

三拗片联合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究

郑延龙¹, 李文治², 刘嘉琪³

1. 天津中医药大学第一附属医院 呼吸科, 天津 300381

2. 青岛西海岸新区中医医院 急诊科, 山东 青岛 266500

3. 青岛西海岸新区中医医院 呼吸科, 山东 青岛 266500

摘要: **目的** 探讨三拗片联合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究。**方法** 选取2019年8月—2020年4月在青岛西海岸新区中医医院门诊急诊治疗的咳嗽变异性哮喘患者90例, 随机分为对照组($n=45$)和治疗组($n=45$)。对照组经雾化器吸入硫酸特布他林雾化液, 2.5 mg/次, 3次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服三拗片, 2片/次, 3次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组咳嗽症状的缓解和消失时间。比较两组嗜酸性粒细胞和肺功能的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率95.56%, 显著高于对照组的73.33% ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组咳嗽缓解时间和咳嗽消失时间明显短于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清中嗜酸性粒细胞水平明显低于治疗前水平 ($P<0.05$); 治疗组治疗后血清中嗜酸性粒细胞水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)和最大呼气流量(PEF)明显高于治疗前 ($P<0.05$); 治疗组治疗后FVC、FEV1和PEF显著高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 三拗片联合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效, 能降低嗜酸性粒细胞水平, 有效改善临床症状和肺功能指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 三拗片; 硫酸特布他林雾化液; 咳嗽变异性哮喘; 嗜酸性粒细胞; 肺活量; 第1秒用力呼气量; 最大呼气流量

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)08-1576-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.015

Clinical study on San'ao Tablets combined with terbutaline in the treatment of cough variant asthma

ZHENG Yan-long¹, LI Wen-zhi², LIU Jia-qi³

1. Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. Department of Emergency, West Coast New District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266500, China

3. Department of Respiratory Medicine, West Coast New District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266500, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of San'ao Tablets combined with terbutaline in the treatment of cough variant asthma. **Methods** A total of 90 patients with cough variant asthma admitted to West Coast New District Hospital of Traditional Chinese Medicine outpatient and emergency from August 2019 to April 2020 were randomly divided into control group ($n=45$) and treatment group ($n=45$). The control group inhaled Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization, 2.5 mg/time, three times daily. The treatment group was *po* administered with San'ao Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. All patients were treated for 14 days. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the relief and disappearance time of cough symptoms in the two groups was compared. The changes of eosinophils and lung functions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the treatment group was 95.56%, which was significantly higher than 73.33% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the remission time and disappearance time of cough in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum level of eosinophils in both groups was significantly lower than that

收稿日期: 2020-06-09

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会中西医结合科研课题(2015098)

作者简介: 郑延龙, 主治医师, 研究方向是中西医结合治疗呼吸道疾病。E-mail: 1478912802@qq.com

before treatment ($P < 0.05$). The serum level of eosinophils in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, vital capacity (FVC), forced expiratory capacity (FEV1) and maximum expiratory flow (PEF) in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, FVC, FEV1 and PEF in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** San'ao Tablets combined with terbutaline has good clinical effect in the treatment of cough variant asthma, and can reduce eosinophil levels, also can effectively improve clinical symptoms and lung function indicators, which has a certain clinical application value.

Key words: San'ao Tablets; Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization; cough variant asthma; eosinophils; lung capacity (FVC); forced expiratory volume in 1 second (FEV1); maximum expiratory flow (PEF)

咳嗽变异性哮喘是一种特殊类型的哮喘，主要以慢性咳嗽为主要临床表现^[1]。近几年，咳嗽变异性哮喘的发病率不断的增长，已经严重影响了患者的生活质量。临床上以干咳和少痰为主要症状，通常在清晨或夜间发作，遇到冷空气或饮食不适等都会使咳嗽症状加重，一般抗生素治疗无效^[2]。咳嗽变异性哮喘对机体损害较重，较难治愈并且具有易复发的特点。相关研究表明，超过30%的患者具有干咳特点，与咳嗽变异性哮喘关系密切^[3]。现在临床上多以西药治疗为主，并取得了较佳的临床效果，但会引起不可预知的副作用，因此国家倡导中西医结合治疗的方式，既能达到治疗的要求，又能达到治本的效果。三拗片具有宣肺解表的作用，可用于风寒袭肺证、证见咳嗽声重^[4]。特布他林属于 β_2 -受体兴奋剂，有支气管扩张作用，加之雾化给药能够直接作用于支气管黏膜，能够充分发挥抗炎的作用^[5]。基于上述的药物作用，本研究采用三拗片治疗联合特布他林的方式治疗咳嗽变异性哮喘患者，取得了很好的效果。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2019年8月—2020年4月在青岛西海岸新区中医医院门诊急诊治疗的咳嗽变异性哮喘患者90例，其中男性49例，女性41例；平均年龄 (47.38 ± 10.69) 岁；平均病程 (3.79 ± 0.79) 月。本研究经过患者及家属同意，并通过医院医学伦理委员会审批。

纳入标准 符合2013年修订的《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》中关于咳嗽变异性哮喘的诊断标准^[6]；咳嗽通常在清晨或夜间发作，通常为干咳，持续时间大于4周；支气管扩张剂诊断性治疗咳嗽症状得到缓解；支气管激发试验出现气道高反应性。

排除标准 上气道综合征、胃食管反流性咳嗽或者病毒感染后咳嗽患者；过敏体质患者；依从性差、未按照常规服药的患者。

1.2 药物

三拗片由济川药业集团有限公司生产，0.5 g/片，产品批号1900003；硫酸特布他林雾化液由AstraZeneca AB生产，规格2 mL:5 mg，产品批号20190276。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者采用随机数字法进行分组，分为对照组($n=45$)和治疗组($n=45$)。其中对照组男25例，女20例；平均年龄 (47.25 ± 10.71) 岁，平均病程 (3.71 ± 0.81) 月。治疗组男24例，女21例；平均年龄 (47.43 ± 10.59) 岁；平均病程 (3.82 ± 0.79) 月。两组患者的年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

所有患者均给予解痉平喘、祛痰等基础治疗，对照组经雾化器吸入硫酸特布他林雾化液，2.5 mg/次，3次/d；治疗组在对照组治疗的基础上口服三拗片，2片/次，3次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 疗效判定标准^[7]

临床痊愈：哮喘症状完全控制，咳嗽等体征消失；显效：哮喘症状减轻在I度以上者，发作次数明显减少，同期相比减少2/3；有效：哮喘症状减轻，发作次数减少，同期减少1/3；无效：减轻I度以下，无变化或加重。

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 指标观察

1.5.1 临床症状 治疗后，观察两组患者的咳嗽症状的缓解时间和咳嗽消失时间，并进行对比分析。

1.5.2 嗜酸性粒细胞检测 患者入院前后抽取静脉血3 mL，血清分离，放于 -80°C 的冰箱中储存，使用优利特URIT-2981全自动血液分析仪检测嗜酸性粒细胞个数。

1.5.3 肺功能指标检测 采用日本美能AS-507肺功能仪对治疗前后患者的肺功能指标进行检测，主要包括肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)和最大呼气流量(PEF)。

1.6 不良反应情况

统计患者用药后出现的不良反应，包括皮疹、呕吐、头晕、心悸和肌肉痉挛等症状。

1.7 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件处理研究所得数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用 t 检验；计数资料以百分比表示，采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组临床痊愈 11 例，显效 15 例，有效 7 例，无效 12 例，总有效率 73.33%；治疗组临床痊愈 19 例，显效 14 例，有效 10 例，无效 2 例，总有效率 95.56%，治疗后治疗组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	11	15	7	12	73.33
治疗	45	19	14	10	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组咳嗽缓解和消失时间比较

两组患者分别经过不同的药物治疗后，治疗组患者咳嗽缓解时间和咳嗽消失时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者血清嗜酸性粒细胞水平比较

治疗后，两组血清嗜酸性粒细胞水平明显低于治疗前水平 ($P < 0.05$)；治疗组治疗后血清中嗜酸

性粒细胞水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者肺功能指标比较

治疗后，两组患者 FVC、FEV1 和 PEF 明显高于治疗前 ($P < 0.05$)；治疗组治疗后 FVC、FEV1 和 PEF 显著高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 2 两组咳嗽缓解和消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cough relief and disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽缓解时间/d	咳嗽消失时间/d
对照	45	9.42 ± 2.01	13.54 ± 2.16
治疗	45	6.69 ± 1.93*	9.73 ± 2.39*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组治疗前后血清 EOS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on EOS levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血清嗜酸性粒细胞/(10^6 个·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	45	190.23 ± 47.23	170.36 ± 40.29*
治疗	45	193.56 ± 52.67	149.14 ± 33.97*▲

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 两组患者的肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on lung function indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FVC/L		FEV1/L		PEF/(L·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	2.62 ± 0.66	2.81 ± 0.72*	1.40 ± 0.35	1.47 ± 0.26*	2.97 ± 0.42	3.43 ± 0.21*
治疗	45	2.60 ± 0.69	3.04 ± 0.75*▲	1.39 ± 0.37	1.60 ± 0.28*▲	2.98 ± 0.43	3.86 ± 0.28*▲

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

治疗过程中，两组均未发生不良反应。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘是支气管哮喘的一种类型，发

病机制与哮喘具有相似性，均是以慢性炎症和气道高反应为主要特征^[8]。咳嗽变异性哮喘的病因和发病机制尚不完全清楚，但与遗传、免疫和感染有关，气道炎症的不断浸润，反复损伤，导致气道上皮细

胞不断增生^[9]。由于咳嗽变异性哮喘的患病率不断上升,对患者的正常生活产生了一定影响,已经引起临床高度重视。西医治疗周期较短,但患者的依从性往往较差,病情容易反复^[10]。长期治疗副作用又比较明显,所以寻找更安全、效果更优的治疗方法成为关键。本研究采用三拗片联合特布他林雾化的方案对咳嗽变异性哮喘患者进行治疗,效果显著。

目前治疗咳嗽变异性哮喘的主要目的是控制哮喘症状、改善肺部功能和减少哮喘发生次数^[11]。三拗片通过三拗汤转化成的中成药,主要组分有麻黄、甘草、生姜和苦杏仁,诸药具有定喘止咳、宣滞化痰、润肺止燥和清热解毒的功效,并且可以消炎、抑菌、抗病毒,能够阻止过敏物质的分泌,抑制抗体产生及减轻黏膜肿胀的作用,从而缓解支气管平滑肌痉挛^[12]。特布他林是治疗支气管哮喘的常用药物,是一种速效的 β_2 -R激动剂,起效时间5 min,能够持续作用5 h左右,可以快速缓解患者气道狭窄,促进支气管平滑肌的舒张,增强支气管黏膜纤毛清除异物的能力,快速达到解痉平喘的作用^[13]。与三拗片联合使用增强治疗咳嗽变异性哮喘的药理学动力。

本研究表明,三拗片联合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘比单纯使用特布他林效果显著,单纯使用特布他林治疗的总有效率为73.33%,三拗片联合特布他林治疗后总有效率为95.56%,治疗后治疗组的总有效率明显高于对照组治疗的总有效率。治疗组治疗后的咳嗽缓解时间和咳嗽消失时间明显短于对照组。FVC、FEV1和PEF是衡量肺部功能的主要指标,三拗片联合特布他林治疗后FVC、FEV1和PEF显著高于特布他林治疗后水平。咳嗽变异性哮喘是以嗜酸性粒细胞浸润为主,嗜酸性粒细胞是免疫过程中的重要细胞,可以导致哮喘患者肺功能紊乱,甚至是肺组织损伤,在肺部聚集,加快炎症反应^[14]。本研究结果表明,三拗片联合特布他林治疗可以降低嗜酸性粒细胞水平,改善肺功能指标,提高治疗的总有效率。

综上所述,三拗片联合特布他林治疗咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效,能降低嗜酸性粒细胞水平,有效改善临床症状和肺功能指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 尹玉琴. 咳嗽变异性哮喘 [J]. 滨州医学院学报, 1999, 22(1): 79-80.
- [2] 黄少丹, 钟南山. 咳嗽变异性哮喘的支气管炎症及变态反应特征 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 283-286.
- [3] 赵一菊, 肖正伦. 咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2067-2069.
- [4] 胡芳, 赵立杰, 郭军英. 三拗片口服联合舒利迭吸入治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(4): 429-431.
- [5] 李旭, 谭娴龄. 吸入硫酸特布他林对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能变化的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2004, 19(8): 691-692.
- [6] 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.
- [7] 韩梅. 哮喘病诊断及疗效评定标准(修订稿) [J]. 中华中医药杂志, 1988, 3(3): 67.
- [8] 张颖, 王伟. 咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2004, 24(3): 160-161.
- [9] 张永明, 林江涛. 咳嗽变异性哮喘诊断和治疗新认识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 62-64.
- [10] 孙云辉. 咳嗽变异性哮喘诊治探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(3): 369-369.
- [11] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘与儿童慢性咳嗽 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(6): 431-434.
- [12] 张文江, 樊长征, 郑靖铁. 孟鲁司特钠联合三拗片治疗咳嗽变异性哮喘效果观察 [J]. 中国综合临床, 2015, 31(7): 624-626.
- [13] 张引亮, 姚蓓, 吴艳梅, 等. 苏黄止咳胶囊联合硫酸特布他林对咳嗽变异性哮喘的治疗效果研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(7): 923-926.
- [14] 武晓兰, 唐伟, 王聪慧, 等. 咳嗽变异性哮喘患者Eotaxin的表达及其与肺功能的关系 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(2): 199-201.