专　　家　　共　　识

GS/CACM××—201×

代替×××××××

宣肺止嗽合剂治疗咳嗽临床应用专家共识

Expert Consensus on the Clinical Application of Xuan fei Zhi sou He ji in the Treatment of Cough

（稿件类型：公示稿）

（本稿完成时间：2022 年 10 月 19 日）

201×-××-××发布

中华中医药学会发布

目次

前言 II
引言 III
1 推荐意见/共识建议概要表 1
2 范围 2
3 药物基本信息 2
3.1 处方来源 2
3.2 主要成分 2
3.3 功效主治 2
3.4 纳入基药、医保目录及药典情况 2
4 临床问题清单 3
5 疾病诊断 3
5.1 中医诊断要点 3
5.2 西医诊断要点 3
6 临床应用建议 4
6.1 适应症 4
6.2 疗效特点 4
6.3 用法用量 4
6.4 联合用药 5
7 安全性 5
7.1 不良反应 5
7.2 禁忌 5
7.3 注意事项 5
8 展望 5
9 利益相关说明 6
9.1 资助情况 6
9.2 利益冲突情况 6
附录 A（资料性附录）基础研究资料 7
A.1 中医理论基础 7
A.2 药学研究 7
A.3 药效学研究 9
A.4 非临床安全性研究 9
A.4.1 急性毒性试验 9
A.4.2 长期毒性试验 9
A.4.3 依赖性研究 10
A.5 临床观察研究 10
A.5.1 急性咳嗽 10
A.5.2 亚急性咳嗽 11
A.5.3 慢性咳嗽 11
参考文献 12

前言

本共识按照《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由中华中医药学会肺系病分会、中日友好医院、北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院望京医院、甘肃普安制药股份有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：中日友好医院、北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院望京医院。

本共识主要起草人：张洪春、王成祥、崔红生、杨道文、高峰。

本共识专家组（排名不分先后）：张洪春、王成祥、崔红生、杨道文、高峰、许大庆（药学）、陈薇（方法学）、林琳、孙增涛、李泽庚、李素云、张惠勇、蔡宛如、朱佳、周玮、杨毅、毛兵、杨佩兰、何咏、张念志、张炜、陈宪海、王兰娣、邝敏、梁炜、朱丽芳、姜鹏、王永琴、马明铭、杨际平、张伟、武蕾、张会娟。

参与临床应用调研专家名单（排名不分先后）：何学军、何金虎、王永琴、邵萍、成晓明、杨桦、刘福云、杨军、沙尚清、胡静菊、谭根东、韩学梅、张思谦、谷文博、陈玉红、孙宁宇、冯玉英、陈树珍、武蕾、胡建军、朱旭红、孙磊、王禾、陈俊文、蔡安君、何芸、牛小群、海冰、吉泽、杨永艳、黄娴、陈尔明、卞存卫、王雷、陈旭明、王晓峰、吴向华、彭程、张建立、洪军、姜鹏、屈燕、谢小兵、梁冬、马明铭、冯超、李巨明、李萌、施金凤、许美玉、施静、张伟、久太、石印玉、刘娟娟、蔡淦、姜兴俊、乔美洁、李伟、乔金军、刘兵、杨如意、崔金霞、黄怡、商丽、许庸勋、白冲、韩一平、易蓉、刘建成、董宇超、晋玉梅、崔艳芳、胡晓贞、石克华、宋阳、刘松、翁慧、施国华、杨玲、邝敏、廖立新、黄迪佳、梁世锋、董照辉、舒莉莉、许光兰、于树云、包永健、周承、国非、韩勇、郭玉、孙龙华、刘乾、朱丽芳、陈伟涛、白俊云、段红蕾、张力燕、陈顺琼、周涛、李敏、褚贵保、王丹、袁正勇、曾惠、张颖、王长海、韩名娥、刘经虎、叶永斌、杨文浩、张雪宇、黎小秀、阳健、杨喆、温慰、张钟球、周剑峰、李静、蒋光、金韬、钟国英、刘冬、辛雯艳、杨超勉、黄天霞。

本共识工作组：陈秋仪、姜俊爽、严智林、吴晓霞。

引言

2005年，甘肃普安制药股份有限公司成功上市了国家中药一类新药宣肺止嗽合剂。宣肺止嗽合剂在临床上较为广泛地应用于呼吸系统疾病的治疗，经多年临床观察，本品对咳嗽有明显疗效，但目前相关综述性研究较少，仍缺乏可以指导临床医生合理用药的指导性文件，所以有必要在广泛总结临床用药经验的基础上，结合现有循证证据，通过制定专家共识，明确宣肺止嗽合剂治疗咳嗽的优势环节、给药方案与时机、剂量疗程特点、安全性问题等，旨在提高临床疗效，促进合理用药，降低用药风险。基于以上考虑，现由中华中医药学会标准化办公室立项，中日友好医院、北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院望京医院牵头，系统梳理了产品自上市以来的临床及基础研究成果，以名义组法形成推荐意见/共识建议，最终以指导性文件规范宣肺止嗽合剂的临床应用，更好的发挥宣肺止嗽合剂治疗咳嗽的特色与优势。

本共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。企业人员主要负责会议组织、服务等事务性工作，不参与临床问题确定、形成专家共识和推荐意见等共识研制中的决策工作。

宣肺止嗽合剂治疗咳嗽临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

表1　共识推荐意见概要表

序号	共识条目	证据等级	强推荐投票结果	弱推荐投票结果	推荐强度
1	宣肺止嗽合剂改善咳嗽症状，缩短咳嗽消失时间	C级	19/19	0/19	强推荐
2	宣肺止嗽合剂改善咳痰症状，减少排痰时间	C 级	17/19	2/19	强推荐
3	宣肺止嗽合剂缩短治疗时间，提高患者生活质量	C 级	16/19	3/19	强推荐
4	宣肺止嗽合剂可以降低降钙素原（PCT）	C 级	2/19	10/19	弱推荐
5	宣肺止嗽合剂可以提高干扰素-γ(INF-γ)	C 级	1/19	10/19	弱推荐
6	宣肺止嗽合剂可以提高临床总有效率	C 级	19/19	0/19	强推荐
7	宣肺止嗽合剂可以降低咳嗽视觉模拟评分	C 级	16/19	3/19	强推荐
8	宣肺止嗽合剂可以提高 ACT 评分	C 级	10/19	7/19	强推荐
9	宣肺止嗽合剂可以降低 mMRC 评分	C 级	6/19	9/19	弱推荐
10	宣肺止嗽合剂可以提高 LCQ 量表评分	C 级	10/19	7/19	强推荐

表2　共识建议概要表

序号	共识条目	投票结果	建议强度
1	宣肺止嗽合剂可以治疗包括急性、亚急性、慢性咳嗽在内不同类型的咳嗽，中医辨证属风邪犯肺证。临床应用时，若患者辨证为风邪犯肺证，临床表现为咽痒、干咳痰少、色白质黏，咯痰不畅等，可根据患者具体情况适时考虑应用。	19/19	建议
2	宣肺止嗽合剂用药期间忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物。在本品性状发生改变时禁止服用。	19/19	建议
3	不宜在服用宣肺止嗽合剂期间同时服用滋补性中药，或与海藻、大戟、甘遂、芫花同服。糖尿病严重者及有高血压、心脏病、肝病、肾病等慢性病严重者应在医师指导下服用。本品尚未有孕妇、儿童临床应用的研究资料，哺乳期妇女建议停止哺乳后用药，年老体弱者应在医师指导下服用。严格按照用法用量服用，本品不宜长期服用。对本品过敏者禁用，过敏体质者及运动员慎用。服药期间，若患者发热体温超过 38.5℃，或出现喘促气急者，或咳嗽加重、痰量明显增多或出现咳嗽痰黄者应去医院就诊。服药 3 天症状无减轻，应去医院就诊。儿童必须在成人监护下使用。如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。	19/19	建议

4	宣肺止嗽合剂的临床适应症（西医）包括急性上呼吸道感染、急性气管-支气管炎、慢性支气管炎急性发作、咳嗽变异性哮喘、肺炎、感染后咳嗽、特发性肺纤维化等呼吸系统疾病。	18/19	建议
5	宣肺止嗽合剂不良反应发生率低，属于罕见 ADR，常见不良反应为上腹痛、恶心和皮疹。	17/19	建议
6	宣肺止嗽合剂用药剂量为每次 20ml，一日 3 次。急性咳嗽疗程建议 5-7 天；亚急性咳嗽疗程建议 7-14 天；慢性咳嗽疗程建议 14 天。	18/19	建议
7	宣肺止嗽合剂可以治疗包括急性、亚急性、慢性咳嗽在内不同类型的咳嗽。	18/19	建议
8	宣肺止嗽合剂疗效最佳的介入阶段是疾病早期，对疾病中、晚期同样适用。	17/19	建议
9	宣肺止嗽合剂与西药联合用药时，可间隔半小时服用。	19/19	建议
10	若患者既往胃肠道敏感，可选择饭后服用宣肺止嗽合剂。	19/19	建议

2 范围

本共识规定了宣肺止嗽合剂治疗咳嗽临床应用的人群特征、证候特点、疾病分期、剂量、疗程、合并用药、注意事项、使用建议和用药禁忌等，并说明临床应用的安全性。

本共识适用于包括各等级医院的西医、中医在内的临床医务人员，为其合理使用宣肺止嗽合剂提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

宣肺止嗽合剂处方源自于《医学心悟》所载经典方—止嗽散，为明初宫廷方，后传至民间并广为流传，历经五百多年的验证。宣肺止嗽合剂在止嗽散基础上，由多位临床经验丰富的名老中医加减化裁所组成。

3.2 主要成分

荆芥、前胡、桔梗、蜜百部、蜜紫菀、陈皮、鱼腥草、薄荷、蜜罂粟壳、蜜甘草。

3.3 功效主治

疏风宣肺、止咳化痰。用于咳嗽属风邪犯肺证，症见咳嗽、咽痒、鼻塞流涕、恶寒发热、咯痰等。

3.4 纳入基药、医保目录及药典情况

宣肺止嗽合剂于 2004 年获“甘肃省发改委医药专项技术改造奖”，2005 年上市并获得“甘肃省科技厅创新一等奖”、“甘肃 2005 年优秀新产品新技术奖”（即省级科技一等奖），2008 年获“甘肃省发改委技术创新奖”，2009 年进入全国医保目录，评定为国家级新药，获国家发明专利授权，2016 年获得国家中药保护品种证书。产品质量标准提升、质量稳定，于 2015 年载入《中国药典》。宣肺止嗽合剂是我国独家产品，处方药、OTC 双跨产品，目前尚未纳入国家基本药物目录。

2022 年 3 月，上海中医药大学附属曙光医院作为国家中医疫病防治基地（上海），联合上海市新冠肺炎中医药救治专家组发布了《上海市新型冠状病毒感染中医药诊疗专家共识

（2022 春季版）》[1]中也明确了其中轻型/普通型患者见咳嗽明显者可服用宣肺止嗽合剂。

4 临床问题清单

序号	问题
1	宣肺止嗽合剂可以改善患者的哪些临床症状？（如咳嗽、咯痰等）
2	宣肺止嗽合剂可以治疗的中医疾病有哪些？
3	哪些人群需慎用宣肺止嗽合剂？
4	宣肺止嗽合剂的临床适应症（西医）有哪些？
5	在临床应用宣肺止嗽合剂时，曾出现过哪些相关的过敏反应或不良反应？
6	宣肺止嗽合剂适用的中医证型有哪些？
7	哪些人群忌用宣肺止嗽合剂？
8	宣肺止嗽合剂的用药剂量是多少？
9	若患者出现不良反应，应如何处理？
10	宣肺止嗽合剂的用药疗程是多久？
11	宣肺止嗽合剂可以治疗哪种类型的咳嗽？（急性、亚急性、慢性咳嗽）
12	宣肺止嗽合剂是否可以改善预后，提高患者的生活质量？
13	宣肺止嗽合剂可以改善哪些结局指标？（CRP、血常规、咳嗽视觉模拟 VAS 评分等）
14	宣肺止嗽合剂治疗咳嗽时患者在何种情况可以单独用药？何种情况需要联合用药？
15	宣肺止嗽合剂治疗疾病最适宜的阶段是？（前、中、后期）
16	联合用药时，是否应有给药间隔时间？
17	临床应用宣肺止嗽合剂是否需要辨证？
18	宣肺止嗽合剂的用药时间是？（饭前、饭后）

5 疾病诊断

5.1中医诊断要点

咳嗽诊断要点[2]：①咳而有声，咯痰或无痰；②由外感引发者，多起病急、病程短，常伴恶寒发热等表证；由外感反复发作或其他脏腑功能失调引发者，多病程较长，可伴喘及其他脏腑失调的症状。

风邪犯肺证参照国家中医药管理局医政司修订的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》以及《咳嗽的诊断与治疗指南（2015 年）》[3]规定，具体如下：

主症：咳嗽。

次症：①干咳少痰，或咳少量白黏痰，咯痰不畅；②咽痒。

舌脉：舌质淡红，苔薄白，脉浮，或弦或紧或浮缓。

5.2西医诊断要点

参照《咳嗽的诊断与治疗指南（2015年）》[3]规定，具体如下：

（1）询问病史：咳嗽的持续时间、时相、性质、音色及诱发或加重因素、体位影响、伴随症状等，了解痰液量、颜色及性状等和有无吸烟史、职业或环境刺激暴露史、服用ACEI类药物和其他药物史等对诊断具有重要价值。

（2）体格检查：包括体型、鼻、咽、喉、气管、肺部等，双肺呼吸音及有无哮鸣音、湿啰音和爆破音；此外也应该注意有无心界扩大、早搏、器质性杂音等心脏体征。

（3）相关辅助检查：主要包括影像学检查，诱导痰细胞学检查，肺功能检查和气道高反应性检查等。

按病程划分，咳嗽可分为急性咳嗽（＜3 周）、亚急性咳嗽（3-8 周）和慢性咳嗽（＞8 周）。

6 临床应用建议

6.1适应症

用于咳嗽属风邪犯肺证，症见咳嗽、咽痒、鼻塞流涕、恶寒发热、咯痰等。按病程划分，可用于治疗急性咳嗽（＜3 周）、亚急性咳嗽（3-8 周）和慢性咳嗽（＞8 周）。（共识建议）

6.2疗效特点

服用宣肺止嗽合剂，可以改善患者咳嗽症状，缩短咳嗽消失时间，对发热、咽痛、咯痰、胸痛、咽痒、肺部啰音等方面均有一定治疗作用[4-11]（C 级证据，强推荐）；同时具有抑制炎症反应，包括改善患者白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比，及 C 反应蛋白（CRP）、白介素 6（IL-6）、白介素 8（IL-8）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、降钙素原（PCT）等含量 [4、10、12]；增强患者肺功能，包括提高用力肺活量（FVC）、第 1 秒用力呼气量（FEV1）、第 1 秒用力呼气容积占预计百分比（FEV1%pred）、第一秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比（FEV1/ FVC）、呼气高峰流量（PEFR）[12-15]；及调节机体免疫功能等作用[14]。但对于改善炎症指标、肺功能及对免疫功能的影响尚需大型随机对照试验研究进一步证明。（共识建议）

6.3用法用量

急性咳嗽：用量：口服，每次 20ml，一日 3 次。

疗程：5-7 天。（共识建议）

亚急性咳嗽：用量：口服，每次 20ml，一日 3 次。

疗程：7-14 天。（共识建议）

慢性咳嗽：用量：口服，每次 20ml，一日 3 次。

疗程：14 天。（共识建议）

若患者既往胃肠道敏感，可选择饭后服用宣肺止嗽合剂。（共识建议）

6.4联合用药

诊断为咳嗽属风邪犯肺证的患者可直接服用宣肺止嗽合剂；伴有咳嗽症状的其他病症患者可根据病情联合使用相关药物[4]。（共识建议）

宣肺止嗽合剂与西药联合用药时，可间隔半小时服用。（共识建议）

7 安全性

7.1 不良反应

宣肺止嗽合剂在临床合理使用的情况下相对安全，所发生的不良反应主要是胃肠系统疾病（主要表现为上腹痛和恶心）和皮肤及皮下组织类疾病（主要表现为皮疹），均属罕见级别，且程度轻微[4]。（共识建议）

7.2 禁忌

忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物；（共识建议/说明书内容）

本品性状发生改变时禁止服用。（共识建议/说明书内容）

7.3 注意事项

不宜在服药期间同时服用滋补性中药，或与海藻、大戟、甘遂、芫花同服。（共识建议/说明书内容）

糖尿病严重者及有高血压、心脏病、肝病、肾病等慢性病严重者应在医师指导下服用；（共识建议/说明书内容）

尚未有孕妇临床应用的研究资料。哺乳期妇女建议停止哺乳后用药，年老体弱者应在医师指导下服用；（共识建议/说明书内容）

服药期间，若患者发热体温超过 38.5℃，或出现喘促气急者，或咳嗽加重、痰量明显增多或出现咳嗽痰黄者应去医院就诊；（共识建议/说明书内容）

严格按照用法用量服用，本品不宜长期服用；（共识建议/说明书内容）

服药 3 天症状无减轻，应去医院就诊；（共识建议/说明书内容）

对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用；（共识建议/说明书内容）

儿童必须在成人监护下使用；（共识建议/说明书内容）

请将本品放在儿童不能接触的地方；（说明书内容）

如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师；（共识建议/说明书内容）

运动员慎用。（共识建议/说明书内容）

8 展望

由于儿童的呼吸道结构和功能尚未发育完全，较成人更容易出现呼吸道系统疾病。现有临床研究已证实，宣肺止嗽合剂对包括支气管炎、肺炎、咳嗽变异性哮喘（CVA）等引起的

儿童咳嗽及咳痰、喘息等呼吸系统症状也有较好的疗效[16-23]，同时还可以减轻患儿体内炎症因子含量[23-25]，提高肺功能[26]。但尚需大型随机对照试验研究进一步证明。

9 利益相关说明

9.1 资助情况

本共识由中华中医药学会立项，甘肃普安制药股份有限公司资助。

9.2利益冲突情况

在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。企业人员仅负责会议组织服务工作，不参与共识的决策工作。

附录A
（资料性附录）
基础研究资料

A.1 中医理论基础

宣肺止嗽合剂处方源自于《医学心悟》所载经典方—止嗽散，为明初宫廷方，后传至民间并广为流传，历经五百多年的验证。宣肺止嗽合剂在止嗽散基础上，经多位临床经验丰富的名老中医加减化裁所得，由紫菀、百部、桔梗、前胡、陈皮、荆芥、薄荷、鱼腥草、罂粟壳、甘草等组成。处方以荆芥疏风宣肺，前胡降气化痰、宣畅肺气为君药。陈皮宣降肺气、止咳化痰，紫菀润肺下气，百部润肺化痰，桔梗开宣肺气，四者协助君药，共为臣药。鱼腥草清解肺热，薄荷疏风利咽、宣畅气机；罂粟壳收敛肺气、敛肺止咳，三药共为佐药。甘草祛痰止咳、益气润肺，引药入经为使药。诸药合用，起到疏风宣肺，止咳化痰的功效，合君二臣四佐三使一之制。

本方在恢复肺气宣降功能的同时，更加注重寒热平调及祛痰的作用，充分顾及到“肺为娇脏，不耐寒热”的特点。同时少佐敛肺、清肺之品，防治诸风药发散太过。全方升降有度，温而不燥，凉而不寒，散中有收，寒热平均，祛邪同时固收正气。

A.2 药学研究

1.制备工艺

处方：荆芥 50g、前胡 50g、桔梗 50g、蜜百部 50g、蜜紫菀 50g、陈皮 50g、鱼腥草 42g、薄荷 75g、蜜罂粟壳 42g、蜜甘草 50g。

荆芥、陈皮、薄荷、前胡、紫菀五味用水蒸气蒸馏提取挥发油备用。分取水煎液，药渣加水煎煮一次（1 小时），滤过，合并水煎液，备用。其余五味加水煎煮两次（2 小时，1 小时）滤过，滤液与上述水煎液合并，浓缩成相对密度约为 1.17-1.22（50℃）的清膏，加乙醇使含醇量达 60%，搅拌均匀，放置 12 小时，取上清液，余液经高速离心分取液体与上清液合并，减压回收乙醇至相对密度约为 1.17-1.22（50℃），加入挥发油，加入蔗糖 200g，加水至近全量，搅匀，加苯甲酸钠 2g，用水调整总量至 1000ml，搅匀，分装，即得。

2.鉴别

采用薄层色谱法对处方中荆芥、薄荷、紫菀、桔梗、甘草、罂粟壳进行了鉴别。

3.检查

①相对密度：相对密度应不低于 1.10（2020 版中国药典通则 0601）。

②pH 值：应为 4.5-6.5（2020 版中国药典通则 0631）。

③其他应符合合剂项下有关的各项规定（2020 版中国药典通则 0181）。

4.含量测定

蜜罂粟壳 照高效液相色谱法（通则 0512）测定

色谱条件与系统适用性试验 以辛基硅烷键合硅胶为填充剂；0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液

-0.005mol/L 庚烷磺酸钠溶液-乙腈（5∶5∶2）为流动相；检测波长为 220nm。理论板数按吗啡峰计算应不低于 1000。

对照品溶液的制备 取吗啡对照品适量，精密称定，用含 5%醋酸的 10%甲醇溶液制成每 1ml 含 5μg 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取本品 2ml，置 10ml 量瓶中，加 5%醋酸溶液适量，超声处理（功率为 120W，频率为 50kHz）30 分钟，取出，放冷，用 5%醋酸溶液稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液 0.5ml，加在十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的固相萃取柱[250mg，3ml，加甲醇-水（3∶1）混合溶液浸泡约 20 分钟后，依次用甲醇-水（3∶1）混合溶液 10ml 和水 5ml 洗脱，弃去洗脱液，用氨试液洗脱至流出液 pH 值约为 9，关闭活塞] 上，加氨溶液（1→2）2 滴（调 pH 值约为 9），摇匀，打开活塞，在真空泵吸引下待溶液滴尽后，用水 20ml 洗脱，弃去水液，再用含 5%醋酸的 20%甲醇溶液洗脱，至 5ml 量瓶中，并至刻度，摇匀，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 20μl，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1ml 含蜜罂粟壳按无水吗啡（$C_{17}H_{19}NO_3$）计算，应为 0.030-0.080mg。

陈皮 照高效液相色谱法（2020 版中国药典通则 0512）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-醋酸-水（35∶4∶61）为流动相；检测波长为 283nm。理论板数按橙皮苷峰计算应不低于 2000。

对照品溶液的制备 取橙皮苷对照品适量，精密称定，置 100ml 量瓶中，用甲醇制成每 1ml 含 40μg 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 精密量取本品 2ml，置 50ml 量瓶中，加甲醇 40ml，超声处理（功率为 120W，频率为 50kHz）30 分钟，用甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各 10μl，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1ml 含陈皮以橙皮苷（$C_{28}H_{34}O_{15}$）计，不得少于 0.60mg。

5.初步稳定性试验

①对光的稳定性：将宣肺止嗽合剂置于无色透明的玻璃容器内，于日光下照射 8 小时，结果宣肺止嗽合剂感观性状无明显变化。

②对热的稳定性：将宣肺止嗽合剂置于耐压的玻璃容器内，于 40℃恒温加热 30 天，结果宣肺止嗽合剂质量指标无明显变化。

③阴凉留样观察：将宣肺止嗽合剂三批置于临床研究用包装内，在阴凉条件下留样，按 0 月、3 月、6 月、9 月、12 月、18 月、24 月、36 月、48 月进行考察。表明该制剂对光、热有较好的稳定性；阴凉留样考察期间，各项指标均符合规定，无明显变化，提示宣肺止嗽合剂稳定性良好。

A.3 药效学研究

拟推荐临床剂量为 45ml/60kg·d(0.75ml/kg·d)，动物实验中，该药高、中剂量对咳嗽小鼠、豚鼠动物有明显的止咳、祛痰作用，高剂量能增强小鼠非特异性免疫及细胞免疫功能，各剂量均能增强体液免疫功能；抗炎实验中，各剂量组对急性炎症均有明显的抑制作用，高、中剂量对慢性炎症有明显抑制作用；应激实验中，高、中剂量能明显延长小鼠游泳时间，但耐缺氧作用不明显。体外抑菌实验表明，在 1：10 药液稀释浓度对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌有抑制作用。

实验结论：宣肺止嗽合剂具有疏风宣肺、止咳化痰作用，主要用于风邪犯肺所引的咳嗽阵作、咽痒、气短等症状。临床治疗以清肺祛邪，扶正固本为原则，为此，我们主要从以上几个方面进行了实验，实验结果表明，宣肺止嗽合剂具有以下几个方面的药理作用：①止咳作用：对氨水、枸橼酸引咳实验各剂量组表现为不同程度的抑制作用；②祛痰作用：采用酚红祛痰实验与毛细管排痰量实验表明，能增强上呼吸道分泌功能；③平喘作用：组胺引喘试验与卵蛋白引喘实验表明，能明显延长引喘潜伏期；④免疫作用：明显提高小鼠细胞、体液及非特异性免疫功能；⑤抗应激作用：能明显延长小鼠游泳时间，对常压耐缺氧作用不明显；⑥抗炎作用：对小鼠的急慢性炎症有明显的抑制作用；⑦体外抑菌作用：在 1:10 药液稀释浓度下对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌有抑制作用。

A.4 非临床安全性研究

A.4.1 急性毒性试验

按原药液浓度给药，无法测得 LD_{50} 值，在一天内最大给药量为 80ml/kg，为拟推荐临床剂量 0.75ml/kg 的 106.7 倍。给药观察期间，小鼠活动、进食正常，体重增加。第八天剖检，肉眼检查主要脏器未见异常。小鼠灌胃宣肺止嗽合剂后观察 7 天，未见动物死亡和出现明显毒性反应症状，且外观活动正常。按此体积累计，小鼠 24 小时内灌胃宣肺止嗽合剂为 80ml/kg，故认为小鼠灌胃宣肺止嗽合剂的最大给药量应为 80ml/kg，是拟推荐临床剂量的 0.75ml/kg 的 106.67 倍，故认为该药急性毒性较小，临床使用较为安全。

A.4.2 长期毒性试验

大鼠按 45、30、15ml/kg·d 灌胃给药，分别为拟推荐剂量的 60、40、20 倍，给药周期 30 天，每周称体重并调整给药剂量。给药 30 天、停药观察 15 天后，分别测定血液学、血液生化指标、脏器系数，病理组织学检查，结果大鼠体重呈增长趋势，对肝、肾功能无明影响，病理组织学切片检查没有病理学变化，表明长期服用该药对大鼠毒性较小，提示该药临床使用较安全。

A.4.3 依赖性研究

宣肺止嗽合剂处方中的蜜罂粟壳含吗啡、可待因、罂粟碱、蒂巴因、可那汀等生物碱，其中吗啡是临床上常用的可致依赖性的药物，制剂中含量控制在0.03mg/ml~0.08mg/ml之间，平均0.06mg/ml[27-28]，既保证了药品有效性，又避免了吗啡含量过高可能对患者造成成瘾性的隐患。为进一步评估宣肺止嗽合剂的依赖性，采用小鼠催促戒断模型、大鼠自然戒断模型、大鼠条件性位置偏爱模型进行评价，结果如下：（1）小鼠催促戒断模型评价药品的躯体依赖实验：高剂量的宣肺止嗽合剂出现了轻微的戒断反应，其最低成瘾剂量为 9.15 mg/kg/day（按吗啡实际浓度折算剂量计），提示 60 kg 成人参照临床用药方案连续服用约至少 8 个疗程可能存在躯体依赖隐患。（2）大鼠自然戒断模型评价药品的躯体依赖实验：各剂量的宣肺止嗽合剂均出现了轻微的戒断反应，其最低成瘾剂量为 0.732 mg/kg/day（按吗啡实际浓度折算剂量计），提示 60 kg 成人参照临床用药方案连续服用约至少 10 个疗程可能存在躯体依赖隐患。（3）大鼠条件性位置偏爱模型评价药品的精神依赖实验：宣肺止嗽合剂无诱发大鼠条件性位置偏爱（CPP）的精神依赖潜能，其最低成瘾剂量高于 1.22 mg/kg（按吗啡实际浓度折算剂量计），提示 60 kg 成人参照临床用药方案服药不超过约 3 个疗程不会存在精神依赖隐患[29]。简言之，宣肺止嗽合剂按常规剂量服用不会引起依赖性。（注：研究中所指 1 个疗程为 7 天）

A.5 临床观察研究

A.5.1 急性咳嗽

急性咳嗽的过程较短，病变发生部位包括呼吸道、胸膜、心血管及中枢神经等，常见的病因包括急性上呼吸道感染（如感冒、急性支气管炎、急性鼻窦炎、过敏性鼻炎、慢性支气管炎急性发作），胸膜炎，药物性咳嗽等[30]。宣肺止嗽合剂可以降低支气管炎、肺炎、COPD急性加重期患者/患儿的咳嗽症状评分、缩短咳嗽症状消失时间，对于咳痰、喘息、发热等症状也有较好改善作用[5-11, 16-23]。宣肺止嗽合剂可以单用，也可联合其他药物一起使用以增强疗效。如吴秋艳发现宣肺止嗽合剂联合桉柠蒎肠溶胶囊可进一步降低肺炎患者 IL-6、CRP、PCT 水平[6]；肖舒心报道 COPD 急性加重期患者接受宣肺止嗽合剂+常规治疗后，FVC、FEV1、FVC/FEV1 及 IL-10 明显提高，IL-8 和 TNF-α 明显降低[12]；蒋婷等也在类似研究结果，宣肺止嗽合剂联合无创机械通气可提高 COPD 合并急性加重期呼吸衰竭患者肺功能指标，包括 FVC、FEV1/FVC 和 PEFR[15]。此外，有多篇文献认为宣肺止嗽合剂联合重组人干扰素 α 时可降低支气管炎患儿体内炎症因子 CRP、IL-6、PCT、MCP-1、INF-γ 等含量及 $PaCO_2$，

提高 PaO_2[23-25]。推测宣肺止嗽合剂通过促进炎症快速消退、改善血气指标和肺功能，从而减轻咳嗽、咯痰、喘息等呼吸道症状。

A.5.2 亚急性咳嗽

亚急性咳嗽以刺激性干咳或咯少量白色黏液痰、X 线胸片检查无异常为主要表现，最常见的原因是感染后咳嗽（PIC），虽然 PIC 为自限性疾病，但对于症状明显者，为提高患者生活质量仍需给予积极的对症治疗。宣肺止嗽合剂对 PIC 有肯定疗效，如杨卫东等发现，加用宣肺止嗽合剂后可明显提高临床疗效（90% vs 77.5%，P<0.05），其中治愈患者的平均治疗时间仅（5.0±1.0）天，较对照组（7.0±2.0）天明显缩短（P<0.05）[5]。谢书俊纳入 100 例 PIC 受试者，分为治疗组和对照组各 50 例，治疗组予宣肺止嗽合剂，对照组予美敏伪麻黄碱，治疗 7 天后治疗组患者有效率（92%）明显优于对照组（72%），差异有统计学意义[7]。

A.5.3 慢性咳嗽

由于环境、遗传因素的差异，各国慢性咳嗽发病率不尽相同。流行病学数据显示，全球成人慢性咳嗽患病率为 9.6%，国内成人患病率为 1.55%~24.04%，儿童为 1.60%~26.42%，北方地区高于南方地区[31]。涉及的病因包括环境暴露、感染、CVA、哮喘、非哮喘性嗜酸性支气管炎等[32]。多篇文献报道宣肺止嗽合剂可用于 CVA 引起的慢性咳嗽。钟云青发现，在使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂基础上，加用宣肺止嗽合剂有助于进一步改善风邪犯肺型 CVA 患者的咳嗽症状积分（包括日间咳嗽症状积分、夜间咳嗽症状积分、咳嗽症状总积分）、咳嗽视觉模拟评分值及生活质量，且未发现宣肺止嗽合剂相关不良反应[8]。除改善临床症状外，刘宏涌还报道宣肺止嗽合剂提高了 CVA 患儿肺功能（FEV1、FVC、FEV1/FVC）[26]，张连春等认为宣肺止嗽合剂对 CVA 患者肺功能（提高 FEV1、FVC、FEV1/FVC、FEV1%pred）、机体炎症状态（降低 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数）、免疫能力（降低外周血 Treg、Th17 百分比和 Treg/ Th17 比值）[14]，推测宣肺止嗽合剂对 CVA 引起的慢性咳嗽可以在多个环节起效。

参考文献

[1] 上海市新型冠状病毒感染中医药诊疗专家共识（2022 春季版）编写组.上海市新型冠状病毒感染中医药诊疗专家共识（2022 春季版）[J].上海中医药杂志,2022,56(7):5-6.

[2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.咳嗽中医诊疗专家共识意见（2011 版）[J].中医杂志,2011,52(10):896-899.

[3] 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（2015）[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.

[4] 许大庆,黄燕,贺思云,等.宣肺止嗽合剂临床应用的安全性回顾性分析[J].中华中医药学刊,2021,39(2):126-129.

[5] 杨卫东,李阳春,容建清.宣肺止嗽合剂治疗感冒后遗咳嗽 80 例的效果评价[J].中国中医药咨询,2011,3(17):43.

[6] 史广超,邢亚恒,李景钊.宣肺止嗽合剂治疗细菌性肺炎的疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(26):166-167.

[7] 谢书俊.宣肺止嗽合剂治疗感冒后遗咳嗽 100 例的效果评价[J].大家健康,2013,7(5):40-41.

[8] 钟云青.宣肺止嗽合剂辅助治疗咳嗽变异性哮喘的风邪犯肺证患者[J]. 中成药,2017,39(5):912-915.

[9] 路薇薇, 吴敏, 朱鹏程,等. 射干合剂治疗急性上呼吸道感染的临床研究[J].上海中医药大学学报, 2017,31(5): 36-39.

[10] 吴秋艳. 桉柠蒎肠溶胶囊联合宣肺止嗽合剂治疗肺炎效果分析[J]. 现代医学与健康研究, 2018,(16): 176-177.

[11] 陈旋.宣肺止嗽合剂治疗新型冠状病毒肺炎咳嗽的实效性研究[R]. 上海中医药大学附属曙光医院, 2022.

[12] 肖舒心. 宣肺止嗽合剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及炎症介质水平的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(23): 15-16,82.

[13] 李志君,高淑杰,赵秀花,等.中西医结合治疗特发性肺纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, (28): 3134-3135,3136.

[14] 张连春,许建新. 宣肺止嗽合剂联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].现代药物与临床, 2020, 35(12): 2436-2440.

[15] 蒋婷,王黔宇.宣肺止嗽合剂联合无创机械通气治疗 COPD 合并急性加重期呼吸衰竭的疗效观察[J].内蒙古中医药, 2021, 40(9): 28-29.

[16] 叶再青.宣肺止嗽合剂辅助治疗小儿支气管炎的疗效观察及分析[J].药学实践杂志,2016,34(3):275-277.

[17] 叶再青,杨玲利,周绍珍.肺力咳合剂与宣肺止嗽合剂治疗小儿支气管炎痰热壅肺型的临床疗效观察[J].中国药师, 2016, 19(5): 933-935.

[18] 朱鹏程,吴敏,时毓民,等. 射干合剂治疗小儿咳嗽的随机、阳性药对照、大样本临床试验[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(9):48-51.

[19] 陈阳江.宣肺止嗽合剂与氨溴特罗口服液治疗小儿急性支气管炎疗效比较[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(7): 910-911.

[20] 白庆亮.三种不同的疗法治疗痰热壅肺型小儿支气管炎的效果对比[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(8): 199-200.

[21] 郑鹏,李正武.宣肺止嗽合剂与丙卡特罗片治疗小儿肺炎支原体感染的疗效探讨[J]. 中外医疗, 2021, 40(1): 94-96.

[22] 张元琛,李丽薇,蔺耐荣. 宣肺止嗽合剂治疗小儿急性支气管炎临床观察[J]. 医学美学美容, 2021,(19): 131-132.

[23] 张莉娅. 重组人干扰素α2b联合宣肺止嗽合剂治疗小儿支气管炎的效果[J].当代医学, 2021, 27(36):62-64.
[24] 钟丽花,张薇,邢凯慧,等.重组人干扰素α1b联合宣肺止嗽合剂治疗小儿支气管炎效果观察及对血清细胞因子的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(3):691-694.
[25] 郭梅. 重组人干扰素α1b联合宣肺止嗽合剂治疗小儿支气管炎效果观察及对血清细胞因子的影响[J].大医生,2020, 5(15)：94-96.
[26] 刘宏涌. 宣肺止嗽合剂辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 中西医结合研究,2021, 13(4): 249-250,253.
[27] 梁春御,王邦荣. 宣肺止嗽合剂中吗啡成分的控制[J]. 卫生职业教育, 2013, (19): 156-157,158.
[28] 张生杰,王丽,曹雪芹,等.高效液相色谱-质谱法测定宣肺止嗽合剂中吗啡含量[J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(1): 47-52.
[29] 宋月红,陈瑛,张晨熙, 等.大鼠自然戒断和小鼠催促戒断模型评价宣肺止嗽合剂的躯体依赖作用[J]. 中国医药导报, 2022,19(13):33-37.
[30] 杨清槐. 胡兰贵教授治疗急性、亚急性、慢性咳嗽临床经验总结[D]. 山西省中医药研究院,2015.
[31] 梁瀚文,易芳,陈玥晗,等. 中国慢性咳嗽流行病学调查的现状与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022,45(1): 100-106.
[32] 张亦南,王涛,刘德行,等. 慢性咳嗽的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021,44(7): 645-650.