

二陈汤合三子养亲汤加减治疗痰邪蕴肺型儿童咳嗽 变异性哮喘的临床观察

万军, 于宙, 孙梦甜, 杨祥正*

(北京中医药大学深圳医院(龙岗), 广东深圳 518100)

[摘要] **目的:**观察二陈汤合三子养亲汤加减治疗痰邪蕴肺型儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的临床疗效及对气道炎症和气道高反应性(AHR)的影响。**方法:**将116例患儿随机分为观察组和对照组,各58例。两组均采用孟鲁司特钠咀嚼片,5 mg/次,1次/d,夜间睡前服用。观察组口服二陈汤合三子养亲汤加减配方颗粒,对照组口服二陈汤合三子养亲汤安慰剂颗粒。疗程均为6周。于治疗前及治疗后每周记录咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分;记录咳嗽缓解时间、咳嗽消失时间,随访24周记录咳嗽复发情况;进行治疗前后莱切斯特咳嗽生命质量问卷(LCQ)评分检测;测量治疗前后诱导痰液嗜酸性粒细胞(EOS)比例和白细胞介素(IL)-4,IL-5,IL-12及IL-13水平;测量治疗前后呼出气一氧化氮(FeNO)和乙酰甲胆碱使用的累积剂量(PD20);进行安全性评价。**结果:**与本组治疗前比较,治疗后两组患儿治疗后不同时点咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分均逐渐下降($F_{\text{对照组}}=5.277, F_{\text{观察组}}=7.636, P<0.01$),治疗后观察组患儿咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分均低于同期对照组($P<0.01$);治疗后观察组咳嗽缓解时间、咳嗽消失时间短于对照组($P<0.01$);随访24周内,观察组患儿复发率为68.97%(40/58),低于对照组的84.48%(49/58)($\chi^2=3.917, P<0.05$),治疗后观察组患儿平均复发次数少于对照组($P<0.01$);治疗后观察组患儿LCQ总分及各维度评分均高于对照组($P<0.01$);治疗后观察组患儿EOS,IL-4,IL-5,IL-13低于对照组,IL-12高于对照组($P<0.01$);治疗后观察组患儿FeNO低于对照组($P<0.01$),PD20多于对照组($P<0.01$);观察组患儿临床疗效总有效率为96.55%(56/58),高于对照组的82.76%(48/58)($\chi^2=5.948, P<0.05$)。**结论:**二陈汤合三子养亲汤加减治疗CVA痰邪蕴肺证患儿可进一步控制咳嗽症状,缩短咳嗽病程,提高生命质量,并可减轻气道炎症反应和AHR,减少复发率,临床疗效优于单纯的孟鲁司特,且安全,具有较好临床使用价值。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘; 儿童; 痰邪蕴肺证; 二陈汤; 三子养亲汤; 气道炎症; 气道高反应性

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)10-0058-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210624

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210120.1029.003.html>

[网络出版日期] 2021-1-20 10:46

Clinical Efficacy on Erchentang Combined with Sanzi Yangqintang in Treatment of Cough Variant Asthma in Children with Phlegm Evil Accumulation Lung Syndrome

WAN Jun, YU Zhou, SUN Meng-tian, YANG Xiang-zheng*

(Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine (Longgang), Shenzhen 518100, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Erchentang combined with Sanzi Yangqintang in the treatment of cough variant asthma (CVA) in children with phlegm-evil accumulation lung syndrome and its influence on airway inflammation and airway hyperresponsiveness (AHR). **Method:** A total of one hundred and sixteen children were randomly divided into observation group and control group 58 cases in each group. Patients in both groups took montelukast sodium chewable tablets orally, 5 mg/time, once daily, at night before

[收稿日期] 20201105(007)

[基金项目] 广东省中医药管理局科研项目(2016071520049);深圳市中医传承项目(2019-2022:38);深圳市龙岗区医疗卫生科技计划专项(LGKCYLWS2020085)

[第一作者] 万军, 硕士, 主治医师, 从事儿科疾病诊疗工作, E-mail: 342964183@qq.com

[通信作者] * 杨祥正, 副主任医师, 从事儿科疾病诊疗工作, E-mail: 1621912766@qq.com

bedtime. In observation group, patients took Erchentang and Sanzi Yangqintang modified granules orally. While patients in control group took Erchentang and Sanzi Yangqintang placebo granules orally. Treatment course continued six weeks for two groups. Before and after treatment, the cough symptom scores and phlegm evil accumulating lung syndrome scores were recorded every week. The cough remission time and cough disappearance time were recorded, followed up for 24 weeks to record cough recurrence. Leicester Cough quality of life questionnaire (LCQ) was scored before and after treatment. The ratio of induced sputum eosinophils (EOS) and the levels of interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-12, IL-13 were measured before and after treatment. The cumulative doses of exhaled nitric oxide (FeNO) and methacholine (PD20) were measured before and after therapy. Safety evaluation was conducted. **Result:** The scores of cough symptom and phlegm-evil accumulation lung syndrome at different time points were decreased gradually in two groups of children after treatment ($F_{\text{control group}}=5.277$, $F_{\text{observation group}}=7.636$, $P<0.01$). The scores of cough symptom and phlegm-evil accumulation in the lung syndrome of observation group were lower than those in control group ($P<0.01$) at the same period. The durations of cough relief and cough disappearance in observation group were shorter than those in control group ($P<0.01$). Within 24 weeks of follow-up, the recurrence rate of children in observation group was 68.97% (40/58), lower than 84.48% (49/58) in control group ($\chi^2=3.917$, $P<0.05$). Children in observation group had fewer relapses than those in control group ($P<0.01$). The total LCQ scores and scores of all dimensions in observation group were higher than those in control group ($P<0.01$). The EOS, IL-4, IL-5 and IL-13 levels in observation group were lower than the data in control group, and IL-12 level was higher than that in control group ($P<0.01$). FeNO of children in observation group was lower than that in control group ($P<0.01$), while PD20 was more than that of control group ($P<0.01$). The total effective rate of clinical curative effect of children in observation group was 96.55% (56/58), which was higher than 82.76% (48/58) in control group ($\chi^2=5.948$, $P<0.05$). **Conclusion:** Erchentang combined with Sanzi Yangqintang for children with CVA phlegm evil accumulation lung syndrome can further control the symptoms of cough, shorten the course of cough, improve the quality of life, and reduce airway inflammation and AHR, reduce the recurrence rate. The clinical efficacy is better than using montelukast only, and it is safe and has good clinical value.

[Key words] cough variant asthma; children; phlegm evil accumulation lung; Erchentang; Sanzi Yangqintang; airway inflammation; airway hyperresponsiveness

儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)是以咳嗽(呈慢性、反复性、刺激性干咳)为唯一表现的一种特殊类型的哮喘,咳嗽多发生于夜间及凌晨,一般无明显喘息、气促等,但存在气道高反应性和气道炎症,是我国儿童慢性咳嗽的最主要原因,占41.95%,给儿童生活造成相当大的困扰,若治疗不当,易发展为典型哮喘^[1-2]。CVA的治疗原则与典型哮喘相似,仍应强调观察、等待和随访原则,白三烯受体拮抗剂(LTRA),长效 β_2 受体激动剂(LABA),吸入糖皮质激素(ICS)是临床常用的药物,但无法根治本病,且复发率高,仍有30%的CVA进展成哮喘,儿童用药的安全性也为临床关注^[2-3]。

中医将CVA归为“风咳”“哮咳”“顽咳”等范畴,多因小儿先天不足,脾胃、肺等脏腑功能失调,夹湿生痰,痰饮留伏于肺络,外邪引发,肺失宣肃,气道挛急,肺气上逆,引起咳嗽频作^[4]。小儿CVA发生

与“痰蕴状态”体质相关,伏痰留宿、痰湿内潜于肺络成为本病“宿根”,是本病缠绵难愈、反复发作的关键,常常因外感触动素蕴痰湿与内藏“伏痰”后诱发本病^[5]。证素分析显示CVA的核心病位在肺,与脾相关,其发病虚实互见,痰、风等为主要实性病性,其中痰为主要病理产物,亦是主要病因^[6]。因此化痰、截痰,消除“宿根”是治疗本病的关键。二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,能健脾化痰、和胃理气,是祛痰之祖方,主要用于CVA,哮喘,肺炎等各种呼吸系统疾病的治疗,用于CVA具有抗炎、减轻气道神经源性炎症作用^[7]。三子养亲汤出自《皆效方》,能温化寒痰、降气消食,具有平喘、止咳、祛痰、减少气道炎症、抗菌、抗氧化、恢复辅助性T细胞(Th)1/Th2平衡等药理效应^[8]。二方均具化痰理气之功,正投CVA的伏痰宿根病理核心,笔者以二陈汤合三子养亲汤加减治疗CVA,探讨其机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验设计。由北京中医药大学深圳医院(龙岗)伦理委员会审批,批号20180317-02。共纳入该院儿科门诊128例患儿作为观察对象,纳入时

间为2018年4月至2020年1月。根据随机数字表按1:1分为对照组和观察组,各64例。两组剔除合并用药、误纳,失访,不愿继续观察者,最后均完成58例。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

组别	性别/男/女	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程($\bar{x}\pm s$)/周	身体质量指数($\bar{x}\pm s$)/ $\text{kg}\cdot\text{m}^2$	过敏史/例(%)
对照	30/34	9.95 \pm 1.13	14.68 \pm 2.25	18.54 \pm 1.93	34(53.13)
观察	33/31	10.04 \pm 1.17	14.76 \pm 2.18	18.47 \pm 1.84	31(48.44)

1.2 诊断标准 参照《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[1]和《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订)》^[9],①CVA西医诊断标准,持续咳嗽超过4周,多为刺激性干咳,常在夜间和(或)清晨发作,运动、遇冷空气后咳嗽加重或诱发;支气管舒张剂诊断性治疗咳嗽症状明显缓解;支气管激发试验提示气道高反应性,排除其他原因引起的慢性咳嗽可诊断为CVA。②痰邪蕴肺证辨证标准^[9],持续性咳嗽,有痰,色白或黄,喉中痰鸣,纳少,大便不实,舌淡红、苔白或白腻,脉滑,指纹滞。

1.3 纳入标准 ①符合咳嗽变异性哮喘西医诊断,且经中医辨证为痰邪蕴肺证;②年龄6~14岁;③病程 \geq 8周;④患儿家长签署书面知情同意书者。

1.4 排除标准 ①典型哮喘或其他原因导致的慢性咳嗽者;②合并呼吸道感染、肺结核等疾病者;③合并沟通障碍、精神异常者;④合并贫血、佝偻病、营养不良者;⑤拒绝服用中药患儿;⑥合并严重的肝功能、肾功能、心功能、肺功能不全者和凝血异常者。

1.5 脱落、失访和剔除标准 误纳患儿,违背方案用药者作剔除处理。无法联系患儿随访、疗效不佳、严重不良事件、患儿主动提出要求退出研究者作脱落、失访处理。

1.6 治疗方法 两组均口服孟鲁司特钠咀嚼片(四川大冢制药有限公司,国药准字H20064828),5mg/次,1次/d,夜间睡前服用。观察组口服二陈汤合三子养亲汤加减配方颗粒,药物组成:清半夏10g,化橘红10g,白术10g,茯苓10g,紫苏子10g,白芥子10g,莱菔子10g,地龙10g,僵蚕10g,生龙骨15g,生牡蛎15g,炒薏苡仁15g,太子参15g,甘草5g。由广东一方制药有限公司制成配方颗粒,批号201801011,30g/剂,分10g/袋包装。用法,6~10岁,10g/次,2次/d,开水冲服;10~14岁,10g/次,

3次/d,开水冲服。对照组口服安慰剂,由广东一方制药有限公司采用淀粉、色素、调味剂等制成安慰剂,批号201801012,剂量、包装、用法均同观察组。疗程6周,所有患儿进行24周的随访。

1.7 观察指标 ①咳嗽症状积分^[1],对日间咳嗽症状和夜间咳嗽分别评分,二者相加为咳嗽症状积分,于治疗前(D0),治疗后每周(D1~D6)各评价1次。②咳嗽转归情况,记录咳嗽缓解时间(咳嗽症状积分 \leq 2分,且持续48h以上),咳嗽消失时间(咳嗽症状积分为0分或1分,持续48h以上),咳嗽复发,达到缓解后,咳嗽症状积分 $>$ 2分为复发,记录随访期24周内的复发情况。③痰邪蕴肺证积分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]进行分级与评分,各症状评分相加为痰邪蕴肺证积分,评价时点同①项。④生命质量,采用Leicester咳嗽生命质量问卷(LCQ)评分^[11],共19个条目,社会(8项),心理(7项)和社会(4项)3个维度,总分3~21分,治疗前后各评价1次。⑤气道炎症,治疗前后采用3%的高渗盐水超声雾化诱导痰液,收集痰液标本2份,1份用于计算嗜酸性粒细胞(EOS)比例,1份采用酶联免疫吸附法测量白细胞介素-4(IL-4),IL-5,IL-12和IL-13水平,试剂盒购自上海科兴科技公司,批号分别为B19042,A80215,A196074,C20503。⑥气道高反应性(AHR),采用NIOX型Exhaled NO分析仪(瑞典JAEGGER公司)测量治疗前后呼出气一氧化氮(FeNO),并行乙酰甲胆碱行支气管激发试验,第1秒用力呼气容积(FEV1)下降20%为激发试验阳性,以乙酰甲胆碱使用的累积剂量(PD20)评价AHR。⑦安全性指标评价,检测治疗前后血常规,心电图,肝、肾功能和尿常规等安全指标,并记录不良事件。

1.8 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定。无效,咳嗽等症状无减轻,甚至加重;

有效,咳嗽症状减轻,痰邪蕴肺证积分减少 $\geq 30\%$, < 70%; 显效,咳嗽等症状明显缓解,痰邪蕴肺证积分减少 $\geq 70\%$, < 95%; 临床痊愈,咳嗽完全消失,痰邪蕴肺证积分减少 $\geq 95\%$ 。

1.9 统计学分析 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分采用重复测量的差异分析,均以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分比较 两组患儿治疗后不同时点咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分均逐渐下降 ($F_{\text{对照组}} = 5.277, F_{\text{观察组}} = 7.636, P < 0.01$); 与治疗同期对照组比较,观察组患儿咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分均低于对照组 ($P < 0.01$)。见表2,3。

表2 两组患儿不同时点咳嗽症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
对照	4.77±0.51	4.24±0.48 ¹⁾	3.11±0.43 ¹⁾	2.51±0.31 ¹⁾	1.78±0.24 ¹⁾	1.21±0.19 ¹⁾	0.94±0.13 ¹⁾
观察	4.82±0.53	3.71±0.45 ^{1,2)}	2.68±0.36 ^{1,2)}	2.02±0.27 ^{1,2)}	1.22±0.19 ^{1,2)}	0.83±0.12 ^{1,2)}	0.45±0.09 ^{1,2)}

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表3同)。

表3 两组患儿不同时点痰邪蕴肺证积分比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
对照	13.87±1.91	12.25±1.78	10.32±1.65 ¹⁾	7.21±1.09 ¹⁾	4.47±0.84 ¹⁾	3.45±0.48 ¹⁾	1.93±0.26 ¹⁾
观察	13.82±1.88	10.04±1.59	8.29±1.27 ^{1,2)}	5.97±0.98 ^{1,2)}	3.41±0.76 ^{1,2)}	2.13±0.30 ^{1,2)}	0.88±0.12 ^{1,2)}

2.2 两组患儿咳嗽转归情况比较 观察组患儿咳嗽缓解时间、咳嗽消失时间短于对照组 ($P < 0.01$); 随访期24周内观察组患儿复发率为68.97% (40/58), 低于对照组的84.48% (49/58) ($\chi^2 = 3.917, P < 0.05$), 且观察组患儿平均复发次数少于对照组 ($P < 0.01$)。见表4。

表4 两组患儿咳嗽转归情况比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	咳嗽缓解时间/d	咳嗽消失时间/d	复发情况/例(%)	复发数/次
对照	23.07±3.15	34.82±4.63	49(84.48)	2.18±0.33
观察	17.42±2.38 ²⁾	27.14±3.49 ²⁾	40(68.97) ¹⁾	1.42±0.25 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患儿治疗前后生命质量评分比较 与本组治疗前比较,两组患儿LCQ总分及各维度评分显著升高 ($P < 0.01$), 治疗后观察组患儿LCQ总分及各维度评分均高于对照组 ($P < 0.01$)。见表5。

2.4 两组患儿治疗前后诱导痰EOS, IL-4, IL-5, IL-12和IL-13水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患儿EOS, IL-4, IL-5和IL-13水平降低, IL-12水平升高 ($P < 0.01$), 治疗后观察组患儿EOS, IL-4, IL-5和IL-13水平低于对照组, IL-12水平高于对照组 ($P < 0.01$)。见表6。

表5 两组患儿治疗前后生命质量评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	时间	总分	生理	心理	社会
对照	治疗前	10.62±1.13	4.89±0.53	4.21±0.47	1.45±0.23
	治疗后	16.33±2.12 ¹⁾	7.02±0.86 ¹⁾	6.61±0.77 ¹⁾	3.13±0.36 ¹⁾
观察	治疗前	10.71±1.15	4.91±0.55	4.15±0.43	1.42±0.26
	治疗后	19.08±2.39 ^{1,2)}	8.33±0.94 ^{1,2)}	7.78±0.81 ^{1,2)}	3.75±0.44 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与治疗后对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表6,7同)。

2.5 两组患儿治疗前后FeNO, PD20水平比较 与本组治疗前比较,两组患儿FeNO下降, PD20增加 ($P < 0.01$), 治疗后观察组患儿FeNO低于对照组, PD20多于对照组 ($P < 0.01$)。见表7。

2.6 两组患儿临床疗效比较 观察组患儿临床疗效总有效率为96.55% (56/58), 高于对照组的82.76% (48/58) ($\chi^2 = 5.948, P < 0.05$)。见表8。

2.7 安全性评价 所有患儿均没有发现与药物相关的心电图, 肝、肾功能及血、尿常规异常, 没有发现与药物相关的不良事件。

3 讨论

我国CVA的患儿的患病率为0.29%, 是慢性咳嗽最常见病因^[3], 是由遗传、免疫、环境等多种因素共同作用导致的疾病, 病理上具有气道炎症, AHR

表6 两组患儿诱导痰EOS, IL-4, IL-5, IL-12和IL-13水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 6 Comparison of changes in induced sputum EOS, IL-4, IL-5, IL-12 and IL-13 levels in two groups ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	时间	EOS/%	IL-4/ng·L ⁻¹	IL-5/ng·L ⁻¹	IL-12/ng·L ⁻¹	IL-13/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	15.42±1.96	50.76±6.43	43.19±5.58	12.29±1.53	34.15±4.76
	治疗后	6.93±0.85 ¹⁾	29.63±3.52 ¹⁾	21.67±2.87 ¹⁾	21.36±2.75 ¹⁾	16.83±2.24 ¹⁾
观察	治疗前	15.31±1.89	51.21±6.57	44.82±2.70	12.13±1.48	34.62±4.68
	治疗后	4.68±0.64 ^{1,2)}	22.38±2.79 ^{1,2)}	18.03±2.24 ^{1,2)}	25.84±3.03 ^{1,2)}	13.21±1.75 ^{1,2)}

表7 两组患儿治疗前后FeNO和PD20水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 7 Comparison of changes of FeNO and PD20 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	时间	FeNO/ppb	PD20/mg
对照	治疗前	37.95±4.33	0.42±0.06
	治疗后	20.03±2.89 ¹⁾	0.78±0.09 ¹⁾
观察	治疗前	37.79±4.30	0.41±0.07
	治疗后	17.25±2.37 ^{1,2)}	0.89±0.10 ^{1,2)}

表8 两组患儿临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 8 Comparison of clinical efficacy between two groups ($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
对照	19	20	9	10	48(82.76)
观察	30	16	10	2	56(96.55) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

及气道重塑等与哮喘相似的特征^[12]。部分CVA患儿在进程中会出现喘息、呼吸困难等典型哮喘症状^[13],特别是持续较长病程的CVA患者更容易进展成典型哮喘,CVA可能是典型哮喘的一种哮喘前状态,因此早期进行有效的诊治与管理具有重要临床意义^[3]。CVA存在EOS浸润为主的气道炎性反应的特点,孟鲁司特为白三烯受体拮抗剂,可抑制气道EOS,减轻炎症反应,降低咳嗽受体的敏感性和P物质等,从而起到抑制咳嗽的作用,是临床的常用药物,但其长期疗效还有待进一步研究;LABA,ICS短期可有效缓解症状,但停药后容易复发^[2-3]。

中医认为小儿“脾常不足”,饮食不节,过食肥甘,酿成湿浊,内蕴脾胃,凝而为痰,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,痰浊壅阻气道,伏于肺络,胶固于膈,使得病情缠绵难愈^[5]。小儿肺常不足,久咳耗伤肺气,而风为百病之长也,易受风邪、冷空气及异味等而诱发内伏之痰,痰随风动,气道壅塞,肺失宣降,气逆于上,风盛则挛急,故阵咳、呛咳及挛急突然发作,可见风邪扰动是诱发的重要原因,痰饮内伏是久治不愈、反复发作的核心^[14]。如《小儿卫生总微方论》有言:“有儿乳饮失宜,致脾胃不和,停滞

其饮不散,留结成痰,若随气上干于肺而嗽者,此为痰嗽”^[15]。因此,临证中发作期当以祛除风痰为要,待风邪逐退,咳嗽减轻,当以化痰、截痰之法消除内伏痰浊,以祛“宿根”,则病终可获愈。

二陈汤合三子养亲汤方中以清半夏燥湿化痰,化橘红理气宽中、燥湿化痰,紫苏子降气化痰、止咳平喘,莱菔子降气化痰、消食除滞,白芥子利气豁痰、散寒通络,僵蚕搜风化痰、止痉祛风,地龙活血通络、止痉平喘,生龙骨、生牡蛎敛气逐湿化痰,白术、茯苓、炒薏苡仁健脾化湿,以绝生痰之源,太子参益气健脾、生津润肺,甘草益气和中,调和诸药。全方共奏燥湿化痰、止咳平喘、健脾益肺之功。药理研究表明半夏具有止咳平喘、抗炎、镇静、止呕等作用^[16]。化橘红有化痰止咳、平喘、抗炎、抗氧化、免疫调节等作用^[17]。紫苏子^[18]、白芥子^[19]均具有镇咳、祛痰、平喘、抗炎等作用。太子参具有免疫调节、抗炎、抗氧化、镇咳作用等作用^[20]。

本组资料显示,治疗后观察组患儿咳嗽症状积分和痰邪蕴肺证积分均低于对照组,咳嗽缓解时间、咳嗽消失时间短于对照组,LCQ总分及各维度评分均高于对照组,复发率和复发次数低于对照组,临床疗效总有效率高于对照组,结果表明采用二陈汤合三子养亲汤加减联合孟鲁司特治疗CVA痰邪蕴肺证患儿,LCQ总分及各维度评分均高于对照组可有效控制患儿的咳嗽症状,缩短咳嗽病程,减轻痰邪蕴肺症状,提高生命质量,并可减少复发,临床疗效优于单纯的孟鲁司特,且安全。

CVA的气道炎性反应以EOS浸润为主,呼吸道的分泌物(如痰液)、黏膜、支气管肺泡灌洗液均有EOS,并与CVA严重程度相关,EOS浸润决定了患者是否发展成典型哮喘^[21]。IL-4,IL-5和IL-13为由Th2细胞分泌,IL-4可刺激B细胞,T细胞增殖,并产生过量的免疫球蛋白(Ig)E;IL-5可使EOS活化,并增加EOS的表达;IL-13可通过多种途径诱发哮喘,增加AHR,刺激气道重塑,在CVA发生、发展中起着重要作用^[22-23]。IL-12促进Th0细胞向Th1细胞分

化,并诱导其他抑炎因子的表达,发挥抗炎效应^[24]。FeNO是反映气道EOS炎症的一种的简便、敏感、无创的测量指标,并可区分CVA和典型哮喘,评估患儿气道炎症程度及指导治疗具有一定意义^[24]。PD20反映了气道敏感性及AHR。本组资料显示,治疗后观察组患儿EOS,IL-4,IL-5和IL-13,FeNO低于对照组,IL-12,PD20多于对照组,结果提示了二陈汤合三子养亲汤加减内服可减轻CVA气道炎症反应和AHR,从而起到控制病情进展的作用。

综上所述,加用二陈汤合三子养亲汤加减用于CVA痰邪蕴肺证患儿可进一步控制咳嗽症状,缩短咳嗽病程,提高生命质量,并可减轻气道炎症反应和AHR,减少复发,临床疗效优于单纯的孟鲁司特,且安全,具有较好临床价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 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.

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

[3] 吴艳玲, 张海邻. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4):314-317.

[4] 胡丽萍, 薛飞, 刘竹云. 儿童咳嗽变异性哮喘的中医诊治进展[J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(6):91-94.

[5] 王义南, 李思澄, 姜珊, 等. 分消走泄法治疗小儿咳嗽变异性哮喘[J]. 中医杂志, 2019, 60(3):256-258.

[6] 翁泽林, 李艳, 郑燕霞, 等. 儿童咳嗽变异性哮喘中医证素分布规律研究[J]. 天津中医药, 2017, 34(4):228-231.

[7] 包永生, 谢文英, 王俊月. 二陈汤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23):9-18.

[8] 付海晶, 曲妮妮, 赵宸. 三子养亲汤治疗呼吸系统疾病的研究概述[J]. 中国中医急症, 2018, 27(1):182-185.

[9] 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.

[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:60-67.

[11] 林嵘嘉, 车国卫, 徐志华, 等. 中文版莱斯特咳嗽问卷的改良及验证[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(7):468-472.

[12] 高龙霞, 阎玥, 包海鹏, 等. 咳嗽变异性哮喘现代研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9):4171-4174.

[13] TAMAOKI J, SAITO H. Diagnosis, evaluation and monitoring of asthma[J]. Allergol Int, 2012, 61(3):351-352.

[14] 陈晶晶, 张念志. 韩明向教授辨治咳嗽变异性哮喘经验[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6):732-734.

[15] 陈岚榕, 吴灵敏, 叶艺茹, 等. 陈辉清主任治疗小儿慢性咳嗽经验拾萃[J]. 世界中医药, 2015, 10(7):1030-1033, 1036.

[16] 左军, 牟景光, 胡晓阳. 半夏化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9):26-29.

[17] 王艳慧. 化橘红的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(6):1076-1082.

[18] 何育佩, 郝二伟, 谢金玲, 等. 紫苏药理作用及其化学物质基础研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(16):3957-3968.

[19] 孙银芳. 中药白芥子最新研究进展[J]. 新中医, 2015, 47(10):209-211.

[20] 宋叶, 林东, 梅全喜, 等. 太子参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2019, 22(8):1506-1510.

[21] SONG W J, KIM H J, SHIM J S, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(3):701-709.

[22] 郭洁, 刘洁云, 吴雅俊, 等. 小儿治哮灵片对发作期小儿咳嗽变异性哮喘气道反应性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18):204-209.

[23] JIAO H Y, SU W W, LI P B, et al. Therapeutic effects of naringin in a guinea pig model of ovalbumin-induced cough-variant asthma [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 33(1):59-65.

[24] 李盼盼, 尹丹, 张平, 等. FeNO在儿童咳嗽变异性哮喘中的临床应用进展[J]. 医学综述, 2018, 24(22):4497-4501.

[责任编辑 张丰丰]