

清热八味胶囊联合奥司他韦治疗流行性感冒的临床研究

顾立华¹, 陈杰^{2*}, 姜云达²

1. 上海健康医学院附属崇明医院 全科医学科, 上海 202150

2. 上海健康医学院附属崇明医院 药剂科, 上海 202150

摘要: **目的** 探讨清热八味胶囊联合奥司他韦治疗流行性病毒感冒的临床疗效。**方法** 选取2022年3月—2024年3月上海健康医学院附属崇明医院收治的流行性病毒感冒患者104例, 随机分为对照组和治疗组, 每组52例。对照组磷酸奥司他韦胶囊, 1粒/次, 每日2次。在对照组的基础上, 治疗组清热八味胶囊, 3~5粒/次, 每日1~2次。两组用药5d观察疗效, 比较治疗前后两组患者症状好转时间, 及炎症因子白介素-6 (IL-6)、超氧化物歧化酶 (SOD)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 (96.15%) 明显高于对照组总有效率 (82.69%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者发热、头痛、鼻塞流涕、全身肌肉酸痛等症状好转时间短于对照组 ($P < 0.05$) 好转时间较对照组明显缩短 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 IL-6、TNF- α 水平显著降低, 而 SOD、IFN- γ 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-6、TNF- α 水平低于对照组, SOD、IFN- γ 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 清热八味胶囊联合奥司他韦治疗流行性病毒感冒, 能有效缓解感冒症状, 并可改善细胞免疫功能, 调控炎症因子含量降低。

关键词: 清热八味胶囊; 磷酸奥司他韦胶囊; 流行性感冒; 症状好转时间; 超氧化物歧化酶; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)12-3130-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.019

Clinical study on Qingre Bawei Capsules combined with oseltamivir in treatment of influenza

GU Lihua¹, CHEN Jie², JIANG Yunda²

1. Department of General Medicine, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 202150, China

2. Department of Pharmacy, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 202150, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of Qingre Bawei Capsules combined with oseltamivir in treatment of influenza. **Methods** Patients (104 cases) with influenza in Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences from March 2022 to March 2024 were randomly divided into control (52 cases) and treatment (52 cases). Patients in were *po* administered with Phosphate Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in the were *po* administered with Qingre Bawei Capsules, 3 — 5 grains/time, 1 — 2 times daily. Patients in two 5 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptoms improved time, the levels of SOD, IL-6, IFN- γ and TNF- α in before and after compared. **Results** After treatment, the effective rate (96.15%) was higher (82.69%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of fever, headache, nasal congestion and body muscle soreness in the treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α were significantly decreased, but SOD and IFN- γ were increased in two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group, and the levels of SOD and IFN- γ were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingre Bawei Capsules combined with oseltamivir in treatment of influenza can effectively alleviate cold symptoms, which can also improve cellular immune function and regulate the reduction of inflammatory factor content.

Key words: Qingre Bawei Capsules; Oseltamivir Phosphate Capsules; influenza; symptoms improved time; SOD; TNF- α

收稿日期: 2024-06-06

基金项目: 上海可持续发展科技创新行动计划项目 (CKY2020-09)

作者简介: 顾立华, 本科。E-mail: jialinna19970406@163.com

*通信作者: 陈杰, 本科。E-mail: 2504073825@qq.com

流行性感冒是急性呼吸系统疾病，由流感病毒感染引发，是常见的上呼吸道感染性疾病^[1]。其特征是突然出现发热、头痛、鼻部-呼吸系统不适，每年呈季节性流行，通常具有自限性，但也可引起严重并发症甚至死亡^[2]。流感的并发症主要发生在基础疾病和体质较弱的人群中^[3]，该病呈季节性，多发生于冬季，主要经飞沫传播，是种自限性疾病，对患者机体造成危害^[4]。中医没有“流行性感冒”的相关病名，现代医家将流感归属于“时行感冒”等疾病的范畴，以热邪炽盛，充斥卫气为主要病机，热势散漫，蒸蒸而热者，其病势促邪外达，使内郁之热既可直折而去，又可透散外出^[5]。中医防治疫病的许多方法都是建立在“治未病”的思想基础上，而“治未病”则是通过提升人体自身正气、降低所感疫气的毒力等方面，并预防疫病传变^[6]。清热八味胶囊具有清热解毒之功效，能够抑制与杀灭病毒，促使病情好转^[7]。磷酸奥司他韦胶囊能有效抑制病毒从被感染的细胞中释放，从而减少流感病毒的播散，加快病毒的凋亡^[8]。为此，本研究探讨采用治疗流行性病毒感冒，采用清热八味胶囊与奥司他韦的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2022年3月—2024年3月上海健康医学院附属崇明医院收治的104例流行性病毒感冒患者为研究对象，其中男59例，女45例；平均年龄 (37.42 ± 8.49) 岁；平均身体质量指数(BMI)为 (23.05 ± 7.41) kg/m²。此研究经上海健康医学院附属崇明医院伦理委员会审批通过(XYZ-2022-001)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《流行性感冒诊疗方案2020年版》^[9]诊断标准；(2)通过对入组受试者鼻咽拭子或口咽拭子进行流感病毒抗原检测，结果显示呈阳性者；(3)患者家属同意签订知情书；(4)病程 ≤ 36 h，且发病后36 h内未服用同类药物。

1.2.2 排除标准 (1)患者病情加重合并病毒性肺炎、细菌性肺炎，或合并咳脓痰、血痰或化脓性扁桃体炎疾病；(2)入组前7 d内使用过抗流感病毒药物；(3)存在精神疾患，不能完成治疗配合者；(4)患有严重的免疫性疾病者。

1.3 药物

磷酸奥司他韦胶囊由 Delpharm Milano S.r.l.生产，规格75 mg/粒，产品批号202201018、202402009。

清热八味胶囊由内蒙古金山蒙药厂生产，规格0.3 g/粒，产品批号202111029、202401027。

1.4 分组及治疗方法

随机分为对照组和治疗组，每组52例，对照组男31例，女21例；年龄平均 (37.22 ± 7.79) 岁；BMI (23.06 ± 6.95) kg/m²。治疗组男28例，女24例；年龄平均 (38.18 ± 8.76) 岁；BMI (23.19 ± 7.53) kg/m²。两组临床资料对比无差异。

对照组磷酸奥司他韦胶囊，1粒/次，每日2次。在对照组的基础上，治疗组患者清热八味胶囊，3~5粒/次，1~2次/d，白糖水为引。两组用药5 d观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[10]

痊愈：流感症状完全消失，体温恢复正常。显效：患者部分症状（头痛、鼻塞流涕、全身肌肉酸痛等）症状明显改善，用药48 h后体温基本正常。有效：症状稍有缓解，体温接近正常。无效：症状未见改变。

总有效率=（痊愈例数+显效例数+有效例数）/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状好转观察 患者发热、全身肌肉酸痛、头痛、鼻塞流涕等症状好转时间分析。

1.6.2 炎症因子 所有患者均在晨起，空腹采集静脉血液5 mL，使用德国BACH420型3 000 r/min（半径10 cm）离心机20 min分离血清，-50℃冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）集中检测血清白细胞介素-6（IL-6）、超氧化物歧化酶（SOD）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、 γ 干扰素（IFN- γ ）水平，并按照试剂盒标准操作。

1.7 不良反应观察

分析治疗期间引发的恶心、失眠、呕吐、腹泻等不良反应。

1.8 统计学分析

软件SPSS 23.0数据分析，计数资料用 χ^2 检验，用百分比描述；计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后，治疗组有效率96.15%高于对照组有效率82.69%（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组症状好转对比

治疗后，与对照组比较，治疗组患者发热、头痛、鼻塞流涕、全身肌肉酸痛等症状好转时间较低（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组炎症因子对比

治疗后, 两组 IL-6、TNF- α 水平显著降低, 而 SOD、IFN- γ 升高 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组 IL-6、TNF- α 水平低于对照组, SOD、IFN- γ 水平均高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应对比

对照组发生恶心 3 例, 呕吐 2 例, 腹泻 1 例, 失眠 1 例, 不良反应发生率是 13.46%; 治疗组发生恶心 2 例, 呕吐 1 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率是 7.69%, 两组差异不显著。

表 1 两组疗效对比

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	10	11	22	9	82.69
治疗	52	15	23	12	2	96.15*

与对照组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组症状好转对比 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	发热/d	头痛/d	鼻塞清涕/d	全身肌肉酸痛/d
对照	52	3.75 $\pm$ 0.84	4.08 $\pm$ 1.46	4.76 $\pm$ 1.69	3.29 $\pm$ 0.93
治疗	52	2.16 $\pm$ 0.63*	3.11 $\pm$ 0.92*	3.57 $\pm$ 0.85*	2.74 $\pm$ 0.79*

与对照组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 3 两组 SOD、IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on levels of SOD, IL-6, IFN- γ and TNF- α between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·L ⁻¹)	SOD/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	52	治疗前	91.43 $\pm$ 21.06	21.66 $\pm$ 6.82	31.50 $\pm$ 13.61	89.46 $\pm$ 23.05
		治疗后	83.75 $\pm$ 16.43*	28.74 $\pm$ 8.41*	45.17 $\pm$ 14.83*	67.34 $\pm$ 19.50*
治疗	52	治疗前	90.67 $\pm$ 21.14	21.58 $\pm$ 6.79	31.48 $\pm$ 13.54	88.57 $\pm$ 23.12
		治疗后	76.42 $\pm$ 15.29* $\blacktriangle$	36.49 $\pm$ 11.05* $\blacktriangle$	49.68 $\pm$ 16.37* $\blacktriangle$	59.33 $\pm$ 17.27* $\blacktriangle$

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

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

3 讨论

流行性感冒是由流感病毒感染引起的, 其发病率高、传染性强、潜伏期短, 可造成大流行, 部分患者会出现并发症, 而最常见的并发症是肺炎, 对人们的身体造成威胁^[11]。目前流感病毒是甲型流感与乙型流感, 当机体感染流感病毒后, 机体的炎症反应与疾病严重程度有关, 相关监测数据表明, 全国各地 10 月份陆续进入了冬季和春季流感的高发期^[12]。陈丹阳等^[13]研究认为, 流感病毒感染机体后, 患者疾病的严重程度与机体的炎症反应程度有关, 如果机体炎症反应较强, 将会加速患者病情变化, 对机体影响较大。目前发现流感病毒感染引起机体过度炎症反应的机制主要是病毒 RNA 被宿主模式

识别受体识别后, 诱导宿主核因子- κ B (NF- κ B) 活化和核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (NLRP3) 炎性体组装, 从而诱导促炎细胞因子的释放, 如 IL-6、TNF- α 和 SOD 等“细胞因子风暴”^[14]。由于人的机体免疫力对流感缺乏较高持久度, 在各年龄段均易感, 其病原体是引起流感大流行的载体, 因此, 如何有效控制流感病毒感染的过度炎症反应, 是防治流感的关键^[15]。流感是从口鼻而入, 卫气不能畅达于外, 导致肺卫壅闭, 邪气外束, 四季皆可发病, 冬春季节多发^[16]。《素问骨空论》提到: “风从外入, 令人振寒, 汗出头痛, 身重久寒”, 说明流感的发生和机体正气的盛衰密切相关^[17]。彭欢子等^[18]认为正气的盛衰是决定流感是

否发病及病情轻重的关键。

清热八味胶囊由红花、胡黄连、苦地丁、麦冬、牛黄、檀香、瞿麦、石膏共计8味药材组成,诸药合用具有调节免疫、抑菌抗病毒和退热消炎的能力,使全身症状得以较快好转^[9]。磷酸奥司他韦胶囊属神经氨酸酶抑制剂,能抑制病毒复制,减少并发症^[20]。

本研究结果显示,药物干预后,治疗组的SOD、IFN- γ 水平高对照组,而IL-6和TNF- α 水平低于对照组。说明中西药物联合治疗,能较快地减轻流感体征,使机体内炎性因子含量趋向减弱,加快机体机能的恢复。IL-6属促炎因子,当机体受到炎性物质刺激后,其水平升高参与炎症反应的过程。SOD当流感病毒感染时,可导致体内其水平减弱,可加重流感病毒造成的肺组织损伤^[21]。IFN- γ 由活化T细胞和NK细胞产生,其水平减弱对机体病毒复制的抑制能力降低,加重病情。TNF- α 是前炎性因子,多由单核细胞及巨噬细胞产生,水平升高表示流感病毒致病性越高,并加重机体炎症反应^[22]。

综上所述,清热八味胶囊联合奥司他韦治疗流行性病毒感冒,可有效缓解感冒症状,并可改善患者细胞免疫功能,调控炎性因子含量降低,且安全有效,值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱艳慧,刘雅琳,祝侠丽,等.抗流行性感冒病毒药物研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2022,36(2):129-140.
- [2] 王宇茜.乙型流感病毒的研究进展[J].国际检验医学杂志,2023,44(12):1517-1521.
- [3] Pari P, Manikandan E, Jose P, et al. Benign acute childhood myositis following human Influenza B virus infection-A case series [J]. *Trop Doct*, 2023, 53(1): 148-150.
- [4] Saritas Nakip O, Kesici S, Oguz B, et al. Reversible bronchiectasis caused by influenza virus mimicking Williams-Campbell syndrome [J]. *Pediatr Radiol*, 2022, 52(13): 2640-2644.
- [5] 黄燕萍,伍月兰,屈莉红,等.中成药在乙型流行性感冒和普通感冒治疗中的临床分析[J].中华传染病杂志,2023,41(8):516-520.
- [6] 李威慰,宋沁洁,杨新荣,等.板蓝根多糖抗病毒作用及其机制研究进展[J].中草药,2022,53(19):6227-6233.
- [7] 肖清华.清热八味胶囊应用于新型冠状病毒肺炎湿热

蕴肺证的临床研究[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(97):63-67.

- [8] 张茂清,高艳秋.磷酸奥司他韦对流感病毒感染患儿的治疗效果研究[J].基层医学论坛,2023,27(20):4-6.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J].中华临床感染病杂志,2020,13(6):401-405.
- [10] 张玲霞,周先志.现代传染病学[M].第2版.北京:人民军医出版社,2010:432-440.
- [11] 刘雅芬,王越,王艳欣,等.免疫抑制住院患者流感病毒感染的临床特征及抗病毒治疗分析[J].中华临床感染病杂志,2023,16(2):120-127.
- [12] 张善语,王文静,刘子铭,等.不同类型免疫细胞在流感病毒感染中的作用[J].中华医院感染学杂志,2022,32(23):3675-3680.
- [13] 陈丹阳,郑思钰,郑锐林,等.流感病毒研究进展[J].检验医学,2023,38(7):696-703.
- [14] Yu C, Wang Z G, Ma A X, et al. Uncovering the F-actin-based nuclear egress mechanism of newly synthesized influenza A virus ribonucleoprotein complexes by single-particle tracking [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(14): 5624-5633.
- [15] Jeon H, Lim Y, Lee I G, et al. Inhibition of KIF20A suppresses the replication of influenza A virus by inhibiting viral entry [J]. *J Microbiol*, 2022, 60(11): 1113-1121.
- [16] 张香港,赵澄,臧慧,等.免疫状态对流感“肺脑转变”的影响及麻杏石甘汤的干预作用[J].中药药理与临床,2023,39(10):15-23.
- [17] 石霞,张海艳,苗青,等.口服中成药治疗流行性感冒临床研究证据的概况性综述[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(8):222-230.
- [18] 彭欢子,李菁,李云豪,等.常见呼吸道病毒受体结合位点的研究进展[J].中华预防医学杂志,2023,57(12):2212-2219.
- [19] 张文宪,陈丽娜.清热八味胶囊联合盐酸西替利嗪治疗慢性荨麻疹的临床观察[J].中国中医药科技,2023,30(6):1219-1221.
- [20] 廖文静.磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的效果与不良反应分析[J].现代诊断与治疗,2023,34(15):2259-2261.
- [21] 李娟,赵苗苗,马雪瀛,等.流行性感冒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.
- [22] 庞科,黄澄澄,高红丽,等. IFN- γ 、TNF- α 、IL-6及SAA在新型冠状病毒肺炎患者中的水平变化及临床意义[J].检验医学与临床,2021,18(6):721-724.

[责任编辑 金玉洁]