

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.18.014

加味定喘散联合西药治疗支气管哮喘 50 例临床观察

朱金凤^{1,*}, 吴 坚², 姚祖培², 郑晓丹², 唐艳芬², 田 华², 洪玲玲², 侯海慧², 李 靖²

(1. 南京中医药大学研究生院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号, 210023; 2. 南通市中医院)

摘要 目的 观察加味定喘散联合舒利迭治疗支气管哮喘的临床疗效及可能作用机制。方法 将 100 例支气管哮喘患者随机分成治疗组和对照组各 50 例, 两组均吸入舒利迭 50/250 μg , 每 12 h 1 次, 治疗组同时予加味定喘散口服, 每日 1 剂, 两组疗程均为 3 个月。比较两组患者治疗前及治疗后 1、3 个月哮喘控制测试 (ACT 评分)、肺功能 [包括第 1 秒用力呼气容积的变异率 (FEV1 变异率) 和第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比 (FEV1%)]、血清白细胞介素 4 (IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 的变化, 判定临床疗效。结果 治疗组临床疗效总有效率为 96.00%, 对照组为 84.00%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 1、3 个月 ACT 评分均较本组治疗前升高, FEV1 变异率、TNF- α 、IL-4 降低, FEV1% 升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗后 3 个月与治疗后 1 个月比较各指标改善更明显 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 1、3 个月与对照组同时间比较 ACT 评分升高, FEV1 变异率、TNF- α 、IL-4 降低, FEV1% 升高 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 1、3 个月血 IFN- γ 较治疗前升高 ($P < 0.05$)。结论 加味定喘散联合舒利迭吸入能持续改善哮喘患者症状、肺功能, 抗炎性介质, 调节免疫, 疗效优于单用舒利迭治疗。

关键词 支气管哮喘; 加味定喘散; 肺功能; 炎症因子

支气管哮喘 (简称哮喘) 是呼吸科常见病、难治病, 且近 10 年发病率、死亡率呈上升趋势^[1]。国医大师朱良春应用肺络亏虚、痰瘀毒阻络理论, 采用扶正通络法治疗支气管哮喘方面积累了丰富的经验^[2]。加味定喘散是我们根据扶正通络的原则制定的经验方, 应用于临床治疗支气管哮喘, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会哮喘组制定的《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)》^[3]: 1) 反复发作性喘息、胸闷、呼吸困难或咳嗽, 多与接触冷空气、变应原、病毒性上呼吸道感染、物理化学性刺激及运动等有关; 2) 发作时在两肺可闻及散在或弥漫性的以呼气相为主的哮鸣音, 呼气相延长; 3) 以上症状可自行缓解或经治疗缓解; 4) 排除其他疾病所引起的喘息、胸闷、呼吸困难或咳嗽; 5) 临床表现不典型者 (如无喘息或体征), 则应至少具备以下 1 项试验阳性: a. 支气管激发试

验或运动试验阳性; b. 支气管扩张试验阳性 [1 秒用力呼气容积 (FEV1) 增加 15% 以上, 且 FEV1 增加绝对值 200 ml 以上]; c. 最大呼气流量 (PEF) 日内变异率或昼夜波动率 $\geq 20\%$ 。符合以上 1) 至 4) 条或 4)、5) 条标准者, 可诊断为支气管哮喘。支气管哮喘慢性持续期是指在相当长的时间内每周均不同程度和 (或) 不同频度地出现喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[4] 中哮喘虚喘及缓解期肺肾两虚证标准。主症: 哮喘反复发作, 咳痰无力, 自汗, 易感冒, 腰酸腿软, 不耐劳累, 舌淡苔薄白, 脉细弱或沉细。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄 18 ~ 65 岁; 无明确过敏史; 无长期吸烟史; 3 个月内无手术、外伤病史; 治疗前 1 个月内未使用过糖皮质激素及免疫调节剂; 24 h 内未用过抗组胺、茶碱、白三烯受体阻断剂和 β_2 受体激动剂类药物; 能坚持及配合治疗。

1.3 排除标准

妊娠和哺乳期妇女; 合并其他慢性胸肺、心血管、肝、肾及脑、血液系统等严重原发性疾病者和

* 通讯作者: 136605631@qq.com, 13584722036

精神病患者;合并急性呼吸系统感染、结核病患者或免疫系统疾病者;治疗前 2 周内肺部感染者;1 个月内参加过其他药物临床试验的患者。

1.4 一般资料

收集 2013 年 7 月至 2014 年 5 月在南通市中医院门诊就诊的支气管哮喘患者 100 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组中男 23 例,女 27 例;年龄 18~63 岁,平均 (31.00 ± 2.63) 岁;病程 3~9 年,平均 (4.41 ± 1.56) 年;病情分级^[4]:1 级 10 例,2 级 17 例,3 级 14 例,4 级 9 例。对照组中男 23 例,女 27 例;年龄 19~65 岁,平均 (33.16 ± 2.09) 岁;病程 2~10 年,平均 (4.63 ± 1.22) 年;病情分级:1 级 9 例,2 级 18 例,3 级 15 例,4 级 8 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予吸入舒利迭(沙美特罗氟替卡松吸入剂,50/250 μg ,葛兰素史克公司,批号 R631167)1 吸,每 12 h 1 次。

治疗组在对照组治疗的基础上予加味定喘散,处方:红参 6 g,紫河车 6 g,蛤蚧 10 g,麦冬 10 g,北沙参 10 g,紫菀 10 g,橘红 10 g,法半夏 10 g,地龙 10 g,五味子 10 g,诃子 10 g,蜂房 10 g,江阴天江药业生产免煎颗粒剂,批号:201403105。阳虚明显加补骨脂、淫羊藿各 10 g;治疗中如遇哮喘急性发作,兼有痰湿蕴肺证另加用苏子 10 g、薏苡仁 30 g;兼有痰热蕴肺证加用鱼腥草 30 g、白花蛇舌草 30 g、金荞麦 30 g。每日 1 剂,分两次冲服。

两组患者急性发作严重时给予多索茶碱注射液 300 mg(每支 100 mg,黑龙江福和星制药集团股份有限公司,批号:20140602)静脉滴注,每日 1 次;孟鲁斯特咀嚼片 10 mg(每片 10 mg,鲁南贝特制药有限公司,批号:46140519),每日 1 次,口服;异丙托溴铵沙丁胺醇气雾剂 2.5 ml(勃林格殷格翰药业有限公司,批号:4984007)雾化,每日 1 或 2 次。

两组疗程均为 3 个月。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 肺功能 分别于治疗前及治疗后 1、3 个月采用德国 JAEGER 肺功能仪测定第 1 秒用力呼气容积的变异率(FEV1 变异率)和第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)。

2.2.2 细胞因子 分别于治疗前及治疗后 1、3 个月采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素 4(IL-4,试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司,批号 70-E-EK104)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α ,试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司,批号 70-E-EK182)、 γ 干扰素(IFN- γ ,试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司,批号 CHE0017-096)水平。

2.2.3 临床症状评分 参照文献[1]中哮喘控制测试(ACT 评分)标准:1)以下每项 1 分:1 个月内所有时间因哮喘影响日常活动;每天不止一次喘息症状;每周 4 次或更多夜喘症状;每天 3 次以上使用急救药物;自觉没有控制。2)以下每项 2 分:1 个月内大多时间因哮喘影响日常活动;每天 1 次喘息症状;每周夜喘 2 或 3 次;每天 1 或 2 次需要用急救药物;自觉控制很差。3)以下每项 3 分:1 个月内有些时候因哮喘影响日常活动;喘息每周发作 3~6 次;夜喘每周 1 次;需要用急救药物每周 2 或 3 次;自觉有所控制。4)以下每项 4 分:1 个月内很多时候因哮喘影响日常活动;喘息每周发作 1 或 2 次;每月夜喘 1 或 2 次;需要用急救药物每周 1 次或更少;自觉控制很好。5)以下每项 5 分:1 个月内没有因喘息影响日常活动;完全没有喘息症状;没有夜间喘息发作;不需要使用急救药物;不影响日常活动;自觉完全控制。分别于治疗前及治疗后 1、3 个月各评价 1 次。

2.3 疗效判定标准

参照《哮喘病诊断及疗效评定标准》^[4]制定。临床控制:原为频繁发作,经服药 2 个月后,3~6 个月未复发者,且服药后化验指标明显好转者。显效:服药 2 个月后,3~6 个月内发作次数减少 2/3,再发作病情程度减轻 2 度以上者,且服药后理化指标好转者。有效:服药 2 个月后发作次数减少 1/3,再发作病情程度减轻 1 度以上者,且服药后理化指标稍有好转或无变化者。无效:服药后不足有效标准者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计学软件。计数资料用卡方检验;计量资料组间比较和同组治疗前后比较用 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 50 例,临床控制 24 例(48.00%),显效 17 例(34.00%),有效 7 例(14.00%),无效

2 例 (4.00%), 显效率 82.00%, 总有效率 96.00%; 对照组 50 例, 临床控制 13 例 (26.00%), 显效 13 例 (26.00%), 有效 16 例 (32.00%), 无效 8 例 (16.00%), 显效率 52.00%, 总有效率 84.00%。治疗组显效率及总有效率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较

表 1 示, 两组治疗后 1、3 个月 ACT 评分均较本组治疗前升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗后 3 个月与本组治疗后 1 个月比较亦明显升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 1、3 个月 ACT 评分均高于同时间对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后肺功能比较

表 1 示, 两组治疗后 1、3 个月 FEV1 变异率降低、FEV1% 升高, 与本组治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗后 3 个月与本组治疗后 1 个月比较改善明显 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 1、3 个月与同期对照组比较 FEV1 变异率降低、FEV1% 升高 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后血清相关细胞因子比较

表 1 示, 两组治疗后 1、3 个月血 TNF- α 、IL-4 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗后 3 个月与本组治疗后 1 个月比较降低明显 ($P < 0.05$); 治疗组较对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 1、3 个月血 IFN- γ 较治疗前升高 ($P < 0.05$); 而对照组治疗前后无明显变化 ($P > 0.05$); 两组治疗后同时间比较治疗组 IFN- γ 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。

4 讨论

依据《支气管哮喘防治指南》^[1], 西医治疗支气管哮喘以抗气道慢性炎症、吸入表面皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂及白三烯受体调节剂或缓释茶碱为主, 但仍有很多哮喘患者控制不良。中医学

认为本病的发生常因患者先天不足、肾中阴阳亏虚、伏痰存留、痰瘀互结、痹阻气机而致哮喘发作, 且不易缓解, 故补益肺脾肾、涤痰祛瘀是治疗哮喘反复发作的重点^[2]。

国医大师朱良春认为, 哮喘反复发作、迁延难愈与肺络亏虚、痰瘀毒阻滞肺络有关^[3]。宗气、肺气是肺中络气之源。肺脾肾亏虚, 宗气生成不足, 气血运行缓慢; 同时水津代谢失常, 痰饮瘀血内生, 且互为影响, 积久蕴毒; 或外感、毒邪侵袭肺络及肺络本身的病变, 均致肺络痰瘀、气滞、毒凝, 恶性循环, 咳痰喘丛生, 久治不愈。因此, 哮喘肺络病的病理主要为络虚、痰、瘀、毒阻滞, 痰瘀毒阻络是表象, 正气不足、肺络亏虚是根本。治疗哮喘需注意化痰活血解毒、扶正通络。加味定喘散在常规生脉散、北沙参益气养阴基础上加用紫河车、蛤蚧血肉有情之品, 补肾益精、益气温阳, 结合橘红、紫菀、半夏、地龙、蜂房、诃子化痰解毒、活血通络, 敛肺定喘, 标本兼治。虫类药物既能祛邪通络, 又具有一定增强体质作用^[4]。

哮喘的气道慢性非特异性炎症由多种免疫细胞和细胞因子参与其发病过程。较多研究表明, Th1/Th2 细胞的比例失衡是哮喘发病的核心环节^[5], 而 IL-4 和 IFN- γ 是维持 Th1/Th2 细胞比例的关键分子^[6-10]。哮喘时 IFN- γ 减少, 抑制作用减弱, 使 IgE 大量产生^[11]。TNF- α 是由肺、支气管中激活的单核-巨噬细胞、肥大细胞、T 细胞等首先产生、释放, 从多个环节参与气道炎症, 是哮喘发病一重要启动因子^[12]。

现代医学角度, 哮喘持续存在的气道慢性炎症, 可能为中医痰、瘀、毒病机的现代医学解释。炎性细胞浸润、呼吸道分泌物增多是为“有形之痰”; 参与发病的免疫细胞、细胞因子等可理解为中医之“无形之痰”“毒邪”。中医认为痰、瘀、毒的产生责之于气虚失于运化, 与现代医学的哮喘

表 1 两组支气管哮喘患者临床症状评分、肺功能及血清相关细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ACT 评分 (分)	FEV1 变异率 (%)	FEV1% (%)	TNF- α (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)
治疗组	治疗前	50	8.51 $\pm$ 1.23	35.92 $\pm$ 2.14	49.84 $\pm$ 2.02	138.51 $\pm$ 8.62	146.33 $\pm$ 8.13	32.07 $\pm$ 2.04
	治疗后 1 个月	50	16.13 $\pm$ 0.12 ^{*▲}	20.83 $\pm$ 1.21 ^{*▲}	77.31 $\pm$ 2.40 ^{*▲}	71.02 $\pm$ 4.78 ^{*▲}	95.37 $\pm$ 4.05 ^{*▲}	49.91 $\pm$ 3.13 ^{*▲}
	治疗后 3 个月	50	22.14 $\pm$ 0.26 ^{**▲}	11.71 $\pm$ 1.05 ^{**▲}	95.73 $\pm$ 3.05 ^{**▲}	34.23 $\pm$ 3.35 ^{**▲}	69.32 $\pm$ 3.23 ^{**▲}	48.95 $\pm$ 2.60 ^{*▲}
对照组	治疗前	50	8.49 $\pm$ 1.25	35.76 $\pm$ 2.13	50.29 $\pm$ 2.11	137.16 $\pm$ 8.33	147.58 $\pm$ 8.17	32.09 $\pm$ 4.13
	治疗后 1 个月	50	12.39 $\pm$ 0.12 [*]	27.80 $\pm$ 1.18 [*]	64.21 $\pm$ 2.23 [*]	102.23 $\pm$ 4.75 [*]	120.98 $\pm$ 4.16 [*]	31.86 $\pm$ 4.02
	治疗后 3 个月	50	18.36 $\pm$ 0.11 ^{**△}	18.92 $\pm$ 1.16 ^{**△}	80.52 $\pm$ 3.22 ^{**△}	59.54 $\pm$ 3.52 ^{**△}	89.99 $\pm$ 3.14 ^{**△}	30.31 $\pm$ 3.82

注: ACT, 哮喘控制测试; FEV1, 1 秒用力呼气容积; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IL-4, 白细胞介素 4; IFN- γ , γ 干扰素; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与本组治疗后 1 个月比较, $\Delta P < 0.05$; 与对照组治疗后同时间比较, $\Delta P < 0.05$

患者免疫功能失调,对炎性细胞、细胞因子等抑制作用减弱,有相通之处。持续的气道炎症致气道重塑、微循环障碍等可用中医“久病入络、痰瘀毒互结”阐述^[13-14]。

本研究结果显示,加味定喘散口服联合舒利迭吸入,能持续改善哮喘患者症状、肺功能,抗炎性介质,且能调节免疫,从而有效防治哮喘。

参考文献

- [1] 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, 2008, 31(3): 177-185.
- [2] 朱良春. 朱良春医集 [M]. 长沙: 中南大学出版社, 2006: 149-152.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 5-6.
- [4] 中华全国中医学会内科学会. 哮喘病诊断及疗效评定标准 [J]. 中国医药学报, 1988, 8(8): 67.
- [5] 欧阳忠兴, 柯新桥. 中医呼吸病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 481-482.
- [6] 朱金凤. 朱良春治疗肺系难治病的理论和经验述要 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(1): 59-60.
- [7] 陈其华. 虫类药在小儿哮喘病中的运用 [J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(7): 47-48.
- [8] 张宏美, 邱晨, 赖映君. 发作期哮喘患者 T 细胞亚群的变化及其与肺功能的关系 [J]. 昆明医学院学报, 2004, 25(1): 63-66.
- [9] 胡洪慧, 王凤山, 凌沛学. 白细胞介素-4 的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(10): 721-725.
- [10] 杜圣家, 陈向伟, 李元珍. 白细胞介素-4 及免疫球蛋白 E 在外源性支气管哮喘中的作用 [J]. 山西临床医药, 2002, 11(3): 189-190.
- [11] 黄艳, 陈吉泉, 修清玉. 腹腔注射干扰素对哮喘小鼠肺组织 GATA-3 及气道炎症的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(10): 1152-1156.
- [12] 李刚. 哮喘病人血清 TNF- α 、IL-4、IgE 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(20): 57-58.
- [13] 朱金凤, 施品英. 从痰瘀论治支气管哮喘的理论与实践 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(1): 85-86.
- [14] 李海燕, 顾超, 张谊, 等. 浅谈支气管哮喘与络病理论 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(3): 529-530.

Clinical Observation on Modified *Dingchuan San* (定喘散) Combined with Western Medicine for 50 Cases of Bronchial Asthma

ZHU Jinfeng^{1,2}, WU Jian², YAO Zupei², ZHENG Xiaodan², TANG Yanfen², TIAN Hua², HONG Lingling², HOU Haihui², LI Jing²

(1. Graduate School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu Province, 210023; 2. Nantong Hospital of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effect and possible mechanism of modified *Dingchuan San* (定喘散) combined with Seretide in the treatment of bronchial asthma. **Methods** Totally 100 patients with bronchial asthma were randomly divided into a treatment group and a control group, with 50 cases in each group. Both groups were given inhaled Seretide 50/250 μ g, once every 12 h. At the same time the treatment group was added with modified *Dingchuan San*, 1 dose per day. Course of treatment of both groups are three months. Changes in asthma control test (ACT score), lung function [including the aberration rate of forced expiratory volume in the first second (FEV1 aberration rate) and the percentage account for predicated value of forced expiratory volume in the first second (FEV1%)], serum levels of interleukin4 (IL-4), tumor necrosis factor α (TNF- α), and γ interferon (IFN- γ) in both groups in the first and third month before and after treatment were compared to determine clinical effects.

Results Total effective rate of clinical effects was 96.00% in the treatment group, and 84.00% in the control group. The treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). ACT scores in both groups in the first and third month after treatment were higher than that of the corresponding group before treatment, and FEV1 aberration rate, level of TNF- α and IL-4 decreased, and FEV1% increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Every index in both groups in the third month after treatment improved more significantly than that in the first month after treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group in the first and third months after treatment, ACT score at the same time increased, but FEV1 aberration rate, TNF- α and IL-4 decreased, and FEV1% increased in the treatment group ($P < 0.05$). The INF- γ levels in the treatment group in the first and third month after treatment were higher than that before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified *Dingchuan San* combined with inhalation of Seretide may continuously improve symptoms and pulmonary function of patients with asthma, and could anti-inflammatory medium and regulate immune. The curative effect of modified *Dingchuan San* combined with Seretide is superior to only use Seretide.

Keywords bronchial asthma; modified *Dingchuan San* (定喘散); pulmonary function; inflammatory factor

(收稿日期: 2015-01-23; 修回日期: 2015-03-13)

编辑: 叶 晨