

口服中成药治疗成人咳嗽变异性哮喘有效性和安全性的系统评价[△]

王 林^{1*}, 许光兰^{2#}, 王光耀², 彭思敏¹, 张艳艳¹, 裴 凯¹, 洪 妹¹ (1. 广西中医药大学研究生院, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 南宁 530023)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0080-09

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.017



摘要 目的:系统评价口服中成药联合常规西药治疗成人咳嗽变异性哮喘(CVA)的有效性和安全性。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等数据库,检索时间均为建库至 2022 年 1 月。检索口服中成药联合常规西药治疗成人 CVA 的临床随机对照试验,严格按照纳入与排除标准进行文献筛选。采用 NoteExpress 3.5、Excel 软件进行资料提取,采用 RevMan 5.4 软件进行文献质量评价及统计学分析。结果:最终纳入 35 篇文献,合计 2 947 例 CVA 患者。Meta 分析结果显示,相较于常规西药治疗,口服中成药联合常规西药治疗在提高临床总有效率($RR=1.21$, $95\%CI=1.16\sim1.25$, $P<0.000\ 01$)、第 1 秒用力呼气容积($SMD=1.59$, $95\%CI=1.17\sim2.01$, $P<0.000\ 01$)、用力肺活量($SMD=1.58$, $95\%CI=0.99\sim2.18$, $P<0.000\ 01$)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量($SMD=1.29$, $95\%CI=0.65\sim1.94$, $P<0.000\ 1$)和呼气流量峰值($SMD=1.00$, $95\%CI=0.65\sim1.36$, $P<0.000\ 01$)等方面疗效显著,在降低白细胞介素 4($SMD=-1.56$, $95\%CI=-2.47\sim-0.64$, $P=0.000\ 8$)、白细胞介素 6($SMD=-1.83$, $95\%CI=-2.50\sim-1.16$, $P<0.000\ 01$)、肿瘤坏死因子 α ($SMD=-1.72$, $95\%CI=-2.11\sim-1.34$, $P<0.000\ 01$)和嗜酸性粒细胞($SMD=-1.35$, $95\%CI=-1.78\sim-0.92$, $P<0.000\ 01$)等指标水平方面具有一定优势,并能有效改善咳嗽症状积分(日间咳嗽症状积分: $SMD=-2.07$, $95\%CI=-3.07\sim-1.07$, $P<0.000\ 1$;夜间咳嗽症状积分: $SMD=-2.26$, $95\%CI=-3.39\sim-1.12$, $P<0.000\ 1$),且不良反应发生率较低($RR=0.55$, $95\%CI=0.33\sim0.93$, $P=0.03$),上述差异均有统计学意义。结论:在常规西药治疗基础上联合口服中成药治疗成人 CVA 患者具有良好的临床疗效,且安全性较高,但由于纳入的文献质量、数量有限,未来仍需更大规模的随机对照试验加以验证。

关键词 中成药;成人;咳嗽变异性哮喘;Meta 分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Oral Chinese Patent Medicine in the Treatment of Adult Cough Variant Asthma[△]

WANG Lin¹, XU Guanglan², WANG Guangyao², PENG Simin¹, ZHANG Yanyan¹, PEI Kai¹, HONG Mei¹ (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of oral Chinese patent medicine combined with conventional western medicine in the treatment of adult cough variant asthma (CVA). **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase, and the Cochrane Library were retrieved to collect the clinical randomized controlled trial of oral Chinese patent medicine combined with conventional western medicine in the treatment of adult CVA, the retrieval time was from the establishment of the database to Jan. 2022. Literature was screened strictly according to the inclusion and exclusion criteria. NoteExpress 3.5 and Excel software were used for data extraction, and RevMan 5.4 software was used for literature quality evaluation and statistical analysis. **RESULTS:** A total of 35 articles were enrolled, including 2 947 patients with CVA. Meta-analysis showed that compared with conventional western medicine treatment, oral Chinese patent medicine combined with conventional western medicine had significant efficacy in improving the total clinical efficiency ($RR=1.21$, $95\%CI=1.16\sim1.25$, $P<0.000\ 01$), forced expiratory volume in one second ($SMD=1.59$, $95\%CI=1.17\sim2.01$, $P<0.000\ 01$), forced vital capacity ($SMD=1.58$, $95\%CI=0.99\sim2.18$, $P<0.000\ 01$), forced expiratory volume in one second/forced vital capacity ($SMD=1.29$, $95\%CI=0.65\sim1.94$, $P<0.000\ 1$) and peak expiratory flow ($SMD=1.00$, $95\%CI=0.65\sim1.36$, $P<0.000\ 01$), had

△ 基金项目:国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(No. 81760848)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合呼吸系统疾病的基础与临床。E-mail:1632987098@qq.com

通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:中西医结合呼吸系统疾病的基础与临床。E-mail:xgl9592@126.com

advantages in reducing levels of interleukin-4 ($SMD = -1.56, 95\% CI = -2.47 - -0.64, P = 0.0008$), interleukin-6 ($SMD = -1.83, 95\% CI = -2.50 - -1.16, P < 0.0001$), tumor necrosis factor- α ($SMD = -1.72, 95\% CI = -2.11 - -1.34, P < 0.0001$) and eosinophils ($SMD = -1.35, 95\% CI = -1.78 - -0.92, P < 0.0001$), and could effectively improve the cough symptom score (daytime cough symptom score: $SMD = -2.07, 95\% CI = -3.07 - -1.07, P < 0.0001$; nocturnal cough symptom score: $SMD = -2.26, 95\% CI = -3.39 - -1.12, P < 0.0001$) with lower incidence of adverse drug reactions ($RR = 0.55, 95\% CI = 0.33 - 0.93, P = 0.03$), the differences were statistically significant.

CONCLUSIONS: The clinical efficacy of oral Chinese patent medicine combined with conventional western medicine in the treatment of adult CVA is significant with higher safety. However, due to the limited quality and quantity of the included literature, larger scale randomized controlled trials are still needed to verify it in the future.

KEYWORDS Chinese patent medicine; Adult; Cough variant asthma; Meta-analysis

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)是一种以咳嗽为主要临床表现的特殊类型哮喘,与典型哮喘相比,CVA无明显的哮喘症状,如喘息、呼吸急促等,但存在气道高反应性^[1]。随着社会环境、饮食结构以及生活习惯的改变,CVA的发病人数也呈逐年增长的趋势。Lai等^[2]对我国8个城市704例成人慢性咳嗽患者的病原学调查结果表明,CVA在慢性咳嗽病因中约占1/3,是我国慢性咳嗽的重要病因。有研究发现,CVA患者的抑郁和焦虑情绪平均高于典型哮喘患者,给患者造成了严重的心理负担^[3]。近年来,有关口服中成药联合常规西药治疗成人CVA的临床研究报道较多,虽在临床应用中取得了较好的治疗效果,但缺少整体、客观的系统评价。本研究将通过检索中英文数据库发表的有关中成药联合常规西药治疗成人CVA的随机对照试验(RCT)进行系统评价,为中医临床治疗CVA提供可靠的循证医学支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:关于口服中成药治疗CVA的RCT,语言类别为中、英文。

1.1.2 研究对象:明确诊断为CVA,且所纳入文献需满足以下诊断标准中的任何一种。(1)符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组不同年份制定的《咳嗽的诊断与治疗指南》;(2)符合全球哮喘防治倡议(GINA)不同年份提及的关于CVA的诊断与治疗指南。年龄 ≥ 18 岁,性别、种族以及病例来源等不进行限制。

1.1.3 干预措施:对照组患者使用常规西药治疗;观察组患者在对照组治疗基础上加用口服中成药。两组患者的药物用法、用量及疗程不限,且未接受其他中医治疗,如口服中药汤剂、院内制剂、中药注射剂、中药饮片以及针灸、推拿、穴位贴敷、雷火灸等中医外治疗法等。针对患者的其他基础疾病,两组的治疗方法应保持一致。所使用的口服中成药必须收录于《国家基本药物目录》《国家医保目录》和《中华人民共和国药典》,或经国家药品监督管理局批准上市。

1.1.4 结局指标:应包含以下结局指标之一,总有效率、咳嗽症状积分、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、 FEV_1/FVC 、呼气流量峰值(PEF)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、嗜酸性粒细胞(EOS)以及不良反应。

1.1.5 排除标准:非RCT、系统评价、会议论文、个案报道及

动物实验等研究;重复发表的文献;对照组使用中成药;纳入患者数量 < 20 例的文献;结局指标不一致;未具体说明研究对象年龄或年龄 < 18 岁的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中英文数据库,包括中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase和the Cochrane Library,检索时限均为建库至2022年1月。中文数据库检索词包括“咳嗽变异性哮喘”“咳嗽变异型哮喘”“过敏性咳嗽”“变异性咳嗽”“咳嗽性哮喘”“中医”“中药”“中成药”“中西医”“口服液”“胶囊”“颗粒”“丸”“散”“剂”“片”“随机”及相关同义词;英文数据库检索词包括“Cough Variant Asthma”“CVA”“Chinese patent medicine”“Medicine, Chinese Traditional”“Traditional Chinese Medicine”“randomized controlled trial”“controlled clinical trial”及相关同义词。

1.3 资料提取和质量评价

由2名研究者进行资料提取及质量评价,如遇分歧,则通过第3名研究者协助解决。将检索得到的中英文文献导入至NoteExpress软件并查重;然后阅读文献标题及摘要,剔除与纳入标准不相符的文献;最后阅读并获取全文,同时采用Excel软件对文献的基本信息、结局指标等内容进行整合。由2名研究者严格按照《Cochrane评价手册5.1.0》的偏倚风险评估工具^[4]对最终纳入的文献进行偏倚风险评价,包括随机方法、分配隐藏和是否使用盲法等7项内容。

1.4 统计方法

采用RevMan 5.4软件进行数据分析。其中,二分类变量采用相对危险度(RR)作为效应量;对于连续性变量,考虑相同变量之间所使用的测量工具可能存在一定差异,故采用标准化均数差(SMD)作为效应量;两者的效应指标均为95%CI。采用Q检验和 I^2 统计量进行异质性分析,若 $P > 0.1, I^2 \leq 50\%$,表示同类研究间不存在异质性,采用固定效应模型进行分析;若 $P \leq 0.1, I^2 > 50\%$,表示同类研究之间存在异质性,则采用随机效应模型。若结局指标存在明显异质性,则进行敏感性分析。当结局指标数量 ≥ 10 个时,进行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 文献检索结果与文献的基本特征

检索共获得文献8262篇,通过NoteExpress软件和手动查重后剩余文献4231篇;阅读剩余文献题目及摘要,筛选得

到文献 3 881 篇;然后通过全文阅读,最终确定纳入 35 篇文献^[5-39]进行系统评价,见图 1。共包括 2 947 例受试者,其中观察组 1 479 例,对照组 1 468 例;涉及 9 种口服中成药,即苏黄止咳胶囊、寒喘祖帕颗粒、喘嗽宁片、肺力咳合剂、玉屏风胶囊、百令胶囊、黄芪颗粒、三拗片和玉屏风颗粒,见表 1。

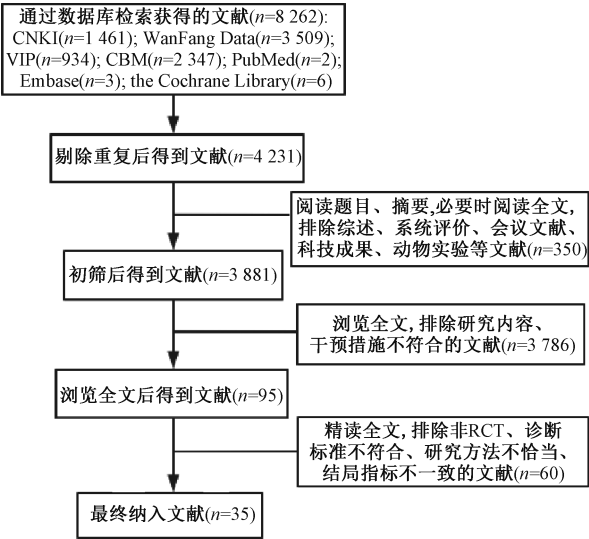


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的质量评价

对最终纳入的 35 项研究进行质量评价;在随机序列生成方面,有 18 项研究^[5-7,10,12-14,16,19-22,26,28-29,32,38-39]采用随机数字表法,评为“低风险”;有 1 项研究^[11]采用随机数字法,评为“低风险”;有 1 项研究^[37]采用随机抽签法,评为“低风险”;有 15 项研究^[8-9,15,17-18,23-25,27,30-31,33-36]仅提到“随机”二字,但未说明随机产生的具体方法,评为“风险未知”。所有研究均未提及分配隐藏、盲法,评为“风险未知”;在结果数据完整性方面,有 2 项研究^[5,29]在研究实施过程中报告了失访、脱落的病例数和原因,但数据缺失不足以影响结果分析,其余研究无数据缺失,评为“低风险”。所有研究均报告了结局指标,评为“低风险”。所有研究均未提及其他重要偏倚风险,评为“低风险”。纳入研究的质量评价见图 2。

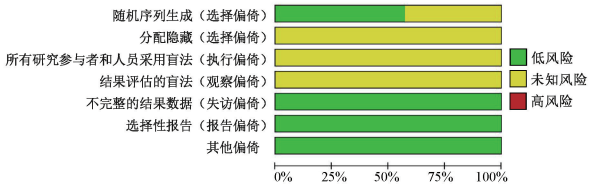


图 2 纳入研究的质量评价

Fig 2 Literature quality assessment of included literature

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率:21 项研究^[5-25]报告了临床总有效率,合计 1 838 例 CVA 患者,其中观察组 923 例,对照组 915 例。经异质性检验($I^2 = 17\%$, $P = 0.24$),各研究之间无异质性,采用固定效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.21$, $95\% CI = 1.16 \sim$

1.25 , $P < 0.000 01$),见图 3。

2.3.2 咳嗽症状积分:(1)日间咳嗽症状积分。8 项研究^[6,9,13,28,33,36,38-39]报告了日间咳嗽症状积分,合计 781 例 CVA 患者,其中观察组 392 例,对照组 389 例。经异质性检验($I^2 = 97\%$, $P < 0.000 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者日间咳嗽症状积分改善程度优于对照组,差异有统计学意义($SMD = -2.07$, $95\% CI = -3.07 \sim -1.07$, $P < 0.000 01$),见图 4。由于异质性较大,故采用逐一剔除纳入文献法进行敏感性分析(下同),逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。(2)夜间咳嗽症状积分。8 项研究^[6,9,13,28,33,36,38-39]报告了夜间咳嗽症状积分,合计 781 例 CVA 患者,其中观察组 392 例,对照组 389 例。经异质性检验($I^2 = 97\%$, $P < 0.000 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者夜间咳嗽症状积分改善程度优于对照组,差异有统计学意义($SMD = -2.26$, $95\% CI = -3.39 \sim -1.12$, $P < 0.000 01$),见图 4。由于异质性较大,故进行敏感性分析,逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。

2.3.3 FEV_1 :15 项研究^[6-7,10-11,13-14,16,18,20,24,34,36-39]报告了 FEV_1 水平,合计 1 334 例 CVA 患者,其中观察组 669 例,对照组 665 例。经异质性检验($I^2 = 91\%$, $P < 0.000 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的 FEV_1 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.59$, $95\% CI = 1.17 \sim 2.01$, $P < 0.000 01$),见图 5。由于异质性较大,故进行敏感性分析,逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。

2.3.4 FVC:10 项研究^[10-11,13,16,18,20-21,30,34,37]报告了 FVC 水平,合计 808 例 CVA 患者,其中观察组 406 例,对照组 402 例。经异质性检验($I^2 = 93\%$, $P < 0.000 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的 FVC 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.58$, $95\% CI = 0.99 \sim 2.18$, $P < 0.000 01$),见图 6。由于异质性较大,故进行敏感性分析,逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。

2.3.5 FEV_1/FVC :8 项研究^[6,21,24,31,35-36,38-39]报告了 FEV_1/FVC 水平,合计 638 例 CVA 患者,其中观察组 319 例,对照组 319 例。经异质性检验($I^2 = 93\%$, $P < 0.000 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的 FEV_1/FVC 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.29$, $95\% CI = 0.65 \sim 1.94$, $P < 0.000 01$),见图 7。由于异质性较大,故进行敏感性分析,逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。

2.3.6 PEF:5 项研究^[10,13-14,18,20]报告了 PEF 水平(以“L/s”为单位),合计 417 例 CVA 患者,其中观察组 210 例,对照组 207 例。经异质性检验($I^2 = 66\%$, $P = 0.02$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的 PEF 水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.00$, $95\% CI = 0.65 \sim 1.36$, $P < 0.000 01$),见图 8。由于异质性显著,采用敏感性分析,当剔除文献^[10]后, I^2 由 66% 降至 0%,

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数(观察组/对照组)	平均年龄/(\$\bar{x}\pm s\$,岁)		干预措施		疗程	诊断标准	结局指标
		观察组	对照组	观察组	对照组			
张杰(2017年) ^[5]	156(78/78)	35.5±11.1	29.7±9.98	苏黄止咳胶囊+对照组方案	丙酸倍氯米松气雾剂+硫酸沙丁胺醇气雾剂	8周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①⑩
徐辉等(2019年) ^[6]	130(65/65)	40.8±5.0	40.4±4.5	苏黄止咳胶囊+对照组方案	基础治疗+多索茶碱片	14d	《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》(2005年)	①②③⑤⑩
包弦弘等(2018年) ^[7]	128(64/64)	41.27±2.94	40.96±3.02	苏黄止咳胶囊+对照组方案	基础治疗+吸入布地奈德福莫特罗干粉吸入剂	3周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①③⑩⑪
陈伦等(2015年) ^[8]	120(60/60)	28.3±9.6	29.0±10.3	黄芪颗粒+对照组方案	沙美特罗替卡松粉吸入剂	28d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①⑧⑩
朱筱慧等(2016年) ^[9]	120(60/60)	41.3±4.6	40.4±4.2	苏黄止咳胶囊+对照组方案	布地奈德福莫特罗粉吸入剂	28d	2016年GINA诊断标准	①②⑩
刘伟(2015年) ^[10]	102(51/51)	35.3±3.8	35.9±2.6	苏黄止咳胶囊+对照组方案	基础治疗	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①③④⑥⑦
朱文静(2015年) ^[11]	100(50/50)	36.50±3.50	35.50±3.40	苏黄止咳胶囊+对照组方案	复方磷酸可待因口服液+硫酸特布他林+孟鲁斯特	21d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①③④⑧⑨⑪
陈少华等(2018年) ^[12]	92(46/46)	39.84±10.32	40.38±10.82	苏黄止咳胶囊+对照组方案	阿奇霉素分散片	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①⑧⑨⑩
席芳等(2021年) ^[13]	87(45/42)	46.35±8.58	47.18±9.64	寒喘祖帕颗粒+对照组方案	吸入布地奈德混悬液+吸入用乙酰半胱氨酸溶液	21d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①②③④⑥
刘晓波等(2018年) ^[14]	88(44/44)	68.8±8.6	66.7±8.2	三拗片+对照组方案	孟鲁司特咀嚼片	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①③⑥⑨⑪
徐伟刚等(2014年) ^[15]	90(45/45)	38.25±10.12	36.94±12.01	苏黄止咳胶囊+对照组方案	复方甲氧那明胶囊	2周	《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》(2005年)	①⑩
曾凡军(2018年) ^[16]	78(39/39)	—	—	苏黄止咳胶囊+对照组方案	基础治疗+布地奈德福莫特罗粉吸入剂	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①③④
曹磊等(2014年) ^[17]	80(40/40)	—	—	苏黄止咳胶囊+对照组方案	布地奈德福莫特罗粉吸入剂	1周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①
李树霞等(2020年) ^[18]	80(40/40)	38.35±15.19	38.26±15.47	苏黄止咳胶囊+对照组方案	吸入硫酸特布他林气雾剂	14d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①③④⑥
朱小雪(2019年) ^[19]	74(37/37)	33.87±5.49	34.19±5.31	苏黄止咳胶囊+对照组方案	布地奈德福莫特罗粉吸入剂	28d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①⑧⑨
张月进(2020年) ^[20]	60(30/30)	43.12±9.41	43.56±9.17	喘嗽宁片+对照组方案	基础治疗+丙酸氟替卡松吸入气雾剂	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①③④⑥
黄素坤等(2017年) ^[21]	60(30/30)	41.02±8.31	42.12±8.65	苏黄止咳胶囊+对照组方案	吸入用布地奈德+茶碱缓释片+富马酸酮替芬片	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①④⑤⑨
陈慧芬等(2018年) ^[22]	60(30/30)	37.1±8.7	36.4±9.4	苏黄止咳胶囊+对照组方案	沙美特罗/丙酸氟替卡松	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	①⑦⑧⑨⑩
欧阳晓平等(2013年) ^[23]	50(27/23)	—	—	苏黄止咳胶囊+对照组方案	沙美特罗替卡松吸入粉雾剂	4周	1998年GINA诊断标准	①
朱迎霞等(2013年) ^[24]	50(25/25)	36.7±5.3	36.8±7.9	苏黄止咳胶囊+对照组方案	沙美特罗替卡松粉吸入剂	8周	《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》(2005年)	①③⑤⑩
秦湧等(2014年) ^[25]	40(20/20)	—	—	玉屏风胶囊+对照组方案	沙美特罗替卡松吸入粉雾剂	12周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	①⑩
周洋等(2016年) ^[26]	60(30/30)	44.3±9.4	43.1±8.7	苏黄止咳胶囊+对照组方案	沙美特罗替卡松吸入粉雾剂	—	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	⑧⑨⑩
卓致远(2014年) ^[27]	62(33/29)	34.9±11.0	38.2±11.0	苏黄止咳胶囊+对照组方案	布地奈德福莫特罗粉吸入剂	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	⑩
郑玉晶等(2019年) ^[28]	60(30/30)	—	—	苏黄止咳胶囊+对照组方案	沙美特罗替卡松粉吸入剂	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	②⑩
张文江等(2015年) ^[29]	89(45/44)	43.52±7.87	41.38±9.52	三拗片+对照组方案	孟鲁司特钠片	14d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	⑩
张冬宏等(2018年) ^[30]	74(37/37)	41.7±5.9	42.3±6.1	苏黄止咳胶囊+对照组方案	吸入用布地奈德+茶碱缓释片+综合干预措施	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	④⑨
张丹丹等(2016年) ^[31]	66(33/33)	66.7±6.4	65.9±5.2	百令胶囊+对照组方案	吸入沙美特罗氟替卡松	16周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	⑤
杨振等(2018年) ^[32]	72(35/37)	38.5±11.2	38.7±10.7	玉屏风颗粒+对照组方案	沙美特罗替卡松干粉吸入剂	3个月	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	⑩⑪
向建华等(2020年) ^[33]	120(60/60)	35.4±10.1	34.8±9.7	苏黄止咳胶囊+对照组方案	孟鲁司特钠+丙卡特罗片	8周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	②
王爱皎(2016年) ^[34]	87(44/43)	45.2	44.3	苏黄止咳胶囊+对照组方案	基础治疗+布地奈德气雾剂	21d	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	③④⑧⑨⑩
孙如坤等(2020年) ^[35]	68(34/34)	30.97±2.91	31.17±6.99	苏黄止咳胶囊+对照组方案	布地奈德	2周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	⑤
任先杰等(2015年) ^[36]	80(40/40)	45.6±11.4	44.1±9.3	苏黄止咳胶囊+对照组方案	沙美特罗替卡松粉吸入剂	4周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》	②③⑤⑩⑪
马媛媛等(2018年) ^[37]	80(40/40)	43±5	42±3	苏黄止咳胶囊+对照组方案	布地奈德福莫特罗吸入剂	8周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	③④⑧⑨
马建永等(2019年) ^[38]	84(42/42)	42.98±5.42	43.36±5.17	肺力咳合剂+对照组方案	基础治疗+布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂	12周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	②③⑤⑦⑨⑩⑪
黄素坤等(2019年) ^[39]	100(50/50)	44.12±8.77	43.05±8.16	苏黄止咳胶囊+对照组方案	茶碱缓释片+吸入用布地奈德混悬液+孟鲁司特钠	8周	《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》	②③⑤⑦⑨

注:①总有效率;②咳嗽症状积分;③FEV₁;④FVC;⑤FEV₁/FVC;⑥PEF;⑦IL-4;⑧IL-6;⑨TNF-α;⑩EOS;⑪不良反应;“—”表示不详

Note: ①total effective rate; ②cough symptom score; ③FEV₁; ④FVC; ⑤FEV₁/FVC; ⑥PEF; ⑦IL-4; ⑧IL-6; ⑨TNF-α; ⑩EOS; ⑪adverse reactions; “—” means unknown

$P=0.93$,提示各研究间无异质性,故采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,观察组患者的PEF水平高于对照组,差异有统计学意义($SMD=0.83, 95\%CI=0.60\sim 1.06, P<0.000\ 01$)。

2.3.7 IL-4:4项研究^[10,22,38-39]报告了IL-4水平,合计346例CVA患者,其中观察组173例,对照组173例。经异质性检验($I^2=93\%, P<0.000\ 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的IL-4水平低于对照组,差异有统计学意义($SMD=-1.56, 95\%CI=-2.47\sim -0.64, P=0.000\ 8$),见图9。由于异质性较大,故进行敏感性分析,逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明

Meta分析结果具有较好稳定性。

2.3.8 IL-6:8项研究^[8,11-12,19,22,26,34,37]报告了IL-6水平,合计673例CVA患者,其中观察组337例,对照组336例。经异质性检验($I^2=92\%, P<0.000\ 01$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的IL-6水平低于对照组,差异有统计学意义($SMD=-1.83, 95\%CI=-2.50\sim -1.16, P<0.000\ 01$),见图10。由于异质性较大,故进行敏感性分析,逐篇排除文献后,合并效应量结果变化不明显,说明Meta分析结果具有较好稳定性。

2.3.9 TNF-α:12项研究^[11-12,14,19,21-22,26,30,34,37-39]报告了TNF-α水平,合计959例CVA患者,其中观察组480例,对照组

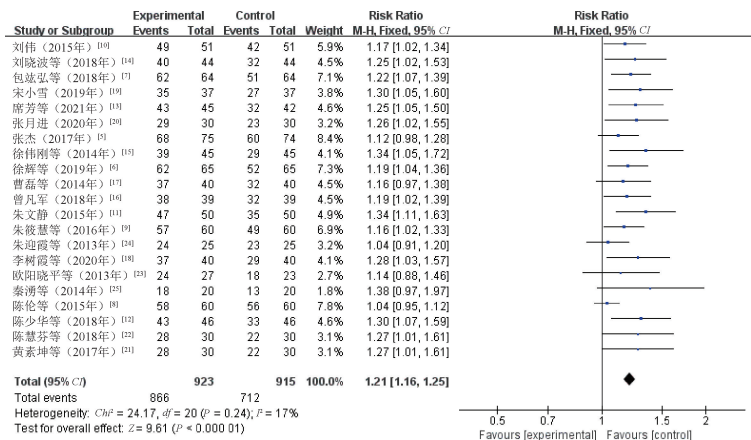


图3 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

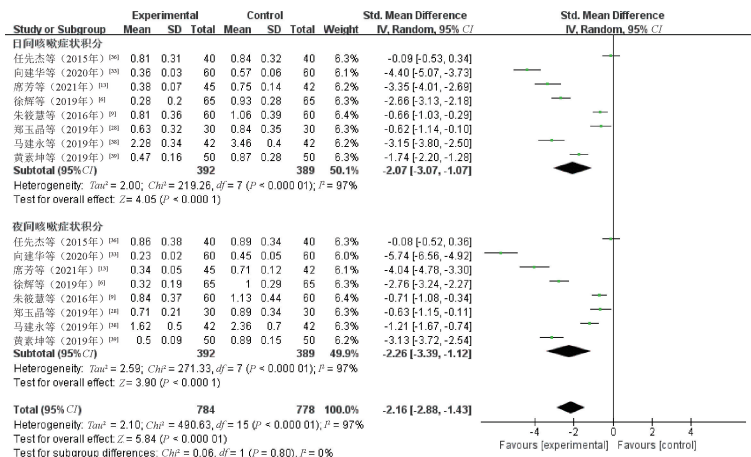


图4 两组患者咳嗽症状积分比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of cough symptom scores between two groups

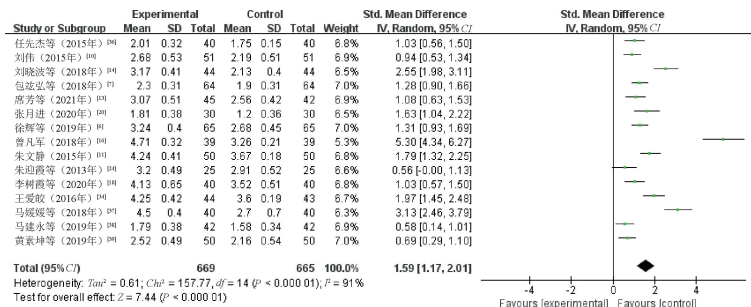


图5 两组患者 FEV₁ 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of FEV₁ between two groups

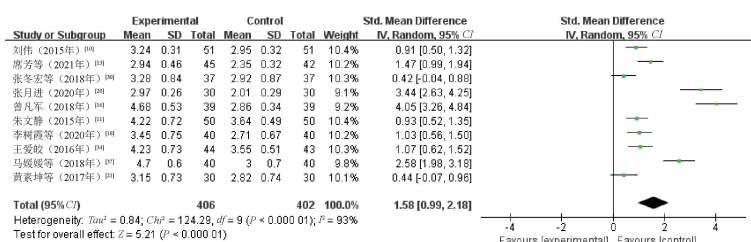


图6 两组患者 FVC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of FVC between two groups

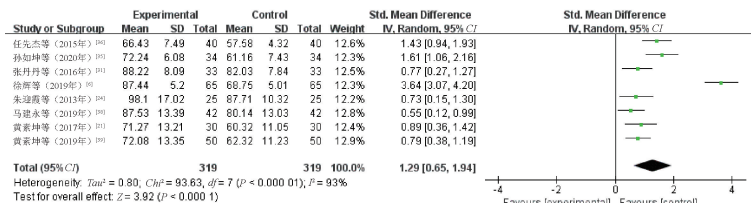


图 7 两组患者 FEV₁/FVC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of FEV₁/FVC between two groups

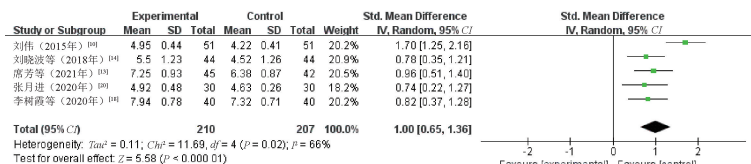


图 8 两组患者 PEF 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of PEF between two groups

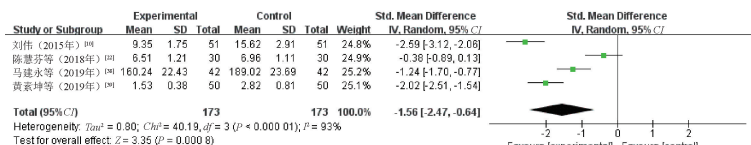


图 9 两组患者 IL-4 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of IL-4 between two groups

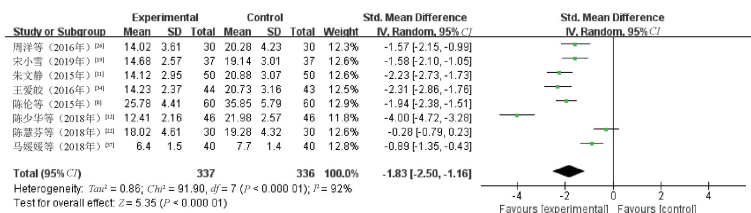


图 10 两组患者 IL-6 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of IL-6 between two groups

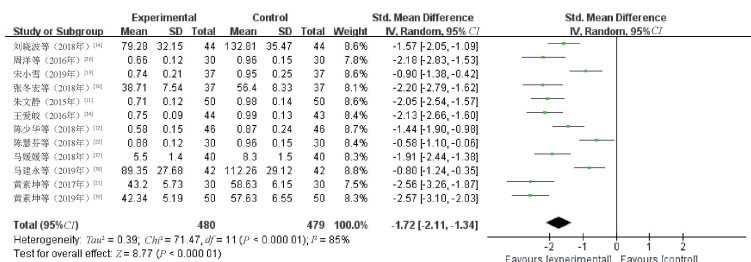


图 11 两组患者 TNF-α 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of TNF-α between two groups

479 例。经异质性检验 ($I^2 = 85\%$, $P < 0.000 01$), 各研究之间存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量。结果显示, 观察组患者的 TNF-α 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($SMD = -1.72$, $95\% CI = -2.11 \sim -1.34$, $P < 0.000 01$), 见图 11。由于异质性较大, 故进行敏感性分析, 逐篇排除文献后, 合并效应量结果变化不明显, 说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。

2.3.10 EOS: 9 项研究^[7,9,12,22,25-26,28,36,38] 报告了 EOS 水平, 合

计 724 例 CVA 患者, 其中观察组 362 例, 对照组 362 例。经异质性检验 ($I^2 = 85\%$, $P < 0.000 01$), 各研究之间存在异质性, 采用随机效应模型合并效应量。结果显示, 观察组患者的 EOS 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($SMD = -1.35$, $95\% CI = -1.78 \sim -0.92$, $P < 0.000 01$), 见图 12。由于异质性较大, 故进行敏感性分析, 逐篇排除文献后, 合并效应量结果变化不明显, 说明 Meta 分析结果具有较好稳定性。

2.3.11 安全性:14 项研究^[5-8,11,14-15,24,27,29,32,34,36,38]报告了不良反应,合计 1 322 例 CVA 患者。其中观察组患者 664 例,出现不良反应的患者有 40 例,分别为恶心呕吐 9 例、口干 5 例、头晕 4 例、嗜睡 4 例、倦怠 3 例以及其他 15 例;对照组患者 658 例,出现不良反应的患者有 82 例,分别为恶心呕吐 7 例、

口干 3 例、头晕 7 例、嗜睡 12 例、倦怠 7 例以及其他 46 例。经异质性检验($I^2=38\%$, $P=0.08$),各研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量。结果显示,观察组患者的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.55$, $95\%CI=0.33\sim0.93$, $P=0.03$),见图 13。

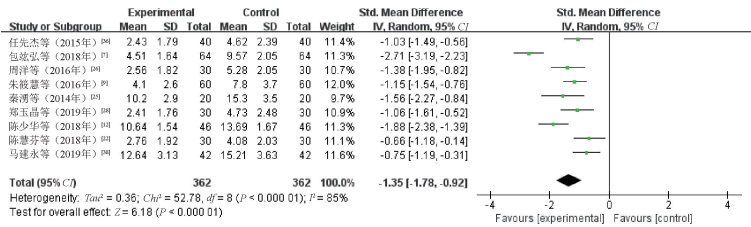


图 12 两组患者 EOS 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of EOS between two groups

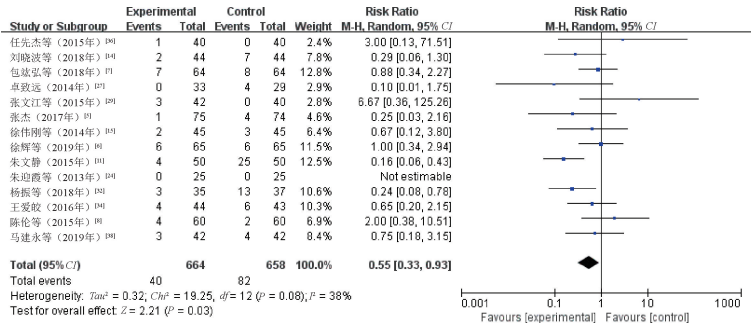


图 13 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

2.4 敏感性分析

对异质性明显的各项结局指标进行敏感性分析,采用逐一剔除纳入文献法,除 PEF 外,其余结局指标剔除单个研究前后合并效应量结果变化不明显,提示本研究的各项结局指标分析结果具有良好稳定性,结论较为可靠。

2.5 发表偏倚评估

对总有效率、FEV₁、FVC、TNF-α 和不良反应等结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚分析,结果显示,漏斗图两侧不完全对称,提示纳入的研究存在发表偏倚,见图 14。

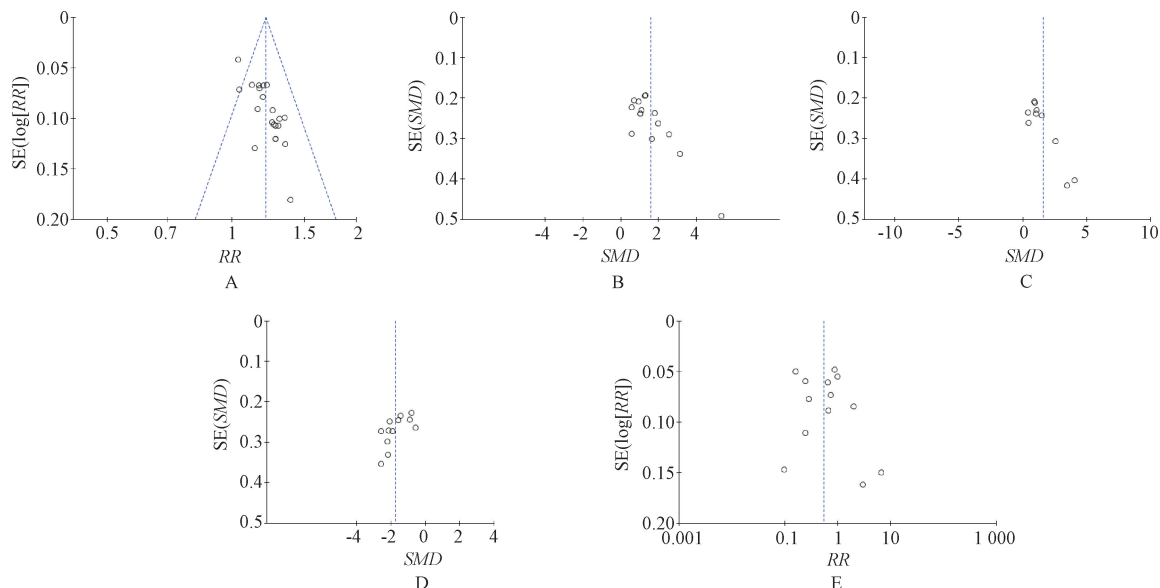
3 讨论

CVA 是一种以反复发作性、刺激性咳嗽为主的特殊类型哮喘,具有气道高反应性、气道慢性炎症、不同程度的气道重塑等典型哮喘的病理生理特征^[40-41]。其发病机制尚不清楚,多数学者认为 Th1/Th2 细胞免疫失衡是 CVA 重要的发病机制之一^[42-43]。CVA 的西医治疗原则以使用吸入性糖皮质激素、支气管舒张剂、白三烯受体拮抗剂等药物为主^[1],虽然能有效地控制临床症状,但由于疗程长、易反复发作、不良反应较多等缺点,直接影响患者的生活质量及身心健康,给临床工作者带来了巨大挑战。

中医中本无 CVA 的病名,现代医家根据其临床表现及特征将其归属于“咳嗽”“风咳”和“久咳”等范畴。中医关于“咳嗽”的记载最早出自《黄帝内经》,如“皮毛者,肺之合也;皮毛先受邪气,邪气以从其合也。……肺寒则外内合邪,因而客

之,则为肺咳”“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”,指出咳嗽不离肺,并与其他脏腑密切相关。咳嗽病因多为“外感”“内伤”发病,病机关键则在于风、痰、虚、瘀,以风为主,其证候特征以风邪恋肺证、寒饮伏肺证、痰热郁肺证、肺气亏虚证等证型为主^[44]。因此,辨证论治显得尤为重要。现代医者在继承前人的基础上,经过长期的临床实践,证实口服中成药治疗 CVA 患者具有较好的临床疗效,且与西药联合应用时可减少不良反应的发生,深受临床工作者及患者的青睐。中成药是以中药材为原材料进行加工、制作所得的药品,与中草药相比,采用固定剂量的中成药具有携带方便、无明显刺激气味、患者接受程度高和依从性好等优点。因此,目前在治疗 CVA 方面,中成药得到了广泛应用。

本研究对口服中成药联合常规西药治疗 CVA 的疗效和安全性进行了 Meta 分析,共纳入 35 项 RCT,合计 2 947 例患者。Meta 分析结果显示,在有效性方面,与对照组比较,观察组治疗方案能提高临床总有效率,改善患者的 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 和 PEF 水平,降低日间及夜间咳嗽症状积分,还能有效降低 IL-4、IL-6、TNF-α 和 EOS 水平;在安全性方面,有 14 项研究报告了不良反应,仅 1 项研究^[24]报告了对照组及观察组患者未见明显不良反应,Meta 分析结果显示,观察组患者总体不良反应发生率比对照组低,提示安全性好,但观察组患者出现口干、恶心呕吐等不良反应的次数高于对照组,需引起重视。本研究所纳入的 RCT 中,涉及最多的中成药为苏黄止



A. 总有效率; B. FEV_1 ; C. FVC; D. $TNF-\alpha$; E. 不良反应

A. total effective rate; B. FEV_1 ; C. FVC; D. $TNF-\alpha$; E. adverse drug reactions

图 14 总有效率、 FEV_1 、FVC、 $TNF-\alpha$ 和不良反应的漏斗图

Fig 14 Funnel plot of total effective rate, FEV_1 , FVC, $TNF-\alpha$ and adverse drug reactions

咳胶囊。Gu 等^[45]对 10 项 RCT 进行了系统评价,结果表明,与常规西药相比,苏黄止咳胶囊可有效提高 CVA 患者治疗的有效率($RR=1.25, 95\%CI=1.16\sim 1.35, P<0.000\ 01$),说明苏黄止咳胶囊治疗 CVA 是安全有效的,与本研所得结果高度一致。

综上所述,在常规西药治疗基础上联合口服中成药治疗成人 CVA 患者较单纯常规西药治疗具有更好的临床疗效,且不良反应发生率较低。但本研究尚存在一定的局限性,如纳入的文献质量不高,相关结局指标数量较少,漏斗图提示存在发表偏倚等。因此,仍需大样本、高质量、多中心的随机、双盲、对照试验进一步证实口服中成药联合常规西药治疗 CVA 的有效性及其安全性。

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] LAI K F, CHEN R C, LIN J T, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. Chest, 2013, 143(3): 613-620.
- [3] SAITO N, ITOGA M, TAMAKI M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients[J]. J Psychosom Res, 2015, 79(1): 18-26.
- [4] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928.
- [5] 张杰. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异型哮喘临床观察[J]. 河南中医, 2017, 37(9): 1604-1606.
- [6] 徐辉, 邹艳丽, 吕俊. 苏黄止咳胶囊联合多索茶碱片治疗咳嗽变异型哮喘临床疗效分析[J]. 河南中医, 2019, 39(8): 1197-1200.
- [7] 包竑弘, 肖磊, 马丽敏. 布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异型哮喘 64 例临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 78-80.

- [8] 陈伦, 祁佳, 张宇锋. 黄芩颗粒治疗咳嗽变异型哮喘临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(15): 1597-1599.
- [9] 朱筱慧, 林云辉, 赵慧霞, 等. 应用苏黄止咳胶囊联合信必可吸入治疗咳嗽变异型哮喘(CVA)的疗效及安全性[J]. 中国医药指南, 2016, 14(34): 159-160.
- [10] 刘伟. 苏黄止咳胶囊对咳嗽变异型哮喘患者的疗效及免疫因子的影响[J]. 中国医学创新, 2015, 12(26): 59-61, 62.
- [11] 朱文静. 苏黄止咳胶囊辅助治疗咳嗽变异型哮喘的临床研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 310-313.
- [12] 陈少华, 翁磊, 李新科. 苏黄止咳胶囊联合阿奇霉素治疗咳嗽变异型哮喘临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(2): 12-15.
- [13] 席芳, 赵毛妮, 赵丽敏. 寒喘祖帕颗粒辅助布地奈德、吸入用乙酰半胱氨酸溶液雾化吸入治疗咳嗽变异型哮喘临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(14): 60-63.
- [14] 刘晓波, 钟海潮, 盛碧婵, 等. 老年咳嗽变异型哮喘患者炎症细胞因子变化及中西医结合干预的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2628-2631.
- [15] 徐伟刚, 钱振萍, 潘敏. 苏黄止咳胶囊联合复方甲氧那明治疗咳嗽变异型哮喘临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(1): 54-56.
- [16] 曾凡军. 苏黄止咳胶囊联合布地奈德福莫特罗治疗咳嗽变异型哮喘的效果观察[J]. 河南医学研究, 2018, 27(10): 1842-1843.
- [17] 曹磊, 江莲, 赵洪达. 苏黄止咳胶囊联合信必可都保治疗 CVA 的体会[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(12): 2261-2262.
- [18] 李树霞, 王平. 苏黄止咳胶囊联合特布他林治疗咳嗽变异型哮喘的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(20): 51-53.
- [19] 宋小雪. 苏黄止咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗咳嗽变异型哮喘[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(1): 64-65, 63.
- [20] 张月进. 嗽喘宁片联合丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异型哮喘的临床研究[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(17): 91, 93.

(下转第 95 页)