

连花清瘟制剂的 临床疗效与安全性评价



庄慧娜医师



廖欣婷医师



目 录



01. COVID-19疫情概况

02. 莲花清瘟制剂概述
及临床应用

03. 莲花清瘟制剂临床
疗效评价

04. 莲花清瘟制剂安全
性评价

05. 总结





01

COVID-19疫情概况





全球COVID-19疫情



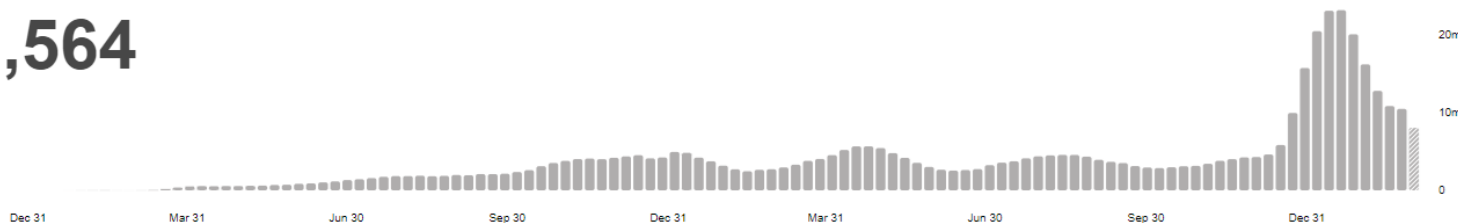
截止2022年3月14日 17:18 CET (需要实时更新)，全球已有440,807,756例新冠肺炎确诊病例，包括向WHO报告的5,978,096死亡例。

Global Situation



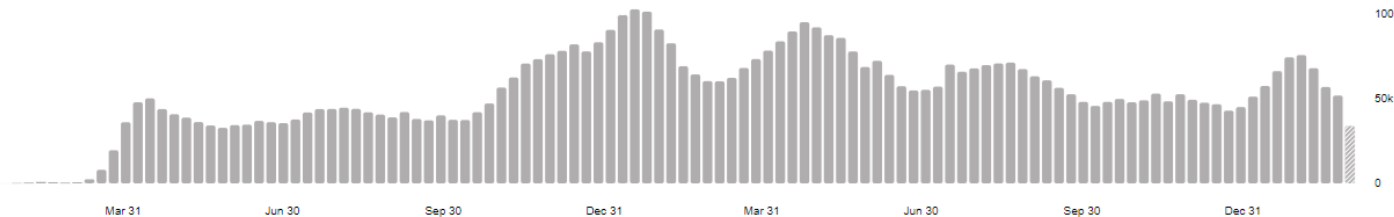
452,201,564

confirmed cases



6,029,852

deaths



Source: World Health Organization

Data may be incomplete for the current day or Dec 31 week.



本地COVID-19疫情

Singapore Overview

Share: [f](#) [t](#)

939,436

Confirmed

+0 new cases

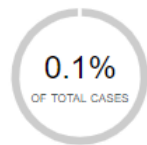
892,222

Recovered

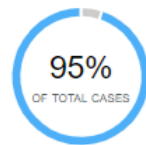
1,145

Deaths

+0 new deaths



Fatality Rate



Recovery Rate

Critical Cases treated in ICU

23

0.0% of total cases

Daily Cases Receiving Treatment

46069

4.9% of total cases

Daily Confirmed Cases

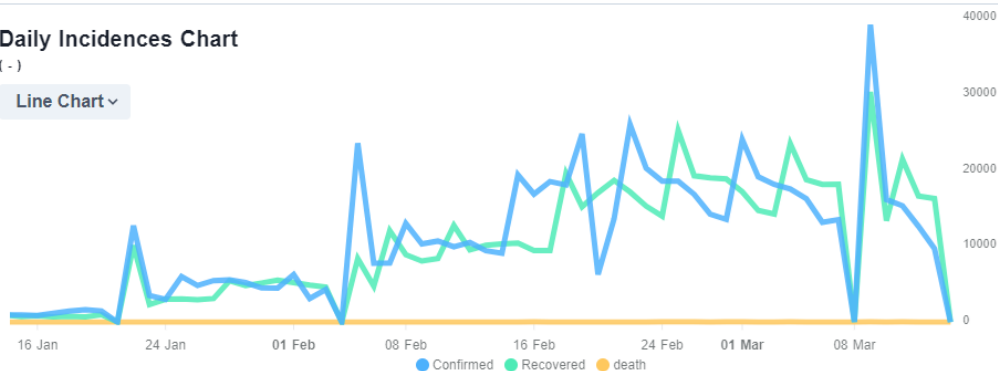
158468

Per Million Population

Daily Incidences Chart

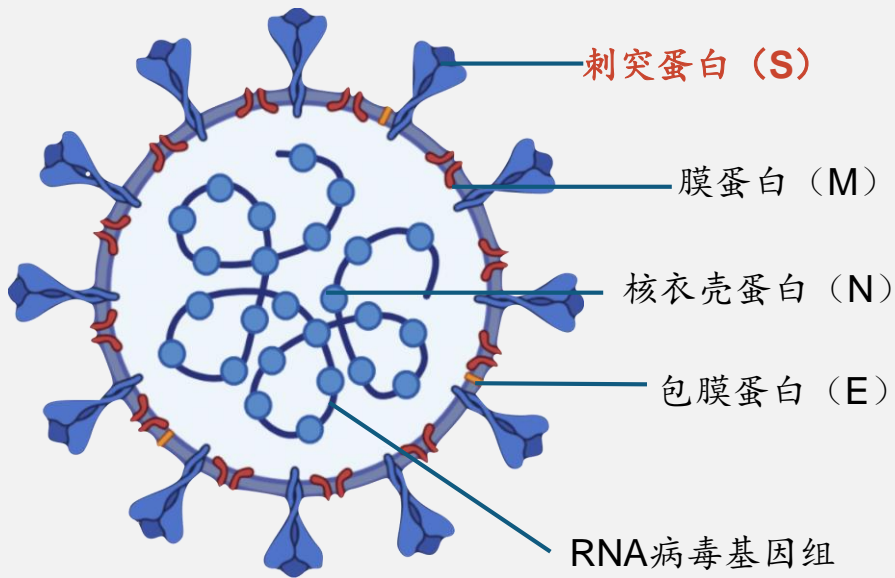
(-)

Line Chart ▾





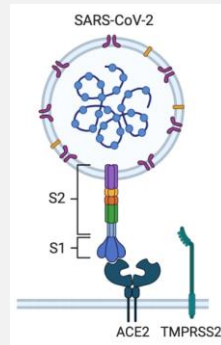
SARS-CoV-2病毒结构



SARS-CoV-2是一种新型 β 属**冠状病毒**，是自2002年以来的第三种。

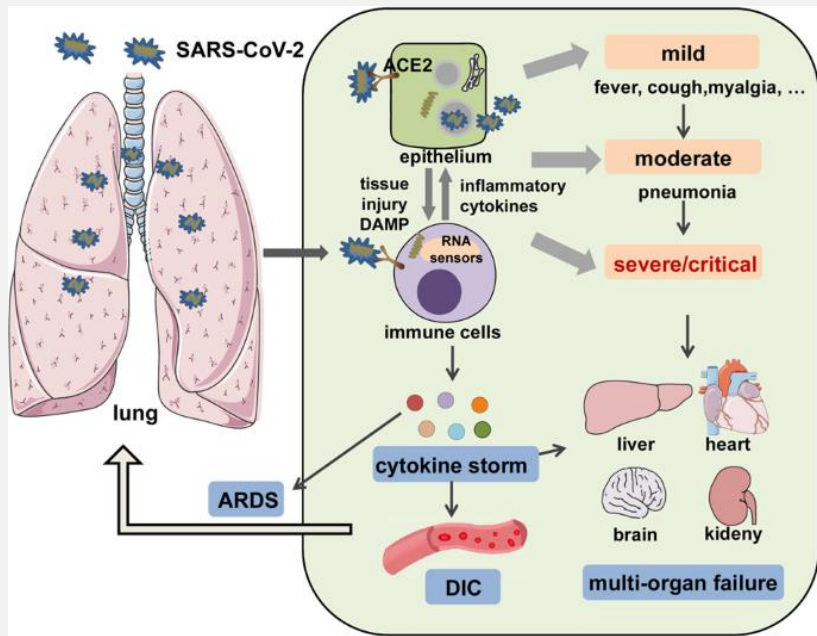


SARS-CoV-2在其RNA基因组中至少编码29种蛋白质，其中四种是结构蛋白质：**刺突蛋白 (S)**、膜蛋白 (M)、包膜蛋白 (E)、核衣壳蛋白 (N)。





SARS-CoV-2对各系统的影响



- SARS-CoV-2通过与ACE2受体结合感染气道上皮细胞或免疫细胞，引起组织损伤危险相关分子模式（DAMPs）的释放，以及上皮细胞和免疫细胞产生炎性细胞因子。
- 然后，上皮细胞和免疫细胞之间的串扰会导致一系列的临床表现：
 1. 轻微的形式（发热、咳嗽和肌痛）；
 2. 中度需要住院治疗的形式（肺炎和局部炎症）；
 3. 严重/危重形式，其致命结果表现为肺炎、**急性呼吸窘迫综合征（ARDS）**、**弥散性血管内凝血（DIC）**、**细胞因子风暴（CS）** 和多器官衰竭。

Yang, L., Xie, X., Tu, Z. *et al.* The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* 6, 255 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>



COVID-19的临床表现

潜伏期2~14天，目前一般为3~7天



轻型

- 发热
- 干咳
- 乏力
- 嗅觉、味觉丧失
- 咽痛
- 头痛
- 鼻塞、流涕
- 肌肉酸痛
- 呕吐、腹泻
- 皮疹、结膜炎



重型、危重型

- 气短、呼吸衰竭
- 语言、行动能力的丧失
- 胸痛

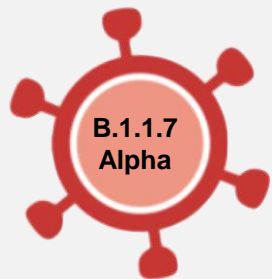


严重并发症

- 呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）
- 脓毒症
- 急性肾衰竭
- 代谢性酸中毒
- 出血凝血障碍
- 病毒性败血症

COVID-19变异毒株

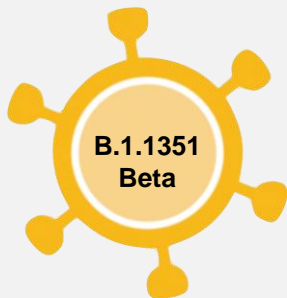
WHO根据危险程度将新冠变异毒株分成了两类：令人担忧的变异毒株（VOC, variant of concern）和值得关注的变异毒株（VOI, variant of interest）。



B.1.1.7
Alpha

2020年5月
英国

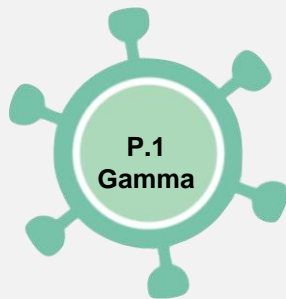
更容易传播



B.1.1351
Beta

2020年8月
南非

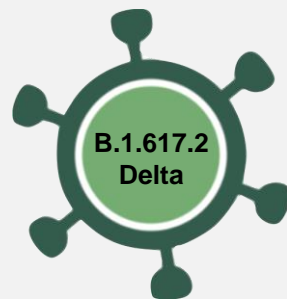
更容易传播，部分疫苗可能对此毒株无效



P.1
Gamma

2020年11月
巴西

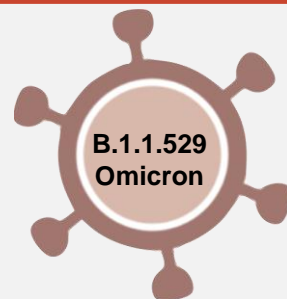
更容易传播，部分疫苗可能对此毒株无效



B.1.617.2
Delta

2020年10月
印度

更容易传播，症状不同，可能会降低疫苗效力，但能预防严重疾病



B.1.1.529
Omicron

2021年11月
多个国家

极易传播，临床症状相对较轻微



中医对COVID-19的认识



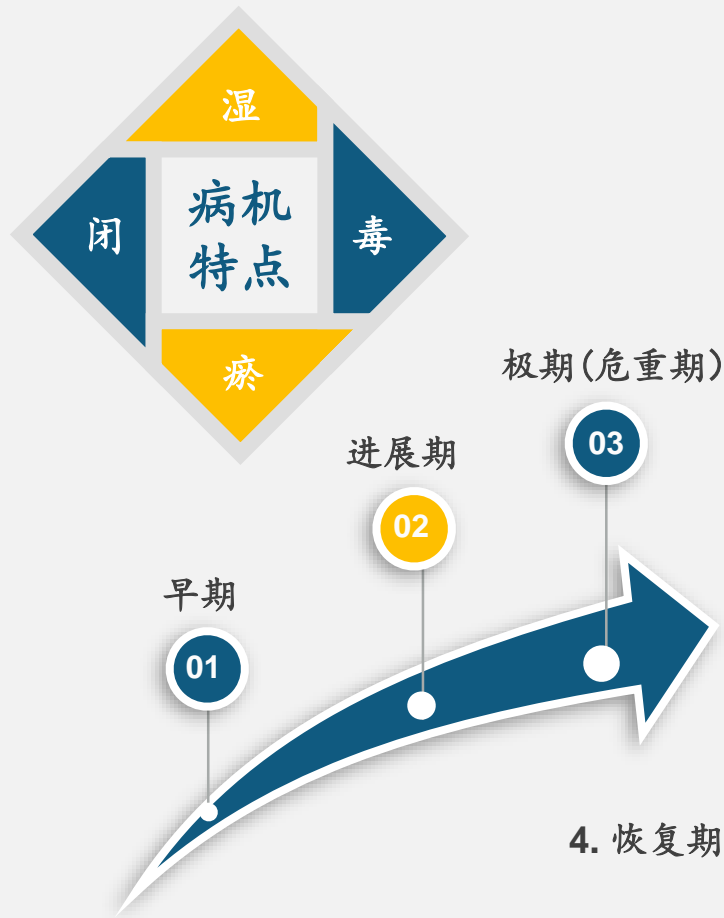
COVID-19来势凶猛，传染性强，属于中医“疫病”的范畴，病情急速发展易化热化火。



病位在肺脾，根据气候、地域、人群特点的不同，可表现出“寒湿疫”或“湿毒疫”。



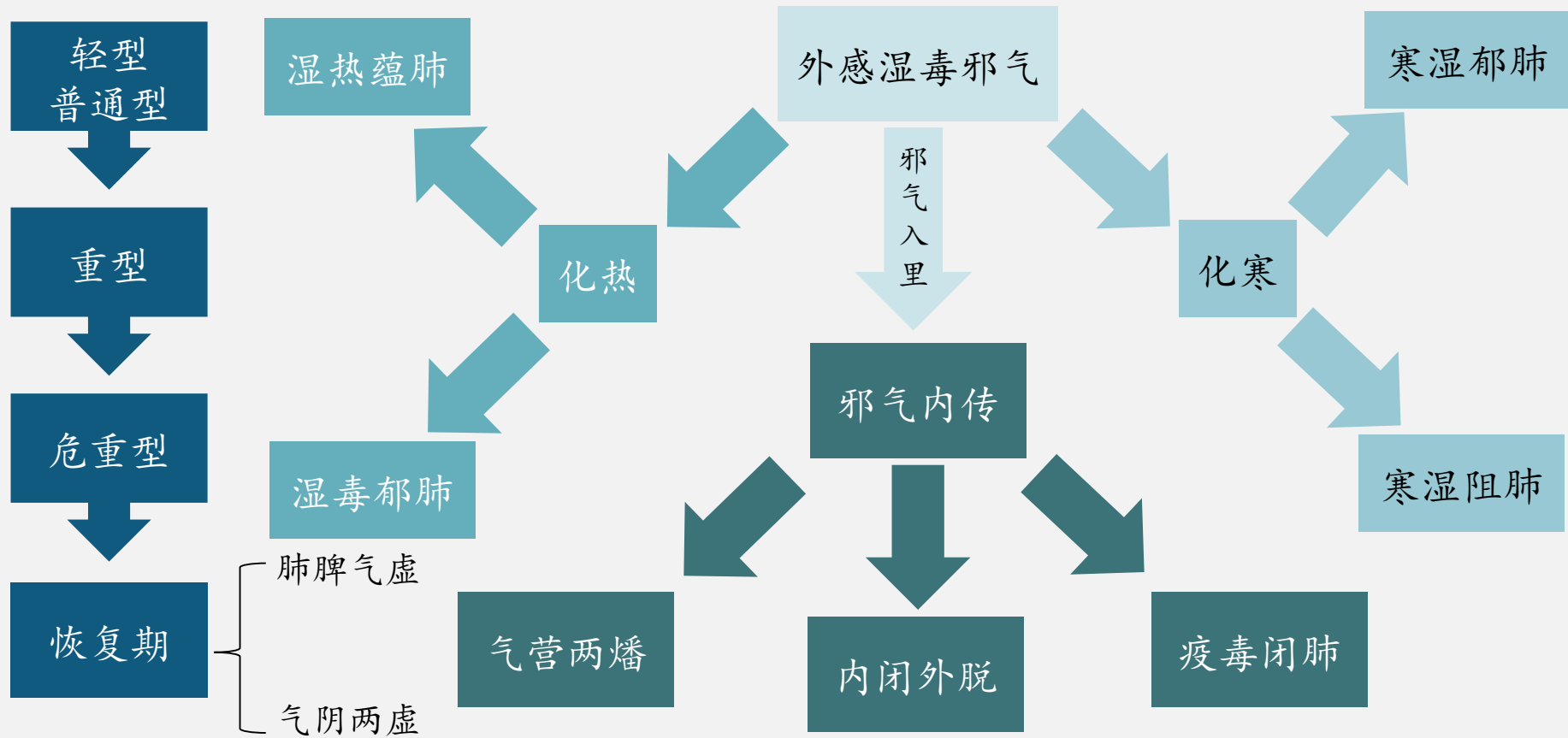
《瘟疫论》曰：“夫疫者，感天地之戾气也。戾气者，非寒、非暑、非暖、非凉，亦非时交错之气，乃天地间别有一种戾气。”





COVID-19的病机发展

以卫气营血辨证和三焦辨证为纲领



02

连花清瘟制剂概述 及临床应用





莲花清瘟制剂概述

莲花清瘟如何成为中药感冒药大品牌



2021-09-06 09:56

国内外广泛应用，家庭必备感冒药的连年获选，使其使用人群越来越广

随着全球新冠肺炎疫情的蔓延，莲花清瘟成为重要的防疫物资，截至目前，莲花清瘟已在全球20余个国家和地区注册上市，因其在国内外防疫工作中发挥的重要作用，使得国际品牌影响力得到极大提升，莲花清瘟正在加速“走出去”。

自新冠疫情发生以来，莲花清瘟治疗新冠肺炎的相关研究证据与案例频繁刊登于各国主流媒体和社交网站，受到了国际各界人士的高度评价。7月12日，柬埔寨把莲花清瘟选入了该国新冠肺炎居家治疗方案。据柬埔寨媒体《高棉时报》报道，莲花清瘟此前已经进入了该国数家新冠肺炎定点收治医院。柬埔寨卫生部长蒙文兴（Mam Bunheng）在接受该报采访时表示，新冠疫苗和中药莲花清瘟的配合应用在柬埔寨抗疫中发挥了重要作用。“由于在治疗中使用了莲花清瘟，新冠肺炎患者病情很快好转，极大降低了重症发生几率。”

在泰国、印度尼西亚、俄罗斯、柬埔寨等国，莲花清瘟也进入了当地的新冠肺炎定点医院，用于治疗轻型、普通型患者。

新闻来源: https://m.gmw.cn/toutiao/2021-09/06/content_35141205.htm

中药莲花清瘟、血必净
疗效已有初步研究数据证实



我们也对莲花清瘟胶囊做了一些研究，发现它对抗新冠病毒虽然作用弱一些，但是对于由病毒引起的组织细胞损伤，就是炎症的损伤，有很好的抑制作用。另外它**对于减轻发烧、呼吸道咳嗽、加快恢复都是有有效的**。但对病毒的转阴率，和对照组相比，虽然有缩短的倾向，还没有达到统计学的水平。所以，我们觉得**对轻症和普通的患者，莲花清瘟胶囊是有有效的**。

对于重症肺炎，我们有用过相当长一段时间的**叫血必净**。对于新冠肺炎是不是有效呢？也是有一些循证医学的证据，我们现在正在总结，**初步看起来也是有有效的**，除了症状的

新闻来源: <http://shanghai.xinmin.cn/xmsq/2020/04/14/31709177.html>



连花清瘟制剂概述

1



组成

连翘、金银花、炙麻黄、
绵马贯众、板蓝根、
石膏、薄荷脑、广藿香、
红景天、鱼腥草、大黄、
炒苦杏仁、甘草

2



功效

清瘟解毒，宣肺泄热

3



主治

流行性感属热毒袭肺
证：发热/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

- 此药是国内第一个进入国家食品药品监督管理局药品快速审批通道的**防治非典中药**。
- 此药被列为国家有关部门发布的**呼吸系统传染性疾病预防诊疗方案推荐药物**，成为应对呼吸道流行性疾病的代表性中成药。



连花清瘟制剂组方特色



麻杏
石甘汤



宣肺泄热



银翘散



透表解毒
辟秽化浊



大黄



通腑清肺
通腑泻肺
通腑安肺



藿香



芳香化湿
辟秽逐邪



红景天



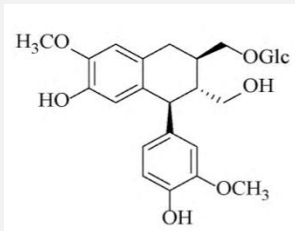
清肺化痰
益气养阴



连花清瘟制剂的化学成分

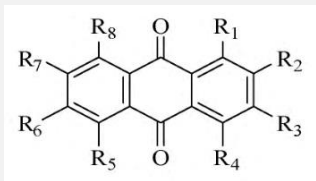
环烯醚萜

主要分为环烯醚萜苷、裂环环烯醚萜



木脂素

鉴定出8个木脂素，结构包括双环氧木脂素、双四氢呋喃



蒽醌

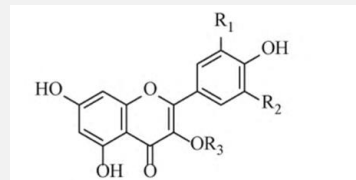
含有多多种蒽醌

酚酸

鉴定出4种酚酸

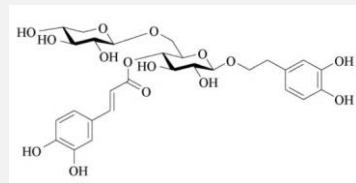
黄酮

连花清瘟制剂中一类重要的化合物



苯乙醇苷

连花清瘟制剂中一类重要的化合物



甾苷

鉴定出3种甾苷

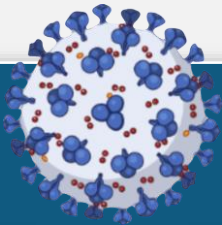
生物碱

鉴定出2种生物碱



连花清瘟制剂的药理作用

新冠病毒



连花清瘟中**连翘主要成分金丝桃苷、芦丁和连珠苷E**是抑制SARS-CoV-2病毒主要蛋白酶的重要抑制剂。

研究发现大黄酸，连翘酸苷A，连翘酸苷I及新绿原酸及其异构体4种成分对**ACE2酶具有抑制作用**。

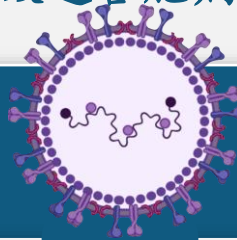
流感病毒



连花清瘟**通过多环节发挥抗甲流病毒作用**：综合抑制、对病毒吸附的预防、抑制病毒吸附后的复制增殖以及直接杀伤病毒。

它具有**广谱抗甲型流感病毒作用**，通过抑制不同流感病毒毒株的体外增殖，抑制病毒核衣壳蛋白在感染细胞中核输出。

呼吸道合胞病毒



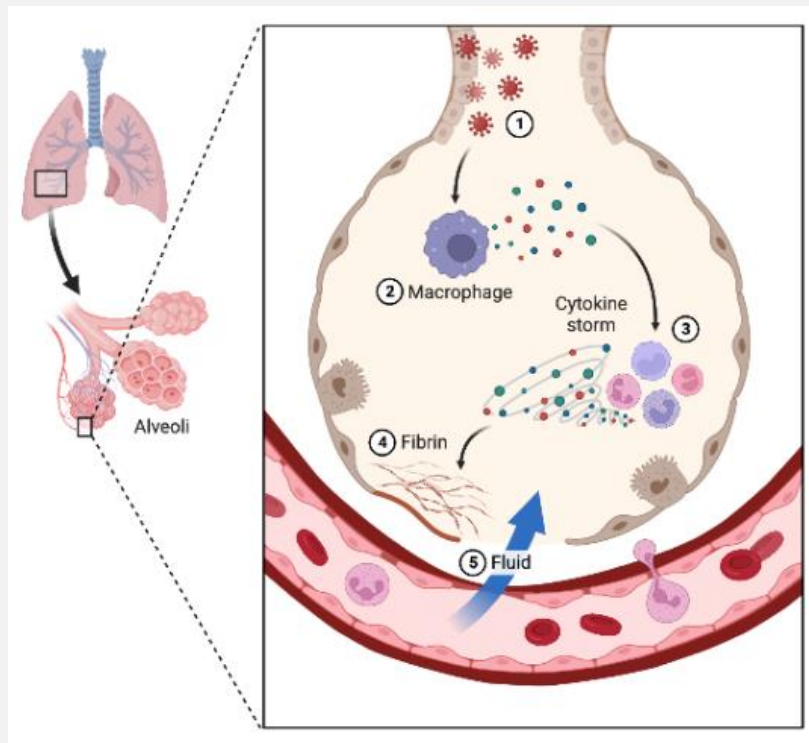
研究显示连花清瘟可以降低RSV感染BALB/c小鼠肺内病毒滴度，抑制RSV感染小鼠肺部炎症。它也对肠道病毒-71，抑制柯萨奇B4病毒，3型、7型腺病毒，1型、2型单纯疱疹病毒等均有明显抑制作用。

连花清瘟制剂的药理作用

体外研究发现连花清瘟早期干预（0~2h）可抑制病毒诱导的NF- κ B激活，并以剂量依赖方式减轻病毒诱导的IL-6、IL-8、TNF- α 、IP-19、MCP-1基因表达。

连花清瘟通过抑制IKK/I κ B/NF- κ B信号通路，抑制炎性细胞浸润，改善肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞连接蛋白的表达，减轻脂多糖（LPS）导致的肺损伤。

网路药理学和转录学技术预测显示IL-6和COX-2等是连花清瘟抗炎生物评价的重要候选指标。研究证实连花清瘟通过抑制COX-2发挥抗炎作用。

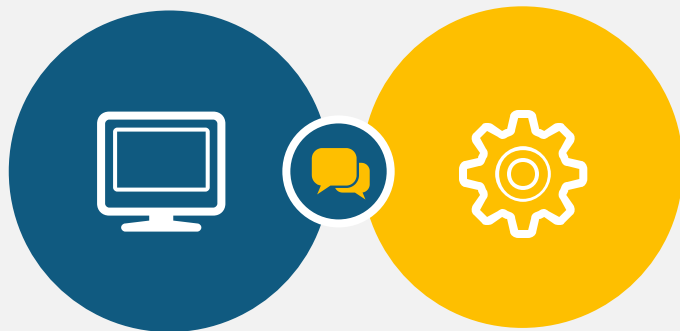




连花清瘟制剂的药理作用

3. 免疫调节作用

连花清瘟对机体感染病毒具有免疫调节作用，增加流感病毒甲型鼠肺适应株（FM1）感染后 **CD4+**和**CD4+/CD8+ T 细胞表达水平**，提高小鼠流感病毒后肺组织中 **IFN- γ 水平**。



4. 抑菌作用

连花清瘟对肺炎球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等具有明确的抑制作用，通过抑制金黄色葡萄球菌生物膜形成，改善细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性。



连花清瘟制剂的临床应用

1. 肺部疾病

COVID-19、甲型流感、
上呼吸道感染、社区获得
性肺炎、支原体肺炎、
COPD、反复呼吸道感染

2. 急性化脓性扁桃体炎



3. 疱疹性咽峡炎



4. 手足口病





连花清瘟制剂在COVID-19的应用

国家卫生健康委员会办公厅 国家中医药管理局办公室

国卫办医函〔2020〕145号

关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药管理局：

为进一步做好新型冠状病毒肺炎病例诊断和医疗救治工作，

我们如和上定大吐苦甜医疗品以了此进行公证 证明 吕社的社址

- 2020年2月，连花清瘟制剂被列入中国国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第6版）》。
- 第6版诊疗方案中的中医方案设立了**医学观察期**及临床治疗期，对于具有乏力伴发热临床表现的疑似病例及居家自我隔离病人，推荐使用金花清感颗粒、**连花清瘟胶囊（颗粒）**、疏风解毒胶囊（颗粒）。
- 2020年4月12日，国家药品监督管理局主要根据上述基础和临床研究结果，下发了关于新增适应症申请的《药品补充申请批件》，批准**连花清瘟胶囊和连花清瘟颗粒**增加新冠肺炎适应症，可用于**轻型、普通型引起的发热、咳嗽、乏力**。

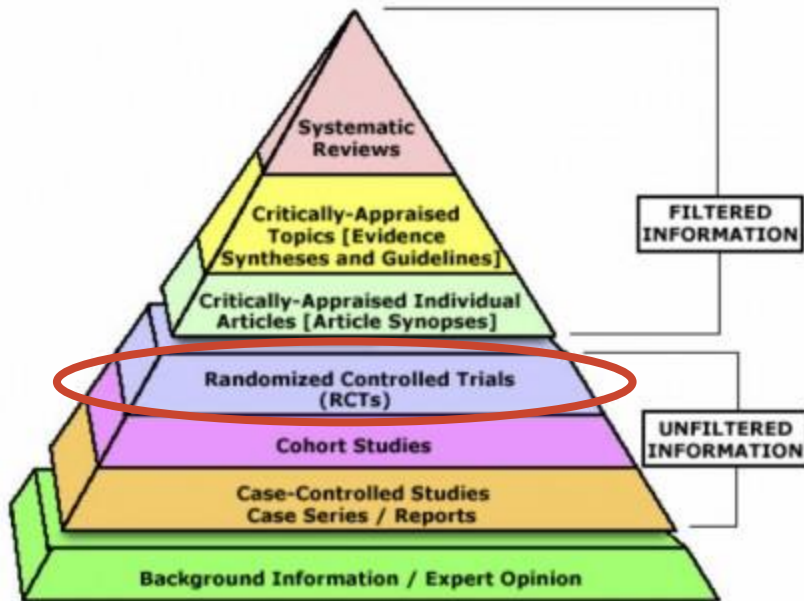
03

连花清瘟制剂临床 疗效评价





医学研究证据质量和推荐强度分级





中药连花清瘟胶囊治疗冠状病毒2019疗效与安全性： 一项多中心、前瞻性、随机对照试验



研究方法

采用**前瞻性、随机对照、多中心**临床研究
方法，评价在常规治疗基础上，加用连花
清瘟胶囊是否能使患者获得更佳的临床疗
效。



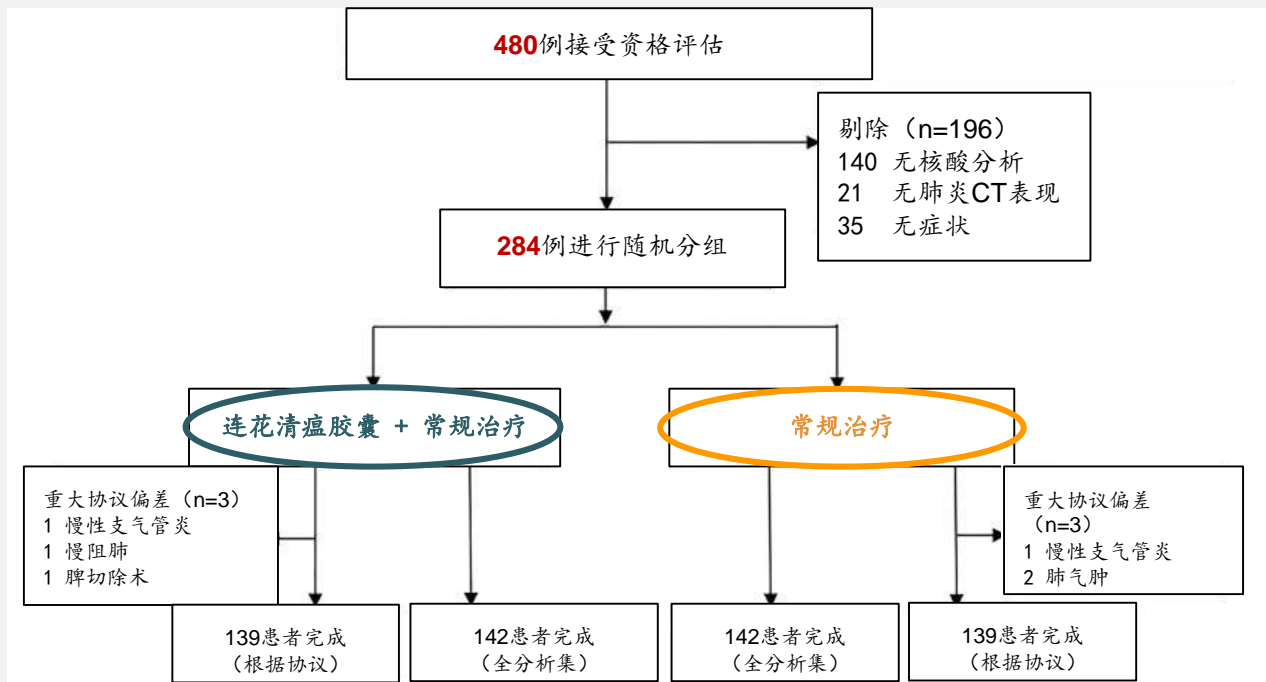
参与单位

由广州医科大学附属第一医院呼吸系统疾
病国家重点实验室、武汉大学人民医院、
武汉市金银潭医院、华中科技大学同济医
学院附属协和医院等**20**余家新冠肺炎收治
医院共同完成。



Hu, K., Guan, W. J., Bi, Y., Zhang, W., Li, L., Zhang, B., Liu, Q., Song, Y., Li, X., Duan, Z., Zheng, Q., Yang, Z., Liang, J., Han, M., Ruan, L., Wu, C., Zhang, Y., Jia, Z. H., & Zhong, N. S. (2021). Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 85, 153242. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153242>

研究流程



Hu, K., Guan, W. J., Bi, Y., Zhang, W., Li, L., Zhang, B., Liu, Q., Song, Y., Li, X., Duan, Z., Zheng, Q., Yang, Z., Liang, J., Han, M., Ruan, L., Wu, C., Zhang, Y., Jia, Z. H., & Zhong, N. S. (2021). Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 85, 153242. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153242>

基线特征

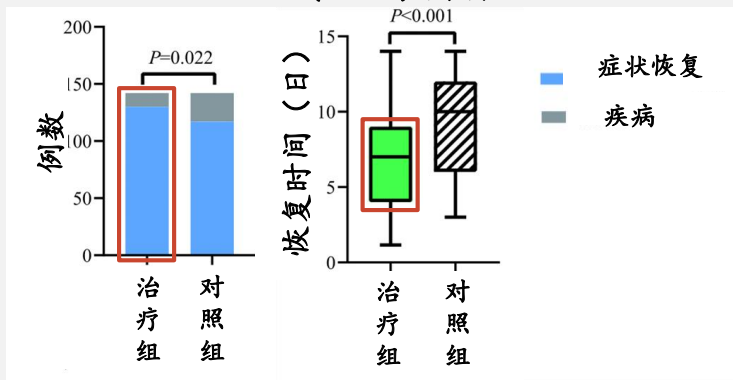
变量	治疗组 N=142	对照组 N=142	p值
年龄 (年, $x \pm s$)	50.4 \pm 15.2	51.8 \pm 14.8	0.420
年龄 \geq 45岁	89 (62.7%)	102 (71.8%)	0.100
男性 (例数, %)	79 (55.6%)	71 (50.0%)	0.342
体温 ($^{\circ}\text{C}$, $x \pm s$)	37.1 \pm 0.7	37.09 \pm 0.668	0.932
收缩压 (mmHg, $x \pm s$)	128.8 \pm 14.4	131.1 \pm 15.83	0.203
舒张压 (mmHg, $x \pm s$)	80.0 \pm 10.9	81.2 \pm 10.29	0.367
心率 (bpm, $x \pm s$)	87.5 \pm 12.8	85.5 \pm 13.58	0.196
呼吸率 (bpm, $x \pm s$)	20.2 \pm 2.1	20.7 \pm 3.0	0.104
近期与武汉人有接触 (例数, %)	64 (45.1%)	62 (43.7%)	0.811
聚集病例 (例数, %)	27 (19.0%)	28 (19.7%)	0.881
从症状出现到住院的持续时间 (日数)	9.5 \pm 5.1	9.9 \pm 5.9	0.591
症状			
发热 (例数, %)	71 (50.0%)	77 (54.2%)	0.476
乏力 (例数, %)	75 (52.8%)	69 (48.6%)	0.476
咳嗽 (例数, %)	123 (86.6%)	127 (89.4%)	0.465
联合用药			
抗病毒 (例数, %)	121 (85.2%)	121 (85.2%)	> 0.999
抗生素 (例数, %)	95 (66.9%)	95 (66.9%)	> 0.999
免疫调节剂 (例数, %)	77 (54.2%)	81 (57.0%)	0.633
系统皮质类固醇 (例数, %)	32 (22.5%)	34 (23.9%)	0.779

两组基线特征无统计学差异



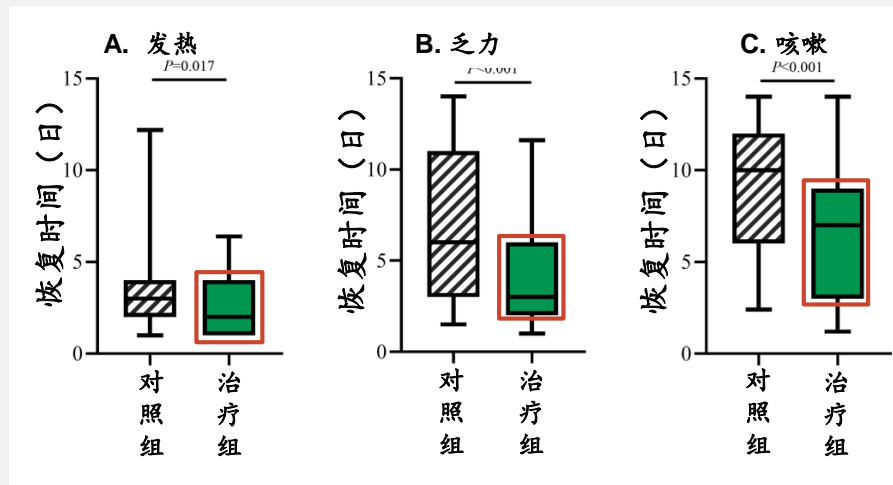
研究结果

主要结局指标



- ★ 治疗14天后，治疗组的总体**恢复率及症状消失率**明显高于对照组。
- ★ 治疗组的中位**恢复时间**也明显短于对照组，两组间的差异有统计学意义。

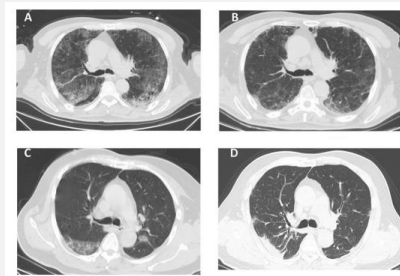
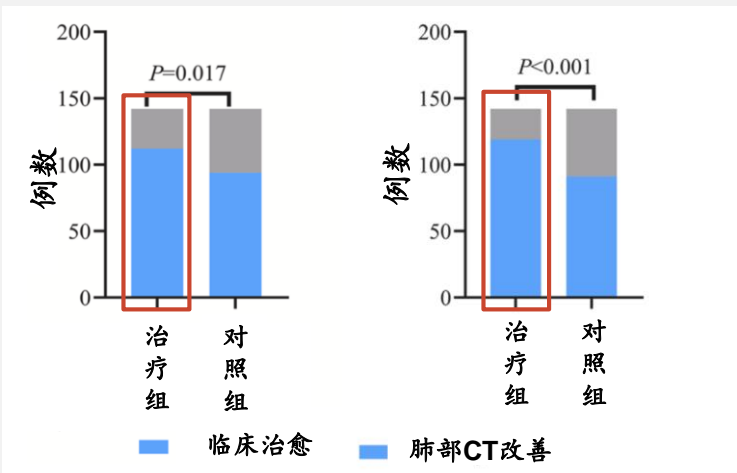
次要结局指标



- ★ 治疗14天后，治疗组在**主要症状**（发热、乏力、咳嗽）**消失时间**明显短于对照组，组间的差异有显著的统计学意义。



研究结果：次要结局指标



次要结局指标比较

变量	全分析集				根据协议			
	治疗组 (N=142)	对照组 (N=142)	平均差 95%CI	HR (95% CI)	治疗组 (N=139)	对照组 (N=139)	平均差 95%CI	HR (95% CI)
病毒检测转化率	109 (76.8)	101 (71.1)	5.6 (-4.6 - 15.7)		107 (77.0)	99 (71.2)	5.8 (-4.5 - 15.9)	
病毒检测转化时间	11.0 (8.0 - 12.0)	12.0 (10.0 - 13.0)		1.2 (0.9 - 1.6)	11.0 (8.0 - 12.0)	12.0 (10.0 - 13.0)		1.2 (0.9 - 1.6)
重症转化率	3 (2.1)	6 (4.2)	-2.1 (-7.0 - 2.4)		3 (2.2)	5 (3.6)	-1.4 (-6.2 - 3.1)	

- ★ 治疗14天后，治疗组的**临床治愈率**明显高于对照组。
- ★ 治疗组的**胸部CT改善率**也明显高于对照组。

- ★ 治疗14天后，治疗组的SARS-CoV-2病毒检测转阴比例与对照组相似。此外，两组在中位病毒检测转化时间无显著统计学差异。
- ★ 两组的临床转重症比例几乎相等。



研究结果：安全性评价

全组不良事件的比较

不良事件	治疗组	对照组	p值
总共	65 (45.8%)	77 (54.2%)	0.154
肝功能异常	32(22.5%)	32(22.5%)	1.000
肾功能失常	8 (5.6%)	11 (7.7%)	0.476
头痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1.000
恶心	6 (4.2%)	5 (3.5%)	0.758
呕吐	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0.652
腹泻	8 (5.6%)	19 (13.4%)	0.026
食欲减退	8 (5.6%)	6 (4.2%)	0.584



最常见的不良事件是丙氨酸氨基转移酶水平或天冬氨酸氨基转移酶水平升高。其次最常见的不良结果是肠胃系统症状，包括腹泻和食欲减退。两组之间总体上没有存在显著的统计学差异 ($P > 0.05$)。本次研究没有报告严重的不良事件。



研究方法评价

方法质量评价：

- 试验设计 ✓：完整报告入组病例及详细流程，**但未报道样本量的估算。**
- 受试者 ✓：详细报告纳排标准以及收集的地点和时间，**但未明确指出纳入哪类型患者。**
- 结局指标 ✓：完整报告结局指标，包括如何测评（也涵盖肺部CT改善率及SARS-CoV-2 RNA检测转阴率）。

随机方法质量评价：

- 随机对照 ✓：实施区组随机化方案。
- 分配隐藏 ✓：按序编码的封藏法。
- 盲法 ✗：**受试者、医护提供者未施盲，唯有放射科医师是施盲。**
- 不良事件 ✓：完整报告不良事件发生的时间、严重程度及持续时间。
- 统计学方法 ✓：分类变量 χ^2 检验；连续变量t检验/Wilcoxon rank-sum test, 95%CI。

本次研究虽然较完整地报道必须信息，但仍然**不是双盲试验**。由于中医药的特点，实施的研究者及受试者均易于明确分辨出所实施的干预措施，因此进一步使盲法的实施更加困难。**本次研究仍存在一定的信息偏倚。**



研究结果探讨

研究结果：

- 总体而言，连花清瘟胶囊能**明显控制 COVID-19 主要症状（发热、咳嗽），并且缩短病程，安全性良好**。然而，此药在病毒核酸检测转化率与西药相比无明显统计学差异。
- 研究显示方中金银花和连翘有起到抑制 SARS-CoV-2 病毒与 ACE2 的结合，是 COVID-19 发病过程中的关键环节^[1]。此外，大黄能有效拮抗 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白（S）与 ACE2 的结合，并抑制炎症介质的过度释放，从而减轻肺损伤^[2,3]。

研究的局限性：

- ✗ 对照组未使用安慰剂（因为考虑到疫情紧迫）。
- ✗ 临床观察的时间较短，未进行后期随访，后期随访有助于探索此药对病毒脱落（viral shedding）时间的影响。
- ✗ 治疗时间是根据经验而定（SARS-CoV-2 病毒曾未研究过），因此未来的临床研究应探索连花清瘟的最佳用药疗程。
- ✗ 2020 年的疫情与目前疫情的现状有所差异（2020 年未研发出疫苗与抗病毒药物），现在大部分患者已接种疫苗，在某个程度上症状相对较轻微，所以本次研究所得出的结果是否能外推到目前疫情状况，仍需要进一步探讨。

[1] 牛明,王睿林,王仲霞,张萍,柏兆方,景婧,郭玉明,赵旭,湛小燕,张子腾,宋雪艾,秦恩强,王伽伯,肖小河.基于临床经验和分子对接技术的抗新型冠状病毒中医组方快速筛选模式及应用[J].中国中药杂志,2020,45(06):1213-1218.DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20200206.501.

[2] Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. Antiviral Res. 2007 May;74(2):92-101. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.04.014. Epub 2006 May 15. PMID: 16730806; PMCID: PMC7114332.

[3] 董勇,张希洲,占景琼,徐雯.大黄萃取液对心肺复苏后兔肺TNF- α 及IL-8表达的影响[J].临床急诊杂志,2017,18(05):366-368.DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.05.011.



天然草本药莲花清瘟胶囊抗甲型流感 (H1N1) 试验： 随机、双盲、阳性药平行对照临床试验



研究方法

采用**双盲、平行和随机对照、多中心**临床研究方法，评价**莲花清瘟胶囊**在治疗甲型流感 (H1N1) 的疗效与安全性



参与单位

由中国7个省份的8家医院收治甲型流感患者共同完成。

Original article

Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial

DUAN Zhong-ping, JIA Zhen-hua, ZHANG Jian, LIU Shuang, CHEN Yu, LIANG Lian-chun, ZHANG Chang-qing, ZHANG Zong, SUN Yan, ZHANG Shu-qin, WANG Yong-yan and WU Yi-ling

Keywords: influenza A (H1N1); Lianhuaqingwen capsule; clinical randomized controlled trial

Background The 2009 influenza A (H1N1) virus infection is associated with the high risk of severe complications and is spreading more rapidly throughout the world than other reported seasonal influenzas. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of the nature herbal medicine Lianhuaqingwen capsule (LHC) in patients infected with influenza A (H1N1) virus.

Methods A total of 244 patients aged 16–65 years confirmed with influenza A (H1N1) virus infection by the real time RT-PCR were randomized to one of two treatment groups of 122 patients each. Each group assigned to receive either LHC or Oseltamivir for five days and observation for seven days. The patients were enrolled within 36 hours of illness onset if they had an axillary temperature of $\geq 37.4^{\circ}\text{C}$ and with at least one of the following symptoms: nasal obstruction, runny nose, cough, sore throat, fatigue, headache, myalgia, chills and sweating. The primary end point was the duration of illness.

Results Of 244 patients, 240 (98.36%) patients with a median age 21 years completed the study between October 24, 2009 and November 23, 2009. There were no significant overall differences between LHC treated and Oseltamivir treated patients in the median duration of illness (LHC 69 hours vs. Oseltamivir 85 hours $P > 0.05$) or the median duration of viral shedding (LHC 103 hours vs. Oseltamivir 96 hours, $P > 0.05$). However, it was worthwhile to note that LHC significantly reduced the severity of illness and the duration of symptoms including fever, cough, sore throat, and fatigue ($P < 0.05$). Both study medications were well tolerated. No drug related serious adverse events occurred during the study.

Conclusions Compared with Oseltamivir, LHC achieved a similar therapeutic effectiveness reduction of the duration of illness and duration of viral shedding. Therefore, LHC might be an alternative therapeutic measure for influenza A (H1N1) virus infections. (Clinical trial number: ChiCTR-TRC-00000589)

Duan ZP, Jia ZH, Zhang J, Liu S, Chen Y, Liang LC, Zhang CQ, Zhang Z, Sun Y, Zhang SQ, Wang YY, Wu YL. Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial. Chin Med J (Engl). 2011 Sep;124(18):2925-33. PMID: 22040504.

研究流程

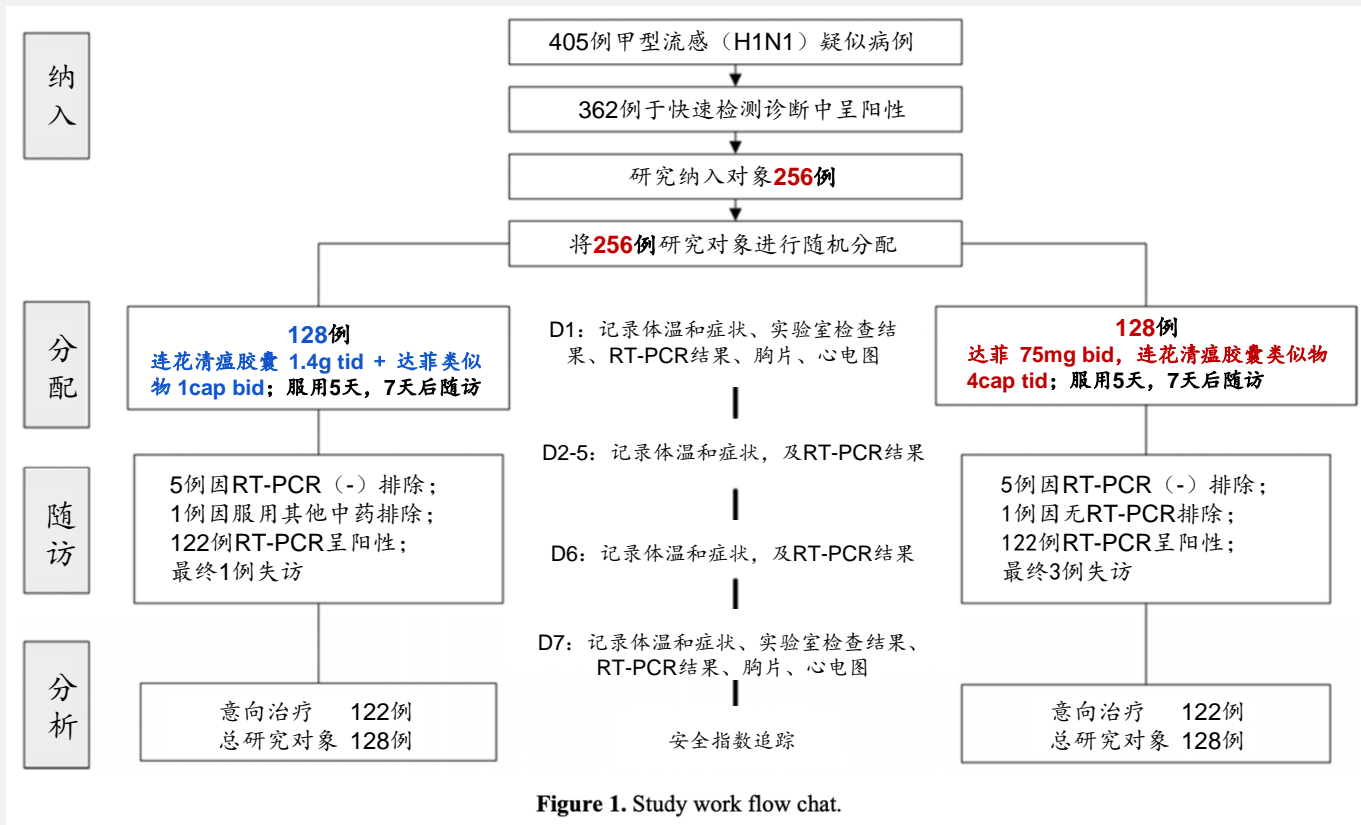


Figure 1. Study work flow chat.



基线特征

研究对象基线指标

变量	连花清瘟 (n=122)	达菲 (n=122)
性别 (男/女, n)	64/58	63/59
年龄 (岁)	21.5±5.9	21.4±3.9
职业 (n (%))		
学生	103 (84.4)	106 (86.9)
其他	19 (15.6)	16 (13.1)
合并疾病 (n (%))	4 (3.3)	3 (2.5)
合并药物 (n (%))	2 (1.6)	4 (3.3)
体温 (°C)	38.3±0.5	38.2±0.6
体温 (n (%))		
≤ 38°C	54 (44.3)	55 (45.1)
> 38°C, ≤ 39°C	57 (46.7)	57 (46.7)
> 39°C, ≤ 40°C	11 (9.0)	10 (8.2)
呼吸率 (bpm)	20.2±2.4	20.1±2.0
静息心率 (bpm)	87.6±11.6	86.0±10.9
病程 (小时)	19.6±8.5	19.5±8.2
BMI (kg/m ²)	21.2±2.4	21.2±2.7

各参与研究单位 (8家医院) 的病人分布情况

单位*	连花清瘟胶囊				达菲			
	纳入受试者	ITT	PP	SS	纳入受试者	ITT	PP	SS
1	26	26	26	26	26	25	23	26
2	22	22	22	22	22	22	21	22
3	20	20	20	20	20	20	20	20
4	12	12	12	12	12	12	12	12
5	20	15	14	20	20	15	15	20
6	4	4	4	4	4	4	4	4
7	6	6	6	6	6	6	6	6
8	18	17	17	18	18	18	18	18

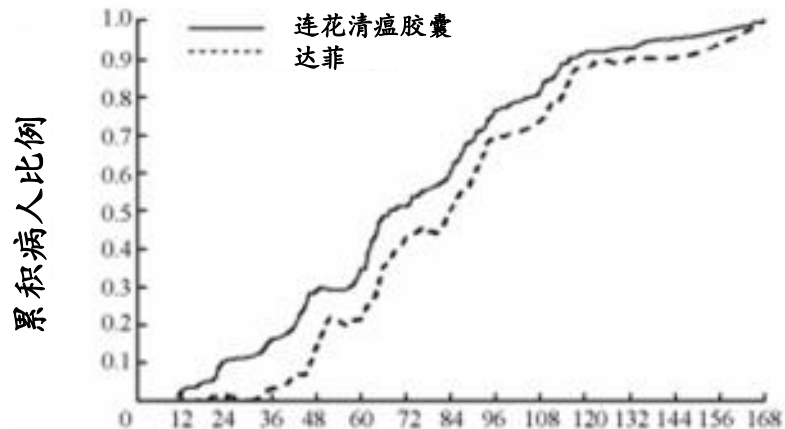
*参与本临床试验的医院编码

两组基线特征无统计学差异



研究结果

临床症状缓解时间



自开始治疗以来的时间 (小时)

注：为了以消除解热镇痛剂对病程的潜在影响，已在分析过程中剔除使用上述药的受试者。

★ 连花清瘟组的病程时间明显短于达菲组，差异有统计学意义 ($P = 0.0354$)。

[连花清瘟组病程平均时间 (73 ± 37)h，
达菲组病程平均时间 (86 ± 35)h]

★ 连花清瘟组在疾病严重程度减轻率方面优于达菲组，差异有统计学意义 ($P = 0.047$)。

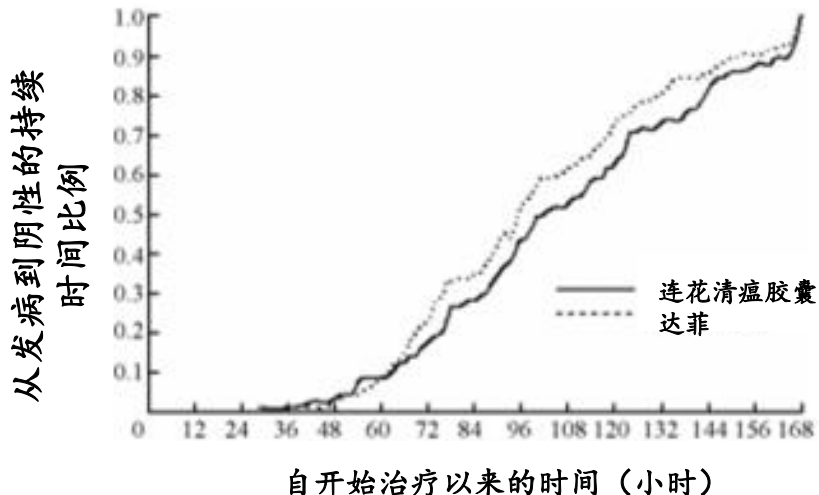
[连花清瘟组的曲线下面积 281.2，
达菲组的曲线下面积 318.5]

与达菲相比，连花清瘟显著降低了疾病的严重程度和病程。■



研究结果

病毒脱落时间



注：为了以消除解热镇痛剂对病程的潜在影响，已在分析过程中剔除使用上述药的受试者。

- ★ 连花清瘟组的平均病毒脱落时间相比达菲组较长，两组间的差异无统计学意义 ($P = 0.1546$)。
[连花清瘟组 (108 ± 36) h, 达菲组 (101 ± 34) h]

退热时间：

- ★ 连花清瘟组的平均退热时间明显短于达菲组，差异有统计学意义 ($P = 0.0059$)。
[连花清瘟组 (15 ± 12) h, ($n = 107$), 达菲组 (19 ± 15) h, ($n = 105$)]



研究结果

各流感样症状平均持续的时间

症状	莲花清瘟胶囊		达菲	
	例数	时间 (小时)	例数	时间 (小时)
鼻塞	66	47.0 (38.0,62.0)	62	43.0 (38.0,57.0)
流涕	71	27.0 (22.0,38.0)	71	38.0 (35.0,43.0)
咳嗽	106	62.0 (47.0,66.0)	104	73.0 (67.0,86.0)*
咽痛	98	43.5 (39.0,47.0)	97	60.0 (47.0,64.0)*
肌肉酸痛	56	20.5 (18.0,31.0)	60	36.50 (20.0,43.0)
乏力	68	20.5 (17.0,23.0)	71	37.0 (24.0,42.0)*
头痛	77	22.0 (20.0,25.0)	76	34.50 (21.0,39.0)
恶寒	57	19.0 (14.0,21.0)	53	18.0 (16.0,21.0)
汗出	29	19.0 (15.0,26.0)	30	21.0 (18.0,38.0)

*P < 0.05与达菲组比较

★ 莲花清瘟组在缩短咳嗽、咽痛、乏力等症状的平均持续时间明显优于达菲组，差异有统计学意义 (P < 0.05)。

安全性评价：

★ 共有11起非严重不良事件（莲花清瘟组4起，达菲组7起），已被评估与治疗药物无关。两组间的不良事件发病率无显著差异。研究报道达菲组有4起不良事件（恶心呕吐），莲花清瘟组未报道不良事件。



研究方法评价

方法质量评价：

- 试验设计 ✓：完整报告入组病例及详细流程图，以及样本量的估算。
- 受试者 ✓：详细报告纳排标准，以及脱落的原因等，**但未明确列出资料收集地点及时间**。
- 结局指标 ✓：完整报告结局指标，但是**居家隔离的受试者自己测量体温及测评症状严重程度**（是否存在主观性？）

随机方法质量评价：

- 随机对照 ✓：实施区组随机化方案
- 分配隐藏 ✓：按序编码的封藏法
- 盲法 ✓：受试者与研究者施盲
- 不良事件 ✓：完整报告不良事件发生的时间、严重程度及持续时间
- 统计学方法 ✓：分类变量 χ^2 检验；连续变量t检验/Wilcoxon rank-sum test, 95%CI

此项研究为**双盲试验**，从中避免参与研究者的主观因素而引起信息偏倚，并且具体阐明了**随机分组**和**分配隐藏**手段，从而提高此项研究的质量。



研究结果探讨

研究结果：

- 总体而言，连花清瘟胶囊能**明显控制甲流的主要症状（发热、咳嗽、咽痛和乏力），并且能减轻疾病的严重程度，未见不良事件**。然而，此药在缩短病程和病毒脱落时间与西药达菲无显著差异。

研究的优势：

- ✓ **样本量大，多中心，双盲**试验。
- ✓ 研究设定的结局指标相对较全面，报道结果较完整，未存在明显的选择偏倚和报告偏倚。

研究的局限性：

- ✗ 临床观察的时间较短，受试者的临床症状未在观察期内完全消除，也未进行后期随访。
- ✗ 甲流发病过程中有可能出现严重并发症，但本次研究未考虑设立安慰剂组。
- ✗ 研究纳入的受试者多为青年人，未纳入高危老年人群及伴有严重并发症的患者，因此不能确切评估连花清瘟对重症流感的疗效。
- ✗ 由于采用RT-PCR有一定的限制，病毒脱落持续时间和病毒清除率是定性确定的，因此本次研究无法探测病毒清除过程中的动态变化。



连花清瘟颗粒对小儿肺炎支原体肺炎肺功能指标、血清炎症因子水平影响及疗效分析



诊断标准

均符合《诸福棠实用儿科学》中小儿肺炎支原体肺炎的临床诊断标准，并经病理常规检查及X线片检查确诊，临床症状包括发热，刺激性干咳，有时伴喘息，双肺听诊呼吸音粗，伴有干湿罗音以及哮鸣音，肺炎支原体抗体IgM (+)。



干预措施

对照组：西医常规治疗

观察组：西药常规治疗联合连花清瘟颗粒连续治疗4周

连花清瘟颗粒对小儿肺炎支原体肺炎肺功能指标、血清炎症因子水平影响及疗效分析

陈团营¹, 朱珊¹, 边红恩¹, 程凯², 祝志朋¹, 周莉莉¹

(1. 河南中医药大学第二临床医学院儿科, 河南 郑州 450002; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000)

摘要:目的: 分析连花清瘟颗粒对小儿肺炎支原体肺炎肺功能指标、血清炎症因子水平及疗效影响。方法: 小儿肺炎支原体肺炎患儿 117 例, 根据随机数字法分为对照组和观察组。对照组患儿采用常规西药对症治疗, 观察组患儿采用常规治疗联合连花清瘟颗粒治疗。观察两组患儿治疗后临床症状、体征消失时间、住院时间、Ig-M 转阴率、血清炎症因子及肺功能指标水平变化情况。结果: 观察组患儿治疗后退热时间、咳嗽消失时间、湿罗音消失时间、气促缓解时间及住院时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗后 hs-CRP、IL-10、IL-17A、TNF- α 及 RR 水平均较治疗前下降, FEV1、PEF 及 FEV1/FVC 水平均较治疗前上升 ($P < 0.05$)。观察组患儿治疗后血清炎症因子水平和肺功能指标水平均优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗 2 周、4 周肺炎支原体 Ig-M 转阴率比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论: 连花清瘟颗粒治疗小儿肺炎支原体肺炎可快速缓解患儿临床症状、体征, 可降低患儿血清炎症因子水平, 改善患儿肺功能。

关键词: 连花清瘟颗粒; 小儿肺炎; 支原体肺炎; 肺功能

中图分类号: R563.1

文献标志码: B

文章编号: 1673-7717(2018)11-2713-03

陈团营, 朱珊, 边红恩, 程凯, 祝志朋, 周莉莉. 连花清瘟颗粒对小儿肺炎支原体肺炎肺功能指标、血清炎症因子水平影响及疗效分析[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2713-2715. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.11.037.

两组患儿的病程、病情严重程度等基线特征, 无统计学差异, 具有可比性 ($P > 0.05$)。



研究结果

临床症状、体征消失时间及住院时间

组别	例数	退热时间	咳嗽消失 时间	湿罗音 消失时间	气促缓解 时间	住院时间
对照组	58	3.98 ± 0.88	8.10 ± 1.21	7.88 ± 1.62	3.59 ± 0.61	9.98 ± 2.01
观察组	59	1.52 ± 0.75*	4.37 ± 1.01*	4.51 ± 0.98*	2.51 ± 0.58*	6.52 ± 1.61*

注: 组间比较, * $P < 0.05$

- ★ 观察组治疗后退热时间、咳嗽消失时间、湿啰音消失时间、气促缓解时间及住院时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

血清炎症因子

组别	例数	时间	hs-CRP (mg/L)	IL-10 (pg/mL)	IL-17A (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组	58	治疗前	51.22 ± 28.77	36.98 ± 6.44	71.89 ± 11.55	55.58 ± 10.26
		治疗后	10.22 ± 4.15*	30.22 ± 3.75*	45.11 ± 8.67*	36.98 ± 9.48*
观察组	59	治疗前	52.18 ± 27.98	37.01 ± 6.37	72.01 ± 11.25	55.60 ± 10.04
		治疗后	4.25 ± 1.02* #	24.98 ± 2.19* #	24.94 ± 6.44* #	22.98 ± 7.44* #

注: 组内比较, * $P < 0.05$; 组间比较, # $P < 0.05$

- ★ 两组患儿治疗后的hs-CRP、IL-10、IL-17A及TNF- α 水平较治疗前均下降。观察组患儿治疗后的血清炎症因子水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。



研究结果

肺功能指标

组别	例数	时间	RR(次/min)	FEV1(%)	PEF(%)	FEV1/FVC
对照组	58	治疗前	54.59 ± 7.14	76.25 ± 14.22	65.36 ± 27.44	60.11 ± 10.02
		治疗后	44.15 ± 4.84*	82.48 ± 14.98*	79.88 ± 5.45*	66.98 ± 11.14*
观察组	59	治疗前	55.02 ± 7.11	76.61 ± 14.09	65.98 ± 26.97	60.07 ± 10.06
		治疗后	35.15 ± 4.00* #	91.00 ± 13.87* #	89.54 ± 6.00* #	74.15 ± 11.44* #

注: 组内比较,* P < 0.05; 组间比较,#P < 0.05

★ 两组患儿治疗后呼吸率较治疗前下降, FEV1、PEF及FEV1/FVC水平均较治疗前上升(P < 0.05)。观察组患儿治疗后的肺功能指标水平均优于对照组(P < 0.05)。

肺炎支原体IgM抗体转阴率

组别	例数	治疗 2 周		治疗 4 周	
		Ig - M(+)	转阴率	Ig - M(+)	转阴率
对照组	58	25(43.10)	33(56.90)	13(22.41)	45(77.59)
观察组	59	22(37.29)	37(62.71)	10(16.95)	49(83.05)

注: 组间比较,P > 0.05

★ 观察组患儿治疗2周、4周后肺炎支原体IgM抗体转阴率分别为62.71%, 83.05%; 对照组为56.90%, 77.59%。两组患儿治疗2周、4周后肺炎支原体IgM转阴率比较无统计学差异(P > 0.05)。



研究方法评价

方法质量评价：

- 试验设计 ✘：未呈现详细的流程图及纳入研究的受试者的基线特征，未报告样本量的估算，未详述采用的西药干预措施
- 受试者 ✔：详细报告纳排标准，以及资料收集的地点及时间，但未描述受试者脱落的原因
- 结局指标 ✔：完整报告结局指标，全面涵盖症状及辅助检查结局指标

随机方法质量评价：

- 随机对照 ✔：实施随机数字表法
- 分配隐藏 ✘：未实施
- 盲法 ✘：受试者和研究者未施盲
- 不良事件 ✘：未报告不良事件
- 统计学方法 ✔：IgM转阴率等计数资料 χ^2 检验；血清炎症因子等计量资料组间比较t检验，组内比较采用paired-t检验

本次研究虽然为随机对照试验，但未严格实施分配方案隐藏，也未给受试者和研究者施盲。因此，本次研究的方法质量欠佳，存在一定的选择性偏倚、实施偏倚及测量偏倚。



研究结果探讨

研究结果：

- 总体而言，连花清瘟颗粒能**明显减轻肺炎支原体患儿的临床症状和体征**，并且**降低患儿的肺部炎症反应程度和炎性渗出**，从中**改善肺通气功能**，有利于保持呼吸道通畅。

研究的优势：

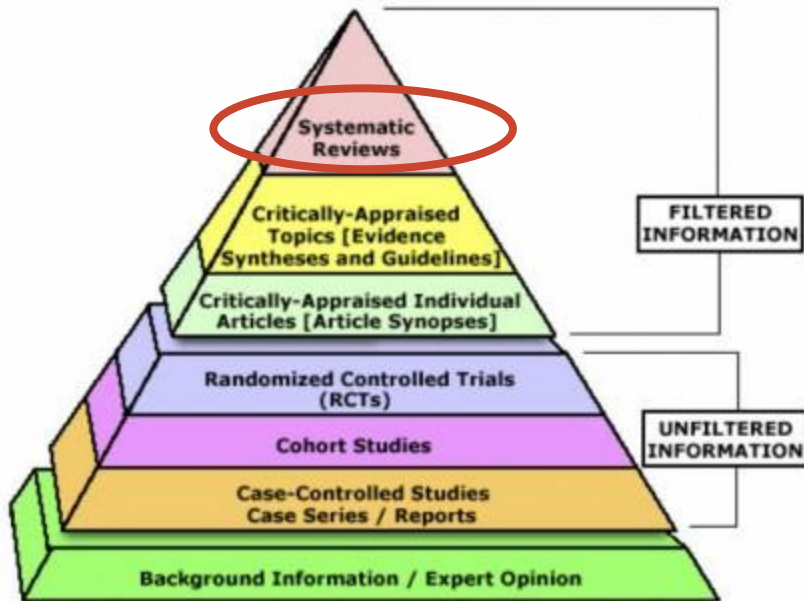
- ✓ 研究设定的结局指标相对较全面，涵盖了实验室指标如血清炎症指标、肺功能检测指标，能够**更客观地评价连花清瘟颗粒的临床效果**。

研究的局限性：

- ✗ 由于感染肺炎支原体后，IgM抗体可持续存在于体内一段时间，因此在后期随访应动态观察IgG抗体滴度的变化。
- ✗ 本次研究未详细描述如何进行肺功能检测，虽然观察组治疗后的肺功能指标有所改善，但是观察组的FEV1、PEF未完全恢复至正常水平。
- ✗ 肺炎支原体肺炎的重症病例可能会出现心肌炎、脑炎、肾炎等呼吸系统以外的并发症，本次研究未具体描述纳入的受试者是否出现严重并发症或与中药/西药相关的不良事件。
- ✗ 本次研究的疗程相对较长，一般轻症的急性呼吸道感染以3~5天为一个疗程。连花清瘟颗粒的药性寒凉，小儿脏腑未充，形气未盛，肺脾素虚，因此小儿不适合长时间使用连花清瘟颗粒。



医学研究证据质量和推荐强度分级





连花清瘟制剂对COVID-19疗效的Meta分析

研究类型

国内外公开发表的关于连花清瘟制剂（颗粒剂型、胶囊剂型）治疗 COVID-19 的 RCT，在研究过程中不限于是否采用盲法、出版语言。

研究对象

符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中的 COVID-19 诊断标准。

干预措施

1. 试验组为连花清瘟制剂；对照组为常规西药治疗，或常规西药联合中药安慰剂治疗。
2. 两组均采用常规西药治疗或标准治疗，试验组在此基础上加用连花清瘟制剂。

结局指标

1. 主要结局指标：发热（症状积分、退烧时间）
2. 次要结局指标：咳嗽、乏力（症状积分、改善时间），临床有效率、肺部 CT、轻症转重症例数、炎症指标
3. 安全性指标：不良反应发生的例数及临床表现



连花清瘟制剂对COVID-19疗效的Meta分析

连花清瘟制剂对 COVID-19 疗效的 Meta 分析 *

汤艳莉, 王继明, 杨萃, 庄庭怡, 付金萍
(天津市泰达医院, 天津 300457)

摘要: [目的] 系统评价中药连花清瘟制剂对新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 干预的有效性与安全性。 [方法] 检索 PubMed、MEDLINE、Embase、Cochrane Collaboration、中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方医学网、中国生物医学文献数据库 (CBM), 时间为从建库至 2020 年 5 月, 所有连花清瘟制剂干预 COVID-19 的 **临床随机对照试验 (RCT)**。采用 RevMan 5.3 软件进行分析。 [结果] 纳入 5 项 RCT 研究, 共计纳入 824 例患者。在常规西药标准治疗基础上联合中药连花清瘟制剂, 能够缩短退热时间 ($MD=-1.04, 95\%CI=-1.60-0.48, P=0.0003$), 表明联合中药连花清瘟制剂治疗能一定程度上改善发热症状; 可改善咳嗽症状 ($MD=-1.30, 95\%CI=-2.55-0.05, P=0.04$), 减少咳嗽例数 ($RR=1.72, 95\%CI=1.22-2.43, P=0.002$), 表明联合中药连花清瘟制剂具有减轻咳嗽的作用; 改善乏力症状 ($MD=-1.30, 95\%CI=-2.38-0.22, P=0.02$), 减少乏力例数 ($RR=1.72, 95\%CI=1.28-2.32, P=0.0003$), 表明联合中药连花清瘟制剂具有减轻乏力的作用, 还能提高临床有效率 ($RR=1.23, 95\%CI=1.12-1.34, P<0.0001$), 改善肺部计算机断层扫描 ($RR=1.21, 95\%CI=1.09-1.34, P=0.0005$), 减少轻症转重症例数 ($MD=0.45, 95\%CI=0.30-0.68, P=0.0001$), 以及改善炎症指标。6 个研究中有 2 个报告了不良事件发生情况。 [结论] 与常规西药标准治疗相比, 联合使用中药连花清瘟制剂能够对 COVID-19 患者的发热、咳嗽、乏力等临床症状、总有效率、肺部 CT、轻症转重症例数、炎症指标等产生一定的干预效应, 具有改善缩短发热时间, 改善临床症状, 提高临床疗效等作用, 其安全性尚有待进一步研究证实。

关键词: 连花清瘟制剂; 中药; COVID-19; Meta 分析
中图分类号: R511 **文献标志码:** A
文章编号: 1672-1519(2021)11-1414-07

随机对照研究:

1. 连花清瘟颗粒联合阿比多尔治疗轻度新型冠状病毒肺炎的疗效观察
2. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial

回顾性研究

3. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析
4. 51例新型冠状病毒肺炎患者应用中药连花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究
5. 连花清瘟颗粒联合西药常规疗法治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例63例临床观察

纳入文献的基本特征

研究编码	试验组				对照组				疗程 (天)	结局指标
	例数	年龄	性别 (男/女)	干预措施	例数	年龄	性别 (男/女)	干预措施		
Hu K 2020	142	50.4±15.2	79/63	连花清瘟胶囊 常规西药治疗 (详细列出)	142	51.8±14.8	71/71	常规西药治疗 (详细列出)	14	发热、咳嗽、乏力、 临床有效率、肺部CT、 轻症转重症例数、安 全性指标
余平 2020	147	48.27±9.56	82/65	连花清瘟颗粒 阿比多尔 盐酸莫西沙星片 盐酸氨溴索片	148	47.25±8.67	89/59	阿比多尔 盐酸莫西沙星片 盐酸氨溴索片	7	发热、咳嗽、乏力、 临床有效率、肺部CT、 轻症转重症例数、炎 症指标
程德忠2020	51	55.5±12.3	26/25	连花清瘟颗粒 常规西药治疗 (详细列出)	51	55.8±11.6	27/24	常规西药治疗 (详细列出)	7	发热、咳嗽、乏力、 临床有效率、肺部CT、 轻症转重症例数
姚开涛2020	21	57.1±14.0	16/5	连花清瘟颗粒 常规西药治疗 (未详细列出)	21	62.4±12.3	12/9	常规西药治疗 (未详细列出)	7	发热、咳嗽、乏力
吕睿冰2020	63	59.12±16.56	28/35	连花清瘟颗粒 常规西药治疗 (详细列出)	38	60.20±17.01	17/20	常规西药治疗 (详细列出)	10	发热、咳嗽、乏力、 轻症转重症例数

- 所有研究未预先报道病例样本量估算，从而直接影响到结果的可信度和研究的质量。
- Hu K 2020和吕睿冰2020研究未指出纳入哪类型的COVID-19患者。其余3项研究纳入轻型、普通型COVID-19患者。



纳入文献的Cochrane 偏倚风险评价（质量评价）

程德忠2020	姚开涛2020	吕睿冰2020	余平2020	Hu K2020	
?	?	?	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
?	?	?	?	●	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	?	?	?	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
?	?	?	?	?	Selective reporting (reporting bias)
?	?	?	?	?	Other bias



纳入文献的Cochrane 偏倚风险评价（质量评价）

研究编码	随机分配方法	分配方案隐藏	盲法的实施	结局数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Hu K 2020	随机数字表方法	未实施	受试者、研究者未施盲 结局评价者施盲	报道了失访、脱落或退出及描述其原因	完整报道了所有预先指定的结局指标	无其他明显与试验设计相关的潜在偏倚风险来源
余平 2020	随机数字表方法	未实施	未实施	未报道了失访、脱落或退出及描述其原因	完整报道了所有预先指定的结局指标	无其他明显与试验设计相关的潜在偏倚风险来源
程德忠2020	未实施	未实施	未实施	报道了失访、脱落或退出及描述其原因	完整报道了所有预先指定的结局指标	无其他明显与试验设计相关的潜在偏倚风险来源
姚开涛2020	未实施	未实施	未实施	未报道失访、脱落或退出及描述其原因	完整报道了所有预先指定的结局指标	无其他明显与试验设计相关的潜在偏倚风险来源
吕睿冰2020	未实施	未实施	未实施	未报道了失访、脱落或退出及描述其原因	完整报道了所有预先指定的结局指标	无其他明显与试验设计相关的潜在偏倚风险来源



研究结果

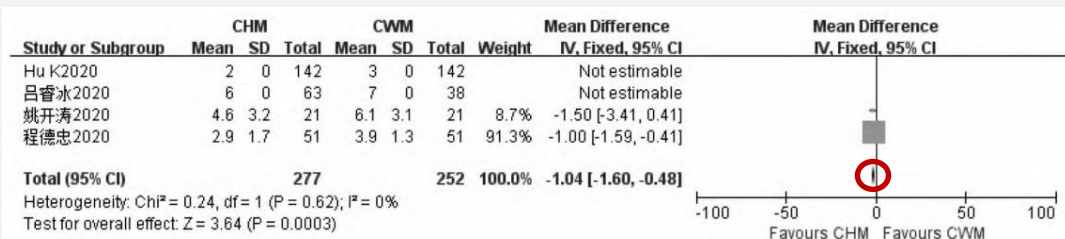


图 3 连花清瘟制剂对 COVID-19 患者发热影响的 Meta 分析

★ 试验组的**退热时间**明显短于对照组，差异有统计学意义 (P = 0.0003)，统计研究间存在轻度异质性。

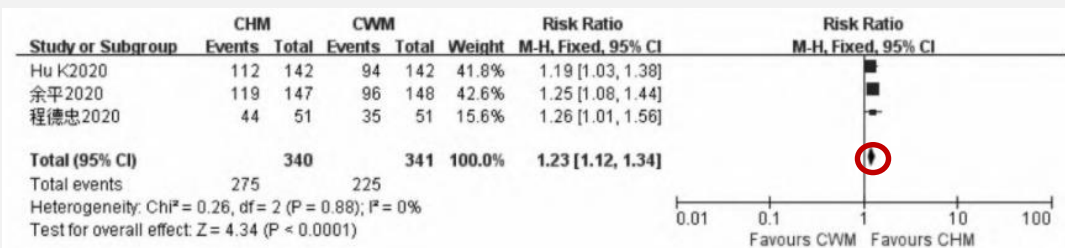


图 6 连花清瘟制剂对 COVID-19 患者临床有效率影响的 Meta 分析

★ 试验组的**临床总有效率**大于对照组，差异有统计学意义 (P < 0.0001)，统计研究存在轻度异质性。



研究结果

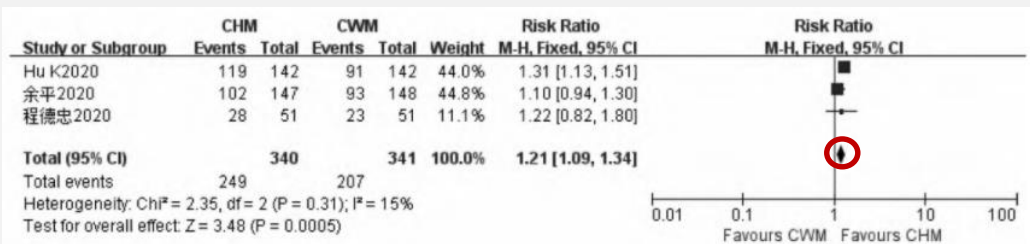


图7 连花清瘟制剂对 COVID-19 患者肺部 CT 影响的 Meta 分析

- ★ 试验组的肺部CT改善率明显高于对照组，差异有统计学意义 (P = 0.0005)，统计研究间存在轻度异质性。

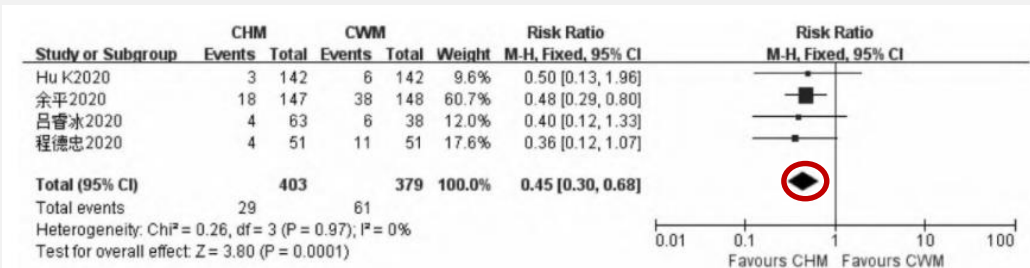


图8 连花清瘟制剂对 COVID-19 患者轻症转重症例数影响的 Meta 分析

- ★ 试验组的转重症例数少于对照组，差异有统计学意义 (P = 0.0001)，统计研究间存在轻度异质性。



Meta分析研究的局限性：

- ✘ 所有纳入的文献对照组均使用常规西医治疗（且不完全一致），若对照组使用安慰剂治疗则可更好地评价连花清瘟制剂的临床疗效。
- ✘ 3/5的文献为回顾性研究，未实施随机分配方法、分配隐藏方案以及研究者和受试者盲法的实施。本次研究存在选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚及报告偏倚多方面高风险的可能性，**反映出纳入研究的方法学质量普遍逊色。**
- ✘ 根据CONSORT声明所规定在临床试验中应报告的必须信息（如不良事件），**并非所有的临床试验都已完整报道必须信息**，所以难以通过Meta分析来正确评估其质。
- ✘ 本次Meta分析均纳入了轻型/普通型COVID-19患者，未纳入重型患者，尚未观察和探索连花清瘟制剂对病死率以及重症转轻症的影响。
- ✘ 所有纳入的文献均以发热、咳嗽、乏力症状作为主要结局指标，其中咳嗽、乏力的测评有较强的主观性，故结局指标的测量误差偏大，直接影响到测量临床有效率。



连花清瘟制剂临床用药安全的系统性评价

检索文献

检索从2005年1月至2020年7月之间收录的与连花清瘟制剂临床用药安全相关的全部文献

纳入标准

研究类型：临床对照试验，无论是否随机与是否采用盲法，语文不受限
干预措施：单独使用连花清瘟制剂或与其他治疗药物联用对疾病进行的干预药物(剂量、疗程不限)

排除标准

1. 基础研究、动物实验
2. 系统综述、Meta分析
3. 重复使用的文献或临床数据有重叠包括个案报道在内的临床数据信息不足、太少、利用价值不高
4. 缺乏临床对照
5. 缺乏临床用药安全评价

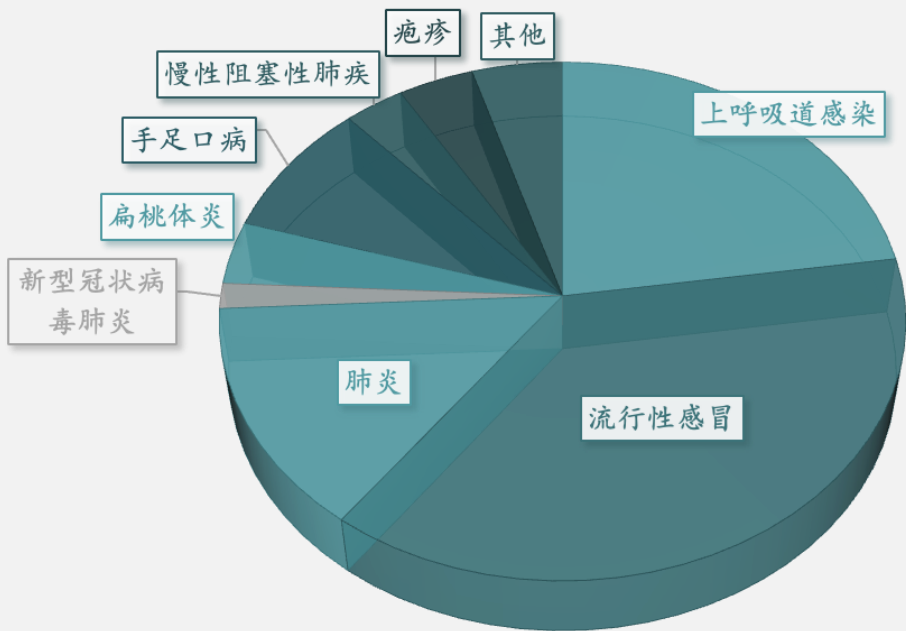
质量评价

2位研究者各自进行质量评价（参照Cochrane Handbook 5.0.2手册），完成后交叉核对，如有不一致，通过双方讨论或请第三位研究者协助判定。

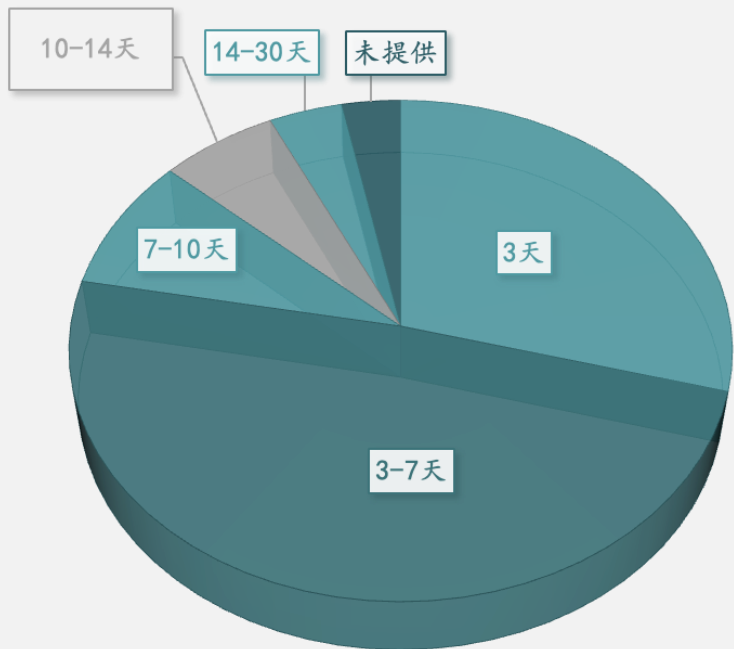


纳入文献的基本特征

纳入文献按疾病分类结果

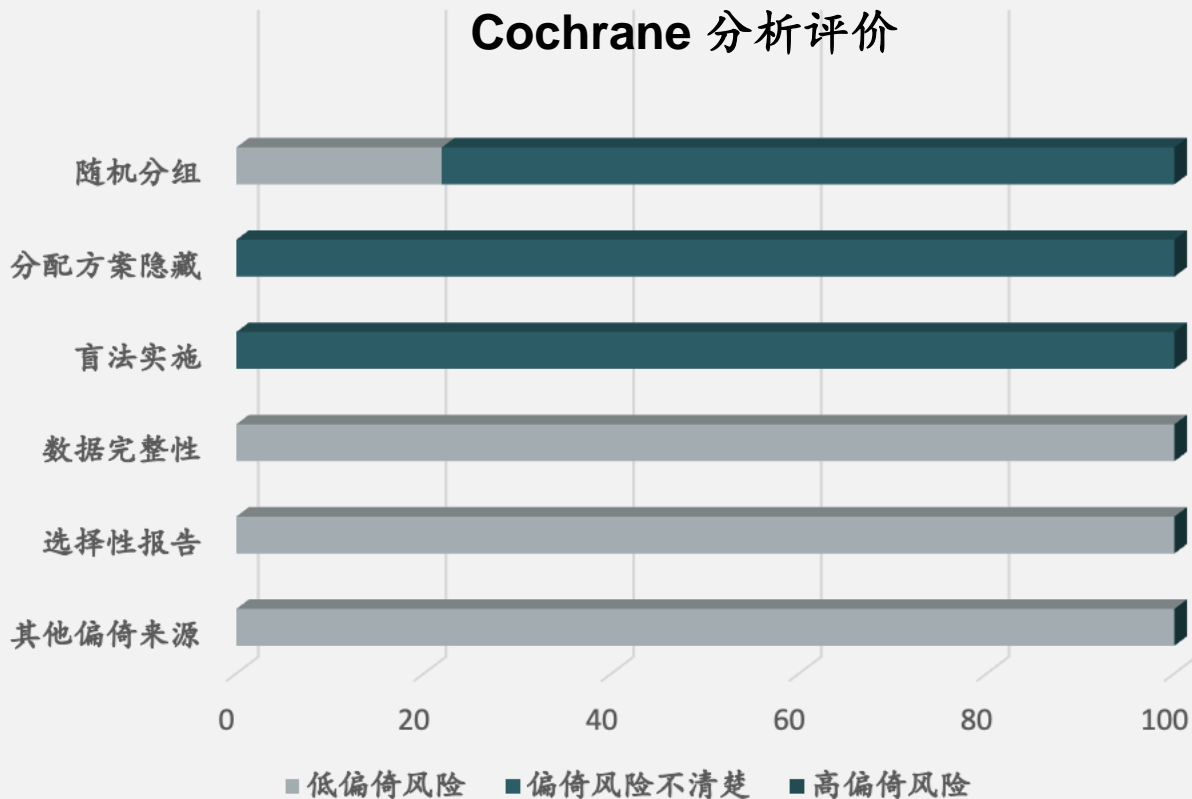


纳入文献按干预措施分类结果





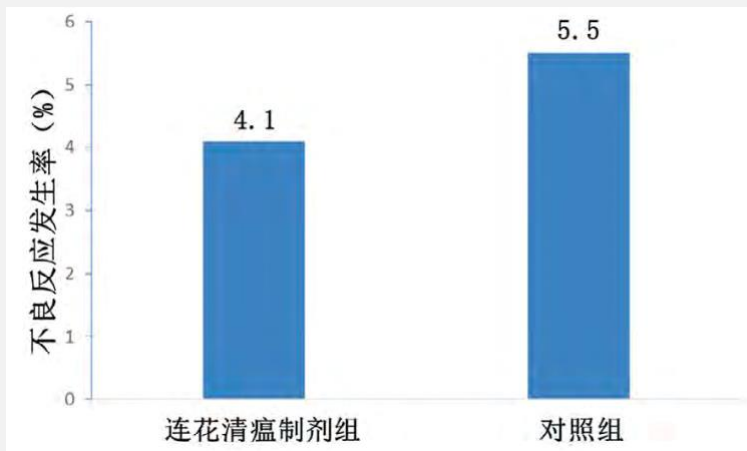
纳入文献的质量评价





研究结果

总的不良反应评价：



★ 在**不良反应发生率**方面，连花清瘟制剂组要明显低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

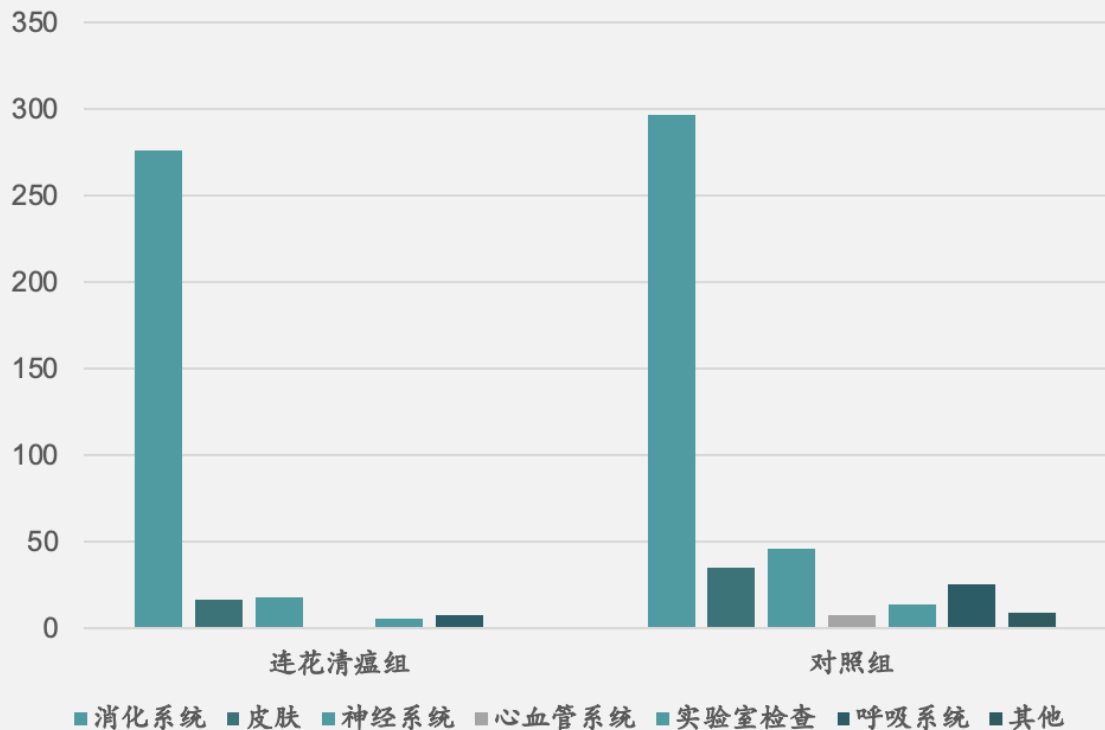
亚组分析：

- ★ 单用/联用连花清瘟制剂：无论是单用或与西药联用，连花清瘟制剂组的不良反应发生率明显低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。
- ★ 连花清瘟胶囊/颗粒：无论是胶囊或颗粒剂，连花清瘟制剂组的不良反应发生率均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



研究结果

不良反应归类分析：





研究结果探讨

研究结果：

- **恶心、腹泻、呕吐是连花清瘟制剂较常见的不良反应，多涉及消化系统。**皮肤和实验室检查方面的不良反应在临床中少见。联用连花清瘟制剂的不良反应高于单用连花清瘟制剂，因此可推测是联用的西药引起的不良反应。

研究的优势：

- ✓ 纳入的文献较多，搜索的范围较广泛，不仅局限于此药在流行性感冒治疗的应用。
- ✓ 基于连花清瘟制剂的应用模式及制剂类型进行亚组分析，以解决研究间的异质性
- ✓ 考虑到临床的实际情况（国内多以中西医结合形式进行治疗干预）。

研究的局限性：

- ✗ 多数被纳入本次系统评价的研究样本量较少（平均 < 100例），未来需要展开更大样本的研究来探索连花清瘟制剂的不良反应。
- ✗ 干预的措施不一致：联用药物涉及多种（包括抗生素、抗病毒等药物），这些可能会对不良反应的发生率产生一定的偏倚与异质性，未来研究可考虑根据联用的西药进行亚组分析。
- ✗ 多数为阳性结果报道，可能存在遗漏或蓄意掩盖不良事件的情况，进而产生引用偏倚。

04

连花清瘟制剂 安全性评价





莲花清瘟制剂安全性评价

01

一般安全性良好

据上述的临床研究和系统评价，莲花清瘟制剂的一般安全性良好，不良事件的发生较西药相对少。

02

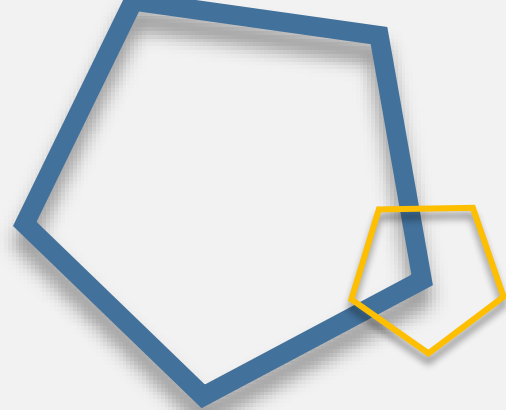
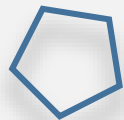
胃肠道反应

常见的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻等胃肠不良反应。肝肾功能异常应该不与使用莲花清瘟制剂有关。

03

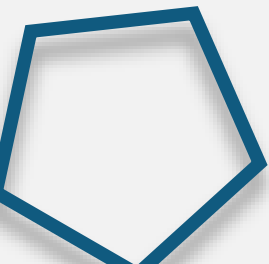
有待于进一步探究

若要更好地总结出莲花清瘟制剂的安全性，未来需要开展更多大样本、多中心、双盲设计、更规范化的随机对照试验来进行证实，然需要进行后期随访以更深入了解此药有可能带来的副作用等。



05

总结





总结

01

连花清瘟制剂具有抗病毒、抗炎、免疫调节、抑菌作用，且其临床应用广泛。此药以多成分、多途径、多靶点来抑制 SARS-CoV-2 病毒为特点。

02

临床研究显示连花清瘟制剂具有显著改善患者主要症状和改善病程发展的作用。然未来需要展开更多大样本、多中心临床随机对照试验研究，以更科学、更客观地评价此药的优劣。

03

此药的安全性一般良好，常见的不良反应包括胃肠道症状，故服用此药需要谨慎。脾虚便溏、孕妇、哺乳期妇女、儿童及老年人应在医师指导下服用和慎用，“中病即止”。

04

中医讲究在“证”与“病机”契合的前提下用药，故治疗中需要辨证论治，不能盲目使用连花清瘟制剂来治疗或预防 COVID-19。

感谢聆听

