

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.19.008

清肺排毒汤专栏

清肺排毒汤联合西医常规治疗新型冠状病毒肺炎合并慢性乙型肝炎的多中心回顾性研究

陈仁波¹, 史楠楠¹, 李慧珍¹, 焦丽雯¹, 马艳¹, 刘斌¹, 熊一白¹, 栾相佳²,
吴桂辉³, 李继科³, 张新阳⁴, 朱俊腾⁵, 肖芙蓉⁶, 王晶亚¹, 李群堂⁷, 雷泉⁸,
黄进⁹, 黄秋华⁹, 王玉栋¹⁰, 王晓燕¹¹, 肖艳华¹², 刘洪德¹³, 刘晋萍¹⁴,
侯燕玲¹⁴, 张林松¹⁵, 谢海军¹⁶, 白卫国¹, 张华敏¹⁷, 王燕平^{1✉}, 王永炎^{1✉}

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院广安门医院;
3. 四川省成都市公共卫生临床医疗中心; 4. 黑龙江省绥化市第一医院; 5. 福建省莆田学院附属医院; 6. 黑龙江省哈尔滨市
传染病医院; 7. 重庆市中医院; 8. 四川省川北医学院附属医院; 9. 广西壮族自治区人民医院邕武医院; 10. 河北省衡水市中
医院; 11. 山西省晋中市传染病医院; 12. 黑龙江省牡丹江市康安医院; 13. 河北省石家庄市第五医院; 14. 山西省太原市第
四人民医院; 15. 西南医科大学附属中医医院; 16. 山西省忻州市人民医院; 17. 中国中医科学院中药研究所

[摘要] **目的** 探讨清肺排毒汤联合西医治疗新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)合并慢性乙型肝炎(简称“乙肝”)的有效性和安全性。**方法** 回顾性收集 2020 年 1 月 23 日至 2020 年 4 月 8 日期间 7 个省、市、自治区 14 家医院收治的新冠肺炎合并乙肝患者的病历资料,根据是否服用清肺排毒汤分为清肺排毒汤组及常规治疗组。两组患者均给予西医常规治疗,包括抗病毒、抗菌药物治疗及吸氧等支持治疗。清肺排毒汤组在常规治疗的基础上口服清肺排毒汤至少 2 个疗程(6 天),每日 1 剂,早晚两次温服。收集患者一般资料,治疗前后实验室指标[主要包括中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMPH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素(Ur)、肌酐(Cr)、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)、碱性磷酸酶],同时记录治疗 1~6 天两组患者主要临床症状(发热、咳嗽、干咳、乏力、厌食、咽痛)的变化趋势,完全退热时间及咳嗽、干咳、乏力、厌食、咽痛消失时间,合并用药情况,治疗转归及平均住院时间、新型冠状病毒核酸转阴时间,以及不良反应发生情况。**结果** 共纳入新冠肺炎合并乙肝确诊病例 45 例,清肺排毒汤组 23 例,常规治疗组 22 例。与常规治疗组比较,清肺排毒汤组服药 6 天内发热、咳嗽、干咳、乏力、咽痛及厌食例数减少趋势更明显。清肺排毒汤组治疗后 NEUT、LYMPH、ALT、AST、ESR、CRP 指标异常的患者数较治疗前减少($P<0.05$);常规治疗组治疗后仅 NEUT、CRP 指标异常的患者数较治疗前减少($P<0.05$)。清肺排毒汤组完全退热时间、咳嗽消失时间及干咳消失时间较常规治疗组显著缩短($P<0.05$)。清肺排毒汤组患者平均住院时间为 15.0(11.0, 18.0)天,常规治疗组为 15.5(11.0, 22.5)天,两组比较差异无统计学意义($P=0.062$);清肺排毒汤组新型冠状病毒核酸转阴平均时间为 7.0(5.5, 8.0)天,常规治疗组为 7.5(5.5, 10.0)天,两组比较差异有统计学意义($P=0.013$)。两组患者合并用药情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗期间均未发生严重不良反应,均痊愈出院。**结论** 清肺排毒汤联合西医常规治疗新冠肺炎合并乙肝较单纯西医常规治疗可迅速退热,改善临床症状,促进新型冠状病毒核酸转阴,且安全性好。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;慢性乙型肝炎;清肺排毒汤;完全退热时间

基金项目:中国中医科学院基本科研业务费专项资金(Z-0696);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00704)

✉ 通讯作者:wangyanping4816@163.com, wangyongyan1938@126.com

[编者按] 新型冠状病毒肺炎是由新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道疾病, 具有传染性强、传播范围广等特点, 对全球健康造成极大威胁。中医药在本次新型冠状病毒肺炎疫情防控中, 及时深度介入、全程救治, 发挥了重要作用。2020 年 2 月 7 日国家中医药管理局推荐清肺排毒汤作为治疗新型冠状病毒肺炎的通用方向全国推广应用, 并相继将其纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》第六至第八版, 广泛用于轻型、普通型、重型和危重型患者的救治。清肺排毒汤由《伤寒论》中 4 首方剂化裁而成, 包含 21 味中药, 其有效组方充分体现了中医药理论、人用经验和临床试验三结合的证据决策体系, 并于 2021 年 3 月 2 日正式获得新药证书。鉴于该药组方的成功经验和取得的良好临床疗效, 本刊特开设“清肺排毒汤专栏”, 分别采用多中心回顾性队列研究设计, 分析清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎合并慢性乙型肝炎、心脑血管疾病、2 型糖尿病等疾病的疗效; 从清肺排毒颗粒新药上市实践出发, 总结分析古代经典名方复方制剂新药申报的政策法规要求; 基于文献分析, 挖掘清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的病因、病机及辨证治疗理论规律, 以系统梳理清肺排毒汤用于新型冠状病毒肺炎治疗的现状和价值, 为清肺排毒汤的临床应用提供参考。

新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情已经成为全球严重的公共卫生事件。我国境内疫情已得到基本控制, 其中中西医联合治疗以及中医药早期介入对控制疫情发挥了重要作用。清肺排毒汤作为纳入诊疗方案的唯一一个具有通治作用的中医药方剂, 在全国 28 个省市广泛使用, 成为防治新冠肺炎的重要手段之一。2020 年 4 月 17 日国务院联防联控机制新闻发布会公布, 在 66 个定点单位临床使用清肺排毒汤救治 1262 例新冠肺炎患者, 结果 1253 例治愈出院, 总有效率达 99.28%^[1]。新冠肺炎流行期间, 肝脏疾病引起了广泛关注^[2]: 有研究表明, 43.4% 的新冠肺炎患者存在不同程度的肝功能异常, 主要表现为门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高^[3]; 另有研究显示, 新冠肺炎患者中 2.1%~2.63% 的患者合并乙型肝炎(简称“乙肝”)^[4-5], 而新冠肺炎合并乙肝与重型新冠肺炎及预后不良有关^[6]。本课题组回顾性收集了 2020 年 1 月 23 日至 2020 年 4 月 8 日在全国 7 个省、自治区、直辖市 14 家医院运用清肺排毒汤治疗新冠肺炎合并乙肝的患者病例资料, 分析清肺排毒汤治疗新

冠肺炎合并乙肝的临床疗效和安全性, 以期清肺排毒汤的临床应用提供支持。本研究已完成中国临床试验注册中心注册(注册号 ChiCTR2100042177), 并通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会的批准(批号 P20009/PJ09)。

1 临床资料

1.1 病例来源

回顾性收集 2020 年 1 月 23 日至 2020 年 4 月 8 日四川、黑龙江、河北、山西、福建、广西、重庆 7 个省、自治区、直辖市 14 家医院新冠肺炎合并乙肝的确诊患者的病历资料。14 家医院分别为四川省成都市公共卫生临床医疗中心、黑龙江省绥化市第一医院、福建省莆田学院附属医院、黑龙江省哈尔滨市传染病医院、重庆市中医院、四川省川北医学院附属医院、广西壮族自治区人民医院邕武医院、河北省衡水市中医院、山西省晋中市传染病医院、黑龙江省牡丹江市康安医院、河北省石家庄市第五医院、山西省太原市第四人民医院、西南医科大学附属中医医院、山西省忻州市人民医院。

1.2 纳入标准

1) 新冠肺炎确诊病例, 诊断标准及临床分型标准参照国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》试行第三^[7]、四^[8]、五^[9]、六版^[10], 实时鼻咽拭子荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性; 2) 入院后有明确的临床分型; 3) 清肺排毒汤组患者服用清肺排毒汤至少满 2 个疗程(6 天); 4) 既往乙肝病史, 符合乙肝诊断标准^[11], 且入院时检查乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性。

1.3 排除标准

1) 病历资料核心数据缺失; 2) 治疗期间转院或出现慢性乙型肝炎急性发作。

2 方法

2.1 分组及治疗方案

根据是否服用清肺排毒汤将患者分为常规治疗组和清肺排毒汤组。两组患者均参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》试行第三^[7]、四^[8]、五^[9]、六版^[10]进行常规治疗, 包括抗病毒、抗菌药物治疗及吸氧等支持治疗等。

清肺排毒汤组在常规治疗的基础上, 给予清肺排毒汤至少 2 个疗程(6 天)的治疗。清肺排毒汤处方组成及服用方法参照《关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知》^[12], 处方: 麻黄 9 g, 炙甘草 6 g, 苦

杏仁 9 g, 桂枝 9 g, 生石膏 15~30 g (先煎), 泽泻 9 g, 猪苓 9 g, 白术 9 g, 茯苓 15 g, 北柴胡 16 g, 黄芩 6 g, 姜半夏 9 g, 生姜 9 g, 紫菀 9 g, 款冬花 9 g, 射干 9 g, 细辛 6 g, 山药 12 g, 枳实 6 g, 陈皮 6 g, 广藿香 9 g。水煎服, 每日 1 剂, 早晚两次 (饭后 40 min) 温服, 3 剂为 1 个疗程, 若患者有特殊情况或其他基础病, 第 2 个疗程根据实际情况修改处方。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 一般资料 提取两组患者一般资料, 包括性别、年龄、密切接触史、疫区旅行史、临床分型、合并症 (包括糖尿病、高血压病)。由于本研究纳入病例较少, 故临床分型只分为重型 (包括重型及危重型) 及非重型 (包括轻型及普通型)。

2.2.2 实验室和影像学检查指标 记录两组患者服用清肺排毒汤前及服用清肺排毒汤 2 个疗程后的实验室指标, 包括中性粒细胞计数 (NEUT)、淋巴细胞计数 (LYMPH)、ALT、AST、乳酸脱氢酶 (LDH)、尿素 (Ur)、肌酐 (Cr)、红细胞沉降率 (ESR) 及 C 反应蛋白 (CRP)、碱性磷酸酶。由于各医院进行实验室检查所用的试剂不同, 实验室相关检查结果的参考值不统一, 因此各单位实验室结果指标在本研究中并未采用绝对数值表示, 而是按照升高或者降低进行描述, 即各实施单位实验室某指标检查结果高于参考值为升高, 低于参考值为降低。影像学指标主要为肺部 CT 检查结果, 并据此观察肺部病灶吸收情况, 根据 CT 报告单显示较前有吸收或不同程度的吸收、明显吸收, 本研究都定义为吸收; 报告单显示未见吸收, 则定义为未吸收。

2.2.3 主要临床症状变化趋势及缓解时间 1) 记录治疗期间两组患者的主要临床症状 (发热、咳嗽、干咳、乏力、厌食、咽痛) 变化趋势; 2) 完全退热时间, 即从治疗开始到体温 $<37.3^{\circ}\text{C}$ (腋下) 或口温 $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$, 或肛温或耳温 $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$, 且保持至少 1 天 (含) 以上的时间; 3) 咳嗽、干咳、乏力、厌食、咽痛消失时间, 即从治疗开始到各症状消失且保持至少 1 天 (含) 以上的时间。

2.2.4 合并用药情况 统计两组患者治疗期间合并用药情况, 包括抗病毒治疗 (阿比多尔、洛匹那韦利托那韦、利巴韦林), 抗生素治疗 (莫西沙星、头孢类), 以及甲强龙、甲泼尼龙等激素类、干扰素等药物使用情况。

2.2.5 治疗转归 统计两组患者的治疗转归, 包括痊愈及死亡。痊愈标准: 1) 体温恢复正常 3 天以

上; 2) 呼吸道症状好转; 3) 肺部影像学显示急性渗出性病变改善; 4) 连续两次呼吸道新型冠状病毒标本核酸检测阴性 (采样时间至少间隔 24 h) [7-10]。统计痊愈患者平均住院时间及核酸转阴时间。

2.2.6 安全性指标 统计两组患者治疗过程中药物不良反应发生情况, 包括胃肠道反应如恶心、腹泻等, 肾功能 (尿素氮、血肌酐) 指标异常情况。

2.3 统计学方法

采用 SAS 9.1 软件进行数据分析, 正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (M) 和四分位数 (P_{25}, P_{75}) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用频数 (百分比) 进行统计描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

共纳入新冠肺炎合并乙肝病例 45 例, 病例分布分别为四川省成都市公共卫生临床医疗中心 (14 例)、山西省太原市第四人民医院 (7 例)、重庆市中医院 (6 例)、福建省莆田学院附属医院 (4 例)、西南医科大学附属中医医院 (3 例)、河北省石家庄市第五医院 (2 例)、广西壮族自治区人民医院邕武医院 (2 例)、黑龙江省绥化市第一医院 (1 例)、黑龙江省哈尔滨市传染病医院 (1 例)、四川省川北医学院附属医院 (1 例)、河北省衡水市中医院 (1 例)、山西省晋中市传染病医院 (1 例)、黑龙江省牡丹江市康安医院 (1 例)、山西省忻州市人民医院 (1 例)。其中清肺排毒汤组 23 例, 常规治疗组 22 例。表 1 示, 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

3.2 两组患者实验室检查结果比较

表 2 示, 治疗前两组患者 NEUT、LYMPH、ALT、AST、LDH、Ur、Cr、ESR、CRP、碱性磷酸酶异常情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。清肺排毒汤组治疗后 NEUT、LYMPH、ALT、AST、ESR、CRP 异常的患者数较治疗前减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而常规治疗组治疗后仅 NEUT、CRP 异常的患者数较治疗前减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 NEUT、LYMPH、ALT、AST、LDH、Ur、Cr、ESR、CRP、碱性磷酸酶异常的患者数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 两组新型冠状病毒肺炎合并乙型肝炎患者一般资料比较

项目	清肺排毒汤组（23例）	常规治疗组（22例）	P值
年龄/岁， $M(P_{25}, P_{75})$	47.0 (40.0, 54.0)	43.5 (33.0, 48.5)	0.734
乙型肝炎病程/年， $M(P_{25}, P_{75})$	11.6 (3.5, 14.5)	11.4 (3.0, 15.0)	0.821
性别/例（%）			0.082
男	19 (82.6)	13 (59.1)	
女	4 (17.4)	9 (40.9)	
密切接触史/例（%）	12 (54.5)	14 (66.7)	0.436
疫区旅行史/例（%）	13 (56.5)	15 (68.2)	0.420
合并症（除乙型肝炎外）/例（%）	10 (43.5)	8 (36.4)	0.626
临床分型/例（%）			0.944
非重型	19 (82.6)	18 (81.8)	
重型	4 (17.4)	4 (18.2)	
症状/例（%）			
发热	10 (43.5)	6 (27.3)	0.257
咳嗽	14 (60.9)	12 (54.5)	0.668
乏力	8 (34.8)	4 (18.2)	0.209
干咳	9 (39.1)	7 (31.8)	0.609
厌食	3 (13.0)	2 (9.1)	0.999
咽痛	3 (13.0)	6 (27.3)	0.234

表2 两组新型冠状病毒肺炎合并乙型肝炎患者治疗前后实验室异常指标分布比较 [例（%）]

组别	时间	例数	NEUT升高	LYMPH降低	AST升高	ALT升高	LDH升高	碱性磷酸酶升高
清肺排毒汤组	治疗前	23	13 (56.5)	7 (30.4)	10 (43.5)	12 (52.2)	3 (13.0)	2 (8.7)
	治疗后	23	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (13.0)	0	0
常规治疗组	治疗前	22	12 (54.5)	4 (18.2)	10 (45.5)	10 (45.5)	4 (18.2)	1 (4.5)
	治疗后	22	2 (9.1)	3 (13.6)	6 (27.3)	6 (27.3)	0	0
组别	时间	例数	γ -GT升高	Ur升高	Cr升高	ESR升高	CRP升高	
清肺排毒汤组	治疗前	23	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	6 (26.1)	9 (39.1)	
	治疗后	23	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	
常规治疗组	治疗前	22	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (18.2)	11 (31.8)	
	治疗后	22	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (9.1)	

注：NEUT，中性粒细胞计数；LYMPH，淋巴细胞计数；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，门冬氨酸氨基转移酶；LDH，乳酸脱氢酶； γ -GT， γ -谷氨酰转肽酶；Ur，尿素；Cr，肌酐；ESR，红细胞沉降率；CRP，C反应蛋白。

3.3 两组患者治疗后肺部病灶吸收情况比较

45例患者中有40例患者肺部有异常病灶（散在或多发斑片、片状磨玻璃样密度影等），其中清肺排毒汤组21例，常规治疗组19例。治疗后清肺排毒汤组患者肺部异常病灶吸收20例（95.2%），常规治疗组肺部异常病灶吸收16例（84.2%），两组比较差异无统计学意义（ $P=0.308$ ）。

3.4 两组患者治疗期间主要临床症状变化趋势及

缓解时间比较

表3示，两组患者治疗6天咳嗽症状改善例数比较差异有统计学意义（ $P=0.020$ ），其余各症状改善例数比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。表4示，两组咳嗽消失时间、干咳消失时间及完全退热时间比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），其余各症状消失时间比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。图1示，两组患者治疗1-6天发热、咳嗽、干咳、

表3 两组新型冠状病毒肺炎合并乙型肝炎患者治疗3天及6天主要临床症状改善例数比较 [例（%）]

组别	时间	例数	发热	咳嗽	干咳	乏力	厌食	咽痛
清肺排毒汤组	治疗3天	23	2 (8.7)	7 (30.4)	5 (21.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)
	治疗6天	23	0	4 (17.4)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
常规治疗组	治疗3天	22	3 (13.6)	13 (59.1)	8 (36.4)	3 (13.6)	2 (9.1)	2 (4.5)
	治疗6天	22	2 (9.1)	11 (50.0)	7 (31.8)	1 (4.5)	2 (4.5)	2 (4.5)

表 4 两组新型冠状病毒肺炎合并乙型肝炎患者治疗后主要症状消失时间比较 [天, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	完全退热时间	咳嗽消失时间	干咳消失时间	乏力消失时间	厌食消失时间	咽痛消失时间
清肺排毒汤组	1.0 (1.0, 2.0)	3.0 (1.0, 5.0)	2.0 (1.0, 3.5)	2.0 (1.0, 2.5)	1.0 (1.0, 4.0)	2.5 (2.0, 3.5)
常规治疗组	3.5 (1.0, 5.0)	4.5 (2.0, 8.0)	3.0 (1.5, 8.0)	2.0 (1.75, 3.75)	2.5 (1.75, 7.25)	3.0 (2.0, 3.75)
P 值	0.034	0.014	0.006	0.488	0.060	0.433

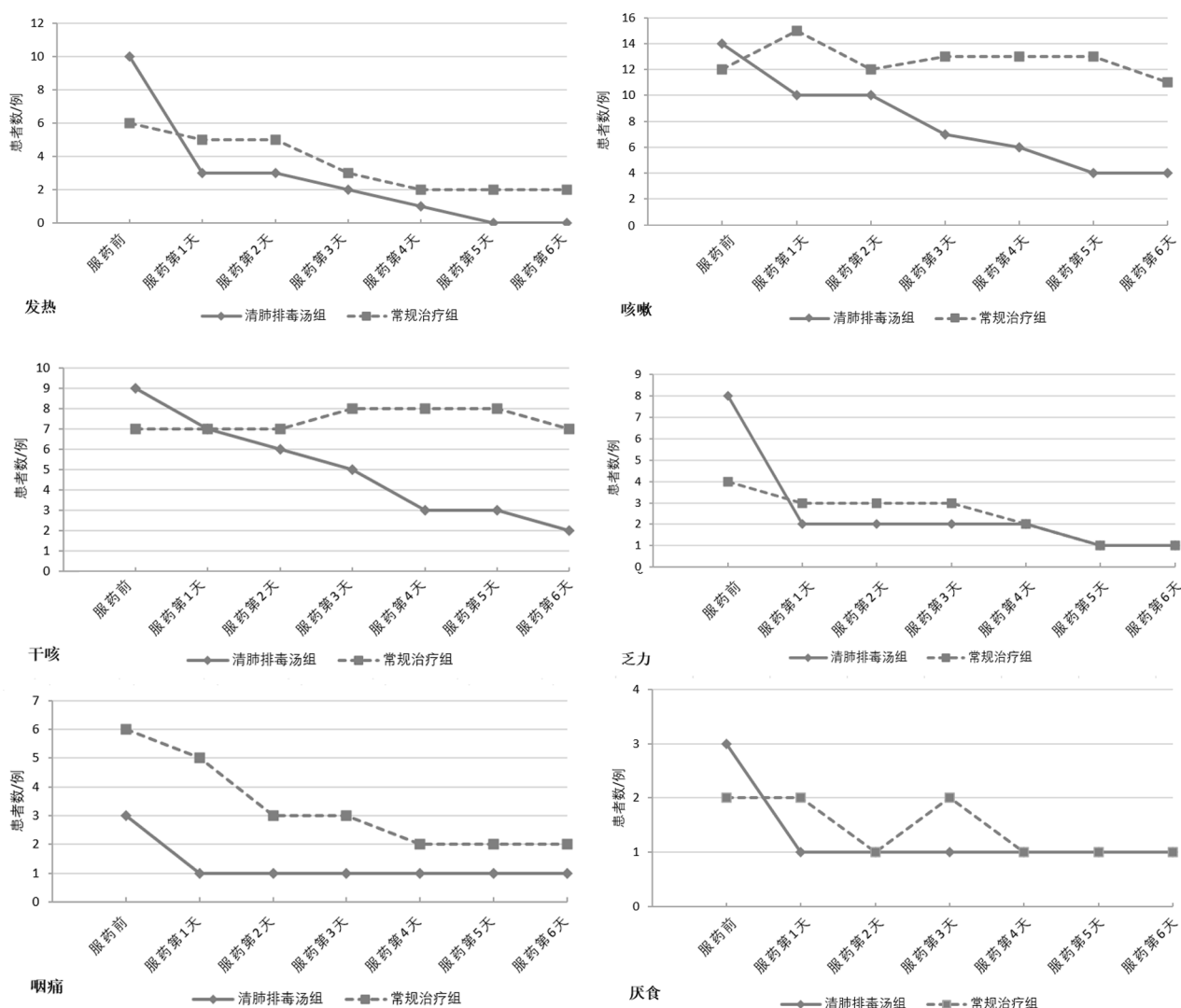


图 1 两组新型冠状病毒肺炎合并乙型肝炎患者治疗期间主要临床症状变化趋势

乏力、咽痛及厌食例数均呈减少趋势,并且清肺排毒汤组低于常规治疗组。

3.5 两组患者合并用药情况比较

表 5 示,清肺排毒汤与常规治疗组合并用药均以抗病毒治疗为主,分别占 95.7% 及 95.5%,其次为抗生素治疗,分别为 47.8% 及 59.1%。两组患者抗病毒治疗、抗生素治疗、激素类用药及其他治疗用药情况比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者治疗转归比较

两组患者均痊愈出院。清肺排毒汤组患者平均

住院天数为 15.0 (11.0, 18.0) 天,常规治疗组为 15.5 (11.0, 22.5) 天,两组比较差异无统计学意义 ($P=0.062$)。清肺排毒汤组平均核酸转阴时间为 7.0 (5.5, 8.0) 天,常规治疗组为 7.5 (5.5, 10.0) 天,两组比较差异有统计学意义 ($P=0.013$)。

3.7 两组患者安全性指标比较

45 例患者中共有 5 例 (7 次) 发生胃肠道反应,以恶心、腹泻为主,其中常规治疗组 3 例 (4 次),清肺排毒汤组 2 例 (3 次)。两组患者住院期间均未发生严重不良反应。

表5 两组新型冠状病毒肺炎合并乙型肝炎患者治疗期间
合并用药情况比较 [例 (%)]

合并用药	清肺排毒汤组 (23例)	常规治疗组 (22例)	P 值
抗病毒药物	22 (95. 7)	21 (95. 5)	0. 974
阿比多尔	8 (34. 8)	12 (54. 5)	0. 183
匹那韦利托那韦	14 (60. 9)	10 (45. 5)	0. 302
利巴韦林	4 (17. 4)	7 (31. 8)	0. 261
抗生素	11 (47. 8)	13 (59. 1)	0. 449
莫西沙星	8 (34. 8)	9 (40. 9)	0. 671
头孢类	4 (17. 4)	5 (22. 7)	0. 655
激素类	1 (4. 3)	2 (9. 1)	0. 523
其他治疗	14 (60. 9)	11 (50. 0)	0. 463

注：其他治疗包括常规补液、吸氧等支持治疗。

4 讨论

乙肝属于中医学“黄疸”“胁痛”范畴。我们认为，其病机在于湿热疫毒隐伏血分，肝阴不足，或脾肾两亏等；疫毒内侵为首要因素，正气虚弱是内在条件，饮食、情志与起居不当为诱发因素；证候病机主要为湿热蕴结、肝郁气滞、肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、瘀血阻络等几个方面，临床多表现为虚实夹杂之证；基本治法为清热利湿解毒、益气养阴补肾。清肺排毒汤方中麻黄、桂枝、细辛辛温解表，发汗退热；石膏辛寒，具有泻肺除热功效；五苓散利小便而除热。全方可疏解表里、通调三焦，共奏宣肺行气、透邪解毒之效^[13]。

本研究结果发现，与西医常规治疗相比，联合服用清肺排毒汤6天后发热、咳嗽、乏力、咽痛、厌食的例数减少趋势更为明显，并且清肺排毒汤组在完全退热时间、咳嗽消失时间、干咳消失时间方面均明显短于常规治疗组，与既往相关研究结果^[14]一致。清肺排毒汤退热效果较为显著，与清肺排毒汤组成具有祛邪退热功效有关^[13]。同时本研究还发现两组患者病灶吸收情况差异虽无统计学意义，但可以看出清肺排毒汤组病灶吸收率可达95.2%，稍高于常规治疗组的84.2%，分析其原因可能与清肺排毒汤的抗炎作用有关。有研究^[15]通过系统药理学方法发现，清肺排毒汤通过调控6个生物学过程和4个器官系统对应的10个靶点网络，可发挥免疫调节、抗感染、抗炎和多器官保护作用；体外实验亦验证了清肺排毒汤可以表现出免疫调节、抗感染、抗炎和多器官保护作用^[16-17]。本研究中清肺排毒汤组患者核酸转阴时间明显短于常规治疗组，与其他研究结果^[14]一致。两组合并用药方面差异无统计学意义，且治疗期间两组均无严

重不良反应发生，说明清肺排毒汤治疗新冠肺炎合并乙肝安全性较好。此外，治疗后两组患者实验室检查指标NEUT、LYMPH、ALT、AST、LDH、Ur、Cr、ESR、CRP、碱性磷酸酶异常情况比较差异无统计学意义，可能与本研究样本量较少有关，今后还需增加样本量以进一步探讨清肺排毒汤对实验室指标的影响。

综上所述，与常规治疗相比，清肺排毒汤联合常规治疗可有效缓解患者发热、咳嗽、干咳的临床症状，促进肺部病灶吸收，缩短病程，不良反应发生率较低，可为临床治疗新冠肺炎合并乙肝患者用药提供参考。

参考文献

[1]中华人民共和国中央人民政府. 国务院联防联控机制新闻发布会[EB/OL]. (2020-04-17) [2021-04-20]. <http://www.gov.cn/xinwen/gwylfkjz95/index.htm>.
[2]汪姝惠,韩平,肖芳,等. 新型冠状病毒肺炎住院患者333例的肝损伤表现[J]. 中华消化杂志, 2020,40(3): 157-161.
[3]HE Q, ZHANG G, GU Y, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with pre-existing hepatitis B virus infection: a multicenter report [J]. Am J Gastroenterol, 2021,116(2):420-421.
[4]MA Y, ZHU DS, CHEN RB, et al. Association of overlapped and un-overlapped comorbidities with COVID-19 severity and treatment outcome: a retrospective cohort study from nine provinces of China [J]. Biomed Environ Sci, 2020,33:893-905. doi: 10.3967/bes2020.123.
[5]PARK JJ, WONG DK, WAHED AS, et al. Hepatitis B virus-specific and global T-cell dysfunction in chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2016, 150(3): 684-695.
[6]PEIRIS J, CHU CM, CHENG V, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. Lancet, 2003,361(9371):1767-1772.
[7]国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知[EB/OL]. (2020-01-23) [2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm.
[8]国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)的通知[EB/OL]. (2020-01-28) [2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/content_5472673.htm.

- [9] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-05) [2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
- [10] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-19) [2021-04-17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
- [11] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [12] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知[EB/OL]. (2021-02-07) [2021-04-17]. <http://yzs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-07/12876.html>.
- [13] 李春波, 苏韞, 刘永琦, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论及现代药理学机制[J]. 中医杂志, 2020, 61(15): 1299-1302.
- [14] 孙易娜, 吕文亮, 李昊, 等. 清肺排毒汤治疗轻型/普通型新型冠状病毒肺炎 295 例多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 599-603.
- [15] ZHAO J, TIAN S, LU D, et al. Systems pharmacological study illustrates the immune regulation, anti-infection, anti-inflammation, and multi-organ protection mechanism of Qing-Fei-Pai-Du decoction in the treatment of COVID-19[J]. Phytomedicine, 2020, 85: 153315. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153315.
- [16] 王琨, 颜海燕, 吴硕, 等. 清肺排毒汤的体外抗冠状病毒作用研究[J]. 药学报, 2021, 56(5): 1400-1408.
- [17] CAO P, WU S, WU T, et al. The important role of polysaccharides from a traditional Chinese medicine-Lung Cleansing and Detoxifying Decoction against the COVID-19 pandemic[J]. Carbohydr Polym, 2020, 15, 240: 116346. doi:10.1016/j.carbpol.2020.116346. 603.

***Qingfei Paidu Decoction* (清肺排毒汤) Combined with Western Medicine Routine Treatment for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Concomitant with Chronic Hepatitis B: A Multi-center Retrospective Study**

CHEN Renbo¹, SHI Nannan¹, LI Huizhen¹, JIAO Liwen¹, MA Yan¹, LIU Bin¹, XIONG Yibai¹, LUAN Xiangjia², WU Guihui³, LI Jike³, ZHANG Xinyang⁴, ZHU Junteng⁵, XIAO Furong⁶, WANG Jingya¹, LI Quntang⁷, LEI Xiao⁸, HUANG Jin⁹, HUANG Qiuhua⁹, WANG Yudong¹⁰, WANG Xiaoyan¹¹, XIAO Yanhua¹², LIU Hongde¹³, LIU Jinping¹⁴, HOU Yanling¹⁴, ZHANG Linsong¹⁵, XIE Haijun¹⁶, BAI Weiguo¹, ZHANG Huamin¹⁷, WANG Yanping¹, WANG Yongyan¹

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. The Public Health Clinical Center of Chengdu, Sichuan Province; 4. The First Hospital of Suihua City, Heilongjiang Province; 5. The Affiliated Hospital of Putian College, Fujian Province; 6. Qiqihar Hospital of Infectious Diseases, Heilongjiang Province; 7. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Province; 8. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 9. Yongwu Hospital, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region; 10. Hengshui Hospital of Chinese Medicine, Hebei Province; 11. Jinzhong Infectious Disease Hospital, Shanxi Province; 12. Kang'an Hospital of Mudanjiang City, Heilongjiang Province; 13. Shijiazhuang Fifth Hospital, Hebei Province; 14. The Fourth People's Hospital of Taiyuan, Shanxi Province; 15. Hospital (T. C. M) Affiliated to Southwest Medical University; 16. Xinzhou People's Hospital, Shanxi Province; 17. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To explore the effectiveness and safety of *Qingfei Paidu Decoction* (清肺排毒汤, QPD) combined with conventional treatment (CT) for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Data were retrospectively collected from patients confirmed with COVID-19 with CHB and were admitted to 14 hospitals in seven provinces (cities) from January 23 to April 8, 2020. The included patients were divided into QPD group and CT group according to whether they took QPD in addition to CT. Patients in both groups received antiviral, antibacterial drug treatment, oxygen inhalation and other supportive treatments. Additionally, at least two courses (6 days) of QPD, one dose daily, were orally taken in the morning and evening for patients in QPD group. Data on general information and laboratory indicators mainly including neutrophil count (NEUT), lym-

phocyte count (LYMPH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Lactate dehydrogenase (LDH), urea (Ur), creatinine (Cr), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and alkaline phosphatase before and after treatment were collected; the changes of clinical symptoms mainly including fever, cough, dry cough, fatigue, anorexia, sore throat) at day 1 to day 6 during treatment were recorded; the resolution time to fever, cough, dry cough, fatigue, anorexia and sore throat, the combined medication, medium duration of hospital stay, time to negative conversion of nucleic acid test result, and adverse reactions were assessed.

Results A total of 45 patients with COVID-19 accompanied by CHB were included, with 23 cases in QPD group and 22 in CT group. There were more number of cases with fever, cough, dry cough, fatigue, sore throat and anorexia decreased more in QPD group than in CT group during 6 days of treatment. The number of patients with abnormal NEUT, LYMPH, ALT, AST, ESR and CRP in QPD group significantly decreased after treatment than before treatment ($P < 0.05$), while in CT group, significant decreases were only seen in abnormal NEUT and CRP ($P < 0.05$). The resolution time of fever, cough and dry cough of QPD group were significantly shorter than those of CT group ($P < 0.05$). The medium duration time of hospital stay was 15.0 (11.0, 18.0) days of QPD group and 15.5 (11.0, 22.5) days of CT group with no statistically significant difference ($P = 0.062$). The time to negative conversion of nucleic acid test result of QPD group was 7.0 (5.5, 8.0) days, while that of CT group was 7.5 (5.5, 10.0) days, with statistically significant difference between groups ($P = 0.013$). In terms of combined medication, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). No serious adverse events occurred during treatment in both groups; all patients were cured and discharged from hospitals. **Conclusion** QPD combined with CT can quickly reduce fever, improve clinical symptoms, and promote negative conversion of nucleic acid test result, and is safer than CT alone for treating patients with COVID-19 concomitant with CHB.

Keywords coronavirus disease 2019 (COVID-19); chronic hepatitis B; *Qingfei Paidu Decoction* (清肺排毒汤); resolution time of fever

(上接第 1693 页)

Discussion on Syndrome Differentiation and Treatment of Thalassemia based on the Theory of “Kidney Stores Essence and Produces Marrow”

GU Kebo¹, CHENG Yanling², SUN Yuwen¹, HE Lili¹, WU Zhikui¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. The Southern Campus of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT It has been more than 30 years since the adoption of “kidney stores essence and produces marrow” theory in traditional Chinese medicine (TCM) in guiding syndrome differentiation and treatment of thalassemia, and the effect has been clinically approved. Through investigating the theoretical background and conducting survey on TCM syndromes, it is proposed that the theoretical basis for TCM treatment of thalassemia is rooted in the theory of “kidney produces marrow, and marrow generates blood”; moreover, according to the accumulation of clinical experience and the results from the molecular biology researches, the “kidney stores essence and produces marrow” theory as guidance for thalassemia can be classified into three levels. The scientificity of this three-level theory has been analyzed and approved through a series of animal studies and clinical researches, which reveal the differences and associations among three levels, and summarize the connotations of the theory in cells, molecules, signal pathways, gene expression and other aspects.

Keywords thalassemia; kidney stores essence; essence produces marrow; marrow transforms into blood; supplement kidney and boost marrow

(收稿日期: 2020-06-26; 修回日期: 2021-06-20)

[编辑: 侯建春]