

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.012>

儿童型双黄连口服液联合磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的疗效

高育林, 王丽丽

(西安航天总医院儿科, 西安 710100)

[摘要] 目的: 探讨儿童型双黄连口服液联合磷酸奥司他韦治疗小儿中轻度流行性感冒(以下简称流感)的价值。方法: 选取西安航天总医院自2017年2月至2018年2月收治的流行性感冒患儿90例作为试验对象, 按照随机数表法分成对照组($n=45$)和观察组($n=45$)。对照组口服磷酸奥司他韦治疗, 观察组联合使用儿童型双黄连口服液和磷酸奥司他韦治疗, 连续治疗7 d。比较两组患儿体温升高、咳嗽等症状恢复正常时间, 免疫球蛋白水平变化, 治疗总有效率和药物相关不良反应情况。结果: 观察组治疗显效率为48.89%, 远高于对照组的28.89%($\chi^2=3.878$, $P<0.05$)。观察组发热、咳嗽、全身乏力等缓解时间均显著短于对照组($P<0.05$)。治疗前两组免疫球蛋白A(IgA), IgM和IgG差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗结束时观察组3项指标水平显著高于对照组($P<0.05$)。观察组不良反应发生率为4.44%, 对照组为2.22%, 差异无统计学意义($\chi^2=0.557$, $P>0.05$)。结论: 儿童型双黄连口服液联合磷酸奥司他韦治疗中轻度流感患儿效果显著, 可更好地改善患者的免疫功能, 快速缓解临床症状, 安全性满足要求, 值得推广。

[关键词] 流行性感冒; 儿童; 双黄连口服液; 磷酸奥司他韦

Effect of children Shuanghuanglian mixture combined with oseltamivir phosphate in the treatment of influenza

GAO Yulin, WANG Lili

(Department of Pediatrics, Xi'an Aerospace General Hospital, Xi'an 710100, China)

Abstract **Objective:** To explore the value of children's Shuanghuanglian mixture combined with oseltamivir phosphate in the treatment of pediatric influenza. **Methods:** Ninety children with influenza who were admitted to our hospital from February 2017 to February 2018 were selected as subjects. They were divided into two groups according to the principle of numerical randomization. Forty-five patients in the control group were treated with oral oseltamivir phosphate. Forty-five patients in the observation group were treated with children's Shuanghuanglian mixture and oseltamivir phosphate for 7 days. The two groups of children with elevated body temperature, cough and time for returning to normal symptoms, changes in immunoglobulin levels, total treatment efficiency and drug-related adverse reactions. **Results:** The effective rate of observation group was 48.89%, which was much higher than that of the control group (28.89%, $\chi^2=3.878$, $P<0.05$). The remission time of patients with fever, cough

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-02

通信作者 (Corresponding author): 高育林, Email: 2154414013@qq.com

and general malaise was significantly shorter than that of the patients in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in immunoglobulin A (IgA), IgM and IgG between the two groups before treatment, but at the end of treatment, the levels of these indicators in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions (4.44%) was no significant difference between the observation group (4.44%) and the control group (2.22%) ($\chi^2=0.557, P>0.05$). **Conclusion:** Shuanghuanglian mixture combined with oseltamivir phosphate is effective in the treatment of pediatric influenza. It can improve the immune function of the patients, relieve the clinical symptoms quickly, and meet the requirements of safety, which is worth popularizing.

Keywords influenza; children; Shuanghuanglian mixture; oseltamivir phosphate

流行性感冒(以下简称流感)是儿童群体较为常见的病毒性感染疾病,多发于气候变化较大的秋冬季节,常见的感染病毒有甲型H1N1病毒,因该种病毒基因片段可存在于家禽流感、人流感病毒中,因此非常容易出现相互感染^[1]。幼儿的身体正处于生长发育阶段,机体免疫功能非常容易受到气候变化、营养状况等的影响而下降,流感病毒趁机入侵导致感染。早期流感主要表现为发热、咳嗽、身体乏力/酸痛等,与常规感冒无显著差异。对于儿童流感患者而言,若延误最佳治疗时机容易继发支原体、衣原体等感染,不仅增加了治疗难度还会有伴心肌损伤的风险。因此流感患儿必须在早期接受科学、规范的治疗^[2-3]。磷酸奥司他韦是常用于治疗流感的抗病毒药物,然而单一用药对部分存在耐药性患儿的效果略差。双黄连口服液的主要成分有金银花、黄芩和连翘,具有清热解毒、止咳化痰的功效,对流感导致的发热、咽痛、咳嗽症状效果显著。本研究旨在探讨儿童型双黄连口服液联合磷酸奥司他韦在流感患儿中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取西安航天总医院自2017年2月至2018年2月间收治的90例流感患儿,按随机数表法分为对照组和观察组。对照组45例,男27例,女18例;年龄 $2\sim 11(5.3\pm 2.0)$ 岁;BMI为 $17\sim 23(20.4\pm 2.1)$ kg/m²;发热时间 $0.3\sim 2(1.3\pm 0.2)$ d。观察组45例,男25例,女20例;年龄 $3\sim 10(5.1\pm 2.4)$ 岁;BMI为 $18\sim 23(20.2\pm 1.8)$ kg/m²;发热时间为 $0.5\sim 2(1.2\pm 0.1)$ d。两组性别、年龄、病程等资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:满足《流行性感冒诊疗方案(2018年修订版)》^[4]中诊断标准的患者;年龄 <14 岁,就诊时患儿发热、咳嗽等症状持续时间 <2 d;未

使用其他药物治疗者;流感病毒抗原检测结果为阳性,且为中轻度流感患儿;患儿和家属对本次研究知情且同意签署实验授权书者。本研究经西安航天总医院医学伦理委员会批准。排除标准:对本次实验用药有严重过敏反应者;重度流感患儿;合并其他急性、慢性机体感染性疾病患儿;血液常规检查显示存在细菌感染者;患儿及家属不愿参与本次实验者。

1.2 方法

1.2.1 基础对症治疗

叮嘱患儿多休息、勤饮水、保持营养均衡;体温 ≥ 38.5 °C患儿则使用布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司;国药准字:H19991011;规格:100 mL:2 g)降温。对照组确诊当天立即进行治疗,口服磷酸奥司他韦颗粒(宜昌东阳光长江药业股份有限公司;国药准字H20080763;规格:15 mg \times 10袋/盒)治疗,依据体重采用不同用法治疗, <1 岁,3 mg/次/kg; ≥ 1 岁且体重 ≤ 15 kg患儿30 mg/次,2次/d; $16\sim 23$ kg间的患儿45 mg/次,2次/d; >23 kg患儿60 mg/次,2次/d,连续治疗7 d。

观察组接受磷酸奥司他韦颗粒和儿童型双黄连口服液(河南太龙药业股份有限公司;国药准字Z20133010;规格:10 mL \times 6支)治疗。磷酸奥司他韦用法同对照组;儿童型双黄连口服液用法:确诊后立即给药治疗,1~3岁患儿10 mL/次, >3 岁患儿20 mL/次,3次/d。两组均连续治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准

参照《传染病疾病防治规范化培训教材》^[5]中指定的临床疗效判定标准。治愈:治疗后体温恢复正常水平,咳嗽、身体乏力/酸痛、头痛等症状完全消失。显效:体温恢复正常,咳嗽、头痛等症状明显改善。有效:治疗后体温恢复正常,咳

嗽以及其他全身症状较治疗前有所好转。无效：治疗后体征、症状改善未达到上述标准。

1.3.2 临床症状改善时间

记录给药后两组体温恢复正常时间，咳嗽好转时间和全身乏力消失时间。体温恢复正常标准：即给药后每间隔4~6 h测定体温1次，至连续2次检测体温在36~37 ℃为体温恢复正常；咳嗽好转时间；治疗后咳嗽症状完全消失或咳嗽频率、间隔时间改善 $\geq 50\%$ ，即为好转。

1.3.3 免疫功能检测

分别于治疗前、治疗结束后采用免疫比浊法测定免疫球蛋白(IgA, IgG, IgM)，采用Immage免疫化学系统(美国贝克曼公司)、7600全自动生化分析仪(日本日立公司)进行检测，试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供，严格遵照说明书进行检测。

1.3.4 不良反应

比较两组治疗期间不良反应发生率情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析，计数资料用例(%)表示，组间数据采用 χ^2 检验，计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间数据采用 t 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组治疗显效率为48.89%，对照组为28.89%，差异有统计学意义($\chi^2=3.878$, $P<0.05$, 表1)。

2.2 两组临床症状改善

观察组体温恢复正常、咳嗽好转、全身乏力消失时间均短于对照组，差异有统计学意义($P<0.01$, 表2)。

2.3 治疗前后免疫功能的改善情况

治疗前两组血清中IgA, IgM和IgG水平差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后两组Ig水平均明显下降，观察组降幅优于对照组($P<0.05$, 表3)。

2.4 不良反应

两组给药期间无重度不良反应，观察组有1例腹胀、1例皮肤瘙痒，停药后症状缓解，不良反应发生率为4.44%；对照组患儿仅有1例腹泻，停药后症状缓解，不良反应发生率为2.22%，差异无统计学意义($\chi^2=0.345$, $P=0.557$)。

表1 两组治疗总有效率对比($n=45$)

Table 1 Comparison of total effective rates of treatment for both groups ($n=45$)

组别	治愈/[例(%)]	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]
对照组	9 (20.00)	13 (28.89)	17 (37.78)	6 (13.33)
观察组	14 (31.11)	22 (48.89)	6 (13.33)	3 (6.67)
χ^2	1.460	3.878	7.067	1.111
P	0.227	0.047	0.008	0.292

表2 两组症状改善时间比较($n=45$, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of symptom improvement time between the two groups ($n=45$, $\bar{x}\pm s$)

组别	体温恢复正常/h	咳嗽好转时间/d	全身乏力消失时间/d
对照组	59.3 \pm 11.4	4.23 \pm 0.47	4.06 \pm 0.52
观察组	45.3 \pm 12.9	3.39 \pm 0.68	3.17 \pm 0.80
t	5.455	6.817	6.257
P	<0.001	<0.001	<0.01

表3 两组治疗前后免疫球蛋白水平变化($n=45, \bar{x} \pm s$)Table 3 Levels of immunoglobulin levels before and after treatment in both groups ($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	IgA/(g·L ⁻¹)		IgM/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.95 ± 0.16	2.16 ± 0.11	1.03 ± 0.07	1.18 ± 0.08	9.47 ± 1.45	9.70 ± 1.52
观察组	1.92 ± 0.20	2.26 ± 0.15	1.06 ± 0.10	1.26 ± 0.11	9.43 ± 1.37	10.38 ± 1.63
<i>t</i>	0.786	3.606	1.649	3.946	0.135	0.044
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

小儿流感是儿科的常见病, 具有发病急、传染性高且病毒变异性较强的特点。患儿主要的症状表现为发热、咽喉肿痛、咳嗽、全身乏力/酸痛等, 幼儿器官、功能等均尚未发育完善, 发病之后若未采取及时有效的治疗可能会引发重症肺炎、呼吸衰竭和急性坏死性脑病等严重并发症, 对患儿的身体健康造成威胁^[6-7]。流感治疗主要以抗病毒为主, 常见的流感病毒有甲型、乙型和丙型3类^[8], 磷酸奥司他韦相较于其他的抗病毒药物而言对流感病毒变异抗原有更好的识别作用, 且对甲型和乙型流感病毒均有较强的杀灭效果; 其缺点是对给药时机要求较高, 一般的流感初期使用能够迅速抑制病毒穿壁, 一旦病程超过3 d单纯使用该种药物治疗效果较差^[9]。

本实验中观察组联合儿童型双黄连口服液+磷酸奥司他韦治疗, 而对照组则使用磷酸奥司他韦治疗, 结果显示观察组显效率为48.89%, 而对照组仅为28.89%, 两组有效率差异显著。儿童型双黄连口服液是由金银花、连翘、黄芩等3味中药经现代制药技术研制而成的制剂, 现代药理研究发现金银花中的绿原酸、黄芩中的黄芩苷以及连翘中的挥发油都会对流感病毒产生抑制和杀灭作用。有研究^[10-12]显示: H1N1病毒在感染宿主细胞会通过激活细胞中的信号转导来调节宿主细胞致使其发生凋亡, 同时来支持自身的快速复制。而双黄连口服液对抗流感病毒就是通过调节细胞凋亡和抑制信号转导, 阻断了病毒细胞的复制路径达到杀灭的效果^[13]。从症状缓解时间来看, 联合用药的观察组在体温恢复正常、咳嗽、全身乏力等消失时间均显著短于对照组。有研究^[14]显示: 双环连口服液能够有效消除血清中的炎性因子, 同时能够调节机体T淋巴细胞亚群水平, 从而改善患者免疫功能。本研究对比两组治疗前后

免疫球蛋白水平的变化情况, 发现观察组治疗后IgA, IgM和IgG增幅显著高于对照组, 提示儿童型双黄连口服液+磷酸奥司他韦在改善患者体液免疫指标方面优势明显, 与以往相关研究^[15]结果基本一致。现代药理研究发现金银花具有促进淋巴细胞转化, 增强白细胞吞噬能力的效果, 从而显著改善患儿的机体免疫水平, 提升抗病毒的能力^[16]。磷酸奥司他韦临床应用的安全性较高, 美国FDA^[17]以批准其为1岁以下儿童的感冒治疗药物。而双黄连口服液为中成药, 里面还加入了香精和蔗糖方面患儿服用, 因此治疗依从性和安全性均较高, 本研究中两组不良反应发生率均较低, 组间差异无统计学意义。

综上所述, 儿童型双黄连口服液联合磷酸奥司他韦治疗小儿轻中度流感疗效显著, 可更快地缓解临床症状, 促进免疫功能改善, 安全性较高, 值得临床推广使用。

参考文献

- 马宇廷, 邹映雪. 儿童流感病毒感染的临床特征研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(6): 1179-1182.
MA Yuting, ZOU Yingxue. Clinical features of children's influenza virus infection[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(6): 1179-1182.
- 秦强, 申昆玲. 儿童流感防治进展[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(8): 1060-1065.
QIN Qiang, SHEN Kunling. Development of influenza control programs in children[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(8): 1060-1065.
- 高立伟, 徐保平. 儿童流行性感冒的诊治与预防策略[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(1): 6-12.
GAO Liwei, XU Baoping. Strategy of diagnosis, treatment and prevention of influenza in children[J]. Clinical Medication Journal, 2018, 16(1): 6-12.

4. 国家卫生健康委员会. 流行性感 冒诊疗方案(2018年版修订版)[J]. 传染病信息, 2018, 31(6): 3.
The National Health Commission of the People's Republic of China. Influenza Diagnosis and Treatment Program (2018 revision)[J]. Infectious Disease Information, 2018, 31(6): 3.
5. 李勤, 祝绯飞, 林君芬, 等. 全科医师规范化培训传染病预防与控制实践教学指导方法[J]. 全科医学临床与教育, 2012, 10(5): 481-485.
LI Qin, ZHU Feifei, LIN Junfen, et al. Teaching guidance method of standardized training for general practitioners in the prevention and control of infectious diseases[J]. Clinical Education of General Practice, 2012, 10(5): 481-485.
6. 冯倩云, 程燕. 程燕治疗小儿流感经验方及疗效评价[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3): 120-123.
FENG Qianyun, CHENG Yan. The experienced recipe description of the treatment for pediatric influenza by Cheng Yan[J]. Journal of Hubei University of Chinese Medicine, 2018, 20(3): 120-123.
7. 陆权, 沈鸣, 江载芳. 小儿流行性感 冒诊治进展[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(1): 54-55.
LU Quan, SHEN Ming, JIANG Zaifang. The progress in diagnosis and treatment of influenza in children[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2002, 40(1): 54-55.
8. 陈雪晴, 祁贤, 焦永军. 甲型流感病毒广谱中和抗体研究进展[J]. 江苏预防医学, 2017, 28(2): 169-172.
CHEN Xueqing, QI Xian, JIAO Yongjun. Research progress of broad-spectrum neutralizing antibody against influenza A virus[J]. Jiangsu Journal of Preventive Medicine, 2017, 28(2): 169-172.
9. 陈海英. 蒲地蓝消炎口服液联合磷酸奥司他韦颗粒治疗小儿流感病毒感染 的疗效观察[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(S2): 7.
CHEN Haiying. Efficacy of Pudilan Xiaoyan oral liquid combined with oseltamivir phosphate granule in the treatment of influenza virus infection in children[J]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 2016, 22(S2): 7.
10. 刘晓婷, 顾立刚, 邓东沅, 等. 黄芩苷和木犀草苷在体外对流感病毒H1N1感染A549细胞中NF- κ B信号通路的调控作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 34(5): 1937-1941.
LIU Xiaoting, GU Ligang, DENG Dongyuan, et al. Effects of baicalin and luteolin-7-O-glucoside on NF- κ B signaling pathway in A549 cells infected with influenza virus H1N1 in vitro[J]. Chinese Journal of traditional Chinese Medicine, 2016, 34(5): 1937-1941.
11. 刘彦明. 氧化应激损伤在H1N1型流感病毒致宿主细胞凋亡中的研究[D]. 广州: 广州医学院, 2010.
LIU Yanming. Oxidative stress injury in apoptosis of host cells induced by H1N1 influenza virus[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical College, 2010.
12. 高伟. 新型甲型H1N1流感病毒致ALI发病机制研究——炎症、细胞凋亡以及免疫调控[D]. 南京: 南京大学, 2012.
GAO Wei. Study on the pathogenesis of ALI induced by new type A H1N1 influenza virus— inflammation, apoptosis and immune regulation[D]. Nanjing: Nanjing University, 2012.
13. 郑建. 双黄连口服液联合利巴韦林注射液治疗流行性感 冒的临床研究[J]. 首都食品与医药, 2016, 23(18): 73-74.
ZHENG Jian. Clinical study of Shuanghuanglian oral liquid combined with ribavirin injection in the treatment of influenza[J]. Capital Medicine, 2016, 23 (18): 73-74.
14. 陈云, 胡立杰, 王婷婷. 双黄连联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体的效果及对患者免疫功能、炎症反应的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(7): 2065-2067.
CHEN Yun, HU Lijie, WANG Tingting. Effect of Shuanghuanglian combined with AZM in treatment of children with MP and its influence on immune function and inflammatory reaction[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 39(7): 2065-2067.
15. 邓颖颖, 胡宗苗, 周园里, 等. 双黄连注射剂中黄芩苷致敏家兔后血清中特异性抗体的测定[J]. 河北中医, 2017, 39(6): 880-883.
DENG Yingying, HU Zongmiao, ZHOU Yuanli, et al. Determination of specific antibodies in serum of rabbits sensitized by baicalin in shuanghuanglian injection[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 39(6): 880-883.
16. 朱琳枫, 鲍欣欣, 姚辉, 等. 金银花和鱼腥草抑制甲型流感病毒体外复制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 127-129.
ZHU Linfeng, BAO Xinxin, YAO Hui, et al. Inhibition of Influenza A virus replication in vitro by honeysuckle and Houttuynia cordata[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018, 39(4): 127-129.
17. 安利伟. 基于一个成药库的抗流感病毒药理筛选及硝普钠抗流感病毒活性和机制研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2014.
AN Liwei. Pharmacological screening of anti-influenza virus and study on the activity and mechanism of sodium nitroprusside against influenza virus based on a patent medicine bank[D]. Beijing: University of the Chinese Academy of Sciences, 2014.

本文引用: 高育林, 王丽丽. 儿童型双黄连口服液联合磷酸奥司他韦治疗流行性感 冒的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 332-336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.012

Cite this article as: GAO Yulin, WANG Lili. Effect of children Shuanghuanglian mixture combined with oseltamivir phosphate in the treatment of influenza[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 332-336. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.012