

磷酸奥司他韦胶囊联合连花清瘟颗粒治疗甲型H1N1流行性感动的疗效观察

张令晖^{1*}, 于旭红², 张晨曦², 房宁宁¹, 陈玲¹, 邓美玉^{1#} (1. 中国人民解放军第三〇五医院呼吸内科, 北京100017; 2. 中国人民解放军第三〇五医院药局, 北京100017)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0963-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.016

摘要 目的:探讨磷酸奥司他韦胶囊与连花清瘟颗粒联合治疗甲型H1N1流行性感动的临床疗效。方法:选取2018年10月至2020年2月中国人民解放军第三〇五医院收治的甲型H1N1流行性感动患者186例,按随机数字表法分为联合治疗组(采用磷酸奥司他韦胶囊和连花清瘟颗粒联合治疗,62例)、奥司他韦组(采用奥司他韦胶囊治疗,62例)以及连花清瘟组(采用连花清瘟颗粒治疗,62例)。比较三组患者的临床疗效、症状缓解时间、甲型流感病毒核酸转阴率和药品不良反应发生情况。结果:联合治疗组患者发热、全身症状、鼻部症状、咽痛和咳嗽/咳痰等症缓解时间均较奥司他韦组、连花清瘟组更短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组患者的总有效率明显高于奥司他韦组、连花清瘟组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组患者的甲型流感病毒核酸转阴率高于奥司他韦组,且明显高于连花清瘟组,联合治疗组与连花清瘟组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组、奥司他韦组和连花清瘟组患者的不良反应发生率分别为6.5%(4/62)、6.5%(4/62)和4.8%(3/62),三组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:采用磷酸奥司他韦胶囊与连花清瘟颗粒联合治疗甲型H1N1流行性感动,能有效提高疗效,改善症状,提高甲型流感病毒核酸转阴率,且不良反应发生率低。

关键词 磷酸奥司他韦;连花清瘟颗粒;甲型H1N1流行性感动;疗效

Efficacy of Oseltamivir Phosphate Capsules Combined with Lianhua Qingwen Granules in the Treatment of Influenza A H1N1

ZHANG Linghui¹, YU Xuhong², ZHANG Chenxi², FANG Ningning¹, CHEN Ling¹, DENG Meiyu¹ (1. Dept. of Respiration, the 305 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100017, China; 2. Dept. of Pharmacy, the 305 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100017, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of oseltamivir phosphate capsules combined with Lianhua Qingwen granules in the treatment of influenza A H1N1. **METHODS:** Totally 186 patients with influenza A H1N1 admitted into the 305 Hospital of People's Liberation Army from Oct. 2018 to Feb. 2020 were extracted to be divided into the combined treatment group (Oseltamivir phosphate capsules combined with Lianhua Qingwen granules, $n=62$), oseltamivir group (Oseltamivir phosphate capsules, $n=62$) and Lianhua Qingwen group (Lianhua Qingwen granules, $n=62$) via random number table. The clinical efficacy, symptom relief time, negative rate of influenza A virus nucleic acid and adverse drug reactions were compared among three groups. **RESULTS:** The relief time of fever, systemic symptoms, nasal symptoms, sore throat and cough/expectotum in the combined treatment group was shorter than that in the oseltamivir group and Lianhua Qingwen group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The clinical efficacy in the combined treatment group were significantly higher than those in the oseltamivir group and Lianhua Qingwen group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The negative rate of influenza A virus nucleic acid in the combined treatment group was higher than that in the oseltamivir group, and was significantly higher than that in the Lianhua Qingwen group (with statistically significant difference, $P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the combined treatment group, oseltamivir group and Lianhua Qingwen group were respectively 6.5% (4/62), 6.5% (4/62) and 4.8% (3/62), the incidence of adverse drug reactions in the combined treatment group was lower, and there was no significant difference among three groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Oseltamivir phosphate capsules combined with Lianhua Qingwen granules in the treatment of influenza A H1N1 can

* 主治医师。研究方向:呼吸内科临床工作。E-mail:lingzh091011@126.com

通信作者:副主任医师。研究方向:呼吸内科临床工作。E-mail:dengmy71@163.com

effectively improve the efficacy and symptoms, and increase the negative rate of influenza A virus nucleic acid with lower incidence of adverse drug reactions.

KEYWORDS Oseltamivir phosphate; Lianhua Qingwen granules; Influenza A H1N1; Efficacy

流行性感冒(简称“流感”)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,具有季节性发病、突然爆发、迅速扩散和发病率高、高等流行病学特点,世界卫生组织估计每年约有10亿人感染流感病毒,多达50万人死亡,流感已成为全世界的公共卫生健康问题之一^[1]。疫苗接种是预防流感最有效的手段,抗病毒治疗是治疗流感的重要措施。目前在流感的治疗中,磷酸奥司他韦胶囊和连花清瘟颗粒都是临床常用的药物。本研究观察了磷酸奥司他韦胶囊与连花清瘟颗粒联合应用治疗甲型H1N1流感的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年10月至2020年2月中国人民解放军第三〇五医院收治的甲型H1N1流感患者186例。诊断标准依据《流行性感冒诊疗方案(2018年版)》^[2],所有病例均经咽拭子流感病毒核酸检测明确诊断为甲型H1N1流感。采用流感病毒核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法),试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司生产。纳入标准:年龄18~60岁;符合甲型H1N1流感的诊断标准;无合并其他严重基础疾病。排除标准:合并其他细菌感染;已经使用其他抗病毒药;对磷酸奥司他韦胶囊或连花清瘟颗粒过敏者。按随机对照原则中的随机数字表法分为联合治疗组、奥司他韦组和连花清瘟组,每组62例。联合治疗组患者中,男性37例,女性25例;年龄19~59岁,平均(36.78±13.16)岁。奥司他韦组患者中,男性40例,女性22例;年龄18~59岁,平均(34.17±12.04)岁。连花清瘟组患者中,男性36例,女性26例;年龄21~59岁,平均(35.97±12.43)岁。三组患者性别、年龄方面的资料相似,具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者均予以对症治疗。在此基础上,奥司他韦组患者予以磷酸奥司他韦胶囊[规格:75 mg(按C₁₆H₂₈N₂O₄计)]1次75 mg,口服,1日2次;连花清瘟组患者予以连花清瘟颗粒(规格:每袋装6 g)1次6 g,口服,1日3次;联合治疗组患者予以磷酸奥司他韦胶囊(规格同上)1次75 mg,口服,1日2次,联合连花清瘟颗粒(规格同上)1次6 g,口服,1日3次。三组患者的疗程均为5 d。

1.3 观察指标

记录三组患者发热、全身症状、咽痛、咳嗽/咳痰和鼻部症状的缓解时间;治疗5 d后,进行咽拭子甲型流感病毒核酸检测;观察并记录三组患者用药后不良反应(包括恶心、呕吐、腹泻、头晕和睡眠障碍等)发生情况。

1.4 疗效评定标准

根据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[3]评定临床疗

效:治愈,治疗3 d后,患者体温恢复正常,临床症状完全消失;好转,治疗3 d后,患者体温恢复正常,临床症状明显好转;无效,治疗3 d后患者体温未恢复正常,临床症状无改善甚至加重。总有效率=(治愈病例数+好转病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理,症状缓解时间等计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析;总有效率、甲型流感病毒核酸转阴率和不良反应发生率等计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效比较

联合治疗组患者的总有效率为95.2%(59/62),奥司他韦组患者的总有效率为83.9%(52/62),连花清瘟组患者的总有效率为74.2%(46/62),联合治疗组患者与奥司他韦组、连花清瘟组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 三组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy among three groups [cases (%)]

组别	治愈	好转	无效	总有效
联合治疗组(n=62)	44 (71.0)	15 (24.2)	3 (4.8)	59 (95.2)
奥司他韦组(n=62)	35 (56.5)	17 (27.4)	10 (16.1)	52 (83.9*)
连花清瘟组(n=62)	26 (41.9)	20 (32.3)	16 (25.8)	46 (74.2*)
χ^2	10.629	1.014	10.376	10.376
P	0.005	0.602	0.006	0.006

注:与联合治疗组比较,* $P<0.05$

Note: vs. the combined treatment group, * $P<0.05$

2.2 三组患者临床症状缓解时间比较

三组患者发热、全身症状、鼻部症状、咽痛、咳嗽/咳痰等临床症状缓解时间比较,联合治疗组患者的临床症状缓解时间比奥司他韦组、连花清瘟组明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 三组患者症状缓解时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 2 Comparison of symptom relief time among three groups ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	症状缓解时间				
	发热	全身症状	鼻部症状	咽痛	咳嗽/咳痰
联合治疗组(n=62)	1.92±0.64	2.66±0.83	2.97±0.72	3.27±0.94	3.77±1.22
奥司他韦组(n=62)	2.64±0.70*	3.23±0.84*	3.44±0.88*	4.05±0.82*	4.60±1.45*
连花清瘟组(n=62)	3.24±0.67*	3.92±1.21*	3.71±0.86*	4.32±0.94*	5.03±1.30*
F	60.581	25.993	12.883	22.549	14.486
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与联合治疗组比较,* $P<0.05$

Note: vs. the combined treatment group, * $P<0.05$

2.3 三组患者核酸转阴情况比较

治疗5 d后,联合治疗组、奥司他韦组和连花清瘟组患者

的甲型流感病毒核酸转阴率分别为 88.7% (55/62)、80.6% (50/62) 和 69.4% (43/62); 联合治疗组患者的甲型流感病毒核酸转阴率高于奥司他韦组, 且明显高于连花清瘟组, 联合治疗组与连花清瘟组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 三组患者药品不良反应发生情况比较

治疗期间, 三组患者均发生了药品不良反应, 主要累及消化系统和神经系统; 其中, 消化系统不良反应主要表现为恶心、呕吐和腹泻, 神经系统不良反应主要表现为睡眠障碍、头晕。三组患者不良反应发生例数较少, 症状较轻, 均不需要药物减量或停药; 三组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 三组患者药品不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 3 Comparison of adverse drug reactions among three groups [cases (%)]

组别	呕吐	恶心	腹泻	睡眠障碍	头晕	合计
联合治疗组 (n=62)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	4 (6.5)
奥司他韦组 (n=62)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.5)
连花清瘟组 (n=62)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	3 (4.8)
χ^2	0.076	0.076	1.925	0.917	1.477	0.193
P	0.963	0.963	0.382	0.632	0.478	0.908

3 讨论

流感病毒属于正黏病毒科, 为单股、负链和分节段 RNA 病毒, 根据核蛋白和基质蛋白的不同, 分为甲型、乙型、丙型和丁型。根据病毒表面的糖蛋白血凝素和神经氨酸酶的不同抗原特性, 可将甲型流感病毒分为多个亚型^[3]。目前感染人的主要是甲型流感病毒中的 H1N1、H3N2 亚型及乙型流感病毒中的 Victoria 和 Yamagata 等。甲型和乙型流感每年呈季节性流行, 甲型流感可引起全球性大流行。2012—2015 年北京市流感病毒疫情中, 91.18% 由甲型 H3N2 流感病毒引起^[4]。

甲型流感临床主要表现为发热、头痛、肌肉酸痛、鼻塞、流涕、咽痛和咳嗽等症状, 随着病情的加重, 极易发生肺炎等并发症, 少数重症病例病情进展快, 可因急性呼吸窘迫综合征和 (或) 多器官功能障碍综合征死亡^[5]。因此, 在流感发生时, 必须采取有效的治疗措施, 促使患者尽快恢复。目前, 临床上治疗甲型流感主要使用抗病毒药, 如利巴韦林、奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦等, 其中磷酸奥司他韦是临床上治疗流感的常用药物。磷酸奥司他韦是一种作用于神经氨酸酶的特异性抑制剂, 其通过抑制神经氨酸酶的作用活性, 进而抑制成熟的流感病毒脱离宿主细胞, 从而避免了流感病毒在人体内的传播, 达到治疗流感的目的^[6-7]。研究表明, 磷酸奥司他韦可有效控制发热症状以及流感病毒的传播, 早期使用磷酸奥司他韦可有效治疗流感, 且安全可靠^[8]。但是磷酸奥司他韦的作用时间较短, 且已有发现耐奥司他韦流感病毒株的报道^[9]。因此, 为了提高治疗有效率, 磷酸奥司他韦联合中医药治疗是一个有益的尝试。连花清瘟颗粒是《流行性感冒诊疗方案 (2018 年版)》^[2] 中推荐的中药制剂, 由多种中药材组成, 其中, 连翘、金银花、鱼腥草、板蓝根、大黄和绵马贯众均具有清热解毒的作用; 连翘、金银花和薄荷疏风散热; 大黄荡涤肠道以泻郁热; 板蓝根、薄荷清热利咽; 石膏清热泻火、解肌透热; 炙麻黄发汗散寒, 与苦杏仁配伍, 能宣肺止咳平喘; 红景天健脾益气、清肺止咳; 广

藿香发表; 甘草入十二经, 调和诸药; 以上药物合用, 在清瘟解毒、宣肺泄热的同时具有抗炎、抗病毒和调节免疫功能的作用。多项研究结果表明, 连花清瘟颗粒具有广谱抗病毒、抗炎、退热和调节机体免疫功能等药理作用^[10-12]。

磷酸奥司他韦和连花清瘟分别是《流行性感冒诊疗方案 (2018 年版)》^[2] 中推荐的治疗甲型流感的西药和中药, 但目前两者联合治疗的疗效研究尚不多。有研究比较了两者联合应用与单纯使用奥司他韦治疗甲型流感的疗效, 发现在发热缓解时间方面, 两组方案的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但联合用药可明显缩短咳嗽咳痰、咽痛和鼻塞流涕等症状缓解时间, 且治疗 5 d 的有效率和甲型流感病毒核酸转阴率高于单纯使用奥司他韦^[13]。陆阳等^[14] 的研究结果显示, 磷酸奥司他韦能降低流感病毒的数量, 其吸收快, 特异性高, 作用迅速, 与抗病毒中药制剂联合治疗流感的效果显著, 可缩短病毒消除时间。本研究中, 与单纯使用磷酸奥司他韦胶囊或连花清瘟颗粒比较, 磷酸奥司他韦胶囊与连花清瘟颗粒联合应用治疗甲型 H1N1 流感, 在发热、全身症状、鼻部症状、咽痛和咳嗽/咳痰等临床症状缓解方面均具有明显优势; 联合治疗组患者的临床疗效显著, 治疗 3 d 的有效率为 95.2%, 显著高于奥司他韦组和连花清瘟组; 在甲型流感病毒核酸转阴率方面, 联合治疗组患者高于奥司他韦组、连花清瘟组, 提示联合用药具有协同抗病毒的作用, 与 Hong 等^[15] 的研究结果一致。表明磷酸奥司他韦胶囊联合连花清瘟颗粒治疗流感的临床疗效确切, 可以加快机体康复, 实现多途径、多靶点治疗。本研究进一步比较了三组患者药品不良反应发生情况, 联合治疗组患者出现恶心、呕吐、腹泻和睡眠障碍等消化系统、神经系统不良反应, 不良反应发生率为 6.5%, 与奥司他韦组或连花清瘟组的不良反应发生率相似, 三组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 且患者的不良反应症状较轻, 无需停药, 减少药物用量或改变用药时间即可缓解。相关研究表明, 磷酸奥司他韦与连花清瘟胶囊治疗流感时的不良反应发生率较低^[16]。本研究中, 磷酸奥司他韦胶囊与连花清瘟颗粒联合应用并没有增加不良反应, 与既往报道相符^[6]。

综上所述, 磷酸奥司他韦胶囊联合连花清瘟颗粒治疗甲型 H1N1 流感能够充分发挥中西药结合治疗的优势, 可以明显改善患者的临床症状, 提高疗效, 缩短病程, 效果显著, 耐受性好, 且不良反应少。

参考文献

- [1] Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza [J]. BMJ, 2016, 355: i6258.
- [2] 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.
- [3] 国家卫生健康委员会, 国家中医药局. 流行性感冒诊疗方案 (2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12 (6): 451-455.
- [4] 段玮, 孙璞, 杨鹏, 等. 2012—2015 年北京市流感监测分析 [J]. 首都公共卫生, 2016, 10 (2): 54-57.

(下转第 972 页)