

· 临床 ·

抗敏止咳合剂口服/雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘

杨予¹, 陈玉雯^{2*}, 陈妙萍¹, 王时群¹, 王运媛¹

(1. 琼海市中医院, 海南 琼海 571400; 2. 海南省人民医院, 海口 570311)

[摘要] 目的:探讨抗敏止咳合剂口服/雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效及对生活质量的影响。方法:将87例患儿随机按数字表法分为对照组42和观察组45例。对照组采用孟鲁司特钠咀嚼片, <6岁4 mg, >6岁5 mg, 1次/d, 夜间睡前服用。观察组在对照组治疗的基础上加用抗敏止咳合剂口服/雾化吸入。两组疗程均为4周。进行治疗前后咳嗽、气急、咽痒、咳痰等症状评分, 进行治疗前后莱塞斯特咳嗽生命质量问卷(LCQ)评分, 检测治疗前后血清总IgE和外周血嗜酸性粒细胞(EOS)水平。结果:两组患者临床疗效经Ridit分析, 观察组优于对照组($P < 0.05$); 观察组咳嗽日间症状、咳嗽夜间症状和气急评分均低于对照组($P < 0.01$); 观察组LCQ量表3个维度评分和总分均低于对照组($P < 0.01$); 观察组血清总IgE和EOS低于对照组($P < 0.05$)。结论:抗敏止咳合剂口服和雾化吸入治疗CVA能减轻气道炎症的反应, 改善咳嗽症状, 以提高患儿的生活质量。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘; 儿童; 抗敏止咳合剂; 生活质量

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0170-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030170

Kangmin Zhike Mixture by Oral Taking or Aerosol Inhalation on Children with Cough Variant Asthma

YANG Yu¹, CHEN Yu-wen^{2*}, CHEN Miao-ping¹, WANG Shi-qun¹, WANG Yun-yuan¹

(1. Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai, 571400, China;

2. Hainan General Hospital, Haikou 570311, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effect of Kangmin Zhike mixture by oral taking or aerosol inhalation in treating children with cough variant asthma (CVA) and its influence to quality of life. **Method:** Eighty seven patients were randomly divided into control group (42 cases) and observation group (45 cases) by random number table. Patients in control group received montelukast sodium chewable tablets before sleeping at night, 4 mg for children who were less than 6 years old and 5 mg for children who were more than 6 years old, 1 time/day. Based on the treatment of control group, patients in observation group received additional Kangmin Zhike mixture by oral taking or aerosol inhalation. The treatment course was 4 weeks in both groups. Before and after treatment, scores of cough, ecphysepsis, throat itching, expectoration and other symptoms were graded. Leicester cough questionnaire (LCQ) was made. And levels of the total IgE and peripheral blood eosinophils (EOS) in serum were detected. **Result:** Ridit analysis showed that, the clinical effect in observation group was superior to that in control group ($P < 0.05$). Scores of nighttime cough, daytime cough and ecphysepsis in observation groups were less than those in control group ($P < 0.01$). Three dimension scores and total scores for LCQ in observation group were less than those in control group ($P < 0.01$). Levels of the total IgE and EOS in

[收稿日期] 20150526(180)

[基金项目] 海南省卫生厅中医药防治慢性疾病专项(201430112A)

[第一作者] 杨予, 副主任护师, 从事儿童疾病临床护理工作, Tel:13136099191, E-mail: yangyu9191@163.com

[通讯作者] * 陈玉雯, 主任医师, 从事儿科病的临床防治工作, Tel:13876227698, E-mail: lijirong136@163.com

serum were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kangmin Zhike mixture by oral taking and aerosol inhalation in the treatment of CVA can relieve inflammatory response in airway, ameliorate cough, and improve quality of life for patients, with significant clinical effect.

[**Key words**] cough variant asthma; children; Kangmin Zhike mixture; quality of life

咳嗽是儿童呼吸系统疾病最常见的症状之一,尤其是儿童的慢性咳嗽,诊断治疗较困难,久治不愈,严重影响患儿身心健康和学习生活。咳嗽变异性哮喘(CVA)是学龄前和学龄期儿童慢性咳嗽的常见原因,约占慢性咳嗽的49%^[1-2]。多数学者认为CVA是哮喘的一种潜在形式或特殊类型,若不进行有效的干预,部分患者可能发展为典型哮喘。其病因较为复杂,现代医学在治疗上仍强调慢性咳嗽的观察、等待和随访原则,对于患儿吸入糖皮质激素在儿童慢性咳嗽治疗用药中尚未广泛认知,临床医生逐渐认识抗生素对本病无效^[3]。

中医认为儿童脏腑娇嫩,形气未充,存在“肺常不足”的生理特点,容易感受外感六淫而致病,肺气宣降失常,肺气上逆而引发咳嗽,而六淫之中,尤以“风邪”为主;同时小儿脾常不足,脾(土)不生肺(金),脾虚则肺气亦弱,脾虚生痰,酿湿生痰,上贮于肺,而致肺咳^[4-5]。笔者在临床中采用培土生金,化痰祛风止咳之法,抗敏止咳合剂以四君子汤、射干麻黄汤为基础,采用口服和雾化吸入给药治疗本病,取得了较好的效果。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究共计纳入2013年4月—2015年1月海南省琼海市中医院60例和海南省人民医院儿科40例符合条件的患儿,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各50例。对照组最终完成42例,脱落、失访8例,观察组完在45例,脱落、失访5例。对照组男23例,女18例;年龄3~12岁,平均(6.4±2.5)岁;病程4~35周,平均(12.3±4.5)周;有个人过敏史或家族成员过敏史37例。观察组男24例,女21例;年龄3~12岁,平均(6.1±2.2)岁;病程4~37周,平均(13.1±5.2)周;有个人过敏史或家族成员过敏史40例。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》(2013年修订)^[1]制定。①咳嗽持续>4周,常在夜间和(或)清晨发作或加重,以干咳为主,临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效;②支气管舒张剂诊断性治疗咳嗽症

状明显缓解;③肺通气功能正常,支气管激发试验提示气道高反应性;④有过敏性疾病病史,以及过敏性疾病阳性家族史;⑤排除其他原因引起的慢性咳嗽。

1.2.2 中医肺脾两虚,风邪犯肺诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

1.3 纳入标准 ①符合CVA的西医诊断标准且符合中医肺脾两虚,风邪犯肺辨证者;②年龄3~12岁;③取得患儿家长知情同意。

1.4 排除标准 ①其他原因如胃食管反流、咽部慢性感染、鼻后滴漏综合征等导致的慢性咳嗽;②肿瘤、肺炎、肺结核、吸入异物等造成的咳嗽;③合并全身系统性疾病者;④不能配合治疗者;⑤对已知中药过敏者。

1.5 治疗方法 指导两组患儿及其家长注意去除或避免接触过敏原、烟雾等环境诱发和加重咳嗽的因素。对照组采用孟鲁司特钠咀嚼片(四川大冢制药有限公司,国药准字H20064828),<6岁4mg,>6岁5mg,1次/d,夜间睡前服用。疗程4周。观察组在对照组治疗的基础上加用抗敏止咳合剂。药物组成:太子参15g,茯苓15g,法半夏10g,川贝母10g,紫苏叶12g,防风12g,蝉蜕10g,地龙10g,蜜麻黄6g,乌梅3g,南沙参10g,川芎6g,款冬花10g,黄芩6g,甘草3g。由本院煎药室统一煎煮,每剂煎煮2次,取药液200mL。8岁以下者,取100mL分3次口服,8~12岁者,取200mL分3次口服。连续服用4周。另外采用经超滤装置,进行过滤的药液30mL入雾化罐中,采用超声雾化器行雾化吸入治疗,每次20min,1次/d,连续使用10d。

雾化吸入注意事项:使用前让患儿及家长了解雾化吸入的重要性,消除紧张、焦虑情绪;雾化吸入的面色、呼吸频率、呼吸动度,若出现面色发绀、呼吸困难、呛咳、烦躁不安,应停止治疗并查找原因,进行对症处理;雾化吸入完成后轻拍患儿背部,以利于痰液排出。

1.6 观察指标 ①主要症状评分,包括咳嗽、气急、咽痒、咳痰等症状,其中咳嗽情况采用咳嗽症状积分表,其余症状参照《中药新药临床研究指导原则》根据无、轻、中、重分别记录0,1,2,3分,治疗前后各进

行 1 次评价。②生活质量评价,采用莱塞斯特咳嗽生命质量问卷(LCQ),于治疗前及治疗结束后 2 周进行评价。LCQ 包括生理、心理和社会关系总分值越高,代表患者健康状态越好^[6]。③实验室检测,血清总免疫球蛋白 E (IgE) 和外周血嗜酸性粒细胞 (EOS),治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照文献[7]制定。治愈:咳嗽症状完全缓解,主症分值为 0;显效:主症分值同时下降 2 个等级;有效:主症分值同时下降 1 个等级,或 1 个主症下降 2 个等级,1 个下降 1 个等级;无效:咳嗽减轻不明显或咳嗽加重。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料比较采用 Ridit 分析检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较 两组患儿临床疗效经 Ridit 分析,观察组优于对照组,差异有统计学

意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect in two groups

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效
对照	42	15	12	8	7
观察	45	24	14	7	0

2.2 两组患儿治疗前后主要症状评分比较 与治疗前相比较,两组患儿咳嗽日间症状、咳嗽夜间症状、咳嗽、气急及咽痒等主要症状评分均明显下降 ($P < 0.01$),治疗后观察组咳嗽日间症状、咳嗽夜间症状和气急评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后 LCQ 评分比较 治疗后两组患儿 LCQ 总分和生理、心理、社会关系 3 个维度评分均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$),治疗后观察组 LCQ 量表 3 个维度评分和总分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组患儿治疗前后主要症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of main symptoms in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	咳嗽		咳痰	气急	咽痒
			日间	夜间			
对照	治疗前	42	3.98 ± 0.74	4.13 ± 0.82	1.23 ± 0.41	2.16 ± 0.35	1.92 ± 0.38
	治疗后		1.05 ± 0.26	1.17 ± 0.34	0.43 ± 0.15	0.55 ± 0.23 ¹⁾	0.24 ± 0.11 ¹⁾
观察	治疗前	45	4.02 ± 0.81	4.17 ± 0.89	1.15 ± 0.36	2.10 ± 0.42	2.02 ± 0.45
	治疗后		0.57 ± 0.20 ^{1,2)}	0.61 ± 0.22 ^{1,2)}	0.35 ± 0.12 ¹⁾	0.34 ± 0.14 ^{1,2)}	0.18 ± 0.08 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组患儿治疗前后 LCQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of LCQ in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	生理	心理	社会	总分
对照	治疗前	42	3.75 ± 1.08	3.77 ± 1.04	3.81 ± 1.12	11.04 ± 2.27
	治疗后		4.85 ± 1.51 ¹⁾	4.92 ± 1.68 ¹⁾	5.15 ± 1.58 ¹⁾	14.71 ± 2.79
观察	治疗前	45	3.80 ± 1.14	3.82 ± 1.09	3.81 ± 1.12	11.04 ± 2.27
	治疗后		5.77 ± 1.70 ^{1,2)}	5.97 ± 1.85 ^{1,2)}	6.11 ± 1.81 ^{1,2)}	16.13 ± 3.04 ^{1,2)}

2.4 两组患儿治疗前后血清总 IgE 和 EOS 变化情况比较 治疗后两组患儿血清总 IgE 和 EOS 均较治疗前有所降低 ($P < 0.01$),观察组血清总 IgE 和 EOS 低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

CVA 表面为刺激性干咳,夜间更为明显是其重要特征,无明显喘息,但有气道高反应性,容易为冷空气、灰尘、油烟等诱发或加重咳嗽,抗生素治疗无效,用支气管扩张剂或激素治疗,咳嗽可缓解。本病

属于中医“咳嗽”、“久咳”、“痉咳”、“顽咳”等疾病范畴。《金匱要略》曰:“风舍于肺,其人则咳,口干喘满,咽燥不渴,多唾浊沫,时时振寒”,指出了风邪客于肺而导致咳嗽及其临床表现,与 CVA 表现相类似。又如《诸病源候论》所载“一曰风咳,欲语因咳言不得竟是也”。现代学者认为多因小儿肺气不足,外感风邪潜肺,触动伏痰,风痰黏阻气道,郁闭肺气,肺管挛急,肺失宣肃。病程日久,反复发作,耗伤正气,出现肺脾肾三脏气阴虚损,呈现虚实夹杂的病

表 4 两组患儿治疗前后血清总 IgE 和 EOS 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of the change of levels of total IgE and EOS in serous in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IgE/U · L ⁻¹	EOS/ × 10 ⁹ /L
对照	治疗前	42	431.5 ± 152.3	0.95 ± 0.25
	治疗后		185.7 ± 90.1 ¹⁾	0.79 ± 0.18 ¹⁾
观察	治疗前	45	426.3 ± 162.7	1.01 ± 0.24
	治疗后		134.6 ± 82.3 ^{1,2)}	0.55 ± 0.20 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

机特点^[8-9]。

抗敏止咳合剂由四君子汤、射干麻黄汤加减而成,方中以太子参、茯苓、甘草益气健脾化湿,以固后天之本,培土生金,让痰无所生。法半夏、川贝母化痰止咳,南沙参润肺止咳,紫苏叶散寒解表、理气宽中,防风祛风解表、止痉,蝉蜕祛风止痉,地龙熄风、止痉、平喘,蜜麻黄散寒,宣肺平喘,款冬花润肺下气、化痰止咳,川芎活血通络、理气宽胸,乌梅敛肺、生津,黄芩清热解毒。全方标本兼顾,共奏健脾益气补肺,祛风止痉,宣肺止咳之功。通过超声雾化吸入,药物直接作用于气道,有利于,减轻气道炎症,缓解黏膜水肿,使气道通畅。本研究采用口服和雾化吸入给药的方式,以提高疗效。研究结果显示治疗后观察组咳嗽日间症状、咳嗽夜间症状和气急评分均低于对照组,观察组优于对照组,提示了抗敏止咳合剂配合孟鲁司特钠咀嚼片的使用能有效控制咳嗽等症状,提高临床疗效。

学者已经认识到过频、过强的病理性咳嗽会对生理、心理及社会适应等许多方面造成严重影响,甚至导致并发症的产生,因此慢性咳嗽对患者生活质量的影响受到医患双方的广泛关注^[10]。CVA 反复咳嗽的发作,严重影响患儿的日常活动,尤其夜间频繁剧烈的咳嗽对睡眠的负面影响,并且影响患儿的家长,产生焦虑等情绪。LCQ 量表作为评价咳嗽的专用量表可很好地反应患儿健康相关变化,具有良好的有效性、可靠性和重复性,并且简单实用,具有很好的临床操作性^[11]。本研究显示治疗后观察组 LCQ 量表 3 个维度评分和总分均低于对照组,提示了抗敏止咳合剂能改善 CVA 患者的生活质量。

如前述 CVA 患者普遍存在气道高反应性,IgE

介导的炎症反应在其发生中起主要作用,其病理特征之一表现为 EOS 增多与活化^[12]。本研究结果显示治疗后观察组血清总 IgE 和 EOS 低于对照组,提示了抗敏止咳合剂能抑制 EOS 的活化,减轻气道炎症反应,从而改善咳嗽等症状。

[参考文献]

[1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.

[2] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组.中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J].中华儿科杂志,2012,50(2):83-92.

[3] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组.中国儿童慢性咳嗽的治疗现状[J].中华儿科杂志,2014,52(3):163-171.

[4] 陆权,王雪峰,陈慧中,等.儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月)[J].中国实用儿科杂志,2010,25(6):439-443.

[5] 梁丽娜,李江全.论风邪在小儿过敏性咳嗽发病机制中的重要作用[J].中国中医急症,2011,20(8):1355-1356.

[6] Birring S S, Prudon B, Carr A J, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough:leicester cough questionnaire(LCQ)[J]. Thorax,2003,58:339-343.

[7] 张燕萍,苗青,晁燕,等.苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的随机对照多中心临床研究[J].中医杂志,2008,49(6):504-506.

[8] 陶玲,张骝.咳嗽变异性哮喘的中医药研究进展[J].中医学报,2012,27(5):544-545.

[9] 马凤桐,李江全.咳嗽变异性哮喘中医治疗思路概况[J].上海中医药杂志,2012,46(10):79-81.

[10] 钟丹,耿丹,唐文君,等.敏咳煎对咳嗽变异性哮喘患者生活质量、咳嗽敏感性影响的研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(5):927-929.

[11] Brignall K, Jayaraman B, Birring S S. Quality of life and psychosocial aspects of cough [J]. Lung, 2008, 186 (Suppl 1):S55-S58.

[12] 舒兰,张哲,谢静,等.中医分期辨治对咳嗽变异性哮喘患儿血清 IgE 及 ECP 的影响[J].湖南中医药大学学报,2012,32(11):58-60.

[责任编辑 何希荣]