

双金连合剂不同给药途径治疗小儿外感发热临床疗效观察

吴文先^{*}, 高雅, 田丽, 郑春燕, 郭嘉成
(河南省中医药研究院附属医院, 郑州 450004)

[摘要] **目的:**观察并对比双金连合剂不同给药途径治疗小儿外感发热的临床疗效及不良反应,以选择最佳给药途径。**方法:**将122例外感发热患儿随机分成灌肠组和口服组。在常规对症治疗的基础上,灌肠组62例采用双金连合剂灌肠治疗,口服组60例采用双金连合剂口服治疗。观察2组患儿退热起效时间、解热时间及完全退热时间,检测治疗前后血清炎症刺激因子白细胞介素(IL)-1 β 、干扰素(IFN)- γ 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,患儿中医证候积分变化、临床疗效及不良反应情况。**结果:**灌肠组患儿退热起效时间、解热时间、完全退热时间均短于口服组($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后2组患儿IL-1 β 、IFN- γ 及TNF- α 水平均明显下降($P < 0.05$),与口服组比较,治疗后灌肠组IL-1 β 、IFN- γ 及TNF- α 水平下降更快($P < 0.05$);治疗后2组患儿中医证候积分均较治疗前下降($P < 0.05$),且灌肠组下降程度较口服组更明显($P < 0.05$);总有效率灌肠组为96.78%,口服组为86.66%,灌肠组优于口服组($P < 0.05$);口服组有3例发生不良反应,灌肠组无不良反应事件发生。**结论:**应用双金连合剂治疗小儿外感发热,口服和灌肠两种给药途径均取得满意疗效,灌肠给药方法疗效明显优于口服治疗,而且不良反应更少,更易被患儿和家属接受,可作为首选给药途径。

[关键词] 双金连合剂; 给药途径; 小儿; 外感发热

[中图分类号] R287;R **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0184-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210184

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1125.038.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 11:25

Curative Effect of Different Administration Routes with Shuangjinlian Mixture on Exopathic Fever of Children

WU Wen-xian^{*}, GAO Ya, TIAN Li, ZHENG Chun-yan, GUO Jia-cheng

(The Affiliated Hospital of Henan Province Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450004, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effect of different administration routes with Shuangjinlian mixture on exopathic fever of children. **Method:** A total of 122 children with exopathic fever were randomly divided into clysis group (62 cases) and oral group (60 cases). Clysis group was given Shuangjinlian mixture by clysis administration, while the oral group was treated with Shuangjinlian mixture by oral administration. Clinical curative effect, scores of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, interleukin (IL)-1 β , interferon (IFN)- γ and tumor necrosis factor (TNF)- α levels in two groups, and average onset time of fever receding, average antipyretic time and average time of complete fever receding of two groups were observed. **Result:** The average onset time of fever receding, the average fever antipyretic time and the average time of complete fever receding of the clysis group were significantly shorter than those of oral group ($P < 0.05$). After treatment, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α levels in two groups were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). And the two indicators in treatment group were significantly better than those in control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). The curative effect of the clysis group was obviously superior to that of oral group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shuangjinlian mixture has a satisfactory clinical efficacy in treating pediatric exogenous fever. Clysis

[收稿日期] 20170219(007)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2014ZY02031);河南省省属科研单位公益预研专项(1503576)

[通讯作者] * 吴文先, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合治疗儿科呼吸系统疾病研究, Tel: 13783685075, E-mail: wxw666@126.com

is an effective route of administration and good compliance among children patients, which were better than oral administration, and thus worth of clinical application. Therefore, clysis can be used as the first choice in treatment of children patients with exopathic fever.

[Key words] Shuangjinlian mixture; administration route; children; exopathic fever

外感发热是小儿时期最常见的病证,以发热、鼻塞、流涕、喷嚏、咽部刺激症状等为主要临床表现,具有热证多寒证少、年龄愈小兼证愈多的特点。本病相当于西医学急性上呼吸道感染的范畴,此病可发生于四季,但以气候骤变及冬春时节发病率较高,具有起病急、热势高、转变迅速的特点^[1]。该病幼儿期发病率较高,每年平均 6~7 次,约 10%~15% 的幼儿每年发病超过 12 次。若治疗不及时,感染可经鼻咽部蔓延,引起喉炎、中耳炎、肺炎,甚至诱发机体的变态反应,引起心肌炎、急性肾小球肾炎等多种并发症^[2],严重者或引起高热神昏、抽搐而危及患儿生命,因此,平稳、有效、安全的退热是治疗小儿外感发热的重要环节^[3]。各种病毒和细菌均可引起本病,但 90% 以上为病毒感染,主要有鼻病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒等^[4];病毒感染发生后,机体免疫反应被激活,白细胞、巨噬细胞吞噬致病微生物,导致各种炎症介质迅速增多,就会刺激血液中炎症应激因子白细胞介素(IL)-1 β 、干扰素(IFN)- γ 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 迅速升高,故血液 IL-1 β 、IFN- γ 及 TNF- α 水平可反映上呼吸道感染后的炎症应激状态^[5],可用来评价早期感染的严重程度。

外感发热的治疗,抗生素不敏感,而且临床尚无特效抗病毒药。中药抗病毒疗效确切,退热效果持续,不良反应少,受到广泛关注^[6]。双金连合剂主要由金银花、连翘、柴胡、黄芩、金莲花等中药组成,配方选取了银翘散中的核心药物金银花与连翘,小柴胡汤的核心药物柴胡与黄芩,具有辛凉解表、清热解毒的功效,已被广泛用于成人外感发热的治疗中,并取得良好效果^[7],但在小儿外感发热治疗中的应用情况尚有待探讨。本文采用不同给药途径,对双金连合剂治疗小儿外感发热的临床疗效进行研究,为相关治疗方案及给药途径的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月在河南省中医药研究院附属医院儿科门诊就诊和病房住院的外感发热患儿,除去脱落病例,共 122 例,随机分为两组,口服组 60 例,其中男 31 例,女 29 例,年龄为 6 个月~6.5 岁,平均年龄为 2.5 岁,体温 37.5~40.1 $^{\circ}\text{C}$,平均体温 39.1 $^{\circ}\text{C}$,病程 2.2~

46 h,平均病程为 21.5 h;灌肠组 62 例,其中男 32 例,女 30 例,年龄为 6 个月~6.8 岁,平均年龄为 2.7 岁,体温 37.6~40.0 $^{\circ}\text{C}$,平均体温 39.0 $^{\circ}\text{C}$,病程 2.3~45 h,平均病程为 22.3 h。本试验经河南省中医药研究院附属医院伦理委员会批准。两组患儿年龄、性别、体温、病程、病情轻重等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[2]中的急性上呼吸道感染制定。①症状,起病较急,以发热为主要表现,咽部红肿或吞咽痛,食欲不振,全身不适;②体征,咽部黏膜充血,咽后壁淋巴滤泡和咽侧索红肿,局部或有黄、白分泌物附着;悬雍垂、软腭水肿,肺部听诊无异常。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8],外感风热证,表现为发热重,恶寒轻,头痛,鼻塞、流黄浊涕,咳嗽、痰黄稠,咽部肿痛,口渴欲饮,舌质红,苔薄白或薄黄,脉浮数或指纹浮紫。

1.3 纳入标准 ①年龄 6 个月~7 岁,符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;②病程不超过 3 d;③白细胞计数正常或减少,或中性粒细胞减少,淋巴细胞相对增加;④患儿监护人知情同意,自愿加入本试验者。

1.4 排除标准 ①年龄 <6 月及 >7 岁的患儿;②合并有心血管、肝、肾、造血系统和神经系统等严重躯体器质性疾病,精神病患者及对本药过敏者;③中医辨证不属于外感风热证者;④麻疹、猩红热等传染性出疹性疾病,传染性单核细胞增多症等患儿。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 所有患儿均给予常规对症处理,如高热病例给予物理降温和补液,体温(腋窝温度,下同) >38.5 $^{\circ}\text{C}$ 时酌情使用布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司,国药准字 H19991011)口服退热,根据患儿年龄及体重选择剂量。

1.5.2 灌肠组 采用双金连合剂(河南太龙药业股份有限公司,国药准字 Z20050424)灌肠治疗,6 个月~1 岁,每次 10 mL;1 岁~3 岁,每次 20 mL;3 岁~7 岁,每次 30 mL,2 次/d,使用时将药液加温至 25~35 $^{\circ}\text{C}$,将灌肠器插入直肠深度 5~10 cm,

然后将药液灌入,速度 $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,静卧 20 min。3 d 为 1 疗程,3 d 后如体温稳定,继续巩固治疗 2 d,如果无效,则更换其他治疗方案。

1.5.3 口服组 采用双金连合剂(河南太龙药业股份有限公司,国药准字 Z20050424)口服治疗,6 个月~1 岁,每次 5 mL;1~3 岁,每次 10 mL;3~7 岁,每次 15 mL,3 次/d,3 d 为 1 疗程,3 d 后如体温稳定,继续巩固治疗 2 d,如果无效,则更换其他治疗方案。

1.6 观察指标 ①退热起效时间(从治疗开始到体温下降 $1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 所需时间);②解热时间(从治疗开始到体温下降到 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下所需时间);③完全退热时间(体温降至正常而不再上升所需要的时间);④血清炎症性应激因子比较,取两组患儿治疗前和治疗后外周静脉血,离心取上清液进行检测,检测 IL- 1β , IFN- γ 及 TNF- α 水平,IL- 1β , IFN- γ 及 TNF- α 均采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,批号分别为 20150905A, 20150822A, 20150826B;⑤治疗前、治疗后 3 d 中医证候积分变化以及治疗好转率;⑥不良反应,观察用药后有无腹痛、呕吐等情况,以及大便的性状、次数。测量体温时,以安静状态下腋窝温度为准,避免在洗澡、进食、哭闹、运动后测量体温。测体温前,先用酒精棉球擦拭消毒体温计,并把体温计上的水银柱甩到 $35 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 及以下,然后擦去腋窝下的汗液,再把体温计有水银的一头放入腋部中央夹紧,10 min 后取出、读数、记录。

1.7 疗效评定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9] 制定。痊愈,用药 24~48 h 内体温恢复正常(腋温降至 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 及以下,不再回升),中医证候积分值减少 $\geq 95\%$;有效,用药 49~72 h 内体温恢复正常,中医证候积分值减少 $\geq 30\%$, $< 95\%$;无效,仍然发热,体温超过 $37.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$,临床症状无改善,中医证候积分值减少 $< 30\%$ 。总有效率 = (痊愈例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。各项中医证候积分量化标准见表 1, 2。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计处理,计数资料以 % 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿退热时间比较 与口服组比较,灌肠组退热起效时间、解热时间、完全退热时间均明显缩短($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 小儿外感发热主要症状分级量化

Table 1 Scores of main traditional Chinese medicine symptoms

主要症状	轻(2分)	中(4分)	重(6分)
发热	37.5~38.0 $^{\circ}\text{C}$	38.1~38.9 $^{\circ}\text{C}$	$> 39 \text{ }^{\circ}\text{C}$
咽喉红肿	咽喉红肿	咽喉红肿,扁桃体 I 度肿大	咽喉红肿,扁桃体 II 度肿大

表 2 小儿外感发热次要症状分级量化

Table 2 Scores of secondary traditional Chinese medicine symptoms

次要症状	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
咳嗽咯痰	偶有轻咳,无痰	咳嗽,痰不多	咳嗽频繁,痰多
鼻塞	轻微鼻塞	持续鼻塞	鼻塞重,甚则张口呼吸
流涕	偶流涕	早晚均流涕,量不多	清涕、浊涕,持续量多
口渴	口渴不需饮水	口渴需饮水	口渴频饮水
烦躁	偶有烦躁	烦躁不安	烦躁哭闹

表 3 两组患儿退热起效时间、解热时间、完全退热时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of average onset time of fever receding, average fever antipyretic time and average time of complete fever receding between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	退热起效时间	解热时间	完全退热时间
灌肠	62	2.9 \pm 0.3 ¹⁾	6.8 \pm 1.2 ¹⁾	20.5 \pm 5.6 ¹⁾
口服	60	4.7 \pm 0.8	9.5 \pm 2.2	29.9 \pm 6.1

注:与口服组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

2.2 两组患儿血清炎症性应激因子水平比较 治疗前两组患儿 IL- 1β , IFN- γ 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义。与治疗前比较,2 组患儿治疗后 IL- 1β , IFN- γ 及 TNF- α 水平均明显下降($P < 0.05$);与口服组比较,治疗后灌肠组 IL- 1β , IFN- γ 及 TNF- α 水平下降更快($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 IL- 1β , IFN- γ 及 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL- 1β , IFN- γ and TNF- α level between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL- 1β	IFN- γ	TNF- α
灌肠	62	治疗前	75.36 \pm 12.58	7.78 \pm 0.31	17.24 \pm 2.39
		治疗后	20.71 \pm 10.40 ^{1,2)}	2.95 \pm 0.21 ^{1,2)}	10.01 \pm 1.26 ^{1,2)}
口服	60	治疗前	75.97 \pm 13.51	7.71 \pm 0.29	16.98 \pm 2.27
		治疗后	49.84 \pm 11.37 ¹⁾	4.10 \pm 0.23 ¹⁾	12.15 \pm 1.43 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与口服组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

2.3 两组患儿中医证候积分变化比较 与治疗前比较,2 组患儿治疗后中医证候积分均明显下降($P < 0.05$);与口服组比较,灌肠组下降程度更明显

($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后中医证候积分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of scores of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
灌肠	62	25.9 ± 7.6	3.3 ± 1.9 ^{1,2)}
口服	60	26.1 ± 7.9	6.2 ± 2.8 ¹⁾

2.4 两组患儿临床疗效 灌肠组总有效率高于口服组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患儿治疗效果比较

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment 例 (%)

组别	痊愈	有效	无效	总有效
灌肠	51(82.26)	9(14.52)	2(3.22)	60(96.78) ¹⁾
口服	44(73.33)	8(13.33)	8(13.33)	52(86.67)

2.5 两组患儿不良反应比较 在治疗过程中,口服组有 2 例出现轻微腹泻,1 例出现一过性腹痛,但不影响治疗进行,均未中止治疗。灌肠组未见不良反应发生。

3 讨论

小儿外感发热是机体对感染或炎症的一种保护性反应,西医学相当于“上呼吸道感染”,多为病毒感染,治疗上以休息、对症处理和预防并发症为主,小儿体温 ≥ 38.5 °C 和(或)出现明显不适时,建议采用退热剂治疗^[4]。目前临床上用于退热的药物有对乙酰氨基酚滴剂、布洛芬混悬液、复方阿司匹林片、赖氨酸阿司匹林注射液、安乃近注射液等,这些药物在一定程度上具有明显的退热作用,但因病毒或细菌未得到有效控制,体温大多在数小时后会重复升高,给患儿造成极大的不适,甚或有诱发惊厥的危险。中医中药治疗本病有明显优势,中医学认为,小儿脏腑娇嫩,肌肤疏薄,卫外不固,易被六淫侵袭;肺为娇脏,外合皮毛,因此外邪侵袭,或从皮毛内侵,或从口鼻而入,必使肺系受累,所以小儿外感发热主要是感受风邪所致,有风寒、风热之分^[10],因小儿为“纯阳之体”,感邪之后易从阳化热,故临床以风热证型最为常见,因此治疗中须疏风解表为主、兼清热解毒之剂以抑制其热势,并防治其复发。

双金连合剂主要由金银花、连翘、柴胡、黄芩等药味组成,方中柴胡苦、辛、微寒,归肝、胆经,辛散苦泄,微寒退热,最善于解表退热和疏散少阳半表半里之邪。研究证明,柴胡中的柴胡皂苷、柴胡多糖及

挥发油等为其主要有效成分,有明显镇静、镇痛、解热、抗炎的作用,还能增强机体体液免疫和细胞免疫,对流感病毒有强烈的抑制作用^[11];黄芩苦寒,与柴胡合用,可清透少阳邪热,清泻上焦之热,现代药理研究证明黄芩有退热利尿作用,对流感病毒、肺炎双球菌有抑制作用^[12];连翘疏散风热、透邪达表使邪气有外出之途径^[13],《医学衷中参西录》谓其:“具升浮宣散之力,能透表解肌,清热透风,为治风热要药”;金银花、味甘、性寒,气清香,具有清热解毒之功,但清热而不伤气,化毒而不伤阴,具有很好的抗菌、抗病毒作用^[14-15]。诸药合用,重点突出辛凉解表、清热解毒,即“热者寒之”的原则,使在表之邪得去,在里之热得清,以顿挫热邪,防止传变,外感风热诸证皆可得到有效治疗。动物实验证实,双金连合剂能减轻由病毒感染小鼠的肺部病变,可应用于肺部感染病毒引起的病毒性感冒^[16];临床观察表明,双金连合剂治疗成人风热感冒疗效显著,可有效缓解发热、头痛症状,退热时间和痊愈时间短,安全性高^[7]。但在小儿外感发热治疗中的应用情况未见报道。中医学认为,“肺与大肠相表里”、“上病可以下治”,在此理论指导下,本研究将双金连合剂用于小儿外感发热的治疗,并在给药途径上做了新尝试,口服组给予双金连合剂口服治疗,灌肠组采用灌肠治疗。结果表明,两种给药途径治疗小儿外感发热均有良好效果,灌肠组患儿治疗总有效率优于口服组,两组比较差异明显,而且在退热起效时间、完全退热时间方面比较,灌肠组明显优于口服组。2 组患儿治疗后血清炎症应激因子 IL-1 β , IFN- γ , TNF- α 水平均明显下降;表明双金连合剂能够抑制机体的炎症因子的产生,缓解机体的炎症反应状态,更有意义的是,与口服组比较,治疗后灌肠组 IL-1 β , IFN- γ , TNF- α 水平下降更快,说明通过肠道给药途径,可以更加有效的发挥双金连合剂的治疗作用。同时口服组共有 3 例不良反应发生,而灌肠组无一例发生不良反应。通过本研究发现,灌肠给药具有口服给药不可比拟的优点,通过黏膜吸收,吸收快,显效快;避免了肝脏的首过效应,防止了胃酸及各种酶对药物的破坏作用;避免了药物对胃黏膜的刺激作用;提高药物的生物利用度;避免了药物因口感差而不易被接受的缺点。

综上所述,应用双金连合剂治疗小儿外感发热,口服给药及灌肠给药均疗效确切,而灌肠给药在退热起效时间、完全退热时间、改善临床症状及疗效上明显优于口服用药,未见明显毒副作用,同时可避免

口服给药引起腹痛、腹泻、呕吐等不良反应问题,容易得到患儿及家长接受认可,依从性强,所以,双金连合剂灌肠治疗小儿外感发热,不论从临床疗效还是从其给药途径来看,都具有独特的优势和特色,值得儿科临床推广。

【参考文献】

[1] 赵雪莲. 自拟中药方剂治疗小儿外感风热发热的临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(2): 95-96.

[2] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1247-1251.

[3] 汪芸, 邵淑芳, 李辉, 等. 柴防口服液辅助治疗小儿急性上呼吸道感染[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 266-269.

[4] 罗双红, 舒敏, 温杨, 等. 中国0至5岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南(标准版)[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(2): 81-96.

[5] Kolli D, Gupta M R, Sbrana E, et al. Alveolar macrophages contribute to the pathogenesis of human metapneumovirus infection while protecting against respiratory syncytial virus infection [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 51(4): 502-515.

[6] 汪受传. 中医儿科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 79-80.

[7] 高雅, 郑春燕, 田丽, 等. 双金连合剂治疗风热型感冒

的临床研究[J]. 北方医学, 2015, 12(3): 104-105.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 53-60.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 76-78.

[10] 王芳, 赵淑景. 辨证论治小儿外感发热[J]. 河北中医, 2013, 35(4): 524-525.

[11] 金国泰, 李博, 王树荣. 柴胡解热的物质基础、药效及机制研究[J]. 西部中医药, 2014, 27(2): 20-22.

[12] 高雷, 陈鸿珊. 黄芩苷体外对流感病毒、单纯疱疹病毒和柯萨奇病毒的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 474-478.

[13] 霍炳杰, 常靓, 刘羽, 等. 银翘散最佳煎煮时间治疗(风热犯卫证)急性上呼吸道感染的疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 200-203.

[14] 李卫东, 郝霄波. 研究分析金银花的药用成分及中药药理作用[J]. 中国实用医药, 2016, 11(24): 269-270.

[15] 赵灿, 杜娜娜, 郭丽娜, 等. 金莲花总黄酮和总酚酸的抗炎活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2634-2638.

[16] 郭中华, 刘伟伟, 邢泽田. 双金连合剂抗肺部感染流感病毒作用的实验研究[J]. 中医学报, 2011, 26(9): 1065-1066.

【责任编辑 张丰丰】