

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.02.010

流感双解方治疗轻型流感病毒性肺炎 26 例临床观察

陈远彬¹, 何冰², 林琳^{3*}, 林杏华¹, 韩梦莉¹, 吴勉华³

(1. 广东省中医院, 广州市越秀区大德路 111 号, 510120; 2. 广州市荔湾区中医医院; 3. 南京中医药大学)

摘要 目的 评价流感双解方治疗轻型流感病毒性肺炎的临床疗效和安全性。方法 52 例流感病毒性肺炎患者随机分为中药组和对照组各 26 例, 两组患者在基础治疗的同时, 中药组卫气同病证口服流感双解 1 号方, 气分热盛证口服流感双解 2 号方, 每日 1 剂, 疗程 10 天; 对照组口服磷酸奥司他韦胶囊, 每次 75 mg, 每日 2 次, 治疗 5 天后停药, 继续给予基础治疗, 共 10 天。治疗后评价临床疗效、体温复常时间、平均起效时间、流感病毒抗原转阴率及肺炎胸片吸收情况, 治疗前后进行中医证候评分及安全性指标观察。结果 中药组临床疗效总有效率为 92.3%, 对照组为 88.5%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗中、治疗后、随访时的中医证候评分均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。两组患者平均起效时间、体温复常时间、肺炎胸片吸收评价和病毒抗原转阴率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者发生不良事件严重程度分级均为轻度, 不良事件与药物因果关系判断均为可疑或不可能。结论 流感双解方可改善轻型流感病毒性肺炎患者临床症状, 有效促进肺炎吸收和流感病毒抗原转阴, 疗效与磷酸奥司他韦胶囊相当, 且安全性好。

关键词 流感病毒性肺炎; 流感双解方; 卫气同病; 气分热盛; 磷酸奥司他韦

流感病毒性肺炎是指因感染流感病毒后, 病毒自上呼吸道继续向下呼吸道蔓延所致的肺部感染性疾病^[1]。近年来, 随着病毒病原学和血清学等检测技术的发展与应用, 病毒性肺炎的确诊率逐渐增高, 但目前关于病毒性肺炎的临床研究仍较少, 主要以基础性研究为主。课题组在前期梳理流感病毒性肺炎中医证候规律的基础上, 采用国医大师周仲瑛的临床经验方流感双解方开展随机对照临床试验, 以评价中医药治疗流感病毒性肺炎的临床疗效和安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参考《实用内科学》^[2]和《流行性感冒诊断与治疗指南(2011 版)》^[3]制定: 1) 发热、咳嗽伴咽痛/或其他新发急性呼吸道症状;

2) 发热、咳嗽伴原有慢性肺部疾病急性加重; 3) 老年人(年龄 ≥ 65 岁)新发生呼吸道症状, 或出现原有呼吸道症状加重, 伴有发热、咳嗽; 4) 血常规提示白细胞计数正常或偏低, 或降钙素原正常; 5) 在流感流行时期, 流感病毒抗原快速检测(胶体金法)阳性; 6) 流感病毒核酸检测阳性; 7) 胸部影像学检查可见肺内点状或斑片状渗出性病灶。以上 1)、2)、3)、4)中的任意 1 项加上 5)、7)或 6)、7), 均可确诊为流感病毒性肺炎。

中医辨证标准参考中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南》^[4], 结合课题组前期流感病毒性肺炎中医证候分布规律研究^[5]拟定。

1) 卫气同病证: 特异症: 寒热往来, 身热起伏; 咳嗽咯痰, 色黄或白, 质黏不爽。可见症: 肢体酸楚; 头痛; 鼻塞流涕; 口苦, 咽干; 咽痛; 胸满或胁痛。舌脉: 舌红, 苔薄黄或腻, 脉浮数或滑数。2) 气分热盛证: 特异症: 高热, 汗多热不解; 喘气粗。可见症: 口渴欲饮; 痰多黏稠色黄; 胸中烦闷; 面红或目赤; 食欲减退; 大便秘结。舌脉: 舌质红, 苔黄或黄腻, 脉滑数或洪大。具备特异症

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划(2013BAI02B08); 广东省高等学校人才引进专项资金(粤财教[2011]431 号); 广州市科技计划项目(201400000002); 广东省中医院名中医药专家学术经验传承工作室建设项目

* 通讯作者: drlinin620@163.com, 13903002015

1 项、可见症 2 项及相关舌脉,即可诊断。

1.2 纳入标准

符合流感病毒性肺炎诊断标准,属轻型^[8];中医辨证为卫气同病证或气分热盛证;入组时仍有发热,体温 $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$;年龄 18~75 岁;患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

入组时明确合并有细菌感染的证据;出现多器官功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征等危重病者;合并有慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺间质纤维化等肺部原发疾病者;合并有严重的心、脑、肝、肾等原发性疾病者;妊娠期或哺乳期妇女;本研究前 1 个月内参加或目前正在参加其他临床试验者。

1.4 一般资料

收集 2013 年 5 月至 2015 年 10 月广东省中医院呼吸科住院和门诊的流感病毒性肺炎患者 55 例,按区组随机化方法分成中药组 28 例和对照组 27 例,随机分组卡用不透光信封密封保存。中药组中男 16 例,女 12 例;年龄 26~75 岁,平均 (54.89 ± 14.62) 岁;平均体重指数 (23.05 ± 2.99) ;病程 3~6 天,平均 (3.57 ± 1.65) 天;病因:甲型流感所致 21 例,乙型流感所致 5 例,甲型和乙型流感所致 2 例。对照组中男 13 例,女 14 例;年龄 20~67 岁,平均 (52.30 ± 15.35) 岁;平均体重指数 (22.29 ± 3.27) ;病程 2~6 天,平均 (3.42 ± 1.55) 天;病因:甲型流感所致 22 例,乙型流感所致 4 例,甲型和乙型流感所致 1 例。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。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗:患者体温 $38.0 \sim 38.5^{\circ}\text{C}$ 时予冰袋冷敷物理降温,体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$ 时予布洛芬混悬液口服退热。血生化电解质结果提示异常者予以纠正电解质紊乱的对症治疗。

中药组:卫气同病证予流感双解 1 号方,组成:金银花、连翘、荆芥、淡豆豉、北柴胡、黄芩、酒大黄等,比例为 3:2:2:3:3:3:1;气分热盛证予流感双解 2 号方,组成:金银花、连翘、荆芥、淡豆豉、北柴胡、黄芩、酒大黄、生石膏、知母等,比例为 3:2:2:3:3:3:3:1:6:2。由广东省中医院制剂室提供,每日 1 剂,分 2 次口服,疗程为 10 天。发热期间,若服药 2 h

后无汗出热退者,可加服原方 1 剂。

对照组:口服磷酸奥司他韦胶囊(达菲,每粒 75 mg,上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20044397),参照《流行性感冒诊断与治疗指南(2011 版)》^[9]给予每次 75 mg,每日 2 次,连续服药 5 天后停药,继续给予基础治疗,共 10 天。

合并用药:治疗期间除服用研究药物之外,与肺炎治疗相关的其他药物均视为禁用药物。若咳嗽无缓解或呈加重趋势,酌情考虑加用复方甲氧那明胶囊[每粒 46.5 mg,第一三共制药(上海)有限公司,国药准字 H20033669];若患者在治疗过程中发现合并有细菌感染或其他病原菌感染证据,可根据致病菌情况或经验性选择相应的抗生素。所有合并用药需详细记录药物名称、剂量、给药途径、用药周期及使用原因。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候评分 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]以及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11],观察患者治疗前、治疗 5 天、治疗 10 天和随访时(治疗结束后第 7 天)的症状积分,包括发热、咳嗽、咯痰等。

2.2.2 体温复常时间和平均起效时间 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11],体温复常时间:从服药开始到体温下降至正常所需时间,且持续 24 h 以上不再发热;起效时间:临床疗效达到有效标准所用时间。

2.2.3 肺炎胸片吸收评价 参照文献^[12]有关标准,根据吸收程度以完全吸收、大部分吸收、部分吸收和无吸收 4 个等级评估患者肺炎胸片吸收情况。

2.2.4 流感病毒抗原转阴率 治疗结束后统计呼吸道流感病毒抗原转阴例数占所有病例数的比例。

2.2.5 安全性评估 观察并记录治疗期间两组患者不良事件的发生情况,并对不良事件与药物的因果关系进行判断。

2.3 临床疗效判定标准

参考《中医病证诊断疗效标准》^[10]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]制定。痊愈:发热、咳嗽、咯痰等症状及肺部体征消失或基本消失,主症积分减少率 $\geq 95\%$;显效:发热、咳嗽、咯痰等症状及肺部体征明显改善, $70\% \leq$ 主症积分减少率 $< 95\%$;有效:发热、咳嗽、咯痰等症状及肺部体征有所好转, $30\% \leq$ 主症积分减少率 $< 70\%$;无效:发热、咳嗽、咯痰等症状及肺部体征未见好转,主症积分减少率 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 单因素样本均数比较采用方差分析; 计数资料用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。

3 结果

试验过程因失访脱落 3 例 (中药组 2 例, 对照组 1 例), 完成全部研究的合格病例 52 例, 其中中药组 26 例, 对照组 26 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 中药组临床疗效总有效率高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组轻型流感病毒性肺炎患者
临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
中药组	26	11(42.3)	10(38.5)	3(11.5)	2(7.7)	24(92.3)
对照组	26	9(34.6)	12(46.2)	2(7.7)	3(11.5)	23(88.5)

3.2 两组患者中医证候评分比较

表 2 示, 两组患者在治疗 5、10 天和随访时的中医证候评分均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 但在同时间点两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组轻型流感病毒性肺炎患者治疗前后不同时间
中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候评分
中药组	治疗前	26	20.00 $\pm$ 3.95
	治疗 5 天	26	6.09 $\pm$ 3.46*
	治疗 10 天	26	4.50 $\pm$ 4.02*
	随访时	26	1.38 $\pm$ 2.00*
对照组	治疗前	26	19.53 $\pm$ 4.36
	治疗 5 天	26	6.26 $\pm$ 3.34*
	治疗 10 天	26	5.80 $\pm$ 3.42*
	随访时	26	1.51 $\pm$ 2.29*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3.3 两组患者体温复常时间和平均起效时间比较

中药组有 24 例、对照组有 23 例患者体温降至正常且临床疗效达到有效标准。表 3 示, 两组患者的体温复常时间及平均起效时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组轻型流感病毒性肺炎患者体温复常时间和
平均起效时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体温复常时间	起效时间
中药组	24	1.94 $\pm$ 1.50	6.28 $\pm$ 0.41
对照组	23	1.53 $\pm$ 1.62	6.54 $\pm$ 0.36

3.4 两组患者肺炎胸片吸收评价比较

表 4 示, 中药组患者的肺炎总吸收率为 92.3%, 对照组为 88.4%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 两组轻型流感病毒性肺炎患者
肺炎胸片吸收评价比较 例 (%)

组别	例数	完全吸收	大部分吸收	部分吸收	无吸收	总吸收
中药组	26	8(30.8)	10(38.4)	6(23.1)	2(7.7)	24(92.3)
对照组	26	9(34.6)	9(34.6)	5(19.2)	3(11.6)	23(88.4)

3.5 两组患者流感病毒抗原转阴率比较

中药组患者流感病毒抗原提示转阴 23 例, 转阴率为 88.5%, 对照组转阴 24 例, 转阴率为 92.3%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 合并用药情况

7 例患者 (中药组 4 例, 对照组 3 例) 在治疗过程中因病情需要完善血常规或痰培养等检查, 考虑合并有细菌或支原体感染, 并根据药敏结果或临床经验选择抗生素治疗。

3.7 安全性评估

治疗过程中, 中药组出现不良事件 5 例, 其中 2 例患者心电图提示 PR 间期延长; 1 例患者肾功能提示肌酐轻微升高, 未予治疗, 复查后正常; 2 例患者出现轻度腹泻, 停药 1 天后症状消失。对照组出现不良事件 4 例, 其中 2 例患者心电图提示窦性心律过缓合并窦性心律不齐; 1 例患者心电图提示 PR 间期延长, 未予治疗, 复查后正常; 1 例患者出现腹泻, 未予治疗, 后症状自行缓解。不良事件与药物因果关系判断均为可疑或不可能。所有不良事件的严重程度分级^[1]均为轻度, 未发生严重不良事件。

4 讨论

目前国内外尚缺乏针对流感病毒性肺炎的诊治指南或专家共识, 在临床实践中, 流感病毒性肺炎的治疗原则仍以抗流感病毒药物为主, 同时合理使用对症治疗药物。《流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识》^[1]提倡以磷酸奥司他韦作为一线药物治疗流行性感冒, 而流感病毒性肺炎继发于流行性感冒, 因此, 磷酸奥司他韦同样适用于流感病毒性肺炎的治疗^[2]。但已有研究^[3]表明, 不同病毒类型对磷酸奥司他韦的疗效存在差异, 而且流感病毒容易产生耐药毒株而变异, 从而导致对抗病毒药物产生耐药。流感病毒的耐药性和变异性

已成为制约抗流感病毒治疗流行性感冒或流感病毒性肺炎的瓶颈。

流感双解方是周仲瑛治疗外感热病的经验方,在辨证梳理流感病毒性肺炎的病机和通过立法确定药物配伍的前提下组方而成^[14]。流感病毒性肺炎具有起病急、易从火化、传变快的病机特点,早期主要表现为邪由表入里,表邪未解,里热渐起,卫气同病,或邪正抗争,里热炽盛,继而传营入里,气分热盛,因此确立了“表里双解,汗和清下四法联用”的辨治思路。流感双解方中荆芥、淡豆豉解表发汗,以尽早透邪外达;柴胡和黄芩相配伍,和解枢机,防止热郁卫气;金银花与连翘配伍,清热解毒,以杜其传变入营;大黄寓下于清,使其表里分消。全方四法合用,邪有出路,表里双解,适用于治疗卫气同病证。气分热盛者则在原方基础上佐以生石膏、知母清热泻火,使气分实热得以清泄。本研究结果显示,流感双解方可以有效改善患者发热、咳嗽、咯痰等临床症状,并促进肺炎吸收和呼吸道流感病毒转阴,疗效不差于磷酸奥司他韦,且安全性好。

现代药理学研究证实,柴胡对鸡胚内流感病毒的增殖有显著抑制作用,其有效部位北柴胡茎叶总黄酮对乙型流感病毒感染的小鼠具有明显的保护作用,可以明显降低乙型流感病毒感染小鼠的肺重指数^[15]。黄芩主要通过抑制细胞凋亡酶、炎症因子和氧化还原酶,减轻流感病毒对肺组织以及相关细胞的损伤,从而发挥抑制流感病毒的作用^[16]。黄芩的主要成分黄芩苷可明显延长流感病毒感染小鼠的存活时间,对小鼠肺内的流感病毒有一定的清除作用,能降低肺内流感病毒的血凝滴度和感染力,减轻小鼠肺内的炎性病变^[17]。金银花的体内抗病毒实验表明,金银花对小鼠流感病毒性肺炎有明显抑制作用,大剂量时显著抑制小鼠肺内流感病毒的增殖^[18]。金银花提取物还可有效抑制甲型流感病毒 FM1 株体外增殖,对感染流感病毒鸡胚具有预防和保护作用,且在 100 mg/ml 时的预防作用明显优于病毒唑^[19]。贯叶连翘提取物的体外抗流感病毒的活性实验表明,细胞存活率和病毒抑制率随着药物质量浓度的增加而明显升高,并可降低甲 1 型流感病毒感染小鼠的死亡率,延长存活时间,明显减轻小鼠病毒性肺炎的症状^[20]。大黄蒽醌类化合物的细胞实验证实其能抑制流感病毒 A 和 B 的增殖,并抑制流感病毒的血液凝集^[21]。以上药理研究结果提示,流感双解方可能通过多途径、多

靶点直接灭活流感病毒,或抑制流感病毒的增殖和吸附,从而对流感病毒性肺炎发挥治疗作用,但其作用机理仍需进一步深入研究。

综上所述,流感双解方治疗流感病毒性肺炎的卫气同病证和气分热盛证具有较好的临床疗效和安全性。但研究仍存在样本量偏小、未采用双盲双模拟平行对照设计等不足,而不同证候的中药疗效是否存在差异亦有待以后开展多中心、大样本、高质量的临床研究进行验证。

参考文献

- [1] 高雅君,徐和平,何四平,等. 儿童甲型 H1N1 流感病毒性肺炎的胸部影像学表现 [J]. 中国医师杂志,2012,14(11):1505-1506.
- [2] 陈灏珠,林果为. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社,2011:1774-1776.
- [3] 中华人民共和国国家卫生部. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011 版) [J]. 世界感染杂志,2011,11(2):141-151.
- [4] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 [M]. 北京:中国中医药出版社,2008:21-23.
- [5] 陈远彬,林杏华,林琳,等. 92 例流感病毒性肺炎住院患者的中医证候分析 [J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2342-2344.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(10):651-655.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京:南京大学出版社,1994:76-78.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:58-60.
- [9] 殷人易,李猛,徐红日,等. 肺炎胸片吸收评价量表初步编制及应用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(2):185-187.
- [10] 孙定人,齐平,靳颖华. 药物不良反应 [M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:37.
- [11] 中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识 [J]. 全科医学继续教育,2016,14(2):124-130.
- [12] 李裕昌,黄书炜,吴赞开. 磷酸奥司他韦颗粒治疗流感样肺炎的疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(14):1803-1807.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [EB/OL]. (2015-11-03) [2015-11-05]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.Htm>.
- [14] 郭立中,金妙文,王志英,等. 周仲瑛教授防治病毒感染

- 染性疾病学术思想探析(二) [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 27(1): 1-3.
- [5] 冯煦, 王鸣, 赵友谊, 等. 北柴胡茎叶总黄酮抗流感病毒的作用 [J]. 植物资源与环境学报, 2002, 11(4): 15-18.
- [6] 刘晓婷, 张沂, 顾立刚, 等. 流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞诱导凋亡及黄芩苷干预作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(7): 936-939.
- [7] 初正云, 初明, 滕宇. 黄芩苷体内抗流感病毒作用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2413-2415.
- [8] 马丙祥, 段晓颖, 王志超, 等. 双花喷雾剂治疗小儿上呼吸道感染临床与实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 655.
- [9] 潘翌翌, 王雪峰, 闫丽娟, 等. 金银花提取物体外抗甲型流感病毒 FM1 株的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(6): 37-38.
- [10] 蒲秀瑛, 梁剑平, 王学红, 等. 贯叶连翘提取物抗甲型流感病毒活性的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 259-264.
- [11] 梁荣感, 罗伟生, 李利亚, 等. 大黄蒽醌类化合物体外抗流感病毒作用的研究 [J]. 华夏医学, 2006, 19(3): 396-398.

Clinical Observation on *Liugan Shuangjie Decoction* (流感双解方) in Treating 26 Cases of Mild Influenza Virus Pneumonia

CHEN Yuanbin¹, HE Bing², LIN Lin¹, LIN Xinghua¹, HAN Mengli¹, WU Mianhua³

(1. Chinese Medical Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510120; 2. Chinese Medical Hospital of Guangzhou Liwan District; 3. Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate clinical curative effect and safety of *Liugan Shuangjie Decoction* (流感双解方) in treating mild influenza virus pneumonia. **Methods** Fifty-two 52 patients with influenza virus pneumonia were randomly divided into a Chinese medicine group and a control group, with 26 cases in each. Patients in two groups received basic treatment. Additionally, patients in the Chinese medicine group with disease involving both weifen and qifen syndrome took *Liugan Shuangjie Decoction* No. 1, while those with qifen heat excess syndrome took *Liugan Shuangjie Decoction* No. 2, one dose per day, for 10 days in total. The control group orally took Oseltamivir phosphate capsule 75 mg per time, twice per day, and drugs were stopped after 5-day treatment. Then the basic treatment was continually given for 10 days in total. After treatment, clinical curative effect, temperature recovery time, average onset time, negative conversion ratio of influenza virus antigen, and pneumonia absorption state on x-ray chest film were evaluated. Before and after treatment, Chinese syndrome grading was conducted and safety indexes were observed. **Results** The total clinical curative effect was 92.3% in the Chinese medical group, while 88.5% in the control group. There was no statistical significance in the difference between two groups ($P > 0.05$). In the middle of treatment, after treatment and in follow-up visit, Chinese syndrome scores of patients in two group remarkably decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$). There was no statistical significant difference in average onset time, temperature recovery time, evaluation of pneumonia absorption on x-ray chest film and negative conversion ratio of influenza virus antigen between the two groups ($P > 0.05$). Severity of adverse events of patients in two groups was all light. Causal relationship between adverse events and drugs was all judged to be doubtful or impossible. **Conclusion** *Liugan Shuangjie Decoction* could improve clinical symptoms of patients with mild influenza virus pneumonia, and effectively promote pneumonia absorption and negative conversion of influenza virus antigen. Its curative effect was equal to Oseltamivir phosphate capsule and had good safety.

Keywords influenza virus pneumonia; *Liugan Shuangjie Decoction*; disease involving both weifen and qifen syndrome; qifen heat excess; Oseltamivir phosphate

(收稿日期: 2016-08-31; 修回日期: 2016-09-30)

编辑: 叶 晨