

本文引用: 阎昱升, 湛 韬. 六神胶囊联合磷酸奥司他韦胶囊治疗流行性感冒的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(1): 109-113.

六神胶囊联合磷酸奥司他韦胶囊治疗 流行性感冒的临床研究

阎昱升¹, 湛 韬²

(1. 长沙市第一医院呼吸与危重症医学科, 湖南 长沙 410008; 2. 长沙市第一医院中西医结合科, 湖南 长沙 410008)

〔摘要〕 **目的** 探讨六神胶囊联合磷酸奥司他韦胶囊治疗流行性感冒的临床疗效。**方法** 选取2018年9月至2019年12月长沙市第一医院收治的156例流行性感冒患者, 完全随机分为观察组和对照组, 每组78例。对照组口服磷酸奥司他韦胶囊(75 mg/次, 2次/d), 观察组在对照组的基础上给予六神胶囊(0.15 g/次, 3次/d), 两组均治疗5 d。患者体温 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 可服用对乙酰氨基酚片, 并记录服用量。比较两组患者治疗的有效率、对乙酰氨基酚使用情况、咽喉肿痛消退时间、咳嗽消退时间、流涕消退时间以及肌肉酸痛消退时间, 检测治疗前及治疗5 d后的血清炎症因子CRP、TNF- α 、IL-6水平, 并观察两组患者不良反应的发生情况。**结果** 治疗后, 观察组和对照组在治疗流感总有效率($P>0.05$)方面无明显差异, 但观察组痊愈率优于对照组($P<0.05$); 治疗期间, 观察组喉咙肿痛消退时间、流涕消退时间、肌肉酸痛消退时间均明显短于对照组($P<0.05$), 且六神胶囊联合磷酸奥司他韦胶囊可以明显减少对乙酰氨基酚使用量($P<0.05$); 治疗前, 两组患者血清炎症因子(CRP、TNF- α 、IL-6)水平差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗5 d后, 两组CRP、TNF- α 、IL-6水平均显著降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间观察组和对照组不良反应发生率分别为7.69%和5.12%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 六神胶囊联合磷酸奥司他韦胶囊可有效缓解流行性感冒患者的临床症状、减轻炎症、加快病情好转、缩短流感患者病程, 疗效优于磷酸奥司他韦胶囊单用。

〔关键词〕 流行性感冒; 六神胶囊; 磷酸奥司他韦胶囊; 热毒袭肺; 炎症因子

〔中图分类号〕 R254

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.022

Clinical effect of Liushen Capsule combined with oseltamivir phosphate capsule in the treatment of patients with influenza

YAN Yusheng¹, ZHAN Tao²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410008, China;

2. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410008, China)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the clinical effect of Liushen Capsule combined with oseltamivir phosphate capsule in the treatment of patients with influenza. **Methods** A total of 156 patients with influenza admitted to The First Hospital of Changsha from September 2018 to December 2019 were selected and were randomly divided into observation group and control group, with 78 cases in each group. The control group took oseltamivir phosphate capsule (75 mg/time, twice a day). The observation group took Liushen Capsule (0.15 g/time, three times a day) on the basis of control group. Both groups were treated for 5 days. When the temperature was higher than $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, the patients could take acetyl aminophenol tablets and the dosage was recorded. The clinical efficacy and the use of acetaminophen were compared between the two groups of patients, and the throat swelling and pain, cough, sniffing and

〔收稿日期〕 2021-08-07

〔基金项目〕 湖南省自然科学基金项目(2018JJ128)。

〔第一作者〕 阎昱升, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 呼吸慢病、肺康复, E-mail: 10630173@qq.com。

body ache disappearance time were recorded. Serum levels of inflammatory factors CRP, TNF- α and IL-6 were detected before and 5 days after treatment. Adverse drug reactions were observed in two groups. **Results** There was no significant difference between two groups in the effective rate of influenza treatment ($P>0.05$), but the cure rate of observation group was better than control group ($P<0.05$). During the treatment period, the disappearance time of throat swelling and pain, sniffing and body ache in observation group were shorter than those in control group ($P<0.05$). In addition, Liushen Capsule combined with oseltamivir phosphate capsule could also significantly reduce the use of acetyl aminophenol tablets in patients with influenza ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the serum levels of CRP, TNF- α , IL-6 between the two groups ($P>0.05$); after 5 days of treatment, the serum levels of CRP, TNF- α , IL-6 in two groups were lowered, and the levels of these three inflammatory factors in observation group were lower than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group and the control group were 7.69% and 5.12% respectively, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Liushen Capsule combined with oseltamivir phosphate capsule can effectively relieve the clinical symptoms of the patients with influenza, alleviate the inflammatory reactions, accelerate the recovery of the disease, shorten the duration of illness in influenza patients, and produce a better therapeutic effect than oseltamivir phosphate capsules alone.

[**Keywords**] influenza; Liushen Capsule; oseltamivir phosphate capsule; hot poison attack the lungs; inflammatory cytokines

流行性感(简称流感)是临床常见的急性呼吸道传染病之一,临床根据病原学将流感病毒主要分为A(甲)、B(乙)、C(丙)3种类型,其中甲型流感病毒致病力强、致死率高^[1]。流感发病呈明显的季节性特征,好发于冬春季节,发病率高达30%^[1-2]。流感具有潜伏期短、突然暴发、扩散迅速等特点,感染后主要表现为咳嗽、喉咙肿痛、肌肉酸痛、头痛、畏寒发热、乏力等症状,严重时会引起中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、肺炎等并发症,甚至威胁生命^[3]。

目前,临床治疗流感主要采用抗病毒、抗感染类药物,磷酸奥司他韦是常用于临床上治疗甲型流感的药物之一,具有较好的抗病毒作用,然而随着流感病毒变异性和耐药性的出现,单纯抗病毒治疗效果并不十分理想^[4]。六神丸组方源于《雷允上涌芬堂方》,是用于治疗温热疫病的经典名方,属于国家保密品种,作为其不同剂型品种的六神胶囊具有相同的组方,同样由牛黄、麝香和蟾酥等药组成,具有清凉解毒、抗炎镇痛的功效,临床用于治疗咽喉肿痛、烂喉丹痧、喉风喉痛、小儿热疔、单双乳蛾、乳痈发背、无名肿毒、痈疡疔疮等病症。因此,本研究选择156例流感患者为对象,观察经典名方来源的六神胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流感的临床疗效,总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月至2019年12月本院呼吸内

科收治的流感患者156例,通过完全随机法分为观察组和对照组,各78例。观察组男30例,女48例,年龄(39.46 \pm 6.25)岁,病程(1.22 \pm 0.45) d。对照组男36例,女42例,年龄(41.32 \pm 7.26)岁,病程(1.06 \pm 0.38) d。两组一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求,通过医院伦理委员会批准[审批件(2018),伦理号(23号)]。

1.2 病例选择

1.2.1 疾病诊断标准 参照《流行性感(诊疗方案(2018年版)》^[5]中的西医诊断标准。流行性感(西医诊断标准:出现咳嗽、咽痛、鼻塞、头痛、寒战、出汗、肌肉或关节疼痛、疲劳。以上任意一个症状,并有流行病学证据或流感快速抗原检测阳性,且排除其他引起流感样症状的疾病。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《流行性感(诊疗方案(2018年版)》^[5]中“热毒袭肺证”的中医证候诊断标准。热毒袭肺证:(1)主症:高热,咽痛;(2)次症:恶风,头痛,咳嗽,鼻塞,流涕;(3)舌脉:舌质红,苔黄,脉滑数。具备主症,兼见次症3项或以上,结合舌脉,即可辨为此证。

1.2.3 纳入标准 (1)所有病例符合上述的疾病诊断及中医证候的诊断标准;(2)年龄18~65岁;(3)病程<48 h,发病后未经治疗者;(4)体温 ≥ 38 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.2.4 排除标准 (1)明确由其他原因引起的呼吸

道感染(如支气管炎、肺炎等);(2)严重呕吐、腹泻的患者;(3)筛选前7天使用过其他抗流感药物的患者;(4)临床上还合并其他部位的感染的患者;(5)处于妊娠期、哺乳期的妇女;(6)对研究用药或其所含成分过敏者。

1.3 治疗方法

所有患者均忌辛辣刺激、油腻、生冷等食物,且不服用其他治疗药物。两组患者治疗期间体温超过38.5℃则服用对乙酰氨基酚片(中美天津史克制药有限公司,批号:19030338)一片。

1.3.1 对照组 口服给予磷酸奥司他韦胶囊(上海罗氏制药有限公司,国药准字20180122,规格:75 mg/粒)75 mg/次,2次/d,疗程为5 d。

1.3.2 观察组 在对照组治疗方案的基础上再口服六神胶囊(雷允上药业集团有限公司,批号:QA3001,规格:0.15 g/粒)0.15 g/次,3次/d,疗程为5 d。

1.4 观察指标

(1)两组患者治疗5 d后的有效率及痊愈率;(2)两组患者在治疗期间对乙酰氨基酚片使用量;(3)两组患者喉咙肿痛消退时间、咳嗽消退时间、流涕消退时间以及肌肉酸痛消退时间(症状评分 ≤ 1 分,且大于24 h被认为该症状消失);(4)免疫比浊法检测两组患者血清CRP,酶联免疫吸附测定法检测两组患者血清TNF- α 、IL-6水平,比较两组患者治疗前及治疗5 d后炎症因子水平;(5)统计两组患者在治疗期间的不良反应,如呕吐、头晕、恶心、腹泻的发生情况。

1.5 疗效评价标准^[6]

按照患者的临床症状、体征、体温恢复正常的时间以及证候积分改善的程度进行判定。证候积分主要包括流涕、发热、咳嗽、咽痛、全身酸痛等症状,按照轻重严重程度由低到高进行积分,分别为0、1、2、3分。(1)痊愈:经治疗48 h,患者体温恢复正常,症状、体征全部消失,且5 d内病情无反复者;(2)显效:经治疗48 h,患者体温恢复正常,其他症状、体

征积分值降低 $>70\%$;(3)有效:经治疗72 h,体温恢复正常,但5 d内仍有反复,其他症状、体征积分值降低30%~70%;(4)无效:经治疗72 h后,患者的症状、体征积分值降低 $<30\%$ 或病情恶化者。

$$\text{痊愈率} = \text{痊愈病例数} / \text{总例数} \times 100\%$$

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈例数} + \text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.6 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据资料,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用“例(%)”表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗5 d后,观察组痊愈率为62.82%,对照组为46.15%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组总有效率为94.87%,对照组为88.46%,两组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者对乙酰氨基酚使用情况

治疗5 d后,观察组和对照组使用对乙酰氨基酚片分别为(1.96 \pm 1.09)片和(2.59 \pm 1.18)片,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者临床症状消退时间比较

与对照组比较,观察组喉咙肿痛、流涕及肌肉酸痛消退时间较短,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表2。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者的炎症因子CRP、TNF- α 及IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗5 d后,与治疗前比较,两组患者的血清CRP、TNF- α 及IL-6水平均显著降低($P < 0.01$);且观察组患者的CRP、TNF- α 及IL-6水平显著低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

表1 治疗5 d后两组患者疗效比较

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	痊愈率/%	总有效率/%
观察组	78	49	14	11	4	62.82*	94.87
对照组	78	36	13	20	9	46.15	88.46

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 治疗5 d后两组患者临床症状消退时间(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	喉咙肿痛	咳嗽	流涕	肌肉酸痛
观察组	78	1.9±0.8	2.7±0.8	2.1±0.8	1.6±0.6
对照组	78	2.8±0.8	3.0±0.8	2.6±0.8	1.8±0.7
t值		7.352	1.747	3.619	2.568
P值		<0.01	0.083	<0.01	0.011

表3 治疗5 d后两组患者血清炎症因子水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
观察组	78	治疗前	31.13±2.22	130.76±3.63	113.66±6.35
		治疗后	9.99±1.87***	84.37±9.16***	42.31±6.23***
对照组	78	治疗前	30.75±2.07	129.87±4.83	115.59±11.32
		治疗后	14.14±2.67**	96.15±6.36**	59.64±10.48**

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较,*** $P < 0.01$

2.5 两组患者不良反应比较

观察组出现5例不良反应,对照组出现4例不良反应,停药24 h后均有所缓解。两组间不良反应比较,差异无统计学意义($P=0.731 > 0.05$)。见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况

组别	n	恶心、嗝气/例	呕吐/例	轻微腹泻/例	头晕/例	发生率/%
观察组	78	2	1	1	1	7.69
对照组	78	0	1	2	1	5.12*

注:与对照组比较,* $P > 0.05$

3 讨论

流感病毒属正黏病毒科,可以导致急性呼吸道疾病^[7]。病毒入侵人体后,其子代病毒通过神经氨酸酶的出芽作用导致扩散感染。流感病毒由于可以通过飞沫、人与人接触、与带有病毒的物品接触等途径进行传播,因此,具有很强的传染性,且传播速度快,易于造成一定范围内的暴发和流行^[8]。虽然流感属于自限性疾病,但免疫力低下患者易诱发重症肺炎,若治疗不及时可导致患者出现呼吸困难、多器官功能衰竭等^[9]。

抗病毒治疗为临床上治疗流感的最常用方法之一,其常用药物有利巴韦林、奥司他韦、扎拉米韦等^[10]。研究表明,奥司他韦是一线抗流感病毒的药物,是一种高选择性流感病毒神经氨酸酶抑制剂,其通过竞争性结合神经氨酸酶的活性位点,达到抑制宿主细胞释放病毒、减少病毒颗粒的聚集与扩散的目的,是治疗流感的有效药物,主要对甲、乙型流感有

效^[11-12]。然而近年来有研究证实了耐奥司他韦流感病毒株的出现^[11,13-14]。目前,中医药在临床已经被广泛应用于治疗流感,且优势明显。中医学中无“流行性感”之病名,可将其归属于“瘟疫”范畴,由时行病邪即戾气引起,在《黄帝内经》《伤寒杂病论》《瘟疫论》等均有记载^[14]。现代药理学研究显示,六神胶囊具有较好的抗病毒和抑制炎症的作用,可以显著降低甲流小鼠模型体内的炎症因子IL-6和TNF-α的水平^[15-16];体外研究亦表明其对不同复制阶段的病毒均有明显抑制作用^[17]。此外,已有临床研究表明,六神丸治疗流行性感疗效良好,可显著改善患者咽喉部炎症,调节流感患者体内的免疫应答过程^[18]。

本临床研究结果显示,六神胶囊与磷酸奥司他韦胶囊联合使用,能明显缩短患者喉咙肿痛、肌肉酸痛等症状的消退时间,显著降低对乙酰氨基酚的使用量,且临床治疗流感的痊愈率显著高于磷酸奥司他韦单用。CRP、IL-6、TNF-α是机体内重要的促炎细胞因子,CRP是一种临床常用的炎症反应的敏感指标,在正常人体血清中浓度很低($< 5 \text{ mg/L}$),但当机体处于应激、感染、外伤等状态时,其浓度异常升高^[19]。TNF-α与IL-6在机体的细胞功能调节、参与炎症反应以及免疫等过程中均发挥重要作用,且都是由活化的单核-巨噬细胞分泌的细胞因子。同时TNF-α与IL-6可通过促进内皮细胞表达黏附分子等,达到增强局部的炎症反应的效果。流感病毒可诱导巨噬细胞释放TNF-α与IL-6,使局部血管扩张,导致炎症反应,加重对机体的病理性损伤^[20]。对患者的血清CRP、IL-6、TNF-α水平进行检测,发现两组患者治疗5 d后,血清CRP、IL-6、TNF-α水平均显著低于治疗前,且治疗后观察组患者的炎症因子水平显著低于对照组,表明六神胶囊联合磷酸奥司他韦能够有效地减轻流感患者的炎性反应,使病情好转。对药物不良反应进行观察,结果显示观察组和对照组均未出现严重不良反应事件,仅出现恶心、呕吐、轻微腹泻等轻度不良反应,且停药24 h有所缓解,两组不良反应发生率亦无统计学差异,表明六神胶囊与磷酸奥司他韦胶囊联合使用不会增加不良

反应,临床应用较为安全。

综上所述,六神胶囊与磷酸奥司他韦联用具有协调作用,疗效优于磷酸奥司他韦胶囊单用,六神胶囊可通过多途径、多靶点增强抗病毒作用,抑制炎症,达到尽快消除流感患者临床症状、提高疗效、缩短流感病程的作用。

参考文献

- [1] 杨冬梅,彭莎,邓静,等.10种主要病毒的流行病学特征及防控措施[J].湖南中医药大学学报,2020,40(7):805-811
- [2] FUKUSHIMA A, FUKUI A, TAKEMURA Y, et al. The anti-influenza drug oseltamivir evokes hypothermia in mice through dopamine D2 receptor activation via central actions[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2018, 136(1): 39-41.
- [3] 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.
- [4] 李洪超,管欣,田磊,等.疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊治疗成人流感样症状的药物经济学评价[J].中国新药杂志,2017,26(1):14-21.
- [5] 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.
- [6] 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,2002:188-189.
- [7] 凌云,狄亚敏,陆青青,等.流行性感冒的病原学特征及其药物治疗进展[J].解放军药学学报,2018,34(2):159-164.
- [8] 黄建红.连花清瘟胶囊治疗流行性感冒的临床疗效观察[J].中国社区医师,2017,33(8):90,92.
- [9] 何春卉,刘纯义,林广裕,等.多中心、随机、开放性评价磷酸奥司他韦颗粒剂治疗儿童流感疑似病例的有效性及安全性[J].中华儿科杂志,2017,55(6):462-467.
- [10] 梁媛,赵江云,龙朋伟,等.流行性感冒防治药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2017,44(3):220-228.
- [11] 吕巍巍,贾鹏,张志贤,等.磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的临床疗效及不良反应分析[J].黑龙江医学,2018,42(8):808,810.
- [12] 周亚男.运用“截断扭转”治疗甲型流行性感冒气分证的临床体会[J].中国临床医生杂志,2019,47(6):657-660.
- [13] 赵静丽,丁显春,刘科贝.奥司他韦联合热毒宁治疗儿童流行性感冒的疗效及其对免疫功能的影响[J].安徽医学,2019,40(11):1259-1261.
- [14] 钱义凯.探究连花清瘟胶囊联合磷酸奥司他韦(达菲)治疗流行性感冒(流感)的临床效果[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(48):145-146.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 252: 112584.
- [18] 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.
- [19] VREUGDENHIL B, VAN DER VELDEN W J F M, FEUTH T, et al. Moderate correlation between systemic IL-6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 84(9): 1980-1988.
- [20] NONAKA K, MATSUDA Y, KAKIZAKI M, et al. Acute liver failure associated with influenza A virus infection: An autopsy case report[J]. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 2019, 72(5): 347-349.

(本文编辑 苏维)