

阳和平喘颗粒治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠肾虚痰浊证临床观察

戴广川¹,朱慧志²,韩磊玲³,黄 晖³,汪 燕³

(1.南京市第二医院结核三科,江苏 南京 211132;2.安徽中医药大学第一附属医院呼吸内科,安徽 合肥 230031;3.安徽中医药大学研究生院,安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 观察阳和平喘颗粒对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap,ACO)肾虚痰浊证的临床疗效。**方法** 将40例ACO肾虚痰浊证患者,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组20例。对照组给予常规西医治疗,治疗组在常规西医治疗的基础上,加用阳和平喘颗粒,疗程为14 d。治疗前后分别检测两组患者血清白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)、IL-13、免疫球蛋白E(immunoglobulin E,IgE)水平,以及呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide,FeNO)水平和肺功能。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗后血清IL-2水平明显升高($P<0.05$),血清IL-13、IgE水平和FeNO水平明显降低($P<0.05$),第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second,FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity,FVC)、第1秒用力呼气量占用力肺活量百分比(forced vital capacity ratio in one second,FEV1/FVC)明显升高($P<0.05$);治疗组治疗后IL-2、FEV1、FVC、FEV1/FVC升高值和IL-13、IgE降低值明显大于对照组($P<0.05$)。**结论** 阳和平喘颗粒联合西医常规疗法治疗ACO肾虚痰浊证,可减轻炎症程度,降低气道高反应,改善患者肺功能。

[关键词]哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠;肾虚痰浊证;阳和平喘颗粒

[中图分类号]R256;R562;R563 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.06.006

支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)都是高发病率和患病率的阻塞性肺部疾病。两者有明显的差异,但随着病情的发展,可出现相似的症状。2014年,慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,GOLD)与全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)第一次明确提出哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(asthma-COPD overlap syndrome,ACOS)的概念^[1]。研究表明,所有哮喘患者中ACOS的患病率为27.1%^[2-3]。在50~90岁COPD患者中,约23%的患者可诊断为ACOS,在70~79岁中,这个值上升到52%。在2017年,GINA/GOLD又再次更新,建议使用哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(asthma-COPD overlap,ACO)代替ACOS^[4-5]。与单一的哮喘和COPD相比,ACO患者的肺功能下降更快,急性加重次数更多,医疗费用更高,生活质量更差^[6-7]。然而,在ACO的治疗上,至今仍然缺少药物方面的研究,临床上主要有吸入糖皮质激素、支气管扩张剂、氨茶碱和白三烯受体拮

抗剂等。可见ACO已经成为急需解决的又一医学课题。而中医药在治疗哮喘、COPD方面有一定的优势,随着中医学的不断发展,近年来已受到广泛关注。本研究采用随机对照的临床研究方法,观察阳和平喘颗粒对ACO肾虚痰浊证患者血清白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)、IL-13、免疫球蛋白E(immunoglobulin E,IgE)、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide,FeNO)和肺功能的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 根据2014年制定的ACO诊断标准共识^[8]。

(1)主要标准 ①COPD患者吸入支气管舒张剂后第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second,FEV1)增加15%,且 $V(FEV1)>400$ mL;②既往已确诊为哮喘。

(2)次要标准 ①COPD患者血清IgE升高;②有过敏史;③至少2次吸入支气管舒张剂后FEV1增加12%,且 $V(FEV1)>200$ mL。

在确诊COPD的基础上符合2条主要标准,或者1条主要标准和2条次要标准,则可诊断ACO。

1.1.2 中医辨证标准

(1)肾阳虚证 ①主症:腰膝酸软,畏寒肢冷。②次症:精神萎靡,动则气促,夜尿频数,下肢浮肿,

作者简介:戴广川(1988-),男,硕士,住院医师
通信作者:朱慧志(1970-),女,博士,主任医师,huxizhz7671@163.com

齿摇发脱,舌淡苔白,脉沉迟,尺脉无力。

(2)肾气虚证 ①主症:胸闷喘息,动则加重,肢体倦怠,不耐寒热,腰膝酸软。②次症:头昏耳鸣,夜尿频多,舌淡苔白,或脉沉细。

(3)痰浊证 ①主症:咳嗽,痰多色白。②次症:胸闷,喘息,口黏不喝,舌淡,苔腻,脉滑。

同时具备肾阳虚或肾气虚和痰浊证中2项主证,或主症1项,次症2项以上,即可诊断。

1.2 纳入标准 ①符合ACO的诊断标准;②符合肾虚痰浊证,或以该证型为主,同时兼有血瘀证;③年龄40~85岁;④知情同意;⑤能够清楚表达主观感受。

1.3 排除标准 ①合并有肺结核、恶性肿瘤等其他呼吸系统疾病;②合并严重肝、肾系统疾病和其他系统的严重疾病;③合并有精神异常史,不能清楚回答问题;④对该试验药物过敏。

1.4 一般资料 共收集安徽中医药大学第一附属医院2015年2月至2016年12月呼吸科门诊及病房确诊为肾虚痰浊型ACO患者40例。按随机数字表法分为治疗组 and 对照组,每组20例。治疗组男14例,女6例;年龄54~84岁,平均年龄(72.55±7.56)岁;平均病程(16.90±4.95)年。对照组男15例,女5例;年龄56~82岁,平均年龄(71.55±7.75)岁;平均病程(17.45±5.16)年。两组患者性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义[性别: $\chi^2=0.125, P=1.000$ (精确概率法);年龄: $t=0.413, P=0.682$;病程: $t=-0.344, P=0.733$],具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 给予抗感染(根据痰培养结果选择抗生素)、化痰(氨溴索静脉推注,每日2次)、解痉平喘(多索茶碱,每日1次)、改善循环(川芎嗪,每日1次)治疗。

2.1.2 治疗组 在对照组疗法的基础上加用阳和平喘颗粒(炙麻黄、巴戟天、熟地黄、五味子、葶苈子、

当归、旋覆花、桔梗按一定的比例组成,由安徽中医药大学第一附属医院制剂中心制备。批号160516)。疗程为14 d,每次1袋,每日3次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 IL-2、IL-13、IgE水平检测 观察两组患者治疗前后IL-2、IL-13、IgE水平变化情况。治疗前后(治疗第1天和第14天)分别采集患者的晨起空腹静脉血,测定血清IL-2、IL-13、IgE水平。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(试剂盒由武汉新启迪生物科技有限公司提供)测定IL-2、IL-13、IgE水平。

2.2.2 FeNO水平检测 分别于入组第1天及治疗14 d后,采用一氧化氮检测仪(无锡尚沃科技有限公司)检测所有患者FeNO水平。 $\rho(\text{FeNO}) > 27 \times 10^{-9} \mu\text{g/L}$ 为FeNO水平升高。

2.2.3 肺功能检测 分别于入组第1天及治疗14 d后,采用肺功能检测仪,检测所有患者肺功能指标,包括FEV1、最大肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC。

2.2.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件分析数据。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。对于名义分类变量,采用 χ^2 检验;同组治疗前后数据比较,正态分布或偏态分布分别采用两个独立样本t检验或Wilcoxon符号秩和检验;两组差值分布比较,采用Mann-Whitney U检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后血清IL-2、IL-13、IgE和FeNO水平比较 两组患者治疗前血清IL-2、IL-13、IgE和FeNO水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后血清IL-2水平明显升高($P < 0.05$),治疗后血清IL-13、IgE和FeNO水平均明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗前后血清IL-2、IL-13、IgE和FeNO差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后血清IL-2、IL-13、IgE和FeNO水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-2/(pg/mL)			IL-13/(pg/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	20	162.42±16.10	267.87±24.85*	105.44±28.42	276.31±42.96	174.73±18.04*	101.58±43.46
治疗	20	155.28±20.08	293.31±15.42*	138.03±24.58#	294.23±46.15	161.85±9.22*	132.38±43.86#
组别	n	IgE/(ng/mL)			FeNO/(10 ⁻⁹ μg/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	20	54.77±8.26	34.74±3.14*	20.04±7.72	74.66±57.26	45.93±31.82*	28.73±27.78
治疗	20	60.01±8.74	32.13±3.07*	27.88±9.05#	72.26±52.43	30.25±12.21*	42.02±43.83#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后肺功能比较 两组患者治疗前 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 均较同组治疗前明显改善,差异具有统

计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV ₁ /L			FVC/L			FEV ₁ /FVC		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	20	0.66±0.16	0.86±1.96*	0.20±0.09	1.37±0.28	1.49±0.28*	0.12±0.15	48.63±7.65	57.10±8.22*	8.47±4.14
治疗	20	0.65±0.21	1.06±0.22*	0.41±0.21#	1.41±0.44	1.72±0.35*	0.31±0.29#	47.06±12.56	62.33±6.60*	15.27±8.25#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

3.3 安全性指标观察 治疗期间,两组患者的心电图、肝功能、肾功能及大便常规、尿常规检测结果均未见明显异常。

4 讨论

ACO 是既具有哮喘的相关特征,又具有 COPD 相关特征的持续性气流受限。相关研究表明,ACO 的发病机制与哮喘、COPD 类似,是多种炎症细胞和炎症因子共同参与的气道炎症疾病。

IL-2 是一种主要由 Th1 细胞分泌的免疫调节因子,参与炎症反应过程,影响整个免疫应答强弱程度^[9]。IL-13 是由活化的 Th2 细胞分泌的免疫调节因子,在气道炎症发生以及发展中具有重要作用^[10]。IgE 可通过介导细胞反应从而而引起平滑肌收缩、黏液分泌增加、血管通透性增高和炎症细胞浸润,参与气道炎症形成和气道重塑过程^[11]。FeNO 可通过传导细胞内信号从而影响嗜酸性粒细胞以及 T 淋巴细胞等多种细胞参与的慢性气道炎症,且在免疫应答中起到重要的调控作用^[12]。作为一种检测气道炎症的新技术,以其无创、便捷和安全等优点,广泛应用于 COPD 和哮喘等的诊断^[13]。FeNO 体积分数与嗜酸性粒细胞水平、炎症细胞数等相关,可反映气道炎性过程^[14]。

ACO 可归属中医学“肺胀”“咳嗽”“哮病”和“喘证”范畴,临床上多以胸闷、气促、呼吸困难,甚则鼻翼煽动,不能平卧为主要特征。若一味地滋补肺肾,常会助湿化热。故在顾护肺肾的同时,要将祛痰化浊、逐瘀通络之法贯穿 ACO 治疗的始终。肺气不足为其本,痰瘀互结为其标,随着病程的不断进展,发展为肺肾两虚、虚实夹杂。由炙麻黄、巴戟天、熟地黄、五味子、葶苈子、当归、旋覆花、桔梗按一定比例组成的阳和平喘颗粒是安徽中医药大学第一附属医院的院内制剂,具有补肾纳气、宣通气机、化痰祛瘀的功效,十分符合 ACO 急性发作期的病机。前期的动物实验及临床试验表明,阳和平喘颗粒能够降低哮喘大鼠的 IL-13、IgE 等炎症指标,能够改善 COPD 肾虚痰浊证患者的肺功能,提高生活质

量^[15-17]。

本研究结果显示,阳和平喘颗粒能够降低 ACO 肾虚痰浊证患者的血清炎症因子 IL-13 和血清 IgE、FeNO 水平,升高血清炎症因子 IL-2 水平,延缓患者肺功能的下降。

参考文献:

[1] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation; asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) (updated 2015) [EB/OL]. [2018-01-10]. <http://www.ginasthma.org>.

[2] HARADA T, YAMASAKI A, FUKUSHIMA T, et al. Causes of death in patients with asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2015,18(10):595-602.

[3] SORIANO J B, DAVIS K J, COLEMAN B, et al. The proportional venn diagram of obstructive lung disease; two approximations from the United States and the United Kingdom[J]. Chest,2003,124(2):474-481.

[4] Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2017) [EB/OL]. [2018-01-10]. <http://www.ginasthma.org>.

[5] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. Respiriology, 2017,22(3):575-601.

[6] KAUPPI P, KUPIAINEN H, LINDQVIST A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life[J]. J Asthma,2011,48(3):279-285.

[7] MENEZES A M B, MONTES DE OCA M, PADILLA R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma[J]. Chest,2014,145(2):297-304.

[8] MIRAVITLLES M, SOLER-CATALUÑA J J, CALLE M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD[J]. Aten Primaria,2012,44(7):425-437.

[9] 邢琼琼,赵霞,杨睿雪,等. 固本防哮饮对哮喘缓解期小

- 鼠 T-bet、IFN- γ 和 IL-2 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(2):517-520.
- [10] KIM I Y, EUN Y H, JEONG H, et al. Clinical characteristics and outcomes of 61 patients with chronic peri-aortitis including IgG4-related and non-IgG4-related cases[J]. *Int J Rheum Dism*, 2017, 20(11): 1751-1762.
- [11] CORDEIRO D, RUDOLPHUS A, SNOEY E, et al. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2011,32:119-126.
- [12] 徐飞,董竟成. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床研究进展[J]. 中国全科医学, 2016(5): 500-506.
- [13] 郝璐,肖瑞. FeNO、IgE 在 COPD 和 ACOS 鉴别诊断中的价值分析[J]. 临床肺科杂志, 2019,24(2):280-284.
- [14] 李莉,李军. FeNO 与肺通气功能指标对哮喘-COPD 重叠综合征患者的诊断价值研究[J]. 广西医科大学学报, 2019,36(1):94-97.
- [15] 黄辉,朱慧志,刘璐,等. 阳和平喘颗粒不同阶段干预对哮喘大鼠气道黏液高分泌及血清 IL-1 水平影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019,21(2):16-19.
- [16] 桂杰,汪永忠,韩燕全,等. 阳和平喘颗粒对哮喘模型大鼠 IgE、IL-4 及 AP-1 表达的影响[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(10):1677-1680.
- [17] 张洁. 阳和平喘颗粒对 COPD 肾虚痰浊证血清炎症因子和免疫指标的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018:42.
- (收稿日期:2019-03-31;编辑:姚实林)

Clinical Effect of Yanghe Pingchuan Granule in Treatment of Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap with Kidney Deficiency and Phlegm Turbidity

DAI Guang-chuan¹, ZHU Hui-zhi², HAN Lei-ling³, HUANG Hui³, WANG Yan³

(1. Third Department of Tuberculosis, Nanjing Second Hospital, Jiangsu Nanjing 211132, China;

2. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese

Medicine, Anhui Hefei 230031, China; 3. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine,

Anhui Hefei 230012, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Yanghe Pingchuan Granule in the treatment of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) with kidney deficiency and phlegm turbidity.

Methods A total of 40 patients with ACO with kidney deficiency and phlegm turbidity were divided into treatment group and control group using a random number table, with 20 patients in each group. The patients in the control group were given routine Western medicine treatment, and those in the treatment group were given Yanghe Pingchuan Granule in addition to the treatment in the control group. The course of treatment was 14 days for both groups. Serum levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-13 (IL-13), and immunoglobulin E (IgE), fractional exhaled nitric oxide (FeNO), and pulmonary function were measured before and after treatment. **Results** After treatment, both groups had a significant increase in serum IL-2 ($P < 0.05$), significant reductions in serum IL-13, serum IgE, and FeNO ($P < 0.05$), and significant increases in forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), and FEV1/FVC ratio ($P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, the treatment group had significantly greater increases in IL-2, FEV1, FVC and FEV1/FVC ratio and significantly greater reductions in IL-13 and IgE ($P < 0.05$). **Conclusion** Yanghe Pingchuan Granule combined with routine Western medicine treatment can alleviate inflammation, reduce airway hyperresponsiveness, and improve pulmonary function in the treatment of ACO with kidney deficiency and phlegm turbidity.

[Key words] Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap; Kidney deficiency and phlegm turbidity; Yanghe Pingchuan Granule