

· 临床研究 ·

激素依赖型哮喘撤减激素过程中的证候学变化及三步序贯法临床疗效观察

崔红生¹ 徐光勋² 任传云¹ 冯淬灵¹ 武维屏¹

(1. 北京中医药大学东直门医院呼吸科, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 首都医科大学附属北京中医医院)

[摘要] **目的** 观察激素依赖型哮喘(SDA)患者撤减激素过程中的证候学变化及三步序贯法临床疗效。**方法** 将入选病例按随机数字表分为治疗组和对照组各40例,对照组予普米克都保,每次400 μ g,每日两次吸入;治疗组按证型不同分别给予相应方剂口服,每次100ml,每日两次,同时给予普米克都保200 μ g,每日两次吸入。两组疗程均12周。观察SDA患者撤减激素过程中的证候学变化和两组阴虚火旺证患者治疗前后激素撤减情况、万托林使用频率、肺功能的改变以及哮喘生活质量各方面积分的变化。**结果** 在撤减激素过程中,两组患者均存在着由阴虚火旺(撤前)→阴阳两虚(撤中)→肾阳亏虚(撤后)的证候学演变规律。治疗组在万托林使用频率、哮喘患者生活质量等方面明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** SDA患者在撤减激素过程中存在着由阴虚火旺(撤前)→阴阳两虚(撤中)→肾阳亏虚(撤后)的证候学演变规律,三步序贯法能够有效撤减SDA患者口服激素用量,减少支气管舒张剂使用频率,改善肺通气功能,提高哮喘患者生活质量。**[关键词]** 激素依赖型哮喘;证候学;三步序贯法;肺功能;哮喘生活质量问卷调查(AQLQ)

Changes of Syndrome in the Patients with Steroid-Dependent Asthma during Steroid Withdrawal and the Therapeutic Effect of Three-Stage Sequential Treatment

CUI Hong-sheng¹, XU Guang-xun², REN Chuan-yun¹, et al.

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. Beijing TCM Hospital, Capital Medical University)

ABSTRACT **Objective** To observe changes of syndrome in the patients with steroid-dependent asthma (SDA) during steroid withdrawal and the therapeutic effect of three-stage sequential therapy on SDA. **Methods** The 80 patients with SDA were divided randomly into two groups, 40 patients were treated with Chinese medicines depending on different syndromes plus Pulmicort Turbuhaler (400 μ g/day) in the treatment group, while 40 patients with Pulmicort Turbuhaler (800 μ g/day) in the control group. The therapeutic course was both 12 weeks. Changes of syndrome in the patients with SDA during steroid withdrawal as well as the oral steroid dose, the inhaling frequency of Vantolin, the lung function and the scores of the functional areas of asthma quality of life questionnaire (AQLQ) before and after treatment in the two groups of deficiency of yin and hyperactivity of evil fire were observed. **Results** In the process of steroid withdrawal, the patients presented such a pathologic change regularity as from deficiency of yin and hyperactivity of evil fire (before withdrawal) to deficiency of yin and yang (during withdrawal) to deficiency of kidney-yang (after withdrawal). The effect of treatment group was superior to that of control group in terms of the inhaling frequency of Vantolin and the quality of life ($P < 0.05$). **Conclusion** In the patients with SDA during steroid withdrawal, there exists such a pathologic change regularity as from deficiency of yin and hyperactivity of evil fire (before withdrawal) to deficiency of yin and yang (during withdrawal) to deficiency of kidney-yang (after withdrawal). The three-stage sequential therapy could reduce the oral steroid dose, decrease the inhaling frequency of Vantolin, promote the recovery of lung function and improve the quality of life of the SDA patients.

Key Words Steroid-dependent asthma (SDA); Syndromatology; Three-stage sequential therapy; Lung function; Asthma quality of life questionnaire (AQLQ)

激素依赖型哮喘(SDA)属于难治性哮喘范畴,是临床医师面临的一大难题。减少激素用量,减轻药物不良反应,维持肺功能接近于正常水平,提高生活质量是SDA患者长期管理的目标。近年来,我们根据SDA患

者撤减激素过程中的病机演变规律及证候学特点^[1],采用中药三步序贯法治疗,取得了较好临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断及纳入标准

符合2003年3月中华医学会呼吸病学分会哮喘学

组发布的《支气管哮喘防治指南》支气管哮喘非急性发作期诊断标准^[2]及 Nelson 等^[3]提出的激素依赖型哮喘诊断标准, 年龄 18~65 岁者, 均可作为观察对象。

1.2 中医证候诊断标准

参照 1997 年国家技术监督局发布的《中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分》^[4]以及 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[5], 制订 SDA 中医阴虚火旺, 痰热互结证(简称阴虚火旺); 阴阳两虚, 寒热错杂证(简称阴阳两虚)以及肾阳亏虚, 气血不和证(简称肾阳亏虚)的诊断标准。阴虚火旺主症: 喘息痰黄, 腰膝酸软, 五心烦热。次症: 胸憋气粗, 痰黏咳吐不利, 口燥咽干, 颜面潮红, 潮热盗汗, 或骨蒸发热, 形体消瘦, 失眠健忘, 眩晕耳鸣, 或耳聋, 遗精, 早泄, 经少, 经闭, 舌质红, 苔薄腻, 或少苔, 脉弦滑或细数。具备以上主症 2 项, 次症至少具备 2 项, 即可诊断。阴阳两虚主症: 胸憋喘促, 腰膝酸软, 畏寒肢冷, 五心烦热。阳虚次症: 痰白清稀量多易咳, 面浮晄白, 动则气促喘甚, 精神萎靡, 夜尿频多, 下肢浮肿, 口唇紫暗。阴虚次症: 口燥咽干, 颜面潮红, 潮热盗汗, 或骨蒸发热, 眩晕耳鸣, 或耳聋, 形体消瘦, 失眠健忘, 遗精, 早泄, 经少, 经闭。舌脉: 舌质淡暗少苔, 或紫暗而胖, 边有齿痕, 脉细滑或沉迟, 尺脉无力。具备以上主症 3 项, 阳虚次症、阴虚次症和舌脉至少各具备 1 项, 即可诊断。肾阳亏虚主症: 胸憋喘促, 腰膝酸软, 畏寒肢冷。次症: 痰白清稀量多易咳, 面浮晄白, 乏力自汗, 动则气促喘甚, 精神萎靡, 夜尿频多, 下肢浮肿, 舌质淡嫩少苔, 或紫暗而胖, 边有齿痕, 脉沉迟, 尺脉无力。具备以上主症 2 项、次症 2 项, 即可诊断。

1.3 排除标准

支气管哮喘急性发作期患者; 合并有心血管、肝、肾、内分泌或造血系统等严重原发性疾病及精神病患者; 妊娠期或哺乳期妇女; 已知对该类药物或试验用药中某味中药过敏者; 参加其他临床试验者; 就诊前 1 周内患有呼吸道感染者。

1.4 一般资料

本试验共入选病例 95 例, 其中治疗组 46 例, 对照组 49 例, 治疗组随访脱落病例 4 例, 资料不全 2 例; 对照组随访脱落病例 5 例, 资料不全 4 例。最后纳入统计的病例治疗组与对照组各 40 例。80 例 SDA 患者均为 2004 年 1 月~2006 年 12 月在北京中医药大学东直门医院呼吸科病房住院或门诊患者。其中治疗组男 21 例, 女 19 例; 年龄 20~64 岁, 平均(51.13±12.24)岁; 门诊患者 12 例, 住院患者 28 例; 病程 3.5~32 年, 平均(15.50±12.28)年; 口服激素时间 7~35 个月, 平均(17.55±8.79)个月; 治疗前口服激素维持量 5~

30mg/天, 平均(12.94±5.28)mg/天; 病情轻度 8 例, 中度 19 例, 重度 13 例; 阴虚火旺证 29 例, 阴阳两虚证 8 例, 肾阳亏虚证 3 例。对照组男 18 例, 女 22 例; 年龄 26~65 岁, 平均(49.60±11.20)岁; 门诊患者 11 例, 住院患者 29 例; 病程 3~30 年, 平均(13.68±10.39)年; 口服激素时间 9~34 个月, 平均(19.60±7.98)个月; 治疗前口服激素维持量 10~30mg/天, 平均(11.75±6.39)mg/天; 病情轻度 10 例, 中度 20 例, 重度 10 例; 阴虚火旺证 26 例, 阴阳两虚证 9 例, 肾阳亏虚证 5 例。两组患者在年龄、性别、口服激素时间及维持量、病程、病情程度等方面差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.5 给药方法

治疗组: 给予中药煎剂, 每次 100ml, 每日 2 次; 普米克都保(Pulmicort Turbuhaler, 布地奈德粉吸入剂, 100μg/吸, AstraZeneca AB 公司产品, 批号: HK 692), 每次 200μg, 每日 2 次。中药给药三步序贯法: 第一步方: 知柏地黄丸合金水六君煎加减(组成: 知母 10g, 黄柏 5g, 生地黄 15g, 当归 12g, 陈皮 10g, 清半夏 10g, 山药 10g, 山茱萸 15g, 牡丹皮 12g, 泽泻 10g, 茯苓 10g), 适用于阴虚火旺患者; 第二步方: 乌梅丸加减(组成: 乌梅 10g, 制附子 6g, 党参 10g, 当归 10g, 桂枝 5g, 白芍 10g, 细辛 3g, 黄芩 10g, 黄柏 3g, 椒目 10g, 苏子 10g), 适用于阴阳两虚患者; 第三步方: 金匱肾气丸合当归芍药散加减(组成: 制附片 10g, 桂枝 6g, 熟地黄 15g, 当归 10g, 白芍 10g, 川芎 10g, 山药 10g, 山茱萸 10g, 牡丹皮 10g, 泽泻 10g, 茯苓 10g, 白术 10g), 适用于肾阳亏虚患者。

对照组: 普米克都保每次 400μg, 每日 2 次吸入。

两组疗程均为 12 周。

1.6 撤减激素方法

分组给药后 2 周内维持原口服强的松剂量不变, 两组按上述方法给药。于第 3 周根据呼气峰值流速(PEF) 变异率和哮喘症状积分稳定情况开始试减激素用量。若每日口服强的松剂量>20mg 者, 则以每次撤减 5mg 速度递减; 若每日口服强的松剂量≤20mg 者, 则以每次撤减 2.5mg 速度递减。每次减量后观察 1~2 周, 若病情稳定, PEF 变异率或哮喘症状积分保持稳定在递减前水平, 则可考虑继续撤减; 若减量后哮喘症状复发或加重, PEF 下降 10% 以上者, 则恢复至递减前强的松用量, 继续用药观察。掌握维持量越小, 递减速度越慢, 所减药量越少的原则。观察期间, 若有病情反复者可以使用支气管舒张剂万托林(Ventolin, 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂, 100μg/揅, Glaxo Smithkline 公司产品, 批号: KR 0038) 缓解症状, 但哮喘发作次数和万托

林使用剂量均纳入疗效判定之中。在激素撤减过程中若治疗组证型变化,则随证用方,同时普米克都保每次 200 μ g,每日 2 次吸入。如 12 周内激素完全撤离者则继续用药 2 周后观察结束。至第 12 周末时,激素仍未完全撤离者则停止观察。

1.7 测定指标及检测方法

1.7.1 中医证候学变化

1.7.2 三步序贯法临床疗效观察 检测两组阴虚火旺证患者治疗前后激素撤减情况和口服激素维持量比较、万托林使用频率、肺功能变化[如第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)和 1 秒率(FEV_1/FVC)、测定采用德国 JAEGER 公司 Master Screen PFT 型肺功能仪],哮喘生命质量评估:采用国际通用的哮喘生命质量问卷调查表(AQLQ)^[4],内容包括哮喘症状、活动受限、环境刺激、情感功能治疗前后积分的改变以及 AQLQ 总积分的变化。

1.8 激素撤减疗效判定标准

参照 Nelson 等^[3]提出的激素依赖型哮喘激素撤减疗效判定标准。痊愈:100%停药;显效:50%~99%减量;有效:1%~49%减量;无效:无变化或加重。

1.9 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件完成。等级资料用 Wilcoxon 秩和检验,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前证型与病程及年龄的关系

表 1 示,阴虚火旺、阴阳两虚和肾阳亏虚 3 类证型患者在年龄分布上差异无统计学意义($P>0.05$);但在病程方面,阴阳两虚和肾阳亏虚证患者其病程明显延长,与阴虚火旺证患者比较,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 80 例患者证型与病程及年龄的关系($\bar{x} \pm s$)			
证型	例数	病程(年)	年龄(岁)
阴虚火旺	55	11.78 $\pm$ 9.94	52.16 $\pm$ 7.87
阴阳两虚	17	18.07 $\pm$ 9.36*	51.74 $\pm$ 11.51
肾阳亏虚	8	19.50 $\pm$ 16.91*	49.89 $\pm$ 13.73

与阴虚火旺患者比较,* $P<0.01$

2.2 两组患者不同阶段证候学变化比较

表 2 示,在激素撤减之前,两组患者中 3 种证型均存在,皆以阴虚火旺证占多数。在撤减激素过程中,两组患者均存在着由阴虚火旺(撤前)→阴阳两虚(撤中)→肾阳亏虚(撤后)的证候学演变规律,治疗后均以肾阳亏虚证居多。经 Wilcoxon 秩和检验,治疗前、治疗第 2 周末两组证型之间比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。第 6 周末两组证型比较差异有统计学意义($P<0.05$),主要体现在治疗组阴虚火旺患者较对照组明显减少;治疗后两组证型比较差异有统计学意义($P<0.05$),主要体现在治疗组阴虚火旺证患者较对照组明显减少,肾虚证候消失的例数比对照组明显增多。

表 2 两组患者不同阶段证候学变化比较(例)				
组别	时间	证型		
		阴虚火旺	阴阳两虚	肾阳亏虚
治疗组	治疗前	29	8	3
	第 2 周末	27	10	3
	第 6 周末	9	21	10
	治疗后	3	12	18
对照组	治疗前	26	9	5
	第 2 周末	25	10	5
	第 6 周末	19	14	7
	治疗后	9	13	16

注:观察结束时治疗组有 7 例患者肾虚证候消失,对照组有 2 例患者肾虚证候消失

2.3 两组阴虚火旺证患者激素撤减情况比较

治疗组 29 例中痊愈 12 例,显效 6 例,有效 8 例,无效 3 例,总有效率为 89.66%;对照组 26 例中痊愈 10 例,显效 5 例,有效 7 例,无效 4 例,总有效率为 84.62%。两组患者治疗后激素撤减疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组阴虚火旺证患者口服激素维持量和万托林使用频率比较

表 3 示,两组患者治疗后口服激素量和万托林使用频率均显著下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。在万托林使用频率方面,两组治疗后比较,治疗组优于对照组($P<0.05$);在口服激素维持量方面,两组治疗后比较($P>0.05$)。

表 3 两组阴虚火旺证患者治疗前后口服激素维持量和万托林使用频率比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	时间	例数	口服激素维持量(mg)	万托林使用频率(次/天)
治疗组	治疗前	29	11.09 $\pm$ 4.96	4.89 $\pm$ 1.58
	治疗后	29	3.53 $\pm$ 2.06*	1.21 $\pm$ 1.04* Δ
对照组	治疗前	26	10.25 $\pm$ 5.37	4.97 $\pm$ 2.41
	治疗后	26	4.06 $\pm$ 3.82*	2.93 $\pm$ 1.08*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表4 两组阴虚火旺证患者治疗前后肺功能变化比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	FEV ₁ (L/s)	FEV ₁ /FVC(%)	PEF(L/s)
治疗组	治疗前	29	1.60±0.54	56.45±10.87	4.17±1.89
	治疗后	29	2.55±0.81*	68.59±8.39*	6.10±2.39*
对照组	治疗前	26	1.58±0.69	55.69±10.84	4.10±2.07
	治疗后	26	2.41±0.79*	65.37±11.21*	5.97±2.13*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$

表 5 两组阴虚火旺证患者治疗前后哮喘生活质量评估比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	哮喘症状	活动受限	环境刺激	情感功能	AQLQ
治疗组	治疗前	29	45.89 $\pm$ 12.37	44.51 $\pm$ 12.83	18.67 $\pm$ 4.06	19.32 $\pm$ 6.51	129.38 $\pm$ 30.47
	治疗后	29	68.09 $\pm$ 12.17** Δ	60.61 $\pm$ 12.99** Δ	20.38 $\pm$ 4.37	27.04 $\pm$ 6.31* Δ	166.23 $\pm$ 26.58** Δ
对照组	治疗前	26	46.86 $\pm$ 11.58	43.78 $\pm$ 11.56	18.34 $\pm$ 4.95	8.52 $\pm$ 6.31	30.31 $\pm$ 29.36
	治疗后	26	59.26 $\pm$ 11.17**	53.57 $\pm$ 10.93**	21.57 $\pm$ 5.78	20.35 $\pm$ 6.241	50.67 $\pm$ 29.78**

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 两组阴虚火旺证患者肺功能比较

表 4 示, 与治疗前比较, 两组患者治疗后 FEV₁、FEV₁/FVC 和 PEF 均显著升高, ($P < 0.01$); 两组治疗后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 两组阴虚火旺证患者哮喘生活质量评估

表 5 示, 两组患者治疗后哮喘症状、活动受限积分以及 AQLQ 总积分均显著升高, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 两组治疗后比较, 治疗组优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在情感功能方面, 治疗组能够明显提高情感功能积分, 与本组治疗前和对照组治疗后比较, 均有统计学意义差异($P < 0.05$)。在环境刺激方面, 两组治疗前后及组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

既往研究^[1]表明, 在撤减激素的过程中, SDA 患者存在着由阴虚火旺(撤前)→阴阳两虚(撤中)→肾阳亏虚(撤后)的病机演变规律, 而痰瘀互阻则贯穿于整个激素撤减过程中。根据其证候学变化建立了中药三步序贯撤减激素的新方案: 即撤前滋阴血, 清虚热, 化痰瘀, 方选知柏地黄丸合金水六君煎加减; 撤中滋阴养血熄风, 益气温阳活血, 化痰降逆平喘, 方选乌梅丸加减; 撤后温肾阳, 和气血, 畅气机, 方选金匱肾气丸合当归芍药散加减。正由于三步序贯法根据 SDA 撤减激素过程中的动态变化规律而设计, 因而较既往任何一种单一治法更能符合 SDA 临床发生、发展、变化的全过程, 反映了其病机演变的实质特征。

本研究临床流行病学资料提示, 在激素撤减之前, 两组患者中 3 种证型均存在, 皆以阴虚火旺证占多数; 在撤减激素过程中, 两组患者均存在着由阴虚火旺(撤前)→阴阳两虚(撤中)→肾阳亏虚(撤后)的证候学演变规律; 治疗后均以肾阳亏虚证居多。此结果与既往研究思路^[1]相吻合, 从而证实了 SDA 撤减激素过程中证候学演变规律的普遍性及科学性, 为三步序贯法治疗激素依赖型哮喘奠定了理论基础。研究表明, 在证候学演变过程中, 治疗组疗后阴虚火旺患者较对照组明显减少, 说明三步序贯法第一步方知柏地黄丸和金水六君煎能够滋阴降火, 清化痰热, 显著改善了 SDA 患者撤减激素前的阴虚火旺, 痰热内蕴证候。

AQLQ 是目前国际流行的哮喘生活质量问卷调查表, 1992 年由 Juniper 等^[6]提出, 从现代医学模式即生物-心理-社会医学模式角度, 通过积分及其变化来评估哮喘患者生活质量的改善。目前认为, 仅依靠肺功能对哮喘进行评价和界定, 具有一定的片面性。心理情绪、环境因素等亦对哮喘的控制具有一定的影响, 且部分慢性哮喘经治疗后, 哮喘症状的改善可能比肺功能的改善更直接、更明显。因此, 应根据患者的临床症状和体征、肺功能、生活质量等指标全面综合地评价哮喘的控制、预后及药物的疗效。本试验结果表明, 三步序贯法能够有效撤减 SDA 患者口服激素用量、减少支气管舒张剂使用频率, 改善肺通气功能, 提高生活质量。在哮喘症状、活动受限和情感功能 3 个方面, 治疗组均明显优于对照组。在环境刺激方面, 两组治疗前后及组间比较差异均无统计学意义, 推测其原因可能缘于观察时间较短, 三步序贯法不足以降低 SDA 患者对外界烟雾、灰尘及刺激性气体等的气道高反应性。本试验由于条件所限, 在 SDA 患者阴虚火旺、阴阳两虚和肾阳亏虚证候之间未曾进行对照疗效观察, 有待进一步研究。

参考文献

[1] 崔红生, 武维屏, 任传云, 等. 激素依赖型哮喘撤减激素过程中的证候学变化及其治疗特点. 中医杂志, 2005, 46(5): 371~373.

[2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132~138.

[3] Nelson HS, Busse WW, Bennett P, et al. Fluticasone propionate powder: Oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(2): 267~275.

[4] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分. 1997, 14~15.

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 60~66.

[6] Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of questionnaire for use in clinical trials. Thorax, 1992, 47(2): 76~83.

(收稿日期: 2007-08-15; 修回日期: 2008-06-24)

[编辑: 叶晨]