

蠲哮片辅助治疗支气管哮喘热哮发作期 64 例临床分析

李春梅*, 张永祥, 韩丽丽, 范明鑫

(首都医科大学大兴医院, 北京 102600)

[摘要] **目的:**观察蠲哮片辅助治疗支气管哮喘热哮发作期的临床疗效及对白细胞介素-6(IL-6), IL-8, IL-10 水平的影响。**方法:**将 125 例患者采用随机按数字表法分为观察组 64 例和对照组 61 例。对照组采用硫酸沙丁胺醇气雾剂, 每次 1~2 喷, 必要时可每隔 4~8 h 喷入 1 次; 重者加用布地奈德鼻喷雾剂, 每个鼻孔各 2 喷, 早、晚各 1 次。观察组在对照组治疗的基础上加服蠲哮片, 8 片/次, 3 次/d。两组疗程均为 2 周。进行治疗前后喘息、胸闷、咯痰、咳嗽、哮鸣音等主要症状和哮喘控制问卷(ACQ)评分; 评价治疗前后 1 s 用力呼气容积(FEV_1), 第 1 秒钟用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC), 呼气峰值流速(PEF), 呼气峰值流速占预计值百分比($PEF\%_{pred}$)等肺功能指标; 检测治疗前后 IL-6, IL-8, IL-10 水平, 并进行外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数。**结果:**观察组临床疗效总有效率为 95.31%, 对照组为 81.97%, 观察组优于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组喘息、胸闷、咯痰、咳嗽、哮鸣音评分低于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 $FEV_1\%_{pred}$, FEV_1/FVC , PEF, $PEF\%_{pred}$ 均高于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 IL-6 和 IL-8 水平低于对照组, IL-10 水平高于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 EOS 计数少于对照组, ACQ 评分低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**蠲哮片辅助治疗支气管哮喘发作期(热哮)能减轻临床症状, 改善肺功能, 控制哮喘发作, 其作用机制可能与调节炎症因子, 减轻气道炎症反应有关。

[关键词] 支气管哮喘; 热哮; 蠲哮片; 炎症反应; 嗜酸性粒细胞

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0186-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130186

Clinical Analysis of Juanxiao Tablets for Assistance in Treating 64 Patients with Bronchial Asthma of Hot Asthma Syndrome LI Chun-mei*, ZHANG Yong-xiang, HAN Li-li, FAN Ming-xin (Daxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 102600, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of Juanxiao tablets for assistance in treating episodes of bronchial asthma of hot asthma syndrome, and to investigate its influence on levels of interleukin IL-6, IL-8 and IL-10. **Method:** One hundred and twenty-five patients were randomly divided into the control group (61 cases) and the observation group (64 cases) by a random number table. Patients in the control group received 1-2 spray salbutamol aerosols, and once every 4-8 h when necessary. For heavy patients, Budesonide nasal spray was added, 2 sprays to nostrils at morning and evening. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added 8 Juanxiao tablets thrice daily. All patients in both two groups received 2 weeks of treatment. The main symptoms including breathing, chest tightness, cough up phlegm, coughing, wheezing sound and asthma control questionnaire (ACQ) were graded before and after treatment. Lung function indexes such as forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced expiratory volume in first second (FEV_1/FVC) and forced vital capacity ratio, peak expiratory flow (PEF), peak expiratory flow rate prediction percentage ($PEF\%_{pred}$) were evaluated. Levels of IL-6, IL-8, IL-10 and peripheral blood eosinophil (EOS) were tested. **Result:** The clinical efficacy of total effective rate in the observation group was 95.31%, which was superior to that of 81.97% in the control group ($P < 0.05$). After therapy, scores of breathing, chest tightness, cough up phlegm, coughing, wheezing sound in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The $FEV_1\%_{pred}$, FEV_1/FVC , PEF, $PEF\%_{pred}$ in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, levels of IL-6 and IL-8 in the observation group were lower, while IL-10 level was higher than those in the control group ($P < 0.01$). The EOS and ACQ scores in the observation group were inferior to those in

[收稿日期] 201050105(103)

[通讯作者] *李春梅, 主治医师, 从事呼吸内科临床工作, Tel: 13651355663, E-mail: bjanminjie@163.com.cn

the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Juanxiao tablets could reduce clinical symptoms, improve lung function and control asthma in treating episode of bronchial asthma at (hot asthma syndrome). Its mechanism may be related to modulating inflammatory factor and reducing airway inflammation.

[**Key words**] bronchial asthma; hot asthma; Juanxiao tablets; inflammatory response; eosinophils

支气管哮喘(简称哮喘)是由气道的炎性细胞、结构细胞和细胞组分参与的一种慢性气道炎症性疾病,其危险因素包括宿主因素(遗传因素)和环境因素两个方面。哮喘具有反复发作和进行性加重的病理特点,近年来其患病率在全球范围内有逐年增加的趋势,严重危害人类健康^[1]。哮喘急性发作期治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和改善低氧血症,西医多应用糖皮质激素、支气管扩张剂治疗,短期效果显著,但长期应用糖皮质激素容易产生依赖性,且存在影响患者的血压、血糖,引起骨质疏松、肾上腺皮质功能低下,诱发真菌感染等诸多不良反应^[2]。

哮喘属于中医学“哮病”范畴,发作期多因外邪侵袭、饮食不当、情志失调、体虚劳倦等因素诱发,证候类型以热哮、风哮为主,病位主要涉及肺、脾、肝,病机以气郁、痰阻为特点^[3-4]。系统评价显示中医药单用或与西医药联合应用治疗急性发作期支气管哮喘有一定的疗效,且无明显副作用^[5]。蠲哮片具有泻肺除壅,涤痰祛瘀,利气平喘之功,临床用于支气管哮喘也获得了较好的疗效^[6]。本研究观察了蠲哮片辅助用于支气管哮喘(热哮)的疗效及临床作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择首都医科大学大兴医院2012年3月—2014年7月呼吸科门诊及住院符合研究条件的125例患者作为研究对象,采用随机按数字表法分为观察组64例和对照组61例。观察组男34例,女30例,年龄20~64岁,平均 (33.7 ± 16.4) 岁,哮喘病程:2~11年,平均 (4.2 ± 4.5) 年;病情程度:轻度14例,中度28例,重度22例。对照组男32例,女29例,年龄18~63岁,平均 (32.7 ± 14.3) 岁,哮喘病程:1.5~10年,平均 (3.7 ± 4.2) 年;病情程度:轻度14例,中度27例,重度20例。两组患者年龄、性别、哮喘病程及病情程度等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照“支气管哮喘防治指南”^[1]制定。哮喘急性发作是指喘息、气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生,或原有症状急剧加重,常有呼

吸困难,以呼气流量降低为其特征,常因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发。

1.2.2 热哮证诊断标准 参照“支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)”^[4]。证候:喉中痰鸣如吼喘而气粗息涌、胸高胁胀、咳呛阵作、咯痰色黄或白、黏浊稠厚、排吐不利、口苦、口渴喜饮、汗出、面赤、或有身热、舌质红、苔黄腻、脉滑数或弦滑。

1.3 纳入标准 ①符合哮喘西医诊断标准;②病情程度为轻、中、重度者;③符合热哮证中医诊断者;④年龄18~65岁者;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①支气管哮喘缓解期或慢性持续期患者;②慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肺心病、肺结核、肺脓疡、肺纤维化等导致喘息的肺部疾病;③同时服中药治疗者;④激素依赖型患者;⑤妊娠和哺乳期妇女;⑥合并甲状腺功能亢进,心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、肿瘤疾病及精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组参照“支气管哮喘防治指南(2008)”^[2],给予吸氧疗法、化痰、解痉、控制呼吸道感染等。硫酸沙丁胺醇气雾剂[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字J20110040],每次1~2喷,必要时可每隔4~8h喷入1次;重者加用布地奈德鼻喷雾剂(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20110037),每个鼻孔各2喷,早、晚各1次,重症不能控制者加琥珀酸氢化可的松 $(400 \sim 1\,000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1})$ 静脉滴注。观察组在对照组治疗的基础上采用蠲哮片(江中药业股份有限公司,国药准字Z10960033),8片/次,3次/d。两组疗程均为2周。

1.6 观察指标 ①主要症状、体征评分,喘息、胸闷、咯痰、咳嗽、哮鸣音,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》进行量化分级,根据无、轻、中、重,分别记录0,1,2,3分,治疗前后各进行1次评价。②肺功能评定,采用德国耶格综合肺功能仪进行常规肺功能检查,指标包括1s用力呼气容积(FEV_1),第1秒钟用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC),呼气峰值流速(PEF),呼气峰值流速占预计值百分比($\text{PEF}\%_{\text{pred}}$)。治疗前后各进行1次评价。③血清炎症因子检测,白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-10(IL-10)。治疗前后各

进行1次评价。④外周血嗜酸性粒细胞计数(EOS),治疗前后各进行1次评价。⑤哮喘控制问卷(ACQ)^[7],包括7个问题,每个问题按严重程度采用0~6分评分方法,7个问题的平均分值<0.75为哮喘控制,0.75~1.5为哮喘良好控制,>1.5分为哮喘未控制。分别于治疗前及治疗结束后1周评价。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》,临床控制:哮喘症状完全缓解,即使偶尔有轻度发作不需用药即可缓解,FEV₁增加量>35%,或治疗后FEV₁≥80%预计值,PEF昼夜波动率<20%。显效:哮喘发作较前明显减轻,FEV₁增加量在25%~35%,或治疗后FEV₁达到预计值60%~90%,PEF昼夜波动率>20%。好转:哮喘症状有所减轻,FEV₁增加量15%~24%。无效:临床症状和FEV₁(或PEF)测定值无改善或反而加重。

1.8 统计学处理 采用SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床疗效总有效

率为95.31%,对照组为81.97%,观察组优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects in two group

组别	例数	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	61	29	12	9	11	81.97
观察	64	35	18	8	3	95.31 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

2.2 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 与治疗前比较,两组治疗后喘息、胸闷、咯痰、咳嗽、哮鸣音评分均比治疗前明显下降(P<0.01);治疗后观察组上述症状、体征评分均低于对照组(P<0.01),见表2。

2.3 两组治疗前后肺功能变化情况比较 治疗后两组FEV₁%_{pred}, FEV₁/FVC, PEF, PEF%_{pred}均较治疗前显著提高;治疗后观察组FEV₁%_{pred}, FEV₁/FVC, PEF, PEF%_{pred}均高于对照组(P<0.01),见表3。

2.4 两组治疗前后IL-6,IL-8,IL-10水平比较 治

表2 两组治疗前后主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of main symptoms and sign scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	喘息	胸闷	咯痰	咳嗽	哮鸣音
对照	治疗前	61	2.12 ± 0.63	1.95 ± 0.57	1.84 ± 0.57	1.92 ± 0.66	2.24 ± 0.71
	治疗后		0.76 ± 0.35 ¹⁾	0.70 ± 0.32 ¹⁾	0.72 ± 0.34 ¹⁾	0.74 ± 0.38 ¹⁾	0.81 ± 0.40 ¹⁾
观察	治疗前	64	2.16 ± 0.68	1.93 ± 0.64	1.87 ± 0.62	1.89 ± 0.61	2.27 ± 0.75
	治疗后		0.41 ± 0.28 ^{1,2)}	0.36 ± 0.26 ^{1,2)}	0.33 ± 0.24 ^{1,2)}	0.35 ± 0.25 ^{1,2)}	0.38 ± 0.27 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P<0.01;与对照组治疗后比较²⁾P<0.01(表3~4同)。

表3 两组治疗前后肺功能变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of lung function changes in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ % _{pred}	FEV ₁ /FVC/%	PEF/L	PEF% _{pred}
对照	治疗前	61	67.4 ± 6.53	66.8 ± 6.64	3.97 ± 0.95	69.6 ± 7.07
	治疗后		75.8 ± 7.41 ¹⁾	74.7 ± 6.73 ¹⁾	5.15 ± 0.88 ¹⁾	75.8 ± 7.46 ¹⁾
观察	治疗前	64	68.1 ± 6.47	67.3 ± 7.02	4.04 ± 0.83	70.2 ± 7.14
	治疗后		82.3 ± 7.72 ^{1,2)}	83.5 ± 7.84 ^{1,2)}	6.11 ± 0.92 ^{1,2)}	83.8 ± 7.81 ^{1,2)}

疗后两组血清IL-6和IL-8水平比治疗前下降,IL-10水平比治疗后升高(P<0.01),治疗后观察组IL-6和IL-8水平均低于对照组,IL-10水平高于对照组(P<0.01),见表4。

2.5 两组治疗前后EOS计数比较 与治疗前比较,治疗后两组EOS计数均下降,治疗后观察组EOS计数少于对照组(P<0.01),见表4。

2.6 两组治疗前后ACQ评分比较 与治疗前比

较,治疗后两组ACQ评分均降低,治疗后观察组ACQ评分低于对照组(P<0.01),见表4。

3 讨论

根据临床表现哮喘分为发作期、慢性持续期和缓解期。哮喘急性发作的治疗取决于发作的严重程度以及对治疗的反应。治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和改善低氧血症^[1],主要采用抗炎、对症处理。

表 4 两组治疗前后 IL-6, IL-8, IL-10, EOS 计数和 ACQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL-6, IL-8, IL-10, EOS and ACQ scores in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	EOS/×10 ⁹ mL	ACQ/分
对照	治疗前	61	77.8 ± 6.45	11.8 ± 1.76	27.3 ± 2.54	0.38 ± 0.10	4.26 ± 0.77
	治疗后		62.3 ± 6.13 ¹⁾	6.7 ± 1.21 ¹⁾	30.9 ± 2.87 ¹⁾	0.22 ± 0.06 ¹⁾	1.92 ± 0.48 ¹⁾
观察	治疗前	64	79.1 ± 7.14	11.5 ± 1.86	26.8 ± 2.63	0.40 ± 0.11	4.31 ± 0.51
	治疗后		56.4 ± 5.73 ^{1,2)}	5.5 ± 0.93 ^{1,2)}	34.1 ± 3.12 ^{1,2)}	0.17 ± 0.05 ^{1,2)}	1.47 ± 0.39 ^{1,2)}

哮喘因先天禀赋异常,宿痰内伏于肺,肺失肃降,脉络瘀滞,肺气上逆所致。发作期每因外感、饮食、情志、劳倦等因素引发,以致痰阻气道、肺失肃降、风盛挛急而致喘息哮鸣突然发作,以邪实为主^[3]。禀赋不足,素体虚弱是发病的基础。

蠲哮片葶苈子、青皮、陈皮、黄荆子、槟榔、大黄、生姜等组成。方中葶苈子泻肺除壅平喘、利水消肿;黄荆子祛风解表、止咳平喘;青皮调肝气,陈皮运脾气,槟榔下气,消积,三药相用调畅气机,下气平喘;大黄利腑气行瘀滞,生姜散寒温胃和中。蠲哮片针对痰、瘀及气滞壅塞而设,全方共奏泻肺除壅,涤痰祛瘀、利气平喘之功^[6]。

本研究显示在西医常规治疗的基础上加用蠲哮片,能进一步减轻喘息、胸闷、咯痰、咳嗽、哮鸣音等症状,体征评分,降低哮喘控制问卷(ACQ)评分,能进一步的改善 FEV₁%_{pred}, FEV₁/FVC, PEF, PEF%_{pred}等肺功能指标,其临床疗效优于单纯的西医治疗。

如前所述哮喘的发病机制比较复杂,包括气道炎症与气道高反应性,免疫机制,气道重构及神经机制等多个方面。嗜酸性粒细胞计数(EOS)被激活后能释放许多介质和细胞因子参与炎症反应,并释放具有细胞毒性的蛋白质颗粒,导致气道上皮损伤,使气道上皮剥离和气道高反应性^[8]。TH1/TH2 细胞平衡失调导致免疫细胞及其成分对机体自身组织结构 and 功能的破坏,是哮喘发病的重要基础^[8]。IL-6 是一种具有抗炎症和促炎症双相作用的多效性细胞因子,高浓度的 IL-6 能促进其他炎性因子的释放,加重炎症反应,还能促进 B 细胞增殖分化产生过多的 IgE,使肥大细胞,EOS 放大量的生物活性介质来加重哮喘的发作^[9]。IL-8 是一种重要的早期炎症趋化因子,对 EOS,中性粒细胞,嗜碱性粒细胞, IgE 等均有趋化作用。EOS 向气道聚集后可释放白三烯、血小板活化因子等炎性介质,直接导致气道痉挛^[10]。IL-10 是一种具有多功能的抑制性细胞因子,能抑制抗原提呈、诱导 T 细胞不应答、直接抑制

单核细胞、肥大细胞和 EOS 的激活及细胞因子释放,减轻气道的高反应^[11]。本研究显示治疗后观察组 IL-6 和 IL-8 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组,EOS 计数低于对照组,提示了蠲哮片能调节失衡的细胞炎症水平,减轻炎症反应,从而改善气道高反应性,有利于哮喘症状的缓解。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.

[2] 隋艾凤, 隋月娇, 邓虎, 等. 中西医结合治疗支气管哮喘患者临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(11): 1209-1211.

[3] 中华中医药学会肺系病分会. 支气管哮喘中医诊疗专家共识(2012)[J]. 中医杂志, 2013, 54(7): 627-629.

[4] 钱进. 止咳平喘方治疗儿童哮喘 65 例临床观察[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1340-1342.

[5] 李建生, 李亚, 李素云, 等. 中医药治疗急性发作期支气管哮喘的系统评价[J]. 中医学报, 2010, 25(5): 833-838.

[6] 洪广祥, 张燕萍, 黄敬耀, 等. 蠲哮片治疗哮喘的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(2): 93-95.

[7] 周新. 支气管哮喘控制的临床评价指标和界定[J]. 内科理论与实践, 2011, 6(2): 106-108.

[8] 李学良, 许朝霞, 王忆勤. 支气管哮喘发病机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9): 1960-1963.

[9] 李玉秀, 苗英慧. 支气管哮喘患者血清 IL-6, IL-10 及 TNF-α 的表达水平及临床意义[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(13): 1695-1696.

[10] 郑定容, 周伟, 杨庆殉, 等. 儿童支气管哮喘患者血清 IL-8, IL-4 和 IL-9 检测的临床分析[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(12): 1490-1491.

[11] 郭玉曼, 迟俊玲. 血清 IL-10 和 TNF-α 水平与哮喘治疗预后的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9): 1614-1616.

[责任编辑 何希荣]