

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.006

金银花口服液治疗新型冠状病毒肺炎 80 例临床疗效分析

张又莉¹, 雷亮¹, 徐勇², 魏达人³, 胡芬^{4△}

(1. 湖北省咸宁市第一人民医院, 湖北 咸宁 437000; 2. 湖北省通城县人民医院感染科, 湖北 咸宁 437000;
3. 湖北省崇阳县人民医院中医科, 湖北 咸宁 437000; 4. 湖北省武汉市江夏区第一人民医院呼吸与危重症
医学科, 湖北 武汉 430200)

摘要:目的 探讨金银花口服液治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, COVID-19)的临床疗效。方法 将120例 COVID-19 普通型患者按照1:2随机分为两组。对照组40例, 仅给予洛匹那韦/利托那韦或阿比朵尔、 α -干扰素等常规治疗; 治疗组80例, 在常规治疗的基础上加用金银花口服液治疗。比较两组患者治疗前(V1)和治疗5 d(V2)、10 d(V3)的临床症状消失率、呼吸道样本新型冠状病毒(SARS-CoV-2)-qRT-PCR转阴率、胸部CT检查影像学评分及不良反应发生率。结果 两组患者基线资料比较, 差异无统计学意义。与对照组治疗后比较, 治疗组V2时临床发热(77.94%比56.67%)、乏力(75.86%比57.14%)、咳嗽(67.74%比45.83%)消失率明显提高($P < 0.05$), 治疗组V3时临床咳嗽消失率(90.32%比66.67%)明显提高($P < 0.05$), 治疗组V3时胸部CT检查影像学评分[(10.95 ± 1.43)分比(12.92 ± 2.02)分]明显降低($P < 0.01$); 治疗组临床发热、乏力消失率V3时(100%比100%, 91.38%比85.71%), SARS-CoV-2-qRT-PCR转阴率V2时(81.25%比77.50%)与V3时(93.75%比92.50%), 以及胸部CT检查影像学评分V2时[(15.09 ± 2.56)分比(15.12 ± 3.371)分]的差异无统计学意义($P > 0.05$), 但显示出有改善趋势。治疗组和对照组与用药相关的不良反应发生率分别为1.25%和0, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在常规治疗基础上加用金银花口服液, 可以显著改善新冠肺炎患者的发热、乏力、咳嗽症状, 减轻肺部病变, 对病毒核酸检测转阴也显示出良好的改善趋势。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 金银花口服液; 随机对照试验; 临床疗效

中图分类号: R932; R285.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)09-0023-04

Clinical Efficacy of Jinyinhua Oral Liquid in the Treatment of 80 Patients with Coronavirus Disease 2019

ZHANG Youli¹, LEI Liang¹, XU Yong², WEI Daren³, HU Fen⁴

(1. The First People's Hospital of Xianning, Xianning, Hubei, China 437000; 2. Department of Infection, The People's Hospital of Tongcheng, Xianning, Hubei, China 437000; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, The People's Hospital of Chongyang, Xianning, Hubei, China 437000;

4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First People's Hospital of Jiangxia District in Wuhan, Wuhan, Hubei, China 430200)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Jinyinhua Oral Liquid in the treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19). **Methods** Totally 120 patients with common type of COVID-19 were randomly divided into two groups according to 1:2. Totally 40 patients in the control group were given routine treatment such as lopinavir/ritonavir, abidor or α -interferon, on this basis, 80 patients in the observation group were treated with Jinyinhua Oral Liquid. Before treatment(V1), after 5 d(V2) and 10 d(V3) of treatment, the disappearance rate of clinical symptoms, the negative rate of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)-qRT-PCR of the upper respiratory tract samples, the score of chest CT image and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in baseline data between the two groups($P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, the disappearance rate of fever(77.94% vs. 56.67%), fatigue(75.86% vs. 57.14%) and cough(67.74% vs. 45.83%) were significantly increased in the treatment group at V2 and the disappearance rate of cough(90.32% vs. 66.67%) was significantly increased in the treatment group at V3($P < 0.05$), the score of chest CT image in the treatment group at V3 was significantly lower[(10.95 ± 1.43) points vs. (12.92 ± 2.02) points, $P < 0.01$]. Compared with those in the control group, there was no significant difference in the disappearance rate of fever and fatigue(100% vs. 100%, 91.38% vs. 85.71%) in the treatment group at V2, the negative rates of SARS-CoV-2-qRT-PCR in the treatment group at V2(81.25% vs. 77.50%) and at V3(93.75% vs. 92.50%), and the chest CT imaging score[(15.09 ± 2.56) points vs. (15.12 ± 3.371) points] in the treatment group at V2($P > 0.05$), but showed an improvement trend. The incidence of drug-related adverse reactions was 1.25% in the treatment group and 0 in the control group, which had no significant difference($P > 0.05$). **Conclusion** Jinyinhua Oral Liquid combined with routine treatment can significantly improve the symptoms such as fever, fatigue and cough of patients, reduce lung lesions, and show a good trend to improve the negative rate of nucleic acid testing.

Key words: coronavirus disease 2019; Jinyinhua Oral Liquid; randomized controlled trial; clinical efficacy

第一作者: 张又莉, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤诊治, (电子信箱)120541829@qq.com。

△通信作者: 胡芬, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为慢阻肺、肺部肿瘤、肺部感染及支气管镜下治疗, (电子信箱)466636876@qq.com。

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是一种新发现的 β 属冠状病毒,主要感染肺部形成急性感染性肺炎,即新型冠状病毒肺炎(COVID-19),以发热、干咳、乏力为主要表现,重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍,以及多器官功能衰竭,病理改变以肺脏和免疫系统损害为主^[1]。金银花口服液具有广谱的抗病毒、抑菌作用,对机体的免疫功能具有调节作用^[2]。为此,本研究中探讨了金银花口服液联合常规疗法治疗COVID-19的效果及其作用机制,为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 诊断标准

按照国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》确诊患者的诊断标准^[3]诊断。流行病学史判定,发病前14 d内有以下情况:1)有武汉市及周边地区,或其他有病例报告社区的旅行史或居住史;2)与SARS-CoV-2感染者(核酸检测阳性者)有接触史;3)曾接触过来自武汉市及周边地区,或来自病例报告社区的发热和/或有呼吸道症状的患者;4)聚集性发病(2周内小范围如家庭、办公室、学校班级等场所,出现2例及以上发热和/或呼吸道症状的病例);5)有境外高风险地区旅行史或居住史,或接触过境外返回的发热和/或有呼吸道症状的患者。有流行病学史中的任何一条、符合临床表现中任意2条,以及无明确流行病学史但符合临床表现中的3条,则为疑似病例。疑似病例且具备以下病原学证据之一,则为确诊病例:1)实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测SARS-CoV-2核酸阳性;2)病毒基因测序,与已知的SARS-CoV-2高度同源。轻型患者临床症状轻微,影像学未见肺炎表现。普通型患者有发热、呼吸道症状,影像学可见肺炎表现。

1.1.2 纳入标准

1)西医诊断符合上述COVID-19确诊患者诊断标准,中医诊断符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》“疫病”诊断标准^[3];2)年龄18~75岁,符合COVID-19普通型诊断标准的住院患者;3)有咳嗽症状;4)患者自愿签署书面知情同意书。本研究符合药物临床试验质量管理规范,研究方案经独立伦理委员会审核批准。

1.1.3 排除标准

1)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、胃食管反流症、肺发育

异常等基础疾病,有明确细菌感染证据;2)有以下状况的受试者:需每日治疗的哮喘,任何其他慢性呼吸道疾病和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,胸部CT证实存在严重的肺间质病变、支气管扩张等基础性肺部疾病;3)根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》诊断标准^[3]诊断为重症、危重型COVID-19;4)孕妇或哺乳期女性;5)可能在72 h内转至非COVID-19定点医院;6)过敏体质,如对2种或以上药物或食物过敏史,或已知对本药成分过敏;7)研究者认为存在任何不适合入组或者影响受试者疗效评价的因素。

1.1.4 病例选择与分组

选取2020年2月6日至3月7日收治的COVID-19普通型患者80例为研究对象,按照1:2随机分为两组,对照组40例,治疗组80例,观察时间10 d。两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表1 两组患者基线资料比较

项目	治疗组($n=80$)	对照组($n=40$)	P 值
性别(男/女,例)	50/30	23/17	0.477
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	53.4 \pm 13.70	52.0 \pm 14.10	0.376
既往病史			
高血压	21	10	0.575
(例) 糖尿病	18	7	0.420
肺结核	3	1	1.000
慢性肝病	2	1	1.000
脑卒中	5	2	0.607
发病体温($\bar{X} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	37.66 \pm 0.82	37.67 \pm 0.83	0.870
发病到就诊时间($\bar{X} \pm s$,d)	2.65 \pm 1.45	2.41 \pm 1.59	0.540
临床首发症状			
发热	68	30	0.660
(例) 乏力	58	21	0.358
咳嗽	62	24	0.378
合并用药			
抗病毒药物	56	35	0.611
(例) 抗菌药物	60	35	0.567
糖皮质激素	15	10	0.656
中药	50	31	0.606

1.2 治疗方法

对照组采用医学常规护理和《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐的治疗方法^[3]治疗,口服洛匹那韦利托那韦片(商品名克力芝,生产企业为AbbVie Ltd.,规格每片200 mg/50 mg,国药准字H20130693),每次2片,每日2次;肌肉注射 α -干扰素,每次500万U/次,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次;对症及支持治疗,密切监测病情变化。治疗组在上述治疗基础上,加用金银花口服液(真奥金银花药业有限公司,批号19118,规格为每支20 mL \times 6支),每次60 mL,每日3次。两组均连续治疗10 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)中医临床症状的变化,包括发热、乏力、咳嗽。2)胸部影像学评分,采用高分辨率CT观察胸部肺野变化,包括右肺上野、右肺中野、右肺下野、左肺上野、左肺中野、左肺下野6个区域,根据影像学特征进行评分,网状变化1分,磨玻璃状2分,斑片状模糊影3分,小片状模糊影4分,囊状肺蜂窝分,总分30分,评分越高肺部病变越严重。3)上呼吸道样本SARS-CoV-2核酸检测,采用qRT-PCR法。4)不良反应发生率,观察、记录治疗期间药物不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹、皮肤瘙痒等,计算不良反应发生率。

疗效判定:1)症状消失,是指持续24h未出现该症状。2)肺部影像学CT好转率,是指与治疗前(V1)相比,治疗5d(V2)、10d(V3)时提示好转的患者比例。显效,双肺影像学评分降低2分以上,且各肺叶恢复至无病变或仅有网状改变,病灶明显吸收;有效,临床症状部分减轻,双肺影像学评分降低2分以上,但部分肺叶还存在磨玻璃状病变,病灶部分吸收。3)SARS-CoV-2-qRT-PCR转阴率,是指治疗5d和10d时qRT-PCR

法检测患者SARS-CoV-2核酸阳性转阴性的比例。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行t检验或Wilcoxon秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较行卡方检验或Wilcoxon秩和检验。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。与对照组治疗后比较,治疗组V2时临床发热、乏力、咳嗽消失率明显提高($P < 0.05$),治疗组V3时临床咳嗽消失率明显提高($P < 0.05$),治疗组V3时胸部CT检查影像学评分明显降低($P < 0.01$);治疗组临床发热、乏力消失率V3时,SARS-CoV-2-qRT-PCR转阴率V2时与V3时,以及胸部CT检查影像学评分V2时的差异均无统计学意义($P > 0.05$),但显示出有改善趋势。胸部CT检查影像学评分评估,治疗组无患者转为重型,对照组有3例转为重型,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中,治疗组发生不良反应1例(1.25%),为轻微腹泻;对照组无不良反应发生。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 两组患者临床症状消失情况比较[例(%)]

组别	发热			乏力			咳嗽		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
对照组(n=40)	68	53(77.94)	68(100)	58	44(75.86)	53(91.38)	62	42(67.74)	56(90.32)
治疗组(n=80)	30	17(56.67) [△]	30(100)	21	12(57.14) [△]	18(85.71)	24	11(45.83) [△]	16(66.67) [△]

注:与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表3 两组患者SARS-CoV-2-qRT-PCR转阴情况比较[例(%)]

组别	V1	V2	V3
对照组(n=40)	40	31(77.50)	37(92.50) [△]
治疗组(n=80)	80	65(81.25)	75(93.75) [△]

注:与V2比较,[△] $P < 0.05$ 。

表4 两组患者胸部CT检查影像学评分结果比较

组别	V1	V2	V3	转重型 [例(%)]
	($\bar{X} \pm s$,分)	($\bar{X} \pm s$,分)	($\bar{X} \pm s$,分)	
对照组(n=40)	19.80±4.724	15.12±3.371	12.92±2.02 [△]	3(7.50)
治疗组(n=80)	19.12±4.535	15.09±2.56	10.95±1.43 ^{△*}	0(0)

注:与V2比较,[△] $P < 0.05$;与对照组比较,^{*} $P < 0.01$ 。

3 讨论

COVID-19是一种传染性极强的冠状病毒肺炎。最新研究表明,SARS-CoV-2可通过人血管紧张素转换酶2型受体(ACE2)侵入细胞,不仅肺泡2型(AT2)细胞因ACE2高表达而成为病毒入侵的首要靶标,而且心、肾等多种脏器细胞都因ACE2高表达而成为病毒入侵的靶标,从而对肺、心、肾等重要脏器造成损伤^[4]。SARS-CoV-2侵入细胞后,机体启动体液免疫和细胞

免疫清除病毒,会产生大量过氧化物而对机体脏器造成损害,严重者可引发炎症风暴而致多脏器衰竭,一旦炎症风暴发生,死亡率极高^[5]。西医多采取支持、对症、早期抗病毒治疗,但由于目前尚无有效针对SARS-CoV-2的抗病毒药物,对于危重型COVID-19缺乏有效治疗措施,因此预防普通型、重型向危重型转变对于降低患者死亡率极为关键^[6]。

中医认为,COVID-19属疫病范畴,病因为感受疫戾之气,发病急骤,传染性强,易于流行。2019年冬季是暖冬,武汉地区属于湿热地带。根据《黄帝内经》运气学理论,此次疫病的病邪性质应确定为“温热浊毒”。其病机为“湿、毒、瘀、闭、虚”,肺为呼吸出入之门户,口鼻进入疫毒之气,必然先伤肺气;病位在肺,肺与大肠相互表里,胃肠道症状仅是一个兼证而已,痰热结聚,秽浊之气阻塞。早期湿热内侵,多夹毒邪,入里正邪相搏,多从热化;极重之时可以湿毒瘀闭并见;恢复期多气阴两虚;病位在肺、脾^[7-8]。

金银花性味甘、寒,入肺、胃、大肠经,有清热解毒、宣散风热、凉血止血之功,清热解毒功效甚佳,且有轻宣

疏散之效,是所有抗病毒复方中药制剂的君药,被用来治疗病毒性疾病已有千余年历史。COVID-19 中医辨证属“温热浊毒”,病位在肺,金银花有清热解毒、宣散风热之功效,早期使用能快速缓解症状,防止痰热结聚、秽浊之气阻塞,阻断疾病进一步发展^[9]。

研究表明,在冠状病毒的基因组上,有 179 个可能的微小核糖核酸(MIR)2911 结合位点^[10]。南京大学生命科学学院张辰宇教授团队的研究证明,金银花水提液含有丰富、稳定的 MIR2911 成分(且能在金银花煎剂中稳定存在),在 94% 的病毒基因组上均有结合位点, MIR2911 与靶点信使 RNA 结合,靶向抑制碱性聚合酶 2(PB2)和 RNA 结合蛋白 NS1,从而抑制蛋白翻译,因而能够广泛抑制各种病毒。MIR2911 能抑制流感病毒复制必需的两种基因 PB2 和 NS1(S 蛋白),可靶向抑制包括 H1N1, H5N1, H7N9 等多种流感病毒的复制^[11]。金银花中富含 MicroRNA(miRNA)成分,可特异性地与冠状病毒结合,有效阻断或抑制病毒对细胞的入侵,因而具有抑制 SARS-CoV-2 的潜力,可用于 COVID-19 的早期预防和治疗。国内的国家重点实验室联合攻关,发布了 33 个 SARS-CoV-2 的潜在抑制剂,其中包括来源于金银花的三叶豆苷活性成分^[12-13]。因此,金银花具有治疗 COVID-19 的物质基础。忍冬苷、绿原酸是金银花中含量最高的两种酚酸类化合物,具有极强还原性,其作用超过维生素 C40 倍,对自由基也有清除作用^[14]。最新研究发现, SARS-CoV-2 感染可以诱发白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子为主的细胞因子风暴,造成 ARDS。南开大学白钢教授团队研究发现,金银花中含 4% 的獐牙菜苦苷等环烯醚萜类成分,这是一种靶向 AKT(蛋白激酶 B)的天然抑制剂,可以抑制关键的 PI3K/AKT 炎症通路,显著降低炎性介质 TNF- α 、白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 的 mRNA 水平,从而有效控制炎性反应的发生、发展,防止炎性因子风暴的发生^[15]。因此推测,金银花提取物可能对于预防和缓解 COVID-19 的炎症会有作用。

本研究结果显示,与对照组相比,在常规治疗基础上加用金银花口服液,可以显著改善 COVID-19 患者的发热、乏力、咳嗽症状,减轻肺部病变,改善呼吸功能,对病毒核酸转阴也显示出良好改善趋势。相对于传统制作工艺,金银花口服液采用先进的双提取专利工艺,较好地保留了金银花地道药材的生物学活性,同时含有挥发油和提取液成分。

综上所述,金银花口服液联合常规疗法治疗 COVID-19 普通型效果明显,可有效缓解患者临床症状,早期预防和治疗效果良好。但本研究中纳入样本量少,需进一步扩大样本量研究,为临床治疗提供更加有用的依据。

参考文献:

- [1] 刘子豪,邢文龙,曹新福,等. 国医大师防治新型冠状病毒肺炎处方分析[J/OL]. 北京中医药, 2020:002. (2020-03-11)[2020-03-22]. <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.5635.R.20200310.1656.002.html>.
- [2] 王永吉. 金银花口服液治疗儿童上呼吸道感染的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(7):705-705
- [3] 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)》[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [4] LENG ZK, ZHU RJ, HOU W, et al. Transplantation of ACE2 - Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia[J/OL]. Aging and Disease, 2020, 11: 216-228. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>.
- [5] 程韶,舒冰,赵东峰,等. 基于炎症-氧化应激角度探讨中药对新型冠状病毒肺炎的干预作用[J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020: 1-7. (2020-02-25)[2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200225.1702.008.html>.
- [6] 罗蒙,江波,徐鸿婕,等. 新型冠状病毒肺炎患者死亡影响因素分析[J]. 中草药, 2020, 51(6):1450-1454.
- [7] 倪力强,陶弘武,杨小林,等. 中药预防新型冠状病毒肺炎策略与分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 2020: 1-18. (2020-03-06)[2020-03-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200305.0914.002.html>.
- [8] 蒋鹏飞,李书楠,刘培,等. 全国各地新型冠状病毒肺炎中医防治方案分析[J]. 中医学报, 2020, 35(4):709-715.
- [9] 冯欣煜,姚志凌,李明辉. 金银花的现代药理和临床运用研究进展[J]. 中医研究, 2015, 28(9):78-78.
- [10] LI X, HUANG Y, SUN M, et al. Honeysuckle - encoded microRNA2911 inhibits Enterovirus 71 replication via targeting VP1 gene[J]. Antiviral Res, 2018, 152:117-123.
- [11] ZHOU Z, LI X, LIU J, et al. Honeysuckle - encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. Cell Res, 2015, 25(1):39-49.
- [12] HUANG Y, LIU H, SUN X, et al. Honeysuckle - derived microRNA2911 directly inhibits varicella - zoster virus replication by targeting IE62 gene[J]. J Neurovirol, 2019, 25(4):457-463.
- [13] ZHAO J, ZANG J, LIN Y, et al. Polyphenol - rich blue honeysuckle extract alleviates silica - induced lung fibrosis by modulating Th immune response and NRF2/HO - 1 MAPK signaling [J]. Journal of Functional Foods, 2019, 53:176-186.
- [14] 杜叶青,段治康,董舒卉,等. 基于网络药理学金银花活性成分抗炎作用机制的研究[J]. 中国药物化学杂志, 2019(2): 96-102.
- [15] JIN XH, OHGAMI K, SHIRATORI K, et al. Effects of blue honeysuckle (Lonicera caerulea L.) extract on lipopolysaccharide - induced inflammation in vitro and in vivo[J]. Exp Eye Res, 2006, 82(5):860-867.

(收稿日期:2020-03-22;修回日期:2020-04-03)