

疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究

瞿香坤, 郝树立, 马景贺, 魏广友, 宋克义, 唐超, 高有方, 梁绍钦, 杜文杰
亳州市人民医院 呼吸内科, 安徽 亳州 236800

摘要:目的 回顾性研究分析疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床疗效。方法 选取 2020 年 1 月 31 日—2020 年 2 月 11 日于 COVID-19 定点收治医院亳州市人民医院诊断并治疗的 COVID-19 患者 70 例, 按治疗方法的不同, 分为联合用药组(40 例)和阿比多尔组(30 例), 两组均予常规阿比多尔口服, 联合用药组在此基础上予口服疏风解毒胶囊治疗, 疗程 10 d。对比两组患者的退热时间及干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻等症状消失时间, 比较两组患者的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)转阴率及转阴时间。结果 联合用药组患者退热时间及干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻消失时间均较阿比多尔组显著缩短($P < 0.05$), 治疗 10 d 后, 联合用药组患者治愈出院 6 例, 阿比多尔组出院 1 例; 第 10 天复查咽拭子, 联合用药组 12 例 1 次阴性、阿比多尔组 7 例 1 次阴性; 联合用药组 SARS-CoV-2 转阴时间较阿比多尔组显著缩短($P < 0.05$)。结论 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗 COVID-19 优于单用阿比多尔, 能显著缩短患者临床症状的好转时间和 SARS-CoV-2 转阴时间。

关键词: 疏风解毒胶囊; 新型冠状病毒肺炎; 阿比多尔; 新型冠状病毒; 症状

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)05-1167-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.011

Observation on clinical effect of Shufeng Jiedu Capsule combined with Arbidol Hydrochloride Capsule in treatment of COVID-19

QU Xiang-kun, HAO Shu-li, MA Jing-he, WEI Guang-you, SONG Ke-yi, TANG Chao, GAO You-fang, LIANG Shao-qin, DU Wen-jie

Department of Respiratory Medicine, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Shufeng Jiedu Capsule combined with Arbidol Hydrochloride Capsule in the treatment of COVID-19. **Methods** From January 31, 2020 to February 11, 2020, 70 patients with COVID-19 diagnosed and treated in Bozhou people's hospital were selected. According to the different treatments, they were divided into two groups: 40 patients in combination group and 30 patients in Arbidol Hydrochloride Capsule group. Patients in both groups were given routine Arbidol Hydrochloride Capsule orally. On this basis, the combination group was given oral Shufeng Jiedu Capsule for 10 d. The antipyretic time and the disappearance time of dry cough, nasal congestion, runny nose, sore throat, fatigue, diarrhea and other symptoms of patients in two groups were compared. The negative conversion ratio and negative conversion time of novel coronavirus (SARS-CoV-2) were also compared between two groups of patients. **Results** There were significant differences in antipyretic time, the disappearance time of dry cough, nasal congestion, runny nose, pharyngeal pain, fatigue, diarrhea, and novel coronavirus negative conversion time in the combination treatment group compared with the control group ($P < 0.05$). The negative conversion time of combination treatment group was significantly shorter than Arbidol Hydrochloride Capsule group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Shufeng Jiedu Capsule and Arbidol Hydrochloride Capsule was better than Arbidol Hydrochloride Capsule alone in the treatment of COVID-19, which could significantly shorten the symptoms improvement time and negative conversion time of the clinical patients.

Key words: Shufeng Jiedu Capsule; COVID-19; Arbidol Hydrochloride Capsule; SARS-CoV-2; symptoms

2019 年 12 月, 中国武汉出现新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情, 并迅速蔓延, 截止 2020 年 2 月下旬, 中国大陆已确诊 COVID-19 患者超过 7

万例, COVID-19 最常见的临床表现是发热、乏力和干咳, 部分患者表现为鼻塞、流涕和腹泻^[1]。已有研究表明 COVID-19 患者通过口服阿比多尔取

收稿日期: 2020-02-22

基金项目: 亳州市科技局重点研发项目(bzzc2019015)

作者简介: 瞿香坤, 硕士, 安徽医科大学亳州临床学院呼吸科副主任医师, 研究方向为慢性阻塞性肺疾病及肺部感染的治疗。Tel: 13335673173

得较好疗效^[2-3]。疏风解毒胶囊具有较好的清热解毒和抗病毒作用^[4]，并且该药入选了国家卫生健康委员会发布的第四~六版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行）》^[1,5-6]。本院为安徽省亳州市 COVID-19 患者定点收治医院，现就本院在抗击疫情中应用疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗 COVID-19 的疗效进行回顾性研究与分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 1 月 31 日—2020 年 2 月 11 日于亳州市人民医院诊断并治疗的 COVID-19 患者 70 例，诊断均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第四、五版）》^[3]标准。患者均有发热，并伴有不同程度咳嗽、咳痰、鼻塞、流涕、咽痛、腹泻、乏力等全身不适；排除其他流感病毒感染引起的肺炎。将 70 例患者按照治疗方法不同，分为联合用药组（40 例）和阿比多尔组（30 例），联合用药组 40 例，其中男性 25 例，女性 15 例，平均年龄 (40.65 ± 8.23) 岁，平均体温 $(38.71 \pm 0.71)^\circ\text{C}$ ，有干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻症状的患者占比分别为 86.75%、12.32%、10.54%、76.76%、89.21%、10.89%，新型冠状病毒（SARS-CoV-2）核酸阳性率 100%；阿比多尔组 30 例，其中男性 16 例，女性 14 例，平均年龄 (39.82 ± 6.40) 岁，平均体温 $(38.62 \pm 0.52)^\circ\text{C}$ ，有干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻症状的患者占比分别为 89.63%、12.85%、9.23%、73.23%、88.96%、10.63%，SARS-CoV-2 核酸阳性率 100%。两组患者临床资料差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

1.2 诊断标准

参照 2020 年国家卫健委颁布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第四、五版）》的诊断标准：疑似病例，具备以下病原学证据之一者：（1）呼吸道标本或血液标本实时荧光 RT-PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸阳性；（2）呼吸道标本或血液标本病毒基因测序，与已知的 SARS-CoV-2 高度同源。

1.3 纳入标准

（1）确诊 COVID-19（咽拭子核酸阳性）；（2）无用药禁忌症；（3）无恶性肿瘤；（4）依从性良好；（5）自愿参与。

1.4 排除标准

（1）重型、危重型 COVID-19 患者；（2）有糖尿病、高血压、冠心病等基础病。

1.5 治疗方法

1.5.1 常规治疗方案 （1）一般处理：卧床休息，加强支持治疗，保证充分热量；注意水、电解质平衡，维持内环境稳定；（2）对症治疗：静息状态下，指氧饱和度 $< 93\%$ ，予鼻导管吸氧。发热以物理降温为主，体温大于 38.5°C 予临时口服布洛芬 0.2 g 退热，咳嗽、咳痰者予氨溴索化痰；（3）有感染依据予莫西沙星 0.4 g/次，1 次/d。

1.5.2 对比药物治疗：阿比多尔组仅口服阿比多尔（0.1 g/粒，石药集团欧意药业有限公司，批号 386191101）0.2 g/次，3 次/d；联合用药组在口服阿比多尔的基础上联合口服疏风解毒胶囊（0.52 g/粒，安徽济人药业有限公司，批号 3190512）2.08 g/次，3 次/d，疗程 10 d。

1.6 疗效评价

分别于治疗 2、3、5、7、10 d 观察并统计患者发热、干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻等临床表现，以及咽拭子病毒测定转阴情况。疗效评价：有效为入院治疗后体温逐渐下降，在 5~7 d 内体温正常，干咳、鼻塞流涕、咽痛、乏力、腹泻症状入院治疗后逐步好转，5~7 d 症状消失；SARS-CoV-2 核酸咽拭子检测在第 12 天后隔日 1 次，2 次阴性；无效为入院治疗后体温不下降或持续升高，在 5~7 d 内不能恢复正常，干咳、鼻塞流涕、咽痛、乏力、腹泻症状不能好转并进一步加重，5~7 d 症状不消失；SARS-CoV-2 核酸咽拭子检测在第 12 天后隔日 1 次，任何 1 次阳性^[1-2]。治愈标准：体温恢复正常 3 d 以上、呼吸道症状明显好转，肺部影像学显示炎症明显吸收，连续 2 次呼吸道病原核酸检测阴性（采样时间间隔至少 1 d），可解除隔离出院^[1]。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计分析软件对数据进行处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，相关性分析采用线性回归分析，多样本比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者整体治疗进展

通过 10 d 的治疗，70 例 COVID-19 患者治愈出院 7 例，其中联合用药组 6 例，阿比多尔组 1 例；70 例 COVID-19 患者在 5~7 d 发热、干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻症状消失。第 7 天两组患者复查胸部 CT，肺部炎症均吸收 50% 以上。第 10 天复查咽拭子，联合用药组 1 次阴性 12 例、阿比多尔组 7 例。

2.2 两组患者症状改善情况

观察两组患者体温、干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻症状好转时间, SARS-CoV-2 核酸转阴时间,

联合用药组均短于阿比多尔组 ($P < 0.05$), 结果见表 1。说明疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗 COVID-19 对患者各种症状的改善作用强于单用阿比多尔。

表 1 治疗 10 d 后 2 组患者症状改善情况比较

Table 1 Comparison of symptom improvement between two groups after 10 d of treatment

组别	例数	退热时间/d	症状好转时间/d						SARS-CoV-2 核酸 1 次转阴时间/d
			干咳	鼻塞	流涕	咽痛	乏力	腹泻	
阿比多尔	30	5.10 ± 1.40	5.89 ± 1.56	5.08 ± 1.78	4.02 ± 0.56	4.86 ± 1.02	3.89 ± 0.75	4.32 ± 1.10	11.89 ± 3.21 ($n = 7$)
联合用药	40	3.24 ± 0.89*	4.06 ± 1.21*	3.26 ± 0.75*	2.35 ± 0.75*	3.02 ± 0.24*	2.12 ± 0.15*	3.10 ± 0.56*	9.32 ± 3.03 ($n = 12$)

与阿比多尔组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs Arbidol Hydrochloride Capsules group

2.3 不良反应

治疗过程中, 共有 3 例患者发生药物不良反应, 联合用药组 1 例, 症状为恶心; 阿比多尔组 2 例, 症状为恶心。以上不良反应均较轻微, 嘱患者饭后服药, 不良反应均消失。

3 讨论

2012 年国际病毒学分类委员会将冠状病毒科分为 α 、 β 、 γ 、 δ 共 4 大类, SARS-CoV-2 属于 β 属的冠状病毒, 为单股正链 RNA 病毒, 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形, 常为多形性, 直径 60~140 nm, 其基因特征与 SARSr-CoV 和 MERSr-CoV 有明显区别; 目前研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45) 同源性达 85% 以上; 体外分离培养时, SARS-CoV-2 96 h 左右即可在人呼吸道上皮细胞内发现, 而在非洲绿猴肾细胞 Vero E6 和人肝癌细胞 Huh-7 中分离培养需约 6 d^[1,6-7]。SARS-CoV-2 主要引起呼吸道感染, 其症状以发热、乏力、干咳为主要表现。少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状^[1]。重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等^[8-9]。到现在, 还没有经过批准或验证的针对该病毒的有效药物。本研究入组患者大多为青壮年人群, 其主要表现为流感样症状, 包括发热、咳嗽、咳痰、流涕、鼻塞、咽痛、头痛、乏力等, 所有入选患者均为轻型和普通型的 COVID-19 患者, 联合用药组 40 例患者在使用阿比多尔的基础上给予疏风解毒胶囊, 治疗后患者发热、干咳、咽痛、乏力、病毒转阴方面较阿比多尔单用组明显缩短。

对于 COVID-19 患者的治疗, 如何有效地控制发热、干咳、全身乏力等症状, 缩短住院时间、缩

短病毒转阴时间、减少重症并发症的出现, 是临床医生一直努力解决的问题, 因此如何有效的抗病毒治疗就成为治疗中很重要的环节。阿比多尔是一种选择性很高的血凝素抑制剂, 能竞争性抑制血凝素介导的膜融合作用, 以通过多种途径抑制流感病毒, 不仅阻止病毒的吸附与穿入, 而且抑制吸附于细胞表面和进入细胞内的病毒, 能有效缓解 COVID-19 患者的症状^[10]。2020 年 2 月 18 日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》已明确指出阿比多尔治疗 COVID-19 抗病毒效果确切, 现已广泛用于临床。有部分研究报道早期服用阿比多尔可缩短病程、减轻症状, 还能显著降低 COVID-19 并发症发生率和抗菌药物使用率^[10-11]。安全性方面, 阿比多尔的不良反应主要是恶心、腹泻、头晕等。本研究中有 2 例患者恶心, 嘱其饭后服用多数自行缓解, 治疗指数和安全性高。

临床实践证明疏风解毒胶囊辅助抗流感病毒的疗效是肯定的, 可以发挥中医扶正固本的优势, 并且与阿比多尔联合应用起到协同抗病毒作用, 其全方具有疏风清热、解毒利咽的功效^[4]。疏风解毒胶囊组方为板蓝根、虎杖、连翘、芦根、败酱草、马鞭草、柴胡、甘草等, 其中柴胡辛凉解表起到退热作用, 板蓝根、连翘都具有很强的抗病毒活性, 有研究发现, 板蓝根与连翘联合抗流感病毒是通过影响花生四烯酸代谢途径而起效^[12]。经研究证实疏风解毒胶囊能显著抑制前列腺素 E_2 (PGE_2)、肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$)、白细胞介素- 1α ($IL-1\alpha$)、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 的生成, 并能显著降低血清和下丘脑中致热介质 cAMP 水平及 cAMP/cGMP 值, 显著降低下丘脑中 Na^+ 、 K^+ -ATP, 显著升高下丘脑中内源性解热介质精氨酸加压素 (AVP) 的量, 从而发挥退热作用, 改善咽痛、鼻塞流涕等症状^[13-16]。有临床实践研究表

明,疏风解毒胶囊有显著的免疫调节作用,可减轻急性呼吸道上皮细胞炎症因子的分泌,缓解呼吸道上皮炎症反应;有效减轻脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤期间的炎症和免疫调节活性;增加肺组织中氧的分压,降低乳酸水平,抑制炎症因子IL-1 β 和TNF- α 水平,同时能降低P-选择素、TGF- β 、化学趋化因子(KC)、C-Jun/AP-1的水平,下调NF- κ B mRNA表达,通过抑制MAPK/NF- κ B信号通路从而减轻急性肺损伤^[17-19];进而阻断肺部急性“炎症因子风暴”的产生,避免了急性呼吸窘迫综合征危重症的并发症。疏风解毒胶囊有效成分马鞭草苷能有效调节G蛋白偶联受体18(GPR1)8蛋白,改善p21蛋白激活激酶1(PAK)诱导的小鼠肺损伤,对病毒性肺损伤的修复临床疗效显著^[20-21]。

本研究结果显示,联合用药组发热时间、干咳好转时间、鼻塞好转时间、流涕好转时间、咽痛好转时间、乏力好转时间、腹泻好转时间、SARS-CoV-2病毒转阴时间均短于阿比多尔组($P<0.05$)。表明加用疏风解毒胶囊能缩短患者的临床症状好转时间和SARS-CoV-2转阴时间。

综上所述,采用疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗COVID-19有确切的疗效,能快速发挥抗病毒作用,促进COVID-19患者临床症状的改善,中西医结合疗法值得在临床上推广。由于本研究样本量较少,有可能存在一定数据偏移,将进一步联合多中心继续开展临床研究。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局办公室,国卫办医函[2020]145号,关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. [2020-02-18]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Biosci Trends*, 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01020.
- [3] 李洋,赵立.阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状[J].中国临床药理学杂志,2019,35(17):1964-1968.
- [4] 瞿香坤,王其凯,唐超,等.疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的临床观察[J].中国中医急症,2019,28(6):1059-1061.
- [5] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[S]. 2020.
- [6] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[S]. 2020.
- [7] 郑梅,郑双丽,陈丹瑛,等.蝙蝠来源的重症急性呼

吸综合征样冠状病毒WIV1刺突蛋白利用浣熊狗血管紧张素转II酶II受体侵入细胞能力的研究[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2019,13(5):370-376.

- [8] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [9] 马亦林.冠状病毒的特性及其致病性研究进展[J].中华临床感染病杂志,2018,11(4):305-315.
- [10] Han W Z, Quan B, Guo Y, *et al.* The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019 [J]. *Med Virol*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25711.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [12] 张文娟,张娟.疏风解毒胶囊在临床疾病治疗中的应用进展[J].首都食品与医药,2019,26(16):11-12.
- [13] 付合明,王海荣,邸志权,等.疏风解毒胶囊口服给药14 d对幼鼠的毒性作用研究[J].中草药,2018,49(9):2119-2126.
- [14] Li Y M, Chang N W, Han Y Q, *et al.* Anti-inflammatory effects of Shufengjiedu capsule for upper respiratory infection via the ERK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 758-766.
- [15] 马莉,侯衍豹,黄妍,等.疏风解毒胶囊各组分对肺炎模型大鼠免疫系统的调节作用[J].中草药,2019,50(15):3563-3568.
- [16] 马莉,黄妍,侯衍豹,等.疏风解毒胶囊对大鼠肺炎模型的抗炎机制研究[J].中草药,2018,49(19):4591-4595.
- [17] Xia J F, Rong L, Sawakami T, *et al.* Shufeng Jiedu Capsule and its active ingredients induce apoptosis, inhibit migration and invasion, and enhances doxorubicin therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 921-930.
- [18] Sawakami T, Xia J F, Song P P, *et al.* Researchers of chronic obstructive pulmonary disease gathered at the 2017 Japan-China Joint Medical Workshop on Aging and Health [J]. *BioSci Trends*, 2017, 11(6): 706-709.
- [19] 刘冉,李宣霖,王憬瑶,等.疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的Meta分析与GRADE评价[J].中医杂志,2018,59(19):1656-1660.
- [20] Yuan Y, Liao Q W, Xue M M, *et al.* Shufeng Jiedu Capsules alleviate lipopolysaccharide-induced acute lung inflammatory via activation of GPR18 by verbenalin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47: 1-11.
- [21] 李有跃,谭光林,朱福君.疏风解毒胶囊治疗流行性感