

寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究

朱艳玲¹, 唐志君², 罗治海^{1*}

1. 重庆市巴南区人民医院 呼吸内科, 重庆 401320

2. 重庆市南川区人民医院 呼吸与危重症医学科, 重庆 408499

摘要: **目的** 探讨寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果。**方法** 选取2015年8月—2018年8月重庆市巴南区人民医院收治的咳嗽变异性哮喘患者68例, 随机分成对照组(34例)和治疗组(34例)。对照组吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂, 1吸/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服寒喘祖帕颗粒, 12 g/次, 2次/d。两组患者连续治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者咳嗽症状积分、肺功能参数、外周血嗜酸性粒细胞数(EOS#)值和莱切斯特咳嗽问卷(LCQ)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为76.5%和94.1%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组咳嗽症状积分均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者咳嗽症状积分明显低于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、呼气峰值流量占预计值百分比(PEF%pred)值均显著升高($P < 0.05$), 呼气峰值流量(PEF)昼夜变异率、外周血EOS#值均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者肺功能参数及外周血EOS#值明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者LCQ中各维度评分及总分均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者LCQ评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘, 可有效控制咳嗽症状, 提高患者肺功能, 缓解气道炎症, 疗效显著, 且安全性较高。

关键词: 寒喘祖帕颗粒; 沙美特罗替卡松粉吸入剂; 咳嗽变异性哮喘; 肺功能; 外周血嗜酸性粒细胞数; 莱切斯特咳嗽问卷
中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-2031-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.022

Clinical study on Hanchuan Zupa Granules combined with shameiteluo in treatment of cough variant asthma

ZHU Yan-ling¹, TANG Zhi-jun², LUO Zhi-hai¹

1. Department of Respiratory Medicine, Banan People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401320, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the People's Hospital of Nanchuan, Chongqing, Chongqing 408499, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Hanchuan Zupa Granules combined with shameiteluo in treatment of cough variant asthma. **Methods** Patients (68 cases) with cough variant asthma in Banan People's Hospital of Chongqing from August 2015 to August 2018 were randomly divided into control (34 cases) and treatment (34 cases) groups. Patients in the control group were inhalation administered with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation, 1 inhalation/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Hanchuan Zupa Granules on the basis of the control group, 12 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cough symptom scores, pulmonary function parameters, EOS# value of peripheral blood and LCQ scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 76.5% and 94.1% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the cough symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1%pred and PEF%pred value in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but diurnal variation rate of PEF and EOS# value of peripheral blood was significantly decreased ($P < 0.05$), and pulmonary function and EOS# value of peripheral blood in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LCQ score and total score in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than

收稿日期: 2019-01-23

作者简介: 朱艳玲, 主治医师, 主要从事呼吸内科临床工作。E-mail: jszhulingyun01@163.com

*通信作者 罗治海, 副主任医师, 主要从事呼吸内科研究工作。

those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hanchuan Zupa Granules combined with shameiteluo in treatment of cough variant asthma can effectively control cough symptoms, improve lung function, reduce airway inflammation with significant curative effect and high safety.

Key words: Hanchuan Zupa Granules; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation; cough variant asthma; pulmonary function; EOS#; LCQ

咳嗽变异性哮喘为哮喘的一种特殊类型,是临床上慢性咳嗽的最常见病因。患者无明显气促、喘息等症状体征,咳嗽是其主要或唯一临床表现,同时患者存在一定的气道高反应性^[1]。本病若处理不规范,可发展为典型哮喘,不仅增加治疗难度,还会严重危害患者身心健康,降低生活质量。目前咳嗽变异性哮喘治疗原则为推荐使用长效 β_2 受体激动剂 (LABA)/吸入性糖皮质激素 (ICS) 的复方制剂吸入给药治疗^[2]。沙美特罗替卡松属 LABA/ICS 复合制剂,具有协同的抗炎和平喘作用,是目前治疗咳嗽变异性哮喘的常用药^[3]。寒喘祖帕颗粒是维吾尔医传统经验方,具有燥湿化痰、调节异常气质和体液、祛寒止咳、温肺止喘的功效,适用于寒性所致的咳嗽变异性哮喘^[4]。因此,本研究对咳嗽变异性哮喘采取寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 8 月—2018 年 8 月重庆市巴南区人民医院收治的 68 例咳嗽变异性哮喘患者为研究对象,其中男 36 例,女 32 例;年龄 18~65 岁,平均年龄 (40.1 ± 6.2) 岁;身体质量指数 (BMI) $18.2 \sim 30.7 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(24.3 \pm 1.9) \text{ kg/m}^2$;病程 3~62 个月,平均病程 (25.7 ± 6.5) 个月。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)能独立完成莱切斯特咳嗽问卷 (LCQ) 调查;(2)满足咳嗽变异性哮喘诊断标准^[5];(3)无乳糖或牛奶过敏史;(4)年龄 18~65 岁;(5)入组前近 2 个月内未有 LABA、ICS 及中医中药等相关治疗史;(6)自愿签订知情同意书;(7)无气管和肺部手术史。

排除标准:(1)合并甲状腺机能亢进、活动期或静止期肺结核等不宜使用沙美特罗替卡松者;(2)过敏体质或有药物过敏史者;(3)由支气管异物、复发性多软骨炎或支气管结石等其他少见病因所致的慢性咳嗽者;(4)孕妇或哺乳期妇女;(5)由普通感冒、急性气管-支气管炎等引起的急性咳嗽者;

(6)肝肾功能不全者;(7)患有肺癌、支气管扩张、间质性肺疾病或结核等其他呼吸系统疾病者;(8)合并精神疾病、心血管疾病或全身免疫系统疾病等其他疾病者;(9)由慢性支气管炎、胃食管反流性咳嗽、嗜酸粒细胞性支气管炎等其他常见病因而致的慢性咳嗽者。

1.3 药物

沙美特罗替卡松粉吸入剂由 Glaxo Wellcome Production 生产,规格 $50 \mu\text{g}/250 \mu\text{g}/\text{吸}$,产品批号 H356793、J271875、L183650;寒喘祖帕颗粒由新疆维吾尔药业有限责任公司生产,规格 $12 \text{ g}/\text{袋}$,产品批号 150407、161003、180215。

1.4 分组及治疗方法

随机将 68 例患者分成对照组 (34 例) 和治疗组 (34 例),其中对照组男 17 例,女 17 例;年龄 18~63 岁,平均年龄 (39.8 ± 5.9) 岁;BMI $18.2 \sim 30.1 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(24.6 \pm 2.0) \text{ kg/m}^2$;病程 5~62 个月,平均病程 (26.0 ± 6.2) 个月。治疗组男 19 例,女 15 例;年龄 19~65 岁,平均年龄 (40.3 ± 6.4) 岁;BMI $18.4 \sim 30.7 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI $(24.1 \pm 1.7) \text{ kg/m}^2$;病程 3~59 个月,平均病程 (25.3 ± 6.7) 个月。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均予以相同的非药物治疗,包括脱离变应原、进行规律的体育活动、鼓励患者及家人戒烟、尽可能识别和去除职业相关的哮喘、健康饮食等。对照组在此基础上吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂,1 吸/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服寒喘祖帕颗粒,12 g/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。

1.5 疗效判定标准^[6]

临床控制:治疗后,哮喘症状完全缓解,或虽偶有轻度发作但无需用药便可缓解;呼气峰值流量 (PEF) 昼夜变异率 $< 20\%$;第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) (或 PEF) $\geq 80\%$ 预计值,或 FEV1 (PEF) 增加量 $> 35\%$ 。显效:治疗后,哮喘发作较治疗前明显减轻,PEF 昼夜变异率 $< 20\%$,FEV1 (或 PEF)

达到预计值的60%~79%，或FEV1 (PEF) 增加量范围25%~35%，但仍需使用支气管扩张剂或糖皮质激素。好转：FEV1 (或 PEF) 增加量15%~24%，哮喘症状有所减轻，但仍需使用支气管扩张剂和/或糖皮质激素。无效：FEV1 (或 PEF) 测定值和临床症状均无改善，甚或加重者。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 好转) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 咳嗽症状量化标准^[7] 日间与夜间咳嗽均按严重程度采取4级评分法，其中“日间咳嗽”按严重程度依次计0分(无咳嗽)、1分(偶有短暂咳嗽)、2分(频繁咳嗽，但对日常活动仅造成轻度影响)、3分(频繁咳嗽，已对日常生活产生严重影响)；“夜间咳嗽”则分别计为0分(无咳嗽)、1分(偶有夜间咳嗽或入睡时短暂咳嗽)、2分(夜间睡眠因咳嗽而受到轻度影响)、3分(夜间睡眠被咳嗽严重影响)；并计算咳嗽症状总分(即日间加夜间积分，总分范围0~6分)，分值越高患者咳嗽症状越严重。

1.6.2 通气功能检测 利用肺功能仪(德国耶格，型号SN204339)测定患者治疗前后FEV1占预计值百分比(FEV1%pred)、PEF占预计值百分比(PEF%pred)。

1.6.3 PEF昼夜变异率测定 选用呼气峰流速仪(德国百瑞，型号PEF-3)每日定时监测PEF 2次(早晨6:00和晚上20:00各1次)，连续监测2周，最后计算PEF昼夜变异率。

PEF昼夜变异率 = (日内最高PEF - 日内最低PEF) / [(1/2)(同日内最高PEF + 最低PEF)]

1.6.4 外周血嗜酸性粒细胞数(EOS#) 利用血细胞分析仪(迈瑞cal8000)常规分析患者治疗前后EOS#。

1.6.5 LCQ^[8] 本量表共包含19个条目，涵盖3个维度，其中生理维度包括条目1~3、9~11、14~15，共8个条目，心理维度包括条目4~6、12~13、16~17，共7个条目，社会维度包括条目7~8、18~19，共4个条目，各维度评分范围均为1~7分，

LCQ总分为各维度评分之和，因此LCQ总分范围3~21分，且分数越高则患者生活质量越佳。

1.7 不良反应

监测患者因药物治疗而产生的咽喉不适/疼痛、胃肠胀气、声音嘶哑/沙哑等副反应。

1.8 统计学分析

运用统计软件SPSS 20.0处理数据，计数资料以率表示，利用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者临床控制6例，显效9例，有效11例，无效8例，总有效率为76.5%；治疗组患者临床控制8例，显效13例，有效11例，无效2例，总有效率为94.1%，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组咳嗽症状积分比较

治疗后，两组咳嗽症状积分较治疗前均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者咳嗽症状积分明显低于对照组患者，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组肺功能参数和外周血EOS#值比较

治疗后，两组FEV1%pred、PEF%pred值均显著升高，而PEF昼夜变异率、外周血EOS#值均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者肺功能参数及外周血EOS#值明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组LCQ评分比较

治疗后，两组患者LCQ中各维度(生理、心理、社会)评分及总分均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者LCQ评分明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表4。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	6	9	11	8	76.5
治疗	34	8	13	11	2	94.1*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组咳嗽症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on cough symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	日间积分	夜间积分	总积分
对照	34	治疗前	1.85±0.52	2.13±0.40	3.92±0.81
		治疗后	0.63±0.17*	0.78±0.20*	1.36±0.33*
治疗	34	治疗前	1.92±0.43	2.28±0.35	4.15±0.84
		治疗后	0.45±0.10* [▲]	0.57±0.12* [▲]	0.97±0.25* [▲]

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 两组肺功能参数及外周血 EOS#值比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on pulmonary function parameters and EOS# value of peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1%pred/%	PEF%pred/%	PEF 昼夜变异率/%	外周血 EOS#/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	34	治疗前	81.32±9.87	83.48±11.29	26.37±4.25	0.53±0.15
		治疗后	85.78±7.30*	90.69±8.64*	9.75±2.10*	0.24±0.06*
治疗	34	治疗前	82.57±10.23	86.83±10.84	25.28±3.96	0.56±0.17
		治疗后	89.42±6.76* [▲]	95.36±7.31* [▲]	7.28±1.74* [▲]	0.17±0.04* [▲]

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4 两组 LCQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on LCQ Scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理维度评分	心理维度评分	社会维度评分	总分
对照	34	治疗前	4.18±1.07	3.63±1.21	4.25±1.24	11.94±3.45
		治疗后	4.72±0.95*	4.29±1.18*	4.91±1.21*	14.13±3.27*
治疗	34	治疗前	4.32±0.99	3.51±1.09	4.13±1.30	11.28±3.23
		治疗后	5.24±0.87* [▲]	4.82±0.93* [▲]	5.52±1.01* [▲]	15.78±3.09* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

对照组出现 1 例咽喉不适/疼痛, 治疗组发生 1 例胃肠胀气, 1 例声音嘶哑/沙哑, 两组治疗组不良反应比较差异无统计学意义。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘属气道慢性非特异性炎症性疾病, 患者以刺激性干咳为主, 且通常表现为较为剧烈的咳嗽, 尤以夜间和凌晨为甚。该病诱因较多, 常见的有急性上呼吸道感染、室内及室外变应原、职业性变应原、食物与药物及非变应原因素^[9]。病人极易在冷空气、油烟、灰尘及感冒等外因作用下诱发或加重咳嗽。同时长期慢性咳嗽可引起多个系统并发症, 如晕厥、焦虑、失眠、尿失禁等。当前临床规范化治疗咳嗽变异性哮喘的目的在于尽可能控制患者咳嗽症状、降低未来发作的风险, 预防典

型哮喘的发生。

沙美特罗替卡松作为 LABA/ICS 复合制剂, 其中沙美特罗能直接通过作用于气道肥大细胞和平滑肌细胞等细胞膜表面的 β_2 受体, 发挥增加气道上皮纤毛摆动、降低微血管通透性、减少嗜碱粒细胞与肥大细胞脱颗粒及抑制相关介质释放、舒张气道平滑肌等作用, 进而达到长效缓解哮喘症状的目的; 丙酸氟替卡松则有降低气道高反应性、控制气道炎症等作用, 可在肺部产生强效的抗炎活性, 有益于改善病人肺功能, 因而能减轻哮喘症状及预防病情恶化^[10], 两者联合使用可发挥协同抗炎、平喘的作用, 另外本品还具有减少大剂量 ICS 所致的副作用、提高患者依从性等多重优势, 是当前慢性持续哮喘患者长期治疗的一线药物。

寒喘祖帕颗粒属复方中成药, 主要由芹菜子、

玫瑰花、小茴香、神香草、铁线蕨等9味药材制成,有化痰止咳、祛寒止痛、温肺止喘、清热解毒、益肺宁心等功效,紧扣咳嗽变异性哮喘的病机要点。药理研究发现寒喘祖帕颗粒具有抗炎、平喘、祛痰、镇咳、抗急性肺损伤等多靶点药理作用^[11]。田莉莉^[12]研究显示寒喘祖帕颗粒治疗呼吸系统疾病的总有效率可高达92.73%,且副作用率仅为6.36%,可作为治疗各种呼吸道疾病的一种安全有效的药物。

FEV1%pred、PEF%pred 是反映咳嗽变异性哮喘病人肺通气功能的良好指标^[13]。监测 PEF 昼夜变异率有益于咳嗽变异性哮喘的诊断及病情评估^[14]。EOS 是参与咳嗽变异性哮喘气道炎症反应的主要效应细胞,其外周血中水平高低能间接反映此类哮喘患者气道炎症水平^[15]。LCQ 是目前国际上评价咳嗽相关生活质量的专用量表,其中文版具有良好的效度、反应度及信度,适用于中国慢性咳嗽患者^[8]。本研究中治疗组总有效率达94.1%,显著高于对照组的76.5%,且治疗后咳嗽症状积分、肺功能参数、外周血 EOS#值及 LCQ 评分均显著优于对照组同期,同时两组患者的副反应均少而轻微。可见寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的疗效确切,且患者耐受性较好。

综上所述,寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘能明显控制咳嗽症状,改善患者肺功能,缓解气道炎症,提高生活质量,整体疗效切实,且安全可靠,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 时玉华. 咳嗽变异性哮喘临床分析 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(4): 644-645.
- [2] 胡红. 咳嗽变异性哮喘的诊断及治疗进展 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5): 361-364.
- [3] 孙忠实, 朱珠. 吸入型沙美特罗/丙酸氟替卡松在持续性哮喘中的应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2004, 4(5): 307-308.
- [4] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册 [M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 198.
- [5] 刘国梁, 林江涛. 咳嗽变异性哮喘的临床特征和诊断标准 [J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(9): 600-602.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261-267.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [8] Ma W, Yu L, Wang Y, et al. Changes in health-related quality of life and clinical implications in Chinese patients with chronic cough [J]. *Cough*, 2009, 5: 7.
- [9] 朱元记, 罗伟冰, 彭迎. 咳嗽变异性哮喘在不明原因慢性咳嗽中的患病率及相关因素分析 [J]. 中国临床研究, 2012, 25(7): 658-659.
- [10] 马培奇. 沙美特罗-氟替卡松复方制剂 [J]. 中国制药信息, 2000, 16(1): 27-29.
- [11] 郭义娟, 朱晖, 王颖, 等. 寒喘祖帕颗粒联合布地奈德福莫特罗治疗支气管哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 523-527.
- [12] 田莉莉. 寒喘祖帕颗粒治疗呼吸系统疾病安全性观察 [J]. 新疆中医药, 2012, 30(3): 54-55.
- [13] 李辉, 万旭. 青中年咳嗽变异性哮喘患者肺功能及变应原检测分析 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 1026-1028.
- [14] 李绍修, 项秀雯, 安维哨, 等. 基层医院咳嗽变异性哮喘常用诊断方法的比较 [J]. 安徽医药, 2004, 8(2): 117.
- [15] 林松娟, 陈京霞, 张琳琳, 等. 咳嗽变异性哮喘患者外周血细胞计数和血浆降钙素基因相关肽的水平观察 [J]. 临床内科杂志, 2008, 25(2): 120-121.