

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.08.011

固肺汤联合西医常规方法治疗变应性鼻炎哮喘综合征 54 例随机对照双盲研究

景玉婷¹, 伍绍星¹, 严家丽¹, 陈生², 冼俭伟³, 莫律⁴, 姚遥¹, 许银姬¹✉

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市大德路 111 号, 510120; 2. 广东省深圳市中医院; 3. 广东祈福医院; 4. 广东省中西医结合医院

摘要 目的 观察固肺汤联合西医常规方法治疗变应性鼻炎哮喘综合征 (CARAS) 的临床疗效。方法 纳入符合入选标准的 CARAS 患者 107 例, 使用 SAS 9.2 软件随机分为治疗组 (54 例) 和对照组 (53 例)。治疗组采用西医基础治疗联合固肺汤, 对照组采用基础治疗 + 安慰剂, 均每日两次, 每次 12 g, 疗程 24 周。观察两组患者治疗前后哮喘急性发作风险、鼻部症状总体评分、肺功能的变化情况。结果 治疗后, 治疗组患者哮喘第二次急性发作风险低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 鼻部症状总体评分优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但两组患者肺功能比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 固肺汤联合西药治疗变应性鼻炎哮喘综合征患者可降低哮喘第二次急性发作的风险, 并且可改善鼻部相关症状, 但对肺功能影响不明显。

关键词 变应性鼻炎; 固肺汤; 哮喘

变应性鼻炎哮喘综合征 (combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS) 是一种常见的免疫相关气道炎症性疾病, 属于同一病理基础在不同部位的不同表现^[1], 症状包括鼻痒、鼻塞、流涕、咳嗽、喘息等, 变应性鼻炎与哮喘在病因、发病机制和病理改变方面极为相似。据报道, 60% ~ 70% 的哮喘患者合并变应性鼻炎, 而变应性鼻炎患者合并哮喘的约占 41%^[2-3]。目前 CARAS 无对应中医病名, 根据症状可归属于“鼻鼽”“哮喘”范畴。中医药治疗 CARAS 可减少发作次数, 阻止病情进展和反复加重^[4-5]。前期研究发现, 参蛤青龙汤对哮喘的控制不差于西医一线治疗用药沙美特罗替卡松^[6], 在此基础上我们结合变应性鼻炎患者的病机特点, 利用数据挖掘技术, 精简参蛤青龙汤优化形成固肺汤。本研究经过中国临床试验注册中心注册, 注册号 ChiCTR180117010765; 通过广东省中医院伦理联合批准, 批件号: B2016-482-01。

1 资料

1.1 诊断标准

哮喘诊断标准参照 2015 版 Global Initiative for

Asthma (GINA)^[7]; 变应性鼻炎诊断参照 2015 版 Clinical practice guideline: Allergic rhinitis^[8]。

1.2 纳入标准

符合哮喘和变应性鼻炎联合诊断; 年龄 ≥ 18 岁; 处于慢性持续期或缓解期; 血清特异性 IgE 阳性; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并鼻窦炎、鼻息肉、肥厚性鼻炎等其他慢性鼻炎者; 合并支气管扩张、间质性肺病等其他慢性呼吸道疾病患者; 使用免疫疗法 > 3 年; 对治疗方案中所含药物过敏者; 近期准备妊娠、妊娠期或哺乳期者; 患有严重基础疾病患者 (包括严重心脏疾病及肝肾功能不全的患者); 精神障碍或认知功能不全者; 依从性差不能配合随诊者。

1.4 一般资料

收集 2017 年 3 月 16 日至 2019 年 1 月 9 日就诊于广东省中医院、广东祈福医院、深圳市中医院、广东省中西医结合医院的 CARAS 患者 107 例。通过 SAS 9.2 软件生成随机数字, 按照 1 : 1 比例将以上入组者随机分成治疗组 54 例和对照组 53 例。治疗组 54 例中男性 26 例, 女性 28 例; 年龄 18 ~ 71 岁, 平均 (41.70 ± 13.62) 岁; 体重指数 (BMI) 为 17.73 ~ 30.42 kg/m², 平均 $(22.76 \pm$

基金项目: 广东省中医院中医药科学技术研究专项 (YN2015MS16); 广州市科技和信息化局 广州市财政局项目 (2010U1-E00801)

✉ 通讯作者: xuyinji@gzucm.edu.cn, 13826173153

2.72) kg/m²。对照组 53 例中男性 25 例, 女性 28 例; 年龄 23 ~ 69 岁, 平均 (42.09 ± 12.52) 岁; BMI 为 18.31 ~ 27.04 kg/m², 平均 (23.71 ± 4.24) kg/m²。两组患者基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.5 样本量估算

采用 PASS V11 进行样本量的估算, 根据文献报道^[8], 以哮喘急性发作次数为效应指标, 取 $\alpha = 0.025$, $\text{Power} = 1 - \beta = 0.9$, 计算得出 $n = 45$ 例, 考虑失访率 15%, 每组例数调整为 53 例, 两组共需 106 例。

1.6 随机方法与盲法

通过 SAS 9.2 软件生成随机数字并产生随机分配结果, 患者按照 1 : 1 的比例随机分为治疗组、对照组, 由研究课题组指定专人负责管理, 结果交由临床医生独立执行。盲法编码在随机化操作后制作, 此过程由专人操作, 其受试者顺序号及对应的随机数字和分组结果 (即受试者分配到 A 或 B 组) 即为一级盲底, 再将 A、B 两组用药编盲, 此即为二级盲底 (即 A、B 组中哪一组使用中药或安慰剂), 并依顺序随机编制每位受试者的治疗编号, 所有操作过程记录并妥善保存在密封的信封中, 由非研究人员保管。

2 方法

2.1 治疗方法

安慰剂颗粒和固肺汤免煎颗粒均由香港培力 (南宁) 有限公司提供。固肺汤药物组成: 黄芪 30 g, 防风 10 g, 辛夷花 10 g, 蜜麻黄 6 g, 杏仁 10 g, 五味子 10 g, 淫羊藿 15 g, 采用水提法提取而成 24 g 免煎颗粒后, 分为 2 袋, 每袋 12 g, 批号 A1601811。安慰剂颗粒主要成分为焦糖色素、栀子黄色素、苦丁茶、蔗糖、糊精, 每袋 12 g, 批号 A1601999。培力 (南宁) 有限公司检测中心对样品进行了检测, 黄曲霉毒素、重金属和农药残留检测均符合规定要求。

治疗组给予基础西药治疗, 口服孟鲁司特钠 (顺尔宁, 每片 10 mg, 杭州默沙东制药有限公司, 国药准字 J20130047), 每次 10 mg, 每晚 1 次。同时口服固肺汤免煎颗粒每次 12 g, 用 150 ~ 200 ml 开水冲服, 每日 2 次, 分别在早晚餐后口服。

对照组给予基础西药治疗, 药物服用方法同治疗组。同时口服安慰剂免煎颗粒每次 12 g, 服用方法同治疗组。

急性发作治疗: 1) 症状不受控制的变应性鼻炎患者, 加用糠酸莫米松鼻喷雾剂 (每支 50 μg /60 揿或 140 揿, Schering-Plough labo N. V., 进口药品注册证号 H20140100), 每日 1 次, 每侧鼻孔吸入 1 揿; 2) 哮喘急性发作时, 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂 (每支 100 μg /揿, Glaxo Wellcome S. A., 进口药品注册证号 H20150673) 按需使用, 经口腔吸入; 3) 哮喘控制测试 (ACT) 评分^[9] < 20 分, 加用丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (每支 125 μg /揿, Glaxo Wellcome S. A., 进口药品注册证号 H20130190), 每日 2 次, 每次 1 揿, 经口腔吸入; 4) 治疗后症状改善不明显且 ACT < 20 分, 改用丙酸氟替卡松吸入气雾剂 250 μg /揿, 每日 2 次, 经口腔吸入。

两组导入期均为 2 周, 疗程共计 24 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 哮喘急性发作风险 将因接触变应原、治疗不当或其他原因引起的气促、咳嗽、胸闷等症状突然发作或加重, 常伴有呼吸困难, 以呼气流量降低为特征定义为哮喘急性发作^[10]。记录两组患者治疗过程中哮喘急性发作次数。

2.2.2 鼻部症状总体评分 项目包括鼻塞、流涕、打喷嚏、鼻痒, 采用 5 级评分法^[11], 分别为: 无症状计 0 分, 轻微计 1 分, 中度计 2 分, 严重计 3 分, 非常严重计 4 分, 患者自行对以上症状由轻至重进行评分。得分越低鼻部症状控制得越好。随访时记录两组患者的鼻部症状评分情况。

2.2.3 肺功能 采用肺功能检测仪测量治疗前后的第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、一秒率 (FEV₁/FVC)、呼气峰流速 (PEF)。

2.2.4 安全性指标 包括临床不良事件及不良反应发生情况, 治疗前后检测血常规、肝功能、肾功能。不良事件程度分级^[11]: 轻度 (反应短暂, 可能仅需要最低限度的处理/治疗, 通常不影响日常生活)、中度 (不适的症状影响日常生活, 对症治疗后可缓解, 对受试者不造成严重/长期的伤害)、重度 (不能进行或严重影响日常生活, 或可能需要强化治疗)。

2.3 统计学方法

使用 Epidata 3.1 软件建立数据库, 双人双份录入, 经逻辑检查、核查、清理和盲态审核后锁定。应用 SPSS 22.0 进行统计分析, 计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用构成比

及率表示。计量资料治疗前后比较采用 t 检验或秩和检验。计数资料、等级资料组间比较采用秩和检验。对同一因变量进行重复测量方差分析,若数据不满足球形检验,采用多变量方差分析;若数据满足球形检验,采用单变量方差分析。预后分析采用 Log-rank 生存分析模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者哮喘急性发作风险比较

图 1、图 2 示,治疗组与对照组患者发生第一次哮喘急性发作的风险差异不显著 ($P = 0.105$),治疗组发生第二次哮喘急性发作的风险低于对照组患者 ($P = 0.016$)。

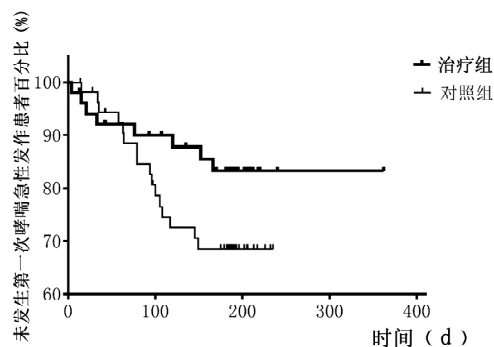


图 1 两组变应性鼻炎哮喘综合征患者第一次哮喘急性发作风险 Log-rank 生存分析模型

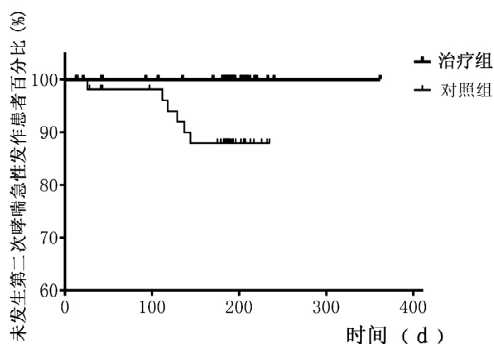


图 2 两组变应性鼻炎哮喘综合征患者第二次哮喘急性发作风险 Log-rank 生存分析模型

3.2 两组患者鼻部症状总体评分改善的比较

表 1 示,重复测量方差时由于不满足球形检

验,采用多因素方差分析。治疗组鼻部症状总体评分 治疗前后差值为 (2.87 ± 0.62) 分] 改善优于对照组 治疗前后差值为 (0.67 ± 0.62) 分] ($P < 0.05$)。

表 1 两组变应性鼻炎哮喘综合征患者治疗前后鼻部症状总体评分差值主体间效应检验表

源	Ⅲ类平方和	自由度	均方	F 值	P 值
截距	452.503	1	452.503	10.882	0.001
分组	168.783	1	168.783	4.059	0.047
误差	3783.949	91	41.582		

3.3 两组患者治疗前后肺功能指标比较

表 2 示,两组患者治疗前后肺功能指标 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 安全性结果

本研究共发现 6 例、13 例次不良事件。其中治疗组 3 例、6 例次 (11%),主要表现为上呼吸道感染、咽喉部不适、眠差梦多、口干,其中 1 例出现结膜炎、尿频尿急、关节疼痛、大便干结症状。对照组 3 例、7 例次 (13%),主要表现为上呼吸道感染、咽喉部不适、眠差多梦、口干口苦、皮疹、颈肩部疼痛。

治疗组不良事件程度分级中 3 例次为中度,其余均为轻度,经治疗或观察后可缓解。研究者对不良事件进行分析,将治疗组 1 例次 (1.8%) 判断为不良反应,两组不良事件、不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

目前中医对 CARAS 的病因病机还处于不断探索阶段,多数认为病位在肺、脾、肾,病性属本虚标实。蔡艺贞^[2]通过对 136 例 CARAS 患者的证型聚类分析,认为正虚为本、风痰作祟是主要病机。肺肾本虚,风寒外袭,犯肺则宣降失司,犯鼻则喷而上为嚏;肺虚通调水道不利,脾虚无力运化水湿,

表 2 两组变应性鼻炎哮喘综合征患者治疗前后肺功能指标水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ /L	FVC/L	FEV ₁ /FVC	PEF/L · s ⁻¹
治疗组	治疗前	54	2.43 ± 0.81	3.41 ± 1.01	70.58 ± 12.41	6.44 ± 2.19
	治疗后	54	2.71 ± 0.92	3.51 ± 0.91	73.66 ± 8.78	7.00 ± 2.07
对照组	治疗前	53	2.62 ± 0.82	3.49 ± 1.02	74.57 ± 10.04	6.79 ± 2.02
	治疗后	53	2.75 ± 0.76	3.58 ± 0.91	76.61 ± 9.66	7.10 ± 1.74

注: FEV₁, 第一秒用力呼气容积; FVC, 用力肺活量; PEF, 呼气峰流速。

聚湿生痰，痰伏气道，遇邪触发，上犯鼻窦易致鼻渊，上犯气道则发为哮喘。鼻与肺相互影响，需上下同治，这与西医采取联合治疗策略治疗上下气道变态反应而不是分别处理不同靶器官的观点^[3]不谋而合。参蛤青龙汤源于治喘名方小青龙汤，研究^[4]证实该方可减轻哮喘症状，结合变应性鼻炎易感风邪的特点，优化形成固肺汤。方中黄芪补气升阳、益卫固表，配合风药之润剂防风，使黄芪补而不滞，两者可祛邪不伤正，固表不留邪。蜜麻黄止咳平喘，与性属沉降的杏仁一升一降，共奏宣肺化痰、止咳平喘之功。肺病日久及肾，肾失摄纳，喘促反复，淫羊藿可补肾强筋，祛风除湿。现代药理研究^[5]还发现，淫羊藿苷能促进哮喘小鼠肺组织嗜酸性粒细胞凋亡，减轻气道炎症反应。固肺汤全方药少质轻味薄，诸药共奏益气补肾、通窍平喘之效，因本方性偏温，故不宜用于实热证或阴虚明显的患者。

本研究结果显示，治疗组经固肺汤治疗后，哮喘第二次急性发作风险低于对照组 ($P < 0.05$)，说明服用固肺汤后可在一定程度上控制哮喘的急性发作。支气管哮喘的气道炎症是由 IgE 介导的变应性反应，有研究^[6]从病理学的角度发现上或下一端的激发均可导致呼吸道另一端发生炎症反应，即支气管的激发同样会引起鼻黏膜炎症。《冯氏锦囊》中也有“肺家有病，则鼻不利”的说法。该说法立足于肺鼻同治的思想，有效地减少哮喘急性发作亦有助于减缓鼻部炎症反应的发生。另外，治疗组鼻部症状总体评分的改善优于对照组，即鼻塞、流涕、打喷嚏、鼻痒症状减轻。而本研究中发现固肺汤对于肺功能的影响与对照组无显著差异，这可能与研究周期短、样本量不足有关。而过敏性疾病是一个慢性病程，即便是使用过敏原免疫疗法，也需要 4 年才能取得最佳的疗效^[7]。

综上所述，固肺汤联合西药治疗 CARAS 患者可降低哮喘第二次急性发作的风险，并且可改善鼻部相关症状，但对肺功能影响不明显，仍需更大样本、多中心随机对照试验或结合肠道微生态等相关研究进一步评估其临床疗效及可能作用机制。

参考文献

[1] PAWANKAR R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? [J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(1): 1-4.

- [2] CIPRANDI G, VIZZACCARO A, CIRILLO I, et al. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men [J]. Int Arch Allergy Immunology, 1996, 111(3): 279-283.
- [3] GROSSMAN J. One airway, one disease [J]. Chest, 1997, 111(2): 11-16.
- [4] ROBINSON DS, BENTLEY AM, HARTNELL A, et al. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function, and bronchial responsiveness [J]. Thorax, 1993, 48(1): 26-32.
- [5] RONG C, HU W, WU FR, et al. Interleukin-23 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 361(1/2): 243-248.
- [6] 李德炳. 参蛤青龙汤对支气管哮喘患者免疫指标影响的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [7] REDDEL HK, LEVY ML. Global Initiative for Asthma Scientific Committee and Dissemination and Implementation Committee. The GINA asthma strategy report: what's new for primary care? [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2015, 25: 15050. doi: 10.1038/nppcr.2015.50
- [8] SEIDMAN MD, GURGEL RK, LIN SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(2): 197-206.
- [9] 沈华浩. 支气管哮喘防治指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [10] BOUSQUET PJ, COMBESCU C, NEUKIRCH F, et al. Original article: visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines [J]. Allergy, 2010, 62(4): 367-372.
- [11] 程雷, 董震, 孔维佳, 等. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [12] 蔡艺贞. 鼻炎、哮喘、鼻炎-哮喘综合征证候分布规律及关系探讨 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [13] 殷明德. 变应性鼻炎-哮喘联病患者诊治要点 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(5): 193.
- [14] 樊佳, 唐雪春. 中医药治疗成人过敏性鼻炎-哮喘综合征的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 229-234.
- [15] 周桂明, 肖波, 姚冬. 淫羊藿苷对哮喘影响的研究进展 [J]. 医学信息, 2019, 32(14): 28-31.
- [16] 乔赞, 易蔚. 浅谈小儿哮喘诱发鼻炎的机理 [J]. 湖南中医杂志, 2007, 23(1): 68-69.
- [17] GIOVANNI P, GIORGIO WC, DIEGO B. Benefit of SLIT and SCIT for allergic rhinitis and asthma [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16(12): 87-88.

Gufei Decoction (固肺汤) in Combination with Western Medicine Routine Therapy for Treating Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome (CARAS): a Double-blind, Placebo-controlled Randomized trial

JING Yuting¹, WU Shaoxing¹, YAN Jiali¹, CHEN Sheng², XIAN Jianwei³, MO Lyu⁴, YAO Yao¹, XU Yinji¹

1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong Province; 3. Guangdong Clifford Hospital; 4. Guangdong Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effect of *Gufei Decoction* (固肺汤) in combination with Western medicine routine therapy on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). **Methods** Totally 107 CARAS patients from 4 hospitals were enrolled and randomly divided into control group (53 cases) and intervention group (54 cases) by SAS9.2 software. The intervention group was given *Gufei Decoction* (12g) plus Western medicine, while the control group was given *Gufei Decoction* placebo plus Western Medicine. The interventions in both groups were administered twice daily for 24 weeks. The risk of acute attack of asthma, total nasal symptom score, and lung function were observed and calculated in the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the risk of the second acute attack of asthma and the total nasal symptom score were significantly decreased in intervention group compared to those of control group ($P < 0.05$); there was no significantly statistical difference in the improvement of lung function between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Gufei Decoction* may help to lower the risk of the second acute attack of asthma and to improve relevant nasal symptoms in patients with CARAS; however, the impact on lung function improvement was not obvious.

Keywords allergic rhinitis; *Gufei Decoction* (固肺汤); asthma

(收稿日期: 2020-05-19; 修回日期: 2020-09-28)

编辑: 叶 晨

读者 · 作者 · 编者

中医药学术论文中药名称及名词术语的使用

中医药学术论文中正确使用中药名称及术语对于提高论文的科学性具有重要意义。中药学名词术语应使用全国科学技术名词审定委员会公布的《中医药学名词》和相关学科的名词。中药名称应以最新版《中华人民共和国药典》为主要依据。暂未公布者及《中华人民共和国药典》未收载的品种可参考团体标准 ZGZYXH/T 1-2015《中药学基本术语》、《中药大辞典》以及新版全国高等中医院校统编教材《中药学》。地方及少数民族药物可遵照地方相关标准或药物的习称。

中药名称的使用应根据其概念范畴使用相应的名称。中药材使用药材名称,必要时需注明拉丁学名;临床处方应使用饮片名称,若其无法定名称,论述时可使用药材名称。由特定种质、产区,以及特定的生产加工技术生产的道地药材加工炮制而成的饮片,可在药材名前加产地名称作为特殊的饮片名称,如“岷当归”“川厚朴”等。处方中饮片为生品者,有法定名称的遵法定名称,无法定名称且毒性较强的,用生品时,应在其药材名称前加注“生”字,以免误用,如生地黄。无法定名称的炮制品,可在其药材名称之前或之后加炮制术语炒、焦、煨、炙、盐、炭、曲等作为饮片名称,如姜炭、半夏曲等。无法定饮片名称的鲜品入药时,应在药材名前加“鲜”字,如鲜薄荷。使用特定药用部位入药的饮片,如无法定饮片名称,表述时可在其药材名称前或后加药用部位名称,如当归尾。有特殊煎煮要求的中药,应在饮片名称后加圆括号注明煎服法,如薄荷(后下)、生石膏(先煎)、三七粉(冲服)等。中成药名称以国家药典委员会《中成药通用名称》为准,暂未公布者可依次参照国家食品药品监督管理局批准的中成药通用名、新版全国高等中医院校统编教材《方剂学》。

(本刊编辑部)