

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.20.003

中药汤剂对新型冠状病毒肺炎患者密切接触者预防作用的单臂研究

朱雪^{1,2}, 戴景超³, 沈宁², 郑建², 王业震², 高超², 何荣²,
刘学², 臧国栋², 田梅², 贾新华², 张伟^{2*}

1. 山东中医药大学博士后流动站, 山东省济南市经十路 16369 号, 250001; 2. 山东中医药大学附属医院; 3. 山东中医药大学第二附属医院

摘要 目的 评估中药预防汤剂对新型冠状病毒肺炎患者密切接触者的预防作用。方法 对 2020 年 2 月 9—18 日在山东省内被诊断为新型冠状病毒肺炎患者密切接触者的人群发放代煎好的中药预防汤剂, 自纳入之日起开始服用, 连续服用 5 天。方剂组成: 黄芪 10 g, 麸炒白术 10 g, 防风 10 g, 忍冬藤 15 g, 连翘 10 g, 黄芩 10 g, 北柴胡 10 g, 清半夏 6 g, 藿香 10 g, 陈皮 6 g, 茯苓 15 g, 北沙参 6 g, 生姜 10 g, 采用煎药机煎药, 每剂煎为 2 袋, 每袋 200 ml, 每日 2 袋, 早晚各服用 1 袋, 采用扫码登记的方式自愿填写服用信息。追踪隔离观察期 14 天密切接触者的核酸检测情况和发病情况, 计算中药预防的有效率。结果 截至 2 月 18 日, 通过扫码登记服用的密切接触人员共有 689 例, 来自山东省 16 个地市。其中男性 392 例 (56.89%), 女性 297 例 (43.11%); 年龄 3~77 岁, 平均 (27.91 ± 14.80) 岁。接触途径: 1 种接触途径者 644 例 (93.47%), 2 种接触途径者 36 例 (5.22%), 3 种接触途径者 7 例 (1.02%), 5 种接触途径者 2 例 (0.29%)。通过与山东省疾控中心截至 3 月 3 日的已报告的发病人群做比对, 仅 1 例出现在其中, 且此例为新型冠状病毒核酸检测阳性的无症状感染者。结论 中药预防结合常规预防隔离措施对新型冠状病毒肺炎有较好的预防作用, 建议在此类公共卫生事件中及时使用中药预防, 可以有效降低密切接触者转为确诊患者的转化率。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 预防; 中药汤剂; 发病率; 单臂研究

自 2019 年 12 月暴发新型冠状病毒肺炎 (简称新冠肺炎) 以来, 山东省迅速做出了响应, 中医药在第一时间且全程参与新冠肺炎的预防和救治工作。中医药预防措施对新冠肺炎的预防效果究竟如何? 是否应该在今后类似的公共卫生事件中形成中医药快速应对机制? 本研究针对以上问题进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 观察对象

2020 年 2 月 9 日至 2020 年 2 月 18 日在山东省内被诊断为新冠肺炎患者及无症状感染者的密切接触者, 自愿接受服用中药预防者。受试者年龄、性别、基础疾病等不受限制。

根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案 (第二版)》^[1] 判定密切

接触者: 与病例发病后有如下接触情形之一, 但未采取有效防护者: 1) 与患者共同居住、学习、工作或其他有密切接触的人员, 如与患者近距离工作或共用同一教室或在同一所房屋中生活。2) 诊疗、护理、探视患者的医护人员、家属或其他有类似近距离接触的人员, 如直接治疗及护理患者、到患者所在的密闭环境中探视或停留, 患者同病室的其他患者及其陪护人员。3) 与患者乘坐同一交通工具并有近距离接触人员, 包括在交通工具上照料护理过患者的人员, 该患者的同行人员 (家人、同事、朋友等), 经调查评估后发现有可能会近距离接触患者的其他乘客和乘务人员。4) 现场调查人员调查后经评估认为符合其他与密切接触者接触的人员。

1.2 预防中药组成及服用方法

方药组成: 依据 2020 年 1 月 27 日发布的《山

基金项目: 山东省重大科技创新工程 (2020SFXGY04-1)

* 通讯作者: huxizhijia@126.com, 18805317716

东省 2020 年冬春流感、新型冠状病毒感染的肺炎中医药预防方案》^[4]，药物组成：黄芪 10 g，麸炒白术 10 g，防风 10 g，忍冬藤 15 g，连翘 10 g，黄芩 10 g，北柴胡 10 g，清半夏 6 g，藿香 10 g，陈皮 6 g，茯苓 15 g，北沙参 6 g，生姜 10 g。为方便密切接触者及时服用，药物由山东省各市级防疫指挥部协调安排当地中药加工机构提供，全部采用煎药机煎药，每日 1 剂，每剂分为 2 袋，各 200 ml，早晚饭后各温服 1 袋，连续服用 5 天。儿童根据年龄、体重减量服用。

1.3 研究方法

采用前瞻性研究方法，受试者被疾控人员判定为密切接触者开始隔离观察后，由社区服务人员将已经代煎好的中药发放至密切接触者。由于交接物品都采用无接触方式，因此将中药的作用、服用方法说明以及登记二维码都打印于纸上，与中药一同送至密切接触者处。密切接触者自愿登记信息并服用中药。二维码信息包括：姓名、性别、年龄、接触史、现居住地、基础疾病等。密切接触者的纳入自 2020 年 2 月 9 日开始，截至 2020 年 2 月 18 日，纳入当日开始服用预防中药。所有人员隔离观察期为 14 天。

1.4 疗效判定方法

隔离观察期间，疾控人员检测密切接触者是否出现呼吸道症状并采集咽拭子进行新型冠状病毒核酸检测。隔离观察期结束，至少间隔 24 小时采集两次咽拭子，两次核酸检测均阴性判定为未发病。3 月 3 日 0 点最后的受试者 14 天（包含服用中药 5 天）隔离观察期结束，将密切接触者二维码登记名单与疾控中心确诊患者名单等信息进行比对，计算发病率，判断中药的预防效果。

1.5 统计学方法

运用 SPSS 22.0 软件，采用描述性统计方法，正态分布计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，计数资料以例数和频数百分数 (%) 表示。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入密切接触者 689 例，其中男性 392 例 (56.89%)，女性 297 例 (43.11%)；年龄 3 ~ 77 岁，平均 (27.91 ± 14.80) 岁；其中 3 ~ 17 岁 277 例 (40.20%)，18 ~ 59 岁 405 例 (58.78%)，≥ 60 岁 7 例 (1.02%)。有基础疾病者 35 例

(5.08%)，其中肝脏疾病 4 例 (0.58%)，高血压病 19 例 (2.76%)，心脏疾病 8 例 (1.16%)，糖尿病 10 例 (14.51%)，肿瘤 1 例 (0.15%)；无基础疾病者 654 例 (94.92%)。

2.2 流行病学资料

2.2.1 密切接触者地域来源 来自山东省 16 个地市，其中滨州市 28 例 (4.06%)，德州市 9 例 (1.31%)，东营市 1 例 (0.15%)，菏泽市 9 例 (1.31%)，济南市 345 例 (50.07%)，济宁市 52 例 (7.55%)，聊城市 47 例 (6.82%)，临沂市 11 例 (1.60%)，青岛市 19 例 (2.76%)，泰安市 11 例 (1.60%)，威海市 2 例 (0.29%)，潍坊市 57 例 (8.27%)，烟台市 36 例 (5.22%)，枣庄市 52 例 (7.55%)，淄博市 10 例 (1.45%)。

2.2.2 调查的接触途径 包括：1) 超市等人员密集场所 357 例次 (51.81%)，2) 聚餐/聚会 120 例次 (17.42%)，3) 乘坐公共交通工具 (飞机、火车、客车) 85 例次 (12.34%)，4) 到过武汉 17 例次 (2.47%)，5) 接触过来自武汉的例员 10 例次 (1.45%)，6) 接触过确诊感染者 159 例次 (23.08%)。其中有 1 种接触途径者 644 例 (93.47%)，2 种接触途径者 36 例 (5.22%)，3 种接触途径者 7 例 (1.02%)，5 种接触途径者 2 例 (0.29%)。

2.3 发病情况

689 名密切接触者在隔离观察 14 天结束时，仅有 1 例咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性，为 32 岁女性，接触过确诊患者，2 月 11 日开始服用预防中药，2 月 16 日核酸检测阳性，但无症状，判定为无症状感染者，非确诊病例。因此，本研究收集到的 689 例密切接触者新冠肺炎的发病率为 0，中药预防有效率 100%。

3 讨论

3.1 密切接触者转确诊病例的比例报道

2020 年 2 月 29 日，《中国-世界卫生组织新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 联合考察报告》^[5] 指出了密切接触者转为确诊病例的比例，对所有已发现的密切接触者进行的追踪和医学观察显示，1% ~ 5% 的密切接触者实验室确诊，四川省 0.9%，广东省 4.8%。北京市独立发布的数据是 5.8%^[6]。3 月 3 日深圳市疾病预防控制中心联合美国约翰霍普金斯公共卫生学院分析了深圳市 391 例新冠肺炎确

诊病例及 1286 名密切接触者的数据,密切接触者转化为感染者的比例不到 3%^[9]。同时本病具有较高的续发率,广东省的初步研究结果估计家庭成员二代续发率为 3%~10%。深圳市新冠肺炎总体二代续发率为 9.6% (95% CI: 7.9%~11.8%),而家庭接触者二代续发率则高达 14.9% (95% CI: 12.1%~18.2%)^[10]。续发率 (secondary attack rate, SAR) 亦称二代发病率,是指一个家庭、病房、集体宿舍、幼儿园班组中第一个病例发生后,在该传染病最短潜伏期到最长潜伏期之间,易感接触者中因受其感染而发病的续发病例占所有易感接触者总数的百分率^[9]。续发率 = 潜伏期内易感接触者中发病人数 / 易感接触者总人数 × 100%。续发率是反映传染病传染力强弱的指标,可用于分析传染病流行因素,还可用来评价预防措施的效果,如对计划免疫、隔离、消毒等措施的评价。

本研究中 689 例密切接触者未出现转确诊病例,在一定程度上体现了中医药的预防效果。本研究结果提示,在类似公共卫生事件中,除了常规的预防手段、隔离措施,需要重视中医药预防措施,降低密切接触者转为确诊患者的转化率。

3.2 中医药预防疫病有坚实的理论基础

从中医角度看,新冠肺炎属于“疫病”范畴,《说文解字》载“疫,民皆疾也”。《素问·刺法论篇》有“五疫之至,皆相染易”的说法,可见中医早已关注传染病。对于疫病的病因,起初认为是“非其时而有其气”,《诸病源候论》记载“其病与时气、温、热等病相类,皆由一岁之内,节气不和,寒暑乖候,或有暴风疾雨,雾露不散,则民多疾疫”。至明代,吴又可著《温疫论》,认为“夫温疫之为病,非风、非寒、非暑、非湿,乃天地间别有一种异气所感”,并提出“杂气为病,一气自成一病”的观点,类似于现代医学对传染病的认识。

但对新冠肺炎具体划分及其病因病机的认识目前尚未达成一致。姜良铎等^[1]认为病机为气不摄津,并提出目前学术界认为病机总体属“湿”,但属寒属热尚无定论,似更偏热。石岩等^[8]认为该病病性为风寒湿,可称为风寒湿疫。《新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册》^[9]指出,该病病理性质涉及湿、热、毒、虚、瘀。湿热之邪或外感,或内生,为致病之标;叶天士有“初为气结在经,久则血伤入络”的说法。

中医学有“治未病”理论。《素问·金匱真言论篇》言“藏于精者,春不病温”。《温病条辨》记载“冬温者,冬应寒而反温,阳不潜藏,民病温也”。《素问·刺法论篇》载“不相染者,正气存内,邪不可干。”可见体内正气亏虚是疫病发生之本,体虚易感,因此对未染病人群的预防以扶正为主。

在疫情发生之后,国家及各省市、自治区卫生健康委员会、中医药管理局根据疾病特点、当地气候等情况提出多个防治方案。《吴鞠通医案》言:“虽疠气之至,多见火证,而燥金寒湿之疫,亦复时有。”因此不同地域、不同人群所采用的预防方案也多有不同。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[10]推荐了一系列中成药用于观察期人群。赵新等^[11]收集国家及各省、自治区和直辖市关于新冠肺炎中医药预防方案,分析总结了一些潜在的用药规律。在收集的 64 首处方中共包含 82 味中药,补虚药使用最多,多用甘、温之品,归肺经药物最多,使用频次较高的中药为黄芪。倪力强等^[12]在分析当前用中药预防新冠肺炎方案中发现,黄芪的出现频率高。以上两项研究说明各地多使用补虚扶正药物预防新冠肺炎,多从肺、脾、胃着手,虽具体细节不同,但都体现了中医学的预防思想。徐旭等^[13]对各省份新冠肺炎中医药预防处方进行分析发现,组方原则方面南北方有明显差异,南方地区中药配伍多用芳香化湿之品,北方地区则多用滋阴润燥之品;在 13 项新冠肺炎中医药预防方案中均提供了含黄芪的处方,其中玉屏风散应用最为广泛,占比达到 76.9%。

玉屏风散出自《丹溪心法》,由黄芪、白术、防风组成,功效为健脾益肺、益气生津。有研究^[14]证实,玉屏风散对肺炎有治疗作用,可提高免疫功能,在临床试验中,治疗组治愈率 78.57%,高于给予支持治疗的对照组的 31.25%,且治疗前后血清 IgG、白细胞介素 6 水平差异有统计学意义。黄芪具有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌之功效。现代研究^[15]表明,黄芪的主要成分为黄芪多糖、黄芪甲苷等具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗细胞凋亡、调节代谢、抗纤维化等多种生物活性。我们认为此次疫情为冬春之交发病,寒邪外束则肝气疏泄失常,郁而化热,与此同时,北方气候干燥,冬季进补又多食肥甘厚味,导

致病情复杂^[4]。本研究中的密切接触者预防中药来源于 2020 年 1 月 27 日发布的《山东省 2020 年冬春流感、新型冠状病毒感染的肺炎中医药预防方案》^[5]，组方原则同样是益气扶正为主。该方以玉屏风散为君，兼芳香化湿，加入藿香、陈皮、茯苓等。与普通健康人群相比，密切接触人群可能已经存在接触过新型冠状病毒的风险，因此在扶正的同时加入了清热解毒祛邪的中药如忍冬藤、连翘、黄芩、柴胡等。整个组方共同起到扶正化湿祛邪的作用。

3.3 本研究存在的缺陷

本研究方案是在疫情全国蔓延较严重的时期制定的，受时间限制和疫情控制的条件限制，无法做到随机对照分组研究。由于不能直接接触密切接触者，采用了无接触的扫码填写调查表的方式。为了增加依从性，调查表设计的问题相对简单，没有收集复杂的信息。从本研究中密切接触者的年龄分布可以看出，60 岁以上的人群较少，因老年人不熟悉手机操作，可能影响了这部分人群的信息收集。

总之，中医药预防疫病既有坚实的理论基础，也有丰富的临床实践经验。除了常规的预防手段、隔离措施，需要重视中医药预防措施，建议在今后类似公共卫生事件中可以形成一种中医药预防机制，对流行性疾病快速反应，降低发病率，降低密切接触者转化率，减轻疾病带来的医疗负担、经济负担和社会负担。

致谢：本研究得到了山东省流行病传染病防控和应急处置中医药专家委员会的支持。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(第二版) [EB/OL]. (2020-01-22) [2020-03-22]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/c67cfe29ecf1470e8c7fc47d3b751e88.shtml>.
- [2] 山东省卫生健康委员会. 关于印发山东省 2020 年冬春流感、新型冠状病毒感染的肺炎中医药预防方案 [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-01-30]. <http://wsjkw.shandong.gov.cn/wzxxgk/tzwj/202002/P020200216356891258620.pdf>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国-世界卫生组织新型冠状病毒肺炎(COVID-19)联合考察报告 [R/OL]. (2020-02-24) [2020-02-29]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/87fd92510d094e4b9bad597608f5cc2c/files/fa3ab9461d0540c294b9982ac22af64>

d. pdf.

- [4] 北京卫健委. 密切接触者转换为确诊病例的比例约为 5.8% [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-22]. https://xw.qq.com/cmsid/20200224_A0L5OW00.
- [5] BI QF, WU YS, MEI SJ, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China: analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(8): 911-919.
- [6] 李立明. 流行病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 16.
- [7] 杨华升, 王兰, 姜良铎. 姜良铎从“气不摄津”认识新型冠状病毒肺炎 [J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 561-563, 593.
- [8] 石岩, 郜贺, 赵亮, 等. 新型冠状病毒感染的肺炎(COVID-19)与风寒湿疫 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 4-6.
- [9] 王琦, 谷晓红, 刘清泉, 等. 新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 4-5.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-03-07) [2020-03-07]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7/files/4132bf035bc242478a6eaf157eb0d979.pdf>.
- [11] 赵新, 张林旭, 路雪婧. 基于数据挖掘预防新型冠状病毒肺炎中医方药初探 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1147-1152.
- [12] 倪力强, 陶弘武, 杨小林, 等. 中药预防新型冠状病毒肺炎策略与分析 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 8-14.
- [13] 徐旭, 张莹, 李新, 等. 各地区中医药预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)方案分析 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 866-872.
- [14] YAN L, CHEN XC, GUO J, et al. Prevention of hospital-acquired pneumonia with Yupingfeng Powder in patients with acute cerebral vascular diseases: a randomized controlled trial [J]. Chin J Inter Med, 2010, 8(1): 25-29.
- [15] 蒋微, 蒋式骊, 刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2121-2124.
- [16] 杨帆, 张伟. 从山东地域特点论新型冠状病毒肺炎核心病机与诊疗思路 [J]. 山东中医杂志, 2020, 39(5): 429-432.

A Single-Arm Study on the Preventive Effect of Chinese Medicine Decoction on Close Contacts of Patients with Coronavirus Disease 2019

ZHU Xue^{1,2}, DAI Jingchao³, SHEN Ning², ZHENG Jian², WANG Yezhen², GAO Chao², HE Rong², LIU Xue², ZANG Guodong², TIAN Mei², JIA Xinhua², ZHANG Wei²

1. Postdoctoral Station of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250001; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 3. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the preventive effect of Chinese medicine preventive decoction on close contacts of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** Chinese medicine preventive decoction was applied to people who were judged to be close contacts of patients with COVID-19 in Shandong Province from February 9 to February 18, 2020 on the date of inclusion. The patients took the decoction for 5 consecutive days. Prescription composition: Huangqi (*Radix Astragali seu Hedysari*) 10 g, Baizhu (stir-fried *Rhizoma Atractylodis*) 10 g, Fangfeng (*Radix Saposhnikoviae*) 10 g, Rendongteng (*Caulis Lonicerae*) 15 g, Lianqiao (*Fructus Forsythiae*) 10 g, Huangqin (*Radix Scutellariae*) 10 g, Chaihu (*Radix Bupleuri*) 10 g, Banxia (*Rhizoma Pinelliae Preparata*) 6 g, Huoxiang (*Herba Pogostemonis*) 10 g, Chenpi (*Pericarpium Citri Reticulatae*) 6 g, Fuling (*Poria*) 15 g, Beishashen (*Radix Glehniae*) 6 g, Shengjiang (*Rhizoma Zingiberis Recens*) 10 g, 200 ml decoction per bag, 2 bags a day, in the morning and evening. Scan code registration method was used to fill in the information voluntarily. The nucleic acid detection and disease status of close contacts was followed up during the 14-day isolation observation period, and the effective rate of the decoction prevention was calculated. **Results** Upto February 18, there were 689 close contacts from 16 cities in Shandong Province who registered and took the decoction by scanning the QR code. Among them, there were 392 males (56.89%) and 297 females (43.11%) aged from 3 to 77 years old, with an average of (27.91 ± 14.80) years old. The exposure routes include 644 cases (93.47%) with one route of exposure, 36 cases (5.22%) with two routes of exposure, 7 cases (1.02%) with three routes of exposure, and 2 cases with five routes of exposure (0.29%). Comparing with the reported cases of the Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention upto March 3, only one case appeared among the list, and this case was an asymptomatic infection with a positive nucleic acid test for the COVID-19. **Conclusion** Chinese medicine prevention combined with conventional preventive and isolation measures have a good preventive effect on the COVID-19. It is recommended to use Chinese medicine in such public health incidents in time and in order to effectively reduce the conversion rate of close contacts to confirmed patients.

Keywords coronavirus disease 2019; prevention; Chinese medicines decoction; morbidity; single-arm study

(收稿日期: 2020-03-22; 修回日期: 2020-04-20)

(网络首发日期: 2020-05-12)

编辑: 叶 晨

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期) —2013 年每册 9.80 元, 2014 (缺 21 期) —2017 年 (缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元 (缺 5、7、9 期), 2020 年每册 20 元 (缺 7、8 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本 (每年 4 本), 全年 400 元。2018、2019 年合订本 (4 本), 600 元。2020 年上半年合订本 (2 本), 300 元 《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。