

益气补肾止喘汤联合西药对小儿哮喘的疗效观察 及对血清 ET-1、NO、CEC 水平的影响

贾 铷 张雅琴 祝 伟 赵 岚

(郑州市第一人民医院, 郑州, 450000)

摘要 目的:探讨益气补肾止喘汤联合西药对小儿哮喘的疗效及对血清 ET-1、NO、CEC 水平的影响。方法:选取 2014 年 1 月至 2015 年 9 月郑州市第一人民医院收治的小儿支气管哮喘患者 158 例,随机分为对照组和观察组,每组 79 例。对照组给予常规西药治疗,观察组在对照组的基础上联用益气补肾止喘汤,2 组均连续治疗 3 个月。统计 2 组临床总有效率;比较 2 组治疗前后肺功能指标及血清 ET-1、NO、CEC 水平的变化;治疗后随访 1 年,比较 2 组哮喘发作情况。结果:观察组临床总有效率 96.20%,显著高于对照组的 75.95%,差异有统计学意义($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后 2 组 FVC、FEV1、FEV1/FVC、MMEF 及 PEF 均显著增大,而血清 ET-1、NO 及 CEC 水平显著降低,且 2 组间上述各指标均,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);随访显示,观察组患儿呼吸道感染次数、哮喘发作次数均较对照组患儿显著降低,哮喘发作持续时间显著缩短,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:益气补肾止喘汤联合西药治疗小儿哮喘,可显著降低 ET-1、NO、CEC 表达水平,减轻气道损伤,同时可改善患者肺功能并减少哮喘复发,疗效显著优于常规西药单用。

关键词 哮喘;益气补肾止喘汤;肺功能;ET-1;NO;CEC

Observation on Clinical efficacy of Yiqi Bushen Zhichuan Decoction Combined with Western Medicine for Infantile Asthma and Its Effects on Serum ET-1, NO, CEC

Jia Ru, Zhang Yaqin, Zhu Wei, Zhao Lan

(The First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of Yiqi Bushen Zhichuan Decoction combined with western medicine in treating infantile asthma and its effects on serum ET-1, NO, CEC levels. **Methods:** A total of 158 cases children with asthma were divided into control group and observation group, with 79 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine, while the observation group was additionally treated with Yiqi Bushen Zhichuan Decoction. Patients in the two groups were all treated for 3 months. The clinical efficient of the two groups were calculated; the changes of lung function indexes and serum ET-1, NO, CEC levels in two groups before and after treatment were compared; the recurrence of asthma were compared after 1-year followed-up after the treatment. **Results:** The clinical total effective rate of observation group was 96.20%, which was higher than that 75.95% of control group ($P < 0.01$). The FVC, FEV1, FEV1/FVC, MMEF and PEF increased significantly after the treatment, and the serum ET-1, NO and CEC levels decreased significantly, which both showed significant difference between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The following-up showed that times of the respiratory tract infection and the recurrence of asthma decreased compared with those of the control group and the duration time of asthma shortened significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** Yiqi Bushen Zhichuan Decoction combined with western medicine can reduce the expression levels of serum ET-1, NO and CEC of children with asthma, reduce airway damage, improve the lung function, and decrease the recurrence of asthma. Its clinical efficacy is superior to the conventional western medicine treatment.

Key Words Asthma; Yiqi Bushen Zhichuan Decoction; Lung function; ET-1; NO; CEC

中图分类号:R256.12;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.024

哮喘是由多种炎性反应细胞及气道结构细胞参与的气道慢性炎性疾病,多发于儿童期,主要临床表现为反复发作的胸闷、咳嗽、喘息及呼吸急促等,且病情迁延不愈^[1-2]。临床常采用西药如糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、氨茶碱、抗生素等治疗,虽可有效缓

解哮喘急性期发作,但持续时间短,复发率高,且不良反应多。中医将儿童哮喘归属为“肾虚”范畴,病因为血瘀、气虚、痰积等,益气补肾止喘汤可提高哮喘患儿的抵抗力,减轻气道损伤,有效防治小儿哮喘^[3]。内皮素 1(ET-1)、一氧化氮(NO)及循环内皮

细胞(CEC)在小儿哮喘的发病过程起重要作用,是哮喘患儿的重要血清学指标^[4-5],故本研究以益气补肾止喘汤联合西药治疗小儿哮喘,旨在探讨中西医联合用药对哮喘患儿肺功能及血清 ET-1、NO 及 CEC 水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 9 月本院收治的小儿支气管哮喘患者 158 例,所有患者均符合《支气管哮喘的诊治进展》^[6]中的相关标准,随机分为对照组和观察组,每组 79 例。对照组中男 48 例,女 31 例;年龄 4~13 岁,平均年龄(8.26±2.65)岁;平均病程(2.07±1.73)个月;病情:轻度 39 例,中度 29 例,重度 11 例;观察组男 45 例,女 34 例;年龄 4~14 岁,平均年龄(8.37±2.59)岁;平均病程(2.31±1.42)个月;病情:轻度 40 例,中度 31 例,重度 8 例。2 组患者性别、年龄、病程及病情等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)年龄≤14 岁;3)无其他呼吸系统疾病;4)治疗依从性良好;5)患儿及家属均知情同意。

1.3 排除标准 1)排除对所用药物过敏者;2)近 2 个月内发生呼吸道感染者;3)合并严重器质性疾病者;4)精神异常者等。

1.4 脱落与剔除标准 1)因发生严重不良事件而不能进行治疗者;2)不能按照规定药物治疗方案进行治疗及观察者;3)治疗期间提出退出本研究者等。

1.5 治疗方法 对照组患儿给予吸入性糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、白三烯受体阻滞剂等常规药物治疗,并选择性予以氨茶碱及抗生素等药物治疗,主要以布地奈德气雾剂(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H20010552,100 揅/瓶,20 μg /揅)为主,2 次/d,10~15 min/次。观察组患儿在对照组的基础上联合益气补肾止喘汤治疗,组方:紫苏子 15 g、黄芪 10 g、麦冬 8 g、白术 10 g、甘草 7 g、党参 15 g、枸杞子 5 g、女贞子 8 g、虎杖 6 g、丹参 9 g。水煎服,1 剂/d,待患儿病情缓解后改为 3 剂/周,2 组均连续用药 3 个月,并均于治疗后 1 年内进行随访。

1.6 观察指标 1)治疗前后采用日本 MINATO 肺功能仪检测患儿肺功能指标,包括用力肺活量(FVC),第 1 s 用力呼气容积(FEV1),FEV1/FVC,最大呼气中段流速(MMEF),PEF 等。2)治疗前后分别抽取 2 组患者空腹静脉血,经离心分离血清,采用放射免疫分析法检测血清 ET-1 水平;采用硝酸还

原酶法,通过比色测定血清 NO 水平;另采集患者静脉血 2 mL,加 3.8% 枸橼酸钠抗凝,检测 0.9 μL 中 CEC 数量。3)随访期间统计患者 1 年内哮喘发生情况,包括气道感染次数、哮喘发作次数及发作持续时间等。

1.7 疗效判定标准 依据相关疗效判定标准^[7]统计 2 组临床疗效:临床控制:症状完全缓解,偶有轻度发作,无需用药,呼气峰值流速(PEF)增加 $>35\%$,PEF 昼夜波动 $<20\%$;显效:症状明显减轻,PEF 增加 $25\%\sim35\%$ 或 PEF 昼夜波动 $\geq 20\%$;有效:症状有所缓解,PEF 增加 $15\%\sim24\%$,仍需糖皮质激素或支气管扩张剂治疗;无效:症状及 PEF 均未改善甚至有所加重。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 不良反应评定 观察并记录 2 组患儿治疗期间及治疗后声音嘶哑、过敏等相关异常症状发生情况。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立 t 检验;计数资料以百分比($\%$)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 3 个月后,观察组临床总有效率达 96.20%,显著高于对照组的 75.95%,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=79$)	36(45.57)	15(18.99)	9(11.39)	19(24.05)	60(75.95)
观察组($n=79$)	49(62.03)	17(21.52)	10(12.66)	3(3.80)	76(96.20)
χ^2	4.303	0.157	0.060	13.519	13.519
P	0.038	0.692	0.807	0.000	0.000

2.2 治疗前后 2 组肺功能比较 治疗前 2 组患者各肺功能指标,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后 2 组 FVC、FEV1、FEV1/FVC、MMEF 及 PEF 均显著增大,且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

2.3 治疗前后 2 组血清 ET-1、NO 及 CEC 水平比较 治疗前 2 组血清 ET-1、NO 及 CEC 水平,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后 2 组血清 ET-1、NO 及 CEC 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 3。

表 2 2 组治疗前后肺功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	FVC(L)	FEV1(L)	FEV1/FVC(%)	MMEF(L/s)	PEF(L/s)
对照组($n=79$)					
治疗前	1. 91 $\pm$ 0. 57	1. 55 $\pm$ 0. 49	48. 86 $\pm$ 6. 72	1. 37 $\pm$ 0. 53	4. 41 $\pm$ 0. 54
治疗后	2. 44 $\pm$ 0. 63	2. 43 $\pm$ 0. 52	63. 24 $\pm$ 7. 05	2. 46 $\pm$ 0. 60	6. 25 $\pm$ 0. 51
t	5. 545	10. 947	13. 123	12. 102	22. 018
P	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000
观察组($n=79$)					
治疗前	1. 93 $\pm$ 0. 62	1. 56 $\pm$ 0. 47	49. 01 $\pm$ 7. 17	1. 35 $\pm$ 0. 56	4. 40 $\pm$ 0. 53
治疗后	2. 84 $\pm$ 0. 66 * *	2. 59 $\pm$ 0. 47 *	72. 71 $\pm$ 7. 42 * *	2. 91 $\pm$ 0. 61 * *	7. 35 $\pm$ 0. 61 * *
t	8. 932	13. 773	20. 415	16. 745	32. 447
P	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000	0. 000

注:与对照组比较, * $P<0. 05$, * * $P<0. 01$

表 3 治疗前后 2 组血清 ET-1、NO 及 CEC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	CEC(n/0. 9 μ L)
对照组($n=79$)			
治疗前	160. 19 $\pm$ 50. 23	128. 55 $\pm$ 46. 73	7. 22 $\pm$ 2. 45
治疗后	124. 43 $\pm$ 51. 23	91. 73 $\pm$ 36. 73	5. 90 $\pm$ 2. 12
t	4. 430	5. 506	3. 621
P	0. 000	0. 021	0. 000
观察组($n=79$)			
治疗前	162. 72 $\pm$ 57. 01	128. 91 $\pm$ 47. 12	7. 13 $\pm$ 2. 03
治疗后	88. 74 $\pm$ 39. 97 *	75. 62 $\pm$ 28. 24 *	4. 11 $\pm$ 1. 97 * *
t	9. 444	8. 622	9. 489
P	0. 015	0. 020	0. 000

注:与对照组比较, * $P<0. 05$, * * $P<0. 01$

2. 4 不良反应及随访结果 对照组及观察组分别有 3 例及 2 例出现声音嘶哑; 分别有 2 例及 1 例出现荨麻疹等过敏症状, 但症状均比较轻微, 未经治疗均可自愈, 不影响治疗方案。治疗后 1 年随访显示, 观察组呼吸道感染次数、哮喘发作次数均较对照组显著降低, 哮喘发作持续时间显著缩短, 差异有统计学意义($P<0. 01$)。见表 4。

表 4 随访结果($\bar{x} \pm s$)

组别	呼吸道感染次数 (次/ 例/ 6 个月)	哮喘发作次数 (次/ 例/ 6 个月)	持续时间 (d/ 例/ 6 个月)
对照组($n=79$)	3. 99 $\pm$ 0. 20	2. 67 $\pm$ 0. 21	4. 77 $\pm$ 0. 31
观察组($n=79$)	3. 21 $\pm$ 0. 18	1. 73 $\pm$ 0. 19	4. 31 $\pm$ 0. 33
t	25. 766	29. 502	9. 030
P	0. 000	0. 000	0. 000

3 讨论

小儿哮喘的主要发病机制包括慢性气道炎症反应、气流受限及气道高反应性。目前其西医治疗以抗炎及降低气道高反应性为主, 其中糖皮质激素是最有效的抗炎药; β_2 受体激动剂是应用最广泛的支气管舒张剂; 茶碱类药物具有舒张气道平滑肌、强心、利尿、兴奋呼吸肌等作用, 均广泛用于支气管哮喘的防治。虽然西药对哮喘患儿的近期疗效显著, 但极易复发, 不能根治。此外, 使用糖皮质激素常出

现继发性细菌真菌感染、骨质疏松、恶心呕吐等不良反应^[8]。即使是吸入型糖皮质激素也会使部分家长忧虑其不良反应而使治疗依从性较差。

中医将儿童哮喘归属于“肾虚”范畴, 与“喘息”相似, “痰饮内伏、外感风寒并滞于肌表”易引发哮喘。小儿哮喘的病因为血瘀、气虚、痰积等; 病机在于脾肾娇弱, 与外感风寒、浊痰内滞、津液不足、脏腑失调、饮食不节等相关。小儿肺脏娇弱, 易被外邪所乘。中医学认为, 哮喘虽属于肺部疾病, 然久之易累积肝肾, 故临床上遵循健脾、补肾、祛痰等原则治疗^[9-10]。益气补肾止喘汤主要由黄芪、紫苏子、枸杞子、女贞子、白术、丹参、虎杖、党参等组成, 方中黄芪归肺、脾、肾经, 具有健脾补气之效; 虎杖、党参具有祛风、解热血、活血化瘀的效果; 枸杞子及女贞子具有补血益气、滋阴益肾; 紫苏子具有清热祛痰之效, 可用于治疗肺气喘急; 丹参具有活血、行血之功效, 诸药合用, 共奏补虚固本、益气补肾、活血化瘀、健脾止喘等功效^[11]。杨华萃等^[12]研究显示, 在吸入糖皮质激素的同时, 内服中药益气补肾活血汤, 疗效显著优于单纯西药治疗。

ET-1 是强烈的血管、支气管收缩剂, 广泛存在于呼吸系统, 可激活磷酸酯酶, 促进呼吸道血管内皮花生四烯酸代谢, 诱导白细胞介素合成表达, 加重患儿呼吸道损伤。NO 是一种具有复杂生物学效应的活性递质, 能扩张支气管, 拮抗 ET 引起的气管收缩, 但过量的 NO 与 O₂ 作用合成过氧化亚硝酸离子, 严重损伤呼吸道上皮细胞, 加重哮喘; CEC 也是临床上用于反映内皮细胞损伤程度的重要指标, 其值越大表明呼吸道内皮细胞损伤程度就越大。本研究中治疗后 2 组血清 ET-1、NO 及 CEC 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 与胥永刚^[13]报道相似, 可能是由于方中虎杖及党参可增强患儿肺气

流,促进血液循环,提高呼吸道细胞恢复能力;加之丹参可抗凝,减少血小板聚集,减轻氧自由基、NO 自由基及细胞因子的释放,并抑制过氧化氢损害而降低 ET-1、NO 及 CEC 的合成,减轻气道损伤。此外,本研究中观察组临床总有效率达 96.20%,显著高于对照组的 75.95%;且治疗后 2 组 FVC、FEV1、FEV1/FVC 显著增大,MMEF 及 PEF 显著加快,观察组变化幅度明显高于对照组,与相关研究报道^[14-15]一致,均提示中西医联合用药可更有效地减轻患儿气道损伤,改善哮喘患儿肺功能,提高临床疗效。术后随访显示,观察组患儿呼吸道感染次数、哮喘发作次数均较对照组患儿显著降低,哮喘发作持续时间显著缩短,可能是由于方中白术与黄芪具有抗炎、抗过敏作用,加之枸杞子及女贞子可增强患儿自身机体免疫力,减少了感染机率,从而有效减少哮喘反复发作次数及持续时间,与贺明瑛^[16]报道一致。

综上所述,益气补肾止喘汤联合常规西药治疗小儿哮喘的临床总有效率显著提高,肺功能得到显著改善,并通过降低血清 ET-1、NO 及 CEC 水平根治小儿哮喘,减少复发,效果显著优于常规西药单用,值得临床上推广应用。

参考文献

- [1] 余思捷,代继宏. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展[J]. 儿科药科学杂志,2015,21(6):64.
- [2] Song CH, Lee JK. Lebrikizumab treatment in adults with asthma[J]. New England Journal of Medicine,2011,365(25):2433.
- [3] 范存杰. 中西医结合治疗小儿哮喘临床缓解期 75 例疗效观察

[J]. 四川中医,2014,32(12):91-92.

- [4] 谢颖光,李文强,马绪伟,等. 血必净注射液对 ICU 患者血管内皮细胞的保护作用及其对 ET-1、NO 的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(2):6-8.
- [5] Metersky M. The Effect of the ET-1 Receptor Antagonist, Bosentan, on Patients With Poorly Controlled Asthma: A 17 Week, Double-blind, Placebo-Controlled Crossover Pilot Study[J]. Chest,2011,140(4):919.
- [6] 郭晓玲. 支气管哮喘的诊治进展[J]. 广州医药,2001,32(1):68-69.
- [7] 燕民. 不同剂量布地奈德雾化吸入对哮喘患儿急性发作疗效影响[J]. 现代仪器与医疗,2014,20(4):8-11.
- [8] 李冰丽. 中西医结合治疗儿童哮喘的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学,2009.
- [9] 岑伟莲. 哮喘中医治疗进展[J]. 实用中医药杂志,2013,29(8):701-702.
- [10] 裴海寅,奚肇庆. 中医治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 中医学报,2013,28(1):21-23.
- [11] 熊仙华. 益气补肾活血方剂对小儿哮喘患者 ET-1、NO 和 CEC 水平的影响分析[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(26):5265-5266.
- [12] 杨华萃,许允佳,罗笑蓉. 益气补肾活血汤治疗儿童哮喘的临床疗效观察[J]. 北京中医药大学学报,2005,12(5):10.
- [13] 胥永刚. 益气补肾活血中药对小儿哮喘 ET-1、NO、CEC 水平的影响[J]. 内蒙古中医药,2015(5):23.
- [14] 刘虹. 中西医结合治疗小儿哮喘临床缓解期的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,3(22):36-38.
- [15] 裴晓芬. 益气补肾止喘汤联合西药治疗小儿哮喘疗效观察[J]. 新中医,2015,47(7):207-208.
- [16] 贺明瑛. 中西医结合治疗小儿哮喘缓解期肺脾气虚型的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2012.

(2017-05-16 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1819 页)

- [15] Wang AJ, Smith A, Li Y, et al. Genetic deletion of IL-25 (IL-17E) confers resistance to dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. Cell Biosci,2014,4(1):72.
- [16] Torii I, Shimizu S, Daimon T, et al. Exposure to High Doses of Lipopolysaccharide during Ovalbumin Sensitization Prevents the Development of Allergic Th2 Responses to a Dietary Antigen[J]. J Toxicol

Pathol,2014,27(3-4):205-215.

- [17] 张磊洋,刘峰. 蒙脱石散联合诺氟沙星灌肠治疗成人急性腹泻 79 例[J]. 基层医学论坛,2016,20(33):4758-4759.
- [18] 刘平,赵明谦. 654-2、消炎痛治疗成人急性腹泻 85 例[J]. 中国临床研究,1993,9(1):52-53.

(2017-05-03 收稿 责任编辑:张文婷)