

· 数据挖掘 ·

## 射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的 Meta 分析

赵阳<sup>1</sup>, 王谦<sup>1</sup>, 刘会平<sup>2</sup>, 周贤梅<sup>1\*</sup>, 何海浪<sup>3</sup>, 曹振东<sup>3</sup>

(1. 南京中医药大学附属江苏省中医院, 南京 210029;

2. 南京明基医院, 南京 210000; 3. 南京中医药大学, 南京 210000)

**[摘要]** 目的: 系统评价射干麻黄汤 (Shegan Mahuang decoction) 治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效。方法: 计算机检索美国国立医学图书馆 (Pubmed)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方数字化期刊全文数据库 (WanFang Data), 查找关于射干麻黄汤与西药对比治疗小儿咳嗽变异性哮喘的随机对照试验。由 2 名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 Revmen5.1 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 8 个随机对照试验, 合计 850 例患儿。Meta 分析结果显示: 与西医治疗比较, 射干麻黄汤可以显著提高有效率 [OR = 5.24, 95% CI (3.51, 7.83),  $P < 0.000 01$ ]; 其次, 射干麻黄汤可以明显降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 含量 [SMD = -1.26, 95% CI (-2.37, -0.15),  $P = 0.03$ ], 其差异均有统计学意义。结论: 射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床有效, 并且可以显著降低 TNF- $\alpha$  的含量。然而, 现有小样本的随机对照试验 (RCT) 方法学和报告质量较低, 疗效的证据需要进一步大样本严格设计的临床试验证实。

**[关键词]** 射干麻黄汤; 咳嗽变异性哮喘; Meta 分析; 随机对照试验

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0324-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013150324

## Efficacy of Shegan Mahuang Decoction on Cough Variant Asthma in Children: A Meta-Analysis

ZHAO Yang<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, LIU Hui-ping<sup>2</sup>, ZHOU Xian-mei<sup>1\*</sup>, HE Hai-lang<sup>3</sup>, CAO Zhen-dong<sup>3</sup>

(1. Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine (TCM) Hospital Affiliated to Nanjing

University of Chinese Medicine, Nanjing 210029;

2. Nanjing BenQ Hospital, Nanjing 210000, China; 3. Nanjing University of TCM, Nanjing 210000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the efficacy of Shegan Mahuang decoction versus western medicine on cough variant asthma in children. **Method:** Pubmed, CNKI, VIP, WanFang Data were researched for the randomized controlled trials (RCTs) of Shegan Mahuang decoction for cough variant asthma in children. Two reviewers evaluated the quality of the included RCTs and extracted data critically and independently, and then the extracted data were analyzed by using RevMan 5.1 software. **Result:** Eight RCTs involving 850 patients entered the inclusion criteria. The results of meta-analyses showed that compared with Western medicine treatment, Shegan Mahuang decoction could increase the total effective rate [OR = 5.24, 95% CI (3.51, 7.83),  $P < 0.000 01$ ]; Shegan Mahuang decoction could decrease the total content of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [SMD = -1.26, 95% CI (-2.37, -0.15),  $P = 0.03$ ], significant differences. **Conclusion:** The current evidence shows that Shegan Mahuang decoction is effective in treatment cough variant asthma in children,

**[收稿日期]** 20121021(004)

**[基金项目]** 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题 (JDZX2012117); 国家临床重点专科建设项目 (2011 年)

**[第一作者]** 赵阳, 硕士, 住院医师, 从事支气管哮喘及肺癌方面的研究, Tel: 15996259521, E-mail: zhaoyang0818\_good@126.com

**[通讯作者]** \* 周贤梅, 博士研究生, 教授, 主任医师, 从事支气管哮喘、肺癌及肺间质纤维化等方面的研究, Tel: 13951035477, E-mail: xianmeizhou@yahoo.com

and can significantly reduce the content of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ .) However, the quality of methodology and report of small sample of RCT is lower, and the curative effect of Shegan Mahuang decoction needs to be approved further by strict designed clinical trials with large sample.

**[Key words]** Shegan Mahuang decoction; cough variant asthma; Meta-analysis; randomized controlled trial

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)是儿童慢性咳嗽最常见原因之一,以咳嗽为惟一或主要表现,不伴有明显喘息<sup>[1]</sup>。CVA存在与典型哮喘相似的呼吸道炎症和呼吸道重构,伴呼吸道反应性增高,并对 $\beta_2$ 受体激动剂和茶碱等支气管舒张剂治疗反应良好<sup>[2]</sup>,但停用支气管舒张剂治疗后咳嗽症状可能再现。如果不对CVA进行适当的早期干预,约1/3的CVA患者会出现喘息症状,并且可以发展为典型哮喘。对于CVA应该早期诊断及治疗,针对儿童的特殊群体,选择疗效好、副作用小的治疗方法及药物是临床医师的最终目标。

CVA 1972年由 Glauser 首先报道并命名。在中医古籍中无与其相应的病名记载,但有与其临床表现类似的描述,根据CVA的临床特征,多归属“咳嗽”范畴。关于小儿咳嗽的记载,首见于《诸病源候论·嗽候》,1993年王烈<sup>[3]</sup>首创从哮论治CVA,提出CVA虽然没有哮鸣的症状,但咳嗽原因与哮喘相似,都因气道狭窄而阻塞,只是还未达到喘息的程度,但“久咳痰郁终成哮”,咳久不愈可发展为哮喘,从而提出“哮咳”<sup>[4]</sup>之名,以哮述其本,以咳名其状。中医治疗咳嗽变异性哮喘较西医有较大优势,其毒副作用小,易被广大患儿及家长接受。临床研究证实,射干麻黄汤加减方治疗小儿咳嗽变异性哮喘能改善患者症状及缓解病程进展,尤其是远期疗效好,但是否已有充分可靠的证据支持尚不明确。

本研究旨在应用Cochrane系统评价的方法,全面检索国内外有关射干麻黄汤治疗CVA的随机对照试验(RCT),对其临床疗效进行综合分析,为CVA的治疗提供客观依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 文献类型** 纳入所有随机对照试验(RCT),文种限定为中文和英文。

**1.1.2 研究对象** 年龄(不超过18岁)、诊断符合儿童咳嗽变异性哮喘诊断<sup>[5]</sup>;排除典型支气管哮喘。

**1.1.3 干预措施** 试验组:射干麻黄汤或其基本方

加减,对照为西药治疗。

**1.1.4 结局指标** 主要观察症状缓解情况,如咳嗽、咳痰、发作持续的时间、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等。

**1.2 检索策略** 由2名评价员独立检索美国国立医学图书馆(PubMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数字化期刊全文数据库(WanFang Data)有关内容。检索的起止日各资料库的最早起始日期直至2012年08月为止。文献的发表类型不限,仅限英文及中文。英文检索词为:“Shegan Mahuang Decoction, cough variant asthma in children, cough”,中文检索词为:“射干麻黄汤、小儿哮喘、小儿哮证、儿童哮喘、儿童哮证、咳嗽变异性哮喘、咳嗽”。

**1.3 纳入文献的筛选和数据提取** 依照本次研究所制定的纳入/排除标准对检出文献进行筛选,然后再对符合标准的文献进行数据提取。如果一个试验被不同文献多次报道,则纳入报道最为详细的一篇作为资料来源。数据提取内容包括:患者的基线情况、干预措施、测量指标、疗程、随访时间、随机序列的产生、分配隐藏、盲法等。连续性变量提取疗前、疗后数据,并计算两者的差值和标准差。两名研究人员均背靠背独立完成文献筛选和数据提取过程,并交叉核对,若有分歧则与第三方协商解决。

**1.4 纳入文献的方法学质量评价** 根据Cochrane Handbook 5.1版对随机对照试验的质量评价标准评价纳入研究的方法学质量。包括:随机方法、分配隐藏、盲法、不完整资料说明、选择性报道结果<sup>[6]</sup>。

**1.5 统计分析** 采用Cochrane协作组织研制的ReviewManager 5.1软件进行Meta分析。计数资料结果用比值比(odds ratio,OR)及计量资料用标准化均数差(standardised mean difference,SMD)为合并统计量,及其95%可信区间(Confidence Interval,CI)表示,以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果和纳入研究特征** 初检出相关文献130篇,其中CNKI 83篇、VIP 22篇、WanFang Data 24篇、PubMed 1篇。经过初筛后有48篇文献

可能符合纳入标准,仔细阅读全文后,排除重复及不符合纳入标准的文献后 40 篇,对来自同一 RCT 的 2 篇文章排除其一,选择其中内容最详细的纳入。最终纳入 8 个随机对照试验,共计 850 例患者。见图 1 及表 1。

**2.2 纳入研究的方法学质量评价** 纳入的 8 个 RCT 研究均为在国内进行,所有研究均为随机对照试验,3 项研究提及随机方法,均未提及是否采用盲法,失访情况,亦未作意向性分析,但所有研究均描述了研究对象的基线资料,对治疗组及对照组的治疗方法、结局指标均有详细描述。见表 2。

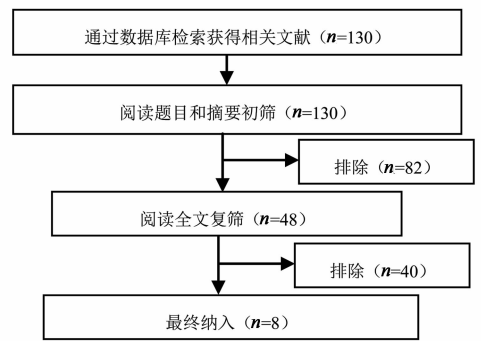


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	例数 T/C	干预措施		观察指标
		T	C	
余金全 2001 <sup>[7]</sup>	30/24	射干麻黄汤加减	酮替酚,博利康尼	临床疗效
曾莺 2003 <sup>[8]</sup>	35/35	射干麻黄汤加减	美普清,1~5 岁 12.5 μg/次, >5 岁 25 μg, bid	临床疗效
龚人爱 2004 <sup>[9]</sup>	84/42	射干麻黄汤加减	博利康尼片 2.5 mg, 1/3~1 片/次, tid, 酮替芬 0.1 mg·kg <sup>-1</sup> , bid	临床疗效
李虹乐 2008 <sup>[10]</sup>	25/15	射干麻黄汤加减	酮替酚, <3 岁 0.5 mg, bid, >3 岁 1 mg, bid, 舒喘灵 0.1 mg·kg <sup>-1</sup> , tid	临床疗效
朱璐卡 2008 <sup>[11]</sup>	41/31	射干麻黄汤加减	酮替酚, ≤6 岁 0.5 mg, bid, >6 岁 1 mg, bid	临床疗效及 TNF-α 水平
胡春英 2010 <sup>[12]</sup>	79/75	射干麻黄汤加减	孟鲁司特钠 2~5 岁 4 mg, 6~14 岁 5 mg, qn	临床疗效
张月平 2010 <sup>[13]</sup>	120/60	射干麻黄汤加减	氨茶碱 30 mg/次~50 mg/次, bid, 酮替芬 0.5 mg/次, bid, 普米克 1 吸, bid	临床疗效
陈志兴 2010 <sup>[14]</sup>	79/75	加味射干麻黄汤	孟鲁司特钠 2~5 岁 4 mg, 6~14 岁 5 mg, qn	临床疗效及 TNF-α 水平

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机分配方法	分配隐藏	盲法	是否存在不完整数据	是否存在选择性报道	是否存在其他种类的偏倚
余金全 2001 <sup>[7]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
曾莺 2003 <sup>[8]</sup>	随机数字法	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
龚人爱 2004 <sup>[9]</sup>	未及随机	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
李虹乐 2008 <sup>[10]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
朱璐卡 2008 <sup>[11]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
胡春英 2010 <sup>[12]</sup>	单双号随机	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
张月平 2010 <sup>[13]</sup>	提及随机	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
陈志兴 2010 <sup>[14]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	否	否	不清楚

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 临床有效率** 在临床有效率方面,异质性分析 8 个研究显示  $P = 0.38$ ,说明无统计学异质性,故采用固定效应模式进行 Meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义 [ $OR = 5.24, 95\% CI (3.51, 7.83), P < 0.000 01$  ]。见图 2。

**2.3.2 TNF-α 含量** 2 个研究报道了对 TNF-α 含量的影响,通过异质性分析 2 个研究显示  $P = 0.000 3$ ,有统计学异质性,故采用随机效应模式进行 Meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义

[ $SMD = -1.26, 95\% CI (-2.37, -0.15), P = 0.03$  ]。见图 3。

### 3 讨论

CVA 是引起儿童尤其是学龄前和学龄期儿童慢性咳嗽的常见原因之一<sup>[15]</sup>,其发病机制与典型哮喘(Classic asthma, CA)相似,气道的慢性炎症和气道重塑参与疾病的发生和发展。痰液分析显示,CVA 和 CA 患者诱导痰液中白介素-5(IL-5)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和嗜酸性粒细胞(EOS)阳离子蛋白(ECP)水平相似。在 CVA 同

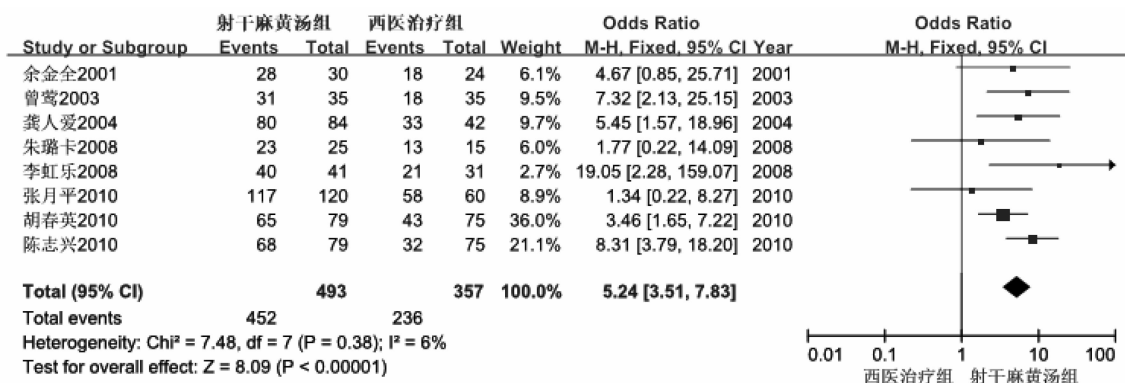
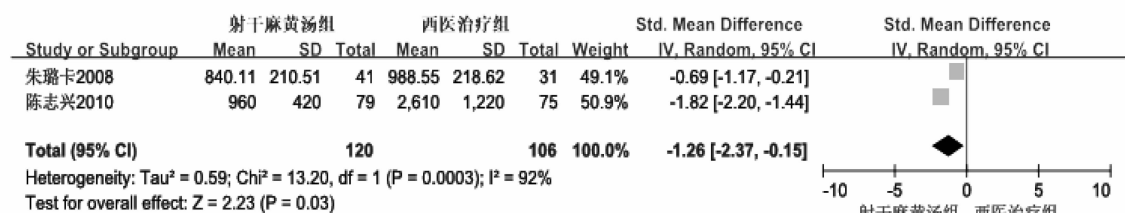


图2 两组有效率比较

图3 两组 TNF- $\alpha$  含量比较

样存在与 CA 相似的呼吸道重塑,表现为上皮下层增厚,但 CVA 呼吸道重塑的严重程度较 CA 轻<sup>[16]</sup>。所以 CVA 亦可称为典型哮喘的一种特殊类型,支气管舒张剂和抗炎治疗是 CVA 的有效治疗手段。若延误诊治,约 1/3 ~ 1/2 的 CVA 患儿可发展为典型哮喘<sup>[17]</sup>。糖皮质激素是主要的抗气道炎症的药物,但由于儿童属于特殊群体,长期应用,副作用较大,对儿童身心造成影响,家长对此感到恐惧。中医中药因其毒副作用小,同时对 CVA 有其一定的疗效,成为目前治疗 CVA 的重要手段。

射干麻黄汤是治疗哮喘的经典方剂,首见于张仲景《金匱要略》中肺痿肺癰·咳嗽上气病脉证治第七篇,即有“咳而上气,喉中水鸣声,射干麻黄汤主之”。方中麻黄宣肺平喘,药理研究证实麻黄有显著的平喘作用,其有效成分为麻黄碱、伪麻黄碱及甲基麻黄碱等,在低浓度即可扩张支气管,前两者尚可缓解组织胺或乙酰胆碱所致犬呼吸道阻力增加;半夏化痰降逆;细辛、五味子一开一阖,以利肺气的升降,药理研究表明细辛具有显著的镇痛、抗炎解热、解除支气管痉挛以及抗组织胺、抗变态反应等作用;射干下逆气,紫菀、款冬花温肺止咳,生姜散寒,大枣和中,全方共奏温肺散寒,宣肺平喘之功<sup>[18]</sup>。实验研究表明,射干麻黄汤可以诱导哮喘气道内嗜酸性粒细胞的凋亡,减少血管的渗出,从而减轻气道炎症,降低气道高反应性<sup>[19]</sup>。并且,射干麻黄汤能够

下调哮喘大鼠中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 血管内皮生长因子(VEGF)的表达,抑制气道壁的增厚,从而延缓气道重塑的过程<sup>[20]</sup>。同时,在目前许多学者的临床报道中,射干麻黄汤加减方或联合西药治疗 CVA 均有一定的临床疗效。

**3.1 疗效分析** 对 8 个研究进行了临床有效率的分析,由图 2 可见,8 个研究中有 3 个研究 OR 的 95% CI 横线与无效竖线相交,表示射干麻黄汤组与西医疗疗组有效率间的差异无统计学意义,Meta 分析结果显示  $\text{OR}_{\text{合并}} = 5.24$ ,其 95% CI (3.51, 7.83),合并效应量的检验  $Z = 8.09$ , $P < 0.00001$ 。其次,本研究亦表明射干麻黄汤抑制 TNF- $\alpha$  的血清含量,进一步从 CVA 发病机制方面进行诠释其治疗 CVA 的作用。由图 3 表示,2 个研究 95% CI 的横线落在无效竖左侧,表明 2 个研究认为射干麻黄汤组与西医疗疗组对 TNF- $\alpha$  含量的均数有差别。Meta 分析结果显示  $\text{SMD}_{\text{合并}} = -1.26$ ,其 95% CI (-2.37, -0.15),合并效应量的检验  $Z = 2.23$ , $P = 0.03$ 。根据分析结果可认为射干麻黄汤组可提高 CVA 的临床有效率,同时可以降低 TNF- $\alpha$ 。但由于纳入的研究少,各研究纳入样本量不足对其结果可能存在一定的偏差。

**3.2 纳入研究方法学质量** 本系统评价所纳入的试验方法学质量均不高。仅有 3 篇描述了具体的随机方法。所有的研究均未描述分配方案的隐藏。大部分试验虽然描述了采用随机分组,但没有足够信

息判断该试验是否恰当进行,所有纳入研究均存在选择性偏倚的高度可能性。纳入的研究均未实施盲法,存在测量性偏倚的可能性。此外,本系统评价纳入文献较少,有一篇为英文文章,被纳入 Pubmed,同时见于中文,未纳入其他语种的研究,缺乏灰色文献,如专题报告、未发表的资料、政府报告和其他传统或非传统文献来源的证据。所有纳入研究的样本含量都较小,难以排除偶然性因素的影响。所以研究的有效率以症状改善为主,未观察客观改善指标。所有研究均未做 ITT 分析。纳入的各研究的西医干预措施也存在差异,治疗的时间不等,结局测量指标没有很好的统一,可能存在较大的实施偏倚和(或)测量性偏倚。

**3.3 局限性** 本系统评价纳入的 8 个研究的方法学质量均不高,各研究的样本量均较小,统计检验的效能可能不足。且所纳入的各研究在干预措施方面不尽相同,存在一定的临床异质性,可能会影响 Meta 分析的强度和结论的外推性。由于缺乏长期随访的资料,本研究尚不能回答射干麻黄汤的远期疗效和长期安全性。因此,本研究结果在临床应用时应谨慎对待。

综上所述,射干麻黄汤提高 CVA 临床有效率,同时可有效降低 CVA 患者的 TNF- $\alpha$ 。鼓励进一步的临床随机对照试验,以证实射干麻黄汤对于 CVA 的疗效。

#### [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[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10):745.

[2] Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma[J]. Ann Allergy Clin Immunol, 2003, 90(6):652.

[3] 安笑然,王文革. 王烈从哮论治小儿过敏性咳嗽 230 例[J]. 吉林中医药, 1993, 10(6):3.

[4] 孙丽平. 王烈教授防治小儿哮喘病创新性理论体系研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2009(1):61.

[5] 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. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2):100.

[6] Higgins J P T, Green S Cochrane. Handbook for systematic Reviews of Interventions Version 5.0. The cochrane collaboration [DB/OL]. 2008. Available at: www. Cochranehandbook. org.

[7] 余金全. 射干麻黄汤化痰方治疗咳嗽变异性哮喘 30 例[J]. 福建中医药, 2001, 32(5):32.

[8] 曾莺. 射干麻黄汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘 35 例[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(7):806.

[9] 龚人爱. 射干麻黄汤加味治疗咳嗽变异性哮喘[J]. 浙江中医学院学报, 2004, 28(3):28.

[10] 李虹乐,张凤春,何希艳. 射干麻黄汤化痰方治疗小儿咳嗽变异性哮喘 25 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(2):92.

[11] 朱璐卡,胡国华,王井,等. 射干麻黄汤对小兒咳嗽变异性哮喘的临床疗效及血清 IgE, IL-4, TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(19):2265.

[12] 胡春英,雷小兵. 射干麻黄汤辨证治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2010, 17(16):2250.

[13] 张月平. 射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘 120 例[J]. 山西中医学院学报, 2010, 11(1):48.

[14] 陈志兴,胡国华. 加味射干麻黄汤对小兒咳嗽变异性哮喘细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2):208.

[15] 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):104.

[16] Nimii A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodelling in cough variant asthma[J]. Lancet, 2000, 356(9229):564.

[17] 向莉,胡仪吉. 咳嗽变异性哮喘的诊治[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(10):776.

[18] 李卿,秦剑,欧燕. 经方治疗哮喘的临床应用进展述评[J]. 中国中医急症, 2012, 21(4):597.

[19] 林永廉,林求诚. 射干麻黄汤对实验性哮喘豚鼠嗜酸性粒细胞凋亡的影响[J]. 实用中医学, 2007, 23(1):3.

[20] 刘鑫,邹中兰,梅全慧,等. 射干麻黄汤对慢性哮喘大鼠缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子表达及气道重塑的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8):190.

[责任编辑 邹晓翠]