

透解祛瘟颗粒治疗新型冠状病毒肺炎临床观察

傅晓霞, 林路平, 谭行华*

(广州市第八人民医院, 广州 510440)

[摘要] **目的:** 探讨透解祛瘟颗粒对新型冠状病毒肺炎患者早期疗效以及对相关外周血炎症指标表达影响。**方法:** 收集确诊轻型及普通型新型冠状病毒肺炎患者65例,分为治疗组32例,对照组33例,对照组口服阿比多尔,治疗组口服透解祛瘟颗粒。于治疗前后进行中医症状评分及外周血的白细胞计数(WBC),淋巴细胞计数(LYM),淋巴细胞比值(LYM%),中性粒细胞比值(NEU%),降钙素原(PCT),C反应蛋白(CRP),D-二聚体表达,胸部CT改善率等比较。**结果:** 治疗10 d后,治疗组患者中医症状积分明显减轻,总有效率高于对照组($P<0.05$),淋巴细胞计数上调,差异有统计学意义($P<0.05$);组间分别比较,LYM计数,NEU%差异有统计学意义($P<0.05$)。WBC计数,LYM%差异无统计学意义。两组患者CRP,PCT,D-二聚体水平与治疗前比较均有显著下降($P<0.05$)。治疗后组间分别比较,CRP和PCT表达有显著差异($P<0.05$),D-二聚体表达差异无统计学意义。胸部CT改善程度两组无显著差异。**结论:** 早期及时使用透解祛瘟颗粒可以减轻新型冠状病毒肺炎患者的症状,调控相关外周血炎症指标的表达,有较好的临床疗效。

[关键词] 透解祛瘟颗粒; 新型冠状病毒肺炎; 临床研究; 肺炎; 轻型; 普通型

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0044-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201314

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200318.1915.004.html>

[网络出版日期] 2020-3-19 17:14

Clinical Observation on Effect of Toujie Quwen Granules in Treatment of COVID-19

FU Xiao-xia, LIN Lu-ping, TAN Xing-hua*

(Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510440, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) Toujie Quwen granules in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19) in the early stage, and its effect on relevant inflammatory index expression of COVID-19. **Method:** A total of 65 COVID-19 cases were diagnosed and divided into 2 groups: the treatment group ($n=32$) and the control group ($n=33$). Before and after treatment, TCM syndrome score, WBC, LYM, LYM%, NEU%, PCT, CRP and D-dimer were compared. **Result:** After 10 days of treatment, the TCM syndrome score of the treatment group was significantly reduced ($P<0.05$), while the absolute value of lymphocyte was up-regulated, with statistically significant differences ($P<0.05$), according to the inter-group comparison, there were statistically significant differences in the absolute value of LYM and NEU% ($P<0.05$). There was no significant difference in WBC count and LYM%. The levels of CRP, PCT and D-dimer in the two groups were reduced after treatment, with statistically significant differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the differences of CRP and PCT was statistically significant between both groups ($P<0.05$), but the difference in D-dimer was not statistically significant. There was no difference in the effect of chest CT examination between the both groups. **Conclusion:** The clinical syndrome and

[收稿日期] 20200226(025)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX10101001);广东省防控新型冠状病毒感染科技攻关应急专项项目(2020B111115001);广东省中医药局科研项目(20201271)

[第一作者] 傅晓霞, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合临床研究, Tel: 020-83710407, E-mail: fu_tiger@sina.com

[通信作者] *谭行华, 硕士, 主任医师, 从事中医传染病学研究, Tel: 020-83710407, E-mail: gz8htxh@126.com

inflammatory particles of COVID-19 can be alleviated by early and timely use of Toujie Quwen granules.

[Key words] Toujie Quwen granules; coronavirns disease-2019 (COVID-19); clinical study; pneumonia; light type; ordinary type

自2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(COVID-19,以下简称新冠肺炎)以武汉为中心迅速蔓延到全国各省区,已成为严重的突发公共卫生事件^[1]。目前临床研究资料显示,疾病传播快、传染性强,传染范围广,各年龄层人群对病毒均有易感性,且该病毒可能通过飞沫、粪口等多个途径进行传播,目前暂时无特效治疗药物^[2]。中医治疗突发传染病如非典型肺炎(SARS),禽流感等有重大贡献^[3-4],国家卫生健康委员会也对该病制定了详细的中医药辨证治疗方案^[5]。部分地区采用中药治疗新冠肺炎,均获得了较好的疗效^[6-8]。截至2月23日24时,广州地区累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例345例,已经治愈出院204例^[9]。广州市第八人民医院为广州市收治新冠肺炎患者的定点医院,由广东省名中医谭行华主任医师领衔的中医科团队在防治SARS的经验基础上,综合分析认为该病属中医“温疫”范畴,为外感温邪热毒,伤津耗气而发,广东地属岭南,湿热胶结,阻滞气机,导致病程迁延难愈,因此拟定了清热解毒、透表疏风、益气养阴为主要功效的透解祛瘟颗粒,由广东省药品监督管理局紧急审核批准为院内制剂,作为全省新冠肺炎定点救治医院临床应用,可有效改善新冠肺炎患者发热、咳嗽咯痰等症状^[10]。现将仅口服透解祛瘟颗粒治疗新冠肺炎的32例临床疗效进行报道。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2020年1月20日至2020年2月23日广州市第八人民医院隔离病区收治的确诊为轻型及普通型新冠肺炎患者,共65例。按照随机数字表法,患者随机分为两组。治疗组32例,男17例,女15例,年龄29~65岁,平均(43.26±7.15)岁;轻型患者2例,普通型患者30例;发病时间(7.56±1.25)d;既往患高血压4例,冠心病4例,糖尿病2例,慢性肝炎0;普通型患者累积肺叶感染数,1叶9例,2叶7例,3叶5例,4叶5例,5叶4例,轻型患者未见肺部感染。对照组33例,男19例,女14例,年龄30~70岁,平均(43.68±6.45)岁;轻型患者3例,普通型患者30例;发病时间(8.47±1.35)d;既往患高血压5例,冠心病5例,糖尿病3例,慢性肝炎1例;普通型患者累积肺叶感染数,1叶8例,2叶6例,3叶4例,4叶6例,5叶6例,轻型患者未见肺部

感染。两组患者均签署知情同意书,年龄、性别、病情分型、发病时间、合并疾病、CT提示病变累及肺叶程度等经统计学分析,差异无统计学意义。本研究经广州市第八人民医院伦理委员会审查(市八伦字号科2020010143),符合要求。

1.2 诊断标准 中医诊断参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行六版)》^[5](以下简称《方案六版》)中“疫病”的诊断,中医辨证为邪在肺卫挟湿型;西医诊断参照《方案六版》^[5]关于本病轻型及普通型的诊断:①患者咽拭子新冠病毒核酸阳性。②轻型:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现;普通型:具有发热、呼吸道等症状,影像学有肺炎表现。排除标准:重型及危重型患者,合并严重肝肾功能衰竭患者。

1.3 治疗方法 根据《方案六版》^[5],对照组患者口服抗病毒药物阿比多尔片(石药集团欧意药业有限公司,批号386191102),每次0.2g,每日3次;莫西沙星片(北京福元医药股份有限公司,国药准字H20183096),0.4g/次,每天1次;氨溴索片(扬州市三药制药有限公司,国药准字H20000280),30mg/次,每天3次。治疗组在服用莫西沙星及氨溴索基础上,予口服透解祛瘟颗粒(连翘30g,山慈菇20g,金银花15g,黄芩10g,大青叶10g,北柴胡5g,青蒿10g,蝉蜕10g,前胡5g,川贝母10g,浙贝母10g,茯苓30g,乌梅30g,玄参10g,黄芪45g,太子参15g)。中药配方颗粒,沸水冲服,每日2次[广东一方制药有限公司生产,许可证号(粤)20160214,产品批号9115313]。收集患者治疗10d前后的临床资料。

1.4 疗效观察指标及方法

1.4.1 评分标准 分别于治疗前后对患者进行主要中医症状评分(发热、咳嗽咯痰、咽干咽痛、乏力等),见表1。评分及疗效标准均参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]中的有关标准制订,分为显效、有效、无效。①显效:中医症状体征大部分消失或明显减轻,总积分减少≥70%;②有效:中医症状体征减轻,总积分减少≥30%;③无效:中医症状体征无好转,总积分减少<30%。有效率=(显效+有效)/总例数×100%;转重率=转为重型例数/总例数×100%。

1.4.2 血常规检测 患者于治疗前后外周血检测

表1 主要中医症状评分

Table 1 Score scale of traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome

项目	1分	2分	3分	4分
发热	无	37.3~38.2 °C	38.3~39.0 °C	39.0 °C以上
咳嗽	无	偶咳嗽	咳嗽阵作	咳嗽连声频作
咯痰	无	时咯痰	常咯痰	咯痰量多
咽干咽痛	无	轻微	吞咽痛,偶欲 饮水	吞咽剧痛,时时 饮水
乏力	无	轻度不影响 生活	活动减少	不愿活动

白细胞计数(WBC, $\times 10^9$ 个/L),淋巴细胞计数(LYM, $\times 10^9$ 个/L),淋巴细胞比值(LYM%),中性粒细胞比值(NEU%),C反应蛋白水平(CRP, $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$);UniCel® DxH 600 Coulter®型血液分析仪(贝克曼库尔特)检测。

1.4.3 血清学指标检测 患者治疗前后检测降钙素原(PCT, $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),D-二聚体($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)水平,分别由Lumat LB 9507降钙素原(PCT)检测仪及日本Sysmex Cs-2000i自动凝血分析仪检测。

1.4.4 CT检查 治疗前后进行CT检查,由2名副主任及以上职称放射科医师共同阅片,分析影像学表现,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》^[12]及相关文献^[13]制定,疗效分为基本吸收、好转、无变化、加重。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 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析 采用GraphPad Prism 5.0软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验;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。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 经10 d治疗后,治疗组1例转重型,对照组3例转重型,均归为无效统计。两组有效率比较,治疗组有效率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗后疗效比较

Table 2 Curative effect of patients after treatment

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	有效/例(%)	转重率/例(%)
治疗	32	10	20	2	30(93.8) ¹⁾	1(3.1)
对照	33	6	17	10	23(69.7)	3(9.0)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前、治疗后主要中医症状积分表达情况比较 治疗前,治疗组和对照组各项中医症状积分差异均无统计学意义。治疗10 d后,同组患者各项积分均显著低于本组治疗前($P < 0.05$),组间比较,每项积分,治疗组均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者主要中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Scores of TCM syndrome in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

分

组别	n	时间	发热	咳嗽	咯痰	咽干咽痛	乏力
治疗	32	治疗前	2.46 \pm 0.50	3.54 \pm 0.52	2.60 \pm 0.50	3.65 \pm 0.60	2.58 \pm 0.34
		治疗后	0.46 \pm 0.10 ^{1,2)}	1.45 \pm 0.36 ^{1,2)}	1.12 \pm 0.62 ^{1,2)}	1.78 \pm 0.33 ^{1,2)}	0.72 \pm 0.21 ^{1,2)}
对照	33	治疗前	2.62 \pm 0.68	3.61 \pm 0.62	2.83 \pm 0.43	3.60 \pm 0.53	2.67 \pm 0.48
		治疗后	1.26 \pm 0.42 ¹⁾	2.80 \pm 0.35 ¹⁾	1.58 \pm 0.38 ¹⁾	2.26 \pm 0.42 ¹⁾	1.06 \pm 0.24 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,与对照组相同时间相比较²⁾ $P < 0.05$ (表4,5同)。

2.3 两组患者治疗前后WBC计数,LYM计数,LYM%和NEU%表达比较 治疗前,两组WBC计数,LYM计数,LYM%和NEU%表达的差异均无统计学意义。治疗组治疗前后比较,LYM计数差异有统计学意义($P < 0.05$),其余三者差异均无统计学意义;对照组治疗前后比较,四者水平差异均无统计学意义。治疗后,组间分别比较,LYM计数,NEU%差异有统计学意义($P < 0.05$)。WBC计数,LYM%差异无统计学意义。见表4。

2.4 两组患者治疗前后CRP,PCT,D-二聚体水平

比较 治疗前,两组CRP,PCT,D-二聚体的水平差异均无统计学意义。与治疗前比较,同组均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后组间比较,CRP和PCT表达有统计学意义($P < 0.05$),D-二聚体表达差异无统计学意义,见表5。

2.5 两组患者治疗后胸部CT复查情况 治疗组治疗前,双肺上叶渗出性炎症;治疗后,炎症基本吸收。对照组治疗前左肺上叶炎症呈磨玻璃影;治疗后,上叶炎症呈斑片状,加重。两组胸部CT均有明显改善,两组间差异无统计学意义。见表6,图1。

表4 两组患者治疗前后血WBC计数,LYM计数,LYM%和NEU%表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of WBC cell counts, LYM cell counts, LYM% and NEU% in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	WBC ($\times 10^9$) /个/L	LYM ($\times 10^9$) /个/L	LYM /%	NEU /%
治疗	32	治疗前	5.07±0.36	1.52±0.10	30.58±1.70	57.75±1.92
		治疗后	5.90±0.32	1.84±0.11 ^{1,2)}	34.03±2.00	55.48±2.01 ²⁾
对照	33	治疗前	5.25±0.35	1.47±0.12	28.51±2.28	58.38±2.68
		治疗后	5.54±0.34	1.58±0.12	28.85±2.40	60.06±2.98

表5 两组患者治疗前后血PCT,CRP,D-二聚体水平比较($\bar{x} \pm s$)

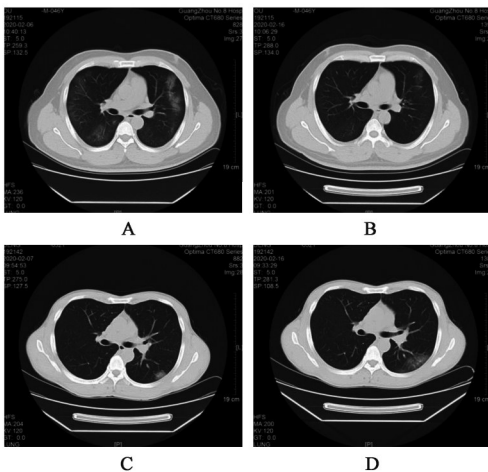
Table 5 Comparison of CRP, PCT and D-dimer in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CRP /mg·L ⁻¹	PCT /ng·L ⁻¹	D-二聚体 /μg·L ⁻¹
治疗	32	治疗前	25.80±6.11	0.094±0.028	1056.2±110.2
		治疗后	22.75±4.80 ^{1,2)}	0.055±0.006 ^{1,2)}	665.3±82.4 ¹⁾
对照	33	治疗前	26.65±5.34	0.107±0.016	1102.5±108.3
		治疗后	31.86±5.10 ¹⁾	0.071±0.016 ¹⁾	707.8±90.5 ¹⁾

表6 两组患者治疗后胸部CT疗效比较

Table 6 Curative effect of chest CT in two groups after treatment

组别	基本吸收 /例	好转 /例	无变化 /例	加重 /例	有效率/%
治疗	10	16	2	2	86.7
对照	7	13	6	4	66.7



A. 治疗组治疗前; B. 治疗组治疗后; C. 对照组治疗前; D. 对照组治疗后

图1 两组患者治疗后胸部CT

Fig. 1 Chest CT in two groups before and after treatment

2.6 安全性分析 两组在治疗过程中均未出现与药物有关的异常情况,未见透解祛瘟颗粒的不良

反应。

4 讨论

笔者观察到,患者发病过程中多呈现早期为卫分证候,发热、咽痛咽干;中期可因感受湿热毒邪,发热缠绵,伴随疲倦乏力、大便溏等湿性黏滞的表现。后期患者可能伴随气阴两虚而舌红苔少脉弦。本方取大量连翘入药,取其质轻寒润入肺,清透肺热,山慈菇清热解毒、化痰散结,二者共为君药;金银花、黄芩、大青叶清上焦肺卫之热,诸药共为臣药。肺为储痰之器,脾为生痰之器,为防气分湿热黏滞,故佐以川贝母、浙贝母、茯苓清热化痰、健脾祛湿,玄参、乌梅敛肺、先安未受邪之地;此外早期给予太子参、黄芪顾护正气,祛邪外出,兼以防寒凉药物过盛,更解后期气阴两虚之忧。

本研究收集的病例中以普通型居多,患者可能在发病一周内逐渐加重,而治疗组患者在改善中医证候积分明显优于对照组,转重率低于对照组,考虑及时早期进行中医药对症治疗,可以有效改善患者的病情,预防加重。

《方案六版》及文献分析指出患者的实验室检查可能出现外周血白细胞计数正常或下降,淋巴细胞计数下降,大多数患者CRP上升,降钙素原正常。如果D-二聚体上升,淋巴细胞计数下降明显,提示患者预后不良,有转为重型的可能^[14]。本研究中,两组患者白细胞计数及淋巴细胞比值在治疗后均没有明显改变,而治疗组淋巴细胞绝对值及中性粒细胞比值均较对照组有明显改善。PCT,CRP,D-二聚体均属于目前临床常用的炎症标志物,其中PCT属于降钙素前肽物质,CRP是一种急性时相反应蛋白,D-二聚体则是反映纤溶亢进、高凝状态的一种分子标志物。当机体发生感染时,炎症因子将促使PCT和CRP大量分泌,并可能于发病24~48 h到达峰值;同时,患者可能出现纤溶系统、凝血系统功能障碍。因此,PCT,CRP,D-二聚体的表达越高,提示患者机体炎性反应越明显、病情越严重^[15-16]。本研究表明患者发病初期即可见到PCT,CRP,D-二聚体上升,治疗组的CRP,PCT及D-二聚体在治疗后表达下调,对照组中CRP逐病程进展是上升的,提示透解祛瘟颗粒能及时控制炎症发展。两组治疗后的D-二聚体虽然都下调,组间没有明显差异,考虑可能该指标的表达水平与患者病程、病情严重程度有关。文献发现,新冠肺炎患者的胸部CT会在短期内病变均会有所进展,及时干预治疗有助于病变改善^[17]。经10 d治疗,两组患者CT改善程

度组间没有显著差异,考虑是病毒性肺部炎症吸收改善需要较长的时间。

综上所述,透解祛瘟颗粒对治疗新冠肺炎早期有较好的疗效,在及时改善患者的症状,调控外周血的炎症指标,预防病情加重等方面有较好的优势。由于本研究观察样本量有限,观察时间较短,下一步笔者将联合多中心进行研究,为该病的中医治疗提供更多的临床依据。

[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/s3574/202002/3fdf885083e5470090728ede3c7f7e4b.shtml>, 2020-01-31/2020-03-18.
- [2] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[J/OL]. 医药导报, 2020, doi: 42.1293.r.20200130.1803.002.
- [3] ZHANG M M, LIU X M, HE L. Effect to integrated traditional Chinese and Western medicine on SARS: a review of clinical evidence [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(23):3500-3505.
- [4] LI J H, WANG R Q, GUO W J, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for the treatment of influenza A (H1N1): A meta-analysis [J]. J Chin Med Assoc, 2016, 79(5):281-291.
- [5] 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(试行第六版). [EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm/2020-02-18/2020-02-26.
- [6] 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, doi: 11.2166.R.20200217.1502.004.
- [7] 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, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200843.
- [8] 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, doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.20200303.002.
- [9] 广州市卫生健康委员会. 截至2020年2月23日24时广州市新冠肺炎疫情情况[ER/OL]. http://www.gz.gov.cn/xw/jrgz/content/post_5673765.html, 2020-02-24/2020-03-18.
- [10] 广东省药品监督管理局,广东省卫生健康委员会,广东省中医药局. 关于透解祛瘟颗粒(曾用名“肺炎1号方”)临床使用有关规定的通知[EB/OL]. http://mpa.gd.gov.cn/gkmlpt/content/2/2888/post_2888221.html/2020-02-08.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:186.
- [12] 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):1-11.
- [13] 王艳芳,陈建普,王翔,等. 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, doi:10.14188/j.1671-8852.2020.0080.
- [14] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. The Lancet, doi: org.10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [15] 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(8):150-151.
- [16] 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.
- [17] 姬广海,黄满华,张庆,等. 新型冠状病毒肺炎CT表现及动态变化[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(2):242-247.

[责任编辑 顾雪竹]