

# 定喘汤加减对小儿咳嗽变异性哮喘风热袭肺证患者气道功能、诱导痰指标及炎症因子的影响

郑志勇<sup>1\*</sup>, 许尤佳<sup>2</sup>

(1. 广州市花都区妇幼保健院, 广州 510800; 2. 广东省中医院, 广州 510120)

**[摘要]** **目的:**探讨小儿咳嗽变异性哮喘(CVA)应用定喘汤加减治疗的临床效果。**方法:**选取2016年6月至2018年6月广州市花都区妇幼保健院收治的142例CVA患儿,采取随机数字表法将这142例患者随机分成观察组与对照组,各71例。对照组采取吸入布地奈德粉吸入剂+口服孟鲁司特钠咀嚼片治疗,观察组在此基础上内服定喘汤加减治疗。所有患儿均治疗8周。比较两组临床效果,治疗前后气道功能参数[第1秒用力呼气量占预计值百分比( $FEV_1\%$ )及用力呼气50%,75%肺活量时的呼气流速( $FEF_{50}, FEF_{75}$ )],诱导痰指标[神经生长因子(NGF),嗜酸性粒细胞(EOS)百分比,P物质(SP)],炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素(IL)-17,IL-23]水平变化,不良反应发生情况。**结果:**观察组总有效率为93.0%(66/71),明显高于对照组的81.7%(58/71)( $P < 0.05$ )。观察组患儿起效时间和症状消失时间均明显小于对照组( $P < 0.05$ )。与本组治疗前比较,两组治疗后 $FEV_1\%$ , $FEF_{50}$ , $FEF_{75}$ 均明显增加( $P < 0.05$ );且观察组升高更明显( $P < 0.05$ )。两组治疗后诱导痰液中NGF,SP水平及EOS百分比和血清hs-CRP,IL-17,IL-23水平较本组治疗前均明显减少( $P < 0.05$ ),且观察组降低更明显( $P < 0.05$ )。观察组不良反应率7.0%(5/71)与对照组4.2%(3/71)比较差异无统计学意义。**结论:**小儿CVA应用定喘汤加减治疗可有效缓解患儿咳嗽等症状,减轻气道炎症,下调血中炎症因子表达,改善气道功能,疗效确切,安全可靠。

**[关键词]** 咳嗽变异性哮喘;定喘汤加减;气道功能;诱导痰指标;炎症因子

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0087-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190624

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181203.1112.005.html>

**[网络出版时间]** 2018-12-05 14:21

## Effect of Modified Dingchuantang on Airway Function, Induced Phlegm Indexes and Inflammatory Factors in Children with Cough Variant Asthma of Wind Heat Attacking Lung Syndrome

ZHENG Zhi-yong<sup>1\*</sup>, XU You-jia<sup>2</sup>

(1. Maternal and Child Health Hospital of Huadu District, Guangzhou 510800, China;  
2. Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical effect of the application of modified Dingchuantang in the treatment of children with cough variant asthma (CVA). **Method:** Totally 142 children with CVA admitted by our hospital from June 2016 to June 2018 were selected and randomly divided into observation group (71 cases) and control group (71 cases) according to the random number table method. Patients in control group were treated with inhaled budesonide powder inhalation + oral montelukast sodium chewable tablets, while patients in observation group were treated with modified Dingchuantang. All children were treated for 8 weeks. The two groups' clinical effects, changes of levels of airway function parameters [percentage of forced expiratory volume in the first second

**[收稿日期]** 20180907(003)

**[基金项目]** 广东省中医药管理局项目(20132148)

**[通信作者]** \* 郑志勇,在读博士,副主任中医师,从事呼吸系统疾病研究,E-mail:yomhkk@163.com

(FEV<sub>1</sub>% ) and expiratory flow rate of forced expiratory in 50% and 75% vital capacity (FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>), sputum induction indexes [ nerve growth factor ( NGF ), percentage of eosinophile ( EOS ), substance P ( SP ), inflammatory factors [ hypersensitivity C reactive protein ( hs-CRP ), interleukin ( IL ) -17 and IL-23 ], and the occurrence of adverse reactions were compared. **Result:** The total effective rate of observation group was 93.0% (66/71), which was significantly higher than that of control group [81.7% (58/71),  $P < 0.05$ ]. Compared with control group, the onset time and symptom disappearance time of observation group were significantly lower than those of control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the values of FEV<sub>1</sub>%, FEF<sub>50</sub> and FEF<sub>75</sub> of two groups were increased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ), particularly in observation group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of NGF, SP and the percentage of EOS in induced sputum and the concentrations of hs-CRP, IL-17 and IL-23 in serum were significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ), particularly in observation group ( $P < 0.05$ ). The adverse reaction rate of observation group [7.0% (5/71)] was higher than that of control group [4.2% (3/71)], with no statistically significant difference. **Conclusion:** Modified Dingchuantang can effectively relieve cough and other symptoms in children with CVA, reduce airway inflammation, down-regulate the expressions of inflammatory factors in blood and improve airway function, with a definite curative effect, safety and reliability.

[ **Key words** ] cough variant asthma; modified Dingchuantang; airway function; induced sputum index; inflammatory factors

咳嗽变异性哮喘(CVA)属非特异性咳嗽,是儿童慢性咳嗽最常见原因之一,患儿以咳嗽为主要或唯一临床表现<sup>[1]</sup>。本病早期若未予以足够重视,可发展为典型哮喘病,且发作时会患儿学习、睡眠等造成严重影响。目前西医处理儿童慢性咳嗽的原则为先明确病因,再针对病因进行对症治疗<sup>[2]</sup>。一旦确诊为CVA,则须按“非药物干预+药物干预”的儿童哮喘长期治疗方案进行规范治疗,其中后者药物干预以吸入性糖皮质激素(ICS)及白三烯受体拮抗剂(LTRA)为代表的抗炎药物联合治疗作为临床常用方案<sup>[3]</sup>。一项系统综述显示CVA等儿童哮喘采用定喘汤治疗可改善患儿临床症状,提高治愈率<sup>[4]</sup>。定喘汤是中药理气剂,出自明·张时彻《摄生众妙方》,有清热宣肺、解痉止咳之效,主治咳嗽风热袭肺证。本研究以2016年6月至2018年6月广州市花都区妇幼保健院收治的CVA患儿为研究对象,在结合小儿特殊的生理、病理特点的基础上,以经方“定喘汤”为基本方,随证加减化裁,辨证施治,探讨小儿CVA应用定喘汤加减治疗的临床效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年6月至2018年6月广州市花都区妇幼保健院收治的142例CVA患儿,其中男77例,女65例;年龄6~14岁,平均年龄(10.1±2.2)岁;病程2~21个月,平均病程(6.4±1.3)个月;身体质量指数(BMI)15.1~22.4 kg·m<sup>-2</sup>,平均BMI(18.3±1.7) kg·m<sup>-2</sup>;39例

有过敏史。采取随机数字表法将这142例患者随机分成观察组与对照组,各71例。观察组男40例,女31例;年龄7~14岁,平均年龄(10.3±2.0)岁;病程2~20个月,平均病程(6.2±1.4)个月;BMI 15.3~22.4 kg·m<sup>-2</sup>,平均BMI(18.5±1.6) kg·m<sup>-2</sup>;21例有过敏史。对照组男37例,女34例;年龄6~13岁,平均年龄(9.8±2.3)岁;病程2~21个月,平均病程(6.5±1.1)个月;BMI 15.1~22.0 kg·m<sup>-2</sup>,平均BMI(18.1±1.9) kg·m<sup>-2</sup>;18例有过敏史。两组一般资料对比差异均无统计学意义,具有可比性,患儿均依从性良好,无病例脱落。本研究经广州市花都区妇幼保健院医学伦理委员会同意,批号20160608。

**1.2 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)》<sup>[5]</sup>中制定的CVA西医诊断标准,①临床上经抗生素较长时间的治疗无效,又无感染征象;②诊断性治疗(使用抗哮喘药物)有效;③咳嗽持续>4周,症状主要为干咳,无喘息,常于凌晨、夜间或运动时发作或加重;④排除慢性咳嗽由其他原因所致者;⑤个人或一、二级亲属变应原检测阳性,或有过敏性疾病史;⑥呼气峰值流量(PEF)日间变异率(连续监测2周)和/或支气管激发试验阳性。诊断基本条件①~④必备。

**1.3 中医诊断标准** 参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》<sup>[6]</sup>中“咳嗽”风热袭肺证的中医辨证标准,主证为①咳嗽,呈阵发性呛咳,以晨起、

夜间明显;②无痰或少痰。次证为①身热;②头痛;③恶风;④喉燥咽痛。舌脉象,①舌质红;②苔薄黄;③脉浮数。确诊条件,主证必备+次证中任 2 项+参考舌脉象。

**1.4 纳入标准** ①符合 CVA 西医诊断标准;②入组前 1 个月内未有  $\beta_2$  受体激动剂, LTRA, 糖皮质激素或中医中药等治疗史;③年龄 6~14 岁;④符合风热袭肺证的中医辨证标准;⑤能积极配合肺功能、诱导痰、血液等相关检查;⑥受试者及法定监护人签署知情同意书,自愿受试;⑦无严重器质性疾。

**1.5 排除标准** ①合并肥胖、阻塞性睡眠呼吸障碍、鼻窦炎、胃食管反流、变应性鼻炎等其他可引起哮喘控制不佳的疾患者;②对本研究已知药物成分过敏者;③慢性咳嗽由上气道咳嗽综合征、感染后咳嗽、心因性咳嗽、耳源性咳嗽等其他病因所致者;④患有精神疾病、肺癆或肺痈者;⑤口服中药困难者;⑥伴有结核病、贫血、佝偻病等其他慢性疾病者;⑦肺肾阴虚者。

**1.6 治疗方法** 每位患儿及其家属均予以相同的非药物干预,包括环境控制、哮喘防治教育等。对照组在此基础上,采取吸入布地奈德粉吸入剂(瑞典 AstraZeneca AB 公司,国药准字 H20130322, 0.1 mg/吸), 1 吸/次, 2 次/d] + 口服孟鲁司特钠咀嚼片(四川大冢制药,国药准字 H20064828, 5 mg/片), 5 mg/次, 1 次/d, 睡前服用, 并予苏黄止咳胶囊(扬子江药业集团北京海燕药业有限公司, 国药准字 Z20103075), 6~14 岁患儿 0.9 g/次, 3 次/d, 温水送服。观察组西医处理措施同对照组, 并予定喘汤加减治疗, ①方药组成: 炙麻黄、白果各 5 g, 黄芩片、桑白皮、苦杏仁、紫苏子各 8 g, 法半夏 6 g, 款冬花 10 g, 甘草片 3 g, 研究中所用中药材均来源于广州市花都区妇幼保健院门诊中草药房, 由广东省中医院许允佳教授鉴定均为正品;②煎服方法, 由广州市花都区妇幼保健院煎药室代煎, 每日 1 剂, 每剂药共煎取药汁 200 mL, 并制成 2 袋(100 mL/袋), 于早晚温服;③随证加减: 咳重者, 加地龙、瓜蒌皮、葶苈子<sup>包煎</sup>各 5 g; 痰多者, 加冬瓜仁、薏苡仁、桃仁各 5 g, 芦根 6 g; 痰稠黄难咯甚者, 加鱼腥草 9 g, 知母 6 g, 黛蛤散<sup>包煎</sup> 3 g; 表热甚者, 加石膏<sup>先煎</sup> 15 g, 薄荷<sup>后下</sup> 3 g, 连翘 5 g; 咽痛甚者, 加射干 5 g, 锦灯笼 3 g。两组均连续治疗 8 周。嘱患者治疗期间忌食煎炸、生冷等刺激性食物, 并停用其他药物。

**1.7 观察指标** 疗效判定标准<sup>[7]</sup>, 发作控制, 肺部哮鸣音及症状(咳嗽、胸闷、气促等)消失, 肺功能

正常;好转, 自觉症状减轻, 严重程度降级, 肺功能改善;无效, 仍伴肺功能损害, 哮喘发作频繁, 症状无改变, 甚或加重者。总有效率 = (发作控制 + 好转) / 总例数  $\times$  100%。

气道功能检查, 于治疗前及治疗 8 周后的日间, 使用 HI-801 型肺功能仪(日本 Chest 公司)在检查当日患儿停用支气管舒张剂 > 24 h 的情况下对其气道功能参数[第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)及用力呼气 50%, 75% 肺活量时的呼气流速(FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>)]各分析 1 次。

诱导痰指标测定, ①诱导痰液, 患儿肺功能检查后, 利用 3% 的高渗盐水超声雾化, 收集 1 份痰液标本 1 mL 置于无菌培养皿中用于计算嗜酸性粒细胞(EOS)百分比, 再收集 1 份痰液样本 2 mL 离心后获取上清液用于测定神经生长因子(NGF), P 物质(SP)浓度;②EOS 计数, 将获取的痰液标本采用 0.1% 二硫苏糖醇处理, 经水浴, 过滤, 离心沉淀, 沉渣涂片, 苏木精-伊红(HE)染色染色后, 计算 EOS 百分比。

炎症因子检测, 于治疗前和治疗 8 周后清晨采集空腹静脉血 6 mL, 离心后留取血清标本, 用于分析炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP), 白细胞介素(IL)-17, IL-23]含量, 运用酶联免疫吸附测定(珠海丽珠公司, 批号均为 201615)测定 NGF, SP, IL-17, IL-23, hs-CRP 选用免疫比浊法(武汉景川诊断技术股份有限公司, 批号均为 201619), PUZS-300X 型仪器采取生化仪(北京普朗公司), 操作按说明书操作。

记录患儿因用药而出现的毒副作用(如咽部不适、腹痛、声音嘶哑等)。

**1.8 安全性评价** 观察并记录两组患儿治疗期间不良反应发生情况。

**1.9 统计学分析** 采取统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以 % 表示, 运用  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 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** 观察组总有效率高于对照组( $\chi^2 = 4.072, P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组患儿临床治疗指标比较** 观察组患儿起效时间和症状消失时间均显著小于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组患儿气道功能比较** 与治疗前比较两组治疗后 FEV<sub>1</sub>%, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub> 均明显增加( $P <$

表 1 两组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	发作控制/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
观察	27	39	5	93.0 <sup>1)</sup>
对照	22	36	13	81.7

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 两组患儿临床治疗指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

Table 2 Comparison of clinical treatment indicators between two groups of children( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

组别	治疗起效时间	症状消失时间
观察	4.97 ± 1.02 <sup>1)</sup>	7.25 ± 3.36 <sup>1)</sup>
对照	6.50 ± 1.25	9.86 ± 3.85

0.05);与对照组比较,观察组升高更明显( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患儿气道功能比较( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

Table 3 Comparison of airway function between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

组别	时间	FEV <sub>1</sub> /%	FEF <sub>50</sub> /L·s <sup>-1</sup>	FEF <sub>75</sub> /L·s <sup>-1</sup>
观察	治疗前	75.17 ± 8.63	1.41 ± 0.36	0.73 ± 0.22
	治疗后	85.46 ± 6.58 <sup>1,2)</sup>	1.85 ± 0.47 <sup>1,2)</sup>	0.90 ± 0.17 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	72.78 ± 9.04	1.46 ± 0.39	0.75 ± 0.19
	治疗后	81.35 ± 7.81 <sup>1)</sup>	1.67 ± 0.51 <sup>1)</sup>	0.83 ± 0.24 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 4,5 同)。

2.4 两组患儿痰指标比较 与本组治疗前比较,两组治疗后诱导痰液中 NGF,SP 水平及 EOS 百分明显减少( $P < 0.05$ );与对照组比较,观察组降低更明显( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患儿诱导痰指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

Table 4 Comparison of induced sputum indexes between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

组别	时间	NGF/ng·L <sup>-1</sup>	EOS/%	SP/ng·L <sup>-1</sup>
观察	治疗前	9.36 ± 2.65	11.58 ± 3.13	0.96 ± 0.25
	治疗后	6.19 ± 1.37 <sup>1,2)</sup>	4.37 ± 1.09 <sup>1,2)</sup>	0.58 ± 0.14 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	9.57 ± 2.48	12.07 ± 3.41	0.91 ± 0.22
	治疗后	7.75 ± 1.63 <sup>1)</sup>	6.23 ± 1.64 <sup>1)</sup>	0.72 ± 0.19 <sup>1)</sup>

2.5 两组患儿炎症因子比较 与本组治疗前比较,两组治疗后血清 hs-CRP,IL-17,IL-23 浓度均明显下降( $P < 0.05$ );与对照组治疗后比较,观察组减少

更明显( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患儿炎症因子比较( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

Table 5 Comparison of inflammatory factors between two groups( $\bar{x} \pm s, n = 71$ )

组别	时间	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	IL-17/ng·L <sup>-1</sup>	IL-23/ng·L <sup>-1</sup>
观察	治疗前	19.52 ± 4.33	123.41 ± 30.67	35.28 ± 7.79
	治疗后	6.38 ± 1.60 <sup>1,2)</sup>	65.37 ± 15.39 <sup>1,2)</sup>	22.30 ± 5.78 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	18.78 ± 4.12	119.85 ± 28.94	33.27 ± 8.12
	治疗后	8.27 ± 2.13 <sup>1)</sup>	80.36 ± 17.42 <sup>1)</sup>	27.36 ± 6.49 <sup>1)</sup>

2.6 两组患儿不良反应比较 71 例对照组出现 1 例咽部不适,1 例腹痛,1 例声音嘶哑;71 例观察组有 1 例腹痛,1 例咽部不适,2 例恶心,1 例便溏。观察组不良反应率[7.0% (5/71)]较对照组[4.2% (3/71)],差异无统计学意义。

### 3 讨论

CVA 为儿科常见呼吸系统疾病,其病因错综复杂,但概括起来可分为 2 大类,包括宿主因素(如遗传、气道高反应性、肥胖、特应性、性别和种族等)和环境因素(变应原、药物与食物、烟草暴露、空气和环境污染、感染、添加剂等),此外还有精神因素、气候改变、通气与运动过度等诱因<sup>[8]</sup>。布地奈德粉吸入剂属 ICS,是哮喘长期控制的一线用药,其具有诸多优势,包括有效降低哮喘发作频率、增强肺功能、控制哮喘症状等,但本品无法根治哮喘。孟鲁司特钠咀嚼片为 LTRA,属非激素类抗炎药,其能通过抑制白三烯(位于气道平滑肌中)活性,而发挥抑制或避免因白三烯而致的支气管痉挛、气道 EOS 浸润及血管通透性增加等病理改变。一项 Meta 分析<sup>[9]</sup>表明儿童 CVA 采取“口服孟鲁司特钠 + 布地奈德吸入”治疗的临床效果更佳,且副作用相对较少,是西医治疗儿童 CVA 的一线方案。但部分患儿服用西药后生活质量及预后改善不佳,而定喘汤具有以辛为主,药性平和的特点,可显著降低西药的使用率,弥补了西药停药后复发的不足,发挥了中药辨证治疗的优势,此外,中医药含有多种中药成分,全面作用于各个发病环节,且具有良好的增效减毒作用。

CVA 属中医“咳嗽”“久咳”等范畴,中医认为小儿脏腑娇嫩,肺气尚未充盛(即肺常不足),加之风热之邪侵袭,化热入里,内犯于肺,壅阻气道,引起肺之宣肃功能失常,肺气上逆,发为本病<sup>[10]</sup>。因此其治则宜采取“疏风清热,宣肺止咳”为主。故而本研究在遵循小儿用药“非轻不举、上焦如羽”的原则下,以中医对证治疗风热袭肺证的名方“定喘汤”为

基础方,再兼顾小儿“肺常不足”等生理特点,临证加减,且药量不宜过大。方中炙麻黄有发汗散寒、宣肺平喘之效,白果利于敛肺定喘,两者一散一收,既可防麻黄耗散肺气,又可增强平喘之功,共为君药;苦杏仁具有平喘、祛痰止咳之功效,紫苏子亦有降气消痰、平喘之功,法半夏可用于降逆止呕、燥湿化痰,而款冬花则有化痰止咳、润肺下气之效,此4者共为臣药;黄芩片、桑白皮共为佐药,具有清泄肺热、止咳平喘之功;甘草片为使药,用于调和诸药。纵观全方,可见其配伍巧妙,能共奏祛风解表、清热解毒、肃肺止咳之功效。谢彬<sup>[11]</sup>发现定喘汤加减方配合气道吸入糖皮质激素与 $\beta_2$ 受体激动剂治疗小儿支气管哮喘(热哮)可显著提高疗效,与本研究结论吻合。

研究显示肺功能及气道功能损伤是小儿CVA主要的病理特征,其中 $FEV_1\%$ 可用于判断患儿肺功能状况,而 $FEF_{50}$ 、 $FEF_{75}$ 能客观反映呼气中后期流速<sup>[12]</sup>。本研究中观察组治疗后总有效率(93.0%)较对照组(81.7%)明显上升,且治疗后 $FEV_1\%$ 、 $FEF_{50}$ 及 $FEF_{75}$ 值亦均显著更高,同时两组患儿药物副反应发生率均较低,都为咽部不适、便溏、声音嘶哑等轻微症状。说明小儿CVA采取定喘汤加减辅助治疗能安全、有效的减轻患儿咳嗽等症状,改善肺功能和气道功能。究其原因可能与本“定喘汤加减”方总体药性轻量小、多用辛温开肺气及微苦之品降肺气,从而深合“肺为娇脏、宣辛则通、微苦则降”之旨密切相关。

诱导痰NGF作为气道炎性介质,可通过诱导呼吸道平滑肌细胞增殖、刺激速激肽分泌等方式,参与小儿CVA的发病过程<sup>[13]</sup>。诱导痰EOS计数是评估EOS性气道炎症的一种无创检查手段,其水平增高程度与CVA患儿气道阻塞程度、过敏状态及病情严重程度等相关<sup>[14]</sup>。SP属速激肽,由感觉神经末梢释放,当气道炎症发生时,会增加诱导痰SP释放,该介质具有刺激气道平滑肌收缩、增强白三烯作用、活化肥大细胞等多重活性,继而加重气道炎症反应,参与CVA患儿气道高反应性<sup>[15]</sup>。慢性炎症状态是CVA患儿重要的病理生理过程,血中IL-17能通过促进气道细胞纤维化、抑制细胞外基质分解、刺激成纤维细胞分泌成纤维因子(如IL-6,IL-11等),增加气道内胶原蛋白沉积等途径,加重气道重构;IL-23为辅助性T细胞(Th)17的调控因子,具有促进IL-17表达,刺激Th17相关细胞因子[IL-1,IL-6,肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )]合成分泌、诱导中性粒细胞

聚集等作用,进而加速病情进展<sup>[16]</sup>。CRP是一种急性反应蛋白,能反映CVA患儿组织炎症损伤状况,而hs-CRP在检测上较CRP更灵敏、精确。本研究中观察组治疗后诱导痰液中NGF,SP水平和EOS百分比及血清hs-CRP,IL-17,IL-23浓度较对照组同期均显著更低,提示定喘汤加减治疗小儿CVA的疗效确切。动物实验表明定喘汤《摄生众妙方》可通过下调哮喘大鼠模型肺和胸腺部位NGF异常表达,调节Th1/Th2免疫失衡等方式,起到抑制气道炎症反应,发挥平喘效果<sup>[17]</sup>。此外现代药理研究证实麻黄-苦杏仁配伍药对能通过整体调节哮喘大鼠模型机体糖代谢及能量代谢,起到抗哮喘作用<sup>[18-19]</sup>;甘草片中有有效成分甘草次酸可通过下调哮喘大鼠模型细胞因子(TNF- $\alpha$ ,IL-4等)表达水平、减少炎症细胞(EOS,淋巴细胞等)数量等,减轻气道炎症,缓解哮喘症状<sup>[20]</sup>。鉴于此这或许亦是本研究采用定喘汤加减辅助治疗小儿CVA增效的部分关键机制。

综上所述,小儿CVA应用定喘汤加减治疗可有效缓解患儿咳嗽等症状,减轻气道炎症,下调血中炎症因子表达,改善气道功能,疗效显著,安全可靠。但对于本定喘汤加减辅助治疗的具体作用机制及长期有效性与安全性,仍需更多随机对照试验加以证实。

#### [参考文献]

- [1] LI W, BAN C, ZHANG J, et al. Correlation study of cough variant asthma and mycoplasma pneumonia infection in children[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(3):1099-1102.
- [2] WU Y L, ZHANG H L. Progress of diagnosis and treatment of cough variant asthma in children[J]. Chinese J Pediatr, 2016, 54(4):314-317.
- [3] 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.
- [4] 苏保宁,虞坚尔. 定喘汤治疗儿童哮喘的系统综述和Meta分析[J]. 中国中医急症, 2016, 25(6):1008-1010,1017.
- [5] 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.
- [6] 中华中医药学会发布. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:129-131.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].

- 2 版. 北京:人民军医出版社, 2002:43-44.
- [ 8 ] ZHANG Y X, LIU Y, XUE Y, et al. Correlational study on atmospheric concentrations of fine particulate matter and children cough variant asthma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(12):2650-2654.
- [ 9 ] WEI Y, LI D S, LIU J J, et al. Therapeutic effect and safety of montelukast sodium combined with budesonide in children with cough variant asthma; a Meta analysis [J]. *Chinese J Pediatr*, 2016, 18(11):1100-1105.
- [10] 戴红红,朱佳.从“辨证论治”及“辨时论治”两个角度探究咳嗽变异性哮喘的治疗[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(3):49-51.
- [11] 谢彬.定喘汤加减方配合气道吸入糖皮质激素与  $\beta_2$  受体激动剂治疗小儿支气管哮喘[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6):247-248.
- [12] 陈树煜,方泽葵,方思,等.典型哮喘与咳嗽变异性哮喘的小气道功能差异分析[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(3):330-336.
- [13] 陈垣,洪岩,佟丹.清肺止咳颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽后变异性哮喘的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(11):1211-1214.
- [14] 王瑶,冷军,李万斌.咳嗽变异性哮喘患儿接受疏风化痰通络汤治疗后气道功能以及血清指标、诱导痰指标评估[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(9):878-881.
- [15] 黄静.清气化痰汤对小儿咳嗽变异性哮喘血清指标和诱导痰指标的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(10):1020-1023.
- [16] 陈勤,赵金华.咳嗽变异性哮喘病儿血清 IL-17 与 IL-23 水平测定及意义[J]. *青岛大学医学院学报*, 2016, 52(6):686-687,691.
- [17] 李杰,伍参荣,陈伶俐,等.定喘汤对哮喘大鼠肺组织和胸腺神经生长因子表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(4):21-22.
- [18] 谢颖,汤庆发,宋帅,等.药对麻黄-杏仁配伍对哮喘大鼠干预的尿液代谢组学研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(4):815-817.
- [19] 张轶,李晶.麻杏石甘汤合葶茎汤治疗老年痰热郁肺型吸入性肺炎临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(20):190-194.
- [20] 陈伟,马磊,杨立山.甘草次酸对支气管哮喘大鼠 IgE、IL-4 及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(3):52-55.

[责任编辑 张丰丰]