

· 中医药 · 中西医结合 ·

咳嗽变异性哮喘患者运用苏黄止咳胶囊的循证治疗

范冀缓¹, 王莉梅¹, 柴劲², 姚铭¹, 张忠君¹, 史春山², 付秀娟³

1. 一汽总医院吉林大学第四医院, 吉林 长春 130011; 2. 解放军二零八医院四六一临床部药剂科, 吉林 长春 130000; 3. 吉林大学第二医院药品管理部, 吉林 长春 130000

摘要: **目的** 针对 1 例有脑梗死病史的咳嗽变异性哮喘患者使用苏黄止咳胶囊止咳是否有效、安全性如何, 寻找循证治疗依据。**方法** 根据循证原则, 以“咳嗽”、“咳嗽变异性哮喘”、“苏黄止咳胶囊”的中英文为关键词, 计算机在线检索 Cochrane Library、PubMed、中国知网、万方、维普等数据库, 获取证据并进行质量评价, 对纳入文献进行 Meta 分析, 征得患者同意后将最佳证据用于该例患者的临床治疗。**结果** 共纳入 13 个随机对照试验, 结果提示, 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘较对照组(运用舒利迭、孟鲁司特钠、酮替芬、复方甘草片等)临床疗效更优, 且未见明显不良反应。将此循证结果用于该例患者, 给予苏黄止咳胶囊止咳治疗, 咳嗽症状好转。**结论** 苏黄止咳胶囊用于治疗咳嗽变异性哮喘, 有较好的临床疗效。

关键词: 苏黄止咳胶囊; 循证治疗; 咳嗽变异性哮喘

中图分类号: R 259 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0513-04

咳嗽变异性哮喘, 是指以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现的一种特殊类型哮喘, 通常采用吸入小剂量糖皮质激素加 β_2 受体激动剂治疗, 部分患者病情反复, 甚至需长期治疗。苏黄止咳胶囊依据“风咳”的理论组方, 以炙麻黄为君药, 宣肺理气, 止咳平喘; 苏叶、五味子等药为臣药, 收敛肺气, 解痉缓急; 前胡、蝉蜕等药为佐药, 疏风散风。即具有平喘、祛痰、抗气道炎症和调节免疫的作用。其临床研究显示, 该药在总有效率、咳嗽控制率、中医症候综合疗效、支气管激发试验转阴率及复发率方面均有较好的疗效。如何依据患者的实际情况, 采用最佳循证治疗策略, 解决患者的实际临床问题, 是循证医学实践需要解决的问题, 本研究结合 1 例有脑梗死病史的咳嗽变异性哮喘患者的临床治疗, 探寻最佳循证治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者, 男性, 57 岁。咳嗽咳痰 1 月余。既往胃癌术后 17 年, 高血压病史 1 年, 血压最高达 180/100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 脑梗死病史 2 年。1 月余前无明显诱因出现咳嗽, 咳嗽呈阵发性, 咳少许白色黏液痰, 无脓血, 无发热。听诊双肺呼吸音粗, 未闻哮鸣音和湿罗音; 肺 CT 未见异常, 血常规等检查均未见异常。结合该患者咳嗽迁延不愈的病史, 按照我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)》咳嗽变异性哮喘诊断标准: (1) 慢性咳嗽, 咳嗽

持续或反复发作 1 个月, 常因有相关诱因而发作, 多伴夜间或清晨明显的刺激性咳嗽; (2) 支气管激发试验阳性或呼气峰值流速昼夜变异率 > 20%, 或支气管舒张试验阳性; (3) 支气管舒张剂治疗有效; (4) 排除其他原因引起的慢性咳嗽。诊断为咳嗽变异性哮喘。拟采用苏黄止咳胶囊止咳治疗, 遂提出问题、进行相关文献检索, 探寻最佳循证治疗方案。

1.2 循证方法

1.2.1 提出问题 应用苏黄止咳胶囊是否可以改善患者咳嗽的症状? 并提高患者的生活质量? 应用苏黄止咳胶囊止咳的安全性如何?

1.2.2 文献检索及检索策略 (1) 应用计算机在线检索: 检索 1989~2012 年国内、外数据库收录的已公开发表的有关苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的随机对照临床试验的相关文献, 其中在 Cochrane Library、PubMed 等英文数据库中应用“SuHuangZhiKe Capsules”、“cough”、“cough variant asthma”等作为关键词字段或篇名字段来检索。应用“苏黄止咳胶囊”、“咳嗽”、“咳嗽变异性哮喘”等中文关键词检索中国知网(CNKI)、万方医学数据库及维普数据库。下载原文并提取数据进行统计分析。同时结合查阅文献中提到的参考文献查漏补缺。(2) 文献的纳入标准: ①研究方法为随机对照的试验方案, 且为了增加检索结果的敏感性, 文中分组方法中提到“随机”便初步纳入; ②符合咳嗽变异性哮喘西医诊断标准中出现的临床症状、肺功能检查、及咳嗽多在夜间发作, 可因吸入冷空气、油烟、刺激性挥发性物质等或运动诱发等病史概况; ③符合中医对咳嗽变异性哮喘的辨证标

准。④各组间基本信息均衡性较好,具有可比性,且试验中入选患者的年龄、性别等基本信息无统计学差异;⑤治疗组的主要干预措施为苏黄止咳胶囊,用药疗程不少于 10 d;⑥预期获得的结局包括临床疗效、中医症候改善效果、患者各项症状评分改善情况、患者肺功能比较等的 1 项或几项。(3)文献的排除标准:①无对照组或试验方案非随机对照;②单纯描述性研究、综述类文献、试验数据不明确者;③联合应用了其他止咳药,且对病程及疗效有显著影响的;④试验中治疗组苏黄止咳胶囊给药剂量和给药方法不明确的;⑤研究对象为动物或组织细胞;⑥个案报道或病例数少的文献;⑦同一研究者在不同期刊发表的结果相同的临床研究的文献;⑧试验所用随机方法或盲法等存在显著错误者;⑨疗效数据明显与有效率不符者;⑩组内患者存在咽炎、外感发热、严重肺部疾病如肺结核、肺癌等、合并有心血管及肝肾和造血系统等严重原发性疾病及精神疾病者。(4)纳入研究的评价指标:以咳嗽总疗效中医症候综合疗效中的总有效率、痊愈、显效率、有效率等指标中的一项或几项。纳入文献的疗效评价指标若为总有效率,则以其中的基

本痊愈、显著进步、进步合并为有效;而将无变化、恶化和死亡合并为无效,合并数值并做比较。而若针对中医症候改善效果评价,则选取中医症候改善效果数据加以比较。

1.2.3 证据检索结果和评价 依据上述的检索策略共检索到 51 篇已经发表的临床研究文献,依据纳入及排除标准处理文献后,则共有 13 篇随机对照文献^[1-13]符合设定的纳入标准。此 13 项试验均采用前述提到的中医或西医的诊断标准予以判定,治疗时限为 10 d 以上。其中,13 项研究共纳入患者 1 164 例,其中治疗组共 662 例,对照组共 502 例。患者年龄为 3~65 岁。所有纳入的临床研究在治疗前各组患者基本情况如年龄、性别、发病时间等基线资料基本匹配,具有可比性。纳入的试验中,对照组的治疗方法主要包括舒利迭、孟鲁司特钠、酮替芬、复方甘草片等。而治疗组(实验组)采用口服苏黄止咳胶囊,每日 3 次,每次 3 粒,或依年龄等予以调整剂量。此外,在治疗期间两组均平行地依据患者的病情需要,可视患者具体情况给予基础治疗。13 篇文献的具体情况见表 1。

表 1 纳入文献的一般情况

纳入研究	发表年份	试验方案	干预措施			疗程	主要结局指标	
			治疗组苏黄止咳胶囊剂量	给药频次	对照组给药/剂量和方法			给药频次
张燕萍 ^[1]	2007	随机对照	3 粒	tid	功能主治近似中成药/3 粒	tid	14 d	咳嗽疗效评价、中医证候综合疗效、中医证候单项症状疗效、嗜酸性粒细胞疗效、药物不良反应
历晔 ^[2]	2012	随机对照	3 粒(9~14 岁); 2 粒(6~9 岁)	tid	基础治疗	qd	14 d	咳嗽疗效评价、中医证候单项症状复发率、药物不良反应
朱迎霞 ^[3]	2013	随机对照	3 粒	tid	基础治疗	qd		咳嗽疗效评价、肺功能比较、药物不良反应
代育中 ^[4]	2013	随机对照	半粒(<1 岁); 1 粒(1~3 岁)	tid	西替利嗪滴剂/ 0.25 ml (< 2 岁); 0.5 ml (2~6 岁)	qd	14 d	咳嗽疗效评价、患者各项症状评分改善情况、药物不良反应
刘云 ^[5]	2013	随机对照	3 粒	tid	酮替芬/1 片	bid	14 d	咳嗽疗效评价、止咳起效和咳嗽消失时间比较、药物不良反应
韩淑慧 ^[6]	2013	随机对照	3 粒	tid	基础治疗		14 d	咳嗽疗效评价、药物不良反应、中医证候改善效果对比、患者临床症状改善时间对比
欧阳晓平 ^[7]	2013	随机对照	3 粒	tid	基础治疗	bid	30 d	咳嗽疗效评价、咳嗽症状积分、药物不良反应
荣玉玺 ^[8]	2012	随机对照	3 粒	tid	复方甘草片/3 片	tid	14 d	咳嗽疗效评价
黄文曼 ^[9]	2013	随机对照	3 粒	tid	孟鲁司特钠/ 10 mg	qd	7 d	咳嗽疗效评价
赵琳 ^[10]	2006	随机对照	3 粒	tid	止咳胶囊/3 粒	tid	14 d	咳嗽疗效评价、中医证候综合疗效、中医证候总积分
张燕萍 ^[11]	2008	随机对照	3 粒	tid	咳宁嗽胶囊/ 3 粒(1.35 g)	tid	14 d	咳嗽疗效评价、止咳疗效中医证候综合疗效、嗜酸性粒细胞计数比较、支气管激发试验转阴率、药物不良反应
熊宁 ^[12]	2013	随机对照	3 粒	tid	博利康尼/ 2.5 mg	tid	28 d	咳嗽疗效评价、治疗前后 IgG 比较、治疗前后气道阻力测定结果比
甘璐 ^[13]	2013	随机对照	1 粒(4~6 岁); 2~3 粒(6~14 岁)	tid	美普清/12.5 mg (3~8 岁); 25 mg(8~13 岁)	bid	14 d	咳嗽疗效评价

2 结果

2.1 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘临床疗效对比的 Meta 分析结果 共 13 项纳入的随机对照试验 (RCTs) 给出了联合治疗组及对照组治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效的试验结果, 选取其中总有效率的的数据作 Meta 分析, 并依据年龄组的差异分亚组予以分析, 其比较后的结果见图 1。由图 1 可知, 13 项研究的异质性检验 $P = 0.82 > 0.05$, $I^2 < 50%$, 表明研究具有同质性, 故合并分析可以采用固定效应模型, 上述研究的合并效应量 OR 值为 4.16 (95% CI 为 2.95 ~ 5.85), 显著性检验 $Z = 8.17$, $P < 0.01$, 两组比较差异

有统计学意义。依结果可初步判定苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效较之对照组更优。其中, 成人组研究的合并效应量 OR 值为 3.86 (95% CI 为 2.60 ~ 5.71); 儿童组研究的合并效应量 OR 值为 5.11 (95% CI 为 2.55 ~ 10.22)。这提示我们苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的总有效率优于对照组, 且儿童组的治疗效果相对更佳。

2.2 两组中医症候改善效果的比较 4 项 RCTs 比较了治疗前后中医症候改善效果的数据。摘录数据并作荟萃分析, 分析结果见图 2。从图 2 可知, 可得 4 项研究的异质性检验 $P = 0.38 > 0.05$, $I^2 = 3% < 50%$, 合并分析结果采用固定效应模型, 上述研究的

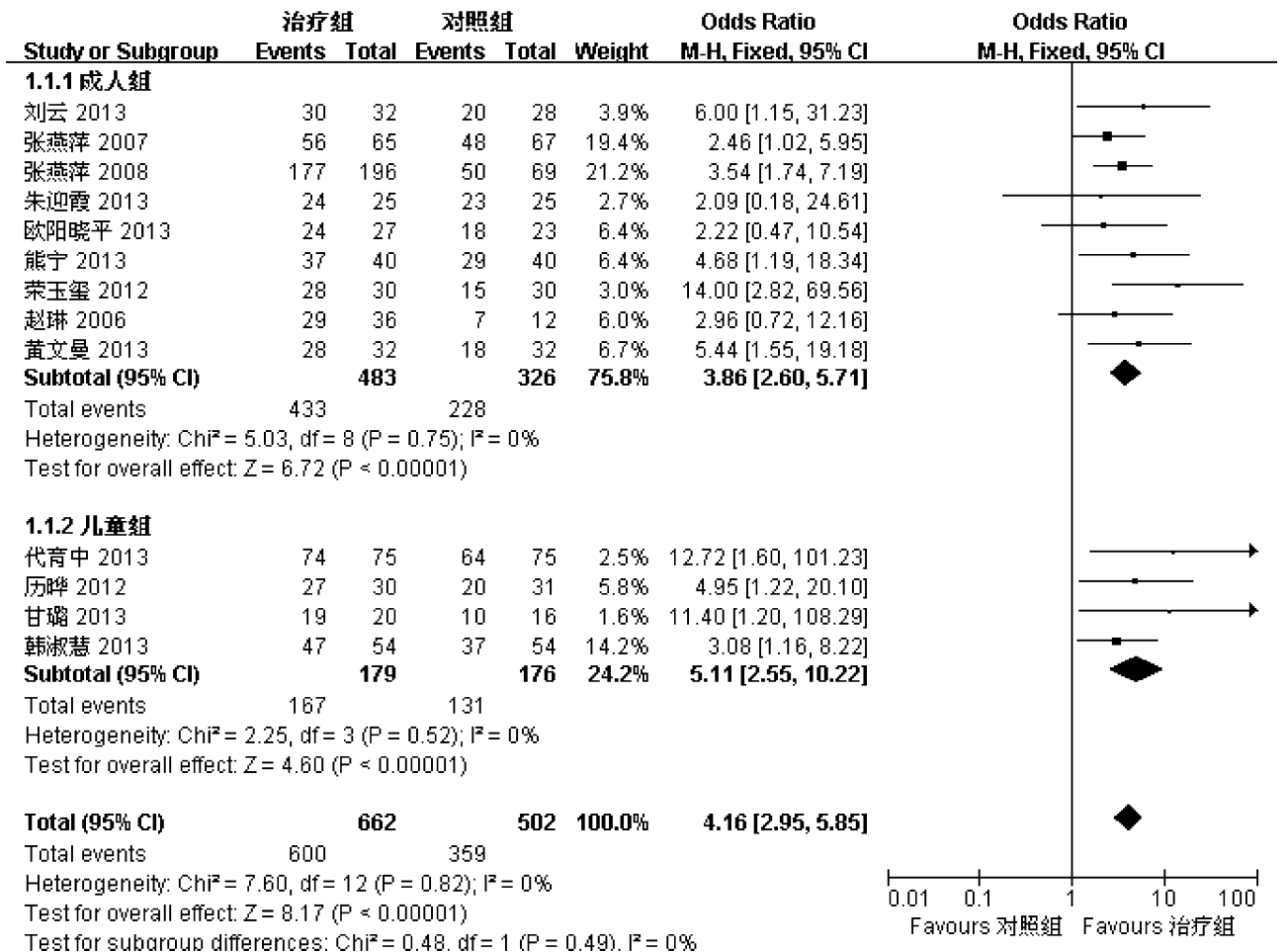


图 1 苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘临床疗效的 Meta 分析森林图

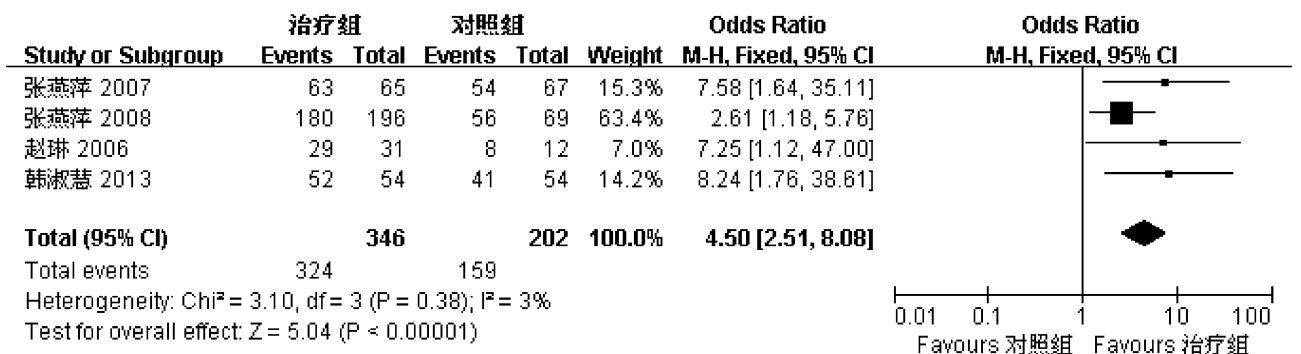


图 2 苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘中医症候改善效果的 Meta 分析森林图

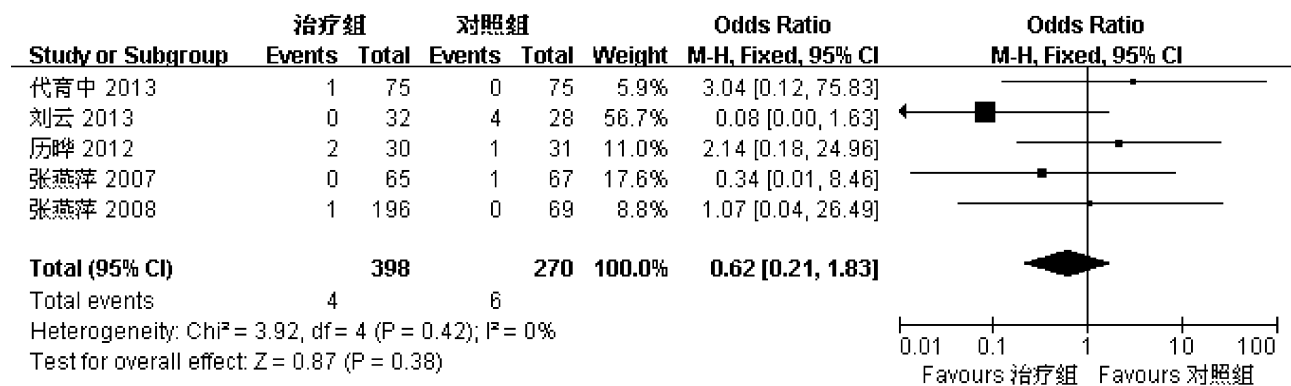


图3 苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘不良反应的 Meta 分析森林图

合并效应量 OR 值为 4.50 (95% CI 为 2.51 ~ 8.08)。显著性检验 $Z = 5.04, P < 0.01$, 两组结果有统计学意义。可初步判定苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘中医症候改善的效果要优于对照组。

2.3 不良反应发生率的比较 13 项 RCTs 中有 8 项未提及不良反应是否发生, 5 项报道了不良反应, 其中治疗组的不良反应主要包括恶心、呕吐等。但均在 1~3 d 后即渐消失, 不影响疗效及病程, 且结果差异无统计学意义, 荟萃分析结果见图 3。

3 讨论

基于上述证据, 将检索到的证据及相关的结论向患者及其家属交代后, 患者表示愿意接受苏黄止咳胶囊止咳治疗, 由此制定患者的治疗方案为: 口服苏黄止咳胶囊, 每次 1.35 g (3 粒), 每日 3 次, 疗程 7 ~ 14 d。治疗中一方面关注苏黄止咳胶囊是否出现较为严重的消化系统不良反应, 如说明书及文献中提到的恶心、呕吐、胃部不适、咽干等, 同时注意观察治疗后咳嗽咳痰症状的变化以评估疗效。治疗中患者咳嗽咳痰症状减轻, 病情好转, 嘱其出院后注意休息, 避免着凉, 防止感染, 增强营养摄入, 定期复查。

治疗过程中患者未出现过敏症状及消化系统的不良反应; 尿常规提示尿红细胞计数高, 尿液红细胞形态学分析为均一性红细胞为主的混合性血尿, 但患者自述无尿频、尿急、尿痛及肉眼血尿, 无腰腹部疼痛。查体: 双肾区无叩痛, 全腹无压痛, 膀胱区无隆起。周身未见皮疹及紫癜。一方面这不除外出现了药物不良反应或相互作用的可能, 追问患者, 发现其既往入住我院肾内科, 并明确诊断为紫癜性肾炎, 但未遵医嘱规律服用相关药物; 既往的住院化验记录显示患者存在慢性血尿病史; 因此考虑患者此次血尿与该病病情进展相关性较大。另一方面, 建议患者行泌尿系统相关的进一步检查, 并定期积极随访。

综上所述, 通过对上述 13 篇文献 1 164 例患者应用苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的数据整理

和荟萃分析及本例患者的治疗实践, 可初步认为苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘安全、有效。但仍需更多设计合理、执行严谨、方法可靠的随机、多中心大样本且有足够随访观察的临床 RCT 试验, 才能更全面、更加科学可靠地做出评价。本研究还存在所纳入的文献随机化方法及盲法不明、可能存在发表偏倚或期望性偏倚等局限。

参考文献

- [1] 张燕萍, 赵丹, 林琳, 等. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异型哮喘 140 例临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 773-776.
- [2] 历晔, 王有鹏. 苏黄止咳胶囊联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异型哮喘 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(11): 945-947.
- [3] 朱迎霞, 李金润. 苏黄止咳胶囊联合西药治疗咳嗽变异型哮喘 25 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(3): 23-24.
- [4] 代育中, 范爱红. 苏黄止咳胶囊联合西药治疗婴幼儿咳嗽变异性哮喘 150 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(7): 790-791.
- [5] 刘云. 苏黄止咳胶囊在咳嗽变异性哮喘中的应用研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(10): 137-138.
- [6] 韩淑慧. 苏黄止咳胶囊治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1254-1255.
- [7] 欧阳晓平, 吴峰, 顾扬, 等. 沙美特罗替卡松联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2): 257-258.
- [8] 荣玉玺, 谢满红, 金玲. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘 30 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(21): 624.
- [9] 黄文曼, 马慧妹. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘 64 例疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(15): 290-291.
- [10] 赵琳. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [11] 张燕萍, 苗青, 晁燕, 等. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的随机对照多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2008, 49(6): 504-506.
- [12] 熊宁, 彭志群, 吴金飞, 等. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的有效性研究[J]. 中国医药, 2013, 8(8): 1071-1072.
- [13] 甘璐, 徐娜, 李茜. 苏黄止咳胶囊治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(1): 138-139.