

固本防哮饮联合定喘敷贴膏治疗儿童哮喘缓解期疗效评价

袁雪晶¹ 孙轶秋¹ 王素梅² 李燕宁³ 王孟清⁴

(1 南京中医药大学附属医院,南京,2100293; 2 北京中医药大学东方医院,北京,100078; 3 山东中医药大学附属医院,济南,250011; 4 湖南中医药大学第一附属医院,长沙,410007)

摘要 目的:评价固本防哮饮联合定喘敷贴膏治疗儿童哮喘缓解期肺脾气虚证的疗效。方法:采用中心随机、平行分组对照,多中心临床研究,4个中心共263例哮喘缓解期患儿完成本次研究,其中试验组132例、对照组131例,试验组采用固本防哮饮口服联合定喘敷贴膏穴位敷贴;对照组用普米克都保(布地奈德)吸入,疗程均为12个月。结果:1)主要疗效指标评价:治疗6个月和12个月时,2组患儿哮喘发作次数、呼吸道感染次数均较治疗前有显著减少($P < 0.01$),其中12个月时呼吸道感染次数试验组显著低于对照组($P < 0.05$)。2)中医证候疗效指标评价:试验组和对照组对中医证候疗效指标均有明显改善效果,但试验组在改善鼻痒喷嚏、流涕、咳嗽、出汗、大便、舌象等症状和总症状积分方面要优于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。2组证候总疗效比较,试验组总有效率为93.08%、对照组总有效率为82.31%,试验组明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:固本防哮饮联合定喘敷贴膏治疗儿童哮喘缓解期安全有效。

关键词 哮喘;儿童;肺脾气虚证;固本防哮饮;临床研究

Therapeutic Evaluation of Gubenfangxiao Decoction Combined with Dingchuanfutie Paste on Remission Stage of Asthmatic Children

Yuan Xuejing¹, Sun Yiqiu¹, Wang Sumei², Li Yanning³, Wang Mengqing⁴

(1 Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2 Beijing University of Traditional Chinese Medicine subsidiary Dongfang Hospital, Beijing 100078, China; 3 Affiliated Hospital of the Traditional Medicine of Shandong University, Jinan 250011, China; 4 The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of Gubenfangxiao decoction (GBFXD) combined with Dingchuanfutie Paste (DCFTP) on remission stage of asthmatic children who have syndrome of lung-spleen qi deficiency. **Methods:** A central randomized, parallel controlled, 4-center clinical study was carried out on 263 cases of asthmatic children of remission stage. There were 132 cases in test group and 131 cases in control group. Children were orally administered GBFXD combined with DCFTP in the test group and inhaled Pulmicort Turbuhaler in the control group, and the treating period was 12 months. **Results:** 1) Main outcome indicators evaluation: Compared to baseline, the frequency of asthma attack and respiratory infection were significantly reduced after 6 months of treatment and 12 months of treatment ($P < 0.01$). What is more, after 12 months, the frequency of respiratory infection in test group was notably lower than control group ($P < 0.05$). 2) TCM syndrome outcome indicators evaluation: Compared to baseline, the TCM syndrome outcome indicators were all effectively improved no matter in test group or control group after 12 months. However the indicators of itchy nose and sneezing, running nose, cough, sweatiness, stool, and tongue manifestation were markedly improved than control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The total syndrome therapeutic effective rate was 93.08% in test group, 82.31% in control group. The advantage of test group is remarkable ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of oral administration GBFXD combined with DCFTP on remission stage of asthmatic children was safe and effective.

Key Words Asthma; Children; Lung-spleen qi deficiency; Gubenfangxiao decoction; Clinical research

中图分类号: R272 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.002

支气管哮喘是一种以慢性气道炎性反应和气道高反应性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。近 20 余年来我国儿童哮喘的患病率呈明显上升趋势^[1]。哮喘容易反复发作,难以根治,对患儿身心健康危害很大,也给家庭、社会造成巨大的负担。目前西医的治疗多采用 GINA 方案,根据病情评估,采用不同剂量、不同给药途径的糖皮质激素和支气管舒张剂为主的治疗,但总体控制效果尚不理想^[2]。中医药防治哮喘历史悠久,疗效确切,用于哮喘缓解期,可以扶正固本,提高机体免疫力来控制哮喘,是防治哮喘的一种有效途径。固本防哮饮处方来源于南京中医药大学附属医院江育仁教授治疗哮喘的经验方,前期 6 个月的中心随机、平行对照、多中心的临床研究显示该方在减少、减轻哮喘发作中疗效显著^[3]。本次研究是在前期研究的基础上进行的,将观察周期延长至 1 年,观察本方的疗效及安全性。旨在进一步观察中医和西医 2 种不同治疗方案对儿童哮喘缓解期最常见的中医证型肺脾气虚证的治疗效果。最终更全面的评价以固本防哮饮为主的中医治疗方案用于儿童哮喘缓解期,对哮喘发作及中医临床证候的影响,从而深入评价此治疗方案的疗效及安全性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床诊断和病例选择

1.1.1 西医诊断标准 参照 2008 年中华医学会儿科学分会呼吸学组的《儿童支气管哮喘防治指南》中儿童哮喘的诊断标准。研究病例选择其中确诊为儿童哮喘缓解期的患儿。

1.1.2 中医辨证标准 参照中国中医药出版社 2004 年 7 月出版的新世纪全国高等中医药院校七年制规划教材《中医儿科学》(汪受传主编)和“小儿哮喘中医诊疗指南”内的哮喘缓解期肺脾气虚证辨证标准^[4]。

1.2 临床试验方法 采用中心随机、平行分组对照,多中心临床研究。研究在南京中医药大学附属医院、北京中医药大学东方医院、山东中医药大学附属医院、湖南中医药大学第一附属医院 4 个中心开展,共收集病例 276 例,其中试验组 137 例、对照组 139 例。各中心竞争入组,但每个中心组病例不少于 30 例。采用中心随机化方法,区组随机设计,制定随机表。拟诊为小儿哮喘缓解期的患儿,严格按入选时间先后顺序,获得随机号,按随机号相对应的分组接受治疗。试验组脱落 5 例,占 3.65%;对照组脱落 8 例,占 5.76%。2 组剔除 0 例。最后得到符合方案集病例数为 263 例,其中试验组 132 例、对照

组 131 例。2 组脱落率比较无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 纳入排除标准

1.3.1 纳入标准 符合上述西医哮喘临床缓解期的诊断标准;符合中医哮喘肺脾气虚证诊断标准;年龄在 5~14 岁;纳入前 1 月内未使用过中西医的免疫调节相关药物;患儿法定监护人知情同意参加受试。

1.3.2 排除标准 病例不符合上述纳入标准;合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变者;正在参加其他药物的临床试验者。

1.4 一般资料 入组时 2 组年龄、性别、身高、体重、湿疹史、家族哮喘史、药物过敏史、既往用药情况、病程比较,均无统计学意义;2 组间治疗前半年病情(哮喘发作次数、呼吸道感染次数,及中医证候观察指标鼻痒喷嚏、流涕、咳嗽、气短、出汗、面色、乏力、食欲食量、大便、舌象、症候总积分)比较,无统计学意义($P > 0.05$)。

1.5 治疗方法 试验组采用中药固本防哮饮口服+穴位敷贴。固本防哮饮:处方组成:炙黄芪,党参,白术,茯苓,煅牡蛎,蝉蜕,陈皮,防风,辛夷,五味子,生甘草(由江苏省中医院负责统一采购供应与质量控制)每日 1 剂,分早晚 2 次服用。每例均于疗程的第 2.5~3.5 个月期间配合定喘敷贴膏穴位敷贴治疗。定喘敷贴膏药物组成为白芥子、延胡索各 2 份,甘遂、细辛各 1 份,肉桂 0.5 份,共研细末,加入凡士林调成膏状,做成直径 1 cm 左右的药饼,用胶贴固定于所选穴位上。选穴:双侧肺俞、心俞、膈俞共 6 个穴位。方法:每 3d 敷贴 1 次,每次 2~4 h。敷贴 10 次为 1 个疗程。

对照组按《儿童支气管哮喘防治指南》执行。普米克(布地奈德)都保吸入剂(瑞典阿斯利康制药有限公司生产。100 μg /200 吸,批号:227743):200 μg /天,1 次/每晚。试验组、对照组观察疗程均为 12 个月。

1.6 观察指标及疗效判定标准

1.6.1 主要疗效观察指标 哮喘发作次数,呼吸道感染次数。

1.6.2 中医证候观察指标 鼻痒喷嚏,流涕,咳嗽,气短,出汗,面色,乏力,食欲食量,大便,舌象,症候总积分记分等方面。

1.6.3 中医证候疗效评定标准 (参照《中药新药

临床研究指导原则》的疗效评定标准)。

疗效指数 = (疗前积分-疗后积分) ÷ 疗前积分 × 100%

1)临床缓解:服药后,症状和体征明显改善(疗效指数≥95%)

2)显效:服药后,症状和体征明显改善(70% ≤ 疗效指数 < 95%)

3)有效:服药后,症状和体征有改善(30% ≤ 疗效指数 < 70%)

4)无效:服药后,症状和体征无明显减轻或加重者(疗效指数 < 30%)

1.7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对结果进行统计分析,包括卡方检验、t 检验、Ridit 检验、CMH 检验和 CHISQ 检验分析。

2 结果

2.1 2 组主要疗效指标比较 治疗 6 个月和 12 个月时,2 组患儿哮喘发作次数、呼吸道感染次数均较治疗前有明显减少,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中 12 个月时呼吸道感染次数试验组显著低于对照组,并有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.2 2 组中医证候疗效指标比较

2.2.1 2 组患儿证候学时点评分比较 治疗 6 个月

时中药组诸症评分显著低于西药组,6 个月时的鼻痒喷嚏、流涕、气短、出汗、大便、舌象评分显著低于西药组,经 *Ridit* 检验,有统计学差异, $P < 0.05$, $P < 0.01$ 。提示中药组较西药组能更好的改善患儿鼻痒喷嚏、流涕、气短、出汗、大便、舌象异常的症状。

表 1 患儿哮喘发作次数、呼吸道感染次数比较

主要疗效指标	组别	时点		
		治疗前	6 个月	12 个月
哮喘发作次数 (次/人/6 月)	试验组	2.80 ± 1.86	0.84 ± 1.02▲▲	0.63 ± 0.72▲▲
	对照组	2.46 ± 1.55	0.84 ± 0.96▲▲	0.65 ± 0.69▲▲
呼吸道感染次数 (次/人/6 月)	试验组	4.12 ± 1.54	0.72 ± 1.26▲▲	0.22 ± 0.55*▲▲
	对照组	3.72 ± 1.18	1.02 ± 1.62▲▲	0.80 ± 0.97▲▲

注: * 表示与对照组比较, $P < 0.05$, ▲▲ 表示与基线比较, $P < 0.01$, ▲ 表示与基线比较, $P < 0.05$ 。

2.2.2 2 组各观察时点与基线比较 治疗 6 个月时试验组的诸症积分均显著低于治疗前 ($P < 0.01$), 对照组除大便、舌象外其他症状积分也显著低于治疗前 ($P < 0.01$), 其中咳嗽、气短、出汗、面色、食欲食量、大便、舌象的改善情况试验组优于对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 治疗 12 个月时试验组和对对照组诸症积分均显著低于治疗前 ($P < 0.01$), 试验组鼻痒喷嚏、流涕、咳嗽、出汗、大便、舌象的改善情况优于对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结果见表 2、表 3。

表 2 6 个月时 2 组患儿症状学评分比较

症状	组别	0 分(<i>n</i>)	1 分(<i>n</i>)	2 分(<i>n</i>)	与治疗前比较统计量(<i>P</i>)	与对照组比较统计量(<i>P</i>)
鼻痒喷嚏	试验组	55(41.67)	76(57.58)	1(0.75)	6.327(0.000)	0.29(0.588)
	对照组	58(44.27)	73(55.73)	0(0.00)	5.139(0.000)	
流涕	试验组	89(67.42)	43(32.58)	0(0.00)	7.090(0.000)	3.03(0.082)
	对照组	77(58.78)	51(38.93)	3(2.29)	4.800(0.000)	
咳嗽	试验组	117(88.64)	15(11.36)	0(0.00)	8.247(0.000)	9.87(0.002)
	对照组	98(74.81)	29(22.14)	4(3.05)	5.975(0.000)	
气短	试验组	114(86.36)	18(13.64)	0(0.00)	6.041(0.000)	6.65(0.010)
	对照组	97(74.05)	33(25.19)	1(0.76)	4.900(0.000)	
出汗	试验组	101(76.52)	31(23.48)	0(0.00)	9.723(0.000)	24.03(0.000)
	对照组	66(50.38)	54(41.22)	11(8.40)	4.6846(0.000)	
面色	试验组	125(94.70)	7(5.30)		5.650(0.000)	7.95(0.005)
	对照组	110(83.97)	21(16.03)		4.280(0.000)	
乏力	试验组	127(96.21)	5(3.79)		3.838(0.000)	0.10(0.748)
	对照组	125(95.42)	6(4.58)		3.638(0.000)	
食欲食量	试验组	124(93.94)	8(6.06)		4.903(0.000)	11.10(0.001)
	对照组	105(80.15)	26(19.85)		2.996(0.003)	
大便	试验组	113(85.61)	19(14.39)		3.198(0.001)	5.46(0.019)
	对照组	97(74.05)	34(25.95)		1.926(0.054)	
舌象	试验组	103(78.03)	29(21.97)		4.690(0.000)	12.12(0.001)
	对照组	76(58.02)	55(41.98)		1.926(0.054)	

表 3 12 个月时 2 组患儿症状学评分比较

症状	组别	0 分(<i>n</i>)	1 分(<i>n</i>)	2 分(<i>n</i>)	与治疗前比较统计量(<i>P</i>)	与对照组比较统计量(<i>P</i>)
鼻痒喷嚏	试验组	77(58.33)	54(40.91)	1(0.76)	8.086(0.000)	8.81(0.003)
	对照组	53(40.46)	75(57.25)	3(2.29)	4.431(0.000)	
流涕	试验组	98(74.24)	33(25.00)	1(0.76)	7.821(0.000)	6.12(0.013)
	对照组	77(58.78)	54(41.22)	0(0.00)	5.030(0.000)	
咳嗽	试验组	121(91.67)	11(8.33)	0(0.00)	9.643(0.000)	6.76(0.009)
	对照组	106(80.92)	24(18.32)	1(0.76)	6.955(0.000)	
气短	试验组	114(86.36)	18(13.64)	0(0.00)	6.041(0.000)	3.78(0.052)
	对照组	101(77.10)	30(22.90)	0(0.00)	5.365(0.000)	
出汗	试验组	101(76.52)	31(23.48)	0(0.00)	9.723(0.000)	8.20(0.004)
	对照组	83(63.36)	41(31.30)	7(5.34)	6.234(0.000)	
面色	试验组	126(95.45)	6(4.55)		5.756(0.000)	0.32(0.573)
	对照组	123(93.89)	8(6.11)		5.671(0.000)	
乏力	试验组	126(95.45)	6(4.55)		3.731(0.000)	0.09(0.768)
	对照组	126(96.18)	5(3.82)		3.745(0.000)	
食欲食量	试验组	128(96.97)	4(3.03)		5.330(0.000)	3.52(0.061)
	对照组	120(91.60)	11(8.40)		4.601(0.000)	
大便	试验组	126(95.45)	6(4.55)		4.584(0.000)	9.41(0.002)
	对照组	110(83.97)	21(16.03)		3.317(0.001)	
舌象	试验组	113(85.61)	19(14.39)		5.756(0.000)	8.27(0.004)
	对照组	93(70.99)	38(29.01)		3.745(0.000)	

2.2.3 2 组各时点症状总积分比较 症状总积分 2 组均有逐渐下降的趋势,在 6 个月、12 个月,试验组和对照组组症状总积分与治疗前比较均有显著降低($P<0.01$),治疗 12 个月结束时试验组与对照组症状总积分比较有统计学意义,试验组总积分显著低于对照组($P<0.01$)。结果见表 4。

表 4 2 组患儿各时点症状总积分比较

组别	时点		
	治疗前	6 个月	12 个月
试验组	6.59±2.63	1.82±1.79▲▲**	1.78±1.81▲▲**
对照组	6.23±2.57	2.93±2.29▲▲	2.58±2.25▲▲

注:▲表示与基线比较, $P<0.05$,▲▲表示与基线比较, $P<0.01$ 。*表示与西药组比较, $P<0.05$,**表示与西药组比较, $P<0.01$ 。

2.2.4 2 组证候疗效分级比较 2 组证候疗效分级比较,试验组显著优于对照组($P<0.01$)。试验组总有效率为 93.08%,对照组总有效率为 82.31%。结果见表 5。

表 5 2 组患儿证候疗效比较

组别	无效(%)	有效(%)	显效(%)	临床缓解(%)	总有效率(%)
试验组	9(6.92)	25(19.23)	36(27.7)	60(46.15)	93.08
对照组	23(17.69)	45(34.62)	27(20.77)	35(26.92)	82.31

2.3 安全性分析 临床试验期间,未见患者血、尿、便常规、心电图及肝肾功能有异常改变,未见患者有

其他不良反应发生,表明中医治疗方案临床应用安全。

3 讨论

哮喘是一种以反复发作、缠绵难愈为特点的痰鸣气喘慢性呼吸道疾病,是儿科临床的常见病、多发病及疑难病,其发病率和死亡率一直居高不下,且逐年攀升^[5],许多国家已将其列为重点防治疾病。目前普遍认为哮喘缓解期如何预防下一次哮喘发作是哮喘治疗的目标及难题。西医以吸入性糖皮质激素为主的长期治疗方案预防哮喘发作,远期疗效并不十分理想,且有一定的不良反应^[6]。越来越多的医务工作者将研究的目光投向中医,希望从中觅到根治哮喘的方法。

本病属于中医“哮喘”“哮证”范畴。中医学认为哮喘的发病总体机制在于外邪引动夙根。而夙根的形成则归咎于肺、脾、肾三脏的功能失调,引起水液代谢异常,如肺不能布散津液,脾不能输布水谷精微,肾不能蒸腾气化,以致津液凝聚气道而成痰饮,并长期伏藏于肺形成哮喘发病的“夙根”。哮喘急性发作则是由于夙根遇感引触,痰随气升,气因痰阻,痰气相互搏结,壅塞于气道,而致气道不利,出现痰嘶如吼,喘息、胸闷、气促。正如李中梓在《证治汇补·哮喘》中指出:“哮即痰喘之久而常发者,因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭拒气道,搏击有声,发为哮喘。”其中肺脾肾

三脏的功能不足,导致痰饮留伏于肺是哮喘发病的主要内因,而外感、异物、异味刺激是哮喘发病的主要外因。中医强调治疗疾病“必求于本”,故哮喘缓解期调补肺脾肾,消除宿根是治疗哮喘、防止复发的关键环节。儿童哮喘缓解期以肺脾气虚证最为多见,处于哮喘缓解期的儿童临床多表现为平素多汗易感,气短乏力,食欲不振,舌质淡等症状^[7-9]。由于肺脾气虚则卫外不固,则易感外邪而诱发哮喘发作。

固本防哮饮是基于“扶正固本”的指导思想下形成的治疗哮喘的名医经验方,其治疗哮喘的着重点在于预防。通过补肺固表,健脾化痰,旨在提高患儿自身抵御外邪的能力,改善体质状态,预防哮喘发作。处方中炙黄芪健脾益肺、补气固表,兼以升提中气为君药;党参、白术、茯苓、陈皮补气健脾、运化水湿、理气化痰以杜生痰之源为臣药;煅牡蛎、防风、蝉蜕、五味子敛肺祛风、固表止汗为佐药;生甘草益气健脾调和诸药为使药。配合定喘敷贴膏穴位敷贴益气温阳,使正气存内,邪不可干。本次为期1年的中心随机、平行分组对照,多中心临床研究表明,固本防哮饮为主的中医治疗方案和布地奈德为主的西医治疗方案,在治疗6个月和12个月时,患儿哮喘发作次数、呼吸道感染次数均较治疗前有显著减少,其中12个月时呼吸道感染次数中医方案组显著低于西医方案组。中医证候疗效指标评价显示2组对中医证候疗效指标均有明显改善效果,但中医方案组

在改善鼻痒喷嚏、流涕、咳嗽、出汗、大便、舌象等症状和总症状积分方面要优于西医方案组。2组证候总疗效比较,中医方案组优于西医方案组。证实固本防哮饮联合定喘敷贴膏治疗儿童哮喘缓解期安全有效,值得临床推广。

参考文献

- [1] 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): 167-181.
- [2] Wong GW, Kwon N, Hong JG, et al. Pediatric asthma control in Asia: phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRAP2) survey[J]. Allergy, 2013, 68(4): 524-530.
- [3] 袁雪晶, 孙轶秋, 王素梅, 等. 固本防哮饮联合穴位敷贴治疗儿童哮喘缓解期100例临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2306-2308.
- [4] 赵霞, 汪受传, 韩新民, 等. 小儿哮喘中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志, 2008, 4(3): 4-6.
- [5] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127.
- [6] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma[J]. N Engl J Med, 2006, 354: 1985-1997.
- [7] 李娜. 支气管哮喘证素分布特点及其易患因素的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [8] 李慧杰. 儿童哮喘证型与体质特点相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [9] 李翎玉, 汪受传. 汪受传教授分3期论治儿童哮喘[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1094-1095.

(2016-09-09 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第1653页)

- [2] 汪受传. 小儿病毒性肺炎的辨证治疗[J]. 江苏中医, 2000, 21(5): 1-3.
- [3] 汪受传, 任现志, 朱先康, 等. 开肺化痰解毒法治疗小儿病毒性肺炎痰热壅肺证临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(1): 14-16.
- [4] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 78.
- [5] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1140-1150.

- [6] 汪受传, 任现志, 朱先康, 等. 小儿病毒性肺炎病原病机证候探讨[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(1): 5-6.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54.
- [8] 汪受传, 韩新民, 任现志, 等. 中医药治疗小儿病毒性肺炎评价指标体系的研究[J]. 中医儿科杂志, 2007, 3(3): 9-12.
- [9] 汪受传, 赵霞, 韩新民, 等. 小儿肺炎喘嗽中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志, 2008, 4(3): 1-3.

(2016-09-09 收稿 责任编辑: 洪志强)