

连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦治疗流行性感 冒的系统评价与 Meta 分析

闫雨蒙^{1,2,3}, 杨小静⁴, 赵春霞^{1,3}, 李泽宇^{1,2,3}, 赵国桢^{1,2,3}, 郭玉红^{1,3},
李博^{1,3}, 刘清泉^{1,3*}

(1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;
3. 北京市中医药研究所, 北京 100010; 4. 解放军总医院第八医学中心 中医科, 北京 100091)

[摘要] 为探讨连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦治疗流行性感
冒患者的有效性与安全性,检索 PubMed、Cochrane Library、
EMbase、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库,纳入连花清瘟制剂联
合磷酸奥司他韦治疗流行性感
冒患者的随机对照试验(RCTs),以退热时间为主要结局指标,以临床有效率(显效、有效均视作
有效)、肌肉疼痛缓解时间、咽痛缓解时间、咳嗽缓解时间、鼻塞流涕缓解时间、病毒转阴时间、不良反应为次要结局指标提取
并合并数据。使用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具进行单个研究的质量评价,使用 GRADE 证据质量分级系统进行单个结
局指标的质量评价,采用 RevMan 5.4 软件进行数据分析与异质性检验。最终纳入 16 项 RCTs,1 629 例患者。Meta 分析结果
显示,连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦治疗流行性感
冒,在退热时间(SMD = -2.02, 95% CI [-2.62, -1.41], P < 0.000 01)、临
床有效率(RR = 1.16, 95% CI [1.12, 1.20], P < 0.000 01)、肌肉疼痛缓解时间(SMD = -2.50, 95% CI [-3.84, -1.16], P =
0.000 2)、咽痛缓解时间(SMD = -1.40, 95% CI [-1.93, -0.85], P < 0.000 01)、咳嗽缓解时间(SMD = -1.81, 95% CI [-2.44,
-1.19], P < 0.000 01)、鼻塞流涕缓解时间(SMD = -2.31, 95% CI [-3.61, -1.01], P = 0.000 5)、病毒转阴时间(SMD = -0.68,
95% CI [-1.19, -0.16], P = 0.01)方面优于单用磷酸奥司他韦,差异有统计学意义。但由于临床试验质量不高,以上结论尚需
更多高质量临床试验进一步证明,此外仍需关注中西联用方案不良反应的问题。

[关键词] 流行性感
冒;连花清瘟制剂;中医学;Meta 分析

Systematic review and Meta-analysis of Lianhua Qingwen preparations combined with Oseltamivir in treatment of influenza

YAN Yu-meng^{1,2,3}, YANG Xiao-jing⁴, ZHAO Chun-xia^{1,3}, LI Ze-yu^{1,2,3}, ZHAO Guo-zhen^{1,2,3}, GUO Yu-hong^{1,3},
LI Bo^{1,3}, LIU Qing-quan^{1,3*}

(1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Beijing University of
Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China;
4. Department of Traditional Chinese Medicine, Eighth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100091, China)

[Abstract] This study aims to explore the efficacy and safety of Lianhua Qingwen preparations combined with Oseltamivir in the
treatment of influenza patients. PubMed, Cochrane Library, EMbase, SinoMed, CNKI, Wanfang, and VIP were searched for the
randomized controlled trials (RCTs) involving the comparison between the influenza patients treated with Lianhua Qingwen preparations
combined with Oseltamivir and those treated with Oseltamivir alone. Fever clearance time was taken as the primary outcome indicator.

[收稿日期] 2022-03-08

[基金项目] 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202201);国家中医药管理局中医传承与创新“百千万”人才工程(岐黄
工程)岐黄学者支持项目

[通信作者] * 刘清泉,主任医师,博士生导师,研究方向为中西医结合急危重症,E-mail:liuqingquan2003@126.com

[作者简介] 闫雨蒙,博士研究生,E-mail:137809132@qq.com

Clinical effective rate (markedly effective and effective), time to muscle pain relief, time to sore throat relief, time to cough relief, time to nasal congestion and runny nose relief, time to negative result of viral nucleic acid test, and adverse reactions were taken as the secondary outcome indicators. The data were extracted based on the outcome indicators and then combined. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias was used to evaluate the quality of a single RCT, and the grading of recommendations assessment, development and evaluations (GRADE) system to assess the quality of a single outcome indicator. RevMan 5.3 was employed to analyze data and test heterogeneity. Finally, 16 RCTs involving 1 629 patients were included for analysis. The Meta-analysis showed that Lianhua Qingwen preparations combined with Oseltamivir was superior to Oseltamivir alone in the treatment of influenza in terms of clinical effective rate (RR=1.16, 95%CI [1.12, 1.20], $P<0.000\ 01$), fever clearance time (SMD=-2.02, 95%CI [-2.62, -1.41], $P<0.000\ 01$), time to muscle pain relief (SMD=-2.50, 95%CI [-3.84, -1.16], $P=0.000\ 2$), time to sore throat relief (SMD=-1.40, 95%CI [-1.93, -0.85], $P<0.000\ 01$), time to cough relief (SMD=-1.81, 95%CI [-2.44, -1.19], $P<0.000\ 01$), time to nasal congestion and runny nose (SMD=-2.31, 95%CI [-3.61, -1.01], $P=0.000\ 5$), and time to negative result of viral nucleic acid test (SMD=-0.68, 95%CI [-1.19, -0.16], $P=0.01$). However, due to the low quality of the trials, the above conclusions need to be proved by more high-quality clinical studies. In addition, we still need to attach importance to the adverse reactions of the integrated application of Chinese and western medicines.

[Key words] influenza; Lianhua Qingwen preparations; Chinese medicine; Meta-analysis

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220512.501

流行性感冒(以下简称“流感”)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,人群普遍易感,呈季节性流行^[1],具有传染性强、传播速度快^[1]的特点。虽然流感大多为自限性,但仍有不少患者会发展为危重症,甚至导致死亡,造成个人健康隐患和公共卫生负担。据估算,仅由于呼吸系统相关疾病,本病每年可导致全世界 29 万~65 万人(每 10 万人 4.0~8.8 人)死亡^[2]。在中国,一项基于全国流感和死因监测系统数据进行的模型估计研究显示^[3],2010—2014 年,我国平均每年有 8.8 万人(95%CI [8.4, 9.2])因流感相关呼吸系统疾病死亡,其中 60 岁以上老年人占大多数(80%),病死率也显著高于 60 岁以下人群。

目前,流感的主要预防方式为疫苗,主要治疗方式为抗病毒药物和支持治疗。在我国,中西医结合的治疗方式于临床中应用广泛,抗病毒药物磷酸奥司他韦联用中成药连花清瘟制剂是常见的联用方案。现代药理研究证实,连花清瘟具有广谱抗病毒、抑菌、退热消炎、调节免疫等作用^[4],其组方源自《伤寒论》麻杏石甘汤与《温病条辨》银翘散,药物包括连翘、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,有胶囊与颗粒 2 种剂型,临床使用时不做严格区分^[5]。磷酸奥司他韦(Oseltamivir, OS),商品名达菲[®],是我国已上市的抗病毒药物之一,属神经氨酸酶抑制剂,常用于治疗流感。

近年来,诸多国内外学者相继开展了连花清瘟制剂(胶囊/颗粒)联合磷酸奥司他韦相关的随机对照试验并已发表研究结果,但尚未有相关系统评价报道。因此,本研究系统全面地收集了连花清瘟制剂(胶囊/颗粒)联合磷酸奥司他韦治疗流感的相关研究,采用系统评价和 Meta 分析,评价连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦与单纯应用磷酸奥司他韦治疗流感的疗效与安全性,为临床用药和循证指南制定提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用盲法,语种限中、英文。

1.1.2 研究对象 明确提及确诊为流感的患者,无论研究中是否给出具体诊断标准。年龄、性别、病程不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用连花清瘟制剂(胶囊或颗粒)联合磷酸奥司他韦治疗,对照组单纯采用磷酸奥司他韦治疗。视病程情况,成人磷酸奥司他韦用量为 45~75 mg,连花清瘟胶囊为每次 4 粒,连花清瘟颗粒为每次 6 g,均为每日 3 次,疗程 5~7 d。儿童用量根据年龄、体质量参照药物说明书进行加减。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为退热时间,次要结局指标为临床有效率(显效、有效均视为有效)、

肌肉疼痛缓解时间、咽痛缓解时间、咳嗽缓解时间、鼻塞流涕缓解时间、病毒转阴时间、不良反应。

1.2 排除标准

重复发表、数据缺失或无法准确提取的研究;方法学质量过差的研究,如逻辑混乱、报告极度不严谨、数据抄袭等。

1.3 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、EMbase。检索时间为建库至2022年2月1日。中文检索策略为(流感OR流行性感胃OR H1N1 OR H3N2)AND 连花清瘟。英文检索策略关键词为 Lianhua Qingwen。以上述检索词为关键词,根据资料库的各自特征,选择主题、题目、摘要、全文等范围进行综合检索。

1.4 文献筛选

将各数据库检索结果导入 NoteExpress 软件,筛选重复的题录,根据既定的纳入标准,阅读文献题目、摘要和期刊名以进行初次筛选;对初筛中符合纳入标准或不确定是否排除的文献进行全文获取,在阅读全文后进行2次筛选并最终确定纳入文献。筛选过程由2名研究人员独立进行,意见不一致时通过讨论或请教第3方达成一致。

1.5 数据提取

使用 Excel 2019 设计数据提取表,包括以下信息:①所纳入文献的基本信息,包括研究 ID、作者、发表时间、患者特征、样本量、干预措施、对照措施、用量及疗程、课题资助情况、临床研究方案注册情况;②结局指标相关数据提取,包括退热时间、有效率、肌肉疼痛缓解时间、咽痛缓解时间、咳嗽缓解时间、鼻塞流涕缓解时间、病毒转阴时间等信息。此过程由2名研究人员分别独立完成,采用统一数据提取表进行数据提取,并进行交叉核对,意见不一致时通过讨论或请教第3方达成一致。

1.6 纳入研究的偏倚风险评估

偏倚风险评估按照《Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions》对随机对照试验的偏倚风险评估,包括随机序列生成、分配隐藏、对受试者及研究人员实施盲法、对结局评估员施盲、不完整报告结局、选择性报告结局、其他偏倚7个条目,其中其他偏倚包括是否具备明确的纳入与排除标准,基线资料是否可比,是否存在利益冲突。对于

每个条目,如果满足意味着偏倚风险低,不满足则意味着偏倚风险高;当文献中缺少对相应条目做明确判断的信息时,则将该条目评价为不清楚,意味着偏倚风险不明,偏倚风险评估结果用偏倚风险图表示。此过程由2名研究人员分别独立完成,意见不一致时通过讨论或请教第3方达成一致。

1.7 GRADE 证据质量评价

使用 GRADE 证据质量分级系统对结局指标进行质量评价,基于 RCT 得出的证据质量设定为高,经过对研究的5个降级因素(偏倚风险、不一致性、证据的间接性、结果的不精确性、发表偏倚)的评价与判断,将证据质量分为高质量、中等质量、低质量和极低质量,分别代表非常有把握估计值接近真实值;对估计值有中等把握:估计值有可能接近真实值,但也可能差别很大;对估计值把握有限:估计值可能与真实值有很大差别;对估计值几乎没有把握:估计值与真实值极可能有很大差别。最后使用 GRADEpro GDT 软件分析与制作证据概要表。

1.8 统计分析

从文献中提取的数据均通过 Cochrane 协作网提供的系统评价软件 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。二分类变量选择危险比(RR)作为效应指标。由于各纳入研究间测量单位不完全统一,故连续变量选择标准化均数差(standardized mean difference, SMD)作为效应指标。对各效应量的点估计值和95%可信区间(95%CI)进行计算。异质性采用 Q 检验,由 χ^2 分析获取概率,通过 I^2 定量描述异质性程度来评价异质性的程度。各研究间统计学异质性较小($I^2 < 50\%$ 且 $P \geq 0.1$)则选择固定效应模型进行 Meta 分析,若各研究间存在统计学异质性($I^2 \geq 50\%$ 且 $P < 0.1$)则对异质性产生的原因进行查找和探究,选择随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索与筛选

根据检索策略共检索出相关文献 1 142 篇。PubMed 59 篇, Cochrane Library 15 篇, EMbase 247 篇, CNKI 214 篇, VIP 220 篇, Wanfang 239 篇, SinoMed 148 篇,通过其他资源补充获得相关文献 0 篇。查重后共获得 561 篇,根据题录和摘要筛选文献 242 篇,根据纳入、排除标准阅读全文后,筛选文献 42 篇,最终确定纳入文献 16 篇^[6-21],文献筛选流程见图 1。

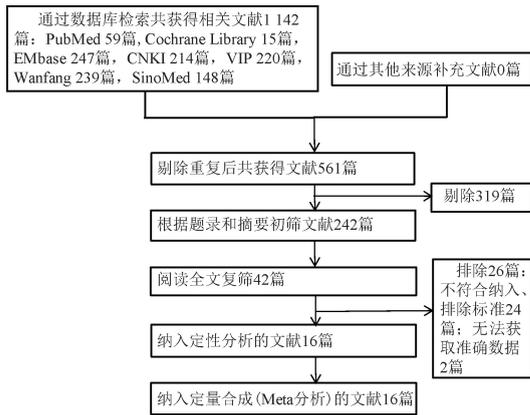


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入文献	患者特征(年龄/岁)	样本量(T/C)	试验组干预措施	结局指标
王勇 2020 ^[6]	儿童(3~12)	124 (62/62)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②③
刘紫凝 2020 ^[7]	儿童(1~8)	60 (30/30)	连花清瘟颗粒+磷酸奥司他韦	①②⑥
杜凤磊 2019 ^[8]	成人	60 (30/30)	连花清瘟颗粒+磷酸奥司他韦	①②③④⑤⑥
梁志顺 2019 ^[9]	儿童(11~14)	98 (49/49)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②③⑤⑥
张娟 2019 ^[10]	成人	80 (40/40)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②③⑥
化莉 2019 ^[11]	成人	102 (51/51)	连花清瘟颗粒+磷酸奥司他韦	①②③④⑤
朱司军 2019 ^[12]	儿童(3~14)	220 (110/110)	连花清瘟颗粒+磷酸奥司他韦	①②④⑤⑦
李生贤 2018 ^[13]	儿童(1~12)	83 (43/40)	连花清瘟颗粒+磷酸奥司他韦	①②④⑤⑥⑦
李刚 2016 ^[14]	成人	126 (63/63)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②③⑤⑥
孙少贵 2014 ^[15]	成人/儿童	30 (15/15)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①
叶国秀 2021 ^[16]	儿童	150 (75/75)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②④⑤⑦
侯新 2021 ^[17]	成人	120 (60/60)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①
张令晖 2021 ^[18]	成人	124 (62/62)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②④⑤⑥
徐梦麟 2021 ^[19]	成人	92 (46/46)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②④⑤
易薇 2020 ^[20]	成人	60 (30/30)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②③④⑤
雷宣 2020 ^[21]	儿童(4~13)	97 (49/48)	连花清瘟胶囊+磷酸奥司他韦	①②④⑤⑦

注:T. 试验组;C. 对照组(表 2 同)。对照组干预措施均为磷酸奥司他韦;药物用量及疗程视病程情况(成人磷酸奥司他韦用量为 45~75 mg, 连花清瘟胶囊为每次 4 粒,连花清瘟颗粒为每次 6 g,均为每日 3 次,疗程 5~7 d;儿童用量根据年龄、体质量参照药物说明书进行加减);①临床有效率;②退热时间;③肌肉疼痛缓解时间;④咽痛缓解时间;⑤咳嗽缓解时间;⑥鼻塞流涕缓解时间;⑦病毒转阴时间。

ClinicalTrials.gov,未查询到相关研究的注册信息。

2.4 文献质量评价

在纳入的 16 项 RCTs 中,有 9 项^[6-7,12-13,16-21]明确说明使用随机数字表法进行随机,7 项^[8-11,14-15]提及使用随机分组而未对具体方法与过程进行描述;均未提及分配隐藏及具体实施过程;均未提及使用盲法;均未提及曾对结局评估员施盲。有 13 项^[6-7,9-12,15-21]具备明确的纳入、排除标准,15 项^[6-7,9-21]明确提及基线资料可比,均未对相关利益冲突进行描述,见图 2。

2.2 文献基本特征

共纳入 16 项 RCTs,均为中文,所有研究基线资料差异无统计学意义,具有可比性。纳入文献基本特征见表 1。

2.3 课题资助与临床试验方案注册

在纳入的 16 项 RCTs 中,由国家级基金(国家科技重大专项)资助的研究有 1 项^[11],省部级基金(省卫生厅科研基金项目、省医学科学研究重点课题计划项目)资助 2 项^[6,12],市区级基金(区科技计划项目)资助 1 项^[7],其余项目由所在单位科室资助,以上 16 项 RCTs 均未提及企业资助。临床研究方案注册情况方面,检索中国临床试验注册中心、

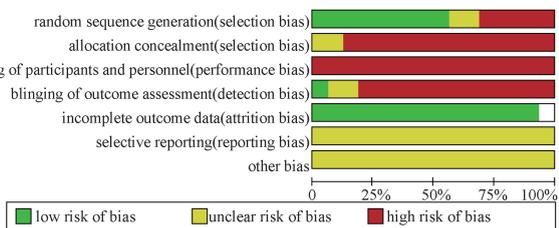


图 2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

2.5 Meta分析

2.5.1 退热时间 共纳入 14 项^[6-14, 16, 18-21] RCTs, 结果合并后发现研究间异质性较大, 选用随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应模型合并后研究间异质性仍然较大 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 96\%$), 原因可能是连花清瘟制剂作用于不同中医证型

的流感效度不一, 有待进一步研究。结果显示, 在退热时间方面, 试验组与对照组比较差异有统计学意义 ($SMD = -2.02, 95\% CI [-2.62, -1.41]$, $P < 0.000\ 01$), 表明连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦对比单用磷酸奥司他韦能明显缩短退热时间, 见图 3。

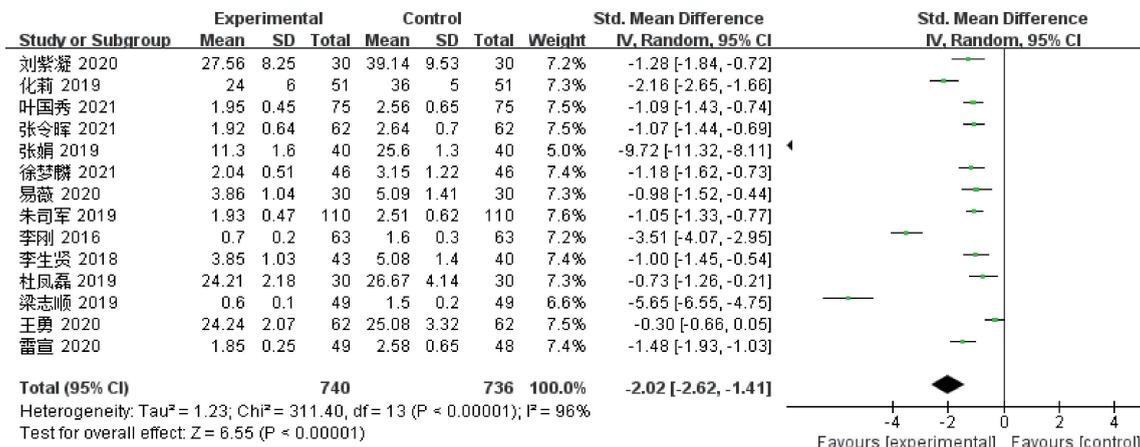


图 3 退热时间的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of fever clearance time

2.5.2 临床有效率 共纳入 16 项^[6-21] RCTs, 异质性检验显示研究间同质性较好 ($P = 0.10, I^2 = 33\%$), 选用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 在临床有效率(显效、有效均视作有效)方面, 试

验组与对照组比较差异有统计学意义 ($RR = 1.16, 95\% CI [1.12, 1.20]$, $P < 0.000\ 01$), 表明连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦对比单用磷酸奥司他韦治疗流感效果更好, 有效率更高, 见图 4。

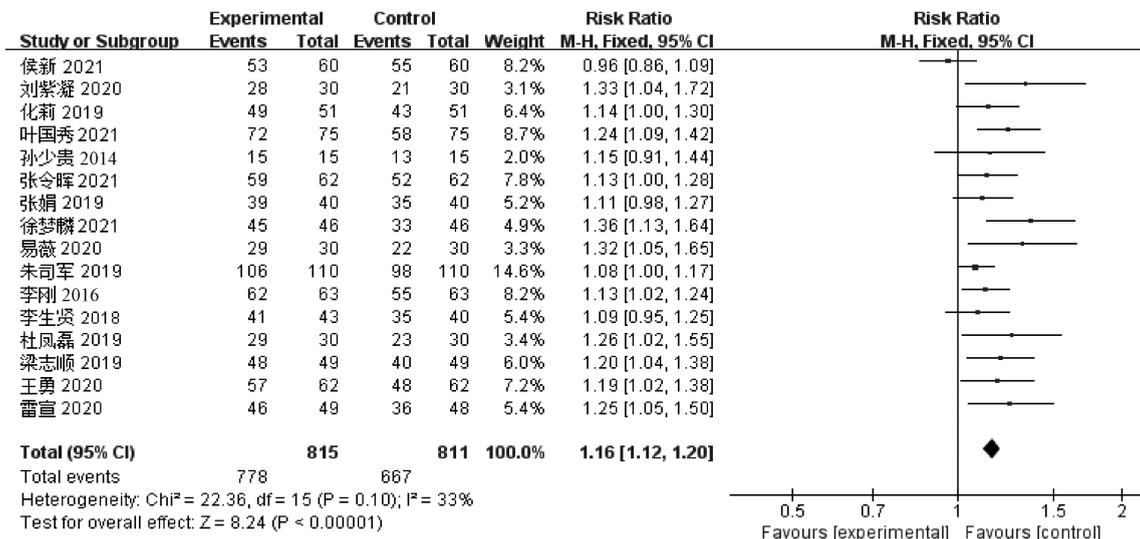


图 4 临床有效率的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of clinical effective rate

2.5.3 肌肉疼痛缓解时间 共纳入 7 项^[6,8-11,14,20] RCTs,结果合并后发现研究间异质性较大,选用随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应模型合并后研究间异质性仍然较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 98\%$),原因可能是连花清瘟制剂作用于不同中医证型的流感效度不

一,有待进一步研究。结果显示,在肌肉疼痛缓解时间方面,试验组与对照组比较差异有统计学意义($SMD = -2.50$, $95\%CI [-3.84, -1.16]$, $P = 0.000\ 2$),表明连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦比单用磷酸奥司他韦能明显缩短肌肉疼痛缓解时间,见图 5。

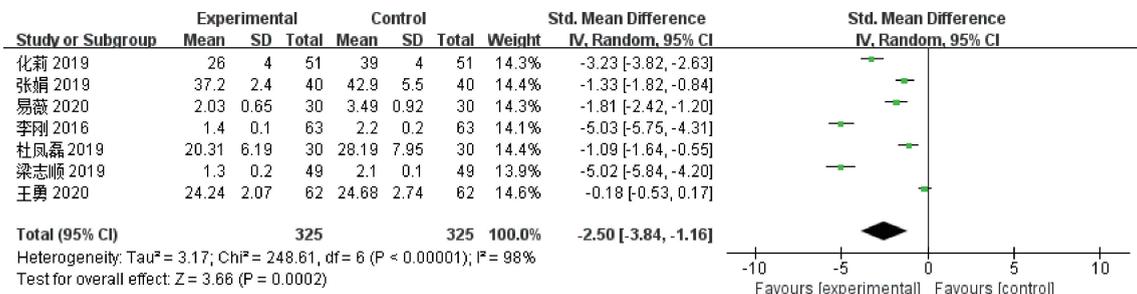


图 5 肌肉疼痛缓解时间的 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of time to muscle pain relief

2.5.4 咽痛缓解时间 共纳入 9 项^[8,11-13,16,18-21] RCTs,结果合并后发现研究间异质性较大,选用随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应模型合并后研究间异质性仍然较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 93\%$),原因可能是连花清瘟制剂作用于不同中医证型的流感

效度不一,有待进一步研究。结果显示,在咽痛缓解时间方面,试验组与对照组比较差异有统计学意义($SMD = -1.39$, $95\%CI [-1.93, -0.85]$, $P < 0.000\ 01$),表明连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦对比单用磷酸奥司他韦能明显缩短咽痛缓解时间,见图 6。

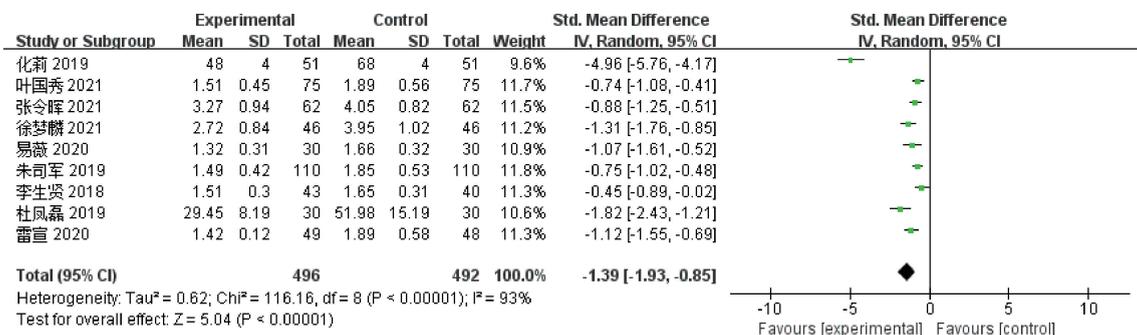


图 6 咽痛缓解时间的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of time to sore throat relief

2.5.5 咳嗽缓解时间 共纳入 11 项^[8-9,11-14,16,18-21] RCTs,结果合并后发现研究间异质性较大,选用随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应模型合并后研究间异质性仍然较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 95\%$),原因可能是连花清瘟制剂作用于不同中医证型的流感效度不一,有待进一步研究。结果显示,在咳嗽缓解时间方面,试验组与对照组比较差异有统计学意义($SMD = -1.81$, $95\%CI [-2.44, -1.19]$, $P < 0.000\ 01$),表明连

花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦对比单用磷酸奥司他韦能明显缩短咳嗽缓解时间,见图 7。

2.5.6 鼻塞流涕缓解时间 共纳入 7 项^[7-10,13-14,18] RCTs,结果合并后发现研究间异质性较大,选用随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应模型合并后研究间异质性仍然较大($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 98\%$),原因可能是连花清瘟制剂作用于不同中医证型的流感效度不一,有待进一步研究。结果显示,在鼻塞流涕

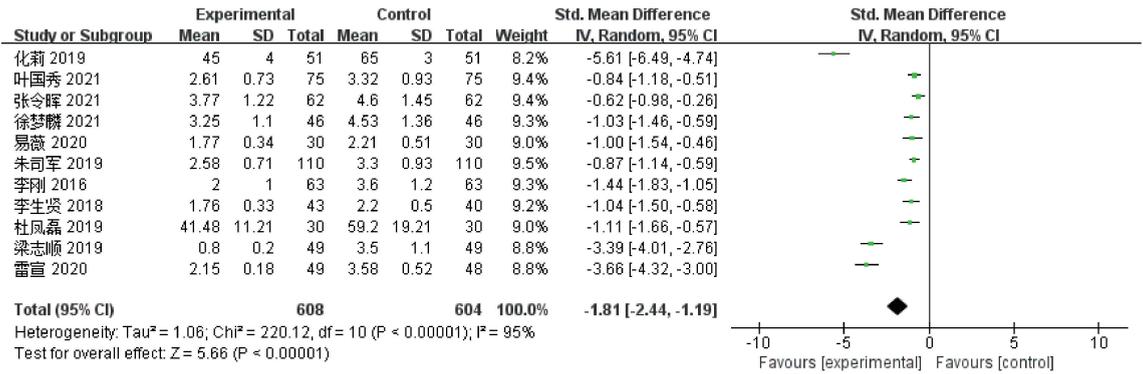


图 7 咳嗽缓解时间的 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of time to cough relief

缓解时间方面, 试验组与对照组比较差异有统计学意义(SMD = -2.31, 95% CI [-3.61, -1.01], P = 0.0005),

表明莲花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦对比单用磷酸奥司他韦能明显缩短鼻塞流涕缓解时间, 见图 8。

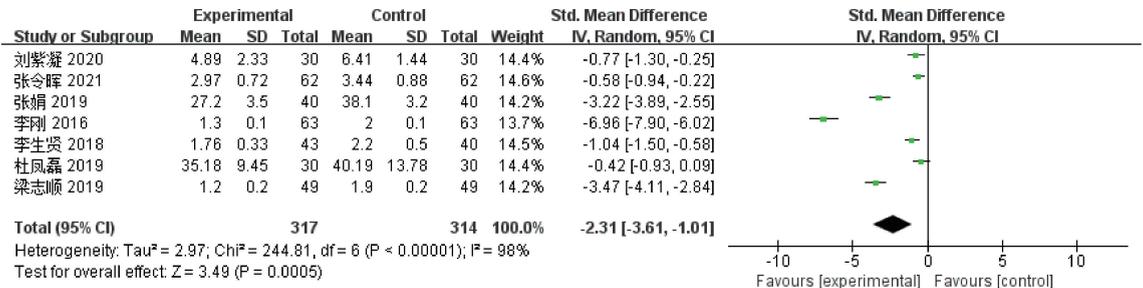


图 8 鼻塞流涕缓解时间的 Meta 分析

Fig. 8 Meta-analysis of time to nasal congestion and runny nose relief

2.5.7 病毒转阴时间 共纳入 4 项^[12-13, 16, 21] RCTs, 结果合并后发现研究间异质性较大, 选用随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应模型合并后研究间异质性仍然较大 (P < 0.0001, I² = 88%), 原因可能是莲花清瘟制剂作用于不同中医证型的流感效度不

一, 有待进一步研究。结果显示, 在病毒转阴时间方面, 试验组与对照组比较差异有统计学意义 (SMD = -0.68, 95% CI [-1.19, -0.16], P = 0.01), 表明莲花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦对比单用磷酸奥司他韦能明显缩短病毒转阴时间, 见图 9。

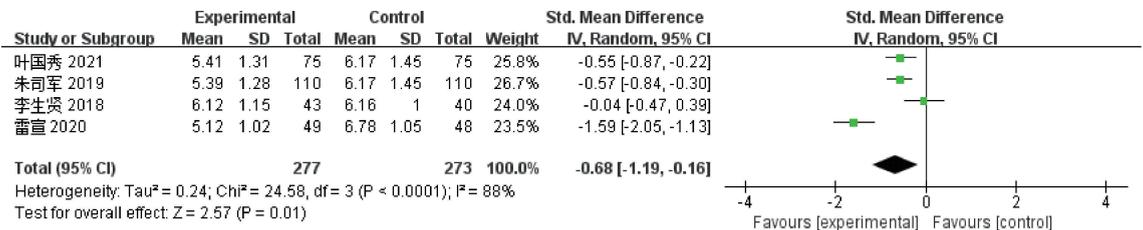


图 9 病毒转阴时间的 Meta 分析

Fig. 9 Meta-analysis of time to negative result of viral nucleic acid test

2.6 不良反应

共纳入 16 项^[6-21] RCTs, 10 项提及不良反应^[7,9-11,14,16-19,21], 其中 2 项显示试验组与对照组均未见明显不良反应^[7,17], 8 项报道了不良反应^[9-11,14,16-19,21], 涉及试验组(连花清瘟制剂+磷酸奥司他韦)不良反应 27 例, 包括恶心、呕吐 11 例, 腹泻 8 例, 头晕 3 例, 神经系统症状 3 例, 睡眠障碍 1 例, 皮疹 1 例; 对照组(磷酸奥司他韦单用)不良反应 25 例, 其中恶心、呕吐 7 例, 腹泻 10 例, 头晕 3 例, 神经系统症状 4 例, 睡眠障碍 1 例。以上所有不良反应均无需特殊处理或对症处理后消失, 2 组均未出现严重不良反应。

2.7 漏斗图

以连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦治疗流感退热时间 Meta 分析中的标准误 (SE) 作为 Y 轴, 以 SMD 作为 X 轴绘制漏斗图, 见图 10。结果显示所有研究散点均在漏斗图之内, 但分布形态对称性欠佳, 提示存在一定程度的发表偏倚。这可能与部分研究

的样本量较小、纳入研究总数较少有关。

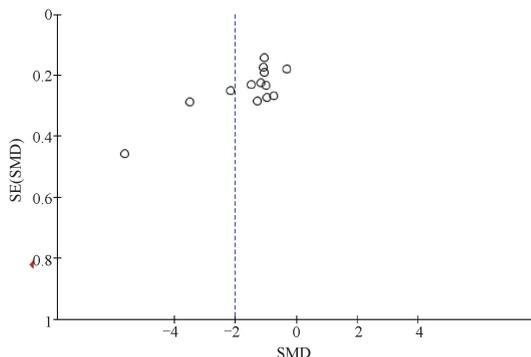


图 10 退热时间的漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of fever clearance time

2.8 GRADE 证据质量评价

采用 GRADEpro GDT 在线评价系统对各结局指标进行证据分级与质量评价。影响证据质量的升、降级因素的详细描述见表 2。

表 2 GRADE 证据与概要

Table 2 GRADE evidence profile

结局指标	RCTs /项	证据质量评价					样本量		效应量		证据质量
		偏倚风险	不一致性	间接性	精确性	其他偏倚	T	C	相对效应	绝对效应	
退热时间 ⁴⁾	14	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	740	736	-	SMD = -2.02, 95% CI [-2.62, -1.41]	⊕○○○ 极低级
临床有效率 ⁵⁾	16	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	778/815 (95.5%)	667/811 (82.2%)	RR = 1.16, 95% CI [1.12, 1.20]	1 000 人大于 132 人	⊕○○○ 极低级
肌肉疼痛缓解时间 ⁵⁾	7	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	325	325	-	SMD = -2.50, 95% CI [-3.84, -1.16]	⊕○○○ 极低级
咽痛缓解时间 ⁵⁾	9	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	496	492	-	SMD = -1.39, 95% CI [-1.93, -0.85]	⊕○○○ 极低级
咳嗽缓解时间 ⁵⁾	11	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	608	604	-	SMD = -1.81, 95% CI [-2.44, -1.19]	⊕○○○ 极低级
鼻塞流涕缓解时间 ⁵⁾	7	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	317	314	-	SMD = -2.31, 95% CI [-3.61, -1.01]	⊕○○○ 极低级
病毒转阴时间 ⁵⁾	4	非常严重 ^{1,2)}	不严重	不严重	不严重	强烈怀疑存在发表偏倚 ³⁾	277	273	-	SMD = -0.68, 95% CI [-1.19, -0.16]	⊕○○○ 极低级

注: RR. 危险比; SMD. 标准化均数差; ¹⁾ 未正确描述随机; ²⁾ 未进行分配隐藏; ³⁾ 本药物临床应用较多, 但相关研究整体数量较少, 阴性结果极少; ⁴⁾ 主要结局指标; ⁵⁾ 次要结局指标。

3 结论与展望

3.1 临床与科研指导意义

在退热时间方面, Meta 分析结果显示, 连花清瘟制剂与磷酸奥司他韦联用效果优于磷酸奥司他韦单用, 能够缩短退热时间; 临床有效性方面也是联用效果更好; 试验组肌肉疼痛缓解时间、咽痛缓解时间、咳嗽缓解时间、鼻塞流涕缓解时间方面均短于对照组, 提示联用方案在缓解症状方面可能更快; 病毒转阴时间方面 2 组无明显差异。但考虑到纳入研究总体数量少、方法学质量较低, 以上结论尚需更多高质量循证证据支持。磷酸奥司他韦是经典的抗病毒药物, 抗病毒效果较好, 但基于其抑制神经氨酸酶的作用原理, 本药对流感患者的保护作用存在时间窗, 发病后 48 h 服用可显著缩短病程、抑制病毒复制。连花清瘟组方基于中医经典名方麻杏石甘汤、银翘散, 具有辛凉解表宣肺、清热解毒等作用, 用于发热、热毒全身反应较为明显的患者时, 退热及缓解疼痛、鼻塞等疗效较佳, 因此适用于流感早期、中期患者症状显著之时。流感早期可以考虑二者联用或单用, 中后期或症状反应不明显时则需要把握患者的不同病理阶段进行辨证论治, 同时在科研设计时, 也需要考虑到用药时间窗与辨证论治的问题。然而, 在纳入的 16 项 RCTs 中, 只有 1 项^[17]在背景中提及“辨证论治”, 且后续试验中未有描述。未经辨证论治的中医药治疗是否会影响中药疗效, 从而对试验结果产生影响, 也需要后续的研究者们在设计试验方案时加以考虑。

在临床安全性方面, 所有研究在试验期间均未见严重的不良反应, 出现的不良反应主要有恶心、轻微腹泻、头晕和神经系统症状, 无需特殊处理或经对症处理后均消失, 提示连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦治疗流感的临床安全性较好。但也注意到, 连花清瘟与磷酸奥司他韦的中西联用方案, 依然存在不良反应的倾向性。且在文献阅读中发现, 报道不良反应的文献量很少, 不能排除发表偏倚的存在, 同时也在一定程度上体现了科研人员对于中西联用方案不良反应的忽视。中成药与西药的联用方案并非简单的成分叠加, 其药理作用、药代动力学、药效与临床不良反应都需要开展更多相关科学研究以及临床观察证实。

在流感的临床治疗中, 中成药以其简单、廉价、便捷、疗效可靠的优势而得到广泛运用, 尤其受到众多西医医师的青睐。但是, 西医医师使用中成药进行治疗的最大问题在于缺乏系统严谨的中医辨证论

治体系指导, 因此不可避免地存在误诊误治的隐患。中医对流感的治疗强调分期论治, 针对疾病发展不同阶段的证型特点, 病证结合进而处方^[22]。有研究显示中医药治疗轻症流感具有良好的效果, 可以单独治疗甲型 H1N1 流感轻症患者^[23]; 另外也有系统评价与 Meta 分析证据显示连花清瘟胶囊单用治疗流感疗效优于西药^[24-25]。虽然目前在临床中较为常见的治疗方案仍然为中西结合方式^[26], 但究竟是采用纯中药方式治疗、纯西药方式治疗还是中西医结合治疗能为患者带来更高的临床获益, 这个问题仍需要更多的临床研究证据才能得出结论。组方源自《伤寒论》麻杏石甘汤与《温病条辨》银翘散的连花清瘟在临床治疗流感的应用是十分广泛的, 但临床应用是否真正规范、精确, 也不得而知。通过对连花清瘟制剂适用证型的深入研究和推广, 可以进一步促进连花清瘟胶囊在临床治疗流感的精确运用, 具有非常重要的现实意义。

3.2 局限性

本研究纳入的 16 项 RCTs 中, 方法学质量普遍较低。许多研究提及使用随机分组而未对具体方法与过程进行描述, 随机不规范可能导致人为主观因素对研究对象的选择和分组产生干扰, 从而导致选择性偏倚。随机结果的隐藏叫作分配隐藏, 使研究人员和研究对象都无法预测患者的入组情况, 从而防止测量偏倚, 提高证据真实性^[27], 但全部 16 项研究均未对分配隐藏及具体实施过程进行说明。实施盲法可以避免干预措施实施过程和结果测量时来自患者与研究人员的偏倚, 尤其是干预措施为药物的随机对照试验(例如设置安慰剂就是常见的盲法方案), 但全部 16 项研究均未实施盲法, 这很可能导致来自研究者和患者的偏倚。此外, 相关诊断标准、样本量计算、统计方法等内容时常见到报告不清楚、不规范的情况, 全部 16 项研究均未对相关利益冲突进行描述。

而在研究的结局指标选择等方面, 大多数研究作为主要结局指标的临床有效率在测量时主观性较大, 可能降低结果的真实性。在不良反应的报道方面亦不够详细, 可以看出目前国内中成药研究对安全性的考虑尚不够全面, 需更加严谨。此外, 本系统评价纳入的原始文献较少, 考虑到发表偏倚的存在, 需谨慎看待研究结果。

3.3 展望

流感作为一种季节性流行病, 每年为国家和个人带来严重的健康负担, 中西医结合治疗在临床上

应用非常广泛,但并不规范,缺乏高质量临床研究与循证证据导致的技术推广和学习困难是不容忽视的原因。2019年我国新型冠状病毒肺炎疫情期间,中西医结合治疗发挥了重大作用,国家卫生健康委印发的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》^[28]将中医治疗列入治疗方案,为中医药从业者带来更多信心,同时也要求在今后的临床与科研中做得更好。

根据本研究的结果,连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦在治疗流感的有效性优于单用磷酸奥司他韦,但同时也关注到目前相关科学研究数量少、质量低的现状,在临床使用相关中成药的同时,医务工作者需要继续开展相关研究,尤其是相关大样本RCTs;同时提高临床研究的方法学质量,为临床决策提供更有意义的高质量循证证据。临床研究应当注重方法学质量,严谨的方法学是研究结果客观、可信的前提,低质量研究不仅浪费财力物力,甚至有可能得到错误数据,误导临床诊疗^[29]。此外,当重视药物的安全性,把安全性作为临床研究的关注点。

[参考文献]

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发流行性感冒诊疗方案(2020年版)的通知[EB/OL]. (2020-11-04)[2022-03-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202011/a943c67d55e74e589d23c81d65b5e221.shtml>.
- [2] Centers for disease control and prevention, national center for immunization and respiratory diseases. Seasonal influenza (flu) [EB/OL]. [2022-03-08]. https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm.
- [3] IULIANO A D, ROGUSKI K M, CHANG H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285.
- [4] 李飒,刘思家,朱爱琴,等. 中国流感死亡负担研究系统综述[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(10):1049.
- [5] 吴以岭. 解读连花清瘟胶囊[J]. *中国医药指南*, 2005, 3(11):120.
- [6] 王勇,王艺霏,马骥,等. 连花清瘟胶囊联合奥司他韦治疗儿童流感病毒感染疗效及对NO、IFN- γ 、IL-17表达水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1):214.
- [7] 刘紫凝,卢海伟,曾佳媚,等. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流行性感冒[J]. *内蒙古中医药*, 2020, 39(1):6.
- [8] 杜凤磊. 奥司他韦联合连花清瘟颗粒治疗甲型流行性感冒的效果分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(15):3.
- [9] 梁志顺,王咏超. 连花清瘟胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的临床疗效及其安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(33):92.
- [10] 张娟,秦进国. 连花清瘟胶囊与磷酸奥司他韦联合治疗流行性感冒的疗效观察[J]. *黑龙江医药*, 2019, 32(5):1047.
- [11] 化莉,刘双. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦胶囊治疗流行性感冒的临床效果研究[J]. *中国医药*, 2019, 14(8):1155.
- [12] 朱司军,李胜军,李文斌. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(8):1099.
- [13] 李生贤,陈钰霜. 磷酸奥司他韦联合连花清瘟颗粒治疗甲型流行性感冒疗效观察[J]. *海峡药学*, 2018, 30(5):134.
- [14] 李刚. 连花清瘟胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(27):137.
- [15] 孙少贵. 奥司他韦联合连花清瘟胶囊治疗重症甲型H1N1流感的15例分析[J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(4):692.
- [16] 叶国秀,周宝琴,马健,等. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(34):129.
- [17] 侯新,赵文娟. 连花清瘟胶囊联合磷酸奥司他韦胶囊治疗毒热蕴肺型流行性感冒临床观察[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(31):106.
- [18] 张令晖,于旭红,张晨曦,等. 磷酸奥司他韦胶囊联合连花清瘟颗粒治疗甲型H1N1流行性感冒的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(8):963.
- [19] 徐梦麟,郑慈. 奥司他韦联合连花清瘟颗粒治疗流行性感冒的效果观察[J]. *中国基层医药*, 2021, 28(3):340.
- [20] 易薇,李国平. 磷酸奥司他韦胶囊联合连花清瘟颗粒治疗甲型流行性感冒的疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(14):186.
- [21] 雷宣. 连花清瘟颗粒联合奥司他韦治疗儿童流感病毒感染的疗效及安全性研究[J]. *药品评价*, 2020, 17(13):62.
- [22] 苏芮,刘清泉. 论流行性感冒与伤寒、温病的关系[J]. *中医杂志*, 2019, 60(14):1249.
- [23] 刘清泉. 中医药在甲型H1N1流感防治中的作用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8(17):168.
- [24] 王诗恒,刘剑锋,章轶立,等. 连花清瘟胶囊治疗病毒性感冒的有效性和安全性的系统评价[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(7):1503.
- [25] 牛倩倩,陈愉,刘晔,等. 连花清瘟胶囊治疗流行性感冒的有效性及其安全性的系统评价[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(8):1474.
- [26] 生晓迪,陈哲,季昭臣,等. 中成药治疗流行性感冒的临床研究及评价[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(9):2338.
- [27] 王家良. 临床流行病学[M]. 4版. 上海:上海科学技术出版社, 2014.
- [28] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知[EB/OL]. (2020-01-23)[2022-03-08]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [29] 彭德慧,强晓钰,胡海殷,等. 中成药临床证据分析报告(2020年)[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(9):2315.

[责任编辑 张燕]