

三子养亲汤联合激素对哮喘患者尿白三烯 E₄ 水平的影响

魏 小 林

(北京市第二医院康复科,北京市西城区油坊胡同 36 号,100031)

通讯方式:relinlin523@163.com, (010)66061122 转 8341

[摘要] 目的 观察三子养亲汤联合激素治疗轻中度哮喘的临床疗效及其机制。方法 将 60 例哮喘患者随机分为对照组及治疗组各 30 例。对照组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂,每日 2 次;治疗组在对照组基础上口服三子养亲汤,每日 3 次,两组疗程均 12 周。观察治疗后两组患者病情控制情况,进行中医症状分级量化评分,并检测两组患者肺功能、尿 LTE₄ 的变化。结果 对照组病情控制率 86.7%,治疗组控制率 100%,治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前后比较,两组一秒钟用力呼气容积 (FEV₁) 及 FEV₁ 占预计值百分比均提高 ($P < 0.05$);治疗后比较,FEV₁ 及 FEV₁ 占预计值百分比治疗组均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组中医症状积分均较治疗前明显减少 ($P < 0.05$),且治疗组症状的改善明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后尿 LTE₄ 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$),治疗后组间尿 LTE₄ 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 三子养亲汤联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗轻中度哮喘的疗效优于单纯使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂,患者尿 LTE₄ 的水平减少可能是三子养亲汤治疗哮喘有效的机制之一。

[关键词] 三子养亲汤;白三烯;哮喘;激素;肺功能

Effect of Sanzi Yangqin Decoction Combined with Hormone on the Level of Urinary Leukotriene E₄ in Patients with Asthma

WEI Xiaolin

(The Second Hospital of Beijing, Beijing 100031)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect and mechanism of Sanzi Yangqin Decoction (Three-Seed Filial Devotion Decoction) combined with hormone on mild to moderate asthma. **Methods** Sixty cases of asthma were randomized into treatment group and control group, with 30 in each. The control group was inhaled Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation twice daily, and Sanzi Yangqin Decoction was added in the treatment group three times daily. The treatment course lasted for 12 weeks. The disease control situation, grading quantitative score of TCM symptom, lung function and leukotriene E₄ (LTE₄) were observed before and after treatment. **Results** The disease control rate in the control group and treatment group was 86.7% and 100% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). One second forced expiratory volume (FEV₁) and FEV₁% predicted increased significantly in both groups after treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). The grading quantitative scores of TCM symptoms and levels of LTE₄ were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sanzi Yangqin Decoction combined with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation is more effective for mild to moderate asthma than simply using Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for Inhalation. The reduction of LTE₄ may be one of the possible mechanisms of treating asthma.

Keywords Sanzi Yangqin Decoction; leukotriene; asthma; hormone; lung function

哮喘是临床的常见病,其致病机理复杂。现代医学已确认白三烯 (leukotriene, LTs) 作为一种重要的促炎性介质,直接参与哮喘气道炎症、气道高反应性、平滑肌痉挛和气道重塑,并且与其他细胞因子等炎性介质相互影响构成哮喘的病理生理基础^[1-2]。临床常用的 LTs 受体调节剂有扎鲁司特、普鲁司特、孟鲁司特等,但由于这类药物价格昂贵,限制了其在临床的广泛应用。笔者应用三子养亲汤治疗哮喘取得了较好的临床疗效,但其具体机理尚不明确,本研究旨在评价三子养亲汤联合激素治疗

哮喘的疗效,观察其对患者尿白三烯 E₄ (LTE₄) 水平的影响。

1 资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照文献^[3-8]制定:①反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽,多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关;②发作时在双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长;③上述症状可经治疗缓解或自行缓解;④症状不典型者(如无明显喘息或

体征)应至少具备以下 1 项试验阳性:支气管激发试验或运动试验阳性;支气管舒张试验阳性[一秒用力呼气容积(FEV₁)增加 15%以上,且 FEV₁ 增加绝对值>200ml];最大呼气流量(PEF)日内变异率或昼夜波动率≥20%;⑤除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。

中医诊断标准参照文献[9-11]制定:①发作时喉中哮鸣有声,呼吸困难,甚则张口抬肩,不能平卧,或口唇指甲紫绀;②呈反复发作性,常因气候突变、饮食不当、情志失调、劳累等因素诱发,发作前多有鼻痒、喷嚏、咳嗽、胸闷等先兆;③有过敏史或家族史;④嗜酸性粒细胞可增高;⑤两肺可闻及哮鸣音或伴湿啰音;⑥胸部 X 线检查一般无特殊改变,久病可见肺气肿征。

1.2 纳入标准

符合中西医诊断标准;年龄 18~65 岁;急性发作,病情分级属轻、中度;自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠或哺乳期妇女;对本药物过敏者;合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重疾病者;精神病患者;合并肺原性心脏病、呼吸衰竭的患者。

1.4 一般资料

收集 2010 年 6 月至 2011 年 12 月北京市第二医院康复科哮喘患者 60 例,采用抽签方式随机分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组男 18 例,女 12 例;年龄 34~62 岁,平均年龄(49.6±4.3)岁;病程 2~10 年,平均病程(12.3±3.3)年;轻度患者 16 例,中度患者 14 例。治疗组男 16 例,女 14 例;年龄 34~60 岁,平均年龄(48.8±4.7)岁;病程 3~11 年,平均病程(13.5±2.5)年;轻度患者 14 例,中度患者 16 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:吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂(160μg/4.5μg/吸,60 吸,阿斯利康制药有限公司,批号 NE3180),每日吸入 2 次,每次 1 吸,疗程 12 周。治疗组:在对照组治疗基础上加用三子养亲汤,处方:紫苏子 9g,白芥子 9g,莱菔子 9g,由四川省中药材公司提供,经我院中药房煎煮,煎为 300ml 药液,每日 1 剂,分 3 次服用,每次 100ml,疗程 12 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 控制状态评价标准^[7-8] ①完全控制:无(2 次或 2 次以下/周)日间症状;无日间活动(包括运

动)受限;无夜间症状或因哮喘憋醒;无(2 次或 2 次以下/周)需缓解剂/急救治疗;肺功能(FEV₁ 或 PEF)正常或者接近正常;无哮喘急性加重。②部分控制:任意一周符合以下任一标准:日间症状 2 次以上/周;任意一次活动受限;任意一次夜间症状/夜间觉醒;需缓解剂/急救治疗 2 次以上/周;肺功能(FEV₁ 或 PEF)<80%预计值或个人的最佳值;哮喘急性加重 1 次或以上/年。③未控制:任意一周内出现部分控制哮喘的 3 种或 3 种以上特征;任意一周内出现 1 次以上恶化。

2.2.2 中医症状分级量化积分^[9] ①喘息:正常:

无(0 分);1 度:喘息偶有发作,程度轻,不影响睡眠及活动(2 分);2 度:喘息发作较频繁,但不影响睡眠,动则喘息明显(4 分);3 度:喘息明显,影响睡眠及活动(6 分)。②哮鸣音:正常:无(0 分);1 度:偶闻,或在咳嗽、深快呼吸后出现(2 分);2 度:两肺散在哮鸣音(4 分);3 度:两肺满布哮鸣音(6 分)。③胸膈满闷:正常:无(0 分);1 度:偶有发作,程度轻,不影响休息或活动(2 分);2 度:感觉较频繁,但不影响睡眠(4 分);3 度:感觉明显,影响睡眠或活动(6 分)。④咯痰:正常:无(0 分);1 度:少量,昼夜咯痰 10~50ml,或夜间及清晨咯痰 5~25ml(2 分);2 度:有痰,昼夜咯痰 51~100ml,或夜间及清晨咯痰 26~50ml(4 分);3 度:量多,昼夜咯痰 100ml 以上,或夜间及清晨咯痰 50ml 以上(6 分)。⑤咳嗽:正常:无(0 分);1 度:白天间断咳嗽,不影响正常生活和工作(1 分);2 度:昼夜时有咳嗽,但不影响睡眠(2 分);3 度:昼夜咳嗽频繁或阵咳,影响休息和睡眠(3 分)。

2.2.3 肺功能测定 肺通气功能测试环境温度 25℃。所有患者均于上午 8—11 时用药前和首次检测±2h 内测定,2h 前停止剧烈活动。主要检测指标为 FEV₁ 及 FEV₁ 占预计值百分比。

2.2.4 尿 LTE₄ 水平测定 试剂由美国 Cayman 公司提供,仪器为 JapanBIORA 生产的酶标仪 Model550。分别于治疗开始和结束时收集尿液标本 20~30ml,离心防腐后置于-70℃保存,用酶联吸附免疫法测定尿 LTE₄ 浓度。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 14.0 统计软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用 t 检验。

表 1 两组患者治疗前后中医症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	喘息	咯痰	胸膈满闷	哮鸣音	咳嗽
对照组	治疗前	30	3.40±1.35	4.20±1.14	3.60±0.84	3.60±0.84	0.90±0.57
	治疗后	30	1.20±1.03*	1.60±1.26*	1.00±1.05*	1.00±1.05*	0.40±0.52*
治疗组	治疗前	30	3.37±1.19	4.17±1.23	3.71±1.32	3.53±1.12	0.92±0.51
	治疗后	30	0.45±0.97*△	0.81±0.27*△	0.33±1.05*△	0.32±1.05*△	0.11±0.55*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3 结果

3.1 两组患者病情控制情况

对照组完全控制 24 例,部分控制 2 例,未控制 4 例,控制率 86.7%;治疗组完全控制 28 例,部分控制 2 例,未控制 0 例,控制率 100%。两组比较治疗组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 1 示,治疗前两组中医症状积分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组中医症状积分均较前明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组症状改善明显优于对照组($P<0.05$)。

3.3 两组患者肺功能指标比较

表 2 示,治疗前后比较,两组 FEV₁ 及 FEV₁ 占预计值百分比均明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后组间比较,FEV₁ 及 FEV₁ 占预计值百分比治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 FEV₁ 及 FEV₁ 占预计值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ (L)	FEV ₁ 占预计值(%)
对照组	治疗前	30	2.01±0.82	71.10±6.05
	治疗后	30	2.32±1.11*	76.12±9.23*
治疗组	治疗前	30	2.14±0.92	72.32±8.16
	治疗后	30	2.74±1.01*△	81.95±7.02*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3.4 两组患者治疗前后尿 LTE₄ 水平比较

对照组治疗前尿 LTE₄ 为(1162±97)pg/ml,治疗后(1048±43)pg/ml,两者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗前尿 LTE₄ 为(1157±93)pg/ml,治疗后(592±37)pg/ml,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后组间尿 LTE₄ 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

三子养亲汤是治疗哮喘的经典方。方中白芥子温肺化痰,利气散结;紫苏子降气化痰,止咳平喘;莱菔子消食导滞,下气祛痰。支气管哮喘病因“外有非时之感,内有痰气壅塞”,基本病机为“痰气搏结,肺

失宣降”^[12]。用加味三子养亲汤治疗哮喘取得显著疗效,患者症状及肺功能均改善明显^[13]。

现代医学已确认减少 LTs 的生成或拮抗 LTs 为治疗哮喘的重要方法,而 LTE₄ 作为 LTs 稳定的终末产物,它标志着全身 LTs 的释放,尿 LTE₄ 以占体内 CysLTs 含量的 4%~7% 的比例相对恒定排泄,根据尿液中的 LTE₄ 含量可推测 LTs 在体内合成增加^[14-16]。尿液中的 LTE₄ 水平可以作为评价哮喘患者体内 LTs 水平的一种指标,且尿液检查取材方便,无创伤,结果准确^[17-19]。故本研究选用尿 LTE₄ 作为指标,观察两组治疗前后的变化,作为评价治疗效果的客观依据。

本研究结果显示,应用三子养亲汤配合吸入性激素治疗轻中度哮喘,可以明显减轻患者症状,有效改善患者肺功能。对照组治疗前后尿 LTE₄ 无明显变化($P>0.05$),说明布地奈德福莫特罗粉吸入剂对降低 LTs 水平的作用不明显,而治疗组治疗后尿 LTE₄ 水平明显降低($P<0.05$),提示三子养亲汤可降低体内 LTs 水平,这可能是三子养亲汤治疗哮喘有效的机制之一。综上所述,三子养亲汤联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗轻中度哮喘优于单纯使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂,降低体内 LTs 水平可能是三子养亲汤治疗哮喘有效的机制之一。

参考文献

- [1] 黄丽萍,方凤. 白三烯与支气管哮喘[J]. 国外医学呼吸系统分册,2005,25(9):672-676.
- [2] Obase Y, Shimoda T, Tomari SY, et al. Effects of pranlukast on chemical mediators in induced sputum on provocation tests in atopic and aspirin-intolerant [J]. Chest, 2002,121(1): 143-150.
- [3] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J,2008,31(1):143-178.
- [4] Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries [J]. Respir Med, 2006,100(1):140-147.

- [5] Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond [J]. Allergy, 2007, 62(2):102-112.
- [6] Koshak EA. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: evolution from severity to control [J]. Ann Thorac Med, 2007, 2(2):45-46.
- [7] 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]. 中华哮喘杂志(电子版), 2008, 2(1):3-13.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3):177-185.
- [9] 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, 2002:60-65.
- [10] 张玉芳, 刘建博. 支气管哮喘中医病因病机和辨证分型研究近况[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(2):192-194.
- [11] 杨洋, 王志英. 支气管哮喘的中医治疗进展[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(1):71-73.
- [12] 梁彩丽. 三子养亲汤加味治疗支气管哮喘 40 例疗效观察[J]. 中外健康文摘·医药月刊, 2007, 4(10):178-179.
- [13] 郭鑫. 加味三子养亲汤治疗支气管哮喘 45 例[J]. 中国民间疗法, 2007, 15(5):32-33.
- [14] Muraki M, Imbe S, Santo H, et al. Effects of a cysteinyl leukotriene dual 1/2 receptor antagonist on antigen-induced airway hypersensitivity and airway inflammation in a guinea pig asthma model [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2011, 155(Suppl 1):90-95.
- [15] Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy [J]. N Engl J Med, 2011, 364(18):1695-1707.
- [16] Kotani H, Kishi R, Mouri A, et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma [J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(1):112-116.
- [17] Ono E, Taniguchi M, Higashi N, et al. Increase in salivary cysteinyl-leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma [J]. Allergol Int, 2011, 60(1):37-43.
- [18] 孙铁英, 郭岩斐, 张洪胜. 白三烯在运动性哮喘中作用的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(1):54-56.
- [19] Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E, et al. Leukotriene E₄ in urine in patients with asthma and COPD—the effect of smoking habit [J]. Respir Med, 2007, 101(4):826-832.

(收稿日期:2012-04-27;修回日期:2012-06-08)

[编辑:邓媛]

(上接第 1811 页)

于中医学理论体系之上的,同样在整体观念和辨证论治思想指引下存在的。阴阳五行学说是中医神志病学理论体系建立的理论基础,尤其是基于五行学说,中医学脑—脏腑—神志构成了一个紧密相关的整体,依赖于这一有机整体,中医学对于神志病的病因病机认识、症状、证候描述、诊治法则制定、方药应用等各个方面都具备一套独具特色的理论认识,相对于现代精神医学和心理学来说,这一体系所蕴含的观念、思想、理论、方法都体现出它的先进性、全面性和安全性。构建中医神志病学理论体系,总体的、初步的设想如下。

首先,基于中医脏神相关理论及脏腑交互影响理论,构建中医神志病发生机制及病理机转体系。其次,基于中医七情(五志、五神)网络学说构建中医神志病心理发生机制体系。再次,基于神脏相关理论和中医自身内外、身心整体观念,总结中医神志病诊断、辨证、治则理论体系。最后,基于传统中医理论特点,总结中医神志病临证方药理论基础,包括常

见神志疾病治疗方剂的法义分析、药性理论分析。

总之,只有基于传统中医的观念和理论全面系统构建起中医神志病理论体系,才能真正发挥其对中医神志病临床诊疗的指导意义,才能有效吸纳、整合数千年中医积累的治疗神志病的经验及方药,才能真正发扬中医药学在神志病认识和治疗领域的特色和优势。

参考文献

- [1] 杨振宁. 中医藏象神志学说的心理学意义辨析[D]. 济南: 山东师范大学, 2009:35.
- [2] 刘鹏妹. 张仲景治疗神志病条文探析[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(4):118-119.
- [3] 乔明琦. 情志概念与可能的定义[J]. 山东中医药大学学报, 1997, 21(4):258-260.
- [4] 陈宝君, 包祖晓, 李黎, 等. 五脏藏神理论及其对神志病诊治的意义[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(8):1777-1778.

(收稿日期:2012-04-24;修回日期:2012-06-04)

[编辑:黄健]