

【临床评价】

龙虎人丹治疗中暑(暑热证)随机、双盲、多中心临床研究

金家骅¹, 李丽琦², 丁礼琴¹, 曹无介¹, 朱晓萍¹, 姜丙华³, 王加伟⁴, 刘 晓⁵, 谢卫红⁶, 陈志斌^{7*}

1. 上海中华药业有限公司, 上海 201707

2. 中国中药协会药物研究评价技术中心, 北京 100101

3. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001

4. 柳州市中医院, 广西 柳州 545001

5. 温州市中医院, 浙江 温州 325000

6. 漯河市中医院, 河南 漯河 462000

7. 福建省中医药研究院(福建中医药大学附属第二人民医院), 福建 福州 350001

摘要: 目的 以仁丹为对照评价龙虎人丹治疗中暑(暑热证)的有效性和安全性。方法 采用区组随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法, 随机纳入中暑(暑热证)受试者176例, 其中试验组132例、对照组44例。两组均接受物理降温和对症处理, 试验组口服或含服龙虎人丹8粒/次, 对照组含化或用温开水送服仁丹20粒/次, 两组均3次/d, 连续服药1 d。结果 用药后2 h, 试验组和对照组的愈显率分别为37.12%和22.73%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 2组中医主症积分比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 总有效率、痊愈率、其他单项症状两组比较差异无统计学意义, 不良事件与不良反应发生率组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 龙虎人丹治疗中暑(暑热证)可缩短中暑主要症状如头痛、头晕、恶心呕吐、口渴的缓解时间。

关键词: 龙虎人丹; 仁丹; 中暑; 暑热证

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1563-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.013

Randomized, double blind, multi-center clinical study of Longhurendan with insolation (summer-heat syndrome)

JIN Jiaye¹, LI Liqi², DING Liqin¹, CAO Wujie¹, ZHU Xiaoping¹, JIANG Binghua³, WANG Jiawei⁴, LIU Xiao⁵, XIE Weihong⁶, CHEN Zhibin⁷

1. Shanghai Zhonghua Pharma Co., Ltd., Shanghai 201707, China

2. China Association of Traditional Chinese Medicine-Drug Research and Evaluation Technology Center, Beijing 100101, China

3. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250001, China

4. Liuzhou Chinese Medicine Hospital, Liuzhou 545001, China

5. Wenzhou Chinese Medicine Hospital, Wenzhou 325000, China

6. Luohe Chinese Medicine Hospital, Luohe 462000, China

7. Fujian Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Longhurendan in the treatment of insolation (summer-heat syndrome) by comparison with Rendan. **Methods** This study adopts randomized blocks, double-blind multi-center and parallel control study. A total of 176 subjects with insolation (summer-heat syndrome) were randomly included, including 132 in the experimental group and 44 in the control group. Patients in both groups received physical cooling and symptomatic treatment. In the experimental group, eight tablets of Longhurendan were taken orally or sublingually. Control group received 20 tablets of Rendan sublingually or orally

收稿日期: 2018-12-09

第一作者: 金家骅, 研究方向为药品二次开发。E-mail: jinjh@zhpharm-sh.com

*通信作者: 陈志斌, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合治疗呼吸系统疾病。Tel: 18950546256

E-mail: 18950546256@163.com

with warm water per time. Both groups received 3 times /d of continuous medication for 1 day. **Results** After 2 h of treatment, the markedly effective rate of disease in the treatment and control groups are 37.12% and 22.73%, respectively. There were significant intergroup differences regarding markedly effective rate and major syndromes' scores ($P < 0.05$). There were no significant intergroup difference with regard to other outcomes. **Conclusion** Longhurendan can shorten the duration of clinical syndromes of insolation such as headache, dizziness, nausea, vomiting and thirst.

Key words: Longhurendan; Rendan; insolation; summer-heat syndrome

我国夏季高温环境引发的中暑及相关疾病已成为公共卫生热点问题。中暑是夏季在烈日或高温环境下劳动,因暑热侵袭,致邪热内郁,体温调节功能失常,所发生的急性病变^[1]。重症中暑死亡率高,死亡率与高热持续呈正比,迅速降低患者体温是决定患者预后的主要因素^[2]。通常应该在1 h内使直肠温度降至37.8~38.9 °C^[3]。

仁丹是常用的解暑药,由陈皮、檀香、砂仁、儿茶、薄荷脑、朱砂等13味药材组方,具有清暑开窍、辟秽排浊的功效,可用于中暑呕吐、烦躁恶心、胸中满闷、头目眩晕、晕车晕船、水土不服^[4]。龙虎人丹由薄荷脑、冰片、丁香、砂仁、八角茴香、肉桂、胡椒、木香、干姜、儿茶、甘草等组方,用于治疗中暑头晕、恶心呕吐、腹泻及晕车、晕船,药理研究观察到龙虎人丹能降低实验性中暑大鼠体温,并有调节实验性中暑大鼠电解质紊乱现象,因此具有一定的抗中暑作用^[5]。但是,关于龙虎人丹抗中暑的人体研究还比较少,尤其是中暑先兆或轻症中暑的临床研究尚未见报道。本研究选取中暑先兆或轻症中暑的患者作为研究对象,并且以仁丹为对照药开展随机、双盲、多中心临床研究,旨在探索龙虎人丹与仁丹比较的疗效优势,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以福建省中医药研究院(福建中医药大学附属第二人民医院)为本次临床研究负责单位与山东中医药大学第二附属医院、柳州市中医院、温州市中医院、漯河市中医院5家医疗机构共同完成本次临床研究,试验开始前本次试验相关资料已经经过组长单位以及温州市中医院伦理审核,并获得伦理批件2013ZL004-0。

选择2014年9月—2014年10月在上述5家医疗机构门诊就诊的患者,符合要求的受试者176例,其中试验组132例、对照组44例;试验组平均年龄(25.94±9.35)岁,对照组(24.30±7.69)岁;试验组男59例(占44.70%)、女73例(占55.30%),对照组男19例(占43.18%)、女25例(占56.82%);试验组平均

病程(2.81±2.50)h,对照组(3.18±3.10)h。疗前中医证候总分、中医主症总分、单项中医症状、病程,两组比较差异无统计学意义,试验组和对照组具有良好可比性。全部病例均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参考第7版《内科学》制定^[3]。中暑先兆为高温环境下,出现头昏、头痛、口渴、多汗、全身疲乏、心悸、注意力不集中、动作不协调等症状,体温正常或略有升高。轻症中暑为轻症中暑除中暑先兆的症状加重外,出现面色潮红、大量出汗、脉搏快速等表现,体温升高至37.5 °C以上。

中医辨证标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[1],以及第6版《中医内科学》^[6]制定。主症:(1)头晕、(2)恶心呕吐、(3)多汗;次症:(1)面色潮红、(2)口渴、(3)心烦胸闷、(4)神疲乏力、(5)头痛、(6)发热。舌脉象:舌红,苔薄黄,脉浮数。主症≥2项,次症≥2项,参考舌脉象,并结合高温环境接触史即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)符合西医中暑诊断标准,且属于中暑先兆或轻症中暑的患者;(2)符合中医暑热证的辨证标准;(3)近1天内有高温环境接触史;(4)18~55岁的患者;(5)受试者知情同意并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)属于重症中暑的患者;(2)因患有甲状腺功能亢进症或服用某些药物(如苯丙胺类)等导致异常性产热增加而发生中暑的患者;(3)因系统性硬化病、广泛皮肤烧伤后瘢痕形成、先天性汗腺缺乏症等汗腺功能障碍所致の中暑患者;(4)严重心、肝、肾、血液系统、内分泌系统等原发性疾病,肿瘤或艾滋病者;(5)丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶>1.5倍正常参考值上限;血肌酐超过正常参考值上限;(6)体温>38.50 °C者;(7)发病后已使用过治疗本病的其他药品者;(8)妊娠或准备妊娠女性,哺乳期妇女;(9)过敏体质或对本药过敏者;(10)精神上或法律上的残疾患者;(11)近3个月内参加其他药物临床试验者。

凡符合上述一项或一项以上者,均不能纳入临床试验。

1.4 药物与治疗方法

龙虎人丹,由上海中华药业有限公司提供,国药准字Z20025168;生产批号:130412,规格:0.04 g/丸;仁丹,由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂提供,国药准字Z11020918;生产批号:12086754,规格:0.3 g/10粒。龙虎人丹模拟剂、仁丹模拟剂均由上海中华药业有限公司提供,规格与试验药品相同。

两组均行基础治疗:物理降温+对症处理。试验组为基础治疗+龙虎人丹+仁丹模拟剂,对照组基础治疗+仁丹+龙虎仁丹模拟剂。龙虎人丹及其模拟剂,口服或含服,8粒/次,3次/d;仁丹及其模拟剂含化或用温开水送服,20粒/次,3次/d。两组均连续服药1 d。

1.5 疗效指标^[6]

有效性观察指标为中暑(暑热证)中医证候积分变化;中医主症积分变化;中暑(暑热证)单一症状消失时间;中暑(暑热证)单一症状记分和症状积分总和的动态变化。分别于服药后2 h、4 h、24 h观察,服药后2 h或4 h如果患者中暑症状消失,各项体征正常,患者恢复正常,则出组检查。

1.6 疗效判定标准

1.6.1 中医证候疗效判定标准 根据症状的轻重程度,分别赋予主症0、2、4、6分,次症0、1、2、3分。痊愈:治疗1天以内中医症状消失或基本消失,症状积分减少 $\geq 95\%$;显效:治疗1天以内中医症状明显改善, $< 95\%$ 症状积分减少 $\geq 70\%$;有效:治疗1天以内中医症状部分改善, $< 70\%$ 症状积分减少 $\geq 30\%$;无效:治疗1天以内中医症状无明显改善,甚或加重,症状积分减少 $< 30\%$ 。

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

愈显率=(临床痊愈+显效)/总例数

症状积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分

1.6.2 单项症状 中医疗效中暑(暑热证)单项症状消失时间,症状积分总和的动态变化。

1.7 安全性评价指标

于治疗前后检查血、尿、大便常规,肝(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血清总胆红素、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶)、肾(尿素氮、肌酐)功能,心电图;监测临床不良事件。

1.8 随机设计方法

采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照临床研究。根据《中药品种保护指导原则》^[7],即“试验的样本数应符合统计学要求,且试验组病例数一般不少于300例;多个病证的,每个主要病证病例数试验组一般不少于60例”。试验组拟纳入病例为120例,根据试验组:对照组=3:1的比例,对照组拟纳入病例为40例,考虑到20%的脱落,试验组144例,对照组各纳入48例,总例数为192例。根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]关于临床试验设计的要求,采用阳性药仁丹对照。为确定龙虎人丹临床使用的安全性,本研究对SS集进行安全性评估。

由统计师用SAS统计软件采用proc plan过程根据给定的种子数和区组长度给出随机数字表,将随机数字对应到001-192的试验用药编号并按照3:1的比例分成A组、B组。将随机种子、区组长度、试验用药编号对应的组别等信息封装成一级盲底。将A组、B组代表的处理组别封装成二级盲底。一、二级盲底一式2份分别由临床研究负责单位和申办方保存。

1.9 统计学分析方法

统计分析采用SAS 9.1.3软件分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 进入各数据集病例情况

本次试验共计5家临床机构参与,共计筛选受试者176例,筛选失败0例,纳入病例176例。其中,龙虎人丹组132例、仁丹组44例。176例受试者进入全分析集(FAS)分析总体,173例受试者进入符合方案集(PPS)分析总体,安全数据集(SS)176例。本次试验共计脱落0例,总脱落率为0.00%。本次临床研究违背试验方案共有3例(2例因年龄不符误纳、1例术前肝功能异常),其中龙虎人丹组2例,占龙虎人丹组1.52%,仁丹组1例,占仁丹组2.27%。

本研究FAS集和PPS集结果一致,以下数据均为FAS集的结果。

2.2 中医证候疗效

服药后2 h,仁丹组临床痊愈4例、显效6例、有效28例,龙虎人丹组临床痊愈31例、显效18例、有效60例,两组间痊愈率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);服药后4 h、24 h痊愈率,以及服药后2 h、4 h、24 h总有效率和愈显率两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 服药后2 h、4 h、24 h的总有效率、愈显率、痊愈率

Table 1 Total effective rate, markedly effective rate and recovery rate after treatment 2 h, 4 h and 24 h

组别	n/例	服药后2 h/%			服药后4 h/%			服药后24 h/%		
		总有效率	愈显率	痊愈率	总有效率	愈显率	痊愈率	总有效率	愈显率	痊愈率
对照	44	86.36	22.73	9.09	97.73	70.45	56.82	100.00	97.73	77.27
试验	132	82.58	37.12	23.48*	99.24	78.79	68.94	100.00	99.24	81.06

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.3 中医主症疗效

服药后2 h中医主症积分和,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余时间的中医主症积分没有统计差异。服药后2 h、4 h、24 h中医主症积分改善值,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.4 中暑(暑热证)单一症状疗效比较

服药后单一症状消失时间,恶心呕吐、面色潮红、口渴、心烦胸闷和头痛,试验组小于对照组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其余症状消失时间没有异有统计学意义。见表3。

2.5 不良反应

龙虎人丹组发生1例谷氨酸氨基转移酶轻度升高(疗前83 IU/L 疗后87 IU/L),患者疗前谷氨酸氨基转移酶异常有临床意义,服药后较疗前轻度升高,经研究者判断与试验药物无关。本次发生不良事件:龙虎人丹组1例(0.76%),仁丹组0例(0.00%),不良事件发生方面两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),本次试验无不良反应、严重不良反应

及严重不良事件。

3 讨论

中暑中医称其为暑证,证候分类包括阴暑、阳暑、晕厥、暑风^[1]。西医认为其病理机制包括炎症系统的反应和凝血功能障碍^[9]。《景岳全书》认为“暑本夏月之热病,有中暑而病者,有因暑而致病者”,因其所入经脉营卫之不同,所呈现症状亦有所差异。暑温病大多初起即见壮热、烦渴、多汗、脉洪大等阳明气分证表现。暑热内炽阳明,极易伤津耗气,甚至导致津气两脱;暑热之邪内陷心营,炼液为痰,可致闭窍;引起肝风,可致痉厥;燔灼营血,可致出血、发斑^[10]。

中暑的治疗方法众多,既可外治如中医的针刺、刮痧等;也可内治,治疗原则为清热除湿、开窍醒神。西医针对中暑的处理方法为物理降温联合针对症状进行改善。前期研究成果表明龙虎人丹能延长小鼠晕动潜伏期,具有抗晕动作用;延长家鸽呕吐潜伏期,减少家鸽呕吐反应次数,具有外周性镇吐作用;有调节实验性中暑大鼠电解质紊乱现

表2 不同时间中医主症积分和、积分改善值比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of CMP score and score improvement at different time ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前中医主症积分	疗后中医主症积分和			中医主症积分改善值		
			服药后2 h	服药后4 h	服药后24 h	服药后2 h	服药后4 h	服药后24 h
对照	44	8.86±2.94	4.23±2.84	1.50±2.07	0.14±0.67	4.64±2.69	7.36±3.07	8.73±2.90
试验	132	8.59±2.96	2.88±2.61*	1.03±1.87	0.05±0.39	5.71±4.00	7.56±3.41	8.55±2.97

与对照组同期比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group at same time

表3 中暑单一症状消失时间

Table 3 Duration of absence of single symptoms

组别	n/例	症状消失时间/h								
		头晕	恶心呕吐	多汗	面色潮红	口渴	心烦胸闷	神疲乏力	头痛	发热
对照	44	2.28	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.08
试验	132	2.13	2.28*	4.00	2.38*	2.17*	2.30*	4.00	2.23*	2.28

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

象及降低动物死亡率的作用趋势,具有一定的抗中暑作用^[11]。龙虎人丹能够降低晕动病发生率,明显改善湿浊中阻证候,缓解患者病情,并且效果优于仁丹^[5]。

本次试验结果显示,试验组和对照组均能很好地改善患者中暑症状,临床有效率均为100%,且龙虎人丹愈显率为99.24%,仁丹愈显率97.73%。龙虎人丹服药后4 h、24 h在总有效率、愈显率、痊愈率与中医主症积分上没有显著差别,但在服药后2 h龙虎人丹较仁丹在痊愈率与中医主症积分有显著改善,说明龙虎人丹治疗中暑可明显缩短临床症状持续时间,改善症状的反应程度。龙虎人丹较仁丹明显缩短了患者中暑的病程,但在服药4 h后两组患者症状均得到明显改善。方中加入辛温之干姜、八角茴香、胡椒与辛凉之薄荷脑,增强了药物降逆止呕,清热止痛,提振胃气的作用,相对仁丹显著地增强了患者的抗病能力,中暑单项症状中的头晕、头痛、恶心呕吐、口渴较仁丹的改善更加迅速。且两组均未发现明显的不良事件,各项指标也未见具有临床意义的异常改变。

本次研究存在一定的局限性,因样本量相对不足,数据时间和地域的代表性有限,所以外推存在一定局限性。希望后期研究能把患者的入组时间

提前到气候炎热的7到8月份,同时扩大样本量与地区范围,使研究结果更严谨。

参考文献

- [1] 中医内科病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [2] 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [4] 张正锋. 气相色谱法测定仁丹中薄荷脑含量[J]. 中国药业志, 2009, 18(15): 29.
- [5] 李显华, 潘伟, 金佳骅, 等. 龙虎人丹抗晕动、抗中暑、镇呕作用研究[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 61-62.
- [6] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药品种保护指导原则的通知[EB/OL]. (2009-02-03)[2018-06-08]. http://eng.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/35759_6.html.
- [8] 郑筱萸. 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.
- [9] 石佳. 浅谈中暑的中西医治疗临床经验[J]. 内蒙古中医, 2016, 11: 80-81.
- [10] 张玉梅, 梁韶春, 张艺瓒. 中暑的治疗新概念及Mate分析[J]. 中国社区医师, 2015, 31(23): 87-89.
- [11] 汪弼晔, 丁礼琴, 史光耀, 等. 龙虎人丹治疗晕动病(湿浊中阻证)的多中心临床研究[J]. 现代中医临床, 2019, 26(2): 44-47.