

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.11.011

临床研究

藿香正气口服液治疗胃肠型感冒暑湿证的多中心、双盲随机对照临床研究

张声生^{*}, 吴咏冬², 冯培民³, 黄建伟⁴, 沈晨¹, 杨小军⁵, 胡运莲⁶,
金宇⁷, 金小晶⁸, 赵詹东⁹, 林海¹⁰, 赵琦¹¹, 郑亮¹², 肖惠珍¹³,
郭永泽¹⁴, 李旭成¹⁵, 刘爱民¹⁶, 赵志英¹⁷, 易琼¹⁸, 陈峭¹⁹, 张瑜²⁰

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院; 3. 成都中医药大学附属医院; 4. 广州医科大学附属第五医院; 5. 重庆市中医院; 6. 湖北省中医院; 7. 深圳市第二人民医院; 8. 南京市中医院; 9. 襄阳市第一人民医院; 10. 衢州市人民医院; 11. 贵阳中医学院第二附属医院; 12. 江苏省第二中医院; 13. 广州市中西医结合医院; 14. 河北工程大学附属医院; 15. 武汉市中医医院; 16. 重庆市涪陵中心医院; 17. 保定市第二医院; 18. 眉山市中医医院; 19. 柳州市中医院; 20. 邯郸市中医院

[摘要] 目的 评价藿香正气口服液治疗胃肠型感冒暑湿证的有效性及安全性。方法 采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究方法, 将全国 20 个中心确诊为胃肠型感冒暑湿证的 240 例患者, 随机分为高剂量组、低剂量组及安慰剂组, 每组 80 例。高剂量组口服藿香正气口服液, 每次 20 ml, 每日 2 次; 低剂量组口服藿香正气口服液 10 ml/次 + 藿香正气口服液模拟剂 10 ml/次, 每日 2 次; 安慰剂组口服藿香正气口服液模拟剂, 每次 20 ml, 每日 2 次。各组疗程均为 5 天。观察主要疗效指标 (第 3 天痊愈率及疾病痊愈时间)、次要疗效指标 (胃肠型感冒症状总积分、中医症状总积分及证候有效率、中医单项症状消失率) 及不良反应。结果 高、低剂量组与安慰剂组第 3 天痊愈率分别为 72.00%、37.33%、14.29%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 优效检验比较, 组间痊愈率率差的 95% CI 下限均大于 0, 优效成立。各组中位疾病痊愈时间分别为 2.0 天、4.0 天、5.0 天; 治疗 3 天后胃肠型感冒症状总积分分别为 (1.04 ± 1.70) 分、(2.70 ± 2.50) 分、(3.69 ± 2.65) 分; 治疗 5 天后中医症状总积分分别为 (0.45 ± 0.96) 分、(0.69 ± 1.46) 分、(1.39 ± 2.15) 分; 治疗 5 天后中医证候有效率分别为 100.00%、100.00%、90.91%, 以上指标组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时, 在中医单项症状恶心或/和呕吐、肢体困重消失率方面, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 各组均未出现与研究药物相关的不良反应。结论 藿香正气口服液可改善胃肠型感冒暑湿证患者的临床症状, 缩短病程, 且安全性良好。

[关键词] 藿香正气口服液; 胃肠型感冒; 暑湿证; 随机对照临床试验

[临床试验注册] 中国临床试验注册中心 (<http://www.chictr.org.cn>) 注册号 ChiCTR1800014834

“胃肠型感冒”是我国常用的一个约定病名, 以感冒和消化道症状为主要表现。虽然现已有较多的文献^[1-4]表明, 中医药治疗胃肠型感冒具有一定的优势, 但目前尚未建立该病的诊疗标准及完善的评价体系。藿香正气口服液具有解表化湿、理气和中的功效, 根据《中华人民共和国药典》(2015 年

版)^[5]记载, 可用于治疗因外感风寒、内伤湿滞或夏伤暑湿所致的胃肠型感冒。因此, 我们开展藿香正气口服液治疗胃肠型感冒暑湿证的有效性及安全性研究, 并初步建立中医药治疗胃肠型感冒的评价体系。现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《普通感冒规范诊治的专家共识》^[6]并根据专家意见拟定诊断标准。具备 1

基金项目: 国家“十三五”重大新药创制专项课题“创新药物全过程临床评价示范性技术平台建设”(2019ZX09734001)

* 通讯作者: zhss2000@163.com, (010) 52176720

项外感症状（发热或恶寒/恶风）以及 1 项消化道症状（腹泻或恶心呕吐），可兼有其他消化道或呼吸道症状，排除细菌性感染、食物中毒、传染性肠炎等其他胃肠道疾病，即可诊断。

中医辨证标准参照《普通感冒中医诊疗指南（2015 年）》^[7]，具备下列主症和次症 2 项或以上，结合舌脉，即可辨证为暑湿证。主症：1) 腹泻；2) 恶心和/或呕吐；3) 恶风或发热；4) 暑天发病。次症：1) 头痛昏重；2) 肢体困重；3) 胸膈痞闷；4) 脘腹胀痛；5) 食少纳呆。舌象：苔白腻或黄腻。脉象：脉濡或滑或濡数。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准；年龄 18 ~ 65 岁；自愿签署知情同意书，并同意按照研究方案的要求参加所有访视的检查治疗；病程在 48 h 内。

1.3 排除标准

体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ；血白细胞或中性粒细胞异常；肝功能、肾功能异常者（门冬氨酸氨基转移酶 >1.5 倍正常参考值上限）；合并严重心、肝、肾、血液系统、内分泌系统、肿瘤或艾滋病等原发性疾病；妊娠及哺乳期妇女；对本药过敏者，或者研究者认为不宜参加本临床试验者。

1.4 一般资料

本研究纳入的 240 例胃肠型感冒暑湿证患者分别为 2017 年 3 月至 2019 年 4 月在首都医科大学附属北京中医医院（6 例）、眉山市中医医院（18 例）、南京市中医院（6 例）、江苏省第二中医院（12 例）、贵阳中医学院第二附属医院（18 例）、成都中医药大学附属医院（12 例）、广州医科大学附属第五医院（6 例）、广州市中西医结合医院（12 例）、邯郸市中医院（18 例）、武汉市中医医院（24 例）、重庆市涪陵中心医院（6 例）、重庆市中医院（6 例）、柳州市中医院（6 例）、河北工

程大学附属医院（24 例）、深圳市第二人民医院（12 例）、襄阳市第一人民医院（6 例）、衢州市人民医院（12 例）、首都医科大学附属北京友谊医院（6 例）、保定市第二医院（24 例）、湖北省中医院（6 例）就诊的患者。按照研究中心分层随机方法分配患者到高剂量组、低剂量组和安慰剂组各 80 例。使用 SAS 9.3 统计软件，按分层区组随机化方法产生随机数字表，由与研究无关人员进行包装编盲，各临床研究单位的药物管理员根据受试者领药先后顺序，按药物编号从小到大的顺序依次发放研究药物。227 例进入符合方案集，其中高剂量组 75 例，低剂量组 75 例，安慰剂组 77 例。各组患者一般资料比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表 1。本研究方案通过首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会批准（批件号：2017BL-059-02）。

2 方法

2.1 治疗方法

高剂量组：给予藿香正气口服液（每支 10 ml，由太极集团重庆涪陵制药厂有限公司提供，主要成分：苍术、陈皮、厚朴、白芷、茯苓、大腹皮、生半夏、甘草浸膏、广藿香油、紫苏叶油。国药准字 Z50020409，批号：201708001L）口服，每日 2 次，每次 20 ml。

低剂量组：给予藿香正气口服液口服（每次 10 ml）+ 藿香正气口服液模拟剂（每支 10 ml，由太极集团重庆涪陵制药厂有限公司生产提供，主要成分：5% 藿香正气口服液。批号：2017080002L，每次 10 ml）口服，每日 2 次。

安慰剂组：给予藿香正气口服液模拟剂口服，每日 2 次，每次 20 ml。

各组患者疗程均为 5 天，访视点分别为基线（第 0 天），治疗 3 天后电话随访，治疗后 5 + 1 天终

表 1 各组胃肠型感冒暑湿证患者基线水平比较

项目	高剂量组 (75 例)	低剂量组 (75 例)	安慰剂组 (77 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	40.88 $\pm$ 13.46	39.22 $\pm$ 13.06	38.80 $\pm$ 13.55	0.5577
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	60.70 $\pm$ 9.61	60.14 $\pm$ 9.05	60.50 $\pm$ 8.58	0.9643
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	164.36 $\pm$ 6.45	164.37 $\pm$ 6.71	164.95 $\pm$ 6.89	0.9015
病程 (h, $\bar{x} \pm s$)	17.31 $\pm$ 9.75	16.88 $\pm$ 9.87	18.16 $\pm$ 10.61	0.8850
性别 (%)				
男	22 (29.33)	23 (30.67)	28 (36.36)	0.6142
女	53 (70.67)	52 (69.33)	49 (63.64)	
既往药物治疗				
无	74 (98.67)	75 (100.00)	76 (98.70)	1.0000
[例 (%)]				
有	1 (1.33)	0	1 (1.30)	

点随访。其中,治疗满 3 天疾病痊愈者可随时停药。

2.2 观察指标及方法

参照《胃肠型感冒诊断与疗效评价专家共识》^[8]制定观察指标及方法。本研究的暑湿证与该专家共识中的外感暑湿、胃肠失和证一致。

2.2.1 主要疗效指标 1) 第 3 天痊愈率:痊愈标准^[8]:胃肠型感冒主要症状恶心呕吐、恶寒/恶风、发热、排便次数评分达 0 分,粪便性状评分达 1 分及以下且保持 24 h 以上,评分标准详见表 2、表 3。痊愈率 = (治疗满 3 天痊愈的例数 ÷ 总例数) × 100%。2) 疾病痊愈时间:从治疗开始到痊愈所需时间(天)。

2.2.2 次要疗效指标 1) 胃肠型感冒症状总积分^[8]:根据表 2、表 3 对治疗前及治疗 3 天后的胃肠型感冒症状进行评分。2) 中医症状总积分及证候有效率^[8]:根据表 2、表 3 对治疗前及治疗 5 天后的中医症状进行评分。证候有效率:为治疗结束后中医症状积分减少大于 50% 的患者所占比例。3) 中医单项症状消失率:消失率 = (治疗前具备此单项症状且治疗后症状消失的例数 ÷ 治疗前具备此单项症状的例数) × 100%。

表 2 胃肠型感冒暑湿证症状及中医症状评分标准(1)

主要症状	0 级 (0 分)	I 级 (2 分)	II 级 (4 分)	III 级 (6 分)
恶心呕吐 ^{1,2}	无	轻度	中度	重度
恶寒/恶风 ^{1,2}	无	偶有恶风寒	经常恶风寒,不需加衣	常恶风寒,需加衣
发热 ^{1,2}	无	37.3~37.9℃	38.0~38.4℃	38.5℃及以上

注:1,胃肠型感冒症状评分标准;2,中医症状评分标准

2.2.3 安全性评价指标 治疗前及治疗第 5 天分别检测患者血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能、心电图。治疗过程中观察并记录患者不良事件。

2.3 统计学方法

采用 SAS 9.3 软件进行统计分析,所有统计数据均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。组间两两比较采用 Bonferroni 法进行校正, $\alpha' = \alpha / \text{比较次数} = 0.05/3 = 0.0167$ 。

对定量数据,以例数、均数、标准差、最小值、上四分位数(Q1)、中位数、下四分位数(Q3)、最大值做描述性统计分析。组间比较根据其是否服从正态分布判断采用方差分析或秩和检验。对于主要疗效指标若考虑协变量的影响,则采用协方差分析。组内治疗前后的变化采用配对 t 检验。

对定性数据,以频数表、百分率或构成比做描述性统计分析。二分类及无序多分类资料采用 χ^2 检验或 Fisher 检验;等级资料采用 CHM- χ^2 或秩和检验。

3 结果

3.1 各组患者第 3 天痊愈率比较

高剂量组、低剂量组与安慰剂组第 3 天痊愈率分别为 72.00% (54/75)、37.33% (28/75)、14.29% (11/77),组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。两两比较显示,高剂量组与安慰剂组比较差异有统计学意义($P < 0.001$),低剂量组与安慰剂组比较差异有统计学意义($P = 0.001$);高剂量组与低剂量组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。

第 3 天痊愈率优效检验结果如表 4 所示,各组两两比较,率差的 95% CI 下限均大于 0,故高剂量组较低剂量组和安慰剂组的优效成立,低剂量较安慰剂组的优效亦成立。

表 3 胃肠型感冒暑湿证症状及中医症状评分标准(2)

主要症状	0 级 (0 分)	I 级 (1 分)	II 级 (2 分)	III 级 (3 分)
粪便性状 ¹	正常	稀糊便	稀水样便	蛋花汤样便
排便次数 ^{1,2}	每日 1~2 次或与平日次数相同	每日 3~4 次	每日 5~6 次	每日 6 次以上
头痛昏重 ²	无	头痛昏重,但轻微或仅感头晕	头痛昏重较明显	头痛昏重持续,较严重
肢体困重 ²	无	稍觉困重,不影响活动	困重较明显,活动减少	困重明显,不欲活动
胸膈痞闷 ²	无	食后脘闷腹胀,0.5 h 内自行缓解	食后脘闷腹胀,2 h 内自行缓解	持续脘闷腹胀
腹胀 ²	无	轻微胀满,0.5 h 内减轻或消失,不需服对症药物	腹胀 0.5~1 h,部分影响正常生活,或需服对症药物	腹胀 ² h 内不能好转,生活受影响,或服对症药物效果不佳
食欲低下 ²	无	食欲较差,食量减少低于 1/3	食欲不佳,食量减少 1/3~1/2	终日不欲进食,食量减少 1/2 以上

注:舌脉,具体描述、不计分;1,胃肠型感冒症状评分标准;2,中医症状评分标准

表 4 各组胃肠型感冒暑湿证患者
第 3 天痊愈率优效检验结果

变量	高剂量组- 低剂量组	高剂量组- 安慰剂组	低剂量组- 安慰剂组
差值	0.3467	0.5771	0.2305
95% CI 下限	0.1973	0.4489	0.0960
95% CI 上限	0.4960	0.7053	0.3650
P 值	<0.0001	<0.0001	0.0002

3.2 各组患者疾病痊愈时间比较

图 1 示, 组间总体分析显示, 高剂量组、低剂量组、安慰剂组中位疾病痊愈时间分别为 2.0、4.0、5.0 天, 各组生存曲线比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

组间两两比较结果显示, 低剂量组与安慰剂组组间比较差异有统计学意义 ($P = 0.0008$), 高剂量组与安慰剂组、高剂量组与低剂量组组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.0001$)。

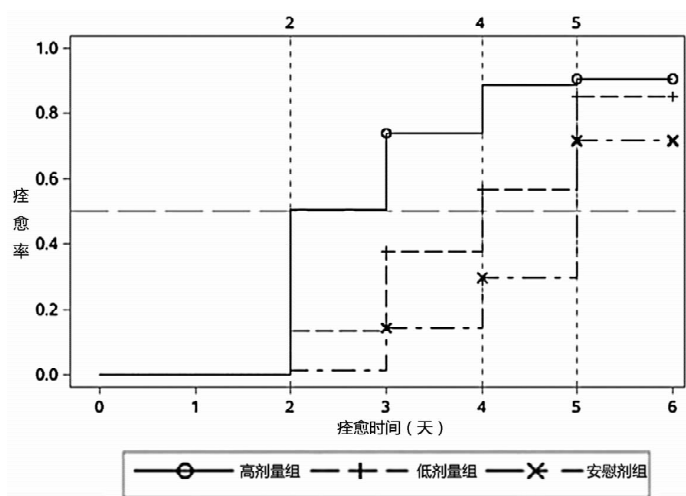


图 1 各组胃肠型感冒暑湿证患者疾病痊愈时间生存曲线

3.3 各组患者治疗前及治疗 3 天后胃肠型感冒症状总积分比较

表 5 示, 治疗 3 天后高、低剂量组与安慰剂组的胃肠型感冒症状总积分均较本组治疗前降低 ($P < 0.05$)。治疗后高剂量组及低剂量组与安慰剂组比较均明显降低 ($P < 0.0167$), 且高剂量组明显低于低剂量组 ($P < 0.0167$)。

3.4 各组患者治疗前及治疗 5 天后中医症状总积分及证候有效率比较

表 5 示, 治疗 5 天后高、低剂量组及安慰剂组的中医症状总积分均较本组治疗前降低 ($P < 0.05$)。治疗后高剂量组及低剂量组与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.0130$)。

治疗 5 天后高、低剂量组及安慰剂组证候有效

率分别为 100.00% (75/75)、100.00% (75/75)、90.91% (70/77), 组间比较差异有统计学意义 ($P = 0.0011$); 高剂量组及低剂量组与安慰剂组比较差异有统计学意义 ($P = 0.0136$)。

3.5 各组患者治疗 5 天后中医单项症状消失率比较

表 6 示, 治疗 5 天后, 发热消失率在高剂量组、低剂量组、安慰剂组均为 100.00%, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。恶心呕吐消失率在高剂量组、低剂量组、安慰剂组分别为 98.28% (57/58)、98.39% (61/62)、82.46% (47/57), 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肢体困重消失率在高剂量组、低剂量组、安慰剂组分别为 92.65% (63/68)、90.14% (64/71)、78.57% (55/70), 组间比较差异均有统计学意义 ($P = 0.0321$)。排便次数、恶寒恶风、头痛昏重、胸膈痞闷、腹胀、食欲低下的消失率组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 各组胃肠型感冒暑湿证患者治疗 3 天后
胃肠型感冒症状总积分及治疗 5 天后
中医症状总积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	胃肠型感冒症状 总积分	中医症状总积分
高剂量组	治疗前	75	8.07 $\pm$ 3.49	14.68 $\pm$ 6.07
	治疗后	75	1.04 $\pm$ 1.70 * Δ $\blacktriangle$	0.45 $\pm$ 0.96 * Δ
低剂量组	治疗前	75	7.81 $\pm$ 3.28	14.76 $\pm$ 6.78
	治疗后	75	2.70 $\pm$ 2.50 * Δ	0.69 $\pm$ 1.46 * Δ
安慰剂组	治疗前	77	7.43 $\pm$ 3.15	13.61 $\pm$ 5.77
	治疗后	77	3.69 $\pm$ 2.65 *	1.39 $\pm$ 2.15 *

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与安慰剂组治疗后比较, $\Delta P < 0.0167$; 与低剂量组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.0167$

3.6 安全性评价

治疗期间共 18 例发生不良事件 19 例次, 其中高剂量组 6 例发生不良事件 6 例次, 包括尿常规阳性 3 例次 (尿蛋白异常、尿红细胞异常、尿糖各 1 例次), 尿路感染 2 例次、大便隐血阳性 1 例次; 低剂量组 5 例发生不良事件 5 例次, 包括肝功能异常 2 例次、肾功能异常 1 例次、尿路感染 2 例次; 安慰剂组 7 例发生不良事件 8 例次, 包括肝功能异常 3 例次、尿路感染 2 例次、尿蛋白异常 1 例次、大便隐血阳性 1 例次、上呼吸道感染 1 例次, 均考虑可能与研究药物不相关, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗期间各组均未发生因使用试验用药品引起人体损害的严重不良事件、导致退出试验的不良事件和不良反应。

表 6 各组胃肠型感冒暑湿证患者治疗前及治疗 5 天后中医单项症状积分变化情况比较 [例 (%)]

症状	组别	时间	例数	0 分	2 分	4 分	6 分
发热	高剂量组	治疗前	75	44 (58. 67)	18 (24. 00)	9 (12. 00)	4 (5. 33)
		治疗后	75	75 (100. 00)	0	0	0
	低剂量组	治疗前	75	46 (61. 33)	12 (16. 00)	11 (14. 67)	6 (8. 00)
		治疗后	75	75 (100. 00)	0	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	47 (61. 04)	13 (16. 88)	16 (20. 78)	1 (1. 30)
		治疗后	77	77 (100. 00)	0	0	0
排便次数	高剂量组	治疗前	75	5 (6. 67)	31 (41. 33)	34 (45. 33)	5 (6. 67)
		治疗后	75	74 (98. 67)	1 (1. 33)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	3 (4. 00)	38 (50. 67)	27 (36. 00)	7 (9. 33)
		治疗后	75	72 (96. 00)	3 (4. 00)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	5 (6. 49)	37 (48. 05)	31 (40. 26)	4 (5. 19)
		治疗后	77	71 (92. 21)	6 (7. 79)	0	0
恶寒/恶风	高剂量组	治疗前	75	0	58 (77. 33)	13 (17. 33)	4 (5. 33)
		治疗后	75	73 (97. 33)	2 (2. 67)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	0	57 (76. 00)	15 (20. 00)	3 (4. 00)
		治疗后	75	72 (96. 00)	3 (4. 00)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	0	58 (75. 32)	16 (20. 78)	3 (3. 90)
		治疗后	77	70 (90. 91)	7 (9. 09)	0	0
恶心呕吐	高剂量组	治疗前	75	17 (22. 67)	41 (54. 67)	13 (17. 33)	4 (5. 33)
		治疗后	75	74 (98. 57)	1 (1. 43)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	13 (17. 33)	48 (64. 00)	8 (10. 67)	6 (8. 00)
		治疗后	75	74 (98. 67)	1 (1. 33)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	20 (25. 97)	45 (58. 44)	11 (14. 29)	1 (1. 30)
		治疗后	77	67 (87. 01)	10 (12. 99)	0	0
	组别	时间	例数	0 分	1 分	2 分	3 分
肢体困重	高剂量组	治疗前	75	7 (9. 33)	44 (58. 67)	22 (29. 33)	2 (2. 67)
		治疗后	75	70 (93. 33)	5 (6. 67)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	4 (5. 33)	44 (58. 67)	25 (33. 33)	2 (2. 67)
		治疗后	75	68 (90. 67)	5 (6. 67)	2 (2. 67)	0
	安慰剂组	治疗前	77	7 (9. 09)	48 (62. 34)	21 (27. 27)	1 (1. 30)
		治疗后	77	62 (80. 52)	14 (18. 18)	1 (1. 30)	0
头痛昏重	高剂量组	治疗前	75	7 (9. 33)	38 (50. 67)	28 (37. 33)	2 (2. 67)
		治疗后	75	69 (92. 00)	5 (6. 67)	1 (1. 33)	0
	低剂量组	治疗前	75	7 (9. 33)	35 (46. 67)	30 (40. 00)	3 (4. 00)
		治疗后	75	67 (89. 33)	8 (10. 67)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	10 (12. 99)	42 (54. 55)	24 (31. 17)	1 (1. 30)
		治疗后	77	65 (84. 42)	12 (15. 58)	0	0
胸膈痞闷	高剂量组	治疗前	75	24 (32. 00)	37 (49. 33)	12 (16. 00)	2 (2. 67)
		治疗后	75	72 (96. 00)	3 (4. 00)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	25 (33. 33)	36 (48. 00)	11 (14. 67)	3 (4. 00)
		治疗后	75	70 (93. 33)	5 (6. 67)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	28 (36. 36)	38 (49. 35)	10 (12. 99)	1 (1. 30)
		治疗后	77	68 (88. 31)	9 (11. 69)	0	0
腹胀	高剂量组	治疗前	75	17 (22. 67)	44 (58. 67)	12 (16. 00)	2 (2. 67)
		治疗后	75	72 (96. 00)	3 (4. 00)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	22 (29. 33)	41 (54. 67)	10 (13. 33)	2 (2. 67)
		治疗后	75	71 (94. 67)	4 (5. 33)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	24 (31. 17)	45 (58. 44)	7 (9. 09)	1 (1. 30)
		治疗后	77	68 (88. 31)	8 (19. 48)	1 (1. 30)	0
食欲低下	高剂量组	治疗前	75	12 (16. 00)	46 (61. 33)	15 (20. 00)	2 (2. 67)
		治疗后	75	68 (90. 67)	7 (9. 33)	0	0
	低剂量组	治疗前	75	14 (18. 67)	48 (64. 00)	10 (13. 33)	3 (4. 00)
		治疗后	75	64 (85. 33)	11 (14. 67)	0	0
	安慰剂组	治疗前	77	19 (24. 68)	46 (59. 74)	11 (14. 29)	1 (1. 30)
		治疗后	77	64 (83. 12)	12 (15. 58)	1 (1. 30)	0

4 讨论

胃肠型感冒主要由风、寒、暑、湿等外邪侵袭肌表和消化系统所致^[8]。外邪袭表,肺卫失调,则出现恶寒、恶风、发热;湿阻气机,经络阻滞不畅,则出现头痛昏重,肢体困重;表邪由表入里或直入脾胃、大肠,脾胃运化失司,升降失常,则出现恶心、呕吐;大肠传导失司,清浊不分则出现腹泻。因此,解表祛湿、理气和中为基本治法。

本试验采用安慰剂对照多中心、随机、双盲的临床试验,研究藿香正气口服液治疗胃肠型感冒暑湿证的有效性和安全性。研究结果显示,高剂量组、低剂量组在提高第 3 天痊愈率、缩短病程、改善症状积分方面均优于安慰剂组,从多个角度证明了藿香正气口服液治疗胃肠型感冒暑湿证的疗效。藿香正气口服液来自于《太平惠民和剂局方》中的藿香正气散,由太极集团重庆涪陵制药厂有限公司研发生产,是不含酒精的液体制剂。其主药藿香为治霍乱吐泻之要药,其芳香之气可化在里之湿浊,辟秽和中而止呕;半夏、陈皮理气燥湿,和胃降逆以止呕;苍术、茯苓健脾运湿以止泻,共助藿香内化湿浊而止吐泻;白芷、紫苏叶辛香发散,助藿香外解风寒,兼可芳化湿浊;大腹皮、厚朴行气化湿,畅中消滞;甘草调和脾胃,且和药性,全方共奏解表祛湿、理气和中之功。本研究结果证实了藿香正气口服液对于因外感暑湿所引起的胃肠型感冒具有较好的疗效,尤其对单项症状恶心或/和呕吐、肢体困重等症状的改善显著优于安慰剂组,表明其在改善中焦气机不畅、湿邪阻滞方面作用显著。既往药理学研究^[9-13]发现,藿香正气口服液具有促进胃肠动力、镇吐等作用,能够通过增加血浆、胃窦及空肠组织匀浆中胃动素(MTL)、P 物质(SP)的水平及胃窦和空肠组织中 MTL、SP 的阳性产物的含量,以调节胃肠道功能。本次临床研究结果与药理研究及处方功效有很好的一致性。

本研究表明,藿香正气口服液在提高 3 天痊愈率、缩短病程、改善治疗 3 天后胃肠型感冒症状积分方面,高剂量组、低剂量组与安慰剂组,组间两两比较,差异均有统计学意义,且存在一定的量效关系,但在治疗 5 天后的疗效指标中,虽然组

间组内比较差异有统计学意义,但量效关系不明显,原因主要与该疾病属于自限性疾病有关。藿香正气口服液的优势在于能在发病的早期有效阻断疾病发展,缩短病程,且疗效随剂量增加而提高。故对于胃肠型感冒暑湿证患者,尤其是伴有恶心或/和呕吐、肢体困重等症状的患者,若能及早用药(必要时双倍剂量用药),将会有更大的获益,值得在临床上推广。

参考文献

- [1]刘强,杨宏彬,罗献伦,等.葛根汤加减治疗胃肠型感冒临床观察[J].中医药临床杂志,2018,30(7):1314-1317.
- [2]杨宏彬.中西药合用治疗胃肠型感冒临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(1):86.
- [3]唐剑兰.藿香正气散合小柴胡汤加减治疗胃肠型感冒 78 例[J].实用中西医结合临床,2014,14(3):42-43.
- [4]卿玉玲,孙克宏,郑飞鸣,等.藿香正气液治疗胃肠型感冒临床观察[J].重庆医学,2006,35(6):548.
- [5]国家药典委员会.中华人民共和国药典(2015 年版)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:1726-1727.
- [6]中国医师协会呼吸医师分会,中国医师协会急诊医师分会.普通感冒规范诊治的专家共识[J].中华内科杂志,2012,51(4):330-333.
- [7]李建生,余学庆.普通感冒中医诊疗指南(2015 版)[J].中医杂志,2016,57(8):91-95.
- [8]张声生,韩英,孙增涛.胃肠型感冒诊断与疗效评价专家共识[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(8):563-565.
- [9]杨国汉,胡德耀,戴裕光,等.藿香正气液对大鼠胃动素的影响[J].第三军医大学学报,2006,28(2):166-168.
- [10]杨国汉,胡德耀,戴裕光,等.藿香正气液及其组方药物对大鼠胃排空和肠推进作用的影响[J].实用中医药杂志,2005,21(9):521-523.
- [11]杨国汉,胡德耀,戴裕光,等.藿香正气液促进小鼠肠推进作用的时效性和量效性分析[J].实用中医药杂志,2005,21(11):649-650.
- [12]杨国汉,胡德耀,戴裕光,等.藿香正气液对大鼠 P 物质的影响[J].中国药房,2005,16(13):982-984.
- [13]杨国汉,胡德耀,戴裕光,等.藿香正气液对大鼠血管活性肠肽的影响[J].中国医院药学杂志,2006,26(8):935-937.

Clinical Study on the Treatment of Gastrointestinal Flu of Summer-Dampness Syndrome with *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* (藿香正气口服液): a Multicentered, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial

ZHANG Shengsheng¹, WU Yongdong², FENG Peimin³, HUANG Jianwei⁴, SHEN Chen¹, YANG Xiaojun⁵, HU Yunlian⁶, JIN Yu⁷, JIN Xiaojing⁸, ZHAO Zhandong⁹, LIN Hai¹⁰, ZHAO Qi¹¹, ZHENG Liang¹², XIAO Huizhen¹³, GUO Yongze¹⁴, LI Xucheng¹⁵, Liu Aimin¹⁶, ZHAO Zhiying¹⁷, YI Qiong¹⁸, CHEN Qiao¹⁹, ZHANG Yu²⁰

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010; 2. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University; 3. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 4. The Fifth Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University; 5. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital; 6. Hubei Province Hospital of Traditional Chinese Medicine; 7. Shenzhen Second People's Hospital; 8. Nanjing Hospital of Chinese Medicine; 9. Xiangyang First People's Hospital; 10. People's Hospital of Quzhou City; 11. The Second Affiliated Hospital of Guiyang University of Traditional Chinese Medicine; 12. The Second Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province; 13. The Guangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; 14. Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering; 15. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine; 16. Fuling Central Hospital of Chongqing; 17. The Second Hospital of Baoding City; 18. Hospital of Traditional Chinese Medicine of Meishan City; 19. Traditional Chinese Medicine Hospital of Liuzhou City; 20. Traditional Chinese Medicine Hospital of Handan City

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* (藿香正气口服液) in treatment of gastrointestinal flu of summer-dampness syndrome. **Methods** A prospective randomized, double blinded, placebo-controlled and multicentered clinical trial was conducted in 20 clinical centers in China. The 240 subjects confirmed of summer-dampness syndrome of stomach and intestine type enrolled were randomly divided into 3 groups, with 80 cases in each group. A high dose group treated with *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* 20 ml, twice a day; a low dose group treated with *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* 10 ml and *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* mimetic agent 10 ml, twice a day; and a placebo group treated with *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* mimetic agent 20 ml, twice a day. All the groups were treated for 5 days. The main efficacy indexes including recovery rate on the third day and the time of disease recovery, the secondary efficacy indexes including total score of gastrointestinal flu symptoms, total score of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms and syndrome effectiveness, the disappearance rate of single symptoms of TCM and adverse reactions were observed. **Results** In the high dose group, low dose group and placebo group, the 3-day cure rates was 72.00%, 37.33% and 14.29% respectively. The differences are statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the superiority test, the 95% CI lower limit of the difference in recovery rate between the groups was greater than 0, and the superiority was established. The median illness cure-time were 2.0, 4.0 and 5.0 days respectively, and the total scores of symptoms after 3-day treatment were 1.04 ± 1.70 , 2.70 ± 2.50 and 3.69 ± 2.65 respectively; the total scores of TCM symptoms after 5-day treatment were 0.45 ± 0.96 , 0.69 ± 1.46 and 1.39 ± 2.15 respectively, and the effective rates of TCM symptoms after 5-day treatment were 100.00%, 100.00% and 90.91% respectively. The differences of the groups mentioned above were statistically significant ($P < 0.05$). Meanwhile, there were significantly statistical differences in the 3 groups in the disappearance rate of single symptom such as nausea and/or vomiting, body trapped ($P < 0.05$). No related adverse effects were reported in 3 groups during the treatment. **Conclusion** *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* can improve the clinical symptom of gastrointestinal type flu of summer-dampness syndrome, shorten the course of disease with high safety. **Keywords** *Huoxiang Zhengqi Oral Liquid* (藿香正气口服液); gastrointestinal flu; summer-dampness syndrome; randomized controlled clinical trial

(收稿日期: 2019-08-28; 修回日期: 2020-01-30)

[编辑: 叶晨]