小儿双金清热口服液联合奥司他韦治疗甲型流行性感冒的临床研究

周金芳，宜雄雄*
延安市人民医院 儿科，陕西 延安 716000

摘 要：目的 探讨小儿双金清热口服液联合磷酸奥司他韦胶囊治疗甲型流行性感冒（流感）的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月—2017 年 2 月在延安市人民医院儿科和门诊进行治疗的甲型流感患者 113 例作为研究对象，在随机分组的原则下将患者随机分为对照组（56 例）和治疗组（57 例）。对照组患者口服磷酸奥司他韦胶囊，75 mg/次，2 次/d；治疗组患者在对照组治疗的基础上口服小儿双金清热口服液，10 mL/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 5 d。观察两组患者的临床疗效，同时比较治疗前后两组患者体温恢复时间、症状消失时间、病毒核酸阳性持续时间、细胞免疫指标和体液免疫指标水平。**结果** 治疗后，对照组、治疗组总有效率分别为 83.93%、96.49%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，治疗组体温恢复时间、症状消失时间和病毒核酸阳性持续时间均显著短于对照组，两组比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，两组血清 $CD8^+$水平显著降低，$CD4^+$、IgA、IgM 水平均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；且治疗组细胞免疫和体液免疫指标明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 小儿双金清热口服液联合奥司他韦胶囊治疗甲型流感具有较好的临床疗效，改善临床症状，提高免疫力，具有一定的临床推广应用价值。

关键词： 小儿双金清热口服液；磷酸奥司他韦胶囊；甲型流感；临床症状；免疫指标
中图分类号： R974 **文献标志码：** A **文章编号：** 1674 - 5515(2018)07 - 1660 - 04
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.023

Clinical study on Xiao’er Shuangjin Qingre Oral Liquid combined with oseltamivir in treatment of influenza

ZHOU Jin-fang, YI Xiong-xiong
Department of Pediatrics, Yan’an People’s Hospital, Yan’an 71600, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Xiao’er Shuangjin Qingre Oral Liquid combined with Oseltamivir Phosphate Capsules in treatment of influenza. **Methods** Patients (113 cases) with influenza in Yan’an People’s Hospital from February 2016 to February 2017 were randomly divided into control (56 cases) and treatment (57 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Oseltamivir Phosphate Capsules, 75 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiao'er Shuangjin Qingre Oral Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 5 days. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the recovery time of body temperature, symptoms disappeared time, viral nucleic acid positive duration, and levels of cellular immune indexes and humoral immune indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 83.93% and 96.49%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of body temperature, symptoms disappeared time and duration of virus nucleic acid positive in the treatment group were significantly shorter than those in the control groups, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the $CD8^+$ levels in two groups were significantly decreased, but $CD4^+$, IgA, and IgM levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And levels of cellular immune indexes and humoral immune indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiao'er Shuangjin Qingre Oral Liquid combined with Oseltamivir Phosphate Capsules has obvious curative effect in treatment of influenza, can improve the clinical symptoms and the immunity, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiao'er Shuangjin Qingre Oral Liquid; Oseltamivir Phosphate Capsules; influenza; clinical symptoms; immune indicator

收稿日期： 2017-12-21
作者简介： 周金芳（1978—），女，陕西延安人，副主任医师，本科，研究方向为小儿呼吸。E-mail: 1173346269 @qq.com
***通信作者** 宜雄雄（1984—），男，陕西子长人，主治医师，本科，研究方向为小儿呼吸。E-mail: 275849855@qq.com

流行性感冒（流感）是由流感病毒感染呼吸道而引起的一种季节性传染性疾病，其中以 H1N1 和 H3N2 型病毒最为多见[1]。H1N1 甲型流感是自 2009 年从北美爆发而引起的全球流行性感冒，该型流感发病急、发病重、死亡率较高，严重危害着患者的生命健康[2]。研究发现，奥司他韦对 H1N1 型流感病毒敏感，是理论上甲型 H1N1 流感治疗的首选药物[3]。小儿双金清热口服液是中药复方制剂，主要组分包括金银花、蒲公英、大青叶、板蓝根、赤芍、柴胡、秦艽、荆芥、淡竹叶、莱菔子等，具有疏风化湿、解毒清热的功效，对于流感症状的缓解具有显著疗效[4]。因此本研究选取 2016 年 2 月—2017 年 2 月在延安市人民医院儿科和门诊进行治疗的 113 例甲型流感患者，采用小儿双金清热口服液联合奥司他韦胶囊治疗甲型流行性感冒，取得了较好的疗效。

1　资料与方法

1.1　一般临床资料

选取 2016 年 2 月—2017 年 2 月在延安市人民医院儿科和门诊进行治疗的甲型流感患者 113 例作为研究对象，所有入组患者均符合《甲型 H1N1 流感诊疗方案（2009 年第三版）》中甲型流感的诊断标准[5]。其中男性患者 66 例，女性患者 47 例，年龄在 3～12 岁，平均年龄（7.59±3.42）岁。所有入组患者或家属均签订医院伦理委员会的知情同意书，自愿配合研究人员进行治疗。

1.2　分组和治疗方法

在随机分组的原则下将患者随机分为对照组（56 例）和治疗组（57 例），其中对照组男性患者 32 例，女性患者 24 例，年龄在 3～12 岁，平均年龄（7.49±3.39）岁；治疗组男性患者 34 例，女性患者 23 例，年龄在 3～12 岁，平均年龄（7.68±3.55）岁。两组患者在性别、年龄等一般资料方面比较均无统计学差异，具有可比性。

两组患者均给予相应的针对性治疗，包括维持呼吸通畅、抗菌治疗等。对照组患者口服磷酸奥司他韦胶囊（宜昌长江药业有限公司生产，规格 75 mg/粒，产品批号 20151103），75 mg/次，2 次/d；治疗组患者在对照组治疗的基础上口服小儿双金清热口服液（山东润华药业有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 150906），10 mL/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 5 d，然后对其各项临床指标进行统计分析。

1.3　临床疗效标准[6]

治愈：治疗 3 d 内患者体温恢复正常，咳嗽、流涕、咽喉红肿疼痛等临床症状均完全消失；显效：治疗 3 d 内患者体温恢复正常，咳嗽、流涕、咽喉红肿疼痛等临床症状均明显改善；有效：治疗 3 d 内患者体温较治疗前明显降低，咳嗽、流涕、咽喉红肿疼痛等临床症状均有所改善；无效：治疗 3 d 内患者体温、咳嗽、流涕、咽喉红肿疼痛等临床症状均无改善甚至加重。

临床有效率＝（治愈＋显效＋有效）/总例数

1.4　观察指标

1.4.1　体温恢复时间、症状消失时间　医护人员每天对患者的体温和咳嗽、流涕以及咽喉红肿疼痛进行观察，统计这些症状从治疗至消失的时间。

1.4.2　病毒核酸阳性持续时间　采用甲型流感病毒 H1N1 亚型（IAV-H1N1）核酸扩增检测试剂盒（北京索奥生物医药科技有限公司）对患者鼻咽拭子标本进行检测。具体方法为 PCR-荧光探针法，每天进行监测，直至病毒核酸转阴为止。记录病毒核酸阳性持续时间。

1.4.3　免疫功能指标　采用 $CD8^+$试剂盒、$CD4^+$试剂盒（上海酶联生物科技有限公司）和 IgA 试剂盒、IgM 试剂盒（上海康朗生物科技有限公司）对患者治疗前后免疫指标进行检测，具体采用酶联免疫吸附试验法进行。

1.5　不良反应观察

对两组患者治疗期间的不良反应情况进行分析，并统计不良反应的发生率。

1.6　数据统计学处理

本研究中的所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件处理，计数资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验，率的比较采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　两组患者临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 32 例，显效 11 例，好转 4 例，无效 9 例，总有效率为 83.93%；治疗组治愈 36 例，显效 13 例，好转 6 例，无效 2 例，总有效率为 96.49%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.2　两组患者体温恢复时间、症状消失时间和病毒核酸阳性持续时间的比较

治疗后，治疗组体温恢复时间、症状消失时间和病毒核酸阳性持续时间均显著短于对照组，两组

比较差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 两组患者细胞免疫和体液免疫指标的比较

治疗后，两组血清 $CD8^+$水平显著降低，$CD4^+$、IgA、IgM 水平均显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；且治疗组细胞免疫和体液免疫指标明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生率的比较

两组患者治疗期间的不良反应主要包括腹泻，恶心、呕吐，头痛、头晕，皮疹以及心动过速等，其中治疗组的不良反应发生率为 5.26%，而对照组患者不良反应发生率为 19.64%，治疗组的不良反应发生率要显著低于对照组患者，两组之间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	*n*/例	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	32	11	4	9	83.93
治疗	57	36	13	6	2	96.49*

与对照组比较：*$P<0.05$

*$P < 0.05$ *vs* control group

表 2 两组患者体温恢复时间、症状消失时间和病毒核酸阳性持续时间比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 2 Comparison on time of temperature recovery, time of disappearance of symptoms, and positive duration of virus nucleic acid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	体温恢复时间/h	症状消失时间/h	病毒核酸阳性持续时间/d
对照	56	14.37±6.61	38.94±17.94	6.21±1.68
治疗	57	11.65±6.13*	31.28±15.73*	4.69±1.36*

与对照组比较：*$P<0.05$

*$P < 0.05$ *vs* control group

表 3 两组患者细胞免疫指标和体液免疫指标比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Comparison on cellular immune index and humoral immune index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	观察时间	$CD8^+$/%	$CD4^+$/%	IgA/(g L^{-1})	IgM/(g L^{-1})
对照	56	治疗前	43.14±1.70	32.69±1.41	1.96±0.34	1.35±0.45
		治疗后	36.77±1.25*	41.33±1.50*	2.54±0.47*	1.61±0.54*
治疗	57	治疗前	43.16±1.68	32.75±1.38	1.94±0.35	1.33±0.46
		治疗后	30.11±1.14*▲	49.16±1.78*▲	2.92±0.51*▲	1.94±0.58*▲

与同组治疗前比较：*$P<0.05$；与对照组治疗后比较：▲$P<0.05$

*$P < 0.05$ *vs* same group before treatment; ▲$P < 0.05$ *vs* control group after treatment

表 4 两组患者不良反应发生率的比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	*n*/例	腹泻/例	恶心、呕吐/例	头痛、头晕/例	皮疹/例	心动过速/例	发生率/%
对照	56	4	3	2	1	1	19.64
治疗	57	1	1	1	0	0	5.26*

与对照组比较：*$P<0.05$

*$P < 0.05$ *vs* control group

3 讨论

甲型流感是一种新型的呼吸道传染疾病，主要是由 H1N1 型流感病毒感染所致，由于该病毒传染性强、且致病后可导致多种严重并发症，因此对人类的健康损害不容忽视[7]。目前西医临床上对于甲型流感的治疗主要有 2 种类型的药物，一类为 M2

离子通道阻滞剂，即金刚烷胺类药物，但该类药物适用范围窄，同时不良反应多，逐渐在临床上被第二类神经氨酸酶抑制剂所取代[8]。奥司他韦是一种新型的神经氨酸酶抑制剂，其主要作用机制是抑制流感病毒表面参与病毒复制和扩散的关键酶，阻止子代病毒在机体内的复制和扩散，从而有效缓解流感症状[9]。小儿双金清热口服液广泛应用于流感引起的低热、咳嗽、咽红等症状，并显示出了一定的治疗效果[10]。

本研究中，对照组患者总有效率为 83.93%，而治疗组患者的总有效率却高达 96.49%，两组临床有效率之间比较差异具有显著性（$P<0.05$），这也就说明小儿双金清热口服液与奥司他韦联合用于治疗甲型流感可显著提升奥司他韦单独治疗的临床效果，显示出了两种药物的协同增效作用。另外，对照组患者体温恢复时间、症状消失时间以及病毒核酸阳性持续时间均要长于治疗组患者，这也就从侧面反映出了两种药物联合应用的增效作用，可显著改善患者的临床体征，并降低病毒的传染性。

流感病毒感染的机制较为复杂，而且诱发感染该病的因素较多。近年来研究认为，儿童和老人的免疫功能低下可能是流感易感因素之一，因此认为免疫功能低下在流感的发生、发展中起到了关键作用[11]。正常人体内存在有 T 淋巴细胞 Th1、Th2 的动态平衡来维持机体的正常免疫功能[12]，目前临床上对于免疫功能的评价存在细胞免疫指标（$CD8^+$、$CD4^+$）和体液免疫指标（IgA、IgM），因此本研究采用了双重指标对患者的免疫功能进行了分析，结果发现两组患者治疗后的细胞免疫指标和体液免疫指标均较治疗前有显著改善，同时治疗组患者各指标改善情况较对照组患者更明显，两组比较差异具有显著意义，这也就说明小儿双金清热口服液与奥司他韦联用可显著改善患者的免疫功能，促进患者恢复体内的 Th1 和 Th2 的动态平衡，从分子水平改善患者的疾病状态。另外本研究对两组患者的不良反应情况进行了统计，结果发现治疗组患者治疗期间的不良反应发生为 5.26%，而对照组患者在治疗期间的不良反应发生率为 19.64%，两组之间比较差异具有统计学意义，表明小儿双金清热口服液能够减轻奥司他韦单独治疗甲型流感的不良作用，安全性较好。

综上所述，小儿双金清热口服液联合奥司他韦胶囊治疗甲型流感疗效显著，安全性较高，具有一定的临床价值。

参考文献

[1] 李 真, 江 倔, 孙成栋, 等. 社区甲型流感临床特征分析与比较 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(5): 867-869.

[2] 陶 然, 尚世强. 人感染甲型 H1N1 流感病毒的研究进展 [J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(3): 250-252.

[3] Westall G P, Paraskeva M. H1N1 influenza: critical care aspects [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(4): 400-408.

[4] 崔清华, 何 军, 吕旭潇, 等. 小儿双金清热口服液体外抗病毒作用研究 [J]. 药学研究, 2015, 34(11): 631-633.

[5] 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版) [J]. 中华危重症医学杂志:电子版, 2009, 2(1): 19-24.

[6] 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: 58-60.

[7] 徐小元, 郑颖颖. 甲型 H1N1 流感:一种新发传染病 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(21): 1441-1443.

[8] 夏文英, 黄吉城, 伊怀文. 甲型 H1N1 流感病原学及其治疗药物和疫苗研究进展 [J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2009, 32(4): 236-238.

[9] 陈宝龙, 邓 旭, 曾光尧, 等. 神经氨酸酶抑制剂抗流感病毒的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(1): 7-14.

[10] 刘 婧. 小儿双金清热口服液佐治甲型流感的临床研究 [J]. 包头医学院学报, 2017, 33(3): 62-63.

[11] 吕松琴, 杨海仙, 柳爱华, 等. 甲型 H1N1 流感患者 Th1 和 Th2 型细胞因子的检测及其意义 [J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(4): 260-261.

[12] 涂 波, 姜天俊, 闫慧颖, 等. 甲型 H1N1 流感患者免疫学指标分析 [J]. 传染病信息, 2010, 23(4): 224-226.