

· 临床论著 ·

普米克都保联合六君子汤及玉屏风散治疗哮喘迁延期
风痰内蕴肺脾气虚证患儿的临床观察刘亚尊¹ 薛 征¹ 张 皓² 张亦群^{1,3}

摘要 目的 研究普米克都保联合六君子汤及玉屏风散对哮喘迁延期风痰内蕴、肺脾气虚证患儿的有效性。**方法** 选取哮喘迁延期风痰内蕴、肺脾气虚证患儿 88 例,采用随机数字表法分为治疗组(44 例)和对照组(44 例),两组均维持予普米克都保基础治疗,治疗组加用六君子汤合玉屏风散。治疗 3 个月后,评价患儿的中医证候积分、中医证候疗效、哮喘控制测试(C-ACT)评分、哮喘控制疗效以及肺通气功能。**结果** 治疗后两组患儿中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.01$),其中治疗组改善情况优于对照组($P < 0.01$);中医证候总有效率治疗组为 88.37%(38/43),对照组为 65.12%(28/43),治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患儿 C-ACT 评分均较治疗前增加($P < 0.01$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);哮喘控制总有效率治疗组为 83.72%(36/43),对照组为 72.09%(31/43),治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患儿肺功能呼气峰流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼出容积(FEV_1)、 FEV_1/FVC 均较治疗前改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 普米克都保联合六君子汤及玉屏风散可明显改善哮喘迁延期患儿的症状及肺通气功能。

关键词 儿童哮喘迁延期;六君子汤合玉屏风散;普米克都保

Pulmicort Turbuhaler Combined with Liujunzi Decoction and Yupingfeng Powder in Treatment of Children with Wind-Phlegm Inner-accumulation Fei-Pi Qi Deficiency Syndrome in the Prolonged Asthma Period LIU Ya-zun¹, XUE Zheng¹, ZHANG Hao², and ZHANG Yi-qun³ 1 Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200071); 2 Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University Medical School, Shanghai (200127); 3 Fudan University Affiliated Pediatric Hospital, Shanghai (200032)

ABSTRACT Objective To study the effect of Pulmicort Turbuhaler (PT) combined with Liujunzi Decoction (LJZD) and Yupingfeng Powder (YFPF) on children with Wind-Phlegm inner-accumulation Fei-Pi qi deficiency syndrome (WPI-FPQDS) in the prolonged asthma period. **Methods** Eighty-eight children with WPI-FPQDS in the prolonged asthma period were recruited and assigned to the treatment group (44 cases) and the control group (44 cases) by random digit table. All were treated with PT as basic treatment. Patients in the treatment group additionally took LJZD and YFPF. The changes of TCM symptom scores, asthma control levels, C-ACT scores, asthma control and pulmonary function tests of the two groups were observed and analyzed after 3 months treatment. **Results** The TCM syndrome scores of the two groups were lower after treatment than before treatment ($P < 0.01$), and the improvement of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.01$). The total effective rate of TCM syndromes was 88.37% (38/43) in the treatment group, better than that of the control group [65.12% (28/43), $P < 0.05$]. The C-ACT scores in the two groups were both added after treatment ($P < 0.01$), but with no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). The total effective rate of asthma con-

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研计划项目(No. ZHYY-ZXYJHX-2-08);中医儿科临床基地建设(No. ZY3-LCPT-1-1005)

作者单位:1.上海中医药大学附属中医医院(上海 200071);2.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(上海 200127);3.复旦大学附属儿科医院(上海 200032)

通讯作者:薛 征, Tel: 18116070951, E-mail: shszyyyer@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190409. 130

trol was 83.72% (36/43) in the treatment group, better than that of the control group [72.09% (31/43), $P < 0.05$]. The lung functions, such as forced peak expiratory flow (PEF), forced vital capacity (FVC), forced expired volume in one second (FEV_1), FEV_1/FVC , were all more improved in both groups after treatment than before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and better effects were obtained in the treatment group ($P < 0.05$). Conclusion PT combined with LJZD and YFPF significantly improved clinical symptoms and pulmonary ventilation functions of children with WPI-FPQDS in the prolonged asthma period.

KEYWORDS children in protracted asthma; LiuJunzi Decoction combined Yupingfeng Powder; Pulmicort Turbuhaler

支气管哮喘,是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病之一。《中医儿科学》^[1]将其分为发作期、迁延期和缓解期,与现代医学中的急性发作期、慢性持续期和临床缓解期分期相一致。最新数据显示:目前全球哮喘患者已超 3 亿人,且患病率呈现逐年上升的趋势,其中儿童患病率近 10 年增加了 50%^[2],预计至 2025 年哮喘人数将增加至 4 亿^[3]。我国最近一次儿童的流行病学调查结果显示:儿童哮喘控制欠佳,尚有 61.4% 的患儿哮喘出现急性发作,32.1% 的患儿因喘息于急诊救治,16.3% 的患儿则需住院治疗^[4,5]。本研究观察普米克都保联合六君子汤及玉屏风散治疗儿童哮喘迁延期的临床疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照中华医学会儿科学会分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6]。慢性持续期是指近 3 个月内不同频度和(或)不同程度地出现过喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状。

1.2 中医诊断标准 参照全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材(第九版)《中医儿科学》^[1]中哮喘迁延期风痰内蕴、肺脾气虚证辨证标准:哮喘减而未平,静时不发,活动则喘鸣发作,面色少华,易于出汗,平素易感冒,晨起及吹风后易作喷嚏、流涕,神疲纳呆,大便稀溏,舌质淡,苔薄白或白腻,脉弱。

2 纳入、排除标准 纳入标准:符合哮喘诊断标准;临床处于哮喘迁延期的患儿;中医辨证属风痰内蕴、肺脾气虚证的哮喘患儿;年龄 6~11 岁,能配合完成治疗疗程者;患儿父母或其他法定监护人知情同意者。排除标准:合并有严重心、肝、肾、造血系统、神经肌肉系统疾病、脊柱畸形及其他系统疾病导致肺功能异常的哮喘者;正在进行本研究之外的其他治疗方案者。

3 脱落或剔除标准 依从性差,或主动要求退

出本研究者视为脱落病例;如发生不良反应者,计入不良反应的统计;因无效而自行脱落者,记入疗效分析;试验未坚持 1/2 疗程者,视为自行脱落;试验超过 1/2 疗程者,计入疗效统计。纳入病例未按规定用药,疗程不足或病例报告填写不全者予以剔除。

4 一般资料 88 例患儿收集于 2016 年 5 月—2017 年 5 月上海中医药大学附属上海市中医医院儿科(30 例)、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心呼吸科(30 例)和复旦大学附属儿科医院中医科门诊(28 例)。将 88 例患儿采用随机数字表法分为对照组(44 例)和治疗组(44 例),两组治疗过程中均出现自行脱落病例各 1 例,实际完成病例数为对照组 43 例,治疗组 43 例。其中,对照组男 26 例,女 17 例,平均年龄为 (8.37 ± 1.95) 岁;治疗组男 19 例,女 24 例,平均年龄为 (8.16 ± 1.81) 岁。两组患儿一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过上海市中医医院伦理委员会临床科研项目伦理审查(No. 2015SHL-KY-11-02)。

5 治疗方法 对照组患儿给予普米克都保(布地奈德粉吸入剂,生产厂家:AstraZeneca AB,进口药品注册证号:H20130322,规格:0.1 mg/吸,200 吸/支),每次 2 吸,1 次/天;治疗组患儿在普米克都保的基础治疗上联合应用六君子汤合玉屏风散(药物组成:党参 9 g 黄芪 9 g 茯苓 9 g 白术 9 g 半夏 9 g 陈皮 9 g 防风 9 g 甘草 6 g),每日 1 剂,水煎分早晚 2 次温服。两组患儿给予治疗共 3 个月。

入选患儿在治疗期间,如果哮喘急性发作,则依据全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)治疗方案^[6]进行治疗,必要时加用抗过敏、抗感染治疗。

6 观察指标及方法

6.1 中医证候疗效判定 根据哮喘肺脾气虚证患儿的症状体征分级量化标准^[7]统计治疗前后证候积分的变化,并按照《中华人民共和国中医药行业标准——中医病证诊断疗效标准》^[8]进行疗效评估:(1)

临床控制:证候积分减少率 $\geq 90\%$; (2) 显效: $60\% \leq$ 证候积分减少率 $< 90\%$; (3) 有效: $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 60\%$; (4) 无效: 证候积分减少率 $< 30\%$ 。

6.2 儿童哮喘控制测试 (C-ACT) 评分 根据 C-ACT 评价方法^[9], 分别在治疗前后对两组患儿进行测试评分。

6.3 哮喘控制疗效判定 根据 GINA 方案指出的哮喘控制水平分级评估标准^[9], 分别在治疗前后对两组患儿进行临床症状分级评估及治疗后判定哮喘控制疗效。控制: 无日间症状 (或每周 ≤ 2 天), 无夜间症状或憋醒, 无应急缓解药的使用 (或每周 ≤ 2 次), 无活动受限, 肺功能 $\geq$ 正常预计值或本人最佳值的 80% , 满足前述所有条件。部分控制: 日间症状每周 > 2 天或每周 ≤ 2 天但多次出现, 有夜间症状或憋醒, 应急缓解药的使用每周 > 2 次, 有活动受限, 肺功能 $<$ 正常值或本人最佳值的 80% , 在任何 1 周出现前述 1 项特征。未控制: 在任何 1 周内出现 ≥ 3 项“部分控制”中的特征。

6.4 肺功能相关参数 治疗前后, 采用德国耶格肺功能仪对两组患儿进行肺功能检测。检测方法: 患儿取站位, 上鼻夹, 接咬口器, 先平静呼吸几个周期, 嘱其深吸氣后以最大的力量及最快的速度突发呼气, 在整个呼气过程连续无中断, 直至持续到出现呼气平台为止。休息片刻后重复测定 3~5 次, 最佳 2 次的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 或第 1 秒用力呼气容积 (forced expired volume in one second, FEV₁) 变异率应 $< 5\%$, 取最大值。检测指标: FVC、FEV₁、呼气峰值流量 (peak expiratory flow, PEF)、FEV₁/FVC。

7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布和方差齐性的计量资料采用 t 检验, 不符合正态分布或方差齐性采用非参数检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患儿治疗前后中医证候积分比较 (表 1) 治疗前两组患儿的中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患儿中医证候积分较治疗

前均明显降低 ($P < 0.01$), 其中治疗组患儿中医证候积分改善优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患儿治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	43	21.86 $\pm$ 8.62	12.70 $\pm$ 7.52 *
治疗	43	22.84 $\pm$ 7.64	9.67 $\pm$ 6.41 * Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2 两组患儿治疗后中医证候疗效比较 对照组 43 例, 控制 2 例, 显效 11 例, 有效 15 例, 无效 15 例, 总有效率为 65.12% ; 治疗组 43 例, 控制 7 例, 显效 19 例, 有效 12 例, 无效 5 例, 总有效率为 88.37% 。治疗组疗效优于对照组 ($\chi^2 = 10.24, P < 0.05$)。

3 两组患儿治疗前后 C-ACT 评分比较 (表 2) 治疗前两组患儿 C-ACT 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患儿 C-ACT 评分较治疗前均明显增加 ($P < 0.01$), 但两组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组患儿治疗前后 C-ACT 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	43	16.07 $\pm$ 3.31	20.30 $\pm$ 3.30 *
治疗	43	15.33 $\pm$ 3.70	21.37 $\pm$ 4.12 *

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

4 两组患儿治疗后哮喘控制疗效比较 (表 3) 治疗组总有效率高于对照组 ($\chi^2 = 10.65, P < 0.05$)。

表 3 治疗后两组患儿哮喘控制疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	控制	部分控制	未控制	总有效
对照	43	13	18	12	31 (72.09)
治疗	43	28	8	7	36 (83.72 *)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

5 两组患儿治疗前后肺功能比较 (表 4) 治疗前两组患儿肺功能参数 PEF、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患儿肺功能参数 PEF、FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 较治疗前均明显增加 ($P < 0.05, P < 0.01$), 其中治疗组患儿肺功能相关参数改善均优于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 4 两组患儿治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PEF (L/s)	FVC (L)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC (%)
对照	43	治疗前	3.14 $\pm$ 1.20	1.81 $\pm$ 0.57	1.48 $\pm$ 0.53	75.76 $\pm$ 9.99
		治疗后	3.47 $\pm$ 1.01 **	2.00 $\pm$ 0.54 *	1.63 $\pm$ 0.48 **	81.10 $\pm$ 8.80 **
治疗	43	治疗前	3.31 $\pm$ 0.98	1.89 $\pm$ 0.60	1.50 $\pm$ 0.50	76.71 $\pm$ 8.17
		治疗后	4.03 $\pm$ 1.02 * Δ	2.26 $\pm$ 0.64 * Δ	1.92 $\pm$ 0.61 * Δ	85.68 $\pm$ 6.07 * Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

讨 论

支气管哮喘是一种由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞及气道上皮细胞等)及细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病^[9]。现代医学认为其发病涉及遗传^[11-13]、环境^[14]以及免疫等多种因素,其中 T 细胞亚群免疫失衡是其主要发病机制。临床治疗多以抗炎为首要治疗原则^[6],但临床控制情况欠佳。最新研究提出异体蛋白接种的免疫疗法^[15]:即通过皮下注射常见的吸入性变应原(如尘螨等)提取液,进而减轻哮喘的症状,降低气道高反应性的疗法,仅应用于变应原明确者,同时其远期疗效及安全性仍需进一步研究及评价。基于我国儿童哮喘控制情况不佳,相关新药新疗法开发仍尚待完善等现状。哮喘慢性持续期(即迁延期)的治疗已经越来越被重视。中医学认为“伏痰”是哮喘迁延难愈的“夙根”,因此,在治疗中重视“以痰论治”。

海派中医徐氏儿科第五代传人薛征教授,继承了其师虞坚尔教授创制的“三阶序治法”治疗哮喘的学术理念^[16],同时结合自身的临床经验,方选经典名方六君子汤合玉屏风散,其中六君子汤是健脾益气化痰的经典方剂,且玉屏风散为中医经典名方,具有益气固表止汗的功效,用于治疗气虚引起的表虚,表虚不固自汗,易感风邪的证候。两方相合,共奏健脾补肺、燥湿化痰之效,从而发挥标本兼治,以杜生痰之源,消哮喘之“夙根”的作用。中医学认为哮喘之“痰”是因“津液不循常道”而生,这与现代医学中气道炎症导致的气管内炎性细胞及炎症介质释放,分泌物的增多及脱落细胞产生具有相合之处。基础研究证实:黄芪中的黄芪多糖、黄芪皂苷、生物碱类等对哮喘气道炎症和气道重塑均具有改善作用^[17];防风多糖具有增加 IL-1、IL-8 的分泌,提高 NK 细胞的杀伤活性,发挥调节免疫的作用^[18];陈皮中的生物碱类成分辛弗林具有舒张气道平滑肌、改善哮喘气道痉挛等作用^[19]。

目前哮喘的临床治疗急性期多以西药治疗,而迁延期及缓解期多采用中医或中西医相结合方法,并已成为我国当前控制哮喘的有效方法。中医药治疗儿童哮喘的优势在于强调个体与证型的差异,因地、因人、因时辨证施治,注重整体观,对症性强,疗效确切。所以,在迁延期加用中医辨证论治,调节患儿机体免疫功能,在减少呼吸道感染的基础上,配以最小剂量激素“抗炎”,以增强临床症状控制水平、降低复发风险,中西医相结合,达到临床最佳的诊疗效果。

本研究结果发现,西药联合六君子汤合玉屏风散

治疗哮喘迁延期风痰内蕴、肺脾气虚证患儿,可明显降低患儿的中医证候积分,增强临床症状控制,提高哮喘控制水平,改善其肺通气功能,且疗效优于单纯应用西药治疗。其作用机制可能是通过改善患儿肺、脾功能,进而调节患儿的免疫功能,减轻气道的慢性炎症,但仍需进一步观察相关炎症因子、免疫因子等生化指标,探讨其作用机制。

利益冲突:本研究无任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 汪受传,虞坚尔. 中医儿科学[M]. 北京: 中华中医药出版社, 2012: 92-95.
- [2] Sundel Jan, 李百战, 张寅平. 中国家庭环境污染与儿童健康调查[J]. 科学通报, 2013, 58(25): 2501-2503.
- [3] Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control[J]. Eur Respirat J, 2015, 46(3): 622-639.
- [4] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环节与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘控制的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5): 440-443.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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): 47-61.
- [7] 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: 60-66.
- [8] 国家中医药管理局. ZY/T001.1-94《中华人民共和国中医药行业标准——中医病证诊断疗效标准》[M]. 南京: 南京大学出版社, 2010: 54.
- [9] Ko FWS, Leung TF, Hui DSC, et al. Asthma control test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists[J]. Respirology, 2009, 14(4): 559-566.
- [10] 王卫平主编. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 271-277.
- [11] 秦红梅, 于维颖. 大连市儿童支气管哮喘患病率及规范化治疗情况的调查分析[J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1846-1849.
- [12] Ding YP, Yao HX, Tang XL, et al. An epidemiology study of bronchial asthma in the Li ethnic group in China[J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(2): 157-161.
- [13] 刘源, 徐捷, 高福生, 等. 支气管哮喘的遗传多因素分析[J]. 潍坊医学院学报, 2015, 37(6): 442-444.
- [14] Saxena T, Maheshwari S, Saxen M. Mild cool air—a risk factory for asthma exacerbations: results of retrospective study[J]. J Associat Physicians India, 2011, 59: 624-628.

(下转第 701 页)