

· 临床研究 ·

苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的随机对照多中心临床研究

张燕萍¹ 苗青¹ 晁燕² 赵丹² 林琳³ 孙增涛⁴ 李素云⁵
徐艳玲⁶ 沈霖⁷ 黄继汉⁸ 张旭丽¹ 指导: 晁恩祥⁹

(1. 中国中医科学院西苑医院呼吸科, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091; 2. 北京东方运嘉科技发展有限公司;
3. 广州中医药大学附属医院; 4. 天津中医药大学附属第二医院; 5. 河南中医学院第一附属医院;
6. 辽宁中医药大学附属医院; 7. 华中科技大学同济医学院附属协和医院;
8. 安徽省药物临床评价中心; 9. 卫生部中日友好医院)

[摘要] 目的 观察苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床有效性及安全性。方法 以止咳宁嗽胶囊为阳性对照, 采用随机、双盲、多中心平行对照临床试验。选择符合研究标准的CVA患者279例, 苏黄止咳胶囊组(治疗组)209例, 完成196例; 止咳宁嗽胶囊组(对照组)70例, 完成69例。疗程2周, 观察两组患者中医症状、治疗前后肺功能和激发试验情况。结果 咳嗽总疗效: 治疗组愈显率61.22%, 总有效率90.31%; 对照组分别为36.23%及72.46%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。中医证候综合疗效: 治疗组愈显率62.76%, 总有效率91.84%; 对照组分别为27.54%及81.16%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。支气管激发试验治疗前后比较, 治疗组部分患者复查激发试验转为阴性, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 苏黄止咳胶囊治疗CVA疗效显著, 能够降低气道高反应性。

[关键词] 苏黄止咳胶囊; 咳嗽变异性哮喘; 中医药疗法; 随机; 双盲; 多中心

A Multi-Centered, Randomized-Controlled Clinical Study on Suhuang Zhike Capsule for Cough Variant Asthma

ZHANG Yan-ping¹, MIAO Qing¹, CHAO Yan², et al.

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091; 2. Beijing Oriental Fortune Development Co. Ltd.)

ABSTRACT Objective To observe the effect and safety of Suhuang Zhike Capsule on cough variant asthma (CVA). **Methods** In the multi-centered randomized controlled double-blinded clinical study, 279 CVA cases were divided into the treatment group treated by Suhuang Zhike Capsule (196 of 209 cases completed the treatment), and the control group treated by Zhike Ningsou Capsule (69 of 70 cases completed the treatment). The treatment course was 2 weeks. The improvement in TCM symptoms, lung function and bronchial challenge test were observed. **Results** On the total effect, in the treatment group, the total effective rate was 90.31% and the curative rate 61.22%; in the control group, the total effective rate was 72.46% and the curative rate 36.23%. The former was superior to the latter ($P < 0.05$). On the comprehensive effect of TCM symptoms, in the treatment group, the total effective rate was 91.84% and the curative rate 62.76%; in the control group, the total effective rate was 81.16% and the curative rate 27.54%. The former was superior to the latter ($P < 0.05$). After treatment, the bronchial challenge test in some cases of the treatment group changed to negative, showing a significant difference from the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Suhuang Zhike Capsule has an obvious therapeutic effect on CVA by reducing the bronchial reaction of patient.

Key Words Suhuang Zhike Capsule; Cough Variant Asthma (CVA); TCM therapy; Randomized, double-blinded and multi-centered study

咳嗽变异性哮喘(CVA)是哮喘的一种特殊类型, 苏黄止咳胶囊是根据中日友好医院晁恩祥教授的临床经验研制而成(国家食品药品监督管理局临床研究批件: 2003L03253), 为评价苏黄止咳胶囊治疗CVA的

临床有效性及安全性, 本研究以止咳宁嗽胶囊为阳性对照药物, 采用随机、双盲、多中心平行对照临床试验。本试验由6家中心共同完成, 其中中国中医科学院西苑医院呼吸科48例、广州中医药大学附属医院47例、天津中医药大学附属第二医院48例、河南中医学院第一附属医院48例、辽宁中医药大学附属医院48例、华中科技大学同济医学院附属协和医院40例、安徽省药物临床

基金项目: 首都医学科技发展基金项目(2005-8F-II-029), 国家中医药管理局新药开发专项课题(DIX066B)

通讯作者: 张燕萍, zhangyp1953@sohu.com, (010)62862284

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

评价中心负责数据统计工作。选取 2004年 11月~ 2005年 4月各医院门诊病例,符合咳嗽变异性哮喘的患者 280例,观察研究结果报告如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

全国儿科哮喘防治协作组 1998年修订的《中国儿童哮喘防治常规(试行)》^[1]中有关咳嗽变异性哮喘标准制定:(1)临床症状:阵发性咳嗽持续 4周以上,不伴有喘息和呼吸困难;(2)双肺听诊未闻及哮鸣音;(3)肺功能检查:大多正常,支气管激发试验或舒张试验阳性;(4)抗生素、止咳药物无效, β_2 受体兴奋剂、氨茶碱等支气管扩张剂和糖皮质激素治疗有效;(5)咳嗽多在夜间发作,可因吸入冷空气、油烟、刺激性挥发性物质等或运动诱发;(6)患者既往有过敏性疾病史或家族史或有上呼吸道感染因素;(7)实验室检查嗜酸性粒细胞增高,血清 IgE增高。

1.2 中医辨证标准

根据《中药新药临床研究指导原则》^[2],确定风邪犯肺、肺气失宣证之咳嗽变异性哮喘为观察证型,临床表现如下:咳嗽,咽痒,或呛咳阵作,气急,遇冷空气、异味等因素突发或加重,或夜卧晨起加剧,多呈反复性发作,干咳无痰或少痰,舌苔薄白,脉浮,或紧,或弦。

1.3 纳入标准

门诊患者,年龄 18~ 65岁,性别不限,受试者自愿签署知情同意书;符合 CV A 西医诊断标准中(1)、(3)、(5)项和中医辨证标准即可纳入。

1.4 排除标准

伴有外感发热、咽炎等患者;有严重肺系疾病,如慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺结核等;对本药处方中药物组成有过敏史者;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;本研究前 1个月内参加过其他新药临床试验,或正在参加其他新药临床试验者。

1.5 一般资料

临床选择符合研究标准的 CV A 患者 280例,按随机数字表法将患者分为苏黄止咳胶囊组(治疗组) 210例,完成 196例,脱落 13例,剔除 1例;止咳宁嗽胶囊组(对照组) 70例,完成 69例,脱落 1例,剔除 0例。其中治疗组男 83例,女 126例;年龄 18~ 65岁,平均(40.29±12.36)岁;治疗前中医证候总分为(18.73±4.77)分。对照组男 39例,女 31例;年龄 19~ 64岁,平均(40.09±12.36)岁;治疗前中医证候总分为(18.21±3.92)分。两组患者在性别、年龄、治疗前中医证候总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:给予苏黄止咳胶囊(主要成分及比例:紫苏子、麻黄、紫菀、五味子、前胡、地龙、蝉蜕按 1:1:1.5:1:1.5:1:0.5比例制成胶囊,批号:031215),每粒 0.45g,每次 3粒,每日 3次,温开水送服。对照组给予止咳宁嗽胶囊(批号:20030601),每粒 0.45g,每次 3粒,每日 3次,温开水送服,疗程为 14天。以上药物均由北京东方运嘉科技发展有限公司提供。试验期间禁止使用其他治疗咳嗽的中西药物。

2.2 观察指标及方法

安全性检测:包括一般体检项目及治疗期间发生的不良反应、血常规、尿常规、大便常规、肝功能(ALT)、肾功能(Cr、BUN)。

疗效性观测:(1)用药第 1、7、14天记录相关症状、体征:咳嗽次数、咳嗽程度、咽痒程度、气急状况、咯痰情况。(2)监测治疗前后肺功能和激发试验情况。

2.3 疗效标准

咳嗽变异性哮喘疗效判断标准(以咳嗽程度为疗效判定指标)参照文献[3,4]临床治愈:咳嗽症状完全缓解,主症分值为零;显效:主症分值同时下降两个等级;有效:主症分值同时下降 1个等级,或 1个主症下降两个等级,1个下降 1个等级;无效:咳嗽减轻不明显或咳嗽加重。中医证候综合疗效判定标准:根据尼莫地平法^[3]判定中医证候疗效。

2.4 统计学方法

采用 DAS数据库和 DAS 1.0分析软件进行统计学处理。采用分层分段随机化方法。随机入组:研究者按照受试者入选的顺序,将随机号填写在病历记录表上,并通知药房发放与随机号相同的试验药品。临床试验结束后,在临床试验负责单位,由项目负责人、临床主要研究者、统计人员、申办者在场的情况下揭盲,进行资料的统计学分析、处理。

全分析集(FAS):对所有经随机化分组,并至少服用 1次药品可进行 1次疗效评价的有效病例进行分析。对于未能观察到的主要疗效指标,用缺失前的 1次观察数据结转。符合方案集(PPS):所有符合试验方案、依从性好(实际服用药量占应用药量 80%~120%)、试验期间未服禁止用药、完成 CRF规定填写内容的病例,对其疗效进行统计分析。安全数据集(SS):使用过药物且至少有 1次安全性访视记录者。

3 结果

3.1 咳嗽总疗效

治疗组 196例,临床治愈 102例,显效 18例,愈显 120

例 (61.22%), 总有效 177 例 (90.31%); 对照组 69 例, 临床治愈 18 例, 显效 7 例, 愈显 25 例 (36.23%), 总有效 50 例 (72.46%), 扣除中心效应, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)

咳嗽症状起效时间: 治疗组 187 例为 (5.55 ± 3.07) 天; 对照组 55 例为 (5.55 ± 3.11) 天, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。咳嗽症状消失时间: 治疗组 (103 例) 为 (11.19 ± 2.62) 天; 对照组 (18 例) 为 (10.83 ± 2.73) 天, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 多中心中医证候综合疗效

治疗组 196 例, 临床治愈 69 例, 显效 54 例, 愈显 123 例 (62.78%), 总有效率 91.84%; 对照组 69 例, 临床治愈 13 例, 显效 6 例, 愈显 19 例 (27.54%), 总有效率 81.16%, 扣除中心效应, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)

3.3 嗜酸性粒细胞计数比较

嗜酸性粒细胞比较, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组和对照组治疗前后自身比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)

3.4 支气管激发试验转阴率

本试验进行了部分病例支气管激发试验治疗前后对比观察, 治疗 14 天后, 治疗组有部分患者复查激发试验转为阴性, 治疗组 94 例, 阳性 77 例 (81.91%), 转阴 17 例 (18.09%); 对照组 35 例, 阳性 34 例 (97.14%), 转阴 1 例 (2.86%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

3.5 安全性分析

3.5.1 一般体检项目 两组治疗后血常规、尿常规、大便常规及肝肾功能等安全性指标均有部分正常转异常, 经临床研究者逐例分析, 与药物无关

3.5.2 不良反应 治疗组有 1 例患者服药 2 小时后出现恶心、呕吐 1 次, 具体与药物关系尚不明确, 故暂列为不良反应

4 讨论

CV A 是哮喘的一种特殊类型, 咳嗽是其主要临床表现, 无明显喘息、气促等症状或体征, 但有气道高反应性。CV A 治疗原则与哮喘相同, 大多数患者吸入小剂量糖皮质激素加 β 受体激动剂即可, 很少需要口服糖皮质激素治疗。治疗时间不少于 6~8 周^[1]。虽然大部分患者可在短时间内见效, 但停止用药后, 咳嗽又会出现。

CV A 临床表现有阵发性、刺激性干咳, 遇冷空气、灰尘、油烟等容易诱发或加重咳嗽, 伴有咽痒等症状。晁恩祥教授提出风邪可独立致咳的观点, 创立了“风

咳”理论。他认为, CV A 所致的咳嗽与中医单纯的外邪犯肺, 肺气失宣, 气逆作咳不同, 也与哮喘宿痰内伏于肺有别, 该病症状特点符合风证“善行数变”、“风盛则痒”、“风盛则挛急”等特性。风为百病之长, 咽喉为肺之门户、气体出入升降之通道, 易受风邪侵袭, 而致肺失宣肃、气道挛急、咳嗽不止。病位在气管、咽喉及肺络同时受犯; 其病因病机为风邪犯肺, 邪阻肺络, 肺气失宣, 肺管不利, 气道挛急所致; 治疗上以疏风宣肺、解痉止咳为原则, 对缓解咳嗽和咽痒等症状疗效显著。

苏黄止咳胶囊是依据“风咳”理论组方而成。方以麻黄为君, 宣散肺中之邪, 止咳平喘; 紫菀、五味子等为臣, 止咳化痰, 收敛肺气, 疏解气道挛急; 佐以紫苏子、前胡等, 不仅增强麻黄疏风之力, 而且更加强升降相协作用; 配合地龙、蝉蜕等使药进一步疏散风邪, 且能利咽止痒。临床试验前的药理学试验证明, 苏黄止咳胶囊具有止咳、平喘、祛痰、抗气道炎症和调节免疫的作用。

本研究结果表明, 苏黄止咳胶囊治疗 CV A 疗效显著, 其疗效与降低患者气道高反应性、改善气道的敏感状态有一定的相关性。治疗咳嗽的起效时间约为治疗后第 5 天, 咳嗽的消失时间大概在治疗后第 10 天。除 1 例患者表现有恶心外, 无明显不良反应。

参考文献

[1] 全国儿科哮喘病协作组. 儿童哮喘诊断标准和治疗常规. 中华儿科杂志, 1993, 31(4): 222.
[2] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 26~28, 349~353.
[3] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(11): 738~744.
[4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学科组. 支气管哮喘防治指南. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132.

(收稿日期: 2007-06-21; 修回日期: 2007-09-30)

[编辑: 叶晨]

聚杰杯全国特色诊疗技术交流大会征文通知

为探讨我国各种特色诊疗技术, 拟于 2008 年 10 月在南京召开“聚杰杯全国特色诊疗技术交流大会”, 征稿内容: 各种特色诊疗技术 (中药内服、外用、针灸、推拿、理疗、膏药、针刀、手穴、足疗、刮痧、挂线等) 治疗各种疾病的临证思路与经验总结。请注明“特色技术”字样。

当代名医众多, 临床经验十分丰富, 但是很多效方良法, 分散各地, 难以充分发挥应有作用; 为研究整理、传播我国各地名医独具匠心的治疗思路和用药技巧, 我们拟将汇编《当代名医经验研究》。征稿内容: 各科常见病、多发病、疑难病、危重病、地方病的临床诊治经验, 包括诊断与鉴别诊断技巧及治疗方法等方面的研究、病例报告、经验总结、体会与心得、医案等论文。请注明“名医经验”字样, 并附第一作者简历。

录用稿件将发放稿酬, 细则见录用通知。截稿日期: 2008 年 8 月 30 日。稿件请寄: 南京市商埠街 27 号南京聚杰医药科技研究中心学术部收, 邮编: 210011, 电话: (025) 82038887, E-mail: xsl@huaxia120.com