

利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘慢性持续期的临床研究

张丽¹, 范忠杰¹, 孔媛媛¹, 杨树升²

1. 武汉市红十字会医院 呼吸内科, 湖北 武汉 430015

2. 武汉市红十字会医院 中医科, 湖北 武汉 430015

摘要: **目的** 探讨利肺片联合异丙托溴铵气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期的临床疗效。**方法** 选择2015年1月—2017年12月武汉市红十字会医院收治的支气管哮喘患者105例为研究对象,按随机数字表法随机分为对照组(52例)和治疗组(53例)。对照组雾化吸入异丙托溴铵气雾剂,2揞/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上饭后30 min口服利肺片,2片/次,3次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的肺功能指标和血清因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为84.62%、96.23%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组用力肺活量(FVC)、1秒用力呼气容积(FEV1)和最大呼气流速(PEF)均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组肺功能指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清白细胞介素17(IL-17)、白三烯B4(LTB4)、中性粒细胞(PMN)均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利肺片联合异丙托溴铵气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期具有较好的临床疗效,能改善肺功能,调节IL-17、LTB4水平,降低PMN计数,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 利肺片; 异丙托溴铵气雾剂; 支气管哮喘慢性持续期; 肺功能; 用力肺活量; 血清因子; 白细胞介素17; 白三烯B4; 中性粒细胞

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)10-2567-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.021

Clinical study on Lifei Tablets combined with ipratropium bromide in treatment of chronic persistent bronchial asthma

ZHANG Li¹, FAN Zhong-jie¹, KONG Yuan-yuan¹, YANG Shu-sheng²

1. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430015, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430015, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Lifei Tablets combined with Ipratropium Bromide Aerosol in treatment of chronic persistent bronchial asthma. **Methods** Patients (105 cases) with bronchial asthma in Wuhan Red Cross Hospital from January 2015 to December 2017 were randomly divided into the control group (52 cases) and the treatment group (53 cases). Patients in the control group were atomization inhalation administered with Ipratropium Bromide Aerosol, 2 presses/ time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lifei Tablets on the basis of the control group at 30 minutes after meals, 2 tablets/ time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and pulmonary function indexes and serum factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.62% and 96.23%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FVC, FEV1, and PEF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the pulmonary function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-17, LTB4, PMN in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factor levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Lifei Tablets combined with Ipratropium Bromide Aerosol has clinical curative effect in treatment of chronic persistent bronchial

收稿日期: 2018-08-10

作者简介: 张丽(1981—),女,主治医师,硕士,研究方向为呼吸内科学。E-mail: zhangli23341@163.com

asthma, can improve lung function, regulate the levels of IL-17 and LTB₄, and reduce PMN count, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Lifei Tablets; Ipratropium Bromide Aerosol; chronic persistent bronchial asthma; pulmonary function; FVC; serum factor; IL-17; LTB₄; PMN

支气管哮喘是一种临床常见的呼吸系统疾病,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,临床主要表现为咳嗽、喘息、胸闷、气急等症状,在夜间或清晨较为严重,具有易发作、迁延难愈的特点^[1]。近年来,随着工业化进程的加剧和生活环境的恶化,支气管哮喘的发病率逐年增高,严重影响着人们的正常生活和工作。目前临床治疗支气管哮喘主要以抗炎、抗过敏、解痉为主,采用糖皮质激素、 β 受体激动剂等药物,临床疗效明确,然而会引起一些不良反应。异丙托溴铵是一种临床常用的平喘药物,改善肺功能,同时能有效调节患儿体内的炎症环境^[2]。中医认为,支气管哮喘的病机为痰气搏结、壅阻气道、肺失宣降,因此治疗应以化痰平喘、补肺益肾为主^[3]。补肺片是由蛤蚧、冬虫夏草、百合、百部、枇杷叶、五味子、牡蛎、白及、甘草等中药制备的中成药,具有止咳化痰平喘、补肺益肾的功效^[4]。因此本研究选择武汉市红十字会医院收治的 105 例支气管哮喘患者,探讨利肺片联合异丙托溴铵气雾剂的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月—2017 年 12 月武汉市红十字会医院收治的支气管哮喘患者 105 例作为研究对象。其中男 69 例,女 45 例;年龄 20~79 岁,平均年龄(50.23±7.12)岁;病程 1~10 年,平均病程(4.79±1.31)年。本研究经院医学伦理委员会批准。

纳入标准:符合《支气管哮喘防治指南》中有关支气管哮喘慢性持续期的诊断标准^[5];中医辨证分型为肺肾两虚证;支气管急性发作入院治疗患者,发作在 3 d 以内;知情同意且签订知情同意书。

排除标准:合并有自身免疫系统疾病、凝血功能异常患者;合并有肺部肿瘤、肺结核患者;严重心、肝、肾等脏器功能不全患者;妊娠或哺乳期妇女;精神障碍患者。

1.2 分组和治疗方法

患者按随机数字表法随机分为对照组(52 例)和治疗组(53 例)。对照组男 29 例,女 23 例;年龄 20~77 岁,平均年龄(51.14±7.78)岁;病程 1~

10 年,平均病程(4.80±1.42)年。治疗组男 31 例,女 22 例;年龄 20~79 岁,平均年龄(50.56±8.43)岁;病程 1~10 年,平均病程(4.72±1.67)年。两组性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予基础治疗,包括止咳、平喘、抗感染、吸氧等。对照组雾化吸入异丙托溴铵气雾剂(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,规格 20 μ g/瓶,产品批号 20141106、20160528),2 瓶/次,2 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上饭后 30 min 口服利肺片(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,规格 0.25 g/片,产品批号 20141012、20170111),2 片/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

临床控制:咳嗽、喘息、胸闷、气急等临床症状完全缓解,偶尔的轻度发作无需用药就能够缓解,1 秒用力呼气容积(FEV₁)或最大呼气流速(PEF)增加>35%,或治疗后的 FEV₁ 或 PEF \geq 80%预计值,PEF 的昼夜波动率<20%;显效:咳嗽、喘息、胸闷、气急等临床症状明显减轻,FEV₁ 或 PEF 增加的范围为 25%~35%,或治疗后的 FEV₁ 或 PEF 为预计值的 60%~79%,PEF 的昼夜波动率>20%,患者需要使用支气管扩张剂或糖皮质激素;好转:咳嗽、喘息、胸闷、气急等临床症状有所减轻,FEV₁ 或 PEF 增加的范围为 15%~24%,患者需要使用支气管扩张剂或糖皮质激素;无效:咳嗽、喘息、胸闷、气急等临床症状和 FEV₁ 或 PEF 均无改善,甚至恶化加重。

$$\text{总有效率} = (\text{临床控制} + \text{显效} + \text{好转}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 肺功能相关指标 使用 BR-FT-1 型肺通气量测量仪检测并比较两组治疗前后的肺功能相关指标,包括用力肺活量(FVC)、FEV₁、PEF。

1.4.2 生化指标 于治疗前后采集所有患者的 10 mL 静脉血,其中 5 mL 2 000 r/min 离心 15 min 分离血清,剩余的 5 mL 加肝素抗凝备用。采用双抗夹心酶联免疫(ELISA)检测试剂盒检测两组治疗前后血清白细胞介素 17(IL-17)、白三烯 B₄(LTB₄)

水平, 检测试剂盒均购自武汉博士康生物工程有限公司, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行; 使用贝克曼库尔特 LH 750/LH 755 全自动血液分析仪检测外周血中性粒细胞 (PMN) 计数。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.6 数据处理

应用 SPSS 19.0 软件处理数据, 其中计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据正态分布, 方差齐性, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 13 例, 显效 26 例, 好转 5 例, 总有效率为 84.62%; 治疗组临床控制 15 例, 显效 29 例, 好转 7 例, 总有效率为 96.23%,

两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FVC、FEV1 和 PEF 均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组肺功能指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清 IL-17、LTB4、PMN 均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均未出现口干、红肿、结节等不良反应。

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 | 52 | 13 | 26 | 5 | 8 | 84.62 |
| 治疗 | 53 | 15 | 29 | 7 | 2 | 96.23* |

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | FVC/L | | FEV1/L | | PEF/(L·min ⁻¹) | |
|----|-----|-------------|---------------|-------------|---------------|----------------------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 52 | 2.13 ± 0.25 | 2.57 ± 0.28* | 1.51 ± 0.20 | 1.94 ± 0.27* | 57.30 ± 4.02 | 73.42 ± 4.87* |
| 治疗 | 53 | 2.15 ± 0.22 | 3.01 ± 0.30*▲ | 1.53 ± 0.23 | 2.95 ± 0.31*▲ | 57.68 ± 4.13 | 82.21 ± 5.08*▲ |

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

表 3 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | IL-17/(ng·L ⁻¹) | | LTB4/(ng·L ⁻¹) | | PMN/% | |
|----|-----|-----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|--------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 52 | 2.61 ± 0.67 | 1.30 ± 0.18* | 8.65 ± 1.14 | 2.31 ± 0.81* | 65.37 ± 6.43 | 54.72 ± 3.90* |
| 治疗 | 53 | 2.65 ± 0.72 | 0.85 ± 0.13*▲ | 8.70 ± 1.08 | 1.90 ± 0.75*▲ | 65.02 ± 7.11 | 45.28 ± 3.35*▲ |

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

3 讨论

目前, 支气管哮喘的发病机制尚不明确, 研究认为与气道慢性炎症、变态反应、气道神经调节异

常、呼吸道病毒感染、气道高反应性、神经信号传导机制、遗传机制等有关。临床治疗支气管哮喘以减少哮喘发作次数、控制呼吸道症状为目的, 采用

对症治疗的措施,多采用糖皮质激素、 β 受体激动剂等药物。异丙托溴铵是一种强效的抗胆碱药物,主要通过抑制支气管平滑肌 M 受体来发挥松弛支气管平滑肌的作用,以达到平喘的目的。中医认为,支气管哮喘属“哮病”范畴,主要是由于痰伏于肺,遇感诱发所致,痰气瘀阻,肺肾两虚,表现为脾、肺、肾等脏器虚弱之候,故治疗应以平喘化痰、补肺益肾为宜^[7]。利肺片补虚不忘邪实、虚实兼顾,符合哮喘缓解期肺肾两虚为主、兼夹宿痰的病机,具有益肺化痰、补肾纳气之功效。有文献报道^[8],利肺片能够控制咳嗽气喘等症状,降低呼吸中枢兴奋性,有松弛支气管痉挛改善肺功能,还能够提高机体的免疫力。本研究探讨利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘的临床疗效及安全性,以期为临床治疗支气管哮喘提供参考。

本研究结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组。提示利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘的临床疗效显著。这可能是由于利肺片联合异丙托溴铵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。本研究结果显示,治疗组的 FVC、FEV1 和 PEF 均明显大于对照组,提示利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘能够明显改善患者肺功能。另外本研究结果显示,两组治疗期间均未出现口干、红肿、结节等不良反应,提示利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘的不良反应较少,安全性较好。

有文献报道^[9-10],IL-17、LTB4 水平和外周血 PMN 计数共同参与哮喘的炎症过程。本研究结果显示,治疗组的血清 IL-17、LTB4 水平和外周血 PMN 计数均明显小于对照组。提示利肺片联合异丙托溴铵治疗支气管哮喘能够明显降低血清 IL-17、LTB4 水平和外周血 PMN 计数,推测利肺片联合异丙托

溴铵治疗支气管哮喘的机制可能与参与哮喘的炎症过程有关。

综上所述,利肺片联合异丙托溴铵气雾剂治疗支气管哮喘慢性持续期具有较好的临床疗效,能改善肺功能,调节 IL-17、LTB4 水平,降低 PMN 计数,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 丛舒,方利文,冯雅靖,等.我国成年人支气管哮喘患病状况及影响因素分析[J].中国健康教育,2015,31(5):435-438,455.
- [2] 孔丽华,罗妮娜,左江成,等.异丙托溴铵对小儿哮喘的疗效及对血清 VEGF 水平的影响[J].医学综述,2016,22(14):2881-2883.
- [3] 中华中医药学会肺系病专业委员会,中国民族医药学会肺病分会.支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)[J].中医杂志,2016,57(22):1978-1980.
- [4] 黄开珍,冼寒梅,王朝晖.补肺片治疗肺气虚疗效观察[J].陕西中医,2007,28(12):1592-1593.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中华医学会全科医学分会.中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):331-336.
- [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,2002:61-66.
- [7] 张文瑞,杨爽,王盛隆,等.支气管哮喘中医证候及治疗研究[J].吉林中医药,2015,35(5):463-466.
- [8] 孙航成,谌晓莉,朱启勇,等.利肺片治疗支气管哮喘(肺肾两虚证)30例临床观察[J].长春中医药大学学报,2012,28(2):313-314.
- [9] 王鑫,马春艳,张亚京,等.支气管哮喘患儿血清白细胞介素-17、白三烯 B4 水平表达的临床意义[J].实用儿科临床杂志,2012,27(4):257-259.
- [10] 吴绍霞,沈广礼,王红,等.支气管哮喘患儿 MPO、PMN 及 MCP-4 的血清水平及临床意义[J].中国儿童保健杂志,2014,22(10):1111-1113.