

小青龙方对支气管哮喘急性发作期 PDCD5 水平的调节作用

杨洁, 荆新建, 张娟, 王海玲, 黄文通, 魏娜, 张晓英

郑州市中医院肺病科, 河南 郑州 450007

【摘要】目的:观察在常规治疗基础上加用小青龙方治疗支气管哮喘急性发作期寒哮证患者的临床效果。**方法:**将40例寒哮型支气管哮喘急性发作期患者随机分为试验组和对照组各20例。试验组在常规西药治疗基础上联合小青龙方治疗,对照组给予常规西药治疗,2组疗程均为10天。观察2组患者治疗前后中医证候积分,程序化细胞死亡因子5(PDCD5),白细胞计数、中性粒细胞嗜酸性粒细胞与肺功能指标[1秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$)、1秒用力呼气容积占用力肺活量比率(FEV_1/FVC)、25%肺活量时用力呼气流速占预计值百分比($FEF_{25\%}$)、50%肺活量时用力呼气流速占预计值百分比($FEF_{50\%}$)]的变化。**结果:**治疗后,2组中医证候积分、PDCD5水平均较治疗前下降($P < 0.01$),试验组中医证候积分、PDCD5水平均低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。2组肺功能指标 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 、 $FEF_{25\%}$ 、 $FEF_{50\%}$ 均较治疗前升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),试验组各指标值均高于对照组($P < 0.05$)。2组治疗前后白细胞计数、中性粒细胞比率、嗜酸性粒细胞比率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后PDCD5表达水平与 $FEV_1\%$ 、 FEV_1/FVC 均呈负相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**PDCD5参与了哮喘的气道炎症过程,其表达异常可能与哮喘未控制有关,可能成为临床上协助评估哮喘控制情况的指标或治疗的靶点。小青龙方可能通过调节PDCD5水平而有效控制哮喘发作,改善肺功能。

【关键词】支气管哮喘;急性发作期;寒哮证;中西医结合疗法;小青龙方;程序化细胞死亡因子5(PDCD5);肺功能

【中图分类号】R562.2*5 **【文献标志码】**A **【文章编号】**0256-7415(2018)03-0067-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.018

Regulating Effect of Xiaoqinglong Prescription on PDCD5 Level in Acute Attack of Bronchial Asthma

YANG Jie, JING Xinjian, ZHANG Juan, WANG Hailing,
HUANG Wentong, Wei Na, ZHANG Xiaoying

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Xiaoqinglong prescription based on the routine therapy for patients with cold asthma syndrome in acute attack stage of bronchial asthma. **Methods:** Divided 40 cases of patients with bronchial asthma of cold-asthma type in acute attack stage into the experimental group and the control group randomly, 20 cases in each group. Both groups received the routine treatment of western medicine, while the experimental group additionally received Xiaoqinglong prescription orally, and the treatment of both groups lasted for 10 days. Observed the changes of Chinese medicine syndrome scores, levels of programmed cell death 5(PDCD5) and peripheral blood eosinophils as well as indexes of pulmonary function including the percentage of forced expiratory volume in 1 second in the expected value($FEV_1\%$), the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity(FEV_1/FVC), percent predicted forced expiratory flow at 25% ($FEF_{25\%}$) and percent predicted forced expiratory flow at 50% ($FEF_{50\%}$) before and after treatment. **Results:** After treatment, Chinese medicine syndrome scores and PDCD5 levels in both groups were lower than those before treatment($P < 0.01$), and Chinese medicine syndrome scores and PDCD5 levels in the experimental group were lower than those in the control group($P < 0.01$, $P < 0.05$). The pulmonary indexes including $FEV_1\%$, FEV_1/FVC , $FEF_{25\%}$ and $FEF_{50\%}$ in both groups were respectively higher than those before treatment($P < 0.05$, $P < 0.01$), and each pulmonary index in the experimental group was higher than that in the control group($P < 0.05$) after treatment. Compared the ratios of neutral cells and peripheral blood eosinophils of both groups before and after treatment, no significant difference was found($P > 0.05$). Before and after treatment, there was a negative correlation between the expression levels of PDCD5 with $FEV_1\%$ and FEV_1/FVC ($P < 0.05$, $P <$

【收稿日期】2017-11-05

【基金项目】河南省中医药科学研究专项课题(2016ZY3029)

【作者简介】杨洁(1981-),女,副主任中医师,研究方向:中医内科(呼吸系统疾病)。

0.01). **Conclusion:** PDCD5 involves in the process of airway inflammation, and its abnormal expression may be relevant with uncontrolled asthma, which may become a clinical index or a therapeutic target for assisting in evaluating the control of asthma. Xiaoqinglong prescription can effectively control an asthma attack and improve pulmonary function by regulating the level of PDCD5.

Keywords: Bronchial asthma; Acute attack; Cold asthma syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Xiaoqinglong prescription; Programmed cell death 5(PDCD5); Pulmonary function

支气管哮喘是常见的慢性呼吸道疾病之一, 临床主要表现为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难或发作性胸闷和咳嗽, 归属于中医学咳嗽、哮证等范畴, 寒哮型为较常见的中医证型。程序化细胞死亡因子 5 (PDCD5) 在支气管哮喘疾病中表达上调^[1], 在症状出现以前就已发生变化, 对支气管哮喘的早期诊断、治疗及预后的评估都具有一定的临床价值。本研究观察了小青龙方对支气管哮喘急性发作期患者 PDCD5 水平的调节情况, 探讨中医药控制支气管哮喘发作的可能机制, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 将 2016 年 12 月—2017 年 5 月于本院肺病科住院治疗的 40 例支气管哮喘急性发作期患者按简单随机化分为试验组和对照组。试验组 20 例, 男 9 例, 女 11 例; 平均年龄(42.86 ± 10.47)岁。对照组 20 例, 男 8 例, 女 12 例; 平均年龄(41.69 ± 11.28)岁。2 组性别、年龄经统计学处理, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《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)^[2]中的诊断标准: ①反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽, 多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关。②发作时在双肺可闻及散在或弥漫性、以呼气相为主的哮鸣音, 呼气相延长。③上述症状可经治疗缓解或自行缓解。④除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷或咳嗽。⑤临床症状不典型者(如无明显喘息或体征)应至少具备以下一项试验阳性: 支气管激发试验或运动试验阳性; 支气管舒张试验阳性, 1 秒用力呼气容积(FEV_1)增加 15%以上, 且 FEV_1 增加值绝对 >200 mL; 最大呼气流量(PEF)变异率或昼夜波动率 $\geq 20\%$ 。符合以上 1~4 条或 4、5 条者。急性发作期是指在 4 周内哮喘的症状间有发作。

1.3 辨证标准 参照《中医内科学》^[3]中寒哮证的辨证标准: 症见呼吸急促, 喉中有哮鸣音, 痰白不黏或

清稀多泡沫, 口不渴或渴喜热饮, 形寒怕冷, 舌苔白滑, 脉浮紧。

1.4 纳入标准 年龄 18~65 岁; 符合诊断标准及寒哮证辨证标准; 签署本研究知情同意书。

1.5 排除标准 年龄在 18 岁以下、65 岁以上; 妊娠或哺乳期妇女; 具有严重高血压病及心、肝、肾功能损害者; 经有关检查确诊为肺结核、肺癌、各种肺炎、支气管扩张、肺纤维化、慢性支气管炎等所引起的咳嗽气喘者。

1.6 剔除、脱落标准 不符合纳入标准误纳入者; 纳入后未曾用药者; 实验过程中自行退出者; 因其他原因疗程未结束即退出试验、失访、资料不全的患者。

1.7 中止试验标准 用药后症状或体征加重, 拒绝继续用药者; 受试者用药依从性差, 或 2 次以上未按时复诊或接受检测项目; 发生不良反应, 不适宜继续接受实验者。

2 治疗方法

2.1 对照组 布地奈德福莫特罗粉剂吸入剂 160 剂型(AstraZeneca AB), 每天 2 次, 每次 1 吸; 静脉滴注注射用多索茶碱(瑞阳制药有限公司)每次 0.2 g, 加入葡萄糖注射液 100 mL 中稀释, 每天 2 次, 连用 10 天后评价疗效。

2.2 试验组 在对照组用药基础上联合小青龙方治疗。处方: 麻黄、桂枝、白芍、清半夏、五味子、干姜各 10 g, 细辛、炙甘草各 3 g, 采用中药颗粒免煎剂(三九医药股份有限公司), 每天 1 剂, 分 2 次温水冲服。10 剂后观察疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分^[4]: 根据支气管哮喘的主要症状: 气喘、咳嗽、咯痰、胸闷, 无记 0 分、轻记 1 分、中记 2 分、重记 3 分, 统计治疗前后的临床症状总积分。②肺功能及实验室指标: 治疗前后进行 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$)、1 秒

用力呼气容积占用力肺活量比率(FEV₁/FVC)、25%肺活量时用力呼气流速占预计值百分比(FEF25%)、50%肺活量时用力呼气流速占预计值百分比(FEF50%)，PDCD5，外周血白细胞计数、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞的检测。③安全性评定：观察治疗前后血常规、肝肾功能的改变，以及是否出现不良反应。

3.2 统计学方法 运用SPSS17.0统计软件分析数据。计量资料正态分布数据采用t检验，非正态分布数据采用非参数检验；计数资料采用χ²检验；相关性检验采用Pearson直线相关性分析。以P<0.05表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后中医证候积分比较 见表1。治疗后，2组中医证候积分均较治疗前下降(P<0.01)，试验组中医证候积分低于对照组(P<0.01)。

表1 2组治疗前后中医证候积分比较(̄x±s) 分

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	20	9.00±1.68	5.72±1.70 ^①
试验组	20	8.86±1.95	3.17±0.93 ^{②③}

与本组治疗前比较，①P<0.01；与对照组治疗后比较，②P<0.01

4.2 2组治疗前后外周血白细胞计数、中性粒细胞比率与嗜酸性粒细胞比率比较 见表2。2组治疗前后白细胞计数、中性粒细胞比率、嗜酸性粒细胞比率比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。

表2 2组治疗前后外周血白细胞计数、中性粒细胞比率与嗜酸性粒细胞比率比较(̄x±s, n=20)

组别	时间	白细胞计数(×10 ⁹ /L)	中性粒细胞比率(%)	嗜酸性粒细胞比率(%)
对照组	治疗前	7.8±2.3	61.2±11.6	3.7±2.9
	治疗后	7.6±1.2	61.6±12.0	3.6±2.8
试验组	治疗前	7.5±2.3	59.5±11.9	3.8±2.4
	治疗后	7.2±1.5	57.4±10.6	3.7±2.6

4.3 2组治疗前后肺功能指标比较 见表3。治疗后，2组各指标值均较治疗前升高(P<0.05, P<0.01)，试验组各指标值均高于对照组(P<0.05)。

4.4 2组治疗前后PDCD5表达水平比较 见表4。治疗后，2组PDCD5水平均较治疗前下降(P<0.01)，试验组PDCD5水平低于对照组(P<0.05)。

4.5 2组治疗前后血清PDCD5表达水平与肺功能的相关性分析 见表5。Pearson直线相关分析显示：

治疗前后PDCD5表达水平与FEV₁%、FEV₁/FVC均呈负相关(P值分别为治疗前0.008、0.042，治疗后0.006、0.047)；而治疗前后PDCD5表达水平与FEF25%、FEF50%均无显著相关性。

表3 2组治疗前后肺功能指标比较(̄x±s, n=20)

组别	时间	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC(%)	FEF25%(实/预%)	FEF50%(实/预%)
对照组	治疗前	65.69±15.48	68.10±14.68	49.79±10.62	38.70±7.56
	治疗后	85.14±15.42 ^①	74.50±13.25 ^①	65.20±11.28 ^①	64.90±13.45 ^②
试验组	治疗前	66.10±14.20	65.21±19.42	50.64±11.16	39.84±10.40
	治疗后	89.21±19.48 ^{②③}	78.65±14.98 ^③	69.36±12.34 ^{②③}	68.96±19.98 ^{②③}

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

表4 2组治疗前后PDCD5表达水平比较(̄x±s) μg/L

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	20	68.5±22.3	22.3±7.9 ^①
试验组	20	68.3±24.5	16.0±9.8 ^{①②}

与本组治疗前比较，①P<0.01；与对照组治疗后比较，②P<0.05

表5 2组治疗前后血清PDCD5表达水平与肺功能的相关性分析(r值)

指标	治疗前	治疗后
FEV ₁ %	-0.736	-0.585
FEV ₁ /FVC	-0.596	-0.587
FEF25%	-0.371	-0.249
FEF50%	-0.272	-0.249

4.6 安全性评价 治疗期间，试验组2例觉咽痛，在方中加牛蒡子后好转。对照组未见不良反应。

5 讨论

PDCD5是一个新的凋亡调节基因，具有促进细胞凋亡功能，主要定位于细胞核内，其高表达在促进细胞凋亡过程中有重要作用。研究发现PDCD5在细胞凋亡的早期表达上调，并且快速发生核转位，而且在DNA片段化及磷脂酰丝氨酸外翻之前出现核内聚集^[1]。PDCD5在人类许多肿瘤中显示低表达，例如乳腺癌、卵巢上皮性癌、软骨肉瘤、星形胶质瘤等^[2]，而在骨关节炎、狼疮性肾炎、支气管哮喘等自身免疫性疾病中表达上调^[3]。

嗜酸性粒细胞是支气管哮喘发病机制中的重要炎症细胞，本研究发现哮喘急性发作期外周血嗜酸性粒细胞数量可以正常，且其数量不一定能反映哮喘发作或未发作状态，提示在外周血中炎症细胞与PDCD5

变化可能是不一致的。但没有观察患者诱导痰嗜酸性粒细胞的变化,因此还不能明确 PDCD5 与支气管哮喘发病时嗜酸性粒细胞的关系。

本研究所采用的小青龙方出自《伤寒论》,是治疗外感风寒,寒饮内停喘咳的常用方。方中麻黄、桂枝相须为君,发汗散寒以解表邪,且麻黄又能宣发肺气而平喘咳,桂枝化气行水以利里饮之化。干姜、细辛为臣,温肺化饮,兼助麻黄、桂枝解表祛邪。然而素有痰饮,脾肺本虚,若纯用辛温发散,恐耗伤肺气,故佐以五味子敛肺止咳、白芍和营养血,二药与辛散之品相配,一散一收,既可增强止咳平喘之功,又可制约诸药辛散温燥太过之弊;清半夏燥湿化痰,和胃降逆,亦为佐药。炙甘草兼为佐使之药,既可益气和中,又能调和辛散酸收之品。药虽 8 味,但配伍严谨,散中有收,开中有合,使风寒解,水饮去,宣降复,则诸症自平。小青龙汤证病位在肺,基本病机是痰饮阻肺,可向脾肾阳虚、心脉瘀阻、里热伤阴等方向发展^[7]。主要应用指征是咳嗽、气喘、咯痰、痰白、舌淡、苔白,主要兼证有阳虚证、瘀血证、表寒证、里热证。在现代临床中的应用范围以支气管炎、支气管哮喘等肺系疾病为主,亦可治疗肺病、肺心病、心力衰竭或由痰饮导致的其他病证。

本研究结果显示,血清 PDCD5 表达水平在急性发作期显著升高,且与 FEV₁%、FEV₁/FVC 呈负相关,提示 PDCD5 参与了哮喘发病过程,其表达水平与哮喘的控制水平有关。治疗后,2 组中医证候积分、PDCD5 水平均较治疗前下降($P < 0.01$),试验组中医证候积分、PDCD5 水平均低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。2 组肺功能指标 FEV₁%、FEV₁/FVC、FEF25%、FEF50%均较治疗前升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),试验组

各指标值均高于对照组($P < 0.05$)。提示在西医常规治疗基础上联合小青龙方能更好地控制哮喘发作、减轻症状,降低 PDCD5 表达水平,从而改善肺功能,为研究中医药控制支气管哮喘发作的机制提供依据。而且检测血清 PDCD5 表达较诱导痰更加方便、快捷、安全,故 PDCD5 可能成为临床上协助评估支气管哮喘控制情况的新指标或治疗靶点。但本研究纳入患者数量少,观察时间较短,目前笔者正在进行支气管哮喘缓解期 PDCD5 表达水平的临床观察,以期能进一步明确 PDCD5 在支气管哮喘发病机制中的作用。

[参考文献]

- [1] 刁筱琳,朱红贺,蓓潘,等. 程序化细胞死亡因子 5 在支气管哮喘患者血清中的表达及其意义[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(20): 1392-1395.
- [2] 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, 2003, 26(3): 132-138.
- [3] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 22-23.
- [4] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 117-124.
- [5] Chen C, Zhou H, Xu L, et al. Prognostic significance of downregulated expression of programmed cell death 5 in chondrosarcoma [J]. J Surg Oncol, 2010, 102 (7): 838-843.
- [6] 张绍龙,关振鹏,王军锋,等. 类风湿关节炎患者程序化死亡基因 5 与肿瘤坏死因子- α 的表达及其相关性分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(11): 746-748.
- [7] 杨淑慧,丁吉善,郅琳. 基于现代医案探讨小青龙汤的应用规律[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(1): 83-88.

(责任编辑:吴凌)