

5-氨基酮戊酸-光动力联合小剂量异维 A 酸治疗玫瑰痤疮的疗效及安全性研究[△]

李丽华^{1*}, 陈赵慧^{1#}, 杨敏¹, 韩静², 杨今言¹ (1. 新疆医科大学第二附属医院皮肤科, 乌鲁木齐 830063; 2. 乌鲁木齐市第一人民医院皮肤科, 乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R986 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0161-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.007



摘要 目的:探讨5-氨基酮戊酸(ALA)-光动力(PDT)联合小剂量异维A酸治疗玫瑰痤疮(AR)的疗效及安全性。方法:选取2022年1月至2023年1月新疆医科大学第二附属医院收治的AR患者86例,采用随机数字表法分为联合组和对照组,各43例。对照组患者采用小剂量异维A酸治疗,联合组患者采用ALA-PDT联合小剂量异维A酸治疗。比较两组患者的临床疗效,治疗前后皮肤红斑指数(EI)、痤疮特异性生活质量量表(Acne-QOL)评分、皮肤生理功能[经皮水分流失量(TEWL)、角质层含水量和pH]、角质层完整性指标(丝氨酸蛋白酶活性、粘脱蛋白质含量)及不良反应发生情况。结果:联合组患者的总有效率为95.35%(41/43),较对照组的79.07%(34/43)更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合组患者的EI低于对照组,Acne-QOL评分高于对照组;联合组患者的TEWL、pH低于对照组,角质层含水量高于对照组;联合组患者的丝氨酸蛋白酶活性、粘脱蛋白质含量低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合组、对照组患者不良反应发生率分别为9.30%(4/43)、11.63%(5/43),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:ALA-PDT联合小剂量异维A酸治疗AR,可修复患者皮肤屏障功能,改善EI,提高生活质量,疗效显著,安全性高。

关键词 5-氨基酮戊酸; 光动力; 小剂量; 异维A酸; 玫瑰痤疮

Efficacy and Safety Analysis on 5-Aminolevulinic Acid-Photodynamic Combined with Low-Dose Isotretinoin in the Treatment of Acne Rosacea[△]

LI Lihua¹, Chen Zhaohui¹, YANG Min¹, HAN Jing², YANG Jinyan¹ (1. Dept. of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China; 2. Dept. of Dermatology, the First People's Hospital of Urumqi, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of 5-aminolevulinic acid (ALA-photodynamic (PDT) combined with low-dose isotretinoin in the treatment of acne rosacea (AR). **METHODS:** A total of 86 patients with AR admitted into the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from Jan. 2022 to Jan. 2023 were selected to be divided into combination group and control group via random number table method, with 43 cases in each group. The control group was treated with low-dose isotretinoin, the combination group was given ALA-PDT combined with low-dose isotretinoin. The clinical efficacy, the skin erythema indexes (EI), Acne Specific Quality of Life Scale (Acne-QOL) scores, skin physiological function [transdermal water loss (TEWL), water content of stratum corneum and pH], cuticle integrity indexes (serine protease activity, mucin content) and incidences of adverse drug reactions before and after treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of the combination group was 95.35% (41/43), higher than 79.07% (34/43) in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the EI was lower and the Acne-QOL score was higher in the combination group than those in the control group; the TEWL and pH of the combination group were lower than those of the control group, the water content of stratum corneum of the combination group was higher than that of the control group; the serine protease activity and mucin content of the combination group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of the combination group and control group were respectively 9.30% (4/43) and 11.63% (5/43), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The combination of ALA-PDT with low-dose isotretinoin in the treatment of AR can repair skin barrier function, improve EI and promote patients' quality of life, with significant efficacy and high safety.

KEYWORDS 5-aminolevulinic acid; Photodynamic; Low dose; Isotretinoin; Acne rosacea

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2021D01C209)

* 硕士。研究方向:皮肤科疾病的诊疗及相关研究。E-mail: yotr2021@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:玫瑰痤疮。E-mail: 1505977581@qq.com

玫瑰痤疮(acne rosacea,AR)是常见的面部慢性炎症性皮肤病,好发于30~50岁女性,以持久性红斑、毛细血管扩张和丘疹脓疱为主要临床表现,常伴瘙痒、干燥和刺痛等症状,对外貌和生活品质造成严重的负面影响^[1-2]。目前,AR发病机制尚不十分清楚,特效治疗方案尚无统一共识。异维A酸是目前可针对痤疮4个关键病理过程唯一的口服药物,可有效改善皮损,预防瘢痕形成,但存在剂量依赖性不良反应,如皮肤黏膜干燥、肝肾损害和血脂异常等^[3]。美国痤疮治疗指南指出,小剂量异维A酸治疗AR同样有效,并可减少不良反应^[4]。近年来,光动力(PDT)被证明在低光剂量下可诱导特异性免疫反应,被普遍用于治疗银屑病、AR等炎症性皮肤病,已被纳入国内外AR治疗指南^[5-6]。第2代光敏剂5-氨基酮戊酸(ALA)是现阶段国内外首选外用光敏剂^[7]。本研究观察了ALA-PDT联合小剂量异维A酸治疗AR的疗效及安全性,旨在探讨更优化的AR治疗方案,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年1月至2023年1月新疆医科大学第二附属医院(以下简称“我院”)AR患者86例。纳入标准:符合AR诊断标准^[8];年龄为18~45岁;1个月内未使用维A酸类、糖皮质激素和光敏剂等;知情本研究,签署同意书。排除标准:对卟啉类物质过敏者;有光敏史者;近3个月接受过光电治疗者;精神疾病者;妊娠期或哺乳期女性。采用随机数字表法将其分为联合组和对照组,各43例。两组患者一般资料相似,具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理批号:20211027-95)。

表1 两组患者一般资料比较

项目	联合组(n=43)	对照组(n=43)	t/χ^2	P
性别[男性/女性]/例	16/27	14/29	0.205	0.651
年龄/[范围($\bar{x}\pm s$),岁]	18~45 (31.89±4.93)	18~45 (32.26±5.14)	0.341	0.734
体重指数/[范围($\bar{x}\pm s$),kg/m ²]	18~26 (22.61±1.48)	18~27 (22.72±1.55)	0.337	0.737
病程/[范围($\bar{x}\pm s$),年]	1~10 (3.09±0.62)	1~10 (3.15±0.74)	0.408	0.685
累及部位/例(%)				
面部	7 (16.28)	6 (13.95)	0.252	0.969
鼻部	14 (32.56)	13 (30.23)		
双颊	18 (41.86)	19 (44.19)		
口周	4 (9.30)	5 (11.63)		
病情程度/例(%)				
中度	23 (53.49)	21 (48.84)	0.186	0.666
重度	20 (46.51)	22 (51.16)		

1.2 方法

(1)对照组患者采用小剂量异维A酸软胶囊(规格:10 mg)治疗,1次10 mg,1日2次,与食物同服,持续2个月。(2)联合组患者在对照组的基础上加用ALA-PDT治疗:采用Omnilux Revive型红光治疗仪(美国GlobalMed Technologies公司),盐酸氨酮戊酸外用散(规格:118 mg)用温敏凝胶配制成5%浓度,外敷于面部皮损区,清洁面部,红光照射15 min(发光板距皮肤约10 cm),波长为(635±15)nm,功率、光照剂量分别为100 mW/cm²、80~90 J/cm²,治疗结束立即冷喷,1周1次,共治疗3次。

1.3 观察指标

(1)治疗前后皮肤红斑指数(EI)、痤疮特异性生活质量

表(Acne-QOL)评分:采用MPA580型多功能皮肤测试仪(德国CK公司)检测鼻尖、左颊、右颊、额部和下颌EI,每个部位测3次,取均值。Acne-QOL总分114分,分值越高,生活质量越好。(2)皮肤生理功能:包括经皮水分流失量(TEWL)、角质层含水量和pH,分别采用CM825、pH900和TM300型皮肤检测仪(德国CK公司)测定。(3)角质层完整性:取皮损皮肤,以D-squame胶带连续粘脱20次,丝氨酸蛋白酶活性采用三氯醋酸蛋白浓缩沉淀试剂盒(美国Genmed Scientifics公司)测定,粘脱蛋白质含量采用BCA蛋白分析试剂盒(美国Pierce Biotechnology公司)测定。(4)不良反应。

1.4 疗效评定标准

参考《中国临床皮肤病学》^[9]中皮损评分对临床疗效进行评价,疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。疗效指数≥90%、60%~89%、30%~59%和<30%分别为痊愈、显效、有效和无效。将痊愈、显效和有效计入总有效。

1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0处理数据,计数资料如临床疗效以率(%)描述,采用 χ^2 检验;计量资料如EI、Acne-QOL评分等以 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用t检验;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

联合组患者的总有效率较对照组高,差异有统计学意义($\chi^2=5.108,P=0.024$),见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
联合组(n=43)	20 (46.51)	12 (27.91)	9 (20.93)	2 (4.65)	41 (95.35)
对照组(n=43)	15 (34.88)	10 (23.26)	9 (20.93)	9 (20.93)	34 (79.07)

2.2 EI、Acne-QOL评分

组内比较:两组患者治疗后的EI低于治疗前,Acne-QOL评分高于治疗前,差异均有统计学意义(P<0.05)。组间比较:治疗前,两组患者的EI、Acne-QOL评分比较,差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后,联合组患者的EI低于对照组,Acne-QOL评分高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

表3 两组患者治疗前后EI、Acne-QOL评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	EI		Acne-QOL评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(n=43)	443.85±39.76	336.17±31.62 ^a	59.73±5.92	82.86±7.09 ^a
对照组(n=43)	446.09±41.28	381.42±37.59 ^a	60.64±6.38	73.54±6.95 ^a
t	0.256	6.041	0.686	6.156
P	0.798	<0.001	0.495	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.3 皮肤生理功能

组内比较:两组患者治疗后的TEWL、pH低于治疗前,角质层含水量高于治疗前,差异均有统计学意义(P<0.05)。组间比较:治疗前,两组患者的TEWL、角质层含水量和pH比较,差异均无统计学意义(P>0.05);治疗后,联合组患者的TEWL、pH低于对照组,角质层含水量高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表4。

2.4 角质层完整性

组内比较:两组患者治疗后的丝氨酸蛋白酶活性、粘脱蛋

表 4 两组患者治疗前后皮肤生理功能指标($\bar{x}\pm s$)						
组别	TEWL/[g/(h·m ²)]		角质层含水量/SU		pH	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =43)	22.21±3.42	13.27±2.49 ^a	31.85±4.26	47.28±5.06 ^a	5.97±0.18	5.78±0.12 ^a
对照组(<i>n</i> =43)	21.98±3.27	16.83±3.07 ^a	32.08±4.31	40.84±4.92 ^a	6.02±0.16	5.89±0.13 ^a
<i>t</i>	0.319	5.906	0.249	5.984	1.361	3.706
<i>P</i>	0.751	<0.001	0.804	<0.001	0.177	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

白质含量低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。组间比较:治疗前,两组患者的丝氨酸蛋白酶活性、粘脱蛋白质含量比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,联合组患者的丝氨酸蛋白酶活性、粘脱蛋白质含量低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表5。

表 5 两组患者治疗前后角质层完整性指标比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	丝氨酸蛋白酶活性/g		粘脱蛋白质含量/μg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =43)	0.17±0.03	0.13±0.02 ^a	52.19±4.93	32.97±5.06
对照组(<i>n</i> =43)	0.18±0.04	0.16±0.03 ^a	53.06±5.17	38.85±4.92
<i>t</i>	1.312	5.456	0.799	5.463
<i>P</i>	0.193	<0.001	0.427	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$),见表6。

表 6 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]					
组别	色素沉着	潮红	轻微刺痛	皮肤瘙痒	合计
联合组(<i>n</i> =43)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	0(0)	4(9.30)
对照组(<i>n</i> =43)	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	5(11.63)

3 讨论

目前,AR发病机制尚不明确,可能与皮肤屏障功能损伤、微生物感染和免疫障碍等有关^[10-11]。目前,AR治疗包括局部外用药物、系统用药和物理治疗等,临床仍存在较多顽固难治或易复发的患者^[12-13]。因此,探讨更优化的AR治疗方案具有重要临床意义。

异维A酸为维生素A天然衍生物,可针对AR发病的4个环节(炎症反应、皮脂腺功能亢进、微生物感染和毛囊皮脂腺导管角化异常),控制炎症发展,抑制皮脂腺活性,减轻上皮细胞角化,改善AR患者皮肤状态^[14-15]。异维A酸的不良反应与高维生素A血症表现相似,主要为皮肤黏膜干燥、皮肤脱屑等,也可对肝功能、血脂产生影响,与剂量大小有关^[16]。近年来,小剂量异维A酸治疗AR被证实有效,还可降低不良反应发生率与严重程度^[17]。AR发病机制环节众多,过程复杂,单一治疗手段难以全面有效覆盖全过程。PDT利用可见光激发光敏剂,产生单态氧、氧自由基,破坏靶目标分子,进而发挥免疫与炎症调节、诱导细胞坏死等作用^[18]。近年来,PDT治疗AR患者的成功案例被陆续报道^[19]。ALA是卟啉化合物共同前体,本身无光敏性,当细胞摄取外源性ALA后可转化为卟啉类物质(具光敏性),遇特定波长光,产生光化学反应^[20]。ALA-PDT治疗AR机制可能为:(1)免疫障碍在AR发生、发展中发挥重要作用,患者Toll样受体2、抗菌肽、Th1细胞和Th17细胞等表达增加;ALA-PDT可抑制上述过程,发挥抗炎及免疫调节作用^[21]。(2)微生物刺激(毛囊蠕形螨、表皮葡萄球菌和

芽孢杆菌等)与AR病理过程有关;PDT对能合成卟啉的微生物具有直接杀伤作用,发挥抗炎效果。(3)ALA分子量小,易穿透角质层,转化为具有光敏性的原卟啉IX后经蓝光或红光照射产生单态氧、氧自由基,引起皮脂腺损伤,影响皮脂腺分泌、调节毛囊皮脂腺单位免疫环境^[22]。本研究结果显示,联合组患者的总有效率为95.35%,较对照组的79.07%高;治疗后,联合组患者的EI低于对照组,Acne-QOL评分高于对照组,提示ALA-PDT联合小剂量异维A酸治疗AR疗效显著,可改善EI,提高患者生活质量。异维A酸、ALA-PDT均具有抗炎、抑制皮脂腺功能等作用,可改善AR患者的症状与体征,二者联合应用,协同增效。本研究结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义(*P*>0.05),提示ALA-PDT联合小剂量异维A酸未增加皮肤黏膜不良刺激,安全性高。

研究结果表明,AR患者存在明显的皮肤屏障功能损伤^[23-24]。本研究进一步观察ALA-PDT联合小剂量异维A酸对AR患者皮肤生理功能的影响,结果显示,联合治疗可降低患者的TEWL、pH、丝氨酸蛋白酶活性和粘脱蛋白质含量,提高角质层含水量,修复皮肤屏障,改善皮肤生理功能,考虑与ALA-PDT、异维A酸调节毛囊皮脂腺单位免疫环境、改善皮脂腺分泌功能有关。本研究不足之处在于纳入病例数较少,且未明确ALA-PDT最佳参数设置,有待后续大样本研究进一步完善。

综上所述,ALA-PDT联合小剂量异维A酸治疗AR患者,可修复皮肤屏障功能,改善EI,提高患者生活质量,疗效显著,安全性高。

参考文献

[1] GALLO R L, GRANSTEIN R D, KANG S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(1): 148-155.

[2] 王亚玲, 谢红付, 李吉, 等. JAK-STAT 信号通路与玫瑰痤疮[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(2): 169-172.

[3] 杨菊, 杨雨蒙, 张忠奎, 等. 异维A酸胶囊联合红蓝光治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮临床疗效[J]. 中国医刊, 2020, 55(9): 969-971.

[4] DEL ROSSO J Q, THIBOUTOT D, GALLO R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea [J]. Cutis, 2014, 93(3): 134-138.

[5] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2019 修订版)[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(9): 583-588.

[6] THIBOUTOT D M, DRÉNO B, ABANMI A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(2 Suppl 1): S1-S23. e1.

- [7] 范莉莉. ALA-光动力 (ALA-PDT) 治疗玫瑰痤疮疗效分析和基于 TRPV1 的抗炎机制研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2019.
- [8] 中华医学会皮肤性病学分会玫瑰痤疮研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会玫瑰痤疮专业委员会. 中国玫瑰痤疮诊疗指南(2021 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(4): 279-288.
- [9] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 46-49.
- [10] LEE S H, LEE S B, HEO J H, et al. Sebaceous glands participate in the inflammation of rosacea[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(3): e144-e146.
- [11] 祁爽. 米诺环素联合他克莫司、红蓝光治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮的疗效观察[D]. 承德: 承德医学院, 2021.
- [12] 王思宇, 严蕾, 谢军, 等. 窄谱强脉冲光联合 0.03% 他克莫司软膏治疗玫瑰痤疮的临床疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(5): 274-278.
- [13] 范梦娇, 何勤, 罗青, 等. 反射式共聚焦显微镜观察强脉冲光治疗红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮的效果[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(4): 87-90, 98.
- [14] 周芳, 邢倩倩, 俞文娟. 异维 A 酸治疗玫瑰痤疮的临床疗效及对外周血中 Nsfatin-1、TLR2 水平的影响[J]. 医学临床研究, 2022, 39(9): 1421-1424.
- [15] 谭小琦, 熊皓君, 李旭林, 等. 异维 A 酸联合 omega-3 脂肪酸辅助治疗中重度寻常痤疮的临床疗效及不良反应评价[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(5): 576-581, 585.
- [16] 刘琳. 光动力联合低剂量异维 A 酸治疗中重度痤疮的临床观察[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [17] 苏彦倩. 口服低剂量异维 A 酸联合果酸焕肤治疗中重度痤疮的回顾性研究[D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [18] ZHANG L, JIANG F L, LIU Y, et al. Mitochondrial targeting long-term near-infrared imaging and photodynamic therapy aggregation-induced emission luminogens manipulated by thiophene[J]. J Phys Chem Lett, 2022, 13(15): 3462-3469.
- [19] SCHALLER M, ALMEIDA L M C, BEWLEY A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(5): 1269-1276.
- [20] 杨怡, 王祎琳, 丁香玉, 等. 5-氨基酮戊酸光动力治疗玫瑰痤疮一例[J]. 实用皮肤病学杂志, 2014(3): 235-235.
- [21] 范莉莉, 兰婷, 唐莉, 等. ALA-PDT 治疗玫瑰痤疮临床疗效及安全性分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(5): 266-270.
- [22] FRIEDMANN D P, GOLDMAN M P, FABI S G, et al. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid for rosacea[J]. J Cosmet Dermatol, 2016, 15(4): 407-412.
- [23] 宋晓婷, 刘攀, 陈玉迪, 等. 玫瑰痤疮的病理生理发病机制研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(5): 446-449.
- [24] 崔秀华, 高伟涛, 武庆梅, 等. 黄金微针联合可复美面膜对玫瑰痤疮患者症状、皮肤生理功能及预后的影响[J]. 日用化学工业, 2022, 52(7): 744-749.

(收稿日期:2023-09-25 修回日期:2023-11-08)

(上接第 160 页)

- [10] 寇宗奭. 本草衍义[M]. 梁茂新, 范颖, 点评. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 223.
- [11] 兰茂. 滇南本草[M]. 昆明: 云南科技出版社, 2004: 546-548.
- [12] 韩保昇. 《蜀本草》辑复[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2021: 182.
- [13] 苏颂. 图经本草[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1988: 229-230.
- [14] 吴其濬. 植物名实图考[M]. 北京: 中华书局, 2018: 120.
- [15] 钱信忠. 中国本草彩色图鉴: 常用中药篇(中卷)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 257-259.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 348.
- [17] 冯志毅, 王小兰, 郑晓珂. 葶苈子的本草考证[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(9): 1938-1941.
- [18] 张机. 金匱玉函经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 290.
- [19] 唐容川. 本草问答[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 47.
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 31.
- [21] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 92-93, 98-99.
- [22] 陆雪秋. 中医古代传统制剂文献研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [23] 成希, 王莉, 陈博, 等. 火麻仁的生药学鉴别研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1): 91-93.
- [24] 贾波, 李冀. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 18.
- [25] 丘光明, 邱隆, 杨平. 中国科学技术史: 度量衡卷[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 421.
- [26] 陈守真. 儿科萃精[EB/OL]. (2022-12-30) [2023-08-28]. https://www.zhongyigen.com/read?name=%E5%84%BF%E7%A7%91%E8%90%83%E7%B2%BE&author=%E9%99%88%E5%AE%88%E7%9C%9F&bookid=52&volume_id=&detail_id=&classType=2-1&price=15.92.
- [27] 国家中医药管理局. 关于印发中成药临床应用指导原则的通知: 国中医药医政发[2010]30号[EB/OL]. (2010-06-30) [2023-08-28]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [28] 刘玉玮. 中医古代文献中的中药丸剂理论[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 260-261.
- [29] 祝志朋, 田新磊, 赵文锦, 等. 平陈汤合苏葶丸加减治疗痰湿闭阻型小儿肺炎支原体肺炎的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2422-2425.
- [30] 赵伟安, 侯波. 中西医结合治疗结核性胸膜炎 105 例[J]. 工企医刊, 2011, 24(2): 62-63.
- [31] 王婷婷. 麻杏石甘汤合苏葶丸治疗小儿热性哮喘的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(6): 90-91.
- [32] 刘泉, 郭光辉, 蒋心悦, 等. 真武汤合苏葶丸治疗肺源性心脏病急性发作期合并左心衰竭的效果探讨[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1813-1816.
- [33] 李樱. 真武汤合苏葶丸治疗肺心病急性发作期合并左心衰竭的临床疗效及作用机制[J]. 西部中医药, 2016, 29(8): 1-4.
- [34] 张瑞卿. 真武汤合苏葶丸治疗肺心病合并心衰的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2004.

(收稿日期:2023-08-08 修回日期:2023-11-20)