·转化医学与临床药学·

苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减治疗慢性咳嗽的疗效与安全性 Meta 分析

何文凤[1,2]，熊淑云[1]，司东旭[1*]

（1. 广州中医药大学第二附属医院呼吸科，广东 广州 510000；2. 广州市红十字会医院中医科，广东 广州 510000）

[摘要] **目的** 系统评价苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减治疗慢性咳嗽（chronic cough, CC）的疗效与安全性。**方法** 通过检索数据库详细收集苓甘五味姜辛汤、止嗽散加减方治疗 CC 的相关文献，采用 Cochrane 评价文献质量，并采用 RevMan 5.4.1 进行系统分析。**结果** 研究共纳入 6 项随机对照试验，研究对象共 552 例，其中试验组和对照组分别为 277 例和 275 例。比较 2 组的总有效率和治愈率，试验组较高（$P < 0.05$）；比较 2 组的咳嗽评分、不良反应发生率，试验组较低（$P < 0.05$）。**结论** 苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减辨证治疗 CC 可提高临床疗效，改善患者的咳嗽症状，且不良反应发生率低。

[关键词] 慢性咳嗽；苓甘五味姜辛汤；止嗽散；疗效；安全性；Meta 分析

[中图分类号] R256.11；R969.3 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）08-0682-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202504020173

Meta Analysis of the Efficacy and Safety of Modified Linggan Wuwei Jiangxin Tang and Zhisou San Formula in the Treatment of Chronic Cough

HE Wenfeng[1,2], XIONG Shuyun[1], SI Dongxu[1]

(1. Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510000, China)

[Abstract] **Objective** This study aimed to systematically evaluate the efficacy and safety of modified Linggan Wuwei Jiangxin Tang and Zhisou San formula for the treatment of chronic cough (CC). **Methods** Relevant literature on the treatment of CC by Linggan Wuwei Jiangxin Tang and Zhisou San formula was collected through comprehensive database retrieval. Cochrane was used to evaluate the quality of the literature, ane RevMan 5.4.1 was used for systematic analysis. **Results** A total of 6 randomized controlled trials were included in the study, involving 552 subjects, with 277 cases in the experimental group and 275 in the control group. The total effective rate and cure rate of the two groups were compared, with the experimental group having a higher rate ($P < 0.05$). The cough scores and the incidence of adverse reactions of the two groups were compared, the scores of the experimental group were lower ($P < 0.05$). **Conclusion** The modified Linggan Wuwei Jiangxin Tang and Zhisou San formula for syndrome-differentiated treatment of CC can improve clinical efficacy and alleviate patients' cough with a lower incidence of adverse reactions.

[Key words] chronic cough; Linggan Wuwei Jiangxin Tang; Zhisou San; therapeutic effect; security; Meta-analysis

慢性咳嗽（chronic cough，CC）作为呼吸系统常见的病症，其临床定义为持续咳嗽病程达 8 周以上，该病具有显著的病因异质性，且病理机制复杂，涵盖上气道咳嗽综合征、感染后气道高反应性等[1]。相关研究表明，CC 在成年人中的总体患病率为 5%～11%，在 60～80 岁达到峰值[2]。CC 不仅严重影响患者的生活质量，还会引起呕吐、肌肉疼痛、肋骨骨折、抑郁等并发症。当前，临床对于该病主要采用糖皮质激素、支气管扩张剂等对症治疗，然而，在接受治疗的 CC 患者中仍有 70% 的患者咳嗽症状未能得到很好的控制[3]。因此，寻找安全、有效的治疗方案具有重要的临床意义。中医认为，CC 的发病与“肺失宣降”“痰饮内停”“寒热错杂”等因素相关。研究发现，苓甘五味姜辛汤与止嗽散对治疗 CC 有重要作用[4]。然而，现有研究的样本量普遍偏小，研究方法存在差异，结论尚未统一。基于此，本研究旨在通过 Meta 分析系统评价苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减治疗 CC 的疗效与安全性。

1 对象与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究对象 患者确诊为 CC，且不限年龄、性别及种族。

1.1.2 干预措施 试验组治疗方案为苓甘五味姜辛汤、

接受日期：2025-07-24

基金项目：广东省中医院中医药科学技术研究专项（No. YN2022MS05）；广州市中医药和中西医结合科技项目（No. 20232A011006）

* 通信作者：司东旭，主治医师 研究方向：中医内科 E-mail：sidongxu666@163.com

止嗽散加减方案（剂型无要求）；对照组为常规西医方案。

1.1.3 研究类型及研究时间 研究类型为所有以中文和英文发表的、采用苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减治疗 CC 的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）。时间为建库至 2025 年 5 月 28 日。

1.1.4 结局指标 以临床总有效率作为主要指标，并设置治愈率、咳嗽症状积分及不良反应发生率等次要指标。

1.2 排除标准

①经验总结、综述、理论探讨、病例系列、个案报道、动物实验等研究类型；②数据不全或数据库中重复的文献；③诊断不明确，未明确指出研究资料来源或明显脱离临床实际的研究。

1.3 检索策略

采用循证医学系统综述文献研究方法，系统检索 PubMed，The Cochrane Library，Embase 等外文数据库以及中国知网、万方、维普等中文数据库中所有关于苓甘五味姜辛汤和止嗽散辨证治疗 CC 已发表的期刊论文、研究生毕业论文。检索词包含“苓甘五味姜辛汤、止嗽散、慢性咳嗽、上气道咳嗽综合征、感染后咳嗽、咳嗽变异性哮喘、嗜酸性粒细胞性支气管炎、胃食管反流性咳嗽、喉感觉神经功能障碍性咳嗽、难治性慢性咳嗽、感染后咳嗽”。中文检索式为（止嗽散 OR 苓甘五味姜辛汤）AND（慢性咳嗽 OR 上气道咳嗽综合征 OR 感染后咳嗽变异型哮喘 OR 嗜酸性粒细胞性支气管炎 OR 胃食管反流性咳嗽 OR 喉感觉神经功能障碍性咳嗽 OR 难治性慢性咳嗽 OR 感染后咳嗽）。英文检索式为 [(Linggan Wuwei Jiangxin Tang) OR (Linggan Wuwei Jiangxin powder) OR (LGWWJXT) OR (LGWWJXP) OR (Zhisou San) OR (Zhisou powder) OR (ZSS) OR (ZSP)] AND [(cough) OR (CC) OR (respiratory cough syndrome) OR (post-infectious cough) OR (cough variant asthma) OR (eosinophilic bronchitis) OR (gastroesophageal acid reflux disease) OR (laryngeal cough)]。

1.4 文献筛选与信息提取

使用 Note Express（v4.1.0.9985）文献管理软件，建立“苓甘五味姜辛汤、止嗽散治疗 CC 系统评价和 Meta 分析”数据库。按照预先设置的检索策略，在目标数据库中检索文献；删除重复出现的研究论文；通过阅读题目及摘要进行第 2 次筛选；阅读全文进行第 3 次筛选。在 Excel 表中建立“苓甘五味姜辛汤、止嗽散治疗 CC 系统评价和 Meta 分析”信息提取表，内容包括研究文献基本信息（标题、作者、发表日期、来源），分组方法，样本量，治疗药物，研究周期，观察指标等。

1.5 文献质量评价

质量评估采用 Cochrane 协作完成，2 人共同完成以上工作，如有分歧，可通过商议或由第 3 人判断决定。

1.6 统计学方法

用 RevMan 5.4.1 软件分析数据。$P \geqslant 0.1$，$I^2 \leqslant 50\%$ 为无统计学异质性，采用固定效应模型；反之则为有统计学异质性。随机效应模型在未找到引起异质性原因时使用；描述性分析无法合并数据；相对危险度评估采用二分类变量，用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）评估连续性变量，以 95% CI 作为疗效分析的统计依据。采用倒漏斗图判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本特征

共检索到 1 559 项研究，经查重筛选后，获得 1 102 项研究。通过文献阅读题目、逐层筛选，最终纳入 6 项研究，均为单中心研究，所有研究均在国内进行，共涉及研究对象 552 例，纳入研究基本特征见表 1[5-10]。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

作者	年份	分组方法	样本量		年龄 / 岁（$\bar{x} \pm s$）		男 / 女	研究对象	干预措施		疗程	结局指标*	随访
			试验组	对照组	试验组	对照组			试验组	对照组			
翟璐等[5]	2025	随机数字表	55	55	49.27±13.48	48.63±11.57	47/63	CC	苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减	基础治疗	4 周	①②③	无
何浩[6]	2023	随机数字表	75	75	49.26±1.65	49.11±1.53	80/70	CC	苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减	基础治疗	30 天	①③⑤	无
丁乙洪[7]	2024	随机	38	36	23~65	24~58	31/43	感染后咳嗽	苓甘五味姜辛汤加减	基础治疗	10 天	①②③④⑤	无
李宇伟等[8]	2024	随机数字表	36	36	47.72±3.33	47.49±3.67	40/32	感染后咳嗽	苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减	基础治疗	30 天	①②③⑤	无
夏霜[9]	2023	随机数字表	30	30	53.13±6.34	50.40±9.13	26/34	咳嗽变异性哮喘	止嗽散加减 + 基础治疗	基础治疗	2 周	①②④⑤	无
周明萍等[10]	2022	随机数字表	43	43	22.0±3.1	23.0±2.8	39/47	CC	苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减	基础治疗	1 月	①②③⑤	有

*：①总有效率，②治愈率，③咳嗽评分，④中医证候评分，⑤安全性；CC：chronic cough（慢性咳嗽）

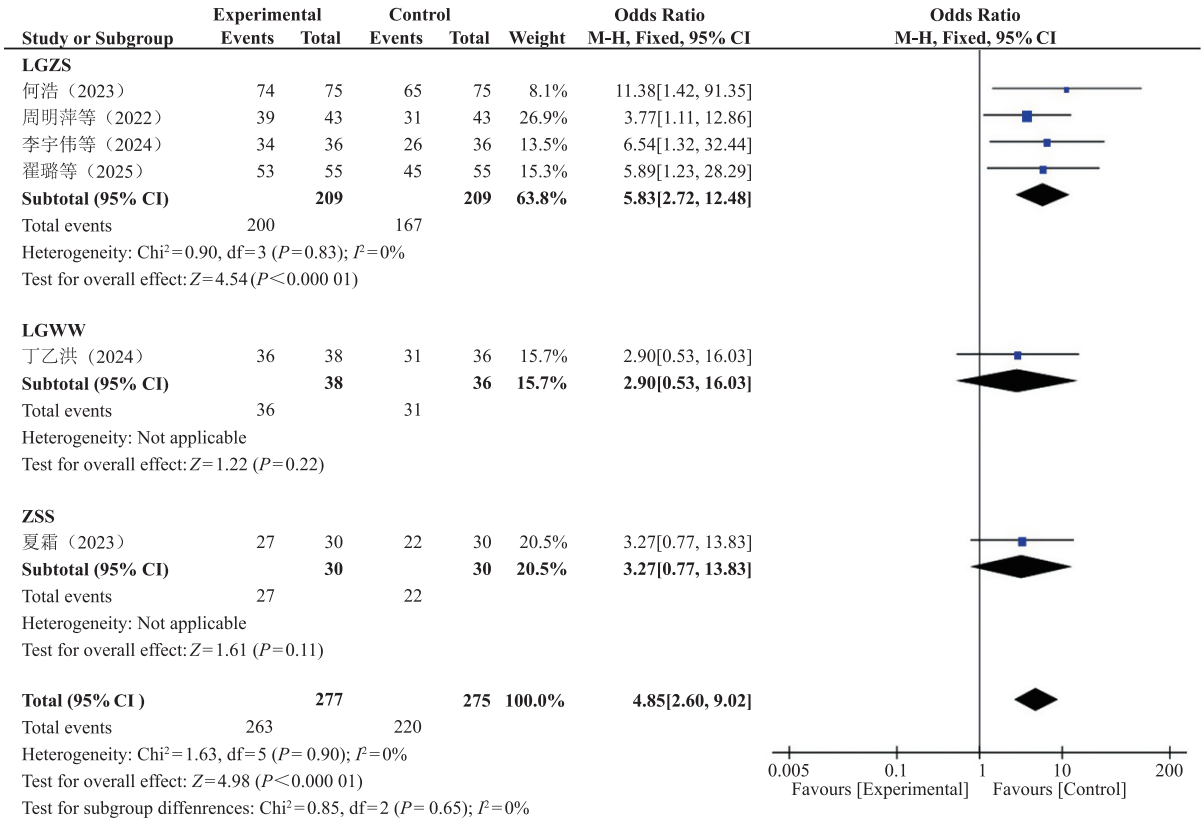
2.2 纳入研究的质量评价

采用序贯偏倚进行质量评估。纳入 6 项研究均提及随机分组，其中 5 项研究采用随机数字表法进行分组 [5-6,8-10]、1 项研究仅提及随机分组 [7]。研究纳入病例基线水平具有可比性；纳入文献均未体现盲法。1 项研究提及病例随访情况 [10]。所有研究均未发现有选择性报道结果，在发表文献中预先设定的指标均有报告。其他偏倚来源均不明确。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 6 项 RCT 均报告了总有效率。异质性检验显示，这 6 项研究间不存在异质性（P=0.90，I^2=0%），采用固定效应模型合并统计量；合并效应量显示，试验组患者的治疗有效率显著优于对照组 [OR=4.85，95% CI（2.60~9.02），P < 0.001]。亚组分析显示，苓甘五味姜辛汤联合止嗽散治疗的临床总有效率高于对照组，差异有统计学意义 [OR=5.83，95 % CI（2.72~12.48），P < 0.001]，且仍不存在异质性（P=0.83，I^2=0%），见图 1。

2.3.2 治愈率 5 项 RCT 报告了治愈率 [5,7-10]，其中，3 项研究为苓甘五味姜辛汤联合止嗽散治疗咳嗽。异质性检验显示，这 5 项研究间不存在异质性（P > 0.1，I^2=0%），采用固定效应模型。合并效应量显示，试验组的治愈率比对照组高 [RD=0.14，95% CI（0.06~0.23），P < 0.001]。亚组分析显示，苓甘五味姜辛汤联合止嗽散治疗咳嗽，异质性不变（P=0.47，I^2=0%），可显著提高治愈率，差异有统计学意义 [RD=0.14，95% CI（0.03~0.26），P=0.02]，见图 2。



M-H：随机效用模型；LGZS：苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减；LGWW：苓甘五味姜辛汤加减；ZSS：止嗽散加减

图 1 总有效率 Meta 分析森林图

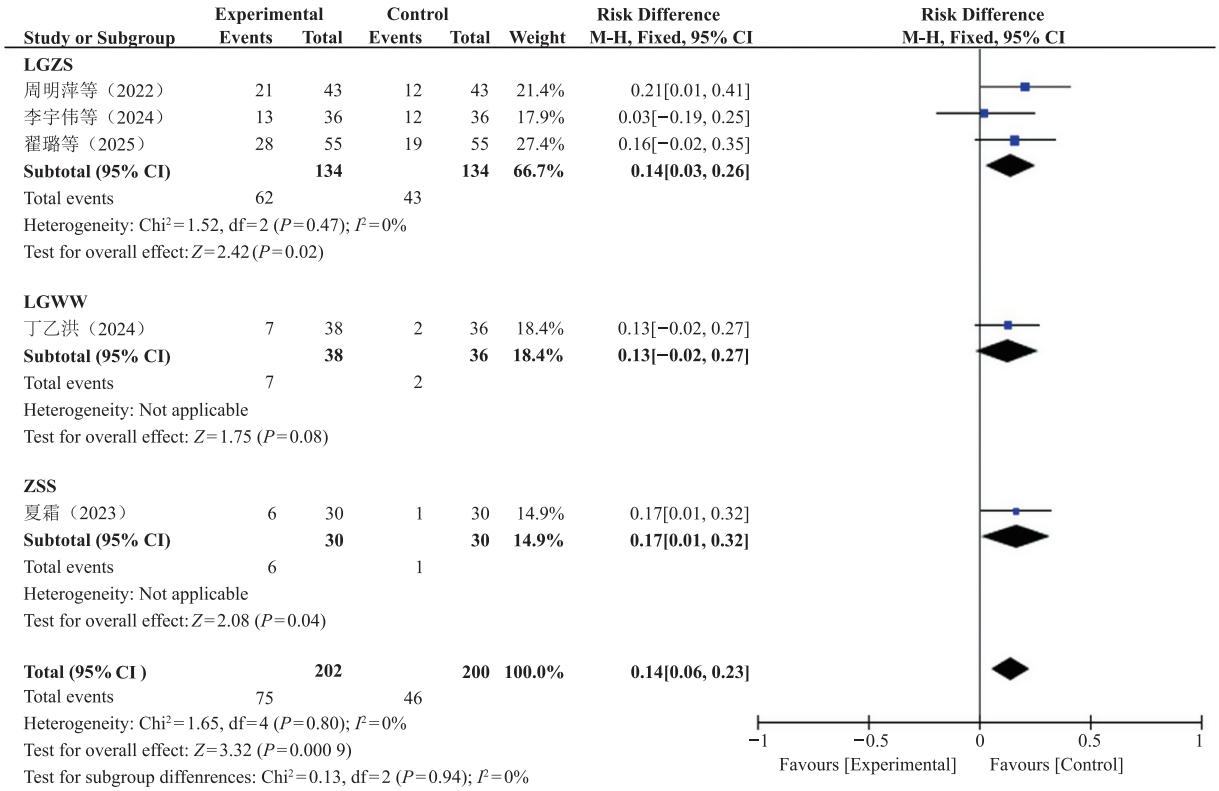
Figure 1 Meta-analysis forest plot of total effective rate

2.3.3 咳嗽评分 5 项 RCT 报告了治疗前后的咳嗽评分 [5-8,10]，其中 4 项研究为苓甘五味姜辛汤联合止嗽散治疗，这 5 项研究的异质性检验显示研究间存在明显异质性（P < 0.001，I^2=97%），故采用随机效应模型。敏感性分析提示，2 项研究导致了异质性的发生 [6,8]，排除后，剩余 3 项研究间仍存在明显异质性（P < 0.001，I^2=89%），采用随机效应模型统计，结果显示，与对照组相比，试验组在治疗后的咳嗽评分更低 [MD=−0.63，95% CI（−0.71~−0.54），P < 0.001]，见图 3。

2.3.4 安全性 5 项 RCT[6-10] 报告了患者在治疗过程中出现疲倦、喉部刺激、恶心、呕吐、口干、头晕、嗜睡、皮疹等不良反应数据，这些不良事件未影响治疗。敏感性分析提示，1 项研究可能夸大了试验组的不良反应 [6]，剔除该研究后，剩余研究间异质性显著下降（P=0.95，I^2=0%），组间比较

有统计学差异 [OR＝0.21，95% CI（0.08～0.56），P＝0.002]，见图 4。

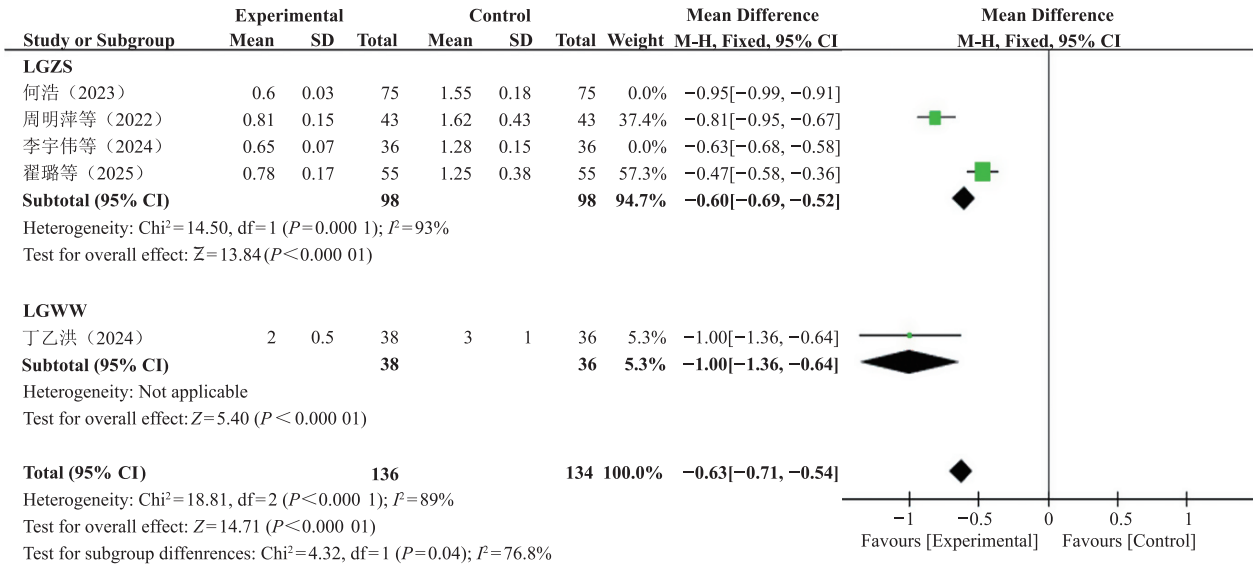
2.3.5 发表偏倚分析 基于 6 项 RCT 的总有效率数据绘制发表偏倚漏斗图，结果显示，研究点集中于漏斗图中上部，图形处于轻度不对称特征，提示存在较低的发表偏倚。



M-H：随机效用模型；LGZS：苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减；LGWW：苓甘五味姜辛汤加减；ZSS：止嗽散加减

图 2 治愈率 Meta 分析森林图

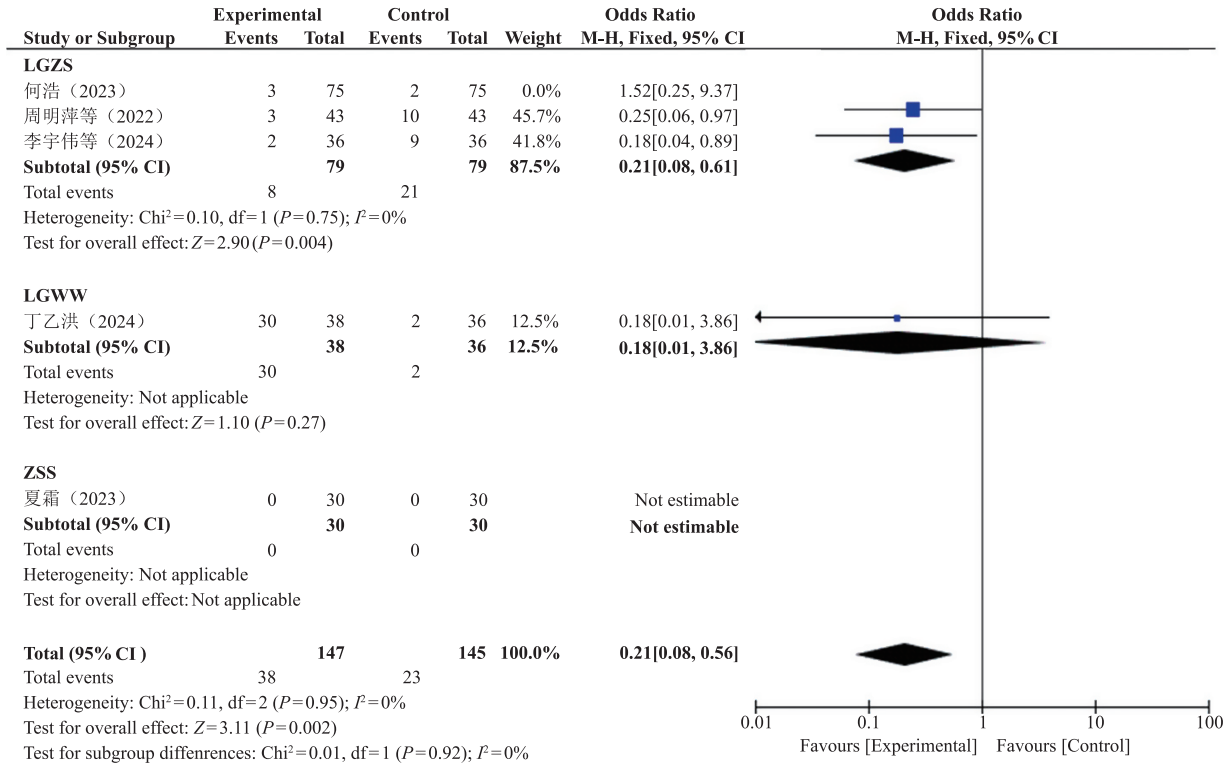
Figure 2 Meta-analysis forest plot of cure rate



M-H：随机效用模型；LGZS：苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减；LGWW：苓甘五味姜辛汤加减

图 3 咳嗽评分敏感性分析森林图

Figure 3 Sensitivity analysis forest plot of cough score



M-H：随机效用模型；LGZS：苓甘五味姜辛汤和止嗽散加减；LGWW：苓甘五味姜辛汤加减；ZSS：止嗽散加减

图 4 安全性敏感性分析森林图

Figure 4 Sensitivity analysis forest plot of safety

3 讨论

CC 属中医“顽咳、久咳”的范畴，其病机复杂，多因外邪未尽、肺失宣降，或脏腑功能失调、痰浊内阻所致，治疗 CC 应以温化寒饮以治本，疏风化痰止咳以治标为基本治法。苓甘五味姜辛汤出自《金匮要略·痰饮咳嗽病篇》，是治疗痰饮咳嗽病症的常用方 [11]。研究发现，苓甘五味姜辛汤可有效降低炎症因子水平，改善哮喘及慢性阻塞性肺疾病患者的咳嗽症状 [12]。现代药理学研究表明，苓甘五味姜辛汤中的有效成分 6-姜酚能够通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ/核因子（nuclear factor，NF）-κB 通路发挥抗炎及抗氧化应激作用，而五味子甲素则可通过降低辅助性 T 细胞 2（helper T cell 2，Th2）细胞比例改善气道炎症 [13]。同时，茯苓酸通过 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶途径抑制炎症反应及细胞凋亡 [14]；细辛总木脂素促进颗粒清除及降低咳嗽敏感性，多种药理机制联合，进而发挥改善 CC 患者临床症状的效果 [15]。Chen 等 [16] 在进一步研究中同样发现，苓甘五味姜辛汤中富含的甘草酸可显著降低小鼠血清和支气管灌洗液中白介素（interleukin，IL）-4/-5/-13/-25 的水平，阻止黏液过度分泌和杯状细胞增生，减轻支气管周围炎症和血管周围炎症，可见苓甘五味姜辛汤在治疗 CC 中具有重要的临床应用价值。

止嗽散一方面具有疏风宣肺和化痰止咳的作用，另一方面还能有效治疗外感风邪侵肺所引发的咳嗽 [17]。相关研究发现，在免疫调节方面，该方剂能够显著降低血清和支气管肺泡灌洗液中 IL-4 的含量，同时升高干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）水平，从而有效调节辅助性 T 细胞 1（helper T cell 1，Th1）/ Th2 免疫失衡状态 [18]。Xu 等 [19] 在一项动物实验中发现，止嗽散在缓解咳嗽超敏反应的过程中，使气道炎症反应被抑制，而这一机制与降低调节神经肽的瞬时受体电位锚蛋白 1/瞬时受体电位香草素 1（transient receptor potential ankyrin 1/transient receptor potential vanilloid 1，TRPA1/TRPV1）通路活性有关。Dong 等 [20] 指出，止嗽散也可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/v-akt 鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物编码蛋白/缺氧诱导因子-1α 信号通路和重新编程花生四烯酸代谢通路对慢性支气管炎起到治疗作用。苓甘五味姜辛汤与止嗽散虽都用于咳嗽治疗，但立法遣药各有侧重，苓甘五味姜辛汤温肺化饮，以消内忧；止嗽散疏风止咳化痰，以除外患，两者分则各司其职，合则标本兼顾，疗效肯定，是中医

治疗 CC 的常用组合。

本研究共纳入 6 项 RCT，Meta 分析结果显示，苓甘五味姜辛汤、止嗽散加减辨证治疗 CC 可提高临床疗效，并降低 CC 患者的咳嗽评分。在药物安全性方面，苓甘五味姜辛汤、止嗽散加减辨证治疗 CC 的安全性较好。其原因可能是，苓甘五味姜辛汤以温肺化饮为主，适用于寒饮伏肺证，而止嗽散侧重宣肺止咳、疏风化痰，更适用于风邪犯肺或痰湿阻滞证，通过两方加减可灵活应对不同证型的 CC，体现了中医“同病异治”的个体化治疗理念。此外，中药复方多靶点、多途径的作用机制能够通过调节气道炎症、改善黏液分泌、修复气道黏膜等途径发挥综合疗效，这也是其疗效优于单一西药干预的重要原因之一。

4 结论

综上所述，临床使用苓甘五味姜辛汤、止嗽散加减辨证治疗 CC 可提高临床疗效，改善咳嗽，安全性高。本研究仍存在一定的缺陷，如研究文献质量一般，规范、多中心、大样本随机双盲 RCT 的证据支持较为缺乏。未来仍有必要开展更多高质量且具备大样本量的 RCT，以证实和支撑上述研究结论。

[参考文献]

[1] Michaudet C, Malaty J. Chronic cough: evaluation and management[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(9): 575–580.

[2] Wallace D V. Evaluation and management of chronic cough in adults[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2023, 44(6): 382–394.

[3] Won H K, Lee J H, An J, *et al*. Impact of chronic cough on health-related quality of life in the Korean adult general population: the Korean national health and nutrition examination survey 2010–2016 [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(6): 964–979.

[4] 张艳艳, 许光兰, 彭思敏, 等. 止嗽散加减治疗呼吸系统疾病研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(8): 217–220.

[5] 翟璐, 郑苏群, 任彩霞. 苓甘五味姜辛汤合止嗽散治疗慢性咳嗽（寒饮蕴肺证）的效果及对气道重塑指标的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(3): 111–114.

[6] 何浩. 苓甘五味姜辛汤加减联合止嗽散辅治慢性咳嗽的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16(28): 61–63.

[7] 丁乙洪 . 苓甘五味姜辛汤治疗新型冠状病毒感染后咳嗽（寒饮伏肺型）的临床疗效观察[D]. 成都 : 成都中医药大学, 2024: 26–27.

[8] 李宇伟, 郜晓丽, 王欣. 止嗽散与苓甘五味姜辛汤合方治疗寒湿犯肺型咳嗽的效果观察[J]. 医师在线, 2024, 14(11): 87–89.

[9] 夏霜 . 加味止嗽散治疗咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证的临床疗效观察 [D]. 长沙 : 湖南中医药大学, 2023: 15–17.

[10] 周明萍, 吕佳杰, 冯超, 等. 苓甘五味姜辛汤合止嗽散治疗青年寒饮蕴肺型慢性咳嗽临床研究[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(12): 1292–1295.

[11] 邹吉宇, 庞立健, 吕晓东. 基于网络药理学探究止咳散治疗慢性咳嗽的作用机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(S1): 32.

[12] 方翔宇, 吉贞料, 王高岸. 苓甘五味姜辛汤对老年急性加重期慢性阻塞性肺疾病肺功能及炎性因子的影响分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 88–90.

[13] Hong W, Zhi F X, Kun T H, *et al*. 6-Gingerol attenuates ventilator-induced lung injury *via* anti-inflammation and antioxidative stress by modulating the PPARγ / NF-κB signalling pathway in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107367.

[14] Gui Y, Sun L, Liu R, *et al*. Pachymic acid inhibits inflammation and cell apoptosis in lipopolysaccharide (LPS)-induced rat model with pneumonia by regulating NF-κB and MAPK pathways[J]. *Allergol Immunopathol*(*Madr*), 2021, 49(5): 87–93.

[15] 温晓茵. 细辛总木脂素促进颗粒清除及降低咳嗽敏感性的机制研究[D]. 广州 : 广州医科大学, 2021: 20–21.

[16] Chen L, Mehrabi Nasab E, Athari S S. Effect of loaded glycyrrhizic acid on PLGA nano-particle on treatment of allergic asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2022, 21(1): 65–72.

[17] 董娅慧, 刘扬, 杜佳慧, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨止嗽散治疗慢性支气管炎的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 29–37.

[18] 胡佳, 沈波. 止嗽散对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎性反应及外周血 Th1 / Th2 平衡的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 238–241.

[19] Xu Y, Cao S, Wang S F, *et al*. Zhisou powder suppresses airway inflammation in LPS and CS-induced post-infectious cough model mice *via* TRPA1/TRPV1 channels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117741.

[20] Dong Y, Liu Y, Tang J, *et al*. Zhisou powder displays therapeutic effect on chronic bronchitis through inhibiting PI3K / Akt / HIF-1α/ VEGFA signaling pathway and reprograming metabolic pathway of arachidonic acid[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117110.