

• 临床研究 •

风寒方治疗感染后咳嗽 85 例多中心双盲 随机对照临床研究

吴 蕾¹ 许银姬¹ 陈远彬¹ 罗 炜² 张 熙²

李素云³ 王 真⁴ 高 雪⁵ 赖克方^{2*} 林 琳^{1*}

(1. 广东省中医院, 广州市越秀区大德路 111 号, 510120; 2. 广州呼吸疾病研究所;

3. 河南中医学院第一附属医院; 4. 浙江省中医院; 5. 深圳市中医院)

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划资助项目(2007BAI20B086)

★ 通讯作者: klai@163.com; drlinlin620@163.com

[摘 要] 目的 评价风寒方治疗风寒恋肺型感染后咳嗽的临床疗效及安全性。方法 将 5 个研究中心的 185 例感染后咳嗽风寒恋肺证患者随机分为中药组 94 例和对照组 91 例。中药组给予自拟风寒方中药配方颗粒口服, 每次 17.1 g, 每日 2 次; 对照组予安慰剂口服。两组均治疗 10 天, 随访 7 天。随访结束评价临床疗效。治疗前、治疗中(第 5 天)、治疗后及随访结束时进行两组患者咳嗽症状、数字评价量表(NRS)及中医证候评分。根据咳嗽症状评分评价咳嗽缓解时间和咳嗽复发情况, 治疗前后分别测定患者的咳嗽敏感性。并评价药物安全性。结果 中药组临床疗效总有效率为 92.9%, 对照组为 73.8%, 中药组优于对照组($P < 0.01$)。两组患者治疗中、治疗后、随访后咳嗽症状、NRS 和中医证候评分均较治疗前显著下降($P < 0.01$); 治疗后中药组患者咳嗽症状和中医证候评分均低于对照组($P < 0.05$); 随访后中药组患者咳嗽症状、NRS 和中医证候评分均低于对照组($P < 0.01$)。两组患者咳嗽复发率、咳嗽缓解时间、咳嗽敏感性差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者发生的不良事件严重程度分级均为轻度, 不良事件与药物因果关系判断均为可疑或不可能。结论 风寒方能有效缓解风寒恋肺型感染后咳嗽患者的咳嗽、咽痒等症状, 减轻咳嗽严重程度, 缓解率高、复发率低, 且安全性好。

[关键词] 风寒方; 感染后咳嗽; 风寒恋肺型; 随机对照试验

Multicentered, Double-Blind, Randomize-Controlled Trial of Wind-Cold Formula for 85 Cases of Postinfectious Cough

WU Lei¹, XU Yinji¹, CHEN Yuanbin¹, LUO Wei², ZHANG Xi², LI Suyun³, WANG Zhen⁴, GAO Xue⁵, LAI Kefang², LIN Lin¹

(1. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Province 510120; 2. Guangzhou Institute of Respiratory Disease; 3. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM; 4. Zhejiang Provincial Hospital of TCM; 5. TCM Hospital of Shenzhen)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of wind-cold formula for postinfectious cough. **Methods** Totally 185 cases of postinfectious cough with wind-cold pattern from 5 research centers were randomized into the Chinese medicinal group and control group, with 94 and 91 in each. The Chinese medicinal group was given wind-cold formula granules 17.1 g each time, twice daily. The control group was given placebo. The treatment lasted for 10 days and the follow-up lasted for 7 days. The efficacy was evaluated after follow-up. The cough, numerical rating scale (NRS) and TCM pattern was scored before treatment, during treatment (on the 5th day of treatment), after treatment and at the end of follow-up. The remission duration and recurrence of cough was evaluated according to the cough score. The cough sensitivity was measured before and after treatment. The safety was evaluated after treatment. **Results** The total effective rate of the Chinese medicinal group and control group was 92.9% and 73.8% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). The cough score, NRS score and TCM pattern score were significantly decreased in both groups during treatment and after treatment and follow-up ($P < 0.01$), especially cough score and TCM pattern score in the Chinese medicinal group after treatment and follow-up ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The remission rate of cough in the Chinese medicinal group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference between groups in the recurrence rate, remission time and sensitivity of cough ($P > 0.05$). The severity scales of adverse events were mild in both groups. The causal relationship between drug and adverse events in both groups were suspicious or impossible. **Conclusion** Wind-cold formula can effectively relieve cough and itchy throat in postinfectious cough patients with wind-cold pattern with a high remission rate, low recurrence

rate and good safety.

Keywords wind-cold formula; postinfectious cough; randomized controlled trials

咳嗽是因邪犯肺系、肺失宣肃、肺气上逆所致的以咳嗽为主要症状的一组病症^[1]。感染后咳嗽是指由呼吸道感染引起,感染控制以后仍迁延不愈的一类咳嗽。具有上呼吸道感染病史的患者,11%~25%会发生感染后咳嗽,在流行季节,感染后咳嗽发生率可高达 25%~50%^[2]。咳嗽迁延不愈严重影响患者的生活质量^[3],部分患者甚至进一步发展为慢性支气管炎或支气管哮喘^[4-5]。我们的前期调查发现感染后咳嗽的中医辨证分型多数为风寒恋肺型。本研究在既往经验用药的基础上,进一步提炼组方,规范研究设计,通过多中心、中央随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验,评价风寒型中医组方对感染后咳嗽的疗效及安全性。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准与中医辨证标准

西医诊断标准参照《咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)》^[6]与美国胸科医师协会制定的指南^[7]:曾有鼻塞、流涕、喷嚏、流泪、咽痛、咳嗽、咯痰或发热等上呼吸道感染症状,或由急性上呼吸道感染继发急性气管-支气管炎,出现咯黄脓痰或黄白黏痰;感染急性期症状消退以后,咳嗽仍然迁延不愈,表现为刺激性干咳或咯少量白痰,时间持续 3~8 周;X 线胸片检查无异常;肺通气功能正常,支气管激发试验阴性;诱导痰细胞学检查嗜酸细胞比例 $<2.5\%$;排除其他引起咳嗽的病因。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]及课题组前期证候调研结果制定。风寒恋肺证:主症:初起外感,咳嗽日久,遇风或寒加剧,舌淡,苔白;次症:咽痒,少量白稀痰或无痰,有夜咳,口不干,脉浮紧或浮弦。具备以上全部主症加 1 个以上次症即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准与中医辨证标准;年龄 18~65 岁;咳嗽病程 3~8 周;日间和/或夜间咳嗽症状计分^[9] ≥ 3 分;患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

既往有慢性呼吸系统疾病史者,如支气管哮喘、慢性支气管炎等;既往有慢性心力衰竭病史或合并其他系统较严重的原发病者;平素有鼻后滴流或反酸、胃痛等症状;目前吸烟或戒烟未成功者;近 1 个

月内服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI);体温 $>37.3^{\circ}\text{C}$,外周血白细胞计数 $>10\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4\times 10^9/\text{L}$;哺乳期、妊娠及准备妊娠的妇女;精神病患者;本研究前 1 个月内参加或目前正在参加其他临床试验者。

1.4 剔除和脱落标准

剔除标准:不符合纳入标准而被误纳入者;未按研究方案服用药物或接受治疗者;无任何可利用数据者。

脱落标准:受试者自行退出;医师认定受试者退出。

1.5 一般资料

185 例研究病例来源于 2009 年 6 月至 2011 年 2 月在广东省中医院、广州呼吸疾病研究所、河南医学院第一附属医院、浙江省中医院及深圳市中医院就诊的感染后咳嗽患者。采用中央随机语音自动应答系统进行随机分配。各分中心的受试者入选、分组均由随机分配中心统一控制,患者、医师(临床医师、资料收集者)均不知受试对象的分组情况。试验方案经广东省中医院伦理委员会批准(2008GL-15)。

患者随机分配至中药组 94 例,对照组 91 例。剔除 3 例(2 例为咳嗽病程超过 8 周,1 例为年龄超过 65 岁),脱落 13 例(中药组 9 例,对照组 4 例)。完成全部研究的合格病例 169 例,其中中药组 85 例,男 36 例,女 49 例;年龄 19~64 岁,平均年龄 (36.92 ± 12.83) 岁;病程 21~54 天,平均病程 (34.41 ± 9.79) 天。对照组 84 例,其中男 37 例,女 47 例;年龄 18~60 岁,平均年龄 (36.33 ± 11.21) 岁;病程 21~54 天,平均病程 (34.76 ± 10.72) 天。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组:自拟风寒方(麻黄、苦杏仁、生姜等组成,剂量比例 1:2:2,产品注册商标“农本方”),中药配方颗粒剂由培力(南宁)药业有限公司提供,批号:A090300,冲服,每次 1 袋,每袋 17.1g,每日 2 次。对照组:安慰剂,培力(南宁)药业有限公司提供,批号:A090300,主要成分为可溶性淀粉、糊精等,在外观、性状、气味、口味等方面与中药配方颗粒

相近,包装相同,服用方法同中药组。在试验前期对安慰剂进行测试,结果提示安慰剂模拟性较好,不易破盲。两组均治疗 10 天,随访 7 天。

在试验期间,与治疗有关的同类药物及干扰治疗的药物均为禁用药物,包括任何剂型的镇咳药、抗过敏药和其他中药等。若咳嗽无缓解或呈加重趋势,酌情考虑加用氢溴酸右美沙芬(广东华南药业集团有限公司),每次 15 mg,每日 2 次。其他疾病的合并用药可维持原方案或按有关规范使用。所有合并用药需详细记录合并用药的名称、剂量、给药途径、使用时间及使用原因。

2.2 观察指标和方法

疗效性指标:治疗前、治疗中(治疗第 5 天)、治疗后及随访结束时进行两组患者咳嗽症状评分^[9]、数字评价量表(NRS)^[10]及中医证候评分(参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]和《中药新药临床研究指导原则》^[11],包括咳嗽、咽痒、口干、加重因素等)。根据咳嗽症状评分评价治疗后两组患者咳嗽缓解时间(缓解定义为患者达到日间及夜间咳嗽症状评分 ≤ 2 分,并持续 48 h)和随访时咳嗽复发情况(复发定义为咳嗽缓解后,又出现日间或夜间咳嗽症状评分 ≥ 3 分,且排除再次发生呼吸道感染)。治疗前后测定咳嗽敏感性^[9],采用吸气触发的定量吸入装置(APS,德国 Jaeger 公司),通过雾化方式使患者吸入一定量的辣椒素(美国 Sigma 公司)气雾溶胶颗粒,诱发其产生咳嗽,以吸入后患者咳嗽 ≥ 5 次的最低激发浓度作为咳嗽阈值 C5。随访结束评价临床疗效。

安全性指标:治疗前后检测血常规、尿常规、大便常规+潜血、肝肾功能、心电图。

2.3 疗效评价标准

根据咳嗽严重程度和持续时间自拟疗效判定标准。痊愈:日间+夜间咳嗽症状评分=0 分,持续至少 48 h,且在观察期内未出现复发。有效:日间咳嗽

症状评分 ≤ 2 分或夜间咳嗽症状评分 ≤ 2 分,持续至少 48 h。无效:随访结束时咳嗽症状仍未缓解。

2.4 数据管理和统计学方法

登录“临床试验管理系统”(www.gzctmcp.com)实时录入数据。完成的电子病例报告表检查合格后提交。试验结束后由广东省中医院进行数据审核汇总并上传至数据管理中心,采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布组间比较采用两独立样本 t 检验;偏态分布组间比较采用秩和检验(Wilcoxon 法)。计数资料计算构成比与率,组间比较采用 χ^2 检验。咳嗽缓解时间比较采用 Kaplan-Meier 分析。

3 结果

两组患者的合并用药均较少,中药组合并用药 3 例,对照组 7 例。仅对照组 3 例曾使用右美沙芬,其余合并用药均为其他基础病的治疗用药。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,中药组临床疗效总有效率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
中药组	85	38(44.7)	41(48.2)	6(7.1)	79(92.9)
对照组	84	24(28.6)	38(45.2)	22(26.2)	62(73.8)

3.2 两组患者治疗前后咳嗽症状、NRS 及中医证候评分比较

表 2 示,两组患者治疗中、治疗后、随访后咳嗽症状、NRS 和中医证候评分均较治疗前显著下降($P < 0.01$);治疗后中药组患者咳嗽症状评和中医证候评分低于对照组($P < 0.05$);随访后中药组患者咳嗽症状、NRS 和中医证候评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后咳嗽症状、NRS 及中医证候评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	咳嗽症状	NRS	中医证候
中药组	治疗前	85	5.52 $\pm$ 1.05	5.55 $\pm$ 1.20	10.04 $\pm$ 2.47
	治疗中	85	3.85 $\pm$ 1.39*	3.82 $\pm$ 1.45*	6.49 $\pm$ 2.41*
	治疗后	85	2.41 $\pm$ 1.76* Δ	2.31 $\pm$ 1.72*	4.24 $\pm$ 2.84* Δ
	随访后	85	1.42 $\pm$ 1.74* $\Delta\Delta$	1.33 $\pm$ 1.73* $\Delta\Delta$	2.61 $\pm$ 2.83* $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	84	5.36 $\pm$ 1.11	5.31 $\pm$ 1.38	10.05 $\pm$ 3.06
	治疗中	84	4.07 $\pm$ 1.58*	4.02 $\pm$ 1.61*	7.13 $\pm$ 2.81*
	治疗后	84	3.01 $\pm$ 1.99*	2.87 $\pm$ 2.02*	5.25 $\pm$ 3.05*
	随访后	84	2.35 $\pm$ 2.10*	2.24 $\pm$ 1.17*	4.01 $\pm$ 3.33*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 两组患者咳嗽缓解时间比较(天)

组别	例数	平均缓解时间				中位缓解时间			
		均数	标准误	95%CI		中位数	标准误	95%CI	
				下限	上限			下限	上限
中药组	27	7.353	0.435	6.500	8.206	6.000	0.512	4.996	7.004
对照组	29	8.310	0.642	7.052	9.567	6.000	0.858	4.318	7.682

3.3 两组患者咳嗽缓解时间比较

表 3 示,中药组咳嗽缓解时间短于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组患者咳嗽敏感性比较

因设备和技术条件所限,咳嗽敏感性检测仅在广东省中医院和广州呼吸疾病研究所 2 个中心进行。表 4 示,治疗后两组患者咳嗽敏感性有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 两组患者咳嗽敏感性比较(lgC5,M)

组别	时间	例数	咳嗽敏感性
中药组	治疗前	27	1.80
	治疗后	27	2.10
对照组	治疗前	29	1.19
	治疗后	29	2.10

3.5 两组患者随访时复发情况比较

中药组总有效 79 例,复发 9 例占 11.4%;对照组总有效 62 例,复发 14 例占 22.6%。中药组复发率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.6 安全性评价

两组患者发生的不良事件严重程度分级^[12]均为轻度,中药组 12 例,对照组 14 例。其中 1 例为再发感冒,其余为血常规、尿常规或肝功能等指标的轻微波动,经复查均恢复正常。无研究对象因不良事件而退出试验,不良事件与药物因果关系判断均为可疑或不可能。

4 讨论

本课题组前期对感染后咳嗽的临床证候调研发现,其证候分布以风寒型居多,这可能与患者发病早期常使用抗生素有关,或由于过度服用清热解毒类(成)药所致。本病病机主要为外邪侵袭肺卫,肺失宣降,复因失治误治,以致邪气留恋,日久耗伤正气,病程缠绵难愈。治疗思路当从“风”论治,以“宣透”为主要治则。风寒方中麻黄散寒宣肺平喘;苦杏仁宣降肺气,止咳化痰,麻黄与苦杏仁两药配伍,发中有收,散中有降;过用寒凉,上焦肺津凝而不布,气郁津凝成饮成痰,加用生姜等温肺化饮;此外,肺气逆甚,过用辛散,易于耗伤肺气,当予酸甘收敛肺气,

取佐制之意。另尚有肃肺止咳化痰的其他药味。全方共奏疏散风寒、宣降肺气、化痰止咳之功。

本研究结果提示,风寒方能有效缓解感染后咳嗽风寒恋肺证患者的咳嗽程度,减轻咽痒、口干等症状,咳嗽缓解率高、复发率低,且安全性好。中药组治疗咳嗽的缓解率达 92.2%,高于国外相关研究的 84.4%^[13],与国内相关研究的有效率 93.3%相近^[14-15]。但以上国内研究均未采用盲法,未具体描述方法学设计要点,所能提供的证据级别有限。目前缺乏治疗感染后咳嗽的缓解时间的数据,多数临床研究的疗程是 10~14 天^[16-17],本研究提示中药组的咳嗽平均缓解时间是 7.353 天。

本研究提示安慰剂组亦有较高的咳嗽缓解率,主要原因考虑与患者的心理作用、疾病的自限性,以及安慰剂效应有关。近年来研究发现,咳嗽受心理和自我控制的影响较大,大约 85% 的止咳药效果属于安慰剂效应,并提出止咳药的作用包含真正的药效、心理作用、自我控制、安慰剂效应以及疾病的自愈性^[18]。一项治疗上呼吸道感染所致咳嗽的临床研究对空白组与安慰剂组的止咳效果进行比较,结果空白组咳嗽频率下降了 7%,而安慰剂组则达到 50%^[19]。感染后咳嗽本身也有一定自限性,入组病例的病程越长,则自愈的倾向性越大。本研究纳入患者的平均病程是 5 周,故存在自愈性也可能是造成缓解率较高的原因之一。

本研究的不足包括:入组病例的病程偏长,自愈倾向较高;未设置空白组,不能更准确地反映安慰剂效应;分中心在广东地区占 3/5,样本的代表性有限,有待今后的研究加以改善。

参考文献

- [1] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011 年版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 896-899.
- [2] Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): 138-146.
- [3] 余刚, 李昌崇, 张海邻. 慢性咳嗽对生活质量的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2008, 28(23): 1464-1467.

- [4]唐猛. 中西医结合治疗感冒后咳嗽疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2003,12(21):2307-2308.
- [5]Ryttilä P, Metso T, Heikkinen K, et al. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function[J]. Eur Respir J, 2000,16(5): 824-830.
- [6]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009,32(6): 407-413.
- [7]American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2006,129(1 Suppl):1-23.
- [8]国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994:1-2.
- [9]赖克方. 咳嗽严重程度界定与咳嗽激发试验[J]. 中国实用内科杂志, 2006,26(1):15-17.
- [10]Krebs EE, Carey TS, Weinberger M. Accuracy of the pain numeric rating scale as a screening test in primary care[J]. J Gen Intern Med, 2007,22(10):1453-1458.
- [11]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:54-58.
- [12]赖世隆. 中药临床试验[M]. 广州: 广东人民出版社, 1996:90.
- [13]Gillissen A, Richter A, Oster H. Clinical efficacy of short-term treatment with extra-fine HFA beclomethasone dipropionate in patients with post-infectious persistent cough[J]. J Physiol Pharmacol, 2007,58Suppl 5 (Pt 1):223-232.
- [14]闵存云. 补土宣肺方治疗感冒后咳嗽 75 例临床观察[J]. 中医杂志, 2011,52(7):572-574.
- [15]蔡茜虹. 止嗽散合三拗汤加减治疗感冒后咳嗽 30 例[J]. 实用医学杂志, 2011,27(1):131-132.
- [16]王迪, 于丽娜. 孟鲁司特治疗成人感染后咳嗽的临床观察[J]. 中国医药指南, 2012,10(7):11-12.
- [17]王玲, 居来提·赛买提, 李凤森, 等. 桑杏止嗽饮治疗感染后咳嗽(风燥伤肺) 70 例临床观察[J]. 中医导报, 2012,18(1):29-31.
- [18]Eccles R. Importance of placebo effect in cough clinical trials[J]. Lung, 2010,188(Suppl 1):S53-61.
- [19]Lee PC, Jawad MS, Hull JD, et al. The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper respiratory infection[J]. Psychosom Med, 2005,67(2):314-317.
- (收稿日期:2013-06-13;修回日期:2013-08-01)
- [编辑:王利芬]

CHINA NEWS OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

CNTCM

中国中医药报

中国中医药报社主办



- 转型时期, 中医药改革发展向何处去
为您指引趋势和方向
- 中医机构, 面对纷繁现象、困难挑战
为您提供思路和经验
- 学术临床, 如何突出特色、融合中西
为您提供发展动向
- 养生热了, 但往往众说纷纭莫衷一是
给您权威养生保健知识

欢迎
订阅

2014

中国中医药报 周一、三、四、五出版 请速到当地邮局订阅
邮发代号: 1-140 定价: 1.00元/份 半年: 97.5元 全年: 195元
地址: 北京市朝阳区甲4号 邮编: 100192 征订咨询热线: 010-64854538