

小儿治哮喘灵片对发作期小儿咳嗽变异性哮喘 气道反应性的影响

郭洁¹, 刘洁云¹, 吴雅俊², 董金磊^{3*}

(1. 潍坊市益都中心医院, 山东 潍坊 262500; 南昌大学医学院, 南昌 330031;
3. 山东省立医院, 济南 250021)

[摘要] **目的:**评价小儿治哮喘灵片对发作期咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效及对气道反应性和慢性炎症反应的影响。**方法:**将170例发作期CVA患儿,采用区组随机按数字表法分为对照组和观察组各85例。两组患儿均采用布地奈德气雾剂+孟鲁司特钠咀嚼片进行治疗,观察组加服小儿治哮喘灵片。两组疗程均为4周,并进行16周的随访。进行日间咳嗽、夜间咳嗽情况和咳嗽视觉模拟(VAS)评分;进行治疗前后莱塞斯特咳嗽问卷(LCQ)评分和中医证候评分;记录咳嗽缓解时间和16周内的复发情况;进行治疗前后气道反应检测;进行治疗前后白细胞介素-4(IL-4),IL-5,IL-13,嗜酸性粒细胞(EOS)和血清免疫球蛋白(IgE)检测。**结果:**观察组中医疗效总有效率为93.59%,高于对照组的81.33% ($\chi^2 = 5.281, P < 0.05$);治疗后观察组患儿日间咳嗽、夜间咳嗽、咳嗽总积分及咳嗽VAS评分均低于对照组 ($P < 0.01$);观察组平均咳嗽缓解时间短于对照组 ($P < 0.01$);在16周的随访期中,观察组复发率为39.74%,低于对照组的61.33% ($\chi^2 = 5.281, P < 0.05$),观察组平均复发次数低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组LCQ量表2个维度评分和总分均高于对照组 ($P < 0.01$);观察组患儿血清IL-4,IL-5,IL-13,总IgE和EOS水平均低于对照组 ($P < 0.01$);观察组患儿最小诱发累积剂量(Dmin)和PD35水平均高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**小儿治哮喘灵片治疗发作期咳嗽变异性哮喘,能进一步的缓解咳嗽等临床症状,提高患者的生活质量,并能降低复发频率,其作用机制可能是通过减轻气道炎症反应、降低气道高反应性来实现的。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘; 儿童; 小儿治哮喘灵片; 气道反应性; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)18-0204-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017180204

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170628.1615.022.html>

[网络出版时间] 2017-06-28 16:15

Effect of Xiaer Zhixiaoling Tablets on Airway Reactivity of Cough Variant Asthma in Attack Period

GUO Jie¹, LIU Jie-yun¹, WU Ya-jun², DONG Jin-lei^{3*}

(1. Yidu Central Hospital of Weifang, Weifang 262500, China; 2. Medical School of Nanchang University, Nanchang 330031, China; 3. Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250021, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluated the clinical efficacy of Xiaer Zhixiaoling tablets on cough variant asthma (CVA) in attack period and its effect on airway reactivity and chronic inflammatory response. **Method:** One hundred and seventy patients with CVA in attack period were divided into control group and observation group by random number table, with 85 cases in each group. Patients in control group got budesonide aerosol and montelukast sodium chewable tablets. Patients in observation group were also given Xiaer Zhixiaoling tablets. A course of treatment was four weeks. And a 16-week following-up visit were made. Daytime, nighttime coughing and

[收稿日期] 20170411(110)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81301556)

[第一作者] 郭洁,住院医师,从事儿科临床工作,Tel:13780837121, E-mail:252987747@qq.com

[通讯作者] *董金磊,主治医师,博士,从事儿科临床科研工作,Tel:0531-68776382, E-mail:covergirl@163.com

cough visual analogue scale (VAS) were scored. Before and after treatment, Leicester cough questionnaire (LCQ) and symptoms of traditional Chinese medicine (TCM) were scored. Recurrence during the 16 weeks and cough remission time were recorded. Before and after treatment, airway reaction and levels of interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-13, eosinophils (EOS) and serum IgE were also detected. **Result:** The total effect rate in observation group was 93.59%, which was higher than 81.33% in control group ($\chi^2 = 5.281, P < 0.05$). After treatment, daytime cough, night cough and total cough scores and cough VAS were all lower than those in control group ($P < 0.01$). Mean cough remission time in observation group was shorter than that in control group ($P < 0.01$). During the 16-week follow-up visit, the recurrence rate in observation group was 39.74%, which was lower than 61.33% in control group ($\chi^2 = 5.281, P < 0.05$), and the average frequency were lower than those in control group ($P < 0.01$). The two dimension scores of LCQ and the total score were higher than those in control group ($P < 0.01$). And levels of IL-4, IL-5, IL-13, IgE and EOS were lower than those in control group ($P < 0.01$). The minimum induced cumulative dose and PD35 were higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Xiaoe Zhixiaoling tablets have a certain effect on in treating cough variant asthma (CVA), and can relieve symptom, improve the quality of life of the patients, and reduce recurrence frequency. Its mechanism of action may be realized by reducing airway inflammation and airway hyper-responsiveness.

[**Key words**] cough variant asthma; children; Xiaoe Zhixiaoling tablets; airway reactivity; inflammatory response

小儿咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是慢性咳嗽的主要病因之一,以气道炎症刺激、阵发性、顽固性咳嗽和气道反应性增高为主要表现,无明显喘息、气促等症状或体征^[1]。CVA占儿童慢性孤立性咳嗽17.0%~40.1%,其诊断治疗较困难,且持续时间长,直接影响患儿学习、睡眠及生活质量^[2]。CVA患者气道高反应性的程度与典型哮喘患者相似或略低,近年来的研究认为气道高反应性是CVA主要改变,气道慢性炎症和气道重塑在疾病发展中扮演重要角色^[2]。若不进行有效的干预,约1/3的CVA患儿出现喘息症状,并发展成典型哮喘,鉴于其不良转归,其早期干预的意义已经受到临床的广泛重视^[3]。CVA的治疗原则与典型哮喘基本相同,主要是 β_2 受体激动剂、吸入糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂和茶碱类药物^[4]。大规模的调查显示在CVA治疗中吸入糖皮质激素使用中尚未广泛认知,白三烯受体拮抗剂使用最为广泛,而抗菌药物的合理使用有进步,临床仍强调观察、等待和随访原则^[5]。

CVA相当于中医“哮喘”、“风咳”等^[1],其病变脏腑在肺、肝、脾、肾,病理因素在于风、痰、瘀、郁、虚,相互影响,导致伏痰瘀阻肺络,肺脾肾不足,正虚邪实,虚实夹杂,病情缠绵难愈的病理过程^[5]。临床治以消风止咳固本,分发作期和缓解期辨治^[1],系统评价显示中药在改善咳嗽症状方面较单纯西药治疗有一定疗效优势,而对于改善气道高反应性及

总体疗效方面与单纯西药比较尚难确定^[5]。小儿治哮喘片具有止咳、平喘、镇咳、化痰、强肺、脱敏等功效,用于小儿哮喘、咳、喘等症的治疗^[6]。本研究观察了小儿治哮喘片治疗CVA风寒袭肺或风热袭肺证的临床疗效,并从气道高反应性和慢性炎症反应方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选择2015年3月—2016年12月潍坊市益都中心医院和山东省立医院儿科门诊,符合研究的CVA患儿共计170例,采用区组随机按数字表法分为对照组和观察组各85例。对照组男44例,女41例;年龄3~16岁;其中3~7岁31例,7~12岁38例,>12岁16例,平均(9.8±4.2)岁;病程4~32周,平均(13.5±6.2)周;有过敏史者27例。观察组男42例,女43例;年龄3~15岁;其中3~7岁28例,7~12岁42例,>12岁15例,平均(10.2±4.9)岁;病程4~34周,平均(13.2±5.9)周;有过敏史者30例。两组患儿年龄、性别、病程、过敏史等基线资料,比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 CVA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)》^[7]标准制定。咳嗽持续>4周,多为干咳,常在夜间和(或)清晨发作,运动、遇冷空气后咳嗽加重,临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效;支气管舒张剂诊断

性治疗咳嗽症状明显缓解;肺通气功能正常,支气管激发试验提示气道高反应性;有过敏性疾病病史,以及过敏性疾病阳性家族史,过敏源检测阳性可辅助诊断;排除其他原因引起的慢性咳嗽。

1.2.2 风寒袭肺证或风热袭肺证 根据《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订)》^[1]标准制定。主证为咳嗽,呈阵发性呛咳,少痰或无痰,以夜间、晨起明显;次证为咽痒或咽痛,舌淡红或舌红、苔薄白或薄黄,脉浮紧或浮数,指纹红或紫。主证必备,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 CVA 的西医诊断标准;②符合风寒袭肺证或风热袭肺证辨证者;③年龄 3~16 岁,男女不限,能配合治疗和随访;④研究获得各自医院伦理委员会审查批准,取得患儿和(或)家长同意,并取得家长签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①排除其他原因导致的慢性咳嗽,如支气管炎,鼻窦炎,感染后咳嗽、胃食管反流性咳嗽,慢性上气道咳嗽综合征,心因性咳嗽,过敏性(变应性)咳嗽,药物诱发性咳嗽,嗜酸性粒细胞支气管炎等。②合并感染患者,如发热、水痘、腹泻等;③合并佝偻病、贫血、营养不良、结核病等慢性疾病者;④合并心、脑、肝、消化、造血,内分泌等严重疾病者;⑤对本研究已知药物成分过敏者;⑥同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 剔除、脱落和终止标准 入选后发现不符合纳入标准,或符合排除标准者;服用对本方案疗效判断有影响的药物的患者;入组信息资料不全者均作剔除处理;中途退出者,作失访脱落处理;自觉疗效不佳或依从性差,不按要求配合治疗,或受试者病情持续恶化或发生严重不良事件或个人意愿主动退出作中止处理,试验过程中出现严重并发症者作终止处理。

1.6 治疗方法 两组患儿均采用布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20030987),2~7 岁,200~400 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, >7 岁,200~800 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,分成 2~4 次,吸入给药;和孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20083330),≤6 岁 4 mg, >6 岁 5 mg,1 次/d,晚间睡前服用。观察组口服小儿治哮喘灵片(吉林敖东延边药业股份有限公司,国药准字 Z22025513),3~6 岁,4~6 片/次,6~16 岁,6~8 片/次,3 次/d。两组疗程均连续治疗 4 周,并随访 16 周。

1.7 观察指标 ①咳嗽程度,采用咳嗽视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)。由患儿每日根据自己的感受(或家长根据患儿的咳嗽程度),在 0~

10 cm 的标尺上标出目前的咳嗽程度;0 刻度为无咳嗽,10 为无法忍受的咳嗽。患儿或家长每日进行评价。无咳嗽,0 分;轻度咳嗽,1~3 分;中度咳嗽,4~6 分;重度咳嗽,7~10 分^[8]。②咳嗽症状积分参照文献^[8],日间咳嗽症状积分,0 分为无咳嗽;1 分为偶有短暂咳嗽;2 分为频繁咳嗽,轻度影响日常活动;3 分为频繁咳嗽,严重影响日常活动。夜间咳嗽症状积分,0 分为无咳嗽;1 分为入睡时短暂咳嗽或偶有咳嗽;2 分为因咳嗽轻度影响夜间睡眠;3 分因咳嗽严重影响夜间睡眠。③咳嗽缓解时间和复发情况,咳嗽缓解时间为患者达到日间及夜间咳嗽症状评分≤2 分,并持续 48 h 以上;复发时间为咳嗽缓解后,又出现日间+夜间咳嗽症状评分≥2 分,且排除再次发生呼吸道感染^[9],随访 16 周,记录复发例数。④中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》分为无、轻、中、重 4 级,分别记录 0,1,2,3 分,治疗前后各进行 1 次评价。⑤生活质量,采用莱塞斯特咳嗽生命质量问卷(LCQ)^[10],分值越高,代表患儿健康状态越好,治疗前后各评价 1 次。⑥气道反应检测,采用 Master Screen Paed 小儿肺功能检测仪(德国耶格公司),按说明进行操作,记录气道初始阻力(Rrs cont),基础呼吸传导率(Grs cont),传导率下降斜率(SGrs),最小诱发累积剂量(Dmin)和 PD35(使 Rrs 升高到基础水平 135% 所需组胺累积剂量);治疗前后各评价 1 次。⑦慢性炎症反应指标,检测白细胞介素-4(IL-4),IL-5 和 IL-13 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物公司产品,批号 20160321)。嗜酸性粒细胞(EOS)和血清 IgE 计数。治疗前后各检测 1 次。

1.8 中医疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。痊愈为咳嗽消失,证候积分减少≥95%;显效为咳嗽消失明显减轻,证候积分减少≥70%, <95%;有效为咳嗽改善,证候积分减少≥30%, <70%;无效:为咳嗽没有改善或加重,证候积分减少<30%。采用尼莫地平法。

计算疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。

1.9 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床试验完成情况 对照组剔除 3 例,脱落 5 例,中止 2 例,完成 75 例;观察组剔除 2

例,脱落 3 例,中止 2 例,完成 78 例。

2.2 两组患儿中医疗效比较 观察组中医疗效总有效率为 93.59%,高于对照组的 81.33%,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.281, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿中医疗效比较

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome between two groups

组别	例数	痊愈/例 (%)	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效率/%
对照	75	30(40.00)	18(24.00)	13(17.33)	14(17.67)	81.33
观察	78	41(52.56)	20(25.64)	12(15.38)	5(6.41)	93.59 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿治疗前后咳嗽情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患儿日间咳嗽、夜间咳嗽、

表 2 两组患儿治疗前后咳嗽情况比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	时间	咳嗽积分			咳嗽 VAS 评分
			日间咳嗽	夜间咳嗽	总分	
对照	75	治疗前	2.06 ± 0.45	2.31 ± 0.49	4.45 ± 0.78	6.51 ± 0.97
		治疗后	0.55 ± 0.20 ¹⁾	0.62 ± 0.24 ¹⁾	1.21 ± 0.38 ¹⁾	1.35 ± 0.49 ¹⁾
观察	78	治疗前	2.11 ± 0.43	2.29 ± 0.47	4.43 ± 0.75	6.57 ± 0.95
		治疗后	0.32 ± 0.14 ^{1,2)}	0.37 ± 0.19 ^{1,2)}	0.72 ± 0.33 ^{1,2)}	0.84 ± 0.32 ^{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⁾ $P < 0.01$ (表 4,6 同)。

表 3 两组患儿咳嗽缓解时间和复发比较

Table 3 Comparison of cough remission time and recurrence between two groups cases before and after treatment

组别	例数	咳嗽缓解时间/ $(\bar{x} \pm s)$ d	复发情况		
			复发/例	复发率/%	平均复发次数/ $(\bar{x} \pm s)$ 次
对照	75	20.56 ± 4.73	46	61.33	1.96 ± 0.46
观察	78	16.18 ± 3.92 ¹⁾	31	39.74 ¹⁾	1.42 ± 0.33 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组患儿治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of quality of life between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	生理	心理	总分
对照	75	治疗前	4.23 ± 0.86	3.97 ± 0.72	9.72 ± 1.43
		治疗后	5.83 ± 0.95 ¹⁾	5.48 ± 0.84 ¹⁾	13.25 ± 2.02 ¹⁾
观察	78	治疗前	4.18 ± 0.83	3.93 ± 0.78	9.67 ± 1.36
		治疗后	6.69 ± 1.02 ^{1,2)}	6.25 ± 0.97 ^{1,2)}	15.51 ± 2.52 ^{1,2)}

2.6 两组患儿治疗前后血清 IL-4, IL-5, IL-13, 总 IgE 和 EOS 变化情况比较 与治疗前相比较,治疗

咳嗽总积分及咳嗽 VAS 评分均明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组患儿日间咳嗽、夜间咳嗽、咳嗽总积分及咳嗽 VAS 评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.4 两组患儿咳嗽缓解时间和复发比较 治疗后观察组平均咳嗽缓解时间短于对照组($P < 0.01$);在 16 周的随访期中,观察组复发率为 39.74%,低于对照组的 61.33%,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.281, P < 0.05$),观察组平均复发次数低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组患儿治疗前后生活质量评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患儿 LCQ 量表中生理、心理 2 个维度评分和总分均显著升高($P < 0.01$),治疗后观察组 LCQ 量表 2 个维度评分和总分均高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

后两组患儿血清 IL-4, IL-5, IL-13, 总 IgE 和 EOS 水平均明显下降($P < 0.01$),治疗后观察组患儿血清 IL-4, IL-5, IL-13, 总 IgE 和 EOS 水平均低于对照组($P < 0.05$),见表 5。

2.7 两组患者治疗前后气道反应性比较 两组患儿治疗前后 Rrs cont, Grs cont 和 SGRs 的变化无统计学意义;治疗后两组患儿 Dmin 和 PD35 均较治疗前明显上升($P < 0.01$),治疗后观察组患儿 Dmin 和 PD35 水平均高于对照组($P < 0.01$),见表 6。

3 讨论

CVA 是免疫、遗传和环境等因素共同作用,其发病机制与气道炎症、气道重塑、气道高反应性及神经机制等有关。气道高反应性被认为是重要机制。研究显示 CVA 与典型哮喘患儿气道敏感性和气道反应性高于正常儿童,均存在道高反应,其病理基础为气道的慢性炎症,表现如气道黏膜水肿充血、上皮脱落坏死或炎症细胞浸润等^[11-12]。CVA 患者也存在气道的慢性炎症, EOS, IL-4, IL-5, IL-8, 肿瘤坏死因子- α 等炎症标志物与气道高反应性和咳嗽敏感

表 5 两组患儿治疗前后血清 IL-4, IL-5, IL-13, 总 IgE 和 EOS 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of IL-4, IL-5, IL-13, IgE and EOS between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-4/ng·L ⁻¹	IL-5/ng·L ⁻¹	IL-13/ng·L ⁻¹	总 IgE/U·mL ⁻¹	EOS × 10 ⁹ /L ⁻¹
对照	75	治疗前	96.25 ± 12.73	14.09 ± 2.58	38.39 ± 4.77	374.26 ± 112.75	1.15 ± 0.31
		治疗后	75.47 ± 10.61 ¹⁾	11.36 ± 2.14 ¹⁾	33.67 ± 4.25 ¹⁾	197.43 ± 65.82 ¹⁾	0.62 ± 0.15 ¹⁾
观察	78	治疗前	98.13 ± 12.85	14.42 ± 2.67	37.83 ± 4.45	382.83 ± 108.39	1.19 ± 0.34
		治疗后	64.26 ± 10.53 ^{1,2)}	9.11 ± 1.84 ^{1,2)}	27.52 ± 3.50 ^{1,2)}	141.61 ± 49.08 ^{1,2)}	0.45 ± 0.13 ^{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。

表 6 两组患儿治疗前后气道反应性比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of airway reactivity between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Rrs cont/cmH ₂ O/ (L·s)	Grs cont/ (cmH ₂ O·s)/L	SGrS/ (cmH ₂ O·s·min)/L	Dmin/ mg·L ⁻¹	PD35
对照	75	治疗前	7.78 ± 2.03	0.17 ± 0.08	0.036 ± 0.022	0.83 ± 0.22	1.83 ± 0.62
		治疗后	7.41 ± 1.85	0.16 ± 0.06	0.043 ± 0.025	1.67 ± 0.36 ¹⁾	5.59 ± 1.48 ¹⁾
观察	78	治疗前	7.81 ± 1.98	0.18 ± 0.07	0.039 ± 0.021	0.79 ± 0.25	1.89 ± 0.71
		治疗后	7.36 ± 1.80	0.71 ± 0.06	0.050 ± 0.027	2.03 ± 0.65 ^{1,2)}	7.36 ± 2.02 ^{1,2)}

度密切相关^[13]。而气道炎症反应导致支气管黏膜受到损伤,使暴露的迷走神经感受器受到刺激,从而通过迷走神经通路引起咳嗽反应^[14]。

吸入糖皮质激素能抑制巨噬细胞、肥大细胞, EOS 释放介质,减轻气道炎症反应,降低气道高反应性等,长期使用可减少 CVA 发展为典型哮喘^[15]。对于 CVA 持续频繁咳嗽患者,吸入激素治疗为首选,有利于控制气道炎症,但吸入激素治疗 1 周可使 CVA 患者的咳嗽症状部分缓解,而完全缓解至少需治疗 8 周以上。但仍有部分患者控制不佳,且长期吸入激素也存在副反应^[4]。白三烯受体拮抗剂具有抗炎和镇咳作用,使 CVA 患者咳嗽症状缓解,痰和外周血嗜酸粒细胞计数降低,肺功能改善,在我国是最常用的治疗 CVA 药物^[4-5]。但由于 CVA 发病机制复杂,至今未完全阐明,现有治疗措施短期有效,长期治疗副作用大,并且停药后易复发,因此探讨新的有效的治疗措施具有重要的临床意义^[16]。

中医认为发作期 CVA 患儿多因气候变化,感受风、寒、热等邪,或饮食起居失常,或接触异物,或嗜食生冷咸酸为诱因,引动伏痰,痰阻气道,以致肺气不宣,痰随气升,气因痰阻,相互搏结,壅塞气道,肺管因而狭窄,气机升降不利,肺失宣降而发为咳嗽^[17]。中医诊疗指南将发作期分为风寒袭肺证、风热袭肺证进行论治,发作期以咳嗽为主要表现,治以消风止咳,分别治以疏风散寒、疏风清热和解痉止咳之法。小儿治哮喘片为指南推荐用于风寒袭肺或风

热袭肺所致发作期 CVA 用药^[1]。小儿治哮喘片中麻黄散寒解表,宣肺平喘,细辛祛风散寒、通窍止痛、温肺化饮,紫苏降气消痰、平喘,刘寄奴活血通经,地龙清热熄风、平喘通络;苦参、白鲜皮清热燥湿、祛风止痒,侧柏叶化痰止咳,射干解毒利咽、清热化痰、化痰止咳,川贝母、橘红化痰通络止咳,僵蚕祛风定惊、化痰散结,黄芩清热解毒,冰片通诸窍、散郁火,甘草解毒调和诸药。全方寒热并用,外祛风散寒热,内清热解毒,化痰止咳平喘。

本组资料显示治疗后观察组患儿日间咳嗽、夜间咳嗽、咳嗽总积分及咳嗽 VAS 评分均低于对照组;观察组中医疗效总有效率为 93.59%,高于对照组的 81.33%,观察组平均咳嗽缓解时间短于对照组;在 16 周的随访期中,观察组复发率为 39.74%,低于对照组的 61.33%,观察组平均复发次数低于对照组,提示了小儿治哮喘片联合常规西医疗法,能进一步的减轻 CVA 患儿的咳嗽症状,缩短咳嗽时间,远期能减少复发率和复发次数。

慢性咳嗽久治难愈,咳嗽持续时间长,对患者的生理、心理造成严重的影响,因此生活质量测评是慢性咳嗽的重要指标之一^[8]。本组资料显示治疗后观察组 LCQ 量表 2 个维度评分和总分均高于对照组,提示了小儿治哮喘片在减轻 CVA 患儿咳嗽的同时,提高了患儿的质量。

如前所述慢性炎症是 CVA 重要病理机制, IL-4, IL-5 主要由 Th2 分泌,主要调控机体免疫变态

反应,刺激 B 细胞增殖并产生分泌特异性抗体 IgE,使其参与体液免疫,促进炎症发生发展^[18]。IL-13 也是由 Th2 分泌,但不依赖 IgE, EOS 等途径而诱发哮喘,IL-13 可增加气道高反应性,也能刺激成纤维细胞活化、增殖直接参与气道重塑^[19]。本组资料显示治疗后观察组 IL-4, IL-5, IL-13, 总 IgE 和 EOS 水平均低于对照组,提示了小儿治哮灵片能调节 Th2 细胞,减少致炎因子的分泌,减轻气道炎症反应,从而有利于 CVA 患儿症状的控制。

Dmin 是指呼吸阻力出现拐点时的药物累积量,反应气道敏感性,阈值越低,气道敏感性越高。PD35 也反映气道敏感性。治疗后两组患儿 Dmin 和 PD35 均较治疗前明显上升,观察组患儿 Dmin 和 PD35 水平均高于对照组,提示了小儿治哮灵片降低了气道高反应性,从而有利于咳嗽等症状的减轻。

综上,小儿治哮灵片治疗发作期咳嗽变异性哮喘,能进一步的缓解咳嗽等临床症状,提高患儿的生活质量,并能降低复发频率,其作用机制可能是通过减轻气道炎症反应、降低气道高反应性来实现的,值得临床进一步的使用与研究。

[参考文献]

[1] 冯晓纯,段晓征,孙丽平,等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订)[J]. 中医儿科杂志, 2016,12(5):1-4.

[2] 余思捷,代继宏. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2015,21(6):64-64.

[3] Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2010, 43(1): 123-130.

[4] 胡红. 咳嗽变异性哮喘的诊断及治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5):361-364.

[5] 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.

[6] 王烈,刘兴德,倪国成. 论哮灵治疗小儿哮喘 107 例临床观察[J]. 中西医结合杂志, 1987,7(6):365.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 黄河清,王世聪,李希,等. 中医药治疗感染后咳嗽多中心双盲随机对照临床研究[J]. 光明中医, 2015, 30(7):1411-1413.

[10] 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(4):339-343.

[11] 夏宇靖,张琴,袁艳,等. 咳嗽变异性哮喘患儿气道反应性特点[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(8): 730-733.

[12] 张群威,陈乐,任志红. 儿童支气管哮喘、咳嗽变异性哮喘和支气管炎气道反应性特点[J]. 临床肺科杂志, 2015,20(5):916-918.

[13] Shimoda T, Imaoka M, Kishikawa R, et al. Usefulness of high-Sensitivity C-reactive protein as a marker of airway inflammation in cough-variant and bronchial asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(2): S198-S202.

[14] 鲍一笑,陈嫒. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治[J]. 中国实用儿科杂志, 2016,31(3):173-175.

[15] 张永明,林江涛. 咳嗽变异性哮喘诊断和治疗新认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1):62-64.

[16] 王瑞,刘施吟. 儿童咳嗽变异性哮喘中医研究进展[J]. 中医临床研究, 2016,8(26):139-142.

[17] 刘云昊,刘乾生,易帆. 中西医结合诊治小儿咳嗽变异性哮喘[J]. 陕西中医药大学学报, 2017,40(1): 15-18.

[18] 李倩,李立维,刘君,等. 孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患者 IL-4,IL-10 及肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(8):1423-1425.

[19] WANG X, MA C, ZHANG Y, et al. Clinical significance of the dynamic changes in serum eotaxin, interleukin 13 and total IgE in children with bronchial asthma[J]. Iran J Pediatr, 2013,23(5):525-530.

[责任编辑 何希荣]