

· Cochrane 系统评价 Meta 分析专栏 ·

小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的 Meta 分析

郭震浪, 王俊月, 苏振宁, 王正飞*, 罗晓牧
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] **目的:**系统评价小青龙汤(Xiaoqinglong Tang)治疗小儿咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)的临床疗效。**方法:**计算机检索 Cochrane Library, Pubmed, Embase, 中国期刊全文数据库(CNKI), 中国生物医学文献数据库(CBM), 中国科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库等,检索时间限定为建库至2015年6月,检索所有小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的随机对照试验(randomized controll trials,RCTs),并追溯纳入研究的参考文献。由两位评价者独立对纳入研究的质量进行严格评价和资料提取后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**最终纳入 10 个研究,共 961 例患者。Meta 分析结果显示:与单纯使用西医治疗方案相比,小青龙汤治疗能显著提高小儿咳嗽变异性哮喘的临床有效率[OR = 2.49, 95% CI(1.12, 5.54), $P=0.0002$],其差异具有统计学意义。不良反应方面,只有 1 项研究报道了治疗中出现的不良反应,包括患儿的烦躁、嗜睡、恶心等反应;治疗组患儿在治疗的过程中没有这样的情况出现(发生率为 0);而对照组有 5 例患儿出现过类似的反应(发生率为 13.89%, $P<0.05$),两者差异具有统计学意义。**结论:**小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘能显著提高临床有效率。但本系统评价纳入的所有研究方法学和报告质量均较低,且样本量较少,故小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效以及安全性仍需要严格的、大样本的随机双盲试验加以验证。

[关键词] 小青龙汤;咳嗽变异性哮喘;随机对照试验;Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0181-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240181

Meta-analysis of Xiaoqinglong Tang on Cough Variant Asthma in Children GUO Zhen-lang, WANG Jun-yue, SU Zhen-ning, WANG Zheng-fei*, LUO Xiao-mu (Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the safety and efficacy of Xiaoqinglong Tang in treating cough variant asthma in children. **Method:** We searched Cochrane Library, Pubmed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data through computer for data as at June 2015. All of randomized controlled trials (RCTs) of Xiaoqinglong Tang in treating on cough variant asthma in Children were searched, and research literatures included in the RCTs were also traced. Two researchers independently conducted the strict quality evaluation and data extraction for the included studies and made a Meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Result:** Totally 10 RCTs involving 961 patients were included into the study. The Meta-analysis results showed that compared with the pure application of western medicine, Xiaoqinglong Tang can significantly improve the clinical effective rate [OR = 2.49, 95% CI (1.12, 5.54), $P=0.0002$], with statistical significant differences. In terms of adverse reactions, only one study showed adverse reactions, including irritability, sleepiness and nausea reaction in children. The treatment group showed no such problem in the process of treatment (0). While the control group had 5 cases with similar adverse reactions (13.89%, $P<0.05$), with statistically significant differences in both groups. **Conclusion:** Xiaoqinglong Tang in treating cough variant asthma in children can effectively improve the clinical effective rate. However, due to the low methodology and quality and small sample size of included RCTs in this study, more randomized, double-blind trials with a large sample size are required to further verify the efficacy and safety of Xiaoqinglong Tang in treating cough variant asthma in children.

[Key words] Xiaoqinglong Tang; coughvariant asthma; randomized controll trial; Meta-analysis

[收稿日期] 20150601(001)

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(61301294);国家级大学生创新创业训练项目(201510572007)

[第一作者] 郭震浪,从事循证中医药学研究,Tel:13531079902,E-mail:475390798@qq.com

[通讯作者] *王正飞,硕士生导师,副教授,从事循证中医药学研究,Tel:13512704335,E-mail:13512704335@163.com

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 又称隐匿性哮喘, 以咳嗽为主要表现, 不伴有明显喘息症状, 是支气管哮喘的特殊类型, 也是儿童慢性咳嗽的主要原因之一^[1]。其发病机制与典型哮喘 (classic asthma, CA) 类似, 慢性气道炎症以及气道重塑参与了疾病的发生发展^[2]。且其发病率呈逐年上升的趋势, 严重危害儿童身体健康。早期诊断 CVA 并针对儿童的特殊群体, 选择临床疗效佳、毒副反应低的方案是临床医师的最终目标^[3]。

哮喘中医学称之为“哮病”, 其中医发病机制内因责之于肺、脾、肾三脏俱损, 痰饮内伏; 外因责之于气候突变, 饮食伤胃, 触动伏痰, 气痰搏结于喉间, 以致气息喘促而发为哮喘^[4]。小青龙汤出自张仲景所著《伤寒杂论》中治疗“外寒内饮证”代表方, 方中麻黄发汗解表、利水消肿, 和桂枝相配则增强宣散通阳之力, 桂枝配芍药具有调和营卫之功, 五味子敛肺止咳, 干姜配细辛散寒温肺化饮, 半夏具有燥湿化痰, 降逆止呕之功, 甘草调和诸药, 诸药合用共奏温肺化饮, 止咳平喘之效。现代药理研究表明^[5]: 小青龙汤具有解热、抗过敏、抗炎作用。

目前已有临床试验表明小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效, 但由于样本量大小不一, 缺乏一定的说服力, 且其可靠性尚未有循证医学证据支持。本研究旨在通过全面搜集有关小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的随机对照试验 (RCTs), 运用 Cochrane 系统评价方法, 为小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效和安全性提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 运用小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘所有的 RCTs, 无论是否为随机、单盲、双盲, 文种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有患者诊断均符合中华医学会儿科学分会修订的“儿童哮喘诊断标准”^[2]中有关于咳嗽变异性哮喘的诊断标准; 患者年龄不超过 18 岁; 无严重的心肝肾功能异常。

1.1.3 干预措施 试验组采用小青龙汤或其基本方加减的治疗方案, 对照组单纯采用西医治疗方案。

1.1.4 结局指标 临床有效率, 治愈: 2 个疗程内咳嗽等症状消失, 6 个月内随访无复发; 显效: 2 个疗程内咳嗽等症状缓解, 或有间歇性咳嗽; 无效: 2 个疗程内咳嗽等症状无明显改变。

1.2 排除标准 ①非随机对照试验, 如临床综述、动物实验、基础研究、摘要和病例报告等研究; ②非咳嗽变异性哮喘患儿, 如慢性咽炎、鼻窦炎、慢性扁桃体炎、胃食管反流性咳嗽等与 CVA 具有慢性咳嗽类似症状的患儿; ③患者年龄超过 18 岁; ④治疗组在应用小青龙汤的同时合用其他药物; ⑤结局指标不符合要求的研究; ⑥重复发表的文献; ⑦资料无法提取或存在其他较混乱标志的文献。

1.3 检索策略 计算机检索 Cochrane Library, Pubmed,

Embase, 中国期刊全文数据库 (CNKI), 中国生物医学文献数据库 (CBM), 中国科技期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库等, 检索时间限定为建库至 2015 年 6 月 1 日。中文检索词: “小青龙汤”, “小儿”, “咳嗽变异性哮喘”, “咳嗽变异型哮喘”, “咳嗽”, “哮喘”; 英文检索词: “Xiaoqinglong Tang”, “Children”, “Cough variant asthma”, “Cough”, “CVA”。检索采用主题词结合自由词的方式进行, 检索策略经过多次预检索后确定, 辅以灰色文献检索, 即与本领域专家以及通信作者联系获得上述检索未能获取的重要信息。中文检索式: “小青龙汤” AND (“小儿” OR “儿童”) AND (“咳嗽变异性哮喘” OR “咳嗽” OR “哮喘”); 英文检索式: (“Xiaoqinglong Tang”) AND (“Children”) AND (“Cough variant asthma” OR “Cough” OR “CVA”)。

1.4 文献质量评价与资料提取 由两名评价员独立根据纳入与排除标准筛选文献, 排除明显不相关的文献并交叉核对结果, 如遇分歧, 由第三方参与讨论决定。纳入研究的方法学质量按 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行评价, 主要条目包括: ①随机分配方法的应用; ②盲法的实施; ③分配隐藏的实施; ④结果数据的完整性, 如有失访或退出, 是否采用意向治疗分析 (ITT); ⑤选择性报告; ⑥其他偏倚。提取资料项目包括患者各种信息、随机分配的病例数、研究方法学质量信息、干预和对照措施的方法、疗程、疗效测量指标的变化、治疗有效率与副作用发生情况等。

1.5 统计分析 统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版软件。二分类变量使用比值比 (OR) 作为疗效指标分析的统计量, 连续性变量使用加权均数差 (WMD), 并给出 95% 可信区间 (CI)。采用卡方检验对试验结果进行检验, 若异质性检验结果无统计学意义 ($P > 0.05$, $I^2 < 50%$), 则采用固定效应模型进行疗效合并分析, 若异质性检验结果具有统计学意义 ($P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50%$), 则采用随机效应模型进行疗效合并分析, 同时谨慎解释分析结果。由于其他原因造成数据无法进行合并分析时则应采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本特征 数据库初检出 75 篇文献: CNKI ($n = 17$), CBM ($n = 19$), VIP ($n = 20$), Wanfang Data ($n = 19$), 经过剔重、阅读题目和摘要排除 53 篇, 后阅读全文排除 12 篇, 必要时打电话或发邮件咨询作者后, 最终纳入 10 个随机对照试验, 共 961 例患者。见表 1, 图 1。

2.2 纳入研究方法学质量评价 所纳入的 10 项研究^[6-15]均提及随机分配, 其中仅有 1 项研究^[13]采用“随机数字表法”, 其余 9 项研究^[6-12, 14-15]随机方法均未进行详细描述; 所有研究均未说明是否采用分配隐藏、是否实施盲法; 仅有 1 项研究^[8]报道了退出情况, 但未使用意向治疗分析 (ITT 分析); 所有研究均无选择性报道结果, 均不清楚是否有其他偏倚; 所有研究均提及患者年龄、性别等基线资料具有可比性。采用 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行纳入研究的方法学质量评价。见图 2。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	样本量 (T/C)/例	年龄 /岁	干预措施		疗程/d
			试验组	对照组	
翟昌纯 2014 ^[6]	35/35	3~13	小青龙汤加减	孟鲁司特钠片; 3~5 岁给予 4 mg, >6 岁给予 5 mg, <i>qn</i>	14
邹秋贤 2012 ^[7]	35/35	2~13	小青龙汤加减	孟鲁司特钠片; 2~5 岁给予 4 mg, 6~12 岁给予 5 mg, <i>qn</i>	14
王泽玉 2013 ^[8]	49/49	2~12	小青龙汤加减	常规止咳、化痰、抗感染用药加酮替芬口服; <3 岁给予 0.5 mg/次, >3 岁给予 1 mg/次; <i>qd</i>	14
张冰梅 2015 ^[9]	40/40	2~14	小青龙汤加减	吸氧、雾化、补液、抗生素以及孟鲁司特钠片; 2~5 岁给予 4 mg, >6 岁给予 5 mg, <i>qn</i>	14
宗建 2014 ^[10]	36/36	2~11	小青龙汤加减	吸氧、雾化、补液、抗生素治疗	14
樊淡 2006 ^[11]	36/36	2~14	小青龙汤加减	舒喘灵, 每次 0.1 mg·kg ⁻² , <i>tid</i> ; 息斯敏, 每次 0.2 mg·kg ⁻² , <i>qd</i> ; 酮替芬, 1 mg/次, <i>bid</i>	14
许鹏飞 2002 ^[12]	20/30	6~13	小青龙汤加减	美喘清 1 μg·kg ⁻² , <i>bid</i> ; 酮替芬每次 1 mg, <i>bid</i>	14
张珍 2012 ^[13]	45/45	2~14	小青龙汤加减	富马酸酮替芬口服溶液, 2~6 岁口服 2 mL, 6~9 岁口服 2.5 mL, 9~14 岁口服 3 mL, <i>bid</i> ; 氨茶碱 2~3 mL·(kg·d) ⁻² , <i>tid</i>	14
宣兆三 2008 ^[14]	164/108	2~15	小青龙汤加减	常规止咳、化痰、抗感染以及加酮替芬口服, <3 岁 0.5 mg/次, >3 岁 1 mg/次, <i>qd</i>	7 d (1 个疗程)
程亚南 2013 ^[15]	45/45	2~11	新加小青龙汤	氯雷他定片口服, <30 kg, 5 mg·d ⁻¹ , >30 kg, 10 mg·d ⁻¹	14

注: T/C. 试验组/对照组; 结局指标均为“临床疗效”; 7 d 为 1 个疗程。

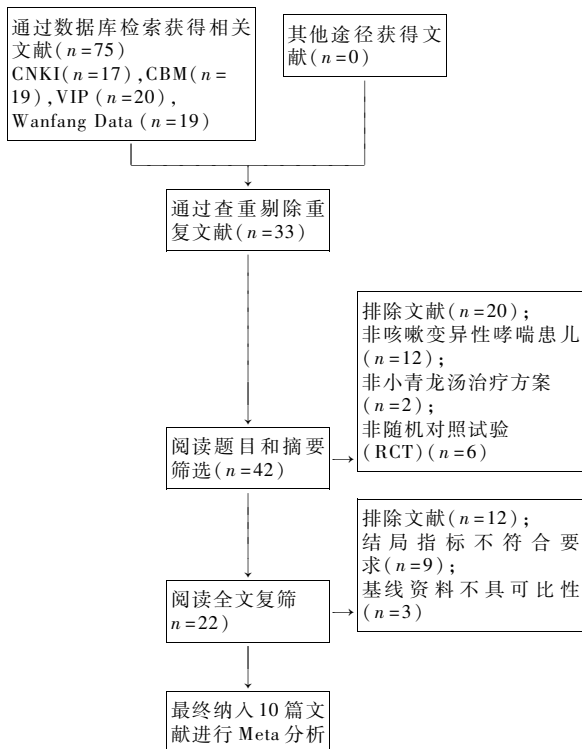


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

2.3 小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床疗效的 Meta 分析 共有 10 个 RCTs^[6-15] 报道了临床疗效, 共有 961 例患者, 其中试验组 502 例, 对照组 459 例。异质性检验分析显示 10 个研究间存在统计学异质性 ($P = 0.000 2, I^2 = 71\%$), 因此

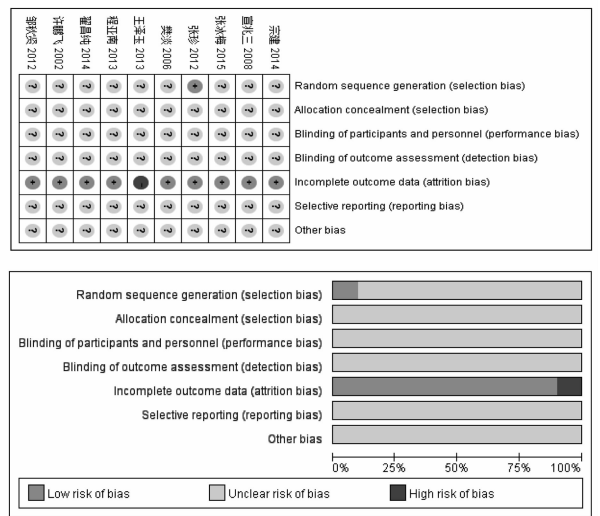


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig. 2 Quality assessment of methodology of included studies

采用随机效应模型合并分析。Meta 分析结果显示, 小青龙汤组与常规西医治疗组临床差异具有统计学意义 ($P = 0.02$), 临床疗效的合并效应量以及 95% 置信区间为 $[OR = 12.49, 95\% CI(1.12, 5.54)]$, 说明与常规西医治疗相比, 小青龙汤能明显提高小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效。见图 3。

2.4 不良反应 仅有一项研究^[10] 报道了治疗中出现的不良反应, 包括患儿的烦躁、嗜睡、恶心等反应; 治疗组患儿在治疗的过程中没有这样的情况出现 (发生率为 0); 而对照组有 5 例患儿出现过类似的反应 (发生率为 13.89%, $P < 0.05$), 两者差异具有统计学意义。

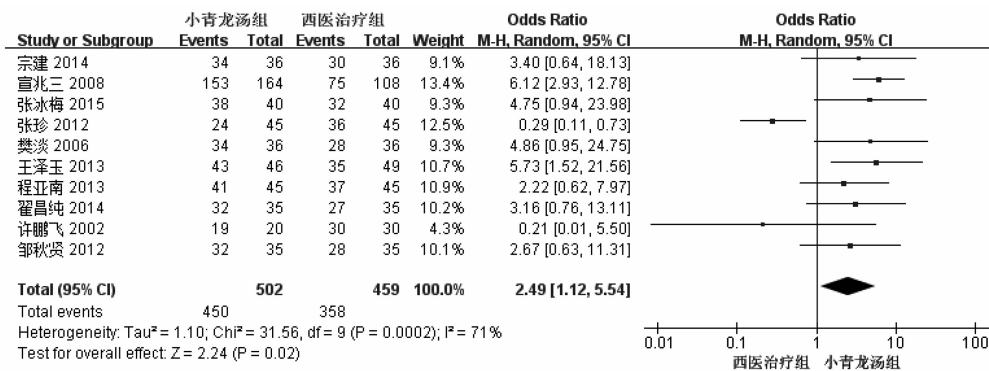


图 3 临床疗效的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis on clinical efficiency

2.5 发表偏倚 对小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效进行“倒漏斗图”分析。“倒漏斗图”显示不对称,提示可能存在发表偏倚或者试验方法学质量低下,阴性结果的试验可能未发表。见图 4。

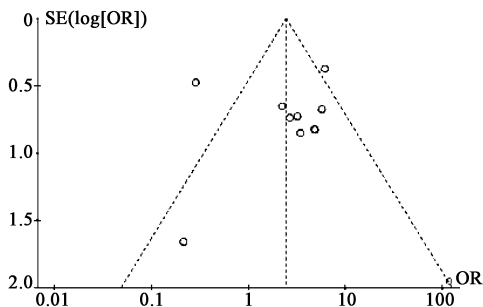


图 4 临床疗效的“倒漏斗”分析

Fig. 4 Funnel plot of clinical efficiency

3 讨论

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 又称过敏性哮喘、隐匿性哮喘,临床表现为持续性刺激性的剧烈干咳,经抗生素长时间治疗无效,使用支气管扩张剂治疗可暂时得到缓解,但气候突变,过食生冷等因素诱发或加重^[16]。若不对 CVA 患者进行早期诊断和适当干预,约 1/3 的患者会发展为典型哮喘。CVA 是导致儿童慢性咳嗽的常见原因之一,约占儿童慢性孤立性咳嗽的 17.0% ~ 40.1%^[2]。中医中药治疗 CVA 毒副作用小,尤其远期疗效好,已成为治疗 CVA 的重要手段。

咳嗽变异性哮喘属于中医“咳嗽”、“痰饮”范畴,其中医发病机制多为风寒侵袭、痰饮内伏,以致肺失通调、痰气交阻于气道、气道狭窄痉挛,又因久病入络,故此病为本虚标实,兼有瘀血内停,故治疗上应以解表化饮进行治疗^[4]。

小青龙汤首见于张仲景的《伤寒杂病论》,是“外寒内饮证”的代表方。方中麻黄配桂枝可解表散寒、宣发肺气、行气利水、平喘止咳;白芍具有养血之功;半夏具有燥湿化痰、降逆止呕之功;五味子可敛肺止咳;干姜配细辛可温肺化饮、祛除痰邪;炙甘草可益气和缓、调和诸药。诸药配伍,共奏温肺化饮、止咳平喘之功^[17]。

Meta 分析结果表明:小青龙汤能显著提高咳嗽变异性哮喘患儿的临床疗效。不良反应方面,只有 1 项研究报道了治疗中出现的不良反应,包括患儿的烦躁、嗜睡、恶心等反应;治疗组患儿在治疗的过程中没有这样的情况出现(发生率为 0);而对照组有 5 例患儿出现过类似的反应(发生率为 13.89%, $P < 0.05$),两者差异具有统计学意义。由于目前小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床试验的方法学和报告质量低下,故本研究结论为临床提供依据的可靠性尚有所欠缺。

本研究具有以下局限性:①纳入研究方法学质量总体较差。所纳入的 10 项研究均提及随机分配,但仅有 1 项研究采用“随机数字表法”,其余 9 项研究均未对随机方法进行详细描述;所有研究均未说明是否采用分配隐藏方案,若不实施分配隐藏容易导致选择偏倚;所有研究均未说明是否实施盲法,如若受试者和实施者皆不设盲,则可能导致实施偏倚;如若结果测量者不设盲,则可能导致测量偏倚;有 1 项研究报道了患者退出情况,但未使用意向治疗分析 (ITT 分析),可能影响结果可靠性。②所纳入研究的样本量较小,且没有说明样本量估算依据,导致检验效能降低。③由于本研究纳入文献数量较少,试验设计不规范,降低了系统评价的推荐等级和证据强度。④“倒漏斗图”分析提示可能有发表偏倚存在,因此加强灰色文献的检索,并期待更多高质量临床随机对照试验的开展和发表。

综上所述,与西医常规治疗方案相比,小青龙汤能显著提高咳嗽变异性哮喘患儿的临床疗效。不良反应方面,有 1 项研究报道了治疗中出现的不良反应,包括患儿的烦躁、嗜睡、恶心等反应;治疗组患儿在治疗的过程中没有这样的情况出现(发生率为 0);而对照组有 5 例患儿出现过类似的反应(发生率为 13.89%, $P < 0.05$),两者差异具有统计学意义。由于纳入研究的方法学质量低下,样本量较小,试验设计不够规范和严谨,故上述系统评价得出的结果仍需要往后设计更加严格、大样本、高质量、多中心的随机双盲试验加以验证。

【参考文献】

[1] 赵阳,王谦,刘会平,等.射干麻黄汤治疗小儿咳嗽

- 变异性哮喘的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15):324-328.
- [2] 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. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2):105.
- [3] 陈照南, 惠萍, 宋天云, 等. 射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19):1-4.
- [4] 吕艳芬. 中西医结合治疗小儿支气管哮喘体会[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11):227-228.
- [5] 姚玉兰, 龚享文, 潘玲, 等. 小青龙汤的药理作用及其治疗支气管哮喘的作用机制研究[J]. 广西中医学报, 2008, 11(4):51-53.
- [6] 翟昌纯. 小青龙汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘 35 例临床观察[J]. 当代医学, 2014, 20(9):160-161.
- [7] 邹秋贤. 小青龙汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘 35 例临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(18):1480-1482.
- [8] 王泽玉. 小青龙汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘的效果评价[J]. 中国保健营养:下旬刊, 2013, 23(8):4767.
- [9] 张冰梅. 小青龙汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘的效果评价[J]. 海峡药学, 2015, 27(3):135-136.
- [10] 宗建, 张辉. 小青龙汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(13):22.
- [11] 樊淡. 小青龙汤为主治疗小儿咳嗽变异性哮喘 36 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2006, 22(1):16-17.
- [12] 许鹏飞, 石效平, 王君. 小青龙汤治疗咳嗽变异性哮喘 20 例临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(16):1535-1536.
- [13] 张珍. 小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘 45 例[J]. 中医研究, 2012, 25(10):25-27.
- [14] 宣兆三. 小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 中国现代医生, 2008, 46(21):136-138.
- [15] 程亚南, 黎晓武, 姜雨含. 新加小青龙汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘 45 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(21):98-99.
- [16] 符彬, 钟军华, 陈华伟. 疏风解痉方辨证治疗儿童咳嗽变异性哮喘 45 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15):200-203.
- [17] 鄧琳, 胡久略. 小青龙汤对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液中炎性细胞及 IL-4, IFN- γ 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):265-267.

[责任编辑 邹晓翠]

课题组介绍

金华佗中医药信息化团队是由广州中医药大学 30 多位博硕士创建的学术团队,以信息传承中医为目标,获得两项国家级专利,广东省挑战杯金奖、铜奖 10 余项、中医信息化课题 12 项,2015 年主持广东大学生科技创新培育专项资金项目 3 项、国家级大学生创新创业训练计划 6 项、省级大学生创新创业训练计划 10 项,发表 SCI、中文核心期刊等文章 30 余篇,研发金华佗中医知识库,行业流量巨大。现向全国征集中医信息化,互联网化复合型人才,共创中医互联网事业。