

抗病毒口服液治疗流感临床应用专家共识

卢幼然¹, 刘清泉^{1,2,3*}, 赵国桢¹, 陈奕杉¹, 何丽云⁴, 王玉光¹, 温泽淮⁵,
孙增涛⁶, 李芹⁷, 张惠勇⁸, 代表编制组

(1. 首都医科大学 附属北京中医医院, 北京 100010; 2. 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室, 北京 100010; 3. 北京市中医研究所, 北京 100010; 4. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 5. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 6. 天津中医药大学, 天津 300193; 7. 福州市传染病医院, 福建 福州 350025; 8. 上海中医药大学 附属龙华医院, 上海 200032)

[摘要] 抗病毒口服液以张仲景《伤寒论》“白虎汤”和清代名方“清瘟败毒饮”为基础加减而成, 具有清热祛湿, 凉血解毒功效, 临床广泛用于治疗感冒、流感、上呼吸道感染、腮腺炎、病毒性结膜炎、手足口病等病毒引起的疾患, 具有良好的临床疗效及安全性。在临床医生问卷调查和抗病毒口服液研究文献系统回顾的基础上, 采用国际临床实践指南研制方法, 基于现有最佳证据, 充分结合专家经验, 遵循“循证为举, 共识为主, 经验为鉴”的原则, 特邀请国内 30 余位呼吸疾病、传染病领域的中西医结合临床与方法学等多学科专家共同研制该共识, 旨在进一步提高临床医生对该药的认识, 更好地指导其临床合理用药。该共识遵循中华中医药学会发布的《中成药临床应用专家共识的制订流程》, 在充分调研明晰临床问题的前提下, 依据 PICO 化的临床问题检索文献, 采用 GRADE 系统开展证据分级及评价, 并充分结合临床专家经验, 采用名义组法形成推荐意见或共识建议。该共识对抗病毒口服液用于治疗流感的适应症、用法用量、疗程、用药时机进行了推荐或建议, 并完善说明了安全性和注意事项, 可为临床的合理用药提供参考。

[关键词] 抗病毒口服液; 流感; 专家共识; 临床应用; GRADE

Expert consensus on Antiviral Oral Liquid in treatment of influenza in clinical practice

LU You-ran¹, LIU Qing-quan^{1,2,3*}, ZHAO Guo-zhen¹, CHEN Yi-shan¹, HE Li-yun⁴, WANG Yu-guang¹,
WEN Ze-huai⁵, SUN Zeng-tao⁶, LI Qin⁷, ZHANG Hui-yong⁸, represented the developing group

(1. *Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China*; 2. *Beijing Key Laboratory of Basic Research on Infectious Diseases of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China*; 3. *Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China*; 4. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 5. *Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510120, China*; 6. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China*; 7. *Fuzhou Infectious Disease Hospital, Fuzhou 350025, China*; 8. *Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*)

[Abstract] Antiviral Oral Liquid is modified on the basis of Baihu Decoction in *Treatise on Febrility Diseases* by ZHANG Zhongjing and Qingwen Baidu Yin in Qing Dynasty, with effects in clearing toxic heat, repelling dampness and cooling blood. It is widely used in clinical treatment of common colds, influenza and upper respiratory tract infection, mumps, viral conjunctivitis and hand-foot-mouth disease, with a good clinical efficacy and safety. Based on a questionnaire survey of clinicians and a systematic review of study litera-

[收稿日期] 2020-06-30

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX10305501); 北京市属医院科研培育计划项目(PZ2019009)

[通信作者] * 刘清泉, 主任医师, E-mail: liuqingquan2003@126.com

[作者简介] 卢幼然, 主治医师, E-mail: luyouran0126@163.com

tures on Antiviral Oral Liquid, the international clinical practice guidelines development method was adopted to analyze the optimal available evidences and expert experiences in the "evidence-based, consensus-based and experience-based" principles. The consensus was jointly reached by more than 30 multidisciplinary experts nationwide, including clinical experts of traditional Chinese and Western medicine in the field of respiratory diseases and infectious diseases, and methodological experts. In the study, literatures were retrieved based on clinical problems in the clinical survey as well as PICO clinical problems. The GRADE system was used for the classification and evaluation of evidence, and fully combined with clinical expert experience, so as to reach expert consensus by the nominal grouping method. This expert consensus recommended or suggested indications, usage and dosage, course of treatment, intervention time for treatment, and the safety and precautions of Antiviral Oral Liquid for treatment of influenza, and can provide reference for the rational use of this drug in clinical practice.

[Key words] Antiviral Oral Liquid; influenza; expert consensus; clinical practice; GRADE

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20200927.501

抗病毒口服液是以张仲景《伤寒论》“白虎汤”和清代名方“清瘟败毒饮”为基础加减而成,该方源于20世纪70年代我国中医药界为了探索治疗流行性乙型脑炎,后期临床观察到其治疗感冒、流感有良好疗效而开发为中药口服液。本品由板蓝根、石膏、知母、芦根、地黄、广藿香、连翘、郁金、石菖蒲9味药材制成,具有清热去湿、凉血解毒的功效,自1989年上市以来,临床上广泛用于防治感冒、流感及病毒引起的其他疾病如手足口病、疱疹性咽峡炎、疱疹性口炎、病毒性结膜炎等。在抗击非典、甲型H1N1流感、禽流感期间,抗病毒口服液作为一线医护人员预防用药发挥重要作用,体现出传统中药在防治新发、突发流行性传染病方面的临床优势。抗病毒口服液是《中国药典》(2010年版,2015年版)收录品种。为进一步提高临床医生对该药的认识,更好地指导临床医生合理应用,邀请来自全国的临床一线专家研制编撰《抗病毒口服液治疗流感临床应用专家共识》(以下简称“本共识”)。本共识兼顾临床证据和专家临床经验,对于有证据支持的临床问题形成推荐意见,对于没有证据支持的临床问题形成共识建议。建议医师考虑个体差异等临床实际情况,科学合理应用本共识。鉴于现有证据的相关问题,及未来可能产生的证据,需根据实际运用中暴露出的临床问题予以修订。

1 编制方法与过程

本共识在充分考虑临床研究证据和专家经验的基础上,通过对5位临床专家的开放式访谈和100多位临床医生的问卷调查征集临床问题,转化为PICO问题。根据PICO问题,以“抗病毒口服液”为主题词,全面检索中文数据库,包括中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)和英文数据库(Cochrane Library, PubMed)中关于抗病毒口服液的疗效、安全性及药物经济学研究。经证据汇总,对有证据支持的意见,通过GRADE进行循证评价。本共识推荐意见/共识建议的形成,主要考虑6个方面的因素:证据质量、经济性、疗效、不良反应、患者可接受性以及其他。基于这6个方面,对于有证据支持的条目,通过GRADE网格计票并形成最终的推荐意见;对于无高质量证据支持的条目,则依据多数投票规则,以超过50%投票

形成最终的共识建议。在此基础上撰写专家共识的征求意见稿,通过函评方式广泛征求意见并完成同行评议和修订,形成送审稿。最后由中华中医药学会组织专家论证并再次修订,形成发布稿^[1-2]。

2 推荐意见/共识建议概要

本共识针对感冒治疗,通过名义组法共达成5条共识推荐意见和10条共识建议,见表1。

3 范围

本共识的主要内容包括明确抗病毒口服液治疗流感的适应症、用法用量、疗程、用药时间和注意事项等,并说明其临床应用的安全性。

本共识适用于各等级医院的临床执业医师、药师;也可供护理人员参考。

4 药物基本信息

4.1 处方来源

张仲景《伤寒论》的“白虎汤”和清代名方“清瘟败毒饮”加减而成。早期为治疗流行性乙型脑炎而研制,临床使用中观察到对流感有良好疗效而开发。

4.2 药物组成

板蓝根、石膏、芦根、地黄、郁金、知母、石菖蒲、广藿香、连翘。

4.3 功能主治

清热祛湿,凉血解毒。用于风热感冒,温病发热,肺胃热盛证,症见发热、头痛、咳嗽咽干、咽喉肿痛、尿黄;上呼吸道感染及流感、腮腺炎、病毒性结膜炎、手足口病等见上述证候者。

4.4 政策准入及推荐情况

2009年,2017年和2019年,抗病毒口服液被连续收入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》清热解毒剂(乙类);2014—2019年被全国18个省、5个自治区、4个直辖市纳入低价药目录;抗病毒口服液质量标准被2010年版,2015年版《中国药典》所收录;2010年被卫生部发布的《手足口病诊疗指南(2010年版)》列为治疗手足口病用药^[12];2012年被国家中医药管理局医政司发布的《中医药

表1 本共识达成的推荐意见/共识建议概要^[3-11]Table 1 Summary of the recommendations or suggestions reached for the consensus^[3-11]

No.	共识条目	证据质量	推荐意见/共识建议
1	抗病毒口服液联合奥司他韦治疗流感时,有助于增强疗效	D级	强推荐
2	抗病毒口服液在治疗流感时可以有效缩短流感患者的退热时间	C级	弱推荐
3	抗病毒口服液能改善流感患者的全身中毒症状,如发热、恶寒、咽痛、关节肌肉酸痛、乏力等	C级	弱推荐
4	抗病毒口服液能改善流感患者的呼吸道卡他症状,如鼻塞、流涕、喷嚏等	C级	弱推荐
5	抗病毒口服液治疗流感患者能有效的改善实验室指标[白细胞计数(WBC),淋巴细胞百分比(L%),C反应蛋白(CRP)],在奥司他韦基础上联用抗病毒口服液可以进一步改善白细胞介素-4(IL-4)的指标水平	D级	弱推荐
6	抗病毒口服液治疗流感的最佳给药时间为发病24h内	-	建议
7	抗病毒口服液治疗流感的用药剂量为10~30 mL tid	-	建议
8	对于未确诊流感病毒感染,而具有流感样症状的患者可以使用抗病毒口服液治疗	-	建议
9	重症流感患者可以应用抗病毒口服液	-	建议
10	抗病毒口服液治疗流感的用药疗程为3~5 d	-	建议
11	在临床开具处方时,针对体质量、年龄等不同情况的患者,抗病毒口服液使用的剂量和疗程等应根据具体情况作出调整	-	建议
12	抗病毒口服液在治疗流感时需要进行中医辨证分型	-	建议
13	抗病毒口服液治疗流感时,孕妇、哺乳期妇女、药物过敏者禁用及虚寒体质者慎用	-	建议
14	抗病毒口服液治疗流感存在不良反应,主要为胃肠道反应	-	建议
15	抗病毒口服液能减轻流感重症患者的病情程度	-	建议

注:-,无。

治疗手足口病临床技术指南(2012年版)》列为治疗手足口病用药^[13];2013年被国家中医药管理局编著的《流行性感冒与人感染禽流感诊疗及防控技术指南》列为推荐用药^[14]。

5 临床问题清单

本共识主要回答15个临床问题:抗病毒口服液治疗流感是否有最佳给药时间?抗病毒口服液治疗流感的用药剂量?对于未确诊流感病毒感染,而具有流感样症状的患者是否可使用抗病毒口服液治疗?抗病毒口服液在治疗流感时是否可以有效缩短流感患者的退热时间?抗病毒口服液是否能改善流感患者的全身中毒症状(如发热、恶寒、咽痛、关节肌肉酸痛、乏力等)?抗病毒口服液治疗流感的用药疗程?重症流感患者是否可应用抗病毒口服液?抗病毒口服液治疗流感有哪些用药禁忌症?抗病毒口服液联合奥司他韦治疗流感时,是否有助于增强疗效?在临床开具处方时,针对体质量、年龄等不同情况的患者,抗病毒口服液使用的剂量和疗程等是否有不同?抗病毒口服液在治疗流感时是否需要进行中医学辨证分型?抗病毒口服液治疗流感患者是否能有效的改善实验室指标(WBC, L%, CRP)?抗病毒口服液是否能改善流感患者的呼吸道卡他症状(如鼻塞、流涕、喷嚏等)?抗病毒口服液能否减少流感患者的重症发生率?抗病毒口服液治疗流感是否会出现不良反应?

6 疾病诊断

6.1 中医诊断要点

流感属于“风温”“春温”“冬温”等范畴^[15]。

6.1.1 风温 感受风热病邪引起的温病。风温初起,邪犯肺卫,以发热,微恶风寒,无汗或少汗,头痛,咳嗽,口微渴,

舌边尖红,苔薄白,脉浮数等为常见症。风温化热入里,热壅肺经气分,以身热,汗出,烦渴,咳喘,或胸闷胸痛,舌红苔黄,脉数等为常见症。风温邪盛,热炽阳明,以壮热,恶热,汗大出,渴喜冷饮,苔黄而燥,脉浮洪或滑数等为常见症的风温证候。

6.1.2 春温 发生于春季的一类温病。阳明热盛,耗伤阴津,以壮热,面赤,汗多,心烦,渴喜凉饮,舌红,苔黄燥,脉洪大或滑数等为常见症。气分邪热未解,营血热毒又盛,以壮热,口渴,头痛,烦躁不安,肌肤发斑,甚或吐血、衄血,舌绛,苔黄,脉数等为常见症。热邪内陷,灼伤营阴,以身热夜甚,心烦躁扰,甚或时有谵语,斑疹隐隐,咽燥口干而反不甚渴,舌红绛,苔薄或无苔,脉细数等为常见症。

6.1.3 冬温 冬季感受温热病邪引起的温病^[16]。

6.2 西医诊断要点

流感潜伏期一般为1~7 d,多为2~4 d。临床表现主要以发热、头痛、肌痛和全身不适起病,体温可达39~40℃,可有畏寒、寒战,多伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全身症状,常有咽喉痛、干咳,可有鼻塞、流涕、胸骨后不适,颜面潮红,眼结膜充血等。部分患者症状轻微或无流感症状。感染乙型流感的儿童常以呕吐、腹痛、腹泻为主要表现。无并发症者呈自限性,多于发病3~4 d后发热逐渐消退,全身症状好转,但咳嗽、体力恢复常需较长时间。

诊断要点主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查进行诊断。在流感流行季节,即使临床表现不典型,特别是重症流感高危因素或住院患者,仍需考虑流感可能,应行病原学检测。在流感散发季节,对疑似病毒性肺炎的住院患

者,除检测常见呼吸道病原体外,还需行流感病毒检测。详情请参考流行性感冒诊疗方案(2019年版)^[17]。

7 临床应用建议

7.1 适应症与中医辨证

适用于流感轻症,症见发热、微恶风、有汗、口渴、流涕、咽喉肿痛、咳嗽、咳吐黄痰、全身肌肉关节酸痛等。

7.2 用法用量

给药方式为口服,餐后半小时服用。成人常规剂量:10~30 mL/次,每日2~3次(共识建议);流感治疗推荐剂量:20~30 mL/次,每日3次(共识建议);儿童酌减,遵医嘱(说明书)。

7.3 疗程

3~5 d(共识建议)。

7.4 用药时机

全程适合,早期使用效果明显;平素体弱、免疫力低下等易感人群推荐预防用药(共识建议)。

8 安全性

8.1 不良反应

说明书载不良反应为尚不明确。

自上市以来,抗病毒口服液未收到严重不良反应报告。国家药品不良反应监测中心检索显示,服用抗病毒口服液曾出现腹泻、头晕、头痛等不良反应。上市后医院集中监测调查报道:研究共纳入广州地区患者10 089例,所有病例皆来源于门诊或住院开具抗病毒口服液处方并至少服用1次的患者;研究表明,不良反应的发生率为0.93%,主要以胃肠道损害(腹泻、稀便、呕吐、多便、恶心、胃部不适)、皮肤及其附件损害(皮疹、红斑疹、皮肤过敏、瘙痒)为主,大部分症状为轻度并可自行消失,未发生严重不良反应,该药品的不良反应发生属于偶见范围;对可能影响因素的分析发现,年龄分段组间比较有显著性差异,随年龄增大不良反应的发生数逐渐减少,不良反应的发生率2岁以下为2.6%、2~7岁为0.5%、7~18岁为0.4%、大于18岁为0.3%;在使用时应注意预防胃肠功能紊乱及过敏性症状的发生;在7岁及以下的婴儿和儿童中使用率较高,尤其是2岁以下婴幼儿,应注意该药的用法、用量,以避免不良反应发生;本研究也存在一定局限性,因门诊患者合并用药较多,不能确定其他药物以及药物间相互作用对不良事件发生的影响,因而对抗病毒口服液的不良反应判断可能会产生假阳性的结果^[18]。其他文献也有报道服用不同生产厂家的抗病毒口服液出现恶心、呕吐、上腹部不适、头痛的不良反^[3-4,19-20]。

8.2 使用禁忌

孕妇、哺乳期妇女禁用(说明书)。

8.3 注意事项

说明书载注意事项:忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物;不宜在服药期间同时服用滋补性中药;适用于风热感冒症见发热、微恶风,有汗,口渴,鼻流浊涕,咽喉肿痛,咳吐黄痰;发

热,体温超过38.5℃的患者,请到医院就诊;脾胃虚寒、泄泻者慎服;高血压病、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等慢性病严重者在医师指导下服用;本品服药3 d症状无缓解,应去医院就诊;儿童、年老体弱者应在医师指导下用药;对本品过敏者禁用,过敏体质者慎用;本品性状发生改变时禁止使用;儿童必须在成人监护下使用;请将本品放在儿童不能接触的地方;如正在使用其他药品,使用本品前请咨询医师或药师;临床症状较重、病程长或合并细菌感染的患者,应配合其他药物治疗。

9 利益冲突

所有参与制定的共识组成员均实名签署了“利益冲突声明书”,填好的所有声明表扫描件提交共识归口单位统一存档。在共识制定过程中,所有相关参与者均无利益冲突,企业人员主要负责组织、服务等事务性工作,不参与任何共识决策工作。

10 附录

共识附录由附录A、附录B组成。由于篇幅原因,附录的详细信息可在发布版的共识原文中获知。

11 说明

临床应用本共识时,对于实践中遇到的特殊情况应结合实际进行处理。本共识未来将根据新证据和实践情况进行更新。

本共识由首都医科大学附属北京中医医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、广东省中医院提出。

共识起草单位:首都医科大学附属北京中医医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、广东省中医院。

共识参与单位:中国中医科学院、天津中医药大学、中日友好医院、中国中医科学院中药研究所、北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院广安门医院、北京中医药大学、首都医科大学附属北京佑安医院、中国中医科学院望京医院、北京航空航天大学校医院、安徽中医药大学第一附属医院、广州市第八人民医院、上海中医药大学附属龙华医院、福建传染病医院、首都医科大学附属北京地坛医院、北京中医药大学东方医院、河南中医药大学、辽宁省中医药研究院、广州医科大学第一附属医院、广州医科大学附属第三医院荔湾医院。

共识主要起草人:刘清泉、王玉光、郭玉红、卢幼然。

共识指导委员会专家:晁恩祥、孙塑伦、刘保延。

共识方法学指导专家:王天芳、余海滨、李博。

共识专家组成员(按姓氏笔画排序):王玉光、王融冰、王智民(药学)、边永君、孙增涛、齐文升、刘清泉、何丽云、李洪蛟、李芳、李建生、李国信、李秀惠、李军德(药学)、张立山、张洪春、张忠德、张惠勇、张国梁、吴蔚、胡镜清、贾绍燕、高峰、郭玉红、晏军、温泽淮、焦扬、游云、谭行华、潘颖、潘俊辉。

共识工作组成员(按姓氏笔画排序):王艳慧、卢幼然、闫世艳、刘凡、李凌香、李晓彤、陈奕杉、张瑞、张艳宏、范真、欧阳

文伟、赵国桢、哈雁翔、莫子瑜、黄绮韵、黄坡、谢小燕、禰美玲。

[参考文献]

- [1] 方赛男,郭宇博,刘建平,等.中成药临床应用专家共识的制订流程[J].中国中药杂志,2018,43(24):4786.
- [2] 莫美,廖星,张霄潇,等.中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范[J].中国中药杂志,2019,44(12):2644.
- [3] 周汉明.奥司他韦与抗病毒口服液治疗小儿流行性感冒的疗效比较[J].现代诊断与治疗,2015,26(22):5116.
- [4] 刘红,徐瑞芳.磷酸奥司他韦联合抗病毒口服液治疗甲型H1N1流感的临床观察[J].中国中医急症,2017,26(8):1474.
- [5] 刘春平.奥司他韦治疗小儿流行性感冒的疗效观察[J].综合医学,2018(35):312.
- [6] 李辉,林举择,黄伟平,等.克感利咽口服液治疗流行性感冒(风热犯肺证)60例临床观察[J].新中医,2014,46(7):127.
- [7] 罗顺.奥司他韦治疗儿童流行性感冒的临床效果观察[J].中国卫生标准管理,2015,26(6):86.
- [8] 黄臣.百蕊颗粒治疗儿童季节性流感90例的观察分析[C].武汉:全国中医药高等教育学会儿科教育研究会第五届高等教育高峰论坛暨2014年全国中医儿科教学与学术交流大会,2014.
- [9] 冯冰.奥司他韦治疗小儿流行性感冒的临床分析[J].中国医药指南,2018,16(16):135.
- [10] 孙永宁,曹勇,何建成.抗病毒颗粒治疗流行性感冒临床验证总结[J].陕西中医学院学报,1999,22(1):23.
- [11] 朱霭红,王宇.抗病毒口服液在呼吸系统病毒性感染治疗中的临床价值[J].按摩与康复医学,2016,7(1):56.
- [12] 卫生部办公厅.手足口病诊疗指南(2010年版)[EB/OL].(2010-04-20)[2020-06-30].<http://www.nhc.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument.jsp?dispatchDate=&staticUrl=/zwgkzt/ws-bysj/201004/46884.shtml,000013610/2010-03302>.
- [13] 国家中医药管理局.中医药治疗手足口病临床技术指南(2012年版)[EB/OL].(2012-06-11)[2020-06-30].<http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/2894.html>.
- [14] 国家中医药管理局突发公共事件中医药应急专家委员会.流行性感冒与人感染禽流感诊疗及防控技术指南[M].北京:中国中医药出版社,2013.
- [15] 卢幼然,黄坡,刘清泉,等.刘清泉教授治疗流行性感冒的中医临证思路[J].世界中医药,2018,13(10):2393.
- [16] 全国科学技术名词审定委员会.术语在线[EB/OL]. [2020-06-30].<http://www.termionline.cn/list.htm?k=%E5%86%AC%E6%B8%A9>.
- [17] 国家卫生健康委员会.流行性感冒诊疗方案(2019年版)[EB/OL].(2019-11-13)[2020-06-30].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/201911/a577415af4e5449cb30ecc6511e369c7.shtml>.
- [18] 李晓彦,于涛,温泽淮,等.广州医院门诊使用香雪抗病毒口服液不良反应调查[J].中药新药与临床药理,2019,30(2):111.
- [19] 付炬炫,邹琼.抗病毒口服液引起头晕头痛1例[J].现代中西医结合杂志,2004,14(15):2061.
- [20] 陈丽珍.奥司他韦治疗小儿流行性感冒的疗效观察[J].当代医学,2015,21(10):136.

[责任编辑 张燕]