

口服中药治疗感染后咳嗽的疗效及安全性的系统评价及 Meta 分析^Δ

杨琳^{1*}, 鲁震², 卢丹妮¹, 杨海燕¹, 李宁¹, 张群¹, 冯原^{1#} (1. 广西中医药大学附属瑞康医院呼吸与危重症医学科, 南宁 530011; 2. 西安市中医医院急诊科, 西安 710021)

中图分类号 R969.3;R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)05-0584-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.015



摘要 目的:系统评价口服中药治疗感染后咳嗽的临床疗效及安全性。方法:系统检索7个中英文数据库,收集建库至2024年6月30日发表的口服中药治疗感染后咳嗽的随机对照试验(观察组采用口服中药治疗,包括中药汤剂、中药颗粒剂;对照组采用空白对照、安慰剂治疗和西医治疗)。依据Cochrane标准进行文献筛选、质量评价,对纳入的研究进行Meta分析,并使用GRADE框架评估证据。结果:最终纳入16项研究,涉及2894例患者。Meta分析结果显示,口服中药在提高临床总有效率($RR=1.19$, $95\%CI=1.15\sim1.23$),降低日间咳嗽症状积分($SMD=-0.98$, $95\%CI=-1.46\sim-0.51$)、夜间咳嗽症状积分($SMD=-1.21$, $95\%CI=-1.76\sim-0.67$)、中医证候积分($SMD=-1.11$, $95\%CI=-1.65\sim-0.57$),降低神经肽P物质($SMD=-2.86$, $95\%CI=-4.39\sim-1.33$)、白细胞介素6($SMD=-1.93$, $95\%CI=-3.29\sim-0.57$)、神经激肽A($SMD=-1.11$, $95\%CI=-1.45\sim-0.77$)水平方面优于对照组,且不良反应发生例数低于对照组($OR=0.53$, $95\%CI=0.35\sim0.80$),上述差异均有统计学意义($P<0.05$);但观察组与对照组患者的生活质量评分比较,差异无统计学意义($SMD=0.40$, $95\%CI=-0.31\sim1.10$, $P=0.27$)。GRADE分级显示,总有效率和不良反应发生例数为高质量证据。结论:口服中药治疗感染后咳嗽具有确切的疗效及安全性,但存在纳入质量一般、异质性强等问题,仍需高质量的随机对照试验佐证。

关键词 感染后咳嗽; 中医药; Meta分析; GRADE评价

Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Oral Administration of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Post-Infection Cough^Δ

YANG Lin¹, LU Zhen², LU Danni¹, YANG Haiyan¹, LI Ning¹, ZHANG Qun¹, FENG Yuan¹ (1. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China; 2. Dept. of Emergency, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the clinical efficacy and safety of oral administration of traditional Chinese medicine in the treatment of post-infection cough. **METHODS:** Randomized controlled trials on oral administration of traditional Chinese medicine in the treatment of post-infection cough (the observation group was given oral administration of traditional Chinese medicine, including traditional Chinese medicine decoction and traditional Chinese medicine granules; the control group received blank control, placebo or Western medicine) published from database establishment to Jun. 30th, 2024 were collected by searching 7 Chinese and English databases. Literature screening and quality assessment were conducted according to the Cochrane criterion, Meta-analysis on the enrolled studies was performed and GRADE framework was used to evaluate the evidence. **RESULTS:** A total of 16 studies were enrolled, including 2 894 patients. Meta-analysis showed that oral administration of traditional Chinese medicine had better efficacy in improving clinical total clinical effective rate ($RR=1.19$, $95\%CI=1.15-1.23$), reducing daytime cough symptom score ($SMD=-0.98$, $95\%CI=-1.46--0.51$), nighttime cough symptom score ($SMD=-1.21$, $95\%CI=-1.76--0.67$) and traditional Chinese medicine syndrome score ($SMD=-1.11$, $95\%CI=-1.65--0.57$), and reducing neuropeptide substance P ($SMD=-2.86$, $95\%CI=-4.39--1.33$), interleukin-6 ($SMD=-1.93$, $95\%CI=-3.29--0.57$), neurokinin A ($SMD=-1.11$, $95\%CI=-1.45--0.77$) levels than those in the control group, and oral administration of traditional Chinese medicine had lower case number of adverse drug reaction than that of the control group ($OR=0.53$, $95\%CI=0.35-0.80$), with statistically significant differences ($P<0.05$). However, there

Δ 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(No. 81960804);广西自然科学基金面上项目(No. 2023GXNSFAA02609);广西青年岐黄学者培养项目(No. GXQH202417)

* 硕士研究生。研究方向:内科疾病的中西医结合防治。E-mail:y10717@126.com

通信作者:主任医师,教授,硕士生导师,广西青年岐黄学者。研究方向:中西医结合防治呼吸系统疾病。E-mail:fengy@gxcmu.edu.cn

was not statistically significant difference in the comparison of quality of life scores between the observation group and control group ($SMD = 0.40, 95\% CI = -0.31-1.10, P = 0.27$). GRADE classification showed that the total effective rate and case number of adverse drug reaction were high-quality evidence. CONCLUSIONS: Oral administration of traditional Chinese medicine in the treatment of post-infection cough has definite efficacy and safety, yet there are problems such as low quality and high heterogeneity of enrolled studies, which still needs high-quality RCT evidence. KEYWORDS Post-infection cough; Traditional Chinese medicine; Meta-analysis; GRADE assessment

感染后咳嗽 (post-infectious cough, PIC) 指当呼吸道感染的急性期症状消失后,咳嗽持续存在 3~8 周,多表现为刺激性干咳或咳少许白色黏液痰,且胸部影像学、血常规等检查结果无异常,属于亚急性咳嗽范畴^[1]。PIC 是亚急性咳嗽的最常见原因,11%~25% 的上呼吸道感染患者会继发 PIC,且发病率与季节相关,如果在上呼吸道感染高发的季节,PIC 发病率可高达 25%~50%^[2-3]。尽管 PIC 有自限性的特征,但持续的咳嗽会严重影响生活质量,甚至发展为慢性咳嗽或其他呼吸系统疾病。目前,西医治疗措施有抗组胺药、减充血剂和中枢性镇咳药等,主要目的为缓解症状,但往往伴随着不良反应的发生,如视力模糊、嗜睡、头晕、皮疹、瘙痒、恶心或呕吐等,因此,越来越多的 PIC 患者寻求中医药治疗^[4]。中医药对 PIC 的治疗有着悠久的历史和丰富的经验,具有疗效确切、不易产生耐药性和安全性高等特点^[5]。同时基于整体调理,能够提高免疫功能,预防疾病发展,但治疗多集中在专家经验,缺乏高水平循证医学证据。尽管已有学者发表了中医药治疗 PIC 的 Meta 分析,但数据有待更新,且纳入的结局指标不全面^[6]。因此,本研究归纳国内外数据库中相关文献,对口服中药治疗 PIC 的临床疗效和安全性进行系统评价和 Meta 分析,以期为临床应用提供有力的循证医学证据。

1 资料与方法

本研究的 INPLASY 注册号:INPLASY202450084。

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究类型:随机对照试验 (RCT)。(2) 研究对象:符合《咳嗽的诊断与治疗指南 (2021)》^[1] 中 PIC 诊断的患者,且年龄 ≥ 18 岁。(3) 干预措施:观察组为口服中药 (包括中药汤剂、中药颗粒剂);对照组为空白对照、安慰剂治疗和西医治疗。(4) 结局指标:主要结局指标包括总有效率、咳嗽症状积分、中医证候积分;次要结局指标包括生活质量评分 [莱塞斯特咳嗽问卷 (LCQ)]、气道神经源性炎症介质 [神经肽 P 物质 (SP)、白细胞介素 6 (IL-6)、神经激肽 A (NKA)] 和不良反应发生例数。(5) 排除标准:①重复发表的文章;②综述、学位论文、机制研究、经验总结、个案报道、会议摘要;③研究总样本量 < 100 例;④研究地点非三级医院或无课题、基金支撑的文章;⑤原始研究数据粗糙,难以提取有效结局的文章;⑥研究设计不严谨、基线不可比的文献;⑦非中英文文献。

1.2 文献检索方法

文献检索时间为各数据库建库至 2024 年 6 月 30 日。检索的数据库: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、Web of Science 和 the Cochrane Library。采用主题词与自由词结合的检索策略,中文检索词为“感染后咳嗽”“感冒后咳嗽”“中药”和“中医药”;英文检索词为“Postinfectious

cough”和“Traditional Chinese Medicine”。

1.3 文献筛选与数据提取

2 名评审员对纳入的文献进行独立筛选,交叉核对。如遇分歧,由第 3 名评审员分析决定。文献筛选使用 Endnote X9 软件管理,先剔除重复文献,再依次阅读和审核题目、摘要、全文,判断纳入文献的合格性,并记录和保存。制作数据提取表,内容包含第一作者、发表年份、观察组/对照组的样本量、干预措施、疗程、主要结局指标和次要结局指标。

1.4 文献质量评价

使用 Cochrane 协作的偏倚风险评估工具评估偏倚风险^[7]。评审员评估与随机序列生成 (选择偏倚)、分配隐藏 (选择偏倚)、受试者和研究者盲目性 (执行偏倚)、结果评分者盲目性 (观察偏倚)、报告结果数据的完整性 (失访偏倚)、选择性结果报告 (报告偏倚) 以及其他偏倚相关的偏倚风险,每个偏倚风险被分为“低风险”“高风险”和“未知风险”。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.4 软件分析数据、制作森林图,用 Q 检验和 I^2 值进行异质性检验^[8]。各效应量计算 95% CI ,若结局指标为二分类变量,则用优势比 (OR) 或相对危险度 (RR) 作为效应量;若结局指标为连续性变量,评估表一致时选用加权均数差 (WMD),不一致时选用标准化均数差 (SMD)^[9]。对各研究进行异质性分析,若 $P > 0.05, I^2 < 50\%$,认为异质性可接受,选用固定效应模型;若 $P \leq 0.05, I^2 \geq 50\%$,提示各研究存在异质性,分析产生异质性的原因,并使用敏感性分析进行处理,对无法消除统计学异质性的研究,选用随机效应模型。针对纳入研究数 > 12 项的结局指标绘制漏斗图,进行发表偏倚评估。

1.6 GRADE 证据质量评价

证据质量评价依据 GRADE 方法,从风险偏倚、不一致、间接性、不精确性、发表偏倚等 5 个降低因素,将证据质量分为极低质量、低质量、中等质量和高质量 4 个级别,质量越高,证据越强^[10]。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

通过数据库共检索出文献 1 601 篇 (中文文献 1 525 篇,英文文献 76 篇),根据纳入与排除标准,最终纳入文献 16 篇^[11-26],见图 1。16 篇文献共涉及研究对象 2 894 例 (观察组 1 582 例,对照组 1 312 例),观察组与对照组患者的基线资料基本一致,具有可比性。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 16 项研究中,2 项^[18,26] 仅提及“随机”,但未说明随机分组方法,评价为“未知风险”;10 项^[11,14-15,17,19-24] 使用随机数字表法,评价为“低风险”;4 项^[12-13,16,25] 使用随机化区组法,评价为“低风险”;5 项^[12-13,16,24-25] 使用分配隐藏方案,评价

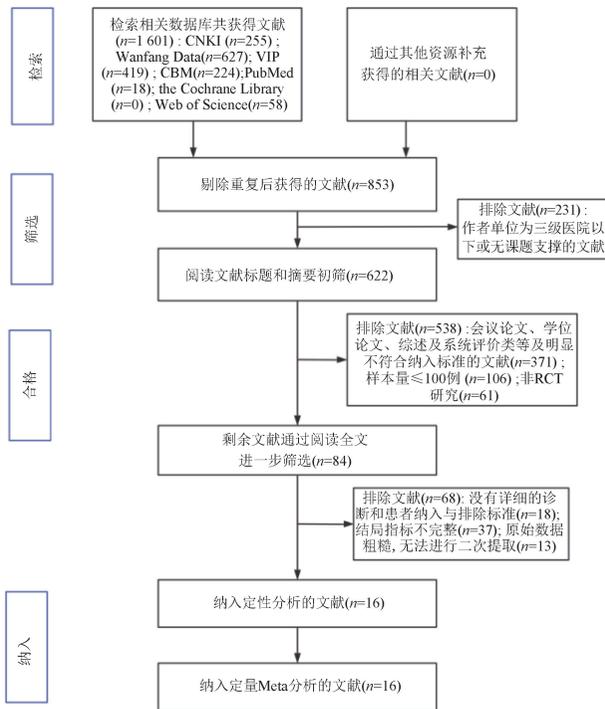


图1 文献检索流程

为“低风险”；5项^[12-13,16,24-25]使用盲法,评价为“低风险”；5项^[13,22-25]报告了失访或退出,均已说明原因及处理方法(意向性分析),对结局影响较小,评价为“低风险”；均无选择性报告,结局数据均完整,均声明基金支持及不存在利益冲突,评价为“低风险”。纳入研究的总体偏倚风险较低,见图2。

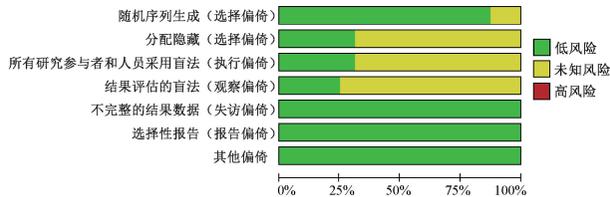


图2 纳入研究的偏倚风险图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率:14项研究^[11,13,15-26]报告了总有效率,包含观察组患者1422例、对照组患者1150例。各研究间的异质性被认为可接受($I^2 = 44\%$, $P = 0.04$),选用固定效应模型分析。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($RR = 1.19$, $95\%CI = 1.15 \sim 1.23$, $P < 0.00001$),见图3。

2.3.2 咳嗽症状积分:11项研究^[13,15-22,24,26]报告了咳嗽症状积分,包含观察组患者1173例、对照组患者906例。(1)日间咳嗽症状积分。各研究间有高度异质性($I^2 = 96\%$, $P <$

表1 纳入文献的基本特征

文献	样本量/例		年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)		干预措施		疗程/d	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
秦鸿等(2024年) ^[11]	90	88	55.89±13.79	53.66±15.02	清咳平喘颗粒	复方甲氧那明胶囊	7	①⑤⑥
张洪春等(2024年) ^[12]	114	113	43.17±15.29	42.95±14.62	宣肺止咳合剂	宣肺止咳合剂安慰剂	7	③④
Chi等(2023年) ^[13]	176	59	41.53±12.56	37.82±13.49	杏仁止咳颗粒	杏仁止咳颗粒模拟剂	14	①②③④⑥
刘惠梅等(2023年) ^[14]	50	50	49.18±13.27	46.12±11.13	补肺化痰止咳方	复方甲氧那明胶囊	7	③④⑥
张晓阳等(2022年) ^[15]	60	60	36.73±5.62	36.20±5.71	肃金方合剂	盐酸二氧丙嗪片	14	①②③④⑤
曲阳等(2022年) ^[16]	120	40	44.22±13.72	44.61±13.20	治咳川贝枇杷滴丸	治咳川贝枇杷滴丸模拟剂	5	①②③⑥
毛建华(2022年) ^[17]	65	65	46.20±12.50	45.20±12.70	祛风宣肺方	复方甲氧那明胶囊	28	①②⑤
刘晖等(2022年) ^[18]	65	65	40.50±10.20	40.10±11.30	感咳宁汤	盐酸西替利嗪片+氢溴酸右美沙芬胶囊	10	①②③⑥
胡晓宇等(2021年) ^[19]	55	55	51.58±13.44	54.80±15.97	温阳抗寒汤	复方甲氧那明胶囊	14	①②③⑤⑥
许敏等(2020年) ^[20]	239	239	48.17±6.09	48.27±6.19	定咳汤	复方甲氧那明胶囊	7	①②④
任红芳等(2019年) ^[21]	63	63	49.10±5.96	48.67±5.81	射干麻黄汤	氨溴特罗口服液	7	①②③④⑤
黄惠芬等(2019年) ^[22]	122	58	34.78±19.25	37.24±17.53	玄参甘桔汤合三拗汤加减	复方甲氧那明胶囊	7	①②③④⑤
李灏等(2018年) ^[23]	98	96	45.60±13.70	46.80±14.70	桑梅止咳颗粒	美敏伪麻溶液	14	①③④⑥
黄河清等(2015年) ^[24]	143	137	39.21±12.15	39.68±11.56	郁热方+氯雷他定片安慰剂	氯雷他定片+中药配方颗粒安慰剂	10	①②⑤⑥
蒋红丽等(2015年) ^[25]	57	59	38.90±2.60	39.51±4.71	清风感咳颗粒	清风感咳颗粒安慰剂	10	①③⑥
原铁等(2015年) ^[26]	65	65	34.20±6.70	34.40±6.90	麻杏石甘汤	复方甲氧那明胶囊	7	①②⑥

注:①总有效率;②咳嗽症状积分;③中医证候积分;④生活质量评分(LCQ);⑤气道神经源性炎症介质(SP,NKA,IL-6);⑥不良反应发生例数。

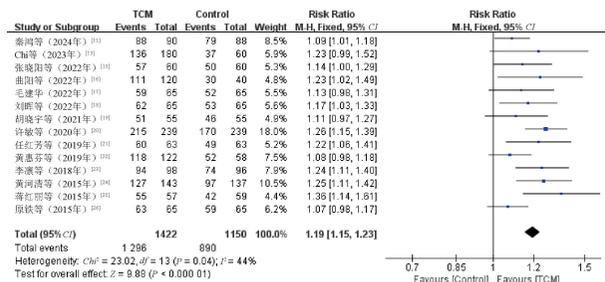


图3 总有效率的Meta分析森林图

0.00001),选用随机效应模型分析。结果显示,观察组患者的日间咳嗽症状积分较对照组显著降低,差异有统计学意义($SMD = -0.98$, $95\%CI = -1.46 \sim -0.51$, $P < 0.00001$),提示口服

中药能改善日间咳嗽症状积分,见图4。由于异质性高,逐一排除文献后发现合并效应量未见明显变化,说明定量合并的结果比较稳健。(2)夜间咳嗽症状积分。排除临床异质性后,选用随机效应模型(异质性检验: $I^2 = 97\%$, $P < 0.00001$)分析。结果显示,观察组患者的夜间咳嗽症状积分较对照组显著降低,差异有统计学意义($SMD = -1.21$, $95\%CI = -1.76 \sim -0.67$, $P < 0.00001$),提示口服中药能改善夜间咳嗽症状积分,见图4。

2.3.3 中医证候积分:11项研究^[12-16,18-19,21-23,25]报告了中医证候积分,包括观察组患者980例、对照组患者718例。各研究间有高度异质性($I^2 = 96\%$, $P < 0.00001$),选用随机效应模型分析。结果显示,观察组患者的中医证候积分较对照组显著降低,差异有统计学意义($SMD = -1.11$, $95\%CI = -1.65 \sim -0.57$, $P < 0.00001$),提示口服中药能改善中医证候积分,见图5。

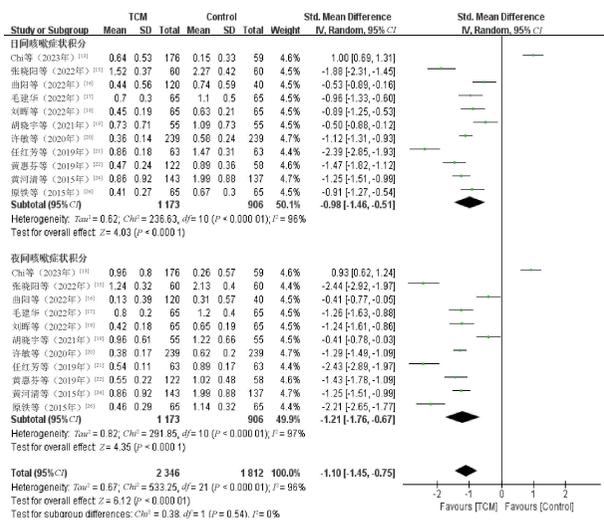


图 4 两组患者咳嗽症状积分比较的 Meta 分析森林图

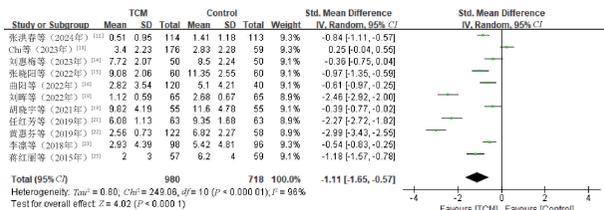


图 5 两组患者中医证候积分比较的 Meta 分析森林图

2.3.4 生活质量评分: 8 项研究^[12-15, 20-23]报告了生活质量评分, 包括观察组患者 922 例、对照组患者 738 例。各研究间有高度异质性 ($I^2 = 98\%$, $P < 0.0001$), 选用随机效应模型分析。结果显示, 两组患者生活质量评分的差异无统计学意义 ($SMD = 0.40$, $95\% CI = -0.31 \sim 1.10$, $P = 0.27$), 提示口服中药方案改善生活质量评分的效果与对照组相当, 见图 6。

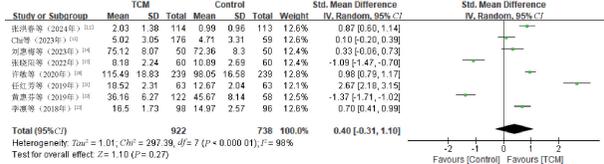


图 6 两组患者生活质量评分比较的 Meta 分析森林图

2.3.5 气道神经源性炎症介质: (1) SP。4 项研究^[15, 21-22, 24]报告了 SP 水平, 包括观察组患者 388 例、对照组患者 318 例。各研究间有高度异质性 ($I^2 = 98\%$, $P < 0.0001$), 选用随机效应模型分析。结果显示, 观察组患者的血清 SP 水平较对照组显著降低, 差异有统计学意义 ($SMD = -2.86$, $95\% CI = -4.39 \sim -1.33$, $P = 0.0003$), 提示口服中药能下调血清 SP 水平, 见图 7。(2) IL-6。7 项研究^[11, 15, 17, 19, 21-22, 24]报告了 IL-6 水平, 包括观察组患者 598 例、对照组患者 526 例。各研究间有高度异质性 ($I^2 = 99\%$, $P < 0.0001$), 选用随机效应模型分析。结果显示, 观察组患者的 IL-6 水平较对照组显著降低, 差异有统计学意义 ($SMD = -1.93$, $95\% CI = -3.29 \sim -0.57$, $P = 0.005$), 提示口服中药能降低 IL-6 水平, 见图 7。(3) NKA。3 项研究^[21-22, 24]报告了 NKA 水平, 包括观察组患者 328 例、对照组患者 258 例。各研究间

有高度异质性 ($I^2 = 71\%$, $P = 0.03$), 选用随机效应模型分析。结果显示, 观察组患者的 NKA 水平较对照组显著降低, 差异有统计学意义 ($SMD = -1.11$, $95\% CI = -1.45 \sim -0.77$, $P < 0.0001$), 提示口服中药能改善 NKA 水平, 见图 7。

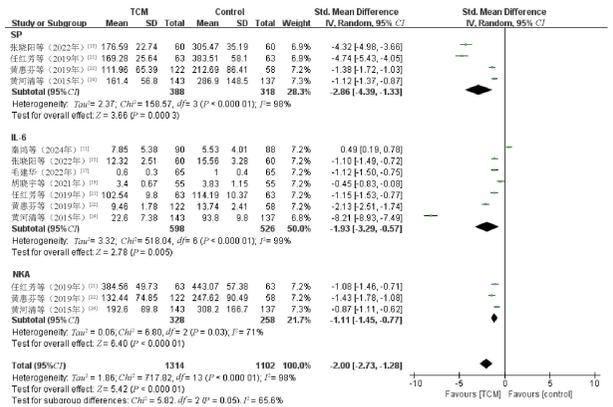


图 7 两组患者气道神经源性炎症介质水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.6 不良反应发生例数: 10 项研究^[11, 13-14, 16, 18-19, 23-26]报告了不良反应发生例数, 包括观察组患者 919 例、对照组患者 714 例。各研究间的异质性被认为可接受 ($I^2 = 49\%$, $P = 0.04$), 选用固定效应模型分析。结果显示, 观察组患者的不良反应发生例数低于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 0.53$, $95\% CI = 0.35 \sim 0.80$, $P = 0.002$), 提示口服中药能降低不良反应发生例数, 见图 8。

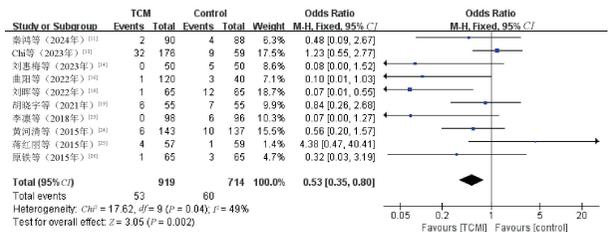


图 8 两组患者不良反应发生例数比较的 Meta 分析森林图

2.4 敏感性分析及发表偏倚

对于高度异质性的结果采用剔除个别研究进行敏感性分析, 以评估单个研究对整体结果的影响, 结果显示, 排除单个研究后的 Meta 分析结果相似, 验证了本研究的稳定性。对纳入文献数 > 12 篇的结局指标 (总有效率) 进行发表偏倚风险评估, 漏斗图左右两边较为对称, 提示发表偏倚可能性较低, 见图 9。

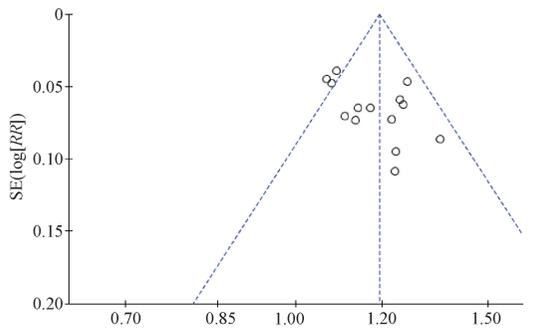


图 9 总有效率的发表偏倚漏斗图

2.5 GRADE 证据分级

采用 GRADE 分级对 9 个结局指标进行评价。结果显示, 日间和夜间咳嗽症状积分、中医证候积分、SP、IL-6、NKA 的证

据质量均为“低质量”, 生活质量评分的证据质量为“极低质量”, 以上结局指标的质量有待进一步提高, 降级因素主要集中在风险偏倚和不一致性, 见表 2。

表 2 口服中药治疗 PIC 疗效的 GRADE 证据级别评价结果

结局指标	效应量	总样本量/例	风险偏倚	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
总有效率	RR=1.19, 95%CI=1.15~1.23	2 572	显著 ^a	不显著	不显著	不显著	不显著	高质量
日间咳嗽症状积分	SMD=-0.98, 95%CI=-1.46~-0.51	2 079	显著 ^a	显著 ^b	不显著	不显著	不显著	低质量
夜间咳嗽症状积分	SMD=-1.21, 95%CI=-1.76~-0.67	2 079	显著 ^a	显著 ^b	不显著	不显著	不显著	低质量
中医证候积分	SMD=-1.11, 95%CI=-1.65~-0.57	1 698	显著 ^a	显著 ^b	不显著	不显著	不显著	低质量
生活质量评分	SMD=0.40, 95%CI=-0.31~1.10	1 660	显著 ^a	显著 ^b	不显著	显著 ^c	不显著	极低质量
SP	SMD=-2.86, 95%CI=-4.39~-1.33	706	显著 ^a	显著 ^b	不显著	不显著	不显著	低质量
IL-6	SMD=-1.93, 95%CI=-3.29~-0.57	1 124	显著 ^a	显著 ^b	不显著	不显著	不显著	低质量
NKA	SMD=-1.11, 95%CI=-1.45~-0.77	586	显著 ^a	显著 ^b	不显著	不显著	不显著	低质量
不良反应发生例数	OR=0.53, 95%CI=0.35~0.80	1 633	显著 ^a	不显著	不显著	不显著	不显著	高质量

注:“a”表示纳入研究在分配隐藏和盲法上存在偏倚;“b”表示异质性过高;“c”表示与等效线重合。

3 讨论

PIC 属于多发病、常见病, 其发病机制较为复杂, 一般认为与肺炎支原体、百日咳鲍特菌、呼吸道合胞病毒、鼻病毒和流感病毒等引起的气道炎症, 以及胃食管反流和上/下呼吸道黏膜损伤有关^[27]。在国内, PIC 首次被提及是在 2005 年中华医学会发布的《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》中^[28]。目前, PIC 的临床治疗多吸入糖皮质激素或支气管舒张剂, 口服抗组胺药、抗白三稀药和中枢性镇咳药, 但结果并不令人满意, 且存在不良反应大、耐药性差等特点, 使得越来越多的患者寻求中医药治疗。

PIC 为现代医学病名, 中医学认为其属于“咳嗽”“久咳”和“顽咳”等范畴。国家中医药管理局医政司在 2010 年颁布《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本)》中明确提出 PIC 的辨证分型, 认为 PIC 证属外邪犯肺, 包含风邪犯肺、风寒恋肺、风热郁肺和风燥伤肺^[29]。风邪犯肺, 肺失宣肃致水液停聚为痰, 风与痰相互搏结, 滞留于肺则见咳嗽日久、咽痒, 遇风或受寒加重。咳嗽日久不愈, 可累及他脏, 由肺及脾及肾, 或脾失健运, 水湿内停, 酿生痰湿, 宿于肺中, 郁而化热, 痰热黏留, 影响肺之宣肃; 或肺热伤津, 燥耗耗液, 肺阴受损; 或肾失摄纳, 不能肾随肺降, 维持呼吸的深度, 产生痰浊、水饮、瘀血等病理产物, 导致患者咳嗽缠绵难愈, 反复发作。中医药治疗 PIC 注重辨证论治, 针对不同病因病机, 制定个体化方案, 凭借中草药多成分、多靶点、多通路的协同调控作用, 取得了显著的成效^[15, 26]。

本研究采用系统评价和 Meta 分析, 通过增大样本量, 解决单个研究结果间的不一致性, 将口服中药与对照组方案治疗 PIC 的研究结果进行合并汇总, 共纳入符合标准的 16 篇 RCT 研究, 涉及 2894 例患者。Meta 分析结果显示, 观察组患者在总有效率、日间及夜间咳嗽症状积分、中医证候积分和气道神经源性炎症介质(SP、IL-6 和 NKA) 水平方面均优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 分析可能与中药的化学成分发挥作用有关。研究表明, 中药成分能够抑制 PIC 患者的气道神经源性炎症反应^[30-31]。病毒或细菌感染后咳嗽患者的诱导痰检测结果显示, 其上清液及痰细胞中 SP 和降钙素基因相关肽含量显著升高($P < 0.01$), 证实了气道神经源性炎症的存在^[32]。咳嗽感受器以受体和离子通道的形式位于气道感觉神经末梢, 当病毒感染募集炎症细胞后释放细胞因子肿瘤坏死因

子 α 、IL-6、 α 干扰素等, 直接或间接激活气道感觉神经, 释放神经肽或递质, 如 SP、神经肽 A 等导致血管扩张、血管通透性增加和炎症渗出^[33-34]。此外, 当气道受到变应原或其他刺激后, 多种炎症细胞释放炎症介质和细胞因子, 引起气道上皮损害、上皮下神经末梢裸露等, 对刺激的反应敏感化, 从而引起气道高反应性, 导致咳嗽日久不愈。在生活质量评分方面, 剔除 1 项异质性来源^[22]后, 随机效应模型分析结果显示, 两组患者生活质量评分的差异有统计学意义($SMD = 0.64, 95\%CI = 0.02 \sim 1.26, P < 0.05$)。分析其原因, 一是统计学异质性, 不同观察组的治疗效应估计的大小变异; 二是文献^[22]的研究效应量($SMD = -1.37, 95\%CI = -1.71 \sim -1.02$)与其他研究相比, 偏离整体效应量($SMD = 0.40, 95\%CI = -0.31 \sim 1.10$)较远, 且其置信区间也明显不同于其他研究, 对整体的异质性影响较大。在安全性方面, 10 项研究报告了不良反应发生例数, Meta 分析结果显示, 观察组方案的安全性优于对照组。

本研究通过使用不同的合并方法、随机效应模型和剔除每项研究进行了敏感性分析, 结果提示, 各合并效应量均无明显改变。使用漏斗图评估总有效率的发表偏倚情况, 提示发表偏倚可能性较低, 但漏斗图不能完全排除发表偏倚, 后续运用 STATA 的 Egger's 检验和 Begg's 检验得出的数值更为客观^[35]。根据 GRADE 方法对结局指标进行了证据质量评价, 发现总有效率和不良反应发生例数的证据质量属于高质量。分析低质量证据的原因: (1) 部分研究方案设计不严谨, 如 2 项研究^[18, 26]未描述随机序列方法, 11 项研究^[11, 14-15, 17-23, 26]未涉及分配隐藏方案和盲法内容, 导致风险偏倚降级; (2) 异质性过高, 一方面为 I^2 值过高, 各研究间点估计值和置信区间不一致导致的统计学不一致性; 另一方面为样本量过大导致组间差异明显, 亦或个体化差异、用药疗程不统一、症状学的主观评分导致的临床意义一致性^[36]。

本研究在 INPLASY 网进行了注册, 较之前开展的 Meta 分析^[6]新增了不同的结局指标, 从症状学评分到血清学检查, 较为全面地系统评价了口服中药治疗 PIC 的临床疗效和安全性, 并严格遵循了 Cochrane Handbook 提出的相关制作规范, 采用 GRADE 方法对证据级别进行了评估, 以期为临床实践及未来研究提供更有价值的参考证据。

本研究的局限性: (1) 纳入的研究中, 仅有 5 项研究描述分配隐藏和盲法, 2 项研究未描述随机方法的产生, 因此方法学质量有待提高; (2) 观察组的中药汤剂组成存在差异, 在一

一定程度上会导致结局指标的偏差,进而影响组间的异质性;(3)未对 PIC 中医证型的重要变量进行亚组分析,结果内容不完整;(4)各研究间不良反应的定义标准不统一,无法进行定量评价。

综上所述,与西医治疗/安慰剂相比,口服中药治疗 PIC 疗效更好,安全性更高,但受限于纳入研究质量一般、异质性高等问题,未来还需设计更合理的大样本、多中心、高质量的 RCT 研究加以验证。

(利益冲突:本研究无利益冲突)

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] 陈凯, 梁翠菲. 咳嗽的全科诊断策略[J]. 中国全科医学, 2021, 24(13): 1707-1710, 1716.

[3] BRAMAN S S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): 138S-146S.

[4] 张皓婷, 曲妮妮, 卢义. 中西医结合论治咳嗽变异性哮喘[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(7): 163-166.

[5] 张米兰, 陈志祥, 张华. 感染后咳嗽的中医药治疗进展[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(13): 105-108.

[6] 姜燕, 刘昊, 毛兵. 中医药治疗感染后咳嗽系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 149-152.

[7] HIGGINS J, THOMAS J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Version 6.2 [EB/OL]. [2021-07-10]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2>.

[8] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. BMJ, 2021, 372: n71.

[9] 蔡祯晴, 金信妍, 刘雪寒, 等. 系统评价应用于中医药领域中的问题与对策[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3521-3524.

[10] BALSHEM H, HELFAND M, SCHUNEMANN H J, 等. GRADE 指南: III. 证据质量分级[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 451-455.

[11] 秦鸿, 崔红生, 隋东江, 等. 清咳平喘颗粒联合复方甲氧那明治疗感染后咳嗽(痰热壅肺证)的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4): 943-948.

[12] 张洪春, 杨道文, 崔红生, 等. 宣肺止咳合剂对感染后咳嗽(风邪犯肺证)中医证候和生活质量的影响观察: 一项随机、安慰剂对照、双盲、多中心临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 1-5.

[13] CHI Y H, LIN L, GUO X, et al. Effectiveness and safety of Xingbei Zhike granules in patients with postinfectious cough: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Phytomedicine, 2023, 121: 155103.

[14] 刘惠梅, 王彬, 李珊, 等. 补肺化痰止咳方治疗风邪伏肺兼气虚痰阻型感染后咳嗽临床观察[J]. 广西中医药, 2023, 46(4): 18-20.

[15] 张晓阳, 马真, 杨久清, 等. 肃金方治疗感染后咳嗽风邪恋肺证的疗效及对临床症状和炎症因子的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(9): 1449-1452, 1457.

[16] 曲阳, 赵静, 方媛, 等. 治咳川贝枇杷滴丸治疗普通感冒后咳嗽(痰热郁肺证)的随机对照多中心临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1422-1427.

[17] 毛建华. 祛风宣肺方治疗风寒恋肺型呼吸道感染后咳嗽效果观察[J]. 中国乡村医药, 2022, 29(11): 24-25.

[18] 刘晖, 曾韵萍, 陆丹红. 感咳宁汤加减治疗感染后咳嗽的临床观察[J]. 广东医科大学学报, 2022, 40(2): 195-197.

[19] 胡晓宇, 赵玉红, 蔡浦玉, 等. 温阳抗寒汤治疗风寒犯肺型感染后咳嗽的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(18): 24-28.

[20] 许敏, 张天嵩, 冯莹, 等. 定咳汤治疗感染后咳嗽的临床研究[J]. 海南医学, 2020, 31(2): 184-187.

[21] 任红芳, 罗燕, 杨玉凤, 等. 经方射干麻黄汤配合氨溴特罗治疗感染后咳嗽(风寒恋肺证)疗效及对中医证候积分和神经源性气道炎症介质的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 269-272.

[22] 黄惠芬, 范良, 傅汝梅, 等. 玄参甘桔汤合三拗汤加减治疗燥热伤肺型感染后咳嗽的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 125-130.

[23] 李凇, 秦阳, 崔红生, 等. 桑梅止咳颗粒治疗感染后咳嗽风热阴伤证临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4752-4755.

[24] 黄河清, 王世聪, 李希, 等. 中医药治疗感染后咳嗽多中心双盲随机对照临床研究[J]. 光明中医, 2015, 30(7): 1411-1413, 1453.

[25] 蒋红丽, 蔡林莉, 毛兵, 等. 清风感咳颗粒治疗感染后咳嗽的随机对照临床试验[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(2): 182-185.

[26] 原铁, 罗思聪, 姚晓彬. 麻杏石甘汤治疗感染后咳嗽的临床研究[J]. 中医药信息, 2015, 32(2): 43-47.

[27] LIANG K, HUI P, GREEN S. Postinfectious cough in adults[J]. CMAJ, 2024, 196(5): E157.

[28] 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(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(11): 738-744.

[29] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 76-77.

[30] 吕俊, 陈侃俊, 王华萍, 等. 蝉芩颗粒对感染后咳嗽患者气道神经源性炎症影响的临床研究[J]. 中医药学报, 2022, 50(12): 71-77.

[31] 班品雁, 宋功如, 许起琴, 等. 肃金方对风邪犯肺型感染后咳嗽患者气道神经源性炎症介质的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(11): 120-123.

[32] 李凤英, 邓政. 病毒感染后咳嗽发病机制的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(2): 213-217.

[33] 刘佳, 罗云, 潘云凤, 等. 慢性咳嗽潜在治疗靶点研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(8): 1426-1429.

[34] 中华中医药学会儿童健康协同创新平台, 中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会, 等. 儿童呼吸道感染后咳嗽中西医结合诊治专家共识(2024年版)[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(9): 652-658.

[35] 石修权, 王增珍. Egger's 检验与 Begg's 检验的功效差异比较与原因分析[C]//第十届中国医学会临床流行病学年会暨第二届世界中医药学会联合会临床疗效评价学术交流会议论文集. 北京, 2008-06-27, 2008: 5-9.

[36] 叶志康, 翟所迪. 医院药学指南制定中的证据与推荐意见 GRADE 系统评级方法及应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(7): 769-773.

(收稿日期:2024-09-16 修回日期:2024-11-30)