

哮喘宁颗粒联合复方硫酸沙丁胺醇治疗支气管哮喘慢性持续期的临床研究

赵 杨¹, 刘培杰², 刘克锋³, 杜书章³

1. 郑州大学第五附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第五附属医院 呼吸科, 河南 郑州 450052

3. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨哮喘宁颗粒联合硫酸沙丁胺醇气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期患者的临床疗效。**方法** 选取2017年9月—2019年11月郑州大学第五附属医院收治的98例支气管哮喘慢性持续期患者为研究对象,根据抽签法将患者分为对照组(49例)和治疗组(49例)。对照组吸入复方硫酸沙丁胺醇气雾剂,早晚各1吸。治疗组在对照组治疗的基础上口服哮喘宁颗粒,25 g/次,2次/d。两组均治疗12周。观察两组的临床疗效,比较两组的肺功能、血清炎症因子。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率为93.88%,高于对照组的75.51% ($P < 0.05$)。治疗后,两组用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气量(FEV₁)、最大呼气峰流速(PEF)均升高 ($P < 0.05$),且治疗组肺功能高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-17 (IL-17)水平降低,白细胞介素-10 (IL-10)水平升高 ($P < 0.05$),且治疗组IFN- γ 、IL-4、IL-17水平低于对照组,IL-10水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 哮喘宁颗粒联合硫酸沙丁胺醇气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期具有较好的疗效,可明显改善肺功能,减轻炎症反应,且安全性较好。

关键词: 哮喘宁颗粒; 硫酸沙丁胺醇气雾剂; 支气管哮喘慢性持续期; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2356-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.013

Clinical study on Xiaochuanning Granules combined with Compound Salbutamol Sulfate Aerosol in treatment of chronic persistent bronchial asthma

ZHAO Yang¹, LIU Pei-jie², LIU Ke-feng³, DU Shu-zhang³

1. Department of Pharmacy, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Respiratory, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

3. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiaochuanning Granules combined with Compound Salbutamol Sulfate Aerosol in treatment of chronic persistent bronchial asthma. **Methods** Patients (98 cases) with chronic persistent bronchial asthma in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2017 to November 2019 were randomly divided into the control group (49 cases) and the treatment group (49 cases). Patients in the control group inhaled Compound Salbutamol Sulfate Aerosol, once in the morning and once in the evening. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaochuanning Granules on the basis of the control group, 25 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and lung function indexes and serum inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.88%, which was higher than 75.51% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FVC, FEV₁, and PEF were increased ($P < 0.05$), and the lung function of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ , IL-4, and IL-17 in the two groups were decreased, but the level of IL-10 was increased ($P < 0.05$). And the levels of IFN- γ , IL-4, and IL-17 in the treatment group were lower than those in the control group, but the level of IL-10 in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaochuanning Granules combined with Compound Salbutamol Sulfate Aerosol has clinical curative effect in the treatment of chronic persistent bronchial asthma, can significantly reduce the inflammatory response, and improve the lung function, with good safety.

收稿日期: 2020-10-19

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(2017T03096)

作者简介: 赵 杨(1971—),男,河南荥阳人,副主任药师,本科,研究方向为临床药学。E-mail: yangzhao7107@163.com

Key words: Xiaochuanning Granules; Compound Salbutamol Sulfate Aerosol; chronic persistent bronchial asthma; lung function; inflammatory factor

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等多种细胞参与的气道慢性炎症反应^[1]。支气管哮喘主要表现为咳嗽、喘息、气急、胸闷等症状，支气管哮喘慢性持续期则具有易发作、病情迁延不愈的特点^[2]。目前有关支气管哮喘慢性持续期的治疗无特异性方案，多以缓解症状、阻止疾病进展等对症治疗为主。硫酸沙丁胺醇气雾剂临床常用于缓解哮喘或慢性阻塞性肺部疾病，但长期使用不良反应较多，患者耐受性差^[3]。哮喘宁颗粒是一种中药制剂，具有平喘、止咳的功效，既往常用于哮喘的辅助治疗^[4]。本研究选取郑州大学第五附属医院收治的 98 例支气管哮喘慢性持续期患者为研究对象，给予哮喘宁颗粒联合硫酸沙丁胺醇气雾剂吸入治疗，观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月—2019 年 11 月郑州大学第五附属医院收治的 98 例支气管哮喘慢性持续期患者为研究对象。其中男 55 例，女 43 例，平均年龄 (35.24 ± 5.27) 岁，平均病程 (2.22 ± 0.69) 年，平均体质量指数 (24.44 ± 4.19) kg/m^2 。

纳入标准：(1) 诊断标准参考《支气管哮喘防治指南（2016 年版）》^[5]，均处于慢性持续期；(2) 知情本研究并签订知情同意书。

排除标准：(1) 对本研究用药方案不耐受者；(2) 入院前 1 个月内使用过糖皮质激素吸入治疗者；(3) 合并肺部疾病者；(4) 合并精神疾患无法配合本研究者；(5) 合并肿瘤、重要脏器功能不全者；(6) 急性左心衰竭引起的心源性哮喘；(7) 未能遵守医嘱用药，中途退出治疗者。

1.2 分组和治疗方法

根据抽签法将患者分为对照组（49 例）和治疗组（49 例）。对照组男 26 例，女 23 例，平均年龄 (35.41 ± 4.97) 岁，平均病程 (2.19 ± 0.74) 年，平均体质量指数 (24.59 ± 1.26) kg/m^2 。治疗组男 29 例，女 20 例，平均年龄 (35.06 ± 5.39) 岁，平均病程 (2.24 ± 0.83) 年，平均体质量指数 (24.28 ± 1.35) kg/m^2 。两组一般资料对比无显著差异，具有可比性。

两组均给予常规对症干预治疗，包括抗感染、止咳、平喘、纠正酸碱失衡、吸氧等。对照组吸入

复方硫酸沙丁胺醇气雾剂[鲁南贝特制药有限公司生产，规格 14 g/瓶，含硫酸沙丁胺醇 24 mg，浓度为 0.17% (g/g)，异丙托溴铵 4 mg，浓度为 0.03% (g/g)，产品批号 20170315、20180219、20190324]，早晚各 1 吸。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服哮喘宁颗粒（宁波立华制药有限公司生产，规格 10 g/袋，产品批号 20170611、20180325、20190516），25 g/次，2 次/d。两组均治疗 12 周。

1.3 临床评价标准^[6]

临床控制：哮喘症状缓解，偶尔有轻度发作但不需用药，第一秒用力呼气量（ FEV_1 ）增加量 $>35\%$ ，最大呼气峰流速（PEF）昼夜波动率 $<20\%$ 。显效： FEV_1 增加量范围 25%~35%，哮喘症状明显减轻，PEF 昼夜波动率 $>20\%$ ，但仍需用支气管扩张剂或糖皮质激素。好转：哮喘症状有所减轻， FEV_1 增加量范围 15%~24%，仍需用支气管扩张剂或糖皮质激素。无效： FEV_1 、临床症状、PEF 未见改善甚至加重。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 肺功能 使用美国 SensorMedics 公司生产 6200 型肺功能仪检测患者 FEV_1 、PEF、用力肺活量（FVC）。

1.4.2 血清炎症因子 采集患者治疗前后的空腹肘静脉血 9 mL，3 400 r/min 离心 15 min 分离上清液，置于冰箱中待测。参考试剂盒（上海恒远生物科技有限公司）说明书步骤，采用双抗夹心酶联免疫法检测血清干扰素- γ （IFN- γ ）、白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-17（IL-17）、白细胞介素-10（IL-10）水平。

1.5 不良反应观察

记录两组患者不良反应发生情况，如心悸、头晕、恶心呕吐、皮疹等，并计算发生率。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计学软件。计数资料以例数或百分数表示，采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组总有效率比较

治疗后，治疗组的总有效率为 93.88%，高于对

对照组的 75.51% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺功能比较

治疗后, 两组 FVC、FEV₁、PEF 均升高 ($P < 0.05$), 且治疗组肺功能高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎性因子比较

治疗后, 两组 IFN- γ 、IL-4、IL-17 水平均降低,

IL-10 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 IFN- γ 、IL-4、IL-17 水平均低于对照组, IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗后两组心悸、头晕、恶心呕吐、皮疹不良反应发生率分别为 16.33%、20.41%, 两组比较无显著差异, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies 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	49	9	18	10	12	75.51
治疗	49	14	23	9	3	93.88*

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 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

Table 2 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	FEV ₁ /L	FVC/L	PEF/(L·min ⁻¹)
对照	治疗前	1.34 ± 0.29	1.62 ± 0.41	61.96 ± 6.65
	治疗后	1.72 ± 0.25*	2.13 ± 0.36*	65.80 ± 6.67*
治疗	治疗前	1.37 ± 0.26	1.58 ± 0.27	61.27 ± 7.49
	治疗后	2.09 ± 0.24*▲	2.61 ± 0.20*▲	70.34 ± 7.19*▲

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 两组血清炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)	IL-4/(ng·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	316.22 ± 21.04	124.58 ± 18.91	2.68 ± 0.43	203.14 ± 25.22
	治疗后	264.82 ± 19.15*	83.01 ± 16.59*	1.94 ± 0.21*	273.57 ± 32.29*
治疗	治疗前	319.13 ± 23.15	123.67 ± 20.73	2.74 ± 0.38	201.19 ± 28.16
	治疗后	183.09 ± 25.07*▲	62.63 ± 15.42*▲	1.36 ± 0.25*▲	329.96 ± 28.21*▲

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	心悸/例	头晕/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	发生率/%
对照	49	2	1	3	2	16.33
治疗	49	3	2	2	3	20.41

3 讨论

支气管哮喘是气道慢性炎症性疾病, 机体炎症反应的同时伴随着气道反应性增高, 导致呼吸气流受阻, 肺通气受限, 致使肺功能呈进行性下降^[7]。

临床有关支气管哮喘的具体发病机制尚不十分明确, 通常认为其与变态反应、气道神经调节异常、气道慢性炎症、呼吸道感染、气道高反应性、神经信号传导机制、遗传机制等有关^[8]。随着对疾

病的深入了解, 学者们还发现支气管哮喘病情的稳定控制取决于支气管壁气道炎症的良好抑制, 包括炎症细胞浸润减少、气道黏膜上皮充血、黏膜下血管通透性的降低、气道高反应性的下降等^[9]。

复方硫酸沙丁胺醇的组份为硫酸沙丁胺醇和异丙托溴铵, 其中沙丁胺醇可通过选择性地激动支气管平滑肌上的 β_2 受体, 从而松弛支气管平滑肌, 扩张支气管, 同时可降低白三烯、调节花生四烯酸代谢和前列腺素的生成, 改善气道平滑肌弹性, 抑制炎症因子和消除咳喘, 同时吸入治疗可直达患处, 对支气管哮喘慢性持续期的患者具有较好的效果, 抑制病情恶化速度。异丙托溴铵对支气管平滑肌M受体有较高选择性的强效抗胆碱药, 松弛支气管平滑肌作用较强^[10-11]。但化学药物长期使用存在药物毒副作用, 使得部分患者无法耐受, 降低疗效, 故如何优化支气管哮喘慢性持续期的治疗方案成为临床亟待解决的重要难题。哮喘宁颗粒由柴胡、黄芩、枳壳、清半夏、白芍等组成, 重在疏肝理气、清泻肺热, 使气机升降平衡, 从而避免淤、痰、风、热、气^[12]。本研究结果显示, 哮喘宁颗粒联合复方硫酸沙丁胺醇吸入治疗支气管哮喘慢性持续期的效果优于单用复方硫酸沙丁胺醇, 可能是由于哮喘宁颗粒联合复方硫酸沙丁胺醇治疗支气管哮喘具有协同增效的作用, 中西药合用, 标本兼治, 疗效较好。

慢性气道炎症反应是导致支气管哮喘病情迁延不愈、肺功能持续下降的主要原因^[13]。而涉及到炎症反应的同时就会有免疫细胞的参与, 在支气管哮喘疾病中扮演着重要角色。正常状态下, Th1/Th2处于相对稳定状态, 当处于炎症状态时, 支气管哮喘患者外周血Th1、Th2细胞水平失衡, IFN- γ 、IL-17作为Th1细胞的特征性细胞因子, IL-4、IL-10作为Th2型细胞的典型分子, 上述细胞因子均可处于分泌异常状态^[14-15]。本研究中, 两组患者炎症反应、肺功能均有所改善, 且治疗组患者的改善效果更佳, 这可能与哮喘宁颗粒具有良好的抗炎、提高免疫、促进肺功能改善等作用有关^[16]。另通过对比两组用药安全性可知, 联合治疗方案安全可靠, 易于为患者所接受。

综上所述, 哮喘宁颗粒联合硫酸沙丁胺醇气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期具有较好的疗效, 可

明显改善肺功能, 减轻炎症反应, 且安全性较好。

参考文献

- [1] 曾山, 熊彬. 激素抵抗型哮喘与炎症因子相关性研究进展 [J]. 广东医学, 2017, 38(3): 478-480.
- [2] 孙慧媛, 孙瑞华, 杨存霞, 等. 采用“肺脾为核心的脏腑整体观”诊疗支气管哮喘慢性持续期的应用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1005-1009.
- [3] 赵辉, 杨国峰. 综合护理措施在硫酸沙丁胺醇气雾剂吸入治疗慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(2): 184-186.
- [4] 曹红艳, 喻海忠, 袁建芬, 等. 哮喘宁颗粒对哮喘慢性持续期患者的临床疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 45-49.
- [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] 卫雪曼, 刘学军. 环境微生物与哮喘 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(18): 2197-2199.
- [8] 李学良, 许朝霞, 王忆勤. 支气管哮喘发病机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9): 1960-1963.
- [9] 殷凯生. 气道炎症评估是支气管哮喘控制评估的核心 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(5): 324-325.
- [10] 赵岩, 杨丹, 于珊珊. 加味苓甘五味姜辛汤联合硫酸沙丁胺醇气雾剂对支气管哮喘慢性持续期哮喘患者肺功能及炎症因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(2): 149-152.
- [11] 霍蓓蓓, 黄晗. 维生素D联合沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的疗效研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 127-130.
- [12] 王小稳. 哮喘宁颗粒对支气管哮喘患儿肺功能的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(22): 167-168.
- [13] 常滋毓. 血清CD40L、VCAM-1及炎症因子在支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿中的表达及预后意义 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2019, 12(4): 493-495.
- [14] 田戈, 姜敏, 伊合帕尔·吐依洪, 等. 支气管哮喘患者外周血TH1、TH2、TH17及Treg细胞相关细胞因子的表达及意义 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34(10): 780-781.
- [15] 高阳, 杨帆. 支气管哮喘患者外周血Th1、Th2与Th17细胞表达水平及临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(1): 76-79.
- [16] 杜捷夫, 邓颂, 马金城, 等. 喘息宁颗粒制剂治疗发作期支气管哮喘疗效观察 [J]. 人民军医, 2010, 53(6): 418-419.