

宣肺止嗽合剂治疗感染后咳嗽(风邪犯肺证)的有效性及安全性的随机、安慰剂对照、双盲、多中心临床研究

杨道文¹,张洪春¹,崔红生²,高峰³,封继宏⁴,杨佩兰⁵,罗光伟⁶,朱佳⁷,李明⁸,
郭栋伟⁹,梁爱武¹⁰,何咏¹¹,耿立梅¹²,林志成¹³,黄燕¹⁴,刘杰军¹⁵,赵建清¹⁶,
邝敏¹⁷,苏海华¹⁸,李兴芳¹⁹,李珺飞²⁰,吕红霞^{21,22}

(1. 中日友好医院,北京 100029;2. 北京中医药大学第三附属医院,北京 100029;
3. 中国中医科学院望京医院,北京 100102;4. 天津中医药大学第二附属医院,天津 300150;
5. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437;6. 武汉市中西医结合医院,湖北 武汉 430030;
7. 江苏省中医院,江苏 南京 210004;8. 通化市中心医院,吉林 通化 134099;
9. 柳州市中医医院,广西 柳州 545026;10. 广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁 530011;
11. 郑州市中医院,河南 郑州 450006;12. 河北省中医院,河北 石家庄 050013;
13. 白山市中医院,吉林 白山 134399;14. 内蒙古自治区中医医院,内蒙古 呼和浩特 010020;
15. 德州市人民医院,山东 德州 253052;16. 河北北方学院附属第一医院,河北 张家口 050051;
17. 南宁市第二人民医院,广西 南宁 530031;18. 新疆生产建设兵团医院,新疆 乌鲁木齐 830092;
19. 甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050;20. 甘肃普安制药股份有限公司,甘肃 武威 733006;
21 北京康义堂中医研究院,北京 101100;22. 北京康众时代医药科技集团有限公司,北京 100070)

摘要:目的 评价宣肺止嗽合剂治疗感染后咳嗽(风邪犯肺证)的安全性和有效性。方法 采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心的试验,纳入 240 例患者,按 1:1 的比例分为试验组 120 例和对照组 120 例。试验组口服宣肺止嗽合剂,对照组口服宣肺止嗽合剂模拟剂,两组均 20 mL/次,每日 3 次,疗程 7 d。比较两组患者咳嗽视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分、咳嗽缓解和消失情况、临床疗效及用药安全性。结果有效性评价采用全分析(full analysis set, FAS)集及符合方案(per protocol set, PPS)集分析,安全性指标以安全性(safety set, SS)集进行分析。结果 240 例患者均进入 SS 集,238 例进入 FAS 集(试验组和对照组均为 119 例),227 例进入 PPS 集(试验组 114 例、对照组 113 例)。PPS 与 FAS 分析均显示两组咳嗽 VAS 评分治疗后均较本组基线下降,且试验组下降更为明显($P < 0.01$)。试验组咳嗽缓解率及消失率、治疗有效率均明显高于对照组($P < 0.01$),试验组咳嗽缓解时间短于对照组($P < 0.05$)。试验组 2 例患者发生 2 例次不良事件,对照组 3 例患者发生 5 例次不良事件,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。经分析,上述不良事件与试验药物可能无关或肯定无关。结论 宣肺止嗽合剂治疗感染后咳嗽(风邪犯肺证)疗效确切,安全性较高。

关键词:宣肺止嗽合剂;感染后咳嗽;风邪犯肺;安全性;有效性

中图分类号:R256.11 文献标志码:A 文章编号:1000-1719(2024)12-0072-07

Efficacy and Safety of Xuanfei Zhisou Mixture(宣肺止嗽合剂) for Post Infectious Cough (Wind Evil Invading Lung Type): A Randomized, Double – Blinded, Placebo, Parallel – Controlled Multicenter Trial

YANG Daowen¹, ZHANG Hongchun¹, CUI Hongsheng², GAO Feng³, FENG Jihong⁴, YANG Peilan⁵, LUO Guangwei⁶,
ZHU Jia⁷, LI Ming⁸, GUO Dognwei⁹, LIANG Aiwu¹⁰, HE Yong¹¹, GENG Limei¹², LIN Zhicheng¹³, HUANG Yan¹⁴,
LIU Jiejun¹⁵, ZHAO Jianqing¹⁶, KUANG Min¹⁷, SU Haihua¹⁸, LI Xingfang¹⁹, LI Junfei²⁰, LYU Hongxia^{21,22}

(1. Sino – Japanese Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Wangjing Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 4. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China; 5. Yueyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 6. Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430030, Hubei, China; 7. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210004, Jiangsu, China; 8. Tonghua Central Hospital, Tonghua 134099, Jilin, China; 9. Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital,

基金项目:甘肃省科技计划项目(22ZD6FA021-2);武威市科技计划项目(WW220/ZDS001)

作者简介:杨道文(1969-),男,河南邓州人,主任医师,博士,研究方向:中医药防治肺系病。

通讯作者:张洪春(1964-),男,山东邹城人,主任医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肺系病的临床、科研等工作。

Liuzhou 545026, Guangxi, China; 10. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi, China; 11. Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450006, Henan, China; 12. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050013, Hebei, China; 13. Baishan Traditional Chinese Medicine Hospital, Baishan 134399, Jilin, China; 14. Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010020, Inner Mongolia, China; 15. Dezhou People's Hospital, Dezhou 253052, Shandong, China; 16. The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 050051, Hebei, China; 17. The Second People's Hospital of Nanning, Nanning 530031, Guangxi, China; 18. Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830092, Xinjiang, China; 19. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China; 20. Gansu Pu'an Pharmaceutical Co., Ltd, Wuwei 733006, Gansu, China; 21. Beijing Kangyitang Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101100, China; 22. Beijing Kangzhong Times Pharmaceutical Technology Group Co., Ltd, Beijing 100070, China)

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficacy of Mixture(宣肺止嗽合剂) for post infectious cough of wind evil invading lung type. **Methods** A randomized, double – blind, placebo – controlled and multi – center clinical trial was conducted. A total of 240 cases were divided into trial group(120 cases) and control group(120 cases) at a ratio of 1:1. The trial group was administered with Xuanfei Zhisou Mixture, while the control group was given Xuanfei Zhisou Mixture simulation agent, 20 mL for each time, three times a day, and the treatment course was 7 days. The cough visual analogue scale(VAS), cough relief and disappearance, clinical efficacy and safety were compared. Full analysis set(FAS) and per protocol set(PPS) were used for effectiveness analysis, while safety set(SS) was used for safety analysis. **Results** All 240 cases were included in the SS, and there were 238 subjects in the FAS(with 119 in each group), and 227 subjects in the PPS(with 114 in trial group and 113 in control group). PPS and FAS analyses showed that cough VAS decreased in both groups($P<0.01$), and the trial group had more significant changes than the control group($P<0.05$ or $P<0.01$). The cough relief rate and disappearance rate and treatment efficacy in the trial group was higher than those in the control group($P<0.01$), and the cough relief time was shorter in the trial group($P<0.01$). There was 2 adverse events occurred in 2 subjects of the trial group, while 5 adverse events occurred in 4 subjects of the control group, and there were no statistical difference between the two groups($P>0.05$). After analysis, the above adverse events probably not or definitely not be related to the test drug. **Conclusion** Xuanfei Zhisou Mixture had good clinical effect and high safety for patients with post infectious cough(wind evil invading lung type).

Keywords: Xuanfei Zhisou Mixture(宣肺止嗽合剂); post infectious cough; wind evil invading lung; safety; effectiveness

感染后咳嗽(post infectious cough, PIC)常继发于上呼吸道感染,据统计,全球由上呼吸道感染引发的PIC发病比例达到11%~25%^[1]。PIC是临床亚急性咳嗽最常见的原因,发病率高,迁延难愈,频繁的咳嗽严重影响患者工作与休息,给其日常生活及心理健康造成一定影响^[2-3]。西医治疗PIC以改善症状为主,常用药物包括H1受体拮抗剂、中枢镇咳药、白三烯受体拮抗剂、糖皮质激素等^[4]。PIC在中医学中被称为“久咳”,中医认为本病的病位在肺,首要致病因素为风邪,外邪犯肺,导致肺失宣发肃降而发为咳嗽,中医以辨证论治与理法方药理论相结合治疗PIC,效果显著且安全性好^[5-6]。宣肺止嗽合剂具有疏风宣肺、止咳化痰的功效,对多种原因引起的咳嗽均有较好疗效。为评价宣肺止嗽合剂对PIC(风邪犯肺证)的治疗作用,本研究于2021年10月—2022年9月在中日友好医院、北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院望京医院、天津中医药大学第二附属医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、武汉市中西医结合医院、江苏省中医院、通化市中心医院、柳州市中医医院、广西中医药大学附属瑞康医院、郑州市中医院、河北省中医院、白山市中医院、内蒙古自治区中医医院、德州市人民医院、河北北方学院附属第一医院、南宁市第二人民医院、新疆生产建设兵团医院、甘肃省中医院等19家中心进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的评价研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《咳嗽的诊断与治疗指南(2015年)》制定^[7]。(1)病史:发病早期存在明确的感冒或呼吸道感染史,感染得到控制后,咳嗽仍可持续存在3~8周;(2)症状:咳嗽表现为刺激性干咳或咳少量白色黏痰液;(3)体征:双肺无干湿性啰音等阳性体征;(4)辅助检查:肺通气功能正常,胸部X线检查无明显异常,外周血白细胞计数及分类计数正常或偏低。

1.1.2 中医诊断标准 风邪犯肺证参照国家中医药管理局医政司修订的《22个专业95个病种中医诊疗方案》及《咳嗽的诊断与治疗指南(2015年)》制定,主症:咳嗽。次症:①干咳少痰,或咳少量白黏痰,咯痰不畅;②咽痒。舌脉:舌质淡红,苔薄白,脉浮,或弦或紧。

1.2 纳入标准

符合中西医诊断及辨证标准;年龄18~75周岁(包含端点值);受试者自愿受试并签署知情同意书者。

1.3 排除标准

嗜酸粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis, EB)、咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)、胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC)等引起的咳嗽;患有肺癌、慢性阻塞性肺疾病、肺结核、哮喘等慢性呼吸系统疾病者;合并心脑血管

血管、肝、肾和造血系统严重原发性疾病的患者[血谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 超过正常值上限 2 倍;血肌酐 (creatinine, CRE) 超过正常值上限 2 倍];过敏体质;妊娠期、哺乳期女性或近 3 个月内有生育计划的女性;近 2 周内服用过与试验药物功效类似药物的患者;近 3 个月内接受过或正在接受其他药物临床试验者;研究者认为不适合参加等。

1.4 研究设计

采用随机、安慰剂对照、双盲、多中心临床研究设计,计划入组 240 例,按 1:1 的比例分为试验组、对照组各 120 例。利用 SAS 软件模拟产生随机数字,筛选合格的受试者随机进入试验组或对照组,研究者接受试者入组先后顺序分配药物编号并发放相应编号的试验药物。采用两级盲底设计(一级为各药物编号所对应的组别即 A 组或 B 组,二级为 A、B 组对应的治疗药物)和两次揭盲法(第一次揭盲明确 A 组与 B 组;第二次揭盲明确试验组与对照组)。研究过程中如出现严重并发症或不良事件,影响研究的进行和处理措施的选择时,可以紧急破盲。

1.5 治疗方法

对照组口服宣肺止嗽合剂模拟剂(甘肃普安制药股份有限公司提供),试验组口服宣肺止嗽合剂(甘肃普安制药股份有限公司生产),两组均为 20 mL/次,每日 3 次,连续治疗 7 d。试验期间禁止服用与宣肺止嗽合剂功效类似的药物。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 (1)咳嗽视觉模拟 (visual analogue scale, VAS) 评分:筛选期、治疗第 4 天、疗程结束后 3 d 内进行评价,分值范围为 0~10 分,分值越大表示咳嗽程度越严重。(2)咳嗽缓解和消失情况:“咳嗽缓解”定义为患者咳嗽与前一日相比 VAS 评分降低,“咳嗽消失”定义为患者咳嗽消失,所对应的时间分别为咳嗽缓解时间和咳嗽消失时间。记录患者咳嗽消失、缓解率及达到咳嗽消失、咳嗽缓解的时间。(3)临床疗效:治愈为治疗结束后咳嗽消失;显效为治疗结束后咳嗽缓解;无效为治疗结束后咳嗽无缓解或者加重。治疗有效率 = 治愈率 + 显效率。

1.6.2 安全性观察指标 (1)生命体征:体温、心率、血压。在静息状态下测量,血压统一取坐位血压;(2)血常规:红细胞 (red blood cells, RBC)、血红蛋白 (he-

moglobin, Hb)、白细胞 (white blood cells, WBC)、中性粒细胞 (neutrophils, NEUT)、血小板 (platelets, PLT)、红细胞比积 (hematocrit, HCT)。以上项目在筛选期、治疗第 4 天、疗程结束后 3 d 内或提前退出后 3 d 内各检查一次。(3)尿常规:酮体 (ketone bodies, KET)、蛋白质 (proteins, PRO)、尿比重 (urine specific gravity, S. G.)、酸碱度 (pH 值)、WBC、RBC;(4)心电图检查:12 导联心电图;(5)肝功能:ALT、AST、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma glutamyl transpeptidase, γ -GT);(6)肾功能:尿素、CRE;(7)尿妊娠试验(仅育龄期女性受试者)。以上项目在筛选期、疗程结束后 3 d 内或提前退出后 3 d 内各检查 1 次。(8)肺通气功能检查[第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、FVFL]、胸部 X 线或 CT 检查。以上项目在筛选期检查 1 次。(9)不良事件:随时详细记录,并判断与试验药物的关系。

1.7 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件处理数据,定量变量组间比较采用两独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验;定性变量组间比较采用 Pearson 卡方检验或 Fisher 确切概率法。对基线可比性和有效性采用全分析集 (full analysis set, FAS) 和符合方案集 (per protocol set, PPS) 进行分析,安全性采用安全数据集 (safety set, SS) 进行评价。所有的统计检验均采用双侧检验,具有统计学意义的检验水准定为 0.05。

2 结果

2.1 两组 PIC 患者一般资料比较

共入组 240 例,因各种原因脱落 4 例,实际完成研究 236 例,两组均完成 118 例,完成率为 98.33%。240 例患者均进入 SS 集,238 例进入 FAS 集(两组均为 119 例),227 例进入 PPS 集(试验组 114 例、对照组 113 例)。FAS 集和 PPS 集分析均显示两组患者一般资料,包括人口特征(性别、年龄、民族、婚姻状况)、既往药物使用、过敏史、家族史、吸烟史、饮酒史、既往病史、一般测量指标(身高、体质量、收缩压、舒张压、心率、体温)、胸部 X 线/CT 检查、肺通气功能、实验室检查(血常规、肝功能、肾功能、尿常规、心电图、尿妊娠试验)等方面差异均无统计学意义,均衡可比。见表 1、表 2。

表 1 两组 PIC 患者主要基线数据比较 (FAS 集)

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	<i>P</i> 值	统计量
年龄/岁			Wilcoxon 检验	0.98	7068.50
均数 (标准差)	43.17 (15.29)	42.95 (14.62)			
中位数 (四分位距)	41.00 (28.00, 55.50)	40.00 (30.00, 55.50)			
范围	20.00, 74.00	21.00, 74.00			
性别/[例 (%)]			Pearson 卡方	1.00	0.00
男	39.00 (32.77)	40.00 (33.61)			
女	80.00 (67.23)	79.00 (66.39)			
收缩压/mm Hg			Wilcoxon 检验	0.90	7090.50
均数 (标准差)	118.59 (10.76)	119.11 (9.73)			
中位数 (四分位距)	120.00 (110.00, 127.00)	120.00 (114.00, 125.00)			
范围	88.00, 140.00	90.00, 140.00			
失访	1	0			

续表 1 两组 PIC 患者主要基线数据比较 (FAS 集)

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
舒张压/mm Hg			Wilcoxon 检验	0.84	7130.00
均数(标准差)	76.02(8.38)	76.07(8.56)			
中位数(四分位距)	76.00(70.00,80.00)	75.00(70.00,81.50)			
范围	54.00,95.00	60.00,99.00			
失访	1	0			
心率/(次/min)			Wilcoxon 检验	0.51	6670.50
均数(标准差)	72.90(8.78)	74.28(12.14)			
中位数(四分位距)	73.00(66.25,78.00)	74.00(65.00,81.50)			
范围	51.00,102.00	51.00,111.00			
失访	1	0			
FEV1/L			Wilcoxon 检验	0.37	6602.50
均数(标准差)	2.89(0.75)	2.97(0.74)			
中位数(四分位距)	2.91(2.32,3.35)	2.86(2.45,3.43)			
范围	1.45,5.45	1.16,5.51			
FVC/L			Wilcoxon 检验	0.59	6794.00
均数(标准差)	3.47(0.81)	3.57(0.92)			
中位数(四分位距)	3.37(2.85,4.04)	3.44(2.94,4.04)			
范围	2.02,5.85	1.73,6.73			
FVFL/%			t 检验	0.68	-0.41
均数(标准差)	82.97(7.93)	83.37(7.01)			
中位数(四分位距)	82.73(78.18,87.38)	82.32(78.99,88.10)			
范围	58.60,99.79	66.92,99.62			

表 2 两组 PIC 患者主要基线数据比较 (PPS 集)

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
年龄/岁			Wilcoxon 检验	0.89	6369.00
均数(标准差)	43.18(15.40)	43.19(14.64)			
中位数(四分位距)	41.00(28.00,55.75)	40.00(30.00,56.00)			
范围	20.00,74.00	21.00,74.00			
性别/[例(%)]			Pearson 卡方	0.85	0.04
男	37.00(32.46)	39.00(34.51)			
女	77.00(67.54)	74.00(65.49)			
收缩压/mm Hg			Wilcoxon 检验	0.90	6447.50
均数(标准差)	118.69(10.66)	119.24(9.66)			
中位数(四分位距)	120.00(110.00,127.00)	120.00(114.00,125.00)			
范围	88.00,140.00	90.00,140.00			
失访	1	0			
舒张压/mm Hg			Wilcoxon 检验	0.81	6500.50
均数(标准差)	75.95(8.31)	76.03(8.74)			
中位数(四分位距)	76.00(70.00,80.00)	75.00(70.00,82.00)			
范围	54.00,95.00	60.00,99.00			
失访	1	0			
心率/(次/min)			Wilcoxon 检验	0.85	6290.00
均数(标准差)	72.97(8.87)	73.90(12.31)			
中位数(四分位距)	73.00(66.00,78.00)	72.00(65.00,81.00)			
范围	51.00,102.00	51.00,111.00			
失访	1	0			
FEV1/L			Wilcoxon 检验	0.41	6029.50
均数(标准差)	2.90(0.76)	2.98(0.75)			
中位数(四分位距)	2.92(2.31,3.36)	2.86(2.46,3.43)			
范围	1.45,5.45	1.16,5.51			
FVC/L			Wilcoxon 检验	0.58	6168.50
均数(标准差)	3.48(0.82)	3.58(0.93)			
中位数(四分位距)	3.41(2.86,4.06)	3.44(2.96,4.06)			
范围	2.02,5.85	1.73,6.73			
FVFL/%			t 检验	0.77	-0.29
均数(标准差)	82.87(8.02)	83.16(7.02)			
中位数(四分位距)	82.72(77.89,87.56)	82.18(78.74,87.54)			
范围	58.60,99.79	66.92,99.62			

2.2 两组 PIC 患者咳嗽 VAS 评分比较

PPS 集与 FAS 集分析均显示,治疗后两组咳嗽 VAS 评分均较本组治疗前显著降低($P<0.01$)。两组治疗第 4 天 VAS 评分较基线的差值、治疗后较基线的差值均有统计学意义($P<0.01$)。见表 3、表 4。

2.3 两组 PIC 患者咳嗽缓解和消失情况比较

FAS 集中,试验组咳嗽缓解率和消失率分别为 100.0% 和 44.07%,均高于对照组的 67.31% 和 11.97%;PPS 集中,试验组咳嗽缓解率和消失率分别

为 100.0% 和 45.61%,也均高于对照组的 67.00% 和 11.61% ($P<0.01$)。见表 5、表 6。

在 FAS 集和 PPS 集中,试验组咳嗽缓解时间分别为 3.03(1.24)d 和 3.01(1.23)d,对照组分别为 3.41(1.50)d 和 3.47(1.51)d,组间差异有统计学意义($P=0.04$ 、 $P=0.02$)。试验组咳嗽消失时间分别为 5.93(1.27)d 和 5.93(1.27)d,对照组分别为 5.80(1.37)d 和 5.71(1.38)d,组间差异无统计学意义($P=0.34$ 、 $P=0.21$)。见表 7、表 8。

表 3 两组 PIC 患者咳嗽 VAS 评分比较(FAS 集) 单位:分

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
基线			Wilcox 检验	0.11	7921.50
均数(标准差)	5.77(1.70)	5.37(1.52)			
中位数(四分位距)	6.00(4.50,7.00)	6.00(4.00,6.00)			
范围	2.00,10.00	2.00,10.00			
治疗第 4 天			Wilcox 检验	0.01	5617.00
均数(标准差)	3.46(1.60)	4.07(1.67)			
中位数(四分位距)	3.00(3.00,4.00)	4.00(3.00,5.00)			
范围	0.00,8.00	0.00,8.00			
疗程结束后 3 d 内			Wilcox 检验	<0.01	3192.00
均数(标准差)	1.14(1.34)	3.04(2.09)			
中位数(四分位距)	1.00(0.00,2.00)	3.00(1.00,5.00)			
范围	0.00,7.00	0.00,8.00			
失访	1	1			
治疗第 4 天 - 基线			Wilcox 检验	<0.01	4115.00
均数(标准差)	-2.31(1.51)	-1.30(1.41)			
中位数(四分位距)	-2.00(-3.00,-1.00)	-1.00(-2.00,0.00)			
范围	-8.00,4.00	-6.00,1.00			
疗程结束后 3 d 内 - 基线			Wilcox 检验	<0.01	2931.50
均数(标准差)	-4.63(1.95)	-2.33(1.98)			
中位数(四分位距)	-5.00(-6.00,-3.00)	-2.00(-4.00,-1.00)			
范围	-10.00,0.00	-7.00,1.00			
失访	1	1			

表 4 两组 PIC 患者咳嗽 VAS 评分比较(PPS 集) 单位:分

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
基线			Wilcox 检验	0.07	7322.50
均数(标准差)	5.80(1.72)	5.34(1.45)			
中位数(四分位距)	6.00(4.25,7.00)	5.00(4.00,6.00)			
范围	2.00,10.00	2.00,8.00			
治疗第 4 天			Wilcox 检验	<0.01	5064.50
均数(标准差)	3.44(1.59)	4.06(1.67)			
中位数(四分位距)	3.00(3.00,4.00)	4.00(3.00,5.00)			
范围	0.00,8.00	0.00,8.00			
疗程结束后 3 d 内			Wilcox 检验	<0.01	2892.50
均数(标准差)	1.11(1.33)	3.02(2.07)			
中位数(四分位距)	1.00(0.00,2.00)	3.00(1.00,5.00)			
范围	0.00,7.00	0.00,8.00			
治疗第 4 天 - 基线			Wilcox 检验	<0.01	3583.00
均数(标准差)	-2.36(1.48)	-1.27(1.41)			
中位数(四分位距)	-2.00(-3.00,-1.08)	-1.00(-2.00,0.00)			
范围	-8.00,4.00	-6.00,1.00			
疗程结束后 3 d 内 - 基线			Wilcox 检验	<0.01	2615.00
均数(标准差)	-4.68(1.93)	-2.31(1.95)			
中位数(四分位距)	-5.00(-6.00,-3.00)	-2.00(-4.00,-1.00)			
范围	-10.00,0.00	-7.00,1.00			

表 5 两组 PIC 患者咳嗽缓解率和消失率比较 (FAS 集)

单位:例(%)					
项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
咳嗽缓解情况			Fisher	<0.01	
缓解	66.00(100.00)	70.00(67.31)			
暂未缓解	0.00(0.00)	34.00(32.69)			
失访	53	15			
咳嗽消失情况			Pearson 卡方	<0.01	28.41
消失	52.00(44.07)	14.00(11.97)			
暂未消失	66.00(55.93)	103.00(88.03)			
失访	1	2			

表 6 两组 PIC 患者咳嗽缓解率和消失率比较 (PPS 集)

单位:例(%)					
项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
咳嗽缓解情况			Fisher	<0.01	
缓解	62.00(100.00)	67.00(67.00)			
暂未缓解	0.00(0.00)	33.00(33.00)			
失访	52	13			
咳嗽消失情况			Pearson 卡方	<0.01	30.25
消失	52.00(45.61)	13.00(11.61)			
暂未消失	62.00(54.39)	99.00(88.39)			
失访	0	1			

表 7 两组 PIC 患者咳嗽缓解时间和消失时间比较 (FAS 集)

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
咳嗽缓解时间			Wilcoxon 检验	0.04	3991.50
1 d	6.00(5.22)	7.00(8.43)			
2 d	28.00(24.35)	12.00(14.46)			
3 d	58.00(50.43)	34.00(40.96)			
4 d	15.00(13.04)	14.00(16.87)			
5 d	1.00(0.87)	7.00(8.43)			
6 d	4.00(3.48)	4.00(4.82)			
7 d	2.00(1.74)	5.00(6.02)			
9 d	1.00(0.87)	0.00(0.00)			
均数(标准差)	3.03(1.24)	3.41(1.50)			
中位数(四分位距)	3.00(2.00,3.00)	3.00(3.00,4.00)			
范围	1.00,9.00	1.00,7.00			
失访	4	36			
咳嗽消失时间			Wilcoxon 检验	0.34	467.50
2 d	1.00(1.85)	0.00(0.00)			
3 d	4.00(7.41)	1.00(6.67)			
4 d	1.00(1.85)	1.00(6.67)			
5 d	7.00(12.96)	3.00(20.00)			
6 d	21.00(38.89)	7.00(46.67)			
7 d	19.00(35.19)	2.00(13.33)			
8 d	1.00(1.85)	0.00(0.00)			
9 d	0.00(0.00)	1.00(6.67)			
均数(标准差)	5.93(1.27)	5.80(1.37)			
中位数(四分位距)	6.00(6.00,7.00)	6.00(5.00,6.00)			
范围	2.00,8.00	3.00,9.00			
失访	65	104			

表 8 两组 PIC 患者咳嗽缓解时间和消失时间比较 (PPS 集)

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
咳嗽缓解时间			Wilcoxon 检验	0.02	3448.50
1 d	6.00(5.45)	6.00(7.69)			
2 d	27.00(24.55)	11.00(14.10)			
3 d	55.00(50.00)	31.00(39.74)			
4 d	15.00(13.64)	14.00(17.95)			
5 d	1.00(0.91)	7.00(8.97)			
6 d	3.00(2.73)	4.00(5.13)			
7 d	2.00(1.82)	5.00(6.41)			
9 d	1.00(0.91)	0.00(0.00)			

续表 8 两组 PIC 患者咳嗽缓解时间和消失时间比较 (PPS 集)

项目及描述指标	试验组	对照组	检验方法	P 值	统计量
均数(标准差)	3.01(1.23)	3.47(1.51)			
中位数(四分位距)	3.00(2.00,3.00)	3.00(3.00,4.00)			
范围	1.00,9.00	1.00,7.00			
失访	4	35			
咳嗽消失时间			Wilcoxon 检验	0.21	457.00
2 d	1.00(1.85)	0.00(0.00)			
3 d	4.00(7.41)	1.00(7.14)			
4 d	1.00(1.85)	1.00(7.14)			
5 d	7.00(12.96)	3.00(21.43)			
6 d	21.00(38.89)	7.00(50.00)			
7 d	19.00(35.19)	1.00(7.14)			
8 d	1.00(1.85)	0.00(0.00)			
9 d	0.00(0.00)	1.00(7.14)			
均数(标准差)	5.93(1.27)	5.71(1.38)			
中位数(四分位距)	6.00(6.00,7.00)	6.00(5.00,6.00)			
范围	2.00,8.00	3.00,9.00			
失访	60	99			

2.4 两组 PIC 患者临床疗效比较

FAS 集:试验组 119 例中有 1 例无治疗有效情况的相关数据,在剩余 118 例中,治愈 52 例、显效 66 例、无效 0 例,治疗有效率为 100% (118/118);对照组 119 例中有 2 例无治疗有效情况的相关数据,在剩余 117 例中,治愈 14 例、显效 70 例、无效 33 例,治疗有效率为 71.79% (84/117)。

PPS 集:试验组 114 例中治愈 52 例、显效 62 例、无效 0 例,治疗有效率为 100% (114/114);对照组 113 例中有 1 例无治疗有效情况的相关数据,在剩余 112 例中,治愈 13 例、显效 67 例、无效 32 例,治疗有效率为 71.43% (80/112)。试验组均明显高于对照组 ($P<0.001$)。

2.5 两组 PIC 患者安全性分析

两组患者一般生命体征(收缩压、舒张压、心率、体温)在基线、治疗第 4 天和疗程结束后 3 d 内差异均无统计学意义 ($P>0.05$),且治疗第 4 天、治疗后较基线变化差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者实验室指标在基线、治疗第 4 天和治疗后差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

试验组 2 例受试者 (1.67%) 发生 2 例次不良事件,对照组 3 例受试者 (2.50%) 发生 5 例次不良事件,组间差异无统计学意义 ($P=1.00$)。所有不良事件均为 I 级。试验组不良事件分别为慢性尿路感染急性加重和泌尿系感染,其中 1 例次好转,1 例次转归结果不详。对照组不良事件分别为尿路感染、高尿酸血症、中性粒细胞增高、白细胞增高和阻生牙,其中 4 例次痊愈,1 例次转归结果不详。经分析,上述不良事件与试验药物可能无关或肯定无关。

3 讨论

作为机体的防御性神经反射,咳嗽可以清除呼吸道的分泌物、异物等,然而,频繁剧烈的咳嗽会严重影响患者的工作、生活以及社会活动。其中 PIC 是亚急性咳嗽中最常见的类型。PIC 发病主要原因为呼吸道病毒(冠状病毒、副流感病毒、流感病毒、鼻病毒等)感染及肺炎支原体、衣原体侵袭。有学者指出呼吸道病毒具有 400 多种血清型,鼻病毒与冠状病毒最易引起 PIC^[8]。多数 PIC 可以自行缓解,部分患者症状顽固、

缠绵难愈,属中医学称“久咳”“顽咳”范畴。根据藏象学说及致病邪气的特点,古代医家对此进行归纳总结,认为本病的致病首要因素为风邪,风邪侵袭,鼻咽受累,继而乘犯肺脏,肺失宣肃^[9]。受风邪特性影响,风邪犯肺证 PIC 治疗应以祛风散邪、宣肺通窍止咳为主^[10]。

宣肺止嗽合剂由荆芥、前胡、陈皮、紫菀、百部、桔梗、鱼腥草、薄荷、罂粟壳、甘草等 10 味药组成,其组方源于《医学心悟》中的“止嗽散”。其中荆芥疏风宣肺,前胡降气化痰、宣畅肺气为君;陈皮降气止咳化痰,紫菀润肺下气,百部润肺化痰,桔梗开宣肺气,共为臣药;鱼腥草清解肺热,薄荷疏风利咽,罂粟壳敛肺止咳,并为佐药;甘草祛痰止咳、益气润肺,引药入经为使药。现代药理研究发现,荆芥以挥发油类为主要化学成分,具有抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤、免疫调节、抗菌等作用^[11];陈皮的主要化学成分有挥发油、黄酮、生物碱等,具有抑菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、祛痰、保肝、降血压等多种功能^[12];前胡中香豆素类成分^[13],紫菀的小极性部位^[14]、百部生物碱^[15]、桔梗皂苷^[16]等均是公认的止咳活性成分。全方具有疏风宣肺、止咳化痰的功效,可用于咳嗽(包括急性咳嗽、亚急性咳嗽、慢性咳嗽)^[17]和支气管炎、咳嗽变异性哮喘、慢性阻塞性肺疾病、呼吸衰竭等疾病^[18-21]。

本次随机、安慰剂对照、双盲、多中心临床研究显示,PIC(风邪犯肺证)患者口服宣肺止嗽合剂 7 d 后,咳嗽 VAS 评分显著下降,也较同一时间点的对照组显著下降。谢书俊^[22]将 100 例感冒后遗咳嗽患者随机分成对照组和治疗组,对照组予常规治疗,治疗组予宣肺止嗽合剂,治疗组治愈率和均高于对照组。杨卫东等^[23]也有类似的研究结果。孙宁等^[20]研究发现与口服苏黄止咳胶囊的对照组比较,口服宣肺止嗽合剂的观察组患者的咳嗽中医证候积分及痰液中炎症因子白细胞介素-8 含量较低,显示出良好的止咳、抗炎作用。此外,本研究还发现试验组咳嗽缓解率及消失率、治疗有效率均高于对照组,咳嗽缓解时间短于对照组,表明宣肺止嗽合剂可以显著改善咳嗽症状且起效较快。许大庆等^[24]回顾性分析 2021 年 7 月—2021 年 11 月国内 8 家医院的 3283 例咳嗽患者的临床资料,统计分析显示服药后可明显降低患者白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比和 C 反应蛋白含量,不良反应发生率仅为 0.09%。张炜教授牵头的多中心、前瞻性、平行对照的临床研究显示,宣肺止嗽合剂可以改善新型冠状病毒感染患者咳嗽风邪犯肺证的中医证候表现,提高临床疗效,且安全性良好^[25]。根据已有报道,宣肺止嗽合剂上述作用可能与其抗炎、改善免疫功能等有关^[17,26]。试验组用药后不良事件发生率较低,也与真实世界的研究一致^[24]。

综上所述,宣肺止嗽合剂治疗感染后咳嗽(风邪犯肺证),可以快速起效,发挥良好的止咳作用,且安全性良好。

参考文献

- [1] CAPRISTO C, ROSSI G A. Post - infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options [J]. *Minerva Pediatr*, 2017, 69 (5): 444 - 452.
- [2] 吕俊,余小萍,沈若冰. 感染后咳嗽的中医药研究进展[J]. 中国中

医药现代远程教育, 2023, 21 (5): 188 - 191.

- [3] MERLO C, ESSIG S, BRANCATI BADARAU D O, et al. Oral corticosteroids for post - infectious cough in adults: study protocol for a double - blind randomized placebo - controlled trial in Swiss family practices (OSPIC trial) [J]. *Trials*, 2020, 21 (1): 949.
- [4] RAESSI M A, ASLANI J, RAESSI N, et al. Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post - infectious cough: a randomised controlled trial [J]. *Prim Care Respir J*, 2013, 22 (3): 325 - 330.
- [5] 王晶波, 陈名元. 基于脏腑辨证论治感染后咳嗽[J]. 中国中医急症, 2016, 25 (10): 1918 - 1921.
- [6] 黄赛男, 姚红艳. 感染后咳嗽的中医研究进展[J]. 饮食保健, 2021 (20): 298.
- [7] 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 (2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (5): 323 - 354.
- [8] 赖克方, 聂怡初. 感染后咳嗽发病机制、诊断与治疗研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2014, 7 (5): 1 - 5.
- [9] 孔娜, 张建. 感染后咳嗽的中西医诊治进展[J]. 新疆中医药, 2020, 38 (1): 111 - 113.
- [10] 陈妍杰, 陈瑞辉. 祛风通窍止咳汤治疗风邪犯肺证上气道咳嗽综合征的临床疗效探析[J]. 中医临床研究, 2022, 14 (32): 79 - 81.
- [11] 刘英男, 牛凤菊, 辛义周, 等. 荆芥的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31 (11): 1397 - 1402.
- [12] 徐健, 曾万祥, 王晓东, 等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41 (10): 72 - 76, 106.
- [13] 王帅, 石燕红, 王瑞, 等. 中药前胡中香豆素类化学成分及其分析方法、药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56 (9): 89 - 99.
- [14] 陈科先. 中药酸枣仁的化学成分和中药紫菀的体内止咳活性研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.
- [15] 祝清炜, 张勉. 百部中主要生物碱的药理作用研究进展[J]. 医药前沿, 2020, 10 (12): 12 - 13.
- [16] 谢雄雄, 张迟, 曾金祥, 等. 桔梗提取物部位群镇咳祛痰活性与桔梗皂苷成分研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28 (13): 1647 - 1653.
- [17] 编制组. 宣肺止嗽合剂治疗咳嗽临床应用专家共识[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40 (8): 252 - 258.
- [18] 陆昕, 刘亚男. 宣肺止嗽合剂辅助西药治疗支气管炎患儿的疗效及其对肺功能、免疫功能及血清白细胞介素-17、肺表面活性蛋白 D、干扰素- γ 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17 (3): 580 - 583, 588.
- [19] 郑鹏, 李正武. 宣肺止嗽合剂与丙卡特罗片治疗小儿肺炎支原体感染的疗效探讨[J]. 中外医疗, 2021, 40 (1): 94 - 96.
- [20] 孙宁, 李倩, 石磊, 等. 宣肺止嗽合剂治疗风邪犯肺型感染后咳嗽的临床效果[J]. 中国医药导报, 2022, 19 (29): 126 - 129.
- [21] 钟云青. 宣肺止嗽合剂辅助治疗咳嗽变异性哮喘的风邪犯肺证患者[J]. 中成药, 2017, 39 (5): 912 - 915.
- [22] 谢书俊. 宣肺止嗽合剂治疗感冒后遗咳嗽 100 例的效果评价[J]. 大家健康 (下旬版), 2013, 7 (5): 40 - 41.
- [23] 杨卫东, 李阳春, 容建清. 宣肺止嗽合剂治疗感冒后遗咳嗽 80 例的效果评价[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3 (17): 43, 21.
- [24] 许大庆, 黄燕, 贺思云, 等. 宣肺止嗽合剂临床应用的安全性回顾性分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (4): 234 - 238.
- [25] 陈旋, 张伟, 孙萌, 等. 宣肺止嗽合剂治疗新型冠状病毒感染咳嗽有效性及安全性的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (4): 312 - 315.
- [26] 陆昕, 刘亚男. 宣肺止嗽合剂辅助西药治疗支气管炎患儿的疗效及其对肺功能、免疫功能及血清白细胞介素-17、肺表面活性蛋白 D、干扰素- γ 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17 (3): 580 - 583, 588.