

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.06.010

临床研究

参蛤青龙丸治疗支气管哮喘寒哮证的非劣效性随机对照试验

许银姬^{*}, 唐雪春², 林琳¹, 吴蕾¹, 董芳芳¹, 王忠香¹, 李德炳¹

(1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东省广州市大德路 111 号, 510120; 2. 北京中医药大学东直门医院)

摘要 目的 观察参蛤青龙丸治疗支气管哮喘寒哮证的临床疗效。方法 采用随机对照、第三方评价的临床试验设计, 纳入 1~3 级支气管哮喘急性发作期及慢性持续期寒哮证患者 129 例, 随机分为中药组 65 例, 西药组 64 例。中药组采用参蛤青龙丸治疗, 西药组吸入沙美特罗替卡松气雾剂 50 μ g, 每日 2 次, 两组疗程均为 12 周。分别于治疗前和治疗后 4、8、12 周进行哮喘控制 (ACT) 评分评测, 分别于治疗前后评测肺功能, 结果均采用意向性分析 (ITT) 和符合方案集分析 (PP), ACT 评分采用可信区间法进行非劣效性判定。结果 ITT 分析与 PP 分析均显示, 治疗 4、8、12 周时两组 ACT 评分的 95% 可信区间下限均 > -1.5, 提示中药组均不劣效于西药组。治疗后中药组的 50% 呼气峰流速 (FEF₅₀) 和西药组的第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、FEF₅₀ 与本组治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后两组间肺功能各项指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 参蛤青龙丸治疗 1~3 级支气管哮喘寒哮证患者的 ACT 评分不劣效于沙美特罗替卡松气雾剂, 两者亦可不同程度地改善肺功能。

关键词 支气管哮喘; 寒哮证; 参蛤青龙丸; 哮喘控制评分; 非劣效试验; 随机对照试验

支气管哮喘为气道慢性炎症性疾病, 气道炎症存在于哮喘的所有时段, 激素是控制气道炎症最有效的药物, 吸入为首选途径^[1]。已有研究表明, 与单用替卡松比较, 沙美特罗替卡松固定剂量升级和维持治疗哮喘能得到更好的控制^[2]。但因部分患者无法掌握吸入方法或基层医院无吸入制剂而限制了其广泛使用。本研究采用随机对照、第三方评价的研究设计, 将参蛤青龙丸与沙美特罗替卡松气雾剂进行比较, 观察中医药治疗支气管哮喘的临床疗效。本研究已通过广东省中医院伦理委员会批准 (批件号: B2011-39-01), 并在中国临床试验注册中心注册, 注册号: ChiCTR-TRC-12002367。

1 临床资料

1.1 诊断标准及中医辨证标准

西医诊断参照中华医学会呼吸病学分会《支

气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)^[3] 中支气管哮喘诊断标准。中医诊断标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[4] 中哮喘诊断标准。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 辨证为寒哮证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述中西医诊断标准及中医辨证标准, 处于急性发作期或慢性持续期患者, 疾病分级^[6] 1~3 级; 2) 纳入研究前 1 周内未使用西药治疗者; 3) 签署知情同意书; 4) 预计在临床观察阶段依从性较好; 5) 患者精神状况可, 能客观准确表达治疗效果。

1.3 排除标准

1) 目前正在参加其他临床试验; 2) 妊娠、哺乳期或有妊娠计划者; 3) 已知或怀疑对本研究药物过敏者; 4) 高血压病 2 级以上或血压控制欠佳者。

1.4 脱落标准

1) 不愿意继续进行临床试验, 提出退出临床研究; 2) 出现严重不良事件者; 3) 病情变化必须采取其他治疗措施者; 4) 在临床研究过程中

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项 (JDZX2015199); 广州市科技计划项目 (2010U1-E00801); 广东省中医院中医药科学技术研究专项 (YN2015MS16, YN2014PJ02)

* 通讯作者: xuyinji@163.com, 13826173153

出现严重的心、肝、肾等重大脏器并发症或合并症；5) 临床医生认为有其他情况而应该退出者。

1.5 一般资料

2012 年 6 月至 2013 年 7 月共纳入广东省中医院呼吸专科门诊患者 129 例，随机分为中药组 65 例和西药组 64 例。中药组中男 25 例，女 40 例；年龄 18 ~ 65 岁，平均 (40.74 ± 13.02) 岁；病程 1 个月 ~ 30 年，平均 (41.60 ± 70.23) 个月；发作期 19 例，慢性持续期 46 例。西药组中男 23 例，女 41 例；年龄 20 ~ 65 岁，平均 (41.34 ± 12.78) 岁；病程 1 个月 ~ 15 年，平均 (21.56 ± 34.21) 个月；发作期 20 例，慢性持续期 44 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 样本量估算

以哮喘控制 (ACT) 评分^[1] 为主要结局指标，根据文献^[2] 报道，保守估计界值 δ 为 1.5。采用 PASS 2008 软件进行样本量估算， $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.1$ ，估算得出每组所需样本量为 56 例，两组病例数共 112，按 15% 的脱落率估计样本量约为 132 例。

2.2 研究设计

采用随机对照、第三方评价的研究设计。随机序列的产生：根据研究方案中样本量估算结果，按 1 : 1 比例，采用 SAS V9.2 的 PROC PLAN 过程，由广东省中医院中医药临床研究方法学重点研究室研究人员完成程序编写和随机化操作。

2.3 治疗方法

中药组：1) 急性发作期：先服参蛤青龙丸 1 号 4 周，续服参蛤青龙丸 2 号 8 周，均每次 2 袋，每日 3 次。2) 慢性持续期：持续服用参蛤青龙丸 2 号 12 周，每次 2 袋，每日 3 次。参蛤青龙丸基础方组成：红参 5 g，西洋参 5 g，蛤蚧尾 5 g，紫河车 5 g，麻黄 10 g，桂枝 15 g，法半夏 15 g，地龙 10 g，三七 10 g 等。1 号方为基础方加款冬花 15 g、厚朴 15 g、川贝母 20 g 等，以加强化痰蠲饮之功效。2 号方为基础方加山萸肉 20 g、补骨脂 20 g、炮附片 15 g 等，以加强温阳固肾之功效。中药均由广州康源药业集团统一生产 (批号：111201)，10 g/小袋。

西药组：予吸入沙美特罗替卡松气雾剂 (50 μg /吸，葛兰素史克公司，批号：L559823) 1 吸，每日 2 次。两组均治疗 12 周。

2.4 观察指标和方法

2.4.1 ACT 评分^[1] 要求患者回忆近 4 周的情况并回答 5 个问题，包括呼吸急促、急救药物的使用、哮喘对生活和工作的影响、夜间觉醒、患者对哮喘控制的标准化，每一项问题均采用 5 分标尺法评估。分别于治疗前和治疗后 4、8、12 周进行评测。

2.4.2 肺功能 包括第一秒用力呼气容积 (FEV_1)、一秒率 (FEV_1/FVC)、用力呼气容积 (FVC)、呼气峰流速 (PEF)、50% 呼气峰流速 (FEF_{50})，分别于治疗前及治疗后进行评测。

2.5 统计学方法

将全部随机化的病例纳入统计分析，对缺失值的处理采用将最近一次观察结果结转至终点的方法，使各组在终点的受试者数与试验开始时一致，采用意向性分析 (ITT)^[3]。同时，对符合试验方案，依从性好且完成试验过程的受试者进行分析，即符合方案集分析 (PP)^[4]。

采用 PASW Statistics 18.0 进行数据统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用配对 t 检验；组间各时点采用重复测量、多变量方差分析；组间效应比较采用协方差矩阵检验条件，不满足协方差矩阵检验条件，可采用 Greenhouse-Geisser 检验；组间各时点比较采用球形检验，若不满足球形检验条件，采用多变量方差分析。计数资料采用卡方检验或确切概率法。对 ACT 评分的非劣效性评价采用单侧检验及可信区间方法^[5]， δ 取 1.5，若单侧 95% 可信区间下限 (C_L) $> -\delta$ 即 (-1.5) ，可下非劣效性结论。其余假设检验采用双侧检验。

3 结果

中药组脱落 6 例，实际完成观察 59 例；西药组脱落 2 例，实际完成观察 62 例。

3.1 两组患者不同时间 ACT 评分比较

ITT 分析与 PP 分析均显示，治疗 4、8、12 周的 95% C_L 均 > -1.5 ，提示中药组 ACT 评分不差于西药组，具体见表 1。

3.2 两组患者治疗前后肺功能比较

ITT 分析与 PP 分析示，中药组的 FEF_{50} 和西药组的 FEV_1 、 FEF_{50} 与本组治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后两组肺功能各项指标比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，详见表 2、表 3。

表 1 两组支气管哮喘寒哮证患者不同时间哮喘控制 (ACT) 评分非劣效性检验 (分, $\bar{x} \pm s$)

分析法	组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
ITT	中药组	65	18.89 ± 2.92	20.74 ± 2.23	21.72 ± 2.15	22.57 ± 2.26
	西药组	64	18.47 ± 2.98	20.58 ± 2.32	22.48 ± 1.68	23.44 ± 1.59
	95% C _L			-0.50	-1.32	-1.44
PP	中药组	59	18.86 ± 2.96	20.86 ± 2.18	21.93 ± 2.00	22.86 ± 2.02
	西药组	62	18.42 ± 3.01	20.55 ± 2.35	22.52 ± 1.70	23.50 ± 1.58
	95% C _L			-0.36	-1.15	-1.18

表 2 两组支气管哮喘寒哮证患者治疗前后肺功能比较的 ITT 分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ (L)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)	PEF (L/s)	FEF ₅₀ (L/s)
中药组	治疗前	65	2.68 ± 0.66	3.48 ± 0.75	76.74 ± 10.87	6.55 ± 1.74	2.64 ± 1.20
	治疗后	65	2.69 ± 0.67	3.45 ± 0.76	77.97 ± 11.48	6.49 ± 1.87	2.85 ± 1.34
	P 值		0.96	0.38	0.19	0.62	0.03
西药组	治疗前	64	2.55 ± 0.70	3.29 ± 0.84	78.14 ± 8.82	6.21 ± 1.88	2.72 ± 1.16
	治疗后	64	2.61 ± 0.68	3.33 ± 0.82	79.04 ± 8.89	7.58 ± 9.41	2.96 ± 1.25
	P 值		0.04	0.24	0.24	0.24	0.01

注: FEV₁, 第一秒用力呼气容积; FVC, 用力呼气容积; FEV₁/FVC, 一秒率; PEF, 呼气峰流速; FEF₅₀, 50% 呼气峰流速

表 3 两组支气管哮喘寒哮证患者治疗前后肺功能比较的 PP 分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ (L)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)	PEF (L/s)	FEF ₅₀ (L/s)
中药组	治疗前	65	2.68 ± 0.67	3.54 ± 0.73	75.70 ± 10.56	6.51 ± 1.78	2.58 ± 1.18
	治疗后	56	2.68 ± 0.69	3.44 ± 0.79	77.61 ± 11.67	6.43 ± 1.92	2.82 ± 1.36
	P 值		0.96	0.18	0.08	0.49	0.03
西药组	治疗前	64	2.53 ± 0.67	3.24 ± 0.78	78.36 ± 8.11	6.14 ± 1.74	2.76 ± 1.18
	治疗后	57	2.62 ± 0.64	3.29 ± 0.76	79.64 ± 8.56	7.66 ± 9.86	3.03 ± 1.26
	P 值		0.04	0.22	0.11	0.25	0.01

注: FEV₁, 第一秒用力呼气容积; FVC, 用力呼气容积; FEV₁/FVC, 一秒率; PEF, 呼气峰流速; FEF₅₀, 50% 呼气峰流速

4 讨论

支气管哮喘属于中医学“哮证”范畴, 病理因素以伏痰为主, 病理体质多为阳虚寒盛。肾阳乃机体阳气之根, 肾阳不足则气化失司, 水津不布, 停蕴成痰, 留而为饮, 阻于气道, 肺气不降, 逆而作喘; 同时肾为气之根, 肾阳虚则气失摄纳, 气逆于上, 则喘息发作, 故有人提出哮喘早期就存在着隐匿性肾虚证^[8]及肾阳虚是哮喘发病的内因^[9]的理论。我们认为, 肾阳亏虚是支气管哮喘屡发不愈的病机本质, 且多合并肺脾气虚, 病程长者可出现或痰郁化热, 或痰郁酿瘀, 或气虚无力行血, 或血停为瘀等寒热虚实错杂的复杂病机。故采用标本兼顾为治则, 以补肾健脾为主兼清热化痰、活血化瘀为法, 温补肾阳为核心。

参蛤青龙丸以补肾纳气的参蛤散与散寒化饮的小青龙汤为基础加入温补肾阳之品红参、蛤蚧尾、紫河车等组成的基本方。参蛤青龙丸 1 号方是在基础方加川贝母、款冬花、厚朴等以加强祛风解表化痰蠲饮功效; 参蛤青龙丸 2 号方是在基础方中加山

萸肉、补骨脂、炮附片等以加强温阳固肾之功效。诸药相配肺脾肾三脏得补, 气机升降复常, 正气固、外邪解、痰浊散, 哮证自平。

本研究显示, 治疗 1~3 级支气管哮喘急性发作期及慢性持续期寒哮证患者, 参蛤青龙丸加减治疗 ACT 评分不劣效于沙美特罗替卡松气雾剂。肺功能结果显示, 中药组的 FEF₅₀ 和西药组的 FEV₁、FEF₅₀ 治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示两者具有改善小气道通气功能的作用, 而沙美特罗替卡松气雾剂还可改善大气道通气功能。而治疗后组间比较, 两组肺功能各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究结果提示参蛤青龙丸可能通过多途径、多靶点的作用途径, 从而改善了支气管哮喘的临床症状及小气道功能, 为中医药治疗支气管哮喘展现较好前景。但本研究疗程偏短, 尚不足以肯定中医药治疗支气管哮喘的长期疗效及安全性, 将进一步开展临床试验提供研究基础。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治

- 指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2008, 2(1): 3-13.
- [2] BATEMAN ED, BOUSHEY HA, BOUSQUET J, et al. Can guideline defined asthma control be achieved? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(8): 836-844.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 5.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第一辑 [J]. 1993: 6.
- [5] CLOUTIER MM, SCHATZ M, CASTRO M, et al. Asthma outcomes: composite scores of asthma control [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(30): S24-S33.
- [6] 刘玉秀, 姚晨, 陈峰, 等. 临床非劣效性/等效性评价的统计学方法 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2000, 5(4): 344-348.
- [7] 佚名. 意向性分析(ITT)和符合方案集分析(PP) [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(3): 212.
- [8] 沈自尹. 中西医结合防治支气管哮喘的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 426-427.
- [9] 王丽新. 吴银根运用温阳补肾法治疗支气管哮喘经验 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(12): 1-2.

Non-inferiority Randomized Controlled Trials of Modified *Shenge Qinglong Wan* (参蛤青龙丸) in Treating Bronchial Asthma with Wheezing Due to Cold Syndrome

XU Yinji¹, TANG Xuechun², LIN Lin¹, WU Lei¹, DONG Fangfang¹, WANG Zhongxiang¹, LI Debing¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120; 2. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of modified *Shenge Qinglong Wan* (参蛤青龙丸) in treating bronchial asthma with wheezing due to cold syndrome. **Methods** With randomly control and the third party evaluation design, the study included 129 patients with acute and chronic bronchial asthma with wheezing due to cold syndrome (class I-class III), which were randomly allocated into Chinese medicine group (65 cases) and western medicine group (64 cases). In the Chinese medicine group, the patients were treated with modified *Shenge Qinglong Wan* (参蛤青龙丸), while in the western medicine group, the patients were treated with the salmeterol/fluticasone aerosol (50 µg, twice per day). The course of treatment lasted for 12 weeks. The asthma control test (ACT) scores were measured at baseline, and 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after treatment, and the lung function was evaluated before and after treatment. The results were analyzed by intention-to-treatment and per-protocol analyses. Confidence interval was used to determine whether ACT scores were non-inferior or not. **Results** Both ITT and PP analyses showed that, at 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after treatment, the 95% CI lower limits of ACT scores were greater than -1.5, suggesting Chinese medicine group being non-inferior to western medicine group. In Chinese medicine group, there was significant difference in 50% forced expiratory flow (FEF50) between before and after treatment ($P < 0.05$). In western medicine group, there were significant difference in forced vital capacity (FEV1) and FEF50 between before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, there were no significant differences in the lung function measures between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** In patients with bronchial asthma with wheezing due to cold syndrome (class I—class III), ACT scores in the modified *Shenge Qinglong Wan* group are non-inferior to those in the salmeterol/fluticasone aerosol group. Both therapies could improve lung function with varying degrees. **Keywords** bronchial asthma; wheezing due to cold syndrome; *Shenge Qinglong Wan*; asthma control test (ACT) scores; non-inferiority; randomized controlled trials

(收稿日期: 2016-07-04; 修回日期: 2016-12-16)

编辑: 焦爽

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987—1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995—2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005—2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700; 电话: (010) 64035632; 网址: <http://www.jtcm.net.cn>