

天龙咳喘灵胶囊对难治性哮喘优化治疗临床研究

叶振宇¹, 曾强², 刘丽贞³, 邱志楠¹

1. 广州医学院第一附属医院中医科, 广东 广州 510120

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

3. 广东省中医院二沙岛分院内科门诊, 广东 广州 510105

[摘要] 目的: 观察天龙咳喘灵胶囊对难治性哮喘优化治疗的效果。方法: 将难治性哮喘患者分为治疗组和对照组各 30 例, 对照组给予吸入糖皮质激素 (ICS) 和长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 治疗; 治疗组在对照组的基础上给予天龙咳喘灵胶囊。观察 2 组的哮喘控制测试 (ACT) 评分、肺功能第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、最大呼气流量 (PEF)、IgE、皮质醇的变化和口服激素撤停的效果。结果: 2 组 ACT 评分治疗 12 周后与治疗前比较均有显著增高, 差异有非常显著性意义 ($F=281.77, P<0.01$); 2 组治疗 12 周后 ACT 评分比较, 差异也有非常显著性意义 ($F=13.86, P<0.01$)。在肺功能的改善方面, 2 组治疗后 FEV₁、PEF 较治疗前均有显著增加 ($F=274.26, F=1603.32, P<0.01$); 2 组治疗后 FEV₁、PEF 比较, 差异也有显著性或非常显著性意义 ($F=4.88, P<0.05; F=20.29, P<0.01$)。2 组血清 IgE 治疗 12 周后较治疗前均有显著下降 ($F=501.55, P<0.01$), 2 组治疗 12 周后比较, 差异有非常显著性意义 ($F=10.87, P<0.01$)。皮质醇方面, 2 组治疗 12 周后皮质醇水平均较治疗前显著提升 ($F=256.19, P<0.01$), 2 组治疗后比较, 差异也有非常显著性意义 ($F=37.46, P<0.01$)。发生口服激素撤停反应例数, 治疗组 9 例 (占 30.0%), 对照组 16 例 (占 53.3%), 2 组口服激素撤停反应发生率比较, 差异无显著性意义 ($\chi^2=3.36, P>0.05$)。成功撤停例数, 治疗组 27 例 (占 90.0%), 对照组 20 例 (占 66.7%), 2 组成功撤停率比较, 差异有显著性意义 ($\chi^2=4.81, P<0.05$)。结论: 天龙咳喘灵胶囊对难治性哮喘的治疗具有增效作用, 值得推广。

[关键词] 难治性哮喘; 天龙咳喘灵胶囊; 第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁); 最大呼气流量 (PEF)

[中图分类号] R562.2*5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 04-0051-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.04.022

哮喘是气道的慢性炎症性疾病, 以肺部症状、气道梗阻和支气管高反应性为特征表现。对于多数的哮喘患者, 以吸入性糖皮质激素 (ICS) 或联合长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 治疗可达到哮喘控制。然而, 约有 5%~10% 的患者尽管经过规范化的治疗, 症状仍难以控制, 属于难治性哮喘^[1]。笔者对难治性哮喘患者给予加服天龙咳喘灵胶囊, 取得了较好效果, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考美国胸科学会 (ATS) 2000 年制定的难治性哮喘的诊断标准^[1]。当导致哮喘加重的因

素已得到治疗后, 患者仍具有以下至少 1 个主要特点, 同时具有 2 个次要特点的哮喘诊断为难治性哮喘。主要特点: 需要持续应用或接近持续应用 (1 年内超过 50% 的时间) 口服糖皮质激素治疗; 需要应用大剂量 ICS 治疗。次要特点: 每天需要应用 LABA、茶碱或白三烯调节剂治疗; 每天或接近每天需要使用短效 β_2 受体激动剂缓解症状; 持续的气流受限, 第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 占预计值百分比 < 80%, 最大呼气流量 (PEF) 日内变异率 > 20%; 每年急诊就医次数 ≥ 1 次; 每年口服激素治疗疗程 ≥ 3 ; 口服激素或 ICS 减量 $\leq 25\%$ 即导致哮喘恶化; 过去有过濒死

[收稿日期] 2013-09-30

[作者简介] 叶振宇 (1972-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医呼吸系统疾病方向。

的哮喘发作。

1.2 排除标准 慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、慢性心功能不全、肺血栓栓塞症、肺囊性纤维化、声带功能障碍、气管异物和肿瘤以及睡眠呼吸暂停低通气综合征等。

1.3 一般资料 选择广州医学院第一附属医院 2011 年 1 月~2013 年 3 月住院符合上述诊断的患者,随机分为治疗组与对照组各 30 例。治疗组男 12 例,女 18 例;年龄 16~52 岁,平均(33.2±10.1)岁。对照组男 9 例,女 21 例;年龄 20~60 岁,平均(39.8±8.3)岁。2 组年龄、性别、病程等经统计学处理,差异均无显著性意义($P>0.05$)。患者在治疗前均有不规律口服糖皮质激素史。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用常规治疗,给予 ICS 和 LABA。具体为吸入沙美特罗氟替卡松粉吸入剂(每喷含药 50 μg 沙美特罗和 100 μg 丙酸氟替卡松),每天 2 次,每次 1 喷。

2.2 治疗组 在对照组基础上加服天龙咳喘灵胶囊(含黄芪、麻黄、淫羊藿叶、桃仁、五味子、黄芩、青天葵、丹参、甘草等药,由广州医学院第一附属医院制剂室提供),每次 2 粒,每天 3 次。

疗程均为 12 周。激素撤停方法:按治疗方案进行为期 10 天的药物治疗,同时激素逐渐减量,至第 10 天全部停用口服激素,并进入观察期。出现激素撤停反应如哮喘发作者,则先将口服激素恢复至发作前剂量,待病情稳定 3 天后再减量,同时配合吸入短效 β_2 受体激动剂如沙丁胺醇。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 哮喘控制测试(ACT)评分;肺功能:FEV₁、PEF;血清 IgE、皮质醇,检测时间为早上 8 点;记录撤停反应发生人数和成功撤停例数(即不再需要口服激素或短效 β_2 受体激动剂治疗超过 2 周)。

3.2 统计学方法 数据用 SPSS17.0 统计软件分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后和组间比较采用重复测量数据的方差分析法;计数资料采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 2 组 ACT 评分、FEV₁ 和 PEF 变化比较 见表 1。2 组 ACT 评分治疗 12 周后与治疗前比较均有显著增高,差异有非常显著性意义($F=281.77, P<0.01$);2 组治疗 12 周后 ACT 评分比较,差异也有非

常显著性意义($F=13.86, P<0.01$)。在肺功能的改善方面,2 组治疗后 FEV₁、PEF 较治疗前均有显著增加($F=274.26, F=1603.32, P<0.01$);2 组治疗后 FEV₁、PEF 比较,差异也有显著性或非常显著性意义($F=4.88, P<0.05; F=20.29, P<0.01$)。

表 1 2 组 ACT 评分、FEV₁ 和 PEF 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	ACT 评分(分)	FEV ₁ (L)	PEF(L/min)
治疗组	30	治疗前	11.82±3.47	1.23±0.41	155.71±25.73
		治疗后	23.14±2.14 ^③	2.83±0.54 ^②	397.37±23.27 ^③
对照组	30	治疗前	12.30±3.60	1.17±0.40	171.52±36.63
		治疗后	18.13±2.88 ^①	2.41±0.71 ^①	328.29±32.22 ^①

与本组治疗前比较,① $P<0.01$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$,③ $P<0.01$

4.2 2 组血清 IgE 和皮质醇水平变化比较 见表 2。2 组血清 IgE 治疗 12 周后较治疗前均有显著下降($F=501.55, P<0.01$);2 组治疗 12 周后比较,差异有非常显著性意义($F=10.87, P<0.01$)。皮质醇方面,2 组治疗 12 周后皮质醇水平较治疗前显著提升($F=256.19, P<0.01$);2 组治疗后比较,差异也有非常显著性意义($F=37.46, P<0.01$)。

表 2 2 组血清 IgE 和皮质醇水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	IgE(ku/L)	皮质醇(nmol/L)
治疗组	30	治疗前	325.89±19.12	120.31±22.03
		治疗后	170.91±36.13 ^②	234.82±36.16 ^②
对照组	30	治疗前	298.40±23.76	134.53±21.08
		治疗后	235.14±32.44 ^①	165.98±14.33 ^①

与本组治疗前比较,① $P<0.01$;与对照组治疗后比较,② $P<0.01$

4.3 2 组口服激素撤停反应发生率及成功撤停率比较 发生口服激素撤停反应例数,治疗组 9 例(占 30.0%),对照组 16 例(占 53.3%),2 组口服激素撤停反应发生率比较,差异无显著性意义($\chi^2=3.36, P>0.05$)。成功撤停例数,治疗组 27 例(占 90.0%),对照组 20 例(占 66.7%),2 组成功撤停率比较,差异有显著性意义($\chi^2=4.81, P<0.05$)。

5 讨论

虽然难治性哮喘在哮喘患者中的比例不高,但据文献报道,其急诊就医率和住院率分别为轻、中度哮喘患者的 15 倍和 20 倍,是导致哮喘治疗费用增加的重要原因之一^[2]。其发病机制主要有:以嗜酸粒细胞或中性粒细胞浸润为主的气道炎症;气道重塑;遗

传因素；激素反应性。而导致哮喘难以控制的危险因素则有：依从性差、呼吸道感染、上气道病变、环境致喘因素、药源性因素、胃食管返流、社会和心理因素、烟雾暴露、肥胖等。目前对难治性哮喘的治疗方法主要有大剂量 ICS 和口服激素、短效 β_2 受体激动剂、LABA、茶碱类药物、白三烯调节剂、抗 IgE 单克隆抗体、免疫抑制剂、抗代谢药等。

哮喘古称为哮证，而难治性哮喘则多属于中医学顽哮范畴。作为一种哮喘的亚型，国内研究中医药治疗难治性哮喘的报道不多，且多数为中西医结合治疗的研究，如魏春华等^[3]观察了柴朴颗粒、王晶波等^[4]观察了射干麻黄汤加味联合 ICS、LABA 对难治性哮喘的治疗效果；李强等^[5]观察了补肾止喘冲剂联合氨茶碱、糖皮质激素、LABA 等对难治性哮喘的疗效，显示了中药治疗这一疾病的潜力。天龙咳喘灵胶囊为本院邱志楠教授治疗哮喘的经验方，本研究表明，该胶囊联合 ICS/LABA 复合制剂可有效控制难治性哮喘的发作，其 ACT 评分显示，多数患者的哮喘已得到良好控制，效果优于单纯西药。从肺功能的角度看，较重要的两个指标 FEV₁ 和 PEF 均有改善，且口服激素成功撤停率较对照组为高。

邱教授认为，难治性哮喘之所以难治，在于除具有哮喘的宿痰特点外，还有“伏风潜藏”的特点。当过敏原或微生物等在中医学属于外风的因素侵袭人体引动内风，内外风合邪激动宿痰阻于气道时，发为哮喘，按常规祛外风清宿痰的方法难取佳效，必须重视内外风共祛，搜伏风才能制止哮喘时发时藏的夙根。此外，难治性哮喘为年久宿疾，病损阳气，其宿痰应为肾阳不足，无力温煦水液，久而藏入至深之络道，故予虫类搜络化痰外，更需温肾化痰，双拳合璧，疗效始佳。天龙咳喘灵胶囊重用黄芪，补肺虚，裨“正气存内而伏邪不兴”；麻黄宣肺止咳平喘，两者共为君药。淫羊藿叶镇咳止嗽、温肾纳气，药理研究表明，其鲜品粗提物有一定的祛痰作用和中枢性镇咳作用，对组胺性哮喘动物有保护作用，且能促进肾上腺皮质功能而提高体内激素水平^[6]；桃仁通络搜风，止咳化痰，祛久病入络之邪，王志英^[7]认为，血瘀是哮喘基本病机之一，桃仁则是治疗哮喘血瘀的常用药；五味子敛气止咳；同奏臣药之功。佐以苦寒之黄芩、甘寒之青天葵制约芪、麻药性之燥烈，实有消

炎之功。药理研究显示，青天葵能延长哮喘豚鼠呼吸困难的潜伏期和引喘潜伏期，具有平喘作用^[8]。更兼丹参通络搜风，祛潜藏之内风，研究还显示它可以延缓和减轻哮喘大鼠的气道重塑^[9]。使以甘草调和诸药，诸药合用，适用于治疗难治性哮喘。

难治性哮喘患者体内 IgE 显著升高，这是由于哮喘患者体内存在着 Th1/Th2 亚群功能失衡，主要表现在 Th1 功能低下，Th2 功能亢进。IgE 的升高与 Th2 类细胞因子(IL-4 等)水平升高和 Th1 类细胞因子(IFN- γ 等)降低有关。天龙咳喘灵胶囊可降低 IgE 水平，推测与其调节体内免疫反应及细胞因子网络，特别是 Th1/Th2 亚群的平衡有关。且其可将低下的皮质醇水平升高，减少外源性激素用量，推测其温补肾作用可调节体内的下丘脑-垂体-肾上腺轴，促进内源性激素分泌。但其对难治性哮喘的长期疗效和具体的作用机制尚不明确，有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 林江涛. 难治性哮喘的临床特征及发生的危险因素[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(12): 11-14.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 王晶波, 彭先祝, 隋博文. 射干麻黄汤加味治疗难治性哮喘例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 846-848.
- [5] 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.
- [6] 沈丕安. 中药药理与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 171-172.
- [7] 王志英. 哮喘与血瘀关系浅析[J]. 江苏中医, 1994, 15(10): 42-43.
- [8] 杜勤, 叶木荣, 王振华, 等. 青天葵镇咳、平喘药理作用研究[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(1): 45-47.
- [9] 罗俊明, 况九龙, 颜春松, 等. 丹参对哮喘大鼠气道重塑的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(9): 1587-1590.

(责任编辑: 骆欢欢)