

热淋清颗粒治疗尿路感染的多中心、开放性、IV 期临床研究



王树声¹, 张俊华², 于雷³, 唐汇龙⁴, 宋旭⁵, 叶纯华⁶

1. 广东省中医院泌尿外科 (广州 510120)
2. 天津中医药大学中医药研究院 (天津 301617)
3. 黑龙江省医院泌尿外科 (哈尔滨 150036)
4. 湖南中医药大学第一附属医院泌尿外科 (长沙 410021)
5. 上海市第七人民医院泌尿外科 (上海 200137)
6. 杭州师范大学附属医院泌尿外科 (杭州 310015)

【摘要】目的 评价热淋清颗粒在临床使用中的安全性与有效性, 以指导优化临床给药方案和提高合理用药水平。**方法** 在 51 家医院进行开放性、IV 期临床试验, 受试者为下焦湿热型单纯性或复杂性尿路感染, 单纯性尿路感染患者给予热淋清颗粒每次 8 g、每天 3 次, 疗程 5 d。复杂性尿路感染患者给予热淋清颗粒每次 8 g、每天 3 次, 同时联合喹诺酮类抗生素, 疗程 7~14 d。结局指标为临床疗效、中医证候疗效、细菌清除率以及安全性。**结果** 共纳入 2 009 例受试者, 其中 11 患者失访脱落。全分析集纳入 1 998 例, 其中单纯性尿路感染患者 1 532 例, 复杂性尿路感染患者 466 例。临床治愈率为 68.57%, 单纯性和复杂性尿路感染患者分别为 74.41% 和 49.36%。中医证候痊愈率为 72.22%, 单纯性和复杂性尿路感染患者分别为 75.13% 和 62.66%。单纯性尿路感染中细菌培养阳性者的细菌转阴率为 57.75%, 细菌清除率为 58.02%; 复杂性尿路感染中细菌培养阳性者的细菌转阴率为 45.59%, 细菌清除率为 43.92%。药物相关的不良反应发生 24 例次, 其中单纯性尿路感染 17 例次, 复杂性尿路感染 7 例次。**结论** 热淋清颗粒治疗单纯性尿路感染的有效性和安全性较好, 也可改善下焦湿热证中医证候。

【关键词】 热淋清颗粒; 尿路感染; IV 期临床试验; 临床疗效; 安全性

A multicenter, open-label and phase IV clinical study on the treatment of urinary tract infections with Relinqing granules

WANG Shusheng¹, ZHANG Junhua², YU Lei³, TANG Huilong⁴, SONG Xu⁵, YE Chunhua⁶

1. Department of Urology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China
2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
3. Department of Urology, Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150036, China
4. Department of Urology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China
5. Department of Urology, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202406083

通信作者: 王树声, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: shusheng-wang@163.com

6. Department of Urology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China

Corresponding author: WANG Shusheng, Email: shusheng-wang@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the safety and efficacy of Relinqing granules in real-world clinical settings and to provide data-based guidance for optimizing clinical dosing regimens and improving rational drug use. **Methods** Open and phase IV clinical trials were conducted in 51 hospitals, with participants suffering from simple or complex urinary tract infections(UTI) caused by dampness and heat in the lower energizer. Patients with simple UTI were given 8 g of Relinqing granules three times a day for 5 days. Patients with complex UTI were given 8 g of Relinqing granules three times a day, in combination with quinolone antibiotics, for a course of 7~14 days. The outcome indicators were clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome efficacy, bacterial clearance rate, and safety. **Results** A total of 2 009 subjects were included, of which 11 patients were lost to follow-up and dropped out. A total of 1 998 cases were included in the full analysis set, including 1 532 patients with simple UTI and 466 patients with complex UTI. The clinical cure rate was 68.57%, with 74.41% and 49.36% for patients with simple and complex UTI, respectively. The cure rate of traditional Chinese medicine syndrome was 72.22%, with 75.13% and 62.66% for patients with simple and complex UTI, respectively. The bacterial conversion rate of patients with positive bacterial culture and bacterial clearance rate in simple UTI were 57.75% and 58.02%, respectively; The bacterial conversion rate of patients with positive bacterial culture in complex UTI was 45.59%, and the bacterial clearance rate was 43.92%. There were 24 cases of drug-related adverse reactions, including 17 cases of simple UTI and 7 cases of complex UTI. **Conclusion** Relinqing granules have good effectiveness and safety in treating simple UTI, and can also improve the traditional Chinese medicine syndrome of damp heat syndrome in the lower energizer.

【Keywords】 Relinqing granules; Urinary tract infection; Phase IV clinical trial; Clinical efficacy; Safety

近年来,我国临床中细菌耐药形式严峻,给抗感染治疗带来了巨大挑战^[1-2]。其中,尿路感染以革兰阴性杆菌耐药为主,感染菌及耐药情况持续性监测对指导临床用药至关重要^[3-4]。多个清热解毒药和清热利湿药已被证实对病原微生物有抑菌作用,对毒性物质有抑制形成或破坏作用^[5-6]。尿路感染属祖国医学“淋证”范畴,下焦湿热证最为常见,治宜清热泻火、利尿通淋。纯中药制剂热淋清颗粒由苗药头花蓼经现代工艺提炼精制而成,具有清热泻火、利尿通淋的功效,虽然已有多个研究^[7-11]表明热淋清颗粒单用或联合抗生素治疗尿路感染安全有效,但样本量相对较小。因此,本研究设计和开展了热淋清颗粒治疗下焦湿热型尿路感染的IV期临床研究,以进一步评价热淋清颗粒在临床使用中的安全性与有效性,指

导优化临床给药方案和提高合理用药水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用多中心、开放性、IV期临床试验设计,于2015年8月26日至2018年7月28日在广东省中医院、黑龙江省医院、湖南中医药大学第一附属医院、上海市第七人民医院、杭州师范大学附属医院等51家医院纳入下焦湿热型尿路感染患者不少于2 000例,以评估热淋清颗粒治疗下焦湿热型单纯性尿路感染和复杂性尿路感染的有效性与安全性。本试验获得广东省中医院伦理委员会的批准(批号:广东省中医院伦理委员会A2015-12-4-1),所有受试者同意参加本临床试验并已签署知情同意书。

纳入标准：①符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[12]中单纯性尿路感染或复杂性尿路感染的诊断标准；②符合《中医临床诊疗术语证候部分》^[13]、《中医内科学》^[14]和相关研究^[15-16]中下焦湿热证的辨证标准，包括尿频、尿急、尿道灼热刺痛等主症，以及尿赤黄、小腹胀痛不适、腰痛、恶寒发热等次症；③性别、年龄、民族不限。排除标准：①对本试验药物成分或喹诺酮类药物过敏者；②妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划者。

1.2 用药方案

单纯性尿路感染患者给予热淋清颗粒（贵州威门药业股份有限公司）每次 8 g、每天 3 次，开水冲服，3 d 后若无好转或病情加重，结合药敏结果联合喹诺酮类抗生素，疗程 5 d。复杂性尿路感染患者给予热淋清颗粒（贵州威门药业股份有限公司）每次 8 g、每天 3 次，开水冲服，同时联合喹诺酮类抗生素，疗程 7~14 d。对临床治愈的患者进行 4 周随访，评估复发情况。

1.3 脱落与剔除标准

脱落标准：①出现过敏反应或严重不良事件，研究者判断应停止试验；②发生其他并发症或特殊生理变化，不宜继续接受试验；③依从性差；④不愿意或不可能继续进行试验。剔除标准：①不符合纳入标准而被误纳入者；②虽纳入但未曾用药者，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药物者。

1.4 评价指标

1.4.1 有效性指标

参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[17]确定有效性指标，疗效评价由不参与临床试验的主治医师及以上职称且经过培训的医生评估。

临床疗效：①临床治愈：用药结束后 7 d 随访时症状和体征消失，未采取其它抗菌药物治疗；②临床无效：感染症状和体征持续，或用药结束后 7 d 随访之前出现症状和体征复发，或因目前的感染采取其它抗菌药物治疗。

细菌学疗效：①清除：用药结束 7 d 后，原感染部位的标本未再培养出原感染的病原体；②未清除：用药结束 7 d 后，来自原感染部位的标本仍然培养出原感染的病原体；③假定未清除：对于被判断为临床无效的患者，其未进行或不可能进行细菌培养的情况下，假定细菌未清除；④部分清除：用药结束 7 d 后，在原感染部位分离的多种致病菌中的一种已被清除。

中医证候疗效：①临床痊愈：患者在用药结束 7 d 后，中医临床症状消失或基本消失，证候积分 $\geq 95\%$ ；②显效：患者用药结束 7 d 后，中医临床症状明显改善，证候积分 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$ ；③有效：患者用药结束 7 d 后，中医临床症状有好转，证候积分 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ ；④无效：患者用药结束 7 d 后，中医临床症状无明显改善甚至加重，证候积分 $< 30\%$ 。证候积分计算公式（尼莫地平法）为： $[(\text{治疗前总评分} - \text{治疗后总评分}) / \text{治疗前总评分}] \times 100\%$ 。总评分由中医症状分级量化表中症状得分相加获得，详见表 1。

表1 中医症状分级量化表

Table 1. Traditional Chinese Medicine symptom grading and quantification scale

症状	评分标准
主症	
尿频	0=无；2=小便次数增加，每日不超过10次；4=小便次数增加，每日10~15次；6=小便次数增加，每日15次以上
尿急	0=无；2=小便急迫，可忍耐；4=小便急迫，仅可忍耐片刻；6=小便急迫，迫不及待
尿道灼热刺痛	0=无；2=小便时尿道隐隐作痛，不影响排尿；4=小便时尿道痛较重，排尿不爽；6=小便时尿道疼痛难忍
次症	
尿黄赤	0=无；1=尿色稍黄；2=尿色深黄；3=尿黄赤
小腹胀痛不适	0=无；1=偶尔出现；2=间断出现，时轻时重；3=持续出现，难以忍受
腰痛	0=无；1=腰痛隐隐，偶有发作；2=腰痛较重，转侧不利；3=腰部刺痛难忍
恶寒发热	0=无；2=有

复发：①临床结果：用药结束后 7 d 随访时无症状和体征，用药结束后 4 周随访时症状和体征再次出现；②细菌学结果：用药结束后 7 d 随访时细菌清除，之后直至治疗后 4 周随访期间，在某一时间进行的尿培养表明原始尿路病原体又为阳性。

1.4.2 安全性指标

依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[18]，按照患者发生的不良事件具体情况和患者的既往病史、伴发病情况以及伴随用药等情况进行综合分析，主要关注恶心、呕吐、腹部胀闷不适等，观察时间至治疗后 4 周，肯定相关、很可能相关、可能相关计为药物不良反应。不良反应评价由不参与临床试验的主治医师及以上职称且经过培训的医生评估，统计不良反应发生率。

1.5 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件进行数据分析，连续性变量使用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，分类变量使用频数和百分比 ($n, \%$) 表示。分析数据集包括：①全分析集 (full analysis set, FAS)：尽可能接近符合意向性治疗原则的理想受试者集；②符合方案集 (per protocol set, PPS)：充分依从于试验方案的病例子集所产生的数据；③安全性数据集 (safety analysis set, SS)：用于汇总安全性与耐受性评价时的受试者集。采用描述性分析方法分析有效性和安全性结果。临床治愈率 = 临床治愈患者数量 / 参与临床治愈指标观察总人数 $\times 100\%$ ；临床治愈率的 95%CI 计算公式为： $p = \ln(\text{odds}) = \ln[X/(n-X)]$ ， $SE(p) = SE[\ln(\text{odds})] = \sqrt{1/X + 1/(n-X)}$ ，式中， n 为纳入参与临床治愈指标观察总人数， X 为临床治愈患者数量， p 为临床治愈率， $SE(p)$ 为

临床治愈率的标准误^[19]。

2 结果

2.1 分析数据集

入组下焦湿热型尿路感染患者 2 009 例，其中单纯性尿路感染患者 1 539 例，复杂性尿路感染患者 470 例。进入 FAS 分析集 1 998 例，单纯性尿路感染 7 例和复杂性尿路感染 4 例患者失访脱落；充分依从于试验方案的进入 PPS 分析，共 1 581 例，详见表 2。

2.2 入组病例基本特征

FAS 数据集中，入组患者中男性 550 例 (27.53%)，女性 1 448 例 (72.47%)，年龄 (48.10 ± 16.04) 岁，体重 (61.22 ± 9.58) kg，身高 (163.29 ± 7.00) cm，入院体温 (36.55 ± 0.32) °C。89 例 (4.46%) 受试者过敏史阳性，1 599 例 (80.15%) 为首次发病病例，396 例 (19.85%) 为复发病例。轻度患者 1 325 例 (66.32%)，中度患者 628 例 (31.43%)，重度 45 例 (2.25%)。424 例 (21.23%) 在入组前 48 h 内使用过抗生素，538 例 (26.94%) 患有其他疾病并用药治疗，见表 3。

表2 分析数据集患者例数

Table 2. Number of patients in analysis datasets

尿路感染类型	FAS (例)	PPS (例)	SS (例)
单纯性 ($n=1\,539$)	1 532	1 297	1 532
复杂性 ($n=470$)	466	284	466
糖尿病组	79	43	79
前列腺疾病组	78	57	78
绝经期妇女组	173	96	173
其他	136	88	136

表3 入组病例基本特征表 ($n, \%$)

Table 3. Basic characteristics of enrolled patients ($n, \%$)

特征	单纯性尿路感染 ($n=1\,532$)	复杂性尿路感染 ($n=466$)	合计 ($n=1\,998$)
性别			
男	391 (25.52)	159 (34.12)	550 (27.53)
女	1 141 (74.48)	307 (65.88)	1 448 (72.47)
年龄 (岁)*	46.99 ± 15.78	51.74 ± 16.35	48.10 ± 16.04
体重 (kg)*	60.80 ± 9.43	62.60 ± 9.92	61.22 ± 9.58
身高 (cm)*	163.11 ± 6.97	163.88 ± 7.05	163.29 ± 7.00
入院体温 (°C)*	36.56 ± 0.29	36.54 ± 0.41	36.55 ± 0.32

续表1

特征	单纯性尿路感染 (n=1 532)	复杂性尿路感染 (n=466)	合计 (n=1 998)
病例来源 [#]			
门诊	1 422 (92.88)	359 (77.04)	1 781 (89.18)
住院	109 (7.12)	107 (22.96)	216 (10.82)
过敏史 [#]			
无	1 467 (95.95)	438 (94.19)	1 905 (95.54)
有	62 (4.05)	27 (5.81)	89 (4.46)
尿路感染史 [#]			
首次发作	1 312 (85.75)	287 (61.72)	1 599 (80.15)
复发	218 (14.25)	178 (38.28)	396 (19.85)
病情严重程度			
轻度	1 054 (68.80)	271 (58.15)	1 325 (66.32)
中度	459 (29.96)	169 (36.27)	628 (31.43)
重度	19 (1.24)	26 (5.58)	45 (2.25)
入组前48 h内使用抗菌药 [#]			
无	1 228 (80.21)	345 (74.03)	1 573 (78.77)
有	303 (19.79)	121 (25.97)	424 (21.23)
共病及合用药 [#]			
无	1 222 (79.77)	237 (50.97)	1 459 (73.06)
有	310 (20.23)	228 (49.03)	538 (26.94)

注：^{*}为连续性变量，使用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；[#]存在部分缺失值。

2.3 合并用药情况

试验中 185 例 (12.08%) 单纯性尿路感染受试者在单用热淋清颗粒无法很好控制病情的情况下联合使用了喹诺酮类抗生素，而 44 例 (9.44%) 复杂性尿路感染受试者在治疗开始时未联合使用喹诺酮类抗生素。

2.4 有效性指标

2.4.1 临床疗效

FAS 数据集中，热淋清颗粒治疗尿路感染的临床治愈率为 68.57%，其中单纯性尿路感染的临床治愈率为 74.41%，复杂性尿路感染的临床治愈率为 49.36%。在复杂性尿路感染者中，

糖尿病组的临床治愈率为 46.84%，前列腺疾病组的临床治愈率为 55.13%，绝经期妇女组为 51.45%，见表 4。

2.4.2 细菌学疗效

FAS 数据集中，单纯性尿路感染治疗前细菌培养阳性病例 258 例，治疗后 149 例受试者细菌清除，转阴率为 57.75%；治疗后可评价的 262 株细菌中，清除 152 株，细菌清除率为 58.02%。复杂性尿路感染治疗前细菌培养阳性病例 136 例，治疗后 62 例受试者细菌清除，转阴率为 45.59%；治疗后可评价的 148 株细菌中，清除 65 株，细菌清除率为 43.92%。

表4 尿路感染患者临床疗效分析结果

Table 4. Results of clinical efficacy in patients with UTI

尿路感染类型	临床治愈人数	临床治愈率 (95%CI)
单纯性 (n=1 532)	1 140	74.41% (72.16%, 76.66%)
复杂性 (n=466) [*]	230	49.36% (44.71%, 54.01%)
糖尿病组 (n=79)	37	46.84% (35.39%, 58.29%)
前列腺疾病组 (n=78)	43	55.13% (43.63%, 66.63%)
绝经期妇女组 (n=173)	89	51.45% (43.75%, 59.15%)
单纯性+复杂性 (n=1 998)	1 370	68.57% (66.52%, 70.62%)

注：^{*}未报告其他组的临床治愈情况。

热淋清颗粒用于复杂性尿路感染的不同亚组患者中，糖尿病组的细菌转阴率为 25.93%，细菌清除率为 25.93%；前列腺疾病组细菌转阴率为 66.67%，细菌清除率为 66.67%；绝经期妇女组细菌转阴率为 47.76%，细菌清除率为 47.76%，见表 5。

2.4.3 中医证候疗效

FAS 数据集中，热淋清颗粒治疗尿路感染的中医证候痊愈率（临床痊愈 + 显效）为 72.22%，其中单纯性尿路感染为 75.13%，复杂性尿路感染为 62.66%；总有效率（临床痊愈 + 显效 + 有效）为 85.94%，其中单纯性尿路感染为 87.47%，复杂性尿路感染为 80.90%。复杂性尿路感染不同亚组患者经治疗后，糖尿病组的中医证候痊愈率为 58.23%，前列腺疾病组为 64.10%，绝经期妇女组为 62.43%；总有效率糖尿病组为 77.22%，前列腺疾病组为 84.62%，绝经期妇女组为 80.92%，见表 6。

2.4.4 复发情况

FAS 数据集中，共有 1 268 例受试者完成了用药结束后 4 周的随访，其中单纯性和复杂性尿路感染患者分别为 1 059 例和 209 例。热淋清颗粒治疗尿路感染患者的临床复发率为 2.05%，其中单纯性尿路感染患者为 1.70%，复杂性尿路感染患者为 3.83%。复杂性尿路感染不同亚组患者经治疗后，糖尿病组的临床复发率为 4.17%，前列腺疾病组的临床复发率为 3.23%，绝经期妇女组为 4.35%，见表 7。

2.5 安全性指标

SS 数据集中，单纯性尿路感染受试者发生 17 例不良反应，表现为白细胞计数降低（1 例次）、结合胆红素升高（1 例次）、尿葡萄糖存在（1 例次）、血肌酐升高（1 例次）、恶心（3 例次）、便秘（1 例次）、腹痛（1 例次）、呕吐（1 例次）、药疹（1 例次）、肝脏功能异常（6 例次）。

表5 复杂性尿路感染各亚组细菌培养及疗效结果 (n, %)

Table 5. Results of bacterial culture and therapeutic effects in subgroup patients with complex UTI (n, %)

类别	糖尿病组 (n=63)	前列腺疾病组 (n=62)	绝经期妇女组 (n=129)
治疗前细菌培养结果			
阴性	36 (57.14)	50 (80.65)	62 (48.06)
阳性	27 (42.86)	12 (19.35)	67 (51.94)
治疗后细菌培养结果			
转阴	7 (25.93)	8 (66.67)	32 (47.76)
未转阴	20 (74.07)	4 (33.33)	35 (52.24)
细菌学疗效*			
清除	7 (25.93)	8 (66.67)	32 (47.76)
未清除	7 (25.93)	1 (8.33)	11 (16.42)
假定未清除	12 (44.44)	3 (25.00)	22 (32.84)
部分清除	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

注：*糖尿病组和绝经期妇女组分别有1例和2例数据缺失。

表6 尿路感染受试者中医证候疗效 (n, %)

Table 6. Traditional Chinese Medicine syndrome efficacy in patients with UTI (n, %)

尿路感染类型	临床痊愈+显效	临床痊愈+显效+有效	无效
单纯性 (n=1 532)	1 151 (75.13)	1 340 (87.47)	192 (12.53)
复杂性 (n=466)*	292 (62.66)	377 (80.90)	89 (19.10)
糖尿病组 (n=79)	46 (58.23)	61 (77.22)	18 (22.78)
前列腺疾病组 (n=78)	50 (64.10)	66 (84.62)	12 (15.38)
绝经期妇女组 (n=173)	108 (62.43)	140 (80.92)	33 (19.08)
单纯性+复杂性 (n=1 998)	1 443 (72.22)	1 717 (85.94)	281 (14.06)

注：*未报告其他组的中医证候疗效情况。

复杂性尿路感染受试者发生 7 例次不良反应，表现为血肌酐升高（1 例次）、恶心（1 例次）、腹部不适（1 例次）、腹胀（1 例次）、头晕（1 例次）、肝脏功能异常（2 例次）。所有不良反应程度为轻度或中度，未发生重度不良反应，且转归良好，见表 8。

表7 尿路感染受试者临床复发结果 (n, %)

Table 7. Results of recurrence in patients with

UTI(n, %)

尿路感染类型	复发	未复发
单纯性 (n=1 059)	18 (1.70)	1 041 (98.30)
复杂性 (n=209)*	8 (3.83)	201 (96.17)
糖尿病组 (n=24)	1 (4.17)	23 (95.83)
前列腺疾病组 (n=31)	1 (3.23)	30 (96.77)
绝经期妇女组 (n=69)	3 (4.35)	66 (95.65)
单纯性+复杂性 (n=1268)	26 (2.05)	1 242 (97.95)

注：*未报告其他组的临床复发情况。

表8 尿路感染受试者不良反应例次数

Table 8. Numbers of adverse reaction in

patients with UTI

不良反应	单纯性	复杂性	合计
	尿路感染	尿路感染	
	(n=1 532)	(n=466)	(n=1 998)

实验室检查

白细胞计数降低	1	0	1
结合胆红素升高	1	0	1
尿葡萄糖存在	1	0	1
血肌酐升高	1	1	2
胃肠道系统疾病			
恶心	3	1	4
便秘	1	0	1
腹痛	1	0	1
呕吐	1	0	1
腹部不适	0	1	1
腹胀	0	1	1
肝脏功能异常	6	2	8
皮肤及皮下组织类疾病 (药疹)	1	0	1
各类神经系统疾病 (头晕)	0	1	1

注：存在同一患者发生多个不良反应的情况。

3 讨论

尿路感染主要表现为尿频、尿急及尿痛等症状，病程长且病情易反复，严重影响患者的日常生活，若未及时规范彻底治疗，还可能进一步并发肾盂肾炎、膀胱炎等疾病^[20-21]。喹诺酮类药物是治疗尿路感染的主要药物之一，但广泛应用可诱导细菌耐药，使其单独治疗的疗效受影响甚至治疗失败。此外，抗菌药物虽起效快，但细菌仍然可能存在于泌尿系统中，反复的尿路感染易造成尿路的器质性损害^[3-4]。对于反复发作的泌尿系感染，可采用中西医结合系统治疗以提高临床疗效、改善治疗效果，且可以减少耐药菌株的产生。

热淋清颗粒是由头花蓼精制而成的纯中药制剂，含有没食子酸、槲皮素等多种有效成分，具有抗菌消炎、清热解毒、利湿通淋、镇痛作用。本试验观察了热淋清颗粒治疗下焦湿热型尿路感染患者的有效性和安全性，共纳入 2 009 例下焦湿热型尿路感染患者。结果显示，FAS 分析集中，1 532 例单纯性尿路感染者临床治愈率达 74.41%，466 例复杂性尿路感染的临床治愈率为 49.36%。中医证候痊愈率为 72.22%，其中单纯性尿路感染为 75.13%，复杂性尿路感染为 62.66%。此外，仅 185 例（12.08%）受试者在单药治疗无法很好控制病情的情况下联合使用了喹诺酮类抗生素。可见，对于下焦湿热型单纯性尿路感染，多数患者仅通过热淋清颗粒治疗即可痊愈，且可以有效改善下焦湿热证中医证候。舒则荣等^[21]研究结果表明，热淋清颗粒联合左氧氟沙星片治疗细菌培养阳性泌尿系感染患者的治愈率为 49.1%。房辉等^[10]在一项临床对照试验中发现，热淋清颗粒联合左氧氟沙星片对泌尿系感染的治愈率达 70%，高于单独使用左氧氟沙星片的 50%。可见，对于复杂性尿路感染，可能受喹诺酮类细菌耐药性较高的影响^[2-4]，联合用药并没有获得理想的疗效。为优化尿路感染的临床给药方案及提高合理用药水平，有必要开展关于复杂性尿路感染的大型干预性随机对照试验。

外源细菌入侵引起患者泌尿感染，其中较为常见的尿路感染菌为大肠埃希菌、葡萄球菌等^[22-23]。观察药物对感染菌的清除情况，也是评价药物疗效的主要方式之一。本试验中，单纯

性尿路感染中细菌培养阳性者的细菌转阴率为 57.75%，细菌清除率为 58.02%，复杂性尿路感染中细菌培养阳性者的细菌转阴率为 45.59%，细菌清除率为 43.92%，且长期随访均未发现再次复阳的病例。由此可见，热淋清颗粒对多种革兰氏阳性、阴性菌具有抗菌作用。

临床中泌尿系统感染常与其他疾病同时发生，常见的有前列腺炎、糖尿病等^[24-25]。与其他研究的结果类似，本试验中女性患者多于男性患者，而绝经期妇女这一特殊群体亦值得特别关注^[26]。本试验中热淋清颗粒用于复杂性尿路感染糖尿病人群的临床治愈率为 46.84%，细菌清除率为 25.93%，中医证候总有效率为 77.22%，临床复发率为 4.17%。用于前列腺疾病人群的临床治愈率为 55.13%，细菌清除率为 66.67%，中医证候总有效率为 84.62%，临床复发率为 3.23%。用于绝经期妇女的临床治愈率为 51.45%，细菌清除率为 47.76%，中医证候总有效率为 80.92%，临床复发率为 4.35%。可见，在复杂性尿路感染 3 个亚组人群中，热淋清颗粒在前列腺疾病人群中不仅能提高疗效，同时具有较好的安全性。

对于药物而言，安全性比临床疗效更为重要^[19]。本试验中与药物相关的不良反应有 24 例次，其中单纯性尿路感染 17 例次，复杂性尿路感染 7 例次，在发生的不良反应中，较为常见的是胃肠道系统的恶心和肝功能异常，且均为轻度或中度不良反应。可见，热淋清颗粒联合使用喹诺酮类抗生素与单独使用热淋清颗粒治疗尿路感染的不良反应发生率均较小，表明热淋清颗粒安全性好，联合用药并不增加安全性风险。

综上，热淋清颗粒用于单纯性尿路感染的有效性和安全性较好，也可改善下焦湿热证中医证候，联合喹诺酮治疗可以提高细菌清除率，并未增加安全性风险。尽管本研究分析了 1 998 例患者用药的数据，但未设对照组，为了得到更准确、更科学的结论，建议在后续的研究中设置对照组，以更准确地评估药物的效果和安全性，为临床决策提供更有力的证据。

参考文献

- 1 Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1): 56–66. DOI: [10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
- 2 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4): 377–387. [Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance: results of 2020[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2021, 21(4): 377–387.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2021.04.001](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2021.04.001).
- 3 齐慧敏, 李耘, 王进, 等. 2000–2001 年 13 家医院泌尿系统感染细菌耐药状况调查 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(1): 8–14. [Qi HM, Li Y, Wang J, et al. Surveillance of bacterial resistance in urinary tract infections in 13 hospitals (2000–2001)[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2004, 20(1): 8–14.] DOI: [10.3760/j.issn:1001-7097.2004.01.004](https://doi.org/10.3760/j.issn:1001-7097.2004.01.004).
- 4 翟如波, 李云慧, 孙跃岭, 等. 泌尿系感染者病原菌的临床分布特点及耐药性检测 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2015, 9(6): 63–67. [Zhai RB, Li YH, Sun YL, et al. Clinical distribution and drug resistance of pathogens in urinary tract infections[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Edition)*, 2015, 9(6): 63–67.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.017](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.017).
- 5 刘云宁, 李小凤, 班旭霞, 等. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展 [J]. *环球中医药*, 2015, (8): 1012–1017. [Liu YN, Li XF, Ban XX, et al. The review on active antibacterial ingredients of Chinese medicine and the antibacterial mechanism[J]. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2015, (8): 1012–1017.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-1749.2015.08.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1749.2015.08.037).
- 6 蔡燕, 邢艳, 谢文光. 中药抗菌作用研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(6): 9–10. [Cai Y, Xing Y, Xie WG. Research on progress of antibacterial activity of Chinese medicine[J]. *China Medical Herald*, 2011, 8(6): 9–10.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7210.2011.06.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7210.2011.06.005).
- 7 郭立萍, 刘语琪. 热淋清颗粒佐治尿路感染 180 例临床观察 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2006, 21(5): 448. [Guo LP, Liu YQ. Clinical observation of 180 cases of urinary tract infection treated by relinqing Granules[J]. *Medical Journal of Qilu*, 2006, 21(5): 448.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0341.2006.05.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0341.2006.05.037).
- 8 李国泉, 王良平, 陈明春. 热淋清联合加替沙星治疗

- 非淋菌性尿道炎 62 例疗效观察[J]. 岭南皮肤病性病科杂志, 2007, 14(3): 175, 177. [Li GQ, Wang LP, Chen MC. Efficacy of hot rinqing combined with gatifloxacin in the treatment of non-gonococcal urethritis in 62 cases[J]. Journal of Diagnosis and Therapy on Dermato-venereology, 2007, 14(3): 175, 177.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2007.03.023.
- 9 洪锴, 袁人培, 姜辉, 等. 热淋清联合阿奇霉素治疗非淋菌性尿道炎的临床研究[J]. 中国性科学, 2009, 18(1):7-9, 17. [Hong K, Yuan RP, Jiang H, et al. A randomized study comparing combined Relinqing and azithromycin for the treatment of nongonococcal urethritis in men[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2009, 18(1): 7-9, 17.] DOI: 10.3877/j.issn.1672-1993.2009.01.002.
 - 10 房辉, 钱辉军. 热淋清联合左氧氟沙星治疗泌尿系感染的疗效临床研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 899-900. [Fang H, Qian HJ. Clinical study on the efficacy of hot relinqing combined with levofloxacin in the treatment of urinary tract infection[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica, 2014, 25(4): 899-900.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2014.04.057.
 - 11 沈银奎. 热淋清颗粒联合左氧氟沙星治疗泌尿系感染 56 例[J]. 中国药业, 2014, 23(8): 66-67. [Shen YK. Relinqing granules combined with levofloxacin for treating 56 cases of urinary tract infection[J]. China Pharmaceuticals, 2014, 23(8): 66-67.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.01.065.
 - 12 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013. [Na YQ, Ye ZQ, Sun YH, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of urological diseases in China (2014 edition). Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.]
 - 13 [GB/T16751·3-1997] 中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
 - 14 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版, 2005, 11. [Tian DL. Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2005, 11.]
 - 15 张琼, 崔天红. 羚黄散治疗急性非特异性下尿路感染下焦湿热证的临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(1): 3-6. [Zhang Q, Cui TH. Abstract of original articles effect of linghuang powder for acute n onspecific lower urinary tract infection with lower-Jiao damp-heat syndrome[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2001, 12(1): 3-6.] DOI: CNKI: SUN:ZYXY.0.2001-01-000.
 - 16 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.
 - 17 《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, (9): 844-856. [Writing Group of Guidance for Clinical Trials of Anti-bacterial Drugs. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2014, (9): 844-856.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.09.030.
 - 18 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-04) [2024-05-08]. https://www.gov.cn/zhengce/2011-05/24/content_2603398.htm.
 - 19 陈月红, 杜亮, 耿兴远, 等. 无对照二分类数据的 Meta 分析在 RevMan 软件中的实现[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 889-896. [Chen YH, Du L, Geng XY, et al. Implement Meta-analysis with non-comparative binary data in RevMan software[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2014, 14(7): 889-896.] DOI: 10.7507/1672-2531.20140147.
 - 20 覃新芳, 李清初, 邹迪莎, 等. 复杂性尿路感染的研究进展[J]. 内科, 2018, 13(3): 363-366. [Qin XF, Li QC, Zou DS, et al. Research progress on complicated urinary tract infection[J]. Internal Medicine of China, 2018, 13(3): 363-366.] DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2018.03.25.
 - 21 何超, 刘钰琪, 李纪文, 等. 危重患者导管相关性尿路感染病原菌特征分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(6): 621-624. [He C, Liu YQ, Li JW, et al. Characteristics of the pathogens causing catheter-associated urinary tract infection in critically ill patients[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(6): 621-624.] DOI: 10.7507/1672-2531.20150103.
 - 22 舒则荣, 刘兰芹. 热淋清颗粒联合左氧氟沙星治疗泌尿系感染的疗效观察[J]. 海峡药学, 2013, 25(5):

- 159–160. [Shu ZR, Liu LQ. Efficacy of relinqing granules combined with levofloxacin in the treatment of urinary tract infection[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2013, 25(5): 159–160.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2013.05.105](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2013.05.105).
- 23 李继霞, 公衍文, 张京海, 等. 住院及门诊患者泌尿系感染细菌谱及耐药性分析[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(9): 784–786. [Li JX, Gong YW, Zhang JH, et al. Bacterial spectrum and drug resistance analysis of urinary tract infection in inpatients and outpatients[J]. Practical Journal of Medicine & Pharmacy, 2011, 28(9): 784–786.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4008.2011.09.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4008.2011.09.009).
- 24 徐莉, 季康, 范亦明, 等. 糖尿病老年患者尿路感染的危险因素及预防措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(17): 2269–2270. [Xu L, Ji K, Fan YM, et al. Risk factors and precaution for senile diabetics complicated with urinary tract infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2009, 19(17): 2269–2270.] DOI: [10.3321/j.issn:1005-4529.2009.17.017](https://doi.org/10.3321/j.issn:1005-4529.2009.17.017).
- 25 周碧芸. 前列腺炎伴尿路感染患者的细菌检验及抗菌对策分析[J]. 中国医药科学, 2015, (11): 125–127, 167. [Zhou BY. Prostatitis patients with bacterial antimicrobial test and countermeasure analysis of urinary tract infection[J]. China Medicine and Pharmacy, 2015, (11): 125–127, 167.] DOI: [CNKI:SUN:GYKX.0.2015-11-041](https://doi.org/CNKI:SUN:GYKX.0.2015-11-041).
- 26 陈敏. 女性尿路感染的诊治和预防[J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19(5): 257–259. [Chen M. Diagnosis, treatment and prevention of female urinary tract infection[J]. Journal of Clinical Urology, 2004, 19(5): 257–259.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1420.2004.05.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1420.2004.05.001).

收稿日期: 2024 年 06 月 11 日 修回日期: 2024 年 07 月 12 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 王树声, 张俊华, 于雷, 等. 热淋清颗粒治疗尿路感染的多中心、开放性、IV期临床研究[J]. 医学新知, 2024, 34(7): 786–795. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406083](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406083)
Wang SS, Zhang JH, Yu L, et al. A multicenter, open-label and phase IV clinical study on the treatment of urinary tract infections with Relinqing granules[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(7): 786–795. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406083](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406083)