

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

程德忠 李 毅

(武汉科技大学附属普仁医院, 武汉, 430081)

摘要 目的:分析连花清瘟颗粒治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效。方法:选取 2020 年 1 月 1—31 日在武汉科技大学附属普仁医院就诊的,应用连花清瘟颗粒联合常规治疗(根据病情监测给予营养支持治疗、抗病毒治疗及抗菌药物治疗等)的新型冠状病毒肺炎患者 54 例作为研究对象。结果:应用连花清瘟颗粒治疗 3 d 后,发热、乏力、咳嗽症状消失率分别为 47.5%、35.1%、20.0%,治疗 5 d 后发热、乏力、咳嗽症状消失率分别为 62.5%、59.5%、50.0%,治疗 7 d 后发热、乏力、咳嗽症状消失率分别为 80.0%、75.7%、76.7%;发热、乏力、咳嗽消失天数分别为 (3.6 ± 2.14) d、 (4.1 ± 2.58) d、 (5.3 ± 2.63) d;治疗 7 d 后,其他症状体征(胸闷、呼吸困难、湿啰音)消失率分别为 84.6%、100%、89.5%;有效率为 81.6%,且临床应用安全性良好。结论:连花清瘟颗粒明显改善新型冠状病毒肺炎普通型患者发热、咳嗽、乏力等症状,减少发热、乏力、咳嗽持续天数,为临床治疗该病提供初步研究证据。

关键词 连花清瘟;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;临床疗效;回顾性分析;典型病例

Clinical Effectiveness and Case Analysis in 54 NCP Patients Treated with Lianhuaqingwen Granules

CHENG Dezhong, LI Yi

(The Puren affiliated Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical effectiveness of Lianhuaqingwen Granules (LH-C) novel coronavirus pneumonia (NCP) patients. **Methods:** The clinical data of 54 ordinary NCP patients were retrospectively analyzed at the Puren affiliated Hospital of Wuhan University of Science and Technology. **Results:** After treatment with LH-C for three consecutive days, the rate of symptoms disappearance in fever, weakness, and cough was 47.5%, 35.1%, and 20%, respectively. Five days later, the rate of symptoms disappearance in fever, weakness, and cough increased to 62.5%, 59.5%, and 50.0%, respectively. By the seventh day, the rate of symptoms disappearance in fever, weakness, and cough reached 80.0%, 75.7%, and 76.7%. The days of symptoms disappearance in fever, weakness, and cough was (3.6 ± 2.14) d, (4.1 ± 2.58) d, and (5.3 ± 2.63) d. As regards the other symptom, the rate of symptoms disappearance in the chest stuffiness, the dyspnea, and the moist crackles was 84.6%, 100%, and 89.5%, and the total efficiency was up to 81.6% without any observed side effects by the seventh day. **Conclusion:** LH-C could significantly relieve clinical symptoms in ordinary NCP patients by inhibiting fever, weakness, and cough, and reducing their duration. All these results provided preliminary clinical evidence for LH-C in the NCP treatment.

Keywords Lianhuaqingwen; 2019-nCoV; NCP; Clinical efficacy; Retrospective analysis; Typical cases

中图分类号: R254.3; R256.19; R512.99 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.02.006

近来,新型冠状病毒肺炎(Novel Coronavirus Pneumonia, NCP)疫情不断蔓延,被列为乙类传染病(甲类管理)^[1],世界 20 余个国家和地区相继报道确诊病例,成为全球快速传播的公共卫生事件^[2]。该病主要表现为发热、乏力、干咳,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、腹泻等症状,据报道 NCP 入院重症患者比例达 15.7%,临床病死率约为 1.4%^[3],亦有研究显示 26% 的患者需要重症监护病房入院,确诊患者的死亡率达 4.3%^[4],延误治疗后果极为严重。然而,目前尚无针对 NCP 确认有效的抗病毒治疗药物,临床采用对症支持治疗为主^[5]。我们应用连花清瘟颗粒联合常规治疗该病收到良好效果,因此,现

将本院就诊的 54 例 NCP 普通型患者的临床资料回顾性分析如下,旨在提高该病的治疗水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月 1—31 日在武汉科技大学附属普仁医院就诊的,应用连花清瘟颗粒联合常规治疗(根据病情监测给予营养支持治疗、抗病毒治疗及抗菌药物治疗等)的新型冠状病毒肺炎患者 54 例作为研究对象。患者年龄 25~95 岁,平均年龄 (60.1 ± 16.98) 岁;其中男 29 例(53.7%),女 25 例(46.3%);平均体温 (37.93 ± 0.93) °C,中位体温 38.05 °C,确诊前最高体温 (38.54 ± 0.60) °C;心率平均次数 (87.9 ± 11.80) 次/min,心率

中位次数 85.5 次/min, 心率最高次数 112 次/min; 呼吸平均次数 (21.1 ± 3.78) 次/min, 呼吸中位次数 20.0 次/min, 最高呼吸次数 30.0 次/min; 既往高血压病史 21 例 (38.9%), 冠心病病史 7 例 (13.0%), 糖尿病病史 10 例 (18.5%), 脑梗死病史 10 例 (18.5%); 实验室检查: 54 例白细胞在正常范围内的 31 例 (64.6%), 低于正常值 9 例 (18.8%), 高于正常值 8 例 (16.7%); 中性粒细胞在正常范围内的 25 例 (52.1%), 高于正常值 23 例 (47.9%); 淋巴细胞在正常范围内的 14 例 (29.2%), 低于正常值 34 例 (70.8%); 超敏 C 反应蛋白均高于正常值 (100%); 全部患者应用连花清瘟颗粒平均天数 (8.0 ± 4.10) d, 中位天数 7.0 d, 最短天数 1.0 d, 最长天数 16.0 d。

表 1 NCP 普通型患者一般资料

项目	例数 (例)	结果	项目	例数 (例)	结果
年龄(周岁)	54	60.10 ± 16.98	中性粒细胞(%)		
男性(%)	29	53.7	正常	25	52.1
体温(℃)	54	37.93 ± 0.93	低	0	0.0
心率(次/min)	54	87.90 ± 11.80	高	23	47.9
呼吸(次/min)	54	21.10 ± 3.78	淋巴细胞(%)		
既往病史(%)			正常	14	29.2
高血压	21	38.9	低	34	70.8
冠心病	7	13.0	高	0	0.0
糖尿病	10	18.5	C 反应蛋白(%)		
脑梗死	10	18.5	正常	0	0.0
血白细胞(%)			低	0	0.0
正常	31	64.6	高	44	100.0
低	9	18.8	服用连花清瘟	54	8.0 ± 4.10
高	8	16.7	颗粒天数(d)		

1.2 诊断标准 符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》诊断标准^[5], 经痰液、咽拭子、下呼吸道分泌物等标本进行核酸检测判定为 NCP 阳性的患者。

1.3 纳入标准 年龄在 18 周岁以上, 符合 NCP 诊断标准的普通型^[5]住院患者。

1.4 排除标准 1) 重型、危重型 NCP 患者; 2) 任何其他慢性呼吸道疾病、呼吸系统细菌感染如化脓性扁桃体炎、急性气管-支气管炎、鼻窦炎、中耳炎等其他影响临床试验评估的呼吸道疾病; 3) 伴有严重的原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征、先天性呼吸道畸形、先天性心脏病、肺发育异常等基础疾病。

1.5 治疗方法 连花清瘟颗粒(北京以岭药业有限公司, 国药准字 Z20100040) 口服, 1 袋/次, 3 次/d; 常规治疗主要治疗药物为静脉注射人免疫球蛋白(贵州泰邦生物制品有限公司, 国药准字

S20023034) 2.5 g, 1 次/d; 更昔洛韦注射液(湖北科益药业股份有限公司, 国药准字 H10980188) 0.5 g, 1 次/d; 盐酸左氧氟沙星注射液(湖南五洲通药业有限责任公司, 国药准字 H20083916) 0.4 g, 1 次/d; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(辽宁海思科制药有限公司, 国药准字 H20133234) 40 mg, 1 次/d。

1.6 观察指标 分析 54 例 NCP 普通型患者的临床资料, 包括主要症状(发热、乏力、咳嗽)分别在 3、5、7 d 后的消失率、发热消失天数及其他症状体征消失率等进行回顾性总结分析。

1.7 疗效判定标准 以主要症状“无”计 0 分, “有”计 1 分, (治疗前 - 治疗后)/治疗前为症状积分减分率, >30% 时判为治疗有效, ≤30% 时判为治疗无效, 治疗后判定为有效的例数/总病例数为治疗有效率, 分析治疗 3、5、7 d 后所有患者的治疗有效率。

1.8 统计学方法 采用 SAS 9.4 软件进行描述性分析, 计数资料采用例数及构成比描述, 计量资料采用均数 ± 标准差或中位数描述, 对基线资料和各随访点疗效指标进行描述分析。

2 结果

2.1 主要症状(发热、乏力、咳嗽)消失率 1) 治疗前: 54 例患者中伴有发热 40 例 (74.1%), 乏力 37 例 (68.5%), 咳嗽 30 例 (55.6%); 2) 治疗 3 d 后, 发热症状消失 19 例 (消失率 47.5%), 乏力症状消失 13 例 (消失率 35.1%), 咳嗽症状消失 6 例 (消失率 20.0%); 3) 治疗 5 d 后, 发热症状消失 25 例 (消失率 62.5%), 乏力症状消失 22 例 (消失率 59.5%), 咳嗽症状消失 15 例 (消失率 50.0%); 4) 治疗 7 d 后, 发热症状消失 32 例 (消失率 80.0%), 乏力症状消失 28 例 (消失率 75.7%), 咳嗽症状消失 23 例 (消失率 76.7%)。见表 2, 图 1。

表 2 NCP 普通型患者主要症状消失率[例(%)]

项目	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 5 d 后	治疗 7 d 后
发热(n=54)	40(74.1)	19(47.5)	25(62.5)	32(80.0)
乏力(n=54)	37(68.5)	13(35.1)	22(59.5)	28(75.7)
咳嗽(n=54)	30(55.6)	6(20.0)	15(50.0)	23(76.7)

2.2 主要症状(发热、乏力、咳嗽)消失天数 1) 发热症状平均消失天数 (3.6 ± 2.14) d, 中位消失天数 3.0 d, 最短 1.0 d 消失, 最长 8.0 d 消失; 2) 乏力症状平均消失天数 (4.1 ± 2.58) d, 中位消失天数 4.0 d, 最短 1.0 d 消失, 最长 12.0 d 消失; 3) 咳嗽症状平均消失天数 (5.3 ± 2.63) d, 中位消失天数 5.0 d, 最短 1.0 d 消失, 最长 12.0 d 消失。

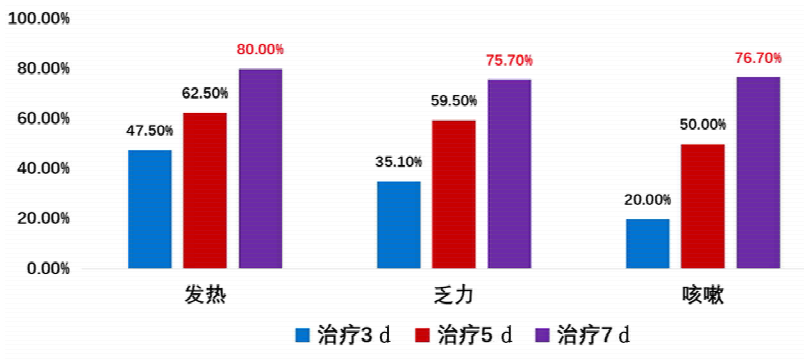


图1 NCP 普通型患者主要症状消失率

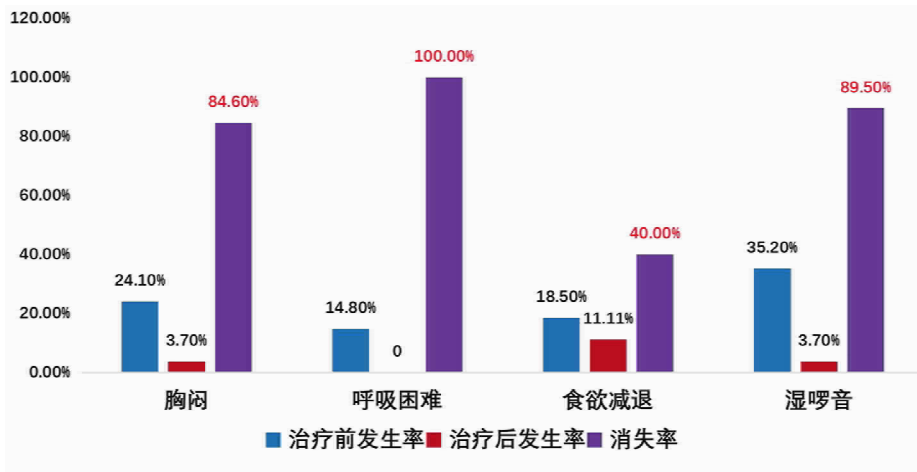


图2 NCP 普通型患者其他症状体征消失率

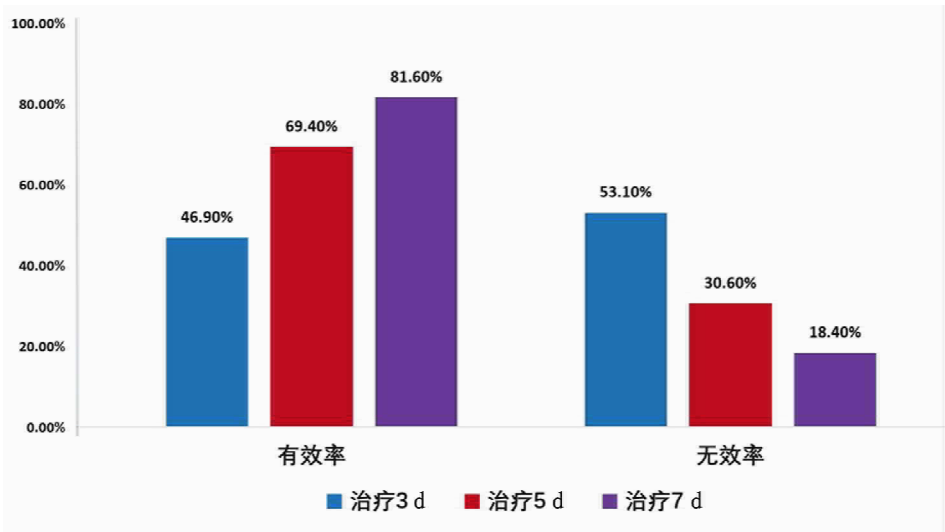


图3 NCP 普通型患者治疗有效率

2.3 其他症状体征消失率 1)治疗前:54 例患者中伴有胸闷 13 例(24.1%),呼吸困难 8 例(14.8%),食欲减退 10 例(18.5%),湿啰音 19 例(35.2%);2)治疗 7 d 后:伴有胸闷症状 2 例,消失 11 例(消失率 84.6%);呼吸困难症状 0 例,消失 8 例(消失率 100%);食欲减退症状 6 例,消失 4 例(40.0%);湿啰音体征 2 例,消失 17 例(消失率 89.5%)。见表 3、图 2。

表3 NCP 普通型患者其他症状体征消失率[例(%)]

项目	治疗前	治疗后
胸闷(n=54)	13(24.1)	11(84.6)
呼吸困难(n=54)	8(14.8)	8(100.0)
食欲减退(n=54)	10(18.5)	4(40.0)
湿啰音(n=54)	19(35.2)	17(89.5)

2.4 治疗有效率 治疗 3 d 后,54 例 NCP 患者中有效 23 例(有效率 46.9%);治疗 5 d 后,有效 34 例

(有效率 69.4%);治疗 7 d 后,有效 40 例(有效率 81.6%)。见表 4、图 3。

表 4 NCP 普通型患者治疗有效率[例(%)]

项目	治疗 3 d 后	治疗 5 d 后	治疗 7 d 后
有效($n=54$)	23(46.9)	34(69.4)	40(81.6)
无效($n=54$)	26(53.1)	15(30.6)	9(18.4)

2.5 安全性分析 经分析在应用连花清瘟颗粒联合常规治疗过程中,血常规、肝肾功能等实验室检查均未出现明显加重情况。与治疗前比较,所有患者除原有的呼吸道、消化道症状之外,均未出现新的不适症状或加重体征,提示连花清瘟颗粒临床应用安全性良好。

3 讨论

据研究,被人类发现的冠状病毒广泛分布于人和其他哺乳动物中,部分人群感染冠状病毒后症状轻微,但有些人症状严重甚至死亡,既往 20 年里流行的 2 种 β -冠状病毒分别为严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV),其感染死亡率分别为 10% 和 37%,然而被人类发现的冠状病毒只是冰山一角,将来很可能发现更多的、人畜共患的、传染性较强的冠状病毒^[6]。造成本次疫情的是新型冠状病毒^[7],研究发现,该病毒是一种单链 RNA 正链包膜 β 冠状病毒,与 SARS 和 MERS 中的酶具有高水平的序列相似性,而且通过对蛋白结构的分析显示,新型冠状病毒、SARS 和 MERS 病毒酶的药物结合“口袋”具有保守性,推测既往抗 SARS 和 MERS 的药物可用于 NCP 的治疗^[8]。

最近,一项来自全国 31 省市 1 099 例 NCP 患者临床分析,报道住院患者出现发热和咳嗽的比例分别为 87.9% 和 67.7%^[3],另外一项 138 例 NCP 患者临床研究发现,主要临床症状包括发热(98.6%),疲劳(69.6%),干咳(59.4%),总死亡率为 4.3%^[4],以及一项 12 名患者的报告中也指出,主要表现为咳嗽(46.3%),上呼吸道充血(61.5%),肌痛(23.1%)和头痛(23.1%)^[9]。根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[5]中指出,该病以发热、乏力、干咳为主要表现,目前尚无针对 NCIP 确认有效的抗病毒治疗药物,临床采用对症支持治疗、综合干预为主。因此,改善发热、乏力、咳嗽等与疾病相关的临床症状,对于缓解疾病严重程度、缩短病程具有重要临床意义。

结合中药连花清瘟胶囊(颗粒)既往完成的基础与临床研究,表明其能够显著抑制体外培养细胞内的 SARS-CoV 病毒^[10],同时对 H1N1、H3N2、H7N9 等多种流感病毒具有显著的抑制作用^[11-12],缩短甲型 H1N1 流感患者病毒核酸转阴时间和全部流感症状缓解时间方面与磷酸奥司他韦无差异,同时明显退热,有效缓解咳嗽、肌肉酸痛、乏力等症状^[13-14],因此,我们通过对 2020 年 1 月 1 日至 30 日联合应用连花清瘟颗粒治疗 NCP 普通型患者的临床资料回顾性总结,分析其改善发热、乏力、咳嗽等临床症状的疗效。研究结果发现,在常规治疗基础上应用连花清瘟颗粒治疗 3 d 后,发热症状消失率达 47.5%;治疗 5 d 后,发热、乏力、咳嗽消失率分别为 62.5%、59.5%、50.0%;治疗 7 d 后,发热、乏力、咳嗽消失率分别为 80.0%、75.7%、76.7%,其平均消失天数分别为 3.6 d、4.1 d、5.3 d,提示连花清瘟胶囊明显缓解发热、乏力、咳嗽主要症状,同时对于胸闷、呼吸困难和肺部湿啰音等症状体征亦具有显著的改善作用,有效率达 81.6%,表明该药能够有助于改善临床症状、缓解疾病严重程度、缩短住院时间等方面具有良好的临床疗效。为进一步分析临床资料,我们在收治的 NCP 普通型确诊患者当中,择选 1 例典型病例进行总结,以期为该病的治疗提供临床思路。

某,女,48 岁,湖北本地人,无其他病史。2020 年 1 月 11 日主因发热、咳嗽、咳痰、咽痛、流涕、全身酸痛,感喘息、气促于本院发热门诊就诊,查胸片及肺部 CT 提示肺部感染,行更昔洛韦(静脉注射,0.5 g,1 次/d)及奥司他韦(口服,1 粒,2 次/d)治疗,仍反复发热。1 月 17 日胸部 CT 显示“双肺感染,提示病毒性肺炎”。1 月 18 日,以“肺部感染”收入院,体格检查:体温 39.3 ℃,心率 112 次/min,呼吸 25 次/min,血压 130/70 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),咽红,双肺呼吸音粗,可闻及散在干湿啰音。血常规检查:白细胞计数 $3.53 \times 10^9/L$ 、中性细胞比率 67.2%、淋巴细胞比率 28.4%。血生化检查:谷丙转氨酶 35.3 U/L、谷草转氨酶 42.6 U/L、白蛋白 35.0 g/L、乳酸脱氢酶 370 U/L、羟丁酸脱氢酶 275 U/L,行 NCP 核酸检测显示阳性。

入院后给予左氧氟沙星(静脉注射,0.4 g,1 次/d)、维生素 C(静脉注射,3 g,1 次/d)、氨溴索(静脉注射,30 mg,2 次/d)、炎琥宁(静脉注射,0.4 g,1 次/d)、甲泼尼龙(静脉注射,40 mg,1 次/d)。1 月 21 日胸部 CT 示“双肺感染性病变,较前(2020-1-17)进展,双侧胸膜增厚”。调整治疗方案,

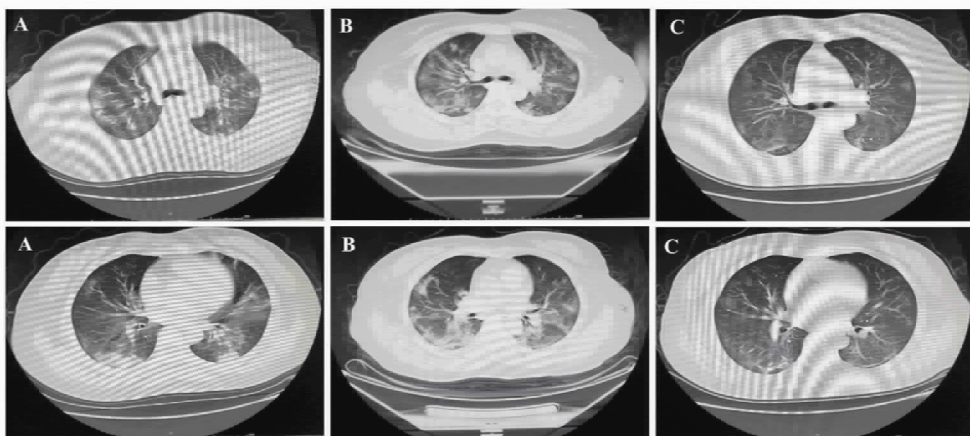


图4 患者胸部影像学(CT)结果

注:A为1月17日胸部CT结果;B为1月21日胸部CT结果;C为2月1日胸部CT结果

给予莫西沙星(静脉注射,0.4 g,1次/d)、更昔洛韦(静脉注射,0.5 g,1次/d),给予连花清瘟颗粒(口服,1袋,3次/d)后次日体温正常。1月28日和1月31日NCP检测均为阴性,2月1日患者无发热、咳嗽、咳痰,双肺呼吸音粗,可闻及少许干湿啰音,复查胸部CT较前吸收明显,见图4,血常规和血生化检查均正常,连续2次NCP均为阴性符合临床治愈标准,予以办理出院,出院带药连花清瘟颗粒2盒,在家服用(口服,1袋,3次/d)。随访至今患者感觉良好,无发热、咳嗽、咳痰等症状。

上述典型病例中联合应用连花清瘟颗粒治疗后次日体温恢复正常,同时明显改善咳嗽、湿啰音等症体征,这与54例回顾性临床分析的结果基本一致,揭示出复方中药“整体调节、多靶治疗”的特色优势,提示应用连花清瘟颗粒治疗NCP患者具有重要的临床应用价值。此外,需要指出的是本研究针对NCP确诊的普通型患者进行回顾性临床研究,样本量较少,缺少对照组疗效比较,部分患者未能及时行胸部影像学检查,确切的临床疗效尚需大样本、前瞻性、随机对照临床研究进行评价。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 国家疾病预防控制中心. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公告[EB/OL]. (2020-01-20) [2020-02-17]. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7916/202001/44a3b8245e8049d2837a4f27529cd386_sht.html.
- [2] 世界卫生组织. 关于2019新型冠状病毒疫情的《国际卫生条例(2005)》突发事件委员会第二次会议的声明[EB/OL]. (2020-01-30) [2020-02-17]. <https://www.who.int/zh/news-room/>.
- [3] Weijie G, Zhengyi N, Yu H, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J/OL]. MedRxiv, Posted February 09, 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [4] Dawei W, Bo H, Chang H, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in

- Wuhan, China [J/OL]. JAMA, Published online February 7, 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761044>.
- [5] 国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-17]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p>.
- [6] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, DOI:S0140-6736(20)30183-5.
- [7] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected; Interim Guidance [EB/OL]. (2020-02-17) [2020-02-03]. [https://www.who.int/zh/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/zh/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)), 2020-01-12/2020-02-03.
- [8] Guangdi L, Erik D C. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J/OL]. Nature Reviews Drug Discovery, (2020-02-17) [2020-02-10]. <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0>.
- [9] De C, Mingui L, Lai W, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Out [J/OL]. JAMA, (2020-02-17) [2020-02-07]. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761043>.
- [10] 朱舜亚, 李晓英, 魏云玲, 等. 三种中药处方对SARS相关冠状病毒体外抑制作用的初步研究[J]. 生物技术通讯, 2003, 14(5): 390-392.
- [11] 莫红缨, 柯昌文, 郑劲平, 等. 连花清瘟胶囊体外抗甲型流感病毒的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 6-9.
- [12] Ding YW, Zeng LJ, Li RF, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 130.
- [13] Zhongping D, Zhenhua J, Jian Z, et al. Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial; a randomized, double blind, positive controlled clinical trial [J]. Chinese Medical Journal, 2011, 124(18): 2925-2933.
- [14] 刘更新, 张艳霞, 杨继清, 等. 连花清瘟胶囊治疗甲型H1N1流感随机对照临床研究[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(1): 14-16.

(2020-02-17 收稿 责任编辑:徐颖)