

连花清瘟颗粒联合帕拉米韦治疗流行性感冒的临床研究

王骞, 吴金华

沧州市中心医院 感染性疾病科, 河北 沧州 061001

摘要: **目的** 探讨连花清瘟颗粒联合帕拉米韦氯化钠注射液治疗流行性感冒的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 8 月—2021 年 5 月沧州市中心医院收治的 134 例流感患者, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 67 例。对照组静脉滴注帕拉米韦氯化钠注射液, 300 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服连花清瘟颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组疗程均为 3 d。观察两组的临床疗效, 比较两组症状消失时间、体温起效时间、即刻退热率及治疗前后白细胞计数 (WBC) 异常率和血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平及外周血 CD4⁺/CD8⁺。统计两组不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.51%, 显著高于对照组的 88.06% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组发热、咽喉肿痛、咳嗽、周身酸痛消失时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组体温起效时间显著短于对照组, 即刻退热率 (58.21%) 较对照组 (40.30%) 显著增高 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组 WBC 异常率均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 CRP、IL-6、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组血清 CRP、IL-6、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组和对照组患者不良反应发生率分别是 4.48%、2.99%, 差异无统计学意义。**结论** 连花清瘟颗粒联合帕拉米韦氯化钠注射液治疗流行性感冒整体疗效较为满意, 能有效控制病毒感染, 迅速缓解发热等临床症状, 减轻体内炎症反应, 调节机体免疫功能, 值得临床推广应用。

关键词: 连花清瘟颗粒; 帕拉米韦氯化钠注射液; 流行性感冒; 退热率; 症状消失时间; 白细胞介素-6; 白细胞计数异常率; C 反应蛋白

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)06-1397-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.016

Clinical study of Lianhua Qingwen Granules combined with peramivir in treatment of influenza

WANG Qian, WU Jin-hua

Department of Infectious Diseases, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Lianhua Qingwen Granules combined with Peramivir and Sodium Chloride Injection in treatment of influenza. **Methods** A total of 134 influenza patients admitted to Cangzhou Central Hospital from August 2019 to May 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 67 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Peramivir and Sodium Chloride Injection, 300 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Lianhua Qingwen Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. The treatment course of both groups was 3 d. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the symptom disappearance time, temperature onset time, immediate fever reduction rate, abnormal rate of white blood cell count (WBC), serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) levels and peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ were compared between the two groups. The adverse reactions of the two groups were analyzed. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.51%, which was significantly higher than that of the control group (88.06%, $P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of fever, sore throat, cough and body soreness in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the onset time of body temperature in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, and the rate of immediate fever reduction (58.21%) was significantly higher than that in the control group (40.30%) ($P < 0.05$). After treatment, the abnormal rate of WBC in both groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the treatment group was lower than the control

收稿日期: 2023-02-21

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2021287)

作者简介: 王骞, 主治医师, 研究方向是感染性疾病的诊疗。E-mail: Wq1005364043@163.com

group ($P < 0.05$). After treatment, serum CRP, IL-6, and peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ levels in both groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, serum CRP, IL-6 and peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group and the control group was 4.48% and 2.99%, respectively, with no statistical significance. **Conclusion** Lianhua Qingwen Granules combined with Peramivir and Sodium Chloride Injection has satisfactory overall curative effect in treatment of influenza, and can effectively control viral infection, rapidly relieve fever and other clinical symptoms, and can reduce inflammation in the body, regulate the body's immune function, which is worthy of clinical application.

Key words: Lianhua Qingwen Granules; Peramivir and Sodium Chloride Injection; influenza; ectothermic rate; time of symptom resolution; IL-6; abnormal white blood cell count rate; CRP

由流感病毒引起的流行性感冒具有季节性传播、流行面广、发病率高及高度传染性等特点。数据显示,我国每年流行性感冒样疾病病例约 340 万,流感相关呼吸系统疾病死亡人数约 8.81 万,占呼吸系统死亡总人数的 8.2%^[1-2]。流行性感冒作为常见急性呼吸道疾病,以急骤起病并伴随高热、全身不适和呼吸道症状为典型临床特征,部分患者可出现胃肠道症状(如呕吐、腹泻等)及眼结膜充血等。该病虽有一定自限性,但咳嗽和疲倦感易迁延多日,影响患者日常工作与生活;且部分病例可发生肺炎、心肌炎等严重并发症,对人类健康构成威胁。早诊早治、降低重症发生率与死亡率及中西医并重是流感治疗的基本原则,具有抗流感病毒活性的药物是治疗本病的重要手段^[3]。帕拉米韦可抑制神经氨酸酶(NA)活性、阻断病毒释放等作用,是治疗流感的常用 NA 抑制剂(NAIs)之一^[4]。莲花清瘟颗粒为清脏腑热类中成药,有清瘟解毒、宣肺泄热之功效,适用于热毒袭肺所致的流行性感冒^[5]。故而本研究将莲花清瘟颗粒与帕拉米韦氯化钠注射液联用治疗流行性感冒,以探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月—2021 年 5 月沧州市中心医院收治的 134 例流行性感冒患者,其中男 63 例,女 71 例;年龄 23~61 岁,平均年龄(42.45±9.92)岁;起病时间 6~48 h,平均时间(23.17±6.33)h。

纳入标准:(1)符合流行性感冒诊断标准^[6];(2)精神正常,意识清晰,能配合治疗及相关检查;(3)年龄 18~65 岁;(4)入组前无解热、抗病毒等针对本次流感的相关用药史;(5)自愿签订知情同意书;(6)无 NAIs 使用禁忌证;(7)起病时间≤48 h,就诊时腋温>37.5℃。

排除标准:(1)确诊为新型冠状病毒感染肺炎、普通感冒、急性气管-支气管炎、鼻炎、细菌性肺

炎等其他呼吸道感染;(2)合并肝、肾、血液系统、神经系统等原发性疾病;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)肿瘤、药物热、风湿免疫系统疾病等引起的发热和呼吸系统症状;(5)对莲花清瘟颗粒中任何成分过敏;(6)重症或危重症流感病例。

1.2 药物

莲花清瘟颗粒由北京以岭药业有限公司生产,规格 6 g/袋,产品批号 1907024、2006018;帕拉米韦氯化钠注射液由广州南新制药有限公司生产,规格 100 mL:帕拉米韦 0.3 g 与氯化钠 0.9 g,产品批号 201906085、202008102。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 67 例。其中对照组男 33 例,女 34 例;年龄 23~60 岁,平均年龄(41.97±10.26)岁;起病时间 7~48 h,平均时间(23.50±6.47)h。治疗组男 30 例,女 37 例;年龄 25~61 岁,平均年龄(43.18±9.51)岁;起病时间 6~45 h,平均时间(22.74±5.86)h。两组一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用相同的保持通风、饮食清淡和富有营养、充分休息、忌烟忌酒、多饮水等基础措施,以及物理降温或合理应用解热药(腋温>38.5℃时)等对症治疗。对照组静脉滴注帕拉米韦氯化钠注射液,300 mL/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服莲花清瘟颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组疗程均为 3 d。

1.4 疗效判定标准^[7]

痊愈:患者临床情况稳定,体温正常≥3 d,流行性感冒样症状基本消失;好转:临床情况稳定,体温正常<3 d,流行性感冒样症状自觉改善;未愈:临床情况稳定,流行性感冒样症状无明显好转,仍有发热,未进展为重症或危重症。

总有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 记录两组发热、咽喉肿痛、咳嗽、周身酸痛的消失时间。

1.5.2 监测受试者用药后体温变化 记录体温起效时间, 即刻退热即服药 4 h 内体温降低 0.5 °C, 并计算即刻退热率; 体温起效时间即服药至体温降低 0.5 °C 所需时间。

即刻退热率=即刻退热例数/总例数

1.5.3 白细胞计数 (WBC) 异常率 治疗前后使用 BF-6800 型血细胞分析仪 (长春迪瑞医疗) 对患者行血常规检查, 根据结果统计并比较两组 WBC 异常率。

1.5.4 外周血 CD4⁺/CD8⁺、血清 CRP、IL-6 水平 治疗前后采每位患者外周静脉血各 2 份 (3 mL/份), 其中 1 份常规抗凝后运用 FACSVerse 型流式细胞仪 (美国 BD 公司) 检测外周血 T 淋巴细胞亚群水平, 主要观察 CD4⁺/CD8⁺ 变化。余下 1 份血液样本以 3 000 r/min 离心 15 min, 将上清液分装, -20 °C 冻存备检; 选用南京基蛋生物产的 CM800 型生化分析仪及其配套试剂盒 (免疫比浊法) 测定血清 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 使用北京普天新桥公司 PT-3502C 型酶标仪, 以酶联免疫法 (均购自上海科顺生物) 检测血清白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录患者药物相关不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据, 计量资

料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示, 分别行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.51%, 显著高于对照组的 88.06% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状消失时间比较

治疗后, 治疗组患者发热、咽喉肿痛、咳嗽、周身酸痛消失时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组体温起效时间、即刻退热率、WBC 异常率比较

治疗后, 治疗组体温起效时间显著短于对照组, 即刻退热率 (58.21%) 较对照组 (40.30%) 显著增高 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组 WBC 异常率均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 CRP、IL-6、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较

治疗后, 两组血清 CRP、IL-6、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组血清 CRP、IL-6、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组患者发生恶心 2 例, 腹痛 1 例, 不良反应发生率是 4.48%, 对照组患者发生腹痛、注射部位疼痛各 1 例, 不良反应发生率是 2.99%, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	67	32	27	8	88.06
治疗	67	43	23	1	98.51*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状消失时间/h			
		发热	咽喉肿痛	咳嗽	周身酸痛
对照	67	57.69 ± 10.75	61.85 ± 12.44	65.74 ± 11.30	70.38 ± 14.51
治疗	67	50.87 ± 9.83*	56.46 ± 11.05*	59.52 ± 10.28*	62.49 ± 12.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组体温起效时间、即刻退热率、WBC 异常率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on onset time of body temperature, immediate antipyretic rate and WBC abnormality rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	体温起效时间/h	即刻退热率/%	WBC 异常率/%	
				治疗前	治疗后
对照	67	5.68 ± 1.51	40.30	23.88	11.94*
治疗	67	4.79 ± 1.33 [▲]	58.21 [▲]	19.40	2.99* [▲]

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 两组外周血 CD4⁺/CD8⁺、血清 CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on peripheral blood CD4⁺/CD8⁺, serum CRP and IL-6 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	10.21 ± 1.03	4.76 ± 0.52*	57.96 ± 12.18	42.43 ± 10.07*	1.90 ± 0.47	1.55 ± 0.40*
治疗	67	9.89 ± 0.95	3.01 ± 0.39* [▲]	60.07 ± 15.64	31.55 ± 8.20* [▲]	1.92 ± 0.51	1.39 ± 0.36* [▲]

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

3 讨论

当前流行性感冒及其大流行仍严重威胁人类健康, 据估计, 全球每年有 300~500 万重症流行性感冒病例, 相关呼吸道疾病死亡病例 29~65 万例^[8]。流感病毒不仅能引起气道黏膜炎症、充血、坏死, 导致呼吸道疾病, 对于老人、孕产妇、有慢性基础疾病及儿童等高危人群还易发展为重症病例, 造成心脏、神经系统损伤, 甚至可因多器官功能不全、感染性休克等并发症而危及生命。目前感染人的流感病毒主要为甲、乙型, 病毒表面有血凝素和 NA 两个重要糖蛋白, 二者在感染过程中各司其职, 对流行性感冒的发病起关键作用^[9]。其中前者负责与宿主细胞表面唾液酸受体结合而启动感染, 后者切割病毒颗粒与细胞间的乙酰神经氨酸, 促使病毒释放并感染其他细胞。因此, 针对以上两条途径进行干预是流感抗病毒治疗的重要思路。帕拉米韦属于新型 NAIs, 主要通过竞争性与流感病毒 NA 的活性位点结合而抑制其切割作用, 从而达到阻断流感病毒复制的治疗目的; 本品对目前流行的甲、乙型流感病毒均有较高的敏感性, 为无法接受口服或吸入 NAIs 及对其他 NAIs 产生耐药或疗效不佳的患者提供了新的治疗选择^[10]。但 NAIs 存在明显的消化系统和中枢系统不良反应, 且有靶点单一、价格较高等不足之处。

抗病毒类中药或中成药具有耐药性低、多靶点、

退热效果佳等特点, 在缓解流感症状、缩短病程和减少重症等方面优势明显^[11]。流行性感冒属于中医“疫病”“温病”等范畴, 中医学认为, 外感热毒之邪, 侵入肺脏, 郁而化热, 肺气失宣是本病的常见病因。治法宜“泄热解毒, 清瘟宣肺”。莲花清瘟颗粒是清热宣肺的代表方剂, 汇聚“麻杏石甘汤”(出自东汉·张仲景《伤寒杂病论》)、治疗疫病擅用的大黄(出自明·吴又可《温疫论》)和“银翘散”(出自清·吴鞠通《温病条辨》)3 朝治疗外感热病的名方化裁而来, 是我国治疗病毒类呼吸系统传染病的经典中成药。本药主要由连翘、红景天、金银花、大黄、麻黄、广藿香等 13 味中药材经现代制药工艺精制而成, 具有辛散表邪、清热解毒、扶正祛邪、肃肺止咳等功效, 高度契合流行性感冒热毒袭肺证之中医病机要点。现代药理研究表明, 莲花清瘟颗粒治疗流行性感冒可发挥解热、抗菌、抑制炎症因子表达、调控细胞凋亡、抑制流感病毒复制、对病毒耐药性、免疫调节等多靶点、多环节的整体优势, 具有持续、稳定的药理活性^[12]。一项 Meta 分析显示, 莲花清瘟颗粒/胶囊用于流行性感冒能有效缩短发热时间, 尽快缓解咽痛、全身酸痛与咳嗽症状, 具有较佳的有效性和安全性^[13]。本研究中, 治疗组总有效率(98.51%)较之对照组(88.06%)显著提高; 且在缩短症状消失时间, 改善退热效果(体温起效时间、即刻退热率)及降低 WBC 异常率方面

均较对照组更优；同时两组不良反应均少而轻微，说明莲花清瘟颗粒联合帕拉米韦氯化钠注射液治疗流行性感胃是安全有效的。

炎症反应可通过诱导产生抗病毒的炎症微环境抑制病毒复制和扩散，是机体抗流感病毒感染的重要过程，然而病毒及应激因素的炎症性刺激可诱导多种促炎细胞因子、趋化因子和急性时相蛋白等的表达，加剧炎症反应和级联瀑布效应，成为流行性感胃继发感染的主要原因。CRP 作为急性时相蛋白，在流感病毒感染、炎症及呼吸道黏膜组织损伤等应激状态下其血中含量迅速增高，可通过激活补体系统、增强吞噬细胞作用来杀灭病原体，并清除凋亡、坏死的组织细胞，其在血中水平高低能反映全身炎症反应程度^[14]。IL-6 是急性感染早期的优势炎症指标，可通过下调炎症细胞浸润、增强巨噬细胞的病毒吞噬作用、调节中性粒细胞趋化因子及 T 细胞募集等生物学功能，在机体流感病毒感染中发挥保护作用，因此 IL-6 不仅是持续性炎症状态的反映，也是全面免疫反应的直接参与者，流感病毒感染急性期其表达水平明显升高，且与感染程度呈正相关^[15]。CD4⁺、CD8⁺ T 细胞是机体实现免疫调节的重要细胞，分别具有诱导、辅助和抑制、毒杀细胞免疫的作用，流感病毒感染致使 T 细胞受刺激而产生强免疫应答，引起细胞免疫失衡，呈现出血中 CD4⁺/CD8⁺增高，从而导致自身免疫炎症损伤^[16]。本研究中，治疗后治疗组血清 CRP、IL-6 水平和外周血 CD4⁺/CD8⁺均显著低于对照组，提示流行性感胃患者采用莲花清瘟颗粒联合帕拉米韦氯化钠注射液治疗在减轻机体炎症反应、调节免疫功能方面更有优势。

综上所述，莲花清瘟颗粒联合帕拉米韦氯化钠注射液治疗流行性感胃整体疗效较为满意，能有效控制病毒感染，迅速缓解发热等临床症状，减轻体内炎症反应，调节机体免疫功能，值得临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Feng L, Feng S, Chen T, *et al.* Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006-2015: A population-based study [J]. *Influenza*

Other Respir Viruses, 2020, 14(2): 162-172.

- [2] Li L, Liu Y, Wu P, *et al.* Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study [J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e473-e481.
- [3] 李娜, 施天昀, 何燕超, 等. 流感的药物治疗新进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(19): 1512-1516.
- [4] 彭琳琳, 徐志. 帕拉米韦的合成及临床应用进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2020, 41(5): 354-360.
- [5] 张露花, 余芙蓉, 桑文涛, 等. 莲花清瘟治疗流行性感胃的研究现状 [J]. 中药与临床, 2019, 10(1): 54-58.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 流行性感胃诊疗方案(2018年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(2): 81-85.
- [7] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017年版)的通知·流行性感胃(甲型 H1N1 流感)诊疗方案. [EB/OL]. (2017-03-22) [2023-02-17]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [8] Iuliano A D, Roguski K M, Chang H H, *et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300.
- [9] 凌云, 狄亚敏, 陆青青, 等. 流行性感胃的病原学特征及其药物治疗进展 [J]. 解放军药理学学报, 2018, 34(2): 159-164.
- [10] 刘秀菊, 董维冲, 郭鹏辉, 等. 帕拉米韦治疗流感的临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(8): 899-903.
- [11] 王倩飞, 王晨曦, 吴丽娟, 等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗流行性感胃可视化分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(7): 779-784.
- [12] 尹玉洁, 常丽萍. 中药莲花清瘟胶囊/颗粒在呼吸系统疾病中的药理研究及临床应用进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(10): 1174-1180.
- [13] 卢芬萍, 呼兴华, 高原, 等. 莲花清瘟治疗流行性感胃临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4986-4995.
- [14] 崔健, 杨国峰, 陈永新. 甲型/乙型流感阳性与阴性患者 C 反应蛋白和白细胞计数的变异及意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(6): 4-6.
- [15] 李娟, 赵苗苗, 马雪瀛, 等. 流行性感胃发病初期利用流式细胞仪检测相关细胞因子的临床应用价值探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(24): 3396-3397.
- [16] 虎维东, 张静, 王小军, 等. 甲型 H1N1 流感 73 例 T 淋巴细胞亚群分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24(10): 1989-1991.

[责任编辑 金玉洁]