

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.20.009

临床研究

仙芪青龙方治疗咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证的随机、阳性对照、非劣效性临床试验

陈晓纯¹, 杨建雅², 肖晶旻³, 范斐婷³, 周明娟³, 吴蕾³, 林琳^{1,3}, 陈远彬^{1,3,4}✉

1. 广州中医药大学第二临床医学院/省部共建中医湿证国家重点实验室, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 河南中医药大学第一附属医院; 3. 广东省中医院; 4. 广东省中医证候临床研究重点实验室

[摘要] **目的** 评价仙芪青龙方治疗咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者的临床疗效和安全性。**方法** 采用随机、阳性对照、非劣效临床试验设计, 将 102 例咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者随机分为治疗组 52 例和对照组各 50 例。治疗组给予仙芪青龙方颗粒口服, 每日 1 剂, 每次 2 袋 (9.25 g/袋), 每日 2 次, 早晚餐后服用; 对照组给予口服仙芪青龙方颗粒安慰剂联合吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (每次 125 μ g, 每日 2 次)。两组均治疗 12 周, 随访 12 周, 共 24 周。主要结局指标为两组患者咳嗽症状评分 (包括日间评分、夜间评分和总分), 于治疗前 (入组时)、治疗中 (入组第 6 周后)、治疗结束 (入组第 12 周后)、随访结束 (入组第 24 周后) 各评价 1 次, 采用单侧 95% 可信区间下限 (LCL) 进行非劣效性判定。次要结局指标包括咳嗽缓解和消失情况、中医证候积分、咳嗽视觉模拟量表 (VAS) 评分、莱切斯特咳嗽问卷 (LCQ) 评分和肺功能指标 [第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%pred)、用力肺活量 (FVC)、呼气峰值流量 (PEF)]。治疗前后检测血常规和肝肾功能, 并详细记录不良事件发生情况。**结果** 101 例患者纳入全分析集 (FAS) 分析, 治疗组 52 例, 对照组 49 例。与本组治疗前比较, 两组患者治疗中、治疗结束及随访结束时日间咳嗽症状评分、夜间咳嗽症状评分及咳嗽症状总分均下降 ($P < 0.01$)。两组患者在治疗中、治疗结束、随访结束时咳嗽症状总分的单侧 95% LCL 分别为 -0.14、-0.47、-0.27 (95% LCL 均 > -0.6)。两组患者各时间点咳嗽缓解率、咳嗽消失率、咳嗽缓解天数及咳嗽消失天数的组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组患者治疗中、治疗结束以及随访结束时的中医证候积分、咳嗽 VAS 评分均下降, LCQ 评分均上升 ($P < 0.01$), 但 FEV₁、FEV₁%、FVC、PEF 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者各时间点中医证候积分、咳嗽 VAS 评分、LCQ 评分、FEV₁、FEV₁%、FVC、PEF 组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后两组患者肝肾功能均未发现具有临床意义的异常检验结果。**结论** 仙芪青龙方治疗咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者的临床疗效非劣效于丙酸氟替卡松吸入气雾剂, 可有效缓解咳嗽症状、降低咳嗽评分、减少咳嗽发作天数, 提高生存质量, 且安全性较好。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘; 肺肾两虚; 风盛挛急; 仙芪青龙方; 吸入性糖皮质激素; 非劣效性试验

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 是以慢性咳嗽为唯一或主要临床症状的气道慢性炎

症性疾病, 伴有气道高反应性, 是支气管哮喘的特殊类型^[1]。CVA 严重影响患者的睡眠和生活质量^[2]。吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 是控制气道炎症最有效的药物, 也是目前西医治疗 CVA 的一线用药, 但存在停药后容易复发以及发生药物不良反应 (如口腔感染、声音嘶哑) 等不足^[3]。相关指南^[1]及系统评价^[4-5]表明, 中药辨治 CVA 在缓解临床症状、减少复发、提高生

基金项目: 省部共建中医湿证国家重点实验室项目 (SZ2021ZZ42, SZ2023ZZ11); 广东省科技计划项目 (2023B1212060063); 广州市中医药防治慢性咳嗽病重点实验室 (2023A03J0226); 广东省中医院中医药科学技术研究专项 (YN2022MS02); 广东省名中医传承工作室建设项目 (粤中医办函[2023]108 号); 广东省中医院名中医药专家学术经验传承工作室建设项目 (中医二院[2014]89 号)

✉ 通讯作者: chenyanbin110@163.com

活质量等方面具有优势。本团队在临床实践中进行思考与总结,认为肺虚为CVA发病的始动环节,久病及肾,加之风邪引动,可导致病势缠绵,迁延不愈。因此,我们提出CVA的病机特点为肺肾两虚、风盛挛急,以温肺、补肾、祛风为治法,凝练形成仙芪青龙方,在临床应用取得较好疗效,但尚缺乏系统的观察与规范的疗效评价。因此,本研究采用随机、阳性对照、非劣效性试验设计,比较仙芪青龙方与ICS代表性药物丙酸氟替卡松吸入气雾剂^[1]治疗CVA患者的疗效差异与安全性,为仙芪青龙方的临床应用提供依据。本研究通过广东省中医院伦理委员会审批(批件号:B2016-007-01),并在中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR-IOR-16008947)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[6]: 1) 慢性咳嗽,常伴有明显的夜间刺激性咳嗽; 2) 支气管激发试验阳性,或呼气峰值流速(PEF)平均变异率>10%,或支气管舒张试验阳性; 3) 抗哮喘治疗有效。

中医肺肾两虚、风盛挛急证辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]和《咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)》^[8]制定:干咳无痰或少痰,咽痒,气急,遇外界寒热变化、异味等因素突发或加重,多夜卧晨起咳剧,自汗,畏寒,手足不温,眩晕耳鸣,腰膝酸软,倦怠乏力,舌淡或淡红、苔薄白,脉弦细或弦弱。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准,年龄18~75岁; 2) 未经规范治疗,日间和/或夜间咳嗽症状积分^[6]≥2分; 3) 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并有间质性肺病、活动性肺结核等呼吸系统疾病,肺部感染性病变和肿瘤; 2) 近3个月内新增服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物; 3) 对治疗方案内所含药物过敏; 4) 合并严重心、肝、肾、造血系统疾病,精神病患者; 5) 妊娠或哺乳期妇女; 6) 曾有职业性粉尘、有毒有害气体接触史。

1.4 剔除标准

1) 误纳入; 2) 研究过程中未用试验药物或使

用禁止药物。

1.5 脱落标准

1) 受试者自行要求退出; 2) 失访; 3) 依从性差,不能按时完成访视。

2 研究方法

2.1 样本量估算及分组方法

样本量估算以咳嗽症状积分为主要疗效指标,根据既往文献^[9]关于ICS治疗CVA患者咳嗽症状积分的结果,设定界值 δ 为0.6。检验水准: α 为0.025, β 为0.1。应用PASS软件(Version 11.0.2)对两均数比较非劣效性检验样本量进行估算。估算每组样本量约为49例,两组共需98例。考虑约10%的脱落率,拟纳入108例患者。

通过SAS 9.3软件生成随机数字,按1:1比例分为治疗组和对照组各54例,分配结果将按照对应顺序号装入不透光的密闭信封。

2.2 治疗方法

治疗组服用仙芪青龙方颗粒剂。药物组成:黄芪15g,淫羊藿10g,炙麻黄8g,桂枝10g,防风10g,细辛3g,干姜10g,五味子5g,法半夏10g,白芍10g,射干10g,北柴胡10g,桃仁10g。颗粒剂由江阴天江药业有限公司生产(批号:1509325)。每日1剂,于早晚餐后服用。服用方法:先加150~200ml开水于杯中,再加入中药颗粒,搅拌至充分溶解后服用。

对照组服用仙芪青龙方颗粒安慰剂+吸入丙酸氟替卡松吸入气雾剂。安慰剂由江阴天江药业有限公司生产(批号:1509325),其规格及颗粒的外观、颜色、气味与仙芪青龙方颗粒剂无差异,服用方法同治疗组。丙酸氟替卡松吸入气雾剂,Glaxo-SmithKline Australia Pty Ltd生产,规格:125 μ g $\times$ 60揿/盒(批号:FV9L);每次125 μ g,每日2次。

两组均治疗12周,治疗结束后随访12周。

合并用药规定:与治疗有关的同类药物或干扰治疗的药物均为试验期间的禁用药物,并避免合用ACEI类药物以免引起咳嗽。若治疗后咳嗽无缓解或进一步加重,必要时可使用应急用药复方甲氧那明胶囊。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要结局指标 咳嗽症状评分^[6]:患者对日间、夜间咳嗽情况进行判断并记录在日记卡,分值为0、1、2、3分,共4个等级。分值越高,表明咳嗽症状越严重,对生活影响越大。咳嗽症状总分=

日间咳嗽症状评分+夜间咳嗽症状评分。于治疗前（入组时）、治疗中（入组第 6 周后）、治疗结束（入组第 12 周后）、随访结束（入组第 24 周后）进行评价。

2.3.2 次要结局指标

1) 咳嗽缓解和消失情况：通过记录的日记卡计算咳嗽缓解率、消失率以及入组后至每个访视点的咳嗽缓解天数、消失天数。连续 3 天日间及夜间咳嗽症状评分均 ≤ 1 分即为咳嗽缓解，连续 2 天日间及夜间咳嗽症状评分均为 0 分定义为咳嗽消失。达到缓解和消失标准者，咳嗽缓解、消失天数从缓解、消失第 1 天起算起。咳嗽缓解率=咳嗽缓解人数/总人数 $\times 100\%$ ，咳嗽消失率=咳嗽消失人数/总人数 $\times 100\%$ 。于治疗中、治疗结束、随访结束时进行评价。

2) 中医证候积分：根据课题组前期证候研究结果，结合《内科疾病诊断标准》^[10]、《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11]中相关的症状分级量化表，制作出包括主要症状、体征、舌脉的“咳嗽变异性哮喘中医证候积分表”，包括咳嗽，咳痰，咽痒，遇外界寒热变化、异味等因素突发或加重，胸膈满闷，鼻塞流涕，易感冒，疲倦乏力 8 个条目；各条目按照无、轻、中、重度分别计 0、2、4、6 分，并计算总分。于治疗前、治疗中、治疗结束、随访结束各评价 1 次。

3) 咳嗽视觉模拟量表（VAS）评分^[6]：对咳嗽严重程度进行评估。即做一刻度为 0~10 刻度的线段，0 表示无咳嗽症状，10 为咳嗽症状最严重。数值越大，表示咳嗽程度越严重。于治疗前、治疗中、治疗结束、随访结束各评价 1 次。

4) 莱切斯特咳嗽问卷（LCQ）^[6]评分：评价咳嗽对患者生存质量的影响，具体包括生理（8 项）、心理（7 项）和社会（4 项）三个领域，共 19 项问题，分值为 1~7 分。各领域得分=各领域问题得分之和/各领域问题总数，总分为三个领域得分之和。总分越高，表示生活质量越好。于治疗前、治疗中、治疗结束、随访结束各评价 1 次。

5) 肺功能指标：评价肺通气功能第 1 秒用力呼气容积（FEV₁）、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV₁%pred）、用力肺活量（FVC）和呼气峰值流量（PEF）的变化。于治疗前、治疗结束、随访结束各评价 1 次。

2.3.3 安全性指标 治疗前后检测血常规和肝肾功能，并详细记录不良事件发生情况。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，方差齐的采用 t 检验，方差不齐的则采用 t' 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，并采用秩和检验进行两组间差异的统计。计数资料用率或百分比表示，采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。安全性分析采用描述性分析。主要结局指标咳嗽症状总分采用非劣效性检验，若试验组症状总分减对照组症状总分的单侧 95% 可信区间下限（LCL） $> -\delta$ （即 -0.6），即可下非劣效性结论。其余假设检验采用双侧检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。对所有疗效指标进行全分析集（FAS）分析，纳入所有经过随机分组并按照方案服用试验药物且具备相应的疗效评估资料的患者进行分析。

3 结果

纳入 2016 年 7 月 1 日至 2018 年 7 月 30 日就诊于广东省中医院呼吸专科门诊的 CVA 患者 102 例，其中治疗组 52 例，对照组 50 例。治疗组脱落 3 例（2 例主动要求退出，1 例失访）；对照组剔除 1 例（随机后未按方案服用药物），脱落 4 例（2 例因不良事件退出，2 例失访）。最终剔除未按方案服用药物的对照组患者 1 例，其他 101 例患者纳入 FAS 分析，脱落病例结局指标缺失数据采用末次观测值结转法处理。

3.1 两组患者一般资料比较

表 1 示，两组患者一般资料比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

3.2 两组患者不同时间点咳嗽症状评分比较

表 2 示，两组患者各时间点日间咳嗽症状评分、夜间咳嗽症状评分及咳嗽症状总分的组间比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。与本组治疗前比较，两组患者治疗中、治疗结束及随访结束时日间咳嗽症状评分、夜间咳嗽症状评分及咳嗽症状总分均下降（ $P < 0.01$ ）。

非劣效检验结果提示，两组患者在治疗中、治疗结束、随访结束时咳嗽症状总分的单侧 95% LCL 分别为 -0.14、-0.47、-0.27（95% LCL 均 > -0.6 ），提示在改善咳嗽症状方面，仙芪青龙方的疗效非劣效于安慰剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗。

3.3 两组患者不同时间点咳嗽缓解和消失情况比较

表 3 示，两组患者各时间点咳嗽缓解率、咳嗽消失率、咳嗽缓解天数及咳嗽消失天数的组间比

表 1 两组咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者一般资料比较

Table 1 Basic characteristics of two groups of cough variant asthma patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasms and tension syndrome

项目		治疗组 (52 例)	对照组 (49 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别/例 (%)	男	18 (34.6)	13 (26.5)	0.775	0.379
	女	34 (65.4)	36 (73.5)		
过敏原/例 (%)	有	31 (59.6)	30 (61.2)	0.027	0.869
	无	21 (40.4)	19 (38.8)		
过敏性疾病史/例 (%)	有	39 (75.0)	29 (59.2)	3.315	0.069
	无	13 (25.0)	20 (40.8)		
过敏性鼻炎、哮喘家族病史/例 (%)	有	18 (34.6)	12 (24.5)	1.894	0.344
	无	34 (65.4)	37 (75.5)		
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$		41.46 $\pm$ 15.80	47.16 $\pm$ 14.77	-1.870	0.064
BMI/kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$		23.62 $\pm$ 3.60	23.77 $\pm$ 3.68	-0.206	0.837
病程/周, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)		50 (12.5, 156.0)	40 (19.5, 104.0)	-0.082	0.935

注: BMI, 体重指数。

表 2 两组咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者不同时间点日间、夜间咳嗽症状评分及咳嗽症状总分比较

Table 2 Comparison of daytime, nighttime and total cough symptom scores at different time points in two groups of cough variant asthma patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasms and tension syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	日间咳嗽症状评分	夜间咳嗽症状评分	咳嗽症状总分
治疗组	治疗前	52	1.54 $\pm$ 0.50	1.33 $\pm$ 0.76	2.87 $\pm$ 0.72
	治疗中	52	1.15 $\pm$ 0.67 ^{a)}	0.81 $\pm$ 0.77 ^{a)}	1.96 $\pm$ 1.19 ^{a)}
	治疗结束	52	0.96 $\pm$ 0.69 ^{a)}	0.63 $\pm$ 0.72 ^{a)}	1.60 $\pm$ 1.23 ^{a)}
	随访结束	52	0.92 $\pm$ 0.65 ^{a)}	0.62 $\pm$ 0.72 ^{a)}	1.54 $\pm$ 1.23 ^{a)}
对照组	治疗前	49	1.53 $\pm$ 0.62	1.51 $\pm$ 0.74	3.04 $\pm$ 0.94
	治疗中	49	1.06 $\pm$ 0.56 ^{a)}	0.61 $\pm$ 0.61 ^{a)}	1.67 $\pm$ 0.97 ^{a)}
	治疗结束	49	1.02 $\pm$ 0.69 ^{a)}	0.57 $\pm$ 0.65 ^{a)}	1.59 $\pm$ 1.19 ^{a)}
	随访结束	49	0.88 $\pm$ 0.70 ^{a)}	0.47 $\pm$ 0.58 ^{a)}	1.35 $\pm$ 1.11 ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$ 。

表 3 两组咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者不同时间点咳嗽缓解和消失情况比较

Table 3 Comparison of cough relief and disappearance at different time points in two groups of cough variant asthma patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasms and tension syndrome

组别	时间	例数	咳嗽缓解/例 (%)	咳嗽消失/例 (%)	咳嗽缓解天数/天, $\bar{x}\pm s$	咳嗽消失天数/天, $\bar{x}\pm s$
治疗组	治疗中	52	28 (53.8)	21 (40.4)	27.36 $\pm$ 14.05	18.10 $\pm$ 13.01
	治疗结束	52	36 (69.2)	28 (53.8)	49.14 $\pm$ 30.15	34.96 $\pm$ 26.02
	随访结束	52	38 (73.1)	32 (61.5)	94.92 $\pm$ 57.65	65.78 $\pm$ 50.95
对照组	治疗中	49	33 (67.3)	23 (46.9)	26.70 $\pm$ 11.76	12.09 $\pm$ 9.41
	治疗结束	49	36 (73.5)	29 (59.2)	52.56 $\pm$ 24.92	25.90 $\pm$ 19.62
	随访结束	49	39 (79.6)	34 (69.4)	100.46 $\pm$ 49.77	58.24 $\pm$ 42.06

较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

0.01)。

3.4 两组患者不同时间点中医证候积分、咳嗽 VAS 评分、LCQ 评分比较

表 4 示, 两组患者各时间点中医证候积分、咳嗽 VAS 评分、LCQ 评分组间比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组患者治疗中、治疗结束以及随访结束时的中医证候积分、咳嗽 VAS 评分均下降, LCQ 评分均升高 ($P<$

3.5 两组患者不同时间点肺功能指标比较

表 5 示, 两组患者各时间点 FEV₁、FEV₁%pred、FVC、PEF 组间及组内比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者安全性评价结果

治疗前后两组患者肝肾功能均未发现具有临床意义的异常检验结果。两组共发生不良事件 28 例

表 4 两组咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者不同时间点中医证候积分、咳嗽 VAS 评分、LCQ 评分比较

Table 4 Comparison of total TCM syndrome scores, cough VAS scores, and LCQ scores at different time points in two groups of cough variant asthma patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasms and tension syndrome (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分	咳嗽 VAS 评分	LCQ 评分
治疗组	治疗前	52	17.90±5.06	4.17±2.02	12.57±3.60
	治疗中	52	12.92±6.00 ^{a)}	2.69±2.01 ^{a)}	14.31±3.56 ^{a)}
	治疗结束	52	10.69±5.57 ^{a)}	2.31±2.17 ^{a)}	15.18±3.84 ^{a)}
	随访结束	52	10.31±5.83 ^{a)}	2.40±2.33 ^{a)}	15.73±3.82 ^{a)}
对照组	治疗前	49	17.06±6.37	4.00±2.17	12.18±3.96
	治疗中	49	11.88±5.81 ^{a)}	2.29±1.68 ^{a)}	14.89±3.75 ^{a)}
	治疗结束	49	11.51±6.75 ^{a)}	2.49±2.17 ^{a)}	14.87±4.10 ^{a)}
	随访结束	49	10.82±6.73 ^{a)}	2.10±1.70 ^{a)}	15.42±3.89 ^{a)}

注：VAS，视觉模拟量表；LCQ，莱彻斯特咳嗽问卷。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ 。

表 5 两组咳嗽变异性哮喘肺肾两虚、风盛挛急证患者不同时间点肺功能指标比较

Table 5 Comparison of lung function indicators at different time points between two groups of cough variant asthma patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasms and tension syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ /L	FEV ₁ %pred/%	FVC/L	PEF/L·s ⁻¹
治疗组	治疗前	52	2.66±0.83	91.69±12.59	3.36±0.98	6.74±1.97
	治疗结束	52	2.71±0.83	92.49±12.22	3.39±0.92	6.89±1.96
	随访结束	52	2.66±0.83	91.98±11.40	3.37±0.94	6.92±2.01
对照组	治疗前	49	2.48±0.73	95.45±15.22	3.13±0.80	6.14±1.78
	治疗结束	49	2.52±0.72	96.82±13.43	3.19±0.82	6.50±1.73
	随访结束	49	2.51±0.70	96.30±11.50	3.18±0.77	6.54±1.59

注：FEV₁，第 1 秒用力呼气容积；FEV₁%pred，第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比；FVC，用力肺活量；PEF，呼气峰值流量。

次，其中治疗组 15 例次，对照组 13 例次，严重程度^[12]为轻度至中度，两组不良事件发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不良事件主要以急性上呼吸道感染、鼻炎发作和湿疹为主，考虑与药物无关。治疗组 1 例出现咽痛、口干，1 例出现恶心，对照组 2 例出现咽部不适，考虑可能与试验药物有关，经对症处理后均缓解，未影响治疗。

4 讨论

CVA 是我国患者慢性咳嗽最常见的病因之一，约占慢性咳嗽病因的 1/3^[1]。近年来，随着哮喘发病率的升高以及医生诊疗意识的提高，CVA 的发病率与确诊率也呈上升趋势^[13]。CVA 缺乏特异性的临床症状，容易被误诊、漏诊，而未加控制的 CVA 最终可能发展为典型哮喘。因此，早期明确诊断、尽早规范化治疗对改善 CVA 患者预后，阻遏其转变为典型哮喘尤为重要。

根据 CVA 的临床症状及病机特点，可归属中医学“咳嗽”“顽咳”“久咳”等范畴。《素问·咳论篇》云：“五脏六腑皆令人咳，非独肺也。”多数医家认为咳嗽的病变主要涉及肺、脾、肾等脏腑，

病机关键在于风、痰、虚、瘀，尤以风邪为主^[14]。本团队认为，CVA 多属正虚邪实，正虚表现为肺肾虚损，邪实则以风邪为主，易夹寒、夹湿。CVA 患者因先天禀赋不足或失治误治，总以肺脏亏虚为发病的始动因素，肺虚则外邪容易侵袭，导致病情缠绵难愈。肺虚则宣发肃降功能失司，肺气不能敛降，故咳嗽不止；久病肺虚，则咳嗽难以治愈，继而累及肾脏，以致肺肾两虚，金水难以相生。风邪善行数变，易兼夹他邪伤人，是 CVA 发病及反复发作的关键因素，贯穿疾病的发生与发展过程。因此，采用温肺补肾治其本，祛风宣肺治其标，以小青龙汤为基础加减，取其“温肺祛风”之意。将小青龙汤之麻黄改为炙麻黄加强宣肺止咳之力，白芍加量以缓急止痉，同时保留桂枝温通经脉、平冲降气，五味子敛肺止咳，细辛解表祛风，半夏降逆化痰，干姜温肺化饮，加上淫羊藿、黄芪补益肺肾，进一步化裁形成仙芪青龙方。仙芪青龙方中淫羊藿味甘、辛，性温，功擅补肾助阳、祛除风湿，黄芪益气固表、健脾益肺，重在固补肺气，两者同为君药，共奏温补肺肾、扶正固本之效；臣药炙麻黄、

桂枝宣肺止咳、温经散寒，干姜、细辛温肺祛风以治其标；佐药防风、白芍加强祛风止痉，辅以五味子、桃仁敛肺止咳，法半夏、射干降逆消痰，北柴胡舒畅气机；诸药合用，标本兼顾，共奏温肺补肾、祛风宣肺之功。

单用ICS治疗CVA是《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[1]推荐的一线治疗方案，因此本研究选择ICS代表药物丙酸氟替卡松吸入气雾剂作为阳性对照药物。本研究结果显示，仙芪青龙方在降低咳嗽症状总分方面非劣效于丙酸氟替卡松吸入气雾剂，且能有效减少患者咳嗽发作天数、降低中医证候积分和咳嗽VAS评分、提高患者生活质量，提示仙芪青龙方治疗CVA的临床疗效不差于ICS。肺通气功能的评价结果显示，两组患者治疗前后差异均无统计学意义，考虑与纳入的患者基线肺功能受损程度较轻、通气功能基本处于正常范围有关。既往临床研究主要聚焦于评价中西医结合治疗方案（如ICS的基础上联合使用中医药治疗）的疗效与安全性上，如有研究^[15-16]表明，在西医一线治疗方案的基础上，联合苏黄止咳胶囊治疗CVA能有效提高临床疗效、改善肺功能和减轻气道炎症反应，且不良反应少。本研究采用非劣效性试验方法，以ICS作为阳性对照组，初步证实了仙芪青龙方治疗CVA非劣效于吸入性糖皮质激素，为中药复方治疗CVA提供证据。安全性分析结果显示，考虑与药物无关的不良事件（以急性上呼吸道感染、鼻炎发作和湿疹为主），两组发生率的差异无统计学意义，且严重程度为轻度至中度；治疗组有1例患者出现咽痛、口干，1例患者出现恶心，考虑可能与试验药物有关，经对症处理后均缓解，提示安全性较好。

综上所述，仙芪青龙方治疗CVA的临床疗效非劣效于丙酸氟替卡松吸入气雾剂，能有效缓解CVA患者的咳嗽症状，减少咳嗽发作天数，提高生存质量，且安全性较好。本研究存在一定的局限性：1) 单中心研究，病例来源较为单一；2) 制备丙酸氟替卡松吸入气雾剂的安慰剂存在较大困难，导致本研究未能采用双盲、双模拟的研究设计，结果可能存在一定偏倚；3) 纳入人群不包括既往规律使用ICS治疗但病情仍未控制的CVA患者，故本研究的研究对象较为局限。因此，未来需进一步针对不同CVA患者群体开展大样本、多中心、双盲设计的临床试验，以期为中医药治疗CVA提供更高质量的证据。

参考文献

- [1]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(2021)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46.
- [2]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [3]翟翠, 宋旸, 苏小凡, 等. 哮喘患者吸入性糖皮质激素治疗依从性的决定因素分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(3): 302-306.
- [4]CHEN YB, SHERGIS JL, WU ZH, et al. Herbal medicine for adult patients with cough variant asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021;5853137. doi: 10.1155/2021/5853137.
- [5]SONG P, ZENG L, LIANG Z, et al. Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine auxiliary therapy for childhood cough variant asthma: a systematic review and meta-analysis of 20 randomized controlled trials[J]. Intern Med, 2016, 55(16): 2135-2143.
- [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(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [7]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: 1.
- [8]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版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 896-899.
- [9]TAMAOKI J, YOKOHORI N, TAGAYA E, et al. Comparable effect of a leukotriene receptor antagonist and long-acting beta2-adrenergic agonist in cough variant asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2010, 31(5): 78-84.
- [10]贝政平. 内科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 1606-1607.
- [11]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 60-66.
- [12]FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.
- [13]唐小苗, 雷伟. 咳嗽变异性哮喘的研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(3): 328-331.
- [14]戴红红, 朱佳. 从“辨证论治”及“辨时论治”两个角度探究咳嗽变异性哮喘的治疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 49-51.
- [15]李磊, 陈玓璞. 苏黄止咳胶囊联合舒利迭对咳嗽变异性哮喘气道高反应性及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中

华中医药学刊, 2021, 39(4): 84-86.
[16]王建新, 韩泽璐, 张舒华, 等. 苏黄止咳胶囊治疗成

人咳嗽变异性哮喘随机对照试验的 Meta 分析[J]. 山西中医药大学学报, 2021, 22(2): 79-84.

***Xianqi Qinglong Formula* (仙芪青龙方) for the Treatment of Cough Variant Asthma with Lung and Kidney Deficiency and Exuberant Wind-induced Spasm and Tension Syndrome: A Randomized, Positive-controlled, Non-inferiority Clinical Trial**

CHEN Xiaochun¹, YANG Jianya², XIAO Jingmin³, FAN Feiting³, ZHOU Mingjuan³, WU Lei³, LIN Lin^{1,3}, CHEN Yuanbin^{1,3,4}

1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine/ State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 3. Guangdong Province Traditional Chinese Medical Hospital; 4. Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of *Xianqi Qinglong Formula* (仙芪青龙方, XQF) in the treatment of cough variant asthma (CVS) patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasm and tension syndrome. **Methods** A randomized, positive-controlled, non-inferiority clinical trial was designed. Totally, 102 CVS patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasm and tension syndrome were randomly divided into a treatment group (52 cases) and a control group (50 cases). The treatment group was given XQF granules orally, 1 dose per day, 2 bags each time (9.25 g/bag), twice a day, after breakfast and dinner; the control group was given XQF granules placebo orally combined with inhaled fluticasone propionate inhalation aerosol (125 µg each time, twice a day). Both groups were treated for 12 weeks and followed up for 12 weeks, with a total of 24 weeks. The primary outcome was the cough symptom score (including daytime, nighttime and total score), evaluated before treatment (at enrollment), during treatment (after the 6th week of enrollment), at the end of treatment (after the 12th week of enrollment), and at the end of follow-up (after the 24th week of enrollment). The non-inferiority was determined by the lower limit (LCL) of the unilateral 95% confidence interval. The secondary outcomes included cough relief and disappearance, total score of TCM syndrome, cough visual analogue (VAS) score, Leicester Cough Questionnaire (LCQ) score, and lung function indicators including forced expiratory volume in 1 second (FEV1), percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV1%pred), forced vital capacity (FVC), and peak expiratory flow (PEF). Blood routine and liver and kidney function were tested before and after treatment, and the adverse events were recorded. **Results** A total of 101 patients were included in the full analysis set (FAS), including 52 cases in the treatment group and 49 cases in the control group. After treatment, the daytime, nighttime and total cough symptom scores during treatment, at the end of treatment and at the end of follow-up all decreased in both two groups ($P < 0.01$). The unilateral 95% LCL of the total cough symptom scores during treatment, at the end of treatment and at the end of follow-up of the two groups were -0.14, -0.47 and -0.27 (95% LCL all > -0.6). There were no significant differences in the cough relief rate, cough disappearance rate, cough relief days and cough disappearance days between the two groups at each time point ($P > 0.05$). Compared to those before treatment, the TCM syndrome scores and cough VAS scores during treatment, at the end of treatment and at the end of follow-up decreased in both groups, while the LCQ scores increased ($P < 0.01$), but there were no significant differences in FEV1, FEV1%, FVC and PEF before and after treatment ($P > 0.05$). There were no significant differences in TCM syndrome scores, cough VAS scores, LCQ scores, FEV1, FEV1%, FVC, and PEF between the two groups at each time point ($P > 0.05$). No clinically significant abnormal liver and kidney function were found in the two groups before and after treatment. **Conclusion** XQF is not inferior to fluticasone propionate inhalation aerosol in relieving cough symptoms, reducing cough scores, decreasing the number of cough attack days, and improving the quality of life when treating CVS patients with lung and kidney deficiency and exuberant wind-induced spasms and tension syndrome, and relatively safe.

Keywords cough variant asthma; lung and kidney deficiency; spasms and tension due to exuberant wind; *Xianqi Qinglong Formula* (仙芪青龙方); inhaled glucocorticoids; non-inferiority trial

(收稿日期: 2024-05-07; 修回日期: 2024-07-26)

[编辑: 邓媛]