

布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊治疗 咳嗽变异性哮喘 64 例临床研究

包竑弘,肖磊[△],马丽敏

(江苏省张家港市中医医院,江苏 张家港 215600)

摘要:目的 探讨布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对嗜酸性粒细胞(EOS)、呼出气一氧化氮(FENO)的影响。方法 将医院2015年10月至2017年8月收治的128例患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各64例。对照组患者给予布地奈德福莫特罗干粉吸入剂,1吸/次,2次/日。观察组患者在对照组治疗基础上加用苏黄止咳胶囊,1.35 g/次,3次/日。两组均治疗3周。结果 观察组总有效率为96.88%,明显高于对照组的79.69% ($\chi^2=9.704, P<0.01$);治疗后,观察组患者的第1秒用力呼气容积(FEV₁)、第1秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV₁%)均明显高于对照组 ($P<0.01$),咳嗽症状消失时间明显短于对照组 ($P<0.01$),中医证候总积分、视觉模拟评分(VAS)及EOS和FENO水平均明显低于对照组 ($P<0.01$);两组不良反应发生率无明显差异 ($P>0.05$)。结论 布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效显著,可明显改善EOS、FENO水平和肺功能,安全性较高,值得推广。

关键词:布地奈德;福莫特罗;苏黄止咳胶囊;咳嗽变异性哮喘;嗜酸性粒细胞;呼出气一氧化氮;临床疗效

中图分类号:R2-031;R256.12

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)06-0078-03

Clinical Study on Budesonide Formoterol Combined with Suhuang Zhike Capsules for Treating Cough Variant Asthma in 64 Cases

Bao Honghong, Xiao Lei, Ma Limin

(Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhangjiagang, Jiangsu, China 215600)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of budesonide formoterol combined with Suhuang Zhike Capsules in the treatment of cough variant asthma and its effect on eosinophil(EOS) and fractional exhaled nitric oxide(FENO). **Methods** Totally 128 patients with cough variant asthma admitted to our hospital from October 2015 to August 2017 were randomly divided into the observation group and the control group, 64 cases in each group. The control group was given Budesonide Formoterol Powder for Inhalation, 1 suction/time, 2 times/d, on this basis, the observation group was given Suhuang Zhike Capsules, 1.35 g/time, 3 times/d. The two weeks were treated for 3 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 96.88%, which was significantly higher than 79.69% of the control group ($\chi^2=9.704, P<0.01$). After treatment, the FEV₁ and FEV₁% in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$), the time of cough symptoms disappeared in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.01$), the total score of TCM syndrome, the VAS score and the levels of EOS and FENO in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). The incidence of adverse reactions of the two groups had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Budesonide formoterol combined with Suhuang Zhike Capsules in the lung of cough variant asthma has significant curative effect and high safety, it can significantly improve the EOS, FENO and pulmonary function of the patients, which is worthy of promotion.

Key words: budesonide; formoterol; Suhuang Zhike Capsules; cough variant asthma; eosinophil; fractional exhaled nitric oxide; clinical effect

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是由肥大细胞等多种细胞组分参与的慢性反应性疾病,以气道高反应性、变应原致敏和气道慢性炎症为主要特征^[1]。刺激性干咳为主要症状,夜晚或清晨多发,无明显胸闷、气促、喘息等症状或体征,肺部一般无罗音,油烟、冷空气等变应原可加重咳嗽症状^[2]。调查显示,我国慢性咳嗽的病因构成中CVA占14%~33%,女性患者多于男性,如不及时有效治疗,30%~45%的患者会进展为典

型哮喘^[3]。目前临床多将激素吸入治疗作为一线治疗方案,还采用白三烯受体拮抗剂、支气管舒张剂等,均能有效阻止其进展为哮喘,缓解咳嗽症状,降低气道反应性及气道炎症^[4]。中医认为,肺气虚则卫表不固,外邪易侵,正气亏虚无力去邪,邪易留伏^[5]。苏黄止咳胶囊有固表益气、健脾补气、固本滋阴、化痰平喘功效,治疗CVA疗效较好^[6]。本研究中探讨了布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊治疗CVA的疗效及对嗜酸性粒细胞

第一作者:包竑弘(1982-),男,大学本科,主要从事慢性咳嗽、哮喘及慢性阻塞性肺疾病的临床诊疗工作,(电子信箱)jxzy2017@126.com。

[△]通信作者:肖磊(1981-),男,硕士研究生,研究方向为慢性咳嗽、肺癌的临床诊疗及支气管镜手术,(电子信箱)838789873@qq.com。

(EOS)、呼出气一氧化氮(FENO)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2015年中华医学会《咳嗽的诊断与治疗指南》^[7]中CVA诊断标准,即咳嗽症状持续8周以上,伴有明显夜间咳嗽;支气管激发试验(+)或呼气峰流速(PEF)平均变异率大于10%;吸入支气管扩张剂等抗喘治疗有效;符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中CVA的诊断标准;患者与其家属均自愿参加并签署知情同意书。

排除标准:对研究用药过敏;伴面部畸形、鼻腔及神经肌肉严重疾病;合并严重的心律失常、心肌缺血等心脏疾病;合并严重的心脑血管、肝肾等器官或组织疾病;合并肺炎、肺气肿、肺结核等其他呼吸系统疾病;合并严重的血液、免疫、内分泌或神经系统疾病。

病例选择与分组:选取医院2015年10月至2017年8月收治的CVA患者128例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各64例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=64$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
观察组	30/34	23~61	41.27 ± 2.94	0.1~3	2.25 ± 0.43
对照组	33/31	21~64	40.96 ± 3.02	0.2~3	2.17 ± 0.39
χ^2/t 值	0.281		0.588		1.103
P 值	0.596		0.557		0.272

1.2 方法

两组患者均给予常规护理及抗炎、复方甘草片(天津华津制药有限公司,国药准字H12021142,规格为每片含甘草流浸膏粉112.5mg)止咳等处理。在此基础上,对照组每日吸入布地奈德福莫特罗干粉吸入剂(瑞典阿斯利康公司,进口药品注册证号H20090773,规格为每吸160 μg/4.5 μg),1吸/次,2次/日。观察组在对照组治疗基础上加用苏黄止咳胶囊(扬子江药业集团北京海燕药业有限公司,国药准字Z20103075,规格为每粒0.45g),1.35g/次,3次/日。两组患者均以1周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

使用肺功能检测仪检测第1秒用力呼气容积

(FEV₁)、第1秒用力呼气量占用力肺活量百分比(FEV₁%)等肺功能指标;采用视觉模拟评分(VAS)法^[8]评价咳嗽程度,0分表示程度最轻,10分表示程度最重且严重影响生活质量;根据患者的舌象、神情、痰、脉象及头晕头痛等表现对其进行中医证候评分^[8],>7分表示证候诊断成立,7~14分为轻度,15~21分为中度,>22分为重度。治疗前与治疗3周后制备痰标本,离心处理后取细胞沉渣检测EOS水平;同时使用FENO测定仪测定FENO水平,所有操作均严格按照产品说明书进行。记录两组患者的咳嗽症状消失时间,以及胃肠道不适、水电解质紊乱、头晕、头痛等不良反应。

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]判定临床疗效。痊愈:咳嗽、咳痰等症状消失,中医证候积分较治疗前减少超过95%;显效:咳嗽、咳痰等症状基本消失,中医证候积分较治疗前减少70%~95%;有效:咳嗽、咳痰等症状好转,中医证候积分较治疗前减少30%~70%;无效:临床症状未见明显好转或加重,中医证候积分较治疗前减少不足30%。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。组间计数资料比较行 χ^2 检验;计量资料符合正态性、方差齐性时行 t 检验,如不符合正态分布,则行Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗期间,观察组患者出现胃肠道症状3例,水电解质紊乱1例,头痛2例,头晕1例;对照组患者出现胃肠道症状4例,水电解质紊乱2例,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=64$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	33(51.56)	18(28.12)	11(17.19)	2(3.12)	62(96.88)*
对照组	24(37.50)	18(28.12)	9(14.06)	13(20.31)	51(79.69)

注:与对照组比较, $\chi^2=9.704$,* $P < 0.01$ 。

表3 两组患者肺功能指标变化比较($\bar{X} \pm s$, $n=64$)

组别	FEV ₁ (mL)		FEV ₁ (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1 814.71 ± 301.55	2 295.60 ± 312.65	54.02 ± 5.53	80.13 ± 6.40
对照组	1 792.46 ± 304.97	1 901.28 ± 315.84	53.65 ± 5.47	62.34 ± 6.05
t 值	0.117	6.103	0.186	13.855
P 值	0.902	<0.01	0.845	<0.01

表4 两组患者咳嗽症状消失时间及相关评分比较($\bar{X} \pm s$, $n=64$)

组别	咳嗽症状消失时间(d)	中医证候总积分(分)		VAS评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.82 ± 1.56	14.79 ± 4.31	5.36 ± 4.23	6.24 ± 0.52	0.46 ± 0.33
对照组	13.79 ± 1.42	15.03 ± 3.55	8.58 ± 4.31	6.13 ± 0.49	1.16 ± 0.48
t 值	18.848	0.344	4.266	1.232	9.614
P 值	<0.01	0.732	<0.01	0.220	<0.01

表5 两组患者EOS及FENO表达水平比较($\bar{X} \pm s, n=64$)

组别	EOS(%)		FENO($\times 10^{-9}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	14.72 $\pm$ 4.33	4.51 $\pm$ 1.64	41.59 $\pm$ 4.72	11.63 $\pm$ 5.17
对照组	15.26 $\pm$ 4.92	9.57 $\pm$ 2.05	42.16 $\pm$ 5.04	20.76 $\pm$ 6.26
t值	0.659	15.419	0.189	8.996
P值	0.511	<0.01	0.856	<0.01

头痛及头晕各1例。两组不良反应总发生率比较无明显差异(10.94%比12.50%, $\chi^2=0.076, P>0.05$)。

3 讨论

CVA的发病机制:气道慢性炎症,多种炎性因子及EOS等炎性细胞参与大、中气道的炎性反应,刺激机体产生咳嗽症状,而小气道无明显异常,故喘息、气促症状不明显^[9];气道高反应性,白三烯、组胺、肿瘤坏死因子(TNF)、免疫球蛋白(IgE)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素8(IL-8)等炎性因子通过破坏黏膜上皮完整性,促使其脱落、凋亡,致使上皮细胞神经纤维暴露在外环境中,不断刺激神经递质释放,导致神经源性炎症,降低咳嗽阈值,导致对咳嗽反射的化学或机械刺激的易感性增加,引起气道的高反应性^[10],同时炎性反应刺激一氧化氮合酶(NOS)高表达,导致FENO升高;变应原致敏,通常在尘螨、冷空气、真菌等外源性过敏原刺激下,由肥大细胞、淋巴细胞等多种细胞及其组分共同介导,促进组胺、缓激肽、EOS趋化因子等多种活性物质释放,造成支气管平滑肌痉挛收缩,增加黏膜分泌物,诱发水肿及痰栓,最终导致气道狭窄^[11]。本研究结果显示,治疗后,观察组EOS及FENO水平明显降低,且显著低于对照组,表明苏黄止咳胶囊可有效抑制EOS活化、迁移,减少嗜酸性阳离子蛋白、白三烯等因子对气道上皮细胞的损伤,从而减轻气道炎性反应,并可能通过降低NOS的表达来减少炎性细胞在上皮的浸润,从而降低FENO的水平,有效降低气道高反应,缓解气道痉挛,减少分泌物在上皮聚集,减轻咳嗽症状。

布地奈德福莫特罗可舒张支气管平滑肌,通过多种药效途径治疗CVA,是治疗气道慢性炎症的有效药物,但停药后症状往往反复,无法有效治愈,给患者及医务人员带来很大困扰^[12]。中医认为,CVA属“风咳”“哮喘”范畴,病机在于外感失治、邪气屯于肺,导致肺气失宣,表现为咽痒、干咳等阴虚肺燥的征象,故治疗应以疏风、宣肺为主^[13]。苏黄止咳胶囊中炙麻黄、蝉蜕、地龙为君药,杏仁、款冬花为臣药,升降同施,能起到固表益气、健脾补气、固本滋阴、疏风通络、宣肺止咳、化痰平喘的作用^[14]。本研究中,观察组患者总有效率明显高于对照组,且咳嗽症状消失时间明显短于对照组,治疗后FEV₁和FEV₁%均明显高于对照组,且中医证候总积分及VAS

评分均明显低于对照组($P<0.01$),说明布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊能有效缓解咳嗽症状,改善生活质量,缓解呼气性呼吸困难的症状,有效改善肺功能和气道高反应性。两组不良反应发生率无明显差异,说明布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊安全性好。

综上所述,布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊治疗CVA疗效显著,能明显改善患者EOS和FENO水平及肺功能,且治疗安全性较高,值得推广。

参考文献:

- [1] 任先杰,廖德英,陈东. 苏黄止咳胶囊辅助治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 临床合理用药,2015,4(33):127-128.
- [2] Cukier A, Jacob CM, Rosario Filho NA, et al. Fluticasone/formoterol dry powder versus budesonide/formoterol in adults and adolescents with uncontrolled or partly controlled asthma[J]. Respir Med,2013,107(9):1330-1338.
- [3] Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study[J]. J Intern Med,2013,273(6):584-594.
- [4] Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction[J]. Thorax,2014,69(2):130-136.
- [5] 邱容,肖昌武,富强. 布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):304-306.
- [6] 卓致远. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2014,19(12):91-92.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:60.
- [9] 周洋,张家洪. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(2):298-299.
- [10] 曹磊,江莲,赵洪达. 苏黄止咳胶囊联合信必可都保治疗CVA的体会[J]. 临床肺科杂志,2014,19(12):2261-2262.
- [11] Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments[J]. J Investig Allergol Clin Immunol,2013,23(2):76-88.
- [12] Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, et al. Airway dimensions in asthma and COPD in high resolution computed tomography: can we see the difference?[J]. Respir Care,2013,58(8):1335-1342.
- [13] 徐丽,钟杉,曹睿杰,等. 苏黄止咳胶囊治疗支气管哮喘急性发作期临床观察[J]. 北京中医药,2017,6(4):310-312.
- [14] 胡强,段民屹,王利玲,等. 苏黄止咳胶囊治疗嗜酸粒细胞性支气管炎的临床探讨[J]. 中国现代药物应用,2017,11(10):1-3.

(收稿日期:2017-11-22)