

# 小儿热速清糖浆联合对乙酰氨基酚治疗儿童发热的多中心随机双盲双模拟的比较研究

董寒梅<sup>1</sup>, 陈凤干<sup>2</sup>, 王艳玲<sup>1</sup>, 赵路平<sup>3</sup>

1. 牡丹江市第一人民医院 儿科, 黑龙江 牡丹江 157000

2. 滕州市妇幼保健院 儿科, 山东 滕州 277599

3. 牡丹江市妇幼保健院 儿科, 黑龙江 牡丹江 157000

**摘要:** **目的** 分析小儿热速清糖浆联合对乙酰氨基酚治疗儿童发热的多中心随机双盲双模拟的比较研究。**方法** 采用多中心随机双盲双模拟的对比试验方法, 病例来源于 2021 年 4 月—2023 年 4 月牡丹江市第一人民医院、滕州市妇幼保健院、牡丹江妇幼保健院门诊或住院部就诊及招募的外感发热患儿 240 例, 利用 SAS 统计软件按区组随机化法分为对照 1 组 (80 例)、对照 2 组 (80 例)、治疗组 (80 例)。对照 1 组口服对乙酰氨基酚混悬液, 1~3 岁, 体质量 12~15 kg, 3 mL/次; 4~6 岁, 体质量 16~21 kg, 5 mL/次; 7~9 岁, 体质量 22~27 kg, 8 mL/次; 10~12 岁, 体质量 28~32 kg, 10 mL/次。若持续发热或疼痛, 每隔 4~6 h 重复用药 1 次, 24 h 不可超过 4 次。同时服用小儿热速清糖浆模拟剂, 服用方法同对照 2 组。对照 2 组口服小儿热速清糖浆, 1~3 岁, 5~10 mL/次; 4~6 岁: 10~15 mL/次; 7~12 岁, 15~20 mL/次; 3~4 次/d。同时口服对乙酰氨基酚混悬液模拟剂, 其方法同对照 1 组。治疗组口服对乙酰氨基酚混悬液联合小儿热速清糖浆, 服用方法与对照 1 组、对照 2 组相同。1 个疗程 72 h, 3 组均连续用药 1 个疗程。观察 3 组的临床疗效、体温和症状缓解时间。比较 3 组治疗前后中医证候评分、血清炎症因子、免疫指标的变化情况。观察 3 组患儿退热反复、高热惊厥发生情况, 并计算发生率。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.75%, 显著高于对照 1 组 88.75%、对照 2 组 90.00% ( $P<0.05$ )。治疗后, 治疗组治疗 30 min、6 h、24 h、48 h、72 h 患儿体温均较治疗前逐渐降低 ( $P<0.05$ ); 治疗组治疗 30 min、6 h、24 h 时体温均显著低于对照 1 组、2 组 ( $P<0.05$ )。治疗后, 治疗组退热起效时间、退热时间、咽痛缓解时间均显著短于对照 1 组、对照 2 组 ( $P<0.05$ )。治疗后, 3 组 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 水平均较同组治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ); 且治疗后, 治疗组 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均显著低于对照 1 组、对照 2 组 ( $P<0.05$ )。治疗后, 3 组患儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、NK 细胞均较同组治疗前显著升高, 而 CD8<sup>+</sup> 显著降低 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组免疫指标改善优于对照 1 组、对照 2 组 ( $P<0.05$ )。治疗后, 3 组患儿发热评分、咽痛咽痒评分、鼻塞评分、流涕评分均较同组治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ); 且治疗后, 治疗组中医证候评分显著低于对照 1 组、对照 2 组 ( $P<0.05$ )。治疗组、对照 1 组均未出现退热反复、高热惊厥情况, 对照 2 组退热反复发生率是 10.00%, 高热惊厥率是 2.50%; 治疗组、对照 1 组退热反复发生率低于对照 2 组 ( $P<0.05$ )。**结论** 小儿热速清糖浆联合对乙酰氨基酚治疗儿童发热取得较好效果, 退热起效快, 退热速度快, 可显著降低血清炎症因子水平, 改善患儿免疫功能, 值得临床推广应用。

**关键词:** 小儿热速清糖浆; 对乙酰氨基酚口服混悬液; 儿童发热; 退热起效时间; C 反应蛋白

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)11-2775-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.019

## A multicenter randomized double-blind double-simulation study of Xiaorer Resuqing Syrup combined with paracetamol in treatment of fever in children

DONG Han-mei<sup>1</sup>, CHEN Feng-gan<sup>2</sup>, WANG Yan-ling<sup>1</sup>, ZHAO Lu-ping<sup>3</sup>

1. Department of Pediatrics, Mudanjiang First People's Hospital, Mudanjiang 157000, China

2. Department of Pediatrics, Tengzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Tengzhou 277599, China

3. Department of Pediatrics, Mudanjiang Maternal and Child Health Hospital, Mudanjiang 157000, China

收稿日期: 2023-07-18

作者简介: 董寒梅 E-mail: donghanmei88@163.com

**Abstract: Objective** To analyze a multicenter randomized double-blind double-simulation study of Xiaoe Resuqing Syrup combined with paracetamol in treatment of fever in children. **Methods** A multicenter randomized double-blind double-simulation comparative trial method was used to study 240 children with external fever who were recruited from the outpatient or inpatient department of Mudanjiang First People's Hospital, Tengzhou Maternal and Child Health Care Hospital and Mudanjiang Maternal and Child Health Care Hospital from April 2021 to April 2023. Using SAS statistical software, they were divided into control group 1 (80 cases), control group 2 (80 cases) and treatment group (80 cases) by block randomization method. Children in control group 1 were *po* administered with Paracetamol Oral Suspension, 1 — 3 years old, body weight 12 — 15 kg, 3 mL/time; 4 — 6 years old, body weight 16 — 21 kg, 5 mL/time; 7 — 9 years old, body weight 22 — 27 kg, 8 mL/time; 10 — 12 years old, body weight 28 — 32 kg, 10 mL/time. If the fever or pain persists, repeat the drug once every 4 — 6 hours, and not more than 4 times in 24 hours. At the same time, they were *po* administered with Xiaoe Resuqing Syrup simulant, and the method of administration was the same as that of control group 2. Children in control group 2 were *po* administered with Xiaoe Resuqing Syrup, 1 — 3 years old, 5 — 10 mL/time; 4 — 6 years old, 10 — 15 mL/time; 7 — 12 years old, 15 — 20 mL/time; 3 — 4 times daily. At the same time, they were *po* administered with Paracetamol Oral Suspension simulant, and the method of administration was the same as that of control group 1. Children in treatment group were *po* administered with Paracetamol Oral Suspension and Xiaoe Resuqing Syrup, and the administration method was the same as that of control group 1 and control group 2. A course of treatment lasted 72 h, and all the 3 groups were given continuous medication for 1 course. The clinical efficacy, body temperature and symptom remission time of the 3 groups were observed. The changes of TCM syndrome scores, serum inflammatory factors and immune indexes before and after treatment were compared between the three groups. The recurrence of febrile degeneration and hyperfebrile convulsion were observed in the 3 groups, and the incidence was calculated. **Result** After treatment, the total effective rate of treatment group was 98.75%, which was significantly higher than that of control group 1 88.75% and control group 2 90.00% ( $P < 0.05$ ). After treatment, the body temperature in the treatment group decreased gradually after 30 min, 6 h, 24 h, 48 h and 72 h compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ). The body temperature of the treatment group at 30 min, 6 h and 24 h was significantly lower than that of the control group 1 and 2 ( $P < 0.05$ ). After treatment, the onset time of fever, fever and pain relief time of pharynx in the treatment group were significantly shorter than those in control group 1 and control group 2 ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-1 $\beta$  and IL-6 in 3 groups were significantly decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, IL-6 and IL-1 $\beta$  in treatment group were significantly lower than those in control group 1 and control group 2 ( $P < 0.05$ ). After treatment, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and NK cells in 3 groups were significantly higher than before treatment, while CD8<sup>+</sup> was significantly lower ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement of immune indexes in treatment group was better than that in control group 1 and control group 2 ( $P < 0.05$ ). After treatment, fever score, pharyngeal pain score, nasal congestion score and runny nose score in 3 groups were significantly lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the TCM syndrome score of the treatment group was significantly lower than that of control group 1 and control group 2 ( $P < 0.05$ ). Neither the treatment group nor the control group had recurrent fever and hyperpyretic convulsion. The incidence of recurrent fever and hyperpyretic convulsion was 10.00% and 2.50% in the control group. The recurrence rate of fever in treatment group and control group 1 was lower than that in control group 2 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xiaoe Resuqing Syrup combined with paracetamol has good effect in treatment of fever in children, and the antipyretic effect is fast, the antipyretic speed is fast, and can significantly reduce the level of serum inflammatory factors, improve the immune function of children, which is worthy of clinical application.

**Key words:** Xiaoe Resuqing Syrup; Paracetamol Oral Suspension; fever in children; onset time of fever; CRP

发热是儿科常见病症，是多种疾病共有的病理过程，体现了机体对抗感染的保护性机制，一般儿童外感发热属于上呼吸道感染的范围，持续高热容易诱发热性惊厥等病症，影响患儿生命安全<sup>[1]</sup>。西医多采用对症治疗，适当添加退热药物。对乙酰氨基酚是常用的退热药物，虽然能暂时控制体温变化，但所存在的不良反应，会影响患儿免疫功能，整体治疗效果并不理想<sup>[2]</sup>。中医将儿童外感发热归于“感冒”“伤风”等范畴，《内经》记载“邪之所凑，其

气必虚”“热病……皆伤寒之类”。小儿精力旺盛，活动剧烈，容易引起机体腠理疏松，卫表不固，若遇气候突变、寒暖失常，外邪乘虚而入，致伤风感冒；同时小儿脏腑娇嫩，肺常不足，行气未充，卫表未固，最易病风。因此中医治疗时，多给予清热、解毒类药物治疗。其中小儿热速清糖浆是一种中成药，对高热、咽喉肿胀之证有显著效果，具有清热解毒、泻火利咽的功效<sup>[3]</sup>。因此，本研究设计多中心随机双盲双模拟的对比试验方法，以对乙酰氨基酚

为对照,分析小儿热速清糖浆联合对乙酰氨基酚治疗儿童发热的临床疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

采用多中心随机双盲双模拟的对比试验方法,病例来源于2021年4月—2023年4月牡丹江市第一人民医院、滕州市妇幼保健院、牡丹江妇幼保健院门诊或住院部就诊及招募的外感发热患儿240例,其中男127例,女113例;年龄3~12岁,平均(6.98±1.25)岁;发热病程6h~3d,平均(1.36±0.40)d;体温37.5~40.0℃,平均(38.80±0.42)℃。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准<sup>[4]</sup>** (1) 患儿有发热、咽痛咽痒、头痛、乏力、全身不适,鼻塞、流鼻涕、打喷嚏、咳嗽等症状;(2) 经检查咽喉部充血,扁桃腺肿大;(3) 实验室检查白细胞计数(WBC)正常或降低;中性粒细胞减少;淋巴细胞计数增加等;符合外感发热标准。

**1.2.2 中医诊断标准** 参照《中医病症诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>符合外感发热病症,且归于风热证:(1) 主症:发热较重,恶风,恶寒较轻,咽红;(2) 次症:有汗或无汗;头痛、鼻塞、咳嗽、烦热口渴、喷嚏、流浊涕;(3) 舌脉象:舌质红、舌苔薄黄、脉浮数、或指纹浮紫。

### 1.3 纳入和排除标准

**纳入标准:** (1) 符合上述中西医关于发热的诊断标准;(2) 体温37.5~40.0℃;(3) 年龄为3~12岁;(4) 病程≤3d;(5) 患儿家长或法定监护人对本试验具体事宜均知晓同意,且签订签订了知情同意书。

**排除标准:** (1) 用药30min内已服用退热药物者;(2) 伴疱疹性咽峡炎、化脓性扁桃体炎、肺炎等病程,且发热仅为兼症;(3) 有营养不良者;(4) 伴心、肝、肾等重要脏器疾病者;(5) 有血液疾病、免疫缺陷、哮喘及过敏体质者。

### 1.4 病例脱落及剔除标准

(1) 出现严重不良事件,且判定该病例需要停止本次临床试验;(2) 试验中出现影响试验观察的病症,需要停止临床试验;(3) 依从性差,难以评价药物效应;(4) 试验期间退出者。

### 1.5 药物

小儿热速清糖浆由黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产,每1毫升相当于饮片1.21g,产品批号

B32210803;对乙酰氨基酚口服混悬液由上海强生制药有限公司生产,规格30mL:0.96g,产品批号20210205、20220624、20230326。

### 1.6 分组和治疗方法

利用SAS统计软件按区组随机化法将所有患者分为对照1组(80例)、对照2组(80例)、治疗组(80例)。其中对照1组男42例,女38例;年龄3~12岁,平均(6.96±1.28)岁;发热病程6h~3d,平均(1.28±0.41)d;体温为37.5~40.0℃,平均(38.78±0.41)℃。对照2组男45例,女35例;年龄3~12岁,平均(7.01±1.34)岁;发热病程6h~3d,平均(1.31±0.42)d;体温为37.5~40.0℃,平均(38.82±0.42)℃。治疗组男40例,女40例;年龄3~12岁,平均(6.89±1.34)岁;发热病程6h~3d,平均(1.40±0.45)d;体温为37.5~40.0℃,平均(38.90±0.42)℃。3组基线资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

3组患儿均给予物理降温、止咳、化痰等处理,积极治疗原发病。对照1组口服对乙酰氨基酚混悬液,1~3岁,体质量12~15kg,3mL/次;4~6岁,体质量16~21kg,5mL/次;7~9岁,体质量22~27kg,8mL/次;10~12岁,体质量28~32kg,10mL/次。若持续发热或疼痛,每隔4~6h重复用药1次,24h不可超过4次;1个疗程72h。同时服用小儿热速清糖浆模拟剂,其外观、装量、包装、剂型等与对照2组完全一致,且服用方法同对照2组,均由申办者提供。对照2组口服小儿热速清糖浆,1~3岁,5~10mL/次;4~6岁:10~15mL/次;7~12岁,15~20mL/次;3~4次/d;1个疗程72h。同时口服对乙酰氨基酚混悬液模拟剂,其方法同对照1组,其外观、装量、包装、剂型等与对照1组用药相同,均由申办者提供。治疗组口服对乙酰氨基酚混悬液联合小儿热速清糖浆,服用方法与对照1组、对照2组相同。3组均连续用药1个疗程。

### 1.7 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

**痊愈:** 治疗48h,患儿体温恢复正常,且24h内未发热,中医证候评分降低幅度超过95%;**显效:** 治疗72h,患儿体温恢复正常,且24h内未发热,中医证候评分降低幅度为75%~94%;**有效:** 治疗72h,患儿体温恢复正常,且24h内未发热,中医证候评分降低幅度为50%~74%;**无效:** 治疗72h体温恢复正常,但24h内出现再次发热或中医证候评分降低幅度不足50%。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.8 观察指标

**1.8.1 体温和症状缓解时间** 比较及记录 3 组患儿治疗前, 治疗 30 min、6 h、24 h、48 h、72 h 时体温变化, 即采用腋温测量, 记录其体温变化包括退热起效时间 (给药到体温降低 0.5 °C 以上的时间)、退热时间 (体温降至正常且 24 h 内未回升的时间)、咽痛缓解时间。

**1.8.2 中医证候评分** 对发热、咽痛咽痒、鼻塞、流涕 4 项症状体征进行评价, 按正常计 0 分, 轻度计 2 分, 中度计 4 分, 重度计 6 分; 分值越高, 症状体征越明显<sup>[6]</sup>。

**1.8.3 血清炎症因子水平** 治疗前后采集患儿空腹静脉血 3 mL, 先给予 15 min 的离心, 2 000 r/min, 留取血清样本保存备用。采用酶联免疫法检测 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 水平, 采用上海恒远生物科技有限公司试剂盒。

**1.8.4 免疫功能指标** 将采集且离心备用的样本应用流式细胞仪检测 T 细胞亚群, 包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞及自然杀伤细胞 (NK)。

### 1.9 不良反应观察和随访

观察用药期间不良反应情况, 包括恶心呕吐、过敏反应、继发感染等。

观察 3 组患儿退热反复、高热惊厥发生情况, 并计算发生率。

### 1.10 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理研究所得数据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 且经正态性检验符合正态分布及方差齐性, 采取 *t* 检验; 多组数据用重复方差 *F* 检验; 计数资料以率表示, 采取  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 3 组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.75%, 显著高于对照 1 组 88.75%、对照 2 组 90.00% ( $P < 0.05$ ); 对照 1 组、对照 2 组的总有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

### 2.2 3 组体温变化比较

治疗后, 治疗组治疗 30 min、6 h、24 h、48 h、72 h 患儿体温均较治疗前逐渐降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗 30 min、6 h、24 h 时体温均显著低于对照 1 组、2 组 ( $P < 0.05$ ); 而对照 1 组、2 组各时间点的体温比较差异无统计学意义, 见表 2。

### 2.3 3 组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组退热起效时间、退热时间、咽痛缓解时间均显著短于对照 1 组、对照 2 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy among three groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照 1	80	16	30	25	9	88.75*
对照 2	80	20	28	24	8	90.00*
治疗	80	36	33	10	1	98.75

与治疗组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs treatment group

表 2 3 组体温变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on body temperature among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	体温变化/°C					
		治疗前	治疗 30 min	治疗 6 h	治疗 24 h	治疗 48 h	治疗 72 h
对照 1	80	38.78 $\pm$ 0.41	38.70 $\pm$ 0.35 <sup>▲</sup>	38.27 $\pm$ 0.31 <sup>▲</sup>	37.68 $\pm$ 0.24 <sup>▲</sup>	36.23 $\pm$ 0.21	36.28 $\pm$ 0.21
对照 2	80	38.82 $\pm$ 0.42	38.68 $\pm$ 0.33 <sup>▲</sup>	38.24 $\pm$ 0.30 <sup>▲</sup>	37.65 $\pm$ 0.23 <sup>▲</sup>	36.21 $\pm$ 0.22	36.25 $\pm$ 0.20
治疗	80	38.90 $\pm$ 0.42	38.30 $\pm$ 0.31*	37.62 $\pm$ 0.32*	37.01 $\pm$ 0.21*	36.20 $\pm$ 0.20*	36.24 $\pm$ 0.22*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与治疗组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs treatment group after treatment

### 2.4 3 组血清炎症因子水平比较

治疗后, 3 组 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均较同组治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组

CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均显著低于对照 1 组、对照 2 组 ( $P < 0.05$ ), 而对照 1 组、对照 2 组炎症因子水平比较差异无统计学意义, 见表 4。

## 2.5 3 组免疫指标比较

治疗后, 3 组患儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、NK 细胞均较同组治疗前显著升高, 而 CD8<sup>+</sup> 显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组免疫指标改善优于对照 1 组、对照 2 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

## 2.6 3 组中医证候评分比较

治疗后, 3 组患儿发热评分、咽痛咽痒评分、鼻塞评分、流涕评分均较同组治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组中医证候评分显著低于对照 1 组、对照 2 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 3 3 组症状缓解时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on symptom relief time among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	退热起效时间/d	退热时间/d	咽痛缓解时间/d
对照 1	80	0.38 ± 0.10*	2.29 ± 0.31*	2.52 ± 0.41*
对照 2	80	0.35 ± 0.11*	2.20 ± 0.28*	2.46 ± 0.39*
治疗	80	0.24 ± 0.08	1.58 ± 0.24	1.68 ± 0.34

与治疗组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs treatment group

表 4 3 组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on inflammatory factors levels among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-1β/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 1	80	29.87 ± 4.02	6.82 ± 0.51* <sup>▲</sup>	0.42 ± 0.07	0.36 ± 0.04* <sup>▲</sup>	68.72 ± 8.61	26.96 ± 4.18* <sup>▲</sup>
对照 2	80	29.92 ± 4.10	6.72 ± 0.55* <sup>▲</sup>	0.41 ± 0.08	0.35 ± 0.03* <sup>▲</sup>	69.18 ± 8.54	25.24 ± 4.20* <sup>▲</sup>
治疗	80	30.04 ± 4.15	4.16 ± 0.42*	0.41 ± 0.08	0.30 ± 0.03*	70.13 ± 8.52	18.25 ± 3.41*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与治疗组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs treatment group after treatment

表 5 3 组免疫指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison on immune indexes among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	NK 细胞
对照 1	80	治疗前	50.12 ± 3.28	42.01 ± 3.15	30.89 ± 2.21	8.87 ± 1.55
		治疗后	54.61 ± 3.20* <sup>▲</sup>	45.04 ± 3.20* <sup>▲</sup>	27.64 ± 2.11* <sup>▲</sup>	14.82 ± 1.49* <sup>▲</sup>
对照 2	80	治疗前	50.05 ± 3.30	42.05 ± 3.20	31.00 ± 2.20	9.02 ± 1.52
		治疗后	56.04 ± 3.19* <sup>▲</sup>	46.40 ± 3.25* <sup>▲</sup>	25.48 ± 2.13* <sup>▲</sup>	16.01 ± 1.40* <sup>▲</sup>
治疗	80	治疗前	49.82 ± 3.18	41.82 ± 3.13	31.04 ± 2.18	9.10 ± 1.52
		治疗后	58.14 ± 3.24*	48.16 ± 3.24*	24.41 ± 2.08*	17.52 ± 1.64*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与治疗组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs treatment group after treatment

表 6 3 组各项症状体征评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 6 Comparison on symptoms and signs scores among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	发热评分	咽痛咽痒评分	鼻塞评分	流涕评分
对照 1	80	治疗前	4.48 ± 0.40	4.34 ± 0.41	4.58 ± 0.45	4.57 ± 0.28
		治疗后	0.88 ± 0.18* <sup>▲</sup>	1.06 ± 0.21* <sup>▲</sup>	1.13 ± 0.22* <sup>▲</sup>	1.15 ± 0.23* <sup>▲</sup>
对照 2	80	治疗前	4.45 ± 0.41	4.36 ± 0.40	4.60 ± 0.42	4.55 ± 0.26
		治疗后	0.85 ± 0.19* <sup>▲</sup>	1.02 ± 0.22* <sup>▲</sup>	1.10 ± 0.21* <sup>▲</sup>	1.12 ± 0.21* <sup>▲</sup>
治疗	80	治疗前	4.51 ± 0.38	4.40 ± 0.39	4.62 ± 0.42	4.61 ± 0.24
		治疗后	0.42 ± 0.16*	0.52 ± 0.21*	0.50 ± 0.18*	0.52 ± 0.20*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与治疗组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs treatment group after treatment

### 2.7 3 组不良反应比较

3 组患儿均顺利完成治疗, 未出现恶心呕吐、过敏反应、继发感染等不良事件。

### 2.8 3 组退热反复、高热惊厥发生率

治疗组、对照 1 组均未出现退热反复、高热惊厥情况, 对照 2 组出现 8 例退热反复发生率 (10.00%), 2 例高热惊厥 (2.50%); 治疗组、对照 1 组退热反复发生率低于对照 2 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而热性惊厥比较无明显差异。

## 3 讨论

发热是上呼吸道感染的常见症状, 因各种病原微生物 (致热源) 侵入机体, 被体内巨噬细胞、单核细胞等细胞吞噬后转为新的信使核糖核酸释放入血, 通过血液循环转化为中枢发热介质, 并作用于下丘脑体温调节中枢, 使机体出现持续高热<sup>[8]</sup>。现代免疫学认为机体发热是一种防御机制, 可促进细胞产生, 增加细胞免疫功能, 促进免疫活性物质的释放<sup>[9]</sup>。但小儿免疫系统尚未完善, 各脏器功能发育不全, 持续发热不仅会加重原发疾病, 也会引起高热惊厥, 影响机体神经系统发育过程, 从而危及患儿生命安全。临床治疗儿童发热时常使用物理降温, 包括冰袋、冰贴、温水或酒精擦浴, 虽可带走部分热量, 但起效缓慢, 且退热作用并不明显。西药治疗时常用非甾体类抗炎药, 其中以对乙酰氨基酚为常用的退热药物, 通过抑制体内下丘脑前列腺素合成, 可以抑制致热源导致的发热反应, 从而实现退热、镇痛等作用<sup>[10]</sup>。虽然常规西医治疗具有明显的退热效果, 但存在一定的剂量相关性, 在确保患儿治疗安全性的前提下, 整体效果并不理想。近年来, 中医疗法在儿科领域中的应用日益广泛, 且取得显著效果。

中医认为发热是因感时行疫疠邪毒或感受风邪而发, 其病因不外乎外因及内因 2 种。小儿脏腑娇嫩, 肺常不足, 最易病风; 机体感受风寒之邪则发为风寒感冒; 感受风热之邪则为风热感冒; 小儿为稚阴稚阳之体, 生机蓬勃, 最易受外邪侵袭, 受先天禀赋的影响, 小儿正气必起而抗邪, 诱发发热; 同时小儿脏器发育不全, 血气未充, 失去调护及饮食不节时最易发病。因此风邪、饮食、调护不当等均会诱发儿童外感发热。由于外感发热主要是因细菌或病毒感染所致, 扁桃体为预防感染的第一道防线, 对风热证外感发热患儿而言, 多出现咽痛、咽痒、全身乏力等症状, 因此临床治疗时宜辛温解表。

小儿热速清糖浆是一种中药糖浆制剂, 主要组分有柴胡、板蓝根、黄芩、葛根、水牛角、金银花、大黄等, 具有清热解毒、解表散热、凉血利咽、疏风发汗等功效, 用于小儿外感发热、头痛、咽喉肿痛、鼻塞、流涕、咳嗽、大便干结等病症具有良好的解热、抗炎、退热等功效<sup>[11]</sup>。

本研究发现, 治疗组总有效率是 98.75%, 显著高于对照 1 组的 88.75%, 对照 2 组的 90.00%, 退热起效时间、退热时间、咽痛缓解时间短于对照 1 组、对照 2 组, 治疗后发热、咽痛咽痒、鼻塞、流涕评分低于对照 1 组、2 组 ( $P < 0.05$ ), 结果提示对乙酰氨基酚联合小儿热速清糖浆可提高儿童发热的治疗效果, 起效迅速, 临床症状减轻明显。研究发现治疗组、对照 1 组退热反复发生率低于对照 2 组的 10.00% ( $P < 0.05$ ), 可见小儿热速清糖浆的退热效果更好。李梅芳等<sup>[12]</sup>研究显示, 对小儿急性上呼吸道感染表里俱热证采用小儿热速清糖浆治疗, 其中医症候痊愈率 46.40% 明显高于小儿清热宁颗粒的 31.30%, 且能明显缩短热程。苗业权<sup>[13]</sup>对比小儿热速清糖浆与对乙酰氨基酚治疗小儿高热的临床效果发现, 小儿热速清糖浆可获得较高治疗有效率, 有效降低患儿体温, 其效果优于对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚解热作用显著, 是世界卫生组织推荐的一种退热药物, 可使机体体温恢复正常; 小儿体质的特殊性, 易退热后体温回升, 因此采用小儿热速清糖浆治疗, 扶正祛邪, 解表通络, 清热解毒、凉血利咽, 从而达到平阳秘, 精神乃治, 此时在西医基础上应用中医疗法, 标本兼顾, 即能快速缓解患儿高热症状, 减轻发热、咽痛咽痒等症状, 提高临床治疗效果。

外感发热主要是因病原微生物入侵所致, 为了对抗发热源, 机体免疫反应活性增强, 刺激单核细胞分泌大量的炎症因子, 如 CRP、IL-6 等, 继而诱发一系列的炎症反应; 同时 IL-1 $\beta$  的分泌, 会刺激机体 T 细胞活化, 促进 B 细胞增殖, 进一步加重机体炎症反应<sup>[14-15]</sup>。而炎症反应的加剧, 会影响机体体温调节中枢系统, 使其体温升高。研究发现, 治疗组治疗后 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平低于对照 1 组、2 组 ( $P < 0.05$ ), 说明对乙酰氨基酚联合小儿热速清糖浆能够降低机体炎症反应, 小儿热速清糖浆可抑制多种细菌的生成及增殖, 起到显著的抗炎、抗流感病毒等作用; 加用小儿热速清糖浆可进一步缓解机体炎症反应, 提高临床治疗效果。

小儿发热后,为了对抗致热源,机体免疫反应及机体互相作用,从而影响机体免疫功能;而且部分小儿免疫力低下是诱发发热的主要原因。其中 T 细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)是反映机体免疫功能的重要指标,当其免疫功能出现异常,会使 T 细胞亚群发生异常;NK 细胞是机体重要的免疫细胞,具有抗病毒感染及免疫调节等作用<sup>[16-17]</sup>。研究发现,治疗组患者治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 NK 细胞高于对照 1 组、对照 2 组,CD8<sup>+</sup>低于对照 1 组、对照 2 组( $P<0.05$ ),说明对乙酰氨基酚联合小儿热速清糖浆能够提高机体免疫功能。对乙酰氨基酚并无免疫调节作用,可随着患儿体温恢复正常,临床症状减轻,其免疫功能逐渐恢复;研究发现对照 2 组免疫功能改善程度高于对照 1 组( $P<0.05$ ),再次肯定小儿热速清糖浆具有一定改善免疫功能的作用。现代研究表明,小儿热速清糖浆可对人末梢血液免疫细胞的抑制活性及辅助 T 细胞有诱导作用,调节人体免疫系统,提高机体免疫功能<sup>[18]</sup>。因此联合小儿热速清糖浆治疗,可进一步提高患儿免疫功能,利于疾病恢复。在安全性方面,3 组患儿均顺利完成治疗,未出现恶心呕吐、过敏反应、继发感染等不良事件,治疗组、对照 1 组均未出现高热惊厥情况,对照 2 组出现 2 例高热惊厥(2.50%),但差异无统计学意义,说明加用小儿热速清糖浆并未增加临床治疗的不良反应。

综上所述,小儿热速清糖浆联合对乙酰氨基酚治疗儿童发热取得较好效果,退热起效快,退热速度快,可显著降低血清炎症因子水平,改善患儿免疫功能,反复发热发生率降低,防治高热惊厥现象的发生,值得临床推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Doria M, Careddu D, Iorio R, *et al.* Paracetamol and ibuprofen in the treatment of fever and acute mild-moderate pain in children: Italian experts' consensus statements [J]. *Children* (Basel), 2021, 8(10): 873.
- [2] Tan E, Braithwaite I, McKinlay C J D, *et al.* Comparison of acetaminophen (Paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw*

*Open*, 2020, 3(10): 2022398.

- [3] 李璇,蔡秋晗,张依,等.小儿热速清糖浆治疗急性上呼吸道感染表里俱热证的药物经济学评价[J].*药物评价研究*, 2022, 45(11): 2276-2283.
- [4] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2015: 1709.
- [5] 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: 21.
- [6] 赵金锋.中医证候鉴别诊断学[M].北京:人民卫生出版社,1987: 31-32.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准(2012 版)[M].北京:中国医药科技出版社,2012: 57.
- [8] Ouldali N, Toubiana J, Antona D, *et al.* Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children [J]. *JAMA*, 2021, 325(9): 855-864.
- [9] Kuo N, Su NY, Hou SK, *et al.* Effects of acetaminophen and ibuprofen monotherapy in febrile children: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 18(4): 965-981.
- [10] Tanaka M, Wang Q, Morikawa Y, *et al.* Efficacy, safety, and economic impact of diazepam suppositories with as-needed acetaminophen for prevention of seizure recurrence during the same fever episode in children with suspected simple febrile seizures [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1704-1713.
- [11] 张宏,况琦,王晓月.左乙拉西坦联合小儿热速清糖浆治疗小儿热性惊厥临床观察[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(7): 865-870.
- [12] 李梅芳,胡思源,李新民,等.小儿热速清糖浆治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证随机对照多中心研究[J].*中医杂志*, 2020, 61(18): 1617-1622.
- [13] 苗业权.小儿热速清糖浆与对乙酰氨基酚治疗小儿高热患儿的临床效果[J].*中国药物经济学*, 2021, 16(11): 91-93.
- [14] 周国亮,温仲登,黄晓娜.血清铁、WBC、CRP 联合诊断儿童上呼吸道感染的研究[J].*医学检验与临床*, 2021, 32(12): 37-40.
- [15] 丁雨,屈晨虹.外周血各炎症指标在病原体不明的急性上呼吸道感染儿童中的特点分析及意义[J].*检验医学与临床*, 2023, 20(6): 823-827.
- [16] 吕晓艳,肖贺欣,王言,等.儿童呼吸系统感染性疾病中淋巴细胞亚群的变化及临床价值[J].*国际检验医学杂志*, 2019, 40(18): 2177-2180.
- [17] 王甩艳,杨颖兰,黄涛,等.深圳市罗湖区呼吸道感染患儿外周血淋巴细胞亚群分析[J].*检验医学与临床*, 2022, 19(9): 1158-1162.
- [18] 张宏伟.小儿热速清糖浆联合阿莫西林对急性化脓性扁桃体炎患儿症状缓解时间及 CRP、IL-6 水平的影响[J].*中外医学研究*, 2021, 19(24): 114-116.

[责任编辑 金玉洁]