on the full analysis set analysis which is closer to clinical practice, the clinical cure rate of Relinqing granules in the treatment of female acute uncomplicated urinary tract infection (damp heat in the lower jiao pattern) was similar to that of ciprofloxacin hydrochloride tablets, but did not reach the preset non-inferiority standard. In patients with moderate disease, the clinical cure rate of Relinqing granules was higher than that of ciprofloxacin hydrochloride tablets, and showed a non-inferior trend. Relinqing Granules have good safety, low incidence of adverse reactions, and no serious adverse reactions occur, and the risk is controllable.

【Keywords】 Relinqing granules; Uncomplicated urinary tract infection; Damp heat in the lower jiao pattern; Ciprofloxacin hydrochloride; Randomized controlled trial; Non-inferiority clinical trial

泌尿系统感染又称尿路感染 (urinary tract infection, UTI)，美国 2007 年门诊 UTI 就诊人数达到 1 050 万，UTI 约占医院感染的 40%，我国 UTI 占院内感染的 20.8%~31.7%，仅次于呼吸道感染^[1]。在所有因感染致死的原因中 UTI 致休克死亡是第三大因素，是人类健康所面临的最严

重的威胁之一^[2]。根据感染发生时的尿路状态，UTI 可分为单纯性与复杂性两类。其中，无并发症的单纯性 UTI 在临床实践中尤为常见，且具有独特的流行病学特征。成年女性 UTI 终生发病率为 50%~60%，单纯性 UTI 的发病高峰集中在性活动最频繁的几年，且在首次发生 UTI 后，约

27% 的女性在此后 6 个月内确认复发^[3]。表明单纯性 UTI 在女性中具有易多发、易复发的特点。

现代医学认为细菌入侵是 UTI 急性发作的直接原因，其中大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) 占绝大多数。抗菌药物治疗 UTI 疗效肯定，但在未获得尿细菌培养药敏结果前，急性 UTI 只能先依据临床经验用药，有时会耽误治疗及延长治疗时间。此外，抗菌药物可能引起胃肠道反应、过敏及肝肾功能异常等不良反应，应用时间过久或多次反复应用还易导致耐药菌株产生，以致降低疗效^[4-5]。

UTI 属于中医学“淋证”的范畴，《金匮要略》的病因观点是“热在下焦”，《丹溪心法》也说“淋有五，皆属乎热”。其常见的证型是下焦湿热证，治疗方法为清热泻火，利水通淋^[6]。中医药中许多清热解毒药、清热利湿药已被证实具有抗菌作用，同时对毒性物质有抑制和破坏作用^[7]。热淋清颗粒主要成分为苗药头花蓼，安全性良好^[8]，具有清热泻火、利尿通淋的功效，用于下焦湿热所致的热淋，症见尿频、尿急、尿痛的患者^[9]。热淋清颗粒药理试验显示对大肠埃希菌等革兰阴性菌及革兰阳性菌具有抗菌作用，临床可单独或联合其他药物治疗多种泌尿系疾病，如泌尿系感染、前列腺炎等^[10-11]。

为进一步评价热淋清颗粒治疗女性急性单纯性 UTI (下焦湿热证) 的临床疗效及安全性，为其临床应用提供依据。本研究采用盐酸环丙沙星片作为对照，开展多中心、随机、双盲、阳性药平行对照试验。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源

选择广州中医药大学第一附属医院、中国中医科学院西苑医院、长沙市第三医院、汕头大学医学院第二附属医院、武汉市第五医院、广州市番禺区中心医院、潞安集团总医院、鹤岗鹤矿医院、襄阳市第一人民医院等 9 家医院 2017 年 6 月 30 日—2018 年 8 月 6 日收治的急性单纯性 UTI (下焦湿热证) 女性患者。

1.1.1 诊断标准

受试者符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》中单纯性 UTI 的诊断标准^[12]，以及《国家标准中医临床诊疗术语：证候部分》^[13]、《中医内科学》^[14] 中下焦湿热证的辨证标准，主症：尿频、

尿急、尿道灼热刺痛；次症：尿黄赤，小腹胀痛不适，腰痛，或伴恶寒发热；舌脉：舌质红，苔黄腻或白腻，脉弦数或滑数。以上主症必备，兼见次症、舌脉 3 项及以上即可确诊。

1.1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①符合上述西医诊断标准及中医辨证标准；②病程未超过 72 h；③年龄 18~45 岁的女性患者；④入选前 48 h 内未接受任何抗菌药物治疗。

排除标准：①对热淋清颗粒成分和喹诺酮类药物任一过敏者；②既往细菌培养结果有对环丙沙星耐药史者；③合并其他泌尿系统疾病或心肺等其他脏器严重疾病者；④合并神经、精神疾患而无法合作者；⑤妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划者；⑥入选前 3 个月内参加过其他临床试验者。

1.1.3 剔除与脱落标准

剔除标准：①不符合纳入标准或符合排除标准中任一项而被误纳入者；②虽被纳入但未曾用药者或无任何复诊记录者；③自行中途换药或加用非规定范围内联合用药，特别是对试验药物影响较大的药物，影响有效性和安全性判断者。

脱落标准：①试验中自然脱落、失访；②受试者因发生并发症或其他特殊生理变化等而不宜继续参与试验自行退出者。

1.2 试验设计

采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照与非劣效临床试验设计，在 9 家医院进行多中心 IV 期临床试验。考虑到喹诺酮类抗菌药物治疗泌尿生殖系统感染具有较好疗效^[15]，选用第三代喹诺酮类药物盐酸环丙沙星片作为对照药。本试验已获得广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审核批准（批件号：科〔2015〕45 号），其他参与单位均认可并备案。所有纳入患者均自愿参加本试验并签署书面知情同意书。

1.2.1 样本量估计

本试验拟设计样本比例为 1:1，以临床治愈率作为主要结局指标，根据相关文献^[16]，采用盐酸环丙沙星治疗急性单纯性 UTI 的临床治愈率为 95.5%，考虑临床意义，单侧 α 值取 0.025， β 值取 0.2，非劣界值 δ 取 -10%，采用 PASS 11.0 软件进行样本估算，结果为试验组和对照组各需样本量 67 例。考虑到临床试验过程中可能有脱落或失访病例，兼顾病例分配的便利性，决定将试

验组和对照组的样本量每组放大至 100 例, 两组合计 200 例。

1.2.2 随机化与盲法

随机化: 采用按中心分层随机法, 利用 SAS 9.4 软件模拟产生随机分配编码, 将纳入病例随机分为试验组和对照组。

盲法: 采用两级盲法设计, 两级盲底分别单独密封, 由临床试验数据盲态审核会议进行第一次揭盲。统计分析结束后进行第二次揭盲, 以明确试验组和对照组。

1.3 治疗方法

试验组患者给予热淋清颗粒 8 g, po, tid, 盐酸环丙沙星片模拟剂 1 片, po, bid。对照组患者给予盐酸环丙沙星片 0.25 g, po, bid, 热淋清颗粒模拟剂 2 袋, po, tid。

热淋清颗粒 (贵州威门药业股份有限公司, 规格: 4 g, 批号: 170301)、盐酸环丙沙星片 (大国际医院集团西南合成制药股份有限公司, 规格: 0.25 g, 批号: 150205)、热淋清颗粒模拟剂和盐酸环丙沙星片模拟剂均由贵州威门药业股份有限公司提供。模拟剂与对应的受试药物的颜色、气味、外观完全一致而不含活性成分。2 组疗程均为 5 d, 在用药结束后 7 d 随访评估疗效, 用药结束后 4 周随访评估复发情况。

1.4 结局指标

采用分集分析结局指标。全分析集 (full analysis set, FAS) 是随机入组并接受治疗的患者集; 符合方案集 (per protocol set, PPS) 是随机入组、接受治疗、完成试验、至少有一次疗效评价、符合入选排除标准、用药依从性良好、无违禁用药的患者集; 疗前细菌培养阳性全分析集 (microbiological baseline evaluable full analysis set, MBE_FAS) 属于 FAS, 是入组前致病菌检测结果为阳性、细菌检测结果为细菌类的患者集; 疗前细菌培养阳性符合方案集 (microbiological baseline evaluable per protocol set, MBE_PPS) 属于 PPS, 是入组前致病菌检测结果为阳性、细菌检查结果为细菌类、入组后进行致病菌复查的患者集。安全性数据集 (safety set, SS) 是安全性评价时用于汇总的受试者集, 包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。

1.4.1 一般资料

收集 2 组患者年龄、体重、身高、体温、病

情严重程度等一般特征指标及微生物学特征指标。其中病情严重程度的评定标准参考《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[12] 中关于单纯性 UTI 的诊断标准, 并结合临床实践经验制定。评分为全身症状与局部症状的累积评分之和, 并据此进行分层 (轻度: 总分≤8 分; 中度: 总分 9~15 分; 重度: 总分≥16 分)。

评分细则: 全身症状、体征及相关检查。
 ①精神状态, 0=一般, 1=较差, 2=差; ②寒战, 0=无, 1=有; ③胃肠道反应, 0=无, 1=有; ④发热 (腋下体温), 0=正常, 1=37.1 °C ≤ T ≤ 37.8 °C, 2=37.8 °C < T ≤ 38.8 °C, 3=T > 38.8 °C。局部症状、体征及相关检查。
 ①尿频, 0=<7 次/24 h, 1=7~10 次/24 h, 2=11~14 次/24 h, 3=≥15 次/24 h; ②尿急, 0=正常, 1=有尿急但可控制, 2=有尿意后稍有延迟即尿于裤内, 3=基本不能控制排尿, 有尿立即排出; ③尿痛, 0=正常, 1=排尿时偶有轻微疼痛感觉, 2=排尿时有疼痛感觉但能忍受, 3=排尿时疼痛难以忍受; ④下腹胀痛, 0=无, 1=轻微胀痛, 2=明显胀痛; ⑤腰痛, 0=正常, 1=轻微腰部不适, 2=腰部疼痛但能忍受, 3=腰部疼痛难以忍受; ⑥肾区叩击痛, 0=无, 1=轻微有感觉, 2=明显叩击痛; ⑦尿镜检, 0=白细胞和红细胞无或±, 1=白细胞或红细胞为+, 2=白细胞或红细胞为++~++, 3=白细胞或红细胞为+++。

1.4.2 疗效评价

采用 FAS/PPS 分析全局性指标和主要疗效指标, 以 MBE_PPS/MBE_FAS 分析疗前细菌培养阳性患者指标。为控制病情严重程度对疗效评价的混杂影响, 基于治疗前病情严重程度 (轻度、中度、重度) 分为不同亚组, 评估主要疗效指标。参考《单纯性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则》^[17] 和《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[18] 制定临床疗效、细菌学疗效、综合疗效和复发率评价标准。

临床疗效: 临床治愈, 用药结束后 7 d 随访时症状和体征消失, 未采取其他抗菌药物治疗; 临床无效, 治疗后无明显缓解, 感染症状和体征持续, 或用药结束后 7 d 随访时或之前出现症状和体征复发, 或因目前的感染采取其他抗菌药物治疗。

细菌学疗效: 细菌清除, 用药结束后 7 d 随

访时，原感染部位的标本未再培养出原感染的病原体；未清除，用药结束后 7 d 随访时，来自原感染部位的标本培养中仍然培养出原感染的病原体；假定未清除，对于被判断为临床无效的患者，其培养未做或不可能做的情况下，可假定致病菌未清除；未清除和假定未清除合并计算未清除率；部分清除，用药结束后 7 d 随访时，在原感染部位分离的多种致病菌中有一种已被清除。

综合疗效：综合疗效仅评价细菌培养阳性病例。综合痊愈，患者在用药结束后 7 d 随访时临床治愈，且细菌清除；综合无效：患者在用药结束后 7 d 随访时临床无效或者细菌未清除，或者两者兼有。

复发率：于用药结束后 4 周随访时评估 2 组的复发率。临床结果复发，用药结束后 7 d 随访时无症状和体征，在用药结束后 4 周随访期间症状和体征再次出现。细菌学结果复发，用药结束后 7 d 随访时细菌清除，在用药结束后 4 周随访期间进行尿培养为阳性。

1.4.3 安全性评估

治疗期间，观察并记录两组不良反应的发生情况，采用 SS 分析进行安全性评估。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》，下列情况定义为严重药品不良反应：①导致死亡；②危及生命；③致癌、致畸、致出生缺陷；④导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤；⑤导致住院或者住院时间延长；⑥导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

1.5 统计学分析

利用 SAS 9.4 软件进行分析和处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用

成组 *t* 检验，若不符合正态分布则选择 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较。分类/等级资料以 $n(%)$ 表示，分类资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验，等级资料采用秩和检验或 CMH 法检验。对于主要疗效评价的非劣效检验，将采用率差值的 95% 置信区间（confidence interval, CI）法进行检验，若试验组与对照组的组间率差值的 95% 置信区间下限大于给定的非劣效界值（ δ ），则可认为试验组的疗效非劣效于对照组。其余试验观察和评价指标，均采用检验水准为 $\alpha=0.05$ 的双侧差异性检验进行检验， $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例入组与分析数据集形成流程

本研究实际纳入病例 191 例，其中试验组 97 例，对照组 94 例。189 例进入 SS 和 FAS 分析，其中试验组 96 例，对照组 93 例，2 例未进入 SS 和 FAS，试验组和对照组各 1 例，均为受试者提前退出试验（且无服药记录和疗效评价）；135 例进入 PPS 分析，试验组 68 例，对照组 67 例；29 例进入 MBE_FAS 分析，试验组 17 例，对照组 12 例；14 例进入 MBE_PPS 分析，试验组 10 例，对照组 4 例。受试者 FAS、PPS、SS、MBE_FAS 和 MBE_PPS 分析数据集形成流程见图 1。

2.2 基线分析

2.2.1 一般特征

FAS 分析结果显示：2 组患者年龄、体温、病情严重程度等一般特征，组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。FAS 与 PPS 两者结果一致。见表 1。

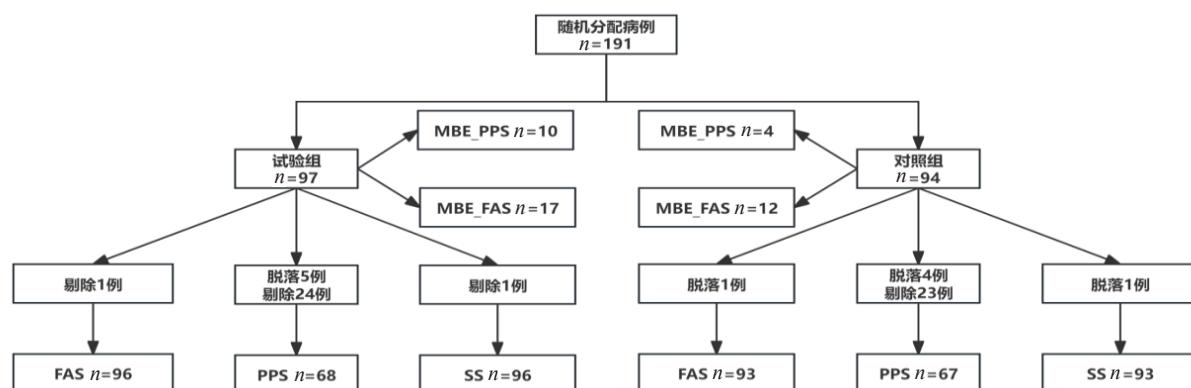


图 1 2 组受试者分析数据集形成流程图

Figure 1. Flowchart of the formation of analysis data sets for the two groups of subject

表1 2组患者一般特征比较 (FAS) [$\bar{x} \pm s$, n (%)]Table 1. Comparison of general characteristics between the two groups of patients (FAS) [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

指标	试验组 (n=96)	对照组 (n=93)	t/ χ^2	P
年龄 (岁)	34.49 ± 7.94	35.01 ± 8.23	-0.350	0.727
体重 (kg)	55.93 ± 5.89	56.03 ± 7.10	-0.170	0.865
身高 (cm)	161.81 ± 3.63	161.86 ± 3.94	-0.305	0.758
民族			0.480	0.492
汉族	96 (100.00)	92 (98.92)		
其他	0 (0.00)	1 (1.08)		
体温 (°C)	36.65 ± 0.31	36.61 ± 0.30	1.000	0.317
病程 (h)	33.29 ± 16.16	30.68 ± 15.87	1.170	0.245
病情严重程度*			3.880	0.172
轻度	51 (53.13)	59 (63.44)		
中度	44 (45.83)	33 (35.48)		
重度	1 (1.04)	1 (1.08)		

2.2.2 微生物学特征

FAS 分析结果显示：治疗前，试验组细菌培养阳性率为 19.35% (18/93)，对照组细菌培养阳性率为 13.64% (12/88)，经中心分层校正后，组间差异无统计学意义 ($\chi^2=1.07$, $P=0.301$)。未进行致病菌检测者未计算在内，故总数少于 FAS。FAS 与 PPS 两者结果一致。

MBE_FAS 分析结果显示，对照组细菌菌株分布：大肠埃希菌 11 例 (91.67%)、粪肠球菌 1 例 (8.33%)；试验组细菌菌株分布：大肠埃希菌 11 例 (61.11%)、弗氏柠檬酸杆菌 2 例 (11.11%)、无乳链球菌 2 例 (11.11%)、粪肠球菌 1 例 (5.56%)、奇异变形菌 1 例 (5.56%)、肺炎克雷伯菌 1 例 (5.56%)。试验组 1 例患者入组前检出 2 个菌株，故合计例数多于 17 例。药敏试验采用环丙沙星、氨苄西林、头孢哌酮、头孢呋辛 (口服)、左氧

氟沙星进行。经中心分层校正后，组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。MBE_FAS 分析结果与 MBE_PPS 结果一致。

2.3 临床疗效

FAS 分析结果显示：试验组临床治愈率为 71.88% (69/96)，对照组为 76.34% (71/93)。经中心分层校正，组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。进一步按病情严重程度进行亚组分析，轻度患者组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；中度患者组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；重度患者样本量不足，无法进行有效比较。PPS 分析结果显示：试验组临床治愈率为 83.82% (57/68)，对照组为 92.54% (62/67)。经中心分层校正后，组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

非劣效检验显示，试验组与对照组临床治愈率差值的 95%CI 下限为 -16.94%，低于给定的非

表2 2组临床疗效比较[n (%)]

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

类别	试验组	对照组	χ^2	P
FAS分析-中心分层校正			0.780	0.377
临床治愈	69 (71.88)	71 (76.34)		
临床无效	27 (28.13)	22 (23.66)		
病情 (轻度)			5.790	0.016
临床治愈	38 (74.51)	54 (91.53)		
临床无效	13 (25.49)	5 (8.47)		
病情 (中度)			2.880	0.090
临床治愈	31 (70.45)	17 (51.52)		
临床无效	13 (29.55)	16 (48.48)		
病情 (重度)			NA	NA
临床治愈	0 (0.00)	0 (0.00)		
临床无效	1 (100.00)	1 (100.00)		
PPS分析-中心分层校正			4.730	0.030
临床治愈	57 (83.82)	62 (92.54)		
临床无效	11 (16.18)	5 (7.46)		

注：NA 表示样本量不足，无法进行有效比较。

劣效界值 -10% ，不支持非劣效。按病情严重程度对临床疗效进行非劣效检验，结果中度患者试验组具有非劣效趋势。具体见表 3。

2.4 细菌学疗效

MBE_FAS 分析结果显示，试验组细菌清除率为 47.06% ($8/17$)，对照组细菌清除率为 50.00% ($6/12$)。中心分层校正后，组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。MBE_FAS 和 MBE_PPS 两者结果一致。见表 4。

2.5 综合疗效

MBE_FAS 分析结果显示：试验组痊愈率为 35.29% ($6/17$)，对照组痊愈率为 41.67% ($5/12$)。中心分层校正后，组间差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)。MBE_FAS 分析结果与 MBE_PPS 结果一致。见表 5。

2.6 复发率

FAS 分析结果显示，试验组临床结果的复发率为 4.92% ($3/61$)，对照组为 1.67% ($1/60$)。中心分层校正后，组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PPS 分析结果与 FAS 一致。MBE_FAS 分析结果显示，试验组临床结果复发率为 0.00% ($0/7$)，对照组为 0.00% ($0/4$)；试验组细菌学结果复发率为 0.00% ($0/8$)，对照组为 0.00% ($0/6$)。因样本量不足，无法进行有效比较。MBE_PPS 分析结果与 MBE_FAS 一致。见表 6。

表3 2组临床治愈率非劣效性检验 (FAS) (%)

Table 3. Non-inferiority test of clinical cure rates between the two groups (FAS) (%)

类别	参照组	试验组	对照组	率差值 (95%CI)
全分析集	对照组	71.88	76.34	-4.47 (-16.94, 8.00)
病情 (轻度)	对照组	74.51	91.53	-17.02 (-30.93, -3.11)
病情 (中度)	对照组	70.45	51.52	18.94 (-2.80, 40.68)

表4 2组细菌学疗效比较 (MBE_FAS) [n (%)]

Table 4. Comparison of bacteriological efficacy between the two groups (MBE_FAS) [n (%)]

指标	试验组 (n=17)	对照组 (n=12)	χ^2	P
清除	8 (47.06)	6 (50.00)		
未清除	4 (23.53)	1 (8.33)		
假定未清除	5 (29.41)	5 (41.67)		
部分清除	0 (0.00)	0 (0.00)		
其他	0 (0.00)	0 (0.00)		
中心分层校正			2.750	0.253

表5 2组综合疗效比较 (MBE_FAS) [n (%)]

Table 5. Comparison of comprehensive efficacy between the two groups (MBE_FAS) [n (%)]

指标	试验组	对照组	χ^2	P
综合痊愈	6 (35.29)	5 (41.67)		
综合无效	11 (64.71)	7 (58.33)		
中心分层校正			0.190	0.665

表6 2组复发率比较 [n (%)]

Table 6. Comparison of recurrence rates between the two groups [n (%)]

类别	试验组	对照组	χ^2	P
FAS分析-临床结果复发			0.420	0.519
无	58 (95.08)	59 (98.33)		
有	3 (4.92)	1 (1.67)		
MBE_FAS分析-临床结果复发			NA	NA
无	4 (100.00)	6 (100.00)		
有	0 (0.00)	0 (0.00)		
MBE_FAS分析-细菌学结果复发			NA	NA
无	6 (100.00)	8 (100.00)		
有	0 (0.00)	0 (0.00)		

注：NA 表示样本量不足，无法进行有效比较。

2.7 药品不良反应

SS 分析结果显示, 试验组发生 3 例一般不良反应, 表现为药物性肝损伤、荨麻疹、血红蛋白降低; 未发生严重不良反应。不良反应发生率为 3.13% (3/96)。对照组发生了 4 例一般不良反应, 表现为丙氨酸转氨酶 / 天冬氨酸转氨酶 / γ - 谷氨酰转肽酶异常升高、腹胀、恶心、发热、咳嗽; 1 例严重不良反应, 表现为疲倦、乏力、面色苍白伴活动后心悸, 住院检查提示缺铁性贫血。不良反应发生率为 5.38% (5/93)。2 组发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.170$, $P=0.684$)。2 组患者的一般不良反应随访复查后均好转、消失 / 复常; 对照组严重不良反应随访复查后恢复至入组时水平。

3 讨论

现代医学认为细菌入侵是 UTI 急性发作的直接原因, 女性生理结构导致 UTI 易多发、易复发。在临床实践中, 抗菌药物治疗 UTI 疗效肯定, 但在未获得尿细菌培养药敏结果前, 急性 UTI 只能凭临床经验用药, 有时会耽误治疗及延长治疗时间。热淋清颗粒由贵州特有苗药头花蓼组成, 具有清热泻火、利尿通淋的功效, 用于下焦湿热所致的热淋, 包括 UTI。药理实验表明对革兰阴性菌及革兰阳性菌具有抗菌作用。本试验为热淋清颗粒上市后的再评价研究, 以盐酸环丙沙星片为对照药, 评价热淋清颗粒治疗女性急性单纯性 UTI (下焦湿热证) 的有效性和安全性。

环丙沙星作为一线氟喹诺酮类药物, 在临床治疗过程中的滥用和不规则治疗使多种细菌对氟喹诺酮类抗菌药物的耐药性不断上升, 革兰阴性菌对环丙沙星的敏感性逐年降低^[19], 其中大肠埃希菌对环丙沙星耐药率 $> 60\%$, 不动杆菌对环丙沙星的耐药率 $> 58.9\%$ ^[20], 湖北、河南等地也出现严重的耐药^[21-22]。Henry 等^[16] 在 2002 年的临床研究表明, 盐酸环丙沙星片治疗 UTI 的有效率为 95.5%, 而本研究中仅为 76.34%, 可能与其耐药性逐年上升有关。

本研究主要疗效指标同时采用了 PPS 和 FAS 分析。PPS 分析虽然能更好地评估理想情况下的临床疗效, 但其结果的参考价值可能受限; FAS 遵循意向性治疗原则, 结果包含了临床实践中可能出现的各种情况。PPS 与 FAS 分析结果的差异,

提示了用药依从性可能对疗效评估产生影响, 也凸显了 FAS 分析更能反映药物的真实世界疗效。

FAS 分析结果显示, 试验组的临床治愈率 (71.88%) 与对照组 (76.34%) 接近, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 试验组未达到给定的非劣效界值。但在环丙沙星耐药性上升的背景下, 基于历史疗效预设的非劣效标准可能偏高, 因此 FAS 分析的率值接近且无统计学意义更具临床参考价值, 可以认为热淋清颗粒治疗女性急性单纯性 UTI (下焦湿热证) 的临床治愈率与盐酸环丙沙星片相近。未来需采用基于当前耐药性水平的界值重新评估非劣效性, 或扩大样本量验证临床等效性。

按病情严重程度分层分析结果显示, 中度病情患者中, 试验组临床治愈率 (70.45%) 高于对照组 (51.52%), 但组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。通过非劣效检验, 发现试验组临床治愈率具有非劣效趋势。推测热淋清颗粒在直接抗菌作用外, 可能通过清热利湿、利尿通淋的功效, 更有效地缓解尿道刺激症状, 减轻炎症水肿, 促进组织修复, 从而在病理状态更复杂的中度病情患者中展现出其综合治疗的优势。但这一发现需更大样本量验证。

与对照组相比, 试验组在综合疗效、细菌清除率及复发率等指标方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但结果可能与细菌培养阳性样本量较少有关。

随着临床应用范围的逐步扩大, 环丙沙星的不良反应的报告也日益增多, 唐学文等^[23] 基于美国食品药品管理局不良事件报告系统数据库, 提取 36 246 例使用环丙沙星的不良事件报告, 前 10 位的不良事件为疼痛、恶心、腹泻、关节痛、疲劳、药物超敏反应、外周神经病变、热病和呼吸困难。本研究中对照组出现了 1 例严重不良反应, 4 例一般不良反应, 而试验组仅出现了 3 例一般不良反应。表明热淋清颗粒在临床应用中不良反应少且轻微, 安全性较好。

本研究存在如下局限性: ①研究时间较久远, 对照组疗效受耐药性逐年升高的影响降低, 增加了试验组非劣效不成立的风险; ②仅纳入了 18~45 岁的女性患者, 且细菌培养阳性样本量较少, 限制了细菌学疗效、综合疗效和复发率结果的解释力。有待后续扩大样本量进一步研究证实。

综上所述, 基于更贴近临床实际的 FAS 分析, 热淋清颗粒治疗女性急性单纯性 UTI (下焦湿热证) 的临床治愈率与盐酸环丙沙星片相近 (71.88% vs. 76.34%), 但非劣效未达到给定的非劣效界值。对于病情严重程度为中度的患者, 热淋清颗粒的临床治愈率要高于盐酸环丙沙星片 (70.45% vs. 51.52%), 显示出的非劣效趋势需要更大样本量验证。对照组发生 1 例严重不良反应, 试验组不良反应发生率较低, 经随访均恢复正常, 提示热淋清颗粒安全性风险可控, 临床接受度较好。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 陈晓华, 李武平, 刘冰, 等. 泌尿系统感染现状及防治研究进展 [J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(16): 38–42, 45. [Chen XH, Li WP, Liu B, et al. Current status and research progress of prevention and treatment of urinary tract infection[J]. Military Nursing, 2015, 32(16): 38–42, 45]. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2015.16.010.
- 2 谢清, 刘桦, 梁硕, 等. 环丙沙星治疗泌尿系感染有效性的系统评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5): 29–35. [Xie Q, Liu H, Liang S, et al. Effectiveness of ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection: a systematic review[J]. Clinical Medication Journal, 2015, 13(5): 29–35.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.007.
- 3 Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections[J]. Ther Adv Urol, 2019, 11: 263–270. DOI: 10.1177/1756287219832172.
- 4 Walters JH, Stevens MP, Kim J. Evaluation of optimal treatment for urinary tract infections in outpatient clinics at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship[J]. Am J Infect Control, 2022, 50(1): 114–115. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.07.005.
- 5 卢宏. 抗生素所致不良反应及临床合理用药分析 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(19): 172–174. [Lu H. Analysis of adverse reactions caused by antibiotics and clinical reasonable medication[J]. China Practical Medical, 2020, 15(19): 172–174.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.19.077.
- 6 李孜, 付平, 邱红渝, 等. 肾苓颗粒治疗下尿路感染 (下焦湿热证) 的临床随机对照试验 [J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(1): 9–13. [Li Z, Fu P, Qiu HY, et al. Shenling granule for lower urinary tract infection (damp-heat in lower-jiao): a randomized controlled trial[J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine, 2006, 6(1): 9–13.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2006.01.005.
- 7 崔鑫, 吕健, 邓跃毅, 等. 三金片治疗下焦湿热证急性单纯性下尿路感染的随机对照双盲多中心临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2681–2686. [Cui X, Lyu J, Deng YY, et al. Sanjin tablets for acute uncomplicated lower urinary tract infection in syndrome of dampness-heat in the lower jiao: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(5): 2681–2686.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI1MTExNzE2MDExNzIPemd5eXhiMjAyMjA1MDUwGgh5eGZjbDNoYQ%3D%3D>.
- 8 梁斌, 李孟林, 左爱萍, 等. 热淋清颗粒的急性毒性研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(2): 174. [Liang B, Li ML, Zuo AP, et al. Study on acute toxicity of Relinqing granules[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(2): 174.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2006.02.030.
- 9 李孟林, 梁斌, 唐靖雯, 等. 热淋清颗粒对肾盂肾炎模型大鼠的药效学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(2): 153–155. [Li ML, Liang B, Tang JW, et al. Pharmacodynamic study of relinqing granules on bacterial pyelonephritis model in rats[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(2): 153–155.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2006.02.020.
- 10 梁秀芳. 热淋清颗粒治疗泌尿系感染 30 例临床观察 [J]. 医学信息 (中旬刊), 2010, 2(9): 2505–2506. [Liang XF. Clinical observation on 30 cases of urinary tract infection treated with Relinqing granules[J]. Medical Information (Mid-term), 2010, 5(9): 2505–2506.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2010.09.251.
- 11 孙超, 冀荣俊, 潘旭静, 等. 热淋清颗粒联合盐酸坦洛新治疗 IIIB 型前列腺炎的临床观察 [J]. 中国性科学, 2008, 17(10): 33–34. [Sun C, Ji RJ, Pan XJ, et al. Clinical observation on Chinese drug relinqing combined with tamsulosin in the treatment of IIIB prostatitis[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2008, 17(10): 33–34.] DOI: 10.3877/j.issn.1672-1993.2008.10.013.
- 12 那彦群, 主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2014 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 424–426.
- 13 国家技术监督局, 编著. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语: 证候部分 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 46–53.
- 14 吴勉华, 周学平, 主编. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 316–324.
- 15 王宪庆, 王玉华, 李士峰, 等. 盐酸环丙沙星的不良反应及临床应用 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(11): 191–192. [Wang XQ, Wang YH, Li SF, et al. Adverse reactions and clinical application of ciprofloxacin hydrochloride[J]. China Contemporary Medicine, 2009, 16(11): 191–192.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2009.11.127.
- 16 Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women[J]. Clin Ther, 2002, 24(12): 2088–2104. DOI: 10.1016/s0149-2918(02)80099-6.
- 17 国家药品监督管理局药品审评中心. 单纯性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则 [R/OL]. (2020-12-31) [2021-11-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId=CODE=9b17219f37231efa7aaaa992d42bc4a9>.

- 18 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844–856. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.09.030.
- 19 杨利荣, 单斌, 王雪娟, 等. 昆明地区革兰阴性菌耐药性连续5年监测结果分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2005, 4(4): 298–302. [Yang LR, Shan B, Wang XJ, et al. Continuous surveillance on the resistance of gram-negative bacteria in Kunming city for 5 years[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care, 2005, 4(4): 298–302.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2005.04.017.
- 20 于虹, 陈一强, 孔晋亮, 等. 革兰阴性菌对喹诺酮类药物耐药性变迁分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(24): 5521–5523. [Yu H, Chen YQ, Kong JL, et al. Evolution of drug resistance of gram-negative bacteria to quinolones[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(24): 5521–5523.] DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161862.
- 21 Xia S, Hendriksen RS, Xie Z, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates from infections in humans in Henan Province, China[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(2): 401–409. DOI: 10.1128/JCM.01099-08.
- 22 崔生辉, 李景云, 马越, 等. 武汉地区门诊患者喹诺酮耐药鼠伤寒沙门菌耐药机制分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(11): 1253–1258. [Cui SH, Li JY, Ma Y, et al. Analysis of quinolone-resistant *Salmonella typhimurium* resistance mechanism in outpatients in Wuhan[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2008, 31(11): 1253–1258.] DOI: 10.3321/j.issn:1009-9158.2008.11.013.
- 23 唐学文, 贾运涛, 田晓江, 等. 左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后安全警戒信号的挖掘与评价 – 基于真实世界不良反应研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5): 592–602. [Tang XW, Jia YT, Tian XJ, et al. Mining and evaluation of post-marketing safety warning signals for levofloxacin, moxifloxacin and ciprofloxacin–based on real-world adverse drug reaction studies[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(5): 592–602.] DOI: 10.20251/j.cnki.1003-3734.2018.05.020.

收稿日期: 2024年09月15日 修回日期: 2025年12月01日

本文编辑: 洗静怡 杨燕