

小青龙汤及其类方治疗支气管哮喘研究进展*

杜廷钰¹, 孟泳²

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院, 河南 郑州 450002

摘要:小青龙汤、射干麻黄汤及大青龙汤治疗支气管哮喘等呼吸系统疾病疗效显著, 不良反应较少, 相关文献研究、临床研究及基础研究表明小青龙汤及其类方能够有效减少哮喘发作次数, 改善患者肺功能检查指标等, 主要是通过降低炎症因子水平、抑制气道重塑、改善肺部及气道病理组织以及增强机体免疫功能等实现的。现有研究仍存在临床研究较少、作用机制匮乏等不足, 今后需进一步加强哮喘疾病的流行病学研究, 加强中医药治疗哮喘大样本、多中心的临床试验研究, 完善疗效评价标准; 加强对中医药多成分、多靶点、多通路的相关技术分析; 从宏观及微观角度探讨中医药治疗哮喘疾病的作用机制, 以期对中医药治疗哮喘疾病的探索提供理论依据。

关键词:支气管哮喘; 小青龙汤; 类方; 射干麻黄汤; 大青龙汤; 气道重塑

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.097

中图分类号: R256.12 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2024)03-0570-07

Research Progress on Treatment of Bronchial Asthma with Xiao Qinglong Decoction and Similar Prescriptions

DU Tingyu¹, MENG Yong²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Hospital of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002

Abstract: Xiao Qinglong decoction, Shegan Mahuang Decoction and Da Qinglong Decoction have significant efficacy in the treatment of bronchial asthma and other respiratory diseases, with few adverse reactions. Relevant literature research, clinical research and basic studies have shown that Xiao Qinglong Decoction and its similar formulas can effectively reduce the number of asthma attacks and improve the pulmonary function test indicators of patients, mainly by reducing the level of inflammatory factors, inhibiting airway remodeling, improving lung and airway pathological tissues, and enhancing the body's immune function. In the future, it is necessary to further strengthen the epidemiological research on asthma diseases, strengthen the small number of large-sample and multi-center clinical trial studies on the treatment of asthma with traditional Chinese medicine, and improve the efficacy evaluation standards. Strengthen the technical analysis of multi-component, multi-target and multi-pathway in traditional Chinese medicine. To explore the mechanism of action of traditional Chinese medicine in the treatment of asthma from the macro and micro perspectives, in order to provide guidance for the exploration and application of traditional Chinese medicine in the treatment of asthma.

Key words: bronchial asthma; Xiao Qinglong Decoction; similar prescriptions; Shegan Mahuang Decoction; Da Qinglong Decoction; airway remodeling

支气管哮喘是一种常见的气道慢性炎症疾病, 以气道炎症、气道高反应性以及气道重塑为主要特征。哮喘的发病机制非常复杂, 至今未被全面阐明,

对其临床治疗造成巨大困扰^[1-2]。在全球范围内, 哮喘影响着 1%~29% 的人口^[3]。据流行病学调查显示, 我国哮喘患病率约为 1.2%~5.8%, 且呈逐年增长的趋势^[4-5]。哮喘的初期诊断存在一定困难, 主要原因为初期症状不典型、不同年龄患者的配合度差异、肺功能检查存在误差等。根据国内相关

* 基金项目: 河南省中医药科学研究项目 (20-21ZY2200, 2023ZY3008)

调查数据显示,仅约28.8%的哮喘患者被明确诊断,仅5.6%的哮喘患者得到了针对性治疗^[5]。哮喘前期诊断的困难与有效治疗手段的缺乏严重影响着人类生命健康,为我国社会与经济发展带来了沉重负担。目前,针对哮喘的治疗,多采用普遍吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)的方法,虽能够显著减少人体气道嗜酸性粒细胞的数量,从而减少哮喘患者急性发作次数,但这种方法并不能消除所有类型哮喘的急性发作,例如,针对人体气道中性粒细胞在哮喘加重早期的增加,ICS治疗并不能起到很好的改善作用^[6],因此,探寻有效的中医药治疗方法对于哮喘的防治具有重要意义。

古代医家将哮喘命名为“哮证”“喘证”“上气”等。最早关于喘证的介绍出自《素问·阴阳别论》:“阴争于内,阳扰于外……使人喘鸣。”即哮喘的病因病机为阴阳失和,阴收于内,阳气外扰,熏蒸于肺,肺气失司,气机逆乱,故见“喘鸣”。东汉末年,“医圣”张仲景称之为“上气”,《金匱要略》载:“咳而上气,喉中水鸡声。”字面意思可理解为多种因素导致肺的宣降功能失调,口鼻作为肺之外窍,人体气机走向得不到规律控制,顺延气道而上,发于口鼻而出,从而产生咳嗽、气喘等症状,这与《素问·阴阳别论》关于喘证的病机论述观点相吻合。另外,《素问·经脉别论》曰:“有所坠恐,喘出于肝。”可见喘证的病位除却于肺,亦可见于肝脏。

纵观小青龙汤、射干麻黄汤及大青龙汤全方,方中药物配伍严谨,共奏宣肺止咳平喘之功,在此基础上,小青龙汤以散寒解表为主,鉴别点在化饮;射干麻黄汤以清肺止咳为主,鉴别点在化痰;而大青龙汤辛凉宣泄,主攻外感风寒兼有里热之证,鉴别点在清内热。小青龙汤、射干麻黄汤及大青龙汤在临床上均得到了广泛应用,以下对三方治疗哮喘疾病的古代文献研究、现代医学研究以及药理作用机制进行扼要分析,意在挖掘此类方治疗哮喘病的临床价值,以期促进中医药在哮喘疾病中的应用。

1 古代文献研究

1.1 小青龙汤 小青龙汤源于《伤寒论》第四十条:“伤寒表不解……干呕发热而咳……或喘者,小青龙汤主之。”《御药院方》曰:“细辛五味子汤(即小青龙汤),治肺气不利,咳嗽喘满。”可见历代医家对小青龙汤宣肺止咳平喘的功效认知较为一致,其方在太阳病、少阴病的应用颇为广泛。结合经方大师胡希恕先生的观念理解《伤寒论》第四十条中“伤

寒表不解”,可认为是由于心下有水气,以一般发汗法(即麻黄汤)解表,不但表不解,由于发汗药物刺激,击动里水而变症百出。譬如水逆于上而干呕,痰饮冲肺致咳或喘,表未解而发热。小青龙汤方以桂枝、麻黄、芍药、甘草发汗解表,其他药物用于温中化饮,止咳平喘。由此可将其基本病因病机归纳为营卫不和,寒饮内停,水气冲犯。

1.2 射干麻黄汤 射干麻黄汤出自《金匱要略》:“咳而上气,喉中水鸡声,射干麻黄汤主之。”主症表现为喉中犹如水鸡声的特点,伴喘息、咳嗽、咳痰。素体伏有痰饮,痰随气升,痰气交阻,搏于咽喉,上出于口,故见喉中水鸡声以及咳痰症状;又外感风寒之邪,引起水饮凌肺,肺失宣降,浊气上逆,故见咳嗽、喘息。张仲景创立经典名方射干麻黄汤,“射干十三枚,麻黄四两,生姜四两……分温三服”,方用麻黄桂枝等辛温之品温肺散寒,运用射干降逆,紫菀、款冬配合性酸之五味子敛肺止咳,味甘之大枣补益脾胃,可归纳其基本病机为外邪袭表,水饮停肺,肺气失司。《医宗金鉴·外科心法要诀·肺痈》曰:“肺痈肺热复伤风……咳而喘满,唾稠黏黄痰……法宜疏散,用射干麻黄汤以汗之。”可见射干麻黄汤不仅限于寒痰证,亦可见此方对痰热证候类疾病的治疗。因此,探索是否可以将“去性存用”中医理念运用于痰热证类疾病的临床治疗意义重大。

1.3 大青龙汤 大青龙汤源自《伤寒论》第三十八条:“太阳中风,脉浮紧,发热恶寒,身疼痛,不汗出而烦躁者,大青龙汤主之。”其中的太阳中风,并非真正的“中风”,而是一种类比的病理状态,可理解为,人体肌肤受到外在风邪的侵扰导致皮毛开阖失司,机体营卫失和。风邪属阴,性寒,居于表不解,故见脉浮紧、发热恶寒、身疼等太阳伤寒表证。而条文中的“烦躁”症状,可从大青龙汤的药组结构来分析,大青龙汤乃麻黄汤与越婢汤合方,麻黄汤主解表,越婢汤主治风水,即病人有水气,同时兼有外感风寒之症,见《金匱要略》:“风水恶风,一身悉肿,脉浮不渴,续自汗出,无大热,越婢汤主之。”与麻黄汤主治外感无汗不同,越婢汤在此主治内热“自汗出”的症状,其方中应用大量石膏即可见得,内热不得除,故见大青龙汤烦躁之症状。而大青龙汤证为何有内热而“不汗出”问题,可从麻黄汤主治角度分析,麻黄汤主治表实无汗之证,使汗不得出,热不得外越,故曰“不汗出”,而不是“无汗出”。归纳认为大青龙汤的基本病机为风寒侵袭外表,不解日久而入里化热,热结与表里之间。可见《伤寒论》所载:

“阳微结……此为半在里半在外也。”

2 临床研究与基础研究

2.1 小青龙汤

2.1.1 临床研究 大量临床研究发现,小青龙汤联合西医治疗哮喘疗效显著。Yang 等^[7]将 112 名研究对象按 1:1 的比例随机分为试验组和对照组,对照组患者采用常归西医药物治疗,试验组在此基础上运用小青龙汤治疗,结果表明试验组疗效更加显著,且不良反应较少。Wang 等^[8]纳入 33 项随机对照试验,其中包括 2 176 例哮喘急性发作期患者,根据不同的治疗时间进行亚组分析,结果显示长期的小青龙汤辅助治疗可显著提高哮喘患者临床有效率。肿瘤坏死因子是炎症因子的主要组成,在人体免疫表达中发挥重要作用^[9]。孙安兵等^[10]临床研究发现,小青龙汤有效成分能够通过显著降低哮喘患者血清中的肿瘤坏死因子水平,改善其免疫功能,有效减少哮喘相关症状的发作。哮喘同样是儿童呼吸道疾病的常见病,哮喘患儿如未得到针对性治疗,将会出现耐药、免疫功能破坏、消化功能受损伤等不良反应^[11]。吴艳等^[12]通过随机对照试验发现,小青龙汤能够显著减轻患儿哮喘发作程度,缓解患儿的肺部感染征象,表明小青龙汤治疗哮喘具有良好的临床疗效。

2.1.2 基础研究 炎症反应不仅可调控人体免疫,对哮喘疾病气道的病理改变同样会产生巨大作用^[13]。宋桂华等^[14]采用注射卵白蛋白的方式将大鼠致敏,造模后分组给药,检测各组大鼠的相关指标,发现小青龙汤能够有效减少哮喘大鼠的气道炎症浸润,改善气道黏膜病理状况,促进气道黏膜免疫与保护功能的恢复。在哮喘急性发作期, β_2 肾上腺素能受体(beta 2 - adrenergic receptors, β_2 - AR)激动剂吸入治疗得到广泛的应用。相关统计表明,近年来 β_2 - AR 激动剂使用率达 70% 以上,但长时间、大剂量使用 β_2 - AR 激动剂亦可使哮喘患者对其敏感性下降,这已成为哮喘难以控制的主要因素之一^[15-16]。张岩等^[17]实验研究发现, β_2 - AR 激动剂减敏哮喘小鼠研究中的模型组同样具有临床上典型的哮喘病理表现,通过与模型组相比较,小青龙汤治疗能够显著降低模型组小鼠的气道阻力,同时有效降低小鼠哮喘主要症状发作次数。过量黏蛋白是导致气道黏液高分泌状态及气道重塑的主要原因,黏蛋白 5AC 作为黏蛋白家族的重要成员,具有调控哮喘发展的作用^[18-19]。孟泳^[20]通过观小青龙

汤及对照组等治疗 OVA 致敏大鼠气道黏液的分泌状态,得出了小青龙汤通过抑制黏蛋白 5AC 水平改善大鼠哮喘发作的重要可能,体现了通过小青龙汤调控气道黏液分泌状态的重要研究价值。

2.2 射干麻黄汤

2.2.1 临床研究 在一定条件下,肺功能检测(包括支气管激发试验与支气管舒张试验等)具有相对准确性^[21]。王聪慧等^[22]将哮喘急性期患者进行分组治疗,对比两组的肺功能相关指标,发现沙丁胺醇联合射干麻黄汤治疗能够显著提高观察组哮喘患者第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second,FEV1)与用力肺活量(forced vital capacity,FVC)比率,及 FEV1/FVC 比值,提示射干麻黄汤可以显著改善哮喘患者的肺功能情况。梁丽娜^[23]采用类似的临床研究方法,通过 Likert 5 点计分法发现,射干麻黄汤联合孟鲁司特纳能够显著提升哮喘患儿的中医证候积分,疗效良好。咳嗽变异性哮喘是哮喘的一种特殊类型^[24]。相关临床研究证明射干麻黄汤单独应用或联合西医治疗均能够显著提高咳嗽变异性哮喘患者的肺功能多项指标^[25-27]。除外,赵红霞^[28]的研究从另一方面表明射干麻黄汤能够改善咳嗽变异性哮喘发作症状,不良反应较少,提示射干麻黄汤治疗咳嗽变异性哮喘临床疗效显著,应用前景良好。

2.2.2 基础研究 研究表明,辅助性 T 细胞(helper T cells,Th)与哮喘的致病关系密切,具体表现在机体中的调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)可通过抑制 Th 细胞水平调控免疫应答^[29]。Lin 等^[30]通过 OVA 致喘小鼠模型研究发现,射干麻黄汤可通过上调 Treg 细胞,抑制 Th 细胞参与的免疫反应,有效阻断小鼠卵白蛋白的致喘途径。有研究认为,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)参与了哮喘患者气道微血管的生成,这可能与哮喘中的气道重塑有关^[31]。基于这一观点,李秋慧等^[32]的研究对筛选的大鼠进行分组,经卵白蛋白致敏造模,根据不同治疗方案分组给药,最后运用酶联免疫吸附测定法检测周期给药后每组小鼠肺泡灌洗液中的 VEGF 水平,发现给予致敏小鼠适量的射干麻黄汤后可显著降低小鼠肺泡灌洗液中的 VEGF 水平,提示射干麻黄汤可能是通过抑制 VEGF 表达,阻断气道微血管的生成,抑制哮喘疾病中气道重塑进程的。彭帅等^[33]进行致敏大鼠造模后,对比射干麻黄汤组、地塞米松组、桂龙咳喘宁组炎症指标,发现射干麻黄汤可以显著降低哮喘大鼠的炎症细胞浸

润水平,显著减少大鼠的哮喘发作次数,可能是通过改善气道炎症反应治疗哮喘的。

2.3 大青龙汤 卢霞等^[34]研究发现,在常规西药治疗的基础上联合大青龙汤能够明显改善哮喘发作严重程度,降低血清炎症因子水平,体现了常规西医药物联合大青龙汤治疗的应用价值。此外,大青龙汤联合中医特色疗法治疗哮喘病同样能够取得显著疗效,班丽^[35]将符合条件的哮喘患儿随机分为对照组和观察组,两组分别采用中西医结合方案治疗,治疗后检测两组患者情况,发现口服大青龙汤联合穴位贴敷能够显著改善哮喘发作症状,显著提升肺功能检查中的各项指标。此外,相关临床研究均展现出大青龙汤联合中医特色治疗方案的显著疗效^[36-38]。袁梦等^[39]首次运用药物入血成分分析联合网络药理学的方法探讨大青龙汤功效,发现大青龙汤含有麻黄碱、甘草素等多种入血有效成分,具有多途径、多靶点的作用特点。其次,袁梦等^[40]首次应用超高效液相色谱飞行时间质谱检测大青龙汤中的多种有效成分,证实了其含量较高的麻黄碱具有通过舒张支气管与甘草复合物抗炎、调节免疫的功效。

3 作用机制

哮喘的致病机制尚未被阐明,但已明确其危险因素主要包括遗传基因与周围环境因素^[41]。由于哮喘的基因遗传性,部分患者甚至受到周围工业环境的刺激就有可能引起一系列免疫失调反应,导致人体气道甚至肺部受到空气中微生物或病原体的感染^[42]。越来越多的研究表明,中医是一种有效的补充和替代医学疗法,探讨中医药作用于哮喘疾病的机制已成为热点研究^[43-46]。以下围绕降低炎症因子水平、抑制气道重塑、改善肺部及气道病理组织、增强机体免疫功能4个方面探讨小青龙汤及其类方作用于哮喘疾病机制,以期中医药作用于哮喘疾病的机制研究提供一定参考。

3.1 降低炎症因子水平 抑制气道炎症反应是目前全球较为公认的治疗哮喘疾病的主要方法之一^[21]。肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor - α , TNF - α) 是一种促炎细胞因子,能够主导人体气道中炎症反应的产生^[47]。卢霞等^[34]通过临床对照试验发现,规范服用大青龙汤可以显著降低哮喘患者血液中的 TNF - α 水平。类似的研究发现,射干麻黄汤及小青龙汤均可降低 TNF - α 水平,提示小青龙汤及其类方可通过调控促炎细胞因子的表达水平抑制哮喘患者的气道炎症反应^[48-49]。朱晓龙^[50]

运用网络药理学研究发现,射干麻黄汤具有多靶点、多通路及包含多种有效成分的重要功用,通过靶点拓扑参数分析发现,众多作用靶点中的 TNF - α 参数值较高,通过富集分析筛选与哮喘有关的信号通路发现,居于首位的是 TNF 通路,说明射干麻黄汤与调控肿瘤坏死因子主导 TNF 通路最后作用于气道炎症的产生密切相关。除 TNF 通路,赖永健等^[51]还发现小青龙汤可以调控受体 4/髓样分化因子 88 信号通路,降低此类通路所介导的肿瘤坏死因子、白细胞介素等相关炎症因子水平,从而减轻哮喘患者中的气道炎症反应。核因子 - κ B (nuclear factor κ B, NF - κ B) 具有调控炎性黏液分泌的重要作用,这与气道炎症的形成有着密切联系^[52]。在此理论上,杜芳等^[53]研究发现,小青龙汤具有降低 NF - κ B 水平、抑制气道炎症的重要作用,此外,另有围绕 NF - κ B 通路的中医药作用于神经炎症^[54]、阿尔茨海默病^[55]、脑出血^[56]等的研究,可进一步探索中医药通过调控 NF - κ B 通路从而降低炎症细胞因子水平等的研究,以应用于更为广泛的疾病领域。

3.2 抑制气道重塑 气道重塑作为哮喘的主要特征表现,与哮喘疾病的发生发展息息相关,对于常规治疗的气道重塑已造成不可逆的状态^[57],因此寻找有效的抑制气道重塑状态已成为迫切需要解决的问题。白细胞介素 - 1β (interleukin - 1β , IL - 1β) 及转化生长因子 - β (transforming growth factor - β , TGF - β) 可共同发挥诱导气道重塑的作用,这在较早的基础研究中得以体现^[58]。基于此,符秀曼等^[59]首次运用脂多糖联合一种特定的香烟烟雾诱导慢性阻塞性肺疾病小鼠气道重塑,与模型组比较,小青龙汤组肺泡灌洗液提取物中的 IL - 1β 、TGF - β 的含量显著减少,提示小青龙汤可通过减少小鼠细胞中的 IL - 1β 、TGF - β 含量来阻断其诱导反应,最终起到抑制气道重塑的作用。基于朱晓龙^[50]构建射干麻黄汤的“成分 - 靶点 - 疾病”网络,发现 IL - 1β 为 34 个活性成分 - 疾病共同靶点之一,参考 IL - 1β 作用靶点的拓扑参数,发现 IL - 1β 的中心值较高,提示射干麻黄汤可能是通过调控 IL - 1β 抑制气道重塑的。

3.3 改善肺部及气道病理组织 肺及气道的组织改变作为哮喘发生所导致的病理产物,可直接反映哮喘发作的严重程度。宋桂华等^[14]研究发现,给予小青龙汤治疗后,哮喘大鼠主气道以及支气管腔狭窄、形状不规则、黏膜上皮出现部分缺损、平滑肌增厚病理情况均较治疗前显著改善。苏木精 - 伊红

染色法是实验研究中常用的肺组织染色方法,韩雨晴等^[60]通过此染色方法进行射干麻黄汤与哮喘模型组等肺及气道病理组织前后对比,发现射干麻黄汤能够通过显著减轻气道周围附着黏膜的病理状态改善气道功能完整性。另外,采用同样染色方法的实验研究发现,小青龙汤能够显著改善大鼠气道黏液过度分泌状态,有效阻止气管壁增厚与支气管狭窄等病理发展^[61],进一步说明小青龙汤未来有可能应用于糖皮质激素耐药及阻止气道重塑,为哮喘的治疗提供方向。

3.4 增强机体免疫功能 目前已有研究发现,通过增强机体的免疫功能可以调控免疫失衡,从而显著缓解哮喘症状^[62]。常彩虹等^[63]研究发现,在信必可都保治疗的基础上运用小青龙汤,能够对哮喘患者血清中免疫蛋白表达产生调控作用,证实小青龙汤能够增强机体免疫力。Li 等^[64]首次利用网络药理学与分子对接技术共鉴定出 138 个活性化合物和 259 个小青龙汤的推定靶点,通过富集分析表明,小青龙汤可能通过调节免疫反应发挥治疗作用。胡紫馨等^[65]根据组方结构进行分析,发现大青龙汤中大剂量使用的生石膏中所提取的硫酸钙复合物成分具有提高人体免疫力的可能。梁艳妮等^[66]首次通过溶出剂量对比发现,麻黄与生石膏用量之比为 1:2 时可发挥最佳免疫作用,这与大青龙汤中的麻黄和生石膏配比较为接近。

4 结语

本研究以文献研究为基点,展开中医学对哮喘疾病起源、症状表现、病因病机以及对小青龙汤及其类方症状表现、病因病机、方剂功效等方面的认知,充分表明古人对小青龙汤及类方具有较为全面的理解。在临床研究上,从单方加减、联合西医治疗以及联合中医特色治疗等方面揭示了小青龙汤及类方治疗哮喘疾病疗效显著。在基础研究方面,经分析哮喘模型鼠治疗前后支气管肺泡灌洗液成分、细胞中的 VEGF 表达、促炎因子水平、免疫蛋白表达、方中主药剂量配比等,证实小青龙汤及其类方可通过减少炎症细胞浸润、抑制气道重塑、改善肺部、气道病理情况及调节免疫失衡等发挥作用。此外,文献梳理发现,小青龙汤及类方治疗哮喘具有多种化合成分、多项推定靶点、多种信号通路等特点。以上充分体现了小青龙汤及类方治疗哮喘疾病具有多重途径及预后稳定性。相较于西药治疗,小青龙汤及类方治疗不良反应相对较少、治疗后哮喘再发次数显著

减少、中医证候积分显著降低,提示了长期应用中医药治疗哮喘的可能。然而,今后的研究仍需解决如下问题:(1)我国人口基数较大,近 5 年来国内完善的哮喘流行病学研究匮乏,如影响哮喘的发病因素、患者发病概率、患病概率、哮喘患者复诊率等调查数据极度缺乏;(2)临床上单独运用中医药治疗哮喘的相关研究较少,临床样本量小,研究数据少,疗效评价缺乏完善;(3)中医药多成分、多靶点、多通路等相关技术分析较少;(4)中医药治疗哮喘疾病的机制尚未完全明确,研究深度及研究视角仍需扩大。基于以上问题,我们应运用古籍知识联合现代医学视角扩大临床及基础研究规模,从宏观及微观角度更深层次地探讨中医药对于哮喘疾病的作用机制,以使小青龙汤及类方治疗哮喘具有更加夯实的理论基础及更加充分的研究依据。

参考文献:

[1] NTONTSI P,PHOTIADES A,ZERVAS E,et al. Genetics and epigenetics in asthma[J]. Int J Mol Sci,2021,22(5): 2412.

[2]王导新,熊伟,王勤,等.《中国支气管哮喘防治指南(2020年版)》评述[J].西部医学,2022,34(1):1-4.

[3]The burden of asthma,hay fever and eczema in adults in 17 countries;GAN Phase I study - PubMed[EB/OL]. [2023-08-10]. <http://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov-s.vpn1.hactcm.edu.cn/35210319/>.

[4]LIN J T,WANG W Y,CHEN P,et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China:the CARE study[J]. Respir Med,2018,137:48-54.

[5]Prevalence,risk factors,and management of asthma in China:a national cross-sectional study - PubMed[EB/OL]. [2023-08-10]. <http://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov-s.vpn1.hactcm.edu.cn/31230828/>.

[6]CASTILLO J R,PETERS S P,BUSSE W W. Asthma exacerbations:pathogenesis,prevention,and treatment[J]. J Allergy Clin Immunol Pract,2017,5(4):918-927.

[7]YANG H J,ZHANG C T,GAN W F,et al. A randomized controlled trial study protocol for Xiao-Qing-Long Decoction in the treatment of refractory asthma: study protocol clinical trial (spirit compliant) [J]. Medicine, 2020, 99(5):e18911.

[8]WANG L,FENG X R,WANG B J,et al. Adjuvant treatment with xiaoqinglong formula for bronchial asthma in acute attack:a systematic review of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8468219.

[9]HOLBROOK J,LARA-REYNA S,JAROSZ-GRIFFITHS

H,et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease[J]. F1000Res,2019,8:111.

[10]孙安兵,杨殿福,户晓艳. 物理康复联合小青龙汤治疗儿童哮喘缓解期脾肺气虚证的效果[J]. 西安交通大学学报(医学版),2023,44(1):142-146.

[11]李志峰,王力宁,王广青,等. 基于“培土生金”论治小儿特禀质咳嗽缓解期疗效观察[J]. 广西中医药,2022,45(2):19-22.

[12]吴艳,刘辉,李海运. 小青龙汤联合穴位游走罐治疗儿童支气管哮喘发作期的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(22):2437-2441.

[13]WANG Y,XU J,MENG Y,et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2018,13:3341-3348.

[14]宋桂华,赵慧颖,于素平,等. 加味小青龙汤对哮喘大鼠肺一肠黏膜免疫影响及相关作用机制研究[J]. 时珍国医国药,2023,34(3):542-545.

[15]DOYMAZ S,SCHNEIDER J. Safety of terbutaline for treatment of acute severe pediatric asthma[J]. Pediatr Emerg Care,2018,34(5):299-302.

[16]上海市医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童常用哮喘药物不良反应识别及预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(20):1521-1528.

[17]张岩,宋桂华,于素平,等. 小青龙汤对 β_2 肾上腺素能受体减敏哮喘小鼠 RhoGDI2/GRK2/ β -arrestin 信号传导的影响[J]. 中华中医药学刊,2023,41(1):29-34,262.

[18]XIA Y,CAI P C,YU F,et al. IL-4-induced caveolin-1-containing lipid rafts aggregation contributes to MUC5AC synthesis in bronchial epithelial cells[J]. Respir Res,2017,18(1):174.

[19]KIM S H,PEI Q M,JIANG P,et al. Upregulation of MUC5AC by VEGF in human primary bronchial epithelial cells: implications for asthma[J]. Respir Res,2019,20(1):282.

[20]孟泳. 小青龙汤对支气管哮喘大鼠黏液高分泌及气道炎症的影响[J]. 河南中医,2022,42(10):1536-1542.

[21]PAPI A,BRIGHTLING C,PEDERSEN S E,et al. Asthma[J]. Lancet,2018,391(10122):783-800.

[22]王聪慧,周哲屹. 射干麻黄汤联合沙丁胺醇对哮喘(冷哮)患者 YKL-40 及肺功能的影响[J]. 中药材,2019,42(7):1679-1681.

[23]梁丽娜. 射干麻黄汤化裁辅治小儿支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2022,38(12):2175-2178.

[24]PADEM N,SALTOUN C. Classification of asthma[J]. Allergy Asthma Proc,2019,40(6):385-388.

[25]李吉. 射干麻黄汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2021,40(12):44-45.

[26]韩改琳,倪莉. 孟鲁司特钠咀嚼片联合射干麻黄汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床分析[J]. 山西医药杂志,2021,50(7):1142-1145.

[27]任瑞英,韩雪,金玉晶. 射干麻黄汤用于咳嗽变异性哮喘宿痰伏肺证的临床效果[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(4):54-55.

[28]赵红霞. 射干麻黄汤加减治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床效果分析[J]. 中国实用医药,2022,17(24):162-164.

[29]OLIN J T,WECHSLER M E. Asthma:pathogenesis and novel drugs for treatment[J]. BMJ,2014,349:g5517.

[30]LIN C C,WANG Y Y,CHEN S M,et al. Shigan - Mahuang Decoction ameliorates asthmatic airway hyperresponsiveness by downregulating Th2/Th17 cells but upregulating CD4⁺ FoxP3⁺ Tregs[J]. J Ethnopharmacol,2020,253:112656.

[31]DING Z,YU F,SUN Y,et al. ORMDL3 promotes angiogenesis in chronic asthma through the ERK1/2/VEGF/MMP-9 pathway[J]. Front Pediatr,2022,9:708555.

[32]李秋慧,单晓晓,刘晓莹,等. 基于 TRPV1/NRF-1/mt-TFA 通路研究射干麻黄汤对寒性哮喘大鼠的改善作用[J]. 中国中药杂志,2023,48(23):6414-6422.

[33]彭帅,方向明,叶卫东,等. 射干麻黄汤通过调节 SIRT1-NF- κ B 信号通路干预哮喘大鼠气道炎症的机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(9):18-23.

[34]卢霞,高海光,渠述生. 大青龙汤治疗外寒内热证型小儿哮喘的临床效果以及对 IgE、IL-4 和 TNF- α 水平的影响[J]. 世界中医药,2019,14(11):2950-2954,2959.

[35]班丽. 穴位敷贴联合大青龙汤治疗小儿哮喘外寒内热证的临床效果[J]. 内蒙古中医药,2022,41(2):128-129.

[36]豆绘,刘彩莉. 大青龙汤联合穴位敷贴对支气管哮喘急性发作患者症状改善及肺功能的应用效果[J]. 云南中医中药杂志,2020,41(10):31-33.

[37]赵恒艺,潘俊辉,陈珠侨. 大青龙汤对外寒内热证型小儿哮喘疗效及免疫功能的影响[J]. 世界中医药,2020,15(17):2608-2612.

[38]邢可,陈洁珊,张玲玲,等. 穴位敷贴结合大青龙汤对外寒内热证哮喘患儿肺功能的改善作用[J]. 中医临床研究,2020,12(20):22-24.

[39]袁梦,孙国东,刘华石,等. 基于血清药物化学及网络药理学探究大青龙汤药效物质基础[J]. 中国中药杂志,2022,47(14):3876-3886.

[40]袁梦,孙国东,刘华石,等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析大青龙汤化学成分[J]. 现代中药研究与实践,2022,36(1):37-44.

[41] STERN J, PIER J, LITONJUA A A. Asthma epidemiology and risk factors [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42 (1): 5 – 15.

[42] KOMLOSI Z I, VAN DE VEEN W, KOVACS N, et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85: 100995.

[43] WANG W Q, YAO Q, TENG F Z, et al. Active ingredients from Chinese medicine plants as therapeutic strategies for asthma: overview and challenges [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 137: 111383.

[44] CHANG W C, LIVNEH H, CHEN W J, et al. Adding Chinese herbal medicine to routine care is associated with a lower risk of rheumatoid arthritis among patients with asthma: a population – based retrospective cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 895717.

[45] 马爱贤, 宋嘉懿, 王强, 等. 孙增涛应用射干麻黄汤治疗支气管哮喘经验 [J]. *江西中医药*, 2023, 54 (4): 24 – 27.

[46] 裴海寅, 奚肇庆. 中医治疗支气管哮喘的研究进展 [J]. *中医学报*, 2013, 28 (1): 21 – 23.

[47] LECHNER A, HENKEL F D R, HARTUNG F, et al. Macrophages acquire a TNF – dependent inflammatory memory in allergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149 (6): 2078 – 2090.

[48] 杨献丽. 加味小青龙汤治疗风痰恋肺型上气道咳嗽综合征 [J]. *中医学报*, 2022, 37 (8): 1742 – 1748.

[49] 隋博文, 李明爽, 王达, 等. IL – 17A、TNF – α 在哮喘小鼠模型气道炎症中的变化及射干麻黄汤的干预作用研究 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26 (4): 581 – 583, 618.

[50] 朱晓龙. 基于网络药理学探究射干麻黄汤治疗支气管哮喘的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41 (22): 5103 – 5109.

[51] 赖永健, 何丽清, 储开博, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF – κ B 信号通路探讨小青龙汤对寒饮内蕴型慢性肾小球肾炎大鼠的作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41 (11): 182 – 187.

[52] 鲍俊达, 王平, 王文佳, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF – κ B 信号通路探讨复方石斛汤对气道炎症模型大鼠的影响 [J]. *中医学报*, 2023, 38 (8): 1583 – 1592.

[53] 杜芳, 杨阳, 于海洋, 等. 小青龙汤对哮喘小鼠肺组织炎症和 TLR4/NF – κ B 信号通路的影响 [J]. *中药材*, 2023, 2023 (12): 3104 – 3108.

[54] 林玉培, 王挺帅, 刘晓萍, 等. 中医药调控 NF – κ B 信号通路改善神经炎症防治肝性脑病的研究进展 [J]. *中医学报*, 2023, 38 (8): 1606 – 1613.

[55] 马屹峥, 张立娟, 胡一斌, 等. 中医药调控 NF – κ B 信号通路治疗阿尔茨海默病研究现状 [J]. *中医学报*, 2023, 38 (8): 1599 – 1605.

[56] 姜燕强, 陈俊丽, 陈利平, 等. 基于 TLR4/NF – κ B 通路研究穿心莲内酯对脑出血大鼠急性期炎症的影响 [J]. *中医学报*, 2023, 38 (2): 367 – 374.

[57] VARRICCHI G, FERRI S, PEPYS J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma [J]. *Allergy*, 2022, 77 (12): 3538 – 3552.

[58] OH S W, CHA J Y, JUNG J E, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyper – responsiveness in mice through NF – κ B inhibition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136 (3): 414 – 421.

[59] 符秀曼, 张美萃, 范良, 等. 基于 NF – κ B 通路和 COX – 2 水平探讨小青龙汤加减方对 LPS 联合香烟烟雾诱导的 COPD 小鼠气道炎症和气道重塑的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44 (11): 2692 – 2696.

[60] 韩雨晴, 李星星, 郭文军, 等. 基于非靶向代谢组学探讨射干麻黄汤治疗哮喘的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (15): 3723 – 3728.

[61] 张迪, 陆瑞敏, 盛春瑞, 等. 小青龙汤及其方元对寒饮蕴肺证大鼠气道黏液高分泌及炎症因子的干预作用 [J]. *中医药学报*, 2023, 51 (7): 34 – 40.

[62] DING F X, FU Z, LIU B. Lipopolysaccharide exposure alleviates asthma in mice by regulating Th1/Th2 and treg/Th17 balance [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3220 – 3229.

[63] 常彩虹, 吴河山, 高玉林, 等. 小青龙汤联合信必可都保治疗支气管哮喘的临床疗效及对炎症因子、气道重塑和免疫功能的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44 (5): 1249 – 1253.

[64] LI H L, ZHOU J P, DENG J M. Therapeutic mechanism of xiaoqinglong decoction against COVID – 19 based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2022, 25 (13): 2264 – 2277.

[65] 胡紫馨, 余芙欢, 于河. 从几何结构解析经典方剂中麻黄与石膏的配伍规律 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43 (4): 275 – 279.

[66] 梁艳妮, 余沛, 王征, 等. 麻黄与石膏不同配伍对主要成分溶出量的影响 [J]. *中国药师*, 2019, 22 (1): 48 – 52.

收稿日期: 2023 – 09 – 17

作者简介: 杜廷钰 (1998 –), 男, 河南许昌人, 医学硕士, 研究方向: 中西医结合防治呼吸系统疾病。

通信作者: 孟泳 (1966 –), 女, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治呼吸系统疾病。E – mail: mywd1966@163.com

编辑: 吴楠