

连花清瘟治疗流行性感冒临床疗效的 Meta 分析

卢芬萍¹, 呼兴华¹, 高原¹, 赵凯², 薛敬东¹, 李耀辉^{1*}

1. 陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003

2. 陕西双博中医肝病医院, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 系统评价连花清瘟(胶囊/颗粒)治疗流行性感冒的疗效及安全性, 为临床用药提供循证医学支持。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wanfang Data)、中国生物医学文献(CBM)数据库, 时间截止至2020年11月10日, 搜索连花清瘟(试验组)对比化学药及其他中成药(对照组)治疗流行性感冒的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。根据Cochrane标准筛选纳入研究, 提取数据并运用RevMan5.4、Stata14.0软件进行Meta分析。**结果** 共计纳入19篇文献, 涉及2651例流行性感冒患者, 分析结果显示, 与对照组相比, 试验组可提高患者临床总有效率[OR=3.18, 95%CI(2.54, 3.97), $P<0.000\ 01$]; 有效缩短发热时间[SMD=-0.77, 95%CI(-1.15, -0.39), $P<0.000\ 1$]; 咽痛症状缓解时间[MD=-8.66, 95%CI(-12.42, -4.90), $P<0.000\ 01$]; 全身酸痛缓解时间[MD=-27.87, 95%CI(-50.65, -5.09), $P=0.02$]; 在咳嗽症状缓解时间方面[MD=-8.07, 95%CI(-16.05, -0.08), $P=0.05$], 2组差异具有统计学意义; 在病毒核酸转阴时间方面[MD=1.39, 95%CI(-7.24, 10.02), $P=0.75$], 2组差异无统计学意义。**结论** 连花清瘟对流行性感冒患者临床症状的改善具有一定的疗效和安全性。

关键词: 连花清瘟; 流行性感冒; Meta分析; 系统评价; 临床随机对照试验

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)16-4986-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.023

Meta-analysis on clinical efficacy of Lianhua Qingwen in treatment of influenza

LU Fen-ping¹, HU Xing-hua¹, GAO Yuan¹, ZHAO Kai², XUE Jing-dong¹, LI Yao-hui¹

1. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

2. Shaanxi Shuangbo Chinese Medicine Hospital For Liver and Kidney Disease, Xi'an 710004, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of Lianhua Qingwen Capsule/Granule (连花清瘟胶囊/颗粒) in treatment of influenza, and provide evidence-based medical basis for clinical medication. **Methods** Eight databases (PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data and CBM) were searched up to November 10, 2020. Randomized controlled trials (RCT) was conducted on Lianhua Qingwen (experimental group) in the treatment of influenza by comparing chemical drugs and other Chinese patent medicines (control group). All included studies were critically appraised according to the cochrane systematic review method and using Revman 5.4 Software and Stata 14.0 for Meta-analysis. **Results** Nineteen RCTs with 2651 patients were included. This Meta-analysis showed that compared with control group, Lianhua Qingwen significantly improved the effective rate of clinical symptoms [OR = 3.18, 95% CI (2.54, 3.97), $P < 0.000\ 01$], and effectively shorten the heating time [SMD = -0.77, 95% CI (-1.15, -0.39), $P < 0.000\ 1$], the relief time of sore throat [MD = -8.66, 95% CI (-12.42, -4.90), $P < 0.000\ 01$], the relief time of body ache [MD = -27.87, 95% CI (-50.65, -5.09), $P = 0.02$]. The difference between the two groups was statistically significant in the relief time of cough symptoms [MD = -8.07, 95% CI (-16.05, -0.08), $P = 0.05$]. There was no significant difference between the two groups in the time of viral nucleic acid turning negative [MD = 1.39, 95% CI (-7.24, 10.02), $P = 0.75$]. **Conclusion** Lianhua Qingwen can effectively improve the clinical symptoms of influenza patients.

Key words: Lianhua Qingwen; influenza; Meta-analysis; systematic review; randomized controlled trial

收稿日期: 2021-01-04

基金项目: 基于优化后中医诊疗方案的慢性阻塞性肺疾病前瞻性队列研究(2020SF-351); 国家中医药管理局医史文献重点学科建设单位(国中医药发[2009]30号); 陕西省感染性疾病临床医学研究中心(中西医结合)项目(2020LCZX-02)

作者简介: 卢芬萍(1992—), 女, 陕西渭南人, 硕士, 主治医师, 研究方向为中医疫病防治研究。Tel: 18709225848 E-mail: 15850790693@163.com

***通信作者:** 李耀辉, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合防治肺系病研究。E-mail: lzhiyao@163.com

流行性感冒（以下简称流感）是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，一般临床表现为发热、寒战、全身酸痛、咳嗽、咽痛等^[1]，病程多具有自限性，但部分重症患者可出现肺炎、急性呼吸窘迫综合征、休克等多种并发症^[2]。世界卫生组织数据估计，每年流感在全球可导致 300 万~500 万重症病例，29 万~65 万病例死亡，是全球一大公共卫生的高负担疾病^[3]。目前流感疫苗接种和抗流感药物的使用是预防和控制感染的主要手段，但随着流感抗原在体内的变异，疫苗的保护效力逐渐降低。而抗病毒药物如磷酸奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦等被我国《流行性感冒诊疗方案（2020 年版）》推荐为一线有效治疗药物，尤其是发病 48 h 内应用可显著降低流感重症和死亡的发生率，但随着广泛使用，出现了大量耐药性病毒株^[4]。因此，寻找更加积极有效的治疗措施尤为重要。

中医将流行性感冒称为“时行感冒”“疫病”等，传统中医药在流行性感冒的预防、诊断、治疗上积累了丰富的临床经验，具有显著的治疗优势与特色。2020 年我国《流行性感冒防控工作方案》中提倡发挥中医药特色，运用中医药技术，做好流感防治工作^[5]。本研究通过查阅文献，发现近几年关于连花清瘟治疗流行性感冒的研究颇多。连花清瘟是吴以岭院士创制，由连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑及甘草组成，共同发挥疏风散热、宣降肺气、清热解毒、补气护本的功效，包含连花清瘟胶囊、连花清瘟颗粒 2 种剂型，临床以连花清瘟胶囊应用最多^[6]。相关药理学研究发现连花清瘟可在感染早期通过抑制病毒诱导的核转录因子- κ B（nuclear factor κ B，NF- κ B）信号通路活化，有效下调炎症因子水平，抑制病毒吸附后复制增殖以及直接杀伤病毒，还可调节病毒感染后免疫反应^[7]。目前，连花清瘟单独使用或合并化学药治疗已被广泛应用于流行性感冒临床治疗，牛倩倩等^[8]前期 Meta 分析研究表明相比较化学药，连花清瘟胶囊治疗流行性感冒具有一定的优势，本研究进一步采用循证医学方法对前期研究作以补充，科学地评估连花清瘟治疗流行性感冒的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索英文数据库：PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library；中文数据库：

中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wanfang Data)、中国生物医学文献(CBM)；检索时间从建库至 2020 年 11 月 10 日。检索方式以主题词和自由词相结合。中文检索词为“连花清瘟”“连花清瘟胶囊”“连花清瘟颗粒”“流行性感冒”“流感”“中成药”“呼吸系统传染病”。英文检索词为“Lianhua Qingwen”“Lianhua Qingwen capsule”“influenza”“Traditional Chinese Medicine”“Chinese Patent Medicines”等。文献语种不限。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型：随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。②研究对象：明确诊断为流感，年龄 ≥ 16 岁，不限性别、种族。③干预措施：试验组采用连花清瘟颗粒/胶囊；对照组采用化学药及其他中成药治疗。

1.2.2 排除标准 ①综述、回顾性分析等非 RCT 研究；②动物实验或基础研究；③无法提取数据或重复发表的论文；④设计不严谨，患者基线资料不一致；⑤试验组未使用连花清瘟的研究。

1.2.3 结局指标 主要结局指标：临床总有效率；次要结局指标：发热症状缓解时间、咽痛症状缓解时间、咳嗽症状缓解时间、全身酸痛症状缓解时间、病毒核酸转阴时间、不良反应发生率。

1.3 资料提取和纳入研究风险评估及质量评价

由 2 位研究者根据纳排标准独立筛选文献，提取资料，并交叉核对，如遇争议，通过讨论或咨询第 3 位研究者判定。具体流程如下：①将所检索文献导入文献管理软件 NoteExpress (V3.2.0.7395) 自动查重，并结合手动查重，剔除重复文献；②根据文献标题和摘要初筛，阅读全文复筛，排除不符合纳入标准的文献。建立 Excel 资料提取表，提取内容包括：纳入文献来源（第一作者姓名、文献发表年度），样本量，人口学基线特征（性别、年龄），干预措施，疗程，结局指标。根据 Cochrane 手册提供的标准，独立评估每个试验的方法学质量^[9]。每项研究评估的风险包括：随机序列生成（选择偏倚）、分配隐瞒（选择偏倚）、参与者和审查人员的盲法（实施偏倚）、结果评估的盲法（检测偏倚）、有无失访或退出等（不完整资料偏倚）、选择性报告（报告偏倚）和其他偏倚。对每一项研究按偏倚低风险、高风险或不确定实施质量评价。

1.4 统计分析

采用 RevMan5.4 软件进行数据分析。计数资料

采用比值比 (odds ratio, OR) 表示; 计量资料采用均数差 (mean difference, MD) 或标准均数差 (standardized mean difference, SMD) 表示, 效应量以 95% 置信区间 (CI) 表示。统计学异质性以 I^2 值作为效应指标, 当 $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型; $50\% < I^2 < 75\%$, 采用随机效应模型; 如有显著异质性 ($I^2 \geq 75\%$), 应用敏感性分析探讨异质性来源。若某一结局指标所纳入文献量 > 10 篇, 可绘制漏斗图判断是否存在发表偏倚。对于不符合 Meta 分析

要求的研究, 则采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

根据检索策略最初确定了 429 项研究, 剔除重复文献得 160 篇文献, 阅读题目和摘要, 排除综述 ($n=45$)、动物实验 ($n=30$)、非 RCT ($n=14$)、与流行性感冒无关文献 ($n=34$), 阅读全文, 排除试验组干预措施不符合纳入标准的文献 ($n=18$)。最终 19 项 RCT, 2651 名患者达到了纳入标准, 筛选流程图见图 1。

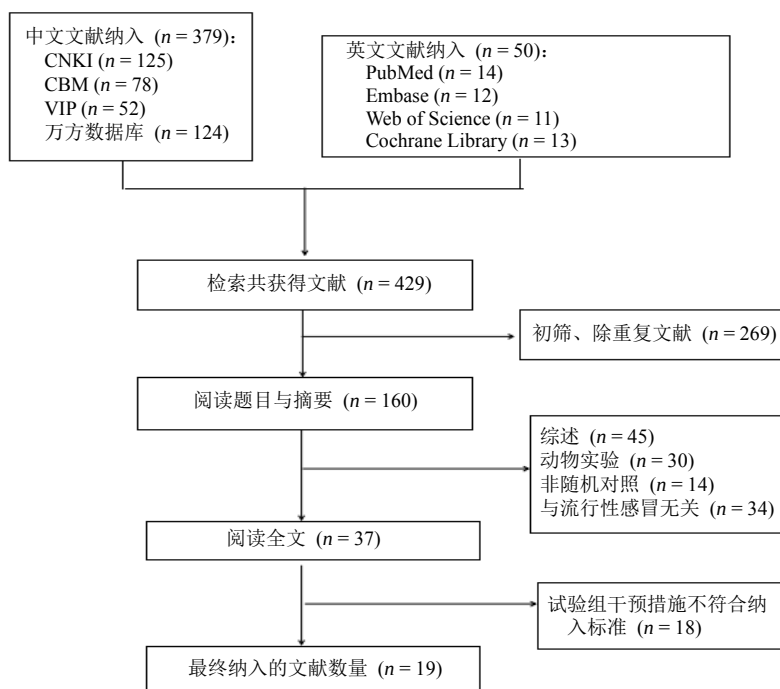


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Flow diagram of report selection process

2.2 研究基本特征

2.2.1 研究类型与对象 纳入的 19 项研究^[10-28]均在国内进行, 并于 2008—2020 年在中国及外文期刊上发表。总共纳入了 2651 例患者, 其中治疗组 1327 例、对照组 1324 例。19 项研究报告了年龄 (18~70 岁)^[10-28], 15 项研究未具体报告流行性感冒诊断标准^[10-12,14,16,18-27], 3 项研究^[15,17,28]参考《流行性感冒临床诊断和治疗指南 (草案)》, 1 项研究^[13]参照《流行性感冒诊疗方案 (2018 版)》(表 1)。

2.2.2 干预措施 治疗组有 18 篇采用连花清瘟胶囊^[10-17,19-28], 1 篇采用连花清瘟颗粒^[18]; 对照组有 12 篇采用化学药^[10-15,17,20,23-24,26-27], 7 篇使用其他中成药^[16,18,19,21-22,25,28]。

2.3 纳入研究的方法学质量

2 项研究^[15,25]报道其按照就诊顺序生成随机序

列, 评为“高风险”, 3 项研究^[11,14,24]采用随机数字表法, 评为“低风险”, 其他研究未提到随机方法, 只提到“随机”, 评为“不清楚”^[10,12-13,16-24,26-28]。在所有研究中, 如何分配隐藏的细节不清楚。1 项研究^[26]描述为开放, 评为“高风险”, 1 项研究^[24]描述为双盲试验, 评为“低风险”, 1 项研究^[18]描述为单盲, 评为“不清楚”, 其余研究未提到是否采用盲法, 评为“不清楚”^[10-17,19-23,25,27-28]。19 项研究退出及失访情况不清楚; 19 项研究无法判断是否存在其他偏倚, 评为“不清楚”(图 2)。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床总有效率 17 项研究分析了临床总有效率, 共 2283 例患者, 异质性结果显示 $P=0.57$, $I^2=0$, 采用固定效应模型, 结果表明, 试验组临床总有效率优于对照组, 差异具有统计学意义 [$OR=$

表 1 纳入研究基本特征
Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	n/例 (试验/对照)	年龄/岁		性别/例 (男/女)		干预措施		疗程/d		结局指标
		试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照	
张如源等 ^[10]	45/45	46.8±4.5	45.7±4.3	25/20	23/22	连花清瘟胶囊 1.4 g/次, qd	磷酸奥司他韦胶囊 75 mg/次, bid	7	7	①②
王建勇 ^[11]	30/30	30.40±10.12	30.40±10.13	18/12	19/11	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	利巴韦林注射液治疗, 10 mg/kg 注入 5.00%葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注, bid	3	3	①⑦
王守军 ^[12]	50/50	41.80±3.14	42.19±3.58	29/21	32/18	连花清瘟胶囊, 4 粒/次, qd	磷酸奥司他韦胶囊每次 75 mg, bid	7	7	①②
陈丽秋 ^[13]	50/50	26.6±3.6	26.7±3.3	23/27	26/24	连花清瘟胶囊 1.4 g/次, tid	磷酸奥司他韦胶囊 75 mg/次, bid	5	5	①②③④⑤⑦
张丽 ^[14]	30/30	33.2±4.8	32.9±4.6	16/14	17/13	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	氨咖黄敏胶囊 2 粒/次, tid	5	5	①⑦
廖新良 ^[15]	90/90	29.87±9.04	30.96±10.15	52/38	49/41	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	氨咖黄敏胶囊 2 粒/次, tid	5	5	①⑦
相丽 ^[16]	35/35	19.6±11.2	31.4±9.7	18/17	20/15	连花清瘟胶囊, 1.4 g/次, tid	强效感冒片治疗, 2 片/次, tid	3	3	①
邹龔等 ^[17]	150/150	24.2±5.8	23.1±3.3	139/11	135/15	连花清瘟胶囊 1.4 g/次, tid	氨咖黄敏胶囊, 2 粒/次, tid	5	5	①⑦
于英丽等 ^[18]	100/100	34.71±8.31	32.93±9.12	54/46	48/52	连花清瘟颗粒每次 1 袋, tid	感冒清热颗粒 1 袋/次, tid	3	3	①
高霞 ^[19]	43/43	33.16±5.77	34.85±4.98	26/17	30/13	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	羚羊感冒胶囊 2 粒/次, tid	3	3	①
王玉萍等 ^[20]	43/40	30.3±10.8	30.5±9.4	23/20	21/19	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	利巴韦林液 10 mg/kg, 静脉滴注, bid	3~5	3~5	①
陈川 ^[21]	60/60	19~67 (34.2±1.9)				连花清瘟胶囊, 4 粒/次, tid	苦甘颗粒, 8 g/次, tid	7	7	①⑦
陈铁玲 ^[22]	140/130	21~70 (35.47)				连花清瘟胶囊 4 粒, tid	强效感冒片 2 片/次, tid	3	3	①⑦
骆红霞 ^[23]	35/35	23.54	24.39	17/18	15/20	连花清瘟胶囊, 4 粒/次, tid	利巴韦林溶液 10 mg/kg 溶于 5%葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, bid	3	3	①⑦
Duan 等 ^[24]	122/122	21.5±5.9	21.4±3.9	64/58	63/59	连花清瘟胶囊, 4 粒/次, tid	磷酸奥司他韦胶囊 75 mg, bid	5	5	②③④⑤⑥⑦
崔敏等 ^[25]	100/100	18~70 (46.0±9.6)				连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	羚羊感冒胶囊 2 粒/次, tid	3	3	①⑦
刘更新等 ^[26]	64/60	19.8±3.7	19.6±1.4	34/30	35/25	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	磷酸奥司他韦 75 mg, bid	5	5	②③④⑤⑥⑦
马羽萍等 ^[27]	60/74	23.6±8.8	23.2±8.7	42/18	47/27	连花清瘟胶囊 2 粒/次, tid	磷酸奥司他韦 75 mg, bid	5~7	5~7	①②③④⑥
王新功等 ^[28]	80/80	18~65		36/44	46/34	连花清瘟胶囊 4 粒/次, tid	苦甘颗粒, 8 g/次, tid	7	7	①⑦

qd-1 次/d bid-2 次/d tid-3 次/d ①临床总有效率 ②发热缓解时间 ③咳嗽症状缓解时间 ④咽痛症状缓解时间 ⑤全身酸痛缓解时间 ⑥病毒核酸转阴时间 ⑦不良反应

qd-quaque die bid-bis in die tid-ter in die ①total effective rate ②remission time of fever symptoms ③relief time of cough symptoms ④relief time of sore throat ⑤relief time of body ache ⑥the time of virus turning negative ⑦adverse reactions

3.18, 95% CI (2.54, 3.97), $P<0.000\ 01$ 。根据不同用药进行亚组分析, 结果显示 $P<0.000\ 01$, 差异均有统计学意义。见图 3。

2.4.2 发热症状缓解时间 10 项研究分析了发热症状缓解时间, 共 1558 例患者, 异质性结果显示

$P<0.000\ 01$, $I^2=92\%$, 采用随机效应模型, 结果表明, 试验组相比于对照组可有效改善发热症状缓解时间[SMD=-0.77, 95% CI (-1.15, -0.39), $P<0.000\ 1$], 差异具有统计学意义。根据不同用药进行亚组分析, 结果显示 P 值分别为 0.000 3、0.000 7,

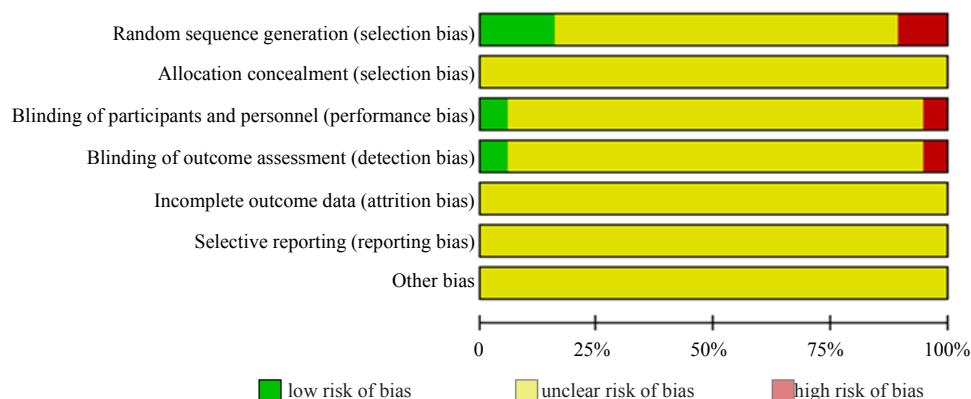


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

Fig. 2 Summary of assessment of risk of bias for each included study

差异均有统计学意义。见图 4。

Meta 分析结果显示, 西医治疗组结局指标异质性较高, 故采用 Stata 软件进行敏感分析, 结果剔除陈丽秋^[13]数据后, 异质性下降为 76.0%, 见图 5、6。结合试验设计的判断, 各项研究对于发热症状缓解时间的评估标准不同、发热时间计算

单位的不统一均可能是造成异质性存在的原因。在上述指标的效应合并中, 采用随机效应模型, 对所得结果趋向于参考, 仍需更多高质量的临床研究进一步证实。

2.4.3 咽痛症状缓解时间 4 项研究^[13,24,26-27]分析了咽痛症状缓解时间, 共 498 例患者, 异质性结果

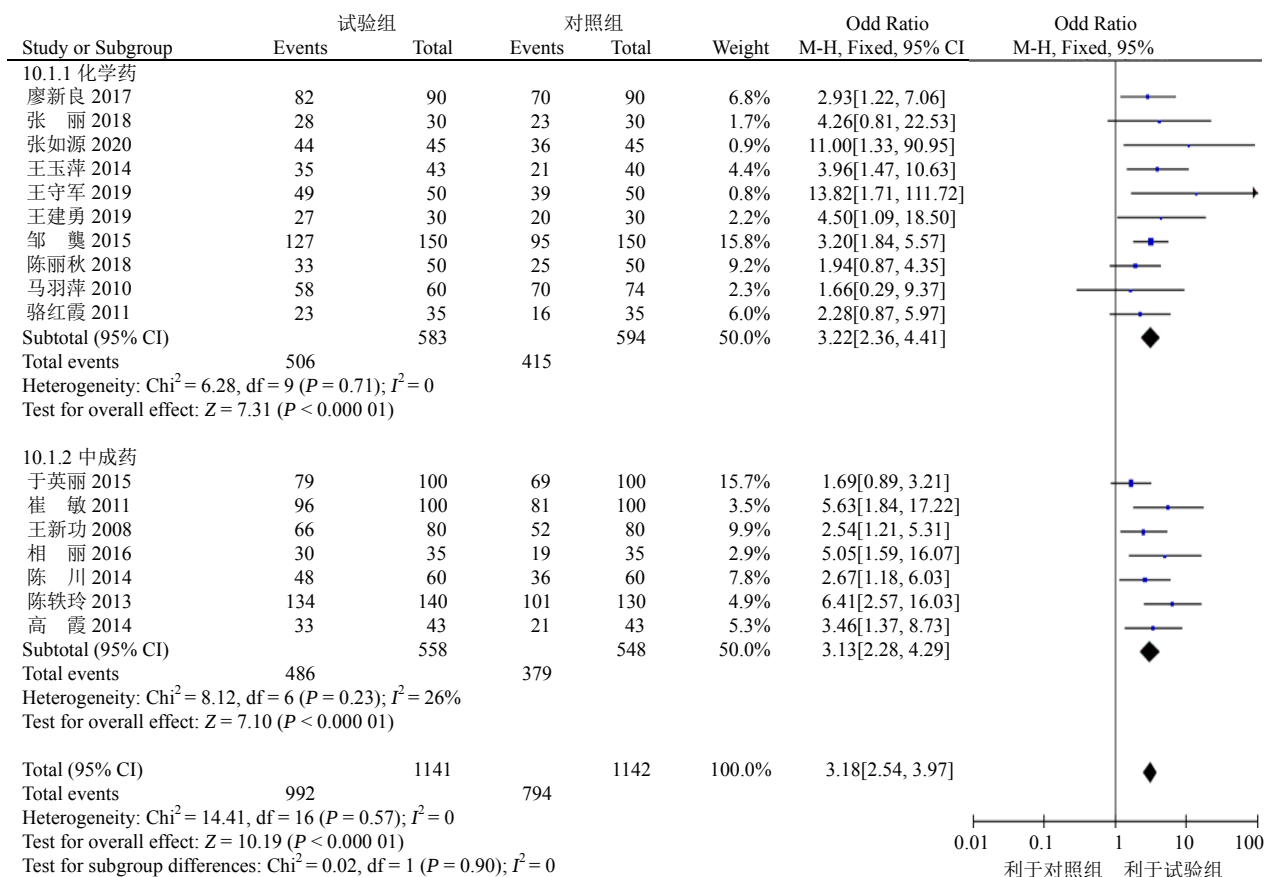


图 3 试验组与对照组相比临床总有效率森林图

Fig. 3 Forest plots of total effective rate between experimental group with control group

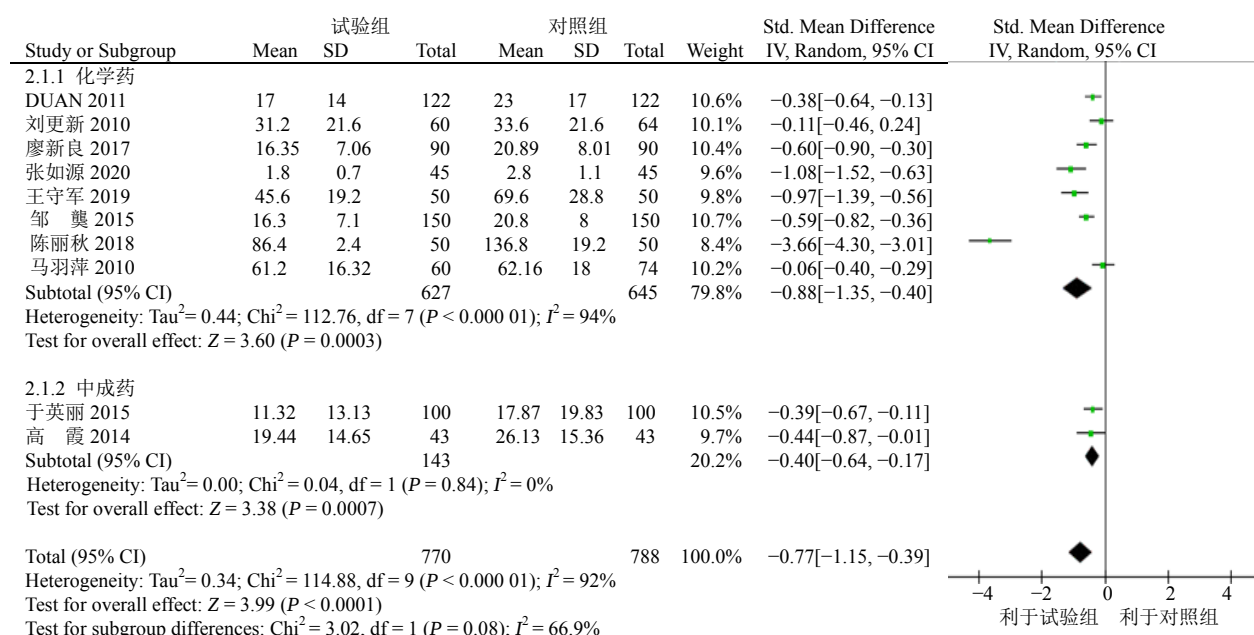


图4 试验组与对照组相比发热症状缓解时间森林图

Fig. 4 Forest plots of remission time of fever symptoms between experimental group with control group

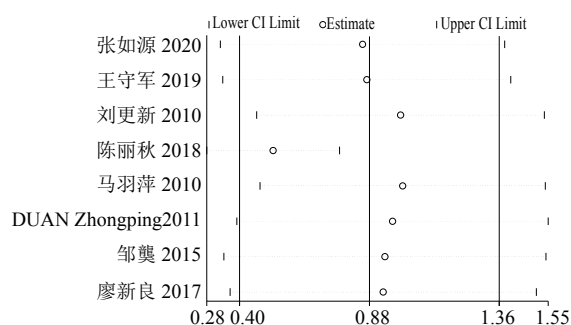


图5 发热症状缓解时间敏感性分析

Fig. 5 Sensitivity analysis of remission time of fever symptoms

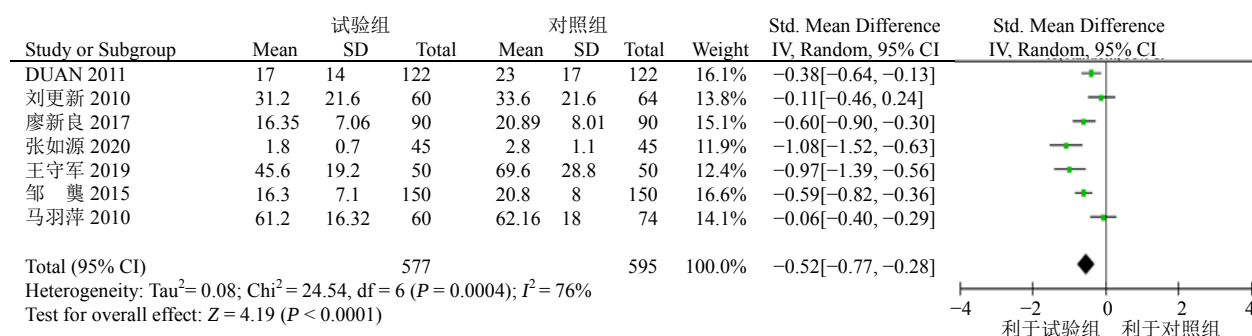


图6 试验组与对照组相比发热症状缓解时间森林图 (剔除数据后)

Fig. 6 Forest plots of remission time of fever symptoms between experimental group with control group (eliminate data)

性结果显示 $P < 0.000\ 1$, $I^2 = 89\%$, 采用随机效应模型。结果显示, 与对照组相比, 试验组可有效缩短

显示 $P = 0.18$, $I^2 = 39\%$, 采用固定效应模型。结果显示, 与对照组相比, 试验组可有效缩短咽痛症状缓解时间 [MD = -8.66, 95% CI (-12.42, -4.90), $P < 0.000\ 01$], 见图 7。

2.4.4 咳嗽症状缓解时间 4 项研究^[13,24,26-27]分析了咳嗽症状缓解时间, 共 512 例患者, 异质性结果显示 $P = 0.03$, $I^2 = 65\%$, 采用随机效应模型。结果显示, 对于咳嗽症状时间的缓解, 试验组与对照组相比差异具有统计学意义 [MD = -8.07, 95% CI (-16.05, -0.08), $P = 0.05$], 见图 8。

2.4.5 全身酸痛症状缓解时间 3 项研究^[13,24,26]分析了全身酸痛症状缓解时间, 共 235 例患者, 异质

全身酸痛症状缓解时间 [MD = -27.87, 95% CI (-50.65, -5.09), $P = 0.02$], 见图 9。

2.4.6 病毒核酸转阴时间 3 项研究^[24,26-27]分析了病毒核酸转阴时间, 共 501 例患者, 异质性结果显示 $P=0.07$, $I^2=63\%$, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义 [$MD=1.39$, 95% CI $(-7.24, 10.02)$, $P=0.75$],

见图 10。

2.4.7 不良反应发生率 纳入的 19 项研究中, 4 项研究^[14-15,17,26]报道对照组与试验组均未见明显不良反应。8 项^[11,13,21-25,28]提及不良反应的研究中, 共涉及病例数连花清瘟组 617 例, 对照组 607 例, 异质

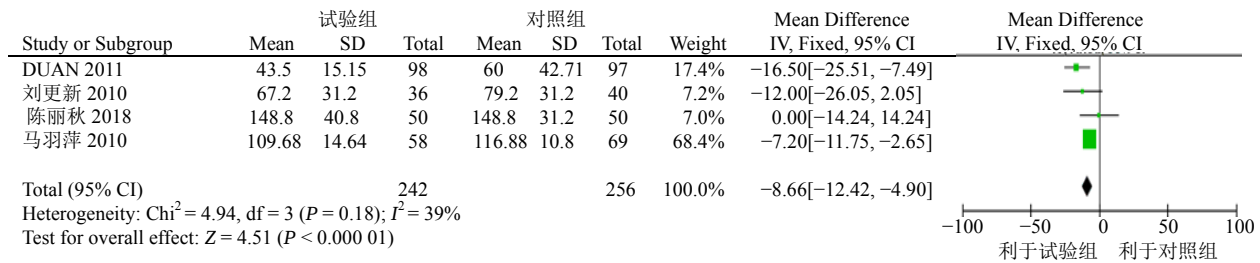


图 7 试验组与对照组相比咽痛症状缓解时间森林图

Fig. 7 Forest plots of relief time of sore throat compared between experimental group with control group

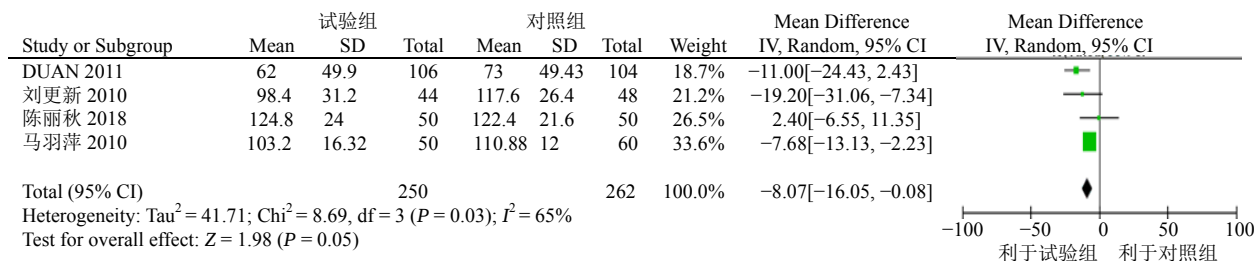


图 8 试验组与对照组相比咳嗽症状缓解时间森林图

Fig. 8 Forest plots of relief time of cough symptoms compared between experimental group with control group

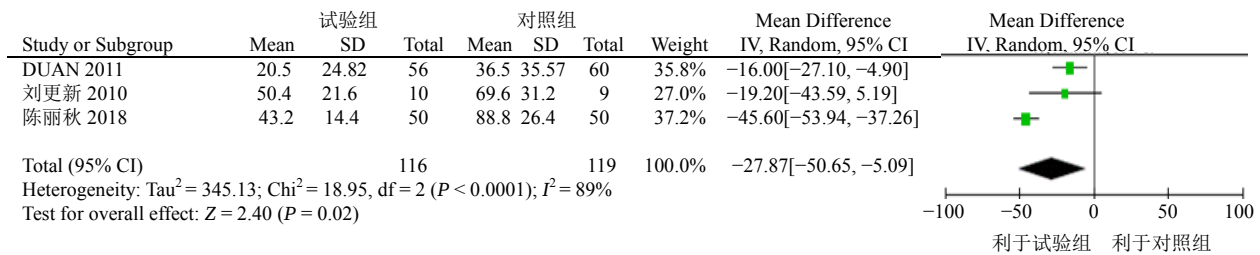


图 9 试验组与对照组相比全身酸痛症状缓解时间森林图

Fig. 9 Forest plots of the relief time of body ache compared between experimental group with control group

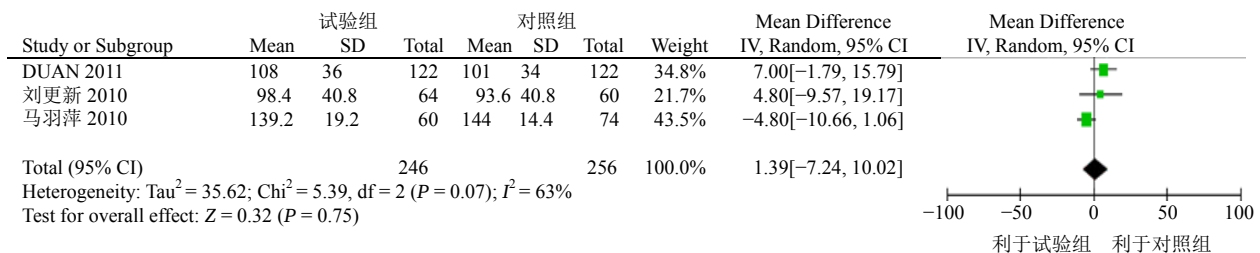


图 10 试验组与对照组相比病毒核酸转阴时间森林图

Fig. 10 Forest plots of time of virus turning negative compared between experimental group with control group

性结果显示 $P=0.62$, $I^2=0$, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 试验组相比于对照组未见明显不良反应 [$OR=0.7$, 95% CI (0.39, 1.25), $P=0.23$], 见图 11。

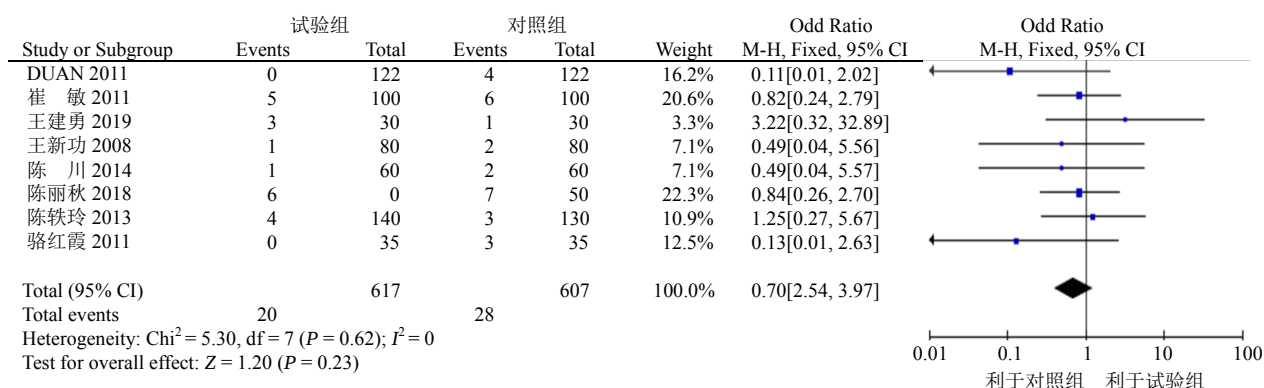


图 11 试验组与对照组相比不良反应发生率森林图

Fig. 11 Forest plot of rate of adverse reactions compared between experiment group with control group

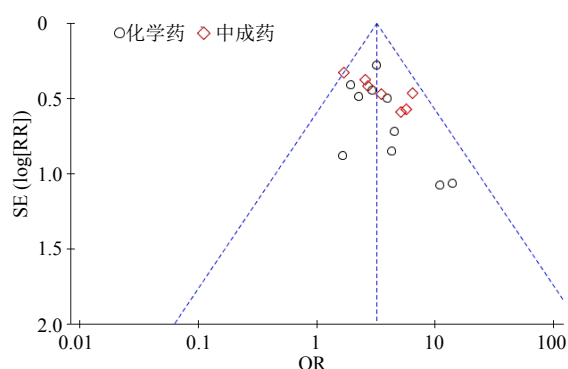


图 12 临床总有效率发表偏倚漏斗图

Fig. 12 Funnel plots for publication biases of total effective rate

3 讨论

目前, 随着流感病毒的抗原易变性及不可预知性, 流感的发病率已经位居我国丙类传染病前 3^[29]。接种流感疫苗是降低发病率的重要策略, 但因为疫苗接种禁忌、经济、普及知识不到位、病毒变异等原因, 预防效果欠佳^[30]。而随着病毒耐药突变株的出现, 流感患者对抗病毒药物的敏感性逐渐下降, 并有可能进一步导致病毒载量的上升, 促进疾病的进展^[31]。中医学认为“时行感冒”是由外感风邪或时行疫毒导致肺卫失和而出现咳嗽、发热、咽痛等症状的一种疾病^[32]。中药具有多成分、多靶点、较少产生耐药性等优势, 2020 年在国务院联防联控新闻发布会上刘清泉教授提出中医药在治疗流感时具有改善退热时间、咳嗽、咽痛症状, 降低危重症

2.4.8 发表偏倚 以纳入研究的临床总有效率进行漏斗分析, 见图 12。结果显示, 散点分布在 95% CI 内的顶部和中部, 左右两侧不对称, 提示存在发表偏倚。

患者病死率的优势^[33]。莲花清瘟含有金银花、连翘等 10 余种中药, 其组方原则以连翘为君药, 金银花、炙麻黄为臣药, 外疏肌表、内清郁热; 以绵马贯众、板蓝根、大黄、石膏、广藿香、薄荷脑、红景天、鱼腥草、炒苦杏仁为佐药, 芳香辟秽、清肺解毒、肃肺止咳; 以甘草为使药, 解毒、调诸药^[34]。多项研究表明, 莲花清瘟不仅可直接作用于流感病毒多个靶点, 还可调节机体细胞免疫和体液功能, 提高抗病毒和康复能力^[6], 并多次被纳入国家卫计委等政府部门发布的流感、禽流感等传染病防治指南, 广泛应用于流感的预防和治疗中。

本研究综合 19 项 RCT (2651 例患者) 的不同结果, 对莲花清瘟治疗流感疗效及安全性进行 Meta 分析, 结果表明与化学药及其他中成药相比, 莲花清瘟 (胶囊/颗粒) 可提高患者临床总有效率, 缩短流感患者退热时间、咽痛缓解时间、全身酸痛症状缓解时间、咳嗽症状缓解时间, 对病毒核酸转阴时间的缓解速率与对照组相比差异无统计学意义。在安全性方面, Meta 分析提示与化学药及其他中成药相比, 莲花清瘟未显著增加不良反应。纳入研究显示莲花清瘟组不良反应主要以恶心、呕吐等消化系统症状为主, 这可能与含有大量寒凉性药物如大黄、石膏、金银花等有关, 苦寒之药过服易伤胃气, 同时也可能与用药人群体质相关^[35]。

本研究尚存在以下局限性: 1) 纳入研究中 1 项研究^[24]具体描述随机分配及盲法, 其余文献中虽提及“随机”二字, 但都缺乏分配隐藏及盲法具体描

述,可能导致选择、实施和检测的偏差,并可能导致假阳性结果。2) 纳入 19 项研究多为单中心研究,且小样本量,产生偏差的可能性较大。3) 各研究间对疗效判定标准存在主观性差异,如发热症状的缓解时间结局指标差异性较大,增加了统计难度,影响了结果的一致性、真实性。4) 中医或西医治疗方案研究措施不完全一致,莲花清瘟在使用时具体用法、用量存在一定的差异,对照组包含药物种类较多,潜在的异质性最终可能导致结局的偏倚。5) 纳入的研究人群均为中国人群,目前本研究结论是否也同样适用于其他地区或人种尚不清楚。

本研究重点在于评估莲花清瘟治疗流感的疗效及安全性,临床上对于莲花清瘟的应用一般与辨证论治相结合,发挥中医药多靶点、多环节、多途径的治疗优势。鉴于本研究存在的局限性,仍需要开展设计严谨的多中心随机双盲对照试验来进一步验证其临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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]. 传染病信息, 2020, 33(5): 385-390.
- [2] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2019—2020)[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(6): 419-428.
- [3] Vaccines against influenza WHO position paper—November 2012 [J]. *Relev Epidemiol Hebdomadaire*, 2012, 87(47): 461-476.
- [4] 张晓春,何志群,汪川. 乙型流感病毒病原学研究现状[J]. 现代预防医学, 2020, 47(19): 3616-3618.
- [5] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎联防联控机制小组. 全国流行性感冒防控工作(2020年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(6): 401-402.
- [6] 张露花,余芙蓉,桑文涛,等. 莲花清瘟治疗流行性感冒的研究现状[J]. 中药与临床, 2019, 10(1): 54-58.
- [7] Ding Y W, Zeng L J, Li R F, et al. The Chinese prescription lianhuqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 130.
- [8] 牛倩倩,陈愉,刘晔,等. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的有效性、安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1474-1481.
- [9] Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [DB/OL]. [2011-03-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [10] 张如源,杜明辉. 莲花清瘟胶囊抗流行性感冒病毒疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(11): 129-130.
- [11] 王建勇. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒临床效果观察[J]. 医学食疗与健康, 2019(16): 29.
- [12] 王守军. 莲花清瘟胶囊抗流感病毒药理机制研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(5): 53-54.
- [13] 陈丽秋. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(10): 1265-1266.
- [14] 张丽. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的疗效观察[J]. 大医生, 2018, 3(Z1): 141.
- [15] 廖新良. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒临床疗效体会[J]. 当代医学, 2017, 23(10): 120-122.
- [16] 相丽. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效和安全性的系统评价[J]. 中国社区医师, 2016, 32(12): 116.
- [17] 邹龔,黄天泓. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒临床效果观察[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(4): 590-592.
- [18] 于英丽,张应晓. 莲花清瘟颗粒防治流行性感冒疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(10): 1121-1122.
- [19] 高霞. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒Ⅱ期43例[J]. 中国药业, 2014, 23(22): 105-106.
- [20] 王玉萍,杨丽华,左智旭. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒43例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(12): 29-30.
- [21] 陈川. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒临床疗效体会[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(2): 278-279.
- [22] 陈轶玲. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的临床效果研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(9): 1304.
- [23] 骆红霞. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒早期35例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(6): 517-518.
- [24] Duan Z P, Jia Z H, Zhang J, et al. Natural herbal medicine Lianhuqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: A randomized, double blind, positive controlled clinical trial [J]. *Chin Med J: Engl*, 2011, 124(18): 2925-2933.
- [25] 崔敏,潘晓琴. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒 100 例[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(5): 333.
- [26] 刘更新,张艳霞,杨继清,等. 莲花清瘟胶囊治疗甲型 H1N1 流感随机对照临床研究[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(1): 14-16.
- [27] 马羽萍,郭雅玲,康立,等. 中药治疗甲型 H₁N₁ 流感疗效分析[J]. 陕西中医, 2010, 31(10): 1351-1353.

- [28] 王新功, 崔学军, 刘新生, 等. 连花清瘟胶囊治疗流行性感冒的临床疗效观察 [J]. 中国药房, 2008, 19(27): 2146-2148.
- [29] 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处. 2021 年 3 月中国甲乙丙类传染病疫情动态概要 [J]. 疾病监测, 2021, 36(4): 297-299.
- [30] Sayedahmed E E, Elhashif A, Alhashimi M, *et al.* Adenoviral vector-based vaccine platforms for developing the next generation of influenza vaccines [J]. *Vaccines* (Basel), 2020, 8(4): E574.
- [31] 邹迁达, 包佳琪, 郑书发, 等. 流行性感冒重症化机制研究及治疗进展 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(9): 5-8.
- [32] 秦湧. 六神丸治疗流行性感冒的临床观察 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1687-1691.
- [33] 秦宇龙. 国务院联防联控新闻发布会召开提出中医治流感有四大优势 [J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(19): 226.
- [34] 李文红, 李莹辉, 单晓光. 以连花清瘟方为例探讨中药复方的创新及专利布局策略 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1293-1300.
- [35] 刘颖, 门鹏, 张妍, 等. 连花清瘟胶囊治疗呼吸系统感染的循证评价 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(19): 1639-1643.

[责任编辑 潘明佳]