

## 天龙复方制剂治疗甲型流感

肖丹, 谭亚夏\*, 陈翠, 曹珂, 胡文清, 潘俊辉, 喻清和, 刘文宽, 钟南山  
(广州医学院第一附属医院呼吸疾病国家重点实验室, 广州 510120)

**[摘要]** **目的:**观察天龙复方制剂治疗甲型流感的临床疗效。**方法:**采集流感样患者的鼻咽拭子标本,采用斑点免疫渗滤法快速检测出甲型流感病毒核蛋白抗原阳性者,再经实时定量 PCR 方法测定甲型流感病毒核酸,阳性者为甲型流感确诊患者。将确诊的 58 例甲型流感患者随机分为中药组(25 例,给予天龙复方制剂);对照组(25 例,给予乙酰氨基酚对症治疗);达菲组[8 例,给予达菲(磷酸奥司他韦)];疗程 3 d,比较 3 组患者的发热持续时间、临床疗效及治疗前后的甲型流感病毒核酸扩增 Ct 值。**结果:**中药组的有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),中药组与达菲组比较无差异。中药组和达菲组的发热持续时间均比对照组减少,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而中药组与达菲组比较无明显差异。中药组和达菲组治疗后的甲型流感病毒核酸扩增 Ct 值均较治疗前增高,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但两组之间比较,差异无统计学意义。**结论:**天龙复方制剂对甲型流感患者具有退热、减轻症状和减少流感病毒载量的作用。

**[关键词]** 甲型流感;天龙复方;达菲;临床疗效

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)04-0171-04

**[doi]** 10.11653/syjf2014040171

## Clinical Observation of Tianlong Compound on Influenza A

XIAO Dan, TAN Ya-xia\*, CHEN Cui, CAO Ke, HU Wen-qing, PAN Jun-hui,  
YU Qing-he, LIU Wen-kuan, ZHONG Nan-shan  
(State Key Laboratory of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital  
of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of the Tianlong compound on patients with influenza A. **Method:** Nasopharyngeal swab specimens were collected from the individual who had developed influenza-like-symptoms, and Flu A NP antigen was rapidly tested using dot immunoenzyme filtration assay (DIEFA), then the influenza virus A RNA of the positive samples were detected using quantitative real time reverse-transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Positive samples were finally diagnosed with the influenza A. The diagnosed 58 cases with influenza A infection were randomly divided into traditional Chinese medicine (TCM) group (25 cases, taking Tianlong compound), control group (25 cases, taking symptom relief medicine only) and tamiflu group (8 cases, taking tamiflu (phosphoric acid oseltamivir). The treatment durations in the three groups were three days, then the differences among the three groups on curative effects, the duration of fever and the Ct value of the influenza A virus RNA were analyzed before and after treatment. **Result:** The curative effect of each case in the TCM group was obviously higher than that in the control group, and the difference was significantly statistical ( $P < 0.05$ ), but there was no difference between the TCM group and the tamiflu group. The duration of fever in the TCM group and the tamiflu group was shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ), however, there was no significant difference between the TCM group and the tamiflu group. Compared

**[收稿日期]** 20130417(017)

**[基金项目]** 广州市科技局基金项目(2009A1-E071)

**[第一作者]** 肖丹, 硕士研究生, 从事呼吸内科学研究, Tel:13570597920, E-mail:xiaodanjx@126.com

**[通讯作者]** \* 谭亚夏, 博士, 教授, 从事炎症细胞因子与肺损伤及其修复研究, Tel:020-83062892, E-mail:yaxiatan@yahoo.com.cn

with the prior treatment, the Ct value of the influenza A virus RNA was increased after treatment in the TCM group and the tamiflu group, the difference was both statistically significant ( $P < 0.05$ ), but without significant difference between the two groups. **Conclusion:** The Tianlong compound was effective in shortening the duration of fever, relieving symptoms and reducing the number of the influenza virus.

[**Key words**] influenza; Tianlong compound; oseltamivir; clinical curative effects

流行性感冒简称流感,是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病。流感病毒根据核蛋白和基质蛋白分为甲(A)、乙(B)、丙(C)三型,其中甲型流感病毒易发生变异<sup>[1]</sup>。2009年在世界范围内暴发流行的甲型H1N1流感由一种新型的流感病毒所致,该病毒含有猪流感、禽流感和人流感3种流感病毒的核糖核酸基因片段,人群普遍易感、传染性强、死亡率高<sup>[2-3]</sup>。目前抗甲型流感的主要药物是神经氨酸酶抑制剂,早期使用可有效缓解症状、减少并发症和缩短病程<sup>[1]</sup>,但由于价格昂贵、副作用大且易产生耐药而影响了其广泛应用<sup>[4-6]</sup>。近年多项研究表明中药尤其是有效成分为黄酮类的中药具有抗甲型流感病毒的作用<sup>[7-9]</sup>,考虑到以青天葵为君药的天龙复方制剂含有大量的黄酮<sup>[10]</sup>,推测天龙复方制剂具有抗甲型流感病毒的功效。因此笔者将天龙复方制剂用于甲型流感患者的治疗,并观察其临床疗效及对甲型流感病毒载量的影响,为临床推广应用提供依据。

## 1 材料

**1.1 研究对象** 选取2009年11月至2010年8月就诊于广州医学院第一附属医院中医科门诊的58例流感样患者,其中男36例,女22例,年龄2~80岁,平均年龄(30.9±10.6)岁。入选标准:①病程在3d以内;②流感样临床表现:发热( $T > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )、咳嗽、咽痛、头痛等症状;③血白细胞计数正常或降低。④采用斑点免疫酶渗滤法/dot immunoenzyme filtration assay (DIEFA)判定甲型流感病毒核蛋白(Flu A NP)抗原阳性再经实时定量PCR/quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR)检测甲型流感病毒核酸阳性的流感患者。

**1.2 试剂** 甲型流感病毒抗原(Flu A-Ag)诊断试剂盒(DIEFA法),购自北京万泰生物药业股份有限公司。甲型H1N1流感病毒RNA检测试剂盒和季节性甲型流感病毒检测试剂盒(均为PCR-荧光探针法),购自中山大学达安基因股份有限公司。磷酸奥司他韦胶囊(商品名达菲),购自上海罗氏制药有限公司。天龙复方制剂,本院中医科自主研发及应用。对乙酰氨基酚片,购自东北制药集团沈阳第一

制药有限公司(批号H21020857)。

**1.3 仪器** 美国ABI 7500型荧光定量PCR仪。

## 2 方法

**2.1 检测流感病毒抗原和核酸** 根据已报道的方法<sup>[11]</sup>,采集门诊流感样患者的鼻咽拭子标本,保存于样本保存液中,取200  $\mu\text{L}$ 待测样本,采用DIEFA法快速检测Flu A NP抗原,阳性结果者,再取其200  $\mu\text{L}$ 剩余样品保存液,于24 h内按试剂盒操作说明用qRT-PCR法检测甲型流感病毒核酸,并记录其Ct值。Ct值参考值:Ct值 $\leq 37.0$ 报告该反应阳性;无Ct值或Ct值为0报告该反应阴性。阳性结果者入组治疗,阴性结果者弃除。

**2.2 治疗方法** 将58例确诊的甲型流感患者随机分为中药组、对照组和达菲组。其中中药组25例,给予天龙复方制剂[每包含青天葵10 g、款冬花15 g、法半夏10 g、熟附子10~30 g(先煎)、五味子5 g],6岁以下者,每次1包,每天1次,6岁及以上者,每次1包,每天3次。对照组25例,给予对乙酰氨基酚退热对症治疗。达菲组8例,成人给予达菲(磷酸奥司他韦)75 mg,每日2次,口服;儿童按照儿童剂量口服,每日2次,具体剂量参照《流行性感 冒诊断与治疗指南》<sup>[1]</sup>。疗程共3 d。

**2.3 观察方法** 治疗期间所有患者每6 h自测体温直至体温恢复正常并记录。观察3组患者治疗前后的咳嗽、咳痰等症状的变化情况,并按照临床疗效评分标准进行疗效判定。治疗3 d后,复查鼻咽拭子,行qRT-PCR检查检测甲型流感病毒核酸。同时根据病情需要进行其他项目的检测。

**2.4 疗效判定** 按照国家卫生部《呼吸系统药物临床研究指导原则标准》评分标准分别对3组患者进行治疗前后临床疗效评分:①发热:0分——已退热,1分——反复发热;②咳嗽:0分——无咳嗽,1分——间断咳嗽、不影响正常生活和工作,2分——经常咳嗽并感到不适、但不影响生活和工作,3分——昼夜频繁咳嗽或剧烈阵咳、影响生活和工作;③痰量:0分——无痰,1分——痰量少、昼夜咳痰10~15 mL,2分——痰量中等、昼夜咳痰15~50 mL,3分——痰量多、昼夜咳痰50 mL以上。临床有

效率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%, 疗效分为有效和无效。

**2.5 统计学方法** 数据采用 SPSS 13.0 统计软件分析, 计数资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组样本使用 Student *t* 检验, 两配对样本使用配对样本 *t* 检验; 两样本率之间的比较使用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 临床表现及实验室检测** 58 例甲型流感患者咳嗽和/或咳痰 41 例, 占 70.6%; 咽痛 45 例, 占 77.6%; 头痛、四肢酸痛 36 例, 占 62.1%。58 例患者的白细胞、中性粒细胞及淋巴细胞计数分别为  $(5.88 \pm 1.17) \times 10^9/L$ ,  $(5.52 \pm 2.4) \times 10^9/L$ ,  $(1.25 \pm 0.39) \times 10^9/L$ , 治疗前咳嗽咳痰患者的胸片检查均未见明显异常。58 例甲型流感患者经 DIEFA 和 qRT-PCR 两种检测方法确诊甲型 H1N1 流感患者 16 例和季节性甲型流感患者 42 例。

**3.2 3 组患者的疗效比较** 58 例甲型流感患者治疗 3 d 后, 中药组的有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其他两两比较差异无统计学意义, 见表 1。观察过程中, 中药组 2 例、对照组 10 例、达菲组 1 例患者逐渐出现不同程度地咳黄痰及持续低热, 判定为治疗无效, 因而在本实验结束后给予针对性治疗。

表 1 中药组、达菲组、对照组的疗效比较 例

分组	有效	无效	合计
中药	23 <sup>1)</sup>	2	25
对照	15	10	25
达菲	7	1	8
合计	45	13	58

注: 与对照组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.3 3 组患者的发热持续时间** 中药组、对照组和达菲组的发热持续时间分别为  $(5.2 \pm 2.6)$ ,  $(7.4 \pm 3.5)$ ,  $(4.7 \pm 2.2)$  d, 其中中药组和达菲组的发热持续时间均比对照组减少, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而中药组与达菲组比较无差异。

**3.4 治疗前后的甲型流感病毒核酸扩增 Ct 值比较** 治疗后中药组 17 例转阴, 达菲组 7 例转阴, 两组治疗后的甲型流感病毒核酸扩增 Ct 值均较治疗前增高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但两组之间比较差异无统计学意义。见表 2。

### 4 讨论

流感在中医学中称为“时行感冒”, 属疫疠类 (即传染病), 认为感受风邪 (病原) 侵袭致机体免疫

表 2 治疗前后甲型流感病毒核酸扩增 Ct 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后
中药	25.55 ± 5.00 <sup>2)</sup>	29.30 ± 3.76
达菲	26.26 ± 4.56 <sup>1)</sup>	33 ± 0.00

注: 与治疗前相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与达菲组相比<sup>2)</sup>  $P > 0.05$ 。

力低下而病, 尤当气候突变、寒暖失常时更易发病<sup>[12]</sup>。流感以清热解毒, 凉营活血为基本治则<sup>[13]</sup>。中药可通过抑制病毒复制、调节免疫功能、改善血液循环、解热镇痛及抗炎等功效而发挥抗流感病毒的作用<sup>[14]</sup>。由于中药成分复杂, 人们已经开始运用现代化手段来确定中药中抗流感病毒的活性成分, 目前研究比较清楚的成分主要是黄酮类。早在 1990 年 Nagai 等<sup>[15]</sup>就发现从黄芩根部提取出的 5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮能有效地非竞争性地抑制流感病毒神经氨酸酶的活性和流感病毒的复制, 证实黄酮类物质具有抗流感病毒的活性。国内研究学者亦发现以黄酮类物质为活性成分的银翘散<sup>[7]</sup>、荔枝核<sup>[8]</sup>、黄芩<sup>[9]</sup>等均具有抗流感病毒的作用。

本研究所用的天龙复方制剂<sup>[16]</sup>是广东省名中医邱志楠教授研制的中药复方制剂, 主要由青天葵、款冬花、法半夏、熟附子、五味子等多味中药组成, 组方中青天葵清热解毒、清肺止咳; 款冬花镇咳下气、润肺祛痰; 法半夏燥湿化痰、健运脾气; 熟附子、五味子敛肺止咳而滋肾, 用于治疗支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等疾病<sup>[17-18]</sup>, 取得了良好的临床疗效。本研究以具有明确抗流感病毒疗效的磷酸奥司他韦为阳性对照, 观察了天龙复方制剂对甲型流感患者的临床疗效及流感病毒载量的影响, 结果发现中药组的有效率明显高于对照组, 而与磷酸奥司他韦组比较无明显差别, 可见天龙复方制剂对甲型流感患者具有退热, 减轻咳嗽、咳痰等功效。研究还显示天龙复方制剂治疗后的甲型流感病毒核酸扩增 Ct 值较治疗前升高, 反映出治疗后鼻咽拭子中所含的流感病毒载量较治疗前减少, 表明天龙复方制剂能减少流感病毒复制, 具有体内抗甲型流感病毒的作用。

笔者从中医理论分析天龙复方制剂治疗流感的机制在于: 流感属风热犯卫、热毒袭肺或风寒束表、痰饮雍肺, 而天龙复方制剂具有清热化痰祛瘀、补益肺脾、温肾纳气之功效, 因此可有效缓解流感病人的发热、咳嗽咳痰、四肢酸痛等症状。此外, 天龙复方制剂中的君药青天葵含有 16 个黄酮及其苷类化合物<sup>[10,19-20]</sup>。体外实验表明, 青天葵不同极性部位对甲型 (FM1)、乙型 (昆 40B) 流感病毒具有抑制作用,

其水溶性成分具有抗甲流病毒 FM1 作用,与病毒唑具有相同强度的抗病毒作用<sup>[21]</sup>。2012 年揭祥<sup>[22]</sup>采用禽流感病毒膜蛋白血凝素(HA)蛋白刺激气道上皮细胞,加入天龙复方制剂提取物后,能明显升高胞内腺苷酸环化酶(cAMP)的浓度,激活依赖 cAMP 的囊性纤维化跨膜转导调节因子/cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR),增加气道上皮细胞的分泌,增加呼吸道表面液体层的厚度,抑制病毒的入侵,达到抗病毒损伤的作用。

本实验表明天龙复方制剂不仅能减轻甲型流感患者的症状,还能减少甲型流感病毒载量,是甲型流感患者的有效治疗药物。但本研究尚存在一定的不足:甲型流感患者主要收治于我院中医门诊,且需符合 DIEFA 和 qRT-PCR 两种检测结果均为阳性的患者,因此病例数较少。此外由于当时达菲依赖于进口,购买受限,导致该组病例数较少。

#### [参考文献]

[1] 卫生部《流行性感感冒诊断与治疗指南》编撰专家组. 流行性感感冒诊断与治疗指南(2011年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(10):725.

[2] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) virus investigation team, Dawood F S, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [J]. N Engl J Med, 2009, 360(25):2605.

[3] Kerr J R. Swine influenza [J]. J Clin Pathol, 2009, 62(7):577.

[4] Couturier B A, Bender J M, Schwarz M A, et al. Oseltamivir-resistant influenza A 2009 H1N1 virus in immunocompromised patients [J]. Influenza Other Respi Viruses, 2010, 4(4):199.

[5] Zhang Y, Liu Q, Wang D, et al. Simultaneous detection of oseltamivir-and amantadine-resistant influenza by oligonucleotide microarray visualization [J]. PLoS One, 2013, 8(2):e57154.

[6] Chairat K, Tarning J, White N J, et al. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(2):119.

[7] 吴修华,刘妮,杨丽,等.黄芩素体内抗甲型流感病毒作用的研究[J].广州中医药大学报,2009,26

(2):157.

[8] 段林建,孙坚,何士勤.中药治疗甲型流感作用机制的研究进展[J].中国全科医学,2012,15(10):1170.

[9] 张清,杨斌,王农荣.黄芩总黄酮对甲型流感病毒核蛋白表达的影响[J].南方医科大学学报,2012,32(7):966.

[10] 邱莉,徐灵源,缪建华,等.青天葵植物化学成分和药理活性研究进展[J].时珍国医国药,2011,22(9):2258.

[11] 陈翠,谭亚夏,揭祥,等.斑点免疫酶渗滤法快速检测甲型流感病毒的临床应用[J].国际呼吸杂志,2012,32(4):261.

[12] 孙平华.中药抗流感病毒的最新进展[J].中医药学刊,2006,24(4):733.

[13] 马力,黎敬波,盛丹,等.3种解表方对甲1、甲3型流感小鼠白介素2和T淋巴细胞亚群的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):108.

[14] 陈庆淑,袁经权,黄柳娜,等.南蛇簕的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(11):313.

[15] Nagai T, Miyaichi Y, Tomimori T, et al. Inhibition of influenza virus sialidase and anti-influenza virus activity by plant flavonoids [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1990, 38(5):1329.

[16] 喻清和,邱志楠.天龙喘咳灵治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].中国中医急症,2004,15(7):354.

[17] 朱琳,潘俊辉,潘素滢,等.天龙喘咳灵对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生存质量的影响[J].中药材,2007,30(6):757.

[18] 张志敏,邱志楠,徐军.天龙咳喘灵胶囊对哮喘患者嗜酸性粒细胞(EOS)抗体表达的影响[J].中医药学刊,2006,24(6):1054.

[19] Zhou G X, Lu C L, Wang H S, et al. An acetyl flavonol from *Nervilia fordii* (Hance) Schltr [J]. J Asian Nat Prod Res, 2009,11(6):498.

[20] Tian L W, Pei Y, Zhang Y J, et al. 7-O-methylkaempferol and quercetin glycosides from the whole plant of *Nervilia fordii* [J]. J Nat Prod, 2009, 72:1057.

[21] 王振华,杜勤,张奉学,等.青天葵抗甲、乙型流感病毒研究[J].时珍国医国药,2007,18(12):2490.

[22] 揭祥,陈敏慧,付志萍,等.天龙咳喘灵抗病毒损伤的机制研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(11):2287.

[责任编辑 邹晓翠]