

六神丸治疗流行性感冒的临床观察

秦 湧

南京医科大学第二附属医院 呼吸科, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 观察六神丸治疗流行性感冒(病毒快速抗原检测阳性, 简称流感)的临床疗效。**方法** 选取本院 2018 年 11 月—2019 年 5 月的流感患者 122 例, 随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组 60 例, 对照组 62 例, 治疗组给予六神丸治疗, 对照组给予板蓝根颗粒治疗, 患者体温 $>39.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 可服用对乙酰氨基酚片, 并记录服用量。在治疗第 5 天时评价患者的临床痊愈率、有效率, 比较两组间病毒转阴率、单项症状改善情况、对乙酰氨基酚片使用情况、外周血实验室检查等。**结果** 六神丸在治疗流感有效率上与板蓝根颗粒无统计学差异, 但痊愈率优于板蓝根颗粒; 在单项症状改善方面, 六神丸在咽痛的改善方面优于板蓝根颗粒; 六神丸也可以减少流感患者对乙酰氨基酚片的使用量; 外周血实验室指标显示, 治疗 5 d 后 2 组白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比和淋巴细胞百分比均恢复到正常范围。**结论** 六神丸对于流感具有良好的疗效, 其中在对于流感引起的炎症反应方面具有独特的效果, 六神丸可以作为治疗流感的一个可行的治疗方案在临床上进一步的验证及推广。

关键词: 六神丸; 流行性感冒; 随机对照; 板蓝根颗粒; 炎症反应

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)06-1687-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.018

Clinical observation of Liushen Pill in treatment of influenza

QIN Yong

Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Abstract: Objective To compare the clinical observation of Liushen Pill (六神丸) in the treatment of influenza (positive virus rapid antigen detection). **Methods** A total of 122 cases of influenza patients in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from November 2018 to May 2019 were randomly divided into treatment group and control group, 60 cases in the treatment group and 62 cases in the control group. The treatment group was treated with Liushen Pill and the control group was treated with Banlangen Granules (板蓝根颗粒), and when the temperature of patient was higher than $39.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, the patients could take acetyl aminophenol tablets and the dosage was recorded. The recovery rate of patients in the treatment group was compared with that in the control group on the day 5. **Results** There was no significant difference between Liushen Pill and Banlangen Granules in the effective rate of influenza treatment, but the cure rate of Liushen Pill was better than Banlangen Granules. In the improvement of single symptom, Liushen Pill was better than Banlangen Granules in improving pharyngitis. In addition, Liushen Pill could also reduce the use of acetyl aminophenol tablets in patients with influenza. The laboratory indexes of peripheral blood showed that after 5 d of treatment, the data of both groups, white blood cell count, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil percentage, and lymphocyte percentage were all returned to normal range. **Conclusion** Liushen Pill has good curative effect on influenza and unique effect on influenza-induced inflammatory reaction, which is a good proof as a feasible treatment for influenza and worth further verification and promotion in clinic.

Key words: Liushen Pill; influenza, randomized control, Banlangen Granules; inflammatory response

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒感染引起的呼吸道传染病, 流感病毒分为甲、乙、丙 3 类, 其中甲型流感病毒致病力强, 致死率高^[1]。作为临床常见呼吸道传染疾病, 流感有潜伏期短、发病率高

等特点, 特别是在机体免疫力较低群体, 如老年、儿童中较为常见, 若未及时控制治疗, 极易引起心肌炎、肾小球肾炎等并发症, 严重感冒者可并发中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、肺炎等, 甚至威胁生命^[2]。

收稿日期: 2020-12-02

作者简介: 秦 湧, 主任医师, 研究方向为呼吸道感染和肺介入治疗。Tel: 18905168358 E-mail: qinyong1970822@126.com

六神丸是传统中药名方，具有清凉解毒、消炎止痛的功效。在烂喉丹痧、咽喉肿痛、喉风喉痛、单双乳蛾、小儿热疳、痈疮疔疮、乳痈发背、无名肿毒、等疾病治疗上应用广泛，也是传统的抗疫良方。结合临床应用经验，本试验将进一步总结验证六神丸在流行性感中应用的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

共纳入 2018 年 11 月—2019 年 5 月本院收治的流感患者 133 例，采用随机数表分成试验组（66 例）与对照组（67 例），最终脱落 11 例，完成研究 122 例，其中试验组 60 例，对照组 62 例。男性 58 例，女性 64 例，年龄 22~62 岁，平均年龄（47.8±11.5）岁。2 组一般资料相比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。本实验通过本院实验伦理审查委员会审批（批准号 2019L017）。

1.2 纳入标准

①年龄 18~65 岁；②符合《流行性感冒临床诊断和治疗指南》^[3]中关于流感（甲型和/或乙型流感）的诊断标准；③病程≤48 h，且发病后 48 h 内未服用同类药物；④患者体温在 37.2~38.5℃；⑤ $4.0\times 10^9/L<$ 白细胞计数 $<1.0\times 10^{10}/L$ ，⑥患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准

①患者胸部正侧位 X 射线或胸部 CT 影像学结果显示患有支气管炎、肺炎、胸腔积液、间质性病变等；②咳脓痰、血痰或患有化脓性扁桃体炎的患者；③严重呕吐、腹泻，出现脱水表现的患者；④筛选检查前 7 d 内使用过抗流感病毒药物（如奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦、法匹拉韦、阿比多尔、金刚烷胺、金刚乙胺等），或者服用过具有抗病毒功效的中药或中成药（如任何剂型的金花清感、连花清瘟、清开灵、疏风解毒、银翘解毒、桑菊感冒、银黄等制剂或抗病毒口服液）；⑤已知对研究用药所含成分过敏者或过敏体质患者。

1.4 治疗方案

试验组给予六神丸（雷允上药业集团有限公司，生产批号 QA18024B）；口服，每次 10 粒，3 次/d。对照组给予板蓝根颗粒（广州白云山和记黄埔中药有限公司，批号 E19F047）；口服，每次 10 g，3 次/d。所有患者均忌生冷、油腻、辛辣等食物，且不服用其他相关中药、化学药。患者体温 $>39.0^{\circ}\text{C}$ 时，可服用对乙酰氨基酚片（中美天津史克制药有限公司，批号 19030338），并记录服用量。受试

者在试验期间完成日记卡记录试验药物及对乙酰氨基酚片的使用情况。

1.5 观察指标

1.5.1 病毒转阴率 采用荧光 RT-PCR 法检测受试者治疗 5 d 后呼吸道标本（鼻咽拭子）中的流感病毒核酸情况，比较病毒转阴率。

1.5.2 临床疗效 通过症状积分表评定 2 组治疗效果分别为痊愈、显效、有效及无效。症状积分表为（1）咽痛：无症状 0 分；轻微咽痛 1 分；咽干痛，吞咽时痛 2 分；咽灼痛，吞咽时剧痛 3 分。（2）咳痰：无症状 0 分；偶有咳痰 1 分；时有咳痰 2 分；常有咳痰黏稠 3 分。（3）咳嗽：无症状 0 分；偶有咳嗽 1 分；咳嗽阵作 2 分；咳嗽连声频作 3 分。（4）恶寒：无症状 0 分；微恶寒 1 分；恶寒，加衣被不减 2 分；寒战 3 分。（5）发热： $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ 为 0 分； $37.3\sim 37.9^{\circ}\text{C}$ 为 1 分； $38.0\sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 为 2 分； $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 为 3 分。（6）肢体酸痛：无症状 0 分；轻微肢体酸痛 1 分；肢体酸痛 2 分；肢体酸痛，屈伸不利 3 分。根据治疗前后评分情况，判断 2 组治疗的效果，分为①痊愈，症状积分下降 90%以上；②显效，症状积分下降 70%~90%；③有效，症状积分下降 30%~69%；④无效，症状积分下降不足 30%。痊愈、显效与有效例数纳入有效率计算。并比较 2 组单项症状积分改善情况。

痊愈率=痊愈病例数/总例数

有效率=(痊愈病例数+有效病例数+显效病例数)/总例数

1.5.3 对乙酰氨基酚片使用情况及外周血实验室指标 观察乙酰氨基酚片使用情况，检测白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比和淋巴细胞百分比。

1.6 不良反应情况

观察两组不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件处理数据资料，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述，采用 t 检验；分类资料采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 5 d 后，试验组痊愈率为 45.00%，对照组为 29.03%，2 组差异有统计学差异（ $P=0.04<0.05$ ）；试验组有效率为 91.67%，对照组为 90.32%，两组有效率相当，差异无统计学意义（ $P=0.79>0.05$ ）。见表 1。

2.2 病毒核酸转阴情况

治疗 5 d 后，试验组病毒核酸转阴率为 81.67%，

略高于对照组的 70.97%，但无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组流感症状积分改善情况

治疗前，两组流感症状积分均无统计学差异；

治疗 5 d 后，流感症状积分较基线变化情况（积分变化值=基线积分-治疗后积分），咽痛改善情况较对照组有显著差异 ($P<0.001$)，其他症状改善情况与对照组相当。见表 3。

表 1 治疗 5 d 后两组疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy of two groups after 5 d of treatment

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	痊愈率/%	有效率/%
试验	60	27	22	6	5	45.00*	91.67
对照	62	18	18	20	6	29.03	90.32

与对照组比较：* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 治疗 5 d 后两组病毒核酸转阴情况

Table 2 Viral nucleic acid turned negative in two groups after 5 d of treatment

组别	n/例	转阴/例	未转阴/例	转阴率/%
试验	60	49	11	81.67
对照	62	44	18	70.97

2.4 两组对乙酰氨基酚使用情况

治疗 5 d 后，对乙酰氨基酚试验组使用量为 (2.57 ± 1.06) 片，对照组为 (3.05 ± 1.49) 片，两者有统计学差异 ($t=2.04$, $P=0.043<0.05$)。

2.5 两组外周血实验室指标情况

治疗前两组间白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比和淋巴细胞百分比均无统计学差异 ($P>0.05$)，治疗 5 d 后白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比和淋巴细胞百分比均恢复到正常范围，研究显示，六神丸组白细胞计数和中性粒细胞计数在治疗后与对照组有统计学差异

($P<0.001$)。见表 4。

2.6 不良反应情况

研究过程中试验组发生了 3 例不良反应事件，主要为恶心 1 例，腹泻 1 例，腹部不适 1 例；对照组发生了 4 例不良反应事件，主要为恶心 2 例，腹泻 2 例。两组间不良反应事件无统计学差异 ($P>0.05$)。

3 讨论

新型冠状病毒影响范围大、程度重，中医药在抗新冠肺炎的行动中发挥了重要的作用，从预防、治疗及后遗症的治疗等多方面体现出了中医在治疗流行性呼吸系统疾病中的优势^[4-5]。充分挖掘传统中医药在现代呼吸道传染病中的应用，成为了近来研究的热点和重点。

流感是目前发病较高的呼吸道传染病之一，其多由病毒所致，常用药物有利巴韦林，对于控制呼吸道感染等症状发挥重要作用，为广谱抗病毒药物，但易导致产生耐药性^[6]。中医药具有多靶点、产生耐药性较少等优势。中医学称流感为“时行感冒”，其临床表现有恶寒发热、头痛身重、咽痛、

表 3 治疗 5 d 后两组流感症状积分改善情况

Table 3 Influenza symptom scores improvement of two groups after 5 d of treatment

组别	流感症状积分					
	咽痛	咳嗽	咳痰	恶寒	发热	肢体酸痛
试验	2.16±0.84***	1.39±0.78	1.97±0.93	0.57±0.32	1.99±0.85	1.08±0.40
对照	1.11±0.78	1.30±0.72	1.83±0.27	0.50±0.13	2.05±0.95	1.05±0.71
t 值	7.16	0.66	1.14	1.59	0.37	0.29
P 值	<0.001	0.51	0.26	0.11	0.71	0.78

与对照组比较：*** $P<0.001$

*** $P<0.001$ vs control group

表 4 治疗 5 d 后两组外周血实验室指标情况

Table 4 Peripheral blood laboratory indexes of two groups after 5 d of treatment

组别	白细胞计数/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	中性粒细胞计数/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	中性粒细胞百分比/%	淋巴细胞计数/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	淋巴细胞百分比/%
试验	6.24 $\pm$ 1.23***	2.97 $\pm$ 1.18***	57.92 $\pm$ 11.40	3.75 $\pm$ 1.67	37.79 $\pm$ 10.01
对照	8.40 $\pm$ 2.07	3.90 $\pm$ 1.34	54.14 $\pm$ 13.26	3.59 $\pm$ 1.13	38.54 $\pm$ 10.90
<i>t</i> 值	6.98	4.06	1.69	0.62	0.40
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.09	0.54	0.69

与对照组比较: *** P <0.001*** P <0.001 vs control group

鼻塞,甚至肌肉酸疼、神疲乏力、食欲不振等,流感性感冒不同于普通感冒,是由病毒而引起的一种外感病,具有一定的传染性、流行性^[7]。中医传统温病学对此颇有研究。六神丸是传统温病学的经典名方、国家保密品种,最早记载于《雷允上涌芬堂方》中,具有清凉解毒、消炎止痛等作用,被用于治疗流感、咽炎、扁桃体炎等呼吸道疾病已有 150 余年,前期药理研究显示,六神丸具有广泛的抗炎、抗病毒、抗菌及免疫调节等作用^[8-10]。Ma 等^[11]研究发现,六神丸不仅体外能够显著抑制病毒复制,还能改善体内肺炎损伤,其作用机制可能与调节 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)/核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路的活性来抑制流感病毒引起的炎症反应。六神胶囊(丸)对新型冠状病毒的体外研究中也显示出了类似的作用^[12]。六神丸临床治疗流感已有一定的应用基础,本研究进一步总结评价了六神丸治疗流感的有效性和安全性。

板蓝根颗粒在治疗流感上已得到了较为广泛的应用,本研究选择板蓝根颗粒作为对照。李征途等^[13]研究发现,板蓝根水提物通过阻断病毒的血凝素与犬肾细胞 MDCK 唾液酸受体的结合来阻碍流感病毒侵入宿主细胞;《中成药治疗成人流感的临床实践指南》^[14]中认为板蓝根颗粒可用于治疗成人轻度流感。本研究定位于改善临床症状,《中药新药治疗流感临床研究技术指导原则》^[15]中建议治疗流感以相关症状缓解程度为主要目的,疗程 3~5 d,结合研究者临床体会,本研究选择第 5 天作为疗效评价时点。本研究显示,两组间总有效率相当,但六神丸的痊愈率高于板蓝根颗粒,六神丸在治疗流感方面显示出了与板蓝根颗粒相似的效果。试验组(六神丸)第 5 天病毒转阴率略高于对照组(板蓝根颗粒),两者间无统计学差异,研究也初步证实

了既往基础研究中六神丸抗病毒的作用。研究还发现,六神丸对咽痛的改善情况较板蓝根颗粒有显著的差异(P <0.001),其他症状改善情况,两组间效果相似。本研究初步证实了六神丸在治疗流感中的作用,特别是对于咽痛等呼吸道炎症的改善作用,六神丸也体现出了与板蓝根颗粒相似的治疗流感的效果。六神丸主要由牛黄、麝香、蟾酥等组成,具有清凉解毒、消炎止痛的功效,适用于烂喉丹痧、咽喉肿痛、喉风喉痹、单双乳蛾、小儿热疳、痈疡疔疮、乳痈发背、无名肿毒。马宏跃^[16]对六神丸抗感染性炎症药理活性研究结果表明,六神丸对急性炎症毛细血管通透性增加和白细胞趋化以及迟发型变态反应(PC 诱导的迟发型超敏反应、T 细胞介导炎症)均有显著抑制作用,对外周和中枢疼痛具有显著抑制作用。Ma 等^[11]的研究进一步显示,六神丸在病毒感染细胞前后使用都有抗病毒作用,这一研究结果也在体内研究中得到了验证,该研究还证实六神丸可显著降低流感病毒诱导的 TLR4、p-NF- κ B α 的活性,抑制流感引起的炎症反应。有研究认为,流感病毒在呼吸道上皮细胞的感染及复制可以对气道黏膜上皮造成严重损害并引起一系列炎症反应^[17]。本研究也显示了六神丸在改善咽喉部炎症反应上具有独特的作用,其中对咽痛的改善更为显著。这一研究结果也与六神丸在其他呼吸系统疾病中的研究结果相似^[18]。本研究还进一步验证了六神丸在改善外周血实验室指标和减少对乙酰氨基酚使用情况的作用,尽管在单项症状比较中,六神丸和板蓝根颗粒在退热等方面无显著性差异,但在对乙酰氨基酚片使用情况上,六神丸可以减少患者对急用药的使用,进一步验证了六神丸在改善患者症状上具有独特的作用。当机体被流感病毒感染后,免疫反应往往以淋巴细胞为介导的细胞免疫为

主,但实际的免疫应答过程并非如此简单。研究显示,外周血白细胞群的变化从一定程度上反映了体内的免疫应答过程,在流感病毒感染过程中,炎症反应过强则引起与感染相关的各种损害,但若炎症反应太弱,则会削弱机体的免疫应答^[19-20]。因此,适当的炎症反应调节对于感染后机体的康复尤为重要,研究显示,六神丸和板蓝根颗粒在治疗后均能有效调节体内的免疫应答,在治疗 5 d 后,白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比和淋巴细胞百分比均恢复到正常范围内,值得注意的是,其中白细胞计数和中性粒细胞计数治疗后均与对照组比较有显著性差异,这也进一步验证了前期研究中六神丸对于免疫调节的作用^[11,17-18],证实了六神丸不仅能够改善流感患者的症状,也能进一步改善流感患者体内的免疫调节水平。

综上所述,本研究初步探讨了六神丸在流感领域的应用,显示六神丸对于流感具有良好的疗效,其中在对于流感引起的炎症反应上具有独特的效果,六神丸可以作为治疗流感的一个可行的治疗方案在临床进一步的验证及推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张井梅,朱春梅,白伟娜,等.奥司他韦与阿比多尔治疗 100 例流行性感冒的临床观察 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(6): 100.
- [2] 常继霞. 小儿豉翘清热颗粒治疗流行性感冒临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(17): 2647-2649.
- [3] 中华人民共和国国家健康委员会. 流行性感冒诊疗方案 (2018 年版修订版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 1-5.
- [4] 王瑞平,李欣,王振伟,等.中医药治疗新型冠状病毒肺炎患者的临床特征、病程和住院天数分析 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(8): 25-30.
- [5] 王焱蕾,刘俊宏,汪龙德,等.中西医诊治新型冠状病毒肺炎 [J]. 基础医学与临床, 2020, 40(7): 893-896.
- [6] 丁成福. 板蓝根颗粒治疗流行性感冒作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(15): 47.
- [7] 王龙,周永学. 中医温病学治疗流行性感冒的理论基础探析 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(23): 84-85.
- [8] 丁兰芳. 六神丸抗炎临床应用及机制研究进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(9): 158-159.
- [9] 孙建辉,霍海如,李小芹,等. 六神丸对非感染性、感染性炎症动物模型抗炎作用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10): 60-65.
- [10] 马宏跃,寇俊萍,余伯阳. 六神丸抗炎镇痛活性的主药分析研究 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(2): 74-75.
- [11] Ma Q H, Huang W B, Zhao J, et al. Liu Shen Wan inhibits influenza A virus and excessive virus-induced inflammatory response via suppression of TLR4/NF- κ B signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112584.
- [12] Ma Q H, Pan W Q, Li R F, et al. Liu Shen capsule shows antiviral and anti-inflammatory abilities against novel coronavirus SARS-CoV-2 via suppression of NF- κ B signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104850.
- [13] 李征途,李莉,王玉涛,等. 板蓝根水提物体外抑制人 H7N9 禽流感病毒药效研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3877-3879.
- [14] Wu L, Chen Y L, Ma Y F, et al. Clinical practice guideline on treating influenza in adult patients with Chinese patent medicines [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105101.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则 [S]. 2016: 8-9.
- [16] 马宏跃. 六神丸抗感染性炎症的物质基础和作用机制研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2007.
- [17] Yang Z F, Mok C K, Liu X Q, et al. Clinical, virological and immunological features from patients infected with re-emergent avian-origin human H7N9 influenza disease of varying severity in Guangdong Province [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117846.
- [18] 赵为民,赵靖. 六神丸加补中益气丸治疗普通感冒的临床观察 [J]. 河南医药信息, 1995(8): 37.
- [19] 赵武述,陈仁,卞志强. 现代临床免疫学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1994: 59-62.
- [20] Blackwell T S, Christman J W. Sepsis and cytokines: Current status [J]. *Br J Anaesth*, 1996, 77(1): 110-117.

[责任编辑 潘明佳]