

五龙颗粒治疗变应性鼻炎肺脾气虚证的临床研究

邹建东 陈小宁 刘芳

(南京中医药大学附属医院, 南京, 210029)

摘要 目的:评价五龙颗粒治疗变应性鼻炎肺脾气虚证的改善作用。方法:采用区组随机、双盲单模拟、平行对照、多中心临床研究纳入 10 家医院 585 例变应性鼻炎肺脾气虚证患者。共分为 3 组, 试验组 351 例服用五龙颗粒, 对照组 117 例服用辛芩颗粒及五龙颗粒安慰剂, 安慰剂组 117 例服用五龙颗粒安慰剂。连续服药 7 天为 1 个疗程, 服药后第 4 天、第 8 天复诊 1 次。观察时间为 1 个疗程。结果:鼻痒、喷嚏等单项指标计分的变化试验组和对照组均优于安慰剂组, 组间差别具有统计学意义。结论:五龙颗粒治疗变应性鼻炎肺脾气虚证具有较好的疗效及安全性。

关键词 五龙颗粒; 变应性鼻炎; 肺脾气虚证

Clinical Trial of Wulong Granule in Treating Allergic Rhinitis with Lung and Spleen Qi Deficiency Syndrome

Zou Jiandong, Chen Xiaoning, Liu Fang

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210029, China)

Abstract Objective: To evaluate Wulong Granule in improving allergic rhinitis with Lung and Spleen Qi Deficiency Syndrome. **Methods:** This is a randomized, double-blind single simulation, parallel-controlled, multi-center clinical study conducted at 10 hospitals, enrolling 585 patients of allergic rhinitis with Lung and Spleen Qi deficiency syndrome. There are three groups, 351 patients in experimental group took Wulong granule, 117 patients in the positive control group took Xinqin granule and placebo of Wulong granule, 117 patients in placebo control group took placebo of Wulong granule. The duration of study treatment is 7 days, patient performed clinical visit on day 4 and day 8. **Results:** Individual indicator score of nasal itching, sneezing and other symptoms in positive control group and experimental group were superior to placebo group. A statistically significant difference between them was shown. **Conclusion:** Wulong granules have good clinical efficacy and safety in treating allergic rhinitis with Lung and Spleen Qi deficiency syndrome.

Key Words Wulong granule; Allergic Rhinitis; Lung and Spleen Qi Deficiency Syndrome

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.11.011

变应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR),是指特异性个体接触变应原后主要由 IgE 介导的递质(主要是组胺)释放,并有多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜非感染性炎性疾病。其发生的必要条件有 3 个:1)特异性抗原即引起机体免疫反应的物质。2)特异性个体即所谓个体差异、过敏体质。3)特异性抗原与特异性个体二者相遇。变应性鼻炎是一个全球性健康问题,可导致许多疾病和劳动力丧失。本研究为五龙颗粒治疗变应性鼻炎肺脾气虚证的有效性和安全性的随机、双盲单模拟、平行对照、多中心临床试验研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 1) 西医诊断标准参照中华医学会耳鼻咽喉科学会《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年,兰州)》制定^[1];2) 肺脾气虚证:鼻痒,喷嚏(每次连续 3 个以上),流清涕,鼻塞,鼻黏膜苍白水肿,

或有畏寒、自汗、乏力,舌质淡,或有齿痕,苔薄白或腻,脉虚弱;3) 符合变应性鼻炎(包括常年性和季节性)诊断标准及中医肺脾气虚证辨证标准者;^[2]4) 年龄在 18~65 岁之间,性别不限;5) 急性起病,本次发作病程在 3d 内;6) 知情同意,志愿受试。获得知情同意书过程应符合 GCP 规定^[3]。

1.2 临床资料 本研究由南京中医药大学附属医院伦理委员会的审查批准,由江苏省中医院、广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院、山东中医药大学附属医院、天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、云南中医学院附属医院、浙江中医药大学第一附属医院等 10 家单位参加,参加本试验志愿受试患者共计 585 例,最终入组病例 571 例,分为试验组 342 例,其中男 142 例,女 200 例,平均年龄(34.06 ± 12.33)岁,平均病程(1.74 ± 0.64)d;对照组

113 例,其中男 44 例,女 69 例,平均年龄(35.62 ± 12.80)岁,平均病程(1.72 ± 0.60)d;安慰剂组 116 例,其中男 45 例,女 71 例,平均年龄(34.01 ± 12.17)岁,平均病程(1.73 ± 0.60)d。3 组在性别、年龄、病程等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.3 治疗方法 试验组服用五龙颗粒(成都华神集团股份有限公司制药厂生产),口服,每次 2 袋,3 次/d。对照组服用辛芩颗粒(四川志远广和制药有限公司生产),口服,每次 1 袋,3 次/d。五龙颗粒(安慰剂),口服,每次 1 袋,3 次/d。安慰剂组服用五龙颗粒(安慰剂),口服,每次 2 袋,3 次/d。连续服药 7 天为 1 个疗程,服药后第 4 天、第 8 天复诊一次。观察时间为 1 个疗程^[4]。临床试验结束后,无效受试者按临床常规方法治疗。

1.4 统计学处理 本研究数据报告采用南京中医药大学附属医院和南京海泰医疗信息系统有限公司研发的临床研究数据采集与管理系统的(E - Clinical Study)^[5-6],采用 SAS 9.2 统计分析软件进行数据处理。分类指标的统计描述用例数和百分比表示,计量指标采用均数、标准差、中位数、四分位数、最小值、最大值进行描述。假设检验:主要疗效指标的假设检验用优效性检验。其余指标用双侧显著性检验,取显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组病例完成情况 10 家中心共计入组 585 例,试验组 351 例、对照组 117 例、安慰剂组 117 例。其中安全性分析集(SS)574 例(试验组 344 例、安慰剂组 113 例、对照组 117 例)占入组病例的 98.12%。全分析集(FAS)571 例(试验组 342 例、安慰剂组 113 例、对照组 116 例)占入组病例的 97.61%。符合方案集(PPS)562 例(试验组 337 例、安慰剂组 111 例、对照组 114 例)占入组病例的 96.07%。

2.2 鼻痒计分 治疗后的组间比较和改善情况的组间比较差异均有统计学意义。证明试验组与对照组均可改善变应性鼻炎患者的鼻痒计分,试验组和对照组间差别无统计学意义,试验组和对照组均优于安慰剂组(见表 1)。

2.3 喷嚏计分 治疗后的组间比较和改善情况的组间比较差异均有统计学意义。证明试验组与对照组均可改善变应性鼻炎患者的喷嚏计分,试验组和对照组间差别无统计学意义,试验组和对照组均优于安慰剂组(见表 2)。

2.4 安全性评价 本次临床试验未见心、肝、肾功能有明显异常改变;本试验共发生 13 例 15 例次不良事

件(SS),其中试验组 6 例 7 例次不良事件,例数发生率为 1.75%,安慰剂组 4 例 4 例次不良事件,例数发生率为 3.57%,对照组 3 例 4 例次不良事件,例数发生率为 2.56%。试验组发生不良事件率和安慰剂组相当。

表 1 鼻痒治疗前后记分减少情况(FAS)检验

指标	试验组	安慰剂组	对照组	统计量	P 值
首诊记分	342(0)	113(0)	116(0)	0.08 (CMH 检验)	0.9626
0	3(0.88)	1(0.88)	2(1.72)		
1	95(27.78)	28(24.78)	28(24.14)		
2	198(57.89)	70(61.95)	72(62.07)		
3	46(13.45)	14(12.39)	14(12.07)		
末诊记分	342(0)	113(0)	116(0)	45.72 (CMH 检验)	<0.0001
0	88(25.73)	11(9.73)	20(17.24)		
1	210(61.40)	53(46.90)	79(68.10)		
2	41(11.99)	45(39.82)	15(12.93)		
3	3(0.88)	4(3.55)	2(1.73)		
末诊记分减少	342(0)	113(0)	116(0)	34.74 (CMH 检验)	<0.0001
-1	4(1.17)	0(0.00)	0(0.00)		
0	85(24.85)	68(60.18)	37(31.90)		
1	177(51.75)	36(31.86)	60(51.72)		
2	73(21.35)	8(7.08)	18(15.52)		
3	3(0.88)	1(0.88)	1(0.86)		

表 2 喷嚏治疗后记分减少情况(FAS)检验

指标	试验组	安慰剂组	对照组	统计量	P 值
首诊记分	342(0)	113(0)	116(0)	2.34 (CMH 检验)	0.3108
0	1(0.29)	0(0.00)	0(0.00)		
1	124(36.26)	35(30.97)	31(26.72)		
2	188(54.97)	66(58.41)	78(67.24)		
3	29(8.48)	12(10.62)	7(6.04)		
末诊记分	342(0)	113(0)	116(0)	55.36 (CMH 检验)	<0.0001
0	119(34.80)	10(8.85)	36(31.03)		
1	179(52.34)	58(51.33)	64(55.17)		
2	43(12.57)	41(36.28)	15(12.93)		
3	1(0.29)	4(3.54)	1(0.87)		
末诊记分减少	342(0)	113(0)	116(0)	38.25 (CMH 检验)	<0.0001
-1	1(0.29)	2(1.77)	0(0.00)		
0	103(30.12)	65(57.52)	28(24.14)		
1	163(47.66)	40(35.40)	65(56.03)		
2	68(19.88)	5(4.42)	23(19.83)		
3	7(2.05)	1(0.89)	0(0.00)		

3 讨论

五龙颗粒是由成都华神集团股份有限公司研制,由黄芪、党参、白术、五味子、地龙、枸杞子、麦冬、防风组成。功用:补益肺脾、固表止鼙,益气固表,补气升阳。主治:变应性鼻炎肺脾气虚,卫表不固所引起的鼻塞、鼻痒、喷嚏频频,清涕如水等。

临床前药效学研究结果:分别采用 1.0、3.0、9.0、27 g/(kg·d)剂量五龙颗粒腹腔注射给药,连续 7 天,
(下接第 1302 页)

无统计学意义 ($P > 0.05$), 显效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 不良反应 治疗组 2 例患者出现穴位贴敷处轻度红斑痒痒, 未经特殊处理, 均能坚持治疗, 停药后症状逐渐消失。其余患者未见其他明显不良反应。

3 讨论

视神经萎缩是一种视神经纤维在各种病因影响下发生变性和传导功能障碍而致视力减退或丧失的临床常见疑难眼底疾病, 治疗应以对病因治疗为主, 但由于病因十分复杂, 治疗十分困难。目前西医主要采用营养神经药物及扩张血管、改善循环的药物为主, 但疗效并不理想^[7-8]。本病属中医学“青盲”范畴, 巢元方认为是“脏腑气血不荣于睛”所致(《诸病源候论》), 孙思邈认为“肝血衰, 胆肾二经虚”是其主要病机(《银海精微》)。王肯堂认为“玄府幽邃之源郁遏, 不得发此灵明耳”(《证治准绳》), 说明本病尚有血瘀之患。肝开窍于目, 肝受血而能视, 肾藏精, 生髓通脑入于目, 肝为肾之子, 精血同源, 若肝肾不足, 阴精亏虚, 津血不足, 玄府郁闭脉络阻塞, 神光不得发越, 则可出现视物不清, 而生青盲。治宜滋补肝肾之阴为主, 辅以益气养血, 活血化瘀。如陈泽秦^[9]通过临床观察就得出中医辨证治疗本病当从“瘀”和“虚”入手。本研究所用明目复元汤是以杞菊地黄丸去泽泻, 加炙黄芪、女贞子、制何首乌、当归、丹参而成, 具有滋养肝肾, 益气补血, 活血明目之效, 适用于肝肾阴虚、两目昏花、视物模糊之证。制何首乌和枸杞是治疗视神经萎缩的有效药

物, 能明显提高患者的视力, 不论何种证型, 均宜加入此二药^[1]。穴位贴敷疗法是以经络学说为理论依据, 将传统针灸疗法和药物疗法有机结合的一种综合治疗方法, 融穴位的刺激与调节作用、药物吸收后的药效作用于一体, 具有作用直接、疗效确切、取材广泛、用药安全、无创无痛等优点, 越来越受到学术界重视。太阳穴为经外奇穴, 常用于缓解头痛和视疲劳。本研究采用中药贴敷太阳穴, 联合明目复元汤治疗视神经萎缩, 对于提高患者视力、减小视野平均缺损、缩短 F-VEP P₁₀₀波潜伏期均有一定疗效, 值得深入研究。

参考文献

- [1] 唐鸥. 视神经萎缩辨治经验[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(8): 67-68.
- [2] 陈艳. 毫针刺灸治疗视神经萎缩临床研究[J]. 吉林中医药, 2012, 32(3): 301-302.
- [3] 龚华. 补益肝肾方合常规西医治疗视神经萎缩 33 例疗效观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(10): 58-59.
- [4] 刘爱民, 冯还玲, 刘爱新, 等. 复元明目汤联合中药穴位贴敷治疗视神经萎缩的疗效观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2012, 22(6): 414-417.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 392.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 113.
- [7] 郑宏飞, 张玉媳, 高颖, 等. 中医综合治疗视神经萎缩临床疗效观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2011, 21(1): 16-19.
- [8] 李利军, 王芬. 归脾汤加减治疗视神经萎缩的临床体会[J]. 中国民族民间医药杂志, 2010, 19(12): 163.
- [9] 陈泽秦. 针灸治疗视神经萎缩 74 例的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2009, 19(5): 282-283.

(2013-04-16 收稿)

(上接第 1299 页)

对组胺所致小鼠足水肿均有不同程度的抑制作用, 抑制率分别为 28.9%、29.9%、38.5%、58.5%; 分别采用 1.0、9.0、27g/(kg·d) 剂量五龙颗粒对 C57b1/6J 小鼠足肿胀的抑制率分别为 3.7%、36.8%、44.2%; 对组胺所致豚鼠鼻腔毛细血管通透性升高的抑制率分别为 45.0%、43.1%、71.9%; 对组胺致死豚鼠的死亡时间分别延长 0.2、0.5、1.3 min, 延长率分别为 7%、16.7%、43.3%, 提示五龙颗粒对组胺所致过敏性炎症反应及血管通透性升高有对抗作用, 且有一定的量效关系。采用 0.8、1.6、3.2 g/(kg·d) 剂量五龙颗粒连续 10 d 灌胃给药, 对 1% 卵蛋白致敏, 0.3% 雾化卵蛋白所致豚鼠呼吸过敏性咳嗽次数的抑制率为 36.9%、51.3%、56.3%, 均有显著抑制作用; 连续上述各种剂量的五龙颗粒对 10% TDI 所致豚鼠的鼻超敏反应的抑制率分别为 6.5%、10%、17.6%, 中大剂量抑制鼻超敏反应显著, 表明五龙颗粒有一定的抗变态反应和抗炎性递质的

作用。

本次试验以辛芩颗粒及安慰剂为对照, 治疗变应性鼻炎肺脾气虚证, 结果显示五龙颗粒治疗变应性鼻炎肺脾气虚证具有较好的临床疗效和安全性。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉科医学会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年, 兰州)[S]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-167.
- [2] 熊宁宁, 罗玫, 蒋萌. 中药临床试验的适应证候设计与疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(6): 715-717.
- [3] 汪秀琴, 熊宁宁, 刘沈林. 临床试验的伦理审查: 风险与受益分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(6): 718-720.
- [4] 卜擎燕, 熊宁宁, 吴静. 临床试验中对照选择的国际伦理要求[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(2): 215-218.
- [5] 刘芳, 熊宁宁, 蒋萌. 临床试验源文件与源数据的管理[J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(1): 49-50, 53.
- [6] 邹建东, 熊宁宁, 卜擎燕. 审核临床试验数据的操作规程与 SAS 程序[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(5): 596-600.

(2013-08-05 收稿)