

- the elderly poor. The role of religion, well-being, and social contacts[J]. AM J Epidemiol, 1984, 119(3):410-423.
- [10] 徐刚, 刘小龙. 定期健康体检对改善老年人健康行为的效果评价[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(13):47-48.
- [11] 邢秋燕, 李雪洁, 孙晓晖, 等. 养老机构老年人迁移心理状况及影响因素分析[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(6): 620-624.
- [12] 温秀芹, 赵洁, 曾庆奇, 等. 德胜社区老年人基本公共卫生服务利用及影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(4):334-337.
- [13] 曾庆奇, 常春, 蒋莹, 等. 健康素养与老年居民基本公共卫生服务利用的关系研究[J]. 中国健康教育, 2014, 30(9): 771-776.
- [14] 赵雪岩, 韩勇, 白朝晖, 等. 上海市某社区65岁以上老人参与健康体检影响因素的调查分析[J]. 上海医药, 2017, 38(4):48-50.
- [15] 张静茹, 倪冰莹, 纪颖, 等. 中国老年流动人口健康状况及卫生服务利用分析[J]. 现代预防医学, 2017, 4(19):76-80.
- [16] 郭静, 翁昊艺, 周庆誉. 流动人口基本公共卫生服务利用及影响因素分析[J]. 中国卫生政策研究, 2014, 7(8):51-56.
- [17] DENG C, YE C, WANG L, et al. Peer pressure and incentive mechanisms in social networks[J]. Epl, 2018, 121(1):1-7.

## 天茅抗毒液联合奥司他韦治疗甲型流感病毒感染的效果观察

赵结换<sup>1</sup>, 钟健仍<sup>1</sup>, 李娟红<sup>2\*</sup> (1. 江门市新会区第二人民医院内科, 广东江门 529100; 2. 江门市新会区人民医院检验科, 广东江门 529100)

**摘要:** **目的** 分析天茅抗毒液结合磷酸奥司他韦对甲型流感病毒感染患者的治疗效果及其对免疫指标、炎症因子水平的影响。**方法** 100例甲型H1N1流感患者随机分为对照组和观察组, 每组50例。对照组采用常规治疗联合磷酸奥司他韦治疗, 观察组在对照组的基础上加用天茅抗毒液治疗。比较两组的临床疗效、症状和体征改善情况、免疫功能及炎症因子水平。**结果** 观察组总有效率明显高于对照组(98.0% vs 84.0%), 退热时间和咽拭子转阴时间均短于对照组( $P < 0.01$ )。两组患者治疗后的 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 指标明显高于治疗前,  $CD8^+$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP水平则低于治疗前, 且观察组炎症因子水平的变化更显著( $P < 0.01$ )。**结论** 天茅抗毒液联合奥司他韦治疗甲型H1N1型流感效果显著, 患者炎症状态改善明显。

**关键词:** 天茅抗毒液; 奥司他韦; 甲型H1N1流感; 免疫功能; 炎症因子

中图分类号: R 511.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)05-0571-04

## Effect of Tianmao antivenom combined with oseltamivir in the treatment of influenza A virus infection

ZHAO Jie-huan<sup>1</sup>, ZHONG Jian-reng<sup>1</sup>, LI Juan-hong<sup>2\*</sup> (1. Department of Internal Medicine, Second People's Hospital of Xinhui, Jiangmen 529100, China; 2. Laboratory Department, Xinhui People's Hospital, Jiangmen 529100, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical effect of Tianmao antivenom combined with oseltamivir in the treatment of influenza A virus infection. **Methods** A total of 100 patients with H1N1 influenza were randomly divided into the Control Group and the Observation Group, 50 cases in each group. The Control Group received conventional treatment combined with oseltamivir phosphate while the observation group received the treatment with Tianmao antivenom on the basis of the treatment for the Control Group. The clinical therapeutic effect, improvement of main clinical symptoms and signs, immune function and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the Observation Group was significantly higher than that of the Control Group (98.0% vs 84.0%), and the antifebrile time and the time for turning negative in throat swab of the Observation Group were significantly higher than those of the Control Group ( $P < 0.01$ ). Both groups had the  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  significantly higher, but had the  $CD8^+$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP

基金项目: 江门市卫生健康局科学技术研究项目(No.20A067)

收稿日期: 2021-03-15; 修订日期: 2021-07-06

作者简介: 赵结换(1984-), 女, 本科, 主治医师

通信作者: 李娟红(1985-), 女, 本科, 副主任技师

significantly lower after the treatment ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Tianmao anti-venom combined with oseltamivir has a significant clinical effect in the treatment of H1N1 influenza, with the inflammatory state of patients significantly improved.

**Key words:** Tianmao antivenom; oseltamivir; H1N1 influenza; immune function; inflammatory factors

流感在我国属丙类传染病之一,病原体为流感病毒,患者多有呼吸道症状和体征<sup>[1]</sup>。由于流感病毒极易发生变异,传染性强,人群普遍易感,在历史上曾多次引起暴发流行,已成为全球关注的重大公共卫生问题<sup>[2]</sup>。甲型H1N1流感近年来在我国散发,治疗不及时可进展为严重肺炎、呼吸衰竭、多器官功能损伤等,甚至可导致患者死亡<sup>[3]</sup>。目前临床尚无特效药,多采用磷酸奥司他韦等抗病毒治疗,通过抑制神经氨酸酶的活性,阻止病毒复制、生长而发挥抗病毒作用<sup>[4]</sup>。近年研究显示,单纯给予磷酸奥司他韦治疗疗效不佳,患者免疫功能和炎症因子水平无明显改善<sup>[5]</sup>。天茅抗毒液为我院自制的中药复方制剂,可用于急性上呼吸道感染疾病的防治。基于中西医结合的治疗理念,本研究采用天茅抗毒液联合奥司他韦治疗甲型H1N1流感,取得了较好的效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年6月收治的100例甲型H1N1流感患者为研究对象。患者入院时均有发热、咳嗽、头痛、咽痛、咳痰、咽红、扁桃体I~II度肿大、双肺呼吸音粗等体征。鼻咽拭子检查甲型H1N1流感病毒阳性。100例甲型H1N1流感患者随机分为观察组和对照组,每组50例。观察组中男28例,女22例;年龄18~70岁,平均(45.2±5.3)岁;病程6~32 h,平均(15.82±2.18) h。对照组男29例,女21例;年龄18~68岁,平均(45.1±5.2)岁;病程6~34 h,平均(15.73±2.24) h。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合甲型H1N1流感临床诊断标准,并经流感病毒快速抗原检测确诊;(2)有发热症状,伴鼻塞、流涕、咽痛、咳嗽等呼吸道症状;年龄≥18岁;(3)研究前近1个月内未接受抗病毒等药物治疗;(4)既往身体健康,除流感外无其他疾病;(5)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)存在认知障碍,无法配合完成研究;(2)就诊时病情处于危重状态;(3)近期接种过甲型流感疫苗;(4)妊娠期和哺乳期女性;(5)对研究所用药物过敏;(6)伴肺结核、麻疹、艾滋病等其他传染性疾病;(7)呼吸系统和心脑血管等基础疾病。

### 1.3 方法

对照组采用磷酸奥司他韦胶囊治疗(国药准字J20140121,上海罗氏制药有限公司),1粒/次,2次/d,连续服用5 d,同时结合常规治疗,如降温、祛痰等,嘱患者多休息,饮热水。观察组在对照组的基础上加服天茅抗毒液(院内处方:白茅根15 g、板蓝根15 g、甘草3 g、广藿香10 g、青天葵10 g、金银花10 g,均为中药颗粒),1次/d,连续服用5 d。

### 1.4 观察指标

(1)临床疗效。参考《中药新药临床研究指导原则》中对流感症状分级量表<sup>[6]</sup>,对主要临床症状进行计分,根据治疗前后变化,评定治疗效果,包括治愈、显效、有效、无效4个等级。治愈、显效、有效归为治疗总有效。(2)主要临床症状改善情况。观察两组患者退热时间,以及头痛、咳嗽、咳痰、鼻塞、流涕等症状消失时间和咽拭子转阴时间。(3)免疫指标。于治疗前后取患者空腹静脉血,流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。(4)炎症因子水平。于治疗前后抽取患者空腹静脉血3 mL,分离血清,采用ELISA法检测患者IL-6和TNF- $\alpha$ 水平,免疫比浊法检测CRP水平。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用(配对) $t$ 检验;计数资料采用校正 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

观察组总有效率明显高于对照组(98.0% vs 84.0%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者临床疗效的比较 (例)

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	32	12	5	1	49 <sup>a</sup>
对照组	50	27	9	6	8	42

与对照组比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$

### 2.2 临床症状和体征改善情况

观察组患者的退热时间和咽拭子转阴时间均短于对照组( $P < 0.01$ )。两组头痛、咳嗽、鼻塞、流涕消失时间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者临床症状和体征的改善情况

( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	退热时间/h	头痛消失/d	咳嗽消失/d	咳痰消失/d	鼻塞消失/d	流涕消失/d	咽拭子转阴/d
观察组	37.52±4.83 <sup>a</sup>	2.02±0.38	4.01±0.56	4.02±0.53	2.85±0.31	2.75±0.32	4.65±0.63 <sup>a</sup>
对照组	45.19±5.02	2.06±0.44	4.07±0.51	4.13±0.54	2.89±0.36	2.78±0.35	5.48±0.69

与对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ 

### 2.3 免疫功能指标

两组患者治疗后的CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>指标均高于治疗前,CD8<sup>+</sup>则低于治疗前( $P<0.01$ ),但两组CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

### 2.4 炎症因子水平

两组患者治疗后的IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP水平均明显低于治疗前,且观察组变化更显著( $P<0.01$ ),见表4。

表3 两组免疫功能指标的比较 ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	时间	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
观察组	治疗前	23.48±2.63	38.64±3.52	0.78±0.12
	治疗后	32.25±3.17 <sup>a</sup>	33.04±3.14 <sup>a</sup>	1.15±0.29 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	23.52±2.71	38.48±3.56	0.76±0.13
	治疗后	32.36±3.08 <sup>a</sup>	33.09±3.17 <sup>a</sup>	1.18±0.25 <sup>a</sup>

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较均 $P>0.05$ 表4 两组患者炎症因子水平的比较 ( $\bar{x}\pm s, n=50$ )

组别	时间	IL-6/(ng/L)	TNF- $\alpha$ /(ng/L)	CRP/(mg/L)
观察组	治疗前	7.74±0.78	38.61±4.27	8.84±0.93
	治疗后	5.26±0.53 <sup>ab</sup>	19.53±2.15 <sup>ab</sup>	5.17±0.59 <sup>ab</sup>
对照组	治疗前	7.75±0.76	38.59±4.22	8.81±0.92
	治疗后	6.29±0.64 <sup>a</sup>	25.82±2.61 <sup>a</sup>	6.75±0.68 <sup>a</sup>

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较:<sup>b</sup> $P<0.01$ 

## 3 讨论

流感是由流感病毒引起的呼吸系统急性传染病,可分为甲型、乙型、丙型3种生物学类型<sup>[7]</sup>。传播方式以飞沫传播为主,好发于冬季和春季。临床上主要表现为咳嗽、咽痛等上呼吸道症状,常伴有高热和全身酸痛。流感病毒变异性强,传播速度快<sup>[8-9]</sup>,全球每年约有百万人死于流感,给人类带来了巨大的灾难和负担。如何有效抑制流感病毒传播,尽可能控制病毒复制成为临床研究的热点问题。

目前磷酸奥司他韦为抑制流感病毒传播、治疗流感病毒感染的常用药物,其作用机理可能与抑制神经氨酸酶有关<sup>[10-11]</sup>。有报道显示,神经氨酸酶作为病毒

表面的糖蛋白酶具有活性的神经氨酸酶,可促进病毒颗粒从感染细胞中释放<sup>[12]</sup>,故抑制神经氨酸酶的活性已成为临床公认的流感治疗的重要抗病毒靶点。磷酸奥司他韦进入体内后,可与流感病毒神经氨酸酶活性位点处的保守氨基酸残基特异性结合,使神经氨酸酶失活,并裂解连接在糖脂和糖蛋白上的末端唾液酸,使流感病毒颗粒无法从宿主细胞表面脱离,中断病毒从呼吸黏膜扩散<sup>[13-14]</sup>。但近年来随着磷酸奥司他韦临床应用逐渐增多,病毒变异株的出现,使得单独应用磷酸奥司他韦临床效果受到限制。

天茅抗毒液作为一种中药复方,含有白茅根、金银花等清热解毒的药物,又含有甘草、广藿香等可缓解流感症状的药物,可用于治疗上呼吸道感染和病毒性感冒等疾病。天茅抗毒液中白茅根、金银花、板蓝根等均具有清热解毒的功效;甘草具有镇咳祛痰的作用;广藿香具有解表作用,能很好地缓解流感患者发热的症状;而青天葵具有清肺止咳、散瘀消肿的作用,能够缓解患者咽喉肿痛、肺热咳嗽等。天茅抗毒液作为一种中药复方,可用于治疗上呼吸道感染和病毒性感冒等疾病。当患者发生上呼吸道感染后,机体内吞噬细胞会加强对病原菌的清除能力,但同时也伴随着大量炎症介质的释放,对机体造成损伤。

本研究在磷酸奥司他韦治疗的基础上,给予中药制剂天茅抗毒液治疗甲型H1N1流感,结果显示,观察组临床总有效率明显高于对照组,退热时间和咽拭子转阴时间均短于对照组( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),说明观察组治疗方案安全、有效。这可能与下述原因有关:在西医磷酸奥司他韦治疗的基础上,给予天茅抗毒液治疗,可发挥中药多靶点、多机制抗病毒、抗炎作用<sup>[15]</sup>,从而使临床效果更为显著,对患者临床症状和体征的改善程度也更为明显。本研究中两组患者入院时均有程度不同的免疫功能下降,表现为CD4<sup>+</sup>T细胞比例下降,CD8<sup>+</sup>T细胞比例升高。经抗病毒治疗后,两组的CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均高于治疗前,CD8<sup>+</sup>水平则低于治疗前。这与Goldhill等<sup>[16]</sup>的研究结论一致。

CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 是机体内的促炎细胞因子。CRP在正常人体血清中的质量浓度很低( $<5$  mg/L),但当人体处于感染、外伤、炎症病变时,其浓度会异常

升高,是一种可有效反映炎症的非特异性的敏感指标,其合成还受到TNF- $\alpha$ 和IL-6的调节<sup>[17]</sup>。IL-6是一种多肽分子,可通过细胞和体液免疫功能,参与组织损伤、炎症和宿主防御等多种生物学过程<sup>[18]</sup>。流感病毒感染后,可诱导机体巨噬细胞释放IL-1和TNF- $\alpha$ ,扩张局部血管,导致炎症反应,加重对机体的病理性损伤,因此治疗时应降低过度的炎症反应<sup>[19-20]</sup>。CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 的水平能够有效反映机体对病毒感染引发的炎症反应。本研究结果显示,两组患者治疗后CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均明显下降,且观察组下降效果更显著,说明观察组的治疗方法对炎症的改善效果更好。

#### 参考文献:

- [1] BEARD K R, BRENDISH N J, CLARK T W. Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(6):514-519.
- [2] JIA X, LIU B, BAO L, et al. Delayed oseltamivir plus sirolimus treatment at tenuates H1N1 virus-induced severe lung injury correlated with repressed NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cell infiltration[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(11):e100742.
- [3] LEWIS N S, VERHAGEN J H, JAVAKHISHVILI Z, et al. Influenza A virus evolution and spatio-temporal dynamics in Eurasian wild birds: A phylogenetic and phylogeographical study of whole-genome sequence data[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(8):2050-2060.
- [4] MERMEL L A. The great influenza centennial-what have we learned about the epidemiology and prevention of transmission[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(12):1227-1228.
- [5] KAKEYA H, SEKI M, IZUMIKAWA K, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91293.
- [6] 高海女, 汤灵玲, 李兰娟. 流行性感冒:抗病毒治疗是关键[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(1):6-10.
- [7] ZHAO X, LI R, ZHOU Y, et al. Discovery of highly potent pinanamine-based inhibitors against amantadine and oseltamivir-resistant influenza A viruses[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(12):5187-5198.
- [8] 柏蕾. 小儿流感用抗病毒合剂联合奥司他韦方案的效果[J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(13):94-95.
- [9] VREUGDENHIL B, VAN DER VELDEN WJFM, FEUTH T, et al. Moderate correlation between systemic IL-6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9):1980-1988.
- [10] LEE K H, GORDON A, SHEDDEN K, et al. The respiratory micro-biome and susceptibility to influenza virus infection[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0207898.
- [11] NONAKA K, MATSUDA Y, KAKIZAKI M, et al. Acute liver failure associated with influenza A virus infection: An autopsy case report[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2019, 72(5):347-349.
- [12] LAMPEJO T. Influenza and antiviral resistance: An overview[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(7):1201-1208.
- [13] ERAT T, OZDEMIR H, TASKINOGLU T, et al. Frequency of influenza, influenza types and influenza vaccine use in hospitalized children with influenza-like symptoms[J]. *Mikrobiyol Bul*, 2020, 54(2):318-325.
- [14] ANDO S. Estimation of the effectiveness of quadrivalent influenza vaccines by distinguishing between influenza A (H1N1) pdm09 and influenza A (H3N2) using rapid influenza diagnostic tests during the 2018-2019 season[J]. *Intern Med*, 2020, 59(7):933-940.
- [15] LI W, LIU L F, XU J L, et al. Epidemiological and immunological features of influenza viruses in hospitalized children with influenza illness in Hangzhou[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2020, 39(1):21-28.
- [16] GOLDHILL D H, TE V A, FLETCHER R A, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(45): 11613-11618.
- [17] ERCEN D O, ARSLAN S, AKDOGAN O, et al. Clinical, radiological and prognostic features of influenza cases in the influenza epidemic during years 2016-2017[J]. *Tuberk Toraks*, 2018, 66(2):144-149.
- [18] BENTON D J, NANS A, CALDER L J, et al. Influenza hemagglutinin membrane anchor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40):10112-10117.
- [19] YU X, WANG C, CHEN T, et al. Excess pneumonia and influenza mortality attributable to seasonal influenza in subtropical Shanghai, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):756.
- [20] AMBROZAITIS A, RADZISAUSKIENE D, ZAGMINAS K, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 and postpandemic influenza in Lithuania[J]. *Open Med (Wars)*, 2016, 11(1): 341-353.