

黄龙止咳颗粒通过调控巨噬细胞极化治疗儿童咳嗽变异性哮喘及其机制研究

张晓红¹, 李新², 赵荣华³, 韩宁宁⁴

(1. 沧州市中心医院儿内八科; 2. 沧州市中心医院河间分院感染性疾病科, 河北 沧州 061000; 盐山县人民医院, 3. 儿科; 4. 妇产科, 河北 沧州 061399)

【摘要】目的: 基于巨噬细胞极化探究黄龙止咳颗粒治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及作用机制。**方法:** 将 160 例咳嗽变异性哮喘患儿分为对照组和实验组, 每组各 80 例。对照组予以孟鲁司特钠咀嚼片及黄龙止咳颗粒模拟剂治疗; 实验组予以孟鲁司特钠咀嚼片及黄龙止咳颗粒治疗, 均连续治疗 4 周。于治疗结束后以咳嗽严重程度评分、中医证候评分、肺功能指标、气道解剖学指标的变化评定临床疗效, 并比较两组患儿治疗前后外周血 M1 型、M2 型巨噬细胞比例及巨噬细胞极化标记基因表达量, 统计患儿治疗期间嗜睡、腹泻等并发症发生情况。**结果:** 治疗后, 实验组咳嗽严重程度评分、中医证候评分均低于对照组 ($P < 0.05$), FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 PEF 均高于对照组 ($P < 0.05$); 实验组气道壁厚度、基底膜厚度、气道壁总面积小于对照组 ($P < 0.05$); 实验组 M1 型巨噬细胞比例低于对照组 ($P < 0.05$), M2 型巨噬细胞比例高于对照组 ($P < 0.05$); 实验组 Arg-1、iNOS、CD80、CD163 mRNA 表达量均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 实验组出现头痛 1 例, 不良反应发生率为 1.25%; 对照组出现嗜睡 1 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率为 2.50%。两组不良反应总发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 黄龙止咳颗粒可通过调控巨噬细胞极化作用治疗儿童咳嗽变异性哮喘, 并能减轻咳嗽严重程度, 改善肺功能及气道功能。

【关键词】 黄龙止咳颗粒; 儿童咳嗽变异性哮喘; 巨噬细胞极化; 治疗效果; 机制

【中图分类号】 R72 **【文献标志码】** A

The mechanism and treatment of cough variant asthma in children with huanglong zhike granules by regulating macrophage polarization

ZHANG Xiao-hong¹, LI Xin², ZHAO Rong-hua³, HAN Ning-ning⁴

(1. Department of Pediatric Internal Medicine VIII, Cangzhou Central Hospital; 2. Department of Infectious Diseases, Hejian Branch, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000; 3. Department of Pediatrics; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Yanshan People's Hospital, Cangzhou 061399, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect and mechanism of Huanglong Zhike Granules in the treatment of cough variant asthma in children based on macrophage polarization. **Methods:** 160 children with cough variant asthma were divided into a control group and an experimental group, with 80 cases in each group. The control group was given montelukast sodium chewable tablets and Huanglong Zhike Granules placebo, and the experimental group was given montelukast sodium chewable tablets and Huanglong Zhike Granules, both groups received continuous treatment for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated by changes in cough severity score, TCM syndrome score, pulmonary function indicators, and airway anatomical indicators. The proportions of M1 and M2 macrophages in peripheral blood and the expression levels of macrophage polarization marker genes before and after treatment were compared between the two groups. The occurrence of complications such as drowsiness and diarrhea during the treatment period was statistically analyzed. **Results:** After treatment, the cough severity score and TCM syndrome score in the experimental group were lower than those in the control group, and FEV1, FVC, FEV1/FVC, and PEF were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the airway wall thickness, basement membrane thickness, and total airway wall area in the experimental group were smaller than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of M1 macrophages in the experimental group was lower than that in the control group, and the proportion of M2 macrophages was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mRNA expression levels of Arg-1, iNOS, CD80, and CD163 in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, 1 case of headache occurred in the experimental group, with an incidence of adverse reactions of

1.25%, 1 case of drowsiness and 1 case of diarrhea occurred in the control group, with an incidence of adverse reactions of 2.50%. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Huanglong Zhike Granules can treat cough variant asthma in children by regulating macrophage polarization, and can reduce cough severity and improve lung function and airway function.

【Key words】 Huanglong Zhike granules; Cough variant asthma in children; Macrophage polarization; Therapeutic effect; Mechanism

咳嗽变异性哮喘因缺乏典型症状, 易被误诊或漏诊, 特别是在儿童中, 延误可能导致病情进展为典型哮喘, 从而对患儿生活质量产生更大影响^[1]。因此, 及时诊断与科学治疗是控制咳嗽变异性哮喘的关键。目前, 糖皮质激素类药物是治疗该疾病的首选治疗方案。糖皮质激素通过抗炎作用, 可有效缓解症状并改善气道高反应性^[2]。然而, 单一药物治疗疗效有限, 部分患儿容易出现复发。因此, 探索更加高效的治疗方法迫在眉睫。

从中医角度来看, 儿童咳嗽变异性哮喘的发生与“风、燥、痰、瘀、虚及外邪共同作用”密切相关, 其核心病机为伏痰留肺, 肺失宣降。治疗原则以“宣肺祛痰、养阴润肺、解痉止咳”为主, 注重扶正祛邪, 改善患儿的整体病理状态^[3]。黄龙止咳颗粒是一种常用的中成药, 其配方以中医“益气补肾、清肺止咳”为核心, 既可增强体内正气、提升免疫屏障, 又能祛除肺部痰浊、改善气道通畅度。其主要成分包括黄芪、地龙、淫羊藿、桔梗、炙麻黄、山楂以及葶苈子等药材, 能够在整体上发挥多重药理效应, 如抑制气道炎症、平喘、化痰和增强人体免疫功能, 临床上不仅适用于慢性支气管炎、反复呼吸道感染等常见呼吸系统疾病, 也在咳嗽变异性哮喘的对症治疗和病因调控上展现出良好效果^[4]。研究^[5]表明, 该药物在缓解咳嗽变异性哮喘症状、改善肺功能、调整中医证候方面具有显著作用, 但其具体治疗机制尚未明确。近年来, 研究发现气道炎症的免疫调节在哮喘及其变异类型中具有重要作用, 而巨噬细胞极化可能是关键机制。本研究基于巨噬细胞极化机制, 探讨黄龙止咳颗粒治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2022 年 1 月至 2023 年 6 月沧州市中心医院收治并确诊为咳嗽变异性哮喘的 160 例患儿为研究对象。按照治疗方式不同将患儿分为实验组与对照组, 每组各 80 例。纳入标准: (1) 诊断标准, 所有患儿均须符合《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[6]所载的咳嗽变异性哮喘诊断标准, 确保患儿的症状表现和辅助检查结果与该病拟定的诊断框架相符; (2)

药物使用史限制, 患儿在近 1 个月内未接受糖皮质激素或支气管扩张剂等可能影响支气管功能的药物; (3) 抗过敏药物使用史限制, 近 1 个月内未使用过抗组胺药物或其他类型的抗过敏制剂; (4) 伦理合规要求, 本研究严格遵循医学伦理学规范, 所有患儿的监护人均在知情及认可本研究目的、方法和可能风险的前提下, 自愿签署了书面同意书。排除标准: (1) 器质性或其他严重基础病, 患有先天性气管等先天性疾病或肺结核患儿; (2) 其他慢性疾病致咳, 若有其他慢性疾病引起的咳嗽; (3) 免疫系统或其他持续炎症性病症, 确诊存在免疫系统疾病或呈现活动性炎症; (4) 药物过敏史, 凡对本研究所用药品成分存在过敏或严重不良反应史的患儿, 同样排除, 以避免影响本研究的安全性和有效性评价。实验组中, 男性 49 例, 女性 31 例; 年龄 (6.35 ± 1.12) 岁; 身高 (121.89 ± 14.36) cm; 体质量 (26.01 ± 3.25) kg; 病程 (2.74 ± 0.51) 个月。对照组中, 男性 46 例, 女性 34 例; 年龄 (6.40 ± 1.18) 岁; 身高 (120.47 ± 5.62) cm; 体质量 (26.12 ± 3.38) kg; 病程 (2.61 ± 0.57) 个月。两组患儿上述资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。本研究经沧州市中心医院伦理委员会审核批准 [2021-085-02(z)]。

1.2 治疗方法

对照组给予孟鲁司特钠咀嚼片(烟台鲁银药业有限公司, 国药准字 H20223507)(3~5 岁 4 mg/次, 6~13 岁 5 mg/次)及黄龙止咳颗粒模拟剂。实验组给予孟鲁司特钠咀嚼片及黄龙止咳颗粒(陕西东科制药有限公司, 国药准字 B20020710)(3 岁 3 g/次, 4~7 岁 6 g/次, 8~13 岁 9 g/次, 3 次/d, 开水冲服)进行治疗。两组患儿均连续治疗 4 周。

1.3 临床疗效

(1) 咳嗽症状严重程度评分: 采用《咳嗽的诊断与治疗指南(2015 版)》^[7]中的评分标准, 对患儿的咳嗽症状严重程度进行评估, 比较两组患儿治疗前及治疗 4 周后咳嗽症状的评分变化。见表 1。(2) 中医证候评分: 依据《中医病证诊断疗效标准》^[8], 参照典型症状对患儿的中医症状进行量化得分, 主要观察喘息、咳嗽、咯痰与哮鸣音等 4 项症状, 并根据症状轻重程度分别评分(0~6 分), 满分为 24 分, 得分越高则表明症状更加严重。同时对比两组患儿在

治疗前后的中医症状评分变化,并评估其治疗效果。

(3)肺功能指标:在治疗前后,使用肺功能检测仪对患儿用力肺活量(forced vital capacity,FVC)、第1秒最大呼气量(the forced expiratory volume in 1 s,FEV1)及最大呼气流速峰值(peak expiratory flow,PEF)等肺功能指标进行检测,并计算 FEV1/FVC。

(4)气道解剖学指标:通过 CT 检查患儿治疗前及治疗 4 周后的气道壁总面积与气道基底膜厚度,行胸部高分辨 CT 扫描,将患儿肺部分为四个象限,于每个象限随机选取 1 个气管内径为 2~6 mm 的支气管,分别测量支气管内径(D),并测量气道长度(L),气道壁总面积= $\pi(D/2)^2\times L$;使用 HE 染色法检测患儿气道基底膜厚度,通过纤维支气管镜在每例右中叶支气管取 3 块组织,甲醛固定,进行常规石蜡切片,HE 染色,光镜下观察支气管结构,并测量基底膜厚度(基底膜厚度为从支气管上皮基底到网状板层结构外缘的距离)。

(5)外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)表型:用单个核细胞分离液分离患儿治疗前后外周血中 PBMC,分别在流式管中加入荧光标记抗体:APC-CY7-anti-CD14 和 FITC-anti-CD206,应用 FACS Aria II 型流式细胞仪进行检测,对样品中巨噬细胞和单核细胞进行表型检测,并通过 Flowjo(v5.7.2)软件进行分析。

(6)外周血中巨噬细胞极化标记基因表达:用 TRIzol 法提取外周血总 RNA,将总 RNA 反转录为 cDNA,利用 Arg-1、iNOS、CD80、iNOS、CD163、IL-4、Arg-1 引物进行 qPCR 反应,引物序列见表 2,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目标基因 mRNA 相对表达量。

(7)不良反应:于实验期间对患儿不良反应发生情况进行观察随访,共 4 周,对比治疗期间两组患儿不良反应出现情况(头痛、嗜睡、口干、腹泻、血糖轻度升高、心悸、胃部不适、声嘶等)。

表 1 咳嗽症状严重程度评分标准

分值	日间咳嗽症状	夜间咳嗽症状
0	无咳嗽	无咳嗽
1	偶有短暂咳嗽	入睡时短暂咳嗽或偶尔咳嗽
2	频发咳嗽,但仅轻度影响日常生活	咳嗽对夜间睡眠造成轻度影响
3	咳嗽频繁,导致显著日常生活障碍	咳嗽严重干扰夜间睡眠,影响正常休息

表 4 两组患儿肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FEV1(L)		FVC(L)		NFEV1/FVC(%)		PEF/(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组($n=80$)	1.59±0.28	2.46±0.42 ^①	2.31±0.27	3.03±0.34 ^①	68.83±6.91	81.19±5.06 ^①	1.59±0.24	2.44±0.27 ^①
对照组($n=80$)	1.61±0.24	2.16±0.45 ^①	2.29±0.30	2.79±0.32 ^①	70.31±7.24	77.42±5.58 ^①	1.61±0.19	2.16±0.30 ^①
t 值	0.485	4.359	0.443	4.598	1.323	4.477	0.584	6.205
P 值	0.628	<0.001	0.658	<0.001	0.188	<0.001	0.560	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料经正态检验后用($\bar{x}\pm s$)表示,用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验分别比较组间或组内差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 巨噬细胞极化标记基因引物序列

基因名	上游(5'-3')	下游(5'-3')
Arg-1	TTGGCAATTGGAAGCATCTCTGGC	TCCACTTGTGGTTGTCAGTGGAGT
iNOS	CCAAGAGAAGAGAGATTCCATTGAA	TGATTTTCTGTCTCTGTGCGAA
CD80	AATGTGTGGCTTTCACCTT	AGCGTCTTTTTCATACTTCA
CD163	GCTGCAGTGAATTGCACAGATAT	CGGGATGAGCGACCTGTT
IL-4	AGCAGTTCACAGGCACAAG	CTGGTTGGCTTCTTCACAG
GAPDH	GCACCGCTCAAGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGA

2 结果

2.1 两组患儿咳嗽严重程度评分、中医证候评分比较

两组患儿治疗后咳嗽严重程度评分、中医证候评分均低于治疗前($P<0.05$),且实验组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿咳嗽严重程度评分、中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	咳嗽严重程度评分		中医证候评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组($n=80$)	4.16±0.29	1.79±0.36 ^①	15.67±2.18	6.05±1.14 ^①
对照组($n=80$)	4.08±0.31	2.24±0.43 ^①	15.90±2.64	9.13±1.72 ^①
t 值	1.686	7.177	0.601	13.350
P 值	0.094	<0.001	0.549	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组患儿肺功能指标比较

两组患儿治疗后 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 PEF 均高于治疗前($P<0.05$),且实验组高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.3 两组患儿气道解剖学指标比较

两组患儿治疗后气道壁厚度、基底膜厚度、气道壁总面积均小于治疗前($P<0.05$),且实验组小于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿气道解剖学指标比较

组别	气道壁厚度(mm)		基底膜厚度(mm)		气道壁总面积(mm ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(<i>n</i> =80)	2.10±0.25	0.86±0.21 ^①	8.31±1.15	5.11±0.89 ^①	7.21±1.13	3.57±0.71 ^①
对照组(<i>n</i> =80)	2.14±0.27	1.29±0.28 ^①	8.25±1.76	5.98±0.82 ^①	7.39±1.27	4.35±0.69 ^①
<i>t</i> 值	0.972	10.989	0.255	6.430	0.947	7.047
<i>P</i> 值	0.332	<0.001	0.799	<0.001	0.345	<0.001

①*P*<0.05,与同组治疗前比较。

2.4 两组患儿巨噬细胞亚型占比比较

两组患儿治疗后 M1 型巨噬细胞比例低于治疗前(*P*<0.05),且实验组低于对照组(*P*<0.05); M2 型巨噬细胞比例高于治疗前(*P*<0.05),且实验组高于对照组(*P*<0.05)。见表 6。

2.5 两组患儿巨噬细胞极化蛋白表达水平比较

两组患儿治疗后 Arg-1、iNOS、CD80、CD163 mRNA 表达量均低于治疗前(*P*<0.05),且实验组低于对照组(*P*<0.05)。见表 7 及图 1。

表 6 两组患儿巨噬细胞亚型占比比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	M1 型		M2 型	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(<i>n</i> =80)	4.27±0.41	3.08±0.47 ^①	5.39±1.16	7.15±1.58 ^①
对照组(<i>n</i> =80)	4.35±0.56	3.41±0.50 ^①	5.46±1.24	6.39±1.27 ^①
<i>t</i> 值	1.031	4.301	0.369	3.353
<i>P</i> 值	0.304	<0.001	0.713	0.001

①*P*<0.05,与同组治疗前比较。

表 7 两组患儿巨噬细胞极化 Arg-1、iNOS、CD80、CD163 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Arg-1		iNOS		CD80		CD163		IL-4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(<i>n</i> =80)	1.51±0.23	0.58±0.17 ^①	2.19±0.26	0.98±0.16 ^①	1.26±0.29	0.45±0.09 ^①	1.73±0.16	0.65±0.14 ^①	2.57±0.29	1.03±0.21 ^①
对照组(<i>n</i> =80)	1.56±0.24	0.79±0.15 ^①	2.24±0.23	1.17±0.21 ^①	1.31±0.20	0.68±0.10 ^①	1.77±0.13	0.83±0.15 ^①	2.62±0.27	1.11±0.35 ^①
<i>t</i> 值	1.345	8.285	1.288	6.437	1.269	15.291	1.735	7.847	1.129	1.753
<i>P</i> 值	0.180	<0.001	0.200	<0.001	0.206	<0.001	0.085	<0.001	0.261	0.082

①*P*<0.05,与同组治疗前比较。

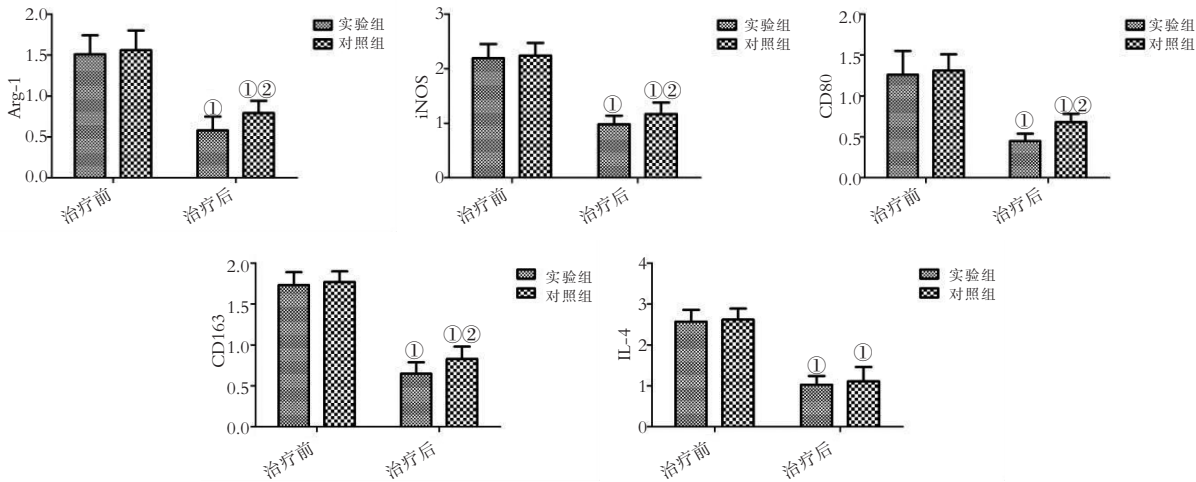


图 1 两组患儿巨噬细胞极化标记基因表达比较

①*P*<0.05,与同组治疗前比较;②*P*<0.05,与实验组比较。

2.6 两组患儿不良反应比较

治疗期间,实验组出现头痛 1 例,不良反应总发生率为 1.25%;对照组出现嗜睡 1 例、腹泻 1 例,不良反应总发生率为 2.50%。两组不良反应总发生率无统计学差异(*P*>0.05)。

3 讨论

在中医学中,儿童咳嗽变异性哮喘被归为“哮喘”“咳嗽病”等范畴。中医理论认为,小儿先天禀赋不足,肺与肾等脏腑功能尚未完全健全,容易失调。内夹湿邪生痰,痰饮滞留于肺络,若再遭外邪侵袭,

会导致肺失宣降、肺气上逆,从而引起患儿反复咳嗽。因此,对于此类患儿的治疗应注重益气补肾、清肺止咳,以改善病理状态并缓解症状^[9]。黄龙止咳颗粒是一种临床应用广泛的中成药制剂,基于中医“益气补肾、清肺止咳”的整体调理理念而配制,常用于慢性支气管炎、反复呼吸道感染及咳嗽变异性哮喘等疾患。其组方中包含黄芪、地龙、淫羊藿、桔梗、炙麻黄、山楂、葶苈子等多味药材,各自功能既有侧重又互相补益:黄芪:具有益气固表、补虚扶正的传统功效;现代药理研究表明,黄芪多糖等活性成分可促进机体免疫细胞增殖与分化,提高机体抗感染和抗炎水平。地龙:含有蚯蚓素、蚯蚓酶等活性物质,具有清热平喘、解痉通络作用,可抑制呼吸道炎症介质的释放,降低气道高反应性。淫羊藿:主效为补肾助阳,可通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节环节,增强机体应激能力,改善肺肾气虚导致的久咳和喘息。桔梗:能宣肺利咽、化痰止咳,其所含的桔梗皂苷可增加呼吸道黏膜分泌并稀释痰液,促进痰液排出,减轻咳嗽症状。炙麻黄:经制炙后保留了宣肺平喘之效,其内含的麻黄生物碱可激活 β_2 肾上腺素受体,放松支气管平滑肌,从而减轻气道阻力。山楂:具有行气消食、收敛降气功效,帮助改善消化功能,避免补益药物过于滋腻而碍胃,整体上有助于保持脾胃运化机能的平衡。葶苈子:可泻肺平喘,通过利水消肿及促进肺脏通气来缓解气道痉挛,并在一定程度上阻断肺部炎症反应的进展。上述诸味药材相辅相成,相互促进,从补益正气与清化病理因素两方面共同发力,实现对机体整体机能的平衡调节,不仅达到止咳化痰目的,也在一定程度上增强患儿免疫力,巩固临床疗效^[10-11]。本研究结果显示,治疗结束后,实验组患儿的咳嗽严重程度评分显著低于对照组,中医证候评分也得到明显改善,这表明在临床治疗中,黄龙止咳颗粒对控制咳嗽症状、降低病情严重程度具有较明显的优势。进一步分析可见,实验组患儿的肺功能指标,包括 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 以及 PEF 等,较对照组均有显著提高,提示黄龙止咳颗粒对于改善气道通畅度和增强呼吸功能同样具有重要作用。从中医药理论和现代药理学角度分析,黄龙止咳颗粒的疗效与其主要成分的多重功效协同作用密切相关。首先,黄芪和当归提取物具备调节免疫、促进局部微循环以及抗纤维化等多方面作用,可在一定程度上减轻肺部炎症性损伤并抑制纤维化的形成。其次,麻黄中的麻黄碱和伪麻黄碱,通过选择性激动支气管平滑肌细胞的 β_2 受体,能够有效减轻支气管痉挛、缓解呼吸道狭窄,从而直观改

善患儿的通气状况。此外,淫羊藿与巴戟天在炎症与纤维化的调节方面表现出“双向性”特征,既能在适度的情况下促进免疫反应,也能在炎症过度时发挥抑制作用,帮助机体平衡免疫应答、降低炎症反应的持续加重。最后,桔梗所含桔梗皂苷可进一步提高呼吸道黏液分泌,有助于稀释痰液并减轻刺激性咳嗽,从而有效地缩短咳嗽过程并减轻症状^[12-15]。

在咳嗽变异性哮喘的发病机制中,气道重塑是一个关键环节,它包括气道平滑肌增生、黏膜增厚、基底膜变厚以及支气管内膜下层胶原沉积等一系列改变。当这些病理过程持续存在,病变部位还会进一步增加炎性细胞浸润和纤维组织积聚,进而造成气道阻力上升与肺功能下降。本研究发现,实验组患儿在治疗后表现出气道壁厚度、基底膜厚度及气道壁总面积均显著小于对照组。基于上述研究结果可以推断,黄龙止咳颗粒联合常规治疗对于抑制上述病理改变具有较为显著的积极作用。从药理学角度来看,地龙提取物对气道重塑的抑制作用在其中占据重要地位。地龙中含有蚯蚓素、蚯蚓解热碱等多种活性物质,能够通过多条信号通路共同影响肺部和气道的微环境,并能抑制气道高反应性。由于咳嗽变异性哮喘患儿的气道往往高度敏感,各种刺激(如过敏原、烟雾、寒冷空气等)皆可引发强烈的支气管收缩或痉挛。适度抑制气道高反应性,意味着遇到外界刺激时支气管平滑肌不再过度收缩,从而有效降低了哮喘样症状的发作概率与严重程度。这对于防止反复咳嗽及气道组织的再次损伤、减缓气道重塑的进程具有重要意义^[16]。

在哮喘等气道炎症性疾病中,研究发现外周血中 M1 型巨噬细胞的占比与该疾病的病情控制水平及急性发作的严重程度存在显著正相关^[17]。换言之,随着 M1 亚型在外周血中的比例增高,患儿哮喘发作更易频繁、病情更难以得到有效控制。这表明 M1 型巨噬细胞在哮喘的发生和发展过程中扮演了重要角色,其过度活化和增殖可进一步加重炎症损伤,妨碍临床干预所产生的稳定控制效果^[18]。本研究发现,黄龙止咳颗粒或许能够抑制巨噬细胞向 M1 亚型的极化。巨噬细胞向 M1 型的极化已被证实与哮喘等气道炎症性疾病的发病过程紧密相关。因此,抑制 M1 亚型极化可能是黄龙止咳颗粒发挥止咳作用的主要机制之一。通过进一步分子学分析,本研究发现黄龙止咳颗粒能够下调巨噬细胞极化标记基因的表达,从而验证其对于巨噬细胞极化

(下转第 1412 页)

posterosuperior, unipedicular, and bipedicular approaches for treatment by percutaneous vertebroplasty: a comparative study[J]. American Journal of Translational Research, 2022, 14(5): 3448—3455.

[15] Kim T, Park J, Cho J, *et al.* Quantitative comparison of vertebral structural changes after percutaneous vertebroplasty between unilateral extrapedicular approach and bilateral transpedicular approach using voxel-based morphometry[J]. Neurospine, 2023, 20(4): 1287—1302.

[16] 史德军, 朱浩玮, 张杰彪, 等. 单侧与双侧入路经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效比较[J]. 临床骨科杂志, 2020, 23(2): 175—177.

[17] Dai C, Liang G, Zhang Y, *et al.* Risk factors of vertebral re-fracture after PVP or PKP for osteoporotic vertebral compres-

sion fractures, especially in Eastern Asia: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2022, 17(1): 161.

[18] 韦学昌, 刘帅, 张豪伟, 等. 单侧椎弓根外入路与双侧椎弓根入路 PVP 治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的临床对比研究[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(2): 276—277.

[19] 金桥, 牛志军. 单侧椎弓根外穿刺 PKP 术治疗高位胸椎骨质疏松压缩性骨折的疗效[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(10): 914—917.

[20] Barakat AS, Owais T, Alhashash M, *et al.* Presentation and management of symptomatic central bone cement embolization[J]. European Spine Journal, 2018, 27(10): 2584—2592.

(收稿日期: 2025—04—14

修回日期: 2025—06—02)

(上接第 1407 页)

的调节作用。但需要注意的是, 哮喘的病理机制复杂多样, 单一机制无法完全解释药物的作用。本研究认为, 黄龙止咳颗粒可能通过多途径发挥治疗效应, 因此, 未来可从细胞学及多层级研究进一步探讨其具体作用机制, 以完善其生物学机制研究。

综上, 黄龙止咳颗粒可通过调控巨噬细胞极化作用治疗儿童咳嗽变异性哮喘, 并能减轻咳嗽严重程度, 改善肺功能及气道功能。

参考文献

[1] Liang Y, Shen S, Ye X, *et al.* Celastrol alleviates airway hyper-responsiveness and inflammation in obese asthma through mediation of alveolar macrophage polarization[J]. European Journal of Pharmacology, 2024, 972: 176560.

[2] Ma Y, Sun F, Hu Y, *et al.* Exploring medication rules and mechanism of Chinese medicine for children with cough variant asthma based on data mining, network pharmacology, and molecular docking[J]. Medicine, 2024, 103(40): e40023.

[3] 陈俊红, 余静. 儿童咳嗽变异性哮喘的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(1): 190—194.

[4] 陈友帅, 何龙兵, 王勃, 等. 黄龙止咳颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿急性支气管炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1683—1686.

[5] 马融, 胡思源, 李新民, 等. 黄龙止咳颗粒联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗儿童咳嗽变异性哮喘多中心随机对照临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(8): 601—607.

[6] 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)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167—181.

[7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.

[8] 国家中医药管理局. 《中医病证诊断疗效标准》中医内科病证诊断疗效标准(一)[J]. 湖北中医杂志, 2002, 24(2): 封三.

[9] 刘莉萍, 范娅荣, 徐荣谦. “五花香散”外敷联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证 32 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2024, 56(8): 36—39.

[10] 李静, 张静, 陈小松, 等. 黄龙止咳颗粒联合丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 109—112.

[11] Deng Y, Xi L, Han S, *et al.* Re-evaluation for systematic reviews of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic bronchitis[J]. Medicine, 2023, 102(49): e36472.

[12] 郑东梅, 王星晨, 张莹, 等. 黄芪-知母药对肺纤维化大鼠的抗炎作用及机制研究[J]. 中南药学, 2022, 20(2): 297—303.

[13] 陈林林, 谢金根, 樊学程, 等. 麻黄与杏仁配伍后在支气管哮喘模型大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2024, 35(13): 1588—1593.

[14] 王茹, 侯飞跃, 曾梦楠, 等. 箭叶淫羊藿水提物对肺纤维化模型小鼠干预作用研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(20): 5612—5622.

[15] 单进军, 杨瑞, 张新庄, 等. 桔梗汤止咳祛痰的网络药理学研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3501—3508.

[16] 张胜碧, 刘燕玲, 李岚. 地龙提取液对卵清蛋白诱导哮喘小鼠气道重塑及肺组织 MMP2、MMP9、TIMP-1 表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(7): 523—530.

[17] Lin X, Zhang Y, Zhou X, *et al.* Inhibition of soluble epoxide hydrolase relieves adipose inflammation via modulating M1/M2 macrophage polarization to alleviate airway inflammation and hyperresponsiveness in obese asthma [J]. Biochemical Pharmacology, 2024, 219: 115948.

[18] Lee HY, Hur J, Kang JY, *et al.* microRNA-21 inhibition suppresses alveolar M2 macrophages in an ovalbumin-induced allergic asthma mice model[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2021, 13(2): 312—329.

(收稿日期: 2025—05—24

修回日期: 2025—07—26)