

清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘的临床研究

周志伟, 黄鹏展, 邱海丽

哈尔滨市中医医院, 黑龙江 哈尔滨 150010

摘要: **目的** 观察清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 3 月—2021 年 3 月在哈尔滨市中医医院呼吸科门诊就诊的 100 例热伤肺络型咳嗽变异性哮喘患者, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者给予沙美特罗替卡松吸入粉雾剂, 1 吸 (泡) /次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上开水冲服清咳平喘颗粒, 10 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 比较两组患者的中医证候积分、肺功能指标和血清免疫功能指标水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 90.00%, 明显高于对照组的总有效率 80.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、最大呼气流速 (PEF)、 FEV_1/FVC 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 FEV_1 、PEF、 FEV_1/FVC 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清嗜酸性粒细胞 (EOS)、免疫球蛋白 E (IgE) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组的血清 EOS、IgE 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘具有较好的临床疗效, 可缓解患者临床症状, 改善肺功能指标, 有效恢复患者 EOS、IgE 至正常水平, 具有良好的临床安全性。

关键词: 清咳平喘颗粒; 沙美特罗替卡松吸入粉雾剂; 热伤肺络型咳嗽变异性哮喘; 中医证候积分; 肺功能; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1338-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.031

Clinical study on Qingke Pingchuan Granules combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate in treatment of cough variant asthma of heat-injured lung complex type

ZHOU Zhi-wei, HUANG Peng-zhan, QIU Hai-li

Harbin Traditional Chinese Medicine Hospital, Harbin 150010, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Qingke Pingchuan Granules combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation in treatment of cough variant asthma of heat-injured lung complex type. **Methods** Patients (100 cases) with cough variant asthma of heat-injured lung complex type in Harbin Traditional Chinese Medicine Hospital from March 2020 to March 2021 were divided into control and treatment groups according to random number table, and each group had 50 cases. Patients in the control group were given Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation, 1 suction (bubble) /time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Qingke Pingchuan Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the scores of traditional Chinese medicine syndromes, the lung function indexes, the serum levels of immune function indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 90.00%, which was significantly higher than 80.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of cough, expectoration, wheezing, and wheezing in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores of cough, expectoration, wheezing, and wheezing in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, FEV_1 , PEF, and FEV_1/FVC of the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and FEV_1 , PEF, and FEV_1/FVC in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of EOS and IGE in two groups were significantly decreased

收稿日期: 2022-03-25

作者简介: 周志伟, 男, 副主任医师, 从事呼吸系统疾病康复治疗的研究。E-mail: zhouzhiwei999@aliyun.com

($P < 0.05$), and the levels of EOS and IgE in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingke Pingchuan Granules combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation in treatment of cough variant asthma of heat-injured lung complex type can alleviate patients' clinical symptoms, improve pulmonary function indexes, effectively restore patients' EOS and IgE to normal levels, with good clinical safety.

Key words: Qingke Pingchuan Granules; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation; cough variant asthma of heat-injured lung complex type; score of traditional Chinese medicine syndrome; pulmonary function; EOS

咳嗽变异性哮喘是一种以持续慢性咳嗽为主要或唯一症状的特殊类型的哮喘,具有持续性气道高反应和气道炎症反应,常常在夜间或清晨发作,运动后或遇冷空气之后症状加重,往往表现为无明显呼吸困难、喘息、胸闷、气急等症状,但由于患者咳嗽持续发生或反复发作,导致病症迁延不愈,最终引发咳嗽变异性哮喘的发生^[1]。目前临床上治疗咳嗽变异性哮喘主要以抗炎、缓解平滑肌痉挛、抗过敏为主。沙美特罗替卡松是临床推荐治疗咳嗽变异性哮喘的药物之一,短时间内效果较为突出,但随着治疗时间的延长,由于患者的治疗依从性较差、药物的不良反应等多方面原因使得整体疗效无法达到临床预期^[2]。清咳平喘颗粒具有清热宣肺、止咳平喘的功效,对于急、慢性哮喘属热伤肺络型症候具有良好的临床疗效。研究表明,清咳平喘颗粒具有止咳、舒张支气管平滑肌、改善嗜酸性粒细胞性气道炎症、降低炎性渗出等作用,临床已被用于多种类型哮喘的治疗^[3-4]。本研究采用清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘,考察其在临床中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月—2021 年 3 月在哈尔滨市中医医院呼吸科门诊就诊的 100 例热伤肺络型咳嗽变异性哮喘患者。其中男性 53 例,女性 47 例,年龄 18~75 岁,平均年龄 (44.80 ± 3.65) 岁,病程 3~12 个月,平均病程 (4.13 ± 2.25) 个月。本研究所有患者均签订知情同意书,获得哈尔滨市中医医院伦理委员会批准(审批号 202003)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:符合《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》中咳嗽变异性哮喘的诊断标准^[5]:(1)慢性咳嗽,常伴有明显的夜间刺激性咳嗽;(2)支气管激发试验阳性,或最大呼气流速(PEF)平均昼夜变异率 $> 10\%$,或支气管舒张试验阳性;(3)抗哮喘治疗有效。

中医诊断标准:符合《中医内科学》中“咳嗽”

热伤肺络辨证分型^[6],证见咳嗽气喘、咳痰或痰中带血、乏力气短、身热口渴、面红目赤、咽痛、舌质红、舌苔黄而干、脉数。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)患者依从性好,同意并配合试验;(3)对本研究所用药物无过敏反应;(4)无其他肺部病变。

排除标准:(1)其他原因导致的咳嗽;(2)过敏体质;(3)重要脏器功能衰竭。

脱落、剔除标准:(1)因各种情况不能继续接受临床治疗或在治疗过程中自行停药;(2)治疗过程中发生严重不良反应或并发症,不宜继续接受再治疗;(3)患者的依从性差,未能按治疗方案服用药物,影响药效和安全性判断。

1.4 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。对照组男 21 例,女 29 例;年龄 18~74 岁,平均 (44.13 ± 3.45) 岁;病程 3~12 个月,平均 (4.21 ± 2.34) 个月。治疗组男 32 例,女 18 例;年龄 20~75 岁,平均 (45.46 ± 2.67) 岁;病程 3~12 个月,平均 (4.05 ± 1.36) 个月。两组患者的年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予沙美特罗替卡松吸入粉雾剂(法国葛兰素威康公司生产,每泡含 50 μg 沙美特罗、500 μg 丙酸氟替卡松,产品批号 EK3P-A、U35H、7W5P、V29T),1 吸(泡)/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上开水冲服清咳平喘颗粒(长春雷允上药业有限公司生产,规格 10 g/袋,产品批号 003191201、003191202),10 g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。

1.5 临床疗效评价标准^[7]

临床控制:咳嗽、临床症状、体征消失或基本消失,积分改善率 $\geq 95\%$;显效:咳嗽明显减轻,临床症状、体征大部分消失, $70\% \leq$ 积分改善率 $< 95\%$;有效:临床症状、体征减轻, $30\% \leq$ 积分改善率 $< 70\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚

或加重, 积分改善率 < 30%。

总有效率 = (临床控制例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候评分 对 4 项中医证候咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音进行评分^[8]。0 分: 咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音恢复到发作前水平; 1 分: 咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音显著减轻但未恢复到发作前水平; 2 分: 咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音减轻, 但程度不显著; 3 分: 咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音均未恢复到发作前水平。

1.6.2 肺功能指标 使用 MSA99 肺功能仪 (北京麦邦光电仪器有限公司) 于治疗前后检测两组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、PEF、FEV₁/FVC。

1.6.3 血清免疫功能指标 分别于治疗前后采集两组患者清晨血液 10 mL, 使用 HF-3800 血液分析仪 (山东博越科学仪器有限公司) 检测嗜酸性粒细胞 (EOS), 使用 Mediwiss 敏筛过敏原检测仪 C1 检测免疫球蛋白 E (IgE) 水平变化情况。

1.7 不良反应观察

观察并统计治疗期间两组患者不良反应发生的情况, 包括可能发生的腹泻、呕吐、皮疹、咽喉不适、声音嘶哑。

1.8 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据, 计量资料 (中医证候评分、肺功能指标、免疫功能指标) 和计

数资料 (总有效率、不良反应发生率) 分别以 $\bar{x} \pm s$ 和例 (%) 表示, 并分别行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 90.00%, 明显高于对照组的总有效率 80.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者中医证候积分比较

治疗后, 两组患者咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音评分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清免疫功能指标比较

治疗后, 两组患者血清 EOS、IgE 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组的血清 EOS、IgE 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

对照组、治疗组患者的不良反应发生率分别为 10.00%、8.00%, 差异无统计学意义, 见表 5。两组患者经停药后均消失, 未采取特殊措施。

表 1 两组总有效率的比较

Table 1 Comparison on the total effective rates between two groups

组别	n/例数	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	11	15	14	10	80.00
治疗	50	15	14	16	5	90.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on scores of traditional Chinese medicine syndromes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例数	观察时间	咳嗽评分	喘息评分	咳痰评分	哮鸣音评分
对照	50	治疗前	2.53 ± 0.37	1.78 ± 0.33	2.12 ± 0.34	1.44 ± 0.35
		治疗后	0.78 ± 0.26*	0.87 ± 0.13*	0.77 ± 0.43*	0.54 ± 0.21*
治疗	50	治疗前	2.48 ± 0.26	1.87 ± 0.25	2.23 ± 0.31	1.59 ± 0.29
		治疗后	0.53 ± 0.22*▲	0.65 ± 0.12*▲	0.48 ± 0.23*▲	0.37 ± 0.18*▲

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 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV ₁ /L	PEF/(L·min ⁻¹)	FEV ₁ /FVC/%
对照	50	治疗前	1.46±0.31	4.14±0.63	53.16±7.53
		治疗后	2.18±0.25*	4.99±0.32*	62.84±9.59*
治疗	50	治疗前	1.37±0.63	4.21±0.57	52.57±8.31
		治疗后	2.52±0.46*▲	5.46±0.28*▲	70.24±8.48*▲

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 两组血清 EOS、IgE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the serum levels of EOS and IgE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	EOS/%		IgE/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	16.04±4.33	6.64±2.31*	1.42±0.36	0.78±0.48*
治疗	50	16.56±4.54	3.35±0.48*▲	1.38±0.32	0.41±0.19*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	呕吐/例	皮疹/例	咽喉不适/例	声音嘶哑/例	发生率/%
对照	50	1	0	1	2	1	10.00
治疗	50	2	0	0	1	1	8.00

3 讨论

咳嗽变异性哮喘为常见的呼吸系统疾病,发病机制至今仍未明确,可能与遗传基因、免疫功能、环境污染等多种因素有关。沙美特罗替卡松吸入粉雾剂是治疗哮喘类疾病的特效药,为长效 β_2 受体激动剂/吸入性糖皮质激素沙美特罗、丙酸氟替卡松的复合制剂,通过对机体内 β_2 受体有效兴奋、激活腺苷酸环化酶,促使人体内细胞内的环磷酸腺苷合成量增加,因此可以使体内肥大细胞膜达到稳定,并对支气管平滑肌起到舒张作用^[9]。咳嗽变异性哮喘在中医学中归属于“哮喘”“风咳”等范畴,热伤肺络证型属于哮喘病证的热哮类型,多因先天禀赋不足,或因风寒、风热、痰邪、湿邪等外邪导致肺失宣肃、气道挛急、肺气上逆,引发咳嗽频作。清咳平喘颗粒由麻杏石甘汤加味而成,组方包括石膏、金荞麦、鱼腥草、麻黄(蜜炙)、炒苦杏仁、川贝母、矮地茶、枇杷叶、紫苏子(炒)、炙甘草,用于外感热病,能够延长氨水或二氧化硫引咳小鼠的咳嗽潜伏期,以减少咳嗽次数,并且能够促进小鼠气管酚

红排出,延长组胺和乙酰胆碱混合液引喘豚鼠的引喘潜伏期^[10-11]。清咳平喘颗粒具有抗炎、止咳、增强细胞免疫和体液免疫的作用^[12]。本研究使用清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘,治疗后,治疗组患者的总有效率明显高于对照组,治疗组的咳嗽、咳痰、喘息、哮鸣音评分均明显低于对照组,症状得到了减轻;治疗组肺功能指标得到明显的改善,FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

咳嗽变异性哮喘的发生是因体内 Th1/Th2 平衡失调^[13],促使 IgE 生成,导致 EOS、肥大细胞呈现致敏状态,形成变态反应性炎症,诱发咳嗽变异性哮喘的发生,而 IgE、EOS 在哮喘发病机制中发挥关键作用,IgE 直接作用于平滑肌细胞促进气道重构,EOS 过度积累和激活可损伤肺组织^[14-15]。本研究中,治疗后,治疗组的血清 EOS、IgE 水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,清咳平喘颗粒联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗热伤肺络型咳嗽变异性哮喘具有较

好的临床疗效,可缓解患者临床症状,改善肺功能指标,有效恢复患者 EOS、IgE 至正常水平,具有良好的临床安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙婧怡,马礼兵.咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展[J].实用医学杂志,2018,34(16):2803-2806.
- [2] 邵强,荣学本,王宇.多索茶碱联合沙美特罗替卡松对支气管哮喘患者免疫功能、炎症反应及血气指标的影响[J].中国临床医生杂志,2020,48(9):1040-1043.
- [3] 王丽华.清咳平喘颗粒治疗支气管哮喘发作期的疗效观察[J].中国医药指南,2017,15(15):195-196.
- [4] 高聪.清咳平喘颗粒治疗儿童哮喘急性发作期(热哮证)的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2015.
- [5] 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(2021)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):13-46.
- [6] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:59.
- [7] 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,2002:60-66.
- [8] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M].北京:人民卫生出版社,1993:6-10.
- [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] 吴细丹,汪丙柱,桑雅清.清咳平喘颗粒辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证疗效观察[J].新中医,2014,46(11):62-64.
- [11] 赵张燕,王梅,唐海成.清咳平喘颗粒在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的临床疗效观察[J].药物评价研究,2022,45(5):946-951.
- [12] 房有福,蔺萃,张永法,等.清咳平喘颗粒联合静脉注射痰热清治疗儿童热性哮喘的临床研究[A]//中国转化医学和整合医学研讨会(广州站)论文综合刊[C].广州:中国转化医学和整合医学研究会,中华高血压杂志社,2015:781-783.
- [13] 拉杰,于玫.哮喘发病机理及 Th1/Th2 比例的关系[J].天津医科大学学报,2002,8(3):403-406.
- [14] Januskevicius A, Jurkeviciute E, Janulaityte I, et al. Blood eosinophils subtypes and their survivability in asthma patients[J]. Cells, 2020, 9(5): 1248.
- [15] Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, et al. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 113.

[责任编辑 解学星]