“养阴祛风止咳方”治疗咳嗽变异型哮喘 32例临床研究

孙航成¹ 苏克雷¹ 张业清¹ 肖庆龄¹ 刘茜²

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏南京 210028; 2. 南京中医药大学第三临床医学院, 江苏南京 210023)

摘要 目的: 观察中药养阴祛风止咳方治疗咳嗽变异型哮喘的临床疗效与安全性。方法: 选取64例患者采用随机数字表法分为2组, 每组32例。对照组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂吸入治疗, 治疗组给予养阴祛风止咳方治疗。2组疗程均为4周, 观察比较2组患者治疗前后临床疗效、中医症状积分、肺功能[第1秒用力呼气量占预计值百分比(FEV1% pred)、1秒用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC)]、血清嗜酸性粒细胞(Eos)计数的变化情况及不良反应状况。结果: 治疗组总有效率90.63%, 明显高于对照组的81.25% ($P < 0.05$)。治疗1周后, 2组患者的咳嗽、咽痒、咳痰症状积分均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$); 治疗组患者的气急、鼻塞症状积分较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 且显著低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗4周后, 2组患者的咳嗽、咽痒、咳痰、气急、鼻塞症状积分均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 且治疗组患者的气急、鼻塞症状积分显著低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 2组患者的肺功能FEV1% pred、FEV1/FVC及血清Eos计数均较治疗前显著改善 ($P < 0.01$), 且治疗组明显优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗期间, 治疗组未见明显不良反应, 对照组有2例出现轻微不良反应。结论: 养阴祛风止咳方治疗咳嗽变异型哮喘疗效显著, 可显著改善患者的临床症状、肺功能及血清Eos计数, 明显优于常规西药布地奈德福莫特罗粉吸入剂, 且安全性良好。

关键词 咳嗽变异型哮喘; 养阴祛风止咳方; 肺阴亏虚; 验方; 肺功能; 嗜酸性粒细胞计数

中图分类号 R562.250.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2020) 02-0036-04

基金项目 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(17QGSC008); 第二批江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目; 江苏省中西医结合医院医院制剂研发项目(YNZJ905)

咳嗽变异型哮喘(cough variant asthma, CVA)是以刺激性干咳为主要或唯一的表现, 不伴有喘息、气促等症状, 通常被认为是典型哮喘的一种特殊类型, 也是临床上引起慢性咳嗽最常见的疾病之一^[1-2]。现代医学多采用吸入皮质类固醇或 β_2 受体激动剂、抗组胺等药物口服治疗CVA, 短期疗效尚可, 长期使用副作用较大, 且停药后易反复^[3]。中医学根据CVA的临床表现, 将其归属于“咳嗽病”范畴。多数医家普遍认为CVA致病因素主要为风邪, 病变部位在肺, 故又称CVA为“风咳”, 从祛风止咳论治多可取得一定疗效^[4-5]。江苏省中西医结合医院朱启勇教授为第五批、第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 临证40余载, 学验俱丰。朱教授认为, 肺为娇脏, 喜润恶燥, 咳嗽日久容易耗气伤阴, 即便未进入慢性咳嗽时窗期, 也容易耗伤肺阴, 临证喜用养阴祛风止咳法治疗CVA, 获效颇丰^[6]。基于前期临床实践基础, 本研究拟以临床症状、肺功能指标及血清

嗜酸性粒细胞(Eos)计数等指标为疗效载体, 进一步评价朱教授验方——养阴祛风止咳方治疗CVA的临床疗效与安全性, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均为2014年1月至2015年12月期间在江苏省中西医结合医院呼吸科门诊就诊的患者, 共64例, 按随机数字表法分为治疗组32例和对照组32例。治疗组男17例, 女15例; 年龄18~65岁, 平均年龄(34.19±11.09)岁; 病程2~14月, 平均病程(7.25±3.73)月。对照组男16例, 女16例; 年龄18~65岁, 平均年龄(33.84±11.43)岁; 病程2~14月, 平均病程(6.91±2.70)月。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 咳嗽时间>2月, 持续或反复发作, 痰少或无痰, 多伴有咽痒, 遇刺激性气味加重, 以夜间或清晨咳嗽为甚; 呼气峰值流速

(peak expiratory flow rate, PEFr) 日间变异率>20%, 或支气管舒张试验 (bronchial diastolic test, BDT) 阳性, 或支气管激发试验 (bronchial provocation test, BPT) 阳性; 使用支气管舒张剂和 (或) 糖皮质激素治疗有效; 排除其他原因诱发的慢性咳嗽。^[1]

1.2.2 中医辨证标准 辨证属风盛挛急、肺阴亏虚 (阴虚风咳) 证。主症: 咳嗽阵作, 无痰或少痰。次症: ①咽痒, 遇冷空气、刺激性气味等诱发或加重; ②咳嗽时可伴有咯痰; ③气急、胸闷; ④鼻塞、鼻痒, 流涕、打喷嚏等。舌脉: 舌红, 少苔, 脉细数。凡具备主症及≥2项次症, 同时参考舌脉即可诊断。^[7]

1.3 纳入标准 年龄在18~65岁之间, 性别不限; 符合CVA的西医诊断标准; 中医辨证属于阴虚风咳证; 所有患者均自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 其他原因引起的慢性咳嗽者, 如上气道咳嗽综合征、鼻后滴综合征、慢性咽炎、胃食管反流性咳嗽等; 有肺结构病变及严重肺系疾病者, 如慢性支气管炎、支气管扩张、肺癌、肺结核、呼吸衰竭等; 合并严重心脑血管、血液系统疾病以及肝肾功能不全者; 妊娠期和 (或) 哺乳期妇女; 对已知药物过敏者; 依从性较差, 不能配合完成方案者及佛教徒拒绝使用虫类药物者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (信必可都保, 瑞典阿斯利康制药有限公司生产, 规格: 160 μg: 4.5 μg/吸×60吸), 每次1吸, 每日2次。

2.2 治疗组 给予复方中药养阴祛风止咳方口服。方药组成: 南沙参12 g, 北沙参12 g, 天冬12 g, 麦冬12 g, 青果10 g, 木蝴蝶3 g, 诃子10 g, 乌梅10 g, 防风10 g, 蝉蜕6 g, 地龙10 g, 炙甘草6 g。中药饮片统一由江苏省中西医结合医院煎药室代煎, 每日1剂, 每剂煎为2袋, 200 mL/袋, 分早、晚2次温服。

2组均以4周为1个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医症状积分 参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]和《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9], 将主症咳嗽按无、轻、中、重度, 分别记0、3、6、9分; 将次症咽痒、咳痰按无、轻、中、重度, 分别记0、2、4、6分; 将次症气急、鼻塞按无、轻、中、重度, 分别记0、1、2、3分。

3.1.2 肺功能指标 采用肺功能仪测定2组患者治疗前后第1秒

用力呼气量占预计值百分比 (FEV1% pred) 及1秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV1/FVC) 水平。

3.1.3 血清Eos计数 治疗前后检测2组患者血清Eos。附参考值: 正常绝对值为 (0.05~0.5) × 10⁹/L, 超过 0.5 × 10⁹/L为升高。

3.1.4 安全性评价 对2组患者治疗前后进行血常规、肝功能、肾功能及心电图 (12导) 等理化检查, 及时记录出现的不良反应。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定。临床控制: 咳嗽、咯痰等临床症状及体征完全消失, 证候积分降低率≥95%; 显效: 咳嗽、咯痰等临床症状及体征明显减轻, 70%≤证候积分降低率<95%; 有效: 咳嗽、咯痰等临床症状及体征均有好转, 30%≤证候积分降低率<70%; 无效: 咳嗽、咯痰等临床症状及体征无改善或加重, 证候积分降低率<30%。附: 证候积分降低率=(治疗前证候总积分-治疗后证候总积分)/治疗前证候总积分×100%。

3.3 统计学方法 本研究数据采用SPSS 22.0软件进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用t检验, 计数资料采用χ²检验, 等级资料采用秩和检验, 以P<0.05为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组临床疗效比较 治疗组32例, 临床控制10例, 显效9例, 有效10例, 无效3例, 总有效率90.63%; 对照组32例, 临床控制5例, 显效6例, 有效15例, 无效6例, 总有效率81.25%。2组总有效率比较具有显著性差异 (P<0.05), 说明治疗组临床疗效显著优于对照组。

3.4.2 2组中医症状积分比较 治疗1周后, 2组患者的咳嗽、咽痒、咳痰症状积分均较治疗前明显下降 (P均<0.01); 治疗组患者的气急、鼻塞症状积分较治疗前明显下降 (P<0.01), 且显著低于对照组 (P<0.01)。治疗4周后, 2组患者的咳嗽、咽痒、咳痰、气急、鼻塞症状积分均较治疗前显著下降 (P均<0.01), 且治疗组患者的气急、鼻塞症状积分显著低于对照组 (P<0.01)。详见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: 分

组别	例数	时间	中医症状积分				
			咳嗽	咽痒	咳痰	气急	鼻塞
治疗组	32	治疗前	7.31±1.51	5.12±1.13	0.78±0.97	1.97±0.54	0.91±0.69
		治疗1周	4.41±1.52*	3.56±1.32*	0.22±0.61*	1.34±0.60 ^Δ	0.25±0.44 ^Δ
		治疗4周	1.88±1.98*	1.88±1.90*	0±0*	0.53±0.67 ^Δ	0±0 ^Δ
对照组	32	治疗前	7.03±1.45	4.31±1.03	0.63±0.94	2.03±0.65	0.75±0.67
		治疗1周	4.03±1.45*	3.56±0.98*	0.19±0.59*	1.94±0.50	0.84±0.68
		治疗4周	1.88±1.83*	2.50±1.61*	0.06±0.35*	1.41±0.71*	0.25±0.44*

注: 与本组治疗前比较, *P<0.01; 与对照组治疗后比较, ΔP<0.01。

3.4.3 2组肺功能比较 治疗后,2组患者的FEV1% pred、FEV1/FVC均较治疗前显著改善(P 均 <0.01),且治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。详见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后肺功能指标比较 单位: %

组别	例数	时间	FEV1% pred	FEV1/FVC
治疗组	32	治疗前	70.5±3.4	71.3±3.7
		治疗后	79.9±4.3 [△]	81.3±4.3 [△]
对照组	32	治疗前	71.4±4.0	72.5±4.1
		治疗后	76.5±3.3 [*]	75.5±3.1 [*]

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

3.4.4 2组血清Eos计数比较 治疗后,2组患者血清Eos计数均较治疗前显著改善(P 均 <0.01),且治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。详见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后血清Eos计数比较($\bar{x}\pm s$) 单位: $10^9/L$

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	32	0.68±0.16	0.43±0.11 [△]
对照组	32	0.69±0.20	0.50±0.15 [*]

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

3.5 2组安全性观察 2组患者在治疗期间血常规、肝功能、肾功能及12导心电图均未见明显异常。在用药观察期间,对照组有1人出现轻微心悸,1人出现轻微手抖,心电图未见异常,考虑与吸入 β_2 受体激动剂福莫特罗有关,未做特殊处理,嘱其继续吸入,不影响后续治疗。治疗组未见明显不良反应。

4 讨论

CVA与典型哮喘(classic asthma, CA)有着类似的病理生理学特征和嗜酸粒细胞性气道炎症机制,极易因冷空气、刺激性气味或运动诱发甚至加剧^[10]。因此,有学者将CVA视为CA的早期阶段,其原因可能是CVA长时间地损伤小气道功能和肺功能,最终引发CA发生^[11]。布地奈德/福莫特罗粉吸入剂是一种吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)和长效 β_2 -受体激动剂(long-acting β_2 agonists, LABA)的复合制剂,能有效抑制患者气道的局部免疫反应,是患者治疗期间所使用的一种有效药物^[12]。大量的临床研究显示ICS/LABA对哮喘的维持和缓解治疗有非常好的疗效^[13],《哮喘全球倡议》推荐3至4级CVA患者使用ICS/LABA控制性治疗,这一提议被各国指南接受并推荐^[14]。肺功能检测是临床上最常用的哮喘诊断与

评价控制情况的方法之一,而血清嗜酸性粒细胞亦在哮喘气道炎症中起着举足轻重的作用,因而在临床中也被用来评估哮喘的病情及对药物治疗的反映^[15-16]。因此,本研究以布地奈德/福莫特罗粉吸入剂为阳性对照药物,以观察养阴祛风止咳方对CVA患者肺功能和血清Eos的改善情况。

朱启勇教授在长期临证中积累了丰富的经验,主张辨病与辨证结合,认为CVA病位主要在肺,基本病因及病理演变为外感风邪,久咳耗伤肺阴;或饮食不节,嗜食肥甘辛辣之品,致使中焦火旺,上灼肺阴,肺失润降;或失治误治,误用辛热之药加重阴伤;或肾水不足,肺金失去滋润而致肺阴虚证。其总的病机为本虚标实,风邪袭肺为标,肺阴亏耗为本,终致肺失宣发肃降,肺气上逆故见咳嗽不止,肺阴亏耗则干咳少痰、口干。治疗上推崇以养阴清肺、祛风止咳为大法,依据中医药理论,并结合科研工作和中药现代药理研究,独创养阴祛风止咳方。方中南北沙参、天冬、麦冬养阴清肺、止咳祛痰;防风祛风解表,为“风药中润剂”,散风而无伤阴之弊;蝉蜕疏风利咽,青果、木蝴蝶清热利咽;乌梅、诃子敛肺止咳,一方面可防止防风发散太过,又可加强润肺之功;地龙清肺息风止咳,兼以平喘;炙甘草调和诸药。诸药合用,共奏养阴清肺、祛风利咽、敛肺止咳之功。同时,现代药理研究发现:南沙参、北沙参均具有镇咳祛痰,增强免疫的作用^[17-19]。天冬总皂苷具有抗炎、抑制炎症因子以镇咳、祛痰、平喘的作用^[20]。麦冬皂苷具有镇咳的作用,甚至有抗非小细胞肺癌的功能^[21]。防风多糖可通过抑制炎症因子以抗菌、抗炎,其还具有有良好的抗过敏特性,甚至能够抵抗由卵白蛋白所引起的过敏性休克^[22]。乌梅中苦杏仁苷是其发挥镇咳作用的有效成分之一^[23]。青果中所含没食子酸为清热利咽的主要成分^[24]。木蝴蝶中的黄酮类化合物具有镇咳、祛痰之功效^[25]。诃子具有抗菌作用及较强的镇咳作用,且效果强于可待因^[26]。蝉蜕具有明显抗过敏、解热等作用^[27]。地龙中的广地龙醇提物具有明显的舒张动物支气管的作用^[28]。炙甘草具有镇咳、平喘、抗炎、抗过敏及调节免疫等多种作用^[29]。综合上述现代药理研究,诸药同用,具有抗炎、抗菌、抗过敏、镇咳、祛痰等作用。基于该方采用养阴祛风止咳法治疗CVA临床疗效显著^[6],目前已申请为院内制剂而在临床广泛使用。

本研究结果表明,养阴祛风止咳方治疗CVA在改善咳嗽、咽痒、咳痰、气急、鼻塞等症状,改善肺功能及血清Eos计数方面均显著优于常规西药布地奈

德福莫特罗粉吸入剂,且安全性良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(6):407.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323.
- [3] LAI K F, PAN J Y, CHEN R C, et al. Epidemiology of cough in relation to China[J]. Cough, 2013, 9(1): 18.
- [4] 陈艳华.祛风止咳汤治疗咳嗽变异性哮喘临床研究[J].山东中医杂志,2016,35(1):31.
- [5] 陈月宁,翁小光,谢文堂.疏风通络方对咳嗽变异性哮喘患者血IL-4和IFN- γ 的影响[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(5):631.
- [6] 孙航成.朱启勇主任养阴祛风法治疗咳嗽变异性哮喘的经验介绍[J].内蒙古中医药,2016,35(1):53.
- [7] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)[J].中医杂志,2011,52(10):896.
- [8] 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,1994:25.
- [9] 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,2002:64.
- [10] LIU M X, LIU K X, ZHU N, et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment[J]. Mediators Inflamm, 2012: 403868.
- [11] 陈树煜,方泽葵,方思,等.典型哮喘与咳嗽变异性哮喘的小气道功能差异分析[J].南方医科大学学报,2017,37(3):330.
- [12] 陈卓昌,丁娟娟,钱皓瑜,等.吸入激素联合口服缓释茶碱控制中度持续哮喘的观察[J].实用医学杂志,2014,30(24):4015.
- [13] EDWARDS S J, VON MALTZAHN R, NAYA I P, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a Meta analysis of randomised controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(5): 619.
- [14] DICPINIGAITIS P V. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): 75S.
- [15] 曹渊.不同剂量布地奈德/福莫特罗联合孟鲁司特治疗成人咳嗽变异性哮喘的临床观察性研究[D].杭州:浙江大学,2018.
- [16] 陆聪,闫荟羽,柯巍,等.治疗嗜酸性粒细胞性哮喘的新型抗炎药-Benralizumab[J].实用药物与临床,2019,22(6):654.
- [17] 魏巍,吴疆,郭章华.南沙参的化学成分和药理作用研究进展[J].药物评价研究,2011,34(4):298.
- [18] 孙艳菲,张学顺.北沙参药理作用及临床应用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(3):191.
- [19] 张涛,马艳杰,王晓琴.沙参属植物化学成分与药理作用研究进展[J].北方药学,2013,10(6):74.
- [20] 宫兆燕,张君利.天冬活性化合物的提取及其药理活性研究进展[J].医学综述,2018,24(24):4938.
- [21] 彭婉,马骁,王建,等.麦冬化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2018,49(2):477.
- [22] 辛国,李鑫,黄晓巍.防风化学成分及药理作用[J].吉林中医药,2018,38(11):1323.
- [23] 张小琼,侯晓军,杨敏,等.乌梅的药理作用研究进展[J].中国药房,2016,27(25):3567.
- [24] 杜宜涵,李孟雅,李生茂,等.青果化学成分和药理作用研究概述[J].实用中医药杂志,2016,32(2):190.
- [25] 王锐,袁晓春,何媚,等.木蝴蝶的化学成分和药理作用[J].广东农业科学,2011,38(22):121.
- [26] 张媛媛,曾慧婷,袁源见,等.藏药诃子的化学成分与药理活性研究进展[J].中国药房,2018,29(14):2002.
- [27] 赵子佳,周桂荣,王玉,等.蝉蜕的化学成分及药理作用研究[J].吉林中医药,2017,37(5):491.
- [28] 黄庆,李志武,马志国,等.地龙的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(13):220.
- [29] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等.炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J].上海中医药大学学报,2015,29(3):99.

第一作者:孙航成(1971—),男,医学硕士,主任中医师,主要从事呼吸系统疾病的中医药诊治。674258016@qq.com

收稿日期:2019-06-19

编辑:傅如海

传承精华 守正创新