

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

孙 佳¹, 柳成分²

1. 天津市泰达医院 药剂科, 天津 300457

2. 天津市泰达医院 呼吸内科, 天津 300457

摘要: **目的** 探讨苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸注射液治疗咳嗽变异性哮喘临床疗效观。**方法** 选取2017年8月—2018年8月在天津市泰达医院治疗的咳嗽变异性哮喘患者88例, 随机为对照组(44例)和治疗组(44例)。对照组肌肉注射卡介菌多糖核酸注射液, 1 mL/次, 2次/周; 治疗组在对照组基础上口服苏黄止咳胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者临床症状评分、肺功能、血清学指标和LCQ量表评分。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为81.82%, 显著低于治疗组的97.73%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者症状积分均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组症状积分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者第一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)均明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者肺功能明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清IL-4、IL-6、金属蛋白酶抑制因子1(TIMP-1)、降钙素原(PCT)水平均显著降低($P < 0.05$), IL-2、IL-10和IFN- γ 水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者上述血清学指标明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组LCQ量表各项目评分均明显升高($P < 0.05$), 且治疗组患者LCQ量表各评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸注射液治疗咳嗽变异性哮喘可有效改善患者临床症状, 降低机体炎症因子水平, 同时也可显著提升患者生活质量水平。

关键词: 卡介菌多糖核酸注射液; 苏黄止咳胶囊; 咳嗽变异性哮喘; 临床症状评分; 用力肺活量; 金属蛋白酶抑制因子1

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2376-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.027

Clinical study on Suhuang Zhike Capsules combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of cough variant asthma

SUN Jia¹, LIU Cheng-fen²

1. Department of Pharmacy, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

2. Department of Respiratory Medicine, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Suhuang Zhike Capsules combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of cough variant asthma. **Methods** Patients (88 cases) with cough variant asthma in Tianjin TEDA Hospital from August 2017 to August 2018 were randomly divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups. Patients in the control group were administered with BCG Polysaccharide and Nucleic Acid Injection, 1 mL/time, twice weekly. Patients in the treatment group were administered with Suhuang Zhike Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptom scores, pulmonary function, serological indicators and LCQ scale score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.82%, which was significantly lower than 97.73% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1, FVC, and PEF levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the pulmonary function in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IL-4, IL-6, TIMP-1, and PET levels in two groups were significantly decreased, but IL-2, IL-10, and IFN- γ levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these factors in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LCQ

收稿日期: 2019-01-07

作者简介: 孙 佳, 主管药师。E-mail: sunjia20@126.com

scale scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Suhuang Zhike Capsules combined with BCG polysaccharide nucleic acid in treatment of cough variant asthma can effectively improve the clinical symptoms, reduce the level of inflammatory factors, and improve the quality of life.

Key words: Suhuang Zhike Capsules; BCG Polysaccharide and Nucleic Acid Injection; cough variant asthma; clinical symptom score; FVC; TIMP-1

咳嗽变异性哮喘为呼吸内科常见的一种疾病, 具有发病急、起病快及易反复发作等特点, 临床以慢性咳嗽、喘息、胸闷、呼吸急促等为主要表现, 对患者日常工作及学习有着严重影响^[1]。该病常规抗生素抗感染治疗无效, 因此寻找高效的治疗方案尤为重要。卡介菌多糖核酸具有缓解支气管痉挛、抗过敏及平喘作用^[2]。苏黄止咳胶囊具有疏风宣肺、止咳利咽的功效^[3]。因此, 本研究采用苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸注射液治疗咳嗽变异性哮喘, 效果较佳。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 8 月—2018 年 8 月在天津市泰达医院进行治疗的 88 例咳嗽变异性哮喘患者为研究对象, 入组者均符合咳嗽变异性哮喘诊断标准^[4]。88 例患者中男 45 例, 女 43 例; 年龄 18~65 岁, 平均年龄 (31.62±1.53) 岁; 病程 2~18 个月, 平均病程 (9.27±1.38) 个月。

排除标准: 正在接受其他治疗方案者; 伴有肺结核、肺部肿瘤、气道异物者; 对研究药物过敏者; 伴有严重心、肝、肾功能异常者; 伴有恶性肿瘤及全身严重感染性疾病者; 伴有肺炎、肺不张、肺大泡者; 孕妇及哺乳期妇女; 伴有精神障碍者; 未取得知情同意者。

1.2 药物

卡介菌多糖核酸注射液由湖南斯奇生物制药有限公司生产, 规格 1 mL/瓶, 产品批号 170506; 苏黄止咳胶囊由扬子江药业集团北京海燕药业有限公司生产, 规格 0.45 g/粒, 产品批号 17032126。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例), 其中对照组男 22 例, 女 22 例; 年龄 18~64 岁, 平均年龄 (31.57±1.46) 岁; 病程 2~17 个月, 平均病程 (9.15±1.27) 个月。治疗组男 23 例, 女 21 例; 年龄 18~65 岁, 平均年龄 (31.78±1.66) 岁; 病程 2~18 个月, 平均病程 (9.35±1.42) 个月。两组患者一

般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入组者都给予吸氧、抗感染、化痰及解痉平喘等常规治疗。对照组肌肉注射卡介菌多糖核酸注射液, 1 mL/次, 2 次/周; 治疗组在对照组基础上口服苏黄止咳胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 8 周进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效: 经治疗患者咳嗽等临床症状均在 1 周内消失, 同时随访 3 个月未见复发; 有效: 经治疗患者咳嗽等临床症状均在 1 周内得以缓解且在 1 个月内消失, 同时随访 3 个月未见复发; 无效: 治经治疗患者咳嗽等临床症状无变化甚至加重, 或治疗 1 个月后未见明显好转。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状积分 采用《中药新药临床研究指导原则》中哮喘症状分级量化表对患者咳嗽、咯痰、胸膈满闷、喘息进行评分^[6], 从无症状、轻度症状、中度症状、重度症状标成 0~3 分, 分数越高表明患者症状越严重。

1.5.2 肺功能 采用肺通气量测量仪检测第一秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)、呼气峰流速 (PEF) 变化。

1.5.3 血清学指标 分别于治疗前后采取患者静脉血, 采用 C 反应蛋白检测试剂盒、白细胞介素-6 检测试剂盒、白细胞介素-17 检测试剂盒、白细胞介素-4 检测试剂盒、白细胞介素-6 检测试剂盒、基质金属蛋白酶抑制剂-1 检测试剂盒、降钙素原检测试剂盒测定血清 CRP、IL-6、IL-17、IL-4、IL-6、TIMP-1、PCT 水平, 具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.5.4 LCQ 量表评分^[7] 分别于治疗前后采用莱塞斯特咳嗽生命质量问卷对患者生活质量进行评价, 包含生理状况、心理健康、社会功能 3 大方面, 总分 3~21 分, 分数越高, 表明患者生活质量越佳。

1.6 不良反应观察

对治疗期间药物相关的红肿、胃部不适、便秘、

咽干等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

本次研究均采用 SPSS 22.0 进行分析, 其中计量资料临床症状积分、LCQ 量表评分、血清学指标水平、肺功能指标等均采用 *t* 检验进行统计, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行表示, 计数资料临床有效率等均采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 33 例、有效 3 例、无效 8 例, 有效率为 81.82%; 治疗组患者显效 38 例、有效 5 例、无效 1 例, 有效率高达 97.73%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状评分比较

治疗后, 两组患者咳嗽、咯痰、胸膈满闷、喘息等相关症状积分均明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些症状积分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能比较

治疗后, 两组患者 FEV1、FVC、PEF 均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者肺功能明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 IL-4、IL-6、TIMP-1、PET 水平均显著降低, 而 IL-2、IL-10 和 IFN- γ 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述血清学指标明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 LCQ 量表评分比较

治疗后, 两组 LCQ 量表评分均明显升高, 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 LCQ 量表各评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

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	44	33	3	8	81.82
治疗	44	38	5	1	97.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	咳嗽评分	咯痰评分	胸膈满闷评分	喘息评分
对照	44	治疗前	2.45 \pm 0.17	2.56 \pm 0.18	1.85 \pm 0.34	1.85 \pm 0.29
		治疗后	0.89 \pm 0.15*	1.14 \pm 0.09*	0.78 \pm 0.16*	0.61 \pm 0.06*
治疗	44	治疗前	2.42 \pm 0.15	2.54 \pm 0.14	1.86 \pm 0.39	1.87 \pm 0.26
		治疗后	0.33 \pm 0.11* [▲]	0.31 \pm 0.06* [▲]	0.42 \pm 0.14* [▲]	0.21 \pm 0.04* [▲]

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 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	FVC/L	PEF/(L·min ⁻¹)
对照	44	治疗前	1.36 \pm 0.37	2.09 \pm 0.27	59.75 \pm 6.87
		治疗后	2.12 \pm 0.41*	2.48 \pm 0.35*	73.54 \pm 7.42*
治疗	44	治疗前	1.34 \pm 0.35	2.06 \pm 0.25	59.72 \pm 6.85
		治疗后	2.76 \pm 0.44* [▲]	2.97 \pm 0.38* [▲]	81.96 \pm 7.47* [▲]

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 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TIMP-1/(ng·mL ⁻¹)	PCT/(μg·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	53.29±4.38	276.87±12.49	276.29±15.48	12.25±2.38
		治疗后	23.75±2.41*	87.72±9.47*	143.62±9.31*	4.37±0.35*
治疗	44	治疗前	53.27±4.36	276.84±12.47	276.27±15.45	12.43±2.35
		治疗后	17.56±2.32* [▲]	56.35±9.28* [▲]	98.74±9.28* [▲]	1.32±0.23* [▲]

组别	n/例	观察时间	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(μg·L ⁻¹)	IFN-γ/(pg·mL ⁻¹)
对照	44	治疗前	54.18±7.47	12.17±1.285	11.34±1.43
		治疗后	65.27±8.36*	16.15±2.24*	19.45±2.16*
治疗	44	治疗前	54.16±7.43	12.14±1.25	11.36±1.47
		治疗后	79.87±8.45* [▲]	19.83±2.36* [▲]	26.84±2.73* [▲]

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LCQ量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on LCQ scale score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理状况评分	心理健康评分	社会功能评分	总分
对照	44	治疗前	3.45±0.41	3.66±0.44	3.74±0.49	10.85±1.34
		治疗后	5.12±0.43*	4.87±0.51*	5.24±0.52*	15.23±1.46*
治疗	44	治疗前	3.47±0.43	3.63±0.42	3.72±0.47	10.82±1.32
		治疗后	5.98±0.47* [▲]	6.74±0.53* [▲]	6.32±0.5* [▲]	19.04±1.54* [▲]

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

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

咳嗽变异性哮喘是临床上较为少见的一种特殊型哮喘,以长期持续性咳嗽为其主要临床表现,常规抗感染治疗并无效果,因此需要寻找更好的治疗方式,以免导致病情的加重,危害患者生命健康^[1]。

卡介菌多糖核酸注射液是临床常用的免疫调节剂,其主要成分为卡介菌多糖和核酸,可通过调节机体内免疫功能来增强抗病能力,同时还可以缓解支气管痉挛、抗过敏、平喘,对慢性支气管炎、哮喘等疾病均具有较好的治疗作用^[2]。苏黄止咳胶囊属于中药制剂,其主要组分包括牛蒡子、紫苏叶、地龙、蝉蜕、前胡、紫苏子、蜜枇杷叶等,具有疏风宣肺、止咳利咽的功效,临床研究表明苏黄止咳胶囊具有降低气道高反应性,缓解咳嗽、喘息等作用,因此对咳嗽变异性哮喘具有较好的治疗作用。

咳嗽变异性哮喘的发生与发展与血清细胞因子间存在着密切关联。IL-4具有激活B细胞活化、增

值和调节抗体同种型转换效应的作用^[8]。IL-6是一种白细胞趋化因子,具有多种细胞功能,是炎症反应的重要递质,在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成^[9]。TIMP-1有抑制和促进ECM降解的作用,从而调节ECM代谢,因气道重塑与ECM降解程度有关,所以检测其水平可有助于判断ECM情况^[10]。PET为降钙素的前体激素,是诊断感染的一个新的评价指标^[11]。IL-2主要是有由Th1细胞分泌的免疫调节物质,属于抗炎因子,有着下调炎症反应作用^[12]。IL-10为抗炎因子,具有下调炎症反应,拮抗炎性介质等作用^[13]。IFN-γ是由单核细胞、淋巴细胞产生的一种细胞因子,具有影响细胞生长、分化和调节免疫功能等作用^[14]。本研究中,同治疗前对比,两组IL-4、IL-6、TIMP-1、PET水平均明显降低,IL-2、IL-10、IFN-γ水平明显升高,但治疗组改善程度最显著,说明咳嗽变异性哮喘采用苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸注射液治疗可有效降低机体炎症反应。此外,经治疗,对照组有效率为81.82%,显著低于治疗组的

97.73%。同治疗前对比, 两组患者咳嗽、咯痰、胸膈满闷、喘息等临床症状积分均要较治疗前明显降低, 均以治疗组各症状降低的最为显著。同治疗前对比, 两组 FEV₁、FVC、PEF 均明显升高, 且治疗组升高程度最显著。同治疗前对比, 两组 PAQLQ 各维度评分均明显上升, 但治疗组升高程度最显著, 说明苏黄止咳胶囊联合卡介苗多糖核酸注射液治疗咳嗽变异性哮喘效果显著。

综上所述, 苏黄止咳胶囊联合卡介苗多糖核酸注射液治疗咳嗽变异性哮喘可有效改善患者临床症状, 降低机体炎症因子水平, 同时也可显著提升患者生活质量水平, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] 赵一菊, 肖正伦. 咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2067-2069.
- [2] 李 俐, 卞 方, 梁丽丽. 卡介苗多糖核酸治疗哮喘的临床研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(9): 18-19.
- [3] 吕文艳. 苏黄止咳胶囊联合布地奈德吸入治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31(21): 3213-3214.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 64.
- [7] Birring S S, Prudon B, Carr A J, *et al.* Development of asymp-tom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) [J]. *Thorax*, 2003, 58(4): 339-343.
- [8] 张娜莉, 马 原, 田玉恒. 咳嗽变异性哮喘患者诱导痰中 NGF 和 IL-4 的水平变化 [J]. 中国校医, 2018, 32(2): 146-147.
- [9] 林丽艳, 张慧云, 何韶衡. IL-6 及其受体与炎症性疾病关系的新进展 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(4): 680-682.
- [10] 韩沛君, 鲍文华, 孙云晖, 等. 血清 TIMP-1 水平与支气管哮喘的相关性研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(3): 131, 133.
- [11] 王永博. 降钙素原的生化特性及临床应用研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(3): 493-496.
- [12] 刘冬松, 刘安兵, 陈岳明. IL-2 及 IL-2R α 基因多态性与汉族儿童支气管哮喘的关联 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(18): 38-42.
- [13] 张灵芳, 凌 杰. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗前后血清超敏 C 反应蛋白/白细胞介素-10 和肿瘤坏死因子- α 水平的变化 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(5): 642-643.
- [14] 齐伟翠, 张宇虹. 咳嗽变异性哮喘患者治疗前后血清白介素-4 和 γ -干扰素水平的变化 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(29): 158-160.