

喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作患者的疗效及对患者炎症反应递质和肺功能的影响

朱建军¹ 张远军¹ 朱建华¹ 张 林²

(1 资阳市第一人民医院/四川大学华西医院资阳医院急诊内科, 资阳, 641300; 2 西南医科大学附属医院, 泸州, 646400)

摘要 目的:探讨喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作患者的疗效及对患者炎症反应递质和肺功能的影响。方法:选取2014年12月至2016年12月资阳市第一人民医院收治的哮喘急性发作患者84例,依据随机对照试验(单盲法)分为观察组和对照组,每组42例。观察组采用喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗,对照组单纯采用布地奈德气雾剂治疗。2组疗程均为7 d。比较2组疗效,主要症状体征评分、炎症反应递质及肺功能变化。结果:观察组总有效率(92.86%)高于对照组(69.05%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组咯痰、喘息、咳嗽、哮鸣音评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组白细胞介素-4(IL-4)、免疫球蛋白E(IgE)水平低于对照组而干扰素- γ (IFN- γ)水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组FEV₁占预计值、用力肺活量、呼气峰流量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作患者疗效显著,且可改善患者炎症反应递质和肺功能。

关键词 喘可治注射液;布地奈德气雾剂;支气管哮喘;急性发作;疗效;症状体征评分;炎症反应递质;肺功能

Effects of Chuankezhi Injection Combined with Budesonide Aerosol in the Treatment of Acute Attack of Bronchial Asthma and its Influence on Inflammatory Mediators and Pulmonary Function

Zhu Jianjun¹, Zhang Yuanjun¹, Zhu Jianhua¹, Zhang Lin²

(1 Department of Emergency, the First People's Hospital of Ziyang, Ziyang Hospital of West China Hospital Sichuan University, Ziyang 641300, China; 2 The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Chuankezhi injection combined with budesonide aerosol in the treatment of acute attack of bronchial asthma and its influence on inflammatory mediators and pulmonary function. **Methods:** A total of 84 patients with acute attack of asthma in the First People's Hospital of Ziyang from December 2014 to December 2016 were divided into control group and observation group with 42 cases in each group according to random table method. The observation group was treated with Chuankezhi injection combined with budesonide aerosol. The control group was only treated with budesonide aerosol. The two groups were treated for 7 days. The two groups were compared with the main symptoms and signs score, inflammatory mediators and pulmonary function changes before and after treatment. **Results:** The total efficiency of the observation group (92.86%) was higher than the control group (69.05%) ($P < 0.05$) with statistically significance. The phlegm, wheezing, cough, wheezing score in the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). Interleukin-4 (IL-4) and immunoglobulin E (IgE) levels after treatment in the observation group were lower than that of control group, but Interferon- γ (IFN- γ) level was higher than that of control group with statistically significance ($P < 0.05$). The forced expiratory volume in one second (FEV₁) for predicted value, forced vital capacity and peak expiratory flow in the observation after treatment was higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of acute attack of bronchial asthma with Chuankezhi injection combined with Budesonide Aerosol is effective, and it can improve the inflammatory mediators and lung function, which has important research significance.

Key Words Chuankezhi injection; Budesonide aerosol; Bronchial asthma; Acute attack; Therapeutic effect; Symptoms and signs score; Inflammatory mediators; Pulmonary function

中图分类号: R242; R562 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.032

支气管哮喘简称哮喘,主要是一种慢性气道炎症性疾病,其临床特征为气流受限可逆性,其临床表现

主要为咳嗽、胸闷、喘息等^[1]。近年来哮喘发病率呈不断上升趋势,流行病学调查表明,全世界成人哮喘

患病率为 1.2%~25.5%^[2]。哮喘具有反复发作、缠绵难愈特点,严重影响人们生命安全,且给社会和家庭带来沉重负担^[3]。哮喘具体发病机制尚未十分清楚,临床上主要从炎性反应递质、炎性细胞、免疫机制、神经调节机制及遗传因素等进行探讨,但其效果十分理想^[4]。随着近年来中医药的不断研究进展,用于支气管哮喘急性发作取得良好疗效,且不良反应少^[5-6]。因此,本研究探讨哮喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作患者疗效及对患者炎性反应递质和肺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月资阳市第一人民医院收治的哮喘急性发作患者 84 例,依据随机对照试验(单盲法)分为对照组和观察组,每组 42 例。对照组中男 24 例,女 18 例,年龄 18~58 岁、平均年龄(38.49±4.15)岁,病情程度:轻度 17 例、中度 15 例、重度 10 例;观察组中男 23 例,女 19 例,年龄 19~60 岁、平均年龄(39.56±4.36)岁,病情程度:轻度 18 例、中度 15 例、重度 9 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:依据《支气管哮喘防治指南》中关于哮喘诊断标准^[7]:1)支气管激发试验阳性或支气管运动激发试验阳性;2)呼气流量峰值(PEF)日内(或 2 周)变异率 $\geq 20\%$;3)支气管舒张试验阳性试验第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)增加 $\geq 12\%$ 。具备以上至少 1 项诊断为哮喘。

中医诊断标准:依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》中相关诊断标准^[8]:属肾虚挟痰证,临床证候可见喘促日久、反复发作、畏寒、汗多、腰酸肢软、发时喘促气短、动则加重,咳嗽、喉有痰鸣,痰白清稀不畅,舌质红,苔黄腻,脉滑数。

1.3 纳入标准 1)患者处于哮喘急性发作期;2)患者年龄 18~60 岁;3)纳入患者均经医院伦理委员会批准;4)纳入患者均签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)患者处于哮喘缓解期;2)哺乳期或者妊娠期妇女;3)精神疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 1)不配合治疗者,治疗依从性差者;2)中途退出治疗者,未完成治疗者;3)资料不全者。

1.6 治疗方法 2 组患者均于入院后采用常规治疗,包括化痰止咳、解痉、抗感染、支气管扩张等。对照组:给予布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司,生产批号:1047328),2 mL/d,1 次/d,雾化吸入,

15 min/次,2 次/d;观察组:在对照组基础上结合哮喘可治注射液(广州健心药业有限公司;国药准字 Z20010172),4 mL/d,2 次/d,肌肉注射。2 组疗程均为 7 d。

1.7 观察指标 观察 2 组治疗前后主要症状、体征评分变化,包括咯痰、喘息、咳嗽、哮鸣音。1)咯痰:以无为 0 分,以患者白天间断咳为 1 分,以患者白天咳嗽且夜里偶咳为 2 分,以患者昼夜频繁咳为 3 分;2)喘息:以无为 0 分,以患者偶发但不影响活动或睡眠为 1 分,以患者喘息日夜可见但尚能坚持工作为 2 分,以患者喘息不能平卧且影响活动和睡眠为 3 分;3)咳嗽:以无为 0 分,以患者白天间断咳为 1 分,以患者白天咳嗽且夜里偶咳为 2 分,以患者昼夜频繁咳为 3 分;4)哮鸣音:以无为 0 分,以患者偶闻为 1 分,以患者散在为 2 分,以患者满布为 3 分。

观察 2 组治疗前后炎性反应递质变化,包括白细胞介素 4(IL-4)、免疫球蛋白 E(IgE)、干扰素- γ (IFN- γ),分别于治疗前后抽取 3 mL 外周静脉血,以离心半径 15 cm 转速 3 000 r/min,离心 10 min,分离血浆,于 24 h 内测定。

观察 2 组治疗前后肺功能变化,包括 FEV₁ 占预计值、用力肺活量、呼气峰流量。

1.8 疗效判定标准 1)临床控制:患者哮喘症状完全缓解,以及患者 FEV₁ 增值 $\geq 35\%$;2)显效:患者哮喘症状明显减轻,以及患者 FEV₁ 增值 25%~35% (不包括 35%);3)有效:患者哮喘症状减轻,以及患者 FEV₁ 增值 15%~25% (不包括 25%);4)无效:患者哮喘症状无改善,以及患者 FEV₁ 增值 $<15\%$ ^[8]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 观察组总有效率(92.86%)高于对照组(69.05%)($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较

组别	临床控制 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组($n=42$)	10	18	11	3	92.86
对照组($n=42$)	4	13	12	13	69.05
χ^2					7.721
P					<0.05

2.2 2 组主要症状体征评分比较 治疗前,2 组咯痰、喘息、咳嗽、哮鸣音评分比较,差异无统计学意义

($P>0.05$);治疗后2组咯痰、喘息、咳嗽、哮鸣音评分降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组咯痰、喘息、咳嗽、哮鸣音评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 2组炎症反应递质比较 治疗前,2组 IL-4、IgE、IFN- γ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组 IL-4、IgE 水平降低而 IFN- γ 水平增加,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组 IL-4、IgE 水平低于对照组而 IFN- γ 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 2组肺功能比较 治疗前,2组 FEV₁ 占预计值、用力肺活量、呼气峰流量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组 FEV₁ 占预计值、用力肺活量、呼气峰流量增加,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组 FEV₁ 占预计值、用力肺活量、呼气峰流量高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

哮喘急性发作期患者两肺出现散在、弥漫分布的呼气相哮鸣音,且呼气相延长,吸气相和呼气相有

干罗音,甚至表现为静止肺,呼吸音低下、哮鸣音消失,容易产生呼吸骤停^[9-10]。布地奈德气雾剂是一种糖皮质激素,具有抑制支气管痉挛、抗炎作用,改善肺功能,且能够抑制炎症反应递质释放、炎症细胞趋化,降低气道高反应^[11-12]。

中医认为哮喘属“喘证”“哮病”等范畴,急性发作时主要表现为咳嗽、气促、胸闷、咳痰、喘息及喉中哮鸣有声等症状。中医理论认为疾病病因为痰伏于肺,遇感引触,痰随气生,气因痰阻,壅塞气道,肺失宣降,而造成痰鸣如吼,气息喘粗。哮喘病位在肺,可分为2个阶段,分别为发作期和缓解期^[13-14]。《素问·太阴阳明论》曰:“犯贼风虚邪者,阳受之则入六府,阴受之则入五脏。入六府则身热,不时卧,上为喘呼”。隋·巢元方曰:“肺主于气,邪乘于肺则肺胀,胀则肺管不利,不利则气道涩,故气上喘逆,鸣息不通”。本研究认为哮喘急性发作属本虚标实,其中肾虚为本,痰浊为标,认为肺失宣降、复感客邪、痰浊雍肺。应以标本同治和虚实兼顾为主。因此,临床因以温阳补肾、平喘止咳为治疗法则。本研究应用喘可治注射液是一种中成药,组成主要包括

表2 2组主要症状体征评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	咯痰	喘息	咳嗽	哮鸣音
对照组($n=42$)				
治疗前	1.94±0.47	1.89±0.45	2.01±0.46	1.74±0.37
治疗后	0.87±0.19*	0.91±0.13*	0.94±0.21*	0.83±0.14*
观察组($n=42$)				
治疗前	1.93±0.40	1.83±0.38	2.05±0.47	1.78±0.39
治疗后	0.41±0.13* Δ	0.37±0.08* Δ	0.49±0.12* Δ	0.45±0.10* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表3 2组炎症反应递质比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-4(pg/mL)	IgE($\times 10^3$ IU/L)	IFN- γ (pg/mL)
对照组($n=42$)			
治疗前	325.61±32.46	460.15±40.36	37.12±4.72
治疗后	254.70±24.35*	318.45±32.15*	51.43±5.14*
观察组($n=42$)			
治疗前	329.47±34.15	458.97±45.31	36.48±4.58
治疗后	176.59±17.64* Δ	209.39±24.17* Δ	63.15±5.76* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表4 2组肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FEV ₁ 占预计值(%)	用力肺活量(L)	呼气峰流量(L)
对照组($n=42$)			
治疗前	54.03±3.18	2.10±0.30	70.28±4.17
治疗后	61.08±2.87*	2.78±0.42*	82.13±3.28*
观察组($n=42$)			
治疗前	53.87±3.25	2.13±0.35	69.37±4.38
治疗后	66.13±4.17* Δ	3.56±0.67* Δ	91.05±3.76* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

淫羊藿、巴戟天,具有温阳补肾、平喘止咳功效。现代药理研究表明,喘可治注射液具有抗炎、抗过敏、平喘、止咳、抑菌及调节免疫等作用,且可促进下丘脑-皮质-肾上腺皮质激素,改善患者免疫^[15]。方佳等^[16]研究证实,纳入的 91 例支气管急性发作期患者,对照组采用常规治疗,观察组在对照组基础上结合喘可治注射液治疗,发现观察组治疗总有效率 97.8% 高于对照组 75.6%,且治疗后肺功能明显改善。本研究结果表明,喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗总有效率高于单用布地奈德气雾剂治疗,且可明显改善肺功能,与上述文献报道基本一致。但本研究在此基础上进一步探讨了对炎症反应递质的研究,旨在为其作用机制提供一定参考依据。

哮喘主要由多种细胞因子、炎症反应递质、炎症细胞、免疫细胞参与的呼吸道慢性炎症反应为特征的一种变态反应性疾病,而其中炎症反应递质网络失衡在哮喘发病中具有重要作用。IL-4、IgE、IFN- γ 均有重要免疫调节作用的炎症反应递质。IL-4 是重要的一种炎症反应递质,当抗原进入体内作用于 T 淋巴细胞时,Th2 细胞释放的 IL-4 能够与 B 细胞表面的 IL-4 受体结合,从而促进 B 细胞增殖、生长,IL-4 是 IgE 合成必不可少的一种因子^[17]。哮喘主要由 IgE 介导的一种 I 型变态反应性疾病,是引起过敏反应的一种主要抗体,且在哮喘发病中具有重要作用。IgE 分泌后粘附于肥大细胞上,使得组胺释放,且可使分泌增多、黏膜水肿、微血管渗漏、支气管平滑肌痉挛,使支气管狭窄造成哮喘的急性发作^[18]。IFN- γ 是重要的抑炎因子,且为 Th1 亚群的一种特征性细胞因子,同时也为抑制哮喘发病的细胞因子^[19-20]。本研究结果表明,观察组治疗后 IL-4、IgE 水平低于对照组而 IFN- γ 水平高于对照组,说明喘可治注射液联合布地奈德气雾剂可降低 IL-4、IgE 水平及增加 IFN- γ 水平。

综上所述,喘可治注射液联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作患者疗效显著,且可改善患者炎症反应递质和肺功能,具有重要研究意义。但本研究存在观察样本量较少、观察时间较短及观察指标较少不足,因此还需在后续研究中增加样本量、延长观察时间及增加观察指标深入研究,提供可靠参考依据。

参考文献

[1] Lieberman D, Lieberman D, Printz S, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma[J]. Am J

Respir Crit Care Med, 2003, 167(3): 406-410.

- [2] 柳兴林. 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(1): 45-46.
- [3] Kim S, Kim J, Park SY, et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(5): 1215-1223. e1-6.
- [4] 胡家荣. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 吉林医学, 2015, 36(5): 841-841.
- [5] 刘琳琳, 杨巧玉, 何青, 等. 完全控制支气管哮喘患者用药情况及其对哮喘急性发作的影响研究[J]. 中国全科医学, 2015, 4(31): 3818-3821.
- [6] 杨巧云. 沙丁胺醇、布地奈德联合治疗支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(10): 161-162.
- [7] 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.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 53-60.
- [9] 李东升, 李凤森. 哮喘病因及发病机制的研究进展[J]. 新疆中医药, 2016, 34(4): 123-125.
- [10] 郭强, 唐颖, 闫百灵, 等. 血清肥大细胞羧肽酶与支气管哮喘的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(11): 1713-1715.
- [11] 钟远芹, 蓝伟峰. 布地奈德联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘的效果及对患者 TGF- β 1、CRP 水平和肺功能的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(6): 915-917.
- [12] 刘丽芬. 雾化吸入布地奈德与沙丁胺醇治疗支气管哮喘急性发作对 HMGB1 的影响及治疗效果评价[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 805-808.
- [13] 杜忠健. 中西医结合治疗哮喘急性发作期效果探讨[J]. 中医临床研究, 2016, 8(13): 93-94.
- [14] 王腾云. 探讨中西医结合治疗哮喘的效果[J]. 中西医结合心血管病杂志(连续型电子期刊), 2016, 4(18): 164-165.
- [15] 蔡斌, 周霖, 单峥峥, 等. 喘可治注射液预防支气管哮喘急性发作的实验研究[J]. 上海医学, 2003, 26(1): 62-63.
- [16] 方佳, 王云, 梁英英, 等. 喘可治注射液治疗支气管哮喘急性发作期患者临床观察[J]. 内科, 2016, 11(5): 753-754, 815.
- [17] 张晶, 赖飞, 梁小亮. 支气管哮喘患者治疗前后血清 IL-2、IL-4 及外周全血 T 细胞亚群水平动态变化的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(19): 69-74.
- [18] 吴晓蓉, 汪俊, 王红鸾, 等. 老年肺炎病原体感染合并支气管哮喘患者血清 TNF- α 、IL-4 和 IgE 的表达[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(22): 6462-6464.
- [19] 邓赶飞, 宋智心, 杨蟠储. 血清 IL-17、IL-4、IFN- γ 和 IL-33 与支气管哮喘的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(21): 1627-1630.
- [20] 姜明明, 韩雪梅, 于明涛. 布地奈德对支气管哮喘患儿血清 IL-4、CKLF-1 和 IFN- γ 水平的影响[J]. 中国现代医生, 2017, 55(3): 4-6.

(2018-02-02 收稿 责任编辑: 杨觉雄)