

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.03.014

金叶败毒颗粒在新型冠状病毒肺炎防治中的作用探讨

方珂 董慧 陆付耳 涂胜豪 董浩旭[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科, 武汉 430030

关键词 新型冠状病毒; 金叶败毒颗粒; 清热解毒; 中药制剂**中图分类号** R563.1 **文献标识码** A

2019-新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)以其广泛的传染性和较强的致病性,对全球居民的生命健康造成严重威胁。在现代医学尚无特效治疗药物的背景下,中医药已被全国多个诊疗规范所推荐用于新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的治疗。金叶败毒颗粒前身为华中科技大学同济医学院附属同济医院研发的“抗炎6号”注射剂,源自清代《医宗金鉴》中“五味消毒饮”,取金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草4味清热解毒的中药组方而成,用于呼吸道感染性疾病的治疗,尤其是病毒性感染,至今已有50年的研究和临床应用历史。此次疫情,在我院的发热门诊和发热病房中均广泛应用金叶败毒颗粒于COVID-19的各个阶段,配合其他药物在临床上取得了较好的疗效。将其在新冠肺炎防治中的作用探讨如下。

1 金叶败毒颗粒的作用机制研究

研究显示,金叶败毒颗粒具有抗病毒、抗炎及提高免疫力的作用。早期的体外实验^[1]观察到在人胚肺成纤维细胞上,金叶败毒颗粒同更昔洛韦有着相似的抗人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)作用。张亚伟^[2]的研究表明,金叶败毒颗粒含药血清对HCMV的吸附、穿入、复制3个环节均有抑制作用,其中抗HCMV复制的作用最强,病毒抑制率为88.84%。刘继晓^[3]的研究显示,金叶败毒颗粒可能通过抑制HCMV vMIA蛋白表达起到抗HCMV作用,于此同时还发现金叶败毒颗粒可以恢复TNF- α 诱导的凋亡,从而增强天然免疫,进而调节特异性免疫、保护细胞。陆付耳等^[4]人的研究表明金叶败毒颗粒能抑制二甲苯所致小鼠的耳肿胀度,减轻冰醋酸所致

小鼠毛细血管通透性增加,从而起到抗炎作用。与此同时还发现金叶败毒颗粒能使环磷酰胺抑制的小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数得以增强;还能使环磷酰胺抑制的小鼠血清溶血素含量得以改善,从而起到增强免疫力的作用。杨明炜等^[5]的研究显示金叶败毒颗粒能明显抑制角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀和组织胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性增高,提高环磷酰胺所致的免疫功能低下小鼠腹腔巨噬细胞功能、血清溶菌酶含量、溶血素形成以及迟发性超敏反应,提示金叶败毒颗粒具有一定的抗炎作用和提高机体免疫力的功能。

纵观目前关于金叶败毒颗粒的体内外研究,金叶败毒颗粒显示出较好的抗巨细胞病毒的效果,其对2019-nCoV是否有同样的抗病毒效果,有待进一步的基础和临床研究。

2 金叶败毒颗粒的临床研究

近年来,针对金叶败毒颗粒有着一系列的临床研究,针对中医认为的风温热病(热在肺卫),西医称之为急性上呼吸道感染,效果甚佳,如感冒、急性咽炎、扁桃体炎,而且对急性支气管炎、小儿病毒性肺炎、烧烫伤毒症、扁平疣、鼻咽癌放疗术后口腔干燥症、小儿手足口病等疾病,均显示出较好的疗效和安全性。

武汉市第五医院的临床研究^[6]以收治的92例急性上呼吸道感染患者作为研究对象,随机分为对照组(46例,静脉滴注头孢呋辛钠)和治疗组(46例,静脉滴注头孢呋辛钠+口服金叶败毒颗粒);研究结果显示,治疗组患者退热、咳嗽、咽痛和咽部充血消失时间均明显短于对照组,且治疗后,治疗组患者的CRP、IL-1 β 、IL-4、PCT水平均较对照组明显降低。一项临床研究^[7]将95例急性咽炎、扁桃体炎患者随机分为治

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail: donghx4315@yeah.net

疗组(50 例,口服金叶败毒颗粒)和对照组(口服新雪颗粒),研究结果示金叶败毒颗粒治疗急性咽炎、扁桃体炎疗效显著,且较对照组对咽痛的起效时间更短。麻城市人民医院的临床研究^[8]将 100 例急性支气管炎患儿随机分为对照组(50 例,常规抗感染治疗)和试验组(50 例,常规抗感染治疗+小儿消积止咳口服液+金叶败毒颗粒),结果显示试验组有效率高于对照组,疗效确切。陕西省人民医院儿童病院的临床研究^[9]以收治的 80 例小儿病毒性肺炎患者作为研究对象,随机分为对照组(40 例,静脉滴注热毒宁注射液)和治疗组(40 例,静脉滴注热毒宁注射液+口服金叶败毒颗粒);研究结果显示治疗组的退热时间、肺部湿啰音消失时间、咽痛消失时间以及各症状评分均显著低于对照组,同时还发现治疗组患儿的 IL-6、IL-8、TNF- α 炎症指标水平显著低于治疗前,且与对照组相比,治疗组上述指标降低更明显。另外 2 项关于金叶败毒颗粒治疗风温热病(热在肺卫)的随机双盲临床试验^[10-11]均表明,金叶败毒颗粒对于改善风温所致的体温上升、咳嗽、咳痰、头痛、口渴等症具有较好疗效。

3 金叶败毒颗粒的组方分析

金叶败毒颗粒由金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草 4 味中药组成。方中金银花,性味甘寒,入肺、胃、心经,具有清热解毒、疏散风热之功效,能清解风温邪热,对温病、肺热病具有良好的疗效。《中华本草·下册·精选本》中云:“金银花甘寒,擅清肺卫热,且质轻气香,兼有宣散之功,为治温病初起,邪在肺卫,发热重恶寒轻而口渴之主药。”故在本方中作为君药。鱼腥草,性味辛微寒,入肺经,具有清热解毒、消肿排脓、利尿通淋之功,治疗肺热诸症均有良好效果,在本方中作为臣药。大青叶,性味苦寒,入心、胃经,具有清热解毒、凉血消斑之功;蒲公英,性味苦甘寒,入肝、胃经,具有清热解毒、消肿散结、利尿通淋之功。大青叶与蒲公英在本方中清热解毒,助金银花、鱼腥草除肺卫咽喉热毒之邪,为方中之佐药。全方清热解毒功效较强,且诸药合用,共奏清热解毒、凉散透达之功效。

4 COVID-19 的中医特征

目前国内出版的多个中医药诊疗方案认为,本病病因病机多为感受疫戾之气,“湿”、“热”、“毒”均为病因,病位初期主要在肺脏^[12]。疫戾之气,是有别于六淫邪气之外的特殊外邪。《内经》记载“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”。明代医家吴又可《温疫论》中创立了“厉气”、“疠气”理论^[13],提出“疫者,感

天行之疠气也”。显而易见,疫戾之气,也即“疫疠”就是现在的传染病。

“疫疠”按照中医的归纳,具有共同的特点,比如“传染性强、人群普遍易感、症状类似、以肺部症状为主”等,但此次 2019-nCoV 是在人类历史上首次发现的病原体,除了具有上述“疫疠”共同的特征外,必然又与既往发现的“疫疠”有所区别。其具体有别于前的特点可以归纳为:大部分病人起病表现以“发热、乏力、咳嗽”为主要特征,发热为中低热,甚至无明显发热,而咳嗽以“干咳无痰或少痰”为典型症状;患者以普通型为主,重型、危重型占少数。关于本病疫戾之气的性质,有人认为是“湿毒夹燥”的湿毒症^[14],也有人认为是“寒疫”^[15]。

在治疗上,目前有人主张固定方治疗,也有人主张分阶段治疗。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[16],较之第五版^[17],在中医药治疗方案中,增加了清肺排毒汤作为固定方推荐治疗轻型、普通型和重症患者;同时也细化并调整了分阶段治疗的处方。总而言之,中医药的辨证治疗思路,早期以祛邪为主,在治疗后期重视扶正。

5 金叶败毒颗粒在 COVID-19 防治中的作用

金叶败毒颗粒目前仍是华中科技大学同济医学院附属同济医院的院内制剂,已被一线医疗人员广泛用于 COVID-19 的防治,被湖北、广东、河北、福建、安徽 5 省列为防控 COVID-19 疫情储备用药,同时也在《同济医院关于新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案及预防方案》^[18]中作为预防使用的中成药之一。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中推荐:医学观察期使用中成药包括金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)。金叶败毒颗粒与上述中成药之间的组成、适应证、禁忌证等对比见表 1。

通过以上比较,我们可以看到上述中成药,包括金叶败毒颗粒,均以清热解毒为主要治疗原则,主要适用于病毒性感冒或者上呼吸道感染,而连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)、金叶败毒颗粒的适应证要更广,还可以治疗下呼吸道感染。就禁忌证而言,对于金花清感颗粒,孕妇禁用;对于连花清瘟胶囊(颗粒),儿童、孕妇、年老体弱及脾虚便溏者慎用;对于疏风解毒胶囊(颗粒),过敏体质者慎用;对于金叶败毒颗粒,无明显禁忌证。因此,就安全性而言,金叶败毒颗粒可以适用于儿童、孕妇、老年体弱等特殊群体,具有明显的优势。

表 1 金叶败毒颗粒、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)和疏风解毒胶囊(颗粒)之间的比较

药物名称	组成	功效	中医适应证	临床研究(包括合并用药)	禁忌证
金花清感颗粒	金银花、浙贝母、黄芩、牛蒡子、青蒿等	疏风宣肺, 清热解毒	用于外感时邪引起的发热, 恶寒轻或不恶寒, 咽红咽痛, 鼻塞流涕, 口渴, 咳嗽或咳而有痰等, 舌质红, 苔薄黄, 脉数。	适用于各类流感包括甲型 H1N1 流感、流行性感冒 ^[19]	妊娠妇女禁用; 对本品或处方其中成分过敏者禁用
连花清瘟胶囊(颗粒)	连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草	清瘟解毒, 宣肺泄热	治疗流行性感属热毒袭肺证, 症见: 发热或高热, 恶寒, 肌肉酸痛, 鼻塞流涕, 咳嗽, 头痛, 咽干咽痛, 舌偏红, 苔黄或黄腻等	适用于流行性感属热 ^[20] 、社区获得性肺炎 ^[21] 、急性上呼吸道感染 ^[22] 、小儿呼吸道合胞病毒感染 ^[23] 、急性化脓性扁桃体炎 ^[24] 、肺炎支原体肺炎 ^[25] 、单纯疱疹病毒性角膜炎 ^[26] 、小儿手足口病 ^[27] 、COVID-19 ^[28]	儿童、孕妇、哺乳期妇女、年老体弱及脾虚便溏者应在医师指导下服用
疏风解毒胶囊(颗粒)	虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草	疏风清热, 解毒利咽	用于急性上呼吸道感染属风热证, 症见: 发热, 恶风, 咽痛, 头痛, 鼻塞, 流浊涕, 咳嗽等。	适用于普通感冒 ^[29] 、小儿疱疹性咽峡炎 ^[30] 、急性化脓性扁桃体炎 ^[31] 、轻中度痤疮 ^[32] 、流行性角结膜炎 ^[33] 、慢性阻塞性肺疾病急性加重 ^[34] 、慢性支气管炎急性发作 ^[35] 、非重症社区获得性肺炎 ^[36] 、手足口病 ^[37] 、急性鼻炎 ^[38] 、急性咽炎 ^[39]	过敏体质及对本药过敏者禁用
金叶败毒颗粒	金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草	清热解毒	用于风温肺热病热在肺卫证, 症见: 发热, 咽痛或乳蛾红肿, 流涕, 咳嗽, 咯痰, 头痛, 口渴等	适用于急性上呼吸道感染 ^[6] 、急性支气管炎 ^[8] 、急性咽炎、急性扁桃体炎 ^[7] 、小儿病毒性肺炎 ^[9] 、烧伤脓毒症 ^[40] 、鼻咽癌放疗后口腔干燥综合征 ^[41] 、扁平疣 ^[42] 、儿童手足口病 ^[43]	无禁忌证。注意事项: 对肝、肾功能异常者, 服药期间应予复查。

目前对于 COVID-19, 中成药的干预时间推荐是在医学观察期使用; 然而, 最新的临床研究^[28] 结果已表明, 对于普通型的 COVID-19 患者, 连花清瘟颗粒可以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。因此, 对于 COVID-19 轻症, 也即普通型的 COVID-19 患者, 中成药如金叶败毒颗粒也可尝试配合西医治疗使用, 或配合中药汤剂加西医治疗一起使用。

6 结语

金叶败毒颗粒源于我院研发的“抗炎 6 号”注射剂, 具有清热解毒、凉散透达之功效。现代研究显示,

金叶败毒颗粒具有抗病毒、抗炎及提高免疫力的作用, 被广泛应用于上呼吸道感染等病。此次疫情, 中医认为多为感受疫戾之气, “湿”、“热”、“毒”均为病因。金叶败毒颗粒以其良好的治疗效果和较低的副作用, 被一线医疗人员广泛用于 COVID-19 的防治, 在抗击疫情的过程中发挥出举足轻重的作用。

参 考 文 献

- [1] Wen LZ, Xing W. Experimental and clinical study on the antiviral activity of jinyebaidu granule against human cytomegalovirus[J]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002, 77(2): 149-150.
- [2] 张亚伟. 金叶败毒颗粒药物血清抗人巨细胞病毒感染的

体外实验研究[D]. 武汉:华中科技大学,2010:48.

[3] 刘继晓,闻良珍.金叶败毒颗粒抑制人巨细胞病毒 vMIA 蛋白表达及作用的实验研究[J].中国妇幼保健,2011,26(13):2018-2021.

[4] 陆付耳,邹欣,徐丽君,等.金叶败毒方之免煎颗粒与传统饮片对小鼠抗炎及免疫功能影响的比较研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(S1):157-160.

[5] 杨明炜,陆付耳,李鸣真,等.金叶败毒颗粒抗炎与免疫药理作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(3):26-28.

[6] 刘丹,刘旭,姜燕.金叶败毒颗粒联合头孢呋辛钠治疗急性上呼吸道感染的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(11):2876-2879.

[7] 洪静,罗雪菲,高树玲.金叶败毒颗粒治疗急性咽炎扁桃体炎 50 例疗效观察[J].实用中医内科杂志,2010,24(1):45-46.

[8] 刘明.小儿消积止咳口服液联合金叶败毒颗粒治疗急性支气管炎临床疗效研究[J].亚太传统医药,2011,7(10):128-129.

[9] 白涛敏,严晓华,张瑜.金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(9):1687-1691.

[10] 姜俊杰,谢雁鸣,王永炎,等.金叶败毒颗粒治疗风温肺热病(热在肺卫证)的随机双盲阳性药平行对照研究[J].中国中药杂志,2017,42(8):1467-1473.

[11] 毛兵,李廷谦,李明权,等.金叶败毒颗粒治疗风温肺热病(热在肺卫证)的随机双盲临床试验[J].中国循证医学杂志,2003,3(2):115-120.

[12] 于明坤,柴倩云,梁昌昊,等.新型冠状病毒肺炎中医预防及诊疗方案汇总分析[J].中医杂志,2020,61(5):383-387.

[13] 姚帅.吴鞠通参合运气学说论治温病的学术思想研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017:47.

[14] 范伏元,樊新荣,王莘智,等.从“湿毒夹燥”谈湖南新型冠状病毒肺炎的中医特点及防治[J].中医杂志,2020,61(7):553-556.

[15] 范逸品,王燕平,张华敏,等.试析从寒疫论治新型冠状病毒肺炎[J].中医杂志,2020,61(5):369-374.

[16] 国家卫生健康委.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J].中国感染控制杂志,2020,19(2):192-195.

[17] 国家卫生健康委.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[J].江苏中医药,2020,52(2):96,95.

[18] 华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科.华中科技大学同济医学院附属同济医院关于新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案及预防方案[J].中西医结合研究,2020,12(1):20-21,24.

[19] 李国勤,赵静,屠志涛,等.金花清感颗粒治疗流行性感冒风热犯肺证双盲随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(12):1631-1635.

[20] 王建勇.莲花清瘟胶囊治疗流行性感感冒临床效果观察[J].医学食疗与健康,2019,17(16):29,31.

[21] 冯义.莲花清瘟胶囊联合头孢呋辛治疗社区获得性肺炎的临床效果观察[J].名医,2020,11(1):236.

[22] 李倩.莲花清瘟胶囊对急性上呼吸道感染的疗效观察[J].河南医学研究,2018,27(15):2818-2819.

[23] 石群,王英.莲花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的疗效观察[J].世界中医药,2018,13(7):1666-1668,1672.

[24] 翟红玉.莲花清瘟胶囊治疗急性化脓性扁桃腺炎的疗效观察[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(56):165.

[25] 崔宝胜.阿奇霉素联合莲花清瘟颗粒治疗肺炎支原体肺炎[J].中国民间疗法,2017,25(6):68.

[26] 杜淑娟,耿韶辉,袁洪恩,等.莲花清瘟颗粒治疗单纯疱疹病毒性角膜炎 43 例[J].河北中医,2015,37(7):1064-1065.

[27] 马宝贵,万柏松.莲花清瘟胶囊治疗小儿手足口病 30 例临床观察[J].河北中医,2012,34(6):895-896.

[28] 程德忠,李毅.莲花清瘟颗粒治疗 54 例新型冠状病毒肺炎患者临床分析及典型病例报道[J].世界中医药,2020,15(2):150-154.

[29] 谢品星.疏风解毒胶囊治疗普通感冒咳嗽患者的临床效果[J].医疗装备,2018,31(21):30-31.

[30] 杨梅莲.疏风解毒胶囊治疗小儿疱疹性咽峡炎 123 例疗效观察[J].中国中医急症,2016,25(12):2364-2365.

[31] 杨鑫,杨晓雯.疏风解毒胶囊治疗急性化脓性扁桃腺炎的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(1):57-59.

[32] 徐素美,陈瑜,殷瑛,等.疏风解毒胶囊治疗轻、中度痤疮临床疗效观察[J].北京中医药,2016,35(11):1074-1075.

[33] 姚锋.疏风解毒胶囊治疗流行性角结膜炎临床观察[J].中国中医急症,2017,26(10):1865-1867.

[34] 姚欣,曹林峰,杨进,等.疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效评价[J].中华中医药杂志,2017,32(1):347-350.

[35] 谢军.疏风解毒胶囊治疗风热犯肺型慢性支气管炎急性发作的临床疗效评价[J].北京中医药,2017,36(3):275-277.

[36] 姚津剑,刘元税.疏风解毒胶囊治疗非重症社区获得性肺炎的临床研究[J].北京医学,2016,38(11):1256-1258.

[37] 张文忠.疏风解毒胶囊联合利巴韦林治疗手足口病的临床效果观察[J].中国当代医药,2016,23(31):110-112.

[38] 李颖,王雪京.疏风解毒胶囊治疗外感风热型急性鼻炎的临床疗效评价[J].中医药导报,2015,21(21):49-51.

[39] 胡蓉,王丽华,张珺珺,等.疏风解毒胶囊治疗急性咽炎风热证的临床观察[J].药物评价研究,2014,37(5):460-462.

吸收。继续治疗 10 d, 患者 2 月 13 日及 2 月 18 日 2 次新冠肺炎核酸复查转阴性, 于 2 月 19 日痊愈出院。该患者的治疗经过提示坚持中西医结合治疗新冠肺炎能够取得良好疗效, 值得推广应用。

参 考 文 献

[1] 新华网. 世界卫生组织将新型冠状病毒感染的肺炎命名为“Covid-19”[EB/OL]. (2020-02-11)[2020-04-12] http://www.xinhuanet.com/world/2020-02/11/c_1125561343.htm.

[2] 新京报网. 世卫组织宣布新冠疫情为全球大流行, 古特雷

斯呼吁行动[EB/OL]. (2020-03-12)[2020-04-12] <http://www.bjnews.com.cn/world/2020/03/12/702593.html>.

[3] 国家中医药管理局. 进一步做好新型冠状病毒感染的肺炎中西医结合救治工作[EB/OL]. (2020-01-28)[2020-04-12] <http://bgs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-01-28/12586.html>.

[4] 国家中医药管理局. 中西医结合阻击新冠肺炎[EB/OL]. (2020-02-12)[2020-04-12] <http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/meitibaodao/2020-02-12/13049.html>.

(收稿日期: 2020-04-29)

(上接第 195 页)

[40] 郑伟才, 于爱香. 金叶败毒颗粒辅助治疗烧伤脓毒症的临床效果研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 190-192.

[41] 郭蓓, 袁琨, 崔前波, 等. 金叶败毒颗粒防治鼻咽癌三维适型放疗后口腔干燥症临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(6): 780-782.

[42] 童辉, 石年, 龚玲珍, 等. 金叶败毒颗粒联合火针治疗扁平

疣的临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(5): 425-426.

[43] 柯文炳, 李亚. 金叶败毒颗粒治疗儿童手足口病的疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 916-917.

(收稿日期: 2020-03-28)