

## 甲型H1N1流感的中药干预研究

张爱民, 谭行华, 毛慧君

**摘要:**目的 探讨中药治疗甲型流感的临床疗效及作用机制。方法 采用随机、平行对照设计,选取风热犯卫型与热毒袭肺型的轻症甲型流感患者168例,治疗组予中医药治疗+对症治疗,对照组予奥司他韦治疗+对症治疗。评价主要症状消失时间、H1N1病毒核酸转阴时间,检测血清IL-6、INF- $\alpha$ 与TNF- $\alpha$ 的水平变化,采用成本-效果比值(C/E比值)评价两种治疗方案的单位治疗效果成本。结果 治疗组与对照组总有效率为100%,治疗组与对照组的治愈率分别为94.05%和91.67%,治疗组咳嗽、头痛、全身酸痛及乏力等症状消失时间明显短于对照组( $P<0.05$ ),对照组H1N1病毒核酸转阴时间( $5.2\pm0.8$ )d明显短于治疗组( $4.5\pm0.6$ )d( $P<0.05$ ),治疗后,两组血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、INF- $\alpha$ 水平均明显下降( $P<0.05$ ),但两组间细胞因子水平下降的程度无显著性差异。治疗组的成本-效果比值( $10.2\pm1.6$ )显著低于对照组( $15.5\pm2.3$ )( $P<0.05$ )。治疗组未出现明显不良反应,对照组不良反应发生率为5.95%(5/84)。结论 中药对甲流治疗具有恢复快、副反应小、医疗成本低等优势,其作用机制可能与抑制病毒复制、调整免疫功能有关。

**关键词:**甲型H1N1流感;中药;临床研究

中图分类号:R511.7 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2012)10-页码1237-04

Treatment of mild influenza A virus (H1N1) patients with Traditional Chinese Medicine. ZHANG Ai-min, TAN Xing-hua, MAO Hui-jun. (Department of Chinese Medicine, The Eighth Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China)

**Abstract:** Objective To observe the clinical efficacy and mechanism of traditional Chinese Medicine (TCM) in treating influenza A (H1N1). **Methods** With randomized controlled trial, 168 mild influenza A H1N1 patients divided into treatment group and control group. The treatment group were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group was interfered with Chinese medicine and support therapy for seven days. While the control group were interfered with oseltamivir and support therapy. The disappearance time of cardinal symptom and virus nucleic acid shade time were documented before and after treatment. The serum levels of IL-6, INF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  before and after treatment were recorded. The cost of every therapeutic effect was evaluated by the cost-effect ratio in the two treat schemes. **Results** The ORR of treatment and control group was 100%, the cure rate were 94.48% and 91.67% respectively. The disappearance time of cough, headache, muscular stiffness and weak in the treatment group were less than control group significantly ( $P<0.05$ ). Virus nucleic acid shade time in treatment group ( $5.2\pm0.8$  d) was less than that of control group ( $4.5\pm0.6$  d) significantly ( $P<0.05$ ). The serum levels of IL-6, INF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  decreased significantly after treatment, but there were no significant difference between two groups. The cost-effect ratio in the treatment group ( $10.2\pm1.6$ ) was less than the control group ( $15.5\pm2.3$ ). Five patients with adverse reaction were found in the control group (5.95%, 5/84), While there was no adverse reaction found in the treatment group. **Conclusions** The treatment of influenza A (H1N1) with traditional Chinese medicine recover more fastly, with less adverse reaction and cost, which may inhibit replication of virus and regulating body immunity function.

**Key Words:** H1N1 Influence; Chinese Medicine; Clinical Trial

甲型H1N1流感(简称甲流,以下均相同)是一种新型流感,因其病毒基因中包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片段,传染性强,传播速度快,部分高危人群易成为重症、危重症病例。文献报道,中医药治疗甲流具有良好的临床疗效<sup>[1-3]</sup>,但目前大多研究缺乏在循证医学指导下的严格设计,其结论可能存在一定偏倚,难以得到同行共识。为此,本文在中医辨证论治指导下采用前瞻性、随机、平行对照方法探讨中医药治疗甲流(风热犯卫型与热毒袭肺型)临床疗效,并以血浆细胞因子水平(IL-6、

TNF- $\alpha$ 、INF- $\alpha$ )改变为切入点,探讨中医药治疗甲流的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 病例来源 自2009年1月~2010年5月期间,共诊治甲型H1N1流感患者168例,全部患者咽拭子甲型H1N1病毒核酸阳性。风热犯卫型患者98例,热毒袭肺型患者70例;患者中本土病例148例,输入病例20例;67例有密切接触史,101例无接触史,其中男85例,女83例,年龄16~65岁,平均( $38.4\pm20.3$ )岁。

基金项目 广州市卫生局资助的课题(No.2009-A-01)。

作者单位 广州第八人民医院中医科 广东 广州 510060

作者简介 张爱民(1969~),女,硕士,副主任医师,主要从事传染病防治研究。

1.1.2 诊断标准 (1)西医诊断标准 :甲型 H1N1 流感的诊断均按卫生部颁发的《甲型 H1N1 流感诊疗方案》(2009 年第三版)诊断标准执行<sup>[4]</sup>。(2)中医诊断标准 :1)风热犯卫型 :发病初期 ,发热或不发热 ,咽红不适 ,轻咳少痰 ,舌质红 ,苔薄或薄腻 ,脉浮数。2)热毒袭肺型 :高热咳嗽 ,痰粘咳痰不爽 ,口渴喜饮 ,咽痛目赤 ,舌质红 ,苔黄或腻 ,脉滑数。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设计 本项目采用前瞻性、随机、平行对照研究。

1.2.2 随机化 采用区组随机化的方法。借助 SAS9.1.3 统计分析系统 PROCPLAN 过程语句 ,给定种子数 ,分别产生 168 例受试者所接受处理(治疗组 and 对照组)的随机安排 ,即分别列出流水号为 001-168 所对应的治疗分配。

1.2.3 分组处理及疗程 168 例患者按 1 : 1 随机分为两组 ,具体如下 (1) 治疗组 :予中医药治疗+对症治疗 ,治疗观察期 7d。(2) 对照组 :予奥司他韦治疗+对症治疗 ,治疗观察期 7d。中医药治疗方法 (1)风热犯卫型患者予银翘散加减 :银花 15g ,连翘 15g ,桑叶 10g ,杭菊花 10g ,桔梗 10g ,牛蒡子 15g ,竹叶 6g ,芦根 30g ,薄荷(后下)3g ,甘草 3g。每日一剂。加减 :苔厚腻加广藿香、佩兰 ;咳嗽重加杏仁、枇杷叶 ;腹泻加川黄连、广木香。(2)热毒袭肺型患者予麻杏石甘汤加减 :炙麻黄 3g ,杏仁 10g ,生甘草 10g ,生石膏(先煎) 30g ,知母 10g ,浙贝 10g ,桔梗 15g ,黄芩 15g ,柴胡 15g。每日一剂。加减 :便秘加生大黄 ;持续高热加青蒿、丹皮。奥司他韦治疗方法 :口服 75mg ,2 次/d。对症治疗 :两组患者注意休息 ,大量饮水 ,心理疏导减轻恐惧心理。对 2 组高热(体温超过 39℃)患者 ,给予双氯灭痛栓 2/3 塞肛 ,或温水擦浴、冰枕等降温 ,同时鼓励多饮水 ;合并肺炎给予抗生素(青霉素或头孢噻肟钠)和止咳化痰处理 ;并发心电图 T 波改变和心肌酶异常者 ,加用维生素、肌苷、辅酶 Q10 等营养心肌。

1.2.4 疗效判定标准 按卫生部颁发的《甲型 H1N1 流感诊疗方案》(2009 年第三版)相关标准拟定<sup>[4]</sup>。治愈: 体温连续 3d 正常, 临床症状消失。好转: 体温下降在 37.5℃ 以下, 临床症状减轻, 仅有轻微干咳者。无效: 体温没有明显改变, 或临床症状加重, 或出现危

重症表现。

1.2.5 临床症状消失时间 观察记录患者咳嗽、头痛、咽部充血、乏力、咳痰、鼻塞、流涕、咽痛、全身酸痛等消失时间。

1.2.6 H1N1 病毒核酸转阴时间 咽拭子试验考察患者病毒核酸转阴时间 ,评价不同治疗方案的疗效。

1.2.7 检测患者治疗前后血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  水平 治疗前后两个时间点 ,均抽血检测患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  水平 ,评价患者血清细胞因子水平的变化情况。

1.2.8 不良反应观察 严密观察患者的不良事件(与观察主症同步进行),充分注意不良反应和未预料到的毒副反应,并及时记录。

1.2.9 药物经济学成本-效果分析(CEA)评价 采用成本-效果比值(即产生单位治疗效果所需的成本)比较两种治疗方案的治疗效果成本高低。

1.3 统计学分析 采用 SPSS17.0 FOR Windows 软件分析包。计数指标用频数和构成比描述 ,两组疗效比较采用列联表卡方检验 ,等级资料秩和检验 ,计量指标用均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 进行描述 ,采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 基线资料分析 治疗组中男性 43 例、女性 41 例 ,对照组中男性 42 例、女性 42 例 ,两组间性别比较无统计学意义 ( $P>0.05$ );治疗组平均年龄为 ( 39.16 $\pm$  12.68 ) 岁 ,对照组平均年龄为 (37.25 $\pm$ 16.13) 岁 ,两组间年龄比较无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组的基线资料具有较好的可比性。

2.2 总体临床疗效分析 治疗后 ,两组患者大部分治愈 ,治疗组治愈率 (94.05%) 与对照组 (91.67%) 无显著差别 ( $P>0.05$ ) ,两组均未有死亡病例出现。结果见表 1。

2.3 临床症状消失时间分析 两组患者均在 1~2d 治疗后 ,两组患者的流感样临床症状包括咳嗽、头痛、乏力、咳痰、鼻塞流涕、咽痛、全身酸痛、咽部充血等均有明显好转。治疗组的咳嗽、头痛、全身酸痛及乏力消失时间明显短于对照组 ( $P<0.05$ )。结果见表 2。

2.4 H1N1 病毒核酸转阴时间 经治疗后 ,治疗组 (5.2 $\pm$ 0.8) d 病毒核酸转阴时间长于对照组 (4.5 $\pm$ 0.6) d ( $P<0.05$ )。

表 1 两组患者总体临床疗效比较

Table 1 Comparison of general clinical effects in the treatment and control groups

组别 Groups	例数 No.cases	治愈 Cure	好转 Improvement	无 Invalid	死 Death	治愈率 Cure rate(%)	总有效率 Total effective rate(%)
治疗组 Treatment group	84	79	5	0	0	94.05	100.0
对照组 Control Group	84	77	7	0	0	91.67	100.0

注 经 RIDIT 分析 ,两组间  $R^2=1.809$ (RIDIT analysing , The  $R^2$  of both groups is 1.809),  $P=0.180$  ,  $P>0.05$ 。

2.5 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平 与治疗前比较,治疗组与对照组患者的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  水平均明显下降,但两组间这些细胞因子水平下降的程度

无显著性差异。结果见表3。

2.6 不良反应 对照组运用奥司他韦治疗后出现2

表2 两组患者临床症状消失时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of dieout time of symptoms in the treatment and control groups

组别(Groups)	咳嗽 Cough	咽痛 Pharyn-galgia	鼻塞流涕 A blocked or watery nose	胸痛 Thoraca-lgia	头痛 Headache	全身酸痛 Muscular stiffness	乏力 Weak	咽部充血 Pharynx
治疗组 Treatment group	3.4 $\pm$ 0.8 <sup>*</sup>	4.6 $\pm$ 0.8	5.2 $\pm$ 0.9	5.6 $\pm$ 1.2	4.8 $\pm$ 1.6 <sup>*</sup>	5.0 $\pm$ 1.4 <sup>*</sup>	4.3 $\pm$ 1.4 <sup>*</sup>	4.8 $\pm$ 1.2
对照组 Control group	4.5 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 0.8	6.0 $\pm$ 1.5	6.4 $\pm$ 1.5	6.6 $\pm$ 1.6	5.5 $\pm$ 1.5	5.0 $\pm$ 1.4

注:经方差分析,\* $P < 0.05$ ,与对照组比较。ANOVA analysis, \* $P < 0.05$  VS control group.

表3 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum content of IL-6,TNF- $\alpha$ ,IFN- $\alpha$  between both groups

组别 Groups	例数 No.cases	治疗时间 Curative time	IL-6(ng/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	INF- $\alpha$ (ng/L)
治疗组 Treatment group	84	治疗前 Prior- treatment	204.24 $\pm$ 54.38	6.34 $\pm$ 0.86	516.34 $\pm$ 38.26
		治疗后 Post-treatment	141.36 $\pm$ 32.25 <sup>*</sup>	2.84 $\pm$ 0.57 <sup>*</sup>	366.24 $\pm$ 29.57 <sup>*</sup>
		差值 D-value	63.27 $\pm$ 18.13	3.56 $\pm$ 0.55	151.16 $\pm$ 12.72
对照组 Control group	84	治疗前 Prior- treatment	208.27 $\pm$ 37.21	6.29 $\pm$ 0.83	519.29 $\pm$ 30.83
		治疗后 Post-treatment	151.43 $\pm$ 33.64 <sup>*</sup>	3.06 $\pm$ 0.68 <sup>*</sup>	359.42 $\pm$ 26.38 <sup>*</sup>
		差值 D-value	57.26 $\pm$ 16.51	3.35 $\pm$ 0.51	157.62 $\pm$ 12.92

注:经方差分析,\* $P < 0.05$ ,与治疗前比较。ANOVA analysis, \* $P < 0.05$  VS control group.

例患者恶心、呕吐,予胃复安2d后症状消失,3例出现头晕,停药后24h症状消除,即对照组不良反应发生率为5.95%(5/84)。治疗组未出现明显副作用。

2.7 药物经济学成本-效果评价 治疗组的成本(892.2 $\pm$ 69.4)明显低于对照组(1213.8 $\pm$ 127.5), $P < 0.05$ ;并且单位疗效的成本(10.2 $\pm$ 1.6)明显低于对照组(15.5 $\pm$ 2.3), $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

甲型 H1N1 流感为一种新型呼吸道传染病,其病原为新甲型 N1N1 流感病毒株,具有传播快、症状轻、治疗易、控制难等特点。笔者结合《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)》与治疗甲流的临床经验,认为甲流在中医的病机属风热疫毒侵袭肺卫,卫气被郁,开合失司而发热、恶风寒,邪郁于咽喉气道,肺失宣肃而咳嗽不止,肺经邪郁,气与津液运行不利化热而生痰。应予疏散风热、清热解毒、宣肺平喘中药辨证论治。本文辨证论治分别应用银翘散、麻杏石甘汤加减观察治疗(即治疗组),结果表明该疗法与应用抗病毒药物(奥司他韦)+对症治疗(即对照组)均明显改善患者的临床症状,治疗组在患者症状缓解时间上明显短于对照组,尤其患者的咳嗽、头痛、全身酸痛与乏力等症状改善时间明显短于对照组。此外,药物经济学成本-效果分析是目前评价不同治疗方案单位治疗效果的成本高低的分析方法,国内评价药物经济学的

报道 90% 以上采用 CEA 方法<sup>[5]</sup>,治疗组的 C/E 值明显低于对照组,提示治疗组单位疗效的成本明显优于对照组。由上述结果可知,与西药对比,中药对甲流治疗具有恢复快、副反应小、医疗成本低的优势。

流感病毒感染是甲流患者致病的主要原因,病毒 H1N1 病毒核酸转阴及转阴时间是评价临床疗效的重要考察因素。结果表明两组患者 H1N1 病毒核酸均转阴,对照组 H1N1 病毒核酸转阴时间明显短于治疗组( $P < 0.05$ )。研究表明,甲流患者鼻咽部灌洗液和血浆中的细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$  的浓度明显升高,与症状呈正相关<sup>[6]</sup>,两组患者 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  水平较治疗前均明显下降。上述结果提示中药与奥司他韦均能抑制病毒复制、调整免疫功能的功能,并可能通过该机制发挥治疗作用,与奥司他韦治疗机制研究的报道观点相似<sup>[7]</sup>。但中药在患者症状消除时间比奥司他韦有优势,表明中药治疗甲流可能存在其他的治疗机制。中药具有整体调节多靶点的特点,尚具有改善血液循环、解热镇痛、抗菌消炎、止咳化痰等综合功效<sup>[8]</sup>,今后可以此为切入点进一步研究中药治疗甲流的作用机制,更好地指导临床用药。

### 参考文献:

[1] Wei Q, Luo H. Clinical observation of Lotus qing wen capsule and osel-

(下转第1242页)



- py for urethral Condyloma Accuminatum [J]. J Clin dermatol, 2009.38(4):260. (In Chinese)  
(陈伟, 余进, 刘伟, 涂平. 氨基酮戊酸光动力疗法治疗尿道口尖锐湿疣临床疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2009.38(4):260.)
- [5] Liu QZ, Qi ML. The Recurrence and Treatment of condyloma accuminatum [J]. J Clin dermatol, 2009.38(9):610. (In Chinese)  
(刘全忠, 齐蔓莉. 尖锐湿疣的复发及对策[J]. 临床皮肤科志. 2009.38(9):610.)
- [6] Che H. Clinical Observation of Electric ion combining Imiquimod cream treating Condyloma Accuminatum [J]. China J leprosy Skin Dis, 2009.25(9):656. (In Chinese)  
(车洪. 电离子术联合咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2009.25(9):656.)
- [7] Feng YJ. Clinical Observation of YAG laser combining BCG-PSN treating Condyloma Accuminatum [J]. Chin J leprosy Skin Dis, 2008.24(3):244. (In Chinese)  
(冯玉娟. YAG 激光联合卡介菌多糖核酸治疗尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008.24(3):244.)
- [8] Zhao B. Clinical Deralology [M]. 3rd. edition, Nanjing: Jiangsu Technology Publishing Company, 2001:535-538. (In Chinese)  
(赵辨. 临床皮肤病学[M]. 第三版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 535-538.)
- [9] Liu HX, Li CX, Li WB. Clinical Observation of laser Combining Famiciclovir Treating Female Condyloma Accuminatum [J]. Med Information, 2010.9:2345-2346. (In Chinese)  
(刘宏侠, 李春晓, 李万斌. 激光联合泛昔洛韦治疗女性尖锐湿疣临床疗效观察[J]. 医学信息, 2010.9:2345-2346.)
- [10] Shi MF, Guo T, Li M, etc. Desk Reference of Clinical Drug-use [M]. Beijing: China Science and Technology Publishing Press, 2003; 179-180. (In Chinese)  
(史美甫, 郭涛, 李明等. 精编临床用药必备[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2003; 179-180.)
- [11] Wu ZQ. 77 Cases of clinical observation on cryotherapy combining Famiciclovir treating Condyloma Accuminatum [J]. Progress Pharma Sci, 2003, 27(1):49. (In Chinese)  
(吴振全. 冷冻联合泛昔洛韦治疗尖锐湿疣 77 例临床疗效观察[J]. 药学进展, 2003, 27(1):49.)

收稿日期 2012-05-30 编辑 崔宜庆

#### (上接第1239页)

- tamivir treating H1N1 influence[J]. Guangming J Chin Med, 2010,25(12):2318. (In Chinese)  
(卫青, 罗宏. 连花清瘟胶囊与奥司他韦治疗轻症甲型 H1N1 流感的疗效观察[J]. 光明中医, 2010,25(12):2318.)
- [2] Han YF. Clinical observation of Sang Ju Yin combined andrographolide treating 144 H1N1 influence patients[J]. Clin J Chin Med, 2012,21(5):417. (In Chinese)  
(韩亚芳. 桑菊饮联合炎琥宁治疗甲型 H1N1 流感 144 例临床观察[J]. 中医临床杂志, 2012,21(5):417.)
- [3] Zhou J, Han X. Clinical presentation of treating H1N1 influence[J]. Sichuan J Chin Med, 2012,28(6):86. (In Chinese)  
(周璟, 韩旭. 中医介入治疗甲型 H1N1 流感临床应用举隅[J]. 四川中医, 2012,28(6):86.)
- [4] Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment H1N1 influence scheme (Third edition, in 2009) [J]. J Global Chin Med, 2010,3:28. (In Chinese)  
(中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版) [J]. 环球中医药, 2010,3:28.)
- [5] Gu H, Li HC. Studying the related issues on the application of pharmacoeconomics cost-effect analysis [J]. J China Pharm, 2004,15(11):674. (In Chinese)  
(顾海, 李洪超. 药物经济学成本-效果分析应用的相关问题探讨 [J]. 中国药房, 2004,15(11):674.)
- [6] Cai BX, Ying YQ. A review of new anti-virus drugs andrographolide[J]. Anhui Med pharm J, 2006,(7):35. (In Chinese)  
(蔡宝祥, 应永秋. 抗病毒新药奥司他韦的研究进展[J]. 安徽医药, 2006, (7):35.)
- [7] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2000,283(8):1057.
- [8] Li ZH, Wang BQ, Chen XL. Studying on the role of Lotus qing wen capsule in adjuvant therapy of acute tracheobronchitis [J]. Modern L Chin Integrative western Med 2007,26:28. (In Chinese)  
(季振慧, 王保群, 陈雪玲. 连花清瘟胶囊辅助治疗急性气管-支气管炎 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007,26:28.)

收稿日期 2012-06-06 编辑 吴中菲