

• 综述 •

难治性哮喘中医病机和治法研究概况

杜 威¹, 刘宏伟², 张亚达³, 陈怡人³, 唐斌擎³

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科, 上海 200025; 2. 上海市奉贤区中心医院呼吸科, 上海 201400; 3. 上海中医药大学附属市中医医院肺病科, 上海 200071)

[摘要] 难治性哮喘是目前哮喘治疗和研究的重点。因其对常规中医治疗疗效反应较差, 提示该病中医病机具有独特性。深入探究其特殊病机有助于制定更具针对性的治疗方法, 从而提高临床疗效。本文从邪实、正虚和病位3个方面梳理各家观点和治疗方法, 旨在全面揭示本病潜在病机, 为临床实践和科研提供依据和参考。

关键词: 难治性哮喘; 中医; 病机

中图分类号: R562.25 **文献标志码:** C **文章编号:** 1673-6087(2025)01-054-05

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2025.01.11

Research progress on pathogenesis and treatment of refractory asthma in traditional Chinese medicineDU Wei¹, LIU Hongwei², ZHANG Yada³, CHEN Yiren³, TANG Binqing³

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China; 3. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

[Abstract] The article focuses on research and treatment of refractory asthma as it responds poorly to conventional Chinese medicine treatments, which suggests that the disease has unique pathogenesis in traditional Chinese medicine. Exploring its specific pathogenesis will help develop more targeted treatments to improve clinical efficacy. This article systematically summarizes the views and treatments method of various scholars from three aspects: pathogenic factors, vital qi, and location of the disease. It aims to fully reveal the underlying pathogenic mechanisms of the disease and provide a basis and guidance for clinical practice and research.

Key words: Refractory asthma; Traditional Chinese medicine; Pathogenesis

难治性哮喘定义为采用包括吸入性激素和长效 β_2 受体激动剂两种或更多种控制药物规范治疗至少6个月仍不能达到良好控制的哮喘^[1]。其发病机制较复杂, 与气道炎症持续存在^[2]、糖皮质激素(激素)抵抗^[3]、气道重塑^[4]和遗传因素^[5]等因素相关, 因而对常规抗炎和支气管扩张治疗反应不佳。此类患者使用宣肺平喘、降气化痰、补肾纳气等中医治法往往疗效欠佳, 提示其中医病机亦具独特性, 唯有深入精准地了解其病因、病机、病位才能更有效指导临床采用相应的治法方药。目前相关理论论述、临床经验及研究成果较为丰富, 现综述如下。

1 邪实

1.1 瘀

诸多学者认为瘀与哮喘反复不愈、迁延难治相关。陈陶后认为肺主气, 朝百脉, 宿痰内伏, 肺气壅塞, 日久必阻碍气血运行, 终致瘀血阻络。患儿表现为面色晦暗, 爪甲紫

暗, 舌质暗, 指纹滞^[6]。治疗上善用蜈蚣疏通经络, 川芎行气活血, 当归温经活血, 或配伍四物汤养血活血。李磊等^[7]从肺主气, 助心行血角度指出瘀是难治性哮喘发生主要机制, 并进一步提出瘀血可导致内生之毒, 闭阻气道肺脉, 发而为哮, 或加剧哮作。其总结治瘀四法, 分别为①行气化痰法: 方用血府逐瘀汤。②化痰祛瘀法: 寒痰以小青龙汤加减, 热痰以麻杏石甘汤或定喘汤加减。初病瘀浅则加川芎、丹参、地龙、穿山龙等, 病久瘀重可联用桃仁、红花、三棱、莪术等破血逐瘀之品。③温阳化痰法: 方用麻黄附子细辛汤加桃仁、丹参、地龙等。④益气活血法: 方用玉屏风散加桃仁、白芍、丹皮、地龙等。崔金涛认为瘀血内生, 气机阻滞, 津液不行, 凝结为痰, 痰瘀搏结, 气机阻滞更甚, 恶性循环致哮喘缠绵不愈, 迁延日久^[8]。王菲等^[9]的临床研究表明, 化痰法可提高难治性哮喘的临床疗效, 治疗后1周可改善患者临床症状和体征, 但与对照组无差异, 至第2周, 症状改善明显优于对照组。治疗后肺功能指标用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)/FVC%的改善显著优于对照组。基础研究表明, 血小板可释放5-羟色胺^[10]、血小板活化因子^[11]、血

栓素 A_2 ^[12]从而激活气道周围嗜酸性粒细胞并诱发哮喘^[13],且这些血小板可能来源于肺内巨核细胞^[14],该发现为因瘀致喘的理论提供了实证依据。

1.2 风

马融提出风邪为病,多起病急,症状多变,与哮喘突然发作、反复迁延相符^[15]。风性“主动”,易致形体动摇,与哮喘因剧烈活动、情绪激动诱发支气管痉挛相符。风为“百病之长”,风邪为外邪致病的先导,其他邪气常依附风邪而侵入人体,与哮喘患儿常因上呼吸道感染诱发或吸入/接触外界环境中的变应原致敏相符。故其主张在难治性哮喘治疗中加用祛风解痉类药物,如地龙、炒僵蚕、蝉蜕、全蝎、蜈蚣等,虫类药物性善走窜,既可搜风止痉以缓解支气管痉挛,又可穿透经络、通达内外,搜剔肺经之伏痰、增强平喘降逆之功。贾琳等^[16]基于“至虚之处,便是留邪之地”理论认为正气亏虚致顽风易于留置肺络,加之饮食不节、起居不慎等诱因,外风由表袭肺,引动潜藏肺络之顽风,两风相合,内外相搏,阻于肺络,为难治性哮喘反复发作、迁延不愈的重要病机。其以自拟补肾祛风颗粒干预难治性哮喘,治疗组激素撤减剂量显著高于对照组,急性发作次数显著少于对照组。哮喘生活质量问卷(asthma quality of life questionnaire, AQLQ)评分、外周血嗜酸性粒细胞计数、血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-4(interleukin 4, IL-4)、皮质醇(cortisol, Cor)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)水平及肺功能指标(PEF 变异率、FEV₁/FVC、FEV₁% 预计值)均较对照组显著改善。

1.3 痰

常青^[17]认为肺不能布散津液,脾不能运化转输水津,肾不能蒸腾气化水液,则致津液停聚为痰饮而伏藏于肺,便成为哮喘宿根。哮喘发作时,或寒痰伤阳,或痰热灼伤肺肾之阴,或肺病损及脾肾,致肺脾肾之脏气更虚弱,形成因虚生痰、因痰发病、痰阻气逆的恶性循环,致哮喘反复发作,迁延难逾。治疗上对于难治性哮喘主张除痰务净,兼顾脏气虚损的调理与伏痰宿饮之肃清,经验方为常氏桑龙平喘汤(桑白皮、地龙、全蝎、炙麻黄、杏仁、射干、炒苏子、葶苈子、炙款冬花、鱼腥草、金荞麦、全当归、生甘草)。马融认为伏藏于肺的痰饮在哮喘的发病中起重要作用,即使患儿症状暂时缓解,但痰饮依然存在,伏而潜藏,伺机再动,即难治性哮喘症结所在^[15]。其善用质重坠降的煅青礞石、煅浮石等多属咸、寒之药,可软坚散结、清热化痰,尤适于顽痰、老痰,效果较普通化痰药物更佳。杨宏志^[18]认为哮喘窠伏胸膈之痰,贯穿哮喘发生发展的整个过程,具有随风气而聚散和胶固难化的特点。常停积致病,碍气滞血,易与气滞、瘀血交阻,互为因果,胶结不化,为难治性哮喘顽固难愈的根本。治疗以小青龙汤或苓甘五味姜辛汤为主,配伍党参、白术、茯苓、黄芪、白芥子、肉桂、补骨脂、肉豆蔻等益肺健脾,温脾暖肾,助肺化饮。赵坤基于“窠囊”理论提出,儿童哮喘本由外邪引动伏痰所致,而难治性哮喘由于反复缠绵,痰饮易阻滞气机致气机不利,气不行则血不运而致血瘀,瘀久则气不行而致痰滞,痰瘀互化,日久形成胶固难化之痰瘀伏于肺中形成

“窠囊”,导致病情反复发作^[19]。故治疗应以“破”字为法,其意有二,一破窠囊之巢穴,窠囊为气血瘀滞所成,其壁厚,其质坚,非一般理气化痰药所能及,需选用破气、破瘀之药,如青皮、枳实、三棱、莪术、桃仁有破气散结之功;二破巢内顽痰,病程日久,痰黏难咳,久而不开,形成胶块,难以化开,应以川贝母、瓜蒌、白芥子、葶苈子、竹沥等以破痰。

2 正虚

2.1 阳虚

史锁芳^[20]认为肺脾气虚,或脾虚饮停是一般哮喘的病机,而由气及阳,由脾及肾,脾肾阳虚致寒饮内伏为哮喘反复发作之宿根。临证使用大剂量附子经验为:①把握运用指征,畏寒怕冷、精神萎靡、常遇冷促发;舌质淡胖或有齿印,舌苔润滑,脉偏弱偏虚偏沉而无力;面色灰暗而带青色;痰液为白色清稀痰或泡沫状稀痰。②煎煮应久煎,先煎。③处方中配用甘草、干姜、鲜生姜、绿豆共煎。④附子用量在 120 g 以上者,加用蜂蜜 2 匙冲服。胡国俊也认为难治性哮喘患者以气阳不足者居多,但是阳之为用,赖阴体相助,阳使阴守,互为其根,哮喘阳之不足,有无阴以化的缘由存在,提出“阳常不足,阴非有余”的观点^[21]。临证用药应注意温阳勿专辛热,常选淫羊藿、巴戟天、菟丝子、鹿角胶、肉苁蓉等。代昭欣等^[22]认为肾虽属阴,然阴中含真阳,水中育真火,人身之生长化收藏全赖于此,若真阳虚损而相火妄动,真阳浮越,则人非止肺气,甚则一身之气无以摄纳,真气散乱,气不归元,为难治性哮喘主要病机。主张采用潜阳封髓潜阳封髓引火汤(炮附片、砂仁、龟甲、黄柏、甘草、熟地黄、巴戟天、茯苓、麦冬、五味子)为核心治法。另外有学者认为小儿为纯阳之体,易虚易实,治疗过程中激素和(或)抗菌药物使用不当,剂量过大,疗程过长亦损伤阳气^[23-24]。赵坤在治疗儿童难治性哮喘时强调温阳之法可化气抑阴,也可益阴^[19]。其善用制附子、鹿茸、阳起石三药。

2.2 肾虚

杨宏志^[18]认为肾气能资助、促进和协调全身脏腑之阴阳。肾虚则肺弱脾衰,肺弱则卫外不固、布津失司,脾衰则不能化生精微以养五脏六腑,又易积湿生痰,肾虚则水泛为痰为饮,是哮喘之本质,贯穿哮喘发生发展的整个过程。其自拟双蛤平哮丸(蛤蚧、蛤蟆油、淫羊藿、补骨脂、熟地黄、黄芪、白术、党参、五味子、灵芝、茯苓)补肺健脾益肾,使肺复布散、脾复输布、肾复蒸化,从而调节水液代谢平衡,杜绝痰生之源。对于长期滥用激素暗耗阴液或日久阳损及阴,切不可专温肾阳,需仔细思辨,顾阴肾阴。马融认为肾藏先天之精,禀受于父母,若小儿先天失养、胎禀不足致肾精气亏虚,可影响生长发育及脏腑功能,与难治性哮喘的多基因遗传特性相契合^[15]。研究表明激素受体基因存在多个单核苷酸多态性位点,其突变可致基因转录活性丧失或下降、多态性基因蛋白表达产物活性降低甚至失活等,最终导致受体数量降低或激素与受体亲和力下降,引发激素抵抗^[25-26]。其治疗分补肾气、肾阴或肾阳。补肾气,配伍熟地黄、酒萸肉、

山药、酒五味子等;补肾阴,配伍酒黄精、阿胶、菟丝子等;补肾阳,配伍肉桂、黑顺片、炙淫羊藿等。常胜^[17]基于“肺主气,肾为气之根”指出,哮喘多年反复发作者多有肾虚,所谓“久病必伤肾”,尤以激素依赖型哮喘重症患者更甚,施以温阳补肾、纳气固本,以戒除激素之依赖。其主要经验方为常氏河车苏蛤丸(紫河车、苏子、蛤蚧、巴戟天、仙灵脾、五味子、补骨脂、丹参、全蝎、甘草)。李强等^[27]临床观察发现,补肾止喘汤(熟地、龟板、桑椹、杜仲、蛤蚧、桑白皮、黄芩、鱼腥草、茯苓、厚朴、陈皮、杏仁、党参、浙贝母)可有效缓解难治性哮喘患者症状,减少激素用量,较对照组显著降低血清IgE水平、升高血清皮质酮水平,调节CD4⁺/CD8⁺比例,显著抑制CD4⁺T细胞过度活化。

3 病位

3.1 脾胃肠

胡国俊临床经验提示,难治性哮喘虽见舌淡润,苔薄白微黏,痰多清稀,口不甚干,纳差,神疲,畏寒,胸闷、气喘、痰鸣等寒痰凝滞之症,但也合并便秘,手心灼热,此为肠腑胃热被久稽寒痰包裹其中^[21]。主张温化同时应少佐苦寒通幽之品,以清内热而化寒痰。郭钊明等^[24]根据《内经》肺与胃肠相关理论,认为胃的病变可通过肺经上传而引起肺病。肺气肃降与胃气通降相互协调,肺气肃降功能正常有利于胃正常蠕动,促进胃内容物排空;胃气降则心气、肺气皆降。肺气肃降顺畅可维持大肠传导功能,利于糟粕排出;反之,大肠传导功能正常亦有利于肺气肃降。若各种因素影响肠腑传导功能失常,大便不畅,腑气阻滞,也会影响肺气宣降,出现胸满喘咳等症状。在治疗上胡希恕的经验为应用大柴胡汤^[28];也有学者主张可随证配伍选用大黄、枳壳、厚朴、牵牛之类^[29]。患儿因喂养营养过剩易致乳食难以消化,日久化热,积热上蒸,熏灼于肺,肺失宣肃,可致喘^[23]。此外,小儿藏气未充,脾常易虚损,恣食肥甘厚腻、喂养失当更易伤脾,脾失健运,容易生痰、夹滞。临床对于脾虚生痰者常配伍二陈汤燥湿健脾化痰;有积滞者常配伍生山楂、鸡内金、六神曲等消食导滞;胃气上逆致呕而喘者,以旋覆代赭汤降逆和胃、下气化痰^[30]。朱红等^[31]以运脾泻肺汤治疗小儿难治性哮喘,临床总有效率为94.64%(对照组80.36%);治疗后FEV₁、血清Cor水平显著升高,血清骨桥蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白显著下降,其改善程度均优于对照组。

3.2 肝

郭钊明等^[24]认为肝对全身气机的条畅起重要作用。若情志伤肝,肝失疏泄,气郁痰凝,痰阻气道;或肝气升发太过,肺气敛降不及而上逆,皆可发为喘哮。难治性哮喘患者常伴焦虑和抑郁状态,与哮喘难控制密切相关。王和清等^[23]认为小儿为稚阴稚阳之体,形体未充,易为情志所伤,影响肝的疏泄,肝气逆于上,阻碍肺气宣发,升降失常,可发为哮喘。俞景茂认为肺与肝共同调节全身气机升降出入保持气机通畅,而小儿肝常有余,易于上逆侮肺,临床上通过疏肝、柔肝等从肝辨治,选用陈皮、紫苏梗、白芍、钩藤等药

物治疗难治性哮喘可取得良好疗效^[30]。临床研究中采用柴朴汤从肝论治的研究较多,如魏春华等^[32]研究显示柴朴颗粒干预难治性哮喘后,其临床症状和肺功能均明显改善,IL-5、IL-13、总IgE下降,IFN- γ 、Cor增高,改善程度均优于对照组。治疗组激素撤停时间为(14.6 $\pm$ 5.1)d,全身反应发生率为20%。而对照组分别为(22.1 $\pm$ 6.8)d和36.7%。其他如张宏兵^[33]、孙振浩^[34]、王金兆^[35]的研究均证实了柴朴颗粒的有效性。实验研究发现肝郁型哮喘小鼠细胞黏附分子1(cell adhesion molecule 1, CADM1)、T细胞分化蛋白(T-cell differentiation protein, MAL)显著降低,IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)却明显上升,而柴朴汤干预后可显著减轻模型小鼠肺部病理改变,上调CADM1、MAL表达,下调IL-33、TSLP表达为重要作用机制^[36]。

3.3 肺

目前已明确哮喘病位在肺,但是难治性哮喘定位有别于一般哮喘,主要在肺络,关键病机为肺络痹阻。董燕萍等^[37]认为哮喘主要病变多累及直径1~2 mm小气道,与中医络脉概念相合。络脉病变具有“三易”特性,即易滞易瘀、易入难出和易积成形的病机特点^[38]。而难治性哮喘反复发作,迁延难愈正是由于外感之邪毒,内生之痰瘀留滞于肺中小络而非大经,从而影响络脉正常功能,导致气血运行不畅,使肺中气机乖戾发作哮喘。治疗强调使用虫类药物搜剔肺络。临床研究显示,蜈蚣全蝎颗粒干预难治性哮喘,治疗组较对照组哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分显著升高,缓解药物使用量减少,呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)水平下降,均有显著性差异,FEV₁较治疗前也明显改善,但与对照组相比无显著差异^[37,39]。治疗后诱导痰中IL-1 β 较治疗前下降,且治疗组改善程度明显优于对照组。张希涛等^[40]认为络脉有气血行缓的特点,血不自行,赖以气动,气缓则气血运行受阻,津液停滞,水道不通,不归正化,聚生痰瘀,于络脉中稽留为患,化为“伏邪”,伏于肺络,感而后发。

从肺论治还应注意配合收敛肺气的治法,虽无专门系统论述,但依据中医理论可知,久病反复发作哮喘,耗伤肺气则致肺气耗散不能收敛,或伤及肾气致气不摄纳而肺气浮越,皆可加重病情。因此,诸多研究采用收敛摄纳法,常用药物如乌梅^[41-43]、五味子^[44-45]、龙骨、牡蛎^[46]。若肺气实,喘满难平,则当配伍泻肺治法,代表性药物为葶苈子^[47-48]。

4 评述和展望

综合文献观点,难治性哮喘的病机特点可归纳为以下4方面:①邪实缠绵难除,痰浊之邪在一般哮喘中常见,但难治性哮喘之痰邪伏藏更深,不易清除。瘀血在一般哮喘病机中涉及较少,但在难治性哮喘中,瘀血致病备受重视。除前述观点,多项以射干麻黄汤、定喘汤等经典名方治疗难治性哮喘的研究中,均不同程度配伍活血通络药味^[49-52]。且痰瘀易互相影响,使邪实清除更为棘手。②正气虚损顽固深

重,以肾虚和阳虚为主,虽其病机在一般哮喘中常见,但难治性哮喘程度更甚,需在温阳补肾基础上探索更有效的治法方药,主要思路有二,一是应用血肉有情之品,如紫河车、蛤蚧、鹿茸等;二是使用大剂量温阳药物,如附子。③病变部位更深幽隐微,难治性哮喘病变部位不仅在肺经,更深入细微的肺络,肺经邪实气滞易清除,而肺络细小隐微,邪入则难除。针对此病机特点,主要通过走窜搜剔强的虫类药物治疗。肺络病变部位的认识与邪实缠绵难除密切相关,由于邪实,如痰、瘀,甚至是风邪伏藏于更深的肺络,形成顽痰、顽风,有胶固之势,致一般治法方药难于起效,故深入研究肺络有助于理解难治性哮喘病机和开发方药。④更复杂的脏腑间联系,除肺脏外,一般哮喘多涉及脾和肾,而难治性哮喘还涉及肝和胃肠,而肝和胃肠的病机表现常被忽视,致治疗未切中病机要害而影响疗效。

目前,对于难治性哮喘的单一中医病机和证型认识已较全面和深入。但临床实际多以不同病机相互作用下所表现的疾病状态,证候复杂、病机复合。如何应用现代生物统计学原理探索证型分布规律,并进一步设计严谨规范的临床研究验证有效治法方药,将是今后临床研究的重点。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(8): 572-577.
- [2] Chaudhuri R, McSharry C, Heaney LG, et al. Effects of older age and age of asthma onset on clinical and inflammatory variables in severe refractory asthma[J]. *Respir Med*, 2016, 118: 46-52.
- [3] Matsumura Y. Inflammatory cellular phenotypes and molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2013, 12(3): 189-200.
- [4] 刘红, 黄茂. 气道重塑与难治性哮喘机制的相关研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(6): 866-868.
- [5] Mahdi B, Mahesh PA, Mysore RS, et al. Inheritance patterns, consanguinity & risk for asthma[J]. *Indian J Med Res*, 2010, 132: 48-55.
- [6] 鲁艳芳. 陈陶后教授治疗难治性哮喘经验总结[J]. 中国中西医结合儿科学, 2009, 1(4): 321-322.
- [7] 李磊, 王蕾. “治痰四法”论治难治性哮喘[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(7): 998-1000.
- [8] 张军, 李敏, 余淑菁, 等. 崔金涛从痰论治哮喘经验[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(12): 22-23.
- [9] 王菲, 刘鑫, 王诚喜. 白地定喘汤治疗痰热瘀阻型难治性哮喘的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(96): 150-151.
- [10] Dürk T, Duerschmied D, Müller T, et al. Production of serotonin by tryptophan hydroxylase 1 and release via platelets contribute to allergic airway inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(5): 476-485.
- [11] Yasuba H, Chihara J, Kino T, et al. Increased releasability of platelet products and reduced heparin-induced platelet factor 4 release from endothelial cells in bronchial asthma[J]. *J Lipid Mediat*, 1991, 4(1): 5-21.
- [12] Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(7): 901-913.
- [13] Johansson MW, Han ST, Gunderson KA, et al. Platelet activation, P-selectin, and eosinophil $\beta 1$ -integrin activation in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(5): 498-507.
- [14] Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. *Nature*, 2017, 544(7648): 105-109.
- [15] 刘璇, 张喜莲, 宋娜. 马融治疗小儿难治性哮喘经验[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1871-1875.
- [16] 贾琳, 魏莉瑛, 李博林, 等. 补肾祛风颗粒治疗难治性哮喘疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(12): 1260-1264.
- [17] 常胜. 常青诊治难治性哮喘经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2015(7): 523-524.
- [18] 杨宏志. 难治性哮喘中医辨因防治初探[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 712-714.
- [19] 张岩, 宋桂华, 郭彦荣, 等. 赵坤教授“破窠囊, 补肾阳”理论在儿童难治性哮喘治疗中应用[J]. 天津中医药, 2021, 38(12): 1509-1512.
- [20] 史锁芳. 运用大剂附子治疗难治性哮喘探讨[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(8): 1844-1845.
- [21] 朱慧志, 王胜, 杨程, 等. 胡国俊治疗难治性哮喘经验[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(1): 20-22.
- [22] 代昭欣, 程云, 于雪莲, 等. 基于“相火理论”应用潜阳封髓法治疗难治性哮喘[J]. 中医杂志, 2022, 63(9): 889-893.
- [23] 王和清, 李瞻. 小儿难治性哮喘的辨证与思路[J]. 中医临床研究, 2013, 5(14): 62-63.
- [24] 郭钊明, 黄楚栓, 刘建博, 等. 难治性哮喘的中医辨治思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2928-2931.
- [25] Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and *in vitro* mutations and polymorphisms[J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(6): 557-568.
- [26] Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1024: 168-181.
- [27] 李强, 钟连英, 胡燕明, 等. 补肾止喘冲剂对难治性哮喘皮质醇和哮喘发作的作用[J]. 实用医学杂志, 2006, 22

- (21):2548-2550.
- [28] 张文康. 中国百年百名中医临床家丛书—胡希恕[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:20.
- [29] 王跃. 难治性哮喘证治体会[J]. 实用中医药杂志,2002,18(5):46.
- [30] 许先科. 俞景茂从五脏相关论治小儿难治性哮喘经验[J]. 中医杂志,2020,61(2):110-113.
- [31] 朱红,游其君,沈敏红. 运脾泻肺汤对难治性哮喘痰热壅肺证患儿肺功能及免疫因子的影响[J]. 浙江中医杂志,2020,55(9):690.
- [32] 魏春华,温明春,于农,等. 柴朴颗粒联合常规疗法治疗难治性哮喘临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(1):33-36.
- [33] 张宏兵. 柴朴颗粒结合常规疗法治疗难治性哮喘的随机对照分析[J]. 中医临床研究,2017,9(10):53-54.
- [34] 孙振浩. 柴朴颗粒联合常规疗法治疗难治性哮喘的效果分析[J]. 中国现代药物应用,2015,9(1):140-141.
- [35] 王金兆. 柴朴颗粒联合常规疗法治疗难治性哮喘的临床观察[J]. 医学理论与实践,2015,28(1):59-60.
- [36] 刘鑫,刘姿琴,杨苏琴,等. 柴朴汤对肝郁型哮喘小鼠CADM1、MAL、IL-33、TSLP表达的影响[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(5):502-505.
- [37] 董燕萍,张亚达,唐斌擎. 搜剔肺络法对难治性哮喘患者诱导痰IL-1 β 水平的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2022,29(3):375-379.
- [38] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:31.
- [39] 唐斌擎,石克华,方泓,等. 全蝎蜈蚣颗粒剂治疗难治性哮喘的临床疗效研究[J]. 天津中医药,2019,36(4):356-359.
- [40] 张希涛,贾新华. 基于“久病入络”探析难治性哮喘的病机演变[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(5):581-584.
- [41] 顾潇枫,姜良铎,张宇婷,等. 难治性哮喘验案二则[J]. 环球中医药,2018,11(8):1297-1299.
- [42] 吴洁. 润肺健脾益肾汤联合甲泼尼龙治疗小儿难治性哮喘的疗效[J]. 新疆中医药,2023,41(1):11-13.
- [43] 孙伟伟. 润肺健脾益肾汤结合西药治疗小儿难治性哮喘41例[J]. 福建中医药,2021,52(4):56-57.
- [44] 刘玉凤. 自拟润肺健脾益肾汤对小儿难治性哮喘肺功能、免疫因子的影响[J]. 中国医师杂志,2018,20(12):1803-1806.
- [45] 李敏,丁丹丹. 从肺脾肾论治儿童难治性哮喘30例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(3):426-427.
- [46] 代媛媛. 李国勤教授治疗难治性哮喘临床验案1例[J]. 吉林中医药,2011,31(4):353-354.
- [47] 罗世杰. 中西医结合治疗儿童慢性难治性哮喘初探[J]. 现代中医药,2008,28(6):24-25.
- [48] 杨均立,郭兆美. 中西医结合治疗难治性哮喘[J]. 河北医学,1997,(3):56-57.
- [49] 吴少丽. 射干麻黄汤加味辅治难治性哮喘的效果[J]. 实用临床医学,2017,18(2):25-26.
- [50] 王晶波,彭先祝,隋博文. 射干麻黄汤加味治疗难治性哮喘33例临床观察[J]. 中医杂志,2013,54(10):846-848.
- [51] 孟国奇. 射干麻黄汤加味治疗难治性哮喘的疗效观察[J]. 光明中医,2015,30(10):2141-2142.
- [52] 曹航. 加减定喘汤治疗难治性哮喘的临床研究[J]. 中国当代医药,2012,19(32):126-127.

(收稿日期:2024-07-29)

(本文编辑:王朝晖)