

温阳解毒颗粒治疗新型冠状病毒感染重症的 随机对照临床试验

徐晓花^{1,2}, 郑丹文^{1,2,3*}, 任国华⁴, 徐建众⁵, 李冬莉^{1,2}, 水敬伟^{1,2}, 陈垚⁶, 刘云涛^{1,2,3},
奚小土^{1,2}, 曾瑞峰^{1,2}, 李庚^{1,2}, 丁邦晗^{1,2}, 郭建文^{1,2,3}, 张忠德^{1,2,3}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510006; 2. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120;
3. 中医证候国家重点实验室, 广州 510006; 4. 内蒙古自治区中医医院, 呼和浩特 010050;
5. 重庆市中医院, 重庆 400011; 6. 广东省第二中医院, 广州 510095)

【摘要】 目的:评价温阳解毒颗粒联合西医常规治疗新型冠状病毒感染重症的有效性与安全性。**方法:**采用多中心、开放标签、随机对照临床试验设计,将符合纳排标准的患者按1:1随机分为观察组和对照组。对照组参考《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第九版)》给予西医常规治疗,观察组在常规治疗基础上加用温阳解毒颗粒,每次2袋(30 g),每日3次,疗程14 d。以第14天临床进展比例为主要结局指标,以病死率、临床好转比例、复合事件发生率等为次要结局指标,比较两组患者预后差异。**结果:**共纳入185例受试者,其中观察组91例,对照组94例,基线均衡可比。剔除2例误纳后,调整意向性分析集(mITT)183例;剔除脱落及违背治疗方案等情况后,纳入符合方案集(PPS)151例。两分析集结果均显示观察组第14天临床进展比例显著低于对照组(mITT 7.9% vs 18.1%, $P=0.041$; PPS 4.0% vs 17.1%, $P=0.015$)。亚组分析显示,年龄>60岁[相对危险度(RR)=0.367, 95%置信区间(95%CI) 0.143~0.941]、患有糖尿病(RR=0.183, 95%CI 0.036~0.930)及不合并慢性呼吸系统疾病(RR=0.357, 95%CI 0.130~0.981)的患者,观察组疗效更明显($P<0.05$)。与对照组比较,观察组7 d(22.5% vs 39.4%, $P=0.014$)、14 d(39.3% vs 54.3%, $P=0.043$)复合临床事件发生率显著降低,7、14、28 d病死率,第7、28天临床进展比例,有创机械通气比例,无创机械通气/高流量氧疗率有下降趋势,第7、14、28天临床好转比例有升高趋势,但差异均无统计学意义。两组不良事件发生率差异无统计学意义。**结论:**温阳解毒颗粒降低新型冠状病毒感染重症患者第14天疾病进展风险,在年龄>60岁、患有糖尿病及不合并慢性呼吸系统疾病的患者中优势更明显,同时可减少复合临床事件发生率,且安全性良好。

【关键词】 温阳解毒颗粒; 新型冠状病毒感染重症; 扶正祛邪; 随机对照试验; 临床疗效

【中图分类号】 R256; R254; R287 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2026)16-0199-09

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20261523

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260612.1735.005>

【网络出版日期】 2026-06-15 09:51:45 **【增强出版附件】** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



A Randomized Controlled Trial of Wenyang Jiedu Granules in Treatment of Severe COVID-19

XU Xiaohua^{1,2}, ZHENG Danwen^{1,2,3*}, REN Guohua⁴, XU Jianzhong⁵, LI Dongli^{1,2},
SHUI Jingwei^{1,2}, CHEN Yao, LIU Yuntao^{1,2,3}, XI Xiaotu^{1,2}, ZENG Ruifeng^{1,2},
LI Geng^{1,2}, DING Banghan^{1,2}, GUO Jianwen^{1,2,3}, ZHANG Zhongde^{1,2,3}

(1. The Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 3. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510006, China. 4. Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot

【收稿日期】 2026-03-31

【基金项目】 国家中医药管理局新冠病毒感染肺炎中医药应急专项(2022ZYLLYJ10-1);广东省中医院重大疑难疾病中医临床协作院内专项(GZY2025GB0309);省部共建中医证候国家重点实验室“基于湿毒核心病机中医药应对重大新发疫病”专项(SZ2022XG02)

【第一作者】 徐晓花, 博士, 住院医师, 从事中医药防治外感热病及急危重症, E-mail: xxh127@yeah.net

【通信作者】 * 郑丹文, 主任中医师, 硕士生导师, 从事中医药防治外感热病及急危重症, E-mail: danwen120@qq.com

010050, China; 5. Chongqing College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China;
6. Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Wenyang Jiedu granules combined with conventional Western medicine in the treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods:** A multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial was conducted. Eligible patients were randomly divided into the observation group and the control group at a 1:1 ratio. The control group received conventional Western medicine treatment in accordance with the Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 10). On the basis of conventional Western medicine treatment, the observation group was additionally given Wenyang Jiedu granules, 2 sachets (30 g) each time, three times a day, with a treatment course of 14 days. The primary outcome was the proportion of clinical progression on day 14, and the secondary outcomes included mortality, the proportion of clinical improvement and the incidence of composite clinical events at day 7, 14 and 28 as well. The prognostic differences were compared between the two groups. **Results:** A total of 185 participants were enrolled, including 91 cases in the observation group and 94 cases in the control group. The baseline characteristics were balanced and comparable between the two groups. After excluding 2 incorrectly enrolled cases, 183 patients were included in the modified intention-to-treat (mITT) set; after excluding cases of dropout and protocol violation, 151 patients were included in the per-protocol set (PPS). The results of both analysis sets showed that the proportion of clinical progression on day 14 in the observation group was significantly lower than that in the control group (mITT: 7.9% vs 18.1%, $P=0.041$; PPS 4.0% vs 17.1%, $P=0.015$). Subgroup analysis indicated that the observation group achieved more obvious efficacy ($P<0.05$) in patients aged over 60 years [relative risk (RR)=0.367, 95% confidence interval (95%CI): 0.143-0.941], patients with diabetes (RR=0.183, 95%CI: 0.036-0.930), and patients without chronic respiratory diseases (RR=0.357, 95%CI 0.130-0.981). Compared with the control group, the observation group had significantly lower incidence of composite clinical events at day 7 (22.5% vs 39.4%, $P=0.014$) and day 14 (39.3% vs 54.3%, $P=0.043$). The mortality at day 7, 14 and 28, the proportion of clinical progression at day 7 and 28, the rate of invasive mechanical ventilation, and the rate of non-invasive mechanical ventilation/high-flow oxygen therapy showed a downward trend, while the proportion of clinical improvement at day 7, 14 and 28 showed an upward trend, without statistically significant differences. There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups. **Conclusion:** Wenyang Jiedu granules can reduce the risk of disease progression on day 14 in patients with severe COVID-19, with more prominent advantages in patients aged over 60 years, patients complicated with diabetes, and patients without chronic respiratory diseases; It can also reduce the incidence of composite clinical events; and it demonstrates favorable safety profile.

[Keywords] Wenyangjiedu granules; severe coronavirus disease 2019 (COVID-19); strengthening vital Qi to eliminate pathogenic factor; randomised controlled trial; clinical efficacy

新型冠状病毒感染后一旦发展为重症,常伴随免疫紊乱与多器官功能损伤,患者病死率高、预后差,是临床救治的难点^[1]。据统计,约15%的新型冠状病毒感染会进展为重症并需要呼吸支持,其中5%会进一步恶化,出现严重低氧血症、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征甚至死亡^[2-4]。入住重症监护室(ICU)并接受有创通气的重症患者,死亡率高达50%^[4]。因此,对新型冠状病毒感染重症患者及时采取针对性干预,阻断疾病进展,对改善预后具有重要意义。老年人、合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病,以及免疫功能低下是新型冠状病毒感染进展为重症的关键高危因素。此类人群素体正气亏虚、脏腑功能衰退,感染疫毒后更易出现正虚邪盛、虚实夹杂的病理状态。“正虚毒侵”是目前中医关于新型冠状病毒感染比较一致的认识,其中,仝小林院士提出“寒湿疫”,认为“寒湿伤阳”为其病机主线^[5];张伯礼院士提出“湿、热、毒、瘀、虚”的病机认识^[6];本团队基于临床实践及流

行病学调查^[7],发现对于重症患者,“虚”贯穿病程全程,由此提出以“扶正祛邪”为核心的治疗原则,并创立温阳解毒颗粒(曾用名:扶正解毒方)^[8]。2023年1月,该方被纳入国家《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[9],用于阳气虚衰,疫毒侵肺证。

本团队前期回顾性数据分析发现,包含温阳解毒颗粒的中医方案可有效降低新型冠状病毒感染重症患者28 d死亡率、缩短发热时间,促进肺部炎症吸收^[10]。关于新型冠状病毒感染重症高风险人群的真实世界研究显示,温阳解毒颗粒能够降低高危人群转重症风险,并明显缩短发热、咳嗽等临床症状消失时间^[11-12]。基础实验表明,温阳解毒颗粒的主要活性成分(如佛手柑内酯、橘皮素、宋果灵等)具有抗炎、修复肺屏障功能及减轻急性肺损伤等作用^[13-14]。为进一步明确温阳解毒颗粒治疗新型冠状病毒感染重症的疗效优势,本研究拟通过一项多中心、随机对照试验设计的临床研究,评价温阳

解毒颗粒在阻断重症进展方面的有效性,为其临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究设计采用多中心、开放标签、随机对照临床试验。研究对象为2022年12月至2024年3月于广东省中医院、内蒙古自治区中医院、重庆市中医院、广东省第二中医院住院的新型冠状病毒感染重症患者。采用按中心分层的随机对照设计,通过SAS 9.2软件生成随机数字序列,各中心通过中央随机系统按顺序号获取随机分配结果,将患者分为观察组和对照组,实施开放标签观察。本研究方案经广东省中医院伦理委员会批准(伦理批件号BE2022-339-01),并在中国临床试验注册中心注册(注册号ChiCTR2300067567),严格遵循《药物临床试验质量管理规范》。所有受试者入组前签署知情同意书,研究全程接受伦理委员会监督。招募时间为2022年12月至2024年3月,由各中心研究团队完成病例筛选与入组。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[15],满足以下临床表现中的任意2条,及任意1条重型/危重型表现,伴病原学或血清学证据。(1)临床表现:①近期新出现的发热和/或呼吸道症状(包括咳嗽、咳痰、气促等)等新型冠状病毒感染相关临床表现。②新发的肺部影像学改变:早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,胸腔积液少见。儿童多系统炎症综合征(MIS-C)时,心功能不全患者可见心影增大和肺水肿。③发病早期白细胞计数正常或降低,淋巴细胞计数正常或减少。(2)重型/危重型表现:①出现气促,呼吸频率 ≥ 30 次/min;②静息状态下,吸空气时指氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa);④临床症状进行性加重,肺部影像学显示24~48 h病灶明显进展 $>50\%$ 者;⑤出现呼吸衰竭,且需要机械通气;⑥出现休克;⑦合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。(3)病原学或血清学证据:①新型冠状病毒核酸检测或抗原检测阳性;②未接种新型冠状病毒疫苗者新型冠状病毒特异性免疫球蛋白(Ig)M抗体和IgG抗体均为阳性。

1.2.2 中医辨证标准 参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[15],阳气虚衰,疫毒侵肺证诊断标准如下:主证表现为胸闷,气促,面色淡白,

四肢不温,乏力;次证表现为呕恶,纳差,大便溏薄。舌苔脉象为舌淡,苔少或白苔,脉沉细或弱。

1.3 纳入标准 ①符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》中重型或危重型病例诊断标准;②年龄18~85岁(包含边界值);③发病时间 ≤ 12 d(首次症状出现时间或核酸/抗原阳性时间到随机时间不超过12 d);④受试者或其法定代理人签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①对试验中药过敏者;②已行有创机械通气或体外膜肺氧合(ECMO)者;③活动性肝病(包括慢性或活动性乙型病毒性肝炎、原发性胆汁淤积性肝硬化、急性肝衰竭等);④维持血液透析或重度肾功能异常(肾小球滤过率 <15 mL $\cdot$ min $^{-1}\cdot 1.73$ m $^{-2}$);⑤造血系统严重原发性疾病(白血病、骨髓异常增生综合征、特发性血小板减少症等);⑥未治愈的恶性肿瘤;⑦已知的免疫缺陷患者,如器官或骨髓移植、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染或近3个月服用免疫抑制剂者;⑧在用药前3个月内参加过其他药物临床试验者;⑨妊娠、哺乳期妇女;⑩根据研究者判断,受试者在接下来的24 h有死亡危象或者死亡不可避免,不管给予什么样的治疗;⑪依研究者判断不适于参加研究的受试者,如依从性差,治疗意愿不积极等易造成失访的情况。

1.5 脱落(剔除)标准 ①患者因各种原因失访;②患者在试验周期内出现严重的不良事件;③缺乏疗效或治疗后病情加重不能配合本研究的患者;④依从性差无法坚持完成试验周期的患者;⑤患者主动退出研究。

1.6 终止(中止)标准 ①试验过程中发现严重的药物不良反应;②新药物或治疗方法并没有预期的疗效或者无效;③严重违反研究伦理准则或者侵犯受试者权益;④试验中途发现存在严重试验设计缺陷如研究方法不当或数据分析错误等。

1.7 干预措施 (1)西医常规治疗:两组均参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》进行西医常规治疗,包括生命支持、抗细菌感染、抗病毒等,以及必要的激素、免疫支持、气管插管、ECMO等。(2)对照组进行西医常规治疗,治疗期间严禁使用任何中药及中成药。(3)观察组在对照组治疗基础上,加服温阳解毒颗粒(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字C20240004,规格15 g/袋,每袋相当于饮片33.33 g)30 g,每日3次,疗程14 d。保证在入组后6 h内用药。随证加减:①根据患者体虚程度不同,加用西洋参(康美药业股份有限公司,批号

220650101),用量30~90 g·d⁻¹;②患者超过48 h无大便,或伴有口干咽干、舌红苔黄、脉洪大有力等实热征象时,加用生大黄饮片[国药集团冯了性(佛山)药业有限公司,批号C12306123]或颗粒(江阴天江药业有限公司,生产批号2204039101)5~30 g煎服或冲服,或予大承气汤灌肠,保证解稀软便2~3次/d;③伴高热者(体温超过38.5℃),加用羚羊角粉(康美药业股份有限公司,批号220850281)3 g冲服,每日2~4次,或予安宫牛黄丸0.5丸,每日2~4次。

1.8 观察指标

1.8.1 主要结局指标 第14天临床进展比例。根据WHO临床进展分级量表^[16],临床进展定义为治疗过程中,新型冠状病毒感染严重程度分级量表较基线升高≥1个等级。第14天临床进展指所有纳入并接受治疗的患者,与基线相比,在治疗第14天发生临床进展的比例。

1.8.2 次要结局指标 ①7、14、28 d病死率;②第7、28天临床进展比例;③临床好转比例:定义为纳入并接受治疗的患者,在治疗过程中WHO临床进展分级量表较基线下降≥1个等级的比例;④复合事件发生率:定义为发生危重型,入住ICU,多器官功能障碍综合征(MODS),休克或死亡任一事件的患者占比;⑤气管插管和有创机械通气比例;⑥经鼻高流量氧疗(HFNC)或无创通气(NIV)比例,定义为HFNC或NIV持续时间≥24 h。临床好转比例、复合事件发生率分别于治疗第7、14、28天随访时评价,其余指标于第28天随访时评价。

1.8.3 不良事件 受试者接受治疗期间出现的所有不良医学事件,包括症状体征、疾病或者实验室检查如全血分析+超敏C反应蛋白、降钙素原、白细胞介素-6,肝肾功能,D-二聚体异常。其中与观察药物肯定有关,很可能有关及可能有关的不良事件定义为不良反应。

1.9 实验室检查相关设备及试剂 全血分析试剂、超敏C反应蛋白试剂(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,货号分别为M-68P系列、C-II);降钙素原试剂、白细胞介素-6试剂(罗氏诊断产品有限公司,货号分别为09318747190、11138600001);肝肾功能检测试剂(贝克曼库尔特有限公司,货号OSR61204);D-二聚体检测试剂(法国DIAGNOSTICA STAGO公司,货号REF00968)。

BC7500型全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);E801(DDL)型电化

学发光免疫分析仪(罗氏诊断产品有限公司);AU5800型全自动生化分析仪(贝克曼库尔特有限公司);STA-R-MAX型凝血分析仪(法国DIAGNOSTICA STAGO公司)。

1.10 样本量计算 根据WHO临床进展量表,以新型冠状病毒感染严重程度进展比例为主要疗效评价指标。参考同期临床观察所见,临床进展比率约为23%,预计联合温阳解毒颗粒后临床进展比例为11%,根据两组率差异按1:1比例估算样本量为每组约150例。按15%失访或脱落计算,调整样本量为每组约180例,两组合计360例。

1.11 统计分析 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验。分类资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,主要结局指标亚组分析采取分层卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究数据集定义,全分析集(FAS):包括所有随机化入组且有部分数据可用于分析的受试者。调整意向性分析集(mITT):指随机化后至少接受1次治疗的受试者。符合方案集(PPS):完全遵循试验方案完成治疗、随访,无重大方案违背的受试者。本研究疗效指标均采用mITT进行分析,对于主要疗效指标,同时采用PPS进行敏感性分析。

2 结果

2.1 筛选流程 招募期间共筛选新型冠状病毒感染重症患者245例,其中符合排除标准者60例,包括未控制肿瘤18例、24 h内死亡风险7例、严重肾功能不全15例等,最终纳入185例,观察组91例,对照组94例。其中观察组2例因误纳入后无任何随访数据,剔除误纳后mITT 183例;剔除脱落及违背治疗方案等情况后,纳入PPS 151例。筛选流程详见图1。

2.2 两组患者基线资料比较 纳入的185例患者中,男性占73.5%,女性占26.5%,年龄29~85岁,中位年龄75(68,81)岁,60岁以上165人(89.2%)。所有患者中,87.6%合并至少1种基础疾病,高血压(58.4%)、糖尿病(33.5%)、冠心病(21.6%)最为常见;52.7%有明确疫苗接种史,10.8%有吸烟史,59.5%发病时间超过7 d。疾病严重程度方面,92.4%的患者入组时为重型,7.6%为危重型;WHO量表分级均为5级、6级,其中5级占比66.5%,6级占比33.5%。两组患者人口学特征及比较差异均无统计学意义,具有可比性。

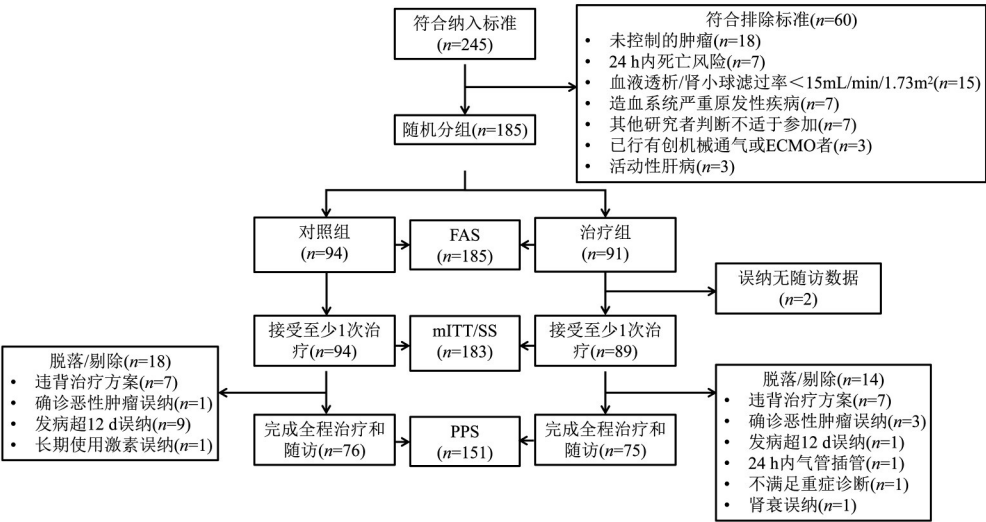


图1 筛选流程
Fig. 1 Trial profile

纳入分析的185例患者中,180例患者完成入组时临床症状采集。结果显示,咳嗽(87.6%)、咳痰(82.7%)、疲倦乏力(73.0%)、气促(65.4%)、口干(43.8%)是最常见的临床表现,发热(41.7%)、咽干(35.1%)、口苦(35.1%)、肌肉酸痛(22.7%)次之,鼻塞(20.5%)、流涕(20.0%)、脘痞胀满(12.4%)相对较少。与对照组比较,观察组各症状发生率差异均无统计学意义。患者在入组24 h内完善了白细胞计数、降钙素原、白细胞介素-6等实验室指标,结果显示,受试者炎症指标以超敏C反应蛋白、白细胞介素-6升高为主,白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比升高不明显,肝酶、白蛋白、胆红素、血肌酐等指标升高也不明显。与对照组比较,观察组各指标差异均无统计学意义。两组患者人口统计学资料、基础临床资料、入院临床症状及实验室指标比较见增强出版附加材料。

2.3 两组患者主要常规干预措施比较 结果显示,受试者抗生素、抗病毒药物、激素、免疫支持药物、血管活性药物及肾脏替代疗法的使用率分别为89.2%、45.9%、75.7%、28.6%、1.1%和1.6%。与对照组比较,观察组抗生素、抗病毒药物使用率稍高,激素、免疫支持药物、肾脏替代疗法稍有下降,组间差异均无统计学意义,说明两组患者在常规治疗方面均衡可比。见表1。

2.4 主要结局指标:第14天临床进展比例 在mITT(n=183)分析集中,观察组有7例(7.9%)在第14天发生临床进展,对照组有17例(18.1%)发生临床进展,在PP(n=151)分析集中,观察组有3人(4.0%)在第14天发生临床进展,对照组有13人

表1 两组患者主要常规干预措施比较
Table 1 Comparison of main routine interventions between two groups 例(%)

干预措施	抗生素	抗病毒药物	激素	免疫支持药物	血管活性药物	肾脏替代疗法
合计	165(89.2)	85(45.9)	140(75.7)	53(28.6)	2(1.1)	3(1.6)
观察组	83(91.2)	46(50.5)	66(72.5)	24(26.4)	1(1.1)	1(1.5)
对照组	82(87.2)	39(41.5)	74(78.7)	29(30.9)	1(1.1)	2(2.1)
P	0.384	0.216	0.326	0.501	1.000	1.000

(17.1%)发生临床进展,与对照组比较,mITT集及PP集分析结果均显示,观察组第14天临床进展比例明显下降,差异具有统计学意义(mITT:7.9% vs 18.1%, $P=0.041$;PP:4.0% vs 17.1%, $P=0.015$),提示在常规治疗基础上联合温阳解毒颗粒治疗能够降低新型冠状病毒感染重症第14天临床进展比例。见表2。

表2 两组患者第14天临床进展比例比较
Table 2 Comparison of primary outcomes between two groups 例(%)

分析集	组别	样本量	D14进展	无D14进展	P
mITT	观察组	89	7(7.9) ¹⁾	82(92.1)	0.041
	对照组	94	17(18.1)	77(81.9)	
PP	观察组	75	3(4.0) ¹⁾	72(96.0)	0.015
	对照组	76	13(17.1)	63(82.9)	

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

2.5 次要结局指标 (1)病死率:观察组7、14、28 d病死率分别为3.4%、6.7%和9.0%,对照组7、14、28 d病死率分别为7.4%、10.6%和13.8%。与对照组比较,观察组第7、14、28天病死率有下降趋势,但

组间比较差异无统计学意义。(2)临床进展比例:观察组第7天临床进展比例为11.2%,第28天临床进展比例为10.1%,对照组第7天和第28天临床进展比例分别为20.2%和16.0%,与对照组比较,观察组有下降趋势,但组间比较差异无统计学意义。(3)临床好转比例:在治疗第7天、14天和第28天,观察组临床好转比例分别为31.5%、77.5%和87.5%,对照组分别为37.2%、67.0%和80.9%,与对照组比较,观察组第14天和28天有升高趋势,但组间比较差异无统计学意义。(4)复合事件发生率:观察组7、14 d

复合事件发生率分别为22.5%和39.3%,明显低于对照组(7 d:22.5% vs 39.4%, $P=0.014$;14 d:39.3% vs 54.3%, $P=0.043$)。28 d复合事件发生率较对照组亦有下降趋势,但组间比较差异无统计学意义。(5)有创和无创机械通气/高流量氧疗率:观察组有创机械通气比例为4.4%,无创机械通气/高流量氧疗比例为41.8%,对照组分别为7.4%和48.9%,与对照组比较,观察组有创机械通气比例及无创机械通气/高流量氧疗比例有下降趋势,但组间比较差异无统计学意义。见表3。

表3 两组患者次要疗效指标评价比较(mITT)

Table 3 Comparison of secondary outcomes between two groups (mITT)								例(%)
组别	例数	时间/d	病死率	临床进展比例	临床好转比例	复合事件发生率	有创机械通气率	无创机械通气/高流量氧疗率
观察组	89	7	3(3.4)	10(11.2)	28(31.5)	20(22.5) ¹⁾		
		14	6(6.7)	7(7.9)	69(77.5)	35(39.3) ¹⁾		
		28	8(9.0)	9(10.1)	77(86.5)	37(41.6)	4(4.4)	38(41.8)
对照组	94	7	7(7.4)	19(20.2)	35(37.2)	37(39.4)		
		14	10(10.6)	17(18.1)	63(67.0)	51(54.3)		
		28	13(13.8)	15(16.0)	76(80.9)	51(54.3)	7(7.4)	46(48.9)
合计		7	10(5.5)	29(15.8)	63(34.4)	57(31.1)		
		14	16(8.7)	24(13.1)	132(72.1)	86(47.0)		
		28	21(11.5)	24(13.2)	153(84.1)	88(48.1)	11(5.9)	84(45.4)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

2.6 亚组分析 为进一步明确温阳解毒颗粒对不同人群第14天临床进展比例的影响,对性别、年龄、是否接种疫苗、是否患有高血压、糖尿病、慢性呼吸系统疾病及是否肥胖进行亚组分析。亚组间交互作用分析结果显示,年龄($P=0.039$)、疫苗接种状态($P=0.044$)、高血压病史($P=0.049$)、糖尿病病史($P=0.046$)及慢性呼吸系统疾病病史($P=0.043$)的交互作用检验均 $P<0.05$,提示上述基线特征对药物治疗效应存在显著修饰作用,药物疗效在不同特征人群中存在明显异质性。各亚组疗效分析显示,>60岁年龄组[相对危险度(RR)=0.367,95%置信区间(95%CI):0.143~0.941]、未合并慢性呼吸系统疾病的患者(RR=0.357,95%CI 0.130~0.981)及糖尿病患者(RR=0.183,95%CI 0.036~0.930)接受试验药物治疗后,事件发生风险均得到显著降低,且效应估计稳健,其中糖尿病患者的治疗效应量最大;而18~60岁年龄组、合并慢性呼吸系统疾病者、非糖尿病患者,以及不同性别、疫苗接种状态、高血压病史、肥胖状态的各亚组中,试验药物的疗效差异均未达到统计学显著性。上述结果提示,>60岁年龄组患者、糖尿病患者及未合并慢性呼吸系统疾病者为该

药物治疗的潜在优势人群,其中糖尿病患者的疗效优势更明显,该结论为后续临床制定精准化的治疗策略提供了重要循证依据。见表4。

2.7 不良事件 在纳入的185例患者中,183例完成了至少1次药物治疗,纳入安全集分析(SS)。结果显示,58例患者报告了至少1次不良事件,总发生率为31.7%,共报告不良事件71次,最常见的不良事件依次为腹泻(31.0%)、肝功能异常(15.5%)、肾功能异常(13.8%)、上消化道出血(6.9%)、下肢静脉血栓形成等。其中,观察组不良事件发生率为28.1%,共报告不良事件32次,以腹泻(48.0%)、肾功能异常(16.0%)、肝功能异常(12.0%)最为常见;对照组不良事件发生率为35.2%,以肝功能异常(18.2%)、腹泻(18.2%)、肾功能异常(12.1%)、心力衰竭(9.1%)等最为常见。观察组不良事件及不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义。研究期间,发生严重不良事件1次,为对照组患者因合并急性上消化道出血导致死亡。不良事件汇总见增强出版附加材料,不良事件发生率见表5。

3 讨论

新型冠状病毒感染大流行对全球政治、经济造

表4 两组患者第14天临床进展比例亚组分析比较

Table 4 Comparison of subgroup analysis of primary outcome between two groups		例(%)							
组别	例数	性别		年龄		疫苗		高血压	
		男(n=134)	女(n=49)	18~65岁(n=36)	>65岁(n=147)	否(n=59)	是(n=98)	否(n=76)	是(n=108)
合计		20(14.9)	4(8.2)	2(5.6)	22(15.0)	12(20.3)	8(8.2)	12(15.8)	12(11.2)
观察组	89	6(10.0)	1(3.4)	0(0.0)	7(9.6)	3(10.7)	1(2.1)	3(8.6)	4(7.4)
对照组	94	14(18.9)	3(15.0)	2(10.0)	15(20.3)	9(29.0)	7(13.7)	9(22.0)	8(15.1)
P		0.063		0.039		0.044		0.049	
RR		0.476	0.752	0.529	0.417	0.293	0.137	0.333	0.450
(95%CI)		(0.171~1.327)	(0.538~1.052)	(0.386~0.727)	(0.159~1.093)	(0.070~1.222)	(0.016~1.156)	(0.083~1.346)	(0.127~1.596)

组别	例数	糖尿病		慢性呼吸系统疾病		肥胖	
		否(n=121)	是(n=62)	否(n=144)	是(n=39)	否(n=134)	是(n=18)
合计		13(10.7)	11(17.7)	21(14.6)	3(7.7)	14(10.4)	3(16.7)
观察组	89	5(8.5)	2(6.7)	6(8.5)	1(5.6)	4(5.9)	1(11.1)
对照组	94	8(12.9)	9(28.1)	15(20.5)	2(9.5)	10(15.2)	2(22.2)
P		0.046		0.043		0.061	
RR		0.625	0.183	0.357	0.559	0.350	0.438
(95%CI)		(0.192~2.033)	(0.036~0.930)	(0.130~0.981)	(0.046~6.727)	(0.104~1.178)	(0.032~5.926)

表5 不良事件发生

Table 5 Incidence of adverse events between two groups		例(%)		
项目	例数	任何不良事件	严重不良事件	不良反应
观察组	89	25(28.1)	0(0.0)	11(12.4)
对照组	94	33(35.2)	1(1.1)	18(19.1)
合计	183	58(31.7)	1(0.5)	29(15.8)

成深远影响,多数患者呈现轻、中度自限性病程,但仍有部分患者数天/数周内进展为重症,并进一步发展为严重低氧血症、多器官功能障碍综合征,甚至死亡^[2-4]。尽管当前新型冠状病毒感染散发流行,重症率显著下降,但病毒持续变异、高危人群感染后重症风险依然存在,中医药及时、个性化干预在临床上仍是一个重要的治疗选择。

温阳解毒颗粒由《伤寒杂病论》四逆汤合《外科正宗》透脓散加减化裁而来,具有“益气温阳、化湿解毒”功效。方中淡附片、干姜、炙甘草为四逆汤原方配伍,重在温补阳气、固护正气;配伍五指毛桃健脾补肺、理气化湿,四药相合共为君药,筑牢温阳扶正之根基;金银花清热解毒、皂角刺消肿托毒,二者作为臣药,助力透散疫毒、清解邪热;佐以广藿香化湿辟秽、调畅气机,诸药协同作用,标本兼顾,共奏扶正不助邪、解毒不伤正之效。本团队相关研究证实温阳解毒颗粒能够有效减轻肺部炎症浸润、改善肺组织病理损伤,发挥肺保护作用。其核心活性成分佛手柑内酯、藿香黄酮醇,可有效抑制相关免疫及炎症通路活化,从而阻断急性肺损伤(ALI)的进

展^[13-14];附子有效成分宋灵果可通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)/NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)信号通路,修复受损内皮屏障,进而发挥对 ARDS 的治疗作用^[17]。相关研究基础为温阳解毒颗粒治疗新型冠状病毒感染重症提供了现代医学支撑。

本研究针对温阳解毒颗粒阻断新型冠状病毒感染重症患者疾病进展作用进行了评价,结果显示,观察组第 14 天临床进展比例低于对照组,且第 7、14 天复合临床事件发生率显著降低,提示温阳解毒颗粒有效阻断了新型冠状病毒感染重症患者疾病进展,减少危重型化、ICU 住院、MODS 等不良结局的发生;另外,与对照组比较,联合温阳解毒颗粒组 28 d 病死率有下降趋势。亚组分析进一步提示,年龄>60 岁、合并糖尿病及不合并慢性呼吸系统疾病的患者,使用温阳解毒颗粒降低第 14 天临床进展比例的效果更显著,该结果为温阳解毒颗粒的临床精准用药人群提供了一定依据。

大量研究证实,年龄是新型冠状病毒感染发生重症及死亡的独立危险因素。随着年龄增加,患者 ICU 入住率及死亡风险明显升高,60 岁以下患者病死率约 3%,60~80 岁达 8%~12.8%,80 岁以上高达 20%,相关疾病风险研究及诊疗指南明确将老年人认为是重症高危人群^[15,18]。现代医学认为,这一现象与年龄相关的慢性炎症反应及免疫衰老密切相关。随着年龄增加,I 型干扰素(IFN)相关先天免

疫受损、免疫应答减弱,致使老年人对严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)的易感性升高。同时,慢性炎症持续存在,叠加固有免疫反应不足,易继发细胞因子风暴,成为病情加重及死亡的关键因素^[19-21]。《素问·上古天真论》云:“丈夫八岁,肾气实,发长齿更……八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,则齿发去”“女子七岁,肾气盛,齿更发长……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”。老年人脏腑机能衰退明显,正气亏虚、抗邪能力低下,感染后更易出现邪毒内陷、正不胜邪的危重态势。本研究中<60岁者无转重病例,>60岁的人群中,温阳解毒颗粒治疗组转重症率明显低于对照组,提示联合温阳解毒颗粒治疗可能有助于扶助机体阳气、增强祛邪能力,从而阻断病情进展。

糖尿病是新型冠状病毒感染进展为重症的核心基础疾病,合并糖尿病的新型冠状病毒感染患者重症发生率、ICU入住风险及不良预后发生率均显著高于非糖尿病人群,相对死亡风险增加5.6%,且血糖水平越高,临床结局越差^[19-22]。研究显示,高血糖状态可通过上调血管紧张素转换酶2(ACE2)受体表达、增强肺部血管通透性及肺泡上皮塌陷,增加SARS-COV-2易感性;同时抑制IFN反应、延迟辅助性T细胞(Th)1/Th17通路激活,加剧全身炎症反应,最终导致不良预后^[23];糖尿病属于中医消渴病范畴,早期虽多以气阴亏虚为主,但久病则耗气伤阳,常伴正气亏虚、卫外不固,感染疫毒后邪正失衡加剧,病情传变迅速。温阳解毒颗粒以益气温阳、扶正祛邪为核心,通过补益阳气、扶助正气、清解疫毒实现对该类高危人群的病情阻断。

不合并慢性呼吸系统疾病的患者,使用温阳解毒颗粒同样显示出更显著的获益,可能与肺部基础病理状态有关^[24-25]。新型冠状病毒感染重症的核心病理特征为急性弥漫性肺损伤,既往合并慢性呼吸系统疾病者,肺部已存在长期不可逆的结构损伤,叠加新型冠状病毒感染后病损进一步更重,肺部损伤难以快速逆转。而无慢性呼吸系统疾病者,肺脏结构相对完整,更易通过及时干预阻断病情进展,从而体现温阳解毒颗粒的干预优势。

综上,本研究结果表明,在常规治疗基础上,联合温阳解毒颗粒,能够有效降低新型冠状病毒感染重症患者的第14天疾病进展风险,对于年龄>60岁、患有糖尿病且不合并慢性呼吸系统疾病的患者优势更明显。可减少复合临床事件发生率,且安全性

良好。本研究为温阳解毒颗粒用于新型冠状病毒感染重症患者的治疗提供了一定证据,但研究设计和实施等方面的不足也可能影响结果的外推性。首先,本研究预设样本量为360例,但受疫情散发性波动、重症病例减少等现实因素影响,实际仅纳入185例受试者,影响了主要疗效指标(第14天临床进展比例)的检验效能($1-\beta=55\%$)。不过,基于现有病例数,主要疗效指标获得阳性结果,一定程度上支持联合温阳解毒颗粒治疗的潜在疗效。本研究采用开放标签设计,虽通过严格随机分组有效控制选择偏倚,但研究者与受试者存在主观认知偏差,可能对次要结局指标及安全性观察产生潜在干扰;另外,由于设计无法隐匿分组信息,统计分析过程未实施盲法,亦存在一定偏倚风险。因此,未来的研究可采用安慰剂对照,更客观地评价温阳解毒颗粒的有效性。结合当前新型冠状病毒感染呈散发流行、整体重症率显著下降的流行特征,后续研究可进一步根据温阳解毒颗粒临床优势人群特征,在中医辨证论治理论指导下,针对老年人、基础病、病程长等具有“阳气虚衰”证候特征人群的重症感染开展防治干预研究,为其临床适用人群、适应证等提供更充分的依据。

〔利益冲突〕 本文不存在任何利益冲突。

〔参考文献〕

- [1] BHATRAJU P K, GHASSEMIEH B J, NICHOLS M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region: case series[J]. N Engl J Med, 2020, 382(21): 2012-2022.
- [2] WU Z, MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239-1242.
- [3] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.
- [4] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [5] 全小林,李修洋,赵林华,等.从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志,2020,61(6):465-470,553.
- TONG X L, LI X Y, ZHAO L H, et al. Discussion on traditional Chinese medicine prevention and treatment strategies of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from the perspective of "cold-dampness pestilence" [J]. J Chin Med, 2020, 61(6):

- 465-470, 553.
- [6] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎各地诊疗方案综合分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.
ZHENG W K, ZHANG J H, YANG F W, et al. Comprehensive analysis of diagnosis and treatment schemes for prevention and treatment of novel coronavirus pneumonia by traditional Chinese medicine [J]. J Chin Med, 2020, 61(4): 277-280.
- [7] 张忠德, 邹旭, 林琳, 等. 广东省107例新型冠状病毒Delta变异株肺炎患者的中医证候特征及救治策略[J]. 中医杂志, 2021, 62(23): 2073-2076.
ZHANG Z D, ZOU X, LIN L, et al. The traditional Chinese medicine syndrome characteristics and treatment strategies of 107 cases of delta variant coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Guangdong province [J]. J Chin Med, 2021, 62(23): 2073-2076.
- [8] 王进忠, 杨晓晓, 唐丽娟, 等. “扶正解毒”诊治新发重大疫病理论探析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6): 2956-2959.
WANG J Z, YANG X X, TANG L J, et al. Analysis of "Supporting the Positive and Detoxification" theory on the diagnosis and treatment of newly occurred major epidemic diseases [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(6): 2956-2959.
- [9] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. (2023-01-06) [2024-12-04]. <https://www.nhc.gov.cn/ylyjs/gzdt/202301/6338a7b72d6d45cab2ac5e8af6b87b23.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (Trial Version 10) [EB/OL]. (2023-01-06) [2024-12-04]. <https://www.nhc.gov.cn/ylyjs/gzdt/202301/6338a7b72d6d45cab2ac5e8af6b87b23.shtml>.
- [10] WANG Y, LIU Y, LV Q, et al. Effect and safety of Chinese herbal medicine granules in patients with severe coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective, single-center study with propensity score matching [J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153404.
- [11] SHUI J, XU X, LIU Y, et al. Fuzheng Jiedu granules for high-risk adults with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial [J]. Phytomedicine, 2025, 145: 157049.
- [12] HUA Q, ZHENG D, SHUI J, et al. Fuzheng Jiedu granules against disease progression among high-risk adults with non-severe COVID-19: A multicenter retrospective cohort study [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1523004.
- [13] LIAO R, SUN Z C, WANG L, et al. Inhalable and bioactive lipid-nanomedicine based on bergapten for targeted acute lung injury therapy via orchestrating macrophage polarization [J]. Bioact Mater, 2024, 43: 406-422.
- [14] SUN Z C, LIAO R, XIAN C, et al. Natural pachypodol integrated, lung targeted and inhaled lipid nanomedicine ameliorates acute lung injury via anti-inflammation and repairing lung barrier [J]. J Control Release, 2024, 375: 300-315.
- [15] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第九版) [EB/OL]. (2022-03-15) [2024-12-04]. <https://www.nhc.gov.cn/ylyjs/zcwj/202203/5da26db6ea3f4a60a3621e6901dbf3eb.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (Trial Version 9) [EB/OL]. (2022-03-15) [2024-12-04]. <https://www.nhc.gov.cn/ylyjs/zcwj/202203/5da26db6ea3f4a60a3621e6901dbf3eb.shtml>.
- [16] WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(8): e192-e197.
- [17] WANG H, SUN Z C, DAI C, et al. Inhalable songorine-integrated lipid nanomedicine for targeted ARDS therapy via repairing endothelial barrier and inactivating NLRP3 inflammasome [J]. Acta Pharm Sin B, 2026, 16(1): 596-615.
- [18] CHEN Y, KLEIN S L, GARIBAUDI B T, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention [J]. Ageing Res Rev, 2021, 65: 101205.
- [19] TIZAZU A M, MENGIST H M, DEMEKE G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19 [J]. Immun Ageing, 2022, 19(1): 53.
- [20] BARTLESON J M, RADENKOVIC D, COVARRUBIAS A J, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and the ageing immune system [J]. Nat Aging, 2021, 1(9): 769-782.
- [21] HARTMANN-BOYCE J, REES K, PERRING J C, et al. Risks of and from SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in people with diabetes: A systematic review of reviews [J]. Diabetes Care, 2021, 44(12): 2790-2811.
- [22] CORONA G, PIZZOCARO A, VENA W, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and Meta-analysis [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(2): 275-296.
- [23] CORRAO S, PINELLI K, VACCA M, et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 609470.
- [24] AHMAD S, MANZOOR S, SIDDIQUI S, et al. Epigenetic underpinnings of inflammation: Connecting the dots between pulmonary diseases, lung cancer and COVID-19 [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 33: 384-398.
- [25] GÜLSEN A, KÖNIG I R, JAPPE U, et al. Effect of comorbid pulmonary disease on the severity of COVID-19: A systematic review and Meta-analysis [J]. Respiriology, 2021, 26(6): 552-565.

[责任编辑 张丰丰]