

加减三子养亲汤辅助治疗支气管哮喘 对患者肺功能及气道重塑的影响

马红霞 罗建江

(新疆医科大学附属医院呼吸科, 乌鲁木齐, 830000)

摘要 目的:探讨加减三子养亲汤辅助治疗支气管哮喘及对患者肺功能和气道重塑的影响。方法:选取2016年1月至2017年6月新疆医科大学附属医院收治的支气管哮喘患者78例,随机分为观察组和对照组,每组39例。2组入院后均给予常规对症支持治疗,观察组同时加用三子养亲汤加减治疗,2组均连续治疗10 d。比较2组临床疗效及治疗前后中医证候积分变化,并比较2组治疗前后肺功能及气道重塑情况的变化,观察治疗期间2组药物不良反应发生情况。结果:治疗后观察组总有效率(89.74%)较对照组(71.79%)高($P < 0.05$),观察组出院后6个月复发率低于对照组($P < 0.05$)。治疗后2组鼻塞、咳嗽、咽痒、气急评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。治疗后2组第1秒用力呼气容积(FEV_1),每分钟最大通气量(MVV)较治疗前高,且观察组高于对照组($P < 0.05$),剩余75%用力肺活量时的呼气流速($FEF_{75\%}$)、气管内壁厚度(Wai)、气道平滑肌厚度(Wam)及支气管总管壁厚度(Wat)较治疗前低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。2组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:三子养亲汤加减联合西医治疗支气管哮喘可有效缓解患者临床症状,抑制气道重塑的发生及进展,提高患者肺功能,且复发率低,近远期疗效显著。

关键词 支气管哮喘;加减三子养亲汤;肺功能;气道重塑

Effects of Adjuvant Therapy with Modified Sanzi Yangqin Decoction on Lung Function and Airway Remodeling in Patients with Bronchial Asthma

Ma Hongxia, Luo Jianjiang

(Department of Respiration, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang
Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of adjuvant therapy with modified Sanzi Yangqin Decoction on lung function and airway remodeling in patients with bronchial asthma. **Methods:** A total of 78 patients with bronchial asthma admitted to Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University from January 2016 to June 2017 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 39 cases in each group. Both groups received conventional symptomatic supportive treatment after admission. The observation group was treated with modified Sanzi Yangqin Decoction at the same time, and both groups were continuously treated for 10 days. The clinical efficacy and the changes of Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome score of both groups before and after treatment were compared, and the changes of lung function and airway remodeling in both groups were detected and compared, and the adverse reactions were observed during the treatment period. **Results:** The total effective rate of observation group (89.74%) was higher than that of control group (71.79%) ($P < 0.05$). The recurrence rate of observation group was lower than that of control group after 6 months discharge ($P < 0.01$). After the treatment, the scores of nasal obstruction, cough, itchy throat, shortness of breath in both groups were decreased ($P < 0.01$), and the above indexes of observation group decreased more than those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The FEV_1 and MVV of both groups were increased after treatment, and the scores of observation group increased more than those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The $FEF_{75\%}$, Wai, Wam, Wat were decreased compared with before the treatment, and the scores in observation group decreased more than those of control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The combination of modified Sanzi Yangqin Decoction and conventional medicine in the treatment of bronchial asthma can effectively relieve the clinical symptoms, inhibit the happening and progress of airway remodeling and improve the pulmonary function of the patients. It has low recurrence rate, and the near and long term effects are significant.

Key Words Bronchial asthma; Modified Sanzi Yangqin Decoction; Lung function; Airway remodeling

中图分类号: R289.5; R562 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.010

支气管哮喘的特征为气道高反应性及可逆性气道阻塞,患者临床常表现为反复咳嗽、喘息、胸闷等,若进展至急性呼吸衰竭则对患者生命安全造成严重威胁^[1]。近年来随着生态环境的逐步恶化,全球范围内支气管哮喘的患者数量逐年增加,因此提高支气管哮喘的临床治疗效果,改善患者预后成为临床亟待解决的难题之一。目前临床常规西药治疗效果显著,但患者复发率较高^[2-3]。中医对支气管哮喘的研究较为久远,认为其属于“喘症”“哮病”等范畴,属于正虚邪实,急性发作时宿痰内伏于肺,恢复期则以肺气亏虚,正虚为主^[4]。三子养亲汤出自明代《韩氏医通》,在临床咳嗽、慢性支气管炎及喘息性肺炎等疾病的治疗中效果确切,具有较好的止咳平喘、行气祛痰的功效^[5]。本研究着重探讨加减三子养亲汤辅助治疗支气管哮喘,并观察其对患者肺功能及气道重塑的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月新疆医科大学附属中医医院收治的支气管哮喘患者 78 例,随机分为观察组和对照组,每组 39 例。观察组中男 22 例,女 17 例,年龄 55 ~ 80 岁,平均年龄(66.62 ± 6.49)岁;病程 1 ~ 8 年,平均病程(5.37 ± 2.53)年;病情严重分级:轻度 20 例,中度 14 例,重度 5 例。对照组中男 20 例,女 19 例,年龄 53 ~ 79 岁,平均年龄(67.84 ± 7.97)岁;病程 1 ~ 9 年,平均病程(5.95 ± 2.49)年;病情严重分级:轻度 19 例,中度 13 例,重度 7 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。本研究获得我院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2016XE0143)。

1.2 诊断标准 符合《支气管哮喘防治指南》^[6]中的相关诊断标准,中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]诊断为风邪犯肺。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准且经临床检查确诊者;均伴有反复喘息、胸闷、咳嗽或气急等症状,发作时可闻及哮鸣音,呼气相延长者;自愿加入本研究,患者及其家属对本研究目的及内容均知情同意。

1.4 排除标准 由肺部器质性病变、病毒感染等引起的哮喘者;合并严重心、肝、肾等脏器急慢性病变及全身感染者;近 2 个月内发生呼吸道感染者;合并血液系统疾病或免疫疾病者;对研究所用药物存在过敏反应者;正在参加其他临床试验者。

1.5 脱落与剔除标准 治疗中途主动退出研究或失访者;治疗过程中发生严重不良反应及出现并发症者;擅自调整治疗方案及疗效判定困难者等。

1.6 治疗方法 2 组均给予常规西医治疗,如抗感染、解除支气管痉挛、补充水电解质、常规吸氧等,静脉滴注氨茶碱,300 mg/次,1 次/d;观察组在对照组的基础上加用三子养亲汤加减治疗:基础方为紫苏子、莱菔子、白芥子各 10 g,若为支气管哮喘急性发作期则加鱼腥草 30 g,大青叶 15 g,连翘、金银花、紫菀、款冬花各 10 g,若属于恢复期则加山茱萸肉、山药、生地黄各 20 g,枸杞子和菟丝子各 15 g,1 剂/d,水煎取汁后早晚空腹温服,2 组均连续治疗 10 d。

1.7 观察指标 1)治疗结束后统计 2 组临床疗效,并统计患者出院后 1 个月、6 个月复发情况。2)分别于治疗前及治疗后 1 周采用中医证候积分量表评估 2 组临床症状改善情况,将鼻塞、咳嗽、咽痒、气急等症状按轻重程度分别计 0、2、4、6 分。3)分别于治疗前及治疗后 1 周采用 MS-PFT 肺功能仪检测 2 组第 1 秒用力呼气容积(FEV_1),每分钟最大通气量(MVV),剩余 75% 用力肺活量时的呼气流速($FEF_{75\%}$)等肺功能指标。4)分别于治疗前及治疗后 1 周采用肺部高分辨 CT 检测 2 组患者的气道重塑情况,记录气管内壁厚度(Wai)、气道平滑肌厚度(Wam)及支气管总管壁厚度(Wat)。5)记录治疗及随访中 2 组头晕、恶心、皮肤瘙痒、血压下降及呼吸抑制等不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]评估 2 组患者临床疗效:反复喘息、胸闷、咳嗽或气急等临床症状及肺部鸣喘音基本消失为显效;反复喘息、胸闷、咳嗽或气急等临床症状有所改善,肺部鸣喘音减少为有效;反复喘息、胸闷、咳嗽或气急等临床症状无改善甚至加重,肺部鸣喘音加重恶化为无效;总有效率 = 显效例数 + 有效例数 / 总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对临床研究数据进行分析,计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效[例(%)]
观察组($n = 39$)	25	10	4	35(89.74)*
对照组($n = 39$)	14	14	11	28(71.79)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 结果

2.1 2 组临床复发率和疗效比较 观察组出院后 1 个月和 6 个月复发率分别为 5.13%(2/39)和

表 2 2 组中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	鼻塞	咳嗽	咽痒	气急
观察组($n=39$)				
治疗前	5.66 $\pm$ 0.28	5.64 $\pm$ 0.33	5.02 $\pm$ 0.34	5.22 $\pm$ 0.13
治疗后 1 周	3.45 $\pm$ 0.93 ^{*△}	3.51 $\pm$ 0.42 ^{*△}	2.61 $\pm$ 0.76 ^{*△}	2.78 $\pm$ 1.05 ^{*△}
对照组($n=39$)				
治疗前	5.69 $\pm$ 0.24	5.54 $\pm$ 0.39	5.15 $\pm$ 0.37	5.18 $\pm$ 0.13
治疗后 1 周	3.96 $\pm$ 1.04 [*]	3.88 $\pm$ 0.59 [*]	2.98 $\pm$ 0.63 [*]	3.24 $\pm$ 0.78 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后 1 周比较,[△] $P<0.05$

23.08% (9/39), 对照组分别为 15.38% (6/39) 和 56.41% (22/39), 观察组出院后 6 个月复发率明显低于对照组 ($P<0.05$), 出院后 1 个月复发率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗结束后观察组总有效率 (89.74%) 较对照组 (71.79%) 显著升高 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组中医证候积分比较 治疗后 1 周 2 组鼻塞、咳嗽、咽痒、气急评分均较治疗前明显降低 ($P<0.05$), 且观察组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组肺功能比较 治疗后 1 周 2 组 FEV₁、MVV 较治疗前升高, 且观察组明显高于对照组 ($P<0.05$), FEF75% 较治疗前降低, 且观察组明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV ₁ (L)	MVV (%)	FEF75% (L/s)
观察组($n=39$)			
治疗前	1.25 $\pm$ 0.39	42.67 $\pm$ 4.53	2.46 $\pm$ 0.55
治疗后 1 周	1.63 $\pm$ 0.32 ^{*△}	60.01 $\pm$ 6.61 ^{*△}	1.25 $\pm$ 0.21 ^{*△}
对照组($n=39$)			
治疗前	1.16 $\pm$ 0.42	42.82 $\pm$ 4.51	2.43 $\pm$ 0.52
治疗后 1 周	1.49 $\pm$ 0.27 [*]	51.56 $\pm$ 5.60 [*]	1.85 $\pm$ 0.21 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后 1 周比较,[△] $P<0.05$

2.4 2 组气道重塑指标比较 与治疗前比较, 治疗后 1 周 2 组 Wai、Wam、Wat 均显著下降 ($P<0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组气道重塑指标比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	Wai	Wam	Wat
观察组($n=39$)			
治疗前	1.09 $\pm$ 0.05	3.98 $\pm$ 0.68	13.09 $\pm$ 1.33
治疗后 1 周	0.38 $\pm$ 0.25 ^{*△}	1.03 $\pm$ 0.22 ^{*△}	6.99 $\pm$ 1.85 ^{*△}
对照组($n=39$)			
治疗前	1.05 $\pm$ 0.03	3.69 $\pm$ 0.58	12.89 $\pm$ 1.62
治疗后 1 周	0.78 $\pm$ 0.23 [*]	1.66 $\pm$ 0.45 [*]	7.85 $\pm$ 1.45 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后 1 周比较,[△] $P<0.05$

2.5 药物安全性评价 2 组治疗过程中不良反应轻微, 未有血压下降及呼吸抑制等严重不良反应的

发生, 对照组出现恶心 2 例, 腹部不适 2 例, 皮肤瘙痒 2 例, 不良反应发生率为 15.38% (6/39), 观察组出现恶心 4 例, 腹部不适 1 例, 头晕 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率 17.95% (7/39), 2 组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

支气管哮喘是临床常见慢性气道炎症性疾病, 以气道高反应状态为主要临床特征, 易在变应原、环境等多种因素刺激下导致气管强烈收缩, 进而出现气道狭窄, 并引发胸闷、咳嗽、喘息等症状^[8]。目前西医临床治疗以糖皮质激素、 β_2 受体激动剂或支气管扩张剂等为主要治疗方案, 通过增加气道通透性, 解除支气管痉挛及气道高反应性以达到治疗的目的, 但是支气管哮喘极易复发, 上述治疗仅能暂时缓解患者的临床症状, 并不能控制疾病的反复发作, 且西药长期应用的安全性也使其应用受限^[9-10]。

中医认为支气管哮喘属“哮病”“喘症”等范畴, 早在《黄帝内经》中就有关于哮病发作的描述“喘息, 鼻张, 肩起……起而熏肺, 使人喘鸣”, 而最早提出“哮喘”病证的则是在《景岳全书·喘化》“喘有夙根, 遇寒而发, 或遇劳而发者, 方名为哮”。哮喘的发病主要与气郁、痰阻等有关, 宿痰内伏于肺, 复加体虚、外感、情志、饮食、劳倦等因素, 致痰阻气道、肺失肃降、风盛挛急等, 其中痰为主要病理因素, 使肺不能布散津液, 肾不能蒸化水液, 脾不能运输精微, 抑制津液凝聚成痰, 伏藏于肺^[11]。中医认为人体为有机整体, 通常处于阴平阳秘、动静相依、消长有序的状态, 发病后则应立足于整体对疾病进行认知, 依据中医的理论体系并结合疾病外在表现归纳出疾病的“证”, 并据此遵循辨证论治的法则进行治疗, 随着临床对哮喘病因病机学认识的不断深入, 极大地丰富了哮喘证候辨证的内容, 许银姬等^[12]将哮喘分为缓解期和发作期, 徐则林等^[13]辨证将哮喘归为缓解期和急性期 (热喘和寒喘), 缓解期多属肾虚, 采用肾气汤, 热喘用定喘汤加减; 寒喘采用小青龙汤加减。现代医学认为哮喘患者多存在免疫学异常现

象,而中医药免疫调节功效显著,陈书文^[14]采用黄芪注射液治疗支气管哮喘患者,改善了患者的肺功能,近期疗效显著。

三子养亲汤基础组方为紫苏子、白芥子、莱菔子,在止咳平喘、降气化痰、消食导滞等方面功效显著,“病痰饮者,当以温药和之”。苏子辛、温,入肺、大肠经,可降气化痰,止咳平喘,《医林纂要》“苏子能润心舒肺,下气消痰,除咳定喘”;白芥子性辛、温,归肺经,主治寒痰喘咳,痰滞经络,痰湿流注,关节麻木、疼痛等证候;莱菔子辛、甘,归肺、胃经,主用于腕腹胀满、咳嗽多痰、食积气滞、下痢后重等证候^[15-16]。有学者采用过敏煎合三子养亲汤加减治疗过敏性支气管炎,有效调节了患者的 T 淋巴细胞亚群比例,降低了嗜酸性粒细胞水平,且临床症状得以改善,效果确切;发现在常规西药治疗的同时联合二陈汤合三子养亲汤加减治疗效果显著,降低了患者的复发率。本研究在常规西药治疗的同时联合三子养亲汤加减治疗支气管哮喘,结果同样显示出其具有较好的近远期临床疗效,治疗后观察组总有效率较对照组升高,观察组出院后 6 个月复发率低于对照组;同时患者鼻塞、咳嗽、咽痒等症状得以有效改善,进一步证实中西医结合治疗支气管哮喘所具有的巨大潜力,使患者从中获益。

支气管哮喘的发病中 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症反应介质破坏上皮细胞完整性,加重机体炎症反应,并导致气道壁增厚及气道重塑的发生,同时诱发花生四烯酸、前列腺素等其他炎症物质的释放,造成机体免疫损伤,因此对机体炎症症状的控制可控制疾病进展,并抑制气道重塑的发生,改善患者肺功能^[17]。三子养亲汤不仅具有祛痰、止咳、平喘的功效,还具有较好的抑菌作用,紫苏子、白芥子、莱菔子中的有效成分可增强内皮细胞的吞噬和杀菌能力,体外研究也证实其具有较好的抑菌作用^[18]。本研究结果中,治疗后 2 组气道重塑相关治疗 Wai、Wam、Wat 均显著下降,且观察组显著低于对照组;2 组肺功能指标 FEV₁、MVV 较治疗前升高,FEF75% 较治疗前降低,且观察组患者的改善优于对照组。表明常规西药治疗的同时联合三子养亲汤加减治疗支气管哮喘可抑制气道重塑的发生及进展,降低气道高反应性,从而恢复患者的肺功能。不良反应方面,2 组治疗及随访中均有恶心、皮肤瘙痒等轻微症状出现,但并未发生血压下降及呼吸抑制等严重不良反应,证明联合应用的治疗方案安全性良好。

综上所述,三子养亲汤加减联合西医治疗支气

管哮喘可有效缓解患者临床症状,抑制气道重塑的发生及进展,提高患者肺功能,且复发率低,近远期疗效显著,安全性良好。

参考文献

- [1] 聂毛晓,田昌荣,许翔,等. 瑞舒伐他汀钙对老年支气管哮喘急性期患者炎症因子及嗜酸粒细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(11):2696-2698.
- [2] 朱唯芳,朱维佳,顾娟,等. 加味射干麻黄汤与常规西医疗法治疗支气管哮喘的随机对照研究[J]. 第二军医大学学报,2016,37(6):771-775.
- [3] 蒋朱秀,郑小伟,江劲,等. 金匮肾气丸联合穴位敷贴对支气管哮喘临床缓解期肾虚证患者免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2016,57(11):938-941.
- [4] 史琦,杨璐,孔艳华,等. 温润辛金培本方治疗支气管哮喘慢性持续期的随机对照双盲研究[J]. 世界中医药,2018,13(6):1456-1460.
- [5] 欧阳培元. 小青龙汤合三子养亲汤治疗小儿哮喘发作期寒饮停肺证临床疗效观察[J]. 中医药信息,2014,31(4):147-149.
- [6] 罗军,季建华. 支气管哮喘防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,1999.
- [7] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [8] 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):177-178.
- [9] 焉石. 自拟祛风平喘汤对风痰闭阻型支气管哮喘患者细胞免疫功能的影响[J]. 中医学报,2016,44(1):91-93.
- [10] 温柠如,黄赫,张雅凤. 定喘汤治疗支气管哮喘急性发作期的疗效观察[J]. 世界中医药,2016,11(1):93-96.
- [11] 喻强强,张智玲,洪广祥,等. 益气温阳护卫法对支气管哮喘缓解期(气阳虚弱证)患者防治作用的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(6):2790-2794.
- [12] 许银姬,唐雪春,林琳,等. 参蛤青龙丸治疗支气管哮喘寒哮证的非劣效性随机对照试验[J]. 中医杂志,2017,58(6):489-492.
- [13] 徐则林,李晓屏,王顺民,等. 补肺益肾膏治疗支气管哮喘非急性发作期的临床疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(1):70-73.
- [14] 陈书文. 黄芪注射液联合西药对支气管哮喘患者气道重塑及肺功能状态的影响研究[J]. 陕西中医,2017,38(5):647-649.
- [15] 郭传彬,荣世舫. 小青龙汤合三子养亲汤治疗慢性支气管炎临床研究[J]. 河南中医,2016,36(1):120-122.
- [16] 方莉,徐秀萍,汪芳军,等. 三子养亲汤和盐酸氨溴索治疗毛细支气管炎的疗效比较[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(2):52-54,58.
- [17] 杨洪涛,陈哲,宋爱芹. 舒利迭联合孟鲁司特治疗支气管哮喘急性发作的临床疗效及对肺功能指标的影响[J]. 贵州医药, 2018,42(1):41-43.
- [18] 曹枢,余建贵,董滢. 三子养亲汤对哮喘小鼠支气管平滑肌细胞 CysLTR1mRNA 表达的影响[J]. 成都中医药大学学报,2017,40(3):42-44,111.