

复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒的多中心随机双盲双模拟对照研究

阮桂英¹, 陈卡蒙¹, 章新辉², 张海波³

1. 台州市妇女儿童医院 儿童内科, 浙江 台州 318000

2. 鹰潭市中医院 儿科, 江西 鹰潭 335000

3. 承德市妇幼保健院 儿内科, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 分析复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒的多中心随机双盲双模拟对照研究。**方法** 采用多中心随机、双盲、双模拟对照研究, 纳入 3 个医院门诊或住院部在 2021 年 4 月—2023 年 5 月收治的 240 例流行性感冒患儿, 按区组随机化方法并根据 1:1:1 比例原则将所有患者分为 3 组, 即对照 1 组、对照 2 组、治疗组, 每组各 80 例。对照 1 组用温开水冲服磷酸奥司他韦颗粒, 体质量 ≤ 15 kg, 30 mg/次; 体质量 16~23 kg, 45 mg/次; 体质量 24~40 kg, 60 mg/次; 体质量 > 40 kg, 75 mg/次; 2 次/d; 同时服用复方芩兰口服液安慰剂, 用法用量同对照 2 组。对照 2 组口服复方芩兰口服液, 患儿 ≤ 1 岁, 2.5 mL/次; 1 岁 $<$ 患儿 ≤ 3 岁, 5 mL/次; 3 岁 $<$ 患儿 ≤ 7 岁, 5~10 mL/次; 患儿 > 7 岁, 10~20 mL/次; 3 次/d; 同时服用磷酸奥司他韦颗粒安慰剂, 其用法用量同对照 1 组。治疗组口服复方芩兰口服液和磷酸奥司他韦颗粒, 用法用量与对照 1 组、2 组相同。3 组连续治疗 1 周。观察 3 组的临床疗效、症状缓解时间。比较 3 组治疗前后中医症候评分、炎症因子、免疫球蛋白、免疫因子水平的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 97.50%, 显著高于对照 1 组 85.00%、对照 2 组 87.50% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组退热、头身痛、咽痛、咳嗽流涕缓解时间均显著短于对照 1 组、2 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组发热评分、口渴喜饮评分、咽痛评分、咳嗽评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组中医症候评分均低于对照 1 组、2 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患儿 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6、干扰素 (IFN)- γ 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 CRP、IL-6、IFN- γ 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患儿免疫球蛋白 (Ig) A、IgG、IgM 水平均较治疗前显著增加 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组免疫球蛋白水平显著高于对照 1 组、2 组 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照 2 组免疫球蛋白水平高于对照 1 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患儿诱导蛋白-10 (IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP-1 α) 水平均较同组治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组免疫因子水平显著低于对照 1 组、2 组 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照 2 组免疫因子水平低于对照 1 组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒取得较好的临床效果, 临床症状缓解速度快, 且能明显降低患儿血清炎症因子水平, 改善机体免疫功能, 值得临床应用。

关键词: 复方芩兰口服液; 磷酸奥司他韦颗粒; 流行性感冒; 症状缓解时间; C 反应蛋白; 免疫球蛋白; 诱导蛋白-10; 单核细胞趋化蛋白-1

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)11-2756-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.016

A multicenter randomized double-blind double-simulation study of Compound Qinlan Oral Liquid combined with oseltamivir in treatment of influenza

RUAN Gui-ying¹, CHEN Ka-meng¹, ZHANG Xin-hui², ZHANG Hai-bo³

1. Department of Pediatric Internal Medicine, Taizhou Women's and children's Hospital, Taizhou 318000, China

2. Department of Pediatrics, Yingtan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yingtan 335000, China

3. Department of Pediatrics, Chengde Maternal and Child Health Hospital, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To analyze a multicenter randomized double-blind double-simulated controlled study of Compound Qinlan Oral Liquid combined with oseltamivir in treatment of influenza. **Methods** A multicenter randomized double-blind double-simulated control study was conducted to include 240 children with influenza admitted to outpatient or inpatient departments of 3 hospitals from

收稿日期: 2023-07-18

作者简介: 阮桂英, 主任医师, 主要从事儿童呼吸道相关疾病方向研究。E-mail: ruanguiyang29@163.com

April 2021 to May 2023. All patients were divided into 3 groups according to the block randomization method and the ratio principle of 1:1:1, namely control group 1, control group 2 and treatment group, with 80 cases in each group. Children in control group 1 were *po* administered with Oseltamivir Phosphate Granules with warm boiling water, body weight ≤ 15 kg, 30 mg/time; body weight 16 — 23 kg, 45 mg/time; body weight 24 — 40 kg, 60 mg/time; body weight > 40 kg, 75 mg/time; twice daily. And they were *po* administered with Compound Qinlan Oral Liquid placebo, and the administration and dosage were the same as that of control group 2. Children in control group 2 were *po* administered with Compound Qinlan Oral Liquid, 0 to 1 year old, 2.5 mL/time; 1 to 3 years old, 5 mL/time; 3 to 7 years old, 5 — 10 mL/ time; over 7 years old, 10 — 20 mL/time; 3 times daily. And they were *po* administered with Oseltamivir Phosphate Granules placebo, and the administration and dosage were the same as that of control group 1. Children in treatment group were *po* administered with Oseltamivir Phosphate Granules and Compound Qinlan Oral Liquid, and the administration method was the same as that of control group 1 and control group 2. 3 groups were treated continuously for 1 week. The clinical efficacy and symptom remission time of 3 groups were observed. The changes of TCM symptom score, inflammatory factors, immunoglobulin and immune factors before and after treatment were compared in the 3 groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 97.50%, which was significantly higher than that of control group 1 (85.00%) and control group 2 (87.50%) ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of fever, head and body pain, pharyngeal pain, cough and runny nose in treatment group was significantly shorter than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). After treatment, the scores of fever, thirst and drinkiness, pharyngodynia and cough in 3 groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the scores of TCM symptoms in the treatment group were lower than those in the control group 1 and 2 ($P < 0.05$). After treatment, the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6, and interferon (IFN) $-\gamma$ in 3 groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, CRP, IL-6, and IFN- γ levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of immunoglobulin (Ig) A, IgG, and IgM in the 3 groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the immunoglobulin level in the treatment group was significantly higher than that in the control group 1 and 2 ($P < 0.05$). After treatment, the immunoglobulin level in control group 2 was higher than that in control group 1 ($P < 0.05$). After treatment, the levels of induced-protein-10 (IP-10), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) in 3 groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the immune factor level in treatment group was significantly lower than that in control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). After treatment, the immune factor level in control group 2 was lower than that in control group 1 ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Qinlan Oral Liquid combined with oseltamivir has achieved good clinical effect in treatment of influenza, can quickly relieve clinical symptoms, and can significantly reduce the level of serum inflammatory factors and improve the immune function, which is worthy of clinical application.

Key words: Fufang Qinlan Oral Liquid; Oseltamivir Phosphate Granules; influenza; symptom remission time; CRP; immunoglobulin; IP-10; MCP-1

流行性感冒是因机体感染流感病毒后所出现的急性呼吸道传染性疾病, 小儿普遍易感, 以高热、咽部不适、咳嗽、全身乏力、疼痛、鼻塞、流涕等症状为主^[1]。现代医学治疗主要是接种流感疫苗, 采用抗流感病毒药物。奥司他韦是常用的抗流感病毒药物, 对清除甲型流感病毒有一定效果^[2]。但因小儿免疫功能低下、流感病毒不断变异、抗流感病毒药物耐药等, 使其治疗效果不甚理想。中医药对疫病的治疗历史悠久, 流行性感冒在中医学方法归于时行感冒, 同属“疫病”“瘟疫”等范畴, 中医认为小儿先天禀赋不足, 正气虚弱, 外感疫毒而发病。关于疾病发生原因不外乎内因、外因, 外因是风、寒、暑、湿、燥、火六淫邪气入侵, 临床上以寒疫、热疫为主; 内因不外乎机体禀赋虚弱、正气不足;

或起居不慎、寒热不调等因素使机体卫气受损, 腠理不固而使疫病发生; 或饮食不节, 嗜食膏粱厚味, 使脾胃受损, 痰湿内聚, 化热酿毒而发病^[3]。因此中医药治疗流行性感冒时, 多采用清热解毒类药物。复方芩兰口服液是一种中成药, 有清热解毒、辛凉解表的功效^[4]。基于此, 本研究设计多中心随机双盲双模拟对照试验, 分析复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒的临床效果。

1 资料和方法

1.1 临床资料

研究为多中心随机双盲双模拟对照研究。纳入台州市妇女儿童医院、鹰潭市中医院、承德市妇幼保健院门诊或住院部在 2021 年 4 月—2023 年 5 月收治的 240 例流行性感冒患儿, 其中男 127 例, 女

113例;年龄3~12岁,平均 (6.98 ± 1.05) 岁;起病时间3~48 h,平均 (13.90 ± 1.52) h。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照儿童流感诊断共识,临床表现:发热,腋下体温测量 $\geq 38^\circ\text{C}$;伴头痛、全身肌肉酸痛等症状;有咳嗽、鼻塞、咽喉痛等表现;流感病毒甲型为阳性^[5]。

1.2.2 中医诊断标准 主症:高热,咳嗽,口渴喜饮,痰黏咯痰不爽,咽痛,目赤;舌脉象:舌质红,苔黄腻,脉滑数^[6]。

1.3 纳排标准

1.3.1 纳入标准 (1)纳入患儿经检测,符合上述中西医诊断标准;(2)年龄3~12岁;(3)病程 ≤ 48 h;(4)既往体健;(5)患儿监护人对本试验具体事宜知情,并签订了知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)就诊前已使用抗流感病毒类药物;(2)伴哮喘、肺炎、先心病等基础性疾病;(3)合并传染性疾病者;(4)实验室检查有细菌、衣原体、支原体等感染,需要其他药物治疗者;(5)有惊厥史、癫痫病史者;(6)对研究药物过敏者。

1.3.3 剔除及脱落标准 (1)未按照本研究方案用药者,或自行添加其他药物治疗者;(2)依从性差,无法遵从本研究计划方案;(3)试验期间病情变化,或有严重不良事件者;(4)主动退出本研究者。

1.4 药物

复方芩兰口服液由黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20210112、20221204、20230308;磷酸奥司他韦颗粒由宜昌东阳光长江药业股份有限公司生产,规格15 mg/包,产品批号20210203、20221024、20230206。

1.5 分组和治疗方法

按区组随机化方法并根据1:1:1比例原则将所有患者分为3组,即对照1组、对照2组、治疗组,每组各80例。其中对照1组,男42例,女38例;年龄3~12岁,平均 (6.98 ± 1.03) 岁;起病时间3~48 h,平均 (13.95 ± 1.48) h;对照2组,男45例,女35例;年龄3~12岁,平均 (6.95 ± 1.05) 岁;起病时间3~48 h,平均 (13.82 ± 1.51) h;治疗组80例,男40例,女40例;年龄3~12岁,平均年龄 (7.01 ± 1.05) 岁;起病时间3~48 h,平均 (14.02 ± 1.52) h。3组患儿基线资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

3组患儿均给予相同的基础治疗,包括清淡饮食、物理降温、口服退热药物等。对照1组用温开水冲服磷酸奥司他韦颗粒,体质量 ≤ 15 kg,30 mg/次;15 kg $<$ 体质量 ≤ 23 kg,45 mg/次;23 kg $<$ 体质量 ≤ 40 kg,60 mg/次;体质量 > 40 kg,75 mg/次;2次/d;同时服用复方芩兰口服液安慰剂,用法用量同对照2组。对照2组口服复方芩兰口服液,患儿 ≤ 1 岁,2.5 mL/次;1岁 $<$ 患儿 ≤ 3 岁,5 mL/次;3岁 $<$ 患儿 ≤ 7 岁,5~10 mL/次;患儿 > 7 岁,10~20 mL/次;3次/d。同时服用磷酸奥司他韦颗粒安慰剂,其用法用量同对照1组。治疗组口服复方芩兰口服液和磷酸奥司他韦颗粒,用法用量与对照1组、2组相同。三组连续治疗1周。

1.6 临床疗效评价标准^[7]

治愈:治疗后,患者临床症状、体征基本消失,症候评分降低幅度超过95%;显效:临床症状、体征明显改善,症候评分降幅为70%~94%;有效:症状、体征减轻,症候,症候评分降幅为30%~69%;无效:并未达到以上标准。

总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.7 观察指标

1.7.1 症状缓解时间 观察并记录患儿退热、头身痛、咽痛、咳嗽流涕症状缓解时间。

1.7.2 中医证候评分 参照流感临床症状分级量化评价标准,对发热、口渴喜饮、咽痛、咳嗽4个症状进行评价,正常计0分,轻度计2分,中度计4分,重度计6分。发热:0分,腋下体温 $< 37.3^\circ\text{C}$;2分,37.3~38.5 $^\circ\text{C}$;4分,38.6~39.5 $^\circ\text{C}$;6分: $> 39.5^\circ\text{C}$;咳嗽:0分,无;2分,偶尔咳嗽;4分,咳嗽阵作;6分,咳嗽连声频发;咽痛:0分,无;2分,轻微;4分,干痛,吞咽时疼痛;6分,灼痛明显,吞咽时剧烈疼痛;口渴喜饮:0分,无;2分,口干、唇燥;4分,口渴;6分,口渴喜饮^[8]。

1.7.3 免疫球蛋白水平 采用酶联免疫吸附法检测治疗前后所有患儿免疫球蛋白(Ig)A、IgM及IgG水平。

1.7.4 血清炎症因子水平 在治疗前后采集患儿空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,将离心后的样本保存待检。采用酶联免疫法检测白细胞介素(IL)-6、干扰素(IFN)- γ 、C反应蛋白(CRP)、诱导蛋白-10(IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白1 α (MIP-1 α)水平;试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.8 不良反应观察

观察 3 组治疗期间的不良反应,包括恶心呕吐、腹泻、烦躁、皮疹等。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理研究所得数据,计量资料符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取 t 检验;多组数据用重复方差 F 检验;计数资料以率表示,采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 97.50%,显著高于对照 1 组 85.00%、对照 2 组 87.50% ($P < 0.05$);对照 1 组、对照 2 组总有效率比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 3 组症状缓解时间比较

治疗后,治疗组退热、头身痛、咽痛、咳嗽流

涕缓解时间均显著短于对照 1 组、2 组 ($P < 0.05$),而对照 1 组、2 组各项症状缓解时间比较差异无统计学意义,见表 2。

2.3 3 组中医证候评分比较

治疗后,3 组发热评分、口渴喜饮评分、咽痛评分、咳嗽评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组中医证候评分均低于对照 1 组、2 组 ($P < 0.05$);而对照 1 组、2 组各项证候评分比较差异无统计学意义,见表 3。

2.4 3 组血清炎症因子水平比较

治疗后,3 组患儿 CRP、IL-6、IFN- γ 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组 CRP、IL-6、IFN- γ 水平低于对照 1、2 组 ($P < 0.05$);而对照 1、2 组血清炎症因子水平比较差异无统计学意义,见表 4。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy among three groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照 1	80	42	28	8	2	85.00*
对照 2	80	24	24	22	10	87.50*
治疗	80	36	33	10	1	97.50

与治疗组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs treatment group

表 2 3 组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状缓解时间/h			
		退热	头身痛	咽痛	咳嗽流涕
对照 1	80	2.78 $\pm$ 0.52*	2.37 $\pm$ 0.35*	3.12 $\pm$ 0.51*	4.09 $\pm$ 0.75*
对照 2	80	2.75 $\pm$ 0.51*	2.32 $\pm$ 0.33*	3.10 $\pm$ 0.48*	4.02 $\pm$ 0.72*
治疗	80	1.62 $\pm$ 0.43	1.42 $\pm$ 0.29	2.08 $\pm$ 0.46	3.08 $\pm$ 0.64

与治疗组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs treatment group

表 3 3 组中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCM symptom scores among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	发热评分	口渴喜饮评分	咽痛评分	咳嗽评分
对照 1	80	治疗前	4.06 $\pm$ 0.55	4.38 $\pm$ 0.60	4.27 $\pm$ 0.62	4.51 $\pm$ 0.48
		治疗后	1.06 $\pm$ 0.20* $\blacktriangle$	1.18 $\pm$ 0.25* $\blacktriangle$	1.21 $\pm$ 0.32* $\blacktriangle$	1.24 $\pm$ 0.38* $\blacktriangle$
对照 2	80	治疗前	4.08 $\pm$ 0.54	4.40 $\pm$ 0.61	4.28 $\pm$ 0.65	4.55 $\pm$ 0.52
		治疗后	1.02 $\pm$ 0.21* $\blacktriangle$	1.15 $\pm$ 0.20* $\blacktriangle$	1.20 $\pm$ 0.33* $\blacktriangle$	1.20 $\pm$ 0.36* $\blacktriangle$
治疗	80	治疗前	4.10 $\pm$ 0.53	4.41 $\pm$ 0.58	4.32 $\pm$ 0.60	4.60 $\pm$ 0.52
		治疗后	0.48 $\pm$ 0.18*	0.62 $\pm$ 0.21*	0.53 $\pm$ 0.20*	0.50 $\pm$ 0.16*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs treatment group after treatment

2.5 3 组免疫球蛋白水平比较

治疗后, 3 组 IgA、IgG、IgM 水平均较治疗前显著增加 ($P<0.05$), 且治疗后, 治疗组免疫球蛋白水平显著高于对照 1、2 组 ($P<0.05$); 治疗后, 对照 2 组患儿免疫球蛋白水平高于对照 1 组 ($P<0.05$), 见表 5。

2.6 3 组免疫因子水平比较

治疗后, 3 组患儿 IP-10、MCP-1、MIP-1 α 水平均较同组治疗前明显降低 ($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组免疫因子水平显著低于对照 1、2 组 ($P<0.05$); 治疗后, 对照 2 组免疫因子水平低于对照 1 组 ($P<0.05$), 见表 6。

表 4 3 组的炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory levels among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		IFN- γ /(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 1	80	39.82 $\pm$ 6.48	12.07 $\pm$ 1.51 ^{*▲}	2.28 $\pm$ 0.45	1.62 $\pm$ 0.27 ^{*▲}	0.39 $\pm$ 0.07	0.16 $\pm$ 0.07 ^{*▲}
对照 2	80	40.01 $\pm$ 6.52	11.82 $\pm$ 1.49 ^{*▲}	2.25 $\pm$ 0.44	1.58 $\pm$ 0.25 ^{*▲}	0.38 $\pm$ 0.06	0.15 $\pm$ 0.06 ^{*▲}
治疗	80	40.12 $\pm$ 6.52	6.38 $\pm$ 1.05 [*]	2.30 $\pm$ 0.41	0.86 $\pm$ 0.12 [*]	0.40 $\pm$ 0.08	0.10 $\pm$ 0.05 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与治疗组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs treatment group after treatment

表 5 3 组免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on immunoglobulin levels among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgA/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)		IgM/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 1	80	2.40 $\pm$ 0.42	2.81 $\pm$ 0.49 ^{*▲}	9.62 $\pm$ 1.18	10.79 $\pm$ 1.02 ^{*▲}	1.21 $\pm$ 0.30	1.41 $\pm$ 0.32 ^{*▲}
对照 2	80	2.41 $\pm$ 0.43	3.15 $\pm$ 0.50 ^{*▲#}	9.60 $\pm$ 1.16	12.01 $\pm$ 1.01 ^{*▲#}	1.20 $\pm$ 0.29	1.65 $\pm$ 0.30 ^{*▲#}
治疗	80	2.38 $\pm$ 0.41	3.62 $\pm$ 0.52 [*]	9.58 $\pm$ 1.15	13.49 $\pm$ 1.05 [*]	1.18 $\pm$ 0.28	1.98 $\pm$ 0.34 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与治疗组治疗后比较: [▲] $P<0.05$; 与对照 1 组治疗后比较: [#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs treatment group after treatment; [#] $P<0.05$ vs control group 1 after treatment

表 6 3 组免疫因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on immune factors levels among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IP-10/(pg·mL ⁻¹)		MCP-1/(pg·mL ⁻¹)		MIP-1 α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 1	80	40.86 $\pm$ 5.31	28.74 $\pm$ 2.30 ^{*▲}	34.88 $\pm$ 3.40	26.74 $\pm$ 1.92 ^{*▲}	2.48 $\pm$ 0.51	1.89 $\pm$ 0.42 ^{*▲}
对照 2	80	41.12 $\pm$ 5.32	24.56 $\pm$ 2.32 ^{*▲#}	35.10 $\pm$ 3.52	24.13 $\pm$ 1.88 ^{*▲#}	2.51 $\pm$ 0.52	1.65 $\pm$ 0.40 ^{*▲#}
治疗	80	41.06 $\pm$ 5.28	21.13 $\pm$ 2.28 [*]	35.01 $\pm$ 3.35	22.15 $\pm$ 1.86 [*]	2.50 $\pm$ 0.48	1.52 $\pm$ 0.31 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与治疗组治疗后比较: [▲] $P<0.05$; 与对照 1 组治疗后比较: [#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs treatment group after treatment; [#] $P<0.05$ vs control group 1 after treatment

2.7 安全性评价

治疗期间, 治疗组出现 1 例轻微腹泻, 不良反应发生率是 0.83%; 对照 1 组出现 1 例轻微腹泻, 1 例轻度恶心, 1 例头晕, 不良反应发生率 2.50%; 对照 2 组未出现任何不良反应, 症状轻微, 均未特殊处理后好转, 3 组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

流行性感冒起病急骤, 多呈暴发性发作, 传播

速度快, 且具有一定的死亡率。流感病毒是诱发流行性感的重要原因, 病毒类型分为甲、乙、丙、丁 4 种类型, 其中以甲型流感病毒最为常见, 其致病率高, 稳定性差, 病毒变异性大, 危害性大, 且能作为传染源大量隐形传播, 可在短期内暴发, 蔓延迅速, 流行面广, 临床需要给予针对性治疗, 遏制疾病进展, 改善患儿预后^[9]。现代医学治疗流行性感冒时, 其最基本方法是抗病毒治疗。奥司他韦是常用的抗病毒药物, 属于神经氨酸酶抑制剂, 通

过结合流感病毒内的神经氨酸酶,抑制唾液酸残基的裂解过程及与唾液酸受体的结合途径,以此能阻断病毒复制过程,降低流感病毒活性,发挥促进病毒凋亡的作用^[10]。但流感病毒抗原不断变异,会相应影响抗病毒效果,且长期应用不良反应多,患儿多难以耐受。此时临床多采用联合用药方法,提高流行性感冒治疗效果。

中医对流行性感冒的认识悠久,清代《类症治裁》曰:“时行感冒,寒热往来,伤风无汗。”对时疫感冒的病因病机包括外感因素,即感受时疫病毒,兼有风寒暑湿燥火等邪气所致;正虚因素为小儿肺脾之气不足,机体防御能力减弱所致。其病变部位主要在肺卫,且小儿为纯阳之体,外邪入侵后易从阳化火,疔气入里化热,卫气邪气相搏,使肺气郁闭,内生瘀血。因此基于热毒袭肺证方面,中医治疗时建议清热解毒,驱邪扶正。复方芩兰口服液是一种中药制剂,其药物组分为金银花、黄芩、连翘、板蓝根,功能为辛凉解表,清热解毒^[11]。本研究发现,治疗组总有效率 97.50% 高于对照 1 组的 85.00%,对照 2 组的 87.50%,退热、头身痛、咽痛、咳嗽流涕 4 项症状缓解时间均短于对照 1、2 组,治疗后发热、口渴喜饮、咽痛、咳嗽 4 项症状评分均低于对照 1 组、2 组 ($P<0.05$)。说明复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒,能够明显缓解患儿咳嗽、发热等症状,提高临床治疗效果。李明阳^[10]发现复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒的效果 95.65% 高于对照组的 82.61% ($P<0.05$),仅从单一用药调查发现,李易等^[12]对儿童上呼吸道感染采用复方芩兰口服液治疗后发现,可明显减轻患儿发热、咳嗽、咽喉疼痛、流涕、鼻塞等症状,且能促进患儿免疫功能提升,故结合相关研究论证了复方芩兰口服液用于患儿群体具有一定安全性及可行性。奥司他韦可高度抑制甲型或乙型流感病毒的活性,促使病毒凋亡,减轻患儿临床症状;同时结合复方芩兰口服液治疗,方中金银花有清热解毒、消肿散痛的功效;黄芩有清热解毒、泻火利水、补气升阳的功效;连翘有疏风散热、消肿散结的功效;板蓝根有清热解毒、消肿凉血化瘀的功效。同时研究发现 3 组治疗期间不良反应比较,3 组不良反应发生率比较差异无统计学意义。因此采用复方芩兰口服液,善用针对病因病机药物,标本兼顾,使内里邪气可退,表热尽退,疫毒皆解,从而提高疾病的治疗效果,证实两药联合的有效性、可行性

及安全性。

流感病毒是一种病毒感染性疾病,此时患儿不可避免的会出现炎症浸润情况。其中 CRP 是反映机体炎症反应的重要因子,当 CRP 水平升高表明体内出现炎症反应;IL-6 是由炎症介质诱导产生的急性时相反应蛋白,可促进炎症细胞激活,加剧机体炎症反应;IFN- γ 是由多种细胞产生的标志性细胞因子,其水平与机体炎症反应密切相关^[13]。研究发现治疗后治疗组 IL-6、IFN- γ 、CRP 水平低于对照 1、2 组 ($P<0.05$),说明复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流感病毒,降炎作用明显。奥司他韦可干扰宿主细胞内流感病毒的释放,抑制剂病毒颗粒扩散至其他组织器官,从而能清除体内病毒,降低机体炎症程度^[14];同时采用复方芩兰口服液治疗,在现代药理研究中复方芩兰口服液可高度抑制葡萄球菌、伤寒杆菌等多种细菌的增殖,起到抗炎、抗流感病毒、解热、抗菌等作用^[15];并能抑制呼吸道合胞病毒的复制,抗病毒作用显著^[16]。因此联合中药口服液可从多靶点减轻炎症反应,促进疾病恢复。

在感染流感病毒后,患儿存在不同程度的细胞免疫及体液免疫障碍情况,其中免疫球蛋白是构成机体免疫功能的重要组成部分,以 IgA、IgM 及 IgG 3 种类型为主,可为机体形成一层免疫保护机制,预防病毒细菌的侵入,一旦机体免疫低下,则表现为 IgA、IgM 及 IgG 水平降低。同时流感病毒释放大量炎症介质,并调集炎症细胞聚集在感染部位,而机体免疫功能活化,为了对抗有害因子,从而使机体免疫机制紊乱^[17]。其中 IP-10、MCP-1、MIP-1 α 属于免疫因子,IP-10 是由单核细胞、内皮细胞等产生,可趋化活化 T 细胞及单核细胞,影响机体免疫功能;MIP-1 α 可调节机体 CD8⁺ T 细胞与血管内皮细胞黏附,参与自然杀伤细胞的增殖及活化,反映了机体免疫机制;MCP-1 属于趋化性细胞因子,促进单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等趋化,相应参与了机体的免疫过程^[18]。研究发现,治疗组治疗后 IgA、IgM 及 IgG 水平高于对照 1、2 组,IP-10、MCP-1、MIP-1 α 水平显著低于对照 1、2 组 ($P<0.05$)。说明复方芩兰口服液联合奥司他韦可改善机体免疫功能,且研究发现对照 2 组 IgA、IgM 及 IgG 水平高于对照 1、2 组,IP-10、MCP-1、MIP-1 α 低于对照 1、2 组 ($P<0.05$)。证实与奥司他韦相比,复方芩兰口服液具有一定的免疫调节作用。其中奥司他韦的免疫调节作用最弱,因该药物主要是抗

毒作用,可随着患儿临床症状恢复,病情改善,其免疫功能逐渐恢复。在加用复方芩兰口服液后,其药物成分中金银花、黄芩均有免疫调节作用,鲍岩岩等^[19]研究指出副流感病毒会使机体免疫因子发生变化,而采用复方芩兰口服液可改善机体免疫功能,调节机体免疫因子水平。

综上所述,复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗流行性感冒取得较好的临床效果,明显缓解患儿临床症状,且能降低患儿血清炎症因子水平,改善机体免疫功能,调节免疫因子水平,两药联合具有协同增效作用,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] Han K, Francis M R, Xia A, *et al.* Influenza vaccination uptake and its determinants during the 2019-2020 and early 2020-2021 flu seasons among migrants in Shanghai, China: A cross-sectional survey [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(1): 1-8.
- [2] 陈芸,付惠玲,汪宇. 甲型、乙型流行性感冒患儿口服磷酸奥司他韦的治疗效果对比观察 [J]. *山东医药*, 2020, 60(30): 84-86.
- [3] 张步有,贺金娥,王微,等. 磷酸奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗儿童流行性感冒的临床疗效观察 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(12): 1441-1443.
- [4] 刘方舟,李萌,李园白,等. 基于网络药理学和分子对接技术研究复方芩兰口服液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(3): 1006-1019.
- [5] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2020年版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(17): 1281-1288.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2020年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(12): 1059-1063.
- [7] 卫生部流行性感冒诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(10): 725-734.
- [8] 张洪春. 中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则 [A] // 中华中医药学会 2013 年学术年会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2013: 1-10.
- [9] Zeng Y, Xu S, Wei Y, *et al.* The PB1 protein of influenza A virus inhibits the innate immune response by targeting MAVS for NBR1-mediated selective autophagic degradation [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(2): 1009300.
- [10] 李明阳. 复方芩兰口服液联合奥司他韦治疗小儿流行性感冒的疗效性和安全性分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(19): 3067-3068.
- [11] 许雅婧,乐心逸,葛一蒙,等. 复方芩兰口服液的体内成分分析和网络药理学研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2623-2632.
- [12] 李易,严明远,贺卫超. 复方芩兰口服液治疗儿童上呼吸道感染有效性及安全性分析 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(6): 105-108.
- [13] 孟欣,胡辽辽,张宁,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在甲、乙型流感病毒感染患者预测价值分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(20): 2464-2467.
- [14] 黄晶,张卫东,张锦. 柴胡达原饮在冬季小儿流行性感冒治疗中的有效性及安全性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(20): 3018-3020.
- [15] 闫久江,孟杰,刘树民,等. 复方芩兰口服液抗病毒物质基础及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(6): 2005-2011.
- [16] 丁波,李智敏,李雅莉,等. 复方芩兰口服液联合乙酰半胱氨酸治疗小儿支气管肺炎临床疗效及对 Th1/Th2、免疫球蛋白水平的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(2): 74-79.
- [17] 张智州,路华敏. 间接免疫荧光法检测 IgM 抗体在儿童呼吸道感染中的应用 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(2): 249-252.
- [18] 李桂娟,刘美. 速感宁胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的疗效及其对血清炎症因子的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(8): 1632-1635.
- [19] 鲍岩岩,时宇静,高英杰,等. 复方芩兰口服液防治副流感病毒感染药效学研究 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(15): 2178-2182.

[责任编辑 金玉洁]