

香芩解热颗粒治疗小儿感冒发热临床疗效研究^{*}

周晓媛¹, 李 刚², 熊 磊^{3△}, 聂 坚³

(1. 昆明市第一人民医院中医科, 云南 昆明 650100; 2. 上海中医药大学, 上海 201203;
3. 云南中医学院, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 观察香芩解热颗粒治疗小儿感冒发热的临床疗效。**方法** 将 140 例符合纳入标准的感冒发热患儿随机分为治疗组和对照组各 70 例, 治疗组口服香芩解热颗粒, 对照组口服小儿柴桂退热颗粒。疗程 2d。疗程结束后, 对纳入统计资料的 124 例(每组各 62 例)分析比较 2 组的体温变化及症状、体征积分, 对疗效予评价。**结果** 治疗组降温疗效优于对照组。**结论** 香芩解热颗粒治疗小儿感冒发热疗效肯定, 有退热快、持续时间长, 且体温不易回升的特点, 并能明显减轻或消除伴随症状和阳性体征。

关键词: 香芩解热颗粒; 小儿; 感冒; 发热; 临床观察

中图分类号: R272 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)02-0061-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.02.017

香芩解热颗粒基础方柴胡藿香汤是云南省名中医熊磊教授用于治疗小儿感冒发热的经验方, 临床应用证实其退热快、疗效确切、副作用少^[1]。由于汤剂口感欠佳, 且服用量较多, 患儿不易接受, 故前期研究已将柴胡藿香汤应用现代制剂工艺研制为香芩解热颗粒^[2]。本文进行了香芩解热颗粒治疗小儿感冒发热的临床疗效观察。

感冒是儿科最常见的疾病, 5 岁以下儿童平均每年罹患感冒 4~5 次, 本病约 90% 以上由病毒感染所致^[3-5], 机体免疫力下降时可合并细菌感染。目前, 西医治疗主要采用一般治疗(休息、多饮水、呼吸道隔离等)、病因治疗、对症治疗、抗生素药物与抗病毒药物同时应用^[6], 但抗生素仅对细菌有效, 对病毒却无效; 抗病毒药物的耐药性及严重副作用又限制了其在临床上的应用^[7]。因此, 病毒性感冒的治疗和其他病毒性疾病一样, 还没有特效的药物, 且《中国 0 至 5 岁儿童病因不明的急性发热诊断处理指南》^[8]也明确指出, 年龄>3 个月, 体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 和(或)出现明显不适时, 才推荐应用退热剂。故中医治疗感冒以疗效好、副作用少的优势得到业界人士

以及患儿家长的普遍认同。以上也是本研究未设西药对照组的原因。

1 临床资料

1.1 一般资料

所有病例来源于云南中医学院第一附属医院儿科、云南中医学院门诊部。收集符合纳入标准病例 140 例(且没有服用过西药退热药的患儿), 用随机数字法分为治疗组和对照组各 70 例。2d 后, 治疗组和对照组分别脱落 3 例和 8 例, 治疗组中 5 例因观察过程中服用其它退热药而剔除。纳入统计的每组各 62 例, 治疗组男 34 例, 女 28 例, 年龄 (4.42 ± 2.59) 岁, 体温 $(38.37\pm 0.55)^{\circ}\text{C}$; 对照组男 22 例, 女 40 例, 年龄 (4.18 ± 2.55) 岁, 体温 $(38.74\pm 0.60)^{\circ}\text{C}$ 。2 组一般资料比较, 差异无显著性意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照第 7 版《诸福棠实用儿科学》^[9]中急性上呼吸道感染诊断标准制定。①全身症状: 发热, 伴见恶寒、头痛、四肢及腰背肌肉酸痛; ②局部症状: 流涕、

^{*} 基金项目: 云南省科技厅应用基础面上项目(2014FZ080); 云南省教育厅科学研究基金项目(2014Y237); 云南省教育厅重大项目; 云南省南药研究协同创新中心项目; 云南省高层次中医药人才培养项目; 国家中管局“十二五”重点建设学科“中医儿科学”项目资助

收稿日期: 2016-03-08

作者简介: 周晓媛(1986-), 女, 云南大理人, 住院医师, 研究方向: 小儿肺系疾病。

△通信作者: 熊磊, E-mail: xlluck@sina.com

打喷嚏、鼻塞、咽痛、声嘶、时有咳嗽等。

1.2.2 中医诊断标准

根据国家中医药管理局《中医病症诊断疗效标准》^[10]中感冒制定。①主症:发热;次症:鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽,舌红苔白腻或黄腻,或有头痛、呕吐、腹泻。②白细胞总数正常或减少,中性粒细胞减少,淋巴细胞相对增加,单核细胞增加。

1.2.3 主要症状分级

参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]制定,见表 1。

表 1 小儿感冒发热症状分级量化表

症状	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
发热	37.5~38℃	38.1~39℃	>39℃
恶寒	略感恶寒,喜偎母怀	明显怕冷,须加衣被	寒战,加衣被仍不解
咽红肿	咽部轻度充血	咽峡及咽后壁充血潮红	咽充血,扁桃体肿胀
鼻塞	轻微鼻塞,不影响呼吸	鼻塞,呼吸鼻鸣	鼻塞不通,张口呼吸
流涕	偶有少量流涕	间断流涕	流涕不止,量多
喷嚏	偶有喷嚏	间断喷嚏	喷嚏连连
咳嗽	咳嗽轻浅,偶有咳嗽	间断咳嗽,次数不频	频频作咳,影响睡眠
咯痰	咳时偶有少量痰涎	咳时有痰,喉中少量痰鸣	咳时痰多,喉中痰鸣漉漉
倦怠	稍有疲倦,不影响活动	倦怠明显,不愿活动	精神倦怠,卧床不起
泛恶	稍有恶心,不影响进食	时时泛恶,进食减少	恶心欲吐,不能进食

说明:舌象、脉象(指纹)具体描述,不记分。

1.3 纳入标准

- ①符合西医诊断标准及中医诊断标准;
- ②年龄范围为 1~14 岁儿童;
- ③病程≤3d 者;
- ④同意配合完成本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除病例标准

- ①排除重度营养不良者,对本药过敏者,或伴心血管、肝、肾和造血系统等严重全身性疾病患儿;
- ②下呼吸道感染患儿;
- ③未按规定用药者,使用过其他退热药,无法判断疗效或资料不全影响疗效判定者;
- ④年龄小于 1 岁或大于 14 岁者。

1.5 病例剔除标准

- ①未按试验方案规定用药的病例;
- ②观察过程中使用其它药物;
- ③服药不到 1 个疗程,无法判定疗效者。

1.6 退出(脱落)标准

- ①观察中自然脱落、失访;
- ②受试者因为发生并发症等不宜继续接受试验,自行退出。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计分析软件对数据进行处理。计量资料先进行正态性检验和方差齐性检验,满足要求的两样本均数比较用 t 检验,未满足要求的用 Wilcoxon 秩和检验;等级资料采用卡方检验;多个均数比较采用单因素方差分析;设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 治疗方法

治疗组:香芩解热颗粒 10g/袋(云南中医学院药剂教研室制定工艺,云南植物药业生产供试验制剂)服用方法:开水冲服,1 岁每次 1/3 袋;1~3 岁,每次 1/2 袋;4~7 岁,每次 1 袋;8~14 岁,每次 1.5 袋,3 次/d,2d 为 1 个疗程。

对照组:小儿柴桂退热颗粒 4g/袋(贵州百灵企业集团制药股份有限公司,批号:国药准字 Z20050429)服用方法:开水冲服,1 岁每次 1/2 袋;1~3 岁,每次 1 袋;4~7 岁,每次 1.5 袋;8~14 岁,每次 2 袋,3 次/d,2d 为 1 个疗程。

1 个疗程结束后复诊或电话随访。

若患儿体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,原则上均建议加用西药布洛芬混悬液(规格:25mL,2%)(扬州三药制药有限公司,国药准字 H10970354),但不纳入统计资料。服用方法:2~3 岁或体质量 12~14kg,1 次口服 3mL;4~6 岁或体质量 16~20kg,1 次口服 5mL;7~9 岁或体质量 22~26kg,1 次口服 8mL;10~14 岁或体质量 28~35kg,1 次口服 10mL。若体温仍 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,可每隔 4~6h 重复用药 1 次,24h 不超过 4 次。

3 观测指标

3.1 一般体检项目

肺部听诊、呼吸、心率、脉搏等。

3.2 疗效观测

①主要症状:发热;②次要症状:恶寒、鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽、咳痰;③相关体征:体温、咽红情况、扁桃体情况、舌象;④观测要点——体温变化:

及时记录治疗前及每次服药后体温,重点记录药物起效时间、体温降至正常时间及体温复升情况,以体温下降 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 为起效标准。

4 疗效标准及结果

4.1 疗效判定标准

参照 2002《中药新药临床研究指导原则》^[11]中小儿外感发热的临床疗效标准拟定,依据治疗前后患儿的体温及主要症状、体征的变化进行综合评定。

注:计算公式(尼莫地平法)为: $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})\div\text{治疗前积分}]\times 100\%$ 。

4.1.1 总体疗效判定标准

①痊愈:服药 24~48h 内体温恢复正常,不再回升,临床症状、体征积分值减少 $\geq 95\%$ 。

②显效:服药 24~48h 内体温恢复正常,临床症状、体征积分值减少 $\geq 70\%$ 。

③有效:服药 24~48h 内体温恢复正常,临床症状、体征积分值减少 $\geq 30\%$ 。

④无效:未达到以上标准者,积分值减少不足 30%。

4.1.2 症状疗效判定标准

①痊愈:症状积分值减少 $\geq 95\%$ 。

②显效:症状积分值减少 $\geq 70\%$ 。

③有效:症状、体征积分值减少 $\geq 30\%$ 。

④无效:未达到以上标准者,症状、体征积分值减少不足 30%。

4.2 结果

4.2.1 2 组有效率比较

治疗组与对照组有效率比较,差异有统计学意

义, $P<0.05$ 。见表 2。

表 2 2 组有效率比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	62	8(12.90)	29(46.77)	22(35.48)	3(4.84)	95.16 [△]
对照组	62	2(3.22)	23(37.10)	28(45.16)	9(14.52)	85.48

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

4.2.2 退热效果比较

2 组治疗后体温较治疗前均下降,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后 2 组之间体温比较,治疗组退热疗效优于对照组($P<0.01$)。结果见表 3。

表 3 2 组退热效果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前体温($^{\circ}\text{C}$)	治疗后体温($^{\circ}\text{C}$)
治疗组	62	38.37 $\pm$ 0.55	37.06 $\pm$ 0.62 ^{△△}
对照组	62	38.74 $\pm$ 0.60	37.55 $\pm$ 0.77 ^{△△}

注:组内治疗前后比较,^{△△} $P<0.01$;与对照组比较,^{**} $P<0.01$

4.2.3 退热起效情况比较

以体温下降 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 为起效标准,分别记录 6 次服药后起效例数。

治疗组退热起效时间明显比对照组快,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 4。

4.2.4 体温降至正常情况的比较

治疗组体温降至正常时间较快,明显优于对照组($P<0.05$)。结果见表 5。

4.2.5 体温复升情况比较

2 组部分患儿体温有复升情况,治疗组退热且不再回升疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 6。

表 4 2 组退热起效情况比较

组别	药物起效情况例数							n(%)
	第 1 次服药后	第 2 次服药后	第 3 次服药后	第 4 次服药后	第 5 次服药后	第 6 次服药后	合计	
治疗组	20(32.26)	15(24.20)	7(11.29)	8(12.90)	6(9.68)	3(4.83)	59(95.16) [△]	3
对照组	9(14.52)	8(12.90)	14(22.58)	13(20.97)	2(3.23)	7(11.29)	53(85.48)	9

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 5 2 组体温降至正常情况的比较

组别	体温降至正常情况例数							n(%)
	第 1 次服药后	第 2 次服药后	第 3 次服药后	第 4 次服药后	第 5 次服药后	第 6 次服药后	合计	
治疗组	9(14.52)	13(20.97)	18(29.03)	5(8.06)	3(4.84)	1(1.61)	49(79.03) [△]	3
对照组	2(3.23)	7(11.29)	10(16.13)	4(6.45)	8(12.90)	5(8.06)	36(58.06)	9

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 6 2 组体温复升情况比较

组别	体温复升情况						n(%)		
	第 2 次服药后	第 3 次服药后	第 4 次服药后	第 5 次服药后	第 6 次服药后	体温复升	体温未至正常	无复升	无效
治疗组	2(3.23)	3(4.84)	1(1.61)	3(4.84)	1(1.61)	10(16.13) [△]	10	39	3
对照组	3(4.84)	4(6.45)	3(4.84)	4(6.45)	3(4.84)	17(27.42)	17	19	9

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

4.2.6 2 组治疗后症状积分比较

包括发热、恶寒、咽红肿、鼻塞、流涕、咳嗽、咯痰、泛恶、倦怠等症状。

2 组在治疗后伴随症状均有所减轻或消除,差异有显著性意义($P<0.05$)。治疗后 2 组之间症状积分比较,治疗组优于对照组($P<0.01$)。结果见表 7。

表 7 2 组治疗前后症状积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前积分	治疗后积分
治疗组	62	12.94 $\pm$ 2.42	7.30 $\pm$ 3.31 ^{△**}
对照组	62	12.92 $\pm$ 2.03	8.45 $\pm$ 2.84 [△]

注:组内治疗前后比较,[△] $P<0.05$;与对照组比较,^{**} $P<0.01$

4.2.7 2 组治疗后体征积分比较

包括体温、咽充血、扁桃体肿大等体征。

2 组在治疗后阳性体征均有所减轻或消失,差异有显著性意义($P<0.05$)。治疗后 2 组之间体征积分比较,治疗组优于对照组($P<0.01$)。结果见表 8。

表 8 2 组治疗前后体征积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前积分	治疗后积分
治疗组	62	5.03 $\pm$ 1.37	2.02 $\pm$ 0.76 ^{△△**}
对照组	62	5.23 $\pm$ 1.37	2.74 $\pm$ 1.24 ^{△△}

注:组内治疗前后比较,^{△△} $P<0.05$;与对照组比较,^{**} $P<0.01$

5 讨论

感冒是儿科常见疾病,发热是机体正气与病邪相争的表现。因小儿为“纯阳”之体,感邪后易从火化,感冒以实证、热证居多,如兼夹肝经实热和食滞内阻,则常表现为表里同病。其发病特点是:起病急、病程短、热势高、传变快,其发病与小儿饮食不能自节、湿热之邪侵袭密切相关。小儿肝常有余,邪热不解易至热盛风动,若高烧不退,部分可引发神昏抽搐,变生多种疾病,严重影响小儿健康,因此,体温正常与否是家长普遍关心和关注的问题。

感冒发热通常治疗以疏风清热解表为原则。《素问·热论》中载:“治之各通其藏脉,病日衰已矣,其未三日者,可汗而已;其满三日者,可泄而已。”提出了“汗”、“泄”两大基本方法,即邪在三阳,尚属表证,可发汗解表,但常常纯以辛温发汗,出汗时热势可暂退,但汗后又会反复;邪在三阴,已属里证,当清泻里热。但因小儿阴阳稚弱,若清泻里热药物过于峻猛,较易伤阴损正。因此,用药宜遵《素问·五藏气大论》“必先岁气,毋伐天和”之旨。《灵枢·逆顺肥瘦》提出治病要“上合于天,下合于地,中合于人事”,还须因人、因时、因地制宜,强调人与自然、人与社会环境以及人体自身的统一性和完整性,集中体现中医整体观念、辨证论治的原则性和灵活性^[12]。

朱丹溪《格致余论》中载:“六气之中,湿热为病十居八九。”提出湿热相合为病。本研究也证实,小儿感冒发热多见湿热征象,故在清热解表同时兼用祛湿之品,正如清·叶天士所言:“湿与热不相搏,势必孤矣。”鉴此,尊《外感温热篇》中“透风于热外,渗湿于热下”的宗旨,采用清热、疏风、解毒诸法并施。选取藿香、黄芩、柴胡等组成香芩解热颗粒基础方,共奏解表透热,利咽消肿之效,用于治疗小儿感冒,症见发热、咽痛、咳嗽、苔腻等。前期急性毒性和部分药效学研究证实,香芩解热颗粒无明显的毒副作用,具有显著的解热,抗炎,增强免疫功能的作用;有一定的抑菌作用^[13]。

香芩解热颗粒方中藿香如《本草正义》载:“芳香而不嫌其猛烈,温煦而不偏于燥烈,能祛除阴霍湿邪,而助脾胃正气,为湿困脾阳,倦怠无力,饮食不好,舌苔浊垢者最捷之药。”其味辛、性温而不燥热、气芳香可醒脾化浊,脾健运则湿浊自化。柴胡如《本草纲目》载:“劳在脾胃有热,或阳气下陷,则柴胡乃引清气退热必用之药。”其味苦、辛能发散;性微寒能清热,疏达升发少阳清气以调和肝胆二经,

转枢作用得以复原,使湿热外透散之,并使得木土相安,胃和气顺。黄芩如《滇南本草》载:“上行泻肺火,下行泻膀胱火……除六经实火实热。”其味苦性寒,苦寒清热燥湿,尤其善于清泄中上焦湿热及肺火。连翘如《珍珠囊》载:“连翘之用有三:泻心经客热,一也;去上焦诸热,二也;为疮家圣药,三也。”其味苦,微寒,善于清宣透热,味苦能入心,多用于热入心包之高热烦躁。

藿香与柴胡配伍具有疏表退热化湿之功,使湿热之邪转透达于肌表,降温快且持续时间长,与苦温燥湿之黄芩相合,辛开苦降、调畅气机,使湿邪或痰饮得以运化。诸药与连翘相伍,增强清宣透热解毒之功。

现代药理研究证实,广藿香可改善消化系统症状^[14];柴胡有显著的增强免疫和抗病毒作用^[15];黄芩在整体动物实验中总提物及单一活性成分(黄芩苷、野黄芩苷)在一定剂量下其作用强度可高于以临床剂量折算的阿司匹林,表现出显著的解热作用^[16],其还有抗炎、抗病毒、抗过敏、抗氧化、清除自由基等作用^[17];连翘具有一定的抗菌、抗病毒能力,另外还有止吐、解热、抑制炎症渗出及保肝等作用,其挥发油亦有抗菌、抗病毒的作用^[18],连翘苷有明显抗炎、解热和内毒素中和作用^[19]。

综上所述,香芩解热颗粒组方严谨,配伍精妙,契合了现代“三才相应”背景下易现湿热的感冒病机,摒弃一派寒凉,而选用藿香、黄芩、连翘、柴胡等药物以解表化湿透热,使湿去热退身凉。故退热快、持续时间长且不反弹,且服用方便,口感好,副作用少,并能有效减轻或消除小儿感冒的伴随症状。

临床观察表明,香芩解热颗粒在退热起效后大多不再复升,能明显缩短病程。观察中未见不良反应,表明其安全性良好。从体温降至正常的构成比中可以看出,治疗组前3次服药后体温正常的比例较对照组高,提示在第1天观察期间香芩解热颗粒在退热速度上就显示出明显优势。由于发热伴随的呼吸增快、咳嗽及气管中分泌物增多等原因,使体液丢失较多,因此治疗同时嘱多饮开水、不食油腻,既有助于发汗、散热,又不致碍邪外出,还可防止脱水现象的发生,并可稀释呼吸道内分泌物,使之易被患儿咳出,促进感冒的痊愈。

参考文献:

- [1] 杨艳,熊磊.柴胡藿香汤治疗小儿暑湿发热40例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2006,27(3):29.
- [2] 阳敬,李姝梅,熊磊,等.柴藿颗粒制粒工艺的研究[J].云南中医学院学报,2012,35(1):13-15.
- [3] 方鹤松.急性上呼吸道感染[M].北京:中国医药科技出版社,2004:158-172.
- [4] 陈慧中,陆权,张梓荆.急性上呼吸道感染治疗中抗生素的合理应用[J].中国医刊,2002,37(6):4.
- [5] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(36):12891-12896.
- [6] 段灵芳.加减荆防败毒散治疗上呼吸道感染104例[J].大理学院学报,2007,6:186.
- [7] 刘颂,王京燕.抗流感病毒药物的研究进展[J].国外医学—药学分册,2005,32(2):1111.
- [8] 王艺,万朝敏.中国0至5岁儿童病因不明的急性发热诊断处理指南(标准版)[J].中国循证儿科杂志,2008,3(6):452.
- [9] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1167-1170.
- [10] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:南京大学出版社,1995:126.
- [11] 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,2002:261-265.
- [12] 王进进,熊磊,陈柏君,等.小儿发热治验摘要[J].中华中医药杂志.2013,28(4):994-996.
- [13] 杨江凤.柴藿颗粒主要药效学及安全性研究[D].昆明:云南中医学院,2012.
- [14] 许双虹,许佩群,王丽清,等.柴葛香薷饮治疗小儿暑邪发热[J].广东医学,2002,23(4):432.
- [15] 郑景.表里双解汤治疗小儿外感发热80例[J].山东中医杂志,2011,30(12):857.
- [16] 王玉光.流行性感冒辨治体会[J].中医杂志,2010,51(3):213.
- [17] 王启明.辛凉清透、益气生津法治疗小儿夏季热32例[J].河南中医,2007,27(2):47.
- [18] 郭雪霞,陈振隆.双解汤治疗小儿外感发热80例[J].新中医,2004,36(10):65-66.
- [19] 何素芬,胡克明.表里双解法治疗小儿外感高热证104例[J].浙江中医杂志,2008,43(1):40.

(编辑:徐建平)