【临床评价】

柴银颗粒治疗流行性感冒（外感风热证）的临床研究

杨紫晴[1]，麻　晓[2]，颜振刚[3]，张胜堂[4]，马武芝[5]，李维革[6]，武东兴[7]，姜庆荣[8]，杨道文[1*]，张洪春[1*]

1. 中日友好医院 中医肺病科，北京　100029
2. 漯河市中医院 急诊科，河南 漯河　462000
3. 郯城县第一人民医院 感染科，山东 临沂　276100
4. 临清市人民医院 呼吸科，山东 临清　252600
5. 南宁市第十人民医院 内科，广西 南宁　530000
6. 冠县中医院 呼吸科，山东 聊城　252500
7. 馆陶县人民医院 呼吸科，河北 邯郸　057750
8. 聊城市茌平区中医医院 呼吸科，山东 聊城　252000

摘　要：目的 评价柴银颗粒治疗流行性感冒（外感风热证）的有效性及安全性。**方法** 采用随机、双盲、阳性药对照、多中心设计，于2021年3月—2022年3月在中日友好医院、郯城县第一人民医院、漯河市中医院、临清市人民医院、南宁市第十人民医院、冠县中医院、馆陶县人民医院、聊城市茌平区中医医院共8个临床研究中心选取符合纳入标准的116例流行性感冒（外感风热证）受试者，以2∶1的比例随机分配至试验组与对照组。试验组78例，对照组38例。对照组患者口服磷酸奥司他韦胶囊，每次1粒，每日2次；柴银颗粒模拟剂，开水冲服，每次1袋，每日3次。试验组患者口服柴银颗粒，开水冲服，每次1袋，每日3次；磷酸奥司他韦胶囊模拟剂，每次1粒，每日2次；疗程为5 d。主要疗效指标为流感临床症状缓解时间，次要疗效指标为疾病的痊愈时间/痊愈率、解热起效时间、单项症状疗效、病毒核酸转阴率、并发症/重症/危重症发生率，试验过程中监测药物安全性。**结果** 试验组和对照组的流感临床症状缓解时间分别为3.133 d和2.939 d，两组差值95%置信区间（95%CI）为（−0.34，0.33），下限大于非劣界值−0.5，表明试验组的流感临床症状缓解时间非劣于对照组。试验组与对照组在疾病痊愈时间、疾病痊愈率、解热起效时间方面均无统计学差异（$P>0.05$）。试验组在改善流感单项临床症状：身热、咽红肿痛、头痛、咳嗽、汗出、口渴、鼻塞、流涕、恶寒等方面，效果与对照组相当。用药5 d时，试验组和对照组的病毒核酸转阴率分别为76.32%和68.42%；试验过程中无并发症、重症及危重症发生。**结论** 柴银颗粒在缓解流行性感冒（外感风热证）临床症状方面非劣于磷酸奥司他韦胶囊，在核酸转阴率方面更有优势，产品安全性良好，值得临床推广。

关键词： 柴银颗粒；磷酸奥司他韦胶囊；流行性感冒；外感风热证；随机双盲；多中心设计

中图分类号： R974　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1674-6376（2023）09-1955-08

DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.016

Clinical study of Chaiyin Granules in treatment of influenza (exogenous wind-heat syndrome)

YANG Ziqing[1], MA Xiao[2], YAN Zhengang[3], ZHANG Shengtang[4], MA Wuzhi[5], LI Weige[6], WU Dongxing[7], JIANG Qingrong[8], YANG Daowen[1], ZHANG Hongchun[1]

1. Department of Traditional Chinese Medicine Pulmonary Disease, China-Japan Frienfship Hospital, Beijing 100029, China
2. Department of Emergency, Luohe City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luohe 462000, China
3. Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Tancheng, Linyi 276100, China
4. Department of Respiratory, the People's Hospital of Linqing, Linqing 252600, China
5. Department of Internal Medicine, the Tenth People's Hospital of Nanning, Nanning 530000, China
6. Department of Respiratory, Guanxian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng 252500, China

收稿日期：2023-05-16

第一作者：杨紫晴，女，硕士研究生，主要研究方向为中医治疗肺病。E-mail：506312087@qq.com

*共同通信作者：杨道文，男，博士，主任医师，主要研究方向为中医治疗肺病。E-mail：13910331107@139.com

张洪春，男，博士，主任医师，主要研究方向为中医治疗肺病。E-mail：13701226664@139.com

7. Department of Respiratory,Guantao County People's Hospital, Handan 057750, China
8. Department of Respiratory, Liaocheng Chiping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng 252000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Chaiyin Granule in treatment of influenza (exogenous wind heat syndrome). **Methods** A randomized, double-blind, positive drug control, multicenter design was used to select 116 influenza (exogenous wind-heat syndrome) patients who met the inclusion criteria from March 2021 to March 2022 in eight clinical research centers, including China Japan Friendship Hospital, Tancheng First People's Hospital, Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, the People's Hospital of Linqing, the Tenth People's Hospital of Nanning, Guanxian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guantao People's Hospital, and Liaocheng Chiping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, randomly allocate to the experimental group and control group in a 2∶1 ratio. There were 78 cases in the experimental group and 38 cases in the control group. The control group patients received oral administration of Oseltamivir Phosphate Capsules, one capsule per time, twice a day, and Chaiyin Granule Simulator, taken in boiled water, one bag each time, three times a day. The experimental group of patients took Chaiyin Granules orally, taken with boiled water, one bag each time, three times a day, and Olistavir Phosphate Capsules Simulator, one capsule per dose, two times daily. The treatment period is five days. The main efficacy indicator is the time to relieve clinical symptoms of influenza, while the secondary efficacy indicators are the recovery time/recovery rate of the disease, the onset time of antipyretic effects, the efficacy of individual symptoms, the rate of viral nucleic acid negative conversion, the incidence of complications/severe/critical illness, and the monitoring of drug safety during the trial. **Results** The clinical symptom relief time of the experimental group and the control group were 3.133 days and 2.939 days, respectively. The 95% confidence interval (95% CI) of the difference between the two groups was (−0.34, 0.33), and the lower limit was greater than the non inferior limit of −0.5, indicating that the clinical symptom relief time of the experimental group was not inferior to that of the control group. There was no statistical difference between the experimental group and the control group in terms of disease recovery time, disease recovery rate, and antipyretic onset time ($P > 0.05$). The experimental group achieved similar results as the control group in improving single clinical symptoms of influenza, such as body heat, sore throat, headache, cough, sweating, thirst, nasal congestion, runny nose, and aversion to cold. After five days of medication, the viral nucleic acid conversion rates of the experimental group and the control group were 76.32% and 68.42%, respectively. During the experiment, there were no complications, severe cases, or critical illnesses. **Conclusion** Chaiyin Granule is not inferior to Oseltamivir Phosphate Capsule in alleviating the clinical symptoms of influenza (exogenous wind-heat syndrome), and has more advantages in the negative rate of nucleic acid. The product has good safety and is worthy of clinical promotion.

Key words: Chaiyin Granules; Olistavir Phosphate Capsules; influenza; exogenous wind-heat syndrome; randomly double blind; multi center design

流行性感冒（简称流感）是常见的急性呼吸道传染性疾病，由流感病毒引起，流感病毒分为甲、乙、丙、丁4型，主要感染人的是甲型及乙型流感病毒[1]。流感主要症状为发热（39～40 ℃）、头痛、肌痛、畏寒、寒战，伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全身症状，可有咽喉痛、干咳、鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、眼结膜充血等。起病急，呈暴发性，具有人群普遍易感性，老人、儿童、孕妇或有慢性基础性疾病者，易发展成重症病例，少数患者病情进展快，常因急性呼吸窘迫综合征或多脏器衰竭等并发症而死亡[2]。据2019年世界卫生组织（WHO）报道，全球每年估计有10亿例流感病例，其中300万～500万例为重症病例，导致29万～65万例流感相关呼吸道疾病患者死亡[3]。流感的每年季节性流行造成了沉重的疾病负担[4]，产生巨大的社会影响和经济损失[5]。

神经氨酸酶抑制剂（奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦）已被证实能有效缓解流感症状、缩短病程、减轻病情严重程度及降低病死率，为WHO及美国疾病预防与控制中心推荐的抗流感病毒一线药物，同时也是《流行性感冒诊疗方案（2020）年版》抗流感病毒首选用药[6-7]。相关研究显示，服用磷酸奥司他韦常见消化道等不良反应[8]。因流感病毒具有易变异性，滥用及乱用此类药物会使病毒对抗病毒药物产生耐药性[9-10]。中药复方因具有多靶点、对症治疗特点，除改善流感症状外，还能调节患者免疫功能[11]，临床越来越地用于流感的治疗。

柴银颗粒源于《伤寒六书》之柴葛解肌汤及《温病条辨》之银翘散，并以此为基础加减化裁，全方具有清热解表、宣肺泄热、化痰利咽止咳的功效，用于治疗上呼吸道感染外感风热证，现代药理学和临床资料均已证实该药具有抑菌、抗病毒、镇痛退热、止

咳之效[12-14]。本研究旨在评价柴银颗粒治疗流感（外感风热证）的有效性及安全性，为临床应用与准入决策提供科学依据。由中日友好医院牵头进行上市后临床试验，已通过中日友好医院临床研究伦理委员会审核（编号2021-48-Y16），并在中国临床试验注册中心完成注册（注册号ChiCTR2100045288）。

1 资料与方法

1.1 试验设计

本研究采用随机、双盲、阳性药对照、多中心设计，于2021年3月—2022年3月在中日友好医院、郯城县第一人民医院、漯河市中医院、临清市人民医院、南宁市第十人民医院、冠县中医院、馆陶县人民医院、聊城市茌平区中医医院共8个临床研究中心进行，以磷酸奥司他韦胶囊为阳性对照观察柴银颗粒治疗流感的治疗效果及安全性。样本量根据主要疗效—症状缓解时间进行估算。据文献报告，奥司他韦治疗流感的症状缓解时间为3.96 d，标准差为1.18 d。根据参考文献若柴银颗粒治疗流感的症状缓解时间为3.80 d，差距不超过0.5 d，即可认为该药非劣于奥司他韦，设单侧$\alpha=0.05$，$\beta=0.2$，按试验组与对照组比例2∶1，考虑剔除脱落因素，扩大20%，计划入选试验组76例和对照组38例，共需114例，但最终因客观因素实际入组116例。

1.2 随机及双盲方法

本试验采用区组随机化方法按2∶1进行随机分配，区组长度为6。生物统计学专业人员运用SAS统计软件设定随机种子数，产生随机信息进行编盲工作。受试者按入选先后次序顺次分配随机编号。试验采用双盲设计，为保证试验过程中盲法的实施，由药品生产厂家专门生产外观一致、没有任何标识的试验药物和模拟剂。试验揭盲之前，监查员与研究者自始至终处于盲态。

1.3 诊断标准

西医诊断标准参照国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案（2020年版）》[6]流感确诊病例标准制定。流感常见症状：发热（39～40 ℃）、头痛、肌痛、畏寒、寒战、伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全身症状，可有咽喉痛、干咳、鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、眼结膜充血等。有上述流感临床表现，排除其他引起流感样症状的疾病，且流行病学证据或流感快速抗原检测阳性（为排除假阳性病例，通过流感病毒核酸检测最终确定）即可确诊。

外感风热证中医辨证标准参照2002版《中药新药临床研究指导原则（试行）》[15]及2016年《中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则》[16]，主症：身热、咽痛。次症：头痛、咳嗽、汗出不畅、口渴、鼻塞流涕、恶风。舌脉：苔薄白或薄黄，边尖红，脉浮数。具备主症中任意1项，次症必备其中至少2项，参照舌脉即可诊断。

1.4 入选与退出标准

1.4.1 纳入标准 符合流感西医诊断标准及外感风热证中医辨证标准；流感快速抗原检测结果为阳性；腋温≥38 ℃；年龄18～65岁，性别不限；病程≤48 h；自愿签署知情同意书者。

1.4.2 排除标准 过敏体质或对试验药物或对照药物已知成分过敏者；符合国家卫生部发布的《流行性感冒诊疗方案（2020年版）》的重症与危重症病例诊断标准者；具有可能使入组复杂化，罹患较多基础疾病者；考虑细菌感染者；给药前24 h内使用治疗流感的其他药物者；根据研究者判断，认为不适宜参加本临床试验者。

1.4.3 退出标准 出现严重不良事件；试验过程中，受试者罹患其他疾病，影响疗效和安全性判断者；受试者依从性差、使用药物可能会干扰试验；中途破盲病例；用药后受试者病情加重或出现并发症；随机化后发现严重违反纳入标准或排除标准者，或入组后未曾用药者，或无任何复诊记录者；经实时荧光定量PCR（qRT-PCR）方法检测病毒核酸阴性者；自动退出试验者和失访者。

1.5 治疗方法

对照组：口服磷酸奥司他韦胶囊（宜昌东阳光长江药业股份有限公司，国药准字H20065415，规格：每粒75 mg，生产批号180901），每次1粒，每日2次；柴银颗粒模拟剂（由鲁南厚普制药有限公司提供，生产批号22180051），开水冲服，每次1袋，每日3次。试验组：柴银颗粒（鲁南厚普制药有限公司，国药准字Z20050338，规格每袋8 g，生产批号22201921），开水冲服，每次1袋，每日3次；磷酸奥司他韦胶囊模拟剂（由鲁南厚普制药有限公司提供，生产批号190701），口服，每次1粒，每日2次。本试验疗程为5 d。

除试验用药外，观察期间禁止使用其他有类似疗效或治疗流感的中药、化学药，以及与本病治疗相关的其他治疗，如退热贴、推拿、针灸等疗法；若受试者体温（腋温）超过38.5 ℃，可采用物理方法（冰敷等）降温，若持续超过48 h，研究者可根据

情况加用对乙酰氨基酚片。

1.6 观察指标与评价标准

1.6.1 主要疗效指标 流感临床症状缓解时间（治疗后所有主要临床症状评分下降1个等级以上所需要的时间，且维持24 h及以上，若某单项症状在基线期分数为1分，则需降至0分方能按照缓解统计），临床症状评分标准参考《中药新药治疗感冒的临床研究指导原则（2002版）》。

1.6.2 次要疗效指标 （1）疾病痊愈时间或痊愈率：发热达到完全退热，且临床症状均达到基本消失为痊愈；完全退热指治疗后，腋温下降至37.2 ℃及以下，且维持24 h及以上；临床症状基本消失指治疗后，主要临床症状评分为0或1分且维持24 h及以上。分别记录两组患者的疾病痊愈时间及并计算痊愈率。

（2）解热起效时间：从服药开始到体温下降0.5 ℃或降至37.2 ℃以下所需时间。

（3）单项症状积分：包括主症（身热、咽红肿痛）及次症（头痛、咳嗽、汗出不畅、口渴、鼻塞流涕、恶风），根据《中药新药临床研究指导原则（试行）》[15]中医证候疗效判定标准分别计算用药3、5 d各项症状的单项积分，并对各单项症状进行疗效评价。痊愈：临床症状及体征基本消失或完全消失，症状积分降低幅度≥95%；显效：临床症状及体征明显好转，症状积分降低幅度≥70%，且＜95%；有效：临床症状及体征改善，症状积分降低幅度≥30%，且＜70%；无效：临床症状及体征未见变化，甚至有加重趋势，症状积分降低幅度＜30%。计算各单项症状的总有效率[总有效率＝（痊愈＋显效＋有效）例数/总例数]。

（4）病毒核酸转阴率：治疗3、5 d后分别计算两组患者的病毒核酸转阴率（病毒核酸转阴的受试者例数/该组受试者总例数）。

（5）并发症、重症及危重症发生率：计算治疗期间两组患者并发症发生率（发生并发症的受试者例数/该组受试者总例数），本试验中并发症主要指鼻窦炎、中耳炎、支气管炎、肺炎等，重症及危重症的定义见《流行性感冒诊疗方案（2018年版）》[17]。

1.6.3 安全性评价指标 包括实验室检查（血常规、肝功能、肾功能、尿常规、C反应蛋白）、生命体征、体格检查、12导联心电图、临床不良事件。

1.7 统计分析

所有统计分析采用SAS 9.4软件完成。对疗效指标采用全分析集（FAS）分析，安全性指标采用安全数据集（SS）分析。定量数据用例数、均数、标准差、最小值、中位数、最大值、上四分位数（Q3）、下四分位数（Q1）、95%（或90%）置信区间分析描述，并采用t检验进行组间比较，若考虑到中心或其他因素的影响，采用Cox回归分析；定性数据描述各种类的例数及其所占百分比，计数资料各处理组间的比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 纳入情况

2021年3月—2022年3月，共筛选126例受试者，实际入组116例，试验组78例，对照组38例。试验中无受试者脱落，116例受试者均完成试验。

2.2 两组基线资料比较

两组受试者基线期在人口学特征（性别、身高、年龄、民族）和疾病相关情况（病程、既往史、合并用药）、生命体征（体温、呼吸、脉搏、血压）、体格检查、实验室检查、中医证候积分及单项积分等方面差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

项目	对照组（n＝38）	试验组（n＝78）	P值
性别/例（占比/%）			0.594 4
男	21（55.26）	39（50.00）	
女	17（44.74）	39（50.00）	
年龄/岁（$\bar{x}\pm s$）	42.4±12.41	39.8±11.25	0.254 1
民族/例（占比/%）			0.788 9
汉族	34（89.47）	71（91.03）	
其他	4（10.53）	7（8.97）	
身高/cm（$\bar{x}\pm s$）	167.16±6.35	167.34±6.70	0.889 9
体质量/kg（$\bar{x}\pm s$）	65.22±8.84	66.67±9.16	0.419 3
病程/h（$\bar{x}\pm s$）	21.71±8.24	21.79±8.71	0.962 2
既往史/例（有/无）			
治疗史	1/37	4/74	0.534 3
既往病史或手术史	1/37	5/73	0.388 4
合并疾病	11/27	24/54	0.841 0
病毒核酸阳性/例（占比/%）	38（100.00）	78（100.00）	
体温/℃	38.58±0.288	38.53±0.301	0.320 6

2.3 有效性评价

2.3.1 流感临床症状缓解时间比较 试验组流感临床症状缓解时间的均值和中位数分别为3.133 d和3.330 d，对照组流感临床症状缓解时间的均值和中位数分别为2.939 d和3.330 d。使用Hodges-

Lehmann方法对临床症状缓解时间进行组间比较，并通过描述性统计对各组情况进行分析。假设检验如下：

$H_0: T_{1\_treat} - T_{1\_control} \leqslant \Delta; H_1: T_{1\_treat} - T_{1\_control} > \Delta$

其中，T_{1_treat}和$T_{1_control}$分别代表试验药和对照药的流感临床症状缓解时间，Δ为非劣界值（Δ＝−0.5）。当两组间差异的95%置信区间下限大于非劣界值（−0.5）时，拒绝H_0，接受H_1，则试验药的流感临床症状缓解时间非劣于对照药的流感临床症状缓解时间。结果显示对照组的疾病痊愈时间较试验组的疾病痊愈时间的位置偏移为0.00 d，其95%置信区间为（−0.34，0.33），大于非劣界值−0.5，证实试验药的流感临床症状缓解时间非劣于对照药的流感临床症状缓解时间。见表2。

表2 两组流感临床症状缓解时间比较

Table 2 Comparison of remission time of clinical symptoms of influenza

组别	n/例	流感临床症状缓解时间/d	
		平均值	中位数（最小值，最大值）
对照	38	2.939±1.144	3.330（1.330，7.330）
试验	78	3.133±1.025	3.330（1.000，7.000）

2.3.2 疾病痊愈时间、痊愈率、解热起效时间比较 使用Cox regression模型对疾病痊愈时间、解热起效时间进行建模分析，模型中使用组别为固定效应因素，中心为随机效应因素；疾病痊愈率采用χ^2检验。结果显示试验组与对照组在疾病痊愈时间、疾病痊愈率、解热起效时间方面均无统计学差异（$P>0.05$）。见表3。

表3 两组疾病痊愈时间、痊愈率、解热起效时间比较

Table 3 Comparison of recovery time, recovery rate, and antipyretic onset time of diseases between two groups

组别	n/例	疾病痊愈率/%	疾病痊愈时间/d	解热起效时间/d
对照	38	97.37	3.500±0.783	1.360±0.562
试验	78	92.31	3.779±1.034	1.501±0.645

2.3.3 中医单项症状比较 用药3 d后，单项症状总有效率除主症咽红肿痛外，其余各项症状总有效率组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。用药5 d后，单项症状（包括主症身热、咽红肿痛；兼症：头痛、咳嗽、汗出不畅、口渴、鼻塞流涕、恶风）总有效率组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果表明柴银颗粒在改善流感单项临床症状：身热、咽红肿痛、头痛、咳嗽、汗出、口渴、鼻塞、流涕、恶寒等方面，效果与磷酸奥司他韦胶囊相当。见表4。

2.3.4 核酸转阴率 结果显示在病毒核酸转阴率方面两组间无统计学差异（$P>0.05$）。但在用药3 d时试验组病毒核酸转阴率略高于对照组，并且在用药5 d时两组间的病毒核酸转阴率差异趋势明显扩大。表明柴银颗粒具有更强的抗流感病毒作用，见表5。

2.4 并发症、重症及危重症发生率情况

治疗过程中两组患者均无并发症、重症及危重症发生。

表4 两组单项症状有效率比较

Table 4 Comparison of effectiveness rates of single symptom of TCM syndrome between two groups

组别	时间	总有效/例（占比/%）				
		身热	咽红肿痛	头痛	咳嗽	汗出
对照	用药3 d	38（100.00）	34（89.47）	25（92.59）	20（68.97）	4（100.00）
	用药5 d	38（100.00）	38（100.00）	26（96.30）	29（100.00）	4（100.00）
试验	用药3 d	73（97.44）	55（72.37）*	45（77.59）	27（51.92）	12（100.00）
	用药5 d	77（98.72）	76（100.00）	58（100.00）	51（98.08）	12（100.00）

组别	时间	总有效/例（占比/%）			
		口渴	鼻塞	流涕	恶寒
对照	用药3 d	9（100.00）	18（66.67）	22（81.48）	21（91.30）
	用药5 d	9（100.00）	27（100.00）	27（100.00）	23（100.00）
试验	用药3 d	21（91.30）	43（65.15）	45（71.43）	44（81.48）
	用药5 d	23（100.00）	65（98.48）	62（98.41）	54（100.00）

与对照组比较：$^*P<0.05$

$^*P < 0.05$ *vs* control group

表5 两组病毒核酸转阴率比较

Table 5 Comparison of negative conversion rate of virus nucleic acid between two groups

组别	n/例	病毒核酸转阴率/%	
		用药3 d	用药5 d
对照	38	44.74	68.42
试验	78	46.05	76.32

2.5 紧急用药使用量及使用率

本研究过程中共有23例受试者发生31例次紧急用药事件，药物为对乙酰氨基酚片，规格分别为0.3、0.6、0.9 g。其中试验组共有17例受试者发生22例次紧急用药，发生率为21.79%；对照组共有6例受试者发生9例次紧急用药事件，发生率为15.79%，采用χ^2检验，结果表明两组间紧急用药发生率差异无统计学意义。

2.6 安全性评价

本研究过程中，共有4例受试者发生6例次不良事件。其中试验组共有3例受试者发生4例次不良事件，发生率3.85%，不良事件主要集中在实验室检查异常（包括丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高，尿白细胞阳性）及腹泻；对照组共有1例受试者发生2例次不良事件，发生率2.63%，主要集中在实验室检查异常（包括：白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高）。经研究者判断，以上不良事件严重程度均为I级，与试验药物/对照药物均无关，除尿白细胞阳性转归未知，其余不良事件的转归均为消失，试验过程中未发生严重不良事件以及导致受试者脱落的不良事件、未发生危及生命的不良事件。两组不良事件发生率进行组间比较，两组间无统计学意义（$P>0.05$），表明柴银颗粒与磷酸奥司他韦胶囊的人体服用安全性良好。

3 讨论

流感由流感病毒引起，传染性强、传播速度快，在中医学中称为“时行感冒”“风温”“时疫”。对于风热证临床治疗时主要原则为辛凉解表、清热解毒，是《内经》中“因势利导”治疗法则的体现[18]。柴银颗粒集古人之柴葛解肌汤、银翘散、今人之柴黄片、银黄口服液处方于一体[19]，由柴胡、葛根、薄荷、荆芥、金银花、连翘、黄芩、鱼腥草、桔梗、青蒿、杏仁等11味药材组成。方中柴胡、葛根、荆芥、薄荷，青蒿疏散外邪，解肌表之热；金银花、连翘、黄芩、鱼腥草清热解毒。有关研究表明[20-23]，此4味清热药具有明确的抗病毒作用；桔梗、杏仁宣上肃下调畅气机，有止咳化痰之功。全方旨在散外清内、顺气调肺，临床用于发热恶风、头痛、咽痛、汗出、鼻塞、流涕、咳嗽、舌边尖红、苔薄黄等症。

由于流感为自限性疾病，但部分患者会进展出现肺炎等并发症可发展至重症流感。因此治疗本病的主要临床目的是快速改善症状、缩短病程，并控制病情发展，故本研究主要观察服用柴银颗粒对缩短流感（外感风热证）病程的作用，不但符合本病的临床治疗目的，也同时以时间为标尺的记录疾病的改善相较其他评价方式更为客观，可明显地反映出试验药物对本病的治疗效果。磷酸奥司他韦是目前国际公认、国内临床指南首选的用于流感的药品，本研究选择磷酸奥司他韦作为阳性对照药，拟发掘传统中药抗流感的潜在价值。本试验结果表明，柴银颗粒在缩短病程、疾病痊愈、解热等方面均非劣于磷酸奥司他韦胶囊。且数据显示柴银颗粒治疗流感（外感风热证）的核酸转阴率高于磷酸奥司他韦胶囊，说明柴银颗粒抗病毒能力可能较奥司他韦更强。试验过程中无并发症、重症或危重症发生，故柴银颗粒治疗流行性感冒（外感风热证）具有明显的治疗效果。

本研究试验组出现4例次，对照组出现2例次不良事件，其中试验组出现的腹泻不良反应与药品说明书一致，其余不良事件暂未见报道[24-27]，在后续临床应用中需密切关注。以上不良事件严重程度均为I级，研究者判断均与试验药物无关，无严重不良事件发生，两组安全性评价差异无统计学意义（$P>0.05$）。

本研究结果显示，柴银颗粒的各项临床疗效均非劣于磷酸奥司他韦胶囊，可见柴银颗粒治疗流行性感冒（外感风热证）的疗效确切，能够有效缩短病程，缓解症状，改善病情。鉴于本试验是以“症状缓解时间”为初步评价目标计算的样本量，样本量较少，但本试验发现用药5 d后试验组和对照组的病毒核酸转阴率差异趋势明显扩大，因此扩大样本量可能会得出组间病毒核酸转阴率有统计学差异的结果。本研究未发生与药物可能有关的不良事件，产品的安全性良好，值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 黎毅敏, 杨子峰. 流行性感冒诊断与治疗指南 (2011年版)解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(2): 105-108.
Li Y M, Yang Z F. Reading on guidelines for diagnosis and treatment of influenza (2011 Edition) [J]. Chin J Pract Intern Med, 2012, 32(2): 105-108.

[2] 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版) [J]. 社区医学杂志, 2011, 9(5): 66-74.
Guidelines for diagnosis and treatment of influenza (2011 edition) [J]. J Comm Med, 2011, 9(5): 66-74.

[3] World Health Organization. WHO launches new global influenza strategy [EB/OL]. (2019-03-11) [2020-12-12]. https://www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy.

[4] 蒋荣猛. 流感不是"感冒" 应重视高危人群早期抗病毒治疗 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2): 93-96.
Jiang R M. Influenza is not a "common cold", pay attention to early antiviral treatment in high risk population [J]. Chin J Infect Contr, 2018, 17(2): 93-96.

[5] Yang J, Jit M, Leung K S, et al. The economic burden of influenza-associated outpatient visits and hospitalizations in China: A retrospective survey [J]. Infect Dis Poverty, 2015, 4: 44.

[6] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 流行性感冒诊疗方案(2020年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(1): 1-5.
General Office of the National Health Commission, Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of influenza (2020 version) [J]. Chin J Viral Dis, 2021, 11(1): 1-5.

[7] 牛倩倩, 陈愉, 刘晔, 等. 连花清瘟胶囊治疗流行性感冒的有效性及安全性的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1474-1481.
Niu Q Q, Chen Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingwen capsule for influenza: A systematic review [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(8): 1474-1481.

[8] 李晟, 郑磊. 基于真实世界数据的磷酸奥司他韦临床使用情况及安全性分析 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(3): 250-255.
Li S, Zheng L. Clinical use and safety of oseltamivir phosphate [J]. Chin J Pharmacovigil, 2021, 18(3): 250-255.

[9] 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.
Zhu Y H, Liu Y L, Zhu X L, et al. Research progress in anti-influenza drugs [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2022, 36(2): 129-140.

[10] 游泓, 宋远瑛. 中药药对在流行性感冒治疗中的应用 [J]. 医药导报, 2022, 41(5): 675-679.
You H, Song Y Y. Application of herb pair in the treatment of influenza [J]. Her Med, 2022, 41(5): 675-679.

[11] 张评洊, 石宇, 张雨茜, 等. 中医对"时行感冒"疫病的认知历程与辨证论治策略 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 1-5.
Zhang P H, Shi Y, Zhang Y Q, et al. Cognitive process and syndrome differentiation as well as treatment strategy of traditional Chinese medicine in epidemic disease named as "common cold caused by abnormal seasonal changes" [J]. J Clin Med Pract, 2020, 24(12): 1-5.

[12] 孙元芳, 李冰冰, 关永霞, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨柴银颗粒抗冠状病毒感染潜在分子机制 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4999-5009.
Sun Y F, Li B B, Guan Y X, et al. Potential molecular mechanism for Chaiyin Granules against coronavirus infection based on network pharmacology and molecular docking [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2020, 51(19): 4999-5009.

[13] 尤雪瑶, 谭影影, 王伟, 等. 基于网络药理学和分子对接的柴银颗粒治疗流感作用机制研究 [J]. 中国药师, 2022, 25(12): 2123-2130.
You X Y, Tan Y Y, Wang W, et al. Mechanism of Chaiyin Granules in treating influenza based on network pharmacology and molecular docking [J]. China Pharm, 2022, 25(12): 2123-2130.

[14] 闫赋琴, 徐善荣, 邵明国, 等. 柴银口服液治疗小儿风热感冒的临床效果评价 [J]. 世界中医药, 2021, 16(24): 3653-3656.
Yan F Q, Xu S R, Shao M G, et al. Clinical effects evaluation of Chaiyin oral liquid on children with wind-heat syndrome cold [J]. World Chin Med, 2021, 16(24): 3653-3656.

[15] 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.
Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.

[16] 国家食品药品监督管理局.«中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则»[EB/OL].(2016-10-11)[2023-04-10]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20161011172501767.html.
Nantional Medical Products Administration. Guiding principles for clinical research of new traditional Chinese medicine for the treatment of influenza [EB/OL].(2016-10-11). [2023-04-10]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20161011172501767.html.

[17] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2018年版) [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2): 181-184.
National Health and Family Planning Commission, National Administration of Traditional Chinese Medicine.

Influenza treatment programme (2018) [J]. Chin J Infect Control, 2018, 17(2): 181-184.

[18] 祁建平, 祁晓媛, 王晓娟. 不同剂量金花清感颗粒对流行性感冒的疗效及对患者血清细胞因子的影响 [J]. 现代医学, 2016, 44(12): 1664-1669.
Qi J P, Qi X Y, Wang X J. Clinical efficacy of different doses of Jinhuaqinggan Granule on influenza and serum levels of cytokines [J]. Mod Med J, 2016, 44(12): 1664-1669.

[19] 戚兴会, 张翠云, 李艳, 等. 响应面法优化柴银颗粒的水煎煮工艺 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2255-2258.
Qi X H, Zhang C Y, Li Y, et al. Optimization of water extraction process of Chaiyin Granules by Box-Behnken response surface method [J]. Drugs Clin, 2021, 36(11): 2255-2258.

[20] 包信通, 郭承军, 王锋. 金银花对流感小鼠肺损伤保护作用初探 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 583-584.
Bao X T, Guo C J, Wang F. Preliminary research of *Flos lonicerae* japonicae on protective effect against mouse's lung injury induced by influenza virus [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(3): 583-584.

[21] 蒲秀瑛, 梁剑平, 王学红, 等. 贯叶连翘提取物抗甲1型流感病毒活性的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 259-264.
Pu X Y, Liang J P, Wang X H, et al. Inhibition of *Hypericum perforatum* extract on influenza A virus [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2010, 41(2): 259-264.

[22] 王颖, 杨飞兰, 张彤. 鱼腥草病毒唑和金刚烷胺联用协同抗流感病毒作用的试验研究 [J]. 实用临床医学, 2005, 19 (1): 16-17.
Wang Y, Yang F L, Zhang T. Experimental study on the synergistic anti influenza virus effect of *Houttuynia cordata*, ribavirin, and amantadine in combination [J]. Pract Clin Med, 2005,19(1): 16-17.

[23] 宋琳莉, 王微, 孟庆刚. 不同来源黄芩提取物抗流感病毒作用的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16 (4): 23-24.
Song L L, Wang W, Meng Q G. Experimental study on anti-influenza virus effect of different sources extracted *Scutellaria* [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2009, 16(4): 23-24.

[24] 苏健芬, 申子涵, 徐佐恒, 等. 磷酸奥司他韦胶囊在中国健康受试者的生物等效性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(13): 1510-1515.
Su J F, Shen Z H, Xu Z H, et al. Bioequivalence of oseltamivir phosphate capsules in healthy Chinese volunteers [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(13): 1510-1515.

[25] Rauš K, Pleschka S, Klein P, et al. Effect of an *Echinacea*-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial [J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2015, 77: 66-72.

[26] Beigel J H, Bao Y J, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: A multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(12): 1255-1265.

[27] Fry A M, Goswami D, Nahar K, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: A randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(2): 109-118.

[责任编辑 刘东博]