

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.03.011

上海市中药协定方对成人及儿童新型冠状病毒感染者核酸转阴时间影响的回顾性分析

张欣¹, 李玉峰¹, 姜科宇¹, 邓文广², 杜冬梅², 李先锋¹,
蒋红丽¹, 金彪¹, 吴敏¹, 金立伦¹, 孙锐¹, 赵列宾¹✉

1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市杨浦区控江路 1665 号, 200092; 2. 上海市崇明区长兴人民医院

[摘要] 目的 评价 2022 年春季上海市中药协定方对新型冠状病毒感染者核酸转阴时间的影响。方法 回顾性收集 2022 年 4 月 1 日—5 月 31 日上海交通大学医学院附属新华医院长兴收治点收治的成人新型冠状病毒无症状感染者、成人轻型患者 145 例和儿童轻型患者 160 例。收集患者的基本资料、症状和用药情况。采用多因素 COX 回归分析相关因素对核酸转阴率的影响, 分别比较成人协定方组及儿童协定方组(服用中药协定方)和成人对照组及儿童对照组(未服用中药协定方)核酸转阴率的差异。利用 COX 回归分析排除相关影响因素后, 分别比较成人患者及儿童患者的核酸转阴时间。结果 COX 回归分析显示, 成人和儿童的年龄、性别、症状评分、是否发热(仅儿童)、是否使用中成药对核酸转阴率的影响差异均无统计学意义($P>0.05$)。成人协定方组平均核酸转阴时间为(6.80±2.57)天, 明显短于成人对照组(8.52±5.27)天($P<0.05$)。儿童协定方组平均核酸转阴时间为(4.88±1.92)天, 明显短于儿童对照组(5.90±2.37)天($P<0.05$)。结论 2022 年春季上海市中药协定方可缩短成人无症状感染者、轻型患者和儿童轻型患者的核酸转阴时间, 促进新冠病毒感染者康复。

[关键词] 新型冠状病毒感染; 无症状感染者; 成人; 儿童; 上海市; 中药协定方; 核酸转阴时间; 核酸转阴率

2022 年 2 月底上海出现了新一轮新型冠状病毒(新冠病毒)感染疫情, 中医药全程参与此次上海地区新冠疫情的防治。结合 2022 年春季本市新冠病毒感染者临床表现和中医药救治特点, 上海市中医药学会、上海市卫生健康委员会分别组织专家编写制定了《上海市新型冠状病毒感染中医药诊疗专家共识(2022 春季版)》^[1]和《上海市儿童新冠病毒变异株感染中医药防治专家共识(2022 春季版)》^[2]。专家共识^[1-2]认为, 上海市本轮新冠病毒感染属于“湿毒疫”范畴, 以解热毒、化湿毒、祛瘀毒为治疗核心, 以减少病情加重, 加速病毒清除为治疗目标, 分别制定了针对无症状感染者和轻型患者的中药协定方(成人无症状感染者采用荆银固表方、轻型/普通型感染者采用荆银清化方; 儿童无症状感染者采用扶正和解方、轻型患儿采用宣

肺解毒汤)。

本研究对上海地区成人轻型和无症状新冠病毒感染者和儿童轻型新冠病毒感染者中药协定方用药情况进行回顾性分析, 采集患者(儿)临床资料, 观察中药协定方对核酸转阴时间的影响, 对上海市制定新冠病毒感染中医诊疗方案的应用效果进行评价, 旨在为临床应用提供证据支持。本研究已通过上海交通大学医学院附属新华医院伦理审查(伦理批件号: XHEC-D-2022-227)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

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(试行第九版)》^[3]中新冠肺炎诊断标准: 1) 新冠病毒核酸检测阳性; 2) 未接种新冠病毒疫苗者新冠病毒特异性 IgM 抗体和 IgG 抗体均为阳性。无症状感染者: 无明显临床症状; 轻型

✉ 通讯作者: zhaoliebin@126.com

患者：可表现为低热、轻微乏力、嗅觉及味觉障碍等，无肺炎表现。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准；2) 在院期间全程服用中药协定方。

1.3 排除标准

临床资料存在缺失的患者。

1.4 病例来源

病例资料来源于 2022 年 4 月 1 日—5 月 31 日上海交通大学医学院附属新华医院长兴收治点收治的新冠病毒感染患者。住院期间全程服用中药协定方者纳入中药协定方组，住院期间未服用中药协定方者纳入对照组。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 成人患者 (>18 岁) 成人协定方组：在常规治疗^[3]的基础上服用中药协定方的患者。根据《上海市儿童新冠病毒变异株感染中医药防治专家共识 (2022 春季版)》^[1]，成人无症状感染者服用荆银固表方 (处方：金银花 9 g，荆芥 9 g，黄芪 12 g，防风 9 g，藿香 9 g，板蓝根 9 g，桔梗 6 g，芦根 15 g，麸炒白术 9 g，甘草 9 g)；轻型/普通型感染者服用荆银清化方 [处方：金银花 12 g，荆芥 9 g，连翘 9 g，蜜麻黄 6 g，苦杏仁 9 g，生石膏 30 g (先煎)，柴胡 9 g，黄芩 9 g，金荞麦 18 g，板蓝根 9 g，薄荷 6 g，芦根 15 g，藿香 9 g，薏苡仁 15 g，牡丹皮 9 g，甘草 9 g]。服用方法：每日 1 剂，水煎早晚各口服 1 次，每次 200 ml。从入院开始服用至患者核酸转阴出院为止。

成人对照组：未服用中药协定方的患者，仅给予常规治疗^[3]。

2.1.2 儿童患者 (≤18 岁) 儿童协定方组：在常规治疗^[3]的基础上服用中药协定方。根据《上海市儿童新冠病毒变异株感染中医药防治专家共识 (2022 春季版)》^[2] 儿童无症状感染者给予扶正和解方配方颗粒剂 (组成：柴胡 6 g，黄芩 9 g，紫苏叶 6 g，金银花 9 g，太子参 9 g，藿香 9 g，苍术 6 g，芦根 9 g，生甘草 6 g)；轻型患儿给予宣肺解毒汤配方颗粒剂 (组成：蜜麻黄 6 g，苦杏仁 9 g，紫苏子 9 g，莱菔子 9 g，黄芩 9 g，金银花 9 g，前胡 9 g，芦根 9 g，山楂 9 g，甘草 6 g)。服用方法：≥7 岁，每次 1 剂；3~6 岁每次 1/2 剂；<3 岁，每次 1/3 剂。每日分 2 次用温开水冲服。从入院开始服用到患儿

核酸转阴出院为止。

儿童对照组：未服用中药协定方的儿童患者，仅给予常规治疗^[3]。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 一般资料 包括患者性别、年龄。

2.2.2 症状积分 参照《中医病证诊断疗效标准》^[4] 记录患者入院时临床症状，包括发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽痛、肌肉酸痛、乏力、精神萎靡、惊厥、声音嘶哑、胃纳差、头痛、头晕、呕吐、腹泻、其他，出现 1 项症状计 1 分，无则计 0 分，所有症状累积得分为症状积分。

2.2.3 发热情况 入院后予以耳温枪测量体温，每日 1 次，≥37.3℃为发热。

2.2.4 核酸转阴时间及核酸转阴率 入院后予以隔日检测核酸，核酸结果首次为阴性后次日 (采样时间距上次至少间隔 24 h) 再次采集核酸，入院时间到连续 2 次核酸检测结果均为阴性的时间即为核酸转阴时间。

考虑到基线资料中部分项目在中药协定方组和对照组中差异具有统计学意义，为进一步验证基线资料是否对核酸转阴时间具有影响，因此本研究以 2 天为单位，考察不同组别变量的核酸转阴率情况，并对基线资料与核酸转阴率的相关性进行 COX 回归分析。

2.2.5 中成药服用情况 记录患者是否服用中成药以及药物种类。

2.3 数据处理方法

运用 Excel 2019 软件建立信息数据库，将收集的患者资料及病史信息资料录入数据库，对数据库进行审查核对无误后锁定数据库并做备份，采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料服从正态分布者用均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，不服从正态分布者采用中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示，组内比较采用配对 t 检验或配对秩和检验，组间比较采用两独立样本 t 检验或秩和检验。计数资料用 χ^2 检验，采用多元 COX 回归模型评估影响因素对核酸转阴时间的影响。 $P < 0.05$ (双侧) 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料情况

成人患者：本研究共纳入成人患者 145 例。其中成人中药协定方组 84 例 (包括无症状感染者 43 例、轻型患者 41 例)，成人对照组 61 例 (包括无症

状感染者 38 例、轻型患者 23 例)。表 1 示, 两组年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 症状积分比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

两组成人患者服用中成药 (包括连花清瘟颗粒、宣肺止嗽合剂、生脉胶囊、金嗓散结胶囊等) 情况比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 两组成人新型冠状病毒感染者基线资料比较

项目	成人协定方组 (84 例)	成人对照组 (61 例)	P 值
性别(男)/例(%)	25 (29.8)	16 (26.2)	0.641
服用中成药/例(%)	47 (56.0)	48 (78.7)	0.004
症状积分/分, $\bar{x}\pm s$	1.87 $\pm$ 1.30	1.28 $\pm$ 1.46	0.011
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	38.95 $\pm$ 13.07	36.48 $\pm$ 11.18	0.235

儿童患者: 本研究共纳入儿童患者 160 例。儿童协定方组患儿 82 例, 其中婴幼儿 (<3 岁) 33 例, 学龄前期 (3~6 岁) 31 例, 学龄期 (≥ 7 岁) 18 例, 均为轻症患儿。儿童对照组 78 例, 其中婴幼儿 (<3 岁) 45 例, 学龄前期 (3~6 岁) 22 例, 学龄期 (≥ 7 岁) 11 例, 均为轻症患儿。表 2 示, 两组年龄比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 两组性别、症状积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

两组患儿服用中成药 (包括连花清瘟颗粒、宣肺止嗽合剂、肺力咳合剂、小儿柴桂退热颗粒、小儿豉翘清热颗粒等) 情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 成人新型冠状病毒感染者基线资料对核酸转阴率影响的 COX 回归分析结果

基线因素	B	SE	瓦尔德	Exp (B)	95.0%CI	P 值
年龄	-0.005	0.007	0.597	0.995	0.982~1.008	0.440
性别 (男)	0.299	0.191	2.454	1.349	0.928~1.962	0.117
症状	-0.079	0.056	1.989	0.924	0.828~1.031	0.158
未使用中成药	-0.059	0.175	0.112	0.943	0.669~1.330	0.738
未使用中药协定方	-0.356	0.176	4.113	0.700	0.496~0.988	0.043

表 4 儿童新型冠状病毒感染者基线资料对核酸转阴率影响的 COX 回归分析结果

基线因素	B	SE	瓦尔德	Exp (B)	95.0% CI	P 值
年龄组	—	—	0.495	—	—	0.781
婴幼儿	-0.142	0.235	0.366	0.868	0.548~1.374	0.545
学龄前	-0.156	0.234	0.446	0.856	0.541~1.352	0.504
性别 (男)	-0.017	0.164	0.010	0.983	0.713~1.357	0.919
症状	0.023	0.036	0.399	1.023	0.953~1.099	0.528
发热情况 (未发热)	0.012	0.200	0.003	1.012	0.684~1.497	0.953
未使用中成药	0.206	0.182	1.289	1.229	0.861~1.755	0.256
未使用中药协定方	-0.368	0.172	4.565	0.692	0.494~0.970	0.033

注: “—” 表示没有数值。

表 2 两组儿童新型冠状病毒感染者基线资料比较

项目	儿童协定方组 (82 例)	儿童对照组 (78 例)	P 值
性别(男)/例(%)	40 (48.8)	43 (55.1)	0.422
服用中成药/例(%)	49 (59.8)	53 (68.0)	0.422
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	4.22 $\pm$ 3.38	2.88 $\pm$ 2.50	0.005
症状积分/分, $\bar{x}\pm s$	3.49 $\pm$ 2.48	3.18 $\pm$ 2.06	0.395

3.2 基线资料对核酸转阴情况影响的 COX 回归分析

3.2.1 成人患者基线资料对核酸转阴率影响的 COX 回归分析结果 表 3 示, 成人患者年龄、性别、症状、是否服用中成药对核酸转阴率的影响差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。成人对照组核酸转阴率是成人协定方组的 0.700 倍 (95.0%CI=0.496~0.988, $P=0.043$), 差异具有统计学意义。

3.2.2 儿童患者基线资料对核酸转阴率影响的 COX 回归分析 表 4 示, 儿童患者中年龄、性别、症状、是否发热、是否使用中成药对患儿核酸转阴率的影响均无统计学意义 ($P>0.05$)。儿童对照组核酸转阴率是儿童中药协定方组的 0.692 倍 (95.0% CI=0.494~0.970, $P=0.033$), 差异具有统计学意义。

3.3 各组患者核酸转阴时间比较

COX 回归分析表明, 年龄、性别、症状、是否发热、是否使用中成药对核酸转阴时间无明显影响, 排除相关影响因素后, 并分别比较成人患者及儿童患者的核酸转阴时间。

3.3.1 成人患者核酸转阴时间比较 与成人对照

组比较,成人中药协定方组患者平均核酸转阴时间为 (6.80 ± 2.57) 天,明显短于对照组的 (8.52 ± 5.27) 天,差异具有统计学意义($P=0.011$)。

3.3.2 儿童患者核酸转阴时间比较 与儿童对照组比较,儿童中药协定方组平均核酸转阴时间为 (4.88 ± 1.92) 天,明显短于对照组的 (5.90 ± 2.37) 天,差异具有统计学意义($P=0.003$)。

4 讨论

本病属于中医疫病范畴,感受“疫疠”之气而发病,可称之为“瘟疫”,属于温病范畴中的“湿毒疫”^[5]。新冠病毒通过口鼻进入体内,具有发病急骤、传变迅速、病情险恶、变化多端等特点,如《素问·刺法论篇》所说“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”。现代学者从不同角度对新冠病毒肺炎的病机进行阐述,指出湿邪为核心,“湿、毒”为主要病机^[6-9]。

本研究对入院的使用上海市中药协定方的新冠病毒感染者进行统计分析,对照未服用中药协定方的患者,观察两组患者的核酸转阴时间。收集的成人患者中,中药协定方组的症状积分高于对照组,差异具有统计学意义,说明有症状的患者更愿意接受中药协定方治疗。

收集的儿童患者两组年龄比较差异有统计学意义,尽管医生会给予患儿相应的中药协定方治疗,但是可以看出,年龄较大的患儿和家长更易于接受中药协定方,年龄较小的患儿在服药时存在一定的困难。

因本研究为回顾性分析,中药协定方组和对照组之间的基线资料部分指标差异具有统计学意义。为了进一步验证相关基线资料是否对核酸转阴时间存在影响,本研究对相关基线资料对核酸转阴时间的影响进行了多元素 COX 回归分析,结果表明,儿童年龄、性别、症状、是否发热、是否使用中成药对核酸转阴时间无明显影响。有研究表明,发热^[10-11]和高龄(>45 岁)^[12]对核酸转阴时间有影响。但本研究未发现发热和年龄对核酸转阴时间有明显影响。分析原因可能为:1) 本研究所涉及的发热患者均为儿童,目前尚未有儿童发热时间对核酸转阴时间影响的分析;2) 本研究涉及的患者青壮年和儿童居多,高龄患者较少,因此对年龄和核酸转阴时间之间的相关性分析结果也有一定的影响。有研究表明,重症患者的核酸转阴时间会相对较长^[13],本研究所涉及的患者均为轻症和无症状感染者,临床表现以上呼吸道感染的症状居多,未发现症状和核酸转阴时间有相关性。

本研究成人患者以咳嗽、咽痛、鼻塞、流涕为主,儿童患者以咳嗽、发热、流涕、胃纳差为主要表现。上海气候湿热,加之疫毒侵袭,疫毒易于热化,湿热夹杂,郁于肌表,故见发热;湿热蕴肺,肺失宣降,故见咳嗽、鼻塞、流涕;湿热灼伤肺络,损伤肺津,故见咽痛;湿热阻碍脾胃运化,故见胃纳差。我国地域差别较大,各地局部区域的气候、人体体质等均有所不同,故在对该病开展中医药治疗时,需对各地发病的中医证候特点进行辨识。上海市针对 2022 年 2 月份的新冠病毒疫情第一时间制定了《上海市新型冠状病毒中医药诊疗专家共识(2022 春季版)》^[1]和《上海市儿童新冠病毒变异株感染中医药防治专家共识(2022 春季版)》^[2]。方案中针对成人无症状感染者采用扶正抗疫方、荆银固表方疏风清热,扶正固表;轻型及普通型感染者采用荆银清化方疏风清热,解毒利咽。针对儿童无症状感染者采用扶正和解方疏风和解,扶正祛邪;轻型患儿采用宣肺解毒汤宣肺化痰,清热解毒。本研究运用 COX 回归分析排除相关影响因素后,分别比较成人患者及儿童患者的核酸转阴时间,结果表明,服用中药协定方的成人和患儿平均核酸转阴时间明显低于对照组,说明中药协定方对于加速核酸转阴具有一定的作用,以扶正清热、疏风解表、宣肺解毒为治则的方案可以加速核酸转阴,促进新冠病毒感染的康复。

本研究提示,上海市中药协定方对缩短新冠病毒感染的成人和儿童的核酸转阴时间有一定的作用。积极寻找核酸转阴的影响因素及其内在机制,探索中医药在促进核酸转阴方面的积极作用,是未来研究的重要内容之一。

本研究尚有不足之处,首先本研究为单中心回顾性分析,病例资料有限,未进行相应的平行对照研究,对客观评价中医药治疗新冠病毒感染的疗效带来局限性。其次,病例相关信息的收集较少,比如基础疾病、疫苗接种情况等因素未纳入分析,加之样本量偏少,可能导致研究结果存在一定偏倚,有待于扩大样本量及对病历信息进行进一步的数据挖掘。

参考文献

- [1]上海市中医药学会.上海市新型冠状病毒感染中医药诊疗专家共识(2022 春季版)[EB/OL].(2022-03-16)[2022-03-29].<http://www.shszyyhxh.org/details/details-340.html>.
- [2]上海市卫生健康委员会.上海市儿童新冠病毒变异株

- 感染中医药防治专家共识(2022 春季版)[EB/OL]. (2022-05-07)[2022-05-07]. <http://wsjkw.sh.gov.cn/zyygz2/20220617/bc7ff936507c42cd8c8e4cd3dcbf3e38.html>.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. (2022-03-14)[2022-05-13]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm.
- [4] 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: 2.
- [5] 李东方, 陈音, 李艳, 等. 达原饮加减治疗新型冠状病毒肺炎验案 2 则[J]. 江苏中医药, 2020, 52(6): 59-61.
- [6] 仝小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 465-470, 553.
- [7] 上海市中西医结合学会呼吸病专业委员会. 新型冠状病毒肺炎若干热点问题的中西医结合建议[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(4): 1-4.
- [8] 苗青, 丛晓东, 王冰, 等. 新型冠状病毒肺炎的中医认识与思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 286-288.
- [9] 范伏元, 樊新荣, 王莘智, 等. 从“湿毒夹燥”谈湖南新型冠状病毒感染的肺炎的中医特点及防治[J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 553-556.
- [10] LIU W, TAO ZW, WANG L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(9): 1032-1038.
- [11] 史丽霞, 韩晶, 张永进, 等. 新型冠状病毒肺炎患者核酸转阴时间的影响因素分析[J]. 上海医学, 2021, 44(8): 576-579.
- [12] HU X, XING Y, JIA J, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19 [J]. Sci Total Environ, 2020, 728: 138812. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138812.
- [13] 刘波, 单南冰, 雷习群, 等. 新型冠状病毒肺炎患者核酸转阴时间的影响因素及与淋巴细胞亚群的关系[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(5): 333-336.

The Influence of Shanghai Traditional Chinese Medicine Precompounded Prescriptions on the Nucleic Acid Negative Conversion Time in Adults and Children with COVID-19: A Retrospective Analysis

ZHANG Xin¹, LI Yufeng¹, JIANG Keyu¹, DENG Wenguang², DU Dongmei², LI Xianfeng¹, JIANG Hongli¹, JIN Biao¹, WU Min¹, JIN Lilun¹, SUN Kun¹, ZHAO Liepin¹

1. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092; 2. Changxing People's Hospital Chongming District, Shanghai

ABSTRACT Objective To evaluate the effect of the traditional Chinese medicine (TCM) precompounded prescriptions in Shanghai in 2022 Spring on the negative nucleic acid conversion time of COVID-19 patients. **Methods** A retrospective analysis was performed on 145 adult asymptomatic and mild cases and 160 child mild cases who were admitted to Changxing Admission Point of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from April 1st to May 31st 2022. Data including basic information, symptoms and medication were collected. Multivariate COX regression was used to analyze the influence of related factors on the negative nucleic acid conversion rate. The difference of negative nucleic acid conversion rate between patients who took TCM formulas (adult and child treatment group) and those who did not take TCM formulas (adult and child control group) was compared and analyzed. After excluding relevant influencing factors by COX regression analysis, the nucleic acid conversion time of adult and child cases were compared. **Results** COX regression analysis showed that age, gender, symptom score, fever or not (only child cases), and use of Chinese patent medicine or not had no statistical significant difference on the negative nucleic acid conversion rate in both adults and children ($P > 0.05$). The average nucleic acid conversion time in adults group with TCM formulas was 6.80 ± 2.57 days, which was significantly shorter than 8.52 ± 5.27 days of the control group ($P < 0.05$). The mean nucleic acid conversion time in the children with TCM formulas was 4.88 ± 1.92 days, significantly shorter than 5.90 ± 2.37 days in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** TCM precompounded prescriptions in Shanghai in 2022 Spring could shorten the nucleic acid negative conversion time in asymptomatic cases, and mild adults and child cases, can promote the rehabilitation of COVID-19 infection.

Keywords COVID-19; asymptomatic infection; adults; children; Shanghai; traditional Chinese medicine precompounded prescription; nucleic acid negative conversion time; nucleic acid negative conversion rate

(收稿日期: 2022-06-17; 修回日期: 2022-11-20)

[编辑: 叶晨]