

止喘灵口服液临床应用专家共识

杜莹,谢雁鸣,黎元元,魏瑞丽

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京 100700)

摘要:止喘灵口服液在临床上较为广泛地应用于支气管哮喘和喘息性支气管炎的治疗和协同治疗,经多年临床观察,有明显的平喘、祛痰、止咳的疗效。经梳理说明书、文献检索、专家访谈和问卷调查等步骤,确定了17个临床问题,结合31位临床、药学、循证医学等多学科专家的经验,采用名义组法达成共识,投票出10条推荐意见和19条共识建议,最后对止喘灵口服液的治疗疾病、合并用药、剂量、疗程、安全性等方面制定共识,以促进临床安全合理用药。

关键词:止喘灵口服液;专家共识;支气管哮喘;疗效;合理用药

中图分类号:R256.1

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)11-0253-06

Expert Consensus on Clinical Application of Zhichuanling Oral Liquid(止喘灵口服液)

DU Ying, XIE Yanming, LI Yuanyuan, WEI Ruili

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Zhichuanling Oral Liquid(止喘灵口服液) is widely used in clinical practice for the treatment and synergistic treatment of bronchial asthma and asthmatic bronchitis. After years of clinical observation, it has obvious therapeutic effects in relieving asthma, expelling phlegm and relieving cough. This consensus has identified 17 clinical issues through steps such as sorting out instructions, literature search, expert interviews and questionnaire surveys. Based on the experience of 31 multidisciplinary experts in clinical, pharmaceutical, evidence-based medicine and other fields, a nominal group method was used to reach a consensus. Ten recommended opinions and 19 shared suggestions were voted out. Finally, a consensus was developed on the treatment of diseases, combination therapy, dosage, course of treatment, safety and other aspects of Zhichuanling Oral Liquid to promote safe and rational use of drugs in clinical practice.

Keywords: Zhichuanling Oral Liquid(止喘灵口服液); expert consensus; bronchial asthma; therapeutic effect; reasonable medication

支气管哮喘(Bronchial asthma,简称哮喘)是以气道的慢性炎症、高反应性、可逆性的气流受限以及气道重构为主要特征的呼吸道疾病,主要表现为反复发作的喘息、气急、伴或不伴胸闷或咳嗽,常在夜间及凌晨发作或加重,受遗传和环境因素的影响。支气管哮喘是最常见的慢性发作性呼吸道疾病,患病率呈逐年增长的趋势,已经成为一个重要的公共健康问题,造成严重的经济和社会负担^[1]。根据2012—2015年在全国10个省市进行的“中国肺健康研究”项目,结果显示我国20岁以上人群的患病率为4.2%^[2],目前我国患有哮喘的人数超过4000万。

基金项目:国家中医药管理局岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号);中国中医科学院创新工程项目(CI2021A00702)

作者简介:杜莹(1996-),女(满族),吉林四平人,硕士在读,研究方向:中医临床评价方法。

通讯作者:谢雁鸣(1959-),女,吉林长春人,主任医师,博士研究生导师,学士,研究方向:中药上市后研究与评价。E-mail: ketizu@163.com。

黎元元(1976-),女,江西南康人,研究员,硕士研究生导师,博士,研究方向:循证中医药方法学。E-mail: chibjyy@163.com。

喘息性支气管炎是一种好发于春冬季,以婴幼儿为主,与过敏、呼吸道感染相关的呼吸系统疾病,临床表现为刺激性干咳、发热、喘息^[3]。流行病学调查显示,喘息性支气管炎多发于1~3岁婴幼儿,占总发生率的30%~60%^[4]。

止喘灵口服液是苏中药业集团股份有限公司生产的独家品种,是由广泛用于治疗支气管哮喘、喘息性支气管炎的止喘灵注射液改良剂型而来,于2000年批准上市(国药准字Z20000058),被纳入2022版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类品种(化痰、止咳、平喘剂)。

本共识按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分:标准化文件的结构和起草规则》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》^[5]中的规则起草。所有专家及工作组秘书在参加项目工作前均实名签署了“利益冲突声明书”。在共识制定过程中,所有相关参与者均无利益冲突。企业人员仅负责会议组织服务工作,不参与共识的决策工作。

1 推荐意见、共识建议概要

本共识达成以下10条共识推荐意见和19条共识建议,详见表1、表2。

2 范围

本共识确定止喘灵口服液治疗支气管哮喘、喘息性支气管

炎临床疗效、剂量、疗程、联合用药、注意事项、禁忌人群等问题,并说明临床应用的安全性。

本共识适用于全国各级医院及基层医疗卫生机构的临床中医、西医、中西医结合专业医师、药师,为其合理使用止喘灵口服液提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

止喘灵口服液方源于《太平惠民合剂局方》中的“三拗汤”和清代医家张觉人《外科十三方考》中的“立止哮喘烟”,经首都医科大学宣武医院长期使用并化裁而来。方中麻黄有发散风寒之功,连翘有清热、解毒、散结、消肿之效,加之苦杏仁降气止咳平喘,润肠通便,以及洋金花止咳平喘,止痛镇静。

3.2 药物组成

麻黄、苦杏仁(焯)、洋金花、连翘。

3.3 功能主治

平喘、祛痰、止咳。用于哮喘、咳嗽、胸闷痰多;支气管哮喘、喘息性支气管炎见上述证候者。

3.4 政策准入情况

现执行《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022 版)》乙类,属于内科用药>化痰、止咳、平喘剂>平喘剂(ZA>ZA06>ZA06E)。曾纳入 2009 版、2017 版、2019 版、2020 版、2021 版国家医保目录。

3.5 其他指南共识的收录情况

(1)2023 年中国中西医结合学会发布的《支气管哮喘中西

表 1 本共识达成的共识推荐意见概要

序号	共识条目	证据等级	投票结果	推荐方向和强度
1	止喘灵口服液联合西药(硫酸沙丁胺醇、氨茶碱、丙酸氟替卡松)治疗支气管哮喘可以提高总有效率	C	19/21	强推荐
2	止喘灵口服液单独使用治疗轻中度支气管哮喘可以提高哮喘控制率,提高哮喘控制测试评分(Asthma control test,ACT)、哮喘生命质量评分(Questionnaire of asthma quality of life in adults,AQLQ),疗效不劣于沙美特罗丙酸氟替卡松	B	17/21	强推荐
3	止喘灵口服液联合西药常规(丙酸氟替卡松)治疗支气管哮喘,可以改善肺功能指标	C	20/21	强推荐
4	止喘灵口服液联合西药常规(抗感染、解痉平喘)治疗支气管哮喘,可以缩短症状体征消失时间	C	21/21	强推荐
5	止喘灵口服液联合西药常规(丙酸氟替卡松)治疗支气管哮喘,可以降低证候评分	D	19/21	强推荐
6	止喘灵口服液联合西药常规(丙酸氟替卡松)治疗支气管哮喘,可以提高莱斯特咳嗽调查评分(Leicester cough questionnaire,LCQ)、标准哮喘生活质量评分(Pediatric asthma quality of life questionnaire,PAQLQ)评分、哮喘控制测试评分(Childhood asthma control test,C-ACT)、哮喘药物依从性评分(The medication adherence report scale for asthma,MARS-A)	D	20/21	强推荐
7	止喘灵口服液联合西药常规(抗感染、解痉平喘)治疗支气管哮喘,可以降低血清炎症因子指标	C	16/21	强推荐
8	止喘灵口服液联合西药(抗感染)治疗喘息性支气管炎可以提高总有效率	D	18/21	强推荐
9	止喘灵口服液联合西药(抗感染)治疗喘息性支气管炎可以改善症状体征	D	19/21	强推荐
10	止喘灵口服液联合西药(抗感染)治疗喘息性支气管炎可以改善峰值呼气流量(Peak expiratory flow rate,PEFR)	D	20/21	强推荐

表 2 本共识达成的共识建议概要

序号	共识条目	投票结果	建议强度
1	止喘灵口服液临床可用于治疗支气管哮喘,包括咳嗽变异性哮喘	21/21	建议
2	止喘灵口服液治疗支气管哮喘建议用于急性发作期	21/21	建议
3	止喘灵口服液治疗支气管哮喘建议用于慢性持续期	17/21	建议
4	止喘灵口服液治疗支气管哮喘建议用于临床缓解期	11/21	不建议
5	止喘灵口服液治疗支气管哮喘(轻中度)可单独使用	19/21	建议
6	止喘灵口服液治疗支气管哮喘(重度、合并呼吸道感染)需联合用药	21/21	建议
7	止喘灵口服液治疗支气管哮喘(重度、合并呼吸道感染)患者时,可联合使用吸入性糖皮质激素(Inhaled corticosteroids,ICS)、支气管扩张剂、白三烯调节剂、祛痰药、ICS/LABA 联合制剂及抗感染等药物	21/21	建议
8	止喘灵口服液治疗支气管哮喘,7 d 为 1 个疗程,建议 1~2 个疗程	21/21	建议
9	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎建议用于急性发作期	21/21	建议
10	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎建议用于慢性迁延期	15/21	建议
11	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎(轻中度)可单独使用	19/21	建议
12	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎(重度、合并呼吸道感染)需联合用药	20/21	建议
13	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎(重度、合并呼吸道感染)患者时,可联合使用祛痰药、茶碱类药物、抗感染药物、免疫调节剂、β2 受体激动剂(Selectiveβ2-adrenoceptor agonists,LABA)、吸入性糖皮质激素、双支气管扩张剂(β2 受体激动剂/长效毒蕈碱受体拮抗剂,LABA/LAMA)(Long-acting muscarinic antagonist,LAMA)、三联制剂(ICS/LABA/LAMA)及抗感染等药物	20/21	建议
14	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎,7 d 为 1 个疗程	21/21	建议
15	止喘灵口服液的成人推荐剂量为 10 mL/次,3 次/d,建议饭后服用	20/21	建议
16	止喘灵口服液在特殊人群的用药注意事项为:①运动员慎用;②心律失常患者慎用;③肾功能不全的患者慎用;④严重失眠、焦虑患者慎用;⑤严重便秘患者慎用	21/21	建议
17	止喘灵口服液禁忌:①青光眼患者禁用;②孕妇禁用	21/21	建议
18	止喘灵口服液临床应用中的不良反应有皮肤潮红、口干、恶心、呕吐、腹痛、胃部不适、皮疹、瘙痒、心悸、局部麻木等	21/21	建议
19	止喘灵口服液避免与抗胆碱能药物联合使用	14/21	建议

医结合诊疗指南》^[6]中“痰浊阻肺证”推荐使用止喘灵口服液。

(2)2022年3月发表于《中国中西医结合杂志》的《中成药治疗成人支气管哮喘临床应用指南(2021年)》^[1]中“止喘灵口服液适用于支气管哮喘慢性持续期”。

(3)2020年中国中西医结合学会儿科分会发布的《中西医结合防治儿童哮喘专家共识》^[7]中“外寒内热证”推荐使用止喘灵口服液。

(4)2023年北京中医药学会发布的《北京市儿童新型冠状病毒感染中医药诊治专家共识》^[8]中“咳嗽气喘”推荐使用止喘灵口服液。

(5)2020年7月发表于《中国中药杂志》的《慢性阻塞性肺疾病稳定期中医临床实践指南》^[9]中“止喘灵口服液治疗可改善患者症状积分”。

4 临床问题清单

通过名义组法确立了17个临床问题,清单见表3。

表3 临床问题清单

序号	临床问题
1	止喘灵口服液适用于治疗哪些疾病
2	止喘灵口服液单独/联合使用治疗支气管哮喘的疗效
3	止喘灵口服液治疗支气管哮喘的常用联合用药
4	止喘灵口服液治疗支气管哮喘的分期
5	止喘灵口服液治疗支气管哮喘的疗程
6	止喘灵口服液单独/联合使用治疗喘息性支气管炎的疗效
7	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎的常用联合用药
8	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎的分期
9	止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎的疗程
10	止喘灵口服液单独/联合使用治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效
11	止喘灵口服液治疗慢性阻塞性肺疾病的常用联合用药
12	止喘灵口服液治疗慢性阻塞性肺疾病的分期
13	止喘灵口服液治疗慢性阻塞性肺疾病的疗程
14	止喘灵口服液临床常用的剂量
15	止喘灵口服液临床应用中的安全性
16	止喘灵口服液在特殊人群的用药注意事项
17	止喘灵口服液适宜的中医证候

5 疾病诊断

5.1 支气管哮喘

5.1.1 中医诊断要点 支气管哮喘的中医诊断标准参考中华中医药学会肺系病专业委员会/中国民族医药学会肺病分会发

布的《支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)》^[10]、《支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)》^[11],具体如下。

临床表现:(1)超过1个症状(喘息、气短、胸闷和咳嗽),尤其是成人患者;(2)夜间或早晨症状常常加重;(3)症状表现和强度随时间变化,呈反复发作性,多突然发作,可见鼻痒、喷嚏、咳嗽、胸闷等先兆。喉中哮鸣有声,呼吸困难,不能平卧,甚至面色苍白,唇甲青紫,约数分钟、数小时后缓解,甚至在大发作时持续难平,出现喘脱;(4)多与先天禀赋有关,家族中可有哮喘史;常由气候突变、饮食不当、情志失调、劳累、病毒感染(如感冒)、接触过敏源、刺激物(如汽车废气、烟雾或强烈气味)等诱发;(5)平时可一如常人,或稍感疲劳、纳差;病程日久,反复发作,导致正气亏虚,可出现动则气喘等。

5.1.2 西医诊断要点 西医诊断标准参考《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[12]和《支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)》^[13],具体如下。

典型哮喘的临床症状和体征:(1)反复发作喘息、气急,伴或不伴胸闷或咳嗽,夜间及晨间多发,常与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及上呼吸道感染、运动等有关;(2)发作时双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音,呼气相延长;(3)上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。

可变的呼气气流受限的客观检查:(1)支气管舒张试验阳性(吸入支气管舒张剂后,第1秒用力呼气量(Forced Expiratory Volume in the first second,FEV1)增加>12%且绝对值增加>200 mL);或抗炎4周治疗后与基线值比较,肺功能显著改善(FEV1增加>12%且绝对值增加>200 mL)。(2)支气管激发试验阳性(使用标准剂量的乙酰甲胆碱或组胺,FEV1降低≥20%)。(3)呼气流量峰值(Peak expiratory flow,PEF)平均每日昼夜变异率>10%,或PEF周变异率>20%。

符合上述临床症状和体征,同时具备可变的呼气气流受限的客观检查中的任意一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽,可以诊断为哮喘。

分级:根据达到哮喘控制所采用的治疗级别来进行分级。轻度哮喘:经过第1级、第2级治疗能达到完全控制者;中度哮喘:经过第3级治疗能达到完全控制者;重度哮喘:需要第4级或第5级治疗才能达到完全控制,或者即使经过第4级或第5级治疗仍不能达到控制者。详见表4。

表4 哮喘分级治疗方案

药物	1级	2级	3级	4级	5级
推荐选择控制药物	按需ICS+福莫特罗	低剂量ICS或按需ICS+福莫特罗	低剂量ICS+LABA	中剂量ICS+LABA	参考临床表型加抗IgE单克隆抗体,或加抗IL-5,或加抗IL-5R,或加抗IL-4R单克隆抗体
其他选择控制药物	按需使用短效β ₂ -受体激动剂时即联合低剂量ICS	白三烯受体拮抗剂 低剂量茶碱	中剂量ICS或低剂量ICS+白三烯受体拮抗药物或加茶碱	高剂量ICS加LABA或加白三烯受体拮抗药物或加茶碱	高剂量ICS+LABA加其他治疗,如加LAMA,或加茶碱或加低剂量口服激素(注意不良反应)
首选缓解药物	按需使用低剂量ICS+福莫特罗,处方维持和缓解治疗的患者按需使用低剂量ICS+福莫特罗				
其他可选缓解药物	按需使用短效β ₂ -受体激动剂				

注:ICS:吸入性糖皮质激素;LABA:长效β₂受体激动剂;LAMA:长效抗胆碱能药物。

5.2 喘息性支气管炎

5.2.1 中医诊断要点 中医诊断标准参考《喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识》^[3], 喘息病位在肺, 是由于外邪入侵, 饮食失衡, 情志失调, 或久病气虚, 肾失摄纳所致的肺气上逆, 失于宣降, 以呼吸困难、甚则张口抬肩、鼻翼翕动等为主要临床表现的一种病证。

5.2.2 西医诊断要点 西医诊断标准参考《喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识》^[3], 具体如下。

(1) 通常急性起病, 发病时间短, 进展迅速, 通常伴有上呼吸道感染症状如咽痛、鼻塞等; (2) 常有刺激性干咳, 或者咯少量黏液性痰, 可伴心前区憋闷感, 不咳时喉部常听到痰鸣音、喘鸣声, 但无明显呼吸困难, 夜晚或清晨哭吵时咳喘加剧, 似哮喘样, 喘息严重时可出现紫绀; (3) 全身症状较轻, 体温一般不超过 38℃; (4) 两肺呼吸音粗, 可闻及散在干湿性罗音, 咳嗽、咳痰后可好转; (5) 胸部 X 线检查可见肺纹理增多或正常; (6) 血常规检查, 病毒性支气管炎白细胞总数正常或偏低, 细菌性支气管炎白细胞总数可升高, 中性粒细胞增多; (7) 排除肺炎、肺结核、支气管肺癌、支气管内膜结核等疾病。

6 临床应用建议

6.1 适应证

止喘灵口服液临床可用于治疗支气管哮喘, 包括咳嗽变异性哮喘 (共识建议)。

6.1.1 支气管哮喘 止喘灵口服液单独使用治疗轻中度支气管哮喘, 可以提高哮喘控制率、提高哮喘控制测试 (ACT) 评分、哮喘生命质量表 (AQLQ) 评分, 疗效不劣于沙美特罗丙酸氟替卡松^[14] (B 级证据, 强推荐)。

一项开放、平行对照、多中心设计随机对照试验^[14], 纳入的中国 12 家研究中心共计 385 例受试者作为研究对象, 随机入组 353 例分为试验组 (止喘灵组)、联合治疗组 (止喘灵联合沙美特罗丙酸氟替卡松 50/100 μg 吸入) 和对照组 (沙美特罗丙酸氟替卡松 50/100 μg 吸入)。治疗 4 周后, 3 个组的哮喘控制率分别为 91.49%、90.10% 和 94.79%, 止喘灵组不劣于对照组。3 个组的 ACT 评分较基线变化值分别为 (6.49 ± 2.96) 分、(7.07 ± 2.75) 分和 (6.20 ± 2.83) 分, 组间比较差异无统计学意义 ($P = 0.0545$)。3 个组 AQLQ 评分变化值分别为 (39.30 ± 24.03) 分、(42.20 ± 22.70) 分和 (37.18 ± 26.75) 分, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 止喘灵组和对对照组均有提高患者生活质量的作用且差异无统计学意义。

止喘灵口服液联合西药 (硫酸沙丁胺醇、氨茶碱、丙酸氟替卡松) 治疗支气管哮喘可以提高总有效率^[15-19] (C 级证据, 强推荐)。

止喘灵口服液联合西药 (硫酸沙丁胺醇、氨茶碱、丙酸氟替卡松) 治疗支气管哮喘可以降低证候评分, 改善肺功能指标^[17,20]; 缩短症状体征消失时间^[18,21], 降低血清炎症因子指标^[15,17] (C 级证据, 强推荐)。

止喘灵口服液联合西药 (丙酸氟替卡松) 治疗支气管哮喘可以提高 LCQ 评分、PAQLQ 评分、C - ACT 评分、MARS - A 评分^[17] (D 级证据, 强推荐)。

6.1.2 喘息性支气管炎 止喘灵口服液联合西药 (抗感染) 治疗喘息性支气管炎, 可以提高总有效率、改善症状体征、改善 PEFr (D 级证据, 强推荐)。

一项^[22]随机对照试验, 将 104 例喘息性支气管炎患者随机分为治疗组 74 例、对照组 30 例。治疗组抗感染治疗加止喘

灵口服液, 3 次/d, 每次 10 mL; 对照组给予抗感染治疗加氨茶碱, 两组均治疗 7 d。治疗组相对于对照组, 可提高总有效率、改善症状体征、改善最大呼气流速 (Peak expiratory flow rate, PEFr) ($P < 0.05$)。

6.2 中医辨证

止喘灵口服液可用于痰浊阻肺证^[6] 和外寒内热证^[7] (共识建议)。

痰浊阻肺证诊断要点: 喘促或咳嗽或胸闷、气短, 喉中痰鸣, 痰多、白黏或清稀, 胃脘痞满, 食少纳呆, 肢体困倦, 舌苔白腻, 脉滑或弦滑。

外寒内热证诊断要点: 喘促气急, 咳嗽哮喘, 痰稠色黄, 鼻塞喷嚏, 流清涕, 或恶寒发热, 咽红口渴, 大便干结, 小便黄, 舌质红, 苔薄白或薄黄, 脉浮紧或滑数。

6.3 用法用量

止喘灵口服液的成人推荐剂量为 10 mL/次, 3 次/d, 建议饭后服用 (共识建议)。

6.4 疗程

止喘灵口服液治疗支气管哮喘, 7 d 为 1 个疗程, 建议 1 ~ 2 个疗程 (共识建议)。

止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎, 7 d 为 1 个疗程 (共识建议)。

6.5 治疗时机

止喘灵口服液治疗支气管哮喘, 急性发作期和慢性持续期均可使用 (共识建议)。

止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎, 急性发作期和慢性迁延期均可使用 (共识建议)。

6.6 联合用药

止喘灵口服液治疗支气管哮喘 (重型、合并呼吸道感染) 患者时, 可联合使用吸入性糖皮质激素 (ICS)、支气管扩张剂、白三烯调节剂、祛痰药、ICS/LABA 联合制剂及抗感染等药物 (共识建议)。

止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎 (重型、合并呼吸道感染) 患者时, 可联合使用祛痰药、茶碱类药物、抗感染药物、免疫调节剂、β₂ 受体激动剂 (LABA)、吸入性糖皮质激素 (ICS)、双支气管扩张剂 (LABA/LAMA)、三联制剂 (ICS/LABA/LAMA) 及抗感染等药物 (共识建议)。

建议止喘灵口服液至少与其他药物间隔 30 min 服用。

7 现代研究

7.1 止喘灵口服液治疗儿童喘息性支气管炎

有 1 篇 RCT^[23] 研究表明止喘灵口服液联合沙丁胺醇治疗儿童喘息性支气管炎可以提高总有效率、缩短临床症状改善时间、改善肺功能指标、降低炎症因子水平。

有 1 篇 RCT^[24] 研究表明止喘灵口服液联合小儿肺热咳喘口服液治疗儿童喘息性支气管炎可以提高总缓解率、改善肺功能指标、降低 6 个月内患儿反复呼吸道感染发作次数。

7.2 止喘灵口服液治疗喘息性支气管炎

有 2 篇 RCT^[25-26] 研究表明止喘灵口服液联合硫酸镁佐治小儿喘息性支气管炎能够有效改善患儿的症状, 促进患儿的恢复。

7.3 止喘灵口服液治疗毛细支气管炎

有 1 篇 RCT^[27] 研究表明氧驱动雾化吸入布地奈德联合止喘灵口服液辅助治疗小儿毛细支气管炎可显著改善患儿的临

床症状、体征,缩短病情恢复和住院时间。

7.4 止喘灵口服液儿童用量

2021年全国中医药高等教育中医儿科学专业规划教材《中医儿科学》^[28](汪受传、丁樱主编)和2020年中国中西医结合学会儿科分会发布的《中西医结合防治儿童哮喘专家共识》^[6]记载:止喘灵口服液,1~3岁,每次3 mL;4~9岁,每次6 mL;≥10岁,每次10 mL;3次/d,口服。

8 安全性

8.1 不良反应

8.1.1 药品说明书记载的不良反应 药品说明书[不良反应]项提示:少数患者用药后出现口干、皮肤潮红、心率增快。

8.1.2 上市后报道的不良反 截至2022年12月,共获得国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(Spontaneous Reporting System, SRS)反馈数据162例,累计不良反应/事件256例次,检索到文献报道12例次,不良反应主要表现为皮肤潮红、口干、恶心、呕吐、腹痛、胃部不适、皮疹、瘙痒、心悸、局部麻木等症状。均为一般不良反应,无严重不良反应。

8.2 禁忌

(1)青光眼患者禁用;(2)孕妇禁用(药品说明书及共识建议)。

8.3 注意事项

(1)本品含有洋金花,主要含有东莨菪碱等成分(药品说明书);(2)本品含有麻黄,麻黄碱成分可增加地高辛、洋地黄等强心苷类药物的吸收和敏感性,使其毒性增强(药品说明书);(3)运动员慎用(药品说明书);(4)严重高血压、冠心病、心律失常、肝肾功能不全、前列腺肥大、尿潴留患者应在医生指导下使用(共识建议);(5)严重失眠、严重便秘、焦虑患者慎用(共识建议);(6)服药期间忌食生冷、油腻、辛辣食物(药品说明书);(7)本品具有抗胆碱能的作用机制,避免与其他抗胆碱能药物联合使用(共识建议);(8)如服药7 d后病情无好转,建议到医院就诊(共识建议)。

9 共识说明

本共识由中国中医科学院中医临床基础医学研究所、北京中医药大学第三附属医院、苏中药业集团股份有限公司提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位:北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所。

本共识参加单位(按笔画排序):上海市中医医院、上海市肺科医院、山东中医药大学附属医院、中山大学附属第一医院、中日友好医院、中国人民武装警察部队总医院、中国中医科学院西苑医院、天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、北京中医药大学东方医院、辽宁中医药大学附属第二医院、华中科技大学协和深圳医院、安徽中医药大学、安徽中医药大学第一附属医院、苏州市立医院、张家港市第一人民医院、青海省中医医院、陕西省第二人民医院、首都医科大学附属北京儿童医院、首都医科大学附属北京胸科医院、哈尔滨市中医医院、黑龙江中医药大学附属第二医院、黑龙江省传染病防治院。

本共识主要起草人:王成祥、谢雁鸣、黎元元。

本共识专家组(按笔画排序):丁卫民、于会勇、于雪峰、王成祥、王连心、付建华、白明、孙辉、孙增涛、朱振刚、吴力群、吴岷、张伟、张念志、李泽庚、杨善军、杨燕、陈张琴、林江涛、林澐、苗青、周燕斌、赵永祥、钱文霞、高红梅、唐再庆、谢雁鸣、焦夏

玲、虞坚尔、黎元元、魏葆琳。

本共识工作组:杜莹、魏瑞丽。

附录 A

(资料性)

止喘灵口服液相关资料

A.1 中医理论基础

支气管哮喘发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难或发作性咳嗽、胸闷,根据临床表现分急性发作期、慢性持续期、临床缓解期。本病多属于中医学“哮喘”范畴,发作的基本病理变化为“伏痰”遇感引触,痰随气升,气因痰阻,相互搏结,壅塞气道,气道挛急狭窄,通畅不利,肺气宜降失常,引动停积之痰。病机专注于痰,提出“未发以扶正气为主,既发以攻邪气为急”的治疗原则,治标需分寒热,寒痰当温化宣肺,热痰当清化肃肺,表证显者兼以解表。

喘息性支气管炎在婴幼儿中发生率较高,以咳嗽、咳痰、发热、喘息为主要临床症状。小儿“肺常不足”的生理特点,一旦六淫之邪侵犯机体,皮毛受邪,即可由毛窍而入于肺系,也可从口鼻而舍于肺,造成肺的清宣肃降功能失常,气机不利,肺气上逆而导致喘息。六淫邪气导致喘息病临床上以风寒、风热、风燥多见。辨证治疗主要包括:一是以宣降肺气止咳为总的治疗原则,可随风寒、风热、风燥等邪气的不同而分别予以疏风散寒、疏风清热、疏风润燥等治法;二是重视化痰降气,痰清气顺,则咳嗽易除。

本方源于张仲景,出自《太平惠民合剂局方》中的“三拗汤”和丹道医家张觉人《外科十三方考》中的“立止哮喘烟”,经北京宣武医院长期使用并化裁而来,方由麻黄、苦杏仁(焯)、连翘和洋金花4味药组成。

麻黄发汗、开腠、散寒,可开郁闭之肺气,为君药;苦杏仁为臣药,降气定喘,宣肺止咳,苦辛而温,主入肺经气分,故善破壅降逆、疏理开通。肺主宣发和肃降,宣降相宜则肺气和顺。麻黄与杏仁同入肺经,麻黄擅于宣畅肺气,杏仁长于宣降肺气;两药一宣一降,调畅气机,一表一里,共使风寒去,肺气宣,逆气降,咳喘消,故前人有“麻黄以杏仁为臂助”之说。连翘清热解

毒,性凉味苦,轻清上浮,可治上焦诸热,针对由外感风热、风寒入里化热、外寒内热的症状;洋金花平喘止咳,用于哮喘咳嗽,共为佐使药。

此外,苦杏仁有小毒^[29],毒性来自于苦杏仁苷和苦杏仁苷酶,毒素主要在杏仁尖和杏仁皮中,焯制去皮减毒。

A.2 药学研究

物质基础:止喘灵口服液本产品所有的原药材严格按照《中华人民共和国药典》现行版标准,并制定企业内控标准,对原药材性状、鉴别或含量测定等进行检验,保证药材品质优良。

质量控制:参照止喘灵注射液(麻黄、苦杏仁、连翘、洋金花)的质量标准,拟制订止喘灵口服液内控标准:每1 mL含洋金花以东莨菪碱(C₁₇H₂₁NO₄)和阿托品(C₁₇H₂₃NO₃)的总量计,应为8~16 μg。每1 mL含麻黄以盐酸麻黄碱(C₁₀H₁₅NO·HCl)和盐酸伪麻黄碱(C₁₀H₁₅NO·HCl)的总量计,应为0.16~0.24 mg。止喘灵口服液单次用量10 mL,相当于东莨菪碱片临床常用剂量(10 mg/片)的8%~18%。

稳定性试验:根据《中华人民共和国药典》(2020年版)四部原料药与制剂稳定性试验指导原则和药品稳定性试验管

理规程(标准号:Q/SZ M.12.03.009),考察产品在规定贮存条件下的稳定性,结果显示该产品有效期内稳定性试验结果均符合质量标准要求。

A.3 药理研究

A.3.1 药理作用

说明书[药理毒理]项显示:动物试验结果:本品可延长胆碱和组胺诱发的豚鼠哮喘反应潜伏期;抑制乙酰胆碱和组胺所致的豚鼠离体气管平滑肌条收缩;对抗乙酰胆碱所致的豚鼠离体肺支气管灌流量减少;减少二氧化硫诱发的小鼠咳嗽反应次数,促进小鼠气管段酚红排出量^[30]。

A.3.2 网络药理学研究

基于网络药理学的作用机制研究^[31-32]显示:止喘灵口服液与哮喘的靶点筛选得到58个与哮喘相关的生物活性成分和42个潜在靶点,进一步的聚类 and 富集分析表明NF- κ B信号通路、PI3K/Akt信号通路、IL-17信号通路、Toll样受体信号通路和TNF信号通路可能是止喘灵治疗哮喘的核心途径。提示止喘灵口服液在减轻气道炎症、抑制气道重塑和黏液分泌等方面发挥了重要作用。

A.4 非临床安全性研究

急性毒性实验结果表明:小鼠灌胃给予不同剂量的止喘灵口服液,观察1周,LD50为139.50 g生药/kg,95%CI[125.61, 154.93]g/kg。小鼠腹腔注射止喘灵口服液,观察1周,LD50为47.99 g生药/kg,95%CI[37.97, 60.65]g/kg。小鼠尸检肉眼观察重要脏器无异常。按成人体重剂量换算,止喘灵口服液灌胃的LD50约为临床剂量的1700倍,腹腔注射的LD50约为临床剂量的600倍。

长期毒性实验结果表明:大鼠灌胃给予止喘灵口服液(1.6、3.2、6.4 g/kg),连续12周,动物健康状况良好,皮毛光泽,活动度好,体质量增长均匀,血常规和生化检测指标(血红蛋白、血细胞计数与分类、出凝血时间测定、血清总胆固醇、血糖、血清总蛋白、白蛋白)、肝肾功能指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、血清总胆红素、尿素氮、肌酐)、与对照组无显著差异。重要脏器质量系数及病理切片检查未发现中毒性损害。恢复期各项指标检查亦未见迟发性毒性反应。大鼠长期毒性实验的高剂量是成人剂量的80倍,提示在此剂量和时间范围内服用止喘灵口服液安全性较好。

参考文献

- [1] 林江涛,孙增涛.中成药治疗成人支气管哮喘临床应用指南(2021年)[J].中国中西医结合杂志,2022,42(3):276-286.
- [2] 周新,张旻.中国支气管哮喘防治指南(2020年版)解读[J].诊断学理论与实践,2021,20(2):138-143.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会亚健康专业委员会中西医结合治疗学组.喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识[J].中西医结合研究,2020,12(1):32-35.
- [4] 汪佩林,徐文付,徐双云,等.小儿肺热咳嗽口服液联合布地奈德雾化吸入治疗小儿喘息性支气管炎的疗效及改善机体炎症反应和免疫力的效果研究[J].现代生物医学进展,2023,23(6):1165-1168,1189.
- [5] 莫美,廖星,张霄潇,等.中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范[J].中国中药杂志,2019,44(12):2644-2651.
- [6] 中国中西医结合学会,中华中医药学会,中华医学会.支气管哮喘中西医结合诊疗指南[DB/OL].[2023-5-31]https://www.cacm.org.cn/wp-content/uploads/2023/06/.
- [7] 尚云晓,王雪峰.中西医结合防治儿童哮喘专家共识[J].中国中西医结合儿科学,2020,12(3):185-191.
- [8] 北京中医药学会.北京市儿童新型冠状病毒感染中医药诊治专

家共识[DB/OL].[2023-1-19]http://www.bjacm.com.cn/cn/index/526_15367_80589.

- [9] 樊长征,苗青,樊葵蓉,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期中医临床实践指南(征求意见稿)[J].中国中药杂志,2020,45(22):5309-5322.
- [10] 李建生,王至婉.支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)[J].中医杂志,2016,57(22):1978-1980.
- [11] 晁恩祥,孙增涛,刘恩顺.支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)[J].中医杂志,2013,54(7):627-629.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
- [13] 迟春花,汤葳,周新.支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(10):751-762.
- [14] 王文雅,林江涛,孙增涛,等.止喘灵口服液治疗支气管哮喘有效性和安全性研究:一项随机、开放、平行对照的多中心临床试验[J].中国实用内科杂志,2023,43(11):922-927.
- [15] 王建梅.止喘灵口服液联合沙丁胺醇在支气管哮喘患儿治疗中的效果[J].四川解剖学杂志,2021,29(4):80-82.
- [16] 周衍华.止喘灵口服液治疗咳嗽变异性哮喘30例[J].中外医疗,2009,28(15):83-84.
- [17] 王栋梅,田富香,耿在富,等.止喘灵口服液联合丙酸氟替卡松治疗儿童哮喘的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(11):3301-3305.
- [18] 汤建顺.小儿支气管哮喘急性发作期呼吸道感染的临床诊断与治疗分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(14):85-86.
- [19] 白强.中西药物结合治疗咳嗽变异性哮喘45例疗效观察[J].中国社区医师(医学专业半月刊),2009,11(7):75.
- [20] 王进安.止喘灵口服液联用辅舒酮防治儿童哮喘分析[J].中华医药学杂志,2004,3(3):61-62.
- [21] 赵金泉.止喘灵佐治儿童哮喘临床分析[J].山西医药杂志(下半月刊),2011,40(1):52.
- [22] 朱佳,韩树人.止喘灵口服液与氨茶碱治疗慢性喘息型支气管炎急性发作期的止咳平喘疗效的比较[J].中西医结合实用临床急救,1999(3):22-23.
- [23] 王卫华,李松康,陆亚鹏,等.止喘灵口服液联合沙丁胺醇治疗儿童喘息性支气管炎的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(12):2556-2559.
- [24] 张艳秋,刘昊.止喘灵口服液辅助治疗急性喘息性气管支气管炎疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(11):1224-1226.
- [25] 刘晓娟,钟文明,罗光亮.止喘灵口服液联合硫酸镁佐治小儿喘息性支气管炎的疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(5):467-469.
- [26] 丛旭东,秦林,杨冠聪.止喘灵口服液联合硫酸镁佐治小儿喘息性支气管炎的临床药理学分析[J].母婴世界,2020(1):102,104.
- [27] 林凡霞.布地奈德联合止喘灵口服液治疗小儿毛细支气管炎疗效研究[J].中国社区医师,2015,31(13):79-80.
- [28] 汪受传,丁樱.中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2021:71.
- [29] 陈霞,李计萍.苦杏仁及其制剂的质量控制体系探讨[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(19):200-205.
- [30] WANG R Y, LIN J T. Analysis of the mechanism of zhichuanling oral liquid in treating bronchial asthma based on network pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2020,2020:1875980.
- [31] 刘保林,王小虎,宣媛媛.止喘灵口服液治疗支气管哮喘的药效学研究[J].中国临床药理学与治疗学,2003(4):415-418.
- [32] 戴启刚,张天天,孙辉,等.止喘灵口服液的临床疗效及作用机制研究综述[J].中医儿科杂志,2021,17(6):108-111.