

清咳平喘颗粒联合西医常规治疗成人社区获得性肺炎痰热壅肺证的多中心随机对照研究

金少涵^{1,2}, 朱梦婷², 罗 胜³, 刘兴华⁴, 范斐婷^{1,2}, 肖晶旻^{1,2}, 吴 蕾^{1,2}, 林 琳^{1,2}, 陈远彬^{1,2*}

1. 中医证候全国重点实验室/呼吸科, 广州中医药大学第二附属医院 (广东省中医院), 广东 广州 510000

2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405

3. 广州市番禺区中医医院, 广东 广州 511400

4. 东莞市中西医结合医院, 广东 东莞 523819

摘要: **目的** 观察清咳平喘颗粒联合西医常规治疗成人社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 痰热壅肺证患者的疗效和安全性。**方法** 采用多中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床试验设计, 纳入成人 CAP 痰热壅肺证患者 80 例, 按 1:1 比例随机分为治疗组和对照组, 在西医常规治疗基础上, 治疗组给予清咳平喘颗粒, 对照组给予清咳平喘颗粒模拟剂, 两组疗程均为 10 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者治疗前后肺炎影像学吸收评价得分、咳嗽和咳痰症状消失的患者比例和时间、咳嗽和咳痰评估问卷 (cough and sputum assessment questionnaire, CASA-Q)、CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate blood pressure, age 65) 评分、血白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白、抗感染治疗天数及不良事件发生率的差异。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 94.87%, 明显高于对照组的 74.36%, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肺炎影像学吸收评分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 但两组患者肺炎影像学吸收评分和肺炎总吸收率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 针对咳痰严重程度进行亚组分析, 治疗组中重度咳痰患者的肺炎影像学吸收评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组平均抗感染治疗天数、咳痰症状消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CASA-Q 评分较治疗前显著升高、血炎症指标显著降低 ($P < 0.05$); 但两组咳嗽症状消失时间、CASA-Q 评分、CURB-65 评分、血炎症指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验期间未发生严重不良事件, 两组不良事件发生率无差异。**结论** 在西医常规治疗基础上, 清咳平喘颗粒能有效减少 CAP 抗感染治疗天数, 改善咳痰症状, 缩短咳痰症状消失时间, 且安全性良好。

关键词: 社区获得性肺炎; 痰热壅肺证; 清咳平喘颗粒; 随机对照试验; 中西医结合

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)12-4099-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.017

Qingke Pingchuan Granule combined with conventional western medicine in treatment of adult community acquired pneumonia patients with phlegm heat obstructing lung syndrome: A multicenter randomize-controlled trial

JIN Shaohan^{1,2}, ZHU Mengting², LUO Sheng³, LIU Xinghua⁴, FAN Feiting^{1,2}, XIAO Jingmin^{1,2}, WU Lei^{1,2}, LIN Lin^{1,2}, CHEN Yuanbin^{1,2}

1. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome/Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou 510000, China

2. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Guangzhou Panyu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 511400, China

4. Dongguan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dongguan 523819, China

收稿日期: 2024-02-03

基金项目: 广东省科技厅省企联合基金-重点项目 (2022B1515230001); 广州市中医药防治慢性咳嗽病重点实验室项目 (2023A03J0226); 广东省中医药局林琳省名中医传承工作室 (粤中医办函[2023]108 号); 广东省中医院周仲瑛学术经验传承工作室建设项目 (中医二院[2014]89 号); 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队项目 (2021xk27); 中国民族医药学会科研项目 (2021Z2144-540102)

作者简介: 金少涵, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: 957848655@qq.com

***通信作者:** 陈远彬 (1985—), 男, 副主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 主攻中西医结合诊治慢阻肺、哮喘等呼吸系统常见病以及间质性肺病为代表的呼吸疑难疾病。E-mail: chenyanbin110@163.com

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of Qingke Pingchuan Granule (清咳平喘颗粒) combined with conventional western medicine in the treatment of adult community acquired pneumonia (CAP) with phlegm heat obstructing lung syndrome. **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, placebos parallel controlled clinical trial was designed. A total of 80 cases of adult patients with CAP syndrome of sputum heat obstructing lung were randomly divided into treatment group and control group according to the ratio of 1:1. On the basis of conventional western medicine treatment, the treatment group was given Qingke Pingchuan Granule and the control group was given Qingke Pingchuan Granule simulator. The course of treatment for both groups was 10 days. The clinical efficacy of the two groups of patients was observed, and the score of pneumonia imaging absorption evaluation before and after treatment, the proportion and time of patients with cough and sputum symptoms disappearing, and the cough and sputum assessment questionnaire were compared between the two groups. Differences in CASA-Q, CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate blood pressure, age 65) score, blood white blood cell count, neutrophil percentage, C-reactive protein, anti-infective treatment days and incidence of adverse events. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.87%, which was significantly higher than that of the control group (74.36%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the pneumonia imaging absorption scores in two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in imaging absorption score and total absorption rate between the two groups ($P > 0.05$). According to the subgroup analysis of the severity of expectoration, the imaging absorption score of patients with moderate and severe expectoration in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The average anti-infective treatment days and the disappearance time of expectoration symptoms in the treatment group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CASA-Q score was significantly increased and blood inflammation index was significantly decreased in two groups compared with before treatment ($P < 0.05$); However, there were no significant differences in the disappearance time of cough symptoms, CASA-Q score, CURB-65 score and blood inflammation indexes between the two groups ($P > 0.05$). In terms of safety, no serious adverse events occurred during the trial, and the incidence of adverse events was not different between the two groups. **Conclusion** On the basis of conventional western medicine treatment, Qingke Pingchuan Granules can effectively reduce the days of anti-infection treatment, improve the symptoms of expectoration, shorten the time of disappearance of expectoration symptoms, and have good safety.

Key words: community acquired pneumonia; phlegm heat obstructing lung syndrome; Qingke Pingchuan Granule; randomized controlled trial; integration of traditional Chinese and western medicine

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症, 临床可表现为咳嗽、咯痰、发热、胸闷或胸痛等症状^[1]。CAP 可以由细菌、病毒或真菌引起, 以宿主的炎症反应为特征, 是能够治疗和预防的常见疾病^[2]。现代医学的抗感染治疗是 CAP 治疗的主要手段, 但研究表明, 抗生素的过度使用造成越来越多的细菌产生耐药性, 传统抗生素治疗面临着巨大挑战^[3]。肺炎在中医学归属“风温肺热病”范畴。中医药治疗肺炎历史悠久, 临床实践经验丰富。采用中医辨证治疗、中西医结合治疗 CAP 可改善临床症状, 疗效优势明显, 中药联合抗生素治疗 CAP 已被写入我国专家共识^[4]。清咳平喘颗粒由经方麻杏石甘汤衍变而来, 前期药理学研究显示其具有止咳、祛痰、平喘、抗炎、抑菌及增强免疫力等多种药理作用, 具有较高的临床应用价值^[4-5]。本研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验设计, 评价清咳平喘颗粒治疗 CAP 痰热壅肺证患者的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2021 年 4 月—2022 年 9 月就诊于广东省中医院、番禺区中医院、东莞市中西医结合医院门诊或住院的 CAP 患者。本方案已在中国临床试验注册中心登记 (注册号 ChiCTR2100043207), 并经广东省中医院伦理委员会批准 (BF2020-286-01)。

1.2 样本量估算及分组方法

本研究为探索性研究, 总样本量设定为 80 例。将纳入病例按 1:1 比例分配到治疗组和对照组, 随机分配采用 SAS 9.2 软件完成程序编写和随机化的操作。采用广东省中医院临床研究方法学重点实验室研制的中央随机分配管理系统进行随机分配。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》^[1]中的标准: ①社区发病。②肺炎相关临床表现: 1) 新出现的咳嗽、咯痰或原有呼吸道疾病症状加重, 伴或不伴脓痰、胸痛、呼吸困难及咯血; 2) 发热; 3) 肺实变体征

和(或)闻及湿性啰音;4)外周血白细胞大于 $10 \times 10^9/L$ 或小于 $4 \times 10^9/L$, 伴或不伴细胞核左移。③胸部影像学检查显示新出现的斑片状浸润影、叶或段实变影、磨玻璃影或间质性改变, 伴或不伴胸腔积液。符合①、③及②中任何 1 项, 除外肺结核、肺部肿瘤、肺血管炎等其他疾病后, 可建立临床诊断。

1.3.2 中医诊断及辨证标准 参照《社区获得性肺炎中医诊疗指南(2011 版)》^[6]中痰热壅肺证的标准。主症: 咳嗽, 痰多, 痰黄, 痰白干黏, 胸痛, 舌质红, 舌苔黄、腻, 脉滑、数。次症: 发热, 口渴, 面红, 尿黄, 大便干结, 腹胀。诊断: ①咳嗽, 甚则胸痛; ②痰黄或白干黏; ③发热, 口渴; ④大便干结或腹胀; ⑤舌质红, 或舌苔黄或黄腻, 或脉数或滑数。具备①、②中的 2 项, 加③、④、⑤中的 2 项即可诊断。

1.4 纳入标准

①年龄 ≥ 18 周岁且 < 75 周岁, 性别不限; ②符合 CAP 临床诊断; ③中医辨证属痰热壅肺证; ④CAP 病情严重程度: CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate blood pressure, age 65) 评分为 0~2 分; ⑤自愿签署知情同意书。

1.5 排除标准

①重症肺炎患者; ②合并其他呼吸系统疾病, 如慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、支气管扩张症、活动性肺结核及其他肺部原发性疾病; ③伴有严重的或无法控制的基础疾病, 如血液病、慢性充血性心力衰竭; ④免疫缺陷, 如恶性肿瘤、器官或骨髓移植、艾滋病病毒感染或近 3 个月服用免疫抑制剂; ⑤伴有肝功能异常 [丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 或天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) ≥ 1.5 ULN (upper limits of normal, 正常值上限) 或肾功能异常 (血清肌酐 ≥ 1.5 ULN)]; ⑥糖尿病或糖耐量异常者; ⑦怀疑或确有酒精、药物滥用史或精神疾病史者; ⑧吞咽困难或任何影响药物吸收的胃肠道疾病史 (包括但不限于慢性腹泻、炎症性肠病、短肠综合征、胃大部切除术后等); ⑨过敏体质, 或已知对试验药物及对基础治疗类药物过敏者; ⑩受试者在入组前 1 个月内接触过研究药物; ⑪妊娠、计划妊娠和哺乳期患者。

1.6 脱落与剔除标准

1.6.1 脱落标准 试验过程中出现不宜继续进行试验的情况, 研究者决定使受试者退出试验; 受试者自行退出或失访。

1.6.2 剔除标准 纳入后发现不符合纳入标准, 或符合排除标准的误纳入者; 随机化后未服用过试验药物者; 研究者判定患者的合并疾病影响试验结果者。

1.7 盲法实施

采用双盲研究方法。患者顺序号及对应的分组结果为一级盲底, 再将两组用药编盲为二级盲底, 并随机编制每位患者的药物编号, 所有操作过程按照既定标准操作程序 (standard operating procedure, SOP) 完成。破盲规定: 若受试者在临床试验过程中病情恶化, 或产生严重不良反应、不良事件, 需立即采取抢救措施, 紧急破盲。

1.8 治疗方法

两组均给予西医抗感染治疗 (头孢菌素类如头孢呋辛钠注射液、呼吸喹诺酮类抗生素如左氧氟沙星注射液)。治疗组在抗感染治疗基础上联合使用清咳平喘颗粒 (长春雷允上药业有限公司, 国药准字 Z20040047, 生产批号 Y0320121C), 口服, 1 袋/次, 3 次/d。对照组在抗感染治疗基础上联合使用清咳平喘颗粒模拟剂 (由焦糖色、胭脂色、苦荞粉、蔗糖八乙酸酯、柠檬苦素等成分组成, 在外形、气味、口感、口味等方面与清咳平喘颗粒相似, 长春雷允上药业有限公司生产, 生产批号 Y0320122C, 研究正式开始前已通过盲法测试), 口服, 1 袋/次, 3 次/d。两组疗程均为 10 d。

合并用药规定: ①在观察期间, 患者除服用研究药物之外, 不得服用任何剂型的中药汤剂或中成药; ②若患者合并其他基础疾病包含必须继续服用的药物或其他治疗, 须在病例报告表中记录药名 (或其他疗法名)、用量、使用次数和时间等, 以便总结时加以分析和报告。

1.9 观察指标

1.9.1 主要疗效指标 改良版肺炎影像学吸收评价量表: 参照《改良版肺炎影像学吸收评价量表》^[7], 量表分为评分和吸收判定 2 部分, 其中评分部分由 2 名影像科专家于治疗前、治疗第 10 天分别独立评估; 吸收判定部分于治疗第 10 天结合评分部分数值进行评估, 以最终吸收判定得分来评价患者肺炎吸收情况。

1.9.2 次要疗效指标 (1)咳嗽症状消失的患者比例和时间、咳痰症状消失的患者比例和时间: 评估治疗后两组患者咳嗽、咳痰症状完全消失的患者人数比例和消失时间。(2)咳嗽和咳痰评估问卷 (cough

and sputum assessment questionnaire, CASA-Q) 评分: 包含咳嗽症状、咳嗽影响、咳痰症状及咳痰影响 4 个方面, 评分高低与气道黏液高分泌的严重程度成反比。(3) CURB-65 评分: 评估治疗前后两组患者的病情严重程度变化。CURB-65 评分共 5 项指标, 满足 1 项得 1 分: ①意识障碍; ②尿素氮 >7 mmol/L; ③呼吸频率 ≥ 30 次/min; ④收缩压 <90 mmHg 或舒张压 ≤ 60 mmHg (1 mmHg=133 Pa); ⑤年龄 ≥ 65 岁。评估死亡风险: ①0~1 分: 低危; ②2 分: 中危; ③3~5 分: 高危。(4) 血炎症指标(包括白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白): 评估治疗前后两组患者全身感染指标的改善情况。检测标本均为静脉血, 空腹时抽取标本 3 mL, 白细胞计数、中性粒细胞百分比采用电阻抗法检测, C 反应蛋白采用乳胶免疫比浊法检测。(5) 抗感染治疗天数: 比较分析两组患者平均抗感染治疗天数的差异, 于治疗完成后进行评估。以上指标分别于治疗前、治疗第 10 天进行评估。

1.10 疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]。治愈: 症状消失, 体温正常, 肺部啰音消失, 影像复查肺部病灶吸收。显效: 症状明显减轻, 肺部啰音明显减少, 影像复查肺部病灶吸收 70% 以上。有效: 症状减轻, 肺部啰音减少, 影像复查肺部病灶未完全吸收。无效: 症状及体征无改善或恶化, 影像复查肺部病灶未吸收。以治愈、显效、有效例数计算总有效率。

总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.11 安全性评价

观察试验期内的基本生命体征变化, 包括体温、呼吸、心率、血压等; 血常规、肝肾功能, 以及不良事件/反应情况。

1.12 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数和四分位数 (M [P₂₅, P₇₅]) 方式表示。正态分布计量资料的组间比较采用两独立样本 t 检验, 方差不齐用 t 检验。偏态分布计量资料的组间比较采用秩和检验 (Wilcoxon 法)。计数资料计算占比与率, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。咳嗽、咯痰症状消失的时间描述采用中位症状消失时间, 采用 Kaplan-Meier 法绘制曲线, 用 Log-rank 检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

纳入 CAP 患者 80 例, 治疗组和对照组各 40 例。纳入患者中, 两组各剔除 1 例, 剔除原因为治疗过程中确诊肺结核。治疗组完成 36 例, 脱落 3 例; 对照组完成 36 例, 脱落 3 例。纳入全分析集 (FAS) 患者共 78 例, 治疗组和对照组各 39 例。比较两组患者来源、诊疗场所、年龄、性别、职业、症状严重程度、合并疾病、合并用药等情况, 组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

治疗 10 d 后, 治疗组总有效率为 94.87%, 对照组为 74.36%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组改良版肺炎影像学吸收评价量表评分比较

2.3.1 两组肺炎影像学吸收评分比较 治疗前, 两组患者肺炎影像学吸收评分的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d 后, 两组患者肺炎影像学吸收评分与治疗前比较均显著降低 ($P < 0.05$)。但两组治疗后及治疗前后变化值比较, 肺炎影像学吸收评分的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

根据“社区获得性肺炎症状严重程度评估表”^[9], 对咳嗽严重度为中重度的患者进行亚组分析, 比较分析两组患者在治疗前后肺炎影像学吸收评分的差异。结果显示, 治疗前两组中重度咳嗽患者的肺炎影像学吸收评分的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d 后, 治疗组患者肺炎影像学吸收评分与治疗前比较显著降低 ($P < 0.05$), 对照组患者肺炎影像学吸收评分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d 后, 与对照组比较, 治疗组患者的肺炎影像学吸收评分明显降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.3.2 两组肺炎影像学吸收判定结果比较 治疗 10 d 后, 治疗组肺炎总吸收率为 64.1%, 对照组为 69.2%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.4 两组咳嗽、咳痰症状消失的患者人数比例和时间的比较

治疗 10 d 后, 治疗组咳嗽、咳痰症状消失的患者人数比例高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

比较两组患者咳嗽、咳痰症状的中位症状消失时间, 治疗组患者的中位咳嗽消失时间短于对照组,

表 1 两组患者基线资料比较
Table 1 Comparison on baseline data between two groups

指标	治疗组 (n = 39)	对照组 (n = 39)	χ^2/Z	P
患者来源/例 (占比/%)			0.182	0.913
广东省中医院	28 (71.8)	28 (71.8)		
东莞市中西医结合医院	5 (12.8)	6 (15.4)		
番禺区中医院	6 (15.4)	5 (12.8)		
主要诊疗场所/例 (占比/%)			0.000	1.000
门诊	1 (2.6)	2 (5.1)		
住院部	38 (97.4)	37 (94.9)		
性别/例 (占比/%)			0.052	0.820
男性	21 (53.8)	22 (56.4)		
女性	18 (46.2)	17 (43.6)		
职业/例 (占比/%)			3.744	0.242
全职	14 (35.9)	20 (51.3)		
兼职	1 (2.6)	0 (0)		
退休	20 (51.3)	18 (46.2)		
失业	4 (10.3)	1 (2.6)		
年龄/岁 (M [P ₂₅ , P ₇₅])	51 [35, 63]	51 [34, 62]	-0.025	0.980
病程/d (M [P ₂₅ , P ₇₅])	1 [1, 2]	1 [1, 3]	-1.131	0.895
疾病严重程度 ($\bar{x} \pm s$)				
咳嗽严重程度	1.54 ± 0.68	1.67 ± 0.58	-0.982	0.326
咳痰严重程度	1.28 ± 0.69	1.23 ± 0.54	-0.380	0.704
发热严重程度	0.56 ± 0.94	0.44 ± 0.75	-0.295	0.768
胸痛严重程度	0.23 ± 0.58	0.26 ± 0.60	-0.278	0.781
呼吸困难严重程度	0.21 ± 0.41	0.31 ± 0.57	-0.641	0.521
病因/例 (占比/%)				
细菌性肺炎	36 (92.3)	39 (100)	3.120	0.240
细菌合并病毒性肺炎	3 (7.7)	0 (0)		
合并基础疾病/例 (占比/%)			1.285	0.257
是	18 (46.2)	23 (59)		
否	21 (53.8)	16 (41)		
合并用药/例 (占比/%)				
抗生素	39 (100)	39 (100)	0.000	1.000
止咳药	18 (46.2)	19 (48.7)	0.051	0.821
平喘药	14 (35.9)	15 (38.5)	0.055	0.815

表 2 两组临床疗效比较
Table 2 Comparison of efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	8	15	6	10	74.36
治疗	39	8	20	9	2	94.87 [#]

与对照组比较: [#]P<0.05。

[#]P < 0.05 vs control group.

表 3 两组肺炎影像学吸收评分比较 (BOCF 法填补缺失值) ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pneumonia imaging absorption scores between two groups (BOCF method to fill in missing values) ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前	治疗后	治疗前后变化值
对照	39	11.86 ± 5.04	7.60 ± 5.13 [*]	4.26 ± 4.71
治疗	39	11.32 ± 5.05	7.46 ± 5.44 [*]	3.86 ± 4.55

与同组治疗前比较: ^{*}P<0.05。

^{*}P < 0.05 vs same group before treatment.

表 4 中重度咳嗽患者肺炎影像学吸收评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on pneumonia imaging absorption scores in patients with moderate to severe cough sputum severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前	治疗后	治疗前后变化值
对照	11	13.40±3.86	10.72±4.35	3.41±5.30
治疗	14	10.11±5.62	5.08±5.32 ^{*#}	5.75±3.43

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$ 。

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组肺炎影像学最终吸收判定结果比较

Table 5 Comparison on final absorption determination results of pneumonia imaging between two groups

组别	n/例	完全吸收/例	大部分吸收/例	部分吸收/例	无吸收/例	总吸收率/%
对照	39	8	13	6	12	69.2
治疗	39	8	8	9	14	64.1

表 6 两组咳嗽、咳痰症状消失的患者人数比例比较

Table 6 Comparison on proportion of number of patients whose cough and sputum symptoms disappeared between two groups

组别	n/例	咳嗽症状消失/例 (占比/%)	咳痰症状消失/例 (占比/%)
对照	39	9 (23.1)	19 (48.7)
治疗	39	12 (30.8)	24 (61.5)

但组间比较差异无统计学意义 ($P=0.316$); 治疗组患者的中位咳痰消失时间短于对照组, 且两组比较差异有统计学意义 ($P=0.035$)。见图 1、2。

2.5 两组 CASA-Q 评分比较

治疗前, 两组患者咳嗽症状评分、咳嗽影响评分、咳痰症状评分、咳痰影响评分的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d 后, 两组患者咳嗽症状评分、咳嗽影响评分、咳痰症状评分、咳痰影响评

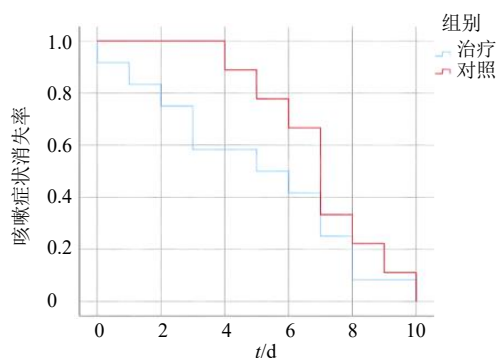


图 1 两组患者咳嗽消失天数生存分析

Fig. 1 Survival analysis of cough disappearance days in two groups of patients

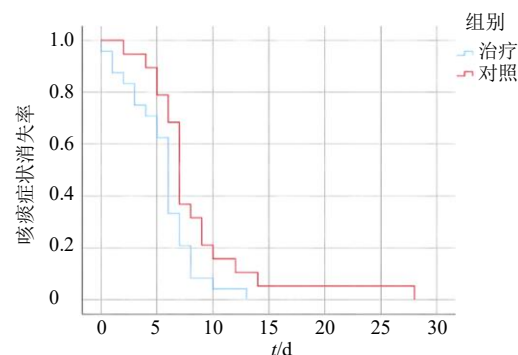


图 2 两组患者咳嗽消失天数生存分析

Fig. 2 Survival analysis of cough-sputum disappearance days in two groups of patients

分与治疗前比较均显著升高 ($P < 0.05$), 但两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7、8。

2.6 两组平均抗感染治疗天数比较

治疗 10 d 后, 治疗组的平均抗感染治疗天数少于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 9。

2.7 两组 CURB-65 评分比较

治疗前, 两组患者 CURB-65 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d 后, 两组患者 CURB-65 评分与治疗前比较无显著差异, 两组间比较差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 10。

2.8 两组血炎症指标比较

治疗前, 两组患者血白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 10 d 后, 与治疗前比较, 两组患者血白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白均显著降低 ($P < 0.05$), 但治疗后的组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 11。

表 7 两组咳嗽评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison on cough scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽症状评分		咳嗽影响评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	41.88±18.39	79.86±13.71*	71.16±16.25	96.09±7.95*
治疗	39	48.72±18.88	77.78±15.56*	75.24±18.07	95.92±8.93*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment.

表 8 两组咳痰评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison on cough-sputum scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳痰症状评分		咳痰影响评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	57.69±20.09	86.11±13.36*	77.67±19.15	95.37±9.95*
治疗	39	58.74±22.81	86.11±15.43*	78.85±17.06	96.41±8.40*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment.

表 9 两组平均抗感染治疗天数比较 (M [P₂₅, P₇₅])

Table 9 Comparison on mean days of anti-infection treatment between two groups (M [P₂₅, P₇₅])

组别	n/例	平均抗感染治疗时间/d
对照	39	12 [9, 14]
治疗	39	11 [9, 12]*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 10 两组 CURB-65 评分比较 (M [P₂₅, P₇₅])

Table 10 Comparison on CURB-65 scores between two groups (M [P₂₅, P₇₅])

组别	n/例	CURB-65 评分	
		治疗前	治疗后
对照	39	0 [0, 0]	0 [0, 0]
治疗	39	0 [0, 1]	0 [0, 1]

表 11 两组治疗前后白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 11 Comparison on white blood cell count, neutrophil percentage, C-reactive protein before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	白细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		中性粒细胞/%		C 反应蛋白/($mg \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	10.17±4.94	7.07±2.46*	70.87±12.08	58.99±11.09*	57.98±54.02	6.13±10.30*
治疗	39	9.56±4.33	6.53±2.73*	72.76±12.14	58.18±11.54*	77.46±70.83	9.84±15.29*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment.

2.9 安全性评价结果

试验期间共发生 19 例不良事件,其中治疗组有 9 例,对照组有 10 例,两组不良事件发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验过程中未发生严重不良事件,经判断不良事件与试验药物无关,药物具有良好安全性。

3 讨论

CAP 在中医学属“风温肺热病”范畴,《伤寒杂病论》云:“太阳病,发热而渴……身灼热者,名风温”;《内经》云:“肺热病者,先淅然厥……头痛不

堪,汗出而寒”,风温肺热病是因邪气侵袭肺脏,热壅于肺、肺失宣肃导致的一种病症,主要有发热、胸痛、咳嗽、口干、咳痰等症状^[10]。国医大师周仲瑛认为,CAP 属外感热病,其病因多为人感受外来之邪。感受风邪,首先侵犯肺卫,致肺气郁闭,清肃之令不行,而出现发热、咳嗽、痰壅、气促等症。痰热是其病理产物,常见痰热胶结,阻塞肺络,肺闭可加重痰阻,痰阻又进一步加重肺闭,宣肃不行,病情加重。痰热壅肺证是 CAP 最常见的中医证型^[11-12]。治以宣肺平喘、清热化痰为主法^[13]。

清咳平喘颗粒源自经典名方麻杏石甘汤。麻杏石甘汤出自《伤寒论》，第 63 条曰：“发汗后，不可更行桂枝汤，汗出而喘，无大热者，可与麻黄杏仁甘草石膏汤”^[14]。作为辛凉甘润第 1 方，麻杏石甘汤具有辛凉宣泄、清肺平喘之效。清咳平喘颗粒是在麻杏石甘汤原方基础上增加鱼腥草、矮地茶、川贝母、枇杷叶、紫苏子、金荞麦 6 味清肺解毒、宣肺化痰之品，经现代工艺制成，具有清热化痰、止咳平喘等功效，临床用于治疗急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作属痰热郁肺证患者。组方以石膏为君，清泻肺火；以鱼腥草、麻黄、苦杏仁、金荞麦为臣，清热化痰、宣肺止咳；矮地茶、川贝母、枇杷叶、紫苏子等为佐，止咳化痰；甘草为使，调和诸药。全方清化宣通并施，共奏清化痰浊、止咳平喘之功。

研究表明，对于成人轻中度 CAP 患者，在常规治疗（莫西沙星抗感染加辅助治疗）基础上联合清咳平喘颗粒，有助缩短发热持续时间、咳嗽减轻时间、肺部啰音消失时间及住院总天数，并降低炎症因子（白细胞、C 反应蛋白等）水平^[15]。还有研究发现，清咳平喘颗粒联合左氧氟沙星治疗成人 CAP 患者，可改善患者凝血功能、免疫功能，降低炎症指标^[16]。但以上研究未采用安慰剂与盲法，且对肺部炎症吸收的评估缺乏客观的疗效指标，所提供的证据级别有限。

本研究选取肺炎影像学吸收评分作为主要结局指标，结果显示，治疗后两组患者肺炎影像学吸收评分与治疗前比较均显著降低，但治疗后两组肺炎影像学吸收评分的差异并无统计学意义。症状严重程度是影响疾病临床转归的重要因素，针对患者症状严重程度进行亚组分析后发现，在有中重度咳嗽症状的 CAP 患者人群中，治疗组的肺炎影像学吸收评分显著降低对照组（ $P < 0.05$ ），表明清咳平喘颗粒对中有重度咳嗽症状的 CAP 患者具有促进肺部炎症吸收的趋势，疗效优于安慰剂。治疗后，治疗组咳嗽、咳嗽症状消失的患者人数比例均高于对照组，但差异无统计学意义；治疗组患者的中位咳嗽、咳嗽消失时间均小于对照组，且两组咳嗽消失时间差异显著（ $P < 0.05$ ），提示清咳平喘颗粒具有促进患者咳嗽、咳嗽症状消失的潜在优势；治疗组的抗感染治疗天数少于对照组，且两组间差异具有统计学意义，表明清咳平喘颗粒可有效缩短抗感染疗程。

清咳平喘颗粒具有止咳平喘、祛痰、抗炎、抑菌等多种药理作用，并能增强人体细胞免疫与体液

免疫功能，对呼吸道常见的致病菌如肺炎球菌、链球菌、金黄色葡萄球菌等均具有较好的抑菌作用^[4]，用于治疗或辅助治疗成人 CAP 具有巨大的潜在临床价值。现代药理学研究表明，石膏有解热、抗病毒、增强免疫力等作用^[17]。麻黄有解热、止咳定喘、抗炎抗过敏、抗菌、抗病毒等作用^[18]。杏仁可抗炎止痛、镇咳定喘、增强免疫功能^[19]。川贝母的主要活性成分为甾体生物碱，其发挥着镇咳平喘、祛痰、抗炎等作用^[20]。鱼腥草能够抑制多种细菌，对一些真菌、病毒、耐药菌也有较好的抗菌活性^[21]。金荞麦具有抗病毒、抗真菌、抗炎、促进气管纤毛运动、祛痰止咳平喘、改善肺纤维化、免疫调节等药理作用，具有广泛的临床应用基础^[22]。矮地茶不仅具有良好的镇咳祛痰效果，还兼有抗菌、抗病毒、抗炎镇痛等作用^[23]。枇杷叶提取物有镇咳平喘祛痰、抗感染、抗病毒、调节免疫等作用^[24]。研究发现，炒紫苏子提取物具有良好的镇咳、祛痰平喘作用^[25]。甘草提取物具有广泛的抗菌活性，对多种细菌均可发挥一定抑制作用^[26]。王添全等^[27]采用网络药理学方法，探索清咳平喘颗粒作用机制及有效靶点通路，通过构建清咳平喘颗粒治疗急性慢性支气管炎-慢性阻塞性肺疾病“药物-成分-靶点-通路”网络，推测其治疗作用主要与细胞质内调控因子合成与转运有关，合成释放后的细胞因子能够参与控制人体内的细胞增殖、凋亡等功能，从而有效改善病情。通过进一步对潜在核心靶点进行分析，推测清咳平喘颗粒可能通过调节血管内皮生长因子受体 2（vascular endothelial growth factor receptor-2，VEGFR-2）、肿瘤组织转化生长因子 $\beta 1$ （transforming growth factor- $\beta 1$ ，TGF- $\beta 1$ ）、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1（tissue inhibitor of metalloproteinase-1，TIMP-1）、小凹蛋白-1（caveolin-1，CAV1）、缺氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1 α ，HIF-1 α ）、白细胞介素-2（interleukin2，IL-2）等靶点，影响蛋白多糖、缺氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor 1，HIF-1）信号通路及辅助性 T 淋巴细胞 17（Thelper cell 17，Th17）细胞分化等通路来改善病情，揭示了清咳平喘颗粒具有多成分、多靶点、多通路的治疗特点。本研究发现，清咳平喘颗粒有效促进患者咳嗽症状消失，缩短抗感染疗程，并在改善咳嗽咯痰症状、促进肺部炎症吸收方面也显示出治疗潜力，可能与调节以上靶点发挥作用有关，未来有待开展进一步的基础实验研究加以验证。

目前,随着人口老龄化及抗生素耐药性上升,CAP 的治疗呈现出治疗困难、病死率高、预后差等特点^[28],因此,积极地寻找新的治疗方案成为临床亟待解决的问题,而这正是中医药辅助治疗 CAP 的优势所在。本研究采取多中心随机对照试验设计,为应用清咳平喘颗粒治疗 CAP 痰热壅肺证提供了循证医学依据。本研究存在一定局限性,一是在应用清咳平喘颗粒治疗 CAP 时,合并用药中未禁用止咳化痰平喘化学药,可能使治疗组和对照组的疗效评价差异性不明显;二是在治疗周期内,缺少中间时点疗效评价,易导致中医药干预的早期优势被忽视;三是结局指标中缺少中医证候的疗效评价。未来需要更合理地设置评价指标及访视时点,以期获得更有信服力的临床研究结论,更好地指导临床实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201.
- [2] Aliberti S, Dela Cruz C S, Amati F, et al. Community-acquired pneumonia [J]. *Lancet*, 2021, 398(10303): 906-919.
- [3] Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers J D, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: A European perspective [J]. *Thorax*, 2013, 68(11): 997-999.
- [4] 中华医学会急诊医学分会. 清咳平喘颗粒在急性呼吸系统疾病的临床应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(9): 1182-1185.
- [5] 郭媛媛, 毛柳英, 欧阳竞锋. 清咳平喘颗粒研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(7): 117-120.
- [6] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 社区获得性肺炎中医诊疗指南(2011版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(21): 1883-1888.
- [7] 殷人易, 李猛, 徐红日, 等. 肺炎胸片吸收评价量表初步编制及应用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(2): 185-187.
- [8] 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: 124.
- [9] Barrera C M, Mykietiuks A, Metev H, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: A global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(4): 421-430.
- [10] 徐红日, 姜良铎, 王兰, 等. 基于中西医互参的风温肺热病状态论治 [J]. 现代中医临床, 2017, 24(4): 10-13.
- [11] 李世清, 康雷, 丁霞, 等. 成人社区获得性肺炎的中医辨证回顾研究 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(12): 2102-2106.
- [12] 及晶晶, 刘兰林. 风温肺热病证候相关影响因素的临床研究 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(4): 346-348.
- [13] 邵臧杰. 周仲瑛教授辨治社区获得性肺炎学术经验传承研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [14] 曲夷. 伤寒论选读 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2020: 47.
- [15] 任明霞, 赵皖京. 清咳平喘颗粒联合莫西沙星治疗成人轻中度社区获得性肺炎临床观察 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3410-3414.
- [16] 边亚礼, 杨艳双, 何新霞. 清咳平喘颗粒联合左氧氟沙星对社区获得性肺炎的疗效分析 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2023, 16(2): 254-256.
- [17] 孙姝. 石膏的药理作用与微量元素的探究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(5): 170.
- [18] 杨昕宇, 肖长芳, 张凯熠, 等. 麻黄临床应用与药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2874-2877.
- [19] 张德珂, 聂金娥, 钱芳芳. 中药苦杏仁药理作用研究进展 [J]. 山东化工, 2021, 50(22): 100-102.
- [20] 王倩倩, 谭勇, 刘雯霞, 等. 贝母化学成分及药理作用的研究进展 [A] // 全国第 9 届天然药物资源学术研讨会论文集 [C]. 广州: CSNR 天然药物资源专业委员会, 2010: 734-738.
- [21] 李娟, 邵慧, 钟正灵, 等. 鱼腥草抗菌作用研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(12): 1427-1432.
- [22] 程康, 王秀梅, 曹晓琳, 等. 金荞麦的药理学与临床治疗研究进展和对新型冠状病毒肺炎的治疗探讨 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2021, 41(4): 341-344.
- [23] 曾令阳, 王梓懿, 何翠薇. 矮地茶化学成分与药理作用研究进展 [J]. 广西科学, 2019, 26(5): 484-489.
- [24] 黎雪桂. 枇杷叶主要提取物药理作用研究进展 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(11): 17-18.
- [25] 王永奇, 邢福有, 刘凡亮, 等. 紫苏子镇咳、祛痰、平喘作用的药理研究 [J]. 中南药学, 2003, 1(3): 135-138.
- [26] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [27] 王添全, 曹俊岭, 胡金涛, 等. 基于网络药理学探讨清咳平喘颗粒治疗急性慢性支气管炎合并慢性阻塞性肺疾病的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 160-168.
- [28] Torres A, Cilloniz C, Ferrer M, et al. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1353-1363.

[责任编辑 潘明佳]