

回顾性分析甘露消毒汤联合西医疗普通型 新型冠状病毒肺炎患者的临床疗效

陈灵¹, 陈永刚^{1*}, 程志强^{2*}, 柳芳², 吴金虎¹, 夏杨¹, 盛碧¹

(1. 武汉市第三医院(武汉大学附属同仁医院), 武汉 430060;

2. 中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] **目的:**分析联合应用甘露消毒汤治疗普通型新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)患者的临床疗效。**方法:**采取倾向性评分匹配研究法,选择2020年1月25日至2020年3月18日在武汉市第三医院就诊的符合普通型COVID-19患者的临床资料,符合纳入和排除标准的甘露消毒汤联合常规治疗患者115例为治疗组,倾向性配对1:1,常规治疗患者115例为对照组。比较两组主要症状(发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气)的消失率、消失天数、有效率,其他症状消失率,治疗7 d前后的实验室指标差异,肺部计算机断层扫描(CT)有效率,转重率及总住院时间等。**结果:**两组基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。治疗7 d,治疗组发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气的症状消失率显著高于对照组($P<0.01$);治疗组主要症状平均消失天数显著少于对照组($P<0.01$);治疗组主要症状治疗有效率93.9%(108/115)显著高于对照组75.7%(87/115, $P<0.01$);治疗组转重率为0,显著低于对照组16.5%(19/115, $P<0.01$);治疗7 d,与本组治疗前比较,治疗组白细胞计数,红细胞计数, C反应蛋白,降钙素原, D-二聚体均明显下调($P<0.05$),淋巴细胞计数明显上调($P<0.01$);对照组淋巴细胞计数明显上调($P<0.01$), C反应蛋白、降钙素原和 D-二聚体均明显下调($P<0.05$);与对照组比较,治疗组 C 反应蛋白和降钙素原水平下调明显($P<0.01$),淋巴细胞计数上调明显($P<0.05$);治疗组肺部CT改善率93.9%(108/115),显著高于对照组75.7%(87/115, $P<0.01$);两组患者治疗后均痊愈出院,治疗组平均住院时间(14.70±2.76) d,明显少于对照组平均住院时间(15.80±4.37) d($P<0.05$);治疗组无不良事件,对照组出现了6例不良事件。**结论:**联合应用甘露消毒汤能明显改善普通型COVID-19患者发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气等症状,提高主要症状有效率,降低普通型转重型比例,调控相关外周血炎症指标的表达,促进肺部炎症吸收,缩短住院时间,提高治愈率,提示甘露消毒汤可以有效地应用于普通型COVID-19患者治疗中。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 甘露消毒汤; 回顾性分析; 临床疗效; 倾向性评分匹配法

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R289;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)19-0060-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202011

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1015.007.html>

[网络出版日期] 2020-7-23 10:22

Retrospective Analysis on Clinical Efficacy of Ganlu Xiaodu Decoction Combined with Western Medicine in Treatment of Common COVID-19 Patients

CHEN Ling¹, CHEN Yong-gang^{1*}, CHENG Zhi-qiang^{2*}, LIU Fang², WU Jin-hu¹, XIA Yang¹, SHENG Bi¹

(1. Wuhan Third Hospital (Tongren Hospital of Wuhan University), Wuhan 430060, China;

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical efficacy of Ganlu Xiaodu decoction combined with western medicine in the treatment of common coronavirus disease-2019 (COVID-19). **Method:** With the propensity score matching method, the clinical data of patients with common COVID-19 admitted to Wuhan Third Hospital from January 25, 2020 to March 18, 2020, were screened out. 115 patients with Ganlu Xiaodu

[收稿日期] 20200402(017)

[第一作者] 陈灵, 硕士, 主管中药师, 从事临床中药学研究, E-mail: 57776228@qq.com

[通信作者] * 陈永刚, 博士, 副主任中药师, 从事中药学研究, E-mail: 275502915@qq.com;

* 程志强, 博士, 主任中医师, 从事中西医结合肿瘤内科研究, E-mail: zhiqiangcheng@163.com

decoction combined with conventional therapy were enrolled in the treatment group according to the inclusion and exclusion criteria, and 115 patients treated with conventional therapy were enrolled in the control group. The disappearance rate of main symptoms (fever, cough, expectoration, chest tightness, fatigue and panting), days of syndrome disappearance, effective rate and disappearance rate of other symptoms, laboratory indexes before treatment and after 7 days' treatment, effective rate in computed tomography (CT) of the lungs, rate of conversion to severe illness and total hospitalization time were compared between the two groups. **Result:** The baseline data between the two groups showed no statistically significant difference, but were comparable. After 7 days of treatment, the symptom disappearance rate of fever, cough, expectoration, chest tightness, fatigue and panting in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). The average number of days to disappearance of main symptoms in treatment group was significantly less than that in the control group ($P < 0.01$). The effective rate of main symptoms was 93.9% (108/115) in treatment group, significantly higher than 75.7% (87/115, $P < 0.01$) in control group. In the treatment group, the rate of conversion to severe illness was 0, significantly lower than 16.5% (19/115) in the control group ($P < 0.01$). After treatment for 7 days, the white blood cell count, red blood cell count, c-reactive protein, calcitonin, and D-dimer in treatment group were significantly reduced ($P < 0.05$), while lymphocyte count was significantly increased as compared with those before treatment ($P < 0.01$), the lymphocyte count in control group was also increased significantly in control group ($P < 0.01$), while C-reactive protein, calcitonin and D-dimer were significantly reduced ($P < 0.05$). As compared with the control group, C-reactive protein and calcitonin levels in the treatment group were significantly down-regulated ($P < 0.01$), and lymphocyte count rose significantly ($P < 0.05$). The improvement rate of pulmonary CT in the treatment group was 93.9% (108/115), which was significantly higher than 75.7% (87/115) in the control group ($P < 0.001$). After treatment, the patients in both groups were cured and discharged, and the average length of stay in the treatment group was (14.70±2.76) d, significantly less than (15.80±4.37) d in the control group ($P < 0.05$). No adverse events occurred in the treatment group but 6 cases occurred in the control group. **Conclusion:** Ganlu Xiaodu decoction combined with western medicine can significantly improve the clinical symptoms of common COVID-19 patients such as fever, cough, expectoration, chest tightness, fatigue, panting and shortness of breath, alleviate the main symptoms effectively, reduce the rate of conversion from common to serious COVID-19, regulate the expressions of relevant peripheral inflammation factors, promote absorption of lung inflammation, shorten hospitalization time, and improve the cure rate, indicating that Ganlu Xiaodu decoction can be effective in the treatment of patients with common COVID-19.

[Key words] common coronavirus disease-2019 (COVID-19); Ganlu Xiaodu decoction; retrospective analysis; clinical efficacy; propensity score matching

世界卫生组织指出新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 已对公共卫生造成严重危害^[1]。截至2020年6月16日19时,中国已累计确诊84 823例,全球已累计确诊80 820 671例。目前发现COVID-19主要引起呼吸道感染,不分年龄、性别均易感,传染性强,有一定的致死率。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》中指出COVID-19最常见的临床表现为发热、干咳、乏力,部分患者表现为鼻塞、流涕、咽痛、肌痛、腹泻^[2]。严重患者,通常在发病后一周出现呼吸困难,部分病人可迅速发展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),感染性休克,难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍^[2]。迄今为止,

还没有经过批准或验证的针对该病毒的有效药物上市。国家卫生健康委员会对该病制定了中医药辨证治疗方案^[2],武汉地区采取中西医结合方式治疗COVID-19取得了较好的成效^[3-8]。武汉市第三医院从2020年1月25日起为武汉市收治COVID-19患者的定点医院,在北京市名中医程志强主任医师的指导下,分析该病为中医“瘟疫”,且主要病机是“湿邪”^[6],湿邪易阻滞气机,导致病程迁延难愈。清代医家叶天士所创的甘露消毒丹为祛湿剂,为治湿温时疫之主方^[7]。组方为滑石45 g,茵陈30 g,黄芩30 g,石菖蒲18 g,木通15 g,川贝母15 g,藿香12 g,白豆蔻12 g,连翘12 g,薄荷12 g,射干12 g^[7]。

本方具有解毒化浊,清热利湿的功效,对邪在气分,湿热并重之证有明显的疗效。因部分患者有腹泻的症状,且病久耗气,故在此方的基础上加山药30 g,炙甘草10 g,熬成汤剂以治疗发热倦怠、胸闷腹胀、肢酸咽痛、颐肿口渴、小便短赤、泄泻淋浊、舌苔白或厚腻或干黄、脉濡数或滑数的患者。使用甘露消毒汤联合常规西医治疗普通型COVID-19患者效果较好,现将武汉市第三医院收治并应用甘露消毒汤联合常规西医治疗普通型COVID-19患者的临床资料进行回顾性分析,以期临床中西医结合治疗COVID-19提供使用依据^[8]。

1 资料和方法

1.1 病例来源 采用回顾性研究方法,通过美康临床药学管理系统选取2020年1月25日至2020年3月18日在武汉市第三医院就诊,经咽拭子等标本进行核酸检测判定为COVID-19阳性,符合普通型COVID-19的西医诊断标准,中医辨证为湿热蕴肺证或湿毒郁肺证的患者共400例。本研究已通过伦理委员会审批(批号武三医伦KY2020-040),因利用以往临床诊疗中获得的医疗记录进行研究,经批准可免除知情同意。

1.2 诊断标准 中医诊断参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》^[2]中“疫病”范畴,中医辨证为湿热蕴肺证、湿毒郁肺证;西医诊断参照新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)^[2]对本病普通型的诊断,①各型患者咽拭子新型冠状病毒核酸检测呈阳性;②普通型,具有发热、呼吸道等症状;影像学可见肺炎表现。

1.3 纳入标准 年龄满18周岁,符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》^[2]对普通型COVID-19的诊断标准,且住院治疗 ≥ 7 d的患者。

1.4 排除标准 重型、危重型患者;存在多处转移且不能实施切除手术的恶性肿瘤、血液病、恶液质、活动性出血、严重营养不良、艾滋病等患者;合并严重肝肾功能衰竭患者;伴有严重的肺间质病变、支气管扩张、原发性免疫缺陷病、先天性呼吸道畸形、先天性心脏病、肺发育异常等基础疾病患者;无法获得完整诊疗信息的病例;无法获得患者最终临床结局的病例。

1.5 病例筛选及分组方法 将筛选出的400份病例,分为常规治疗(治疗按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》中针对普通型患者推荐的治疗措施)和常规治疗联合甘露消毒汤。将常规治疗联合甘露消毒汤的115例设为治疗组。使用倾向性

评分匹配法,以性别、年龄、发病时间、体温、呼吸率、肺部听诊是否有干湿啰音、合并疾病、实验室检查、主要症状为协变量,使用Logistic回归模型计算倾向评分值,在常规治疗组按1:1匹配115例患者为对照组。收集治疗3,5,7 d患者的临床资料。甘露消毒汤中所有饮片均来自湖北天济中药饮片有限公司,经过武汉市第三医院李江健主管中药师鉴定,所有饮片均符合2015年版《中国药典》标准;甘露消毒汤煎剂用水1 000 mL煎煮取汁300 mL,早中晚3次温服,100 mL/次,饭后服用,疗程7~14 d。常规治疗为卧床休息,支持治疗;指氧饱和度较低时,给予导管吸氧;低热给予物理降温,高热(≥ 38.3 °C),给予布洛芬混悬液口服辅助退热(上海强生制药有限公司,国药准字H19991011,10 mL/次,3次/d);咳痰较严重者给予盐酸氨溴索片口服祛痰(山东裕欣药业有限公司,国药准字H20163194,0.6 g/次,3次/d);有感染患者给予莫西沙星片口服抗感染(Bayer AG,国药准字J20150015,0.4 g/次,1次/d);同时给予病毒药物盐酸阿比多尔胶囊口服(石家庄四药有限公司,国药准字H20060023,0.2 g/次,3次/d)。

1.6 观察指标 分析两组患者的临床资料,包括主要症状(发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气)分别在3,5,7 d后的消失率,主要症状消失天数及其他症状体征消失率,主要症状有效率,患者治疗7 d的实验室指标,胸部CT改善率,临床转重型率及住院时间比较。

1.7 评价标准

1.7.1 症状评价标准 症状消失率,治疗后症状消失的例数/治疗前有该症状的总病例数为症状消失率。主要症状有效率,主要症状(发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气)“有”计1分,“无”计0分,症状积分减分率=(治疗前-治疗后)/治疗前 $\times 100\%$,症状积分减分率 $> 30\%$ 时判为治疗有效, $\leq 30\%$ 时判为治疗无效,治疗后判定为有效的例数/总病例数 $\times 100\%$ 为治疗有效率。

1.7.2 实验室指标检测 治疗前后外周血检测白细胞计数(WBC, $\times 10^9$ 个/L),正常范围(3.5~9.5) $\times 10^9$ 个/L;中性粒细胞绝对值(NEUT, $\times 10^9$ 个/L),正常范围(1.8~6.3) $\times 10^9$ 个/L;淋巴细胞绝对值(LYM, $\times 10^9$ 个/L),正常范围(1.1~3.2) $\times 10^9$ 个/L;C反应蛋白水平(CRP, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$),正常范围0~5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$;降钙素原水平(PCT, $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),正常范围0~0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;D-二聚体水平(D-D, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$),正常范围0~0.5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.7.3 胸部CT有效率 治疗前后进行胸部CT检查,CT结果判定标准参考《新型冠状病毒肺炎影像学辅助诊断指南》^[9]及相关文献^[10]制定,疗效分为基本吸收、好转、无变化、加重。①基本吸收,病变范围消失 $\geq 70\%$;②好转,病变范围减少 $\geq 30\%$;③无变化,病变范围基本无变化;④加重,病变范围增加 $\geq 30\%$ 。有效率=(基本吸收+好转)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7.4 临床转重型率 参照新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)^[2]重型诊断标准,由普通型转为重型的病例数/总病例数 $\times 100\%$ 为临床转重型率。

1.8 统计学方法 采用SPSS 26.0软件,描述性分析的计数资料采用例数及构成比描述;计量资料用

$\bar{x}\pm s$ 表示,若符合正态分布及方差齐,两组间比较采用*t*检验;若不符合正态分布,采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。倾向性评分匹配采用1:1最邻近匹配法进行匹配,卡钳值取0.03。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 收集确诊普通型COVID-19患者共230例,治疗组115例,其中男55例,女60例,年龄23~92岁,平均(63.02 \pm 13.61)岁;对照组115例,其中男47例,女68例,年龄23~95岁,平均(60.17 \pm 16.02)岁。采取倾向性评分匹配后,两组患者的性别、年龄、发病时间、体温、呼吸率、肺部听诊、合并疾病、实验室检查等基线资料经统计学分析,差异均无统计学意义。见表1。

表1 两组患者基本资料比较

Table 1 Comparison of basic information of two group patients

| 组别 | 男性 /例(%) | 年龄($\bar{x}\pm s$)/岁 | 发病时间($\bar{x}\pm s$)/d | 体温($\bar{x}\pm s$)/°C | 呼吸率($\bar{x}\pm s$) /min | 肺部听诊有 干湿啰音 /例(%) | 肺部CT检查 累及肺部数 /例(%) |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 治疗 | 55(47.8) | 63.02 \pm 13.61 | 11.73 \pm 6.94 | 37.35 \pm 0.81 | 19.62 \pm 1.72 | 12(10.4) | 115(100.0) |
| 对照 | 47(40.9) | 60.17 \pm 16.02 | 12.44 \pm 9.86 | 37.58 \pm 1.11 | 19.78 \pm 1.95 | 20(17.4) | 115(100.0) |
| 合并疾病/例(%) | | | | | | | |
| 组别 | 高血压 | 冠心病 | 糖尿病 | 高脂血症 | 慢性胃炎 | 痛风 | 脑梗死 |
| 治疗 | 38(33.0) | 14(12.2) | 16(13.9) | 1(0.9) | 2(1.7) | 2(1.7) | 4(3.5) |
| 对照 | 36(31.3) | 8(7.0) | 18(15.7) | 1(0.9) | 2(1.7) | 1(0.9) | 5(4.3) |
| 实验室检查($\bar{x}\pm s$) | | | | | | | |
| 组别 | WBC($\times 10^9$)/个/L | NEUT($\times 10^9$)/个/L | LYM($\times 10^9$)/个/L | CRP/mg·L ⁻¹ | PCT/ μ g·L ⁻¹ | D-D/mg·L ⁻¹ | |
| 治疗 | 5.58 \pm 1.65 | 3.37 \pm 1.32 | 1.56 \pm 0.54 | 7.22 \pm 18.98 | 0.037 \pm 0.040 | 1.49 \pm 3.71 | |
| 对照 | 5.56 \pm 2.71 | 3.83 \pm 2.50 | 1.46 \pm 0.51 | 10.25 \pm 18.75 | 0.044 \pm 0.026 | 1.19 \pm 1.45 | |

注:性别、合并疾病、肺部听诊、肺部CT检查为计数资料,采用 χ^2 检验比较;年龄、发病时间、体温、呼吸率、实验室检查为计量资料,采用*t*检验比较。

2.2 两组患者主要症状(发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气)消失率比较 治疗前例数指有该症状的例数,该症状的例数在总病例数中的占比=该症状例数/相应组总人数 $\times 100\%$ 。症状消失率是症状消失的例数在有该症状的总病例数中的占比,治疗组中并不是所有患者有该症状,症状消失率=症状消失的例数/治疗前有该症状的总例数 $\times 100\%$ 。若该药物治疗有效,随着治疗天数的增多,症状消失率会越高,直至症状完全消失,消失率为100%。

治疗前治疗组115例患者中伴有发热44.3%(51/115),咳嗽73.9%(85/115),咯痰17.4%(20/115),胸闷34.8%(40/115),乏力23.5%(27/115),喘气16.5%(9/115);对照组115例患者中伴有发热

49.6%(57/115),咳嗽78.3%(90/115),咯痰22.6%(26/115),胸闷38.3%(44/115),乏力26.1%(30/115),喘气18.3%(21/115)。两组治疗前各类型症状相互间比较差异无统计学意义,具有可比性。

治疗3 d,治疗组发热症状消失78.4%(40/51),咳嗽症状消失43.5%(37/85),咯痰症状消失55.0%(11/20),胸闷症状消失47.5%(19/40),乏力症状消失48.1%(13/27),喘气症状消失47.4%(9/19);对照组发热症状消失49.1%(28/57),咳嗽症状消失22.2%(20/90),咯痰症状消失23.1%(6/26),胸闷症状消失22.7%(10/44),乏力症状消失20.0%(6/30),喘气症状消失14.3%(3/21)。与对照组比较,治疗组各类型症状消失率明显均高于对照组($P < 0.05$)。

治疗5 d, 治疗组发热症状消失 98.0%(50/51), 咳嗽症状消失 77.6%(66/85), 咯痰症状消失 80.0%(16/20), 胸闷症状消失 77.5%(31/40), 乏力症状消失 77.8%(21/27), 喘气症状消失 84.2%(16/19); 对照组发热症状消失 78.9%(45/57), 咳嗽症状消失 55.6%(50/90), 咯痰症状消失 42.3%(11/26), 胸闷症状消失 47.7%(21/44), 乏力症状消失 43.3%(13/30), 喘气症状消失 42.9%(9/21)。与对照组比较, 治疗组各类型症状消失率均显著升高($P<0.01$)。

治疗7 d, 治疗组发热症状消失 100.0%(51/51),

咳嗽症状消失 94.1%(80/85), 咯痰症状消失 100.0%(20/20), 胸闷症状消失 100.0%(40/40), 乏力症状消失 100.0%(27/27), 喘气症状消失 100.0%(19/19); 对照组发热症状消失 84.2%(48/57), 咳嗽症状消失 77.8%(70/90), 咯痰症状消失 69.2%(18/26), 胸闷症状消失 79.5%(35/44), 乏力症状消失 76.7%(23/30), 喘气症状消失 66.7%(14/21)。治疗7 d与对照组比较, 治疗组各类型症状消失率均显著高于对照组($P<0.01$)。说明甘露消毒汤在治疗发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气方面效果显著。见表2。

表2 两组患者主要症状消失率比较

Table 2 Comparison of main symptom disappearance rates of two groups

例(%)

| 组别 | 时间 | 发热 | 咳嗽 | 咯痰 | 胸闷 | 乏力 | 喘气 |
|----|-------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗 | 治疗前 | 51(44.3) | 85(73.9) | 20(17.4) | 40(34.8) | 27(23.5) | 19(16.5) |
| | 治疗3 d | 40(78.4) ⁴⁾ | 37(43.5) ⁴⁾ | 11(55.0) ³⁾ | 19(47.5) ³⁾ | 13(48.1) ³⁾ | 9(47.4) ³⁾ |
| | 治疗5 d | 50(98.0) ⁴⁾ | 66(77.6) ⁴⁾ | 16(80.0) ⁴⁾ | 31(77.5) ⁴⁾ | 21(77.8) ⁴⁾ | 16(84.2) ⁴⁾ |
| | 治疗7 d | 51(100.0) ⁴⁾ | 80(94.1) ⁴⁾ | 20(100.0) ⁴⁾ | 40(100.0) ⁴⁾ | 27(100.0) ⁴⁾ | 19(100.0) ⁴⁾ |
| 对照 | 治疗前 | 57(49.6) | 90(78.3) | 26(22.6) | 44(38.3) | 30(26.1) | 21(18.3) |
| | 治疗3 d | 28(49.1) | 20(22.2) | 6(23.1) | 10(22.7) | 6(20.0) | 3(14.3) |
| | 治疗5 d | 45(78.9) | 50(55.6) | 11(42.3) | 21(47.7) | 13(43.3) | 9(42.9) |
| | 治疗7 d | 48(84.2) | 70(77.8) | 18(69.2) | 35(79.5) | 23(76.7) | 14(66.7) |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗同时时间点比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表3~8同)。

2.3 两组患者主要症状(发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气)消失天数比较 治疗后与对照组比较, 治疗组患者发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气的平均消失天数均显著少于对照组($P<0.01$)。治疗组发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力症状中位消失天数分别为3.0, 4.0, 4.0, 4.0, 4.0, 4.0 d; 对照组主要症状中位消失天数比治疗组多2~3 d。见表3。

2.4 两组患者其他症状体征消失率比较 治疗前治疗组115例患者中伴有头晕2.6%(3/115), 流涕2.6%(3/115), 恶心5.2%(6/115), 呕吐1.7%(2/115), 肌痛4.3%(5/115), 心慌9.6%(11/115), 腹泻7.0%(8/115); 对照组115例患者中伴有头晕4.3%(5/115), 流涕1.7%(2/115), 恶心7.0%(8/115), 呕吐2.6%(3/115), 肌痛5.2%(6/115), 心慌8.7%(10/115), 腹泻8.7%(10/115)。两组治疗前各类型症状相互间比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

不同时间治疗组, 治疗7 d头晕症状消失100.0%(3/3), 流涕症状消失100.0%(3/3), 恶心症状消失100.0%(6/6), 呕吐症状消失100.0%(2/2), 肌痛症状消失100.0%(5/5), 心慌症状消失100.0%

表3 两组患者主要症状平均消失天数、中位消失天数、最短消失天数、最长消失天数比较

Table 3 Comparison of average days of disappearance of major symptoms, median days of disappearance, shortest days of disappearance, and longest days of disappearance of two groups

| 症状 | 例数 | 组别 | 平均消失天数($\bar{x}\pm s$) | 中位消失天数 | 最短消失天数 | 最长消失天数 |
|----|----|----|--------------------------|--------|--------|--------|
| 发热 | 51 | 治疗 | 2.84±1.08 ⁴⁾ | 3.0 | 2.0 | 7.0 |
| | 57 | 对照 | 4.61±2.22 | 5.0 | 2.0 | 9.0 |
| 咳嗽 | 85 | 治疗 | 4.48±1.80 ⁴⁾ | 4.0 | 3.0 | 10.0 |
| | 90 | 对照 | 6.22±2.80 | 6.0 | 3.0 | 13.0 |
| 咯痰 | 20 | 治疗 | 3.30±1.45 ⁴⁾ | 4.0 | 2.0 | 7.0 |
| | 26 | 对照 | 6.12±2.30 | 6.0 | 3.0 | 10.0 |
| 胸闷 | 40 | 治疗 | 4.23±1.49 ⁴⁾ | 4.0 | 2.0 | 7.0 |
| | 44 | 对照 | 5.93±2.25 | 6.0 | 3.0 | 10.0 |
| 乏力 | 27 | 治疗 | 4.37±1.47 ⁴⁾ | 4.0 | 3.0 | 7.0 |
| | 30 | 对照 | 6.87±3.25 | 7.0 | 3.0 | 13.0 |
| 喘气 | 19 | 治疗 | 4.37±1.50 ⁴⁾ | 4.0 | 3.0 | 7.0 |
| | 21 | 对照 | 6.71±2.45 | 7.0 | 3.0 | 10.0 |

(11/11), 腹泻症状消失100.0%(8/8); 对照组头晕症状消失80.0%(4/5), 流涕症状消失100.0%(2/2), 恶心症状消失100.0%(8/8), 呕吐症状消失100.0%(3/3),

肌痛症状消失 100.0%(6/6),心慌症状消失 80.0%(8/10),腹泻症状消失 100.0%(10/10)。治疗 7 d 与对

照组比较,治疗组头晕、流涕、恶心、呕吐、肌痛、心慌、腹泻的症状消失率差异均无统计学意义。见表 4。

表 4 两组患者其他症状体征消失率比较

| 组别 | 时间 | 头晕 | 流涕 | 恶心 | 呕吐 | 肌痛 | 心慌 | 腹泻 |
|----|--------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| 治疗 | 治疗前 | 3(2.6) | 3(2.6) | 6(5.2) | 2(1.7) | 5(4.3) | 11(9.6) | 8(7.0) |
| | 治疗 7 d | 3(100.0) | 3(100.0) | 6(100.0) | 2(100.0) | 5(100.0) | 11(100.0) | 8(100.0) |
| 对照 | 治疗前 | 5(4.3) | 2(1.7) | 8(7.0) | 3(2.6) | 6(5.2) | 10(8.7) | 10(8.7) |
| | 治疗 7 d | 4(80.0) | 2(100.0) | 8(100.0) | 3(100.0) | 6(100.0) | 8(80.0) | 10(100.0) |

2.5 两组患者治疗后疗效及住院时间比较 不同时间组,治疗 3 d 有效率 52.2%(60/115)显著高于对照组 25.2%(29/115, $P<0.01$);治疗 5 d 有效率 78.3%(90/115)显著高于对照组 52.2%(60/115, $P<0.01$);治疗 7 d 有效率 93.9%(108/115)显著高于对照组

75.7%(87/115, $P<0.01$)。治疗过程中治疗组转重率为 0,显著低于对照组 16.5%(19/115, $P<0.01$)。最终,两组患者均痊愈出院,治愈率 100.0%(115/115),住院时间相比,治疗组住院时间(14.70±2.76) d 明显少于对照组(15.80±4.37) d ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗后疗效及住院时间比较

| 组别 | 治疗 3 d 有效/例(%) | 治疗 5 d 有效/例(%) | 治疗 7 d 有效/例(%) | 治疗过程中转重/例(%) | 住院时间($\bar{x}\pm s$)/d |
|----|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|
| 治疗 | 60(52.2) ⁴⁾ | 90(78.3) ⁴⁾ | 108(93.9) ⁴⁾ | 0(0) ⁴⁾ | 14.70±2.76 ³⁾ |
| 对照 | 29(25.2) | 60(52.2) | 87(75.7) | 19(16.5) | 15.80±4.37 |

2.6 两组患者治疗 7 d 前后 WBC 计数,NEUT 计数和 LYM 计数表达比较 治疗 7 d,治疗组与本组治疗前比较,WBC 计数和 NEUT 计数下调($P<0.05$),LYM 计数明显上调($P<0.01$);对照组与本组治疗前比较,LYM 计数明显上调($P<0.01$),WBC 计数和 NEUT 计数下调,差异均无统计学意义。治疗后与对照组比较,治疗组 LYM 计数上调明显($P<0.05$)。见表 6。

表 7 两组患者治疗 7 d 前后血 CRP, PCT, D-D 水平比较($\bar{x}\pm s, n=115$)

| 组别 | 时间 | CRP/mg·L ⁻¹ | PCT/μg·L ⁻¹ | D-D/mg·L ⁻¹ |
|----|--------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 治疗 | 治疗前 | 7.22±18.98 | 0.037±0.040 | 1.49±3.71 |
| | 治疗 7 d | 2.13±3.83 ^{2,4)} | 0.030±0.003 ^{1,4)} | 0.74±1.00 ¹⁾ |
| 对照 | 治疗前 | 10.25±18.75 | 0.044±0.026 | 1.19±1.45 |
| | 治疗 7 d | 4.65±7.05 ²⁾ | 0.038±0.018 ¹⁾ | 0.87±0.93 ¹⁾ |

表 6 两组患者治疗 7 d 前后血 WBC 计数,NEUT 计数和 LYM 计数表达比较($\bar{x}\pm s, n=115$)

| 组别 | 时间 | WBC | NEUT | LYM |
|----|--------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 治疗 | 治疗前 | 5.58±1.65 | 3.37±1.32 | 1.56±0.54 |
| | 治疗 7 d | 5.17±1.26 ¹⁾ | 3.06±0.96 ¹⁾ | 1.76±0.49 ^{2,3)} |
| 对照 | 治疗前 | 5.56±2.71 | 3.83±2.50 | 1.46±0.51 |
| | 治疗 7 d | 5.39±1.91 | 3.38±1.60 | 1.63±0.46 ²⁾ |

2.7 两组患者治疗 7 d 前后 CRP, PCT, D-D 水平比较 治疗 7 d,与本组治疗前比较,治疗后两组 CRP 显著下调($P<0.01$),PCT, D-D 均明显下调($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组 CRP 和 PCT 均明显下调($P<0.01$)。见表 7。

2.8 两组患者治疗 7 d 胸部 CT 复查情况 治疗 7 d,两组胸部 CT 均有改善。治疗后与对照组比较,治疗组胸部 CT 改善率 108/115(93.9%)显著高于对照组 87/115(75.7%, $P<0.01$);治疗组胸部磨玻璃密度影加重率为 0,显著低于对照组 19/115(16.5%, $P<0.01$)。见表 8。

表 8 两组患者治疗 7 d 胸部 CT 疗效比较

| 组别 | 基本吸收/例 | 好转/例 | 无变化/例 | 加重/例 | 有效/例(%) |
|----|--------|------|-------|-----------------|-------------------------|
| 治疗 | 40 | 68 | 7 | 0 ⁵⁾ | 108(93.9) ⁴⁾ |
| 对照 | 27 | 60 | 9 | 19 | 87(75.7) |

2.9 安全性分析 经过分析,治疗全过程,治疗组均未出现新的不适症状或体征加重;对照组在治疗

过程中出现了6例不良事件,表现为肝酶指标异常升高2例、反酸2例、腹胀1例、肾功能异常1例,提示甘露消毒汤临床应用安全性良好。

3 讨论

本研究针对普通型 COVID-19 患者进行,治疗组治疗 7 d 主要症状(发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气)消失率均显著高于对照组;有效率显著高于对照组有效率。治疗全过程中,治疗组转重率为 0,显著低于对照组转重率。最终治愈出院率 100.0%。说明甘露消毒汤可以明显改善《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》中发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力、喘气等与疾病相关的主要临床症状^[2],同时对流涕、头晕、恶心、呕吐、肌痛、心慌、腹泻等症状体征亦具有改善作用,表明该药在改善临床症状、缓解疾病严重程度等方面具有良好的临床疗效。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》及文献[11]指出 COVID-19 患者的实验室检查可能出现外周血 WBC 正常或下降,LYM 下降,多数患者 CRP 上升,PCT 正常。如果 D-D 上升,LYM 下降明显,提示患者预后不良,有转重型的可能^[11]。治疗 7 d,治疗组 WBC 计数和 NEUT 计数均明显下调至正常范围,对照组虽有下调,但相比治疗前,下调程度不显著,两组的 LYM 计数均显著上调至正常范围。两组的 PCT 和 D-D 均明显下调,CRP 下调显著。CRP,PCT,D-D 为临床常用的炎症标志物,当机体发生感染时,炎性因子将促使 CRP 和 PCT 大量分泌,同时可出现纤溶系统、凝血系统功能障碍。因此,CRP,PCT,D-D 的表达水平越高,提示患者机体的炎性反应越明显,病情越严重^[12-13]。本研究发现患者发病初期可出现 CRP,PCT,D-D 的上升,经过 7 d 的治疗,两组三项指标均显著性下调,且治疗组 CRP 和 PCT 较对照组下调更显著,提示甘露消毒汤能及时控制炎症的发展。胸部 CT 检查发现,治疗 7 d,胸部 CT 病变范围减少 $\geq 30\%$ 的人数显著高于对照组,提示甘露消毒汤对促进患者肺部炎症的吸收有较好的疗效。两组患者治疗后均痊愈出院,两组住院时间相比,治疗组住院时间显著少于对照组,说明早期使用甘露消毒汤能缩短普通型 COVID-19 患者的住院时间。治疗全过程中,治疗组无不良事件发生,对照组出现了 6 例不良事件,说明甘露消毒汤的安全性较好,但仍需大量临床样本验证。

参考《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行七版)》中医证型标准^[2]及《湖北省中医院新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(第三版)》^[14]中医辨证标

准,回顾使用甘露消毒汤治疗的所有病例,证型主要分布在湿热袭肺型和湿热壅肺型。说明甘露消毒汤治疗 COVID-19 的主要病机为湿热。COVID-19 发病早期为邪气犯卫,表现为发热、咽痛咽干^[15]、流鼻涕等。到了中期,邪气入气分、营分,演变为少阳证、阳明证,表现为高烧、乏力、大便溏等^[16]。到了后期,邪气入血分,表现为呼吸困难、动辄气喘、吐血、衄血等^[2]。通过本研究发现甘露消毒汤对早期和中期 COVID-19 患者疗效显著,7 日有效率达 93.9%,治愈率达 100%。本方源自清代医家叶天士的甘露消毒丹,为治湿温时疫之主方^[7],武汉市第三医院在甘露消毒丹的基础上加上山药、炙甘草后,治疗湿热咳嗽,皆因湿热壅滞三焦,气机不畅发为咳喘,以本方“清热于湿中、渗湿于热下、湿化热清,气机畅利,则诸证自除”^[17-19]。整方以滑石、茵陈、黄芩为君,取滑石利水渗湿和清热解暑之功;取茵陈清利湿热以退黄;取黄芩清热燥湿和泻火解毒之功,三药合用共治湿热并重之病机。以石菖蒲、白豆蔻、藿香为臣,以悦脾和中,行气化湿,气畅则湿行;木通可导湿热从小便而去,以利其清热利湿之功。以川贝母、射干、连翘、薄荷为佐,合用以清热解毒,散结消肿而利咽止痛。再佐以山药、炙甘草益气健脾。13 味药合用以达清热利湿,解毒化浊之功。从甘露消毒汤对普通型 COVID-19 患者的治疗上来看,将病邪阻断在卫气营,避免普通型向重型和危重型转变是治疗成功的关键。因 COVID-19 患者病情演变迅速,且所有患者均住院治疗,故给予汤剂服用,以求迅速达到药效,且汤剂便于中医师随证加减,故建议患者温服,100 mL/次,3 次/d,1 个疗程 7 d,7 d 后根据患者的临床症状及舌象、脉象、体征,CT 和血常规、肝肾功能复查结果重新辨证论治。

综上所述,甘露消毒汤对治疗普通型 COVID-19 有较好的疗效,在及时改善患者的临床症状,缓解疾病严重程度,缩短住院时间,调控外周血的炎症指标,促进肺部炎症吸收,预防病情加重等方面有较好的优势。本研究使用倾向性评分匹配法从对照组中选出与治疗组倾向性评分值相同或相近的个体进行配对,综合多个协变量信息以达到均衡变量,减少混杂因素带来的影响,相当于进行了“事后随机化”的处理^[20],研究结果可信度更高。但由于本研究样本量有限,临床依据、临床结局和甘露消毒汤的安全性评价还需要更大样本量来支持本研究的结果。因此后续需开展大样本量

的前瞻性、随机对照临床试验来进一步评价应用甘露消毒汤治疗普通型 COVID-19 的临床疗效和安全性。

[参考文献]

- [1] 国家卫生健康委员会. 世卫:新型冠状病毒感染的肺炎疫情构成国际关注的突发公共卫生事件[ER/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202002/3fd885083e5470090728ede3c7f7e4b.shtml/2020-01-31/2020-02-17>.
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 天津中医药大学学报,2020,39(2):121-127.
- [3] 王饶琼,杨思进,谢春光,等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察[J]. 中药药理与临床,2020,36(1):13-18.
- [4] 李素云,李高阳,张华茹,等. 祛肺毒一号方治疗新型冠状病毒肺炎重型/危重型患者临床疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(11):13-20.
- [5] 夏文广,安长青,郑婵娟,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎34例临床研究[J]. 中医杂志,2020,61(5):375-382.
- [6] 王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志,2020,61(4):281-285.
- [7] 岳冬辉,孙健,毕岩. 甘露消毒丹立方本旨及在临床中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(12):1586-1587.
- [8] 程德忠,李毅. 连花清瘟颗粒治疗54例新型冠状病毒肺炎患者临床分析及典型病例报道[J]. 世界中医药,2020,15(2):150-154.
- [9] 中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会. 新型冠状病毒肺炎影像学辅助诊断指南[J]. 中国医学影像技术,2020,36(3):321-331.
- [10] 王艳芳,陈建普,王翔. 新型冠状病毒肺炎无症状感染者的CT影像分析[J]. 武汉大学学报:医学版,2020,41(3):353-356.
- [11] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223):497-506.
- [12] 董双霞,潘林艳,金海珍,等. 重症肺炎中超敏C反应蛋白及D-二聚体早期诊疗价值及预后影响因素分析[J]. 中国药物与临床,2019,19(12):2035-2037.
- [13] 林立伟,陈湘平,黄浩,等. 降钙素原、D-二聚体、C反应蛋白及胆碱酯酶对重症肺炎患者病情及预后的评估价值[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(24):150-151.
- [14] 巴元明,李晓东,闵晓俊,等. 湖北省中医院新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(第三版)[J]. 湖北中医杂志,2020,42(2):7-8.
- [15] 傅晓霞,林路平,谭行华. 透解祛瘟颗粒治疗新型冠状病毒肺炎临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(12):44-48.
- [16] 陈灵,程志强,柳芳,等. 甘露消毒汤治疗131例新型冠状病毒肺炎病例分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(10):2232-2238.
- [17] 魏述程,岳冬辉,于连贺,等. 甘露消毒丹治疗湿热类疾病临床研究概述[J]. 中医药临床杂志,2017,29(5):735-738.
- [18] 王健. 甘露消毒丹立方本旨探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(4):438-439.
- [19] 范竹雯,李彦知,杨建宇. 刘渡舟教授甘露消毒丹治咳嗽验案3则[J]. 光明中医,2013,28(12):16.
- [20] 陈红,邓正旭,文艳梅,等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(2):300-302.

[责任编辑 顾雪竹]