

- 第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [7] 周俊, 占达飞, 欧小凡, 等. 血管性抑郁中医证型汉密尔顿抑郁量表因子分析[J]. 中医药导报, 2016, 22(22): 75-77.
- [8] 陶子荣. 我国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准信度、效度及敏感度的评价[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(3): 283-285.
- [9] 苑杰, 刘颖, 廖嘉雯, 等. 脑卒中后抑郁与冠心病后抑郁的临床异质性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1765-1769.
- [10] 任延昆, 陈子月, 李晓阳, 等. 老年脑卒中后抑郁症脑电图特点及影响抑郁因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 253-257.
- [11] 李庆丽, 王贵贤, 王艳捷, 等. 解郁通络法对脑卒中后抑郁患者神经递质水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 134-139.
- [12] 孙延昌. 葛酮通络胶囊治疗卒中后抑郁的效果及其部分机制研究[J]. 世界临床医学, 2017, 11(5): 103-104.
- [13] 胡佳, 周伟, 周志明, 等. 炎症指标对缺血性脑卒中卒中后抑郁的预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6): 665-671.
- [14] 祝善尧, 葛伟, 张欢, 等. 老年急性缺血性脑卒中后抑郁患者睡眠障碍现状及与血清 IL-1、IL-2、5-HT 和 Hypocretin 的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 475-480.
- [15] 郑惠良, 杨莹, 齐伟. 脑卒中后抑郁患者血浆、脑脊液中神经递质含量的高效液相色谱法测定[J]. 郑州大学学报(医学版), 2008, 43(5): 1016-1018.
- [15] 李艳彬, 蔡玉芬, 李博. 维生素 D、5-HT、BDNF 及 NE 在卒中后抑郁患者中的变化及与抑郁病情的关系[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1874-1876.
- [16] 袁建新, 冯玉婧, 杨秀平, 等. 脑卒中后早期抑郁患者脑血流动力学变化及意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(8): 1127-1131.

六神丸联合常规治疗对 COVID-19 患者的临床疗效

孙仕奇¹, 陈飞飞^{1#}, 尹成伟¹, 王婧¹, 蔡蔚然¹, 郭君¹, 吕婵¹, 商斌仪¹, 陈旋¹, 宋秀明¹, 周华¹, 刘华², 张炜^{1*}, 张兴^{1*}

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: **目的** 考察六神丸联合常规治疗对 COVID-19 患者的临床疗效。**方法** 80 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 40 例, 对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用六神丸, 疗程 7 d。检测退热时间、临床疗效、中医证候评分、单项症状消失情况变化。**结果** 观察组退热时间中位数短于对照组 ($P < 0.05$), 总有效率及咽痛、大便干消失率更高 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分降低 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$)。2 组均未发生与六神丸相关的不良反应, 也未出现严重不良事件。**结论** 六神丸联合常规治疗可缩短 COVID-19 患者退热时间, 提高临床疗效, 降低中医证候评分, 改善咽痛、大便干等症状, 安全性较高。

关键词: 六神丸; 常规治疗; COVID-19

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)08-2277-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.058

收稿日期: 2021-01-18

基金项目: 上海市科委中医药治疗新冠肺炎的临床研究(2041195020002); 上海市传染病中医药防治能力培育项目(ZYYB-NLPY-09, ZYYB-NLPY-15); 上海临床重点专科(shslezdzk05101); 上海中医临床重点实验室(20DZ2272200); 2020年上海市医苑新星青年医学人才培养资助计划(2020); 2020年上海中医药大学后备卓越中医人才项目(2020)

作者简介: 孙仕奇(1997—), 女, 住院医师, 从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床研究。Tel: 13122357768, E-mail: 13122357768@163.com

#共同第一作者: 陈飞飞(1993—), 女, 住院医师, 从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床研究。Tel: 18014451032, E-mail: chenfeifei1993@sina.com

***通信作者:** 张炜(1969—), 男, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床研究。E-mail: zhangw1190@sina.com
张兴(1989—), 男, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治呼吸系统疾病的临床研究。E-mail: zhangxing2012@163.com

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的大流行已造成全世界广泛感染和严重后果^[1], 目前流行病学调查显示, 所有患者及无症状感染者均为传染源, 主要是通过接触传播和飞沫传播, 该疾病传播迅速, 病死率高。截至 2021 年 1 月 9 日 24 时, 中国累计治愈出院病例 82 211 例, 累计死亡病例 4 634 例, 累计报告确诊病例 87 433 例^[2]。中医药在 COVID-19 救治过程中, 取得了瞩目成就^[3]。

六神丸有一百多年的应用历史, 组方药材麝香、蟾酥、牛黄、珍珠等, 具有清热解毒、抗炎镇痛、开窍醒神等功效, 临床用于治疗急性咽炎、扁桃体炎等疾病, 具有抗病毒、调节人体免疫等功效^[4], 是潜在的 COVID-19 治疗药物^[5]。杨子峰等^[6]证实, 六神丸有直接抗 SARS-CoV-2 的活性, 即可能存在抗 COVID-19 作用, 但相关研究较少。因此, 本研究考察六神丸联合常规治疗对 COVID-19 患者的临床疗效, 以期对相关治疗提供客观依据, 现报道如下。

1 资料与方法

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s, n=40$)

项目	观察组	对照组	P
年龄/岁	63.08±9.97	60.28±12.64	0.275
男性/[例(%)]	20(50.00)	14(35.00)	0.175
身高/cm	166.88±5.42	166.08±6.67	0.588
体质量/kg	66.98±6.61	65.44±6.74	0.306
BMI/(kg·m ⁻²)	24.02±1.65	23.71±1.80	0.427
重型/[例(%)]	2(5.00)	3(7.50)	>0.999
基础疾病/[例(%)]	3(7.50)	4(10.00)	>0.999
体温/℃	37.23±0.47	37.18±0.37	0.580
呼吸频率/(次·min ⁻¹)	18.30±2.04	18.15±1.66	0.719
白细胞(×10 ⁶)/mL	6.03±1.44	6.67±2.23	0.134
中性粒细胞(×10 ⁶)/mL	6.11±11.23	4.12±1.88	0.277
淋巴细胞(×10 ⁶)/mL	3.19±6.77	1.79±0.65	0.202

注:基础疾病包括消化系统疾病、脑血管疾病。

1.2 诊断标准 参照国家卫生健康委员会和国家中医药管理局颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[7], 符合疑似病例诊断条件, 同时实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸呈阳性, 或病毒基因测序与已知的新型冠状病毒高度同源。

1.3 纳入、排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 确诊为 COVID-19 普通型、重型, 符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[7] 诊断标准, 男女不限; (2) 年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 80 岁; (3) 研究前详细了解试验性质、意义及可能的获益、不便、潜在危险, 自愿签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1) 轻型、危重型 COVID-19; (2) 任何其他影响临床试验评估的呼吸道疾病; (3) 合并哮喘, 需每日治疗; (4) 胸部 CT 证实存在严重的肺间质病变、支气管扩张等肺部疾病; (5) 合并糖尿病、高血压; (6) 合并严重的原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征、先天

1.1 一般资料 本研究为前瞻性设计, 选择 2020 年 2 月 19 日至 2020 年 3 月 11 日收治于武汉市雷神山医院的 80 例 COVID-19 患者, 区组随机方法制定随机分配方案, 采用 SPSS 软件生成随机数字表采取随机数字进行区组随机, 按 1:1 比例制成随机分配表, 将 80 例患者分为对照组和观察组, 每组 40 例, 无脱落病例, 最终全部出院, 无死亡, 2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。通过随机分配表制成分配卡装入密闭信封, 按其进入临床试验的先后次序拆开号码相同的信封, 按信封内卡片规定的编号进行治疗。在入院首日采集患者基本信息, 记录入院时及入院后每天上午 8 点体温, 收集入院首日及研究第 7 天的中医证候信息, 以上临床资料均由同一名具有高级职称的中医师在固定时间负责收集, 以减少观察性偏倚。研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准 (2020-797-04-01), 在中国临床试验注册中心完成注册 (ChiCTR2000030469)。

性呼吸道畸形、先天性心脏病、肺发育异常等疾病。

1.4 治疗手段 对照组给予常规治疗, 参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[7] 治疗方案中的“一般治疗”及“重型病例的治疗”进行, 其中抗病毒治疗予以盐酸阿比多尔, 每天 3 次, 每次 200 mg, 连续 7 d; 观察组在对照组基础上口服六神丸 (上海雷允上药业有限公司, 批号 190201, 每 1 000 粒重 3.125 g), 每天 3 次, 每次 10 粒, 餐后服用, 连续 7 d。

1.5 疗效评价 入院第 1 天及研究第 7 天参照《中药新药临床研究指导原则》^[8] 进行, 疗效指数 = [(治疗前中医证候评分 - 治疗后中医证候评分) / 治疗前中医证候评分] × 100%, (1) 临床痊愈, 疗效指数 ≥ 95%; (2) 显效, 疗效指数 ≥ 70% 但 < 95%; (3) 有效, 疗效指数 ≥ 30 但 < 70%; (4) 无效, 疗效指数 < 30%。总有效率 = [(临床治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

1.6 指标检测

1.6.1 主要疗效指标 记录入院当天和入院后每天8点患者体温,从入院时发热降至正常体温时的治疗天数即为退热时间,正常体温标准为腋温 $\leq 36.6\text{ }^{\circ}\text{C}$,或口温 $\leq 37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$,或肛温/耳温 $\leq 37.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.6.2 次要疗效指标 入院第1天及研究第7天,记录单项症状消失情况。

1.6.3 安全性 治疗过程中,监测不良反应、严重不良事件发生情况。

1.7 统计学分析 通过SAS 9.4软件进行处理,所有检验均采用双侧检验,描述性分析的计数资料以例数、构成比表示,组间比较采用卡方检验或Wilcoxon符号秩检验;计

量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验或Wilcoxon符号秩检验;退热时间的组间比较采用生存分析法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 退热时间 在80例患者中,入院时有发热症状的53例,其中对照组33例,观察组20例,治疗后均退热。观察组退热时间中位数短于对照组($P<0.05$),见表2, Kaplan-Meier曲线见图1。

2.2 临床疗效 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 中医证候评分 治疗后,2组中医证候评分降低($P<0.05$),以观察组更明显($P<0.05$),见表4。

表2 2组退热时间比较

组别	退热时间中位数/d	95% CI	Q_{25}, Q_{75}	P	风险比(95% CI)
观察组($n=20$)	2.00	(1.00, 6.00)	1.00, 6.00	0.003	2.20(1.22, 3.99)
对照组($n=33$)	6.00	(4.00, 6.00)	4.00, 7.00		

表3 2组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效	P
观察组($n=40$)	13(32.50)	13(32.50)	10(25.00)	4(10.00)	36(90.00)	0.034
对照组($n=38$)	11(28.95)	1(2.63)	15(39.47)	11(28.95)	27(71.05)	

注:对照组有2例患者症状指标存在部分缺失,故未计入。

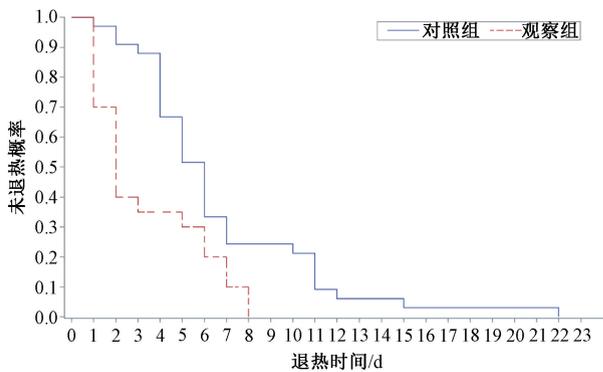


图1 退热时间 Kaplan-Meier 曲线

表4 2组中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=40$)

组别	治疗前	治疗后	差值
观察组	14.83 \pm 7.97	3.55 \pm 3.26	-11.28 \pm 6.19
对照组	8.55 \pm 4.71	5.00 \pm 4.60	-3.68 \pm 3.67
P	<0.001	0.114	<0.001

2.4 单项症状消失情况 观察组咽痛、大便干消失率高于对照组($P<0.05$),而其他症状消失率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

2.5 安全性 在治疗过程中,2组均未发生与六神丸相关的不良反应,也未出现严重不良事件。

表5 2组单项症状消失情况比较 [例 (%)]

症状	观察组		对照组		P
	例数/例	消失	例数/例	消失	
咳嗽	35	18(51.43)	26	14(53.85)	0.852
乏力	34	26(76.47)	11	6(54.55)	0.251
鼻塞	4	3(75.00)	3	2(66.67)	>0.999
流涕	3	2(66.67)	3	2(66.67)	>0.999
咽痛	27	18(66.67)	20	7(35.00)	0.031
肌肉酸痛	25	21(84.00)	23	18(78.26)	0.719
食欲减退	21	19(90.48)	18	11(61.11)	0.055
口干	25	11(44.00)	16	5(31.25)	0.414
腹泻	4	3(75.00)	5	3(60.00)	>0.999
大便干	11	11(100.00)	5	2(33.33)	0.006

3 讨论

COVID-19属于 β -冠状病毒簇,是正链单链RNA病毒,其传播能力强、对人体危害大的特点,正成为全球公共卫生安全领域的重大危机。西医治疗COVID-19主要是抗病毒、对症支持,但相关药物的研发还是进展缓慢^[9],迄今为止尚无获得批准上市的特效药。

李龙泉等^[10]通过荟萃分析发现,COVID-19患者约有88.5%出现发热症状,是独立预测新冠肺炎的重要临床特征之一^[11]。陈友平^[12]对416例COVID-19患者发热症状进行临床分析,发现高热、长期发热时者更容易出现重症或危重症,发热持续时间是核酸转阴时间的独立影响因素^[13]。因此,退热在相关治疗具有重要意义。

中医认为,COVID-19属于温病范畴,湿毒化热或素体

内热旺盛致湿、毒、热搏结为新冠肺炎病机变化的重点, 治疗当重视清解热毒^[14]。本研究发现, 六神丸可缩短 COVID-19 患者退热时间, 临床总有效率更高, 达 90%, 并加速临床症状消退, 缩短相关症状缓解和消失时间。方中牛黄入血分, 具有凉血、解毒、镇惊的功效; 珍珠含碳酸钙及多种氨基酸, 与牛黄合用时具有抗菌、抗感染功效; 麝香可开窍、活血、通络, 蟾酥可开窍、解毒, 诸药共奏凉血解毒之功, 可缩短患者热程, 提高有效率。

综上所述, 六神丸联合常规治疗可明显缩短 COVID-19 患者退热时间, 提高临床总有效率, 改善中医症候评分及咽痛、大便秘结等症, 可为相关中医治疗提供新的手段。但本研究为单中心临床试验, 样本量少, 今后尚需进一步全面评价。

参考文献:

[1] Omary M B, Eswaraka J R, Kimball S D, *et al.* The COVID-19 pandemic and research shutdown: staying safe and productive[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2745-2748.

[2] 国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 截至 1 月 9 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2021-01-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202101/3264da160e354e9690829a492c7141cb.shtml>.

[3] Zhang X, Zhang W, Chen Q, *et al.* Effects of Tanreqing Capsule on the negative conversion time of nucleic acid in patients with COVID-19: A retrospective cohort study [J]. *J Integr Med*, 2021, 19(1): 36-41.

[4] 佚名. 经典中成药“雷允上六神丸”入选国家非遗名录 [J]. *现代中药研究与实践*, 2011, 25(1): 31.

[5] 朱 钰, 崔欣语, 周 婧, 等. 六神丸干预新型冠状病毒肺炎

的靶点挖掘及分子对接研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(5): 675-683.

[6] Ma Q H, Pan W Q, Li R F, *et al.* Liu Shen capsule shows antiviral and anti-inflammatory abilities against novel coronavirus SARS-CoV-2 via suppression of NF- κ B signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104850.

[7] 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肺炎诊疗方案 (试行第六版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 53-60.

[9] 王 莹, 沈 泓, 高雯雯, 等. 新型冠状病毒基因组学研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(5): 525-529.

[10] Li L Q, Huang T, Wang Y Q, *et al.* COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(6): 577-583.

[11] Aldobyany A, Touman A, Ghaleb N, *et al.* Correlation between the COVID-19 respiratory triage score and SARS-CoV-2 PCR test [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 605689.

[12] 陈友平, 胡福英, 朱卫芳, 等. 416 例新型冠状病毒肺炎发热症状的临床分析 [J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(21): 3553-3555.

[13] 龚惠莉, 黄汉平, 周 霞, 等. 新型冠状病毒核酸转阴时间相关因素及其对预后的影响 [J]. *医药导报*, 2020, 39(6): 811-814.

[14] 薛 艳, 张 炜, 张 兴, 等. 从“毒损肺络”探究新型冠状病毒肺炎的病机及诊疗思路 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(5): 19-23.