

# 中醫治療流感的科研實證總論



張保亭

香港中文大學中醫學院副教授

香港中醫專科發展論壇暨中醫防治流感論壇

2017年1月14日

# 概論

- ◆ 歷史經驗
- ◆ 循証醫學
- ◆ 科研實證
  - ◆ 体外實驗研究
  - ◆ 動物實驗研究
  - ◆ 臨床研究
  - ◆ 其他中醫手段
- ◆ 總結

# 流感

- ◆ 流感的發生並不是現代才有的事
- ◆ 在古代或名為「傷寒」，「瘟疫」，或「時行疫病」等
- ◆ 不斷地在民間發生，故留下了許多有效的治療方藥及治病法則。
- ◆ 東漢醫聖張仲景《傷寒雜病論》

# 《傷寒雜病論》與流感

《傷寒雜病論》相關條文	與流感相關之症狀
太陽之為病，脈浮，頭項強痛而惡寒。	頭痛 背項強痛 發冷(惡寒)
太陽病，或已發熱，或未發熱，必惡寒，體痛，嘔逆，脈陰陽俱緊者，名曰傷寒。	發冷 發熱 身痛 嘔吐
太陽病，頭痛發熱，身疼腰痛，骨節疼痛，惡風，無汗而喘者，麻黃湯主之。	頭痛 發熱 身痛 腰痛 關節痛 惡風 氣喘
傷寒五六日，中風，往來寒熱，胸脅苦滿，默默不欲飲食，心煩喜嘔，或胸中煩而不嘔，或渴，或腹中痛，或脅下痞硬，或心下悸，小便不利，或不渴，身有微熱，或咳者，與小柴胡湯主之。	發熱 發冷 厭食 反胃
傷寒四五日，身熱惡風，頸項強，脅下滿，手足溫而渴者，小柴胡湯主之。	發熱 惡風 頸項痛
太陽病，項背強几几，無汗，惡風，葛根湯主之。	頸背強痛 惡風
太陽與陽明合病者，必自下利，葛根湯主之。 太陽與陽明合病，不下利但嘔者，葛根加半夏湯主之。	腹瀉 嘔吐
傷寒無大熱，口燥渴，心煩，背微惡寒者，白虎加人參湯主之。	發熱 發冷
傷寒胸中有熱，胃中有邪氣，腹中痛，欲嘔吐者，黃連湯主之。	發熱 腹痛 反胃
少陰病，始得之，反發熱，脈沉者，麻黃附子細辛湯主之。	發熱
少陰病，身體痛，手足寒，骨節痛，脈沉者，附子湯主之。	身痛 四肢冷 關節痛

# 辨證論治

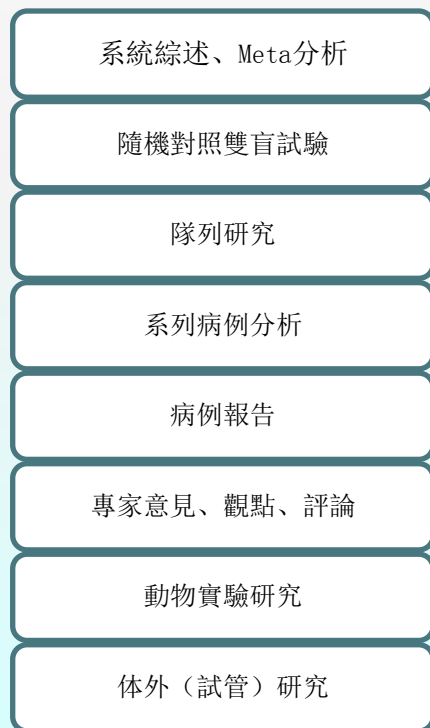
- ◆ 中醫用藥上，可依辨證論治，將流感分為風寒證、風熱證兩大類：
- ◆ 風寒證：發熱但怕冷重，頭痛，四肢痠痛，鼻塞流清涕，痰稀薄色白，舌苔薄白脈浮兼緊等。
  - ◆ 大青龍湯、小青龍湯、麻黃湯、荊防敗毒散等方劑加減
- ◆ 風熱證：發熱重但怕冷輕，鼻塞流黃濁涕，咽痛紅腫，痰黏稠色黃或白，苔薄白乾或薄黃尖紅，脈浮數等。
  - ◆ 銀翹散、桑菊飲、普濟消毒飲、清咽利膈湯等方劑加減。

# 循證醫學

- ◆ 循證醫學(evidence-based medicine, EBM)
  - ◆ 一強調實踐性和遵循證據去研究臨床醫學<sup>1</sup>

◆ 證據質量分級：

新九級  
(紐約州立  
大學下州  
醫學中心)



GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 分級<sup>2</sup> ➔

證據質量	具體描述	研究類型
高	我們 <b>非常確信</b> 真實的效應值接近效應估計值	隨機對照試驗，質量升高兩級的觀察性研究
中	對效應估計值我們有 <b>中等程度的信心</b> ；真實值有可能接近估計值，但仍存在二者大不相同的可能信	質量降低一級的隨機對照試驗，質量升高一級的觀察性研究
低	我們對效應估計值的 <b>確信程度有限</b> ；真實值可能與估計值大不相同	質量降低二級的隨機對照試驗，觀察性研究
極低	我們對效應估計值 <b>幾乎沒有信心</b> ；真實值很可能與估計值大不相同	質量降低三級的隨機對照試驗，質量降低一級的觀察性研究，系列病例分析，病例報告

# 中醫葯科研

- ◆ 中醫葯科研必要性：
  - ◆ 有效葯物篩選
  - ◆ 驗證中醫葯療效
  - ◆ 探索中醫葯作用機制
  - ◆ 提升國際醫學界認可度

# 文獻檢索

- ◆ 數據庫：
  - ◆ Medline數據庫, 中國期刊全文數據庫
- ◆ 檢索詞：
  - ◆ 英文: Influenza, Chinese Medicine, Chinese Herbal, Herbal Medicine, Acupuncture
  - ◆ 中文: 流行性感冒, 流感, 中醫, 中藥, 針灸, 穴位
- ◆ 核心期刊文本挖掘



語言	數量	中藥類型	系統綜述	文獻綜述	隨機對照臨床研究	觀察性臨床研究	專家意見	動物實驗	体外實驗	生物信息學	成分分析
英文	122	複方製劑	3	4	7	7	—	16	6	6	6
		單味中藥	1	—	—	—	—	12	23	9	4
		單體成分	—	—	—	1	—	5	11	1	—
		非藥劑	—	—	—	—	—	—	—	—	—
中文	370	複方製劑	1	21	18	46	37	107	25	7	9
		單味中藥	—	5	—	4	—	14	16	7	6
		單體成分	—	1	—	—	—	10	17	—	5
		非藥劑	—	—	1	9	2	2	—	—	—

# 流感病毒

- ◆ 正黏液病毒科
- ◆ 可感染人類：甲型、乙型、丙型流感病毒
- ◆ 甲型流感病毒根據表面兩種抗原類型，細分為不同亞型<sup>3</sup>
  - ◆ 血凝素（haemagglutinin, HA），18種亞型
    - ◆ 協助病毒與宿主細胞結合，使細胞的基因能順利進入細胞
  - ◆ 神經胺酸酶（neuraminidase, NA），11種亞型
    - ◆ 在病毒發育成熟後，協助病毒脫離宿主細胞
- ◆ 目前已上市的NA抑制劑有奧司他韋（Oseltamivir, 特敏福）和扎那米韋（Zanamivir, 樂感清），可治療甲、乙型流感
- ◆ 尚無上市的靶向HA的抗流感病毒藥物

# 体外實驗研究

- ◆ 生物信息學：
  - ◆ 蛋白質結構與功能的預測，藥物基因組學等
- ◆ 流感神經氨酸酶 (NA) 抑制劑試劑盒<sup>4</sup>
  - ◆ 熒光法试剂盒可快速高靈敏度高通量篩選NA抑制劑
  - ◆ 提示有抗甲、乙型流感病毒活性
- ◆ 細胞實驗
  - ◆ MDCK犬腎細胞、人喉癌上皮HEp-2細胞和人肺腺癌上皮A549細胞
  - ◆ 檢測手段：細胞毒性測試、病毒斑計數（檢測抗病毒效果、病毒附著狀態及細胞內化程度）、逆轉錄聚合酶鏈反應和免疫印跡法（檢測相關細胞因子表達）
- ◆ 證據質量：新九級-9

# 抗流感病毒中藥(細胞實驗)

中藥複方	組成	病毒	單味中藥	病毒	中藥單體	病毒
銀翹散	金銀花, 連翹, 荊芥, 桔梗, 薄荷, 竹葉, 生甘草, 淡豆豉, 牛蒡子, 蘆根	H1N1, H3N2	板藍根	H1N1, H3N2	金色酰胺醇酯(板藍根)	H1N1, H3N2
麻杏石甘湯	麻黃, 杏仁, 甘草, 石膏	H1N1, H6N2, H9N2, 乙	金銀花	H1N1 (R), H3N2 (R)	黃芩苷	H1N1, H5N1
小柴胡湯	柴胡, 黃芩, 法半夏, 板藍根, 甘草	H1N1	柴胡	H1N1	槲皮素(瞿麥)	H1N1, H3N2, 乙
葛根湯	葛根, 麻黃, 生薑, 桂枝, 芍藥, 甘草, 大棗	H1N1, H3N2	黃芩	H1N1	山荷葉素	H1N1, H3N2, H6N1, 乙
羌銀解熱湯	金銀花, 羌活, 連翹, 貫眾, 荊芥, 防風	H1N1	大黃	H1N1	木瓜多酚	H3N2
補中益氣湯	黃芪, 白朮, 黨參, 陳皮, 升麻, 柴胡, 甘草, 當歸	H1N1	虎杖	H1N1	川芎嗪	H1N1
玉屏風散	黃芪, 白朮, 防風	H1N1, 乙	吳茱萸	H1N1	人參皂甙	H9N2
連花清瘟膠囊	連翹, 金銀花, 炙麻黃, 炒苦杏仁, 石膏, 板藍根, 綿馬貫眾, 魚腥草, 廣藿香, 大黃, 紅景天, 薄荷腦, 甘草	H1N1, H3N2, H6N2, H7N9, H9N2	六棱菊	H1N1, H3N2, H6N2, H7N3, H9N2	板藍根多醣	H1N1, H3N2, H6N2, H9N2
複方一枝蒿片	板藍根, 大青葉, 一枝蒿	H1N1, H3N2, 乙	白芍	H1N1, H3N2, 乙	黃芪總皂苷	H1N1
雙黃連注射液	金銀花, 黃芩, 連翹	H1N1, H3N2, 乙	連翹	H1N1	柴胡總皂苷	H1N1
清開靈膠囊	膽酸, 豬去氧膽酸, 珍珠母, 梔子, 板藍根, 黃芩苷, 水牛角, 金銀花	H1N1, H3N2, 乙	蒼朮	H3N2, H5N1, 乙	穿心蓮內酯	H1N1, H5N1
銀花平感顆粒	金銀花, 葛根, 虎杖, 麻黃, 苦杏仁, 甘草	H1N1	崗梅根	H1N1	廣藿香醇	H1N1
清熱解毒軟膠囊	石膏, 金銀花, 玄參, 地黃, 連翹, 黃芩, 甜地丁, 龍膽, 板藍根, 麥冬, 梔子	H1N1			甘草酸	H1N1

# 生物信息學

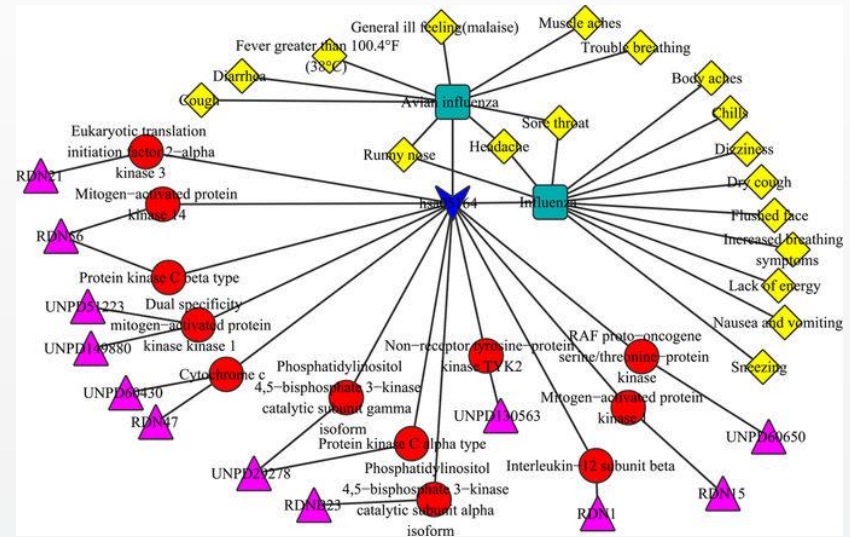
SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

**Multiscale Modeling of Drug-induced Effects of ReDuNing Injection on Human Disease: From Drug Molecules to Clinical Symptoms of Disease**

Received: 02 December 2014  
Accepted: 26 March 2015  
Published: 14 May 2015

Fang Luo<sup>1\*</sup>, Jianguo Gu<sup>1\*</sup>, Xinzhuang Zhang<sup>2</sup>, Lirong Chen<sup>2</sup>, Liang Cao<sup>2</sup>, Na Li<sup>2</sup>, Zhenzhong Wang<sup>2</sup>, Wei Xiao<sup>2</sup> & Xiaojie Xu<sup>1</sup>



- ◆ 熱毒寧注射液（青蒿、金銀花、梔子）中有12種成分與12種流感病症相關靶蛋白如白細胞介素-12亞基β（IL12）和磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亞基（PI3K）相互作用<sup>5</sup>

# NA抑制劑試劑盒



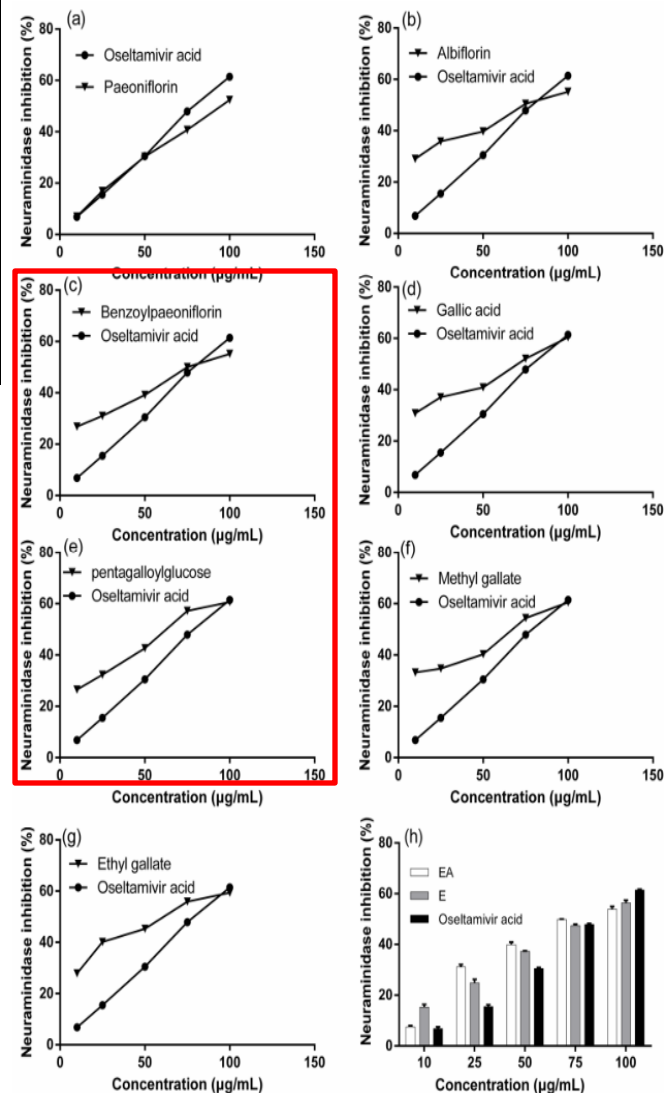
Article

## Anti-Influenza Virus Activity and Constituents Characterization of *Paeonia delavayi* Extracts

Jinhua Li, Xianying Yang and Linfang Huang \*



- ◆ 滇牡丹提取物用液相色譜質譜法分析成分，並用NA抑制劑試劑盒檢測抗甲、乙型流感病毒活性<sup>6</sup>
- ◆ 滇牡丹提取物中含有27種成分
- ◆ 有7種主要成分表現出抗流感病毒高度活性
- ◆ 其中，苯甲酰芍藥甙 ( $IC_{50}=143.701 \mu M$ ) 和五聚乙酰葡萄糖 ( $IC_{50}=62.671 \mu M$ ) 抗流感病毒活性遠強於陽性對照特敏福 ( $IC_{50}=281.308 \mu M$ )



# 細胞實驗



Wang et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2017) 17:25  
DOI 10.1186/s12906-016-1528-8

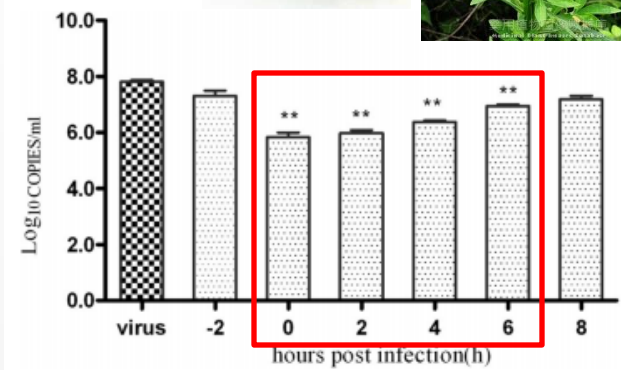
BMC Complementary and Alternative Medicine

RESEARCH ARTICLE

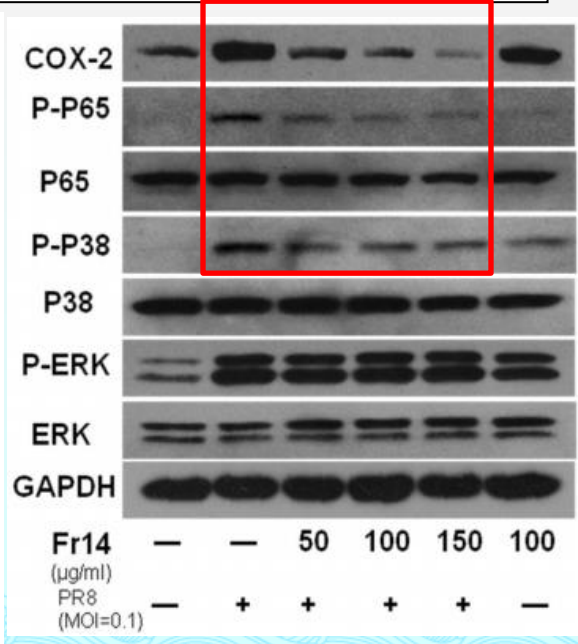
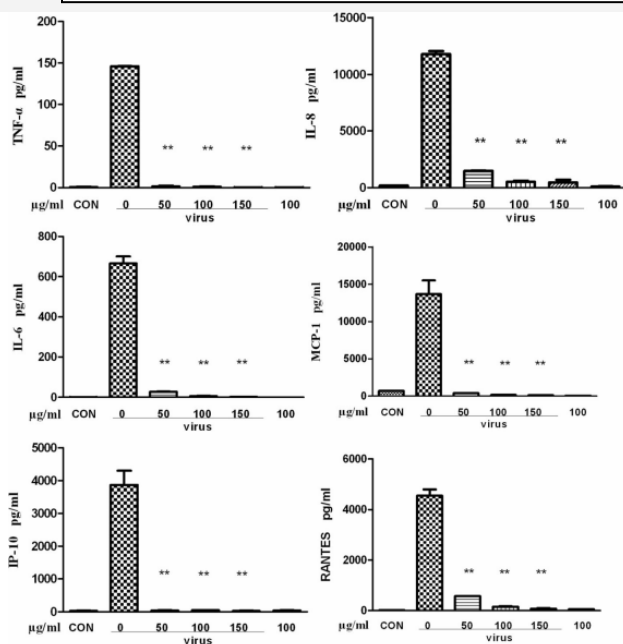
Open Access

**Inhibition of influenza virus via a sesquiterpene fraction isolated from *Laggera pterodonta* by targeting the NF- $\kappa$ B and p38 pathways**

YuTao Wang<sup>1</sup>, Beixian Zhou<sup>2</sup>, Jingguang Lu<sup>2</sup>, QiaoLian Chen<sup>1</sup>, Huihui Ti<sup>1</sup>, WanYi Huang<sup>1</sup>, Jing Li<sup>1</sup>, ZiFeng Yang<sup>1</sup>, Zhihong Jiang<sup>2,1</sup> and XinHua Wang<sup>1\*</sup>





- ◆ 六棱菊活性成分在MDCK犬腎細胞的抗流感病毒活性<sup>7</sup>
- ◆ 六棱菊活性成分Fr 14具有廣泛的抗流感病毒活性 (H1N1, H3N2, H6N2, H7N3, H9N2)
- ◆ Fr 14作用於病毒複製的早期階段 (0-6小時)
- ◆ Fr 14抑制NF- $\kappa$ B信號通路和COX-2, 亦阻止炎症因子的表達增加



# 細胞實驗

- ◆ 板藍根多糖 (RIP) 在MDCK犬腎細胞中對抗流感病毒<sup>8</sup>
- ◆ 具有廣泛抗甲型流感病毒活性 (H1N1, H3N2, H6N2, H9N2)
- ◆ 有效降低病毒誘導的炎性因子 (IL6) 及趨化因子 (IP-10, MIG, CCL-5) 的表達
- ◆ 可抑制炎症反應Toll樣受體3 (TLR-3) 信號通路的激活

Article  
**Radix isatidis Polysaccharides Inhibit Influenza A Virus and Influenza A Virus-Induced Inflammation via Suppression of Host TLR3 Signaling In Vitro**  
 Zhengtu Li <sup>1,†</sup>, Li Li <sup>2,†</sup>, Hongxia Zhou <sup>1,†</sup>, Lijuan Zeng <sup>1</sup>, Tingting Chen <sup>1</sup>, Qiaolian Chen <sup>1</sup>, Beixian Zhou <sup>1</sup>, Yutao Wang <sup>1,\*</sup>, Qiaoyan Chen <sup>3</sup>, Ping Hu <sup>4,\*</sup> and Zifeng Yang <sup>1,5,\*</sup>

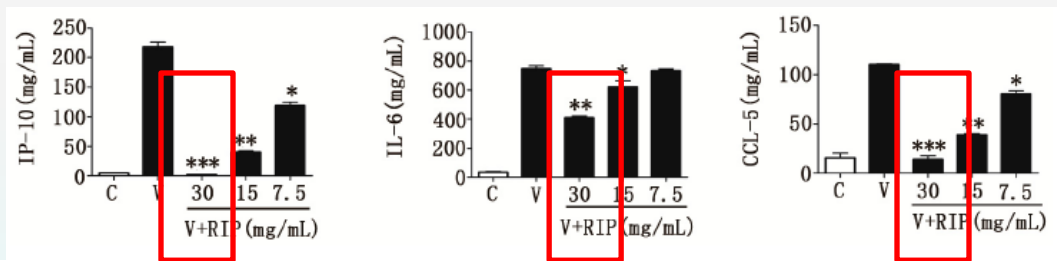


Table 1. Anti-influenza virus activities of the polysaccharides in vitro.

Virus Type and Strain	板藍根多糖			特敏福		
	TC <sub>50</sub> (mg/mL)	IC <sub>50</sub> (mg/mL)	SI	TC <sub>5</sub> (mg/mL)	IC <sub>50</sub> (mg/mL)	SI
A/PR/8/34 (H1N1)	>40	20.48 ± 0.31	>1.95	>0.312	0.000238 ± 0.000015	>1000
A/Guangzhou/GIRD07/09 (H1N1)	>40	8.47 ± 0.07	>4.72	>0.312	0.000194 ± 0.000009	>1000
A/Aichi/2/68 (H3N2)	>40	4.35 ± 0.05	>9.20	>0.312	0.00138 ± 0.00017	>100
A/Duck/Guangdong (H6N2)	>40	28.20 ± 0.49	>1.42	>0.312	0.00537 ± 0.00019	>50
A/Chicken/Guangdong/1996 (H9N2)	>40	20.57 ± 0.25	>1.94	>0.312	0.00466 ± 0.00010	>50



# 動物實驗

## ◆ 小鼠、大鼠

- ◆ 檢測手段：肺組織流感病毒滴度測定、流式細胞學（檢測巨噬細胞和T淋巴細胞浸潤程度）、組織學染色（觀察肺泡組織形態變化）、逆轉錄聚合酶鏈反應和免疫印跡法（檢測相關細胞因子表達）

## ◆ 證據質量：新九級-8

# 抗流感病毒中藥(動物實驗)

中藥複方	組成	病毒	單味中藥	病毒
麻杏石甘湯	麻黃, 杏仁, 甘草, 石膏	H1N1	白芍	H1N1
銀翹散	金銀花, 連翹, 桔梗, 薄荷, 竹葉, 甘草, 荊芥穗, 淡豆豉, 牛蒡子	H1N1	荊芥	H1N1
蒿芩清膽湯	青蒿, 黃芩, 枳殼, 竹茹, 陳皮, 半夏, 茯苓, 碧玉散	H1N1	連翹	H1N1
桂枝湯	桂枝, 芍藥, 甘草, 生薑, 大棗	H1N1	黃芩	H1N1
麻黃細辛附子湯	麻黃, 細辛, 附子	H1N1	板藍根	H1N1
補中益氣湯	黃芪, 白朮, 黨參, 陳皮, 升麻, 柴胡, 甘草, 當歸	H1N1	黃芪	H1N1, H3N3
加味玉屏風湯	黃芪, 白朮, 玉竹, 連翹, 防風, 生地, 地膚子, 稀莧草, 金銀花, 紅棗	H1N1	羌活	H1N1
正柴胡飲	柴胡, 陳皮, 防風, 芍藥, 甘草, 生薑	H1N1	淫羊藿	H1N1, H5N2, H7N3, H9N2
解表清裏方	炙麻黃, 生石膏, 黃芩, 杏仁, 生甘草	H1N1	甘草	H1N1
九味羌活湯	羌活, 防風, 細辛, 蒼朮, 白芷, 川芎, 黃芩, 生地, 甘草	H1N1	梔子	H1N1
涼血方	赤芍, 牡丹皮, 生地黃	H5N1	金銀花	H1N1
扶正方	黃芪, 白朮, 黨參	H5N1	藿香	H1N1
連花清瘟膠囊	連翹, 金銀花, 炙麻黃, 炒苦杏仁, 石膏, 板藍根, 綿馬貫眾, 魚腥草, 廣藿香, 大黃, 紅景天, 薄荷腦, 甘草	H1N1		
抗病毒口服液	板藍根, 蘆根, 地黃, 郁金, 知母, 石菖蒲, 廣藿香, 連翹, 石膏	H1N1	<b>中藥單體</b>	<b>病毒</b>
銀花平感顆粒	金銀花, 連翹, 防風, 桔梗, 甘草	H1N1	連翹酯苷	H1N1
毒熱平注射液	黃芩, 梔子, 豬膽粉, 燈盞花	H1N1	廣藿香醇	H1N1
益氣清瘟解毒合劑	炙麻黃, 羌活, 柴胡, 薄荷, 黃芩, 生甘草, 黃芪	H1N1	MIR2911 (金銀花)	H1N1, H5N1, H7N9
清熱解毒軟膠囊	石膏, 金銀花, 玄參, 地黃, 連翹, 黃芩, 甜地丁, 龍膽, 板藍根, 麥冬, 梔子	H1N1	黃芩苷	H1N1
小柴胡湯	柴胡, 黃芩, 法半夏, 板藍根, 甘草	H1N1	板藍根多糖	H1N1
安替威膠囊	金銀花, 連翹, 柴胡, 黃芩, 半夏, 西洋參	H1N1		
抗感顆粒	金銀花, 赤芍, 綿馬貫眾	H1N1		

# 動物實驗

Open

ORIGINAL ARTICLE

Cell Research (2015) 25:39-49.

© 2015 IBCB, SIBS, CAS All rights reserved 1001-0602/15

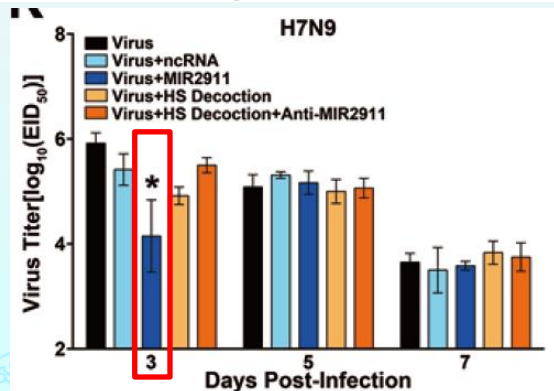
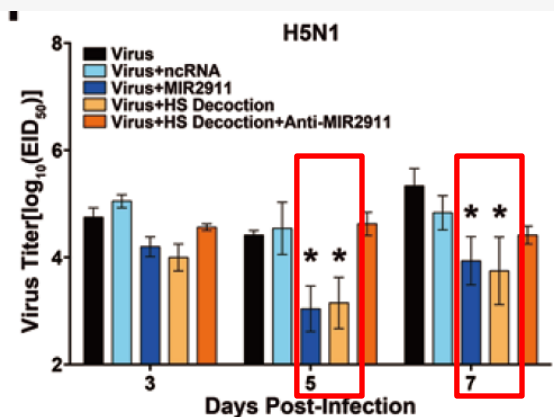
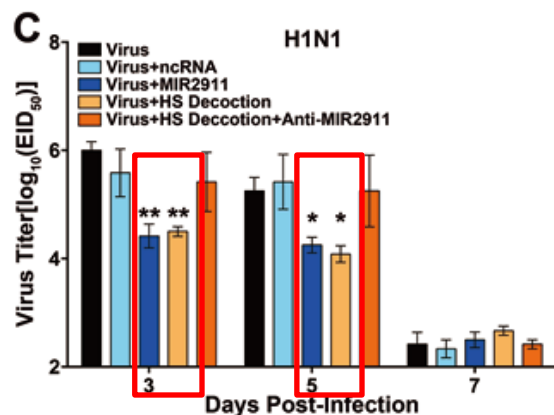
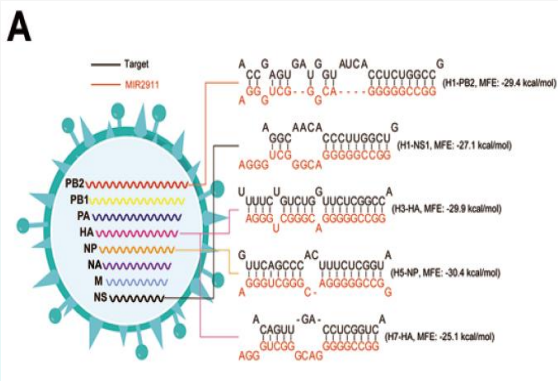
www.nature.com/cr

mpg

## Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses

Zhen Zhou<sup>1,\*</sup>, Xihan Li<sup>1,\*</sup>, Jinxiong Liu<sup>2,\*</sup>, Lei Dong<sup>1,\*</sup>, Qun Chen<sup>1</sup>, Jialing Liu<sup>1</sup>, Huihui Kong<sup>2</sup>, Qianyi Zhang<sup>2</sup>, Xian Qi<sup>3</sup>, Dongxia Hou<sup>1</sup>, Lin Zhang<sup>1</sup>, Guoquan Zhang<sup>2</sup>, Yuchen Liu<sup>1</sup>, Yujing Zhang<sup>1</sup>, Jing Li<sup>1</sup>, Jin Wang<sup>1</sup>, Xi Chen<sup>1</sup>, Hua Wang<sup>3</sup>, Junfeng Zhang<sup>1</sup>, Hualan Chen<sup>2</sup>, Ke Zen<sup>1</sup>, Chen-Yu Zhang<sup>1</sup>

- ◆ 微小RNA2911 (MIR2911) 在金銀花植物及湯劑中穩定高表達<sup>9</sup>
- ◆ MIR2911可直接與多個甲型流感病毒 (H1N1, H5N1, H7N9) 內基因結合, 如H1N1內病毒複製基因PB2, NS1
- ◆ 口服MIR2911或金銀花湯劑可有效抑制H1N1, H5N1, H7N9病毒感染小鼠肺組織內的病毒滴度, 提高感染小鼠生存率



# 動物實驗

Ding et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2017) 17:130  
DOI 10.1186/s12906-017-1585-7

BMC Complementary and  
Alternative Medicine

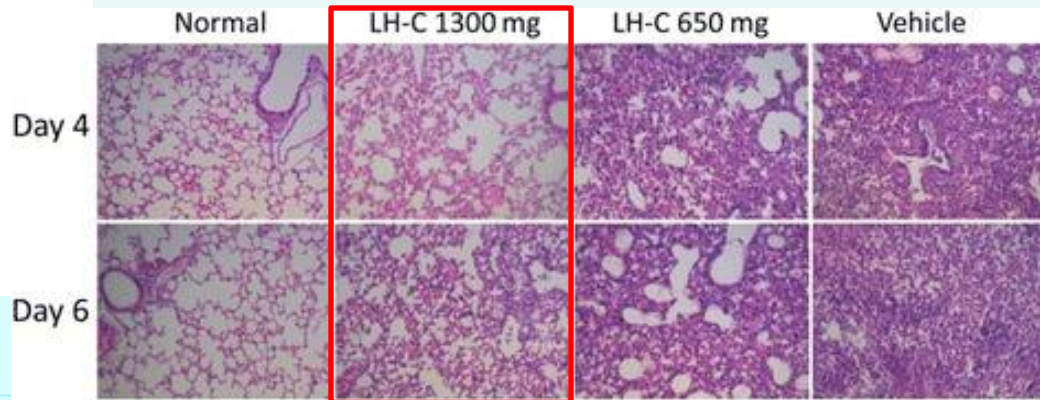
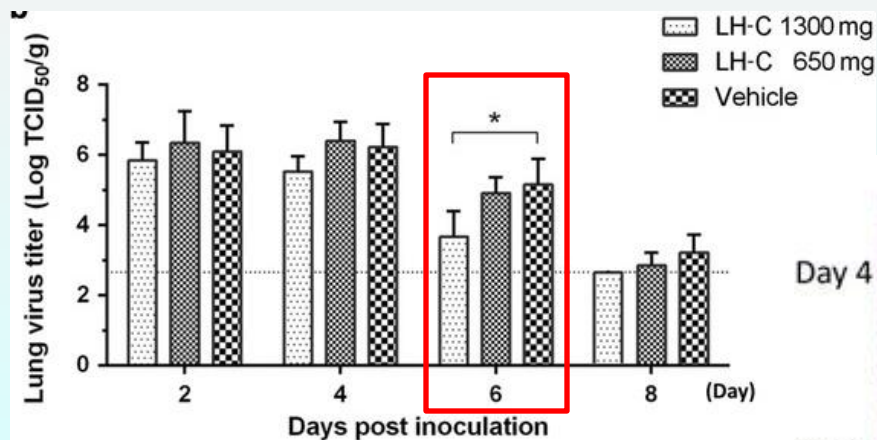
RESEARCH ARTICLE

Open Access



## The Chinese prescription lianhuqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function

Yuewen Ding<sup>1,2†</sup>, Lijuan Zeng<sup>1,2†</sup>, Runfeng Li<sup>1†</sup>, Qiaoyan Chen<sup>3</sup>, Beixian Zhou<sup>1,4</sup>, Qiaolian Chen<sup>1</sup>, Pui leng Cheng<sup>5</sup>, Wang Yutao<sup>1</sup>, Jingping Zheng<sup>1</sup>, Zifeng Yang<sup>1,4\*</sup> and Fengxue Zhang<sup>2\*</sup>



- ◆ 連花清瘟膠囊（成分：連翹，金銀花，炙麻黃，炒苦杏仁，石膏，板藍根，綿馬貫眾，魚腥草，廣藿香，大黃，紅景天，薄荷腦，甘草）溶液（LH-C）治療H1N1流感病毒感染小鼠<sup>10</sup>
- ◆ LH-C治療組中觀察到小鼠肺中的流感病毒滴度降低
- ◆ 感染早期炎性細胞因子水平以及肺部病理性變化亦有改善
- ◆ 本研究細胞實驗顯示LH-C可抑制流感病毒（H1N1, H3N2, H6N2, H7N9, H9N2, 乙型）的增殖，並抑制病毒核衣殼蛋白（RNP）的核輸出

# 臨床研究

中藥	組成	臨床研究	多中心/隨機/雙盲	樣本量	對照	結論	GRADE分級	評級理由
熱毒寧注射液	青蒿、金銀花、梔子	Liu, 2017	9/Y/Y	229 (2組)	特敏福	優於特	高	--
		Liu, 2014	5/Y/Y	41 (2組)	特敏福	與特相似	低	樣本量低, -1; 95%CI過寬, -1
金花清感顆粒	金銀花、石膏、麻黃、苦杏仁、黃芩、連翹、浙貝母、知母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草	Li, 2013	5/Y/Y	136 (3組)	安慰劑	有效	低	樣本量低, -1; 無盲法及樣本量介紹, -1
連花清瘟膠囊	連翹, 金銀花, 炙麻黃, 炒苦杏仁, 石膏, 板藍根, 綿馬貫眾, 魚腥草, 廣藿香, 大黃, 紅景天, 薄荷腦, 甘草	Duan, 2011	8/Y/Y	240 (2組)	特敏福	與特相似	高	--
		Liu, 2010	1/Y/N	124 (2組)	特敏福	與特相似	低	單中心, -1, 無盲法, -1
麻杏石甘湯-銀翹散	炙麻黃、知母、青蒿、石膏、銀花、黃芩、炒杏仁、連翹、浙貝母、薄荷、牛蒡子、甘草	Wang, 2011	11/Y/N	410 (4組)	特敏福	與特相似	高	無盲法, -1; 效應值大, +1
安替威顆粒	麻黃、白茅根、葛根、桂枝、苦杏仁、干姜、甘草	Wang, 2010	8/Y/Y	480 (2組)	安慰劑	有效	高	--

# 臨床研究

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

## Osetamivir Compared With the Chinese Traditional Therapy Maxingshigan–Yinqiaosan in the Treatment of H1N1 Influenza

A Randomized Trial

Chen Wang, MD, PhD; Bin Cao, MD; Qing-Quan Liu, MD; Zhi-Qiang Zou, MD; Zong-An Liang, MD; Li Gu, MD; Jian-Ping Dong, MD; Li-Rong Liang, MD; Xing-Wang Li, MD; Ke Hu, MD; Xue-Song He, MD; Yan-Hua Sun, MD; Yu An, MD; Ting Yang, MD; Zhi-Xin Cao, MD; Yan-Mei Guo, MD; Xian-Min Wen, MD; Yu-Guang Wang, MD; Ya-Ling Liu, MD; and Liang-Duo Jiang, MD

- ◆ 特敏福加中藥麻杏石甘湯–銀翹散治療甲型H1N1流感<sup>16</sup>
- ◆ 中國4個省市11個中心隨機對照（ClinicalTrials.gov 註冊編號：NCT00935194）
- ◆ 410名15至69歲有甲型H1N1流感症狀達72小時的病人
- ◆ 治療組：中藥麻杏石甘湯–銀翹散組及特敏福聯合用藥組
- ◆ 對照組：特敏福組及無治療組
  - ◆ 麻杏石甘湯–銀翹散加減，4次 / 天，5天
  - ◆ 特敏福：75mg口服，2次 / 天，5天
- ◆ 與沒有接受治療相比，特敏福加中藥麻杏石甘湯–銀翹散將退燒時間的中位數顯著縮短47% (95% CI: 35%至56%)。
- ◆ 與只有特敏福相比，特敏福加中藥麻杏石甘湯–銀翹散將退燒時間的中位數顯著縮短19% (95% CI: 0.3%至34%)。

# 臨床研究

Chinese Medical Journal 2011;124(18):2925-2933

2925

## 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

- ◆ 連花清瘟膠囊(連翹, 金銀花, 炙麻黃, 炒苦杏仁, 石膏, 板藍根, 綿馬貫眾, 魚腥草, 廣藿香, 大黃, 紅景天, 薄荷腦, 甘草)治療甲型H1N1流感<sup>14</sup>
- ◆ 中國不同城市8個中心隨機對照雙盲(臨床註冊編號: ChiCTR-TRC00000589)
- ◆ 240例16-65歲經確診患有甲型H1N1流感的病患
  - ◆ 試驗組: 連花清瘟膠囊口服, 4粒/次, 3次/天, 5天
  - ◆ 對照組: 特敏福, 75 mg/次, 2次/天, 5天
- ◆ 結果表明
  - ◆ 連花清瘟膠囊對甲型H1N1流感病毒的轉陰效果與特敏福相似
  - ◆ 試驗組對咳嗽、咽痛、乏力、全身酸痛的緩解時間較對照組明顯縮短
  - ◆ 試驗過程中未見與藥物有關的實驗室檢查異常及不良反應發生。
- ◆ 連花清瘟膠囊在美國FDA開啓二期臨床研究(ClinicalTrials.gov 註冊編號: NCT02867358), 是第一個進入美國FDA臨床研究的治療流感的中藥
- ◆ 在美國6個州共30家臨床研究中心進行
- ◆ 篩選420名流感患者, 展開為期6個月的隨機、雙盲、安慰劑對照研究

# 臨床研究

[www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 33), pp: 55176-55186

Research Paper

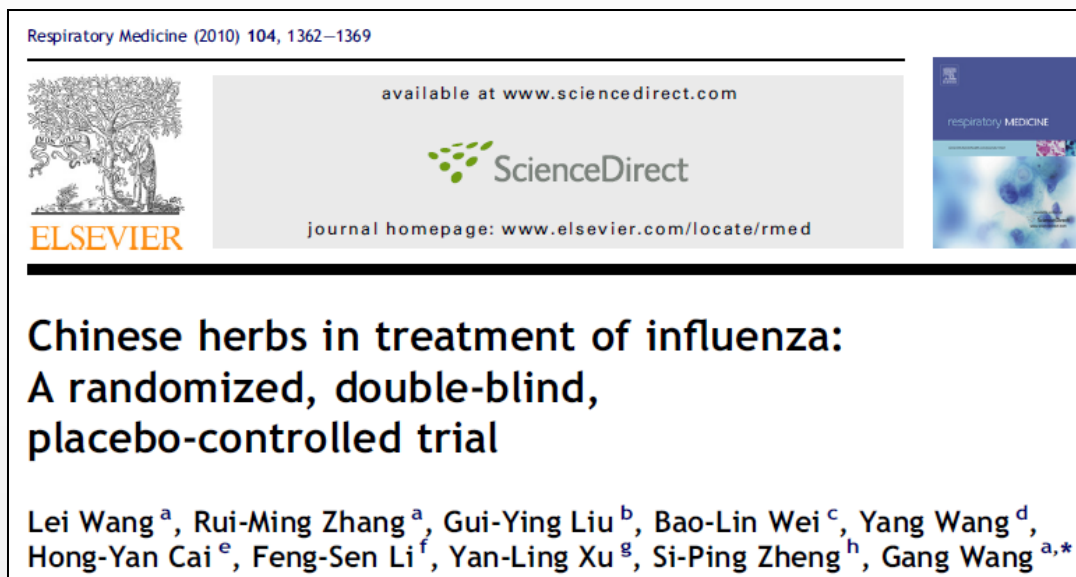
## **Efficacy and safety of Re-Du-Ning injection in the treatment of seasonal influenza: results from a randomized, double-blinded, multicenter, oseltamivir-controlled trial**

Yu Liu<sup>1,2</sup>, Wei Mu<sup>2</sup>, Wei Xiao<sup>3</sup>, Bao-Lin Wei<sup>2</sup>, Lan Wang<sup>4</sup>, Xin-Qiao Liu<sup>5</sup>, Xu-Dong Xiong<sup>6</sup>, Xiao-Min Huang<sup>7</sup>, Ye-Qing Zhang<sup>8</sup>, Hai-Ming Chen<sup>9</sup>, Feng-Jie Yan<sup>10</sup>, Yu-Ping Tan<sup>11</sup> and Yu-Hong Huang<sup>2</sup>

- ◆ 熱毒寧注射液（青蒿、金銀花、梔子）治療流感（甲型H1N1、H3N2，乙型）<sup>11</sup>
- ◆ 中國不同城市 9 中心隨機對照雙盲（臨床註冊編號：ChiCTRTRC-13004045）
- ◆ 229例18-65歲病患
  - ◆ 治療組：熱毒寧注射液＋特敏福模擬藥
  - ◆ 對照組：特敏福＋熱度寧注射液模擬藥
  - ◆ 熱毒寧注射液：20ml靜滴，1次／天，3天
  - ◆ 特敏福：75mg口服，2次／天，5天
- ◆ 熱毒寧注射液在縮短發熱時間上優於特敏福
- ◆ 熱度寧注射液可有效緩解流感症狀，如發熱、咳嗽、咽痛、乏力、鼻塞、肌肉酸痛及惡寒



# 臨床研究



- ◆ 安替威顆粒（麻黃、白茅根、葛根、桂枝、苦杏仁、干姜、甘草）治療甲型、乙型流感<sup>17</sup>
- ◆ 中國不同地區8個中心隨機對照雙盲臨床研究
- ◆ 480例18–65歲流感病患，其中225例實驗室確診為甲型或乙型流感病毒感染
- ◆ 安替威顆粒或安慰劑治療，6g口服，2次 / 天，3天
  
- ◆ 安替威顆粒可有效緩解流感症狀，如發熱、咳嗽、咳痰等
- ◆ 無明顯不良反應

# 中醫治療流感臨床研究中的問題

- ◆ 流感標準診斷模糊
  - ◆ 醫師根據症狀主觀診斷
- ◆ 無法對每次流感的病毒進行定性和病毒學分型
  - ◆ 流感病毒存在一定的變異性，同一複方對同一時期不同類型的流感病毒症狀改善的差異性未能體現，從而降低了研究的證據等級。
- ◆ 研究設計上，缺乏國際學術界統一的認可標準。
  - ◆ 許多平行對照試驗採用的藥物多為臨床上常用的有效複方製劑，而治療甲型H1N1流感的國際學術界公認的敏感藥為對照藥。
- ◆ 流感是跨國界、跨區域性的。
  - ◆ 在單一地區的病例收集缺乏典型性，因此國際間多中心的配合協作就尤為重要，同時第三方盲法的實施應嚴謹。
- ◆ 展望
  - ◆ 應注重採用循證醫學的思維方式，設計嚴謹規範的科研模式，採取多中心、隨機、雙盲、對照的科研模式，提升中醫藥治療流感研究的證據等級。
  - ◆ 應注重加強國際間的醫療機構及其相關機構的廣泛協作，這對於提升中醫科研成果在國際醫學界的認可度，對於中醫藥走向國際化，具有重要意義。

# 其他中醫手段對抗流感

## ◆ 中醫推拿

- ◆ 腹部5-10分鐘，足三裏穴1-3分鐘，迎香穴1分鐘，風池穴，有酸痛感
- ◆ 與西醫結合治療兒科流感有效縮短療程（GRADE：極低）<sup>18</sup>

## ◆ 針灸

- ◆ 針灸大椎穴配合火罐治療流感療效顯著（GRADE：低）<sup>19</sup>
- ◆ 其他研究用穴：風池，曲池，合谷，鼻通，印堂，風門肺俞，足三裏，三商（少，中，老商）<sup>20, 21</sup>
- ◆ 動物研究表明針灸肺俞可降低肺部炎性因子水平<sup>22</sup>

## ◆ 中藥沐足

- ◆ 中藥粉（麻黃，桂枝，防風），40-45℃溫開水，沐足30分鐘，可有效退熱（GRADE：極低）<sup>23</sup>

## ◆ 中藥香囊

- ◆ 佩戴辟邪防感香囊（艾葉，冰片，藿香，佩蘭，薄荷）可預防小兒流感（GRADE：極低）<sup>24</sup>

# 中藥防治流感研究頻次表

序號	複方製劑	組成	頻次	流感病毒	中藥	頻次	流感病毒
1	銀翹散	金銀花, 連翹, 桔梗, 薄荷, 竹葉, 甘草, 荊芥穗, 淡豆豉, 牛蒡子	34	H1N1, H3N2	甘草	95	H1N1
2	麻杏石甘湯	麻黃, 杏仁, 甘草, 石膏	20	H1N1	金銀花	85	H1N1 (R), H3N2 (R), H5N1, H7N9
3	雙黃連口服液	金銀花、黃芩、連翹	10	H1N1, H3N2, H9N2, 乙	連翹	78	H1N1
4	玉屏風散	黃芪, 白朮, 防風	9	H1N1	黃芩	66	H1N1, H5N1
5	毒熱平注射液	黃芩, 梔子, 豬膽粉, 燈盞花	9	H1N1, H3N2	麻黃	51	H1N1
6	連花清瘟膠囊	連翹, 金銀花, 炙麻黃, 炒苦杏仁, 石膏, 板藍根, 綿馬貫眾, 魚腥草, 廣藿香, 大黃, 紅景天, 薄荷腦, 甘草	8	H1N1	杏仁	46	H1N1
7	益氣清瘟膠囊	炙麻黃, 羌活, 柴胡, 薄荷, 黃芩, 生甘草, 黃芪	5	H1N1	荊芥	45	H1N1
8	桂枝湯	桂枝, 芍藥, 生薑, 大棗, 甘草	5	H1N1	柴胡	41	H1N1
9	正柴胡飲	柴胡, 防風, 陳皮	5	H1N1	桔梗	39	H1N1
10	蒿芩清膽湯	青蒿, 黃芩, 法半夏, 竹茹, 滑石, 茯苓, 甘草, 枳殼, 陳皮, 大青葉, 板藍根	5	H1N1	板藍根	36	H1N1, H3N2, H6N2, H9N2

# 總結

- ◆ 中醫藥科研可有效篩選具有抗流感病毒活性的中醫藥，探索其作用機制，驗證其療效，以提升中醫藥防治流感的國際認可度。
- ◆ 多個中醫藥複方、單方及中藥單體經科研驗證具有抗流感病毒活性，可能機制：
  - ◆ 促進抗病毒干擾素的產生
  - ◆ 抑制炎性因子的表達及相關信號通路
  - ◆ 減少病毒附著及細胞內化程度
  - ◆ 降低巨噬細胞及T淋巴細胞在肺組織的浸潤
- ◆ 麻杏石甘湯-銀翹散、連花清瘟膠囊、熱毒寧注射液、安替威顆粒等中藥製品經高證據質量的臨床研究證明具有治療流感的效果。

# 參考文獻

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996, 312 (7023): 71-72.
2. Howard Balshem, Mark Helfanda, Holger J. Schunemann, etc. GRADE指南：Ⅲ. 證據質量分級. *中國循證醫學雜誌*, 2011, 11(4): 451~455.
3. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, Yang H, Chen X, Recuenco S, Gomez J, Chen LM, Johnson A, Tao Y, Dreyfus C, Yu W, McBride R, Carney PJ, Gilbert AT, Chang J, Guo Z, Davis CT, Paulson JC, Stevens J, Rupprecht CE, Holmes EC, Wilson IA, Donis RO. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003657.
4. Hurt AC, Okomo-Adhiambo M, Gubareva LV. The fluorescence neuraminidase inhibition assay: a functional method for detection of influenza virus resistance to the neuraminidase inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2012;865:115-25.
5. Luo F, Gu J, Zhang X, Chen L, Cao L, Li N, Wang Z, Xiao W, Xu X. Multiscale Modeling of Drug-induced Effects of ReDuNing Injection on Human Disease: From Drug Molecules to Clinical Symptoms of Disease. *Sci Rep.* 2015;5:10064.
6. Li J, Yang X, Huang L. Anti-influenza virus activity and constituents. Characterization of paeonia delavayi extracts. *Molecules*, 2016;21 (9).
7. Wang Y, Zhou B, Lu J, Chen Q, Ti H, Huang W, Li J, Yang Z, Jiang Z, Wang X. Inhibition of influenza virus via a sesquiterpene fraction isolated from *Laggera pterodonta* by targeting the NF- $\kappa$ B and p38 pathways. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):25.
8. Li Z, Li L, Zhou H, Zeng L, Chen T, Chen Q, Zhou B, Wang Y, Chen Q, Hu P, Yang Z. Radix isatidis Polysaccharides Inhibit Influenza A Virus and Influenza A Virus-Induced Inflammation via Suppression of Host TLR3 Signaling In Vitro. *Molecules.* 2017 Jan 11;22(1). pii: E116.
9. Zhou Z, Li X, Liu J, Dong L, Chen Q, Liu J, Kong H, Zhang Q, Qi X, Hou D, Zhang L, Zhang G, Liu Y, Zhang Y, Li J, Wang J, Chen X, Wang H, Zhang J, Chen H, Zen K, Zhang CY. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. *Cell Res.* 2015;25(1):39-49.
10. Ding Y, Zeng L, Li R, Chen Q, Zhou B, Chen Q, Cheng PL, Yutao W, Zheng J, Yang Z, Zhang F. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 24;17(1):130.

# 參考文獻

11. Liu Y, Mu W, Xiao W, Wei BL, Wang L, Liu XQ, Xiong XD, Huang XM, Zhang YQ, Chen HM, Yan FJ, Tan YP, Huang YH. Efficacy and safety of Re-Du-Ning injection in the treatment of seasonal influenza: results from a randomized, double-blinded, multicenter, oseltamivir-controlled trial. *Oncotarget*. 2017 Jul 13;8(33):55176-55186.
12. Liu Y, Huang Y, Wei B, Liu X, Zhang Y, Huang X, Tan Y, Sun Z. Efficacy and safety of clearing heat and detoxifying injection in the treatment of influenza: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;151235.
13. 李國勤,趙靜,屠志濤,厲將斌,劉清泉,史利卿,苗青,苑惠清,劉新橋,龍友余,劉志國,趙婷,李磊,唐全紅,何迎春,邊永君,胡鏡清,. 金花清感顆粒治療流行性感風熱犯肺證雙盲隨機對照研究[J]. 中國中西醫結合雜誌,2013,(12).
14. Duan ZP1, 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;124(18):2925-33.
15. 劉更新,張艷霞,楊繼清,等.連花清瘟膠囊治療甲型H1N1流感隨機對照臨床研究. 中華中醫藥學會絡病分會,2011:323-325.
16. Wang C, Cao B, Liu QQ, Zou ZQ, Liang ZA, Gu L, Dong JP, Liang LR, Li XW, Hu K, He XS, Sun YH, An Y, Yang T, Cao ZX, Guo YM, Wen XM, Wang YG, Liu YL, Jiang LD. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):217-25.
17. Wang L, Zhang RM, Liu GY, Wei BL, Wang Y, Cai HY, Li FS, Xu YL, Zheng SP, Wang G. Chinese herbs in treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Respir Med*. 2010 Sep;104(9):1362-9.
18. 張曉. 中醫兒科推拿與西醫結合治療流感的研究[J]. 中國醫藥指南,2014,(24).
19. 秦安樹,秦林. 針灸加拔火罐治療流感療效觀察[J]. 人民軍醫,1998,(12).
20. 趙子川,. 應用"三商穴"治流感有效[J]. 江西中醫藥,1959,(3).
21. 夏瓊,. 針灸配合刺絡放血、走罐治療流感80例[J]. 湖北中醫雜誌,2012,(8).
22. 羅偉,王軍英,劉春雷,黃超,. 針灸“肺俞”穴對病毒性肺炎小鼠肺指數及相關炎性因子的影響[J]. 針刺研究,2014,(4).
23. 張文青,羅文杰,奚小土,張鵬,林燕鳳,鄒旭,唐雪春,. 中藥沐足治療甲型H1N1流感發熱16例療效觀察[J]. 新中醫,2010,(7).
24. Liu L, Yue XQ, Wang LN, Gu W, Xin HL, Zheng GY, Ling CQ. Preventive effects of a sachet of Chinese herbs on influenza and its immune regulation. *J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2010; 8(10): 949-954.

謝謝！







# GRADE評級

- GRADE 於 2004 年正式推出。
- 優勢：
  - 由一個具有廣泛代表性的國際指南制定小組制定；
  - 明確界定了證據質量和推薦強度；
  - 清楚評價了不同治療方案的重要結局；
  - 對不同級別證據的升級與降級有明確、綜合的標準；
  - 從證據評級到推薦意見強度全過程透明；
  - 明確承認患者價值觀和意願；
  - 就推薦意見的強弱，分別從臨床醫生、患者、政策制定者角度做了明確實用的詮釋；
  - 適用於製作系統評價、衛生技術評估及指南

## 影響證據質量的因素

可能降低證據質量的因素	可能增加證據質量的因素
研究的侷限性	效應值很大
結果不一致	可能的混雜因素會降低療效
間接證據	劑量-效應關係
精確度不夠	
發表偏倚	