

抗感颗粒联合奥司他韦治疗小儿流行性感冒的临床研究

陈多姿, 程亚艳, 魏广友*, 魏敏, 马梦思

亳州市人民医院 儿科, 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 探讨抗感颗粒联合奥司他韦治疗小儿流行性感冒的临床效果。**方法** 选取2016年6月—2018年12月亳州市人民医院收治的62例流行性感冒患儿,按照随机数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各31例。对照组口服磷酸奥司他韦颗粒,体质量 ≤ 15 kg者,30 mg/次,2次/d; $> 15 \sim 23$ kg者,45 mg/次,2次/d; $> 23 \sim 40$ kg者,60 mg/次,2次/d; > 40 kg者,75 mg/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服抗感颗粒,1~5岁者,0.5袋/次,3次/d;6~9岁者,1袋/次,3次/d;10~14岁者,1.5袋/次,3次/d;开水冲服。两组患儿均连续治疗5 d。观察两组的临床疗效,比较两组主要症状积分、症状改善时间、血象情况和C反应蛋白的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别是80.65%、100.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组发热积分、咽黏膜充血积分、咳嗽积分、咳痰黄稠积分均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组这些症状积分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的即刻退热率分别是35.5%、61.3%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组起效时间和体温恢复正常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,两组白细胞总数(TWBC)、中性粒细胞比例(NEU%)异常例数和异常率均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组TWBC、NEU%异常例数和异常率显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组C反应蛋白(CRP)较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组CRP水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 抗感颗粒联合奥司他韦治疗小儿流行性感冒具有较好的临床疗效,可明显减轻患儿风热犯表证的相关症状,退热效果显著,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 抗感颗粒;磷酸奥司他韦颗粒;流行性感冒;症状积分;C反应蛋白

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1029-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.031

Clinical study on Kanggan Granules combined with oseltamivir in treatment of infantile influenza

CHEN Duo-zi, CHENG Ya-yan, WEI Guang-you, WEI Min, MA Meng-si

Department of Pediatrics, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Kanggan Granules combined with oseltamivir in treatment of infantile influenza. **Methods** Children (62 cases) with influenza in Bozhou People's Hospital from June 2016 to December 2018 were randomly divided into control (31 cases) and treatment (31 cases) groups according to the random number table method. Children in the control group were *po* administered with Oseltamivir Phosphate Granules, body mass ≤ 15 kg, 30 mg/time, twice daily; body mass $> 15 \sim 23$ kg, 45 mg/time, twice daily; body mass $> 23 \sim 40$ kg, 60 mg/time, twice daily; body mass > 40 kg, 75 mg/time, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Kanggan Granules on the basis of the control group, for 1 — 5 years old, 0.5 bag/time, three times daily; 6 — 9 years old, 1 bag/time, three times daily; 10 — 14 years old, 1.5 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 5 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the main symptom score, symptom improvement time, blood condition and CRP were compared between the two groups. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.65% and 100.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the fever score, pharyngeal mucosa hyperemia score, cough score and expectoration

收稿日期: 2018-11-04

作者简介: 陈多姿, 硕士学历, 研究方向是儿科疾病的救治。E-mail: chenying0582@163.com

*通信作者 魏广友, 主任医师。

yellow thickening score in two groups were significantly lower, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, those scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the immediate antipyretic rates in the control and treatment groups were 80.65% and 100.00%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The onset time and body temperature recovery time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The abnormal cases and abnormal rate of TWBC and NETU% in two groups were significantly lower than those before treatment, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CRP in two groups were significantly lower, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, CRP in the treatment group was lower than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kanggan Granules combined with oseltamivir has significant effect in treatment of infantile influenza, and can significantly reduce the symptoms of wind-heat syndrome in children, and has significant antipyretic effect, which has a certain clinical application value.

Key words: Kanggan Granules; Oseltamivir Phosphate Granules; influenza; symptom score; CRP

流行性感冒是一种由流感病毒引起的、起病急、传播性强且传播途径广的急性呼吸道传染病,人群普遍易感,其中小儿是其主要发病人群,故本病也是儿科常见的传染性疾病。患儿临床表现为发热、肌痛、头痛和全身不适,可有寒战、畏寒,多伴全身症状,常有干咳、咽喉痛,亦可有流涕、鼻塞、胸骨后不适等^[1]。流行性感冒虽有一定的自限性,但小儿是高危人群,若处理不当或不及时,极易引发肺炎、横纹肌溶解综合征、神经系统损伤等多种并发症,更甚者可发展至重症流感,危及生命^[2]。因此尽早抗病毒治疗对改善患儿预后具有积极作用^[3]。神经氨酸酶抑制剂是目前小儿流行性感冒抗病毒治疗的一线药物,其中奥司他韦的应用最广泛,早期使用本品可抑制病毒释放、缓解流感症状、减少流感并发症、缩短流感病程、降低病死率^[4]。抗感颗粒为复方中成药,有清热解毒之功效,适用于外感风热所致的感冒^[5]。因此,本研究对小儿流行性感冒采取抗感颗粒联合奥司他韦进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月—2018年12月亳州市人民医院收治的62例流行性感冒患儿,其中男35例,女27例;年龄:1~5岁者29例,6~9岁者23例,10~14岁者10例;体质量:≤15 kg者22例,15~23 kg者20例,23~40 kg者17例,>40 kg者3例;发病至就诊3~48 h,平均时间(22.5±6.1) h。

纳入标准 (1)满足流行性感冒的诊断标准^[6];(2)24 h内腋温≥38.5℃;(3)患儿监护人自愿签订知情同意书;(4)无药物过敏史;(5)年龄1~14岁;(6)入组前1周内未有抗生素、抗病毒、中

医中药等相关治疗史;(7)发病至就诊时间≤48 h;(8)中医辨证为风热犯表证;(9)服药依从性佳,能配合有关实验室检查。

排除标准 (1)风寒感冒者;(2)过敏体质者;(3)确诊为普通感冒、其他类型上呼吸道感染(如急性扁桃体炎、咽炎、鼻炎等)或其他下呼吸道感染者;(4)肝肾功能不全者;(5)重症流行性感冒患儿;(6)合并糖尿病、心脏病等基础疾病者;(7)高热惊厥者;(8)患有佝偻病或严重营养不良者。

1.2 药物

抗感颗粒由四川好医生攀西药业有限责任公司生产,规格5 g/袋,产品批号160312、170908;磷酸奥司他韦颗粒由宜昌长江药业有限公司生产,规格15 mg/袋,产品批号0651602108、0651707124。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将62例患儿随机分成对照组和治疗组,每组各31例。其中对照组男16例,女15例;1~5岁者16例,6~9岁者11例,10~14岁者4例;体质量≤15 kg者13例,15~23 kg者9例,23~40 kg者8例,>40 kg者1例;发病至就诊5~48 h,平均(22.8±6.3) h。治疗组男19例,女12例;1~5岁者13例,6~9岁者12例,10~14岁者6例;体质量≤15 kg者9例,15~23 kg者11例,23~40 kg者9例,>40 kg者2例;发病至就诊3~45 h,平均(22.1±6.0) h。两组基线资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

每位患儿家长均予以相同的健康教育。患儿高热时可进行物理降温,当腋温>38.5℃时可酌情应用解热药物退热。对照组口服磷酸奥司他韦颗粒,体质量≤15 kg者,30 mg/次,2次/d;>15~23 kg

者, 45 mg/次, 2 次/d; >23~40 kg 者, 60 mg/次, 2 次/d; >40 kg 者, 75 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服抗感颗粒, 1~5 岁者, 0.5 袋/次, 3 次/d; 6~9 岁者, 1 袋/次, 3 次/d; 10~14 岁者, 1.5 袋/次, 3 次/d; 开水冲服。两组患儿均连续治疗 5 d。

1.4 疗效判定标准^[7]

痊愈: 治疗后, 症状消失率(以下记为“N”)降低>95%, 体温恢复正常。显效: 治疗后, N 降低>70%, 体温恢复正常。有效: 治疗后, 30%<N 降低≤70%, 体温较前下降。无效: 治疗后, N 降低≤30%, 体温未降或升高。

$N = (\text{治疗前各项症状总人次} - \text{治疗后各项症状总人次}) / \text{治疗前各项症状总人次}$

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主要症状积分^[8] 对发热、咽黏膜充血、咳嗽、咳痰黄稠等症状进行分级量化, 每项症状均按其严重程度(轻、中、重), 依次计 2、4、6 分, 分值越高则对应的症状越重。

1.5.2 症状改善时间 即刻退热判断标准^[7]: 患儿体温在服药后 4 h 内下降 0.5 °C 则判定为“即刻退热”, 最后统计两组即刻退热率(即刻退热人数/总例数)。起效时间^[8]: 用药开始至体温下降 0.5 °C 所需的时间。体温恢复正常时间: 从用药开始到体温降至 37.2 °C 及以下, 且其后不再反弹所需的时间。

1.5.3 血象情况和 C 反应蛋白(CRP) 采患儿末梢血, 使用血细胞分析仪行血常规检查, 由检验报

告单数据统计两组患儿白细胞总数(TWBC)、中性粒细胞比例(NETU%)异常情况。收集患儿末梢血 0.5 mL, 离心制备血清标本, 利用生化分析仪和免疫比浊法测定 CRP 水平, 操作按说明书。

1.6 不良反应

记录患儿因治疗而可能产生的不良事件。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 22.0 处理数据, 计数资料以百分比表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 9 例, 显效 10 例, 有效 6 例, 总有效率是 80.65%; 治疗组痊愈 13 例, 显效 11 例, 有效 7 例, 总有效率是 100.00%, 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 两组主要症状积分比较

治疗后, 两组发热积分、咽黏膜充血积分、咳嗽积分、咳痰黄稠积分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些症状积分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组症状改善时间比较

治疗后, 对照组和治疗组患者的即刻退热率分别是 35.5%、61.3%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组患者起效时间和体温恢复正常时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect 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	31	9	10	6	6	80.65
治疗	31	13	11	7	0	100.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	发热积分	咽黏膜充血积分	咳嗽积分	咳痰黄稠积分
对照	31	治疗前	3.42 ± 0.93	3.54 ± 1.06	3.11 ± 0.80	3.04 ± 0.69
		治疗后	0.65 ± 0.16*	0.58 ± 0.14*	0.42 ± 0.11*	0.38 ± 0.10*
治疗	31	治疗前	3.31 ± 0.87	3.40 ± 0.93	3.02 ± 0.73	2.92 ± 0.63
		治疗后	0.43 ± 0.09*▲	0.32 ± 0.08*▲	0.25 ± 0.06*▲	0.21 ± 0.05*▲

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 3 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on symptom improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	即刻退热率/%	起效时间/h	体温恢复正常时间/h
对照	31	35.5	5.51 ± 1.43	83.04 ± 10.52
治疗	31	61.3*	4.77 ± 1.20*	72.45 ± 11.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组血象情况和 CRP 比较

治疗后, 两组 TWBC、NETU%异常例数和异常率均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TWBC、NETU%异常例数和异常率显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

治疗后, 两组 CRP 较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CRP 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血象情况比较

Table 4 Comparison on blood status between two groups

组别	观察时间	TWBC 异常		NETU%异常	
		n/例	异常率/%	n/例	异常率/%
对照	治疗前	11	35.5	12	38.7
	治疗后	6*	19.4*	8*	25.8*
治疗	治疗前	9	29.0	11	35.5
	治疗后	0*▲	0*▲	1*▲	3.2*▲

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 5 两组 CRP 水平比较

Table 5 Comparison on CRP between two groups

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	31	治疗前	10.65 ± 2.43
		治疗后	3.22 ± 0.84*
治疗	31	治疗前	10.14 ± 2.26
		治疗后	2.31 ± 0.57*▲

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

2.5 两组不良反应比较

62 例患儿均未见明显不良反应。

3 讨论

数据显示在全球范围内每年估计有高达 65 万人死于流行性感冒, 这给社会造成了严重的负担^[9]。

这类呼吸道传染病的季节性在不同地区之间虽有不同, 但发病人均以小儿为主, 因此小儿是流行性感冒的重点保护对象。目前流感病毒可分为甲、乙、丙、丁 4 型, 其中感染人的主要是前两类^[10]。流行性感冒的传播途径广, 主要通过飞沫(打喷嚏、咳嗽等)传播, 也可经眼睛、鼻腔、口腔等黏膜间接或直接接触传播, 另外接触被流感病毒污染的物品也能被感染。奥司他韦属神经氨酸酶抑制剂, 能通过特异性抑制甲、乙型流感病毒包膜上的神经氨酸酶活性, 阻断以上流感病毒从被感染的宿主细胞中释放, 同时还可抑制流感病毒的复制, 进而能有效降低甲、乙型流感病毒的致病性; 此外本品对人类神经氨酸酶的影响作用极小, 不易产生耐药, 在小儿中应用的安全性较好, 是当前小儿流行性感冒抗病毒治疗的主要药物^[11]。

流行性感冒相当于中医学中的“时行感冒”, 属“疫病”“外感热病”范畴。中医认为, 小儿感受时邪疫毒后因脏腑娇嫩、形气未充, 病情常进展迅速, 又因小儿是纯阳之体, 外感风热之邪后易从火化, 热毒炽盛, 侵袭肺卫, 蕴阻肌腠关节, 内陷厥阴, 以致极易引发各种危重变证。故其治法强调应早予以“辛凉解表”。抗感颗粒属中药制剂, 主要由金银花、绵马贯众、赤芍 3 味药材经现代制药技术精制而成、以广谱抗病毒为主的中药颗粒剂, 有疏散风热、清热解毒、凉血止痛等功效, 紧扣小儿流行性感冒风热犯表证的病机要点。研究显示抗感颗粒具有抗炎、抑制毛细血管通透性增加、清除内毒素、增强细胞免疫功能、解热、广谱抗菌(对呼吸道金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、流感嗜血杆菌、伤寒杆菌等多种病原菌有明显的抑制作用)及广谱抗病毒(对呼吸道合胞病毒、疱疹病毒、柯萨奇病毒及各种类型的流感病毒等均能起到很强的抑制效果)等作用, 同时本品无明显毒副作用, 口感好, 服用方便, 是目前临床治疗由病毒及细菌感染所致的儿科呼吸道感染疾病的良药^[12]。一项多中心随机对照研究发现小儿流行性感冒采取抗感颗粒治疗的临床效果较

利巴韦林颗粒更优,且患儿耐受性好^[13]。

研究表明流行性感冒患儿存在一定血象异常,血常规结果示患儿 TWBC 和 NETU% 均可能表现为降低、正常或升高;且在流感病毒感染急性期时 NETU% 以降低为主,不过经抗感染和对症治疗后 NETU% 一般能在短期内回升至正常范围,因此通过监测 NETU% 变化可有效判断治疗效果及患儿病情转归^[14]。通常流感患者病毒感染的同时会诱导体内致炎因子的过度合成与分泌,继而引发机体炎症反应。CRP 属炎症指标,当机体遭受细菌感染、炎症、组织损伤等刺激时,其血中浓度会迅速增高,当流感患者体内 CRP 水平升高时,则提示病人可能合并细菌感染^[15]。本研究中治疗组总有效率高达 100.0%,显著高于对照组(80.65%);且即刻退热率、起效时间、体温恢复正常时间及治疗后主要症状积分, TWBC、NETU% 异常率和血清 CRP 水平的改善效果均显著优于对照组;同时所有患儿均未产生明显不良事件。可见抗感颗粒联合奥司他韦是一种治疗小儿流行性感冒的安全有效方案。

综上所述,抗感颗粒联合奥司他韦治疗小儿流行性感冒具有较好的临床疗效,可明显减轻患儿风热犯表证的相关症状,退热效果显著,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 沈勤荣. 流行性感冒儿童的临床及流行病学特点研究[J]. 现代实用医学, 2017, 29(9): 1209-1211.
- [2] 董宗祈. 小儿流行性感冒的临床特点和诊断要点[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(1): 3-4.

- [3] 高海女, 汤灵玲, 李兰娟. 流行性感冒: 抗病毒治疗是关键! [J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(1): 6-10.
- [4] 梁惠琪, 李中东, 钟明康. 抗病毒新药磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2004, 4(3): 212-214.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 959-960.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303.
- [7] 奚肇庆, 余婉蓉, 刘清泉, 等. 外感发热(上呼吸道感染、流行性感冒)诊疗方案 [J]. 中国中医急, 2013, 22(4): 519-520.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 186-189, 60.
- [9] 邓继岩, 张锐沐. 儿童流感流行病学及防治策略 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(6): 409-413.
- [10] 赵广丹, 余晓凌, 张 军. 流行性感冒的病原学及发病机制 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2011, 18(8): 3-4.
- [11] 程能能, 陈斌艳, 王永铭. 新型口服抗流感药—奥司他韦 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 11(1): 55-59.
- [12] 陈其芬. 中成药抗感颗粒在儿科呼吸道感染中的应用 [J]. 健康必读, 2013(6): 373.
- [13] 胡思源, 李新民, 耿福能, 等. 抗感颗粒治疗小儿流行性感冒 120 例多中心随机对照双盲临床研究 [J]. 中医杂志, 2018, 59(6): 486-489.
- [14] 彭 力, 钟礼立, 陈浩峰. 甲型和乙型流感患儿白细胞和中性粒细胞的变化及其意义 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(1): 198-199.
- [15] 赵琪彦, 王培昌. 甲型和乙型流感确诊患者血浆 C 反应蛋白和血常规结果分析 [J]. 中国医药, 2014, 9(3): 433-435.