

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中医学观察期患者的中成药治疗文献分析

刘颖¹, 刘丽¹, 曹苗苗¹, 温剑¹, 周燊¹, 江华¹, 张妍¹, 赵荣生^{1,2}, 杨毅恒^{1,2*}

(1.北京大学第三医院 药剂科,北京100191;2.北京市药学质量控制与改进中心,北京100191)

【摘要】目的 为国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中医学观察期患者的中成药治疗提供循证评价。**方法** 计算机检索中英文数据库建库至2020年2月的临床研究及系统评价,并进行综合分析。**结果** 藿香正气胶囊(丸、水、口服液)在治疗胃肠型感冒方面,1篇系统评价(SR)显示有效。金花清感胶囊在治疗流行性感风热犯肺证方面,1篇随机对照试验(RCT)显示有效。莲花清瘟胶囊在治疗流行性感风热犯肺证方面,2篇SR显示有效;在治疗甲型H1N1流感方面,1篇SR显示有效;在治疗病毒性感冒方面,1篇SR显示有效。疏风解毒胶囊(颗粒)在治疗上呼吸道感染方面,2篇RCT显示有效,1篇临床研究显示有效;在治疗季节性流感方面,1篇临床观察显示有效;在治疗社区获得性肺炎方面,1篇SR显示有效;在慢性阻塞性肺疾病急性加重方面,1篇SR显示有效。**结论** 4种中成药可用于改善新型冠状病毒肺炎医学观察期患者出现的发热、乏力伴胃肠不适等症状,安全性好,在临床实际应用中应结合患者具体情况合理选择。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;医学观察期;藿香正气;金花清感;莲花清瘟;疏风解毒

【中图分类号】 R977.9;R597.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0062-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.013

Literature analysis of Chinese patent medicine treatment in the observation period of Clinical Management of Corona Virus Disease 2019(trial 6th edition)

LIU Ying¹, LIU Li¹, CAO Miao-miao¹, WEN Jian¹, ZHOU Shen¹, JIANG Hua¹, ZHANG Yan¹, ZHAO Rong-sheng^{1,2}, YANG Yi-heng^{1,2*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Beijing Pharmacy Center for Quality Control and Improvement, Beijing 100191, China)

【Abstract】Objective To provide evidence-based evaluation for the treatment of traditional Chinese medicine in the observation period of corona virus disease 2019 (6th edition) issued by the National Health Commission. **Methods** Relevant literatures in Chinese and English databases were searched by computer. The evidence supporting drugs were collected for comprehensive analysis. **Results** There was one systematic review (SR) of Huoxiangzhengqi Capsules (pill, water, oral liquid) showed efficacy in treating gastrointestinal type cold. One randomized controlled trial (RCT) of Jinhuaqinggan Capsules showed efficacy in treating influenza with wind-heat type. Two SRs of Lianhuaqingwen Capsules showed efficacy in the treatment of influenza; one SR showed efficacy in the treatment of H1N1 influenza; one SR showed efficacy in treating viral influenza. Two RCTs and one clinical study of Shufengjiedu Capsules (granules) showed efficacy in treating upper respiratory tract infections; one clinical study showed efficacy in treating seasonal influenza; one SR showed efficacy in treating community acquired pneumonia; one SR showed efficacy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Conclusion** Four Chinese patent medicines have effect on fever, fatigue and gastrointestinal discomfort in patients during medical observation pe-

基金项目:北京大学第三医院临床重点项目孵育项目(BYSY2018035)

作者简介:刘颖,女,在职硕士研究生,主管药师;研究方向:中药临床药学;E-mail:allison850506@hotmail.com

*通信作者:杨毅恒,女,硕士,主任药师;研究方向:药事管理与中药临床药学、药物评价;E-mail:yiheng_y@163.com

riod. Chinese patent medicines should be selected reasonably in clinical practice.

【Key words】 corona virus disease 2019 (COVID-19); medical observation period; Huoxiangzheng qi; Jinhuaqinggan; Lianhuaqingwen; Shufengjiedu

2019年12月以来,湖北省武汉市发现多起病毒性肺炎病例,均诊断为病毒性肺炎/肺部感染。2020年2月8日,国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)将新型冠状病毒感染的肺炎暂命名为新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP),2月11日世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其命名为2019冠状病毒疾病(corona virus disease 2019, COVID-19),随后国家卫健委将NCP修订为COVID-19。2020年2月6日,中国药学会发布了《新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第一版)》^[1]。2020年2月18日,国家卫健委发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》(以下简称诊疗方案)^[2]。

诊疗方案明确表示,COVID-19属于中医疫病范畴,病因为感受疫戾之气,病位在肺^[2]。中医对疫病的认识由来已久。《黄帝内经》曰:“五疫之至,皆相染易,无问大小。病状相似。”《诸病源候论》也说到:“人感乖戾之气而生病,则病气转相染易,乃至灭门。”《温病条辨》中吴鞠通言:“温疫者,厉气流行,多兼秽浊,家家如是,若役使然也。”诊疗方案中的中医治疗部分按照疾病的进展分为医学观察期和临床治疗期。医学观察期患者表现为乏力、发热、胃肠不适。中医病机认为患者因外感风寒湿邪故身重乏力,肺气不宣故咳嗽,寒湿困脾则乏力;寒湿阻遏营卫故发热,邪入少阳故时热时止,外感阳气受损。诊疗方案对医学观察期的治疗推荐4种中成药。本文对诊疗方案中推荐的4种中成药进行相关的循证研究,以期临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

计算机检索CNKI、万方、PubMed建库至2020年2月关于诊疗方案中中成药物治疗的相关文献。纳入标准:纳入疫病治疗的系统评价(systematic review, SR)/Meta分析、随机对照试验(randomized con-

trolled trial, RCT)、病例系列研究。排除标准:①非人体实验;②若已有关于其临床应用高质量的研究,则排除低质量的研究。③Meta分析已纳入的原始研究。

1.2 方法

1.2.1 检索原则 按照中医辨证理论,流行性感 冒^[3]、甲型H1N1流感^[4]、非典型性肺炎^[5]等临床表现及病机均属于“疫病”,故将相关的治疗方案一并纳入作为循证评价的来源文献。

1.2.2 检索方法 以藿香正气、Huoxiangzhengqi、连花清瘟、Lianhuaqingwen、金花清感、Jinhuaqinggan、疏风解毒、Shufengjiedu、流行性感 冒、呼吸道感染、肺炎、非典型性肺炎、SARS、新型冠状病毒肺炎、H1N1流感为关键词检索上述数据库。

2 结果

2.1 藿香正气胶囊(丸、水、口服液)

藿香正气胶囊(丸、水、口服液)功能解表化湿,理气和中。赵宏杰等^[6]系统评价了藿香正气多种制剂治疗胃肠型感冒的临床疗效和安全性,共纳入3种藿香正气方的剂型(胶囊、滴丸、口服液),纳入研究的8项RCT均报告了临床有效率指标,提示藿香正气组疗效优于单纯西药组(利巴韦林,复方氨酚烷胺胶囊)($RR=1.2$, $95\%CI: 1.08\sim 1.33$, $P<0.01$);藿香正气联合西医常规疗法(补液、抗病毒)疗效优于西医常规疗法($RR=1.32$, $95\%CI: 1.20\sim 1.46$, $P<0.001$)。对于恶寒、发热、肠鸣腹泻等症状的改善优于西药。

2.2 金花清感颗粒

金花清感颗粒具有疏风宣肺,清热解毒的功效。李国勤等^[7]运用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究的设计方法,选择了136例流行性感 冒风热犯肺证患者,根据金花清感颗粒的使用剂量,将患者分为高剂量组(金花清感颗粒每次10g,每天3次)、低剂量组(金花清感颗粒+金花清感颗粒模拟剂,每次各5g,每天3次)和对照组(金花清感颗粒模拟剂每次10g,每天3次),疗程均为5d。治疗后高剂量组

中位退热时间为31.3 h($n=38$),低剂量组为25.8 h($n=42$),均短于对照组(39.8 h, $n=44$)(均 $P<0.05$);3组患者退热时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组用药3 d后,流感主要症状/体征消失率、发热症状消失率高剂量组和低剂量组均优于对照组。其他症状消失率组间差异无统计学意义均 $P>0.05$ 。用药疗程结束后,咳嗽症状消失率低剂量组优于对照组,头痛症状消失率低剂量组优于高剂量组。安全性方面,高剂量组、低剂量组、对照组不良反应分别出现3例(6.8%)、2例(4.4%)和4例(4.3%),主要表现为恶心、呕吐、腹泻等消化系统症状,程度均较轻,未给予特殊处理,停药后自然好转。3组安全性比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 连花清瘟胶囊(颗粒)

连花清瘟胶囊(颗粒)具有清瘟解毒,宣肺泄热的功能。牛倩倩等^[8]纳入10项RCT涉及1525例流感患者,系统评价结果显示,连花清瘟胶囊在缓解流感症状方面疗效优于奥司他韦,包括头痛、咽痛、咳嗽、周身酸痛和乏力消失时间及退热时间,2组患者差异均有统计学意义,详见表1。在疗效方面,连花清瘟胶囊优于利巴韦林($RR=1.53$, $95\%CI: 1.24\sim 1.90$, $P<0.001$),差异有统计学意义。在降低体温方面连花清瘟胶囊优于氨咖黄敏胶囊($RR=1.37$, $95\%CI: 1.19\sim 1.57$, $P<0.001$),差异有统计学意义。安全性方面,连花清瘟胶囊组不良反应事件较少,从纳入研究来

看,多为胃肠道不适反应,仅有1例神经系统症状,且具有一定的自愈性。

表1 连花清瘟胶囊与奥司他韦治疗流感的系统评价结果

评价内容	SMD	95%CI	P值
头痛消失时间	-0.25	-0.48~-0.01	0.04
咽痛消失时间	-0.53	-0.72~-0.34	<0.001
咳嗽消失时间	-0.39	-0.57~-0.21	<0.001
周身酸痛消失时间	-0.49	-0.78~-0.21	<0.001
乏力消失时间	-0.56	-0.82~-0.29	<0.001
退热时间	-3.47	-6.27~-0.67	0.02

蔡林利等^[9]纳入5项RCT,对连花清瘟胶囊与其他中西药进行系统评价,结果显示,连花清瘟胶囊与羚羊感冒胶囊、苦甘颗粒、利巴韦林、磷酸奥司他韦分别进行比较,在相关临床疗效愈显率、体温疗效愈显率、退热时间方面差异均有统计学意义。详见表2。

张瑞新等^[10]纳入5项RCT治疗H1N1流感患者的系统评价结果显示,退热时间连花清瘟胶囊组短于奥司他韦组,两者比较差异有统计学意义($WMD=-4.65$, $95\%CI: -8.91\sim -0.38$, $P<0.05$);咳嗽消失时间连花清瘟胶囊组明显短于奥司他韦组,2组差异有统计学意义($WMD=-9.79$, $95\%CI: -14.61\sim -4.97$, $P<0.01$)。纳入的文献中均未报道严重不良反应。

王诗恒等^[11]共纳入8篇文献涉及955例病毒性感冒患者,系统评价结果显示,疗效方面连花清瘟胶囊组优于对照组,总有效率 $RR=1.20$, $95\%CI: 1.09\sim$

表2 连花清瘟胶囊对照其他药物治疗感冒的系统评价结果

对照药物	评价内容	RR	WMD	95%CI	P值
羚羊感冒胶囊	临床疗效愈显率	1.32	-	1.15~1.52	<0.001
	体温疗效愈显率	1.31	-	1.10~1.55	<0.01
	退热时间	-	-3.98	-4.81~-3.15	<0.001
苦甘颗粒	临床疗效愈显率	1.33	-	1.08~1.64	<0.05
	体温疗效愈显率	1.58	-	1.20~2.09	<0.05
利巴韦林 奥司他韦	临床疗效愈显率	1.52	-	1.15~2.02	<0.01
	退热时间	-	-4.50	-8.83~-0.17	<0.05
	咳嗽消失时间	-	-10.38	-13.89~-6.87	<0.001
	咽痛消失时间	-	-13.92	-19.81~-8.04	<0.001
	酸痛消失时间	-	-16.44	-26.50~-6.39	<0.01
	咯痰消失时间	-	-10.80	-18.98~-2.63	<0.05
	头痛消失时间	-	-9.24	-17.92~-0.57	<0.05

注:-表示无数据

1.32, $P>0.05$ 。体温复常率 $RR=1.13$, $95\%CI: 1.02\sim 1.24$, $P<0.05$ 。症状改善率 $RR=1.18$, $95\%CI: 1.12\sim 1.24$, $P>0.05$ 。不良反应方面,对照组与连花清瘟胶囊相比,不良反应发生率 $RR=1.54$, $95\%CI: 0.73\sim 3.24$, $P>0.05$ 。

2.4 疏风解毒胶囊(颗粒)

疏风解毒胶囊(颗粒)具有疏风清热,解毒利咽的功效。刘冉等^[12]于2018年发表纳入8项RCT涉及874例社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)患者的Meta分析与推荐分级的评估、制定与评价,评价结果显示,疏风解毒胶囊联合抗生素治疗CAP的疗效优于单用抗生素治疗。8项RCT中治疗组均为疏风解毒胶囊联合抗生素治疗,疏风解毒胶囊为每日3次,每次4粒,但研究的方法学质量偏低,其中与治疗组相比结局指标GRADE证据评级效应量($95\%CI$)显示痊愈率、咳嗽消失时间有6项为中等质量,啰音消失时间、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞计数有5项均为低质量研究。疏风解毒胶囊联合抗生素治疗与单用抗生素相比,联合组在痊愈率、咳嗽消失时间、咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、体温稳定时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、CRP等方面疗效更显著($P<0.05$);但2组患者降钙素原(procalcitonin, PCT)差异无统计学意义($P>0.05$)。根据GRADE标准,痊愈率、咳嗽消失时间2个结局指标为中等质量证据,肺部啰音消失时间、WBC、CRP为低级质量证据。

张康等^[13]于2019年发表的纳入9项研究涉及780例慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者的系统评价结果显示,与对照组对比,疏风解毒胶囊组对提高临床有效率($RR=1.24$, $95\%CI: 1.12\sim 1.36$, $P<0.001$),缩短住院时间($MD=-5.10$, $95\%CI: -6.37\sim -3.83$, $P<0.001$),降低CRP($MD=-4.35$, $95\%CI: -7.15\sim -1.55$, $P<0.01$),提高动脉血氧分压(arterial blood partial pressure of oxygen, PaO_2)($MD=5.07$, $95\%CI: 3.39\sim 6.74$; $P<0.001$),降低动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$)($MD=-2.13$, $95\%CI: -3.50\sim -0.77$, $P<0.01$)的作用更加显著,差别具有统计学意义。研究中报告的不良反应以轻微恶心、呕吐为主。疏风解毒胶囊可提高AECOPD患者的临床有效率、缩

短住院时间、提高 PaO_2 水平、降低CRP和 $PaCO_2$ 水平,且不良反应少,安全性较好。

王书臣等^[14]采用分层区组随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验纳入了480例上呼吸道感染患者,评价疏风解毒胶囊的临床疗效和安全性。试验组口服疏风解毒胶囊,对照组口服双黄连胶囊,疗程均为3d。对体温异常者起效时间比较,2组差异有统计学意义($P<0.05$);解热时间比较,2组差异无统计学意义($P>0.05$);对咳嗽(中医证候单项疗效)记分,2组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。结论显示疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染疗效确切,并未发现不良反应。

牛洁等^[15]采用随机数字表法选择220例流感患者,分别给予疏风解毒胶囊、磷酸奥司他韦胶囊治疗。中成药组退热中位起效时间为2h,与西药组差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗5d后,2组中医证候疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。单项症状积分比较,2组均能有效改善流感患者症状,主症积分差异无统计学意义($P>0.05$),次症咽痛积分中成药组效果更佳($P=0.04$)。2组并发症及不良反应比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论显示疏风解毒胶囊治疗北京地区季节性流行性感安全有效,且对咽痛症状改善更佳。

徐艳玲等^[16]采用随机对照研究纳入240例急性上呼吸道感染风热证患者,治疗组与对照组分别口服疏风解毒胶囊和模拟剂,每次4粒,每日3次,餐后0.5h服用,2组疗程均为3d。治疗后2组患者疾病总积分及中医证候积分均明显下降($P<0.05$),治疗组均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组体温起效时间及解热时间均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组疾病疗效、中医证候疗效、体温疗效总有效率分别为91.67%、93.33%、86.67%,对照组分别为36.44%、35.59%、43.22%,治疗组均优于对照组($P<0.05$)。疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染风热证,可快速降低体温、改善临床症状,安全性好。

奚肇庆等^[17]于2010年发表的一项多中心、前瞻对照试验,纳入130例病毒性上呼吸道感染发热(风热证)患者。服用疏风解毒胶囊4粒/次,每日3次,进行统计学分析,患者服药前平均体温为 $38.35^{\circ}C$,服药72h后平均体温为 $36.86^{\circ}C$,退热率为90.77%。即刻退热39例,占总病例30%。服药1h体温与服药3、4h

体温差异有统计学意义($P < 0.05$);服药2 h体温与服药3、4 h体温差异有统计学意义($P < 0.05$);服药3 h体温与服药4 h体温差异有统计学意义($P < 0.05$)。平均解热时间20.5 h。结果显示疏风解毒胶囊对治疗病毒性上呼吸道感染发热(风热证)疗效确切。

3 讨论

COVID-19为外感疫病,医学观察期患者出现发热、乏力、胃肠不适等病征,为外感风寒湿邪所致。追本溯源,“风寒湿疫”4个字首次记载于清代医家陈士铎的《外经微言·伤寒同异篇》中,“风寒湿疫,多感于冬日也,何以非伤寒乎?岐伯曰:百病皆起于风。四时之风,每直中于脏腑,非若传经之寒,由浅而深入也。寒之中人,自在严寒,不由营卫直入脏腑,是不从皮肤渐进,非传经之伤寒也。水王于冬,而冬日之湿,反不深入,以冬令收藏也,他时则易感矣。疫来无方,四时均能中疫,而冬疫常少二症,俱不传经,皆非伤寒也”^[18]。所谓“百病皆起于风”,风为百病之长,是一种常见的致病因素,致病广泛,历代中医大家对“风”的认识有所不同,一般“外风”指的是空气中流动的“风”。风、寒、湿之邪皆属于六淫邪气,外感多从表受,与肺系疾病关系密切。肺为娇脏,不耐寒热,容易受六淫邪气侵袭而为病,古有“外邪为病,肺先受之,外邪伤人,莫不关于肺”之说。

诊疗方案中推荐中成药藿香正气胶囊(丸、水、口服液),临床证据显示在改善恶寒、发热、咳嗽、流涕、鼻塞等症状中存在显著优势。金花清感胶囊在治疗流行性感冒风热犯肺证时,高剂量组在退热时间和发热症状消失率方面显著优于对照组。连花清瘟胶囊在治疗流行性感冒方面相比较奥司他韦、利巴韦林、氨咖黄敏胶囊,可明显缩短头痛时间、咽痛时间、咳嗽时间、周身酸痛时间、退热时间及乏力时间。疏风解毒胶囊(颗粒)在快速降低体温,改善咽痛症状方面具有明显的效果。

综上所述,藿香正气胶囊(丸、水、口服液)、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)能够改善COVID-19患者在医学观察期出现的发热、乏力、胃肠不适等症状。医师和药师在选择药物治疗COVID-19时,应考虑相关支持证据,结合患者

具体情况使用药物,并注意监测用药后的疗效评估和不良反应。

【参考文献】

- [1] 赵荣生,杨毅恒,杨丽,等.新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识[J].中国药理学杂志,2020,55(4):268-277.
- [2] 国家卫生健康委办公厅.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)[2020-02-18].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] 岳宏辉,毕岩,宋岩,等.流行性感胃中医治法研究[J].中华中医药杂志,2015,12:4404-4407.
- [4] 周平安,杨效华,焦扬.甲型H1N1流感防治述要[J].环球中医药,2010,3(2):114-116.
- [5] 朱舜亚,李晓英,魏云玲,等.三种中药处方对SARS相关冠状病毒体外抑制作用的初步研究[J].生物技术通讯,2003,14(5):390-392.
- [6] 赵宏杰,郭利平,杨丰文,等.藿香正气方治疗胃型感冒有效性和安全性系统评价[J].中国中药杂志,2017,42(8):1495-1499.
- [7] 李国勤,赵静,屠志涛,等.金花清感颗粒治疗流行性感冒风热犯肺证双盲随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(12):1631-1635.
- [8] 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,2017,8:1474-1481.
- [9] 蔡林利,蒋红丽,樊涛,等.连花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(11):1396-1403.
- [10] 张瑞新,柳伟伟.奥司他韦与替代疗法抗H1N1感染效果的Meta分析[J].中国医药导报,2014,11(31):52-60.
- [11] 王诗恒,刘剑锋,章轶立,等.连花清瘟胶囊治疗病毒性感冒的有效性和安全性的系统评价[J].中国中药杂志,2019,44(7):1503-1508.
- [12] 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.
- [13] 张康,王憬瑶,李宣霖,等.疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重有效性与安全性Meta分析[J].中医研究,2019,32(6):35-39.
- [14] 王书臣,罗海丽.疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染480例临床观察评价[J].世界中西医结合杂志,2009,4(12):872-875.
- [15] 牛洁,李国栋,吴志松,等.疏风解毒胶囊治疗北京地区季节性流行性感冒100例临床观察[J].北京中医药,2019,38(3):263-266.
- [16] 徐艳玲,薛云丽,张会红,等.疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染风热证随机对照双盲试验[J].中医杂志,2015,56(8):676-679.
- [17] 奚肇庆,周建中,梅建强,等.疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热的临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(17):162-164.
- [18] 陈士铎.陈士铎医学全书[M].2版.北京:中国中医药出版社,2015:48.

收稿日期:2020-02-18 本文编辑:蒋少薇