

# 连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎的疗效与安全性回顾性研究

夏一森\*,王法财#,沈炳香,聂松柳(安徽医科大学附属六安医院(六安市人民医院)药学部,安徽 六安 237005)

中图分类号 R932;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0179-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.013

**摘要** 目的:探讨连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的疗效与安全性。方法:回顾性选取截至2020年3月24日安徽医科大学附属六安医院收治的50例住院期间应用连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦片治疗的COVID-19患者资料,总结和分析治疗前后临床症状、影像学检查和实验室检查的变化及不良反应发生情况。结果:50例患者经连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦治疗后的临床症状较治疗前明显改善。肺部影像学检查结果显示,平均改善时间为(10.83±5.91)d。经7d治疗后,实验室检查各项指标(包括白细胞、淋巴细胞、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶及C反应蛋白等)正常患者数均较治疗前增加,其中C反应蛋白水平的改善情况最为明显。50例患者中,发生不良反应24例,多为轻症,对症治疗后均缓解。结论:在COVID-19尚无特效治疗药物的情况下,连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦治疗方案可供临床治疗经验性选择,在用药过程中需密切关注不良反应,保障用药安全。

**关键词** 连花清瘟颗粒;洛匹那韦/利托那韦;新型冠状病毒肺炎;疗效;安全性

## Retrospective Study of Efficacy and Safety of Lianhua Qingwen Granules Combined with Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of COVID-19

XIA Yimiao, WANG Facai, SHEN Bingxiang, NIE Songliu (Dept. of Pharmacy, Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Lu'an People's Hospital), Anhui Lu'an 237005, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of Lianhua Qingwen granules combined with lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19. **METHODS:** Clinical data of 50 patients with COVID-19 who were treated with Lianhua Qingwen granules combined with lopinavir/ritonavir tablets were retrospectively selected until Mar. 24, 2020 in Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University. Changes of clinical symptoms, imaging examination and laboratory examination before and after treatment and incidence of adverse drug reactions were summarized and analyzed. **RESULTS:** The clinical symptoms of 50 patients were significantly improved after treatment with Lianhua Qingwen granules combined with lopinavir/ritonavir. The results of lung imaging examination showed that the average improvement time was (10.83±5.91) d. After 7 d of treatment, the number of patients with normal indicators (including white blood cells, lymphocytes, alanine aminotransferase, aspartic acid aminotransferase, creatine kinase, lactate dehydrogenase and C-reactive protein) increased compared with those before treatment, and the improvement of C-reactive protein level was the most significant. Adverse drug reactions occurred in 24 of the 50 patients, most of which were mild and all resolved after symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** In the absence of specific therapeutic drugs for COVID-19, Lianhua Qingwen granules combined with lopinavir/ritonavir can be used as an empirical choice for clinical treatment. Adverse drug reactions should be closely monitored during the medication process to ensure the medication safety.

**KEYWORDS** Lianhua Qingwen granules; Lopinavir/ritonavir; COVID-19; Efficacy; Safety

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情引起了全世界的重大关注。截至2020年3月24日,安徽医科大学附属六安医院(以下简称“我院”)共收治COVID-19确诊病例69例,除去9

例因重症转入上级医院治疗,筛选出其中应用连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦治疗的患者共50例。现对50例病例联合应用连花清瘟颗粒与洛匹那韦/利托那韦的疗效、安全性进行回顾性研究。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

利用医院信息系统(hospital information system, HIS),收集

\* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:525592247@qq.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学、临床药理学。

E-mail:wafacai305@163.com

2020年1月20日至3月24日我院收治的50例住院期间应用连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦治疗的COVID-19患者资料。纳入标准:符合国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[1]</sup>的临床诊断和确诊标准;符合流行病学史,有发热和(或)上呼吸道感染症状;采用实时荧光反转录聚合酶链反应方法检测痰或咽拭子,结果显示严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)核酸阳性。50例COVID-19患者中,男性患者31例,女性患者19例,男女比例为1:0.61;年龄21~64岁,平均(42.10±11.85)岁;8例患者有既往病史,其中1例乙型病毒性肝炎病史,1例慢性胃炎病史,1例心脏疾病史,1例宫颈癌病史,1例高血压病史,3例糖尿病病史。

1.2 方法

所有患者均给予洛匹那韦/利托那韦片(规格:每片含洛匹那韦200 mg和利托那韦50 mg),口服,1日2次,1次2片;连花清瘟颗粒(规格:6 g/袋),口服,1日3次,1次1袋。并联合应用其他抗病毒药、糖皮质激素、抗菌药物、胸腺法新及免疫球蛋白等。

1.3 观察指标

- 1.3.1 临床分型:按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中轻型、普通型、重型及危重症的标准对患者进行分型。
- 1.3.2 住院时间、核酸转阴时间:统计患者住院时间、SARS-CoV-2核酸检测转阴的时间。连续2次痰或咽拭子标本(采样时间间隔24 h以上)核酸检测结果为阴性,判断为转阴。转阴时间定义为治疗开始至连续2次转阴中第1次转阴的时间。
- 1.3.3 临床症状:观察患者治疗前及治疗7 d后发热、咳嗽、乏力及胸闷等主要临床症状缓解情况。
- 1.3.4 影像学检查:统计肺部影像学异常病例数及急性渗出性病变改善时间。
- 1.3.5 实验室检查:监测患者收治入院后在治疗前、治疗3 d

表2 实验室检查改善情况

| Tab 2 Improvement of laboratory tests |              |         |              |         |              |         |
|---------------------------------------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|
| 项目                                    | 治疗前          |         | 治疗3 d后       |         | 治疗7 d后       |         |
|                                       | 平均值          | 正常/例(%) | 平均值          | 正常/例(%) | 平均值          | 正常/例(%) |
| 白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )             | 5.17±1.65    | 39(78)  | 5.45±1.78    | 42(84)  | 5.60±1.93    | 44(88)  |
| 淋巴细胞计数/( $\times 10^9/L$ )            | 1.30±0.53    | 42(84)  | 1.14±0.41    | 44(88)  | 1.29±0.44    | 46(92)  |
| 丙氨酸转氨酶/(IU/L)                         | 27.27±22.80  | 43(86)  | 33.33±31.74  | 43(86)  | 32.24±25.96  | 47(94)  |
| 天冬氨酸转氨酶/(IU/L)                        | 26.12±14.09  | 44(88)  | 23.03±10.97  | 49(98)  | 23.20±8.46   | 49(98)  |
| 肌酸激酶/(IU/L)                           | 74.08±61.78  | 42(84)  | 49.50±29.43  | 43(86)  | 41.31±20.12  | 45(90)  |
| 乳酸脱氢酶/(U/L)                           | 206.56±79.23 | 42(84)  | 177.78±45.60 | 43(86)  | 160.86±39.99 | 43(86)  |
| C反应蛋白/(mg/L)                          | 33.28±55.21  | 23(46)  | 12.62±20.04  | 36(62)  | 6.75±20.06   | 43(86)  |

2.5 用药疗程、不良反应发生情况

50例患者连花清瘟颗粒平均用药时间为(14.5±5.01) d,洛匹那韦/利托那韦平均用药时间为(5.45±3.41) d。有24例患者发生不良反应,多为轻症,对症治疗后均缓解,见表3。

和治疗7 d后血常规、肝功能、肌酸激酶、乳酸脱氢酶及C反应蛋白的变化情况。

- 1.3.6 安全性:统计患者不良反应发生类型、例数及转归。

2 结果

2.1 临床分型、住院时间及核酸转阴时间

50例COVID-19患者中,1例为重型,其余均为轻型及普通型,无死亡病例;住院时间为11~34 d,平均(17.66±6.14) d;核酸转阴时间为9~32 d,平均(16.10±5.54) d。

2.2 主要临床症状

50例患者中,发热40例,咳嗽43例,乏力23例,胸闷11例,无明显症状1例;治疗7 d后,多数患者症状明显改善,见表1。

表1 主要症状改善情况

| Tab 1 Improvement of main symptoms |       |         |       |
|------------------------------------|-------|---------|-------|
| 症状                                 | 治疗前/例 | 治疗7 d/例 | 缓解率/% |
| 发热                                 | 40    | 0       | 100   |
| 咳嗽                                 | 43    | 12      | 72.09 |
| 乏力                                 | 23    | 3       | 86.96 |
| 胸闷                                 | 11    | 2       | 81.82 |
| 食欲减退                               | 41    | 6       | 85.36 |

2.3 影像学表现

50例患者中,胸部CT检查结果显示异常者46例,无明显异常4例;影像学改善时间为5~25 d,平均(10.83±5.91) d。

2.4 实验室检查结果

起病早期(入院第1—2日)实验室检查主要以C反应蛋白升高多见,具体情况如下:(1)血常规,白细胞减少11例[(1.96~3.94) $\times 10^9/L$ ],正常39例;淋巴细胞减少8例[(0.37~0.78) $\times 10^9/L$ ],正常42例。(2)生化常规,丙氨酸转氨酶升高7例(43~116 IU/L),正常43例;天冬氨酸转氨酶升高6例(41~92 IU/L),正常44例;肌酸激酶升高3例(188~306 IU/L),减少5例,正常42例;乳酸脱氢酶升高8例(251~561 U/L),正常42例;C反应蛋白升高27例(8.6~332.0 mg/L),正常23例;50例患者肌酐清除率均正常,见表2。

表3 不良反应发生情况(n=50)

| Tab 3 Incidence of adverse drug reactions(n=50) |        |    |    |    |    |       |       |        |        |
|-------------------------------------------------|--------|----|----|----|----|-------|-------|--------|--------|
| 项目                                              | 皮肤及其附件 | 恶心 | 呕吐 | 腹痛 | 腹泻 | 胆红素升高 | 转氨酶升高 | 甘油三酯升高 | 总胆固醇升高 |
| 病例数                                             | 1      | 6  | 5  | 3  | 4  | 2     | 5     | 11     | 6      |
| 发生率/%                                           | 2      | 12 | 10 | 6  | 8  | 4     | 10    | 22     | 12     |

3 讨论

3.1 联合用药方案分析

国家卫生健康委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,对 COVID-19 的药物治疗建议经验性使用抗病毒药并对症联合应用中药制剂。我院 50 例 COVID-19 患者采用连花清瘟颗粒联合洛匹那韦/利托那韦片治疗,均症状得到改善并治愈出院。

连花清瘟颗粒主要成分包括连翘、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,作为复方中成药,其具有整体调节、多靶点治疗的优势,有抗菌、抗病毒、解热和抗炎作用<sup>[2]</sup>。因成分中含有红景天,连花清瘟颗粒还具有增强机体免疫功能的作用<sup>[3]</sup>。多项研究结果显示,连花清瘟颗粒用于治疗呼吸道感染、甲型 H1N1 流感、慢性阻塞性肺疾病急性加重期等疾病的疗效确切且安全性好<sup>[4-6]</sup>。同时,研究结果证实,该药对体外严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)及中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)的活性具有一定的抑制作用,并被《中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015 年版)》纳为治疗药物<sup>[7-8]</sup>。目前对 SARS-CoV-2 的了解较少,诊疗方案仍在不断探索中,基于连花清瘟颗粒对多种呼吸系统病毒的明确疗效,国家卫生健康委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》将该药纳入可联合抗病毒药的中药治疗方案中,并不断有临床回顾性研究报道该药用于 COVID-19 的有效性<sup>[9-10]</sup>。有分析结果显示,相较于单用西医治疗的普通型 COVID-19 患者,连花清瘟颗粒联合西医治疗可显著缩短 SARS-CoV-2 核酸转阴时间,而平均住院时间、发热时间也呈缩短趋势<sup>[11]</sup>。

洛匹那韦/利托那韦片为洛匹那韦与利托那韦组成的用于治疗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)的复方制剂。洛匹那韦通过阻止 Gag-Pol 蛋白的分裂,产生未成熟、无感染力的病毒颗粒,利托那韦能够抑制 HIV 蛋白酶,使该酶无法处理 Gag-Pol 蛋白前体。利托那韦抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦的代谢,从而升高洛匹那韦的血药浓度。有学者基于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 在洛匹那韦/利托那韦靶点基因编码上极高的序列同源性,以及洛匹那韦/利托那韦治疗 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的临床研究结果,认为该药有可能成为治疗 SARS-CoV-2 的有效药物<sup>[12]</sup>。近期也有研究结果表明,洛匹那韦/利托那韦适用于 COVID-19 的治疗<sup>[13]</sup>。

3.2 联合用药的不良反应分析及药学监护

50 例患者中,有 24 例发生不良反应,不良反应发生率较高,主要表现为消化道症状、肝功能损害、血脂及胆固醇升高。其中,消化道症状与肝功能损害不能排除与 COVID-19 疾病进展有关,血脂及胆固醇升高考虑为洛匹那韦/利托那韦相关不良反应。田晓江等<sup>[14]</sup>通过收集欧洲境内外用药相关的不良反应发现,洛匹那韦/利托那韦的不良反应多累及胃肠道系统、肝胆系统、神经系统、营养代谢系统和心血管系统等,另外还提示在用药过程中需警惕严重胰腺炎、胆汁淤积等严重不良反应的

发生。也有文献报道,部分 COVID-19 患者用药后出现心率减慢的临床表现,用药时需关注<sup>[15]</sup>。

洛匹那韦/利托那韦禁用于已知对洛匹那韦、利托那韦或任何辅料过敏的患者,禁用于重度肝功能不全的患者;片剂应整片服用,不得咀嚼或掰碎,溶液剂须与食物同服。洛匹那韦和利托那韦都是 CYP3A 抑制剂,因此,与 CYP3A 底物、CYP3A 抑制或诱导药合用时需谨慎。利伐沙班、阿司咪唑、特非那定、沙美特罗、麦角生物碱、西沙比利、洛伐他汀及辛伐他汀等不建议或禁止与洛匹那韦/利托那韦合用;芬太尼、克拉霉素、华法林、卡马西平、苯巴比妥、非洛地平、硝苯地平及尼卡地平等与洛匹那韦/利托那韦合用时应密切监测或调整剂量。用药期间还需注意监测患者血脂、胆固醇和血糖变化,监测肝肾功能、心电图变化,对于 COVID-19 的用药疗程不建议超过 10 d。

查阅文献,关于连花清瘟颗粒的不良反应少见,多为消化道反应和过敏反应,且一般症状较轻,建议于餐后服用,可减少胃肠道症状,服药期间忌烟、酒和辛辣、生冷及油腻食物。该药不建议用于预防 COVID-19,不宜长期服用,且与其他药物联合应用时需谨慎。

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 传染病信息,2020,33(1):1-6,26.

[2] 李红蓉,常丽萍,魏聪,等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的理论研究基础和临床疗效[J]. 世界中医药,2020,15(3):332-336.

[3] 林如平,刘洪. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染疗效观察[J]. 四川医学,2010,31(9):1327-1328.

[4] 王以炳,谢艳丽,杨玉梅,等. 连花清瘟胶囊治疗呼吸道感染的疗效与安全性研究[J]. 疑难病杂志,2008(1):24-26.

[5] 刘更新,张艳霞,杨继清,等. 连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.

[6] 董樑,夏敬文,龚益,等. 连花清瘟胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效和作用机制[J]. 中成药,2014,36(5):926-929.

[7] 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(5):390-392.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015 年版)[J]. 中国病毒病杂志,2015,5(5):352-354.

[9] 姚开涛,刘明瑜,李欣,等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(11):8-12.

[10] 程德忠,王文菊,李毅,等. 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用中药连花清瘟疗效分析:多中心回顾性研究[J]. 天津中医药,2020,37(5):509-516.

[11] 徐铁龙,周旭,陈晓凡,等. 江西省新型冠状病毒肺炎中医药实施与效果分析[J]. 江西中医药大学学报,2020,32(3):27-33.

[12] 苏铮,樊士勇. 新型冠状病毒肺炎潜在治疗药物——洛匹那韦/利托那韦[J]. 临床药物治疗杂志,2020,18(2):56-61.

(下转第 184 页)