

清咳平喘颗粒联合布地奈德和硫酸特布他林治疗小儿支气管哮喘急性发作期（热哮证）的疗效观察

东雪洁¹, 贾广媛², 张葆青², 邹萌³, 闫雁⁴, 裘雷鸣^{1*}

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250011

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

3. 滨州市中医医院, 山东 滨州 256600

4. 济南市第三人民医院, 山东 济南 250016

摘要:目的 探究清咳平喘颗粒治疗小儿支气管哮喘急性期（热哮证）的临床疗效。方法 选取 2019 年 5 月—2021 年 12 月就诊于山东中医药大学附属医院、山东中医药大学第二附属医院及济南市中医院儿科门诊及住院 60 名支气管哮喘患儿为研究对象, 借助 SAS 13.0 软件产生患者随机表将患者分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组患者给予吸入用布地奈德混悬液 1 mg/次, 2 次/d, 硫酸特布他林雾化液 2.5 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服清咳平喘颗粒, 3~6 岁, 1/2 袋/次; 7~12 岁, 1 袋/次, 3 次/d。两组疗程均为 5 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后中医证候评分和肺功能指标的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组综合疗效总有效率为 100%, 显著高于对照组的 86.7% ($P < 0.05$)。治疗组中医证候疗效总有效率是 100.0%, 显著高于对照组的 86.7% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组喘息评分、咳嗽咯痰评分、流涕评分、舌脉评分、中医证候总积分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组中医证候各评分及总分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 FEV₁ 占预计值百分比 (FEV₁%)、呼气峰流速 PEFR 占预计值的百分数 (PEFR%) 均较同组治疗前显著提高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 FVC、FEV₁%、PEFR% 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 清咳平喘颗粒治疗小儿支气管哮喘急性期（热哮证）具有较好的临床疗效, 可显著缓解患儿咳嗽、咯痰、喘息等症状, 改善肺功能相关指标。

关键词: 清咳平喘颗粒; 吸入用布地奈德混悬液; 硫酸特布他林雾化液; 支气管哮喘急性期; 中医证候积分; 用力肺活量
中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1142-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.018

Clinical observation on Qingke Pingchuan Granules combined with budesonide and terbutaline sulfate treatment of acute stage of bronchial asthma in children (heat asthma syndrome)

DONG Xue-jie¹, JIA Guang-yuan², ZHANG Bao-qing², ZOU Meng³, YAN Yan⁴, Xi Lei-ming¹

1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

3. Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Binzhou 256600, China

4. Jinan Third People's Hospital, Jinan 250016, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Qingke Pingchuan Granules in treatment of acute stage of bronchial asthma in children (heat asthma syndrome). **Methods** Sixty children with bronchial asthma admitted to the Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine and Jinan Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2019 to December 2021 were selected as the research objects. The patients were divided into control group and treatment group with 30 cases in each group by using SAS 13.0 software to generate patient randomization table. Patients in the control group were given Budesonide Suspension for inhalation 1 mg/time, twice daily, Terbutaline Sulphate Solution

收稿日期: 2022-12-21

基金项目: 山东省科技发展计划项目 (2014GSF119005)

作者简介: 东雪洁, 主要从事小儿呼吸系统疾病研究。E-mail: longyi11@yeah.net

*通信作者: 裘雷鸣, 副主任医师, 主要从事小儿肾脏系统疾病研究工作。E-mail: longyi11@yeah.net

for nebulization 2.5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qingke Pingchuan Granules on the basis of the control group, 3 to 6 years old, 1/2 bag/time; 7 to 12 years old, 1 bag/time, 3 times/day. The treatment course of both groups was 5 d. The clinical effects of the two groups were observed, and the changes of TCM syndrome scores and lung function indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 100%, significantly higher than that of the control group (86.7%) ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was 100.0%, which was significantly higher than that of the control group (86.7%) ($P < 0.05$). After treatment, panting score, cough phlegm score, runny nose score, tongue and pulse score and total TCM syndrome score were significantly decreased in two groups compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores and total scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, forced vital capacity (FVC), the percentage of forced expiratory volume in the first second to the predicted value (FEV1%), and the percentage of PEFR in the predicted value (PEFR%) in the two groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FVC, FEV1% and PEFR% in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingke Pingchuan Granules has good clinical effect in treatment of acute stage of bronchial asthma in children (heat asthma syndrome), and can significantly relieve cough, phlegm, wheezing and other symptoms in children, and also can improve lung function indicators.

Key words: Qingke Pingchuan Granules; Budesonide Suspension for Inhalation; Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization; acute stage of bronchial asthma; TCM syndrome score; FVC

支气管哮喘是一种由多种炎性细胞参与的慢性气道高反应性疾病,临床以反复发作的咳嗽、喘息、气促及呼气性呼吸困难等为特征。近年来,我国儿童支气管哮喘发病率逐年上升,据第3次中国城市儿童哮喘流行病学调查显示,我国主要城市城区儿童哮喘总患病率为3.02%,2年现患率为2.32%^[1]。而从临床观察,我国儿童哮喘的实际患病率可能远高于预期水平。许多哮喘患儿由于未能得到及时诊断与有效的治疗,严重影响患儿的健康与生活,并加重了家庭的经济负担和心理负担^[2]。

目前国内对于儿童哮喘的西医诊疗方案研究颇多,但对儿童哮喘中成药的规范临床观察还相对欠缺,既往研究表明清咳平喘颗粒可调节 Th17/调节性 T 细胞 (Treg) 细胞平衡,抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 受体 2 的表达,降低炎症因子水平,降低嗜酸性粒细胞计数及免疫球蛋白 E 水平,缓解哮喘急性期症状^[3-4]。因此,本课题拟通过随机分组对照的方法,研究清咳平喘颗粒治疗小儿哮喘急性发作期(热哮证)的临床疗效,以期形成《儿童哮喘急性期中成药规范治疗草案》,为基层推广中成药治疗儿童哮喘提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照《新药临床非劣性及等效性试验中的例数估计和等效标准》“研究对象样本含量的估计方法”计算。按非劣性试验研究方法算得每组病例数为 $n=25$ 例,按 1:1 的对照原则,并考虑不超过 20% 的退出率,确定纳入 60 例患者。收集于 2019 年 5

月—2021 年 12 月就诊于山东中医药大学附属医院、山东中医药大学第二附属医院及济南市中医院儿科门诊及住院 60 名支气管哮喘患儿为研究对象。其中男性 37 例,女性 23 例;年龄 3~12 岁,平均年龄为 (6.12 ± 2.58) 岁;病程 1~5 d,平均病程为 (3.15 ± 1.02) d;轻症 33 例,病情中度 27 例。本研究获山东中医药大学附属医院伦理委员会审批[审批号:(2014)伦审第(024)号-KY]。

纳入标准:(1)符合支气管哮喘的西医诊断标准,且病情处于急性发作期,病情严重程度分级符合轻中度者;(2)符合中医热哮证诊断标准;(3)哮喘发病年龄在 3~12 岁;(4)接受并配合治疗观察者;(5)签订知情同意书。

排除标准:(1)不符合入选标准者;(2)哮喘合并心、肝、肾、脑等系统严重原发性疾病者;(3)哮喘合并感染,毛细支气管炎等疾病者;(4)已知对本方案治疗药物的组成成分有过敏情况者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据 2017 年《全球哮喘防治倡议》和中华医学会儿科分会呼吸学组《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5]中儿童哮喘的诊断制定诊断标准如下:(1)反复发作的咳嗽,喘息,气促,胸闷。多与接触化学、物理性刺激、冷空气、呼吸道感染以及运动有关,常于清晨和(或)夜间发作或加重。(2)呼气相延长,双肺可闻及散在或弥漫性的,以呼气相为主的哮鸣音。(3)上述体征和症状经抗哮喘治疗后有效或自行缓解。(4)除外其他疾病所引起的喘息气促。(5)临床表现不典型者,

应至少具备以下 1 项：①支气管激发试验或运动试验阳性；②支气管舒张试验阳性；③最高呼气流量（PEF）每日变异率大于等于 20%。对符合（1）～（4）条或第（4）、（5）条中 1 条者，可以诊断为儿童支气管哮喘。

1.2.2 中医诊断标准^[4] 热哮包括主症：咳嗽，喘息，气促、喉中哮鸣。次症：胸闷，烦躁，痰黄黏稠，有汗，可伴发热、面红，或流黄涕，口渴欲饮。舌脉：舌质红，苔黄厚，脉滑数，或指纹紫。主症兼有次症 2 项及以上，且合并舌苔脉象即可诊断。

1.3 药物

清咳平喘颗粒由长春雷允上药业有限公司生产，规格 10 g/袋，产品批号 003190601；吸入用布地奈德混悬液由 AstraZeneca Pty Ltd. 生产，规格 2 mL：1 mg，产品批号 19091545；硫酸特布他林雾化液由 Draco Lakemedel AB 生产，规格 2 mL：5 mg/支，产品批号 1028191094。

1.4 分组和治疗方法

依据患者就诊顺序，借助 SAS 13.0 软件产生患者随机表，按 1：1 比例随机分入对照组和治疗组，每组各 30 例。对照组男性 17 例，女性 13 例；年龄 3～12 岁，平均年龄为（6.27±2.74）岁；病程 1～5 d，平均病程（3.18±0.96）d；其中轻症 17 例，病情中度 13 例。治疗组男性 20 例，女性 10 例；年龄 3～11 岁，平均年龄为（6.00±2.46）岁；病程 1～5 d，平均病程（3.12±1.09）d；其中轻症 16 例，病情中度 14 例。两组患儿的性别组成、年龄、病情严重程度相比差异无统计学意义，具有可比性。

对照组给予吸入用布地奈德混悬液 1 mg/次，2 次/d，硫酸特布他林雾化液 2.5 mg/次，2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服清咳平喘颗粒，3～6 岁，1/2 袋/次；7～12 岁，1 袋/次，3 次/d。两组疗程均为 5 d。

1.5 疗效评价标准^[6]

1.5.1 综合疗效标准 临床控制：哮喘症状完全缓解，听诊双肺哮鸣音消失；1 秒用力肺活量（FEV₁）增加量>35%，治疗后 FEV₁≥80% 预计值。显效：哮喘发作较前明显减轻，听诊双肺哮鸣音消失或偶及，FEV₁ 增加量范围 25%～35%，治疗后 FEV₁ 达预计值的 60%～79%。有效：哮喘症状有所减轻，听诊双肺哮鸣音较前减少，FEV₁ 增加量 15%～24%。无效：哮喘发作，临床症状和 FEV₁ 测定值无改善或反而加重。

总有效率 = (临床控制例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5.2 中医证候疗效标准 临床控制：临床症状、体征消失或基本消失，证候总积分减少率≥95%；显效：临床症状、体征明显改善，证候总积分减少率≥70%且<95%；有效：临床症状、体征均有好转，证候总积分减少率≥30%且<70%；无效：临床症状、体征无明显改善，甚或加重，证候总积分减少率<30%。

证候总积分减少率 = (治疗前证候总积分 - 治疗后证候总积分) / 治疗前证候总积分

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候评分 患者入组后发放药物服用日志卡，其症候积分参照《中药新药临床研究指导原则》，由监护人每天填写服药情况，体征评分，分别记录患者喘息、咳嗽咯痰、流涕、舌脉、哮鸣音、口干咽红、起效时间等。以喘息、咳嗽咯痰等为主症，评分分别为 0、2、4、6 分，分值越高，症状越严重。以流涕、舌脉等为次证，评分分别为 0、1、2、3 分，分值越高，症状越严重^[6]。

1.6.2 肺功能指标 采用德国 MasterScreen SeS 肺功能仪由专职工作人员按照肺功能操作方法检测患儿治疗前后用力肺活量（FVC）、第 1 秒用力呼气容积 FEV₁ 占预计值百分比（FEV₁%）、呼气峰流速 PEF_R 占预计值的百分数（PEFR%）。

1.7 不良反应观察

记录服药过程中患儿发生的不良反应等。

1.8 统计分析

统计数据采用 SPSS 24 软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验；计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示；组内资料中，服从正态分布者采用配对 *t* 检验，不符合正态分布者采用秩和检验；两组等级指标采用秩变换检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组综合疗效总有效率为 100%，显著高于对照组的 86.7%（*P*<0.05）；治疗组中医证候疗效总有效率是 100.0%，显著高于对照组的 86.7%（*P*<0.05），见表 1、2。

2.2 两组中医证候评分比较

治疗后，两组喘息评分、咳嗽咯痰评分、流涕评分、舌脉评分、中医证候总积分均较治疗前显著降低（*P*<0.05）；且治疗后，治疗组中医证候各评

分及总分均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表3。

同组治疗前显著提高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组

2.3 两组肺功能指标比较

FVC、FEV1%、PEFR%水平高于对照组 ($P < 0.05$),

治疗后, 两组患者 FVC、FEV1%、PEFR%均较

见表4。

表1 两组综合疗效比较

Table 1 Comparison on comprehensive effect between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	4	13	9	4	86.7
治疗	30	5	14	11	0	100.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison on curative effect of TCM syndrome between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	4	7	15	4	86.7
治疗	30	5	14	11	0	100.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCM syndrome scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	喘息评分	咳嗽咯痰评分	流涕评分	舌脉评分	中医证候总积分
对照	30	治疗前	2.33 ± 0.92	2.41 ± 0.62	0.88 ± 0.37	0.85 ± 0.32	12.21 ± 0.89
		治疗后	0.44 ± 0.63*	0.89 ± 0.48*	0.59 ± 0.48*	0.57 ± 0.46*	4.20 ± 1.12*
治疗	30	治疗前	2.47 ± 1.00	2.32 ± 0.61	0.85 ± 0.38	0.81 ± 0.39	11.78 ± 1.13
		治疗后	0.13 ± 0.51* [▲]	0.58 ± 0.68* [▲]	0.33 ± 0.43* [▲]	0.35 ± 0.46* [▲]	3.45 ± 1.23* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FVC/L		FEV1%/%		PEFR%/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	1.52 ± 0.43	2.33 ± 0.53*	76.01 ± 7.98	81.49 ± 5.15*	67.14 ± 6.29	80.12 ± 5.28*
治疗	30	1.47 ± 0.42	2.57 ± 0.32* [▲]	74.87 ± 9.57	85.11 ± 6.47* [▲]	65.11 ± 6.37	84.17 ± 4.93* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应情况比较

治疗组和对照组在治疗期间均未发生药物相关不良反应。

3 讨论

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症、气道高反应性及气道重构为特征的异质性疾病, 以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现, 并常

伴有可变的呼气气流受限等^[2]。哮喘的发病机制目前尚未完全明确, 但主要认为由免疫机制、神经调节机制和遗传机制等多种机制共同参与了气道炎症的启动、慢性炎症持续过程及气道重构^[7]。哮喘目前需要长期、规范、个体化的治疗, 西医治疗药物主要有糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂、胆碱受体阻滞剂、茶碱类药物、硫酸镁、色

甘酸钠及抗组胺药等。近年来,还有新型生物制剂如奥马珠单抗被应用于哮喘辅助治疗,以期改善患儿生活质量^[8]。但由于治疗周期长、依从性差及家长担心不良反应等,从一定程度上限制了西医治疗的规范性。因而探索行之有效的中药临床治疗儿童哮喘的方案具备较强的推广应用前景。

清咳平喘颗粒由麻杏石甘汤加味而成,主要组成药物有蜜麻黄、炒杏仁、生石膏、金荞麦、矮地茶、川贝母、鱼腥草、枇杷叶、炒紫苏子、炙甘草等。方中麻黄辛散,宣肺开郁,佐以杏仁降气平喘,宣降相合以调节肺气,生石膏辛寒,重用以清肺热,且石膏可制约麻黄辛温之性,同时增强宣透肺热之力,炙甘草和中,调和诸药。金荞麦、鱼腥草清热解毒,矮地茶清热止咳、化痰平喘,川贝母润肺散结、止咳化痰,紫苏子降气消痰、止咳平喘,枇杷叶清肺止咳、和胃降逆,在麻杏石甘汤基础上加上上述诸药,增强化痰止咳、清肺平喘之功,适用于热哮之证。王添全等^[3]通过网络药理学研究发现清咳平喘颗粒可调节 Th17/调节性 T 细胞 (Treg) 细胞平衡,抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 受体 2 的表达,降低炎症因子水平,抑制气道重塑和血管新生。周志伟等^[4]以清咳平喘颗粒治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘 50 例,治疗后两组患者血清嗜酸性粒细胞 (EOS)、免疫球蛋白 E 水平均显著降低 ($P < 0.05$),且均低于对照组,王凯等^[9]以清咳平喘颗粒治疗哮喘急性期患者 80 例,治疗后治疗组外周血 IL-17、中性粒细胞计数较治疗前显著下降,且低于对照组 ($P < 0.05$),说明清咳平喘颗粒可通过抑制中性粒细胞介导的炎症反应控制哮喘急性发作。既往研究报道,清咳平喘颗粒治疗支气管哮喘急性发作期效果良好,可缓解症状,减轻气道炎症反应,改善肺功能,且安全性良好^[10-11]。

本研究结果显示,清咳平喘颗粒可显著降低中医证候总积分及缓解喘息、咳嗽、咯痰及流涕等症状 ($P < 0.05$)。治疗期间未发生不良反应,说明清咳平喘颗粒可有效改善哮喘急性期 (热哮证)

中医症状,安全性良好。治疗前后患儿 FVC、FEV1%、PEFR% 肺功能各项指标明显改善 ($P < 0.05$),提示清咳平喘颗粒可缓解急性期气道狭窄、抑制气道炎症。

综上所述,清咳平喘颗粒治疗小儿支气管哮喘急性期 (热喘证) 具有较好的临床疗效,可显著缓解患儿咳嗽、咯痰、喘息等症状,改善肺功能相关指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘传合,洪建国,尚云晓,等. 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.
- [2] 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [3] 王添全,曹俊岭,胡金涛,等. 基于网络药理学探讨清咳平喘颗粒治疗急慢性支气管炎合并慢性阻塞性肺疾病的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 160-168.
- [4] 周志伟,黄鹏展,邱海丽. 清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1338-1342.
- [5] 陈爱欢,李昌崇,赵德育,等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008(10): 745-753.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 段亚辉,秦雪梅,李震宇. 中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3700-3706.
- [8] 蔡春琼,经廷森. 儿童支气管哮喘治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(5): 970-974.
- [9] 王凯,任小龙,屈小元. 清咳平喘颗粒对支气管哮喘患者发作期外周白介素 17 的影响 [J]. 陕西中医, 2014, 35(3): 315-316.
- [10] 张永法,张海军,蔺萃. 清咳平喘颗粒联合雾化吸入对儿童热性哮喘急性发作的临床效果及对肺功能、呼气一氧化氮的影响 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(1): 111-113.
- [11] 高聪. 清咳平喘颗粒治疗儿童哮喘急性发作期 (热哮证) 的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.

[责任编辑 金玉洁]