

小青龙颗粒联合布地奈德治疗支气管哮喘急性发作期的临床研究

李衍生¹, 林传钦², 曾捷³, 陈焕明¹

1. 澄迈县人民医院 急诊内科, 海南 澄迈 571900

2. 海南省第三人民医院 急诊内科, 海南 三亚 572000

3. 澄迈县人民医院 呼吸内科, 海南 澄迈 571900

摘要:目的 探讨小青龙颗粒联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作期的临床疗效。方法 选取2016年2月—2018年2月澄迈县人民医院收治的支气管哮喘急性发作期患者132例为研究对象,根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各66例。对照组患者雾化吸入布地奈德气雾剂,2揞/次,2~4次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服小青龙颗粒,1袋/次,3次/d。两组患者均连续用药7d。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状消失时间、肺功能指标、血清炎症因子。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为83.3%、92.4%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组咳嗽、气喘、湿啰音、哮鸣音消失时间均显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组PEV1、PEF、FVC、PEV1/FVC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,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清IL-17、IL-35、HMGB1水平均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 小青龙颗粒联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作期具有较好的临床疗效,可缓解临床症状,改善肺功能,降低炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小青龙颗粒; 布地奈德气雾剂; 支气管哮喘; 临床症状消失时间; 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(2019)02-0374-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.022

Clinical study on Xiaoqinglong Granules combined with budesonide in treatment of acute attack of bronchial asthma

LI Yan-sheng¹, LIN Chuan-qin², ZENG Jie³, CHEN Huan-ming¹

1. Department of Emergency Medicine, Chengmai County People's Hospital, Chengmai 571900, China

2. Department of Emergency Medicine, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China

3. Department of Respiratory Medicine, Chengmai County People's Hospital, Chengmai 571900, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiaoqinglong Granules combined with Budesonide Inhalation Aerosol in treatment of acute attack of bronchial asthma. **Methods** Patients (132 cases) with acute attack of bronchial asthma in Chengmai County People's Hospital from February 2016 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 66 cases. Patients in the control group were atomization inhalation administered with Budesonide Inhalation Aerosol, 2 presses/time, 2—4 times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaoqinglong Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the disappearing time of clinical symptoms, lung function indexes, and serum inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.3% and 92.4%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearing times of cough, asthma, moist rale and wheezing in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PEV1, PEF, FVC, and PEV1/FVC in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the lung 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, the levels of IL-17, IL-35,

收稿日期: 2018-11-27

作者简介: 李衍生, 男, 主治医师, 从事急诊内科常见疾病的相关疑难研究。E-mail: qiyetbs@sina.com

and HMGB1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum inflammatory factors indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoqinglong Granules combined with Budesonide Inhalation Aerosol has clinical curative effect in treatment of acute attack of bronchial asthma, can relieve clinical symptoms, improve pulmonary function, and reduce inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Xiaoqinglong Granules; Budesonide Inhalation Aerosol; bronchial asthma; disappearing time of clinical symptom; lung function; inflammatory factor

支气管哮喘是一种慢性变态反应气道炎症,由多种炎症细胞(如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等)共同介导,其特点是气道高反应性、支气管痉挛等,该病容易反复发作,秋冬季节高发^[1]。小青龙颗粒治疗哮喘急性发作疗效好,可有效改善哮喘主要症状、证候,且用药安全,患者依从性较好^[2]。布地奈德治疗中重度支气管哮喘急性发作患儿疗效显著,可有效改善临床积分、肺功能指标^[3]。本研究选取澄迈县人民医院收治的132例支气管哮喘急性发作期患者为研究对象,探讨小青龙颗粒联合布地奈德气雾剂雾化吸入的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2018年2月澄迈县人民医院收治的支气管哮喘急性发作期患者132例为研究对象。患者中男71例,女61例;年龄20~65岁,平均(40.36±5.23)岁;病程1~20年,平均病程(8.82±1.20)年;严重程度:轻度37例,中度72例,重度23例。本研究经过伦理委员会批准;患者均知情同意。

纳入标准:均符合《支气管哮喘防治指南(2016年版)》中相关诊断标准和病情严重程度分级^[4];年龄18~65岁;发作期≤7d;近两周内未使用过激素类药物。

排除标准:严重心肝肾等功能障碍;肺结核、支气管扩张等其他呼吸系统疾病;凝血功能障碍;妊娠、哺乳期妇女;对研究药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各66例。其中对照组男36例,女30例;年龄20~65岁,平均(40.57±5.19)岁;病程1~20年,平均(8.92±1.17)年;严重程度:轻度19例,中度35例,重度12例。治疗组男35例,女31例;年龄21~64岁,平均(40.15±5.27)岁;病程1~19年,平均(8.73±1.24)年;严重程度:轻度18例,中度37例,重度11例。两组患者性别、

年龄、病程、严重程度等基本资料差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予综合治疗,包括镇静、吸氧、祛痰镇咳、平喘、抗感染、纠正电解质和酸碱失衡。对照组雾化吸入布地奈德气雾剂(上海上药信谊药厂有限公司生产,规格200 μg/揆,产品批号20151124、20160917),2揆/次,2~4次/d;治疗组在对照组基础上口服小青龙颗粒(北京首儿制药厂生产,规格13 g/袋,产品批号20151208、20160813),1袋/次,3次/d。两组患者均连续用药7d。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

临床控制:哮喘症状完全缓解,第1秒用力呼气容积(FEV1)或最大呼气峰流速(PEF)增加超过35%,或治疗后FEV1(或PEF)≥80%预计值;显效:哮喘症状明显减轻,FEV1(或PEF)增加25%~35%,或治疗后FEV1(或PEF)预计值达60%~79%,仍需用药;好转:哮喘症状有所减轻,FEV1(或PEF)增加15%~24%,仍需用药;无效:哮喘症状和FEV1(或PEF)无改善或加重。

总有效率=(临床控制+显效+好转)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状 在治疗过程中,注意记录两组患者临床症状消失时间,包括咳嗽、气喘、湿啰音、哮鸣音。

1.4.2 肺功能指标 在治疗前后使用德国耶格MasterScreen PFT System肺功能仪对患者的肺功能指标进行检测,包括FEV1、PEF、用力呼气肺活量(FVC)、PEV1/FVC。

1.4.3 血清炎症因子 在治疗前后于清晨采集患者空腹静脉血4 mL,以3 000 r/min离心15 min,分离获得血清,置于-80℃保存待检。白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-35(IL-35)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购自美国R&D公司(产品批分别为20151206、20151217、20160109),设备为美国Molecular Devices Gemini EM荧光酶标仪。

1.5 不良反应观察

在治疗过程中, 密切观察患者不良反应的发生情况, 如恶心、声音嘶哑、皮疹等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和处理, 肺功能指标、血清炎性因子为计量资料, 用 t 检验方法分析; 临床疗效为计数资料, 用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床控制 11 例, 显效 30 例, 有效 14 例, 总有效率为 83.3%; 治疗组临床控制 15 例, 显效 34 例, 有效 12 例, 总有效率为 92.4%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状恢复时间比较

治疗后, 治疗组咳嗽、气喘、湿啰音、哮鸣音消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 PEV1、PEF、FVC、PEV1/FVC 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 3。

2.4 两组血清炎性因子比较

治疗后, 两组血清 IL-17、IL-35、HMGB1 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清炎性因子水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组出现声音嘶哑 1 例, 皮疹 1 例, 治疗组出现恶心 1 例, 两组患者经过对症处理后均痊愈, 两组不良反应比较差异无显著性。

3 讨论

支气管哮喘是一种常见的呼吸道慢性炎症疾病, 其急性发作时, 可引起咳嗽、呼吸困难、喘息、胸闷等, 严重时可导致呼吸衰竭和死亡^[6]。治疗的

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 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|------|------|------|--------|
| 对照 | 66 | 11 | 30 | 14 | 11 | 83.3 |
| 治疗 | 66 | 15 | 34 | 12 | 5 | 92.4* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状恢复时间比较

Table 2 Comparison on the recovery time of clinical symptoms between two groups

| 组别 | n/例 | 咳嗽消失时间/d | 气喘消失时间/d | 湿啰音消失时间/d | 哮鸣音消失时间/d |
|----|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 对照 | 66 | 10.25 ± 1.36 | 6.01 ± 0.93 | 6.24 ± 1.02 | 7.39 ± 1.12 |
| 治疗 | 66 | 6.13 ± 1.24* | 3.46 ± 0.65* | 3.69 ± 0.71* | 4.08 ± 1.05* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 66$)

Table 3 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 66$)

| 组别 | 观察时间 | FEV1/L | PEF/(L s ⁻¹) | FVC/L | FEV1/FVC/% |
|----|------|---------------|--------------------------|---------------|----------------|
| 对照 | 治疗前 | 1.57 ± 0.37 | 4.21 ± 0.87 | 2.18 ± 0.43 | 41.40 ± 3.91 |
| | 治疗后 | 2.26 ± 0.41* | 4.86 ± 0.91* | 2.86 ± 0.71* | 59.26 ± 7.13* |
| 治疗 | 治疗前 | 1.53 ± 0.26 | 4.10 ± 0.83 | 2.21 ± 0.48 | 41.26 ± 3.62 |
| | 治疗后 | 3.12 ± 0.46*▲ | 5.13 ± 0.94*▲ | 3.59 ± 0.76*▲ | 73.58 ± 7.53*▲ |

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4 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 66$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 66$)

| 组别 | 观察时间 | IL-17/(ng mL ⁻¹) | IL-35/(ng mL ⁻¹) | HMGB1/(ng mL ⁻¹) |
|----|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 73.01 ± 9.23 | 144.68 ± 17.35 | 13.46 ± 2.75 |
| | 治疗后 | 51.27 ± 6.24* | 93.56 ± 11.04* | 6.73 ± 1.09* |
| 治疗 | 治疗前 | 73.19 ± 8.46 | 143.27 ± 16.48 | 13.25 ± 2.41 |
| | 治疗后 | 35.28 ± 5.49*▲ | 51.71 ± 8.25*▲ | 5.08 ± 1.03*▲ |

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

关键在于快速控制临床症状,解除支气管的平滑肌痉挛,缓解气道阻塞,减轻气道高反应性,清除气道的炎性分泌物,恢复患者正常的呼吸功能。

布地奈德是一种高效的糖皮质激素,其进入机体后,可与呼吸道黏膜上的相关受体结合,抑制免疫反应和降低抗体合成,从而减少过敏性活性介质的释放;其还能增强内皮细胞、平滑肌细胞的稳定性,抑制支气管收缩物质的释放,从而减轻支气管的痉挛^[7]。刘丽芬^[8]研究表明,布地奈德与沙丁胺醇联合雾化吸入可有效缓解支气管哮喘急性发作的临床症状,提高肺功能,降低炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、HMGB1。小青龙颗粒主要组分为麻黄、桂枝、白芍、干姜、细辛、甘草(蜜炙)、法半夏,具有解表化饮、止咳平喘的功效。现代药理学研究表明小青龙汤对哮喘具有较好的效果,可减轻气道炎症反应、变态反应,抑制气道结构重塑,调节免疫等^[9]。小青龙颗粒可有效纠正支气管哮喘患者的Th17/Tre失衡,改善患者临床症状,调节免疫功能^[10]。本研究结果表明,治疗组的总有效率(92.4%)显著高于对照组(83.3%)($P < 0.05$)。说明小青龙颗粒联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患者的治疗效果显著。因为通过雾化吸入的方式,使布地奈德直接进入支气管和肺部组织,可快速发挥药效,同时局部用药可减少用药剂量,不良反应少。小青龙颗粒出自中医名家张仲景《伤寒杂病论》中的经典药方:“伤寒表不解,心下有水气,干呕,发热而咳,或渴,或利,或噎,或小便不利,少腹满,或喘者,小青龙汤主之”,具有解表散寒、温化痰饮、宣肺平喘的功效^[11]。因此两药联合可增强药效,快速改善哮喘症状,减轻气道变应性炎症反应,提高肺通气功能。本研究还表明治疗组咳嗽、气喘、湿啰音、哮鸣音消失时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗组FEV1、PEF、FVC、FEV1/FVC均显著高于对照组($P <$

0.05)。说明两药联合可快速缓解支气管哮喘患者的临床症状,改善肺功能。布地奈德以雾化形式进入呼吸道,可大面积接触病变部位,快速发挥药效,缓解患者的胸闷、喘息等症状,还能减少支气管炎因子的释放,小青龙颗粒总整体上改善机体的炎症、免疫状态,因此联合治疗后可加快药物的作用,效果更佳。

IL-17是Th17细胞产生的一种前炎症因子,可聚集中性粒细胞,介导嗜碱性细胞和呼吸道黏膜细胞的作用,参与哮喘的发病过程^[12]。IL-35由Treg细胞分泌,具有较强的抑炎作用,与IL-17共同调节Th17/Tre的分泌,来维持免疫平衡^[13]。HMGB1是一种促炎因子,可刺激中性粒细胞分泌TNF- α 、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)等多种炎症因子,还可引起核因子- κ B(NF- κ B)移位,增强氧化应激反应,使局部炎症反应加重^[14]。本研究中,治疗组血清IL-17、IL-35、HMGB1均显著低于对照组($P < 0.05$)。说明经过治疗,支气管哮喘患者炎症反应程度明显减轻,主要是因为通过口服小青龙颗粒,药物通过胃肠道吸收进入血液循环,有效改善机体整体的炎症程度,降低了血清炎症因子的水平。另外,两组均未出现明显的不良反应,用药安全。

综上所述,小青龙颗粒联合布地奈德气雾剂治疗支气管哮喘急性发作期具有较好的临床疗效,可缓解临床症状,改善肺功能,降低炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 北京协和医院. 呼吸内科诊疗常规 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 314.
- [2] 尚云飞, 朱立成. 小青龙颗粒治疗支气管哮喘急性发作的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(8): 799-800.
- [3] 徐敏洁, 宋丽萍. 布地奈德治疗中重度支气管哮喘急

- 性发作患儿的效果及对肺功能的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 565-568.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 吴迪. 支气管哮喘治疗现状及进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(4): 664-667.
- [7] 蔡高翔, 苏冬菊, 李彬斐. 多索茶碱联合布地奈德雾化吸入治疗对支气管哮喘急性发作的疗效观察 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(2): 149-152.
- [8] 刘丽芬. 雾化吸入布地奈德与沙丁胺醇治疗支气管哮喘急性发作对 HMGB1 的影响及治疗效果评价 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 805-808.
- [9] 王世聪, 黄河清, 李希. 小青龙汤治疗支气管哮喘研究进展 [J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(2): 71-72.
- [10] 朱立成, 尚云飞, 姜水菊. 小青龙颗粒对支气管哮喘患者外周血 Th17/Treg 平衡影响的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(20): 2173-2174.
- [11] 姜水菊, 沈水杰, 尚云飞. 小青龙颗粒联合沙美特罗氟替卡松治疗支气管哮喘急性发作的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(5): 499-500.
- [12] 沈红燕, 杨丽萍, 杨芳. 支气管哮喘儿童血清 IL-17、IL-35 水平与肺功能的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 5002-5004.
- [13] 阎敏娜, 项保利, 张素贞, 等. 支气管哮喘患儿 IL-17 及 IL-35 水平变化及意义 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(4): 268-271.
- [14] 熊泽忠, 梁大胜. 高迁移率族蛋白 B1 在支气管哮喘中的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(2): 122-124.