

· 临床 ·

五虎汤加味治疗儿童哮喘急性发作期痰热阻肺证的临床 随机对照观察

于琳琳, 王婧, 叶智祺, 陆容, 景晓平*

(上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院, 上海 200040)

[摘要] 目的:探讨五虎汤加味治疗儿童哮喘急性发作期的临床疗效。方法:将130例急性发作期哮喘儿童,随机分为观察组和对照组,每组65例,观察组给予五虎汤加味治疗,对照组给予盐酸丙卡特罗治疗,疗程1周,比较治疗前后患儿的主要症状(喘息、咳嗽、气促、胸闷)评分情况;次要症状(精神、流涕、口干、舌质、舌苔、大便等)评分情况,肺功能改善情况;免疫球蛋白(Ig)E表达、嗜酸性粒细胞(EOS)计数变化情况,血清白介素(IL)因子(IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 β)水平变化。结果:该研究最终对126例患儿的数据进行统计分析。与本组治疗前比较,治疗后观察组和对照组主要症状(喘息、咳嗽、气促、胸闷),次要症状(精神、流涕、口干、舌质、舌苔、大便)评分、血清IL水平和IgE表达, EOS计数明显降低($P < 0.05$),肺功能指标明显升高($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组咳嗽症状与次要症状评分明显降低($P < 0.05$); IL-1 β 表达水平降低程度不及对照组($P < 0.05$)。肺功能指标, IgE表达, EOS计数改善情况与对照组等同。结论:五虎汤加味治疗儿童哮喘急性发作期痰热阻肺证能明显减轻哮喘患儿的临床症状,改善肺功能,降低IgE, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 β 表达水平和EOS计数,总体临床疗效优于或等同盐酸丙卡特罗。

[关键词] 儿童哮喘; 急性发作期; 五虎汤加味; 临床观察

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0095-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220425

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211210.2236.008.html>

[网络出版日期] 2021-12-13 16:25

Clinical Randomized Controlled Observation of Modified Wuhutang in Treatment of Acute Asthma in Children

YU Lin-lin, WANG Jing, YE Zhi-qi, LU Rong, JING Xiao-ping*

(Children's Hospital of Shanghai, Children's Hospital of Shanghai Jiaotong University,
Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical effect of modified Wuhutang in the treatment of children with acute asthma. **Method:** A total of 130 children with acute asthma were randomly divided into an observation group and a control group, with 65 cases in each group. The observation group was treated with modified Wuhutang and the control group was treated with procaterol hydrochloride for one week. The scores of primary symptoms (wheezing, cough, shortness of breath, and chest tightness) and secondary symptoms (mental status, runny nose, dry mouth, tongue texture, tongue coating, stool, etc.), lung functions, immunoglobulin E (IgE) expression, eosinophil (EOS) count, and serum inflammatory factors, including interleukin (IL)-5, IL-6, IL-8, and IL-1 β in two groups before and after treatment were compared. **Result:** The

[收稿日期] 20210922(022)

[基金项目] 上海市科学技术委员会中医引导项目(19401931900);上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(21Y11921700);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-FWTX-3025]

[第一作者] 于琳琳, 硕士, 从事中医药治疗儿童肺、肾疾病研究, E-mail: yulinlin9762@163.com

[通信作者] * 景晓平, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中医药治疗儿童肺、肾疾病研究, E-mail: xiaopingdoctor@126.com

data of 126 children were statistically analyzed. As revealed by the results, compared with the conditions before treatment, the scores of primary symptoms and secondary symptoms, serum levels of IL, IgE expression, and EOS count were both reduced in two groups ($P<0.05$), lung functions were increased in the two groups ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the observation group showed decreased scores of cough and secondary symptoms ($P<0.05$), and insignificant decrease in IL-1 β ($P<0.05$). The improvement in lung functions, IgE expression, and EOS count in observation group was equivalent to that in control group. **Conclusion:** Modified Wuhutang for treatment of acute asthma in children (phlegm-heat obstructing lung syndrome) can significantly relieve the clinical symptoms, improve lung functions, and reduce IgE, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 β expression levels and EOS count, and its overall clinical efficacy is superior or equivalent to that of tprocaterol hydrochloride.

[Keywords] childhood asthma; acute exacerbation; modified Wuhutang; clinical research

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病;具有喘息、咳嗽、气促和胸闷的呼吸道症状病史,伴有可变的呼气气流受限,呼吸道症状和强度可随时间而变化^[1]。儿童哮喘患病率仍在上升,尤其是在幼儿和发展中国家儿童^[2-3],值得注意的是,哮喘对5~14岁儿童的日常生活影响最高^[4]。全国儿科哮喘协作组调查结果提示我国儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势^[5],据既往流调结果显示,1990年儿童哮喘患病率为0.91%,重庆最高(2.60%)^[6];2000年为1.50%,上海和重庆最高(3.34%)^[6];2010年为3.02%,上海最高(7.57%)^[7]。根据全球支气管哮喘防治倡议(GINA)方案,临床急性发作期是指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重^[8],严重发作时甚至危及生命,治疗则应以平喘抗炎等快速缓解症状为主,但仍有部分患儿对现有的西医治疗效果不显著,甚至症状加重或转变为难治性哮喘,严重影响患儿的身体健康和学习生活,是临床亟需解决的问题。临床针对急性发作期的哮喘患儿的治疗,西医以抗炎、平喘、缓解气道痉挛症状为主^[9],传统中医药在儿童哮喘急性发作期化痰平喘的治疗中发挥了重要作用。

五虎汤为李用粹著《证治汇补·哮喘》中经典名方,认为小儿哮喘急性发作胸高气壅,肺胀喘满,两胁抬动,鼻翼扇动,神气闷乱等咳、痰、喘、满的临床特征,古人称为风喉、暴喘,又称为“马脾风”,为小儿的危重证候,符合小儿哮喘急性发作期症状。五虎汤对于治疗急性发作期的小儿咳、喘具有独特的临床疗效,作为临床辨证施治中常见的加减应用,已有几百年的历史。近年来有临床研究表明五虎汤加减治疗痰热阻肺证哮喘和肺炎取得较好的临床疗效^[10-11];药理及动物实验研究发现五虎汤可解

除组胺或乙酰胆碱所致豚鼠气管平滑肌痉挛,提示五虎汤具有止咳、平喘作用^[12-13]。

本课题组在临床实践中结合哮喘儿童“脾常不足,肾常虚”的生理病理特点,使用五虎汤加减温补脾肾中药治疗儿童哮喘急性发作期痰热阻肺证,取得了相对较好的临床疗效。为了进一步研究,本课题采用随机对照方法研究五虎汤加减的临床疗效,为传统中医药经典方控制儿童哮喘提供临床研究依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入病例患儿均为2018年12月至2021年5月在上海市儿童医院中医科与呼吸科进行治疗的哮喘患儿,共计130例。本研究已通过上海市儿童医院伦理委员会批准(批号2018R081-F01)。按照随机对照表随机分为观察组和对照组,各65例,试验结束时,观察组中失访脱落2例,未按要求服用中药剔除1例,共观察62例;对照组失访脱落1例,共观察64例。观察组62例中男38例,女24例;年龄5~14岁,平均(6.78 \pm 6.50)岁;平均病程(3.46 \pm 1.60)d;对照组64例中男35例,女29例;年龄5~14岁,平均病程(2.24 \pm 1.28)d;两组患儿一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 样本量估算 本研究根据中医主证入选哮喘患儿,根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》确定急性发作期^[1]。根据统计学要求采用两个样本率的假设检验的样本含量,参照《新药临床研究设计与统计分析》,根据文献资料及前期临床研究的结果,中药+西药观察组有效率95.24%^[14-15],西医组有效率73.81%^[16]。取 $\alpha=0.05$ 水平,检验效能为0.9,则 $\beta=1-0.9=0.1$,本试验作两样本率的差异性检验,则每组所需样本 n 根据公式计算,样本量 $n_1=n_2=48.58$,观察组-对照组1:1分配,考虑到脱落等不

超过15%,故每组样本量收集 ≥ 55 例,即可完成课题病例收集。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准 参照2016年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[1]拟定哮喘诊断标准及临床持续期判定标准。急性发作期是指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重。

1.3.2 中医诊断标准 中医儿童哮喘痰热阻肺证参照《中医儿科常见病诊疗指南》^[15]标准。主证为气喘,声高息涌,喉间哮鸣,咳嗽痰壅,痰黏色黄难咯,胸闷,呼吸困难;次证为身热,面红唇干,夜卧不安,烦躁不宁,口渴,小便黄赤,大便干,咽红,鼻塞,流涕黄稠;舌诊为舌质红,苔薄黄或黄腻,脉诊为脉浮数或滑数,指纹紫。

1.4 纳入标准 年龄5~14岁患儿,性别不限;符合上述哮喘诊断标准,患儿家属知情同意,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 对本研究药物或治疗方法过敏者;1月内未用全身激素者;伴有上气道咳嗽综合征、支气管扩张、先天性心脏病、支气管及肺发育不良等疾患者;严重肝肾功能障碍;精神异常者。

1.6 剔除标准和病例脱落标准 剔除标准,不能配合接受治疗者;未按规定用药,中途加药或换药者;在治疗过程中突发其他疾病不能配合治疗者;失访脱落者。

病例脱落标准,研究过程中依从性差,影响观察者;发生严重不良事件,不易观察者;研究过程自行退出者;因死亡等原因退出者。

中止和退出研究标准,出现过过敏反应或严重的不良事件,根据医生判断应该停止试验者;无论何种原因,患者不愿或不可能再继续进行临床试验;受试者虽未明确提出退出试验,但不愿再接受用药及不愿接受检测者。

1.7 随机方案和盲法 本研究随机化分组是哮喘急性发作期并且知情同意的患儿,依据随机数字表产生的方案入组,并由医师给予不同的干预措施,疗程为1周。

药物、物品由专人负责,采用单盲法。以编号标识中药组,根据临床随机化方案对用药随机编码,待所有入组病例完成后统一揭盲。每一例编码药物配一封应急信件,用于紧急破盲。研究者必须自始至终处于盲态。

1.8 治疗方法 观察组入选哮喘发作期(痰热阻肺

证)儿童给予五虎汤加味颗粒剂,由炙麻黄4.5 g(批号20080283),石膏20 g(批号20040613),杏仁9 g(批号20050733),桑白皮9 g(批号20050773),黄芩9 g(批号20090833),细辛3 g(批号20060453),皂角刺4.5 g(批号2008031),干姜3 g(批号20061733),豆蔻2 g(批号20070763),甘草6 g(批号20090853),规格均为100 g/袋。5~14岁,1袋/次,2次/d,开水冲服。江阴天江药业有限公司颗粒剂,注册号91320000703519845Q,全部工艺符合2020年版《中华人民共和国药典》中上述药材颗粒剂的制备规范;取中药饮片适量,加水煎煮,滤过,滤液浓缩成一定相对比重的清膏,干燥,混匀,制粒,包装,即得。质控由江阴天江药业有限公司及上海市儿童医院药剂科共同实施。

对照组给予急性发作期以 β_2 受体激动剂治疗,口服盐酸丙卡特罗口服液(广州大冢制药有限公司,国药准字H20053903,5 mg·L⁻¹)治疗,5~6岁,5 mL/次,12 h/次;6~14岁,口服盐酸丙卡特罗片(浙江大冢制药有限公司,国药准字H10930017,25 μ g/片),每次25 μ g,12 h/次,7 d为1个疗程。

两组哮喘儿童在治疗过程中如急性细菌感染时加用抗生素治疗;吸氧;雾化吸入治疗等据临床实际情况应用。雾化,普米克令舒(ICS, AstraZeneca Pty Ltd, 国药准字H20140475)+吸入沙丁氨醇气雾剂[SABA,葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字J20140104]+吸入异丙托溴铵气雾剂(SAMA,柏林格殷格翰制药有限公司,国药准字H20150158)。注射用甲波尼龙琥珀酸钠(辉瑞制药有限公司,国药准字H20080284,40 mg/支),可根据病情选择口服或静脉途径给药。

1.9 哮喘西医临床症状及中医证候评分标准 分别于治疗前、后采用计分法对治疗患儿进行西医症状体征评分及中医证候评分^[1,14,17],并计算主要积分。西医症状评分必须 ≥ 3 分。中医主证评分必须 ≥ 3 分,次证评分 ≥ 1 分。

观察哮喘西医临床症状及中医证候评分变化情况,观察患儿治疗1周后主证喘息、咳嗽、气促、胸闷改善情况;次证精神,流涕,口干,舌质,舌苔,大便等改善情况。

1.10 肺功能指标变化情况 对两组中能配合检查的患儿分别在治疗前、后进行肺通气功能的检查,测定用力呼出容积(第1秒)占预计值百分比(FEV₁%),最大呼气峰流速占预计值百分比(PEF%)等的情况。

1.11 嗜酸性粒细胞(EOS)检测 采用显微镜直接计数,用低倍显微镜计数10个大方格的EOS,然后计数。

1.12 散射比浊法检测免疫球蛋白(Ig)E表达水平

采用散射比浊法,将待测标本放入特定蛋白分析仪中,使样本中的抗原抗体相结合,形成复合物,反应2h后,利用比浊计测定吸光度A,检测IgE的水平,试剂盒购自德国Siemens公司,批号169694。

1.13 流式细胞术检测相关白细胞介素(IL)表达水平 采用流式细胞术,将待测标本使用特异性荧光标记后,严格按照流式细胞仪检测步骤,利用发光信号测量仪检测光子的数值,达到检测IL-5,IL-6,IL-8,IL-1 β (青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司,批号均为210603)表达。

1.14 临床疗效评价 ①西医参照全国儿科哮喘防治协作组1998年修订的儿童哮喘防治常规(试行)。临床控制,哮喘症状完全缓解,或偶有轻度发作不需用药即可缓解,听诊双肺哮鸣音消失,FEV₁增加量>35%,或治疗后FEV₁>80%预计值;显效,哮喘发作明显减轻,听诊双肺哮鸣音消失或偶及,FEV₁增加量25%~35%,或治疗后FEV₁达预计值的60%~79%;好转,哮喘症状有所减轻,听诊双肺哮鸣音较前减少,治疗后FEV₁增加量15%~24%;无效,临床症状,FEV₁测定值无改善或反而加重。②中医证候

疗效判定标准,参照2002年中华人民共和国卫生部制定颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[18]。临床痊愈,哮喘发作次数、发作程度、平时主要症状和体征积分减少 $\geq 95\%$;显效,哮喘发作次数、发作程度、平时主要症状和体征积分减少 $\geq 70\%$;有效,哮喘发作次数、发作程度、平时主要症状和体征积分减少 $\geq 30\%$;无效,哮喘发作次数、发作程度、平时主要症状和体征积分减少不足30%。主要症状和体征积分=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.15 统计学分析 数据结果采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;符合正态分布和方差齐时用t检验;不符合正态分布和方差齐性则采用非参数检验进行比较;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后主证与次证积分比较

2.1.1 两组患儿治疗后主证积分比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患儿咳嗽、喘息、气促、胸闷积分均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组咳嗽积分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组用药改善咳嗽症状的疗效明显优于对照组。见表1。

表1 两组患儿治疗前后主证积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of major disease scores before and after treatment in two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	时间	咳嗽	喘息	气促	胸闷
观察	62	治疗前	4.59 \pm 2.14	3.78 \pm 1.80	3.60 \pm 3.20	4.92 \pm 2.36
		治疗后	1.01 \pm 0.30 ^{1,2)}	1.42 \pm 0.82 ¹⁾	1.86 \pm 1.14 ¹⁾	2.50 \pm 1.25 ¹⁾
对照	64	治疗前	5.61 \pm 2.46	4.32 \pm 2.40	5.40 \pm 2.18	5.08 \pm 2.01
		治疗后	3.74 \pm 1.61 ¹⁾	1.52 \pm 1.21 ¹⁾	1.12 \pm 0.93 ¹⁾	2.32 \pm 1.30 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表2~5同)。

2.1.2 两组患儿治疗后次证积分比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组各项次证积分都明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组口干积分明

显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组各项次证积分都明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患儿治疗前后次证治疗前后积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores before and after treatment of secondary diseases in two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	时间	精神	流涕	口干	舌质	舌苔	大便
观察	62	治疗前	2.65 \pm 1.35	2.80 \pm 1.40	2.73 \pm 1.24	2.67 \pm 1.43	2.94 \pm 0.30	2.51 \pm 1.05
		治疗后	1.41 \pm 0.44 ¹⁾	1.02 \pm 0.83 ^{1,2)}	1.08 \pm 0.62 ^{1,2)}	0.81 \pm 0.54 ^{1,2)}	1.45 \pm 0.27 ^{1,2)}	0.90 \pm 0.56 ^{1,2)}
对照	64	治疗前	2.90 \pm 1.20	2.77 \pm 1.18	2.44 \pm 1.46	2.71 \pm 1.32	2.74 \pm 1.20	2.22 \pm 0.82
		治疗后	1.84 \pm 1.51	2.35 \pm 1.10	1.83 \pm 1.05 ¹⁾	2.16 \pm 1.30	2.11 \pm 0.80	1.68 \pm 1.14

2.2 两组患儿肺功能治疗前后变化情况 与本组治疗前比较,治疗后两组患儿肺功能指标均明显升高($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患儿肺功能治疗前后变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of lung function before and after treatment in two groups of children ($\bar{x}\pm s$) %

组别	例数	时间	FEV ₁	PEF
观察	62	治疗前	81.36±15.20	74.00±6.64
		治疗后	99.54±8.48 ¹⁾	91.12±12.50 ¹⁾
对照	64	治疗前	85.00±9.62	75.32±10.06
		治疗后	98.25±7.40 ¹⁾	92.24±11.32 ¹⁾

2.3 两组患儿IgE水平, EOS计数比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患儿IgE水平, EOS计数均明

表5 两组患儿血清炎症因子水平变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory factor levels in two groups of children ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IL-5	IL-6	IL-8	IL-1 β
观察	62	治疗前	8.54±5.90	18.02±9.93	55.90±26.16	32.78±23.61
		治疗后	4.12±1.40 ¹⁾	7.42±5.13 ¹⁾	27.20±13.43 ¹⁾	22.51±13.28 ^{1,2)}
对照	64	治疗前	9.10±4.62	20.40±8.61	61.38±25.52	40.70±14.02
		治疗后	3.08±1.06 ¹⁾	5.40±4.65 ¹⁾	24.34±26.04 ¹⁾	14.04±8.40 ¹⁾

2.5 不良反应 研究者对不良事件进行分析,将观察组5例患者出现呕吐腹部不适,判断为口服中药的不良反应,经口服益生菌后缓解;对照组3例出现心慌,判断为口服盐酸丙卡特罗不良反应。两组不良事件,不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

支气管哮喘是由多种细胞包括EOS,肥大细胞(MC), T淋巴细胞,中性粒细胞,平滑肌细胞,气道上皮细胞等及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病^[9]。既往研究哮喘的发病机制可能是辅助性T细胞(Th)1/Th2的偏移导致哮喘气道炎症发生发展关键因素, T淋巴细胞与B淋巴细胞介导免疫在哮喘发病过程中发挥重要的调节作用^[2]。EOS分化和激活在哮喘的发病中起着重要作用,大部分EOS是在骨髓中分化为成熟的EOS后释放入血^[19],正常人外周血的EOS处于静止状态,但EOS在炎症介质刺激后,炎症过程被激活^[20]。MC与哮喘的关系极为密切, IgE通过高亲和力的IgE受体结合而激活肥大细胞,释放多种炎症介质和细胞因子,这些介质不仅影响气道固有细胞如上皮细胞,内皮细胞,平滑肌细胞等,也可导致哮喘的速发相反应,如气道的水肿,痉挛,血管扩张及黏液分泌^[21],炎症因子如

显下降($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患儿IgE表达水平, EOS计数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of IgE expression levels and EOS counts in two groups of children ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IgE/U·mL ⁻¹	EOS/个
观察	62	治疗前	1 404.88±407.30	628.29±494.74
		治疗后	262.76±202.00 ¹⁾	252.73±179.78 ¹⁾
对照	64	治疗前	1 202.78±758.67	450.83±245.96
		治疗后	221.34±176.32 ¹⁾	236.98±153.22 ¹⁾

2.4 两组患儿炎症因子表达水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患儿血清IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 β 水平下降($P<0.05$);治疗后观察组IL-1 β 水平高于对照组($P<0.05$)。见表5。

IL-5, IL-6, IL-8可进一步加重气道炎症及哮喘反应,同时可促进EOS的增殖和活化^[22], IL-5进一步刺激B细胞产生更多的IgE, IL-6又促进T细胞的活化及增殖,可通过IgE活化的肥大细胞在哮喘中起着十分重要的作用^[23]。

临床急性发作期的哮喘患儿西医以抗炎、平喘、缓解气道痉挛症状为主^[1,9],有研究中药复方联合西药可以减轻中度发作哮喘患儿的临床症状,降低气道阻力,改善肺功能^[24]。也有实验研究发现中药复方可以调节哮喘模型小鼠肺组织IL-4, IL-5, IL-13, IL-25表达水平,改善气道炎症,抑制气道重塑^[25]。中医药在儿童哮喘急性发作期化痰平喘的治疗中具有重要作用。

五虎汤为中医经典名方,本研究认为《证治汇补·哮喘》描述小儿哮喘急性发作胸高气壅,肺胀喘满,两肋抬动,鼻翼扇动,神气闷乱等咳、痰、喘、满的临床特征,古人称为风喉、暴喘,又称为“马脾风”,为小儿的危重证候,符合小儿哮喘急性发作期症状。五虎汤主要由麻黄、石膏、杏仁、桑白皮、细辛、生姜组成,本研究根据薛铠的《保婴撮要·喘》理论:“喘急之证,多因脾肺气虚,腠理不密,外邪所乘,真气虚而邪气实者为多”,也认为哮喘急性发作

期“外邪为实,真气虚为本。”课题组在前期临床及实验研究的基础上加黄芩、皂角刺,易生姜为干姜,豆蔻,甘草共成为方。全方炙麻黄为君药;杏仁、石膏、桑白皮、黄芩、细辛、皂角刺为臣药;干姜,白豆蔻为佐药,甘草为使药。方中麻黄乃喘家圣药,能宣肺气,平咳喘,其主要含麻黄碱,具有抗炎平喘和抗过敏效应;杏仁味苦性微温,能降肺气,平喘止咳,杏仁助麻黄止咳平喘,疏肺利气,宣降相应,可祛除外邪,畅通气道,从而降低气道反应性,石膏味辛甘,性大寒,功在清泄肺热;细辛,性辛温,归心、肺、肾经,解表散寒,温肺化饮,《黄帝内经》认为肾苦燥,急食辛以润之;皂角辛温走窜,刺激性强,可通上下关窍,细辛辛温发散,亦可通窍,两药合用,故名为“通关散”(元·《丹溪心法附余》),主治中恶,客忤及痰厥,突然昏厥,痰涎壅塞等,细辛、皂角两味药物组成,治疗痰涎壅塞效果显著;桑白皮性寒,味甘,归肺经,泻肺平喘,利水消肿,用治肺热喘咳;黄芩归肺、胆、脾、大肠、小肠经,清热泻肺,平喘止咳,正如《本草纲目》中治火咳肺痿喉腥等。干姜,归脾、胃、肾、心、肺经,温中散寒,回阳通脉,温肺化饮,又可制约石膏苦寒,少佐白豆蔻行气温中,调和脾胃,与干姜、细辛、白豆蔻共同温补肺脾肾,固护肺脾肾真气虚之本;甘草镇咳平喘,调和诸药;全方清肺化痰止咳,祛实邪,保护肺脾肾本虚根本之功,课题组为五虎汤加味取名“宝根止喘汤”。全方升降散敛并用,寒温相辅,配伍精当,值得进一步深入研究。

本研究采用随机对照研究,观察治疗前后两组临床疗效表现及实验室指标的变化,研究表明五虎汤加味治疗儿童哮喘急性发作期能显著改善喘息、咳嗽、气促、胸闷等临床症状,经统计学分析与西药对照组疗效作用等同。但在主证咳嗽及次证精神、流涕、口干、舌质、舌苔、大便改善方面明显优于西药组。同时表明五虎汤加味能显著改善哮喘患儿的肺功能,降低IgE, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 β 水平和EOS计数,总体临床疗效优于或等同西药对照组,这些研究结果与国内学者研究用中医药干预哮喘结果基本一致^[26-27]。

本研究在前期临床和实验研究的基础上,对哮喘患儿采用中医经典名方加减进行治疗,旨在建立体现中医药特色治疗方案,以期为进一步优化诊疗方案取得一定的临床基础,同时为后期的中医药开发应用提供一定的科学证据,为中医经典名方临床防治儿童哮喘提供新的研究方法。本研究在样本

量、观察指标等方面还存在一定的局限性,进一步本课题组将继续在临床和基础实验方面做更深入地研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [2] KIM R Y, PINKERTON J W, ESSILFIE A T, et al. Role for NLRP3 Inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 283-297.
- [3] KAMER J, WAWRZYNIAK M, TANKOV S, et al. Increased microRNA-323-3p in IL-22/IL-17 producing T cells and asthma: a role in the regulation of the TGF- β pathway and IL-22 production[J]. Allergy, 2017, 72(1): 55-65.
- [4] KIM R Y, HORVAT J C, PINKERTON J W, et al. MicroRNA-21 drives severe, steroid-insensitive experimental asthma by amplifying phosphoinositide 3-kinase-mediated suppression of histone deacetylase 2[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2): 519-532.
- [5] 全国儿科哮喘协作组. 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 10(51): 729.
- [6] 全国儿科哮喘协作组. 2000年与1990年儿童支气管哮喘患病率的调查比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(2): 112-116.
- [7] 全国儿科哮喘协作组. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [8] 解玉, 杨子珍, 柴柏春. 上海市哮喘儿童与 β -肾上腺素能受体基因多态性的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(4): 272-273.
- [9] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.
- [10] 武进华, 贾林萍. 加味五虎汤联合药物贴敷治疗痰热闭肺型小儿支原体肺炎[J]. 中医学报, 2018, 33(10): 1878-1881.
- [11] 张晶洁. 徐荣谦教授运用五虎汤治疗小儿肺系病证经验[J]. 中医儿科杂志, 2011, 7(3): 9-10.
- [12] 戴岳, 刘连华, 寇俊平, 等. 五虎汤的止咳平喘作用[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(6): 374-376.
- [13] 迟天燕, 纪雪飞, 夏明钰, 等. 五虎汤6种活性成分对

- 离体豚鼠气管平滑肌的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(3): 51-55.
- [14] 胡克崇. 清热平喘汤联合西药治疗支气管哮喘急性发作期热哮证临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(3): 64-66.
- [15] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 22-25.
- [16] 王东波, 单洪武, 王翔. 吸入ICS联合LTRA治疗对支气管哮喘患者血清炎症因子和FeNO的影响[J]. 北京医学, 2018, 40(2): 177-179.
- [17] 刘芳, 虞坚尔, 张新光, 等. 中西医结合分期控制儿童支气管哮喘的临床疗效评价[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(12): 39-43.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床探究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [19] RADINGER M, LÖTVALL J. Eosinophil progenitors in allergy and asthma-do they matter? [J] *Pharmacol Ther*, 2009, 121(2): 174-184.
- [20] CHEUNG P F, WONG C K, HO A W, et al. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(6): 453-467.
- [21] MARCHAND F, MECHERI S, GUILLOUX L, et al. Human serum IgE-mediated mast cell degranulation shows poor correlation to allergen specific IgE content [J]. *Allergy*, 2003, 58(10): 1037-1043.
- [22] SIMON H U. Cytokine and anti-cytokine therapy for asthma [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006, 6(2): 117-121.
- [23] SCHOUTEN M, VAN DE POL M A, LEVI M, et al. Early activation of coagulation after allergen challenge in patients with allergic asthma [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(9): 1592-1594.
- [24] 帅云飞, 荀春铮, 王孟清, 等. 五虎汤对病毒诱发幼年哮喘大鼠肺组织初始CD4⁺T细胞转录因子表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(1): 148-150.
- [25] 赵毅涛, 张新光, 虞坚尔, 等. 平喘方对哮喘模型小鼠肺组织炎症及IFN- γ 和IL-4的影响[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(7): 807-813.
- [26] 孔一卜, 孙丽平, 刘璐. 益气固本胶囊调控哮喘小鼠核因子 κ B信号通路肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素1 β 含量的实验研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(5): 409-412.
- [27] 韦伟, 孙军, 帅雪芬. 金荞麦胶囊对轻中度哮喘急性发作期患者肺通气功能及EOS、IgE水平的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(6): 751-754.

[责任编辑 张丰丰]