

宣肺止嗽合剂联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究

张连春, 许建新

天津市泰达医院 呼吸科, 天津 300457

摘要: **目的** 探讨宣肺止嗽合剂联合吸入沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月在天津市泰达医院治疗的哮喘患者 282 例, 随机分为对照组 (141 例) 和治疗组 (141 例)。对照组吸入沙美特罗替卡松吸入粉雾剂, 50 μg /次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服宣肺止嗽合剂, 20 mL/次, 3 次/d。两组连用 7 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者第 1 秒用力呼气量 (FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积占预计百分比 (FEV₁%pred) 和 FEV₁/最大呼吸量 (FVC), 外周血调节性 T 细胞 (Treg)、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 百分比和 Treg/Th17, ACT 评分和 mMRC 评分, 及呼出气一氧化氮 (FeNO) 和嗜酸性粒细胞计数。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 74.47%, 显著低于治疗组的 95.74%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FEV₁、FEV₁%pred 和 FEV₁/FVC 明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组显著上升 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Treg 细胞百分比显著升高 ($P < 0.05$), Th17 百分比及 Treg/Th17 比值明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 Treg 细胞百分比、Th17 百分比和 Treg/Th17 比值明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ACT 评分显著升高 ($P < 0.05$), mMRC 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 ACT 评分和 mMRC 评分明显好于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数较对照组明显下降 ($P < 0.05$)。**结论** 宣肺止嗽合剂联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘疗效显著, 能够有效的改善肺部功能, 调节免疫能力, 降低 FeNO 和炎症水平。

关键词: 宣肺止嗽合剂; 沙美特罗替卡松吸入粉雾剂; 咳嗽变异性哮喘; 第 1 秒用力呼气量; 调节性 T 细胞; 呼出气一氧化氮
中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)12-2436-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.030

Clinical study on Xuanfei Zhisou Mixture combined with salmeterol and fluticasone in treatment of cough variant asthma

ZHANG Lian-chun, XU Jian-xin

Department of Respiratory, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Xuanfei Zhisou Mixture combined with salmeterol and fluticasone in treatment of cough variant asthma. **Methods** Patients (282 cases) with cough variant asthma in Tianjin TEDA Hospital from January 2019 to December 2019 were randomly divided into control (141 cases) and treatment (141 cases) groups. Patients in the control group were inhalation administered with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for Inhalation, 50 μg /time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xuanfei Zhisou Mixture on the basis of the control group, 20 mL/time, three times daily. Two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the FEV₁, FEV₁%pred, FEV₁/FVC, Treg, Th17% and Treg/Th17 of peripheral blood, ACT and mMRC scores, FeNO and eosinophil count in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 74.47%, which was significantly lower than 95.74% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FEV₁, FEV₁%pred and FEV₁/FVC in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Treg% in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the Th17% and Treg/Th17 were significantly decreased ($P < 0.05$), and the Treg%, Th17% and Treg/Th17 in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ACT scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the mMRC scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were

收稿日期: 2020-05-11

作者简介: 张连春, 女, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为呼吸科疾病。E-mail: 3152916711@qq.com

significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FeNO and eosinophil count in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Xuanfei Zhisou Mixture combined with salmeterol and fluticasone in treatment of cough variant asthma has certain effectiveness, can effectively improve lung function, regulate immune function, and reduce FeNO and inflammation levels.

Key words: Xuanfei Zhisou Mixture; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for Inhalation; cough variant asthma; FEV1; Treg; FeNO

咳嗽性哮喘又称咳嗽变异性哮喘,是一种以慢性或者持续性咳嗽为主要临床表现的特殊类型的哮喘^[1]。因与上呼吸道感染和慢性支气管炎临床特征相似,因此极易造成误诊,影响治疗。沙美特罗替卡松粉吸入剂是新型的吸入性治疗支气管哮喘的药物,是混合剂量的吸入性的皮质固醇和长效激动剂的组合^[2],具有不良反应小,患者易于接受,方便长期使用的优点^[3]。风邪犯肺证为咳嗽变异性哮喘常见中医证型,宣肺止嗽合剂能疏风宣肺、化痰止咳、主治咳嗽,属风邪犯肺证者^[4]。本研究采用宣肺止嗽合剂联合吸入沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘,效果突出,为临床提供了可靠的依据。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取2019年1月—2019年12月在天津市泰达医院住院治疗的哮喘患者282例,男性169例,女性113例,年龄20~55岁,平均年龄 (39.46 ± 2.16) 岁。纳入标准:(1)所有治疗已经过患者本人同意,签订知情同意书;(2)符合咳嗽变异性哮喘诊断标准^[5];(3)心肝肾功能正常。排除标准:(1)合并肺炎及肺部恶性肿瘤者;(2)长期吸烟史者;(3)对治疗药物过敏者;(4)合并呼吸道感染,免疫系统疾病的患者。

1.2 药物

宣肺止嗽合剂由甘肃普安制药有限公司生产,规格20 mL/支,产品批号CP002150801;沙美特罗替卡松吸入粉雾剂由Glaxo Wellcome Production生产,规格50 μ g/泡,产品批号245C-A。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(141例)和治疗组(141例),其中对照组男98例,女43例,年龄20~50岁,平均年龄 (35.75 ± 2.34) 岁。治疗组男96例,女45例,年龄25~55岁,平均年龄 (37.44 ± 1.64) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予健康教育、劝导戒烟、解痉平

喘、祛痰等康复基础治疗,对照组吸入沙美特罗替卡松吸入粉雾剂,50 μ g/次,2次/d。治疗组在对照组的基础上口服宣肺止嗽合剂,20 mL/次,3次/d。两组连用7 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床痊愈:患者症状消失,肺部啰音消失,胸部X线检查病灶完全吸收;有效:临床症状有明显的减轻,胸部X线检查病灶有明显的改善;无效:临床症状有没有变化,胸部X线检查病灶无改善或者明显增大。

总有效率=(临床痊愈+有效)/总例数

1.5 指标观察

1.5.1 肺功能 在治疗前后对患者的肺功能指标进行检测,包括第1秒用力呼气量(FEV1)、第1秒用力呼气容积占预计百分比(FEV1%pred)、最大呼气量(FVC)和FEV1/FVC。

1.5.2 调节性T细胞(Treg)、辅助性T细胞17(Th17)百分比和Treg/Th17比值 患者入院后空腹8 h后采用真空肝素钠抗凝管抽取外周静脉血4 mL,取1 mL进行流式细胞检测Treg、Th17,采用流式分析软件flowjo10版分析流式细胞结果,并计算Treg/Th17比值,试剂盒购自于上海逸峰生物有限公司,治疗后进行重复检测。

1.5.3 ACT和mMRC评分^[7] ACT评分即为哮喘控制测试,根据患者身体健康状况践行评分,共计5个问题,每个问题1~5个选项,得分区间5~25分,得分越高患者疾病的控制效果越好。mMRC评分为改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表,该表分为0~4级,分值越高呼吸困难程度越重,治疗后再次进行ACT和mMRC评分。

1.5.4 FeNO和外周血嗜酸性粒细胞计数 呼出气一氧化氮(FeNO)含量测定采用Sunvou-CA2122纳库伦呼气分析仪(中国尚沃医疗电子),测定方法参照ATS/ERS推荐的检测技术标准进行严格操作。采用日本XN2800希森美康血细胞分析仪进行血常规检测,并记录外周血嗜酸性粒细胞计数,治疗后再

次进行血常规检查。

1.6 不良反应观察

观察记录两组不良反应发生情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计数资料采用百分比形式表示, 进行 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组临床痊愈 66 例, 有效 39 例, 无效 36 例, 总有效率 74.47%; 治疗组临床痊愈 81 例, 有效 54 例, 无效 6 例, 总有效率 95.74%, 治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肺功能比较

治疗后, 两组 FEV1、FEV1%pred 和 FEV1/FVC 较治疗前明显增加 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 FEV1、FEV1%pred 和 FEV1/FVC 较对照组的指标显著上升 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组外周血 Treg、Th17 百分比和 Treg/Th17 比较

治疗后, 两组 Treg 细胞百分比较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), Th17 百分比以及 Treg/Th17 比值较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 Treg 细胞百分比、Th17 百分比和 Treg/Th17 比值均明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 ACT 评分和 mMRC 评分比较

治疗后, 两组患者 ACT 评分较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), mMRC 评分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 ACT 评分较同期对照组显著升高 ($P < 0.05$), 治疗组 mMRC 评分较同期对照组明显降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数比较

治疗后, 两组 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数较对照组明显下降 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	141	66	39	36	74.47
治疗	141	81	54	6	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	FEV1%pred/%	FEV1/FVC
对照	141	治疗前	1.10 $\pm$ 0.22	47.30 $\pm$ 7.58	53.39 $\pm$ 7.28
		治疗后	1.29 $\pm$ 0.42*	57.95 $\pm$ 6.53*	58.59 $\pm$ 7.19*
治疗	141	治疗前	1.04 $\pm$ 0.27	46.74 $\pm$ 5.38	52.69 $\pm$ 4.94
		治疗后	1.43 $\pm$ 0.39* [▲]	63.42 $\pm$ 6.67* [▲]	62.75 $\pm$ 3.91* [▲]

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 两组外周血 Treg、Th17 百分比和 Treg/Th17 比值对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Treg, Th17% and Treg/Th17 ratio of peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Treg 细胞/%	Th17 细胞/%	Treg/Th17 细胞
对照	141	治疗前	8.17 $\pm$ 0.43	12.31 $\pm$ 0.43	1.26 $\pm$ 0.40
		治疗后	14.22 $\pm$ 0.47*	5.33 $\pm$ 0.28*	0.46 $\pm$ 0.27*
治疗	141	治疗前	8.23 $\pm$ 0.47	11.54 $\pm$ 0.47	1.28 $\pm$ 0.42
		治疗后	19.02 $\pm$ 0.51* [▲]	3.86 $\pm$ 0.23* [▲]	0.21 $\pm$ 0.27* [▲]

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 ACT 评分和 mMRC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on ACT score and MMRC score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ACT 评分		mMRC 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	141	13.15 $\pm$ 4.32	18.54 $\pm$ 2.11*	2.57 $\pm$ 0.89	1.92 $\pm$ 0.58*
治疗	141	12.97 $\pm$ 6.98	22.31 $\pm$ 3.43* [▲]	2.73 $\pm$ 0.66	1.36 $\pm$ 0.53* [▲]

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5 两组 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on FeNO and eosinophil count between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FeNO/ppb		嗜酸性粒细胞计数 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	141	45.67 $\pm$ 9.35	27.28 $\pm$ 6.96*	0.32 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.08*
治疗	141	46.59 $\pm$ 9.21	22.99 $\pm$ 6.27* [▲]	0.31 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.08* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 两组均未发生严重不良反应。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘是支气管哮喘的一种特殊类型, 临床主要表现为顽固性咳嗽, 病理变化和哮喘相同, 是持续性的气道高反应性和气道炎症反应^[8]。好发于任何年龄段, 发病率较高。如果不及时治疗会发展成为典型哮喘, 并发症多, 其中咳嗽比较显著, 会反复发作。目前, 对于咳嗽变异性哮喘的方法较多, 药物治疗就是其中一种, 但是有些药物的副作用比较大, 不能够对该病进行完全治疗, 患者停药就会出现复发的现象。一方面与哮喘患者本身机体相关, 另一方面是由于哮喘患者对外界的刺激敏感性较高, 所以导致致病因子刺激气道上皮的咳嗽受体, 引起咳嗽^[9], 给咳嗽变异性哮喘患者带来了严重的生活质量影响。

研究表明, 咳嗽变异性哮喘患者气道慢性炎症是由辅助性 T 淋巴细胞所导致^[10]。近年来, 咳嗽变异性哮喘患者体内 Treg 与 Th17 细胞失衡逐渐受到临床上的关注。Th17 细胞是辅助性的 T 淋巴细胞, 受转录因子 ROR γ t 调节, 具有分泌炎症因子的特征^[11]。相关研究发现, 支气管哮喘患者支气管肺泡灌洗液中 Th17 细胞表达增多, 同时炎症因子随着升高^[12]。朱飞等^[13]研究表明, Th17 细胞改变与支气管哮喘的发生发展关系密切。Treg 细胞是免疫调节的负性调节细胞, 参与调节多种免疫反应, 包括

患者自身的免疫反应、过敏反应和抵抗宿主反应。近年来发现 Treg 细胞数量的变化已经参与到咳嗽变异性哮喘气道炎症的发病机制中。咳嗽变异性哮喘患者接触到过敏原后, Treg 细胞数量会发生变化。研究表明, Treg 细胞数量增加, 支气管哮喘病情加重^[14]。在一定的条件下, Th17 细胞可向 Treg 细胞转化。因此 Treg 细胞参与哮喘机制需要进一步的研究。Th17 细胞可以促进哮喘发病, Treg 细胞可以抑制发病, 因此 Treg/Th17 细胞失衡在咳嗽变异性哮喘发病中起着关键的作用。本研究表明, 对照组和治疗组的 Treg 细胞百分比较治疗前显著升高, Th17 百分比以及 Treg/Th17 比值较治疗前明显降低, 治疗组治疗后 Treg 细胞百分比较对照组治疗后的指标明显增加, Th17 百分比以及 Treg/Th17 比值较对照组治疗后的指标明显降低, 从而一方面说明 Treg、Th17 细胞和 Treg/Th17 比值在咳嗽变异性哮喘的发生发展中起着重要作用; 另一方面说明宣肺止嗽合剂联合吸入沙美特罗替卡松治疗能够有效的增加 Treg 细胞, 降低 Th17 细胞和 Treg/Th17 比值。

FeNO 是一种气道炎症指标, 相关研究证实, FeNO 在哮喘患者中明显升高, 可反映气道炎症水平^[15]。咳嗽变异性哮喘一般是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞分泌的炎症而诱发的气道慢性炎症^[16]。另外, Treg/Th17 细胞比值失衡也会导致气道炎症的发生, 所以说明 FeNO 与 Treg/Th17 细胞比值具有一定的相关性。研究证实, Treg/Th17

细胞比值的失衡和支气管哮喘发展联系密切^[17]。本研究结果显示, 对照组和治疗组的 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数较治疗前显著降低, 治疗组治疗后 FeNO 和嗜酸性粒细胞计数较对照组治疗后的指标明显下降, 不仅说明 FeNO 和嗜酸性粒细胞与嗽性哮喘有一定的关系, 也说明宣肺止嗽合剂联合吸入沙美特罗替卡松治疗能够 FeNO 水平和嗜酸性粒细胞数量, 对嗽性哮喘的治疗具有一定的效能性。

综合上述, 对于嗽性哮喘的治疗, 宣肺止嗽合剂和吸入沙美特罗替卡松联合具有一定的有效性, 能够有效的改善肺部功能, 调节免疫能力, 降低 FeNO 和炎症水平。

参考文献

- [1] 许银姬, 周明娟, 梁桂兴, 等. 咳嗽变异性哮喘患者规范治疗 2 年的随访研究 [J]. 广东医学, 2016, 37(14): 2104-2107.
- [2] 冯永刚, 席建轲. 孟鲁司特钠联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床研究 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(7): 731, 733.
- [3] 赵海燕. 沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效观察 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(10): 119-120.
- [4] 钟云青. 宣肺止嗽合剂辅助治疗咳嗽变异性哮喘的风邪犯肺证患者 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 912-915.
- [5] 侯安存, 沙 莉. 咳嗽变异性哮喘诊断标准的差异及解析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(2): 198-200.
- [6] 袁玉如, 罗炎杰, 王曾礼, 等. 咳嗽变异性哮喘气道反应性特点及其判定标准 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(6): 358-361.
- [7] 周文芸. 哮喘控制测试评分的探索 [J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2009, 3(6): 21-22.
- [8] 孙 佳, 柳成分. 苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2376-2380.
- [9] 史兆雯, 王昌惠, 王雄彪. 支气管炎片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 982-985.
- [10] 李晓珍, 张 锋, 游伟玲, 等. 孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响及疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(7): 11-13.
- [11] 马佳佳, Lu N, 陈必良. 转录因子 ROR γ t 对妊娠期哮喘模型小鼠 Th17/Treg 平衡的调节作用 [J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(6): 561-568.
- [12] 安 霞, 叶 伶, 龚 颖, 等. 支气管哮喘患者血清中 Th17 细胞相关细胞因子的检测及意义 [J]. 中国临床医学, 2014, 21(5): 13-16.
- [13] 朱 飞, 赵铭山. 支气管哮喘与 Th1/Th2/Th17 的相关性分析 [J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(2): 225-228.
- [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] 范明鑫, 刘 霞. 25(OH)D3、IgE 和 FeNO 在哮喘患者血清中的表达及其临床意义 [J]. 医学临床研究, 2019, 36(5): 988-989.
- [16] 幸 鹏, 刘志刚, 喻海琼, 等. 表观遗传机制和哮喘的发生 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(5): 757-759, 763.
- [17] 龚 臣, 邓静敏. Th17/Treg 在支气管哮喘发病机制中的作用及研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(9): 684-688.