

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.13.010

三伏贴联合西药治疗妊娠期支气管哮喘慢性持续期 50 例临床观察

田福玲, 李 旗, 赵 岩*, 崔建美, 马树祥, 王洪彬, 李雪青

(河北联合大学中医学院, 河北省唐山市建设路 57 号, 063000)

摘要 目的 观察三伏贴治疗妊娠期支气管哮喘(妊娠哮喘)慢性持续期患者的临床疗效及可能作用机制。方法 将 100 例妊娠哮喘慢性持续期患者随机分为对照组和治疗组各 50 例。对照组给予布地奈德气雾剂吸入治疗, 每次 256 μg , 每天 1 次, 共 30 天。治疗组在对照组的基础上给予三伏贴治疗, 于头伏、二伏、三伏的第 1 天各治疗 1 次, 末次贴敷 10 天后观察两组患者临床疗效、症状和体征缓解时间, 检测两组患者治疗前后肺功能、血清降钙素(PCT)、25-羟维生素 D_3 、血清 C 反应蛋白(CRP)水平及唾液中免疫球蛋白 A(SIgA)、褪黑素和皮质醇水平。结果 治疗后两组患者血清 PCT、CRP 水平较治疗前降低, 25-羟维生素 D_3 、SIgA、褪黑素和皮质醇水平提高, 肺功能改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 PCT 和 CRP 较对照组明显降低, 25-羟维生素 D_3 、SIgA、褪黑素和皮质醇水平、肺功能明显提高($P < 0.05$)。治疗组喘息、咳嗽、肺部哮鸣音、胸膈满闷缓解时间明显短于对照组($P < 0.05$)。治疗组临床疗效总有效率 91.49%, 对照组为 75.00%, 治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。结论 三伏贴可能通过降低血清 PCT、CRP 水平, 提高血清 25-羟维生素 D_3 和唾液中 SIgA、褪黑素和皮质醇水平使妊娠哮喘慢性持续期患者临床症状得到有效控制。

关键词 妊娠期支气管哮喘; 三伏贴; 肺功能; 降钙素; C 反应蛋白

妊娠期支气管哮喘(妊娠哮喘)对妇女和胎儿均有不良影响, 是目前医学界面临的一大难题^[1-2]。临床研究证实, 三伏贴在妊娠哮喘的治疗上可取得较好疗效^[3]。我们通过对妊娠哮喘在慢性持续期的三伏贴治疗, 观察其临床疗效, 并通过观察与哮喘程度密切相关的血清降钙素(PCT)、25-羟维生素 D_3 [25-(OH) D_3]、C 反应蛋白(CRP)及唾液中的免疫球蛋白 A(SIgA)、褪黑素和皮质醇水平的变化, 探究三伏贴在防治妊娠哮喘慢性持续期的可能作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)》^[4]中支气管哮喘慢性持续

期诊断标准制定。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 21 ~ 38 岁; 妊娠 6 个月内; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

患有恶性肿瘤类, 精神类, 心脏、肝脏、肾脏等机体重要器官严重器质性病变者; 近 6 个月内接受过免疫调节或激素治疗者。

1.4 剔除标准

未按试验方案规定治疗; 治疗中应用试验方案规定以外药物或方法。

1.5 脱落标准

发生严重不良事件; 出现并发症不宜继续接受试验; 自行退出或未完成整个疗程而影响疗效判断者。

1.6 一般资料

收集 2011 年 5 月至 2014 年 5 月河北联合大学附属医院门诊和住院的妊娠哮喘慢性持续期患者

基金项目: 国家自然科学基金(81303046)

* 通讯作者: liqi19801211@163.com, 15133969378

100 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组年龄 21 ~ 38 岁,平均 (27.69 ± 6.53) 岁;病程 1 个月 ~ 20 年,平均 (10.01 ± 9.42) 年;病情程度^[4]:轻度 26 例,中度 24 例,重度 0 例。对照组年龄 21 ~ 38 岁,平均 (28.12 ± 7.09) 岁;病程 1 个月 ~ 20 年,平均 (9.11 ± 8.97) 年;病情程度:轻度 25 例,中度 25 例,重度 0 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:给予布地奈德气雾剂(国药准字 J20090079,阿斯利康制药有限公司)吸入治疗,每次 256 μ g,每天 1 次。嘱患者避免接触过敏原,注意休息,防寒保暖,做适量运动,同时保持良好情绪。共治疗 30 天。

治疗组:在对照组治疗的基础上采用三伏贴治疗,将白芥子、蜜麻黄、生姜(按照 3 : 1 : 1 比例调制)研成粉末,过筛,与蜂蜜调成糊状,取药 4 g,装入 2 cm × 2 cm 无纺布小布袋,再将其固定于防过敏胶带制成贴剂,约 4 cm × 5 cm 大小。敷贴穴位:天突、大椎、肺俞(双侧)、脾俞(双侧)、肾俞(双侧)、定喘(双侧)、足三里(双侧)。敷贴 5 ~ 6 h,以局部皮肤有轻微灼热感、充血潮红或细小水泡为宜。敷贴时间:头伏、二伏、三伏的第 1 天。注意事项:敷贴期间避风寒;敷贴 0.5 h 后局部若出现发热、痒等现象属正常,若出现皮肤过敏反应应立即中止治疗;取下三伏贴后如果出现小水泡一般不作处理,若水泡破裂应保持局部清洁,可敷红霉素眼膏治疗;治疗期间应饮食清淡,忌刺激性食物。末次贴敷 10 天后观察疗效。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 血清 PCT、25-(OH) D₃、CRP 水平测定

治疗前后两组患者空腹采集静脉血 5 ml,凝固后以 3000 r/min 离心 10 min,取上清液,放置 -70℃ 冰箱中保存,严格按照试剂测定盒说明书操作。PCT 试剂盒购自研域(上海)化学试剂有限公司,批号:81349812;CRP 试剂盒购自北京西美杰科技有限公司,批号:221130628;25-(OH) D₃ 试剂盒购自上海百蕊生物科技有限公司,批号:139324。

2.2.2 唾液 SIgA、褪黑素和皮质醇水平测定 治疗前后两组患者于空腹时漱口 5 min 后,用一次性注射器收吸底部唾液 5 ~ 8 ml,以 2000 r/min 离心

5 min,取上清液,放置 -20℃ 冰箱中保存,严格按照试剂测定盒说明书操作。SIgA 试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司,批号:1389641;皮质醇试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司,批号:13546351;褪黑素试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,批号:2311063841。

2.2.3 肺功能检测 治疗前后检测两组患者肺功能包括一秒用力呼气容积(FEV₁)、峰值呼气流速(PEF)、一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)。

2.2.4 患者症状和体征缓解时间 治疗后观察两组患者首次出现喘息、咳嗽、肺部哮鸣音、胸膈满闷临床症状及体征的缓解时间。

2.2.5 安全性指标 包括两组患者治疗前后血、尿、便常规及治疗过程其他不良反应。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定。临床控制:哮喘症状完全缓解,即使偶有轻度发作,不需用药即可缓解;显效:哮喘发作较治疗前明显减轻,喘憋症状消失或明显减轻,呼吸平稳,肺部哮鸣音消失或明显减轻;有效:哮喘症状有所减轻,喘憋减轻,肺部哮鸣音减少;无效:临床症状改善轻微或无改善。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理分析,计量资料均以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用卡方检验。

3 结果

治疗组 50 例,治疗过程脱落 2 例、剔除 1 例,最终完成 47 例。对照组 50 例,治疗过程脱落 1 例、剔除 1 例,最终完成 48 例。

3.1 两组患者临床症状及体征缓解时间比较

表 1 示,治疗组喘息、咳嗽、肺部哮鸣音、胸膈满闷缓解时间均明显短于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组妊娠哮喘慢性持续期患者临床症状及体征缓解时间比较(天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	喘息	咳嗽	肺部哮鸣音	胸膈满闷
治疗组	47	2.73 ± 0.34*	3.02 ± 0.93*	3.94 ± 0.81*	4.37 ± 0.80*
对照组	48	4.42 ± 0.70	4.71 ± 1.30	5.83 ± 1.22	6.53 ± 1.20

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后血清 PCT、25-(OH) D₃、CRP 水平比较

表 2 示,治疗后两组患者血清 PCT、CRP 水平

表 2 两组妊娠哮喘慢性持续期患者治疗前后血清 PCT、25-(OH) D₃ 和 CRP 与唾液中 SIgA、褪黑素和皮质醇水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PCT (ng/ml)	25-(OH) D ₃ (ng/ml)	CRP (mg/L)	SIgA (g/L)	褪黑素 (μg/L)	皮质醇 (μg/L)
治疗组	治疗前	50	3.24 ± 0.78	14.67 ± 3.85	49.88 ± 20.38	168.26 ± 25.40	10.16 ± 0.85	4.61 ± 0.54
	治疗后	47	0.20 ± 0.11 ^{*△}	20.36 ± 7.81 ^{*△}	7.34 ± 5.66 ^{*△}	306.12 ± 37.71 ^{*△}	20.38 ± 2.45 ^{*△}	9.17 ± 0.62 ^{*△}
对照组	治疗前	50	3.13 ± 0.82	14.97 ± 3.72	53.11 ± 21.74	162.77 ± 26.40	9.82 ± 1.09	4.72 ± 0.48
	治疗后	48	0.86 ± 0.21 [*]	16.58 ± 3.85 [*]	12.22 ± 3.65 [*]	257.54 ± 23.49 [*]	13.13 ± 3.40 [*]	6.15 ± 0.30 [*]

注: PCT, 降钙素; 25-(OH) D₃, 25-羟维生素 D₃; CRP, C 反应蛋白; SIgA, 免疫球蛋白 A; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组妊娠哮喘慢性持续期患者治疗前后 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ (L)	PEF (L/S)	FEV ₁ /FVC (%)
治疗组	治疗前	50	63.73 ± 5.78	64.22 ± 6.34	71.09 ± 4.50
	治疗后	47	77.46 ± 9.13 ^{*△}	79.27 ± 6.52 ^{*△}	83.37 ± 8.31 ^{*△}
对照组	治疗前	50	62.41 ± 6.29	64.14 ± 5.98	68.23 ± 6.24
	治疗后	48	69.83 ± 5.32 [*]	71.96 ± 3.72 [*]	71.99 ± 4.10 [*]

注: FEV₁, 一秒用力呼气容积; PEF, 峰值呼气流速; FEV₁/FVC, 一秒用力呼气容积/用力肺活量; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

较治疗前降低, 25-(OH) D₃ 升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 PCT 和 CRP 较对照组明显降低, 25-(OH) D₃ 明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后唾液中 SIgA、褪黑素和皮质醇水平比较

表 2 示, 治疗后两组患者 SIgA、褪黑素和皮质醇水平较本组治疗前提高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 SIgA、褪黑素和皮质醇水平比较, 治疗组均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后肺功能比较

表 3 示, 治疗后两组患者 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 与治疗前比较均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC 比较, 治疗组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者临床疗效比较

治疗组 47 例中临床控制 5 例占 10.64%, 显效 24 例占 51.06%, 有效 14 例占 29.79%, 无效 4 例占 8.51%, 临床疗效总有效率 91.49%; 对照组 48 例中分别为 3 例占 6.25%、21 例占 43.75%、12 例占 25.00%、12 例占 25.00% 及 75.00%。两组临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.6 两组患者安全性指标观察

两组患者治疗前后血、尿、便常规检测未见异常。治疗过程治疗组 1 例出现心悸、腹泻, 另 1 例

出现腹泻、轻微头痛, 不良反应发生率为 4.25%; 对照组共发生 5 例, 其中心悸 2 例, 轻微神经症状 3 例, 不良反应发生率为 10.42%。以上均未经治疗症状消失。治疗组不良反应发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 讨论

三伏贴防治哮喘在临床上已被广泛的认可和运用, 其治疗方法充分体现了中医学冬病夏治、治未病、天人相应的原则^[8]。三伏天为一年中阳气最盛之时, 人体内阳气得天相助, 有助于贴敷之药与经络共同作用达到扶正祛邪、化痰止咳的目的。所选药物中白芥子辛温入肺, 通行经络、发汗散寒、温中利气、豁痰, 痰在胁下及皮里膜外者, 非此不行。麻黄发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿, 发汗解表和利水消肿力强, 多用于风寒表实证, 治疗胸闷喘咳、风水浮肿、风湿痹痛、阴疽、痰核等病症; 蜜麻黄性温偏润, 辛散发汗作用缓和, 增强了润肺止咳之功, 以宣肺平喘止咳力胜, 多用于表证已解的气喘咳嗽; 生姜辛、微温, 归肺、脾、胃经, 功效发汗解表、温中止呕、温肺止咳。三药合用可温肺止咳、化痰开窍、止咳平喘。所选穴位中天突、大椎、肺俞、定喘能清热宣肺, 止咳平喘; 脾俞、肾俞、足三里能调和气血, 通经疏络, 扶正培元, 纳气平喘。

现代研究表明, PCT、CRP 水平升高与细菌感染关系密切^[7-8], 而哮喘发作是多种组织细胞和炎性细胞参与的过程, 因此妊娠哮喘慢性持续期患者的 PCT、CRP 明显高于正常水平。哮喘患者

25-(OH) D₃ 水平缺乏的具体机制目前尚不明确,但维生素 D 在体内发挥免疫调节作用,可抑制与哮喘免疫机制密切相关的 Th1 分化需要的细胞因子及抗原特异性的 T 细胞增生和细胞因子的生成^[1]。松果体褪黑素和皮质醇的关系是极其复杂的,两者在哮喘发病过程中不仅起着抗炎、抗氧化作用,而且还调节哮喘发病机制的多种 Th2/Th1 细胞因子昼夜节律性的释放^[2]。SIgA 是外分泌液中的一种主要抗体,能阻止细菌和病毒黏附在黏膜表面,排除已穿透上皮细胞层的感染因子,其分泌量的增加能够有效保护呼吸道黏膜,阻止炎症蔓延。

本研究中两组患者治疗后的临床症状及体征与治疗前相比均有不同程度的缓解;治疗后的血清 PCT、25-(OH) D₃、CRP 及唾液中 SIgA、褪黑素、皮质醇水平均较治疗前改善;治疗后疗效比较治疗组有效率高于对照组,提示三伏贴联合西药治疗能降低 PCT、CRP 水平,提高血清 25-(OH) D₃ 及唾液中的 SIgA、褪黑素和皮质醇含量,使妊娠哮喘得到有效控制。

参考文献

[1] Louik C, Schatz M, Hwenandez-Diaz S, et al. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment [J]. Ann Allergy

Asthma Immunol, 2010, 105(2): 110-117.

[2] Cleary BJ, Butt H, Strawbridge JD, et al. Medication use in early pregnancy—prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19(4): 408-417.

[3] 沈世英, 张光友. 三伏贴治疗支气管哮喘的临床疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(7): 1243-1244.

[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(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 132-138.

[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: 60-66.

[6] 安玉珍. 150 例患者应用冬病夏治三伏贴的护理 [J]. 贵州医药, 2014, 38(4): 383-384.

[7] 龙威, 唐建国, 谢娟, 等. 血清降钙素原测定在支气管哮喘急性发作治疗中的应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(9): 927-930.

[8] 吴少卿, 文道林, 曹文平. 血清降钙素原和 C-反应蛋白在细菌感染性疾病诊断中的意义 [J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(4): 66-68.

[9] 陈玉雯, 吴少娇. 哮喘儿童血清 25 羟维生素 D 检测及肺功能相关因素分析 [J]. 海南医学, 2011, 22(5): 17-18.

[10] 余传霖, 叶天星, 陆德源, 等. 现代医学免疫学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 135.

Dog-days Paste Combined with Western Medicine in Treatment of Pregnancies with Bronchial Asthma during Chronic and Continuous Period: A Fifty Cases Observation

TIAN Fuling, Li Qi, ZHAO Yan, CUI Jianmei, MA Shuxiang, WANG Hongbin, LI Xueqing
(Traditional Chinese Medicine College, Hebei United University, Tangshan, Hebei Province, 063000)

ABSTRACT Objective To observe clinical curative effect and possible mechanism of Dog-days Paste treated pregnancies with chronic and continuous bronchial asthma (pregnancy asthma). **Methods** One hundred pregnancies with chronic and continuous asthma were randomly divided into control group and treatment group, with 50 cases in each group. The control group was given budesonide aerosol inhalation therapy, 256 μg each time, once a day, a total of 30 days. The treatment group was given Dog-days Paste therapy on the basis of the control group, once a day that the first day in each period of the hot season. After the last applied 10 days, observed clinical efficacy, signs and symptoms remission time of both groups and detected pulmonary function, serum calcitonin (PCT), 25-hydroxyl vitamin D₃ [25-(OH) D₃], serum c-reactive protein (CRP) levels and saliva immunoglobulin A (SIgA), melatonin and cortisol levels before and after treatment. **Results** After treatment, serum PCT and CRP levels decreased, 25-(OH) D₃, SIgA, melatonin and cortisol levels increased and pulmonary function improved in both groups. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum PCT and CRP of the treatment group were significantly lower than the control group, 25-(OH) D₃, SIgA, melatonin and cortisol levels and pulmonary function improved significantly ($P < 0.05$). Remission time of wheezing, cough, pulmonary wheezing and choking sensation in chest and diaphragm in the treatment group, were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). Total effective rate in the treatment group was 91.49% and that of the control group was 75.00%. The treatment group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dog-days Paste may effectively control clinical symptoms of pregnancies with chronic and continuous asthma by lowering serum PCT and CRP levels; also increasing the serum 25-(OH) D₃; saliva SIgA; melatonin and cortisol levels.

Keywords pregnancy asthma; Dog-days Paste; pulmonary function; calcitonin; C-reactive protein

(收稿日期: 2015-01-21; 修回日期: 2015-02-15)

编辑: 叶 晨