

桂枝加厚朴杏子汤膏摩联合布地奈德治疗风寒犯表型儿童咳嗽变异性哮喘临床观察[※]

高国鹏¹ 高树彬^{2▲}

摘要 目的:观察桂枝加厚朴杏子汤膏摩联合布地奈德治疗风寒犯表型儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果。**方法:**将2021年6月到2023年9月在北京中医药大学厦门医院儿科门诊、厦门市湖里区妇幼保健院中医科门诊诊治的80例辨证属风寒犯表的咳嗽变异性哮喘患儿,应用随机分配的方式分为对照组与观察组,其中观察组予布地奈德吸入治疗联合桂枝加厚朴杏子汤膏摩治疗,对照组采用布地奈德吸入治疗,以1个月为1个疗程,观察患儿咳嗽症状评分及肺功能的变化。**结果:**治疗后,两组患儿咳嗽症状评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),肺功能均较治疗前改善($P<0.05$);观察组在减轻咳嗽症状及改善肺功能方面均优于对照组($P<0.05$)。**结论:**桂枝加厚朴杏子汤膏摩联合布地奈德吸入对儿童风寒犯肺型咳嗽变异性哮喘疗效确切,优于应用布地奈德吸入的对照组。

关键词 膏摩;布地奈德;风寒犯肺;咳嗽变异性哮喘

膏摩的历史悠久,长达千百年,是传统中医外治方法的一个重要组成部分,其安全性及有效性均得到历史的检验。先秦时期的《五十二病方》最早出现了膏摩方法的记载,书中记载了马膏配合白酒和桂枝治疗周围性面瘫的方法;东汉末年《金匱要略》中首次有“膏摩”这一词语的记载;晋代葛洪将膏摩术进一步发扬光大,在《肘后备急方》中系统论述膏摩,使其成为证、法、方、药齐备的治疗方法,其治疗范围遍及内、外、妇、儿各个学科^[1]。膏摩操作方法是将中药饮片有效成分通过萃取与基质混合制成膏剂,均匀涂于体表治疗部位(穴位、经筋、经络等)上,再施以“摩、揉”等推拿手法进行治疗的中医外治法,适用于各个年龄段的患者,由于其安全及无创性更能被儿童及其家长所接受,所以近年来在社会上得到极大的推广。

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是儿童时期慢性咳嗽的首要病因,随着现代医学研究的深入,其发病率逐年上升,有报道^[2]称其发病率可达0.29%。CVA主要临床表现为干咳,无痰,夜时及清晨

明显,可呈痉挛性,严重者可有喘憋现象,严重影响患儿的生活质量。现代医学主要以吸入糖皮质激素来治疗此类疾病,常用药如布地奈德、丙酸氟替卡松等。该类药物治疗可缓解气道炎性症状,降低咳嗽频率,但易使患儿停药后病情反复,病情迁延不愈^[3],而中医外治法配合吸入性激素治疗可缩短激素使用疗程,更能被患儿家长认可。本研究在布地奈德吸入治疗基础上联合应用桂枝加厚朴杏子汤膏摩治疗风寒犯表型咳嗽变异性哮喘,疗效确切,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2021年6月到2023年9月在厦门市湖里区妇幼保健院中医科门诊、北京中医药大学厦门医院儿科门诊的80例风寒犯表型CVA患儿,采用随机数字对照法分为观察组和对照组,两组各有40例。经过治疗,观察组实际完成病例为38例(未完成2例),对照组实际完成病例为37例(未完成3例)。观察组中,22名儿童为女性,16名儿童为男性,平均年龄为(5.10±1.73)岁;对照组中,23名儿童为女性,14名儿童为男性,平均年龄为(5.32±1.50)岁。经过统计学处理,两组儿童的年龄、性别无显著差异($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016版)》制定CVA的诊断标准^[4]:(1)持

※基金项目 福建省第四批老中医药专家师承带徒工作实施方案项目(No. 闽卫中医函[2021]339号)

▲通信作者 高树彬,男,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:小儿疾病的中医临床研究。E-mail:xiamenlaogao@126.com

•作者单位 1.厦门市湖里区妇幼保健院(福建 厦门 361009);2.北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361009)

续咳嗽 1 个月,无痰,夜间活动可使其加剧,无喘息;(2)临床无证据表明有感染的症状,或者在经过较长时间的抗感染治疗后仍然无效;(3)尝试性使用抗哮喘药物治疗显示出良好的效果;(4)排除上气道咳嗽综合征、嗜酸粒细胞性支气管炎等常见因素所致的儿童期慢性咳嗽;(5)肺功能提示呼吸峰值流速(14 d 内持续非间断监测)的日间变化大于 13%,支气管刺激试验(BPT)为阳性;(6)儿童自身一、二级亲属中有过过敏性疾病史(例如特异性皮炎、过敏性鼻炎等),或者过敏原筛查提示 IgE 升高而呈阳性。上述前 4 条为该病诊断的必需条件。

1.2.2 中医诊断标准 根据朱锦善和张奇文主编的《实用中医儿科学》一书^[5],风寒犯表型小儿咳嗽的辨证标准主要包括以下几个方面:①咳嗽,痰少或无痰,鼻塞,恶寒无汗;②舌苔薄白,脉浮紧/指纹浮红;③如出现发热、恶寒、头痛等全身性不适,可加重咳嗽症状,时常伴有胸闷或气短等。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;②年龄范围为 4~11 岁;③目前处于 CVA 发作急性期;④研究对象及其监护人愿意积极配合治疗,监护人必须签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他可引起咳嗽的疾病(如心因性咳嗽、支气管异物等)的患儿;②合并中-重度营养不良、行为语言发育异常的患儿;③合并血液系统疾病(如白血病、血小板减少性紫癜等)的患儿;④存在操作部位皮肤破损的情况者;⑤对治疗所用药物过敏者。

1.5 脱落标准 ①治疗期间不按规定方案进行干预或因某些原因而中途退出试验者;②因病情加重或突发其他疾病或出现不良事件,不宜继续接受该研究所用治疗方案者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 予鲁南贝特制药有限公司生产的布地奈德吸入气雾剂(国药准字 H20030987),雾化吸入,每次 200 μg ,每天 2 次,连续给药 1 个月。

1.6.2 观察组 在对照组治疗基础上予配合膏摩。首先是桂枝加厚朴杏子膏的制备:将桂枝、炒白芍、姜厚朴、苦杏仁、生姜、大枣按 8:8:3:3:2:2 的比例混合均匀,用打粉机研磨为细粉(过 100 目筛),静置冷却后加入适量融化的凡士林,不停地搅拌,一般搅拌约 30 min,直到药物和基质形成均匀的混合物,将其放置于容器之中,待其充分冷却后进行储存。具体操作

方法:治疗时,患儿平躺于治疗床上,四肢放松;施术者先对患儿进行经络推拿,沿手太阴肺经、足少阴肾经经络循行处进行“推”“摩”“按”等手法,疏通其经络,使其气血通顺,操作时间约 5 min,或等患儿平静后,再将备好的膏剂敷于患儿中府、云门、太溪这 3 处穴位,之后按揉 10 min,以患儿施术部位皮肤透热为宜,若患儿感觉皮肤透热不明显,可加用艾灸或热熨治疗。每天治疗 1 次,连续治疗 1 个月。

1.7 观察指标及疗效评定标准

1.7.1 安全性指标 观察患儿施术过程中生命体征如心率、脉搏等是否正常;施术部位是否出现皮肤不适,如红肿、破溃等现象;吸入糖皮质激素过程中是否有手部抖动、胸闷等不良反应。

1.7.2 疗效指标

1.7.2.1 咳嗽症状评分 观察两组患儿日间及夜间的咳嗽症状,由患儿家属于治疗前、治疗后进行评分。评分标准参照《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[6]。①日间咳嗽症状评分:无咳嗽,评为 0 分;偶尔短暂性咳嗽,评为 2 分;经常咳嗽,对儿童的日常生活造成较小的影响,评为 4 分;出现频繁的咳嗽,对儿童的日常生活有较大的影响,评为 6 分。②夜间咳嗽症状评分:无咳嗽表现,评为 0 分;夜间偶然发生的咳嗽,或者是在睡觉的时候出现暂时的咳嗽,但是不会影响到睡眠,评为 2 分;咳嗽对儿童的夜间睡眠有轻微的影响,评为 4 分;咳嗽症状严重,对儿童的夜间睡眠有很大的影响,评为 6 分。

1.7.2.2 肺功能指标 测定儿童治疗前、后的用力肺活量(FVC)、第 1 s 用力呼气容量(FEV1)和呼气流量(PEF)等。

1.8 统计学方法 所得结果采用 SPSS 19.0 进行分析。计数资料采用卡方检验;计量数据服从正态分布时,采用 t 检验,并用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)来表示,不服从正态分布时采用非参数分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后咳嗽症状评分比较 两组受试者的日间咳嗽、夜间咳嗽及总评分进行治疗前后组内比较,结果显示各项差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗后日间咳嗽、夜间咳嗽及总评分进行组间比较,结果显示各项差异亦具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿咳嗽症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	日间咳嗽	夜间咳嗽	总评分
对照组	37	治疗前	4.76±1.57	5.43±1.24	10.19±2.75
		治疗后	3.16±0.95*	3.58±0.87*	6.73±1.63*
观察组	38	治疗前	4.46±1.11	5.53±1.37	9.88±2.48
		治疗后	1.72±0.81**	1.90±0.92**	3.65±1.51**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

2.2 两组患儿肺功能改善情况对比 治疗前,两组患儿肺功能比较,无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组患儿的肺功能均较治疗前得到了明显的提高,且观察组肺功能明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FEV1%(%)	PEF(L/min)	FVC(L)
对照组	37	治疗前	61.91±6.63	1.92±0.27	2.10±0.29
		治疗后	67.55±7.16*	2.33±0.42*	2.65±0.63*
观察组	38	治疗前	61.15±6.92	1.78±0.36	2.05±0.36
		治疗后	74.81±7.53**	2.87±0.47**	3.13±0.74**

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,** $P < 0.05$

2.3 安全性判定 所有受试对象试验过程中生命体征均未发现异常,施术部位均未出现皮肤不适现象;所有受试者均未出现不良反应。

3 讨论

CVA 于各种年龄段均可见,以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现,现代医学将其归为特殊类型的哮喘。其主要临床特点为气道高反应性(干咳、痉挛性咳嗽,遇到刺激物如油烟、冷空气、尘螨均可加重)。有学者^[7]认为,若其不能得到有效控制,最终可逐渐发展为支气管哮喘,给孩子身心健康带来严重的损害。CVA 主要发病机制可归结于:多种炎症细胞参与,释放多种炎症介质,主要有组胺(Histamine)、前列腺素(Prostaglandin)和白三烯(Leukotriene),而这些介质的释放可导致气道平滑肌收缩以及血管通透性增加和气道神经敏感性增强等一系列病理变化,从而引发过敏反应。同时,白细胞介素-5(IL-5)可刺激嗜酸性粒细胞的活化、增殖和募集到气道,进一步加重气道炎症和高反应性^[8]。故对于该病的治疗,有些学者主张在应用糖皮质激素的基础上联合白三烯受体拮抗剂(如孟鲁司特钠)、支气管扩张剂(如丙卡特罗等),但首选仍是应用糖皮质激素吸入治疗。

传统中医认为该病属于“咳嗽”之范畴,认为其与肺、肾两脏关系颇为密切^[9]。《诸病源候论》云“风咳,欲

语因咳,言不得竟是也”,揭示痉挛性咳嗽的主要病邪为风邪。因此,CVA 应以祛风化痰、肃肺止咳为基本治法,无论是内服中药还是外治,该法应贯穿于治疗的全过程。由于孩子自身的特性,其服用中药多较为困难,内服中药剂量往往无法达到最低要求,从而使治疗效果往往大打折扣,而如拔罐、放血、刮痧等外治方法又因容易损伤儿童娇嫩的皮肤而不易被患儿及其家属接受,故选择一个适用于儿童的外治方法颇为重要。

膏摩疗法是一种传统中医外治方法,其理论根源于经络学说。人体经络系统是人体气血运行的重要通道,若经络气血运行不畅,则会导致其所属脏腑功能失常,从而影响经络联络的其他脏腑功能。十二经脉内属于脏腑,外络于肢节,当某一脏腑发生病变时,其病邪可通过经络由里达表,或由表入里,传至与之相表里的脏腑,或循经传至其他相关经络和脏腑。这种密切的联系使得脏腑的病变可以通过经络反映到体表,反之,体表的病变也可以影响到相应的脏腑。手太阴肺经起于中焦,下络大肠,与呼吸及消化功能紧密联系。咳嗽变异性哮喘主要表现为咳嗽,而肺经气血不通畅时,会导致肺气失宣,引发咳嗽症状,若是肺经上的穴位(如中府、云门等穴位)受到邪气阻滞或者气血不足,也会影响肺的功能。中府穴是肺经的募穴,而募穴是脏腑之气汇聚于胸腹部的腧穴。当该穴气血不畅时,肺的气机紊乱,很容易诱发咳嗽变异性哮喘的咳嗽症状,故膏摩部位选择中府。《会元针灸学》曰:“云者,云应气也,上焦如雾,云遇冷下降,遇热升腾而散走;门者司守之门户,故曰云门也。”这句话提示云门穴内应上焦之肺经,手太阴肺经通过云门穴将肺经之气血布散;云门穴也是肺经与外界沟通之门户,刺激云门穴能够促进局部气血的运行,使经络气血得以通畅^[10]。这两个穴位所属区域气血通畅后,有助于肺的功能恢复正常,对于咳嗽症状可起到改善作用。此外,足少阴肾经与人体的呼吸功能也有重要关系。肾主纳气,如果肾的纳气功能受损,会出现咳嗽经久不愈,且伴有气短、喘息等症状。肾经上的太溪穴是肾经的原穴,《针灸甲乙经》载“胸胁痞满,不得俯仰,癆痲,咳逆上气,咽喉喝有声,太溪主之”,表明太溪穴能治疗咳逆等症状,故膏摩选择太溪穴区域。桂枝加厚朴杏子汤源于《伤寒论》中第 18 条、第 43 条,条文提示该方剂主要用于太阳中风证兼喘咳,其临床上常用于治疗辨证属外感风寒,肺气上逆者,症状与咳

嗽变异性哮喘患者的临床表现大致相同,故选用该方制为膏剂进行膏摩。

本研究运用中西医结合方式进行治疗,采用膏摩法联合布地奈德气雾剂吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘,通过试验表明,与单独应用布地奈德气雾剂的对照组进行对比,在改善 CVA 患儿咳嗽症状评分、肺功能方面,观察组优于对照组($P < 0.05$),且未发现不良反应。以上结果表明,以布地奈德气雾剂吸入治疗为基础,配合使用膏摩疗法可提高咳嗽变异性哮喘患儿的疗效,同时,其安全性可靠。膏摩法操作简便,疗效显著,且患儿舒适度佳,值得临床推广。

参考文献

[1]袁永娥,卫景沛,杨俊行,等.膏摩的临床应用研究进展[J].河北中医,2023,45(8):1404-1408.

[2]全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境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.

[3]MATSUMOTO H, NIIMI A, TAKEMURA M, et al. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis [J]. J Asthma, 2006, 43 (2) : 131-135.

[4]杨爱君.《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》解读[J].中国医刊,2018,53(3):253-257.

[5]朱锦善,张奇文.实用中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2016:279-286.

[6]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(2021)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):13-46.

[7]董雪妍,林军,陈艳,等.基于《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》治疗慢性咳嗽临床观察[J].湖北中医杂志,2019,41(7):29-31.

[8]FUJIMURA M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of cough variant asthma [J]. Rinsho Byori, 2014, 62(5) : 464-470.

[9]黄秀容,黄亦琦.黄亦琦从风论治咳嗽变异性哮喘经验[J].中医药通报,2023,22(6):14-16.

[10]曾芳,梁月云,李万瑶.云门穴的临床应用[J].蜜蜂杂志,2022,42(7):47-49.

(收稿日期:2024-05-24)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 21 页)

[11]李敏,李伦莘,胡贤飞,等.基于中药系统药理学研究达原饮防治新型冠状病毒肺炎的科学内涵[J].中华中医药学刊,2022,40(11):16-19,262-264.

[12]顾天菊,王清.糖基化终末产物与糖尿病肾病关系的研究进展[J].中国实验诊断学,2017,21(2):364-367.

[13]奉镛.糖基化终末产物启动糖尿病肾病肾纤维化进程的机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2018.

[14]祝志岳,南征.南征教授从邪伏膜原理论论治消渴肾病[J].实用中西医结合临床,2016,16(8):56-57.

[15]依秋霞,生生,李敬林,等.从脂毒及毒损肾络探讨糖尿病肾病病理机制[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(3):58-59.

[16]靳英丽,屈智慧,杨盼盼,等.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响[J].中国实验诊断学,2019,23(3):519-522.

[17]白晓甜,南征,宋超群,等.基于网络药理学的“槟榔-草果-厚朴”配伍治疗糖尿病肾病作用机制探讨[J].中医药通报,2022,21(2):31-37.

[18]BIAN X, JIANG H, MENG Y, et al. Regulation of gene expression by glycolytic and gluconeogenic enzymes [J]. Trends Cell Biol, 2022, 32(9) : 786-799.

[19]李华婷,贾伟平,包玉倩.翼螺旋转录因子 o1 和 a2 与肝胰岛素抵抗的分子机制[J].上海医学,2008,31(11):825-827.

[20]姚起鑫,仝竹青,王光,等.槟榔碱改善 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢

紊乱[J].中国药理学通报,2009,25(11):1477-1481.

[21]侯亚莉,梅稳,郭菲菲,等.汉黄芩素对糖尿病肾病大鼠的血糖及肾组织 TLR4、NF- κ Bp65 水平的影响[J].中医药导报,2021,27(4):5-9.

[22]曹晓强,顾士萍,王建农,等.和厚朴酚改善 2 型糖尿病 KK/Upj-AY 小鼠糖脂代谢的药效学研究[J].中药新药与临床药理,2019,30(7):806-811.

[23]杜云鹏,李涵,黄榕蔓,等.黄芩素促进胰岛素敏感性的细胞内机制:从受体内化到胰岛素抵抗的转变[J].工业微生物,2024,54(2):167-169.

[24]陈丽平,陈乐宝,楼瑞桃,等.白细胞介素-6 与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J].中国社区医师,2020,36(32):24-25.

[25]汤利华,方超,王浩然,等.山奈酚对高糖诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能和组织病理损伤的保护作用[J].免疫学杂志,2018,34(12):1041-1046.

[26]赵洪霄,李英,张金颖,等.芍药苷对糖尿病肾病模型大鼠肾脏的保护作用及作用机制[J].中国药业,2022,31(3):31-35.

[27]李新玉,邵云侠,王坤,等.芍药苷减轻糖尿病小鼠肾组织炎症与 JAK2/STAT3 信号通路的关系[J].安徽医科大学学报,2018,53(7):1026-1032.

(收稿日期:2024-07-15)

(本文编辑:金冠羽)