

蛤蚧定喘丸联合多索茶碱治疗支气管哮喘的临床研究

武 改¹, 韩圣宾²

1. 开封市中医院 药学部, 河南 开封 475000

2. 开封市中医院 肺病科, 河南 开封 475000

摘要:目的 探讨蛤蚧定喘丸联合多索茶碱片治疗对支气管哮喘的临床效果。方法 选取开封市中医院 2018 年 3 月—2019 年 6 月收治的支气管哮喘患者 94 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组饭前或饭后 3 h 口服多索茶碱片, 0.4 g/次, 2 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服蛤蚧定喘丸, 6 g/次, 2 次/d。两组患者均治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者肺功能指标第 1 秒用力呼气容积量 (FEV1)、或最大呼气峰流速 (PEF)、用力呼气肺活量 (FVC) 和第 1 秒用力呼气容积率 (FEV1%), 及炎症因子高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、 γ 干扰素 (INF- γ) 和嗜酸性粒细胞 (EOS) 水平。结果 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 80.85% 和 95.74%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者肺功能指标 FVC、PEF、FEV1、FEV1% 比治疗前均明显提高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者炎症因子 hs-CRP、EOS、INF- γ 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 蛤蚧定喘丸联合多索茶碱片治疗支气管哮喘患者疗效显著, 可显著改善患者的肺功能, 降低炎症因子水平。

关键词: 蛤蚧定喘丸; 多索茶碱片; 支气管哮喘; 第 1 秒用力呼气容积量; 最大呼气峰流速; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2020)08 - 1647 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.031

Clinical study on Gejie Dingchuan Pills combined with doxofylline in treatment of bronchial asthma

WU Gai¹, HAN Shen-bin²

1. Department of Pharmacy, Kaifeng Hospital of TCM, Kaifeng 475000, China

2. Department of Pulmonary Disease, Kaifeng Hospital of TCM, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Gejie Dingchuan Pills combined with doxofylline in treatment of bronchial asthma. **Methods** Patients (94 cases) with bronchial asthma in Kaifeng Hospital of TCM from March 2018 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each had 47 cases. Patients in the control group were *po* administered with Doxofylline Tablets 3 h before or after meals, 0.4 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Gejie Dingchuan Pills on the basis of the control group, 6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the lung function indexes of FEV1, PEF, FVC and FEV1%, and the levels of hs-CRP, EOS, NF- γ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.85% and 95.74%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the lung function indexes levels of FEV1, PEF, FVC and FEV1% in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, EOS, INF- γ in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these inflammatory factor levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gejie Dingchuan Pills combined with doxofylline has significant curative effect in treatment of bronchial asthma, can significantly improve the lung function and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: Gejie Dingchuan Pills; Doxofylline Tablets; bronchial asthma; FEV1; PEF; EOS

收稿日期: 2020-01-20

作者简介: 武 改, 主要从事医院药学工作。E-mail: 446113054@qq.com

支气管哮喘是一种临床常见,且近年来发病率不断升高的慢性呼吸系统疾病。临床研究发现该病的慢性炎症反应与气道高反应性的发生和发展具有密切的关系,而遗传、环境等相关因素也是疾病发生的重要因素^[1]。临床实践研究证实,对患者拟订规范化的诊断、治疗方案并进行长期、积极、有效的慢病管理,对于患者症状的控制有重要作用,还能进一步改善患者的生活质量^[2]。多索茶碱是支气管扩张剂,具有松弛平滑肌和抑制哮喘的作用^[3]。蛤蚧定喘丸以止咳、平喘、祛痰为主要功效^[4]。本研究主要探讨对支气管哮喘患者联合应用蛤蚧定喘丸和多索茶碱片进行治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取开封市中医院 2018 年 3 月—2019 年 6 月收治的 94 例支气管哮喘患者为研究对象,其中男 58 例,女 36 例;年龄 26~63 岁,平均年龄(40.9±7.5)岁;病程 1~6 年,平均病程(2.4±0.8)年;体质指数(BMI)17~28 kg/m²,平均 BMI(25.4±4.7) kg/m²。

纳入标准:(1)经临床综合检查确诊为支气管哮喘,符合相关诊断^[5];(2)开封市中医院医院伦理委员会审查批准本研究进行,患者及其家属知情,自愿配合。

排除标准:(1)合并明确的肝肾功能障碍者;(2)存在其它可能引起气喘或呼吸困难病症者;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)存在精神系统疾病无法配合者;(5)对研究中的药物存在明确的禁忌症者;(6)治疗过程自行调整药物各类、剂量者。

1.2 药物

多索茶碱片由黑龙江福和制药集团股份有限公司生产,规格 0.2 g/片,产品批号 180227、181016;蛤蚧定喘丸由桂林三金药业股份有限公司生产,规格 6 g/包,产品批号 180102、181101。

1.3 分组及治疗方法

随机将 94 例患者分为对照组和治疗组,每组各 47 例。其中对照组患者男 28 例,女 19 例;年龄 29~62 岁,平均年龄(41.3±6.9)岁;病程 1~6 年,平均病程(2.3±0.7)年;BMI 指数 17~26 kg/m²,平均 BMI(25.1±4.3) kg/m²。治疗组患者男 30 例,女 17 例;年龄 26~63 岁,平均年龄(40.2±7.8)岁;病程 1~5 年,平均病程(2.6±0.9)年;BMI 指数 20~28 kg/m²,平均 BMI(25.8±4.9) kg/m²。

两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

入院后对患者病情进行评估,视个体需求使用常规的对症治疗。对照组饭前或饭后 3 h 口服多索茶碱片,0.4 g/次,2 次/d;治疗组在对照组的基础上口服蛤蚧定喘丸,6 g/次,2 次/d。所有患者均持续治疗 12 周后评价疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

临床控制:哮喘症状完全缓解,即使偶尔有轻度发作不需要用药即可缓解。第 1 秒用力呼气容积量(FEV1),或最大呼气峰流速(PEF)增加量>35%;或治疗后 FEV1(PEF)≥80%预计值。PEF 昼夜波动率<20%。显效:哮喘发作较前明显减轻,FEV1(或 PEF)增加量范围 25%~35%,或治疗后 FEV1(PEF)达到预计值 60%~79%。PEF 昼夜波动率>20%,仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂。好转:哮喘症状有所减轻。FEV1(或 PEF)增加量 15%~24%,仍需用糖皮质激素或支气管扩张剂。无效:临床症状和 FEV1(或 PEF)测定值无改善或反而加重。

总有效率=(临床控制+显效+好转)/总例数

1.5 评价指标

1.5.1 肺功能 治疗前后使用肺功能检测仪对两组患者的用力呼气肺活量(FVC)、PEF、FEV1、第一秒用力呼气容积率(FEV1%)进行检测并比较。

1.5.2 炎症因子 于治疗前后应用全自动生化仪对两组患者的血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP,免疫比浊法)、 γ 干扰素(INF- γ ,酶联免疫吸附法)水平进行检测并比较;并应用血细胞全自动分析计数仪计数嗜酸性粒细胞(EOS)。

1.6 不良反应观察

统计两组患者用药过程中出现的与研究药物相关的不良反应。

1.7 统计学分析方法

对研究中数据结果的分析 and 比较使用 SPSS 20.0 数据包,采用 $\bar{x}\pm s$ 表达计量资料数据并对其进行 t 检验以分析组间差异的显著性,计数资料差异性应用 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制 18 例,显效 12 例,好转 8 例,无效 9 例,临床总有效率为 80.85%;治疗组临床控制 24 例,显效 16 例,好转 5 例,无效

2例, 临床总有效率为95.74%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组患者肺功能比较

治疗后, 两组患者肺功能指标 FVC、PEF、FEV1、FEV1%比治疗前均明显提高 ($P < 0.05$), 且

治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组患者 hs-CRP、EOS、INF- γ 水平比较

治疗后, 两组患者炎症因子 hs-CRP、EOS、INF- γ 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	18	12	8	9	80.85
治疗	47	24	16	5	2	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FVC/L	PEF/(L·s ⁻¹)	FEV1/L	FEV1%
对照	47	治疗前	2.15 ± 0.34	69.05 ± 5.12	1.50 ± 0.26	69.76 ± 3.37
		治疗后	2.93 ± 0.49*	88.94 ± 9.07*	2.29 ± 0.34*	78.15 ± 4.78*
治疗	47	治疗前	2.17 ± 0.31	69.24 ± 5.33	1.52 ± 0.28	70.04 ± 3.46
		治疗后	3.48 ± 0.67* [▲]	95.01 ± 10.58* [▲]	2.95 ± 0.45* [▲]	84.77 ± 5.21* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组 hs-CRP、EOS、INF- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of hs-CRP、EOS、INF- γ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	EOS/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	INF- γ /(pg·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	157.26 ± 21.06	2.46 ± 0.18	7.64 ± 1.82
		治疗后	117.46 ± 18.93*	1.24 ± 0.15*	5.35 ± 1.36*
治疗	47	治疗前	158.21 ± 22.40	2.48 ± 0.20	7.55 ± 1.87
		治疗后	88.14 ± 14.29* [▲]	0.73 ± 0.12* [▲]	3.62 ± 1.15* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现相关不良反应3例, 其中2例为恶心呕吐, 1例为失眠, 不良反应发生率为6.38%; 治疗组发生相关不良反应4例, 其中2例为腹泻, 2例为恶心, 不良反应发生率为8.51%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

支气管哮喘是一种以反复发作的喘息、气急、胸闷、咳嗽等为主要临床表现的慢性炎症性疾病, 于夜间或凌晨多发, 部分患者经药物治疗后可明显缓解。此外, 支气管哮喘还伴有可变的气流受限和气道高反应性, 特别是随着病程的不断延长, 患者

气道结构会发生一系列改变, 即气道重塑^[7]。

治疗支气管哮喘的关键是对患者的临床症状进行快速控制, 尽快改善气道阻塞情况, 降低气道的高反应性, 并对气道分泌物予以清除, 控制炎症反应的发生、发展, 进而确保肺部能够正常进行气流的交换。茶碱类药物具有较强的抗炎、松弛呼吸道平滑肌作用, 而多索茶碱是一种新型的、起效迅速的茶碱类药物, 短时间内即可发挥良好的平喘作用, 而且还可以抑制炎症细胞因子的分泌和释放、控制呼吸道炎症反应进程; 此外, 多索茶碱的药效持续时间也较长^[8]。中医学将哮喘归属于“哮喘”“喘病”范畴, 而肺肾气虚是哮喘发病的主要原因, 蛤蚧定

喘丸具有止咳、平喘、祛痰的功效,其中蛤蚧补肺气、定咳喘、助肾阳,紫菀润肺止咳,两者共同发挥补肺益肾、止咳平喘的功能,辅以鳖甲滋阴潜阳,麦冬、百合养阴润肺,麻黄宣肺解表平喘,瓜蒌、石膏清热润肺,苏子、杏仁降气平喘,黄芩黄连清热止咳,石膏收湿,甘草和中缓急、调和诸药^[9]。药理研究表明蛤蚧定喘丸中的黄芩苷和甘草酸是主要抗炎活性成分,而其他成分可以增强其抗炎作用,本品通过发挥肾上腺素能作用舒张支气管、调控炎症因子抑制炎症反应,而处方中的其它药材共同作用能够达到协同增效的特点,为临床指导用药提供理论依据^[10]。本研究结果显示,在多索茶碱片的基础上应用蛤蚧定喘丸治疗支气管哮喘患者,可以增强疗效,改善肺功能指标,安全可靠。

hs-CRP 与机体的炎症、感染等病理损害具有密切的关系,作为一种非特异性急性反应蛋白,在机体出现炎症、感染等损害时其水平显著增高,因此持续性的气道高反应性可能是支气管哮喘患者 hs-CRP 水平显著增加的重要原因^[11]。EOS 是一种参与气道炎症反应的细胞因子,其水平的高表达对于哮喘病情和气道炎症程度的评估具有重要作用,也可以提示在哮喘炎症过程中,气道上皮细胞发挥了一定的作用^[12]。INF- γ 是一种由 CD4 Th1 产生的小分子肽,其具有调节细胞功能的作用,通过激活中性粒细胞促进抗原递呈反应、增强机体的免疫功能而发挥抗病毒和抗细胞增殖的能力^[13]。本研究结果显示,与对照组相比,治疗组患者的炎症因子水平改善程度更加明显,说明蛤蚧定喘丸具有协同减轻患者炎症反应的作用。

综上所述,蛤蚧定喘丸联合多索茶碱片治疗支气管哮喘患者,疗效显著,能够显著地改善患者的肺功能相关指标,降低炎症因子水平,无明显不良反应,安全性高,值得临床上进一步研究应用。

参考文献

- [1] 中国支气管哮喘防治指南(基层版)——支气管哮喘的诊断与鉴别诊断 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(31): 3030.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336.
- [3] 张雯. 多索茶碱片联合布地奈德治疗支气管哮喘的效果 [J]. 心血管外科杂志: 电子版, 2019, 8(4): 124-125.
- [4] 金宏. 胸腺肽合蛤蚧定喘丸治疗哮喘的临床观察 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2006, 8(5): 53.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 61-65.
- [7] 华雯, 黄华琼, 沈华浩. 《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2016, 45(5): 447-452.
- [8] 夏巨坤. 多索茶碱片结合布地奈德治疗支气管哮喘的临床价值 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(17): 74-76.
- [9] 董雅楠, 周玉中. 蛤蚧定喘丸治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效观察 [J]. 海峡药学, 2017, 29(10): 124-125.
- [10] 杨波, 何文跃, 杨幸巧. 蛤蚧定喘丸抗炎作用的物质基础研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2479-2481.
- [11] 石海. 血清肿瘤坏死因子- α 、超敏 C 反应蛋白在支气管哮喘病情发生发展中的表达及意义 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(3): 40-41.
- [12] 吴思仿, 周丽芹, 吴峰. 支气管哮喘患者 ICAM-1、EOS 水平与病情严重程度的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 803-806.
- [13] 张梅香, 刘晓龙, 颜刚. 血清 IL-18、IL-4 和 INF- γ 水平测定在急性期哮喘患者中临床意义 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(19): 5094-5095.