咳露口服液联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察

李春燕[1]，韩听锋[2]，袁　方[1]
1. 洛阳市中心医院 急诊科，河南 洛阳　471000
2. 洛阳市中心医院 妇科，河南 洛阳　471000

摘　要：目的　探讨咳露口服液联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效和安全性。**方法**　选取 2016 年 11 月—2017 年 11 月于洛阳市中心医院就诊的咳嗽变异性哮喘患者 120 例，随机分成对照组和治疗组，每组各 60 例。对照组口服富马酸酮替芬片，1 片/次，2 次/d；治疗组患者在对照组的基础上口服咳露口服液，15 mL/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。观察两组患者临床疗效，同时比较治疗前后两组患者哮喘控制测试（ACT）评分、日常生活活动（ADL）评分、咳嗽症状积分、嗜酸性粒细胞（EOS）绝对值、肺功能和不良反应。**结果**　治疗后，对照组和治疗组临床有效率分别为 81.67%和 95.00%，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05）。治疗后，两组患者 ACT 和 ADL 评分显著升高（P＜0.05），咳嗽症状积分显著降低（P＜0.05），且治疗组患者 ACT、ADL 及咳嗽症状积分水平明显好于对照组（P＜0.05）。治疗后，两组 EOS 绝对值显著降低（P＜0.05），肺功能指标用力肺活量（FVC）和第 1 秒钟用力呼吸容积（FEV1）显著升高（P＜0.05），且治疗组患者 EOS 绝对值及肺功能较对照组患者改善更明显（P＜0.05）。治疗期间，治疗组患者不良反应发生率为 3.33%，显著低于对照组的 15.00%，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05）。**结论**　咳露口服液联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘疗效显著，安全性好，具有一定的临床推广应用价值。

关键词：咳露口服液；富马酸酮替芬片；咳嗽变异性哮喘；临床疗效；哮喘控制测试；咳嗽症状积分；嗜酸性粒细胞；第 1 秒钟用力呼吸容积
中图分类号：R974　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2019)01 - 0101 - 04
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.023

Clinical observation of Kelu Oral Liquid combined with ketotifen in treatment of cough variant asthma

LI Chun-yan[1], HAN Ting-feng[2], YUAN Fang[1]
1. Department of Emergency, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, China
2. Department of Gynaecology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, China

Abstract: **Objective**　To investigate the clinical efficacy and safety of Kelu Oral Liquid combined with ketotifen in treatment of cough variant asthma. **Methods**　Patients (120 cases) with cough variant asthma in Luoyang Central Hospital from November 2016 to November 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Ketotifen Fumarate Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Kelu Oral Liquid on the basis of the control group, 15 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and ACT, ADL and cough symptom scores, absolute value of EOS, lung function and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results**　After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 81.67% and 95.00%, respectively, and there were differences between two groups (P < 0.05). After treatment, the ACT and ADL scores in two groups were significantly increased (P < 0.05), but cough symptom scores were significantly decreased (P < 0.05), and the ACT, ADL and cough symptom scores in the treatment group were significantly better than those in the control group (P < 0.05). After treatment, the absolute value of EOS in two groups was significantly decreased (P < 0.05), but FVC and FEV1 levels were significantly increased (P < 0.05), and the absolute value of EOS, lung function in the treatment group was significantly better than that in the control group (P < 0.05). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 3.33%, which was significantly lower than 15.00% in the control group, with significant difference between two groups (P <

收稿日期：2018-07-05
作者简介：李春燕（1981—），女，河南西平人，主治医师，主要从事急诊科常见病的诊治。E-mail: lcy19810104@163.com

0.05). **Conclusion** Kelu Oral Liquid combined with ketotifen has significant curative effect in treatment of cough variant asthma with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Kelu Oral Liquid; Ketotifen Fumarate Tablets; cough variant asthma; clinical efficacy; ACT; cough symptom score; EOS; FEV1

咳嗽变异性哮喘是一种以慢性咳嗽为主要临床特征的特殊性哮喘，该病临床发病率高，反复发作，难以治愈，治疗失当易导致患者健康受损，威胁患者生活质量[1]。目前对于咳嗽变异性哮喘的病因并不完全清晰，但临床研究认为其主要与变应原致敏、气道高反应性、气道慢性炎症以及气道重构等密切联系[2]。酮替芬是临床上常用的抗过敏药物，具有拮抗组胺 H_1 受体以及抑制过敏介质释放的作用[3]。咳露口服液属于中成药制剂，具有化痰止咳、清热、宣肺、平喘的功效[4]。因此，本研究将咳露口服液与酮替芬片联合用于咳嗽变异性哮喘的治疗，取得了较好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 11 月—2017 年 11 月在洛阳市中心医院就诊的 120 例咳嗽变异性哮喘患者为研究对象，所有入组患者均符合《咳嗽变异性哮喘的诊断与鉴别诊断》中对咳嗽变异性哮喘的诊断标准[5]，且均通过洛阳市中心医院伦理委员会的审查。120 例患者中男 75 例，女 45 例，年龄 19～56 岁，平均年龄（49.34±6.88）岁，病程 2～19 个月，平均病程（6.75±1.37）个月，其中 87 例患者有明确的诱因，32 例患者为上呼吸道感染引起，27 例患者为气候变化引起，16 例患者为吸入刺激性物质引起，12 例患者为过度运动引起。

1.2 药物

富马酸酮替芬片由杭州苏泊尔南洋药业有限公司生产，规格 1.38 mg/片，产品批号 160912；咳露口服液由陕西步长制药有限公司生产，规格 120 mL/瓶，产品批号 160725。

1.3 分组及治疗方法

随机将 120 例患者分成对照组和治疗组，每组各 60 例，其中对照组男 37 例，女 23 例，平均年龄（49.56±6.81）岁，平均病程（6.88±1.30）月，其中 43 例患者有明确的诱因，16 例患者为上呼吸道感染引起，13 例患者为气候变化引起，9 例患者为吸入刺激性物质引起，5 例患者为过度运动引起；治疗组男 38 例，女 22 例，平均年龄（48.98±6.95）岁，平均病程（6.57±1.46）月，其中 44 例患者有明确的诱因，16 例患者为上呼吸道感染引起，14 例患者为气候变化引起，7 例患者为吸入刺激性物质引起，7 例患者为过度运动引起。两组一般临床资料间比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组口服富马酸酮替芬片，1 片/次，2 次/d；治疗组在对照组基础上口服咳露口服液，15 mL/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.4 疗效评价标准[6]

显效：治疗后 1 周内患者咳嗽等临床体征完全消失，且随访 3 个月无复发；有效：治疗后 1 周内患者咳嗽等临床体征有所缓解并在 1 个月内完全消失，且随访 3 个月无复发；无效：治疗后 1 周内患者咳嗽等临床体征无变化甚至加重，或治疗 1 个月后咳嗽临床体征仍然存在。

有效率＝（显效＋有效）/总例数.

1.5 观察指标

1.5.1 哮喘控制测试（ACT）评分[7] 分别于治疗前后采用哮喘控制测试量表对患者哮喘控制情况进行评价，该量表总分 0～25 分，分数越高表明哮喘控制的越好。

1.5.2 咳嗽症状积分[8] 该量表分值 0～3 分，0 分表示无咳嗽，1 分表示偶有短暂咳嗽，2 分表示频繁咳嗽，轻度影响睡眠，3 分表示频繁咳嗽，严重影响睡眠。

1.5.3 日常生活活动（ADL）评分[9] 采用日常生活活动能力量表对患者治疗前后生活质量进行评分，总分 0～100 分，分数越高表明生活质量越高。

1.5.4 嗜酸性粒细胞（EOS）绝对值 采用全自动生化分析仪对患者治疗前后的血液进行常规分析，并统计嗜酸性粒细胞绝对值。

1.5.5 用力肺活量（FVC）和第 1 秒钟用力呼吸容积（FEV1）水平 采用 AS-507 型 MINATO 肺功能检查仪对患者治疗前后的 FVC 和 FEV1 水平进行检测。

1.6 不良反应

对治疗期间两组患者出现的药物不良反应进行统计分析。

1.7 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 18.0 统计学软件进行分析，其中治疗前后 ACT、ADL 以及咳嗽症状积分、

治疗前后 EOS 绝对值以及肺功能采用 t 检验，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，有效率与不良反应发生率采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　两组患者临床有效率比较

治疗后，对照组显效 28 例，有效 21 例，无效 11 例，临床有效率为 81.67%；治疗组显效 31 例，有效 26 例，无效 3 例，临床有效率为 95.00%，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05），见表 1。

2.2　两组患者 ACT、ADL 及咳嗽症状积分比较

治疗后，两组患者 ACT 和 ADL 评分显著升高，咳嗽症状积分显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05）；且治疗后治疗组患者 ACT、ADL 及咳嗽症状积分水平明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05），见表 2。

2.3　两组患者 EOS 绝对值及肺功能比较

治疗后，两组 EOS 绝对值显著降低，肺功能指标 FVC 和 FEV1 显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05）；且治疗后治疗组患者 EOS 绝对值及肺功能较对照组患者改善更明显，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05），见表 3。

2.4　两组患者药物不良反应比较

治疗期间，治疗组患者药物不良反应发生率为 3.33%，显著低于对照组的 15.00%，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05），见表 4。

表 1　两组临床疗效比较

Table 1　Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	60	28	21	11	81.67
治疗	60	31	26	3	95.00*

与对照组比较：*P＜0.05

*P < 0.05 *vs* control group

表 2　两组患者 ACT、ADL 及咳嗽症状积分比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2　Comparison on ACT, ADL, and cough scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	ACT 评分		咳嗽症状积分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	13.67±1.75	20.89±2.87*	2.83±0.83	1.27±0.43*	66.24±7.85	83.47±9.88*
治疗	60	13.47±1.87	24.52±3.43*▲	2.76±0.87	0.82±0.21*▲	65.78±7.98	96.45±11.34*▲

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　两组患者 EOS 绝对值及肺功能比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3　Comparison on absolute values of EOS and lung function between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	EOS 绝对值/($\times10^9\cdot L^{-1}$)		FVC/L		FEV1/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	1.13±0.34	0.51±0.24*	2.53±0.45	3.42±0.72*	1.53±0.27	2.37±0.43*
治疗	60	1.09±0.37	0.22±0.13*▲	2.46±0.48	4.13±0.90*▲	1.49±0.30	3.46±0.62*▲

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　两组患者不良反应比较

Table 4　Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕、头痛/例	恶心、呕吐/例	体重增加/例	发生率/%
对照	60	4	3	2	15.00
治疗	60	1	1	0	3.33*

与对照组比较：*P＜0.05

*P < 0.05 *vs* control group

3 讨论

咳嗽变异性哮喘是一种特殊型哮喘，临床上又称为隐匿性哮喘、咳嗽性哮喘等，该病主要以长期的持续性咳嗽或慢性咳嗽为临床特点，抗感染治疗无效，支气管扩张剂可缓解患者的咳嗽症状[10]。由于临床上咳嗽变异性哮喘临床特征不明显，因此常被误诊为呼吸道感染反复发作，因此长期使用抗生素进行治疗，最终导致病情反复，耽误了最佳治疗时机。目前临床上对于咳嗽变异性哮喘的治疗主要从控制气道炎性反应以及缓解支气管痉挛等方面考虑，因此常用吸入性激素、白三烯受体拮抗剂、支气管扩张剂进行治疗[11]。酮替芬是临床常用的抗过敏药物，针对咳嗽变异性哮喘患者可通过拮抗 H_1 受体与抑制黏附分子介导的炎症反应来达到抗过敏作用。另外酮替芬还具有保护嗜碱性粒细胞和肥大细胞的细胞膜，使得细胞膜变构减少，从而达到抑制过敏介质释放的作用，临床上常用于各种过敏性疾病、慢性荨麻疹以及咳嗽变异性哮喘的治疗[12]。咳露口服液是中药制剂，其主要组分包括枇杷叶、川贝母、麻黄、紫菀、黄芩、甘草、薄荷脑、罂粟壳，具有化痰止咳、清热、宣肺、平喘的功效，临床上用于感冒、哮喘以及支气管炎等引起的各种咳嗽[4]。

咳嗽变异性哮喘的一大特征就是气道高反应性，因此临床上对于咳嗽变异性哮喘的诊断必须结合肺功能检查联合诊断，另外肺功能改善程度也可作为疾病治疗效果的评价指标。嗜酸性粒细胞在咳嗽变异性哮喘患者血液、痰液以及支气管黏膜中均可显著升高，并且临床研究认为嗜酸性粒细胞绝对值水平与咳嗽变异性哮喘的严重程度呈正相关性，因此可作为该病的疗效评价指标[13]。本研究发现，治疗后两组患者 EOS 绝对值以及肺功能均较治疗前显著改善，且治疗组患者较对照组改善更显著，说明咳露口服液与酮替芬片联用可显著改善咳嗽变异性哮喘患者的气道炎性反应和肺功能，为彻底治愈该病打下了基础。治疗后两组患者 ACT、ADL 以及咳嗽症状积分均较治疗前显著改善，且治疗组患者比对照组改善更明显，说明咳露口服液与酮替芬片联用可显著控制咳嗽变异性哮喘、改善患者的生活质量，最重要的是减轻患者的咳嗽症状，为持续治疗提高了病人的耐受性。同时，本研究治疗组患者临床有效率显著高于对照组患者，临床不良反应发生率显著低于对照组，说明咳露口服液与酮替芬片联用起到了协同增效、降低毒副作用的效果。

综上所述，咳露口服液联合酮替芬片治疗咳嗽变异性哮喘疗效显著、安全性好，值得临床进一步研究。

参考文献

[1] 苗 青, 魏鹏草. 咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(10): 1717-1718.

[2] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘的发病机制 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1205-1206.

[3] 陈 娜. 酮替芬的临床应用 [J]. 河北医药, 2009, 31(5): 580-581.

[4] 万慎曜. 咳露——多管齐下的止咳良药 [J]. 家庭医药: 就医选药, 2012(4): 18-19.

[5] 陈志敏. 咳嗽变异性哮喘的诊断与鉴别诊断 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1207-1209.

[6] 王俊文, 崔 蒙, 赵英凯, 等. 咳嗽变异性哮喘疗效评价标准的文献调研及内容分析 [J]. 中医药导报, 2014, 20(6): 15-17.

[7] 卢春容. ACT 评分在哮喘研究中的应用 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(34): 335-337.

[8] 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（2015）[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.

[9] Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, *et al*. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL) [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1998, 9(Suppl 2): 20-26.

[10] 祝筱姬, 韩 凯. 咳嗽变异性哮喘的诊治现状与展望 [J]. 实用医药杂志, 2010, 27(10): 944-946.

[11] 王文元. 咳嗽变异性哮喘的治疗进展 [J]. 医学理论与实践, 2009, 22(5): 531-533.

[12] 李佳滢. 酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘的临床应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(6): 107, 109.

[13] 李吾尔. 咳嗽变异性哮喘患者诱导痰液中嗜酸性粒细胞的分析及临床意义 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(1): 138, 142.