

射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘研究进展

王有鹏¹ 于海洋² 景伟超² 李志军³

(1.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江哈尔滨 150001; 2.黑龙江中医药大学,黑龙江哈尔滨 150040; 3.鸡西市人民医院医疗集团,黑龙江鸡西 158100)

摘要 射干麻黄汤是经典名方,广泛应用于小儿咳嗽变异性哮喘的治疗。药理机制研究表明,射干麻黄汤可以减轻炎症反应,诱发嗜酸性粒细胞凋亡,调节体内环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷的平衡,提升白细胞介素-2水平,强化细胞免疫水平等。临床疗效研究表明,射干麻黄汤可以缓解气道炎症反应及气道痉挛,改善咳嗽、哮喘等症状,减少药物不良反应,疗效确切。虽然射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的研究已取得一定进展,但其主要机制尚未完全明确。目前仍需进一步研究分析相关的作用机制,为临床诊疗小儿咳嗽变异性哮喘提供理论依据,为新药开发提供更多新的思路。

关键词 咳嗽变异性哮喘;射干麻黄汤;综述;儿童

中图分类号 R259.625.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)04-0080-03

基金项目 国家自然科学基金项目(81874485);黑龙江省自然科学基金项目(LH2020H088);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020-149);博士后资助项目(LBH-Z17211)

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是哮喘的一种特殊类型,又常被称为过敏性咳嗽或隐匿型哮喘,其临床表现主要以慢性咳嗽为主,无明显喘促等体征。本病发病率较高,与季节、环境、饮食等多种因素有关,是儿童慢性咳嗽的常见原因之一^[1-3],常在晨起或夜间发作,遇雾霾、粉尘或刺激性气味等时症状加重,常伴有个人或家族湿疹病史、过敏史、哮喘病史等^[4]。现代医学认为CVA的发病机制与哮喘相似,是一种以气道炎症和气道高反应为基本病理特点的过敏性疾病,其发病机制复杂,同时与免疫因素、遗传因素及周围环境等密切相关^[5]。有研究表明CVA是由多种炎性细胞浸润导致的气道慢性炎症,患儿气道高反应性,气道痉挛阻力增加,致气道重塑,是目前被认为引起CVA的重要因素。目前西医治疗哮喘病主要以吸入性糖皮质激素、支气管扩张剂及白三烯受体拮抗剂为主,但尚存在副作用较大、停药后易反复等问题,而中医辨证论治本病具有一定的优势。现将近年来射干麻黄汤治疗小儿CVA的研究进展概述如下。

1 理论基础研究

1.1 理法 传统医学并无与CVA相对应的病名记载,从临证特点分析,众多医家将CVA归属于“风咳”“哮喘”“痉咳”等范畴^[6]。针对病因病机,笔者认为小儿具有脏腑娇嫩、形气未充的生理特点,卫表不固,外邪先犯肺卫,肺气壅遏,失于宣发肃降,而

使肺气上逆,发为本病。若感邪以后,失治误治,则易致病程迁延不愈。目前大部分中医学专家认为本病多以风邪为患。《素问》中记载“肺风之状,多汗恶风……时咳短气,昼日则差,暮则甚”,“伤于风者,上先受之”,明确指出风邪侵袭人体,肺脏易先受邪。晁恩祥认为风为百病之长,咳嗽应当从风论治,本病同样应是风邪犯肺,气道挛急所致,治疗时应注重祛除风邪^[7]。郭锦等^[8]认为CVA发病与内外两个因素有关,内为痰饮停留于肺,外为感受六淫之邪,风又为六淫之首,故本病的发生,风邪为首要因素。由于CVA的病程较长,易反复发作,其基本病机为肺气失宣、邪实正虚,故治疗当祛邪同时兼以补肺固本^[9]。

1.2 方药 射干麻黄汤出自《金匮要略·肺痿肺病咳嗽上气病脉证治第七》“咳而上气,喉中水鸡声,射干麻黄汤主之”,是治疗寒哮的经典方剂,原方:射干十三枚(一法三两),麻黄四两,生姜四两,细辛、紫菀、款冬花各三两,五味子半升,大枣七枚,半夏(大者,洗)八枚(一法半升)。方剂用法:上九味,以水一斗二升,先煮麻黄两沸,去上沫,内诸药煮取三升,分温三服。方中射干清热解毒、下气、消痰利咽,麻黄宣肺、解表、平喘,射干与麻黄,二者寒热并用,一宣肺,一降肺,相辅相成,相互制约。同时射干配伍半夏、生姜共达降肺化饮之功。麻黄配伍细辛、紫菀、款冬花共奏宣肺化饮之效。五味子收敛肺气,大枣益气和中、调和诸药。全方收散有法,宣降有度,

祛邪不伤正,为“温肺化饮,下气祛痰”之良方^[10]。

2 药理机制研究

2.1 方剂研究 对于射干麻黄汤治疗CVA的作用机制,现代医学已有一定的研究,很多研究人员认为能够引起机体气道痉挛的多是白三烯等炎性物质,气道发生痉挛从而出现咳嗽、哮喘等表现。发病时通气受阻,人体内血管收缩,促进血小板凝集的血栓素会迅速产生大量的代谢产物。有研究证实射干麻黄汤能够减少血浆内血栓素及其代谢产物出现,从而缓解患者气道痉挛,减少咳嗽、气喘等症状。此外,现代药理研究表明射干麻黄汤可以诱发嗜酸性粒细胞凋亡,调节体内环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷的平衡,提升白细胞介素-2水平,强化细胞免疫水平,缓解气道炎症反应^[11]。同时射干麻黄汤能够提高机体免疫功能,有效预防变态反应的发生^[12]。

2.2 药对研究 射干和麻黄作为君药和臣药存在于方剂之中,从现代药理角度分析,对于CVA的作用与传统医学中的方药分析不谋而合。郑文江等^[13]通过网络药理学研究得出结论:射干-麻黄药对可能是通过控制辅助性T细胞1和2(Th1、Th2)和辅助性T细胞17(Th17)等细胞分化,以及调配哮喘(Asthma)、白细胞介素-17(IL-17)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K/Akt)、核因子- κ B(NF- κ B)、血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路来干预细胞代谢,抑制促炎因子,从而发挥抑制气道痉挛等作用。其中射干中含有的化学物质主要为黄酮类化合物,具有抗炎、镇痛、抗病毒、平喘等作用^[14]。李国信等^[15]通过动物实验研究发现射干可延长氨水引起的小鼠咳嗽潜伏期,还能降低部分小鼠咳嗽的次数,增加小鼠腹腔注射酚红后引起的小鼠气管酚红排泄量,从而得出结论:射干具有明显的止咳化痰作用。而药理研究发现麻黄的主要化学成分为生物碱、黄酮、挥发油、有机酸、氨基酸、多糖、鞣质等物质,具有很好的免疫抑制作用^[16]。黄玲等^[17]研究发现麻黄中的生物碱具有兴奋中枢的作用,能扩张支气管,缓解症状。通过现代药理研究发现射干和麻黄这一药对组合相互作用,不仅能改善气道痉挛,还能松弛气管平滑肌,具有很好的镇咳平喘作用。

2.3 单味药研究 现代药理研究证实细辛具有温肺化饮、祛风散寒的作用,其主要化学成分中含有挥发油类物质,其中包括丁香油酚、大黄樟醚、细辛醚、细辛酮、 β -蒎烯等,同样能够松弛支气管平滑肌,缓解支气管痉挛^[18]。有动物实验证实细辛挥发油中的甲基丁香油酚对豚鼠离体气管有松弛作用,从而缓解气道痉挛^[19]。紫菀具有润肺下气、止咳化痰的功效。现代药理研究发现紫菀含有丰富的化学成分,

包括萜类及其皂苷类、挥发油、肽类、黄酮、有机酸、酚类等。其药理学作用也十分广泛,不仅能够镇咳、祛痰、平喘,还具有抗肿瘤、抗菌、抗氧化等作用,是平喘止咳的良药^[20]。五味子为收涩药,归属于心、肺、肾经。现代药理研究发现其主要化学成分为木脂素、挥发油、多糖等,不仅能够防治气道炎症,对呼吸系统有一定影响,而且对于神经系统、免疫系统等均有不同程度的干预作用^[21],尤其是对于肺脏受邪导致的慢性咳嗽等有很好的疗效^[22]。半夏属于燥湿化痰类药物,现代药理研究发现其化学成分含有挥发油,少量烟碱, β -与 γ -氨基丁酸、精氨酸、天门冬氨酸、L-麻黄碱、三萜类化合物等,通过生物碱抑制咳嗽中枢,从而起到明显的镇咳化痰作用^[23]。款冬花的主要化学成分为黄酮类、三萜类、甾醇类、生物碱类、挥发油类等,药理研究发现其具有较好的止咳、平喘作用^[24]。

3 临床疗效研究

3.1 单纯中药治疗 射干麻黄汤为治疗CAV的有效方剂,在临床应用中众多医家根据患儿的症状体征进行辨证论治加减变化,并取得了很好的疗效。杨忠诚等^[25]将100例CVA患儿分为治疗组与对照组:治疗组60例给予射干麻黄汤,对照组40例给予孟鲁司特钠咀嚼片,疗程为14 d。结果证明射干麻黄汤治疗儿童CVA优于孟鲁司特钠咀嚼片。李虹乐等^[26]将已确诊为CVA的患儿分为治疗组与对照组:治疗组25例给予射干麻黄汤加减,对照组15例给予酮替芬片治疗。结果治疗组总有效率为92%,对照组总有效率为86%,且治疗组无明显不良反应,而对照组少数患儿出现了头晕、头疼、恶心等副作用。夏海波^[27]观察了射干麻黄汤加减治疗CVA患儿84例的临床疗效,结果临床控制56例,显效18例,好转6例,无效4例,总有效率为95.2%。

3.2 中药联合西药治疗 临床中有部分医家应用射干麻黄汤配合西药联合治疗,结果发现临床疗效良好。门忠友等^[28]将96例CVA患儿随机分为治疗组与对照组:治疗组50例给予射干麻黄汤及孟鲁司特钠片,对照组49例给予孟鲁司特钠片、富马酸酮替芬片,均治疗4周。结果显示治疗组治愈率92.00%、总有效率96.00%,对照组分别为71.74%和76.09%,治疗组疗效明显优于对照组。张德生等^[29]将86例CVA患儿随机分为2组:治疗组43例口服射干麻黄汤加减,同时配合西替利嗪;对照组单纯口服西替利嗪。结果治疗组总有效率为90.72%,明显优于对照组的72.09%,且治疗组随访6个月未见复发。张伟红^[30]将60例CVA患儿随机分为治疗组和对照组,其中对照组服用沙丁胺醇气雾剂、丙酸氟替卡松吸入气雾剂,治疗组同时联合服用射干麻黄汤加味。结果治疗组

总有效率为96.7%,明显高于对照组的70.0%,充分说明射干麻黄汤联合西药治疗儿童CVA临床疗效良好。

4 结语

射干麻黄汤是治疗小儿CVA的有效方剂,众多医家及学者通过临床观察及实验研究证实其疗效显著,且副作用较小,安全性较高,值得临床推广。尤其在当下儿童用药相对匮乏情况下,射干麻黄汤有望成为防治小儿CVA的创新药物,同时为开发防治小儿CVA的新药开拓更多新思路。但目前有关小儿CVA的发病机制研究较少,临床研究样本量小,疗效评价标准缺乏量化指标。未来需要我们进一步去研究,更好地利用现代科学技术手段,以探索更多的作用机制及临床应用。

参考文献

- [1] SUN W, LIU H Y. Montelukast and budesonide for childhood cough variant asthma[J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2019, 29 (4): 345.
- [2] 宋素艳, 杜敬华, 刘建春, 等. 穴位埋线联合孟鲁司特钠对小儿咳嗽变异性哮喘疗效及免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2017, 57 (13): 80.
- [3] 霍莉莉, 宣小平, 沈朝斌. 加减旋覆夏麻芍草汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31 (1): 24.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[C]// 中国中西医结合学会. 第二十次全国儿科中西医结合学术会议论文集. 2016: 47.
- [5] 刘运泽, 蓝皓月, 杨建秀, 等. 小青龙汤类方治疗小儿咳嗽变异性哮喘Meta分析[J]. 中医学报, 2018, 33 (10): 1895.
- [6] 于海洋, 韩雨, 杨阳, 等. 王有鹏教授运用“三辨思想”治疗咳嗽变异性哮喘经验[J]. 中国中医急症, 2018, 27 (9): 1655.
- [7] 韩桂玲, 屈毓敏, 王辛秋, 等. 基于数据挖掘的晁恩祥教授治疗慢性咳嗽临床观察[J]. 世界中医药, 2015, 10 (10): 1555.
- [8] 郭锦, 牛玉森, 李才元, 等. 二陈汤加味治疗风痰袭肺型咳嗽变异性哮喘[J]. 中医学报, 2019, 34 (6): 1292.
- [9] 甘雨, 乔敏, 丁春晓, 等. 固本止咳平喘颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠肺组织病理及Th1/Th2类细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (11): 2614.
- [10] 王付. 学用射干麻黄汤方证的思考与探索[J]. 中医药通报, 2013, 12 (4): 16.
- [11] 孙晖. 李铁临床应用射干麻黄汤加减验案举隅[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (67): 363.
- [12] 谭素娟, 艾华, 王文言. 射干麻黄汤化痰方抗过敏性哮喘的实验研究[J]. 中医杂志, 2000, 41 (5): 282.
- [13] 郑文江, 谢富洪, 黄慧婷, 等. 基于网络药理学的射干-麻黄药对治疗支气管哮喘的分子机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (19): 182.
- [14] 郭志辉. 射干的化学成分药理和临床研究进展[J]. 天津药学, 2009, 21 (4): 63.
- [15] 李国信, 齐越, 秦文艳, 等. 射干提取物止咳祛痰药理实验研究[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22 (2): 3.
- [16] 丁丽丽, 施松善, 崔健, 等. 麻黄化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31 (20): 1661.
- [17] 黄玲, 王艳宁, 吴曙粤. 中药麻黄药理作用研究进展[J]. 中外医疗, 2018, 37 (7): 195.
- [18] 梁学清, 李丹丹. 细辛药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2011, 29 (4): 318.
- [19] 曹魏敏, 胡雨, 王惠君. 论张仲景应用细辛与现代中药药理的相关性[C]// 中华中医药学会. 全国第二十次仲景学说学术年会论文集. 2012: 356.
- [20] 彭文静, 辛蕊华, 任丽花, 等. 紫菀化学成分及药理作用研究进展[J]. 动物医学进展, 2015, 36 (3): 102.
- [21] 罗运凤, 高洁, 柴艺汇, 等. 五味子药理作用及临床应用研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41 (5): 93.
- [22] 林乃龙, 何涛, 白美春. 久咳论治宜选五味子[J]. 包头医学院学报, 2003, 19 (4): 318.
- [23] 高振杰, 罗沙, 周建雄, 等. 半夏的研究进展[J]. 四川中医, 2019, 37 (4): 212.
- [24] 侯阿娇, 郭新月, 满文静, 等. 款冬花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2019, 36 (1): 107.
- [25] 杨忠诚, 张桂菊, 房艳艳, 等. 射干麻黄汤加味治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29 (11): 892.
- [26] 李虹乐, 张凤春, 何希艳. 射干麻黄汤化痰治疗小儿咳嗽变异性哮喘25例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2008, 15 (2): 92.
- [27] 夏海波. 射干麻黄汤加味治疗小儿咳嗽变异性哮喘84例临床观察[J]. 中医药导报, 2008, 14 (9): 49.
- [28] 门忠友, 慕秀贞, 刘淑芬. 射干麻黄汤加味联合西药治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 中国中医急症, 2011, 20 (2): 205.
- [29] 张德生, 胡国华, 张冬卿. 射干麻黄汤配合西替利嗪治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2005, 11 (2): 57.
- [30] 张伟红. 中西医结合治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效观察[J]. 中国现代医生, 2013, 51 (13): 116.

第一作者: 王有鹏(1964—), 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治小儿呼吸系统疾病。

通讯作者: 李志军, 医学博士, 在站博士后, 主任医师, 硕士研究生导师。tangtang98a26@sina.com

收稿日期: 2020-12-27

编辑: 傅如海