

清瘟败毒饮与痰热清注射液治疗甲型 H1N1 流感病毒性肺炎

田有忠¹, 王东雁², 刘守亮², 吴河山², 陈敬德², 高峰², 刘杰², 李辉², 陶雪梅²

1. 酒泉市肃州区疾病预防控制中心, 甘肃 酒泉 735000; 2. 酒泉市人民医院, 甘肃 酒泉 735000

摘要: **目的** 观察中药清瘟败毒饮与中药针剂痰热清注射液治疗甲型 H1N1 流感病毒性肺炎的疗效。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2018 年 3 月甘肃省酒泉市人民医院和酒泉市肃州区疾控中心收治的 90 例甲型 H1N1 流感病毒性肺炎患者,按随机数字表法分为治疗组与对照组,治疗组 50 例在常规西药基础上用中药清瘟败毒饮加味与中药针剂痰热清注射液治疗,对照组 40 例在常规西药基础上选用氨溴索,奥司他韦 150 mg 西药治疗,分别观察用药前后临床症状及血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 及 C 反应蛋白(CRP)水平。**结果** 治疗组总有效率为 96.0%,对照组总有效率为 70.0%,治疗组总有效率显著高于对照组($\chi^2 = 11.436, P = 0.001$)。治疗后,两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平均低于治疗前,IL-10 水平高于治疗前,且治疗组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论** 中药清瘟败毒饮与中药针剂痰热清联用可减轻机体炎症反应,使患者症状改善,在甲型 H1N1 流感病毒性肺炎防治工作中具有重要意义。

关键词: 甲型 H1N1 流感; 病毒性肺炎; 清瘟败毒饮; 痰热清注射液

中图分类号: R 254.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)02-0260-04

Qingwen Baidu Decoction combined with Tanreqing Injection in the treatment of viral pneumonia caused by influenza A virus subtype H1N1

TIAN You-zhong*, WANG Dong-yan, LIU Shou-liang, WU He-shan, CHEN Jin-de, GAO Feng, LIU Jie, LI Hui, TAO Xue-mei

* Centers for Disease Control of Suzhou District, Jiuquan, Gansu 735000, China

Corresponding author: WANG Dong-yan, E-mail: wangdongyan196548@126.com

Abstract: Objective To observe the efficacy of Qingwen Baidu Decoction combined with Tanreqing Injection in the treatment of viral pneumonia caused by influenza A virus subtype H1N1. **Methods** A total of 90 patients with viral pneumonia caused by influenza A virus subtype H1N1 who received treatment at Centers for Disease Control of Suzhou District from January 2016 to March 2018 were selected and divided into treatment group and control group randomly. The 50 patients in treatment group was treated with routine Western medicine and Qingwen Baidu Decoction combined with Tanreqing Injection, and the 40 patients in control group was treated with routine Western medicine and oseltamivir (150 mg, P. O., bid). The clinical symptoms and the level of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 and C-reactive protein (CRP) were observed before and after the treatment. **Results** The total efficacy in treatment group was significantly higher than that in control group (96.0% vs 70.0%, $\chi^2 = 11.436, P = 0.001$). After the treatment, the level of TNF- α , IL-6, IL-8 and CRP were lower in both group, the level of IL-10 was higher in both group, and the level of TNF- α , IL-6, IL-8, CRP were lower in treatment group than those in control group, the level of IL-10 was higher in treatment group than that in control group (all $P < 0.01$). **Conclusion** The combination of Qingwen Baidu Decoction and Tanreqing Injection can alleviate the inflammatory reaction and improve the symptoms of patients, which is of great significance in the prevention and treatment of viral pneumonia caused by influenza A virus subtype H1N1.

Key words: Influenza A virus subtype H1N1; Viral pneumonia; Qingwen Baidu Decoction; Tanreqing Injection

H1N1 流感病毒属 RNA 病毒,普通人群对其易感性高,且甲型 H1N1 流感易并发肺炎,为了寻求安

全有效的治疗方法,笔者在常规西药基础上应用清瘟败毒饮加味与中药针剂痰热清治疗甲型 H1N1 流感

病毒性肺炎,疗效较好。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例均为 2016 年 11 月至 2018 年 3 月甘肃省酒泉市人民医院和酒泉市肃州区疾控中心收治的甲型 H1N1 流感患者,全部患者均符合卫生部《甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 第三版)》标准,咽拭子甲型 H1N1 流感病毒核酸检测(RT-PCR 法)均为阳性,同时行胸部平片及胸部 CT 检查确诊甲型 H1N1 流感合并肺炎患者 90 例,按随机数字表法将其分为治疗组 50 例和对照组 40 例。两组年龄、性别等基线资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。见表 1。本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,患者知情同意。

表 1 两组甲型 H1N1 流感肺炎患者临床症状及体征基线资料比较 例(%)

项目	治疗组(n=50)	对照组(n=40)	χ^2/t 值	P 值
一般情况				
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.67 \pm 2.09	41.68 \pm 4.68	0.632	0.531
病程(d, $\bar{x} \pm s$)	3.65 \pm 1.22	3.37 \pm 1.35	0.683	0.499
性别(男)	28(56.00)	24(60.00)	0.819	0.366
临床表现				
发热	50(100.00)	39(97.50)	-	0.444
咳嗽咳痰	50(100.00)	40(100.00)	-	-
呼吸困难	17(34.00)	9(22.50)	2.222	0.136
咽痛	48(96.00)	39(97.50)	2.401	0.121
消化道症状	6(12.00)	4(10.00)	2.222	0.136
基础疾病				
高血压	4(8.00)	3(7.50)	0.095	0.758
冠心病	4(8.00)	4(10.00)	0.215	0.643
糖尿病	5(10.00)	4(10.00)	0.815	0.667
慢性阻塞性肺疾病	3(6.00)	3(7.50)	0.215	0.136
支气管哮喘	3(6.00)	2(5.00)	0.185	0.067

1.2 病原学检测 取患者咽拭子和鼻咽吸取物,由甘肃省酒泉市疾控中心专业人员采用 Real-time 荧光法,进行甲型 H1N1 流感病毒 RNA 检测,甲型 H1N1 流感病毒 RNA 检测试剂由北京金豪制药有限公司生产,样本采集后置于 $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下保存。

1.3 诊断标准 依据国家部 2011 年 1 月份修定的《甲型 H1N1 流感诊疗病案中的诊断标准》及根据《内科学》符合肺炎的诊断标准。(1)出现流感样临床表现,发热体温大于 $38\text{ }^{\circ}\text{C}$,伴有剧烈咳嗽,脓性痰,血痰或胸痛。(2)严重者呼吸频率快,呼吸困难口唇发绀,意识改变惊厥等。(3)肺部可闻及湿性罗音,胸部 X 线片或 CT 检查有肺炎征象,咽拭子标本甲型 H1N1 流感病毒核酸检测阳性(可采用 Real-time RT-PCR 和 RT-PCR 方法)。分离型甲型 H1N1 水平呈 4 倍或以上升高。

1.4 中医诊断标准 参照 2004 年国家中医药管理局《中医病证诊断疗效》^[1]符合中医肺炎喘嗽热毒壅肺证诊断标准。主症见:高热、咳嗽、痰稠咯之不爽、口渴喜饮、咽痛目赤或鼻塞头痛、肢体酸痛或喘息,舌红苔黄腻,脉滑数^[2]。

1.5 纳入与排除标准 纳入标准:符合流感病毒性肺炎诊断标准且有咽拭子的病毒病原学诊断为甲型 H1N1 流感;符合中医肺炎喘嗽热毒壅肺证诊断标准;年龄 12 ~ 65 岁;发病在 1 周内。排除标准:年龄在 11 岁以下,68 岁以上;合并有心脑肝肾和造血系统等严重原发性疾病和精神病患者;肥胖者体质指数大于 40 kg/m^2 。

1.6 治疗方法 治疗方案选用《甲型 H1N1 流感诊疗方案 2011 年试用版推荐的中西医诊疗方案》;两组均给予西医常规抗感染抗生素治疗并根据样本培养的药敏结果进行调整如:头孢哌酮舒坦 1.0 g/次 (辽宁天龙药业,批号 Z20063011)同时使用止咳化痰对症支持治疗如氨溴索 30 mg 入小壶(哈尔滨三精艾富药业, 2 次/d ,批号 Z20030351),必要时使用机械通气和糖皮质激素(甲基强的龙 $40\text{ ~ }160\text{ mg}$ 加入 0.9% 生理盐水 100 ml 或 5% 葡萄糖注射液 100 ml , $q12h$),静脉滴注 7 d ;一旦出现呼吸衰竭征象,应尽早进行机械通气,严密监测血氧饱和度,循环功能氧和状态。治疗组在常规治疗基础上给予中药制剂痰热清注射液 30 ml (上海凯宝药业,批号 Z20030054)加入 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注, 1 次/d ,静脉滴注 7 d ,中医辨证属热毒壅肺证,口服汤剂清瘟败毒饮合麻杏石甘汤加味:水牛角 10 g ,黄芩 10 g ,栀子 10 g ,玄参 10 g ,丹皮 10 g ,生石膏 30 g ,杏仁 10 g ,知母 10 g ,炙麻黄 6 g ,板兰根 15 g ,桑白皮 10 g ,鱼腥草 10 g ,桔梗 10 g ,高热加银花 15 g ,连翘 15 g ,寒水石 20 g ,痰黄加浙贝母 10 g ,瓜蒌 10 g ,胸腔积液者加葶苈子 15 g 以泻肺利水,水煎取汁 200 ml , 3 次/d ,口服 7 d ,头痛肢体酸痛针灸疗法:风池、太阳、大椎、曲池、合谷、十二井穴点刺放血。对照组在常规治疗基础上给予抗病毒奥司他韦 150 mg 口服, 2 次/d ,儿童酌减,口服 7 d 。

1.7 疗效判断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]急性肺炎标准拟定:(1)痊愈:用药后发热,咳嗽咳痰喘息等症明显缓解或消失,肺部罗音明显减少或消失,胸部 X 线片或 CT 检查恢复正常,病毒分离血清检查为阴性;(2)有效:用药后发热,咳嗽咳痰喘息等症明显缓解或偶有咳嗽,偶能闻及肺部罗音,胸部 X 线片或 CT 检查肺部炎症阴影明显减少,病毒分离血清检查为弱阳性;(3)无效:临床症状未见好

转或加重,胸部 X 线片或 CT 检查肺部炎症未见明显改善病毒分离血清检查为阳性。

1.8 观察指标 (1)细胞因子检测取治疗前及治疗后 7 d 空腹静脉血 10 ml,1 000 g 离心 10 min,取血清并置于 -80 ℃ 冰箱保存,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 水平和 C 反应蛋白(CRP)指标,按试剂盒说明操作;(2)中医症状积分:治疗前后对咳嗽咳痰,口干烦躁轻重程度分别记 0、2、4、6 分,积分越高表示相应症状越严重^[4]。

1.9 统计学方法 所有数据均用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组总有效率高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组血清炎症细胞因子水平变化比较 治疗前两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、CRP 水平比较差

异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平均低于治疗前,IL-10 水平高于治疗前,且治疗组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组中医症状积分比较 治疗前两组中医症状积分比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后两组中医症状积分均低于治疗前,且治疗组低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

2.4 安全性评价 在临床观察中,治疗组 50 例患者中,有 2 例患者有口干,但未影响治疗,经肝肾功能化验检查无明显毒副作用。

表 2 两组临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	50	26	22	2	96.0
对照组	40	11	17	12	70.0
χ^2 值					11.436
<i>P</i> 值					0.001

表 3 两组治疗前后血清炎症细胞因子的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)	CRP(mg/L)
治疗组						
治疗前	50	308.1 \pm 36.2	192.4 \pm 29.1	167.8 \pm 18.1	52.6 \pm 17.3	35.8 \pm 3.2
治疗后	50	102.8 \pm 34.5	70.3 \pm 23.2	43.5 \pm 14.3	130.54 \pm 21.5	9.1 \pm 2.7
<i>t</i> 值		29.030	23.199	38.103	19.971	45.093
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组						
治疗前	40	295.6 \pm 35.6	189.3 \pm 28.5	159.9 \pm 22.3	50.74 \pm 16.6	36.1 \pm 3.4
治疗后	40	198.7 \pm 35.2	121.2 \pm 25.4	88.7 \pm 17.6	81.45 \pm 19.7	18.3 \pm 2.9
<i>t</i> 值		12.241	11.282	15.851	7.539	25.192
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_1 值/ P_1 值		1.640/0.105	0.507/0.614	1.856/0.067	0.516/0.607	0.430/0.668
t_2 值/ P_2 值		12.986/0.000	9.915/0.000	13.445/0.000	11.168/0.000	15.542/0.000

注:1 为两组治疗前比较;2 为两组治疗后比较。

表 4 两组中医症状积分对比 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	咳嗽	咳痰	口干烦躁
治疗组				
治疗前	50	5.61 \pm 0.82	4.82 \pm 1.13	2.85 \pm 0.45
治疗后	50	2.09 \pm 0.69	2.71 \pm 0.90	0.92 \pm 0.36
<i>t</i> 值		23.225	10.328	23.313
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
对照组				
治疗前	40	5.95 \pm 0.88	4.91 \pm 1.15	2.79 \pm 0.43
治疗后	40	2.81 \pm 0.87	3.25 \pm 1.08	1.36 \pm 0.45
<i>t</i> 值		16.048	6.654	14.531
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
t_1 值/ P_1 值		1.892/0.062	0.373/0.710	0.321/0.749
t_2 值/ P_2 值		4.380/0.000	2.587/0.011	5.155/0.000

注:1 为两组治疗前比较;2 为两组治疗后比较。

3 讨论

甲型 H1N1 病毒性肺炎是甲型 H1N1 病毒引起

肺部水肿,渗出实变为主要特征的临床病理综合征,以本文酒泉地区 90 例甲型 H1N1 病毒性肺炎患者资料分析,男性占 57.8%,女性占 42.2%,患者以城镇居民为主,农村居民所占构成比较低,这与城镇居民往来频繁有关,患者多为中青年,平均年龄约 40 岁,原因可能是中青年人群的自身免疫力强,感染甲型 H1N1 流感病毒后发生的免疫反应非常强烈,免疫细胞释放了更多的炎症介质,从而导致更严重的自身免疫失调和组织损伤^[5];甘肃酒泉地区属高原海拔高大气含氧量低,导致人体血氧含量低,因此甲型 H1N1 流感患者易合并肺部疾病、低氧血症、呼吸衰竭等并发症导致病情变化快;近年来随着免疫抑制剂的大量使用,病毒变异或新病毒的出现,甲型 H1N1 病毒性肺炎发生率明显增加^[6],现代医学认为多由

病毒吸入下呼吸道引起气道上皮广泛的破坏,上皮细胞后损伤肺泡黏膜坏死发生溃疡,黏液增加细支气管堵塞,气道的防御功能降低,病毒感染的上皮细胞,细菌容易吸附寄植,故常招致细菌感染;最近关于甲型 H1N1 流感病毒性肺炎的体内体外试验发现,促炎性细胞因子如 IL-6、IL-8、IL-10,可溶性肿瘤坏死因子受体 TNF- α 处于持续激活状态,并与疾病的严重程度及预后相关^[7];研究早有表明 TNF- α 是肺炎关键的炎症细胞因子,而且对其他炎症细胞的因子有重要调节作用,血浆中 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 等炎症介质的增高与急性肺损伤密切相关,炎症介质的失控性释放引起过度的持续性炎症反应,是甲型流感所致肺炎患者组织炎症性损伤的重要途径之一^[8],CRP 的迅速增加与炎症反应发生和组织损伤后修复的程度及感染存在密切相关,CRP 值越高炎症反应越明显,病情越重^[9],目前西医针对甲型 H1N1 病毒性肺炎的治疗主要为对症处理改善氧合、防治继发细菌感染等,针对肺泡损伤多采取抗炎疗法和使用大剂量激素甲泼尼龙及抗生素等,容易引起心肝肾损害,患者血压波动血糖升高,甚至引起上消化道出血、心肌损害肾功能受损、白蛋白下降血小板减少等,而中西医结合治疗激素用量较小,短期使用后即减量至逐步撤除,可明显减少并发症及不良反应的发生,按照《甲型 H1N1 流感诊疗方案 2011 年版》推荐的中西医诊疗方案,临床确诊给予奥司他韦西药抗病毒治疗外,还应同时服用中药制剂联合治疗是对甲型 H1N1 流感有效防控的必要措施,救治过程中使用中西医结合方案疗效可靠,中医治疗病毒性感染独具优势,疗效确切,弥补了抗病毒药物的不足,中医辨证的灵活性可以应对流感病毒的变异性^[10],此病属中医“温病”范畴,病因以时邪疫毒为主,病机为邪袭卫表,肺失宣降,风热疫毒侵袭肺卫,热毒壅肺,肺失宣降。治疗以清热解毒、宣肃肺气为治疗大法,选方用清瘟败毒饮加麻杏石甘汤加减,方中水牛角、丹皮、赤芍、生地、元参凉血解毒,石膏、知母、黄芩、黄连、栀子、连翘清热泻火,麻黄、杏仁止咳平喘,桑白皮、鱼腥草泻肺化痰,桔梗苦平归肺经,开宣肺气祛痰排脓引药入病,板蓝根加强抗病毒作用,痰热清注射液内含黄芩、熊胆粉、山羊角、银花等,具有清热解毒,镇咳平喘解痉,抑菌抗炎,抗呼吸道病毒等作用^[11],临床药理研究表明对细菌内毒素引起的发热有较强的解热作用,可促进中性粒细胞巨噬细胞吞噬能力,提高血清中溶血酶的活

性,提高机体对感染的应激能力^[12],对上呼吸道病毒感染性疾病有显著的治疗效果,是较为理想抗病毒及细菌感染的中药制剂,甲型 H1N1 病毒性肺炎因多而复杂,采用单一治疗方法不能取得良好效果,笔者对本病采用清瘟败毒饮加味与中药针剂痰热清治疗,研究表明治疗组治疗后可明显降低 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 水平,总有效率优于对照组,通过临床观察笔者发现中医三联法不仅具有多环节抗甲型流感病毒作用,还能调整机体的免疫状态,提高抗病毒能力,能增强组织自身的稳定性,减轻机体过亢的炎症反应,保护细胞组织;本项目综合了各学科优势加强了抗病毒疗效,在退热降温止咳祛痰,改善症状等多方面作用疗效显著患者易接受,体现了中药复方多途径多环节多靶点的治疗优势,对有效控制甲型 H1N1 流感疫情具有重要意义。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准 - 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,2004:78.
- [2] 汪受传,陈争光,徐珊. 小儿病毒性肺炎中医诊疗指南[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(4):304-330.
- [3] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国中医药科技出版社,2002:59-60.
- [4] Schnitzler SU, Schnitzler P. An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: a review[J]. Virus Genes, 2009, 39(3): 279-292.
- [5] 蔡挺,陈琳,宗建平,等. 甲型 H1N1 流感并发肺炎 51 例临床分析[J]. 现代实用医学,2010,22(7):785-787.
- [6] 刘晓伟,刘盛业,刘志. 新型甲型 H1N1 流感病毒性肺炎患者病程早期的预后因素分析[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(10):1153-1158.
- [7] 方木通,杨桂林,崇雨田,等. 甲型 H1N1 流感并发肺炎患者细胞免疫学特征的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2010,24(6):412-414.
- [8] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(10 Pt 1): 1896-1903.
- [9] 樊艳,刘华,王贤东,等. 甲型 H1N1 流感重症及危重症患者血清 C-反应蛋白的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(7):438.
- [10] 姜良铎. 中医论治甲型 H1N1 流感[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 761-762.
- [11] 林发旺. 痰热清注射液治疗非重症社区获得性肺炎[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(4): 228.
- [12] 李澎涛,张娜,朱晓磊,等. 痰热清注射液抗内毒素所致急性肺损伤的实验研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(7): 518-521.