

· 中医药 · 中西医结合 ·

莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感

朱司军¹, 李胜军², 李文斌³

1. 青岛市第八人民医院儿科, 山东 青岛 266100; 2. 青岛市妇女儿童医院检验科, 山东 青岛 266034;
3. 河北北方学院附属第一医院儿内科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 探讨莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2018 年 7 月收治的甲型流感患儿 220 例, 按照随机数字表法分为研究组和对照组, 各 110 例。对照组采用磷酸奥司他韦治疗, 研究组在对照组基础上采用莲花清瘟颗粒治疗, 两组均连续治疗 3 d。记录两组的退热时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、病毒转阴时间。检测两组治疗前后血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL)-6、IL-8 水平。**结果** 研究组治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 (96.36% vs 89.09%, $P < 0.05$)。治疗后, 研究组退热时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、病毒转阴时间均显著短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均低于治疗前, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感的疗效确切, 能有效减轻炎症反应。

关键词: 甲型流感, 小儿; 莲花清瘟颗粒; 磷酸奥司他韦; C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6; 白介素-8
中图分类号: R 373.1⁺3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1099-03

Lianhua Qingwen granule combined with oseltamivir phosphate in the treatment of influenza A in children

ZHU Si-jun*, LI Sheng-jun, LI Wen-bin

* Department of Pediatrics, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao, Shandong 266100, China

Corresponding author: LI Wen-bin, E-mail: 94795215@qq.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Lianhua Qingwen granule combined with oseltamivir phosphate in the treatment of influenza A in children. **Methods** A total of 220 children with influenza A who received treatment from February 2017 to July 2018 were selected and divided into study group and control group according to the randomly table method ($n = 110$, each). The control group was treated with oseltamivir phosphate and the study group was treated with Lianhua Qingwen granule on the basis of the control group. All the patients were treated for 3 days. The antipyretic time, cough disappearance time, pharyngalgia disappearance time and virus negative conversion time were recorded. Serum levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 and IL-8 were measured before and after treatment in both groups. **Results** The total effective rate of the study group was significant higher than that of control group (96.36% vs 89.09%, $P < 0.05$). After treatment, the antipyretic time, cough disappearance time, pharyngalgia disappearance time and virus negative conversion time in the two groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, CRP, TNF- α , IL-6 and IL-8 in both groups were significantly decreased, and those in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Lianhua Qingwen granule combined with oseltamivir phosphate is effective in the treatment of influenza A in children and can effectively alleviate inflammation.

Key words: Influenza A, children; Lianhua Qingwen granule; Oseltamivir phosphate; C-reactive protein; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Interleukin-8

Fund Program: Hebei Provincial Medical Science Research Key Program in 2017 (20170789)

小儿机体尚未发育完全, 免疫功能低下, 极易发生甲型流感, 若不及时救治可出现感染性肺炎、休克、

多器官衰竭等严重并发症^[1]。目前西医治疗以抗病毒为主, 磷酸奥司他韦是临床常用的抗病毒药物, 是

一种神经氨酸酶的特异性抑制剂,具有较好的抗病毒作用^[2]。但由于甲型流感病毒变异性较强,单纯的抗病毒治疗未取得理想的治疗效果。近年来中医药在提高疗效、改善临床症状等方面积累了丰富的经验。莲花清瘟颗粒是由多种中药有效成分组成,具有解毒清瘟,宣肺泄热的功效,适用于流感引起的发热、鼻塞流涕、咽痛、咳嗽等病症^[3]。本研究对 110 例甲型流感患儿采用莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗,探讨其临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2018 年 7 月我院收治的甲型流感患儿 220 例,根据就诊顺序采用随机数字表法分为研究组和对照组,各 110 例。研究组男 61 例,女 49 例,年龄 3~13(9.10±2.06)岁,病程 4~48(22.08±9.52)h;体重 < 15 kg 21 例,15~23 kg 36 例,23 kg < 体重 ≤ 40 kg 41 例, > 40 kg 12 例。对照组男 65 例,女 45 例,年龄 3~14(9.03±2.12)岁,病程 3~46(21.35±9.64)h;体重 < 15 kg 18 例,15~23 kg 34 例,23 kg < 体重 ≤ 40 kg 44 例, > 40 kg 14 例。两组患儿性别、年龄、病程、体重等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合《甲型 H1N1 流感的诊疗方案》中相关诊断标准^[4],临床表现为发热、咳嗽、咯痰、鼻塞、流涕、咽痛、乏力等,咽拭子标本经免疫荧光法检测为甲型流感病毒呈阳性;(2)依从性好,能配合完成治疗;(3)患儿监护人同意参加本研究,签订同意书。排除标准:(1)先天性心、脑、肺、肝、肾等重要器官功能不全;(2)近 7 d 内进行相关治疗;(3)过敏体质,对本研究所用药物过敏;(4)伴有其他急慢性感染;(5)临床资料不完整。

1.3 研究方法 对照组:采用磷酸奥司他韦治疗,根据患儿体重给予不同剂量,体重 < 15 kg 每次 30 mg,15~23 kg 每次 45 mg,23 kg < 体重 ≤ 40 kg 每次 60 mg, > 40 kg 每次 75 mg,每日 3 次,连续治疗 3 d。研究组:在对照组基础上,口服莲花清瘟颗粒(石家庄以岭药业,规格:6 g,生产批号:20161109,20171004),根据患儿体重给予不同剂量,≤ 23 kg 每次 3 g, > 23 kg 每次 6 g,每日 3 次,连续治疗 3 d。

1.4 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中相关标准拟定^[5]。临床痊愈:治疗 3 d 内,患儿的体温恢复正常,主要临床症状全部消失。显效:治疗 3 d 内,患儿的体温恢复正常,主要临床症状大部分消失。有效:治疗 3 d 内,患儿的体温降低,主要临床症状部分消失。无效:治疗 3 d 内,患儿的体温恢

复无改变,主要临床症状无好转,甚至病情加重。以临床痊愈 + 显效 + 有效计算总有效率。

1.5 观察指标 记录两组患儿的退热时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、病毒转阴时间。于治疗前后采集患者空腹静脉血 3~8 ml,运用全自动生化仪(迈瑞 BS-460 型)采用酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL)-6、IL-8 的水平。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件处理数据,计数资料比较行 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 研究组的总有效率高高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组临床症状改善情况比较 研究组退热时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、病毒转阴时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血清炎症因子比较 治疗前,两组 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 1 两组总有效率比较 ($n = 110$,例)

| 组别 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|------------|------|----|----|----|---------|
| 研究组 | 63 | 27 | 16 | 4 | 96.36 |
| 对照组 | 58 | 21 | 19 | 12 | 89.09 |
| χ^2 值 | | | | | 4.314 |
| P 值 | | | | | 0.038 |

表 2 两组临床症状改善情况比较 ($n = 110$,d, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 退热时间 | 咳嗽消失时间 | 咽痛消失时间 | 病毒转阴时间 |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 研究组 | 1.93±0.47 | 2.58±0.71 | 1.49±0.42 | 5.39±1.28 |
| 对照组 | 2.51±0.62 | 3.30±0.93 | 1.85±0.53 | 6.17±1.45 |
| t 值 | 7.818 | 6.454 | 5.583 | 4.229 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 3 两组治疗前后血清炎症因子对比 ($n = 110$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CRP(mg/L) | TNF- α (ng/l) | IL-6(mg/L) | IL-8(ng/ml) |
|-------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 研究组 | | | | |
| 治疗前 | 13.29±3.18 | 47.86±7.14 | 27.03±5.15 | 275.73±30.81 |
| 治疗后 | 8.34±2.06 ^a | 40.95±3.28 ^a | 18.19±3.67 ^a | 141.10±20.43 ^a |
| t 值 | 13.702 | 9.223 | 14.661 | 38.195 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 对照组 | | | | |
| 治疗前 | 13.18±3.27 | 47.91±7.23 | 26.74±5.26 | 275.62±31.79 |
| 治疗后 | 9.84±2.30 | 44.25±3.71 | 21.05±3.80 | 164.71±23.51 |
| t 值 | 8.762 | 4.723 | 9.196 | 29.420 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与对照组治疗后比较,^a $P < 0.01$ 。

3 讨论

甲型流感病毒变异性强、传播速度快、传染性强,可通过飞沫、污染物品、接触进行传播^[6]。小儿由于自身免疫功能不足,是甲型流感的高发人群,早期诊断并及时给予有效救治,对减轻全身症状和改善预后具有积极临床意义^[7]。磷酸奥司他韦能直接作用于流感病毒表面的神经氨酸酶,抑制病毒颗粒从宿主细胞脱离,阻止流感病毒在机体内传播,切断病毒的扩散途径,发挥治疗作用^[8]。随着病毒的耐药性提高,单纯的抗病毒治疗无法取得理想的治疗效果。

中医理论认为,甲型流感属于中医“疫病”范畴,其主要病机为外感热毒,首犯袭肺,郁化成热,灼伤肺津,炼液成痰,痰热壅塞,肺失清肃,发为咳嗽,热毒上溢咽喉,局部红肿,吞咽不利,发为咽痛,根本病机在于热毒袭肺,痰热互结,中医治疗的原则为清热解毒,利咽消肿等^[9]。莲花清瘟颗粒是由连翘、麻黄、苦杏仁、金银花、鱼腥草、板蓝根、石膏、大黄、薄荷脑、红景天、甘草、广藿香、绵马贯众等药物组成,具有宣肺泄热,解毒清瘟的功效,适用于热毒袭肺引起的流行性感^[10]。莲花清瘟颗粒对流行性感具有有良好的防治作用,能有效改善患者发热症状^[11]。研究显示,莲花清瘟颗粒能显著提高急性性咽炎的临床疗效,改善临床症状^[12]。莲花清瘟胶囊具有抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、退热等多种功效,可用于流感、手足口病、COPD、咽炎、带状疱疹等多种疾病的治疗^[13]。本研究结果显示,研究组总有效率高于对照组,退热时间、咳嗽消失时间、咽痛消失时间、病毒转阴时间低于对照组,提示莲花清瘟颗粒能显著提高小儿甲型流感的临床疗效,进一步改善患者的临床症状。莲花清瘟颗粒与磷酸奥司他韦发挥协同作用,前者针对患者病机从整体提高小儿的抗病能力,后者发挥抗病毒作用,尽可能清除病毒感染,防止病情加重。

CRP 是活化的巨细胞产生的细胞因子刺激肝脏细胞分泌的急性时相反应蛋白,主要是由 IL-6 介导,在正常人血液中含量极低,在炎症反应或组织损伤后,CRP 的水平可迅速剧增,CRP 的水平与炎症反应的程度成正比^[14]。甲型流感患者血清 CRP 水平明显高于健康人群,机体存在急性炎症反应^[15]。IL-6 是机体重要的炎症因子,参与及诱导 B 细胞和 T 淋巴进行机体免疫应答反应,加剧炎症反应^[16]。TNF- α 具有多种生物效应的炎症因子,能调节机体的免疫应答反应,激活 NF- κ B 通路,引起炎症级联反应^[17]。IL-8 主要是由单核、巨噬细胞分泌的细胞因子,能激活单核细胞和肥大细胞活性,促进炎症细胞浸润,导

致局部组织炎症损伤^[18]。本研究结果提示,莲花清瘟颗粒能有效促进小儿甲型流感 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的水平降低,有助于减轻炎症反应,此可能是其发挥疗效的作用机制,有待临床进一步研究探讨。

综上所述,莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感的疗效确切,能有效减轻炎症反应。

参考文献

- [1] 周高枫,王红梅,张锐沐,等. 甲型流感儿童病毒核酸持续时间及其影响因素[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(12):1269.
- [2] 王丽君,孙娜,刘慧,等. 磷酸奥司他韦治疗儿童甲型 H1N1 流感的有效性和安全性分析[J]. 药物不良反应杂志,2017,19(3):178-181.
- [3] 于英丽,张应晓. 莲花清瘟颗粒防治流行性感疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(10):1121-1122.
- [4] 钟南山,李兰娟,王辰,等. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)[J]. 中华医学杂志,2009,89(6):559-559.
- [5] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 周宏宇,张须龙. 甲型流感病毒感染后 NLRP3 炎症小体的活化及调控机制[J]. 微生物学免疫学进展,2017,45(2):67-73.
- [7] 董宗祈. 儿童甲型 H1N1 流感临床特点[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(2):81-82.
- [8] 董孝云,张璋,朱宏瑞,等. 磷酸奥司他韦联合炎琥宁对儿童流感病毒感染患儿免疫功能及预后的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(11):2603-2606.
- [9] 王晓才,赵洪杰,董晓根,等. 甲型流感中医证候与体质类型的相关性分析[J]. 中医杂志,2016,57(2):149-153.
- [10] 陈杲,广慧敏,李立,等. 莲花清瘟颗粒/胶囊治疗甲型 H1N1 流感作用机理的网络生物学分析[J]. 中医杂志,2014,55(8):703.
- [11] 蔡清宇,唐慧慧,李曼玲,等. 高效液相色谱法测定莲花清瘟颗粒中连翘酯苷 A 含量[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(2):98-100.
- [12] 冯小宝,宋国昶. 莲花清瘟颗粒联合抗生素治疗急性性咽炎的临床观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,20(4):197-198.
- [13] 周晓平. 莲花清瘟胶囊(LHQW)药效与临床应用研究进展[J]. 中医药信息,2016,33(1):107-111.
- [14] 李亚玲,刘大风,温贤敏,等. 甲型 H1N1 流感 C 反应蛋白动态变化分析[J]. 华西医学,2013,28(1):76-78.
- [15] 田楠楠,黄秀香,章健,等. PCT 和 CRP 联合检测在儿童流感、水痘和腮腺炎的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(4):513-516.
- [16] 李春,叶梅. 0~3 岁反复上呼吸道感染患儿血清细胞因子 IL-6、IL-10 和 TNF- α 的水平及意义[J]. 河北医药,2017,39(1):14.
- [17] 董加秀,周广慧,赵新平,等. 孕产妇甲流感患者血清 DD、PCT、LTB4、TNF- α 的测定及意义[J]. 中华全科医学,2011,9(8):1179-1181.
- [18] 李爱国,杨连华,侯爱武,等. 甲型流感患者相关免疫学指标与外周血白细胞和 T 细胞亚群变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(19):4329-4331,4339.