

金花清感颗粒治疗流行性感风热犯肺证 双盲随机对照研究

李国勤¹ 赵 静² 屠志涛² 厉将斌² 刘清泉² 史利卿³ 苗 青⁴ 苑惠清⁵ 刘新桥⁶
龙友余⁷ 刘志国¹ 赵 婷¹ 李 磊¹ 唐全红⁸ 何迎春⁹ 边永君¹ 胡镜清¹

摘要 **目的** 评价金花清感颗粒治疗流行性感风热犯肺证的有效性及安全性。**方法** 选择 136 例流行性感风热犯肺证患者,按各试验中心进行分层区组随机化,将患者分为金花清感颗粒高(44 例)、低剂量组(45 例)及对照组(47 例),分别给予金花清感颗粒 10 g/次,3 次/天;金花清感颗粒 5 g/次加金花清感颗粒模拟剂 5 g/次,3 次/天;金花清感颗粒模拟剂 10 g/次,3 次/天。疗程均为 5 天。评价三组间退热时间及退热率、中医证候疗效、流感主要症状/体征消失率、单项症状疗效、咽分泌物病毒核酸检测转阴率及安全性指标。**结果** 高剂量组中位退热时间为 32.8 h(95%CI:22.5~41.0 h),低剂量组为 26.0 h(95%CI:14.5~36.5 h),对照组为 39.5 h(95%CI:29.0~46.0 h),低剂量组中位退热时间短于对照组($P=0.011$)。低剂量组治疗 3 天后中医证候疗效显效率(66.7%)高于对照组(38.3%),有效率优于高剂量组($P=0.043$)。低剂量组治疗 5 天后痊愈率(42.2%)高于高剂量组(25.0%, $P=0.026$)及对照组(14.9%, $P=0.002$);低剂量组显效率(86.7%)高于对照组(55.3%, $P=0.001$)。高剂量组疗效与低剂量组疗效近似,在部分疗效指标方面略差。三组间不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 金花清感颗粒治疗流行性感风热犯肺证安全、有效,临床常规剂量为其适合剂量。

关键词 金花清感颗粒;流行性感风;风热犯肺证;随机对照研究

Treating Influenza Patients of Wind-Heat Affecting Fei Syndrome by Jinhua Qinggan Granule: a Double-blinded Randomized Control Trial LI Guo-qin¹, ZHAO Jing², TU Zhi-tao², LI Jiang-bin², LIU Qing-quan², SHI Li-qing³, MIAO Qing⁴, YUAN Hui-qing⁵, LIU Xin-qiao⁶, LONG You-yu⁷, LIU Zhi-guo¹, ZHAO Ting¹, LI Lei¹, TANT Quan-hong⁸, HE Ying-chun⁹, BIAN Yong-jun¹, and HU Jing-qing¹ 1 Respiratory Department, Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China; 2 Emergency Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700), China; 3 Respiratory Department, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078), China; 4 Respiratory Department, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China; 5 Respiratory Department, Beijing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100010), China; 6 Respiratory Department, First Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China; 7 Respiratory Department, Second Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300151), China; 8 Beijing Supertrack Medical Technology Development Co., Ltd., Beijing (100029), China; 9 Clinical Medicine Research Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203), China

ABSTRACT **Objective** To assess the effect and safety of Jinhua Qinggan Granule (JHG) in treat-

基金项目:国家科技重大专项项目(No. 2008ZX09312012)

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院呼吸科(北京 100053);2.北京中医药大学东直门医院急诊科(北京 100700);3.北京中医药大学东方医院呼吸科(北京 100078);4.中国中医科学院西苑医院呼吸科(北京 100091);5.首都医科大学附属北京中医医院呼吸科(北京 100010);6.天津中医药大学第一附属医院呼吸科(天津 300193);7.天津中医药大学第二附属医院呼吸科(天津 300151);8.北京创立科医药技术开发有限公司(北京 100029);9.上海中医药大学药物临床研究中心(上海 201203)

通讯作者:胡镜清, Tel:010-88001402, E-mail:drbianyj@yahoo.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.12.1631

ting influenza patients of wind-heat affecting Fei syndrome (WHAFS). **Methods** Totally 136 influenza patients of WHAFS were randomized by stratification into 3 groups, the high dose JHG group (44 cases, 10 g each time), the low dose JHG group (45 cases, 5 g JHG + 5 g placebo each time), and the placebo control group (47 cases, 10 g placebo each time). All medication was administered three times daily for 5 days. The fever disappearance time, the fever disappearance rate, efficacy of TCM syndrome, the disappearance rate of main symptoms and physical signs of flu, the negative rate of virus nucleic acid in the pharyngeal secretion, and safety indicators were assessed. **Results** The median fever disappearance time was 32.8 h (95%CI: 22.5 – 41.0 h) in the high dose JHG group, 26.0 h (95 %CI: 14.5 – 36.5 h) in the low dose JHG group, 39.5 h (95%CI: 29.0 – 46.0 h) in the placebo control group. There was statistical difference in the median fever disappearance time between the low dose JHG group and the placebo control group ($P = 0.011$). Three days after treatment, the markedly effective rate of TCM symptoms in the low dose JHG group was 66.7%, higher than that of the placebo control group (38.3%), and its effective rate was superior to that of the high dose JHG group ($P = 0.043$). Five days after treatment, the recovery rate of the low dose JHG group (42.2%) was higher than that of the high dose JHG group (25.0%, $P = 0.026$) and that of the placebo control group (14.9%, $P = 0.002$). The markedly effective rate of the low dose JHG group (86.7%) was higher than that of the placebo control group (55.3%, $P = 0.001$). Similar effects were obtained in the low dose JHG group and the high dose JHG group, but slightly poor in partial indicators of the high dose JHG group. There was no statistical difference in adverse reaction among these three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** JHG was effective and safe in treating influenza patients of WHAFS. Routinely low dose was the optimal dosage of JHG.

KEYWORDS Jinhua Qinggan Granule; influenza; wind-heat affecting Fei syndrome; randomized control trial

流行性感(以下简称流感)是由流感病毒引起的常见传染病,严重的流感大流行具有高致病性及致死性,从而对公众健康产生严重影响,全球每年有大约 3 ~ 5 百万人感染流感,造成 25 ~ 50 万人死亡^[1],例如 2009 年的全球甲型 H1N1 流感大流行造成了至少 10 582 人死亡^[2]。目前西药治疗流感主要是以达菲为代表的抗流感病毒药物,价格较为昂贵,且存在一定的副作用,并且只能应用于流感早期,限制了其在临床上的使用。中药在防治流感方面具有悠久的历史 and 独特的疗效。2009 年北京地区甲型 H1N1 流感流行期间,北京市中医药管理局组织中西医学专家攻关论证,经过 6 个多月的努力,参考《伤寒论》、《瘟疫论》、《温病条辨》等中医典籍的百余古方,借鉴临床专家成果,经过反复筛选,优选出有效治疗方剂“金花清感方”,由北京市卫生局临床药理学研究所、聚协昌(北京)药业有限公司研发成为中药 6 类新药金花清感颗粒,用于治疗流感风热犯肺证。本课题组于 2011 年 1—3 月在中国中医科学院广安门医院等 6 所医院进行了Ⅱ期临床试验,对其安全性和有效性进行了验证,报告如下。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 包括甲型、乙

型流感诊断标准参照《流行性感(以下简称流感)》^[3]。中医辨证分型标准参考《实用中医内科学》^[4]感冒风热犯肺证标准,主症包括:(1)发热;(2)头身疼痛;(3)咽红咽痛;(4)干嗽。次症包括:(1)恶风或恶寒;(2)身倦乏力;(3)鼻塞流涕;(4)口渴。舌脉象:舌质红,舌苔薄黄,脉数。具备主症 3 项及以上(发热必备),结合次症及舌脉表现,可确立诊断。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合流感西医诊断标准和风热犯肺证中医辨证标准;流感快速抗原检测试剂盒检验阳性;年龄 18 ~ 65 岁;病程 < 24 h;同意参加本试验并签署书面知情同意书。排除标准:符合“甲型 H1N1 流感诊疗方案”^[5]重症与危重病例诊断标准,病情严重需住院治疗;入组时腋下体温 < 37.5℃ 或 ≥ 39.1℃;合并活动性、具有临床意义的慢性基础疾病;免疫缺陷或近 3 个月内服用免疫抑制剂或糖皮质激素;已接受其他针对本病的药物治疗;试验开始前 12 个月内接种过流感疫苗;胸部影像学(胸片或 CT)证实为支气管炎、肺炎、胸腔积液、间质性病变等疾病;血 WBC > $11.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 > 75%;血 ALT、AST > 正常值上限 50%;SCr > 正常值范围上限。

3 一般资料 136 例为 2011 年 1—3 月中国中医科学院广安门医院呼吸科(15 例,剔除 1 例未用药

者)、北京中医药大学东直门医院急诊科(53 例)、北京中医药大学东方医院呼吸科(48 例)、首都医科大学附属北京中医医院呼吸科(11 例)、天津中医药大学第一附属医院呼吸科(10 例)流感风热犯肺证患者。采用分层区组随机化方法,分别按中心进行分层。将患者分为高(44 例)、低剂量组(45 例)及对照组(47 例)。高剂量组男 14 例,女 30 例,年龄(33.3 ± 11.6)岁,病程(17.6 ± 6.8)h;低剂量组男 14 例,女 31 例,年龄(31.8 ± 11.0)岁,病程(20.0 ± 5.2)h;对照组男 29 例,女 18 例,年龄(37.6 ± 12.3)岁,病程(20.7 ± 5.5)h。各组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 高剂量组:金花清感颗粒[由 12 味中药组成,每 1 000 g 成品中生药含量为金银花 333.3 g,石膏 666.6 g,麻黄(蜜炙)133.3 g,苦杏仁 200.0 g,黄芩 333.3 g,连翘 333.3 g,浙贝母 222.2 g,知母 222.2 g,牛蒡子 333.3 g,青蒿 333.3 g,薄荷 133.3 g,甘草 222.2 g。5 g/袋,金花清感(北京)药业有限公司,批号:010920]口服,2 袋/次,3 次/天。低剂量组:金花清感颗粒 1 袋/次 + 金花清感颗粒模拟剂[5 g/袋,主要由糊精组成,外观、内容物颜色与金花清感颗粒一致,金花清感(北京)药业有限公司,批号:010926]口服,1 袋/次,3 次/天。对照组:金花清感颗粒模拟剂口服,2 袋/次,3 次/天。各组均治疗 5 天。

治疗期间如患者体温 $\geq 39.1^\circ\text{C}$,或服药后体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 持续超过 4 h,可以根据医嘱统一给予对乙酰氨基酚对症治疗;除上述治疗外,不使用其他治疗感冒的中西药物。

5 观察指标及方法

5.1 退热时间及退热率 退热时间(h):首次服药后至腋下体温降至 $<37.3^\circ\text{C}$ 且 24 h 无反复的时间;退热率(%) = 退热病例数/总病例数 $\times 100\%$ 。试验结束时(120 h)仍未退热的患者,患者手册不能继续记录,其具体退热时间不确定,归属为删除/缺失值。

5.2 中医证候疗效 比较各组治疗 3、5 天后中医证候疗效。采用尼莫地平法,证候疗效(%) = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。痊愈率(%) = 痊愈例数/总例数 $\times 100\%$;显效率(%) = (痊愈例数 + 显效例数)/总例数 $\times 100\%$;有效率(%) = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

5.3 流感主要症状/体征消失率 用药后 3 天及 5 天各项症状/体征消失的患者比率,包括发热、头痛、全身酸痛、咽痛、咳嗽、咽部充血等。症状/体征消失率(%) = 症状/体征消失例数/总例数 $\times 100\%$ 。

5.4 咽分泌物病毒核酸检测转阴率 入组时咽分泌物病毒核酸检测阳性患者在用药后 5 天转为阴性的比率,转阴率(%) = 核酸转阴例数/总例数 $\times 100\%$ 。

5.5 安全性指标 生命体征(血压、呼吸、心率等);血、尿、便常规,心电图;肝功能(ALT、AST、TBIL、DBIL、 γ -GT、ALP);肾功能(Crea、BUN);电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^-);凝血功能(PT、APTT、TT、FIB);不良事件。

6 统计学方法 采用 SAS 9.1.3 软件。退热时间组间比较采用生存分析 Log-Rank 法。中医证候综合疗效组间比较采用 CMH χ^2 检验。中医证候总积分实测值、下降值以及对乙酰氨基酚用量采用 ANOVA 分析比较组间差异,如果 $P < 0.05$ 则组间两两比较采用 LSD- t 检验。中医证候单项症状疗效组间比较采用 CMH χ^2 检验及 $R \times C$ 卡方检验。咽分泌物病毒核酸检测转阴率组间比较采用 $R \times C$ 卡方检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究统计结果默认采用全分析集(FAS),当 FAS 结果组件差异不显著时,进一步采用符合方案集分析(PPS)并加以注明。

结 果

1 各组病例脱落情况比较 临床筛选了流感样症状病例 992 例,入组 137 例,1 例未用药者剔除,高剂量组、低剂量组、对照组分别脱落 6 例、3 例、3 例,其中提前退出 3 例,因不良事件退出 2 例,访视超窗 2 例,合并违背方案用药 2 例,误纳入 2 例,失访 1 例。其余患者依从性均良好,组间比较,差异无统计学意义($P = 0.332$),合并用药组间比较,差异无统计学意义($P = 0.238$)。

2 各组退热时间分布、退热率比较(表 1、2,图 1) 低剂量中位退热时间短于对照组($P = 0.011$)。PPS 分析表明,治疗后高剂量组中位退热时间为 31.3 h (38 例),低剂量组为 25.8 h (42 例),均短于对照组(39.8 h, 44 例, $P = 0.040$, $P = 0.003$)。3 组间退热时间比较,差异有统计学意义($P = 0.047$),低剂量组较对照组疗效为优($P = 0.011$)。

表 1 各组退热时间(h)分布分位数及删失值比较 (FAS)

组别	例数	删失值(%)	25% (95% CI)	50% (95% CI)	75% (95% CI)
对照	47	3(6.4)	20.0 (12.0 ~ 30.0)	39.5 (29.0 ~ 46.0)	68.0 (45.5 ~ 80.5)
高剂量	44	5(11.4)	12.5 (6.0 ~ 25.5)	32.8 (22.5 ~ 41.0)	44.3 (38.0 ~ 87.0)
低剂量	45	1(2.2)	10.0 (6.0 ~ 16.0)	26.0 (14.5 ~ 36.5)	40.0 (35.0 ~ 47.0)

表 2 各组不同时间点退热率比较 (% ,FAS)

组别	例数	10 h	20 h	30 h	40 h	50 h	60 h	70 h	80 h	90 h	100 h	110 h	120 h
对照	47	10.6	29.8	38.3	53.2	63.8	72.3	85.1	85.1	89.4	95.7	95.7	95.7
高剂量	44	22.7	31.8	43.2	63.6	81.8	81.8	84.1	86.4	88.6	88.6	88.6	88.6
低剂量	45	31.1	42.2	53.3	75.6	88.9	88.9	93.3	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8

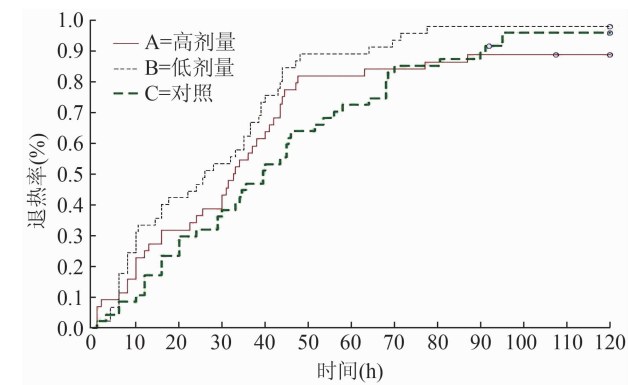


图 1 各时点退热率 kaplan-meier 估计图 (FAS)

3 各组各时间点中医证候疗效比较(表 3) 治疗 3 天后,低剂量组显效率高于对照组($P=0.007$),有效率高于高剂量组($P=0.043$)。治疗 5 天后,低剂量组痊愈率高于高剂量组($P=0.026$)及对照组($P=0.002$),显效率低剂量组高于对照组($P=0.001$)。

表 3 各组各时间点中医证候疗效比较

组别	例数	时间	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	痊愈率 (%)	显效率 (%)	有效率 (%)
对照	47	治疗 3 天	5	13	25	4	10.6	38.3	91.5
		治疗 5 天	7	19	20	1	14.9	55.3	97.9
高剂量	44	治疗 3 天	5	17	16	6	11.4	50.0	86.4 ^{*Δ}
		治疗 5 天	11	20	9	4	25.0 ^Δ	70.5	90.9
低剂量	45	治疗 3 天	6	24	14	1	13.3	66.7 ^{**}	97.8
		治疗 5 天	19	20	5	1	42.2 ^{**}	86.7 ^{**}	97.8

注:与对照组同期比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$;与低剂量组同期比较, $^{Δ}P<0.05$

4 各组治疗前后中医证候积分比较(表 4) 3 组治疗前及治疗 3 天中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组治疗 5 天中医证候积分比较,差异有统计学意义($P=0.024$)。低剂量组治疗 5 天中医证候积分低于对照组同期($P=0.007$)。

表 4 各组治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 3 天	治疗 5 天
对照	47	21.3 $\pm$ 5.8	6.8 $\pm$ 4.6	4.3 $\pm$ 3.3
高剂量	44	21.6 $\pm$ 4.5	5.9 $\pm$ 4.0	3.3 $\pm$ 3.3
低剂量	45	21.9 $\pm$ 5.6	5.1 $\pm$ 3.7	2.4 $\pm$ 2.8 [*]

注:与对照组同期比较, $^*P<0.05$

5 各组治疗 3、5 天流感主要症状/体征消失率比较(表 5) 用药 3 天后,流感主要症状/体征消失率方面,发热症状消失率高剂量组和低剂量组都优于对照组。余症状消失率组间无明显差异。统计分析结果表明,发热的症状消失率在低剂量组优于对照组,余症状消失率组间无明显差异。用药 5 天疗程结束后,咳嗽症状消失率在低剂量组优于对照组,头痛症状消失率低剂量组优于高剂量组。

6 各组治疗后 5 天咽分泌物病毒核酸检测转阴率比较(表 6) 各组阴转率为 64.7%~80.5%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

7 安全性分析 高剂量组、低剂量组、对照组不良反应分别出现 3 例(6.8%)、2 例(4.4%)、4 例(4.3%),主要表现为恶心、呕吐、腹泻等消化系统症状,程度均较轻,未给予特殊处理,停药后自然好转。3 组安全性比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

流感属于中医学时行感冒的范畴,为感受时行疫毒所致,不限季节,有传染性,病情偏重,症状相似,易入里化热、变生他病,合并咽痛者常见,虽有风寒、风热之分,但临床以风热为多^[4],治疗上多用辛凉解表合用清热解毒之法。金花清感颗粒组方来源于麻杏石甘汤与银翘散合方加减,由金银花、麻黄(蜜炙)、石膏、苦杏仁、黄芩、连翘、浙贝母、知母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草组成,具有疏风宣肺,清热解毒的功效。

由北京朝阳医院牵头,国内 11 家医院参与完成的一项研究结果显示,奥司他韦、金花清感方单用或联合应用治疗甲型 H1N1 流感,均可缩短患者的热退时间,奥司他韦联合麻杏石甘—银翘散组的发热时间较奥司他韦组缩短 19%,表明金花清感方可作为治疗甲流患者的替代治疗措施^[5]。金花清感颗粒作为金花清感方汤剂的进一步开发产品,在制剂工艺等方面进一步得以优化,本试验显示,低剂量组中位退热时间短于对照组约 14 h,差异有统计学意义($P<0.05$)。低剂量组治疗 3 天后显效率高于对照组,有效率高于高剂量组。低剂量组治疗 5 天后痊愈率高于高剂量组及对照组,低剂量组显效率高于对照组。本试验与北京朝阳医院的研究结果^[6]相一致,证实了本药物治疗流感的有效性。

表 5 流感主要症状/体征消失率分析 [PPS, 治疗后例数/治疗前例数(%)]

组别	例数	时间	发热	头痛	全身酸痛	咽痛	咳嗽	咽部充血
对照	47	治疗 3 天	31/44 (70.5)	23/31 (74.2)	32/43 (74.4)	13/31 (41.9)	5/43 (11.6)	27/42 (64.3)
		治疗 5 天	43/44 (97.7)	28/31 (90.3)	42/43 (97.7)	19/31 (61.3)	7/43 (16.3)	26/42 (61.9)
高剂量	44	治疗 3 天	36/38 (94.7)	24/32 (75.0)	27/34 (79.4)	13/30 (43.3)	6/36 (16.7)	17/33 (51.5)
		治疗 5 天	36/38 (94.7)	29/32 (90.6)	33/34 (97.1)	22/30 (73.3)	12/36 (33.3)	26/33 (78.8)
低剂量	45	治疗 3 天	41/42 (97.6)	34/35 (97.1)	33/40 (82.5)	20/38 (52.6)	11/41 (26.8)	23/40 (57.5)
		治疗 5 天	42/42 (100.0)	35/35 (100.0)	39/40 (97.5)	31/38 (81.6)	19/41 (46.3)	31/40 (77.5)

表 6 各组治疗后 5 天咽分泌物病毒核酸检测转阴率比较 [例(%)]

组别	例数	未转阴	转阴
对照	38	11 (28.9)	27 (71.1)
高剂量	34	12 (35.3)	22 (64.7)
低剂量	41	8 (19.5)	33 (80.5)

本研究运用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究的设计方法,筛选了 992 例患者,入选者全部为快速抗原检测阳性的流感临床诊断病例,其中 85.1%~97.8% 的患者经咽分泌物病毒核酸检测诊断为流感确诊病例,较好地保证了临床研究结果的可靠性。

本研究发现,低剂量组在某些方面疗效优于高剂量组,高剂量组未出现线性疗效相关而且不良事件增加,此结果与本研究的临床前结果一致。如在本药的药理毒理研究中发现,大剂量组的抗菌疗效不如中剂量组(未发表)。这种现象在很多中药及生物制剂的研究中存在,原因尚不明确,可能与本研究选择的剂量梯度有关。综合有效性及安全性研究结果来看,低剂量(即临床推荐使用剂量)是较优的临床剂量。这一结果符合传统中医理论:感冒为肺卫轻疾,治法应“治上焦如羽,非轻不举”,用药应质轻上浮,药量轻巧,用量过大反引致质重下沉之势,即“轻药不得重用,重用必过病所^[7]”。

另外本研究显示,用药 70 h 后累积退热率为 84.1%~93.3%,提示用药 3 天疗效已接近最大化,基本满足临床需求。试验中出现的不良事件可能与试验药物本身有关,金花清感颗粒中多为寒凉、苦寒药物,

易伤脾胃,尤其当服用量偏大时,对素体脾胃虚寒者或由基础性脾胃疾病患者则容易出现恶心、呕吐、腹泻等症状。对照组出现不良反应尚不明确,考虑可能与流感病情影响有关。3 组不良事件与不良反应比较,差异无统计学意义,说明金花清感颗粒具有较好的临床安全性。

参 考 文 献

[1] WHO. Influenza (seasonal) [OL]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_211/en/, 2009-04.

[2] WHO. Pandemic (H1N1) 2009 update 79 [OL]. http://www.who.int/csr/don/2009_12_18a/en/index.html.

[3] 舒跃龙,郭元吉,余宏杰,等主编. 流行性感 冒诊断标准 (WS285—2008) [S]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 1-2.

[4] 方药中,邓铁涛,董建华,等主编. 实用中医内科学 [M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:86-91.

[5] 卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案 (2009 年第 3 版) [OL]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm, 2009-10-31.

[6] Wang C, Cao B, Liu QQ, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy Maxing Shigan Yinqiao San in the treatment of H₁N₁ influenza: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(4): 217-225.

[7] 吴鞠通. 温病条辨 (问心堂本) [M]. 北京:人民卫生出版社,1978:45-46.

(收稿:2012-09-23 修回:2013-09-23)